

UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET



KLINIČKA ISTRAŽIVANJA

**DIJAGNOSTIČKI I PROGNOŠTIČKI ZNAČAJ
ANGIOPOIETINA 2 I SOLUBILNOG RECEPTORA ZA
KRAJNJE GLIKOZILIRANE PRODUKTE (sRAGE) U
ADULTNOM AKUTNOM RESPIRATORNOM DISTRES
SINDROMU**

Doktorska disertacija

Mentori:

Prof.dr Arsen Uvelin

Kandidat:

Dr Bojana Radanović

Novi Sad, 2021.godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Dr Bojana Radanović
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje) MN	Prof.dr Arsen Uvelin, vanredni profesor, Medicinski fakultet u Novom Sadu, Univerzitet u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Dijagnostički i prognostički značaj angiopoietina 2 i solubilnog receptora za krajnje glikozilirane produkte (sRAGE) u adultnom akutnom respiratornom distres sindromu

Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp./eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2021.
Izdavač: IZ	Autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Fizički opis rada: FO	broj poglavlja 7/ stranica 185/ tabela 62/ grafikona 23/ referenci 314
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Anesteziologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	respiratorni distress sindrom; biomarkeri; angiopoietin 2; receptor za krajnje glikozilirane proteine; dijagnoza; prognoza; faktori rizika; sepsa; pneumonija; indeks težine bolesti;

	odrasli
UDK	616.24-008.4-037-07:577.1
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Uvod: Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) se karakteriše hipoksemičnom respiratornom insuficijencijom koja se javlja unutar sedam dana od izlaganja predisponirajućem faktoru sa obostranim infiltratima na rendgenskom snimku pluća ili kompjuterizovanoj tomografiji, a koji se ne mogu objasniti postojanjem efuzija, atelektaza ili čvorića. ARDS ima veliki uticaj na globalno zdravlje širom sveta i on je glavni uzrok respiratorne insuficijencije sa visokom stopom morbiditeta i mortaliteta kod kritično obolelih pacijenata. Invazivna protektivna mehanička ventilacija pluća je glavni terapijski oslonac ARDS-a. ARDS može biti prouzrokovan različitim etiološkim faktorima, ali samo adekvatan tretman istih je važan u poboljšanju ishoda lečenja.</p> <p>Cilj: Identifikacija, dijagnostički i prognostički značaj angiopoietina 2 i solubilnog receptora za krajnje glikozilirane produkte (sRAGE) u adultnom respiratornom distress sindromu, a u odnosu na težinu kliničke slike ARDS-a i krajnji ishod lečenja.</p> <p>Metodologija: Ispitivanje je sprovedeno kao prospektivna studija koja je obuhvatala 69 ispitanika sa ARDS-om i 27 ispitanika bez dijagnoze ARDS-a je činilo kontrolnu grupu. Ispitanici su bili hospitalizovani na Odeljenju</p>

intenzivnog lečenja II Klinike za anesteziju, intenzivnu terapiju i terapiju bola Kliničkog centra Vojvodine, Odeljenju intenzivne nege Instituta za plućne bolesti Sremska Kamenica, kao i na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine u periodu od 2017. do 2019. godine. Klinički uzorak činile su osobe kod kojih je postavljena dijagnoza akutnog respiratornog distress sindroma u skladu sa kriterijumima Berlinske definicije iz 2012. godine. Iz medicinske dokumentacije, za svakog ispitanika uključenog u istraživanje su uzeti u razmatranje i analizu sledeći parametri u toku prvih 24 časa od momenta prijema na prethodno navedena odeljenja: demografske i opšte karakteristike ispitanika od značaja za istraživanje, numerički pokazatelji procene težine bolesti ispitanika (APACHE II i SOFA skor), vitalni parametri za prva 24 časa (arterijski pritisak, srčana frekvenca, transkutana saturacija arterijske krvi, 24-časovni urin i telesna temperatura), gasne analize arterijske krvi (pH, parcijalni pritisak kiseonika- PaO₂, parcijalni pritisak ugljen dioksida- PaCO₂, zasićenost krvi kiseonikom- SpO₂, odnos parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi i inspiratorne frakcije kiseonika (PaO₂/FiO₂), parametri mehaničke ventilacije pluća. U roku 24 časa od trenutka postavljanja dijagnoze ARDS-a, iz uzoraka krvi ispitanika, izvršene su predviđene laboratorijske analize. Zdravstveno stanje bolesnika je praćeno tokom 28 dana od trenutka uključivanja u studiju i nakon tog perioda je evidentiran ishod lečenja u smislu preživljavanja ili smrtnog ishoda. Statistička analiza je izvršena pomoću statističkog paketa IBM SPSS 20 Statistics. Podaci su predstavljeni tabelarno i grafički, a statistička značajnost određivana je na nivou 95% (p< 0,05) (razlika statističkih parametara značajna) i 99% (p<0,01) (razlika statističkih parametara visoko značajna).

Rezultati: Izmerene koncentracije biomarkera

ANG2 su statistički značajno više kod ispitanika sa ARDS-om u odnosu na kontrolnu grupu. Vrednosti sRAGE su takođe više kod ARDS ispitanika u odnosu na kontrolnu grupu, ali ova razlika nije bila statistički značajna. U odnosu na težinu ARDS-a, nije uočena statistički značajna razlika u izmerenim koncentracijama ANG2 biomarkera između teške i umereno teške forme bolesti. Takođe, nema statistički značajne razlike u vrednostima ANG2 među preminulim ARDS ispitanicima teške i umereno teške forma. Vrednosti sRAGE su statistički značajno više u umerenoj formi ARDS-a u odnosu na tešku. Kod ARDS ispitanika verifikuje se statistički značajna viša stopa mortaliteta u odnosu na kontrolnu grupu. Preminuli ARDS ispitanici imaju statistički značajno više izmerene vrednosti biomarkera ANG2. Vrednosti biomarkera sRAGE su više kod preminulih ARDS ispitanika, ali ova razlika nije statistički značajna. Ispitanici sa ARDS-om imaju statistički značajno više vrednosti APACHE II i SOFA skora u odnosu na kontrolnu grupu. Srednja vrednost APACHE II skora su bile više kod teške forme ARDS-a. Ova razlika nije statistički značajna. Srednja vrednost SOFA skora je bila više u umerenoj formi ARDS-a. Ova razlika nije statistički značajna. Preminuli ARDS ispitanici imaju statistički značajno više vrednosti za oba skora, APACHE II i SOFA. Nije utvrđena statistički značajna razlika u stopi mortaliteta ARDS ispitanika u odnosu na etiološki faktor i težinu ARDS-a. Istraživanje nije pokazalo značajnu korelaciju između ANG2 i APACHE II skora kod ARDS ispitanika. Utvrđena je pozitivna korelacija između ANG2 i SOFA skora koja je statistički visoko značajna. Više vrednosti ANG2 su pratile i viši SOFA skor i obrnuto. Utvrđena je pozitivna statistički značajna korelacija između sRAGE i APACHE II skora. Više vrednosti skora pratile su i više vrednosti sRAGE. Istraživanje nije pokazalo značajnu korelaciju između sRAGE i SOFA

	<p>skora. Vrednosti biomarkera ANG2 i sRAGE su bile više kod indirektnog ARDS-a u odnosu na direktni. Ova razlika nije bila statistički značajna. Analizom ROC krive za biomarkere ANG2 i sRAGE utvrđeno je da ANG2 može biti marker za smrtni ishod, dok sRAGE nije pokazao značaj na ishod ARDS-a.</p> <p>Zaključak: Značaj ispitivanja biomarkera ARDS-a ogleda se u njihovoj višestrukoj ulozi, a pre svega u olakšavanju postavljanja dijagnoze, predikcije i prognoze ARDS-a. Pravovremeno postavljanje dijagnoze utiče kako na klinički tok lečenja, tako i na procenu i izbor adekvatnih terapijskih mera lečenja, odnosno ishod lečenja. Ispitivanje biomarkera doprinosi i boljem razumevanju patofiziologije i molekularne osnove ovog oboljenja. Identifikacija biomarkera doprinela bi značaju shvatanja kompleksnih patoloških puteva, a koji doprinose brojnim oštećenjima i disfunkcijama na nivou epitela i endotela. Upravo ovo razlikovanje oštećenja, nekroze i apoptoze ćelija epitela, odnosno endotela, menja u značajnoj meri terapijsku strategiju, gde se pored adekvatne ventilatorne podrške sprovode i druge suportativne mere lečenja, a što sve zavisi od uzroka ARDS-a. Obzirom da se dijagnozna ARDS-a postavlja na bazi kliničkih parametara, dinamika promene vrednosti biomarkera mogla bi ukazati na različite faze ovog oboljenja, ali i imati uticaj na razlikovanje uzroka ARDS-a, obzirom na potvrđenu heterogenost ovog oboljenja, što bi nadalje doprinelo selektiranju ovih pacijenata.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	16.11.2017.
Datum odbrane: DO	

<p>Članovi komisije:</p> <p>(ime i prezime/titula/zvanje/naziv organizacije/status)</p> <p>KO</p>	<p>predsednik:</p> <p>član:</p> <p>član:</p> <p>član:</p>
---	---

UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE NOVI SAD
KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D.thesis
Author: AU	Dr. Bojana Radanović
Mentor: MN	Prof.dr Arsen Uvelin, associate professor, Medical Faculty of Novi Sad, University of Novi Sad
Title: TI	Diagnostic and prognostic value of angiopoietin 2 and soluble form of the receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) in adult form of acute respiratory distress syndrome
Language of text:	Serbian

LT	
Language of abstract: LA	eng./srb.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2021.
Publisher:	Author reprint
Publication place: PP	
Physical description: PD	chapters 7/ pages 185/ tables 62/ graphs 23/ references 314
Scinetific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Anaesthesiology
Subject, Key words: SKW	Respiratory Distress Syndrome; Biomarkers; Angiotensin-2; Receptor for Advanced Glycation End Products; Diagnosis; Prognosis; Risk Factors; Sepsis; Pneumonia; Severity of Illness Index; Adult
UC	616.24-008.4-037-07:577.1

<p> Holding date:</p> <p> HD</p>	<p> Library of faculty of Medicine Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 2</p>
<p> Note:</p> <p> N</p>	
<p> Abstract:</p> <p> AB</p>	<p> Introduction: The acute respiratory distress syndrome (ARDS) is characterized by hypoxemic respiratory failure occurring less than seven days from a predisposing clinical insult, with bilateral opacities on chest radiograph or computed tomography not fully explained by effusion, atelectasis or nodules. ARDS have a high impact on global health across the world and it is a major cause of acute respiratory failure with high morbidity and mortality in critically ill patients. Invasive mechanical ventilation with lung protective strategies is the mainstay of ARDS treatment. ARDS can be caused by various aetiologies and adequate treatment of the responsible cause is crucial to improve the outcome.</p> <p> The objective of the research: Identification of the diagnostic and prognostic significance of angiotensin 2 and the soluble forms of the receptor for advanced glycation end-products (sRAGE) in adult respiratory distress syndrome in relation to the severity of the clinical picture of ARDS and the ultimate outcome of treatment.</p> <p> Methodology: The study was conducted as a prospective study that included 69 patients with ARDS and 27 patients with no ARDS were control group. The subjects were hospitalized at the Intensive Care Unit II of the Clinic for Anesthesia, Intensive Care and Pain Therapy of the Clinical Center of Vojvodina, the Intensive Care Unit of the Institute for Pulmonary Diseases of Sremska Kamenica, as well as at the Clinic for Infectious Diseases of</p>

the Clinical Center of Vojvodina from 2017 to 2019. years. The clinical sample consisted of individuals diagnosed with acute respiratory distress syndrome in accordance with the 2012. Berlin definition criteria. From the medical records, the following parameters were considered and analyzed for each respondent within the first 24 hours of admission to the aforementioned departments: demographic and general characteristics of respondents of importance for the study, numerical indicators of assessment of severity of respondents' diseases (APACHE II and SOFA score), vital parameters for the first 24 hours (arterial pressure, heart rate, transcutaneous arterial blood saturation, 24 hours urine and body temperature), arterial blood gas analysis (pH, partial pressure of oxygen-PaO₂, partial pressure of carbon dioxide-PaCO₂, blood saturation oxygen-SpO₂, ratio of partial pressure of oxygen in arterial blood and inspiratory oxygen fraction (PaO₂ / FiO₂), mechanical ventilation steamer. Within 24 hours of the diagnosis of ARDS, laboratory analyzes were performed from the blood samples of the subjects. Patients' health status was monitored for 28 days from the time they were included in the study and treatment outcome in terms of survival or death was recorded after that period. Statistical analysis was performed using the IBM SPSS 20 statistics statistical package. Data are presented in tables and graphs, and statistical significance was determined at 95% (p <0.05) (difference of statistical parameters significant) and 99% (p <0.01) (difference of statistical parameters highly significant).

Results: The measured concentrations of the ANG2 biomarker were statistically significantly higher in subjects with ARDS compared to the control group. sRAGE values were also higher in ARDS subjects compared to the control group, but this difference was not

statistically significant. In relation to the severity of ARDS, no statistically significant difference was observed in the measured concentrations of ANG2 biomarkers between severe and moderately severe forms of the disease. There is also no statistically significant difference in ANG2 values among deceased ARDS subjects of severe and moderate form. The values of sRAGE are statistically significantly higher in the moderate form of ARDS compared to the severe one. A statistically significant higher mortality rate is verified in ARDS subjects compared to the control group. Deceased ARDS patients have statistically significantly higher measured values of the biomarker ANG2. The values of the sRAGE biomarker are higher in the deceased ARDS subjects, but this difference is not statistically significant. Subjects with ARDS had statistically significantly higher values of APACHE II and SOFA scores compared to the control group. Mean APACHE II scores were higher in severe ARDS. This difference is not statistically significant. The mean value of SOFA scores was more in the moderate form of ARDS. This difference is not statistically significant. Deceased ARDS subjects have statistically significantly higher values for both scores, APACHE II and SOFA. There was no statistically significant difference in the mortality rate of ARDS subjects in relation to the etiological factor and severity of ARDS. The study did not show a significant correlation between the ANG2 and APACHE II scores in ARDS subjects. A positive correlation was found between the ANG2 and SOFA scores, which is statistically highly significant. Higher ANG2 values were followed by higher SOFA scores and vice versa. A positive statistically significant correlation was found between the sRAGE and APACHE II scores. Higher values of score were followed by higher values of sRAGE.

	<p>The study did not show a significant correlation between sRAGE and SOFA scores. The values of the biomarkers ANG2 and sRAGE were higher in indirect ARDS compared to direct. This difference was not statistically significant. Analysis of the ROC curve for the biomarkers ANG2 and sRAGE revealed that ANG2 may be a marker for death, while sRAGE showed no significance on the outcome of ARDS.</p> <p>Conclusion: The importance of examining ARDS biomarkers is reflected in their multiple roles, and above all in facilitating the diagnosis, prediction and prognosis of ARDS. Timely diagnosis influences both the clinical course of treatment and the assessment and selection of adequate therapeutic treatment measures, that is, the outcome of treatment. Biomarker testing also contributes to a better understanding of the pathophysiology and molecular basis of this disease. Identification of biomarkers would contribute to the importance of understanding complex pathological pathways that contribute to numerous damage and dysfunctions at the epithelium and endothelium levels. It is this distinction between damage, necrosis, and apoptosis of epithelial cells, or endothelium cells, that significantly changes the therapeutic strategy, where, in addition to adequate ventilatory support, other supportive treatment measures are implemented, all of which depend on the cause of ARDS. Since the diagnosis of ARDS is made on the basis of clinical parameters, the dynamics of biomarker change could indicate different stages of this disease, but also have the potential to differentiate the causes of ARDS, given the confirmed heterogeneity of this disease, which would further contribute to the selection of these patients.</p>
Accepted on Senate on:	16.11.2017.

AS	
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member: member:

Ovu doktorsku disertaciju posvećujem svim herojima koji su učestvovali u borbi protiv virusa SARS-CoV 2, a sa posebnom naznakom na one koji su u toj borbi izgubili život.

Veliku zahvalnost u sprovođenju ove disertacije dugujem svom mentoru prof.dr Arsenu Uvelinu, kao i prof.dr Snežani Brkić, koji su nesebično odvajali svoje vreme i pružali mi podršku tokom trajanja istraživanja.

Želim da se zahvalim kolegici dr Ani Andrijević u značajnoj pomoći tokom prikupljanja i obrade podataka u cilju izvođenja ove doktorske disertacije.

Zahvaljujem se svim kolegama i svom medicinskom osoblju Odeljenja intenzivnog lečenja II Klinike za anesteziju, intenzivnu terapiju i terapiju bola, Kliničkog centra Vojvodine na pruženoj kolegijalnosti, poštovanju i pomoći koju su mi ukazali prilikom izvođenja ove doktorske teze, ali i kolegama na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine i Institutu za plućne bolesti Sremska Kamenica.

Zahvaljujem se ocu, majci i sestrama koji su mi pružili bezgraničnu podršku, razumevanje i ljubav, posebno u teškim trenucima koje smo svi ostavili iza sebe. Hvala im što smo kao porodica rasli istim intezitetom zajedno i time još jednom potvrdili značaj održavanja porodice kao celine.

