Monitoring mikrocirkulacije i oksigenacije u intenzivnoj medicini

Vargić, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:258463

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Vargić

Monitoring mikrocirkulacije i oksigenacije u intenzivnoj medicini

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Dinka Tonkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Mentor: prof.dr.sc. Dinko Tonković

Popis oznaka i kratica

ATP – adenozin trifosfat

CaO_2 – sadržaj kisika u arterijskoj krvi

CM – cerebralna mikrodijaliza

CPP – *cerebral perfusion pressure,* moždani tlak perfuzije

CT – *computed tomography*

CVI – cerebrovaskularni inzult

CvO_2 – sadržaj kisika u venskoj krvi

CI – *cardiac index,* srčani indeks

CVP – *central venous pressure*, centralni venski tlak

DeO_2 – deoksigenacija

DO_2 – dostava kisika

Hb – hemoglobin

ICP – *intracranial pressure*, intrakranijski tlak

IDF – *incident dark field*

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

LED – *light-emitting diode*

LDF – *laser Doppler flowmetry*

LPR – omjer koncentracija laktata i piruvata

LR - Lindegaardov omjer

MAP – *mean arterial pressure*, srednji arterijski tlak

MCA – *middle cerebral artery,* srednja moždana arterija

MR – *magnetic resonance (imaging)*

NAD^+/NADH – nikotinamid adenin dinukleotid

NIRS – *near-infrared spectroscopy*

OPS – *orthogonal polarization spectral imaging*

PaO_2 – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

$PbtCO_2$ – parcijalni tlak ugljikovog dioksida u moždanom tkivu

$PbtO_2$ – parcijalni tlak kisika u moždanom tkivu

PCO_2 – parcijalni tlak ugljikovog dioksida

PI – perfuzijski indeks

$P(t\text{-}a)CO_2$ – razlika tkivnog i arterijskog parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida

$P(v\text{-}a)CO_2$ – razlika venskog i arterijskog parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida

ReO_2 – reoksigenacija

SAH – subarahnoidalna hemoragija

SaO_2 – arterijska saturacija kisikom

SpO_2 – saturacija kisikom mjerena pulsnim oksimetrom

$ScvO_2$ – centralna venska saturacija kisikom

SDF – *sidestream dark field*

$SjvO_2$ – saturacija kisikom u jugularnoj veni

SMV – srčani minutni volumen

StO_2 – tkivna saturacija kisikom

SvO_2 – miješana venska saturacija kisikom

TBI – *traumatic brain injury,* traumatska ozljeda mozga

TCD – *transcranial Doppler*, transkranijski Doppler

TDP - *thermal diffusion probe,* termalna difuzijska sonda

VO_2 – ekstrakcija, potrošnja kisika

VOT – *vascular occlusion test*, test vaskularne okluzije

Sadržaj

Sažetak ..... **VI**

Summary ..... **VII**

1. Uvod **1**

2. Fiziologija mikrocirkulacije i oksigenacije tkiva **2**

2.1. Građa i regulacija mikrocirkulacije 2

2.2. Dostava i potrošnja kisika u tkivu 2

3. Patofiziologija šoka **4**

3.1. Stadiji šoka 4

3.2. Poremećaji mikrocirkulacije i hemodinamska koherentnost 5

4. Metode monitoringa mikrocirkulacije i oksigenacije **8**

4.1. Klinička procjena periferne cirkulacije 8

4.2. Centralna i miješana venska saturacija 8

4.3. Biokemijski markeri adekvatnosti tkivne oksigenacije 9

4.3.1. Laktat 9

4.3.2. Parcijalni tlak ugljikovog dioksida u tkivu (PCO_2) 10

4.3.3. Redoks stanje NADH u mitohondrijima 11

4.4. Neinvazivno mjerenje SO_2 u tkivu 11

4.4.1. Kapilarna pulsna oksimetrija 11

4.4.2. Near-infrared spectroscopy (NIRS) 12

4.5. Direktni monitoring mikrocirkulacije 15

4.5.1. Mjerenje brzine protoka pomoću laserskog Dopplera 15

4.5.2. Video mikroskopija mikrocirkulacije 16

4.6. Monitoring moždane oksigenacije i mikrocirkulacije 18

4.6.1. Moždana perfuzija 18

4.6.2. Oksigenacija mozga 19

4.6.3. Cerebralna mikrodijaliza 20

5. Zaključak **21**

6. Zahvale **22**

7. Literatura **23**

8. Životopis **32**

Sažetak

Naslov rada: Monitoring mikrocirkulacije i oksigenacije u intenzivnoj medicini

Autor: Ana Vargić

Mikrocirkulacija je ključan dio kardiovaskularnog sustava odgovoran za dostavu kisika do stanica tkiva. Mnoga stanja poput infekcija, traume i velikih operativnih zahvata mogu ugroziti funkciju mikrocirkulacije. Disfunkcija mikrocirkulacije može dovesti do gubitka hemodinamske koherentnosti, pa monitoring makrohemodinamskih parametara nije dovoljan za procjenu tkivne perfuzije. Funkcija mikrocirkulacije može se procijeniti indirektno, na temelju tkivne oksigenacije (pulsna oksimetrija, NIRS, centralna i miješana venska saturacija kisikom) ili pak na temelju tkivne koncentracije nekih produkata metabolizma, od kojih je najvažniji laktat. Neke metode monitoringa mikrocirkulacije omogućuju direktnu vizualizaciju eritrocita u kapilarama (OPS, SDF, Cytocam-IDF) i mjerenje brzine njihovog gibanja (LDF). Na hipoksiju je naviše osjetljivo moždano tkivo, a moždana perfuzija može biti poremećena zbog velikog broja lokalnih i sistemskih uzroka. Iz tog razloga nužno je ciljano pratiti moždanu oksigenaciju i perfuziju, za što je dostupno nekoliko metoda (TCD, TDP, SjvO2, PbtO2, cerebralna mikrodijaliza). Osim za dijagnozu poremećaja mikrocirkulacije, monitoring mikrocirkulacije i oksigenacije je izrazito važan pri praćenju odgovora na terapijske postupke. Cilj liječenja kritičnih bolesnika je uspostava adekvatne oksigenacije, mikrocirkulacije i hemodinamske koherentnosti. Pri praćenju ovih varijabli prednost imaju neinvazivne metode s mogućnošću kontinuiranog monitoringa.

Ključne riječi: hemodinamska koherentnost, hipoperfuzija, šok, tkivna oksigenacija, mikrocirkulacija

Summary

Title: Microcirculation and oxygenation monitoring in critical care

Author: Ana Vargić

The microcirculation is a key compartment of cardiovascular system responsible for delivering oxygen to the tissue cells. Its function can be compromised by a wide range of conditions, such as infection, trauma, and extensive surgery. Microcirculatory dysfunction can lead to loss of hemodynamic coherence, so macrocirculatory monitoring is not sufficient for evaluation of tissue perfusion. Microcirculatory function can be monitored indirectly by evaluating tissue oxygenation (pulse oximetry, NIRS, central and mixed venous oxygen saturation), or by measuring tissue concentrations of metabolic end-products, most important being lactate. Other methods allow direct visualization of the erythrocytes inside the capillaries (OPS, SDF, Cytocam-IDF) and enable flow velocity measurement (LDF). Brain tissue is most susceptible to hypoxic injury and cerebral perfusion may be disrupted by large number of local and systemic conditions. Therefore, it is necessary to monitor brain oxygenation and perfusion, for which there are several methods (TCD, TDP, $SjvO_2$, $PbtO_2$, cerebral microdialysis) available. Microcirculation and oxygenation monitoring is of outmost importance, not only to be able to diagnose microcirculatory disorders, but also to evaluate the response to therapeutic procedures. The main goal of treatment is establishment of adequate tissue oxygenation, microcirculation, and hemodynamic coherence. Non-invasive methods that allow continuous monitoring are prefered when monitoring these variables.

Keywords: hemodynamic coherence, hypoperfusion, shock, tissue oxygenation, microcirculation

1. Uvod

Jedinice intenzivnog liječenja (JIL) skrbe o različitim životno ugroženim bolesnicima. Najčešće se radi o pacijentima sa sepsom, zatajenjem organa, traumatiziranima te pacijentima koji su podvrgnuti velikim i hitnim operativnim zahvatima. Sva ova stanja mogu dovesti do hipoperfuzije tkiva i organa, odnosno sindroma šoka. Neobično je važno prepoznati poremećaje mikrocirkulacije i oksigenacije što ranije jer u suprotnom dolazi do oštećenja endotela i glikokaliksa te šok prelazi u ireverzibilno stanje, a gubitak funkcije organa je trajan. Zbog toga je potrebno trajno nadzirati vitalne funkcije, a posebno kardiovaskularnog i respiratornog sustava. Međutim, klinička slika i rutinski makrohemodinamski parametri poput srednjeg arterijskog tlaka (MAP), centralnog venskog tlaka (CVP) i srčane frekvencije za to nisu dovoljni, a njihova optimalizacija ne znači nužno i oporavak na razini mikrocirkulacije. Budući da mikrocirkulacija ima ključnu ulogu u dostavi kisika do stanica tkiva, a time i održavanju njihove funkcije, vrlo je važno imati uvid u njezinu funkciju kod ovakvih pacijenata.

2. Fiziologija mikrocirkulacije i oksigenacije tkiva

2.1. Građa i regulacija mikrocirkulacije

Mikrocirkulacija je ključni fiziološki odjeljak kardiovaskularnog sustava odgovoran za dopremu kisika do stanica tkiva. Sastoji se od arteriola, kapilara i venula čiji je promjer manji od 100 μm. Najmanje i najvažnije među njima su kapilare (promjer < 6 μm, ukupna površina 500-700m^2) i upravo iz njih kisik pasivnom difuzijom prelazi u stanice tkiva. Stjenka im se sastoji od bazalne membrane i endotela koji je prekriven glikokaliksom. Glikokaliks je gelu sličan sloj koji odvaja stanice endotela od krvne struje, a ima važnu ulogu u vaskularnoj homeostazi.(1) Arteriole su promjera 10–15 μm i imaju mišićavu stjenku koja im omogućuje promjenu promjera. Završne arteriole (metaarteriole) samo su mjestimice obavijene glatkim mišićnim stanicama, a glatka mišićna stanica obično obavija kapilaru na mjestu gdje se odvaja od metaarteriole – prekapilarni sfinkter. Njihova glavna uloga je regulacija protoka krvi kroz kapilare. Naime, protok krvi u kapilarama nije stalan, već se odvija isprekidano zahvaljujući kontrakcijama metaarteriola i prekapilarnih sfinktera. Taj proces naziva se vazomocija, a reguliran je tkivnim potrebama za kisikom (akutna regulacija).(2)

2.2. Dostava i potrošnja kisika u tkivu

Pojam oksigenacija tkiva odnosi se na parcijalni tlak kisika mjeren na razini kapilara, intersticija ili čak unutar stanica, a daje informaciju o lokalnoj ravnoteži između dostave (DO_2) i potrošnje (VO_2) kisika.(3) Dostava i potrošnja kisika temeljni su fiziološki procesi zahvaljujući kojima stanice održavaju svoju funkciju i homeostazu. Dostava kisika može se izračunati iz formule:

$$DO_2\ (mL/min/m^2) = CI\ (L/min/m^2) \times CaO_2\ (mL/L)$$

$$= CI\ (L/min/m^2) \times [\ 1{,}34 \times Hb\ (g/L) \times SaO_2 + 0{,}2325 \times PaO_2\ (kPa)\ ],$$

gdje je CI srčani indeks (srčani minutni volumen podijeljen s površinom tijela), CaO_2 sadržaj kisika u arterijskoj krvi, Hb koncentracija hemoglobina, SaO_2 arterijska saturacija hemoglobina i PaO_2 parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi.(4) Iz ove jednadžbe vidljivo je da PaO_2 relativno malo doprinosi ukupnoj dostavi kisika. Element jednadžbe čije je praćenje najzahtjevnije je CI, tj. srčani minutni volumen (SMV). Ipak, praćenje SMV-a vrlo je važno jer je podložan naglim promjenama, što može imati negativan utjecaj na oksigenaciju tkiva.(5) VO_2 je mjera koja govori o količini kisika koja se unese u stanice tkiva i iskorištava u njihovim metaboličkim procesima. Frakcija dostavljenog kisika koju tkivo unosi naziva se ekstrakcijski omjer, a može se izračunati iz formule:

$$O_{2\ \text{ekstrakcijski omjer}} = VO_2 / DO_2.$$

VO_2 se računa iz podataka dobivenih iz uzoraka arterijske i miješane venske krvi ili analizom izdahnutog zraka. Može se izračunati iz formule:

$$VO_2 = SMV \times (CaO_2 - CvO_2),$$

gdje je CaO_2 sadržaj kisika u arterijskoj, a CvO_2 u miješanoj venskoj krvi.

Različita tkiva imaju različitu sposobnost ekstrakcije kisika iz krvi, a maksimalna sposobnost je uvijek manja od 100%. Ako se dostava kisika smanji, a tkivo je postiglo maksimalni kapacitet ekstrakcije, VO_2 postaje ovisan o DO_2. U tom slučaju u tkivu nastaje dug kisika, a metabolizam prelazi iz aerobnog u anaerobni, što za posljedicu ima pojačano stvaranje laktata. Tkiva se na takvo stanje prilagođavaju smanjujući svoj metabolizam i funkciju.(4)

3. Patofiziologija šoka

Hemodinamski šok je životno ugrožavajuće stanje uzrokovano generaliziranim poremećajem perfuzije koji rezultira smanjenom dostavom kisika u stanice i njegovim neadekvatnim iskorištavanjem, što dovodi do oštećenja tkiva.(6) Također se može definirati kao stanje u kojem stanice trebaju više kisika za svoje funkcije nego što mikrocirkulacija može priskrbiti.(1) Klinički se najčešće očituje hipotenzijom i poremećajem svijesti, a može se javiti i tahikardija, smanjena diureza, hladna, cijanotična i oznojena koža i produljeno kapilarno punjenje. Od laboratorijskih nalaza često se može vidjeti povišeni laktat u serumu kao znak anaerobnog metabolizma.(7)

Šok se može podijeliti u nekoliko skupina: hipovolemijski (krvarenje, opekline, dehidracija), kardiogeni (poremećaji ritma, gubitak kontraktilnosti miokarda zbog ishemije, traume, upale), opstruktivni (tamponada perikarda, plućna embolija, tenzijski pneumotoraks), distributivni (sepsa, anafilaksija) i ostali (neurogeni, metabolički, endokrini).(6,8)

3.1. Stadiji šoka

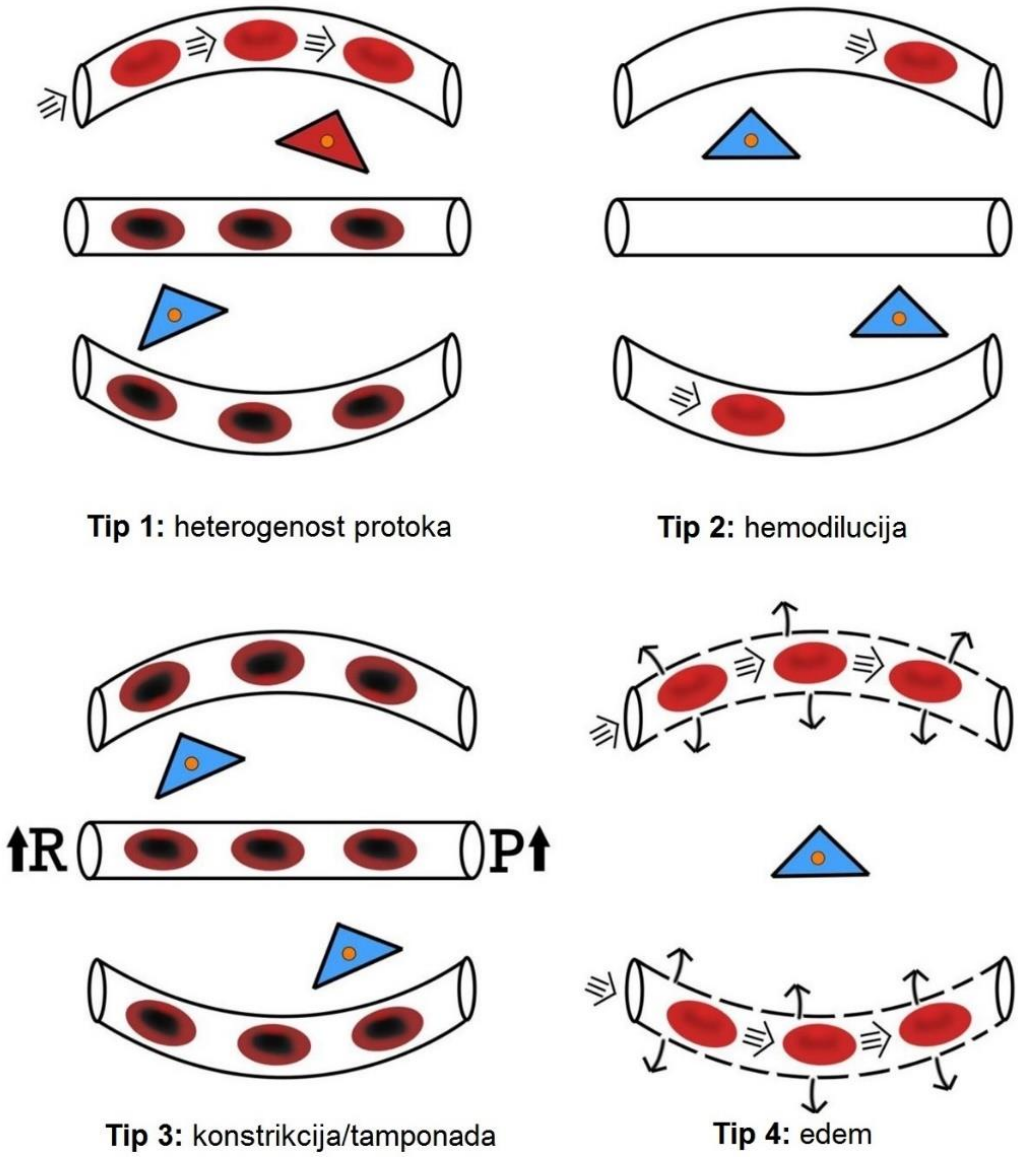
Patofiziološki se razlikuje kompenzirani i dekompenzirani stadij šoka. U kompenziranom stadiju funkcija organa ostaje očuvana zahvaljujući aktivaciji kompenzatornih mehanizama, odnosno iskorištavanjem hemodinamske pričuve. Već mala odstupanja tlaka ili volumena potiču odgovor simpatikusa, što za posljedicu ima preusmjeravanje krvotoka (centralizacija krvotoka). Zbog učinka noradrenalina i adrenalina dolazi do konstrikcije vena, što uzrokuje povećanje venskog priljeva u srce kao i udarnog volumena. Promjene se također događaju i na razini mikrocirkulacije gdje dolazi do povećanja otpora čime se smanjuje perfuzija kože, crijeva i bubrega.(8) Autoregulacija protoka nastaje putem dva mehanizma. Smanjena perfuzija podražuje endotelne receptore, što dovodi do promjene neurovaskularnog tonusa i porasta vaskularne rezistencije kako bi se održala perfuzija. Dodatni učinak imaju produkti metabolizma poput CO_2 i vodikovi ioni koji dovode do vazodilatacije i pojačane perfuzije. (9)