Ovu disertaciju posebno posvećujem svom sinu Milošu, koji je moj heroj od prvog dana svog rođenja, a koji i dalje bje bitke sa istim uspehom za ove male godine koje ima.

Sadržaj:

1. UVOD	1
1.1. Definicija akutnog respiratornog distress sindroma	1
1.1.1. Komparacija između AECC definicije i Berlinske definicije akutnog respiratornog distress sindroma.....	2
1.2. EPIDEMIOLOGIJA ARDS-a.....	6
1.3. ETIOLOGIJA ARDS-a.....	10
1.4. PODELA ARDS-a	14
1.5. PATOFIZIOLOGIJA ARDS-a	16
1.6. PATOHISTOLOŠKE PROMENE U ARDS-u.....	178
1.7. BIOMARKERI ARDS-a.....	20
1.7.1. Značaj ispitivanja i identifikacija biomarkera ARDS-a	23
1.7.2. Podela biomarkera.....	23
1.7.3. Receptor za krajnje glikozilirane produkte, solubilna forma, sRAGE.....	25
1.7.4. Angiopietin 2, ANG2	27
1.8. TERAPIJA ARDS-a.....	30
1.8.1. NEFARMAKOLOŠKA STRATEGIJA	31
1.8.1.1. Neinvazivna ventilacija pluća (<i>Non-invasive ventilation-NIV</i>)	31

1.8.1.2. Invazivna mehanička ventilacija pluća	32
1.8.1.2a Protektivna ventilacija pluća (<i>LUNG PROTECTIVE VENTILATION</i>).....	32
1.8.1.2b Uloga PEEP-a.....	33
1.8.1.2c Uloga potrbušnog položaja (<i>PRONE POSITION</i>)	33
1.8.1.2d Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (<i>Extracorporeal membrane oxygenation-ECMO</i>).....	34
1.8.2. FARMAKOLOŠKA STRATEGIJA.....	34
1.8.2.1. Mišićna relaksacija.....	34
1.8.2.2. Inhalatorni vazodilatatori	34
1.8.2.3. Kortikosteroidi	35
1.8.2.4. Nadoknada tečnosti	35
1.8.2.5. Sedacija	35
1.8.2.6. Nutritivna potpora	36
1.9. PREDIKCIJA TEŽINE I ISHODA ARDS-a.....	36
1.10. SKORING SISTEMI.....	38
1.10.1. Vrste i podela skoring sistema	39
1.10.2. APACHE II skor	40
1.10.3. SOFA skor.....	41
1.10.4. GOCA skor.....	42

1.10.5. LIS skor	42
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	45
2.1. CILJEVI	45
2.2. HIPOTEZE.....	45
3. MATERIJAL I METODE	46
3.1. EKSPERIMENTALNA GRUPA.....	50
3.1.1. Kriterijumi za uključivanje u studiju.....	50
3.1.2. Kriterijumi za neuključivanje u studiju.....	50
3.2. KONTROLNA GRUPA	51
4. METODOLOGIJA	52
5. REZULTATI.....	53
5.1. Opis socio-demografskih karakteristika uzorka.....	54
5.1.1. Ispitivanje starosne strukture ispitivanog uzorka.....	54
5.1.2. Ispitivanje polne strukture ispitivanog uzorka	56
5.1.3. Ispitivanje prosečne starosti i polne strukture umrlih ARDS pacijenata	57
5.2. Deskripcija ispitivanih parametara ispitanika na ukupnom uzorku.....	58
5.3. Deskripcija biomarkera ispitivanog uzorka.....	59
5.3.1. Ispitivanje razlike u koncentracijama biomarkera ANG2 i sRAGE između ARDS grupe i kontrolne grupe	59

5.3.2. Ispitivanje razlike u koncentracijama biomarkera ANG2 i sRAGE između ARDS grupe (KCV, Institut) i kontrolne grupe	60
5.3.3. Ispitivanje razlike u kocentracijama biomarkera ANG2 i sRAGE u ARDS grupi (KCV, Institut)	62
5.4. Analiza APACHE II i SOFA skora u ispitivanom uzorku.....	64
5.4.1. Ispitivanje razike u APACHE II skoru između ARDS i kontrolne grupe.....	64
5.4.2. Ispitivanje razike u SOFA skoru između ARDS i kontrolne grupe	65
5.4.3. Ispitivanje razlika u skorovima APACHE II i SOFA u ARDS grupi (KCV, Institut)....	66
5.4.4. Ispitivanje razlike u SOFA skoru između ARDS grupe (KCV, Institut) i kontrolne grupe	67
5.4.5. Ispitivanje povezanosti biomarkera ANG2 sa APACHE i SOFA skorom u ARDS grupi	69
5.4.6. Ispitivanje povezanosti biomarkera sRAGE sa APACHE i SOFA skorom u ARDS grupi	71
5.5. Ispitivanje etiološkog faktora ARDS-a	72
5.5.1. Distribucija faktora rizika u ispitivanom uzorku.....	72
5.5.2. Distribucija direktnog i indirektnog ARDS-a u ispitivanom uzorku	73
5.5.3. Ispitivanje biomarkera ANG2 i sRAGE u odnosu na etiološki faktor ARDS-a	74
5.5.4. Ispitivanje skorova APACHE II i SOFA u odnosu na uzrok ARDS-a	75
5.6. Analiza težine ARDS-a u ispitivanom uzorku	77

5.6.1. Distribucija ARDS pacijenata u odnosu na težinu ARDS-a	77
5.6.2. Ispitivanje biomarkera ANG2 i sRAGE u odnosu na težinu ARDS-a.....	78
5.6.3. Prosečne vrednosti biomarkera ANG2 i sRAGE u odnosu na težinu ARDS-a	79
5.6.4. Ispitivanje odnosa skorova APACHE II i SOFA i težine ARDS-a.....	80
5.6.5. Ispitivanje odnosa težine i uzroka ARDS-a	80
5.7. Analiza mortaliteta ARDS-a u ispitivanom uzorku	81
5.7.1. Ispitivanje razlika u mortalitetu između ARDS i kontrolne grupe.....	81
5.7.2. Ispitivanje mortaliteta u ARDS grupi (KCV, Institut)	82
5.7.3. Ispitivanje razlike u mortalitetu između ARDS (KCV, Institut) i kontrolne grupe	84
5.7.4. Ispitivanje odnosa biomarkera ANG2 i sRAGE i mortaliteta.....	85
5.7.5. ROC krive za ANG2 i sRAGE.....	87
5.7.6. Ispitivanje odnosa skorova APACHE II i SOFA i mortaliteta.....	88
5.7.7. Ispitivanje odnosa uzroka ARDS-a i mortaliteta.....	89
5.7.8. Ispitivanje odnosa težine ARDS-a i mortaliteta.....	90
5.8. Analiza MV u ispitivanom uzorku	91
5.8.1. Ispitivanje povezanosti biomarkera ANG2 i sRAGE sa pojedinim parametrima MV ...	91
5.8.2. Ispitivanje razlike u broju dana MV između ARDS i kontrolne grupe.....	92
5.8.3. Ispitivanje razlike u vrednostima PEEP-a između ARDS (KCV, Institut) i kontrolne grupe	93

5.8.4. Ispitivanje razlika u vrednostima PEEP-a i broju dana MV u ARDS grupi	94
5.8.5. Ispitivanje razlika u vrednostima PEEP-a i broju dana MV u odnosu na uzrok ARDS-a	96
5.8.6. Ispitivanje razlika u vrednostima PEEP-a i broju dana MV u odnosu na težinu ARDS-a	97
5.8.7. Analiza srednje vrednosti disajnog volumena ispitivanog uzorka	98
5.8.8. Ispitivanje disajnog volumena u odnosu na težinu ARDS-a.....	99
5.8.9. Ispitivanje mortaliteta ARDS grupe u odnosu na disajni volumen.....	100
5.9. Analiza prisustva sepse, septičnog šoka i korišćenje vazoaktivne potpore u ispitivanom uzorku.....	101
5.9.1. Ispitivanje prisustva sepse, septičnog šoka i korišćenje vazoaktivne potpore u ARDS grupi	101
5.9.2. Ispitivanje srednje vrednosti laktata u ARDS grupi.....	105
5.9.3. Ispitivanje razlika prisustva sepse, septičnog šoka i korišćenje vazoaktivne potpore između ARDS i kontrolne grupe.....	105
5.9.4. Ispitivanje razlika prisustva sepse, septičnog šoka i korišćenje vazoaktivne potpore u odnosu na uzrok ARDS-a.....	108
5.10. Ispitivanje biomarkera ANG2 i sRAGE u odnosu na preostale varijable u ARDS grupi	112
5.11. Ostale varijable međusobno u ARDS grupi	113

5.12. Ispitivanje međusobne povezanosti ispitivanih parametara u ARDS grupi.....	115
6. DISKUSIJA	117
6.1. Demografski podaci	117
6.2. Analiza mortaliteta u ispitivanom uzorku	118
6.3. Uzroci ARDS-a u ispitivanom uzorku	120
6.4. Skorovi ispitanika.....	122
6.4.1. APACHE II i SOFA skor u ispitivanom uzorku	122
6.4.2. Skorovi ispitanika u odnosu na uzrok ARDS-a	122
6.4.3. Skorovi ispitanika u odnosu na težinu ARDS-a.....	123
6.5. Biomarkeri.....	124
6.5.1. ANG2 kod ARDS pacijenata u ispitivanom uzorku	124
6.5.2. ANG2 kao pokazatelj težine ARDS-a.....	124
6.5.3. ANG2 kao prediktor smrtnog ishoda	124
6.5.4. Korelacija ANG2 sa skorovima APACHE II i SOFA	125
6.5.5. Korelacija ANG2 i uzroka ARDS-a.....	125
6.5.6. sRAGE kod ARDS pacijenata u ispitivanom uzorku.....	126
6.5.7. sRAGE kao pokazatelj težine ARDS-a.....	126
6.5.8. sRAGE kao prediktor smrtnog ishoda	127
6.5.9. Korelacija sRAGE sa skorovima APACHE II i SOFA	128

6.5.10. Korelacija sRAGEi uzroka ARDS-a.....	128
6.6. Predikcija ARDS-a.....	129
6.6.1. Uloga biomarkera ANG2 i sRAGE i skorova APACHE II i SOFA u predikciji mortaliteta kod ARDS pacijenata.....	129
6.6.2. Uloga APACHE II i SOFA skora u predikciji mortaliteta kod ARDS pacijenata.....	130
6.7. Analiza mehaničke ventilacije u ispitivanom uzorku	133
6.7.1. Trajanje MV u ispitivanom uzorku	135
6.7.2. Vrednosti PEEP-a u ispitivanom uzorku.....	137
6.7.3. Tip mehaničke ventilacije u ispitivanom uzorku	139
6.7.4. Značaj hipoksemijskog skora u ispitivanom uzorku.....	140
6.8. Zastupljenost sepse, septičnog šoka i korišćenje vazokativne potpore u ispitivanom uzorku	141
7. ZAKLJUČCI.....	145
LITERATURA	148
SKRAĆENICE	183

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA AKUTNOG RESPIRATORNOG DISTRES SINDROMA

Akutni respiratorni distres sindrom (*Acute Respiratory Distress Syndroma-ARDS*) se definiše kao nagli početak respiratornih tegoba sa razvojem progresivne hipoksije i obostranim promenama na plućima, a koje su verifikovane RTG snimkom grudnog koša ili snimkom kompjuterizovane tomografije (1). ARDS je najčešće klinički sindrom akutne inflamacije pluća, nekardiogenog edema pluća i akutne respiratorne insuficijencije (2).

Tokom više decenija unazad, nastojalo se što bolje definisati ARDS. Definicija ARDS-a je prošla nekoliko svojih revizija, sve u cilju poboljšanja tačnosti kliničke dijagnoze, odnosno povećanja dijagnostičke specifičnosti. Dijagnoza ARDS-a se postavlja na osnovu manifestacija kliničkih znakova, koji kada su prisutni, tada već predstavljaju uznapredovalu bolest.

Godine 1821. Lenek (Laennec) je opisao stanje koje se karakteriše edemom pluća, ali bez srčane insuficijencije. Nekoliko termina je pokušalo da opiše ovo stanje, kao što su obostrana pneumonija, posttraumatska pluća i šokna pluća (3).

Godine 1967. od strane Asbauha i drugih (Asbaugh, et al), ARDS se prvi put opisuje kao poseban klinički entitet koji se karakteriše akutnim abnormalnostima na oba plućna krila (4).

Godine 1988. došlo se do još jedne definicije ARDS-a. Ona se zasnivala na bodovanju 4 parametra respiratorne insuficijencije: pozitivan pritisak na kraju ekspirijuma (*Positive End Expiratory Pressure-PEEP*), odnosu parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi i inspiratorne frakcije kiseonika (PaO_2/FiO_2), plućne komplijanse i promenama na plućnom

parenhimu. Svaki od ova 4 faktora je bio vrednovan od 1 do 4 poena. Dijagnoza ARDS-a se postavljala ukoliko je ukupan skor bio veći od 2,5. Ovaj kriterijum je nazvan skor plućnog oštećenja (*Lung Injury Score-LIS*) (5,6).

Godine 1994. proglašena je nova definicija ARDS-a konsenzusom tokom američko-evropske konferencije (*American-European Consensus Conference-AECC*). Kriterijumi teške hipoksemije obuhvatali su odnos $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ koji je manji od 200 mmHg, obostrane rentgenski verifikovane promene na plućnom parenhimu i odsustvo kardiogenog edema pluća (7). Ova definicija je obuhvatala i pacijente sa akutnim oštećenjem pluća (*Acute Lung Injury-ALI*), odnosno one koji imaju obostrane promene na plućnom parenhimu i arterijskom hipoksijom, pri čemu je odnos $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ manji od 300 mmHg (8).

Godine 2011. tokom internacionalnog ekspertskog panela Evropskog udruženja intenzivne medicine (*European Society of Intensive Care Medicine*), dolazi do razvoja nove definicije ovog sindroma, koja se danas naziva "Berlinska definicija" ARDS-a. Osnovni cilj razvoja Berlinske definicije jeste da se poboljša izvodljivost, pouzdanost i predvidljivost u postavljanju dijagnoze ARDS-a (9).

1.1.1. Komparacija između AECC definicije i Berlinske definicije akutnog respiratornog distres sindroma

Najvažnije razlike između poslednje dve, ranije opisane definicije, zasnivaju se pre svega na vremenskoj odrednici početka toka bolesti, različitosti radiološke verifikacije ARDS-a, isključivanjem hidrostatskog plućnog edema, kao i definisanjem najniže vrednosti PEEP-a.

Postavljanjem novih okvira definicije, jasno se stavlja akcenat na 4 komponente (Tabela 1.1.):

1. akutni početak
2. radiološki nalaz
3. plućni edem
4. hipoksemija

Berlinski kriterijumi ističu značaj prvih 7 dana od izlaganja poznatim ili novim faktorima rizika za nastanak ARDS-a, kada gotovo većina ovih pacijenata razvija karakterističnu kliničku sliku ili novo respiratorno pogoršanje.

Berlinska definicija jasno stavlja granicu između ALI i ARDS-a, na osnovu hipoksemijskog indeksa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -odnos parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi i inspiratorne frakcije kiseonika).

Berlinskim kriterijumina umanjuje se značaj postavljanja dijagnoze ARDS-a radiološkom metodom RTG snimkom plućnog parenhima. Prednost se daje CT dijagnostici, s obzirom da postoji bolja vizuelizacija obostranih heterogenih promena. To se posebno ističe kod gravitaciono zavisnih delova pluća (10). Primena RTG snimka pluća u cilju dijagoze ARDS-a ima relativno malu senzitivnost i specifičnost, oko 70% u poređenju sa CT dijagnostikom (11).

Berlinska definicija napušta primenu vrednosti plućnog kapilarnog pritiska (*Pulmonary Capillary Wedge Pressure-PCWP* < 18 mmHg), dobijenu merenjem pomoću plućnog arterijskog katetera (*Swan Ganz*). Glavni problem je predstavljala interpretacija ovih hemodinamskih nalaza, ako su vrednosti PCWP > 18 mmHg. Diferencijalno dijagnostički, dijagnoza ARDS-a se nije

mogla sa sigurnošću isključiti, jer ARDS može koegzistirati sa hidrostatskim edemom pluća uzrokovanim prekomernom primenom tečnosti ili srčanom insuficijencijom (12).

U slučaju sumnje na srčanu insuficijenciju ili edem pluća, preporuka je da se uradi ehokardiografski pregled srca da bi se isključio hidrostatski akutni edem pluća. Na ovaj način značajno se doprinelo na proširenju opsega medicinskih istraživanja ARDS-a. Primena plućnog arterijskog katetera iziskuje dodatna finansijska ulaganja od strane zdravstvenih ustanova, te je istraživanje ARDS-a predstavljalo problem za manje razvijene zemlje.

Tabela 1.1. Komparacija između AECC definicije i Berlinske definicije ARDS-a (13).

Karakteristika	AECC definicija (1994)	Berlinska definicija (2012)
Početak	Nagli početak, nije precizirano određeno vreme.	Početak unutar nedelju dana od delovanja poznatog provocirajućeg agensa ili usled razvoja respiratornih simptoma.
RTG snimak	Obostrane promene na radiografskom snimku grudnog koša.	Obostrane promene na radiografskom snimku grudnog koša koje se ne mogu objasniti postojanjem efuzija, atelektaza ili čvorića.
Evaluacija kardiogenog plućnog edema	Odsustvo kliničkih znakova povećanog pritiska u levoj prekomori ili je izmereni PCWP < 18 mmHg.	PCWP kriterijum je isključen. Respiratorna insuficijencija nije rezultat srčane insuficijencije ili prekomerne primene tečnosti. Razmotriti upotrebu ehokardiografije u cilju isključenja postojanja hidrostatskog edema.
Oksigenacija	ALI PaO_2/FiO_2 200-300 mmHg ARDS $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg Vrednost PEEP-a se ne precizira	Definicija ALI više se ne koristi. Umesto toga, ARDS se deli na sledeće kategorije: blagi PaO_2/FiO_2 200-300 mmHg srednji PaO_2/FiO_2 100-200 mmHg teški $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg Minimalna vrednost PEEP-a je ≥ 5 cmH ₂ O, koji može biti isporučen i neinvazivnom mehaničkom ventilacijom u blagoj kategoriji ARDS-a

AECC (*American-European Consensus Conference*) Američko-Evropski Konsenzus Konferencija; PCWP (*Pulmonary Capillary Wedge Pressure*) plućni kapilarni pritisak; ALI (*Acute Lung Injury*) akutno oštećenje pluća; ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) akutni respiratorni distress sindrom; PaO_2 (*Partial pressure of arterial oxygen*) parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi; FiO_2 (*Fraction of inspired oxygen*) inspiratorna frakcija kiseonika; mmHg (*millimeters of mercury*) milimetri živinog stuba; PEEP (*Positive End Expiratory Pressure*) pozitivan end-ekspiratorni pritisak.

U poređenju sa AECC definicijom, Berlinski kriterijumi imaju malu, ali statistički značajnu prednost u predikciji mortaliteta bolesnika, (AOC 0.577 vs AOC 0.536) (9,14). Sa druge strane, AECC definicija ima relativno nisku specifičnost (51%) u odnosu na obdukcione nalaze, a koji ukazuju na difuzno alveolarno oštećenje (*Diffuse Alveolar Damage-DAD*), procenjeno od strane dva nezavisna patologa (15).

Studija koju je sproveo Kao sa saradnicima (Kao, et al) je ukazala da je DAD nađeno kod 56,4% ARDS pacijenata, kada je dijagnoza postavljena na osnovu Berlinske definicije ili kod onih koji su obdukovani (16). Studija koju je sproveo Pinheiro sa saradnicima (Pinheiro, et al) tokom 2007. godine ukazala je na manju tačnost AECC kriterijuma kod postavljanja dijagnoze ARDS-a među obdukovanim pacijentima (17).

Od kako se dijagnoza ARDS-a postavlja na osnovu kliničkih, radioloških i fizioloških kriterijuma, moguće je razlikovanje više grupa ovih pacijenata. Inicijalna originalna definicija ARDS-a nije bila u stanju da identifikuje jedinstvenu grupu ovih pacijenata (4). Postavljanje jasnih kriterijuma ARDS-a ima veliki značaj, jer u zavisnosti od stepena definisanog plućnog oštećenja, zavisi i protokol sprovođenja protektivne mehaničke ventilacije pluća, dodatnih terapijskih mera, a sve to zajedno utiče na krajnji ishod lečenja (18).

1.2. EPIDEMIOLOGIJA ARDS-a

Iako se brojnim istraživanjima nastoje poboljšati dijagnostičke procedure, mere intenzivnog lečenja, otkrivanje novih laboratorijskih dijagnostičkih parametara, razumevanje patofiziologije i

genetskih predispozicija ARDS-a, ovaj sindrom je još uvek učestala pojava širom sveta koja doprinosi značajnoj stopi morbiditeta i mortaliteta. Sva istraživanja koja se sprovode imaju za cilj pravovremeno postavljanje dijagnoze ARDS-a i započinjanje njegovog lečenja, kako bi se doprinelo smanjenju oštećenja plućnog epitela i time povećala stopa preživljavanja. Značajnu ulogu u svemu tome ima i kontinuirana edukacija zdravstvenih radnika, praćenje i primena novih trendova u lečenju, ali i tehnička i finansijska podrška zdravstvenih ustanova. ARDS nastavlja da ima veliki uticaj na globalno zdravlje širom sveta. Većina slučajeva ostaje neprepoznata i nedijagnostikovana sa nedovoljno iskorišćenim osnovnim efikasnim mogućnostima lečenja (19).

Postavljanje dijagnoze ARDS-a otežava činjenica da on nije jedinstven klinički entitet, već se javlja u sklopu brojnih patoloških stanja. Nedavno je prepoznata klinička i biološka heterogenost unutar ARDS-a (20-2), što se odražava na nepotpuno razumevanje njegove biologije i neadekvatnog uspešnog sprovođenja novih dijagnostičkih, preventivnih i terapijskih mera (23).

Nedovoljna opremljenost zdravstvenih ustanova utiče na opseg istraživanja epidemiologije ARDS-a i može biti uzrok njegove lažno niske incidence. To se ogleda kroz nedostatak dijagnostičkih procedura kao što su radiografija grudnog koša, gasna analiza arterijske krvi i mogućnost sprovođenja mehaničke ventilacije pluća (24).

Čak i u zemljama sa visokim nacionalnim dohotkom, ARDS ostaje neprepoznat (25). U skorašnjoj opservacionoj studiji od 459 pacijenata primljenih u jedinice intenzivnog lečenja (*Intensive Care Unit-ICU*) u 50 zemalja, stepen kliničkog prepoznavanja za ARDS je iznosila 51,3% za blagi oblik, 78,5% za teški oblik, odnosno 34% prvog dana hospitalizacije i 60,2% do kraja boravka u jedinicama intenzivnog lečenja. Postavljanje dijagnoze ARDS-a je bilo čak i odloženo kod blažih oblika u odnosu na teže (25). Istraživanje ukazuje da je kliničko

prepoznavanje ARDS-a u momentu postojanja svih kriterijuma oko 40% kod blažih slučajeva, odnosno 80% kod teških oblika (25). Mlađa starosna dob, niža telesna masa, sepsa nepulmonalnog porekla, pankreatitis, teža klinička slika, olakšava postavljanje dijagnoze (25). Procenjuje se da oko 5% hospitalizovanih, mehanički ventiliranih pacijenata ispunjava kriterijum za postavljanje dijagnoze ARDS-a (26). Što se težine kliničke slike tiče, samo 25% pacijenata ima blagu formu, dok preostalih 75% imaju umerenu ili tešku formu ARDS-a (27).

Ne postoje literaturni podaci koji povezuju vrednost $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ sa predvidljivim strukturnim promenama na nivou kapilarne membrane alveola. Pored toga, nije opisan nijedan biomarker koji bi bio isključivo specifičan za ARDS (28). Kod mnogih pacijenata akutna respiratorna insuficijencija je rezultat drugih patoloških stanja koja su takođe praćena sa bilateralnim plućnim infiltratima (29).

Incidenca ARDS-a varira od 1,5 na 100000 do 79 na 100000 bolesnika, pri čemu je incidenca u Evropskim zemljama niža, nego u Sjedinjenim američkim državama, odnosno incidenca ARDS-a u Evropi je oko 10 puta manja nego u Sjedinjenim američkim državama (27,30-2). Ipak, poslednju deceniju incidenca ARDS-a je u konstantnom padu i to prvenstveno zbog smanjenja nozokomijalnih infekcija (33).

Skorašnja velika observaciona studija o razumevanju globalnog uticaja teške akutne respiratorne insuficijencije (*Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure-LUNG SAFE*), dala je podatke o prevalenci ARDS-a. Podaci iz studije ukazuju na prevalencu od 10,4% svih prijema u jedinice intenzivnog lečenja i 23,4% pacijenata koji su zahtevali mehaničku ventilaciju pluća (31,32,34,35). Prevalenca blagog oblika

ARDS-a je bila 30%, srednjeg 46,6%, dok je za teški oblik iznosila 23,4% od ukupnog broja pacijenata sa ARDS-om (25).

ARDS predstavlja značajan uzrok akutne respiratorne insuficijencije sa visokom stopom morbiditeta i mortaliteta kod kritično obolelih pacijenata (2). Iako je stopa preživljavanja u porastu (36,37), postoji приметna razlika kada se razmatra smrtnost u bolnicama kroz nekoliko opservacionih studija (27,30,32,35-8). Skorašnji epidemiološki podaci ukazuju da incidenca ARDS-a, koji je definisan konsenzusom na osnovu fizioloških kriterijuma, ima oko 36000 smrtnih slučajeva godišnje u zemljama veličine Sjedinjenih američkih država (39). Postoje naznake da će ovaj broj značajno rasti u budućnosti zbog povećanja učestalosti pojedinih predisponirajućih faktora koji doprinose razvoju ALI/ARDS-a, kao što je sepsa (40).

Iako postoje dokazi da je mortalitet kod pacijenata sa ALI/ARDS-om opao tokom poslednjih 10-15 godina, on je i dalje visok (30-40%), odnosno ALI/ARDS predstavlja važan uzrok smrtnosti kod pulmoloških i nepulmoloških bolesnika u bolnicama (41). Podaci o stopi mortaliteta dobijeni iz *LUNG SAFE* studije ukazuju na vrednost od 47,5% kod pacijenata sa teškom formom ARDS-a (19). U odnosu na uzroke ARDS-a, direktni i indirektni, stopa mortaliteta je slična, 28% odnosno 31% respektivno (13).

Prospektivna multicentrična klinička istraživanja ukazuju da strategija protektivne mehaničke ventilacije pluća može značajno da smanji letalitet (42).

Multicentrična studija koja je sprovedena u Engleskoj, pokazala je da su prosečni troškovi lečenja ARDS bolesnika u ICU oko 37.626 britanskih funti, odnosno da jedan bolnički dan košta oko 1.446 britanskih funti (43). Drugi literaturni podaci ukazuju da dnevni boravak u ICU košta

između 1.168 i 2.025 eura (44), dok u Sjedinjenim američkim državama 14.135 dolara (45). Troškovi lečenja dnevnom nivou iznose između 2.278-3.518 dolara (45,46).

Preživelim pacijentima nakon završenog hospitalnog lečenja ARDS-a, potrebni su stalni pregledi i rehabilitacija (47-9), kao i snažna podrška zdravstvenih ustanova (50), što sve iziskuje dodatne troškove lečenja (51,52). Kvalitet života preživelih bolesnika je značajno lošiji u odnosu na opštu populaciju (47,49,53).

1.3. ETIOLOGIJA ARDS-a

Uzroci pojave ARDS-a su višestruki. Dosadašnja istraživanja pokazuju da u etiopatogenezi ARDS-a ne učestvuje samo jedan faktor rizika. Zbog toga je važno spoznati njihovo postojanje, kao i međusobne interakcije, kao i interakcije sa okruženjem. Oni se mogu javiti pojedinačno, ali se mnogo češće javljaju u sadejstvu jedni sa drugima. Iako je većina uzročnih faktora ARDS-a dobro poznata (27,54,55), još uvek nema dovoljno svesti o individualnim faktorima i faktorima životne sredine (56).

Uzročni faktori dele se na dve grupe: direktni i indirektni, odnosno pulmonalni i ekstrapulmonalni.

Direktni uzroci obuhvataju one faktore koji dovode do inicijalnog primarnog oštećenja plućnog epitela: pneumonija, kontuzija pluća, aspiracija gastričnog sadržaja, utapanje, toksična inhalacija (25).

Indirektni uzroci obuhvataju one faktore koji oštećuju pluća izazivajući inflamatorni odgovor, što je praćeno sa posledičnim difuznim oštećenjem vaskularnog endotela pluća: sepsa nepulmonalne etiologije, nekardiogeni šok, trauma, transfuzija, pankreatitis, predoziranje lekovima, vaskulitis (25,57).

Predisponirajući faktori ARDS-a su tromboembolija pluća, masna embolija, hirurške intervencije, opekotine, dijabetesna ketoacidoza, trudnoća, eklampsija, cerebrovaskularni insult, leukemija, kardiopulmonalni bajpas, hipoproteinemija, kolagene vaskularne bolesti (sistemski lupus, reumatoidni artritis, polimiozitis, dermatomiozitis), sindrom plućne hemoragije i vaskulitisa, diseminovana intravaskularna koagulacija.

Od inhalacionih agenasa uzrok mogu biti kiseonik, dim, herbicidi, kao i iritantni gasovi.

Pored već prethodno napomenutih faktora rizika za nastanak ARDS-a, postoje i drugi koji su više vezani za uticaje iz spoljašnje sredine sa jedne strane, odnosno individualnih faktora rizika, sa druge strane. U ovu grupu predisponirajućih faktora ubrajaju se gojaznost, zloupotreba alkohola, aktivno i pasivno pušenje cigareta (58). Takođe, starosna dob, ne-bela rasa ljudi i neke genetske varijacije su povezane sa većom stopom razvoja ARDS-a (59-61,19). Obzirom da se ARDS ne razvija kod većine pacijenata u prisustvu faktora rizika oboljenja, to nam ukazuje da i drugi faktori, uključujući i genetsku osetljivost, imaju ulogu u patogenezi ovog poremećaja.

Tabela 1.2. Najčešći faktori rizika za ARDS (62)

DIREKTNI	INDIREKTNI
Pneumonija	Sepsa nepulmonalne etiologije
Aspiracija gastričnog sadržaja	Opsežne povrede
Inhalacione povrede	Pankreatitis
Kontuzija pluća	Teške opekotine
Plućni vaskulitis	Nekardiogeni šok
Utapanje	Predoziranje lekovima
	Multiple transfuzije ili transfuzija povezana sa akutnim oštećenjem pluća (<i>Transfusion associated acute lung injury-TRALI</i>)

Najčešći uzrok ARDS-a je pneumonija (35-50%), potom nepulmonalna sepsa (30%), aspiracija i trauma (10%), dok su ostali uzročni faktori manje česti ili su još uvek neidentifikovani (25,27,30,32-5,39,59,63).

Pneumonija je još uvek vodeći uzrok ARDS-a, pri čemu su vanbolničke pneumonije vodeće pneumonije koje dovode do ARDS-a (64). Mikrobiološki dokazana nozokomijalna pneumonija, dijagnostikovana invazivnim bronhoskopskim tehnikama je česta komplikacija ARDS-a. Ona se javlja mnogo češće kod ove grupe pacijenata nego kod ostalih ventiliranih pacijenata (65). Uzrok veće incidence ventilatorom uzrokovane pneumonije (Ventilator-associated pneumonia-VAP) kod ARDS pacijenata je produžena mehanička ventilacija. Obzirom na rano uvođenje antibiotske terapije kod ARDS-a, infekcija se često odlaže tek nakon prve nedelje MV (65).

Virusi su izolovani u 36% slučajeva iz respiratornog trakta kod pacijenata sa ARDS-om, poredeći sa ranijom stopom od 5-10% zastupljenosti (66-8). Većina spada u grupu respiratornih virusa (69). Dodatno, gljive i paraziti, kao što su *Pneumocystis jirovecii*, *Toxoplasma gondii* i *Aspergillus fumigatus* mogu biti odgovorni za nastanak ARDS-a kod imunokompromitovanih pacijenata (70).

Tabela 1.3. Najčešći mikroorganizmi koji su odgovorni za nastanak ARDS-a (71)

BAKTERIJE	VIRUSI	GLJIVE	PARAZITI
Streptococcus pneumoniae Haemophilus influenzae Enterobacteriaceae Staphylococcus aureus Legionella pneumophila Chlamydia pneumoniae Mycoplasma pneumoniae Pseudomonas aeruginosa Acinetobacter baumannii Stenotrophomonas maltophilia	Influenza A i B Rhinoviruses RSV Parainfluenza viruses Coronavirus Enterovirus HSV CMV	<i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>

Rano postavljanje dijagnoze i otkrivanje etiološkog uzročnika ARDS-a je od ključne važnosti za preživljavanje ovih bolesnika. Pravovremeno započinjanje i sprovođenje svih ciljanih i suportativnih mera intenzivnog lečenja utiče na tok i ishod lečenja.

U pojedinim istraživanjima vršena su merenja elastičnosti pluća i grudnog koša, volumen pluća na kraju ekspirijuma (End-expiratory lung volume-EELV), kao i intraabdominalni pritisak za 4 različite vrednosti PEEP-a. Uočeno je da u zavisnosti od postojanja pulmonalnog i ekstrapulmonalnog patološkog supstrata, postoji različit odgovor respiratornog sistema (72,73).

U cilju otkrivanja infektivnog uzročnika, neophodno je u odnosu na kliničku sliku i sumnju na potencijalnog uzočnika sprovesti dodatne analize. Izolacija i identifikacija mikrobiološkog patogena može se dobiti analizom različitog biološkog materijala: uzimanjem krvi za hemokulturu, trahealnog aspirata i bronhoalveolarnog lavata. Dobijanjem antibiograma kojim se ispituje osetljivost mikroorganizma na antibiotik, započinje se ciljana terapija, čime se doprinosi boljem ishodu lečenja. Kod sumnje na virusnu etiologiju sprovode se serološki testovi ili PCR testovi za pojedine viruse, kao i dodatna imunološka ispitivanja.