Ukoliko se liječenje ne započne na vrijeme, razvija se dekompenzirani stadij šoka. Glavnu patogenetsku ulogu u razvoju dekompenziranog šoka ima disfunkcija mikrocirkulacije koja se može podijeliti u tri stadija.(8) U prvom stadiju, koji je sastavni dio odgovora mikrocirkulacije na smanjenu perfuziju u kompenziranom stadiju, dolazi do vazokonstrikcije prekapilarnih i postkapilarnih sfinktera. Ovo za posljedicu ima preusmjerenje krvotoka, a također dolazi i do pomaka tekućine iz intersticija u cirkulaciju. Protok se odvija kroz preferentne puteve, a to su oni najkraći i s najmanjim otporom. U slučaju septičkog ili anafilaktičkog šoka, zbog oslobađanja vazodilatacijskih posrednika, umjesto vazokonstrikcije dolazi do vazodilatacije. Zbog ubrzanog protoka i porasta SMV potaknutih odgovorom simpatikusa, ovaj stadij se još naziva i hiperkinetički. U drugom stadiju dolazi do nakupljanja produkata anaerobnog metabolizma, što uzrokuje relaksaciju prekapilarnog sfinktera, ali ne i postkapilarnog. To dovodi do zadržavanja krvi u kapilarama i cijeđenja tekućine u intersticij (*capillary leak syndrome*), a klinički se očituje cijanozom i marmorizacijom kože. Zbog stagnacije krvi i smanjenog protoka dalje se nakupljaju produkti anaerobnog metabolizma te naposljetku dolazi do popuštanja postkapilarnog sfinktera. Time nastaje treći ili paralitički stadij koji je karakteriziran oštećenjem endotela i nastankom multiorganskog zatajenja.

3.2. Poremećaji mikrocirkulacije i hemodinamska koherentnost

Hemodinamska koherentnost je stanje povezanosti makrocirkulacije i mikrocikulacije pri kojemu su reanimacijski postupci usmjereni na korekciju makrocirkulacijskih parametara učinkoviti i u poboljšanju mikrocirkulacije i regionalne dostave kisika u toj mjeri da stanice mogu normalno obavljati svoju funkciju. Da bi ovakva povezanost postojala, potrebni su učinkoviti kompenzatorni mehanizmi koji mogu registrirati promjene i regulirati dostavu kisika u tkivo.(10) Kako navode Ince i suradnici (10,11), postoje četiri tipa poremećaja mikrocirkulacije koji uzrokuju gubitak hemodinamske koherentnosti. Svi za posljedicu imaju smanjenje funkcionalne kapilarne gustoće, odnosno smanjuju kapacitet mikrocirkulacije za dostavu kisika u tkiva. Kod poremećaja tipa 1 dolazi do heterogenosti protoka kroz kapilare zbog opstrukcije eritrocitima.

Do ove pojave dolazi zbog disfunkcije endotela, promjene reoloških svojstava krvi ili poremećaja vaskularnog tonusa uzrokovanog npr. oksidativnim stresom. Ovaj tip poremećaja mikrocirkulacije najčešće se pojavljuje u sepsi i njihova prisutnost ukazuje na potrebu za antimikrobnim i protuupalnim liječenjem. Poremećaj tipa 2 nastaje zbog jatrogene hemodilucije. Hemodilucija smanjuje broj eritrocita u kapilarama zbog čega je povećana difuzijska udaljenost između eritrocita i stanica tkiva – hemodilucijska anemija. Perfuzija je dodatno poremećena i zbog promjena fizikalnih svojstava krvi, a na ove promjene posebno je osjetljiv bubreg. Tip 3 također je najčešće jatrogeno uzrokovan. Zbog manipulacije sistemskim varijablama (arterijska vaskularna rezistencija, venski tlak) pomoću lijekova kao što su vazopresori dolazi do tamponade (opstrukcije) protoka na razini mikrocirkulacije. Tip 4 poremećaja uzrokovan je tkivnim edemom koji nastaje zbog povećane propusnosti kapilara. Zbog tkivne hipoksije dolazi do oštećenja endotela, gubitka glikokaliksa, te oštećenja međustaničnih spojeva u endotelu. Nastali edem povećava udaljenost između stanica tkiva i kapilara ispunjenih eritrocitima što dodatno pogoršava hipoksiju. Gubitak hemodinamske koherentnosti povezan je s većim mortalitetom i morbiditetom te ga je zbog toga važno na vrijeme prepoznati.



Slika 1. Poremećaji mikrocirkulacije koji dovode do gubitka hemodinamske koherentnosti. Crveno - dobro oksigenirani eritrociti i stanice tkiva, tamno crveno - slabije oksigenirani eritrociti, plavo - slabije oksigenirane stanice tkiva. (modificirano prema ref. 10)

4. Metode monitoringa mikrocirkulacije i oksigenacije

4.1. Klinička procjena periferne cirkulacije

Ove metode u primjeni su dugi niz godina, a najveće prednosti su im dostupnost, reproducibilnost, neinvazivnost i niska cijena. Isto tako mogu se primjenjivati kontinuirano, a rezultati su dostupni odmah.(5) Neki od općeprihvaćenih znakova šoka su marmorizacija kože, oligurija i poremećaji svijesti.(7) Uz ove znakove još se često promatraju kapilarno punjenje, temperatura kože, temperaturni gradijent kože i razlika između centralne i periferne temperature. Koža je najvažniji organ za kliničku procjenu mikrocirkulacije jer je lako dostupna, a uz to je i jedan od ciljnih organa na koji djeluje aktivacija simpatikusa kao odgovor na hipoperfuziju.(12,13) Istraživanja su pokazala da su produljeno kapilarno punjenje i nerazmjer između centralne i periferne temperature povezani s lošijom prognozom.(14) Najveći nedostatci ovih metoda su subjektivnost i nemogućnost kvantifikacije poremećaja perfuzije. Ipak, one su važne jer mogu pobuditi sumnju na poremećaj perfuzije i otkriti rizične pacijente.

4.2. Centralna i miješana venska saturacija

Venska oksimetrija je metoda kojom se mjeri saturacija hemoglobina kisikom u venskoj krvi što omogućuje procjenu globalne oksigenacije. To je zapravo postotak oksigeniranog hemoglobina preostao nakon što su sva tkiva ekstrahirala kisik iz arterijske krvi (SaO_2), a govori o odnosu između dostave (DO_2) i potrošnje (VO_2) kisika u tkivima. Razlikuju se centralna venska saturacija ($ScvO_2$), koja se mjeri iz gornje šuplje vene i miješana venska saturacija (SvO_2), koja se mjeri iz plućne arterije. Plućna arterija prima deoksigeniranu krv iz cijelog tijela, pa je SvO_2 mjera ekstrakcije kisika na globalnoj razini, dok je $ScvO_2$ mjera za gornji dio tijela. S obzirom da tkiva imaju različite potrebe za kisikom, u fiziološkim je uvjetima $ScvO_2$ niža od SvO_2 za 2-3%. Obje metode su invazivne budući da je potrebno uvesti kateter u navedene krvne žile, a saturacije se mogu mjeriti kontinuirano, pomoću senzora koji se nalazi na vrhu katetera, ili intermitentno, vađenjem i analizom uzoraka krvi.