Više od 25 gena je povezano sa razvojem i ishodom ALI i/ili ARDS-a (74). Ovi geni regulišu procese inflamacije, koagulacije, funkcionisanje endotelних ćelija, stvaranje reaktivnih kiseoničnih radikala i apoptozu (75-7), odnosno sve one procese koji su važni za oštećenje pluća i njegovu regeneraciju (23).

1.4. PODELA ARDS-a

Berlinskom definicijom, ARDS je klasifikovan na osnovu vrednosti hipoksemijskog skora, odnosno na osnovu vrednosti odnosa $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Minimalna vrednost kontinuiranog pozitivnog

pritiska u disajnim putevima (*Continuous positive airway pressure-CPAP*) ili PEEP-a neophodna za postavljanje dijagnoze ARDS-a je ≥ 5 cmH₂O.

Na ovaj način ARDS se deli na blagi oblik: PaO₂/FiO₂ 200-300mmHg

srednji oblik: PaO₂/FiO₂ 100-200mmHg

teški oblik: PaO₂/FiO₂ <100mmHg (78).

Pojedini istraživači su dalje predložili podelu ARDS-a, bazirajući se na osnovu kliničkih faktora rizika, odnosno ARDS kao rezultat direktnog ili indirektnog plućnog oštećenja.

Na osnovu CT nalaza, ARDS se deli na ARDS fokalne ili nefokalne morfologije (79,80).

Pored Berlinske definicije, u cilju olakšanja postavljanja sumnje i dijagnoze ARDS-a, može se koristiti i skor oštećenja plućnog parenhima (LIS). Ovaj skor se može koristiti kao mera u proceni težine oštećenja pluća, a postao je i standardna mera težine ARDS-a (81). Vrednosti ovog skora ≥ 3 se obično koristi za identifikaciju teških oblika ARDS-a i ukazuju na neophodnost započinjanja svih terapijskih mera zbrinjavanja ovakvih bolesnika (82,83). Dinamika promene skora se koristi za proučavanje efikasnosti sprovedenih terapijskih mera (84,85). Konačna vrednost skora oštećenja plućnog parenhima se dobija sabiranjem vrednosti za sva četiri pojedinačna skora, a potom se deli sa brojem skorova.

Boljem razumevanju genetskih i proteinskih faktora rizika za ARDS, omogućena je identifikacija različitih fenotipova ovog sindroma. Poznavanjem mehanizma nastanka ARDS-a, postiže se sprovođenje adekvatne ciljane terapije (86,87). U istraživanju koje je sproveo Kalfé sa saradnicima (Calfé et al) identifikovana su 2 subfenotipa ARDS-a, hiper i hipoinflamatorni tip. Oni se međusobno razlikuju u koncentracijama biomarkera u plazmi, primenom vazopresora,

nivoom bikarbonata u serumu, prevalencom sepse, dužinom mehaničke ventilacije, različitim odgovorima na primenjene vrednosti PEEP-a, kao i u stopi smrtnosti (86).

1.5. PATOFIZIOLOGIJA ARDS-a

Osnovu patofiziološkog zbivanja ARDS-a predstavlja oštećenje alveolarno-kapilarne membrane pluća. Posledica ovog oštećenja je povećana propustljivosti membrane. U alveolama dolazi do nakupljanja tečnosti bogate proteinima. Oštećenje plućne vaskulature je najvažniji inicijalni pokretač ALI/ARDS-a, a povećana plućna vaskularna permeabilnost se primarno javlja na nivou plućne mikrovaskulature. Tečnost bogata proteinima u okviru nastalog plućnog edema je prisutna čak i pri normalnim vrednostima plućnog vaskularnog pritiska (88,89).

Nakon oštećenja alveolarno-kapilarne membrane, sledi kaskada inflamatornog odgovora u kojoj najvažniju ulogu imaju zapaljenske ćelije neutrofilni. Aktiviranje urođenog imunološkog odgovora vezivanjem produkata mikroorganizama ili endogenih molekula povezanih sa oštećenjem ćelije (*Danger Associated Molecular Patterns*-DAMPs) kako bi na njima oblikovali receptore prepoznavanja na plućnom epitelu, potvrđeno je kao potencijalna pokretačka snaga za nastanak akutne inflamacije pluća (90). Akumulacijom i aktivacijom neutrofila u alveolama, dolazi do oslobađanja i nakupljanja hemokina i drugih medijatora inflamacije. Najzastupljeniji među njima su proinflamatorni citokini, faktor tumorske nekroze (*Tumor Necrosis Factor*-TNF), interleukini (IL-1, IL-6, IL-8), toksični i lipidni medijatori, prokoagulantne molekule, proteaze i oksidaze (91-4).

Nastali patoanatomski supstrat doprinosi oštećenju alveolarnog epitela, u vidu stimulacije autodigestije, odnosno apoptoze i nekroze alveolarnih ćelija tipa I (95). Zbog smanjenja ukupne površine neoštećenog alveolarnog epitela, gubi se protektivna epitelna barijera. Dolazi do nakupljanja tečnosti unutar alveola, odnosno nastanka edema alveola i intersticijuma. Posledica prethodno navedenih patoloških procesa je poremećaj gasne razmene i smanjena komplijansa pluća (96,97). Oštećenje alveolarnih ćelija tipa II dovodi do poremećaja produkcije surfaktanta (71). Usled smanjenja i/ili gubitka surfaktanta, značajno se menja fiziologija alveola. Pored toga, narušava se i endotelni integritet, zbog čega dolazi do povećane propustljivosti ovih membrana, što dodatno pogoršava novonastali edem.

Narušen inflamatorni odgovor, neadekvatna akumulacija i aktivacija leukocita i trombocita, nekontrolisana aktivacija koagulacionog sistema i povećana permeabilnost alveolarnog endotela i epitelnih membrana važi za najvažniji koncept nastanka ALI i ARDS-a (2,98,99).

Bez obzira na provocirajući faktor ARDS-a, posledice prethodno navedenih inflamatornih procesa su višestruke. One se ogledaju kroz razvoj atelektaze usled gubitka surfaktanta, pogoršanja gasne razmene na nivou alveola, smanjenje komplijanse pluća, povećanja plućnog arterijskog pritiska. Poremećen odnos ventilacije i perfuzije pluća dodatno pogoršava respiratornu insuficijenciju. Dolazi do nastanka regiona pluća sa šantom i/ili mrtvim prostorom, čime se produbljuje težina kliničke slike ovih pacijenata.

1.6. PATOHISTOLOŠKE PROMENE U ARDS-u

Patološki, ARDS se karakteriše difuznim alveolarnim oštećenjem, oštećenjem alveolarnog epitela i endotela, razvojem intersticijalnog i alveolarnog edema usled nakupljanja tečnosti bogate proteinima. Pored toga dolazi do alveolarne infiltracije inflamatornim ćelijama, kapilarne tromboze, atelektaze, neovaskularizacije i plućne fibroze u daljem toku napredovanja bolesti (100). S obzirom da se pluća sastoje od dva tipa alveolarnih epitalnih ćelija, oštećenje ćelija tipa I vodi ka prodoru eksudata u alveole i smanjenju eliminacije istog iz njih. Oštećenje ćelija tipa II narušava proizvodnju surfaktanta, što posledično dovodi do smanjenje plućne komplijanse i nastanka alveolarnog kolapsa (71).

ARDS se karakteriše specifičnim kliničko-patološkim stanjem. Ono obuhvata heterogenu listu kliničko-patoloških entiteta, koji obično pokazuju DAD. Patohistološki DAD se karakteriše značajnim oštećenjem alveolarno-kapilarnih jedinica (101).

Histopatološki, razlikuju se 3 faze ARDS-a:

1. eksudativna ili inflamatorna faza
2. proliferativna faza
3. fibrozna faza (71)

1. Faza eksudacije (prvih 1-6 dana)

Karakteriše je difuzno alveolarno oštećenje, nastalo kao rezultat inflamatornog odgovora. Dolazi do oštećenja alveolarnih epitelnih i endotelnih membrana. Kao rezultat nastalih anatomskih promena u alveolama i intersticijumu, posledično se nakuplja tečnost bogata proteinima i inflamatornim ćelijama (54,102). Takođe, unutar alveolarnih kapilara verifikuju se mikrotrombi i hijaline membrane. Alveolarni edem kao rezultat oštećenja alveolarno-kapilarne barijere je najvažniji faktor hipoksemije i pogoršanja respiratorne funkcije, a koji karakteriše rani ALI/ARDS (103).

2. Faza proliferacije (7-14 dana nakon dejstva provocirajućeg faktora)

Karakteriše se regeneracijom prethodno nastalih oštećenja proliferacijom alveolarnih ćelija tipa II, ali i fibroblasta i miofibroblasta, te unutar alveola dolazi do razvoja granulacionog tkiva (8). Depoi kolagena i fibrina se takođe mogu naći, kao i novonastali krvni sudovi, a dolazi i do resorpcije nastalog edema (8,102). Anatomaska struktura i barijerna funkcija alveola je u fazi oporavka (8).

3. Faza fibroze (nakon 14 dana od dejstva provocirajućeg faktora)

Karakteriše se rezolucijom akutnog neutrofilnog infiltrata i dominacijom mononuklearnih ćelija i makrofaga unutar alveola. Usled progresije razvoja granulacionog tkiva u alveolama se verifikuju septe (8). U alveolama dominira hronična inflamacija i fibroza, što dovodi do obliteracije pojedinih alveola (8). Ova faza ne javlja se kod svih pacijenata, ali njeno postojanje vezuje se za prolongiranu mehaničku ventilaciju pluća i povećan mortalitet (102).

Neka istraživanja ukazuju da se područja fibroze mogu razviti i pre nego što se očekuje. Naime, povišene vrednosti N-terminalnog prokolagen peptida III, koji je odraz sinteze kolagena, mogu biti detektovane u bronhoalveolarnom lavatu kod pacijenata sa ARDS-om, pa čak i unutar 24 časa od početka bolesti. Iz tog razloga, pojedini istraživači su postavili hipotezu da se fibroproliferacija može odvijati simultano sa inflamatornim oštećenjem pluća (104).

1.7. BIOMARKERI ARDS-a

Biomarker može se definisati kao objektivno meren i evaluiran pokazatelj normalnog biološkog procesa, patološkog procesa ili odgovora na terapijsku intervenciju (105). Biomarkeri se koriste za dijagnozu i prognozu bolesti, klasifikovanje različitih podtipova nekog oboljenja, procenu rizika od neke bolesti, kao i za procenu efikasnosti i toksičnosti terapije (106). Idealan biomarker trebao bi da bude 100% senzitivna, 100% specifična, lako merljiva iz bilo kog biološkog uzorka i da se promene njegove koncentracije mogu pratiti kao rezultat lečenja. Pravovremeno postavljanje tačne dijagnoze i započinjanjem adekvatnog lečenja, doprinelo bi se smanjenju letaliteta i troškova bolničkog lečenja (107). Upotreba biomarkera u medicini ogleda se u njihovoj sposobnosti otkrivanja bolesti, kao i donošenju dijagnostičkih i terapijskih odluka. Novijim istraživanjima nastoji se poboljšati razumevanje molekularne osnove bolesti, čime se pruža mogućnost upotrebe biomarkera u svakodnevnoj kliničkoj praksi, kako bi se pratio tok bolesti, procenjivale ili menjale terapijske mere (108).

Do sada je sprovedeno više multicentričnih studija u cilju proučavanja uloge biomarkera u dijagnostici ARDS-a, dinamike promene njihovih koncentracija u biološkim uzorcima u odnosu na stepen/fazu oštećenja alveolarnog epitela, efekat primenjenih terapijskih mera, ali i utvrđivanje korelacije između vrednosti biomarkera sa krajnjim ishodom lečenja. Dijagnostika ARDS-a koja se zasniva samo na kliničkim parametrima, predstavlja nedostatak kako u pogledu senzitivnosti, tako i u specifičnosti (109).

Uloga biomarkera ARDS-a ogedala bi se višestruko u medicinskoj praksi. Tu se prevashodno misli na vreme postavljanja tačne dijagnoze, kod postavljene sumnje da se radi o bolesniku sa ARDS-om, što je jedna od krucijalnih stvari kada je ARDS u pitanju. Identifikacijom biomarkera, doprinelo bi se i boljem razumevanju patofiziologije oboljenja, kao i njegovom tretmanu lečenja. Zbog toga se stvaraju potrebe za istraživanjem niza biomarkera u cilju dijagnostike ARDS-a, odnosno njihovo testiranje radi potvrde kliničke dijagnoze.

Literaturni podaci ukazuju da usled heterogene i kompleksne prirode ARDS-a, zbog postojanja više fenotipova, manje je verovatno da će samo jedan biomarker imati toliko visoku specifičnost u postavljanju dijagnoze ARDS-a (54). Identifikovani fenotipovi korelirali su sa kliničkom slikom ARDS-a, ali i određenim parametrima, kao što su: brojem dana bez ventilatorne potpore, brojem dana bez organske insuficijencije, odgovorom na terapiju tečnostima i mortalitetom (86,110). Kombinacija kliničkih pokazatelja i bioloških markera sve više privlači pažnju kako bi se poboljšala senzitivnost i/ili specifičnost testa (111).

ARDS se često javlja u sklopu pridruženih patoloških stanja, koja dodatno otežavaju i produžavaju sam tok lečenja. S obzirom da je učestalost onoga što se trenutno smatra ARDS-om verovatno precenjena, počev od pacijenata sa prolaznom ili produženom hipoksemičnom

respiratornom insuficijencijom, pa do prisustva nekog drugog oboljenja koje se radiološki manifestuje obostranim plućnim infiltratima, dijagnoza ARDS-a može biti pogrešno postavljena (112).

Iz dostupne literature saznaje se da je više biomarkera proučavano iz različitih bioloških materijala (krv, alveolarna tečnost i izdahnuti vazduh), međutim nijedan od njih nije bio dovoljno pouzdan za kliničku upotrebu (113). Kombinovanje biomarkera bi trebalo da koristi u razlikovanju ARDS-a direktne, odnosno indirektne etiologije, što bi dalje doprinelo u poboljšanju terapijskog pristupa (103). Skorašnje studije ukazuju da stepen oštećenja plućnog epitela i endotela, može biti prilično različit u odnosu na uzrok (21). Direktni uzroci ARDS-a oštećuju pre svega plućni epitel, dok indirektni agensi ispoljavaju svoj negativni efekat na endotel plućnih kapilara (114). Ovakvi nalazi mogu doprineti ispitivanju različitih terapijskih postupaka, u zavisnosti da li je zahvaćen plućni epitel ili endotel plućnih kapilara (115).

Nekoliko studija je pri istraživanju markera epitelnog i endotelnog oštećenja, koagulacije i inflamacije, ukazalo da njihova kombinacija sa kliničkim prediktorima ima bolju predikciju mortaliteta, u poređenju sa kliničkim pokazateljima i biomarkerima pojedinačno (109,111,116,117). Iako je nekoliko biomarkera ARDS-a ispitivano, većina studija je fokusirana više na prognozu, nego na dijagnostiku ARDS-a (118). Pojedine grupe biomarkera bile su superiornije samo u odnosu predikciju mortaliteta od ARDS-a (111), a dodatna korisnost se ogledala u kombinaciji sa onim biomarkerima koji su imali veću ulogu u postavljanju dijagnoze ARDS-a (115).

1.7.1. Značaj ispitivanja i identifikacija biomarkera ARDS-a

Postoji pet važnih razloga zašto treba ispitivati i identifikovati biomarkere ARDS-a

1. predikcija razvoja ARDS-a kod visoko rizičnih pacijenata
2. podela ARDS-a na više preciznijih fenotipova ili kategorija prema težini bolesti
3. obezbeđivanje novih saznanja što se patogeneze tiče, sa ciljem razvoja novih terapijskih pristupa
4. praćenje odgovora organizma na tretman lečenja
5. predikcija krajnjeg ishoda lečenja (119)

1.7.2. Podela biomarkera

Biomarkeri su podeljeni u nekoliko grupa (103):

1. EPITELNI BIOMARKERI- obuhvataju markere respiratornog epitela.

U ovu grupu spadaju proteini surfaktanta (*Surfactant Proteins-SP*), KL-6 protein (*Krebs von den Lungen-6*), vaskularni endotelni faktor rasta (*Vascular Endotelial Growth Factor-VEGF*) i solubilni receptor za krajnje glikozilirane produkte (*Soluble Receptor for Advanced Glycation End-Products- sRAGE*).

2. ENDOTELNI BIOMARKERI

U ovu grupu spadaju angiopoietin 2 (*Angiopoietin 2-Ang-2*) i markeri endotelne disfunkcije: endotelini i fon Vilebrandov faktor (*Von Willebrand Factor- vWF*) (120).

3. INFLAMATORNI CITOKINI

U ovu grupu spadaju interleukini i to: IL-1 β , IL-6, IL-8, kao i faktor tumorske nekroze alfa (*Tumor Necrosis Factor α* - TNF- α).

4. FAKTORI KOAGULACIJE I FIBRINOLIZE - inhibitor aktivacije plazminogena (*Plasminogen Activator Inhibitor 1-PAI-1*), matriks metaloproteinaza (*Matrix metalloproteinases- MMPs*).

Proučavanje različitih fenotipova ARDS-a dovelo je do daljeg proučavanja panela biomarkera. Na taj način omogućeno je kliničarima prepoznavanje više grupa ARDS pacijenata, što može imati koristi u primeni različitih terapijskih pristupa. Tako se u odnosu na uzrok ARDS-a i stepen inflamacije razlikuju dve grupe biomarkera, direktna/indirektna grupa i hipo/hiperinflamatorna grupa (103).

Kod direktnog ARDS-a verifikuju se povišene vrednosti proteina surfaktanta, dok su vrednosti Ang 2, antigena vWF, IL-6 i IL-8 niže. Nivo Ang 2 je viši kod indirektnog ARDS-a (21).

U hiperinflamatornoj grupi ARDS-a (koja obuhvata jednu trećinu ovih pacijenata), verifikuju se više plazma vrednosti inflamatornih biomarkera, češća upotreba vazopresora, niže vrednosti serumskih bikarbonata i veća prevalenca sepse u odnosu na hipoinflamatornu grupu. Ova grupa ima takođe veću stopu smrtnosti (86). Tu se ubrajaju nekoliko biomarkera: vWF, IL-6, IL-8, protein C, PAI-1, solubilni receptor faktora tumorske nekroze 1 (*Tumor Necrosis Factor Receptor 1-TNFR 1*), solubilni adhezivni intracelularni molekul (*Soluble intercellular adhesion molecule 1- sICAM-1*), surfaktant proteina D (SP-D) (86).

1.7.3. Receptor za krajnje glikozilirane produkte, solubilna forma, sRAGE

Receptor za krajnje glikozilirane produkte je transmembranski glikoprotein koji pripada grupi imunoglobulina. On ima sposobnost da za sebe vezuje različite ligande, kao što su solubilni produkti krajnje glikozilacije (*Advanced Glycation End Products*-AGEs), beta-amiloid peptidaze ($A\beta$), HMGB1/Amfoterin i nekoliko proteina iz grupe S100 (121,122). Postoje dve izoforme RAGE, jedna je membransko-vezujuća (mRAGE), dok je druga solubilna forma (sRAGE) (123). RAGE je u visokom stepenu zastupljen u plućnom epitelu (124), a posebno na nivou alveolarnih epitelnih ćelija tipa I (125), koje pokrivajući 90-95% površine alveola, imaju značajnu ulogu u održavanju njihovog integriteta i regulaciju transmembranskog transporta. Osim prisutne ekspresija RAGE na alveolarnim ćelijama tipa I, njihovo prisustvo je nađeno i na bronhijalnom epitelu, alveolarnim epitelnim ćelijama tipa II, kao i vaskularnom endotelu i nervnom tkivu (126,127). Poput mRAGE i sRAGE ima vrlo visok nivo ekspresije u plućima u normalnim uslovima (128-30). Pokazalo se da sRAGE može biti i biomarker oštećenja alveolarnih epitelnih ćelija tipa I i ključni medijator inflamacije. To je važno, s obzirom da su i epitelno oštećenje i inflamacija mehanizam ALI-ja, dok je RAGE uključen u oba mehanizma (131). Stoga, možemo zaključiti da RAGE igra važnu ulogu u kaskadi inflamatornog odgovora.

Dejstvom različitih patoloških agenasa, može doći do gubitka funkcionalnosti alveola, čime se stvaraju preduslovi za nastanak ALI/ARDS-a. Aktivacija RAGE dovodi do izmene ćelijskih odgovora na primljene signale, različitim patološkim putevima u vidu konstantne inflamacije. Rezultat ovih reakcija je aktivacija citokina, reaktivnih oblika kiseonika ili proteaza, dovodeći time do proinflamatorne aktivacije nuklearnog transkriptivnog faktora κB (*Nuclear factor*- NF-

κB) (124,132). Na ovaj način dolazi se do zaključka da RAGE ima važanu ulogu u nastanku ARDS-a kroz izmenu imunološkog odgovora i započinjanjem alveolarne inflamacije, kada su i solubilni produkti krajnje glikozilacije merljivi u plazmi i alveolarnoj tečnosti, kao odraz alveolarnog oštećenja (124,133-5).

Literaturni podaci pokazuju značajnu korelaciju između efekata mehaničke ventilacije pluća na plućni parenhim, odnosno između protektivne ventilacije pluća i vrednosti sRAGE (133). Kod pacijenata koji su ventilirani sa višim disajnim volumenom (12 ml/kg idealne telesne mase), su imali više plazma vrednosti sRAGE, što je bilo povezano sa lošijim ishodom lečenja (133). Isto tako, više vrednosti sRAGE su bile više povezane sa radiološkim i kliničkim nalazom, ukazujući na težinu akutnog oštećenja pluća, kao i APACHE II skorom (133). Praćenje vrednosti sRAGE može biti korisno u proceni odgovora plućnog parenhima kod promene parametara mehaničke ventilacije pluća, kao što je rekrutment manevar kod obolelih od ARDS-a (122) ili kod pacijenata koji nemaju oštećenje plućnog epitela, ali su visoko rizični za tu postoperativnu respiratornu komplikaciju nakon velikih hirurških zahvata (136).

RAGE se može koristiti kao prediktivni faktor ishoda oboljenja. Da je RAGE zaista izvor alveolarnog epitelnog oštećenja, ukazuju nalazi studija da su plazma vrednosti RAGE povezane sa ozbiljnošću fizioloških poremećaja pluća, što se ogleda kroz izmenu odnosa PaO_2/FiO_2 , promenom komplijanse pluća i plato pritiska. Kod ovih pacijenata verifikuju se niže vrednosti hipoksemijskog indeksa, komplijanse pluća, a više vrednosti plato pritiska pluća i LIS-a skora (133).

sRAGE ima dobru dijagnostičku i prognostičku vrednost ARDS-a. Ovaj biomarker je povezan sa težinom plućnog oštećenja, stepenom oštećenja plućnog epitela i narušenim

alveolarnim transmembranskim transportom (133-5). Ekspresija RAGE u organizmu je vezana za stepen kako pulmonalnog, tako i nepulmonalnog inflamatornog procesa. Ekstremno visoke vrednosti RAGE su posledica proinflamatornih uslova, pa endogeno sekretovan RAGE može biti detektovan u bronholavatu, ali i u plazmi, čime ima ulogu potencijalnog markera težine plućnog oštećenja (121). U studiji koju je sproveo Kalfe sa saradnicima (Calfee et al), potvrđeno je da su vrednosti sRAGE bile značajno više kod pacijenata sa direktnim ARDS-om u odnosu na indirektni (21).

1.7.4. Angiopoietin 2, ANG2

Angiopoietinsku porodicu faktora rasta čine 4 člana, ANG1-ANG4, koji se vezuju za receptor tirozin kinaze Tie-2 (*Tyrosine-protein kinase receptor-Tie-2*) (137). ANG2 je sekretovani glikoprotein koji ima ulogu u angiogenezi, inflamaciji i razvoju vaskularnog tkiva. Zahvaljujući svojim kovalentnim vezama, ima povećani afinitet za vezivanje liganda, ali i za vezivanje sa C-terminalnim fibrinogenom, koji posreduje u vezivanju za receptore (138,139). Ekspresija ANG2 je u vaskularnim endotelnim ćelijama, glatkim mišićnim ćelijama i u bogato vaskularizovanom tkivu, kao što su placenta, jajnici, materica i vaskularizovani tumori (140-2), epitelnim ćelijama pluća, tokom sazrevanja mioblasta i neurogeno progenitornim ćelijama (143,144). ANG1 je produkt ćelija različitih tkiva (145). Što se tiče ALI i plućnog edema, povećanje nivoa ANG2 u plazmi, razvoj edema tkiva i ćelijska smrt, viđa se i u okviru drugih poremećaja, uključujući cerebrovaskularne akcidente, dijabetičnu nefropatiju i neurološke neoplazme (146-50).

ANG1 i ANG2 su faktori rasta (151-4), koji imaju antagonističko dejstvo i imaju sličan afinitet za receptor tirozin kinaze Tie-2, koji je gotovo uvek prisutan u plućnim endotelnim ćelijama (155). Vezivanje ANG1 agoniste za Tie-2 receptor, stimuliše se očuvanje vaskularnog integriteta, inhibicija vaskularne permeabilnosti, kao i supresija ekspresije gena inflamacije (156,157). Za razliku od njega, ANG2 je endogeni antagonist sa ANG1, koji inihibišući njegovo vezivanje za Tie-2 receptor, indukuje vazopermeabilnost (158). Aktivacija Tie-2 receptora rezultuje oštećenjem funkcije endotelne barijere (158,159) i povećanje adhezije i migracije inflamatornih ćelija (160,161). ANG2 zahvaljujući svojoj sposobnosti da destabilizuje krvne sudove, menja vaskularnu propustljivost, antagonizujući ANG1. U odsustvu drugih angiogenih stimulusa, ANG1 indukuje vaskularnu regresiju i apoptozu endotelnih ćelija (146,162,163).

U studiji Bandarija (Bhandari) i saradnika (143) pokazano je da hiperoksija predstavlja važan modulator ove porodice angiopoietina, a koja inhibira ekspresiju ANG1 i stimuliše ANG2, ANG4 i Tie-2. Takođe, studija je pokazala da je ANG2 krucijalni medijator oksidativno-indukovanog oštećenje pluća i preživljavanja epitelnih ćelija. Pri izlaganju 100% kiseoniku in vivo doprinosi patogenetskom oksidativnom oštećenju, oštećenju deoksiribonukleinske kiseline (*Deoxyribonucleic acid-DNA*), ćelijskoj smrti, inflamaciji i vaskularnoj propustljivosti (143).

ANG2 je regulisan i od strane ćelija stresa (141,143,164) i povišene vrednosti se verifikuju u uslovima sepse i akutnog oštećenja pluća (143,158). Ovaj biomarker stimuliše opstanak, proliferaciju i migraciju endotelnih ćelija, ali i proces angiogeneze (141,165). On indukuje gubitak pericita iz zida krvnih sudova i dovodi do povećanja vaskularne propustljivosti (159,166). ANG 2 stimuliše adheziju leukocita za vaskularni endotel i njihovu ekstravazaciju u

inflamatorna područja (143,161,166). Potvrđene su proinflamatorne aktivnosti, tako što dovodi do stimulacije endotelnih ćelija inflamatornim citokinima, kao što je faktor tumorske nekroze (160). Pokazano je da on stimuliše adheziju i migraciju neutrofila i monocita ka mestima gde postoji gubitak vaskularnog integriteta (161).

Koncentracije ANG2 su u pozitivnoj korelaciji sa skorovima težine oboljenja (167-9), ukupnim prognostičkim potencijalom pacijenta (167,168) i lošijom gasnom razmenom (158). Angiopoietin 2 nije samo marker, već je i direktni medijator patogeneze vaskularne propustljivosti i plućne inflamacije. Kod pacijenata sa ALI/ARDS-om, više koncentracije ANG2, kao i kontinuirano više vrednosti tokom lečenja ovih pacijenata su povezane sa mortalitetom (167,170,171).

Primećena je pozitivna korelacija između ANG2 i inflamatornih citokina, kao što su IL-6 i TNF- α (169). Obzirom da ANG1 i ANG2 imaju antagonističke proinflamatorne efekte, ističe se značajnost praćenja njihovog odnosa, što je analizirano kroz više studija (168,170,172). Rezultati su pokazali više vrednosti ANG2 u sklopu inflamatornih procesa. Povišene vrednosti odnosa ANG2/ANG1 povezane su sa inflamacijom i razvojem ALI/ARDS-a.

1.8. TERAPIJA ARDS-a

Osnovni princip primene terapijskih mera ARDS-a zasniva se na sprovođenju suportativnih mera lečenja, Tabela 1.4. Naime, ARDS mora biti tretiran kombinacijom adekvatne mehaničke ventilacije pluća, primenom suportativnih mera lečenja, kao i lečenjem njegovog osnovnog uzroka (173). Suština koncepta ovog lečenja je protektivna mehanička ventilacija pluća, kojom se postiže adekvatna oksigenacija, eliminacija ugljen-dioksida, ali se i minimalizuju oštećenja pluća usled mehaničke ventilacije (*Ventilator-induced Lung Injury-VILI*) (174).

Tabela 1.4. Farmakološke i nefarmakološke strategije lečenja pacijenata sa ARDS-om (71)

Nefarmakološke strategija	Farmakološke strategije
Neinvazivna mehanička ventilacija pluća Invazivna mehanička ventilacija pluća	Mišićna relaksacija
Rekruitment manevar Titracija PEEP-a	Primena inhalatornih vazodilatatora
Podešavanja disajnog volumena isporučenog pomoću aparata za MCV Postizanje prihvatljivih vrednosti parcijalnih pritisaka kiseonika i ugljen-dioksida	Primena kortikosteroida
Prone position Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (ECMO)	

VILI je posledica izažene distenzije alveola, bilo regionalne, bilo globalne (*Volutrauma*) (175), a koja dovodi dalje do oštećenja plućnog epitela i pojačanog inflamatornog odgovora (102). Ponovljeno otvaranje i zatvaranje oštećenih, kolabiranih alveola tokom mehaničke ventilacije dovodi do atelektotraume (*Atelectrauma*). Ovakav mehanički stres indukuje lokalni inflamatorni odgovor, koji daljom progresijom dovodi do multiorganske insuficijencije (*Biotrauma*) (176), odnosno oštećeni epitel i endotel rezultuju translokacijom proinflamatornih medijatora i bakterijskih produkata, koji pogoršavaju sistemsku inflamaciju (102).

1.8.1. NEFARMAKOLOŠKA STRATEGIJA

1.8.1.1. Neinvazivna ventilacija pluća (*Non-invasive ventilation-NIV*)

Ovaj vid ventilacije može biti efikasna alternativa intubaciji i mehaničkoj ventilaciji pluća, kod pacijenata sa blažim oblikom ARDS-a. Primena kiseonika može biti preko *high-flow* nazalne kanile ili neinvazivna ventilacija pomoću specijalne kacige (*helmet*). Oba pristupa imaju mogućnost da redukuju "*driving pressure*" (predstavlja razliku između plato pritiska i PEEP-a, odnosno, predstavlja odnos disajnog volumena i komplijanse pluća) (177) i rizik za nastanak VILI-ja (178). Primena kontinuirane pritiskom pozitivne ventilacije pomoću specijalnih maski koje se adaptiraju na lice, tako da nema propusta vazduha je još jedna od mogućnosti neinvazivne mehaničke ventilacije pluća. NIV smanjuje intezitet disajnog rada, ali i obim intrapulmonalnog šanta, poboljšavajući gasnu razmenu, dok uz smanjenje potrebe za primenu duboke sedacije, smanjuje se i rizik za razvoj nozokomijalne pneumonije (71).

1.8.1.2. Invazivna mehanička ventilacija pluća

1.8.1.2a Protektivna ventilacija pluća (*LUNG PROTECTIVE VENTILATION*)

Sušтина mehaničke ventilacije ovih pacijenata je prevencija oštećenja alveola (VILI), koje može nastati usled prekomernog disajnog volumena (179), povišenih vrednosti "driving" pritiska (180), visoke frekvence disanja i velikog protoka gasa (181). Obzirom da je funkcionalni disajni volumen značajno redukovano kod ARDS pacijenata, takva pluća se opisuju kao "baby lung" (182). Na osnovu toga zasnivaju se i preporuke skorašnje studije *ARDS Network* za primenu manjih disajnih volumena (4-6 ml/kg predviđene telesne mase) u odnosu na raniji tradicionalni pristup (12 ml/kg), kao i održavanje plato pritiska između 25-30 cmH₂O, acido-bazne ravnoteže pH 7.20-7.25, SaO₂ 88-95%, PaO₂ 55-88 mmHg i dozvoljene permisivne hiperkapnije. Prethodno navedene preporuke su povezane sa manjom stopom mortaliteta i većim brojem dana bez ventilatorne potpore (42). Odnos disajnog volumena i komplikacije respiratornog sistema, što predstavlja "driving pressure" je najbolji prediktor nastanka VILI-ja, jer on tačno odražava stres na nivou pluća (180).

Mehanička ventilacija je potporna terapija koja ima za cilj postizanje adekvatne gasne razmene, obezbeđujući kako povećanje PaO₂, tako i smanjenje PaCO₂, uz smanjenje disajnog rada (183). Efekat mehaničke ventilacije je dvostruk: prvo, dozvoljava titraciju FiO₂, a drugo, ona omogućava tokom inspiratorne faze dovoljan pozitivan pritisak koji otvara kolabirane alveole (184).

1.8.1.2b Uloga PEEP-a

Uloga PEEP-a kod pacijenata sa ARDS-om je višestruka i njegova primena i podešavanje treba biti strogo individualizovano. Upotreba PEEP-a obično poboljšava gasnu razmenu, smanjuje potrebu za korišćenjem visokih inspiratornih koncentracija kiseonika, smanjuje mogućnost razvoja VILI-ja, poboljšava homogenost plućnog parenhima (185), redukuje atelektotraume usled ponovljenog otvaranja/zatvaranja alveola (186).

Zbog teškoće podešavanja optimalnog PEEP-a, kojim se garantuju više vrednosti oksigenacije, veća komplijansa pluća i manje prekomerno rastezanje plućnog parenhima, kao i rizika razvoja VILI-ja, preporuke se odnose na ventilaciju pacijenta sa vrednošću PEEP-a od 5 cmH₂O uz čist kiseonik (187). Više vrednosti PEEP-a su povezane sa nižom stopom mortaliteta kod pacijenata sa ARDS-om (188), odnosno nema razlike u mortalitetu u odnosu na niži i viši PEEP kod pacijenata sa blažim oblikom ARDS-a, ali se on pokazao kao benefit u podgrupi teške forme ARDS-a gde je odnos PaO₂/FiO₂<200 mmHg (189).