U normalnim uvjetima ove su vrijednosti gotovo stalne jer se povećana potreba za kisikom kompenzira povećanjem dostave. Međutim, ako dostupna količina kisika ne zadovoljava metaboličke potrebe tkiva, venska saturacija pada.(15) Normalna ili visoka vrijednost venske saturacije ne isključuje poremećaj iskorištavanja kisika na razini tkiva jer u stanjima kao što je npr. teška sepsa može doći do disfunkcije mitohondrija i nemogućnosti iskorištavanja kisika u stanici. Također, s obzirom da se radi o vrijednosti dobivenoj iz venske krvi iz različitih tkiva, niska lokalna venska saturacija može biti maskirana zbog drugih bolje oksigeniranih/prokrvljenih tkiva.(16) Nekoliko kliničkih istraživanja je pokazalo da su niska ili visoka vrijednost $ScvO_2$ povezane s većim mortalitetom i morbiditetom.(17,18,19) Trenutne internacionalne smjernice za terapiju septičkog šoka preporučaju kao ciljnu vrijednost $ScvO_2$ >70% i SvO_2 >65%.(20), a velika španjolska studija o liječenju sepse također je otkrila da je $ScvO_2$ u preživjelih češće bila >70%.(21) Kao najveći nedostatci ovih metoda navode se nemogućnost procjene lokalne dostave i potrošnje kisika i komplikacije povezane s intravaskularnim kateterima.

4.3. Biokemijski markeri adekvatnosti tkivne oksigenacije

4.3.1. Laktat

Laktat je krajnji produkt glikolize u anaerobnim uvjetima. U uvjetima celularne hipoksije i neadekvatne perfuzije piruvat ne može biti metaboliziran u mitohondriju, nego se reducira u laktat s ciljem proizvodnje energije. Važno je naglasiti da laktat ne nastaje samo u ovim uvjetima, već i pri pojačanoj glikolizi, disfunkciji enzima, bolestima jetre i bubrega, malignim bolestima, otrovanjima i dr. Vrijednosti dobivene analizom kapilarne, venske ili centralne/miješane venske krvi dobro koreliraju s vrijednostima u arterijskoj krvi, a osim u laboratoriju mogu se izmjeriti i pomoću prijenosnih uređaja. Iako hiperlaktatemija sama po sebi nije štetna, povezana je s lošijom prognozom.(22)

Vrijednosti laktata u krvi često se određuju u kritičnih pacijenata, ne samo kao marker adekvatnosti tkivne perfuzije, nego i kao prognostički čimbenik i pokazatelj djelotvornosti terapijskih postupaka usmjerenih k poboljšanju dostave kisika (DO_2) u tkiva. Nekoliko istraživanja (23-28) pokazalo je da su vrijednosti laktata veće od 2, a posebice veće od 4 mmol/L, u bolesnika sa sindromom šoka povezane s većim mortalitetom i morbiditetom. Perzistentna hiperlaktatemija koja traje više sati nakon provedene terapije još je jače povezana s lošijim ishodom i znak je trajnih oštećenja tkiva.(29) Samo smanjenje vrijednosti laktata u krvi (klirens laktata) ne poboljšava ishod, osim ako nije povezano s ispravljanjem globalne tkivne hipoksije. Kao znak uspješnosti terapije klirens laktata često se uspoređuje s normalizacijom SvO_2. Ove dvije varijable su povezane u stanju neadekvatne dostave kisika – vrijednost SvO_2 pada, a koncentracija laktata raste.(30) Multicentrično istraživanje Jonesa i suradnika provedeno na 300 pacijenata sa septičnim šokom dokazalo je da klirens laktata ≥10% nije inferioran u odnosu na ScvO2 ≥70% kao cilj rane resuscitacije.(31) Za sada nema dovoljno dokaza koji od ovih parametara je bolji za procjenu oporavka, već bi se trebali koristiti tako da se međusobno dopunjuju.

4.3.2. Parcijalni tlak ugljikovog dioksida u tkivu (PCO_2)

Ugljikov dioksid (CO_2) također je produkt staničnog metabolizma, a direktno je povezan s potrošnjom kisika u tkivu. Adekvatna perfuzija brzo „ispire“ CO_2 iz tkiva u plućnu cirkulaciju odakle lako difundira iz tijela. Međutim, ako perfuzija nije adekvatna, CO_2 se nakuplja u tkivnoj mikrocirkulaciji. Pomoću tonometrijskih metoda kao što su gastrična tonometrija i sublingvalna kapnografija moguće je izmjeriti lokalni PCO_2. Oduzimanjem arterijskog PCO_2 od izmjerene vrijednosti dobiva se količina CO_2 nastalog u tkivu ($P(t\text{-}a)CO_2$). Iako je dobivena vrijednost odraz lokalne perfuzije, ona može ukazati na globalni poremećaj mikrocirkulacije.(16) Istraživanja su pokazala da su visoke vrijednost PCO_2 povezane s većim mortalitetom i da je smanjenje vrijednosti unutar 24 sata od početka terapije znak uspješnosti terapije. Međutim, nema dovoljno dokaza da liječenje usmjereno smanjenju PCO_2 poboljšava preživljenje u pacijenata sa sepsom.(32-35)

Globalna proizvodnja CO_2 može se izraziti kao veno-arterijska razlika PCO_2 ($P(v\text{-}a)CO_2$) pri čemu se venska vrijednost mjeri što „nizvodnije“ od većine tkiva. Vrijednost >6mmHg upućuje na stagnaciju CO_2 u tkivima, tj. na poremećaj mikrocirkulacije na globalnoj ili lokalnoj razini ili pak na smanjeni SMV.

4.3.3. Redoks stanje NADH u mitohondrijima

NADH nastaje u ciklusu limunske kiseline i ključan je za nastanak ATP-a u mitohondriju. U normalnim uvjetima pojačana stanična aktivnost pomiče ravnotežu u korist NAD+. Međutim, pri nedovoljnoj dostavi kisika pojačano nastaje NADH. Budući da NADH apsorbira svjetlost i fluorescira na različitim valnim duljinama, moguće je monitorirati redoks stanje u mitohondriju pomoću UV apsorbancije ili NADH fluorescencije.(16) Ove metode su još uvijek u fazi kliničkih ispitivanja.(36)

4.4. Neinvazivno mjerenje SO_2 u tkivu

4.4.1. Kapilarna pulsna oksimetrija

Kapilarna pulsna oksimetrija je rutinska neinvazivna spektrofotometrijska metoda koja omogućuje kontinuirano mjerenje arterijske saturacije kisikom (SaO_2), a na ovaj način izmjerena vrijednost označava se sa SpO_2. Uređaj se najčešće postavlja na jagodicu prsta. Iako se ova metoda mjerenja saturacije često koristi u kliničkoj praksi, treba biti oprezan kod pacijenata sa sindromom šoka jer zbog poremećaja protoka u mikrocirkulaciji izmjerena vrijednost može biti viša od stvarne. Kod ovakvih pacijenata preciznije je koristiti plinsku analizu arterijske krvi.(37) Ova tehnika koristi pulsatilnu prirodu toka krvi za razlikovanje arterijske i venske komponente. Zahvaljujući toj mogućnosti, osim saturacije moguća je i procjena perfuzije na temelju omjera pulsatilne i nepulsatilne komponente protoka – perfuzijski indeks (PI).(16) Vrijednost PI<1,4 uzima se kao abnormalna i znak je poremećaja periferne perfuzije.(38)

4.4.2. *Near-infrared spectroscopy* (NIRS)

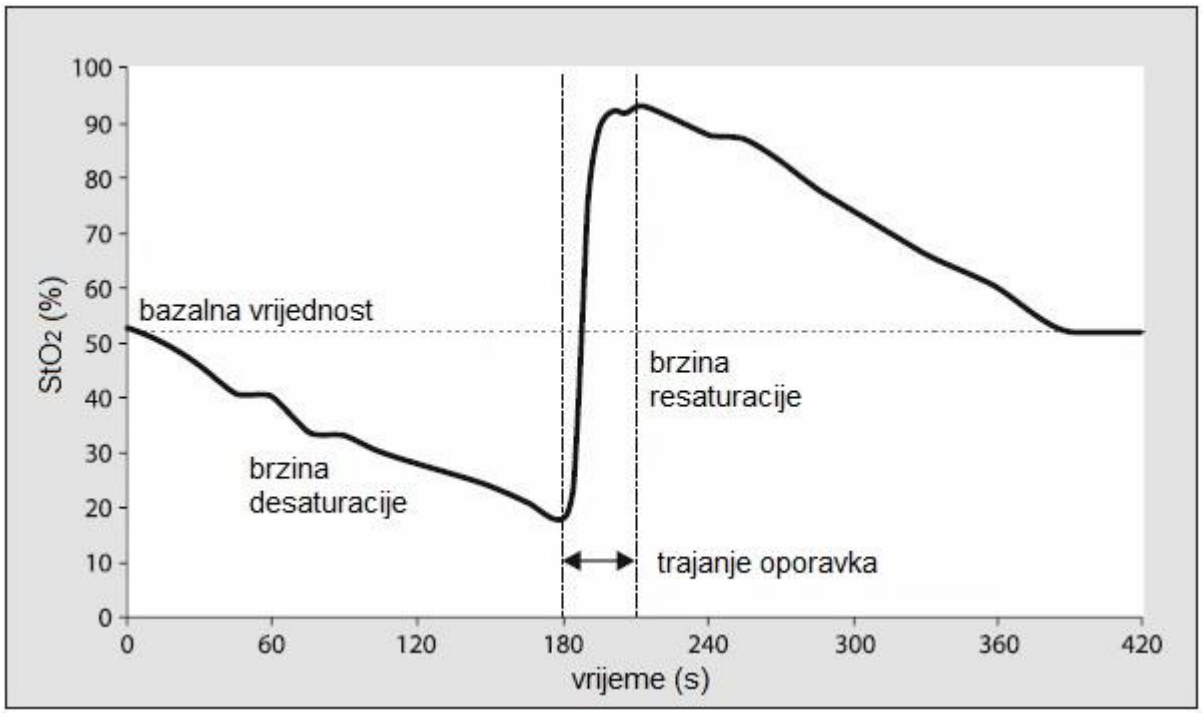
Near-infrared spectroscopy (NIRS) je neinvazivna spektrofotometrijska metoda koja omogućuje mjerenje tkivne oksigenacije (StO_2) na temelju saturacije hemoglobina kisikom.(16) Senzor, koji se još naziva i optoda, sastoji se od izvora svjetla i dva detektora. Ovisno o tipu uređaja izvor svjetla može biti dioda (*light-emitting diode*, LED) ili laser. Izvor emitira elektromagnetsko zračenje spektra koji je blizu infracrvenoga, tj. valne duljine oko 700-1100 nm. Izvor svjetla i dva detektora postavljaju se na kožu iznad promatranog tkiva tako da je jedan detektor bliže, a drugi dalje od izvora svjetla. Fotoni dolaze do detektora kroz tkivo po eliptičnoj liniji i na tom putu dolazi do njihove refleksije, disperzije i apsorpcije. Budući da oksigeniranost hemoglobina utječe na apsorbanciju, oksihemoglobin i deoksihemoglobin imaju specifične vrijednosti apsorbancije zbog čega je moguće odrediti oksigenaciju tkiva. Ovom tehnikom ne može se razlikovati arterijska od venske krvi pa se dobivena oksigenacija odnosi na miješanu krv. S obzirom da hemoglobin nije jedina molekula koja reagira s ovim zračenjem, neka stanja poput hiperbilirubinemije ili velike količine kožnog pigmenta mogu utjecati na mjerenje.(39)

Ova metoda najčešće se koristi za nadzor cerebralne oksigenacije za vrijeme kardiokirurških zahvata, zahvata na torakalnoj aorti i pri endarterektomiji karotida. Praćenje oksigenacije mozga izrazito je važno pri ovakvim zahvatima zbog upotrebe ekstrakorporalne cirkulacije i selektivne kanulacije arterija, tehnika koje mogu ozbiljno smanjiti dostavu kisika u moždano tkivo. NIRS omogućuje da se poremećaj oksigenacije uoči na vrijeme, što može spriječiti trajna oštećenja mozga. Senzori se postavljaju na obje strane, nekoliko centimetara iznad ruba orbite, a zračenje prodire oko 2 cm u tkivo. Na taj način omogućen je monitoring oksigenacije frontalne moždane kore koju opskrbljuju prednja i srednja cerebralna arterija. Potrebno je prvo izmjeriti bazalnu vrijednost StO_2, prije početka zahvata i primjene anestetika i dok pacijent udiše sobni zrak. Vrijednosti izmjerene za vrijeme zahvata uspoređuju se s bazalnom vrijednosti.

Smanjenje StO_2 za 20-25% u odnosu na bazalnu vrijednost ili smanjenje StO_2 na 50% povezano je s postoperativnim komplikacijama kao što su kognitivne disfunkcije, CVI i koma.(40,41) Prednost ove metode je neinvazivnost, mogućnost monitoringa u stvarnom vremenu i jednostavnost interpretacije. Ipak, metoda ima nekoliko nedostataka. U slučaju cerebralne atrofije, koja je česta u starijih pacijenata, ili subduralnog/epiduralnog hematoma zrake svjetlosti ne mogu doprijeti do moždanog tkiva pa u takvim situacijama mjerenje nije moguće.(39)

NIRS se također koristi za procjenu mikrocirkulacije i potrošnje kisika u pacijenata sa sepsom i sindromom šoka. Pri tome se senzor najčešće postavlja na podlakticu ili mišiće tenara. Cijela podlaktica je predominantno mjesto za refleksnu vazokonstrikciju i u ovoj regiji se ona javlja ranije nego drugdje pa je ovo idealno mjesto za monitoring.(42) Osim što je na ovaj način moguće odrediti apsolutnu vrijednost StO_2, moguće je odrediti i neke dinamičke parametre izvođenjem testa vaskularne okluzije (*vascular occlusion test*, VOT). Test se izvodi tako da se najprije izmjeri bazalna vrijednost mišićne StO_2, a zatim se izazove kratkotrajna ishemija ekstremiteta. To se postiže tako da se manžeta tlakomjera postavi proksimalno od senzora i napuše na vrijednost veću od sistoličkog tlaka.(39) Nakon dogovorenog vremenskog intervala, ili nakon što StO_2 padne na unaprijed određenu razinu, manžeta se skida. Kao reakcija na uklanjanje okluzije dolazi do dilatacije arteriola i pojačanog dotoka krvi u kapilarni bazen, što se može uočiti kao kongestija tkiva. Rezultat testa se prikazuje kao krivulja koja se sastoji od dva dijela: prvi prikazuje pad saturacije za vrijeme trajanja ishemije (deoksigenacija, DeO_2), a drugi porast saturacije nakon uklanjanja manžete (reoksigenacija, ReO_2).(43) Brzina DeO_2 proporcionalna je ekstrakciji kisika iz krvi, a brzina ReO_2 i njezina maksimalna vrijednost odraz su učinkovitosti vazodilatacije kao reakcije na ishemiju. Niske početne vrijednosti StO_2 češće su praćene kliničkim znakovima periferne hipoperfuzije i povišenim vrijednostima laktata.(44) U pacijenata sa septičkim šokom brzina DeO_2 je manja nego u drugih pacijenata, što upućuje na nemogućnost ekstrakcije i iskorištavanja kisika u stanicama.(45)

Brzina ReO_2 je u takvih pacijenata također manja, a produljeno trajanje ReO_2 povezano je s lošijom prognozom.(46,47)



Slika 2. Krivulja promjene tkivne saturacije za vrijeme izvođenja VOT. (modificirano prema ref. 39)

4.5. Direktni monitoring mikrocirkulacije

Do sada opisane metode omogućuju procjenu stanja mikrocirkulacije na temelju tkivne oksigenacije ili nakupljanja produkata metabolizma u tkivu. Osim ovih, postoje i metode kojima se može direktno mjeriti ili vizualizirati gibanje eritrocita u kapilarama površinskih tkiva. Najčešće se koriste za prikaz sublingvalne mikrocirkulacije.

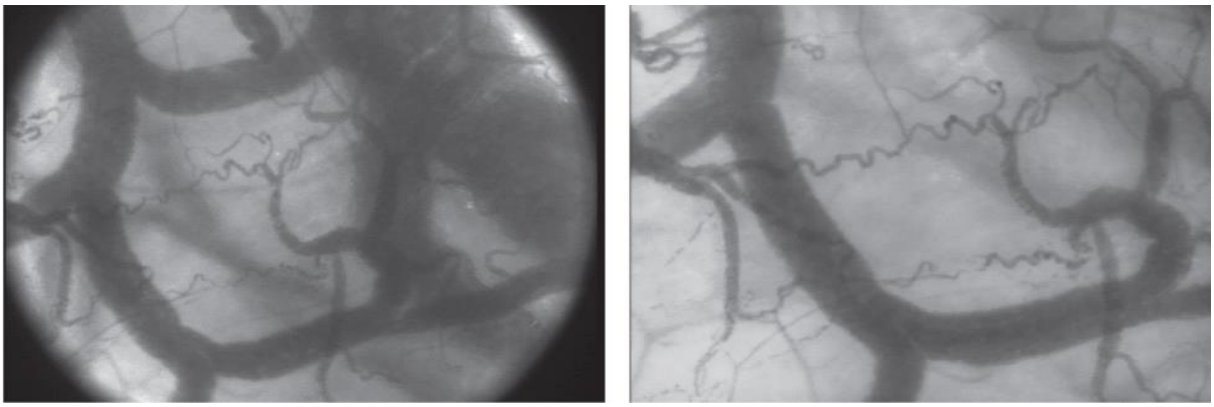
4.5.1. Mjerenje brzine protoka pomoću laserskog Dopplera