1.8.1.2c Uloga potrbušnog položaja (*PRONE POSITION*)

Zauzimanje ovog položaja kod pacijenata obolelih od ARDS-a doprinosi poboljšanju oksigenacije, što u daljem toku doprinosi boljem ishodu lečenja kod pacijenata sa teškom hipoksijom (190-2). Najvažniji efekti ovog položaja su bolji ventilacioni/perfuzioni odnos sa posledičnom boljom eliminacijom ugljen-dioksida, više homogena distribucija ventilacije, ređa pojava VILI-ja i bolji rekrutment dorzalnih delova plućnog parenhima (193,194).

1.8.1.2d Ekstrakorporalna membranska oksigenacija (*Extracorporeal membrane oxygenation*- ECMO)

Ekstrakorporalna membranska oksigenacija predstavlja vid napredne cirkulatorne i ventilatorne potpore, koja se sprovodi kod pacijenata sa refrakternom hipoksemijom, uprkos preduzetim svim konvencionalnim merama lečenja respiratorne insuficijencije (195). Literaturni podaci ukazuju na primenu ove procedure kod pacijenata sa teškom formom ARDS-a, gde je odnos $PaO_2/FiO_2 < 60$ mmHg (196-8).

1.8.2. FARMAKOLOŠKA STRATEGIJA

1.8.2.1. Mišićna relaksacija

Mišićni relaksanti se koriste u cilju poboljšanja pacijent-ventilator sinhroniciteta i smanjenja potrošnje kiseonika koja je povezana sa intenzitetom aktivnosti respiratornih mišića. Mišićni relaksanti smanjuju povećanje negativnog pleuralnog pritiska, a time je i stepen naprezanja plućnog parenhima manji (199). Nema jasne preporuke oko njihovog korišćenja u praksi, ali se preporučuju kod teških formi ARDS-a, gde se verifikuje bolji krajnji ishod lečenja usled smanjenja barotraume i razvoj VILI-ja (200,201).

1.8.2.2. Inhalatorni vazodilatatori

Osnovni mehanizam ovih lekova je dilatacija plućne vaskulature u dobro ventilisanim područjima pluća, odnosno smanjenje plućnog arterijskog pritiska i vaskularne rezistencije. Time

se doprinosi poboljšanju ventilaciono-perfuzionog odnosa i oksigenacije (13). Međutim, ne postoji preporuka za njihovu rutinsku primenu kod teške forme ARDS-a (202).

1.8.2.3. Kortikosteroidi

Sušтина primena kortikosteroida zasniva se na inhibiciji inflamatornog i imunološkog odgovora, izazvanog različitim brojnim inflamatornim agensima, a sve u cilju pozitivnog terapijskog efekta (203). Ipak, za sada ne postoji preporuka za rutinsku upotrebu kortikosteroida u terapiji ARDS-a (204).

1.8.2.4. Nadoknada tečnosti

Opšte preporuke zasnivaju se na primeni konzervativne strategije nadoknade tečnostima kod pacijenata sa ARDS-om, osim ukoliko iz nekog drugog razloga ne zahtevaju agresivniji pristup u njihovoj primeni. Ove preporuke se zasnivaju na tome da kod ARDS pacijenata usled prisustva povećane alveolarne vaskularne permeabilnosti, odnosno prisustva alveolarnog edema, može doći do dodatnog pogoršanja stanja usled prekomerne primene tečnosti (*fluid overloading*) (205).

1.8.2.5. Sedacija

Primena sedacije u zavisnosti od vrste i doze sedativnog sredstva, može značajno uticati na napor respiratorne muskulature. U zavisnosti od neophodne ventilatorne potpore, odnosno stepena prisutne respiratorne insuficijencije, mogu se modifikovati i efekti ventilacije (206,207).

1.8.2.6. Nutritivna potpora

Predstavlja važan segment lečenja kritično obolelih pacijenata. Planiranje ishrane treba da se zasniva na osnovnom patološkom supstratu oboljenja, kao i energetske zahtevima i rezervama bolesnika. Ovaj vid lečenja je značajan jer utiče na brzinu oporavka, dužinu mehaničke ventilacije pluća, ishod lečenja. Kod pacijenata obolelih od ARDS-a, rano i agresivno započinjanje kalorijske nadoknade u vidu parenteralne ishrane, može biti štetno (208), što se zasniva na sprečavanju *fluid overloading*-a i njegovih posledica.

1.9. PREDIKCIJA TEŽINE I ISHODA ARDS-a

Iako su uzroci ARDS-a višestruki, nastoji se definisati koji su to prediktivni faktori koji mogu predvideti težinu bolesti, ishod lečenja. U tu svrhu koriste se i scoring sistemi, koji analizom više parametara ukazuju na težinu kliničkog stanja, potencijalni ishoda oboljenja, od čega svakako zavisi preduzimanje terapijskih postupaka.

Berlinska definicija za ARDS iako nije nastala u cilju prognoze ishoda oboljenja, ona ipak jeste nastala da naznači težinu ARDS-a, što korespondira sa kliničkim ishodom (9). Naime, Berlinska grupa (Kangelaris i saradnici) je razmatrala stepen hipoksemije ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) u kombinaciji sa pomoćnim varijablama za tešku formu ARDS-a, uključujući ozbiljan radiološki nalaz, komplikaciju respiratornog sistema, pozitivan end-ekspiratorni pritisak (PEEP) i korigovani ekspiratorni volumen u minuti u cilju definisanja ozbiljnosti oštećenja pluća. Tom prilikom, nakon testiranja ovih varijabli, došlo se do zaključka da samo hipoksemija ima prediktivnu validnost težine ARDS-a (87).

Mnoge studije su imale za cilj identifikaciju faktora tokom akutne faze oboljenja koji bi ukazivali na predikciju mortaliteta (39,209,210). Prediktivni faktori mortaliteta mogu biti kategorizovani u zavisnosti od socijalno-demografskih osobina pacijenta, njegovog zdravstvenog stanja i primenjenih terapijskih mera. U skladu sa tim, faktori kao što su starost pacijenata (>65godina) i muški pol (66%) su povezani sa većom stopom smrtnosti kod ARDS-a (27,39,211). Zdravstveno stanje pacijenta kao prediktor mortaliteta u različitim studijama je osnovni uzrok ARDS-a (20), kao i prediktivni skor APACHE II (212), intrahospitalne komplikacije, kao što su sepsa (39), multiorganska insuficijencija (*Multiorganic Failure*-MOF), refraktorni šok i refrakturna hipoksemija (213). Protektivna mehanička ventilacija pluća se pokazala da poboljšava ishod pacijenata sa ARDS-om (214).

U multicentričnoj prospektivnoj kohortnoj studiji u jedinicama intenzivnog lečenja koja je obuhvatala 646 pacijenata sa ARDS-om, pokazala je da je smrtni ishod nakon završenog bolničkog lečenja više bio povezan sa prisutnim komorbiditetima i starošću pacijenta, nego sa težinom ARDS-a (215).

Klinička praksa i brojna istraživanja nastoje istaći važnost i značaj prepoznavanja ALI-ja. Podaci istraživanja pokazuju da je ALI retko prisutan već na prijemu u bolnicu, ali često se razvija unutar perioda od nekoliko sati, dana, kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima (216,217). ALI najčešće biva prepoznat u jedinicama intenzivnog lečenja, ali i kao komplikacija protrahovane bolesti u stacionarnim odeljenjima, dok je retko dijagnostikovano u jedinicama hitne medicinske službe (218). Zbog slične kliničke prezentacije sa kardiogenim plućnim edemom, dijagnoza ALI-ja se često teško postavlja (12), a što utiče na tok i ishod lečenja, odnosno predikciju bolesti (219). Shodno tome, ALI može biti smatran kao potencijalno moguća

intrahospitalna komplikacija, koja u daljoj progresiji težine kliničke slike dovodi do ARDS-a, te svako neprepoznavanje ili pak odloženo prepoznavanje ovog kliničkog stanja, odlaže i ograničava terapijske postupke. Zato je neophodno nastojati identifikaciji rizičnih pacijenata pre prijema u bolnicu, a još značajnije pre prijema u jedinicu intenzivnog lečenja (220).

1.10. SKORING SISTEMI

Skoring sistemi koji se koriste u jedinicama intenzivnog lečenja, razvijeni su poslednjih 30 godina. Oni omogućavaju procenu težine bolesti i procenu smrtnog ishoda u bolnicama. To se postiže objedinjavanjem rutinski izmerenih podataka, a koji su specifični za pacijenta. Pokazano je da razni faktori povećavaju rizik od bolničkog mortaliteta nakon prijema u ICU, uključujući veću starosnu dob pacijenata i težina akutne bolesti, određena postojeća medicinska stanja (malignitet, imunosupresija..) i hitnost prijema u ICU. Važnost upotrebe skoring sistema se ogleda u olakšavanju donošenja određene terapijske odluke kliničarima (221).

Radi poređenja stope mortaliteta između različitih zdravstvenih institucija, efekata novih metoda lečenja, ali i identifikacija grupa bolesnika sa visokom stopom mortaliteta, skoring sistemi u tom smislu imaju značajnu ulogu kao objektivne mere težine oboljenja od ARDS-a (222). Literaturni podaci govore da skoring sistemi koji se uglavnom fokusiraju na stanje plućnog parenhima ne mogu da budu prediktori prognoze ARDS-a, s obzirom da stepen hipoksije nije u korelaciji sa mortalitetom ovih pacijenata (223-5).

1.10.1.Vrste i podela skoring sistema

Vrste skoring sistema u odnosu vreme prijema u ICU (221)

1. Skoring sistem koji se uzima na dan prijema u ICU:

APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*),

SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*),

MPM (*Mortality Prediction Model*).

2. Ponavljajući skoring sistemi tokom boravka u ICU:

OSF (*Organ System Failure*),

SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*),

MODS (*Multiple Organ Dysfunction Score*).

Skoring sistemi se dalje dele i na opšte, pomoću kojih se može vršiti procena stanja i predvideti mortalitet svih kritično obolelih pacijenata koji se leče u ICU i na specifične skoring sisteme koji se odnose na konkretno oboljenje ili sistem organa (226).

Opšti skoring sistemi se mogu dodatno podeliti na:

1. prediktivne skoring sisteme, koji vrše procenu težine opšteg stanja bolesnika na prijemu u ICU

2. skoring sisteme koji služe da procene stepen disfunkcije određenih sistema organa

3. skoring sisteme koji služe za procenu opterećenja osoblja u ICU (226).

Prethodno navedeni skorovi analiziraju respiratorni status i to pomoću sledećih varijabli: da li je pacijent na MV, kolika je respiratorna frekvenca, inspiratorna frakcija kiseonika, kao i odnos PaO₂/FiO₂.

1.10.2. APACHE II skor

U jedinicama intenzivne nege, prepoznat je i široko se koristi prognostički model bodovanja APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) skora. Pokazalo se da je on tačan pokazatelj težine stanja pacijenta i da je u korelaciji sa ishodom kod kritično obolelih pacijenata (227). U više različitih studija je dokazana pozitivna korelacija između APACHE II skora i mortaliteta (228-31).

APACHE II je prvi put ušao u kliničku praksu 1985. godine od strane Knaus i njegovih saradnika, kao pogodna metoda za opštu procenu ozbiljnosti bolesti (227). Više vrednosti ovog skora su u korelaciji sa rizikom od smrtog ishoda kod pacijenata u ICU i od tada se koristi za predviđanje ishoda u širokom rasponu bolesti. Njegova upotreba u predviđanju smrtnosti potvrđena je, između ostalih, kod kritično teških trauma (232), bolesnika u okviru transplantacionog programa (223) i septičnih bolesnika (224).

APACHE II skor koji se meri tokom prvih 24 sata od prijema u ICU, ima 12 varijabli, a svaka promenljiva je vrednovana od 0 do 4, pri čemu više vrednosti označavaju sve veće odstupanje od normale, dok je maksimalni rezultat 71 (215). Skor se dobija sumacijom najlošijih vrednosti varijabli akutnog fiziološkog stanja u prva 24 časa, starosti i stanja hroničnog zdravlja. Rezultat 25 predstavlja predviđenu smrtnost od 50%, a rezultat preko 35 predstavlja predviđenu smrtnost od 80% (215). Rezultat ozbiljnosti APACHE II pokazao je dobru korelaciju i diskriminatornu

vrednost u čitavom nizu bolesti i ostaje najčešći međunarodni sistem ocenjivanja težine širom sveta (215). APACHE II je tačan i blagovremeni odraz težine bolesti pacijenta i njegovog odgovora na terapijske mere (108,225,226).

Respiratorna funkcija pomoću ovog skora se analizira praćenjem respiratorne frekvence i oksigenacije arterijske krvi (analizom pH, PaO₂, FiO₂). Dobijene vrednosti su značajne radi dijagnostike ARDS-a.

1.10.3. SOFA skor

SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) skor spada u grupu skorova koji procenjuju stepen organskih disfunkcija. Ovi skorovi su prvenstveno osmišljeni da opišu stepen disfunkcije organa, a ne da prognoziraju preživljavanje. Težina disfunkcije organa značajno varira kod pojedinaca i unutar pojedinca tokom vremena (233). SOFA skor je rezultat radne grupe za probleme povezane sa sepsom Evropskog društva za intenzivnu negu sa namerom stvaranja objektivnog alata koji će opisati pojedinačnu i kumulativnu insuficijenciju organa (234). Korisnost rezultata ovog skora je potvrđena u velikim kohortnim studijama kritično obolelih pacijenata (235,236).

Rezultat SOFA ima nekoliko poželjnih karakteristika za primenu u jedinicama intenzivne nege, jer ga je lako izračunati pored pacijentovog kreveta i uključuje kliničke i laboratorijske podatke koji su redovno dostupni u ovim jedinicama (237). Šest organskih sistema (respiratorni, kardiovaskularni, bubrežni, jetreni, centralni nervni, koagulacioni) je odabrano u okviru skora, a funkcija svakog se vrednuje od 0 (normalna funkcija) do 4 (maksimalno odstupanje od referentnog opsega), što daje moguću vrednost skora od 0 do 24 (233). Promene rezultata SOFA

skora tokom vremena su takođe korisne za predviđanje ishoda (233). Utvrđeno je da rezultat SOFA skora nije efikasan prediktor smrtnosti pacijenata, ali je koristan alat za predviđanje otpusta pacijenata iz jedinica intenzivnog lečenja (238).

Značaj SOFA skora i ARDS-a ogleda se kroz praćenje respiratorne funkcije, analizom vrednosti hipoksemijskog skora PaO_2/FiO_2 . U odnosu na dobijene vrednosti, može se i uočiti stepen respiratorne insuficijencije.

1.10.4. GOCA skor

Goca (*Gas exchange, Organ failure, Cause, Associated disease*) skor, Tabela 1.5., je razvijen specifično za pacijente sa ARDS-om radi definisanja ili stratifikacije oboljenja, ali ne i radi predikcije prognoze bolesti (222).

1.10.5. LIS skor

LIS skor (*Lung Injury Score*), Tabela 1.6., je predložen 1988.godine od strane Mureja (Murray) i saradnika (85) i korišćen je kao mera težine akutnog oštećenja plućnog parenhima u kliničkim studijama (87). Iako je primena ovog skora široka u cilju procene ozbiljnosti oštećenja pluća, njegova validnost u cilju predikcije ishoda ALI-ja nije u tolikoj meri istraživana u eri protektivne ventilacije pluća (87). Takođe, u eri Berlinske definicije ARDS-a, korisnost upotrebe LIS-a je još uvek nepoznata (87).

Tabela 1.5. Goca skor (239)

	značenje	skala	definicija
G	Gasna razmena	0	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 301$
		1	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200-300
	Gasna razmena (kombinovana sa numeričkim opisom)	2	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 101-200
		3	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$
		A	spontano disanje bez PEEP-a
		B	asistirano disanje, PEEP 0-5 cmH ₂ O
		C	asistirano disanje, PEEP 6-10 cmH ₂ O
		D	asistirano disanje, PEEP ≥ 10 cmH ₂ O
O	Organska insuficijencija	A	Samo pluća
		B	Pluća + 1 organ
		C	Pluća + 2 organa
		D	pluća + 3 organa
C	Uzrok	1	Nepoznat
		2	Direktno oštećenje pluća
		3	Indirektno oštećenje pluća
A	Dodatna oboljenja	0	Bez koegzistirajućeg oboljenja koje bi dovelo do smrti unutar 5 godina
		1	Koegzistirajuće oboljenje koje dovodi do smrtnog ishoda unutar 5 godina, ali ne i unutar 6 meseci
		2	Koegzistirajuće oboljenje koje dovodi do smrtnog ishoda unutar 6 meseci

Tabela 1.6. Lung injury score (240)

1. Skor RTG plućnog parenhima		Vrednost
Bez alveolarne konsolidacije		0
Alveolarna konsolidacija ograničena na 1 kvadrant		1
Alveolarna konsolidacija ograničena na 2 kvadranta		2
Alveolarna konsolidacija ograničena na 3 kvadranta		3
Alveolarna konsolidacija ograničena na 4 kvadranta		4
2. Hipoksemijski skor ^a		
PaO ₂ /FiO ₂	≥300	0
PaO ₂ /FiO ₂	225 do 299	1
PaO ₂ /FiO ₂	175 do 224	2
PaO ₂ /FiO ₂	100 do 174	3
PaO ₂ /FiO ₂	<100	4
3. PEEP skor (ako je pacijent mehanički ventiliran)		
PEEP	≤ 5 cmH ₂ O	0
PEEP	6 do 8 cmH ₂ O	1
PEEP	9 do 11 cmH ₂ O	2
PEEP	12 do 14 cmH ₂ O	3
PEEP	≥ 15 cmH ₂ O	4
4. Skor respiratorne komplijanse (kada je moguć)		
Komplijansa	≥ 80 ml/ cmH ₂ O	0
Komplijansa	60 do 79 ml/ cmH ₂ O	1
Komplijansa	40 do 59 ml/ cmH ₂ O	2
Komplijansa	20 do 39 ml/ cmH ₂ O	3
Komplijansa	≤ 19 ml/ cmH ₂ O	4

PaO₂/FiO₂ je odnos parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi i inspiratorne koncentracije kiseonika; PEEP je pozitivan end-ekspiratorni pritisak; ^aSpO₂/FiO₂ odnos je ekvivalentan (241) u upotrebi, ukoliko odnos PaO₂/FiO₂ nije dostupan.

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

2.1. CILJEVI

1. Utvrditi dijagnostički značaj serumskih koncentracija angiopoietina 2 i sRAGE u adultnom obliku ARDS-a.
2. Utvrditi korelaciju serumske koncentracije angiopoietina 2 i sRAGE sa težinom kliničke slike ARDS-a.
3. Utvrditi da li postoje statistički značajna razlika u serumskoj koncentraciji angiopoietina 2 i sRAGE kod bolesnika sa ARDS-om sa povoljnim i nepovoljnim ishodom bolesti.

2.2. HIPOTEZE

1. Serumska koncentracija angiopoietina 2 i sRAGE je statistički značajno viša kod bolesnika sa ARDS-om u odnosu na kontrolnu grupu kritično obolelih bolesnika.
2. Više serumske koncentracije angiopoietina 2 i sRAGE koreliraju sa težim oblicima ARDS-a i višim vrednostima prediktivnih skorova težine bolesti: APACHE II i SOFA.
3. Serumske koncentracije angiopoietina 2 i sRAGE su statistički značajno više kod bolesnika sa ARDS-om i kod bolesnika sa smrtnim ishodom, u odnosu na bolesnike sa ARDS-om čiji je ishod povoljan.

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno analitičkom metodom u formi studije preseka. Obuhvatalo je ispitanike lečene na Odeljenju intenzivnog lečenja II Klinike za anesteziju, intenzivnu terapiju i terapiju bola, Kliničkog centra Vojvodine, Odeljenju intenzivne nege Klinike za urgentnu pulmologiju Instituta za plućne bolesti Sremska Kamenica, kao i na Klinici za infektivne bolesti Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu.

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna opservaciona studija u periodu od 2017-2019. godine u trajanju od 2,5 godine. Studija je uključivala ukupno 96 ispitanika, od kojih je njih 69 imalo postavljenu dijagnozu ARDS-a, a 27 ispitanika je činilo kontrolnu grupu, odnosno to su bili mehanički ventilirani ispitanici bez ARDS-a. Istraživanje je obuhvatalo oba pola i svi su bili stariji od 18 godina.

Svatom ispitaniku ili njegovoj porodici ukoliko bolesnik nije bio u mogućnosti da svesno učestvuje u studiji zbog zdravstvenog stanja, uzimani su detaljni anamnestički podaci i objašnjen im je cilj istraživanja, proces dijagnostičke obrade podataka i specifičnosti učešća ispitanika u istraživanju. Na osnovu anamnestičkih podataka, podataka iz istorije bolesti ispitanika, druge medicinske dokumentacije, kao i drugih pokazatelja kliničkog stanja, isključeni su oni ispitanici koji nisu odgovarali u potpunosti kriterijumima za uključivanje u studiju. Saglasnost za učešće u studiji ispitanici su overili svojim potpisom nakon pročitano g teksta za informisanje ispitanika. Ukoliko zdravstveno stanje ispitanika to nije dozvoljavalo, saglasnost su potpisivali najbliži članovi njihovih porodica.

Baza podataka podrazumevala je opšte podatke (ime i prezime ispitanika, pol, visina, težina, datum rođenja, datum prijema na odeljenje gde se sprovodi studija, datum prijema u bolnicu, datum otpusta iz bolnice, prvi i poslednji dan mehaničke ventilacije), numerički pokazatelji procene težine bolesti ispitanika (APACHE II i SOFA skor), prisustvo komorbiditeta, vitalni parametri za prva 24 časa (arterijski pritisak, srčana frekvenca, transkutana saturacija arterijske krvi, 24-časovni urin, telesna temperatura), datum postavljanja dijagnoze ARDS-a, gasne analize arterijske krvi (pH, parcijalni pritisak kiseonika-PaO₂, parcijalni pritisak ugljen dioksida-PaCO₂, zasićenost krvi kiseonikom-SpO₂, odnos parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi i inspiratorne frakcije kiseonika (PaO₂/FiO₂), parametre mehaničke ventilacije pluća (ventilatorni mod, podešen disajni volume, inspiratorna frakcija kiseonika-FiO₂, vršni i plato pritisak u cmH₂O, pritisak na kraju ekspirijuma-PEEP, komplijansa pluća, oblik neinvazivne ventilatorne potpore), da li RTG nalaz odgovara ARDS-u, odnosno da li je ehokardiografijom isključen kardiogeni edem pluća, kompletna krvna slika sa diferencijalnom krvom slikom, vrednost glikemije, koncentracije elektrolita-natrijuma i kalijuma u serumu, vrednost bilirubina (ukupni i direktni), vrednost uree i kreatinina, koncentracije alanin-amino transferaze i aspartat-amino transferaze, kao i gama-glutamil-peptidtransferaza, vrednosti C reaktivnog proteina (*C reactive proteine*-CRP) i prokalcitonina (Procalcitonin-PCT), datum uzimanja i numerička vrednost biomarkera (angiopoietin 2 i sRAGE) unutar 24 časa od postavljanja dijagnoze ARDS-a. Ishod lečenja je praćen na osnovu podataka o ukupnom broju dana na mehaničkoj ventilaciji pluća tokom cele hospitalizacije na odeljenju gde se vršilo istraživanje, datum i status ispitanika pri otpustu sa odeljenja na kojima se sprovodila studija, datum otpusta iz bolnice uz podatak gde je izvršen otpust (druga bolnica, kuća, starački dom i drugo). Zdravstveno stanje bolesnika je

praćeno tokom 28 dana od trenutka ukljućivanja u studiju. Nakon tog perioda, evidentiran je ishod lećenja u smislu preživljavanja ili smrtnog ishoda ispitanika.

Navedene laboratorijske analize su vršene u laboratoriji Urgentnog centra Kliničkog centra Vojvodine, odnosno u laboratoriji Instituta za plućne bolesti Sremska Kamenica. Analize biomarkera su raćene u laboratoriji Klinike za infektivne bolesti, Kliničkog centra Vojvodine.

Ispitanici su na prethodno navedena odeljenja na kome se sprovodilo istraživanje, primani preko drugih stacionarnih odeljenja Kliničkog centra Vojvodine ili Instituta za plućne bolesti Sremska Kamenica ili iz operacionih sala nakon hirurškog zbrinjavanja, odnosno iz drugih zdravstvenih ustanova. Svaki bolesnik je bio pod nadzorom tokom 24 sata, a koji je podrazumevao monitoring vitalnih parametara (arterijski pritisak, srćana frekvenca, EKG monitoring, frekvenca disanja, transkutana saturacija kiseonikom, satna diureza, telesna temperatura). Za procenu stepena respiratorne insuficijencije, korišćene su gasne analize arterijske krvi. Krv je uzorkovana preko arterijske kanile plasirane u radijalnu arteriju. Za sve analize korišćen je gasni analizator – *GEM Premier 3000*.

U odnosu na dinamiku promene respiratorne funkcije, sproveden je dodatni klinički pregled, radiološka dijagnostička procedura i laboratorijske analize. Na osnovu dobijenih nalaza, a u skladu sa kriterijumima Berlinske definicije iz 2012. godine, ispitanici su bili uključivani u studiju. U roku od 24 ćasa od postavljanja dijagnoze ARDS-a, iz uzorka venske krvi (5ml) ispitanika, bile bi izvršene predvićene laboratorijske analize u cilju odrećivanja vrednosti biomarkera angiopoietina 2 i sRAGE. Uzorci venske krvi (5ml) su uzimani u epruvete sa 3,2% natrijum-citratom. Nakon toga, unutar 2 sata od uzorkovanja, uzorci su centrifugirani 10 minuta na sobnoj temperaturi brzinom 4000 obrtaja u minuti, na aparatu *Nuve NF800*. Uzorci su potom

zamrzavani na -80 C do momenta analize uzoraka (u proseku 6-9 meseci). Merenje koncentracije angiopoietina 2 i sRAGE se vršilo pomoću komercijalnog ELISA kita-*USCN Life Science, USA, R&D Systems, Inc.*, prema specifikaciji proizvođača, a vrednosti su izražene u pg/ml za ANG2 i ng/ml za sRAGE.

Unutar prva 24 časa od prijema na odeljenje gde se vrši istraživanje, ispitanici su kategorisani u dve grupe u odnosu na kliničko stanje i laboratorijske nalaze. Prvo kategorisanje se odnosilo na težinu kliničke forme ARDS-a, određenu vrednostima hipoksemijskog skora $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Na osnovu dobijenih vrednosti ispitanici su svrstavani u tri kategorije: blaga, srednja i teška forma ARDS-a. Drugo kategorisanje se odnosilo na inicijalni faktor rizika ARDS-a, te su ispitanici svrstavani u dve kategorije: infektivni i neinfektivni ARDS.

Dijagnoza ARDS-a je postavljena na osnovu Berlinskih kriterijuma. Prema Berlinskoj definiciji iz 2012. godine, ARDS se definiše kao nagli početak respiratornih tegoba sa razvojem progresivne hipoksije i obostranim promenama na plućima, a koje su verifikovane RTG snimkom grudnog koša ili snimkom kompjuterizovane tomografije (1). Berlinskom definicijom, ARDS je klasifikovan na osnovu vrednosti hipoksemijskog skora, odnosno na osnovu vrednosti odnosa $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Minimalna vrednost CPAP-a ili PEEP-a neophodna za postavljanje dijagnoze ARDS-a je ≥ 5 cmH₂O. Na ovaj način ARDS se deli na blagi oblik: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 200-300 mmHg, srednji oblik: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100-200 mmHg i teški oblik: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg (78).

3.1. EKSPERIMENTALNA GRUPA

3.1. 1. Kriterijumi za uključivanje u studiju

- Razvoj akutne respiratorne insuficijencije koja zahteva primenu invazivne (endotrahealne) mehaničke ventilacije pluća unutar 7 dana ili manje, od dana izlaganja potencijalnom faktoru rizika (pneumonija, sepsa, trauma...)
- Verifikovane bilateralne promene na plućima na RTG/CT snimku plućnog parenhima
- Vrednosti hipokemijskog skora $PaO_2/FIO_2 \leq 300$ mmHg u dva odvojena uzorka arterijske krvi, a u razmaku od ≥ 1 sata sa vrednostima PEEP-a od ≥ 5 cmH₂O
- Osobe ≥ 18 godina
- Bolesnici koji su dali pismeni pristanak za učešće u istraživanju (ili njihova porodica, ukoliko pacijenti nisu bili u mogućnosti da potpišu pristanak zbog određenog zdravstvenog stanja)

3.1.2. Kriterijumi za neuključivanje u studiju

- Ponovni prijem na odeljenja na kojima se sprovodi istraživanje (bolesnik može biti uključen u studiju samo jednom)
- Pneumonija uzrokovana mehaničkom ventilacijom pluća (*Ventilator-associated pneumonia-VAP*)
- Naglo pogoršanje respiratorne funkcije kod bolesnika sa hroničnom obstruktivnom bolesti pluća
- Respiratorne insuficijencija kao posledica srčane insuficijencije.
- Akutno pogoršanje dijabetes melitusa

- Bolesnici terminalnog stadijuma hronične bubrežne insuficijencije, kojima se sprovodi zamena bubrežne funkcije (dijaliza)
- Hronična jetrena insuficijencija
- Alchajmerova bolest
- Amiloidoza
- Trudnoća
- AIDS
- Ispitanici mlađi od 18 godina
- Ispitanici koji nisu dali pristanak za uključivanje u istraživanje

3.2. KONTROLNA GRUPA

- Kritično oboleli bolesnici kod kojih se primenjuje mehanička ventilacija pluća, a nisu razvili ARDS
- Osobe oba pola, stariji od 18 godina
- Nepušači
- Ispitanici koji su nakon detaljnog upoznavanja sa ciljem i načinom izviđenja istraživanja, dali pismeni pristanak za učešće

4. METODOLOGIJA

Za unos i obradu podataka korišćen je programski paket SPSS 20.0. Za potrebe analize i opisa strukture uzorka po relevantnim varijablama, korišćeni su prikazi frekvencija i procenata, kako bi se prikazala zastupljenost određene kategorije ili odgovora. Metode deskriptivne statistike upotrebljene su za određivanje mera centralne tendencije (aritmetička sredina), mera varijabiliteta (standardna devijacija) i ekstremnih vrednosti (minimum i maksimum) posmatranih numeričkih obeležja.

U okviru komparativne statistike korišćene su sledeće tehnike: Studentov t-test za nezavisne uzorke, Jednofaktorska analiza varijanse, Pirsonov koeficijent linearne korelacije i Phi kvadrat test. Kod izvesnog broja varijabli, iako su korišćene mere zadovoljavale kriterijum kontinuirane (numeričke) varijable, ograničena veličina uzorka i narušena normalnost pojedinih ajtema (visoki Skjunisi i Kurtozisi), dozvolila je korišćenje neparametrijskih metoda. U slučaju tih varijabli, za testiranje razlika dva nezavisna uzoraka korišćen je Man-Vitnijev U test (neparametrijska zamena za t-test za nezavisne uzorke), a za više od dva nezavisna uzorka korišćen je Kruskal-Wallisov test. U primenjenim testovima granične vrednosti verovatnoće rizika su na nivou značajnosti od 95% ($p < 0.05$) (razlika statističkih parametara značajna) i 99% ($p < 0.01$) (razlika statističkih parametara visoko značajna).

5. REZULTATI

Istraživanje je obuhvatalo ukupan uzorak od 96 ispitanika u periodu od januara 2017.godine do juna 2019.godine.

ARDS grupu činilo je 69 ispitanika kod kojih je postavljena dijagnoza akutnog respiratornog distres sindroma u skladu sa kriterijumima Berlinske definicije iz 2012.godine. To su bili pacijenti koji su lečeni na Odeljenju intenzivnog lečenja II Klinike za anesteziju, intenzivnu terapiju i terapiju bola, kao i na Klinici za infektivne bolesti KCV-a u Novom Sadu, sa ukupnim brojem od 37 ispitanika. Preostala 32 ispitanika činili su pacijenti koji su lečeni na Odeljenju intenzivne nege Klinike za urgentnu pulmologiju Instituta za plućne bolesti Sremska Kamenica. Svi ispitanici bili su mehanički ventilirani.

Kontrolnu grupu činilo je 27 ispitanika sa Odeljenja intenzivnog lečenja II Klinike za anesteziju, intenzivnu terapiju i terapiju bola KCV-a. To su bili mehanički ventilirani pacijenti sa traumom grudnog koša.

Tabela 5.1. Ukupan broj ispitanika i distribucija ispitanika na godišnjem nivou u toku istraživanja

GODINA ISPITIVANJA	ARDS GRUPA	KONTROLNA GRUPA
2017.	24	27
2018.	27	
2019.	18	
UKUPAN BROJ ISPITANIKA	69	27

5.1. Opis socio-demografskih karakteristika uzorka

5.1.1. Ispitivanje starosne strukture ispitivanog uzorka

Raspon godina u ARDS grupi iznosio je od 0 do 85 godina. Prosečna starost ARDS grupe je iznosila 53,60 godina (SD=17.95). Kada se posmatra kontrolna grupa, raspon godina je iznosio od 0 do 84 godina. Prosečna starost kontrolne grupe je iznosila 34,52 godina (SD=26.12).

T testom za nezavisne uzorke proverili smo značajnost razlika u starosti ispitanika ARDS i kontrolne grupe. Pokazalo se da su ispitanici kontrolne grupe značajno mlađi u odnosu na ARDS grupu. Istim testom proverene su i starosne razlike u ARDS grupi između KCV-a i Instituta. Nisu uočene značajne razlike u starosti između njih.