Laserski Doppler (*laser Doppler flowmetry*, LDF) omogućuje direktno mjerenje brzine gibanja eritrocita u mikrocirkulaciji. Ova metoda se za računanje brzine koristi Dopplerovim učinkom. Nakon što se tkivo obasja laserom, brzina protoka se izračunava na temelju pomaka frekvencije svjetlosti nakon sudara s eritrocitima. Izmjerena brzina je prosječna brzina gibanja eritrocita u zadanom volumenu tkiva koji se promatra. U prošlosti se metoda koristila za promatranje mikrocirkulacije kože, mišića i sluznice probavnog sustava kod pacijenata sa sepsom i septičkim šokom, a danas se češće primjenjuje na moždanom tkivu.(48) Pri monitoringu moždane cirkulacije sonda se može postaviti na površinu mozga ili unutar samog parenhima. Ipak, uporaba ove metode za monitoring moždane cirkulacije je ograničena zbog invazivnosti , a također i zato jer se njome mogu bilježiti samo lokalne promjene brzina protoka.(49) Najveća prednost ove metode je to što pruža kvantitativnu mjeru protoka. Nedostatak je nemogućnost vizualizacije promatranog tkiva. Ovom tehnikom nije moguće razlikovati brzine protoka u kapilarama od protoka u arteriolama i venulama, a nije moguće ni procijeniti kapilarnu gustoću i heterogenost protoka.(1)

4.5.2. Video mikroskopija mikrocirkulacije

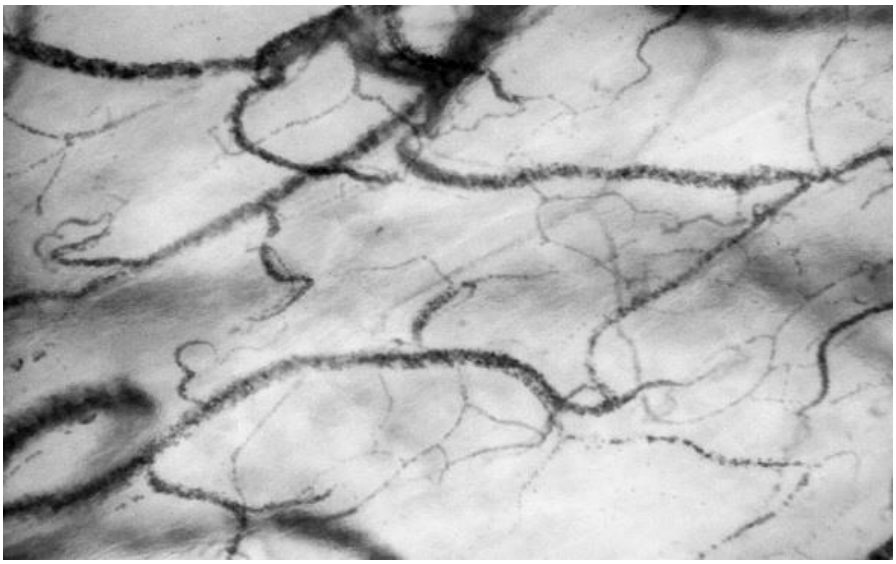
Ince i suradnici bili su prvi koji su upotrijebili prenosivi video mikroskop za prikaz ljudske mikrocirkulacije uz bolesničku postelju koristeći tehniku OPS (od engl. *orthogonal polarization imaging*), a također su bili prvi koji su ovom metodom intraoperativno prikazali mikrocirkulaciju mozga.(1) Direktno promatranje sublingvalne mikrocirkulacije postignuto je osvjetljavanjem tkiva zelenim svjetlom. Hemoglobin u eritrocitima apsorbira ovu svjetlost i oni postaju vidljivi pod mikroskopom kao tamne kuglice. Da bi slika bila što oštrija, svjetlost se prvo linearno polarizira u jednoj ravnini, a onda prolazi kroz razdvajač snopa prije nego što dopre do tkiva. Većina reflektiranog svjetla zadržava ovu polarizaciju i kao takva ne može proći kroz ortogonalni polarizator (analizator) i stvoriti sliku. Svjetlost mora prodrijeti u dublje slojeve tkiva kako bi se depolarizirala i kako bi ju uređaj mogao detektirati. Na ovaj način dobije se puno detaljnija slika, a depolarizirano svjetlo daje pozadinsko osvjetljenje.(48)

Sidestream dark field (SDF) pripada drugoj generaciji prijenosnih uređaja za video mikroskopiju. Radi na sličnom principu kao i OPS, ali cijev kroz koju reflektirano svjetlo prolazi okružena je s redom dioda, što poboljšava kvalitetu slike.(48) Osim bolje kvalitete slika (u usporedbi s OPS metodom), uređaj pokreću baterije zbog čega je jednostavniji za upotrebu, a ima i sterilni, zamjenjivi poklopac pa se može prisloniti direktno na tkivo.(50) Obje generacije uređaja omogućile su promatranje patofizioloških promjena i učinaka liječenja u (sublingvalnoj) mikrocirkulaciji, najčešće kod pacijenata sa sepsom i sindromom šoka. Osim samog gibanja eritrocita, ove tehnike su omogućile promatranje drugih celularnih struktura važnih za funkciju mikrocirkulacije, kao što su npr. adherencija leukocita i promjene endotelnog glikokaliksa. Ipak, tehnike su imale neke nedostatke – koristile su analogne kamere niske rezolucije, nije bila moguća analiza i kvantifikacija rezultata u stvarnom vremenu, a preveliki pritisak uređaja na tkivo je stvarao artefakte.(1,50) Iz tog razloga ove metode su se uglavnom koristile u istraživačke svrhe i nisu ušle u rutinsku kliničku primjenu.



Slika 3. Usporedba snimki istog područja koristeći OPS (lijevo) i SDF (desno) uređaj. (modificirano prema ref. 51)

Napretkom tehnologije razvijena je i treća generacija ovih uređaja – Cytocam-IDF (engl. *incident dark field*). Uređaj je dimenzija olovke (težine oko 120g) i koristi u potpunosti digitalnu tehnologiju. Uređaj radi na istom principu kao i SDF, ali koristi senzore visoke rezolucije i tkivo se obasjava u kratkim pulsevima svjetlosti pomoću izvora (dioda) čija je frekvencija kompjuterski regulirana.(52) Ovaj napredak u tehnologiji otklonio je nedostatke prethodnih uređaja za video mikroskopiju i omogućio analizu snimki u stvarnom vremenu. Istraživanja su pokazala je da je IDF superiornija tehnika za dobivanje slike mikrocirkulacije u odnosu na SDF zbog bolje kvalitete slike i mogućnosti detekcije većeg broja kapilara.(52,53)



Slika 4. Snimka sublingvalne mikrocirkulacije dobivena pomoću Cytocam-IDF. (modificirano prema ref. 10)

S obzirom da su poremećaji mikrocirkulacije povezani s visokim mortalitetom i morbiditetom, posebno u pacijenata sa sepsom i septičkim šokom, nove metode video mikroskopije mogle bi omogućiti primjenu terapije usmjerene ispravljanju tih poremećaja.(51)

4.6. Monitoring moždane oksigenacije i mikrocirkulacije

Cerebralni metabolizam u potpunosti je ovisan o oksidaciji glukoze za što mu je potrebna neprekidna dostava kisika, tj. adekvatna perfuzija. Najčešće monitorirani parametar je cerebralni perfuzijski tlak (CPP). Budući da je CPP zapravo razlika srednjeg arterijskog (MAP) i intrakranijskog tlaka (ICP), jasno je da je potrebno kontinuirano monitorirati sistemski i intrakranijski tlak. Smanjenje MAP ili porast ICP dovodi do smanjenja CPP, a time i do smanjene perfuzije mozga. Prema smjernicama za liječenje teških ozljeda glave minimalni CPP trebao bi biti 60 mmHg. Međutim, kao i u slučaju sistemske cirkulacije, u stanjima u kojima je poremećena mikrocirkulacija (autoregulacija protoka) i mogućnost iskorištavanja kisika u stanicama, perfuzija može biti neadekvatna unatoč tlaku od 60 mmHg. Neka od takvih stanja su cerebrovaskularni inzult (CVI), subarahnoidalno krvarenje (SAH), traumatska ozljeda mozga (TBI), neurokirurški zahvati, ali i veliki kirurški zahvati na drugim organima (transplantacije organa, vaskularni zahvati), politrauma i sistemske infekcije.(54) Osim već spomenutih metoda (NIRS, LDF) još se neke metode koriste za monitoring oksigenacije moždanog tkiva.

4.6.1. Moždana perfuzija

Moždana perfuzija može se pratiti različitim modalitetima CT-a i MR-a, ali ove metode prikazuju stanje cirkulacije u vrlo kratkom vremenskom razdoblju i ne govore ništa o dinamici protoka.(55) Neinvazivna metoda koja omogućuje praćenje globalnog moždanog protoka uz bolesničku postelju i u stvarnom vremenu je transkranijalni Doppler (TCD). Ovom metodom moguće je izmjeriti brzine protoka u velikim arterijama mozga. Do porasta brzine može doći zbog pojačanog protoka (hiperemije), ali i zbog vazospazma.

Za razlikovanje ovih dvaju stanja koristi se Lindegaardov omjer (LR), a to je omjer najvećih izmjerenih brzina u srednjoj moždanoj arteriji (MCA) i ekstrakranijalnom dijelu unutarnje karotidne arterije. Brzina protoka u MCA >200 cm/s i LR >3 upućuju na vazospazam. TCD se najčešće koristi za detekciju vazospazma nakon SAH što može otkriti pacijente pod rizikom za sekundarnu ishemiju. Nedostatci metode su varijabilnost rezultata, nemogućnost razlikovanja simptomatskog od asimptomatskog vazospazma i nedostatak temporalnog ultrazvučnog prozora u 5-10% pacijenata.(54)

Perfuzija se također može mjeriti i invazivno, pomoću termalne difuzijske sonde (TDP). Ova metoda omogućuje kontinuirani monitoring regionalnog protoka. Sonda se postavlja u područje bijele tvari, a funkcionira na način da zagrijava tkivo i bilježi brzinu gubitka topline na zadanoj udaljenosti. Protok manji od 15 mL/100g/min smatra se hipoperfuzijom.(56)

4.6.2. Oksigenacija mozga

Oksigenacija mozga je posredna mjera moždane perfuzije, a uz metaboličke parametre također služi kao marker ishemije. Oksigenacija se najčešće izražava kao parcijalni tlak kisika u moždanom tkivu ($PbtO_2$). Trenutno su komercijalno dostupne dvije invazivne sonde koje omogućuju kontinuirano mjerenje lokalnog $PbtO_2$ – Licox sistem (Integra neurosciences) i Neurovent-PTO sistem (Raumedic). Licox radi na principu Clarkove elektrode, a osim $PbtO_2$ omogućuje istovremeno mjerenje ICP i temperature. Neurovent-PTO uz $PbtO_2$ mjeri i $PbtCO_2$ i pH.(55) Normalni raspon vrijednosti $PbtO_2$ izmjeren Licox sistemom je 20-35 mmHg, a najnovije smjernice smatraju vrijednost < 20 mmHg kao prag za početak terapije.(57,58)

Globalna potrošnja kisika u mozgu može se monitorirati mjerenjem saturacije hemoglobina kisikom u unutarnjoj jugularnoj veni ($SjvO_2$). Kateter sa senzorom se postavlja retrogradno u bulbus (dominantne) jugularne vene, a izmjerena vrijednost saturacije je odraz ravnoteže između moždane dostave i potrošnje kisika. Normalna vrijednost $SjvO_2$ je 60-75%, a vrijednosti <50% upućuju na ishemiju. Multiple ili dugotrajne (>10 min) desaturacije povezane su s lošijim ishodom u pacijenata s TBI.

S druge strane, vrijednosti >75% upućuju na hiperemiju, nemogućnost iskorištavanja kisika u stanici ili staničnu smrt. Iako su obje metode monitoringa oksigenacije nespecifične, omogućuju praćenje promjena ovih parametara kroz vrijeme te tako mogu pobuditi sumnju na patološka zbivanja.(56)

4.6.3. Cerebralna mikrodijaliza (CM)

Metoda mikrodijalize omogućuje monitoriranje koncentracija metaboličkih supstrata i produkata, neurotransmitera i drugih molekula u intersticijskoj tekućini. Može se koristiti za mjerenje koncentracija gotovo svih topivih molekula. Najčešće se primjenjuje u pacijenata s TBI.(59) Ova metoda je invazivna i zahtjeva kirurško postavljane katetera unutar moždanog parenhima. Na vrhu katetera nalazi se zlatna oznaka tako da se pozicija može provjeriti pomoću CT-a. Kateter za CM sastoji se od dvije koncentrične cijevi. Vanjska cijev povezana je s automatskom špricom koja dostavlja perfuzijsku otopinu. Ova tekućina cirkulira do vrha katetera čijih se zadnjih 10 mm sastoji od polupropusne membrane koja omogućuje difuziju molekula između perfuzata i ekstracelularne tekućine u oba smjera. Smjer difuzije ovisi o koncentracijskom gradijentu tvari između ta dva odjeljka. Perfuzat, koji se sada naziva mikrodijalizat, se potom ekstrahira kroz unutarnju cijev radi analize.(60) Najčešće se mjere koncentracije glukoze, laktata, piruvata, glutamata i glicerola. Glutamat je neurotransmiter čija je koncentracija povezana s ozljedom tkiva i upalnim odgovorom. Glicerol je sastavni dio neurona pa se njegova povišena koncentracija koristi kao marker stanične smrti.(56) Kao najvažniji marker metaboličkog statusa koristi se omjer laktata i piruvata (LPR). LPR >25 unutar 72 sata od ozljede povezan je s lošijim ishodom, a može upućivati na disfunkciju mitohondrija.(61,62)

5. Zaključak

Uspostava adekvatne perfuzije i oksigenacije tkiva glavni je cilj liječenja u JIL-u. Stanja kao što su sepsa, veliki kirurški zahvati i popuštanje srca često za posljedicu imaju disfunkciju mikrocirkulacije koja, ako se ne prepozna na vrijeme, može biti fatalna. Zbog gubitka hemodinamske koherentnosti nužno je uz makrohemodinamske parametre monitorirati i parametre mikrocirkulacije, što je posebno važno pri praćenju odgovora na terapijske postupke. Pri tome prednost treba dati neinvazivnim metodama. Ove metode su brze, omogućuju kontinuirano praćenje dinamike promatrane varijable u stvarnom vremenu i imaju manje komplikacija u usporedbi s invazivnim monitoringom. Iako su nešto manje precizne, idealne su za prevenciju komplikacija u rizičnih pacijenata.

6. Zahvale

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Dinku Tonkoviću na savjetima i pomoći pri izradi diplomskog rada.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima na potpori tijekom cijelog školovanja i vjeri u moj uspjeh.

Hvala i svim mojim prijateljima i kolegama na savjetima i riječima ohrabrenja.

7. Literatura

1. Ince C, Lima A. Monitoring the microcirculation in the ICU. U: Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni, Singer M, ur. Oxford textbook of critical care. 2. izd. Oxford: Oxford University Press; 2016. Str. 659-61.

2. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. Str. 177-9, 191-6.

3. De Santis V, Singer M. Tissue oxygen tension monitoring of organ perfusion: rationale, methodologies, and literature review. Br J Anaesth. 2015; 115(3):357–65.

4. Jakob SM, Takala J. Oxygen transport in the critically ill. U: Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni, Singer M, ur. Oxford textbook of critical care. 2. izd. Oxford: Oxford University Press; 2016. Str. 636-9.

5. Mayer K, Trzeciak S, Puri NK. Assessment of the adequacy of oxygen delivery. Curr Opin Crit Care. 2016; 22:437–43.

6. Kimmoun A, Levy B. Pathophysiology of shock. U: Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni, Singer M, ur. Oxford textbook of critical care. 2. izd. Oxford: Oxford University Press; 2016. Str. 696-9.

7. Vincent JL, De Backer D ur. Circulatory Shock. N Engl J Med. 2013; 369:1726-34.

8. Kovač Z. Krvotočni urušaj. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija: knjiga prva. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 605-19.

9. Spevetz A, Parrillo JE. Diagnosis and management of shock in the ICU. U: Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni, Singer M, ur. Oxford textbook of critical care. 2. izd. Oxford: Oxford University Press; 2016. Str. 700-3.

10. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. Critical Care. 2015; 19:S8.

11. Kara A, Akin S, Ince C. Monitoring microcirculation in critical illness. Curr Opin Crit Care. 2016; 22:444–52.

12. Genderen ME, Bommel J, Lima A. Monitoring peripheral perfusion in critically ill patients at the bedside. Curr Opin Crit Care. 2012; 18:273–9.

13. Dubin A, Henriquez E, Hernandez G. Monitoring peripheral perfusion and microcirculation. Curr Opin Crit Care. 2018; 24:173–80.

14. Lima AP, Jansen TC, van Bommel J, et al. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. Crit Care Med. 2009; 37:934-8.

15. Bloos F, Reinhart K. Mixed and central venous oxygen saturation monitoring in the ICU. U: Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni, Singer M, ur. Oxford textbook of critical care. 2. izd. Oxford: Oxford University Press; 2016. Str. 623-6.

16. Kipnis E, Vallet B. Tissue perfusion monitoring in the ICU. U: Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni, Singer M, ur. Oxford textbook of critical care. 2. izd. Oxford: Oxford University Press; 2016. Str. 640-3.

17. Bracht H, Hänggi M, Jeker B, Wegmüller N, Porta F, Tüller D, et al. Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admissions in a multidisciplinary intensive care unit: an observational study. Critical Care. 2007; 11:R2.

18. Di Filippo A, Gonnelli C, Perretta L, Zagli G, Spina R, Chiostri M, et al. Low central venous saturation predicts poor outcome in patients with brain injury after major trauma: a prospective observational study. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. 2009; 17:23.

19. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI. Multi-Center Study of Central Venous Oxygen Saturation (ScvO2) as a Predictor of Mortality in Patients with Sepsis. Ann Emerg Med. 2010; 55(1):40–6.

20. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Critical Care Medicine. 2013; 41:580–637.

21. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. Journal of the American Medical Association. 2008; 299:2294–303.

22. Jansen TC, Bakker J. Lactate monitoring in the ICU. U: Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni, Singer M, ur. Oxford textbook of critical care. 2. izd. Oxford: Oxford University Press; 2016. Str. 644-8.

23. Houwink AP, Rijkenberg S, Bosman RJ, van der Voort PH. The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: a retrospective cohort analysis. Crit Care. 2016; 20:56.

24. Oedorf K, Day DE, Lior Y, et al. Serum lactate predicts adverse outcomes in emergency department patients with and without infection. West J Emerg Med. 2017; 18:258–66.

25. Filho RR, Rocha LL, Correa TD, et al. Blood lactate levels cutoff and mortality prediction in sepsis-time for a reappraisal? A Retrospective Cohort Study. Shock. 2016; 46:480–5.

26. Gale SC, Kocik JF, Creath R, et al. A comparison of initial lactate and initial base deficit as predictors of mortality after severe blunt trauma. J Surg Res. 2016; 205:446–55.

27. Lee WC, Fang CY, Chen HC, et al. Associations with 30-day survival following extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction and profound cardiogenic shock. Heart Lung. 2016; 45:532–7.

28. van Donkelaar CE, Dijkland SA, van den Bergh WM, et al. Early circulating lactate and glucose levels after aneurysmal subarachnoid hemorrhage correlate with poor outcome and delayed cerebral ischemia: a two-center cohort study. Crit Care Med. 2016; 44:966–72.

29. Kiyatkin ME, Bakker J. Lactate and microcirculation as suitable targets for hemodynamic optimization in resuscitation of circulatory shock. Curr Opin Crit Care. 2017; 23:348–54.

30. Fuller BM, Dellinger RP. Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. Curr Opin Crit Care. 2012; 18:267–72.

31. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. Journal of the American Medical Association. 2010; 303:739–46.

32. Zhang X, Xuan W, Yin P, Wang L, Wu X, Wu Q. Gastric tonometry guided therapy in critical care patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2015; 19(1):22.

33. Palizas F, Dubin A, Regueira T, Bruhn A, Knobel E, Lazzeri S et al. Gastric tonometry versus cardiac index as resuscitation goals in septic shock: a multicenter, randomized, controlled trial. Crit Care. 2009; 13(2):R44.

34. Upadhyay KK, VSM, Singh VP, Murthy TVSP. Gastric Tonometry as a Prognostic Index of Mortality in Sepsis. Med J Armed Forces India. 2007; 63(4):337–40.

35. Mallat J, Vallet B. Mucosal and cutaneous capnometry for the assessment of tissue hypoperfusion. Minerva Anestesiologica. 2018; 84(1):68-80.

36. Mayevsky A, Walden R, Pewzner E, et al. Mitochondrial function and tissue vitality: bench-to-bedside real-time optical monitoring system. Journal of Biomedical Optics. 2011; 16:067004.

37. Ben J Wilson, Cowan HJ,Lord JA, Zuege DJ, Zygun DA. The accuracy of pulse oximetry in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. BMC Emerg Med. 2010; 10:9.

38. He H, Long Y, Liu D, Wang X, Zhou X. Clinical classification of tissue perfusion based on the central venous oxygen saturation and the peripheral perfusion indeks. Critical Care. 2015; 19:330.

39. Biedrzycka A, Lango R. Tissue oximetry in anaesthesia and intensive care. Anaesthesiol Intensive Ther. 2016; 48(1):41–8.

40. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an indeks of brain and tissue oxygenation. Br J Anaesth. 2009; 103:i3−i13. doi: 10.1093/bja/aep299.

41. Slater JP, Guarino T, Stack J et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2009; 87:36−44.

42. Scheeren TWL, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. J Clin Monit Comput. 2012; 26:279–87.

43. Mesquida J, Gruartmoner G, Espinal C. Skeletal Muscle Oxygen Saturation (StO2) Measured by Near-Infrared Spectroscopy in the Critically Ill Patients. BioMed Research International. 2013; 2013:502194. doi:10.1155/2013/502194

44. Lima A, van Bommel J, Sikorska K et al.: The relation of nearinfrared spectroscopy with changes in peripheral circulation in critically ill patients. Crit Care Med. 2011; 39:1649−54.

45. Pareznik R, Knezevic R, Voga G, Podbregar M: Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients. Intensive Care Med. 2006; 32:87−92.

46. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO2 in septic patients. Intensive Care Med. 2007; 33:1549−56.

47. Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. Shock. 2007; 27:348−53.

48. Černy V, Turek Z, Parizkova R. Orthogonal Polarization Spectral Imaging. Physiol. Res. 2007; 56:141-7.

49. Barazangi N, Hemphill III J C. Advanced cerebral monitoring in neurocritical care. Neurol India. 2008; 56:405-14.

50. Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. Optical Society of America. 2007; 15(23).

51. Rick Bezemer R, Bartels SA, Bakker J, Ince C. Clinical review: Clinical imaging of the sublingual microcirculation in the critically ill - where do we stand? Critical Care. 2012; 16:224. doi:10.1186/cc11236

52. Gilbert-Kawai E, Coppel J, Bountziouka V, Ince C, Martin D, et al. A comparison of the quality of image acquisition between the incident dark field and sidestream dark field video-microscopes. BMC Medical Imaging. 2016; 16:10 doi 10.1186/s12880-015-0078-8

53. Aykut G, Veenstra G, Scorcella C, Ince C, Boerma C. Cytocam-IDF (incident dark field illumination) imaging for bedside monitoring of the microcirculation. Intensive Care Medicine Experimental. 2015; 3:4 doi 10.1186/s40635-015-0040-7

54. Gaddam SSK, Robertson CS. Cerebral blood flow and perfusion monitoring in the critically ill. U: Webb A, Angus D, Finfer S, Gattinoni, Singer M, ur. Oxford textbook of critical care. 2. izd. Oxford: Oxford University Press; 2016. Str. 1056-8.

55. Tasneem N, Samaniego EA, Pieper C, Leira EC, Adams HP, Hasan D, et al. Brain Multimodality Monitoring: A New Tool in Neurocritical Care of Comatose Patients. Critical Care Research and Practice. 2017; 2017:6097265 doi: 10.1155/2017/6097265.

56. Roh D, Park S. Brain Multimodality Monitoring: Updated Perspectives. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016; 16(6):56. doi:10.1007/s11910-016-0659-0.

57. Pennings FA, Schuurman PR, van den Munckhof P, Bouma GJ. Brain tissue oxygen pressure monitoring in awake patients during functional neurosurgery: the assessment of normal values. J Neurotrauma. 2008; 25:1173–7.

58. Le Roux P, et al. The International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a list of recommendations and additional conclusions: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. Neurocrit Care. 2014; 21(Suppl 2):S282–96.

59. Chefer VI, Thompson AC, Zapata A, Shippenberg TS. Overview of Brain Microdialysis. Curr Protoc Neurosci. 2009; 7 doi:10.1002/0471142301.ns0701s47.

60. Carpenter KLH, Young AMH, Hutchinson PJ. Advanced monitoring in traumatic brain injury: microdialysis. Curr Opin Crit Care. 2017; 23:103–9.

61. Timofeev I, et al. Cerebral extracellular chemistry and outcome following traumatic brain injury: a microdialysis study of 223 patients. Brain J Neurol. 2011; 134:484–94.

62. Hutchinson P, O'Phelan K. Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. International multidisciplinary consensus conference on multimodality monitoring: cerebral metabolism. Neurocrit Care. 2014; 21(Suppl 2):S148–58.

8. Životopis

Rođena sam 1. studenoga 1992. godine u Zagrebu. Od 1999. do 2007. pohađala sam Osnovnu školu bana Josipa Jelačića u Podsusedu. Nakon završetka osnovne škole upisala sam V. gimnaziju u Zagrebu (dvojezični smjer), koju sam pohađala od 2007. do 2011. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2012. Tijekom studija položila sam tečaj kardiopulmonalne reanimacije uz uporabu automatskog vanjskog defibrilatora (KPR-AVD) i tečaj neposrednih mjera održavanja života (ILS) u organizaciji Hrvatskog društva za reanimatologiju. Od stranih jezika aktivno se služim engleskim jezikom, njemačkim pasivno.