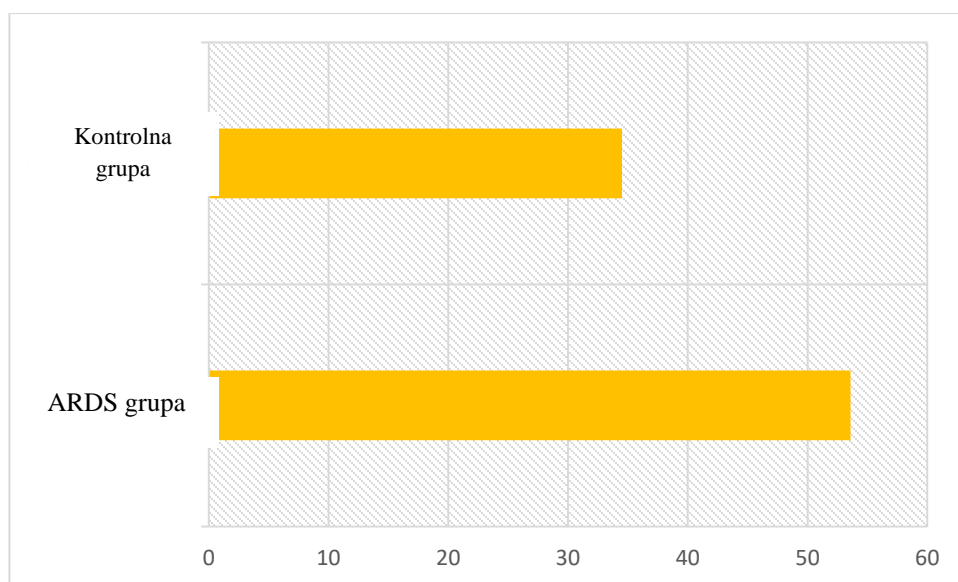
Tabela 5.2. Razlike u starosnoj strukturi između ARDS i kontrolne grupe

STAROST	ARDS grupa	Kontrolna grupa	Test	p
Raspon starosti	0-85 godina	0-84 godine	t	0,00
Prosečna starost	53,60 (17,95)	34,52 (26,12)	4,007	

Tabela 5.3. Prosečna starost pacijenata u KCV-u i Institutu ARDS grupe

	KCV	Institut	t-test	p
Prosečna starost (godine)	55,46 (19,04)	50,96 (16,27)	0,979	0,34

Grafikon 5.1. Distribucija pacijenata u ARDS i kontrolnoj grupi u odnosu na prosečnu starost



5.1.2. Ispitivanje polne strukture ispitivanog uzorka

U ukupnom uzorku istraživanja od 96 ispitanika, vidimo da muški pol u ARDS i kontrolnoj grupi čini većinu uzorka (preko 2/3 muškaraca na svim poduzorcima), odnosno 65,2% u ARDS grupi i 85,2% u kontrolnoj grupi. Navedena različitost u polovima iako nije bila statistički značajna, ona ipak postoji.

Phi kvadrat testom provereno je postojanje razlika u polnoj strukturi između KCV-a i Instituta ARDS grupe i kontrolne grupe. Rezultati su pokazali da su ovi uzorci ujednačeni po pitanju pola. Takođe, nakon sprovedene iste analize zaključeno je da se KCV i Institut ARDS grupe ne razlikuju značajno po polnoj strukturi.

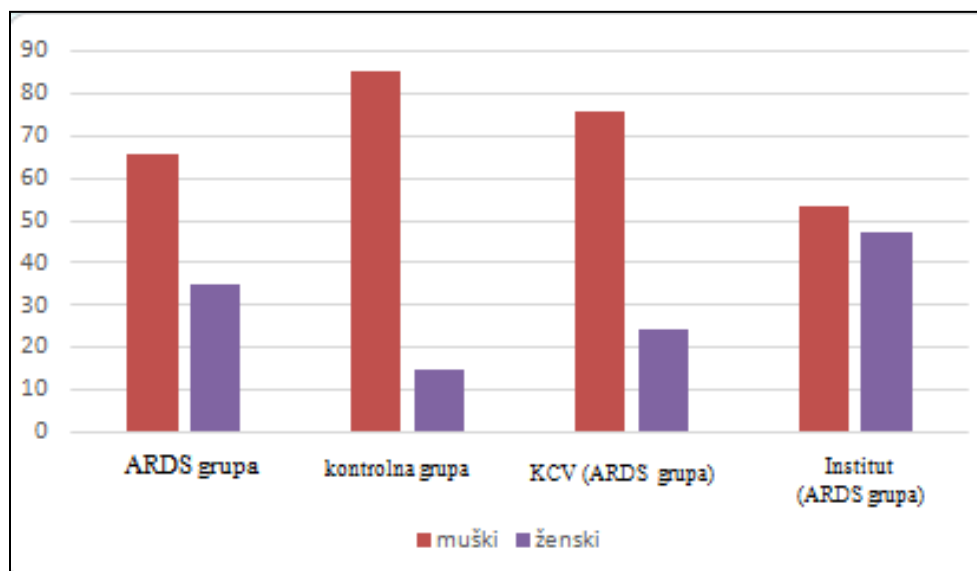
Tabela 5.4. Razlike u polnoj strukturi između ARDS i kontrolne grupe

POL	ARDS grupa	Kontrolna grupa	Test	p
Muški	45 (65,2%)	23 (85,2%)	χ^2	0,06
Ženski	24 (34,8%)	4 (14,8%)	3,746	

Tabela 5.5. Razlika u polnoj strukturi između KCV-a i Instituta ARDS grupe

POL	KCV	Institut	Test	p
Muški	28 (75,7%)	17 (53,1%)	χ^2	0,06
Ženski	9 (24,3%)	15(46,9%)	3,84	

Grafikon 5.2. Distribucija pacijenata u odnosu na pol u ARDS i kontrolnoj grupi



5.1.3. Ispitivanje prosečne starosti i polne strukture umrlih ARDS pacijenata

Tabela 5.6. Prosečna starost umrlih ispitanika, prema polu u ARDS grupi

umrli	pol	N	Mean	St.deviation
Starost	muškarac	25	57,16	14,823
	žena	9	66,22	10,569

5.2. Deskripcija ispitivanih parametara ispitanika na ukupnom uzorku.

Tabela 5.7. Prosečne vrednosti i osnovne karakteristike distribucije kontinuiranih varijabli za ceo ispitivani uzorak, kao i za ARDS grupu

PARAMETAR		min	max	AS	SD	Sk	Ku
ANG2	Ceo uzorak ARDS grupa	0,75 3,37	30000 30000	3856,40 4931,22	6296,47 7102,66	2,861 2,376	8,483 5,411
sRAGE	Ceo uzorak ARDS grupa	0,31 ,31	50000 50000	1804,51 2085,62	5239,74 6136,19	8,388 7,216	77,19 56,600
APACHE II	Ceo uzorak ARDS grupa	3,00 3,00	39 39	18,32 20,07	7,87 7,85	0,386 0,295	-0,159 -0,276
SOFA	Ceo uzorak ARDS grupa	0,00 ,00	21 21	7,88 8,49	4,29 4,55	0,599 0,516	0,041 -0,332
PEEP	Ceo uzorak ARDS grupa	3,00 3,00	16 16	7,87 9,46	3,96 3,39	0,294 -0,002	-1,012 -0,576

* *Sk (Skjunis) pokazatelj zakrivljenosti; Ku (Kurtozis) pokazatelj spljoštenosti;*

Kao što se vidi iz tabele 5.7. sprovedena analiza ukazuje da za ukupne vrednosti parametara APACHE II, SOFA i vrednosti PEEP-a odgovara normalna raspodela. Kada su u pitanju biomarkeri ANG2 i sRAGE, distribucije značajno odstupaju od normale što se vidi na osnovu

vrednosti Skjunisa i Kurtozisa (vrednosti iznad +1.5), te će u daljem prikazu rezultata statističke analize tome biti prilagođene.

5.3. Deskripcija biomarkera ispitivanog uzorka

5.3.1. Ispitivanje razlike u koncentracijama biomarkera ANG2 i sRAGE između ARDS grupe i kontrolne grupe

Kako navedene varijable nemaju normalnu raspodelu za testiranje značajnosti razlike, korišćen je neparametarski Mann – Whitney U – test.

Tabela 5.8. Ispitivanje razlike u koncentracijama biomarkera sRAGE između ARDS i kontrolne grupe

sRAGE	Medijana	Minimum	Maksimum	p vrednost
ARDS grupa	1050,00	78,00	50.000,00	0,199
Kontrolna grupa	800,00	70,00	5000,00	

Kao što se vidi iz tabele 5.8. rezultati U-testa pokazuju da nema statistički značajne razlike u vrednostima izmerenih koncentracija biomarkera sRAGE između ARDS i kontrolne grupe ($p > 0,05$).

Tabela 5.9. Ispitivanje razlike u koncentracijama biomarkera ANG2 između ARDS i kontrolne grupe

ANG2	Medijana	Minimum	Maksimum	p vrednost
ARDS grupa	3180,00	3,37	30.000,00	0,000
Kontrolna grupa	19,5	0,75	3960,00	

Kao što se vidi iz tabele 5.9. rezultati U-testa pokazuju da postoji statistički visoko značajna razlika između vrednosti biomarkera ANG2 u ARDS i kontrolnoj grupi ($p < 0,01$).

5.3.2. Ispitivanje razlike u koncentracijama biomarkera ANG2 i sRAGE između ARDS grupe (KCV, Institut) i kontrolne grupe

Zamenom za jednofaktorsku analizu varijanse, Kruškal-Valisovim testom (zbog toga što distribucija odstupa od normalne) ispitana je razlika između pacijenata različitih kategorija (ARDS-KCV, ARDS-Institut i kontrolna grupa), u prosečnoj vrednosti biomarkera ANG2 i sRAGE.

U tabeli koja sledi prikazane su vrednosti Phi kvadrat testova i nivo značajnosti, kao i aritmetičke sredine i standardne devijacije. Kako je upravo značajnost razlika u vrednostima biomarkera iz KCV-a i sa Instituta ARDS grupe dovela do odabira i testiranja odvojeno razlika u odnosu na kontrolnu grupu, nećemo dalje komentarisati razlike između njih, već ćemo se fokusirati na njihove razlike u odnosu na kontrolnu grupu.

Tabela 5.10. Ispitivanje razlike u koncentracijama biomarkera ANG2 i sRAGE između ARDS grupe (KCV, Institut) i kontrolne grupe

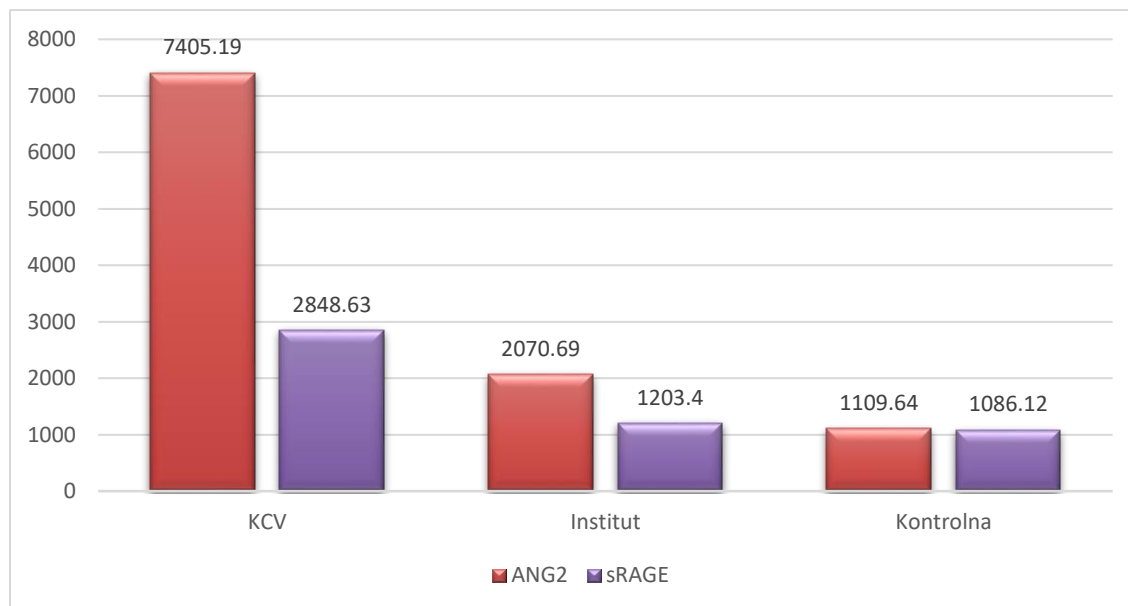
BIOMARKER		Aritmetička sredina	Std.devijacija	X ²	df	p-nivo
ANG2 (ng/ml)	KCV Institut Kontrolna grupa	7405,19 2070,69 1109,64	8804,21 2210,70 1420,43	25,11	2(91)	0,00
sRAGE (pg/ml)	KCV Institut Kontrolna grupa	2848,63 1203,40 1086,12	8142,26 2026,25 1045,82	11,65	2(91)	0,00

Pregledom tabele 5.10. vidi se da se ARDS i kontrolna grupa razlikuju značajno u izmerenim koncentracijama biomarkera u plazmi. Pored razlika između KCV-a i Instituta ARDS grupe, a to potvrđuju i naknadna poređenja pomoću post-hoc LSD testa, javljaju se i razlike u odnosu na kontrolnu grupu.

Post hock test pokazuje da pacijenti sa ARDS-om iz KCV-a imaju značajno više izmerene vrednosti biomarkera ANG2 u plazmi od pacijenata sa ARDS-om sa Instituta, ali i od pacijenata iz kontrolne grupe. Koncentracije ANG2 se ne razlikuje značajno između pacijenata iz kontrolne grupe i pacijenata sa ARDS-om sa Instituta.

Kada posmatramo izmerene vrednosti biomarkera sRAGE u plazmi u ARDS i kontrolnoj grupi, rezultati pokazuju da pacijenti sa ARDS-om iz KCV-a imaju značajno više vrednosti sRAGE od kontrolne grupe, ali i od pacijenata sa ARDS-om sa Instituta. Pacijenti sa ARDS-om sa Instituta imaju značajno viši sRAGE u odnosu na kontrolnu grupu.

Grafikon 5.3. Vrednosti biomarkera ANG2 i sRAGE u ARDS grupi (KCV, Institut) i kontrolnoj grupi



5.3.3. Ispitivanje razlike u koncentracijama biomarkera ANG2 i sRAGE u ARDS grupi (KCV, Institut)

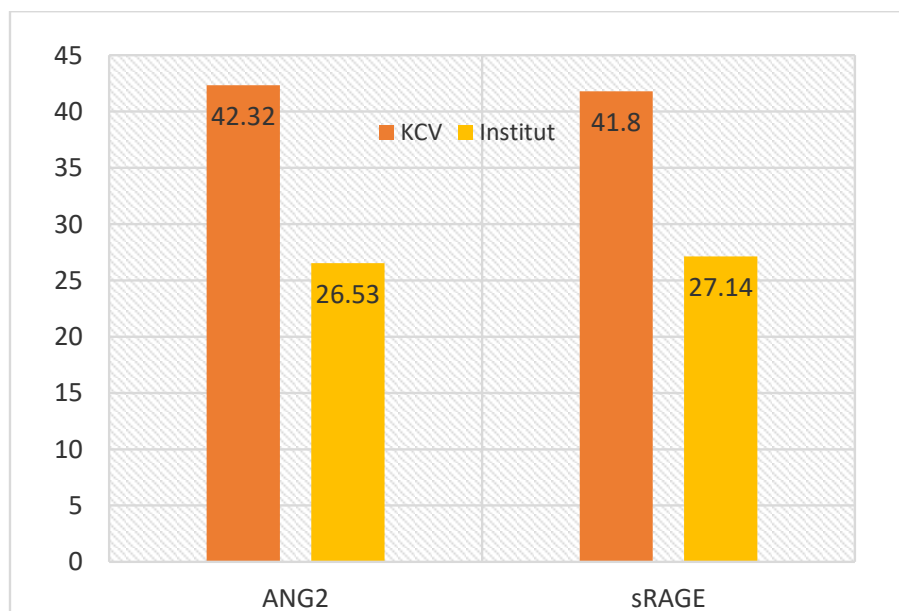
Da bi se utvrdilo da li postoje razlike u izmerenim koncentracijama biomarkera ANG2 i sRAGE (koji nemaju normalnu distribuciju) između pacijenata sa ARDS-om u KCV-u i Institutu, primenjena je neparametrijska tehnika ispitivanja razlika Man-Vitnijev U test. U tabeli koja sledi prikazane su vrednosti Man-Vitnijevog U-testa i nivo značajnosti, kao i prosečni rangovi za svaku grupu.

Tabela 5.11. Distribucija biomarkera ANG2 i sRAGE u ARDS grupi

BIOMARKERI	Grupa	Prosečan rang	U	Z	p-nivo
ANG2	KCV Institut	42,32 26,53	321,00	-3,261	0,001
sRAGE	KCV Institut	41,80 27,14	340,50	-3,029	0,002

Kao što se vidi iz tabele 5.11. rezultati Man-Vitnijevog U-testa pokazuju da su razlike u prosečnim rangovima između pacijenata KCV-a i Instituta ARDS grupe za oba biomarkera značajna. Pacijenti sa ARDS-om iz KCV-a imaju značajno više vrednosti i ANG2 i sRAGE biomarkera u odnosu na pacijenta sa ARDS-om sa Instituta.

Grafikon 5.4. Vrednost biomarkera ANG2 i sRAGE u ARDS grupi



5.4. Analiza APACHE II i SOFA skora u ispitivanom uzorku

5.4.1. Ispitivanje razike u APACHE II skoru između ARDS i kontrolne grupe

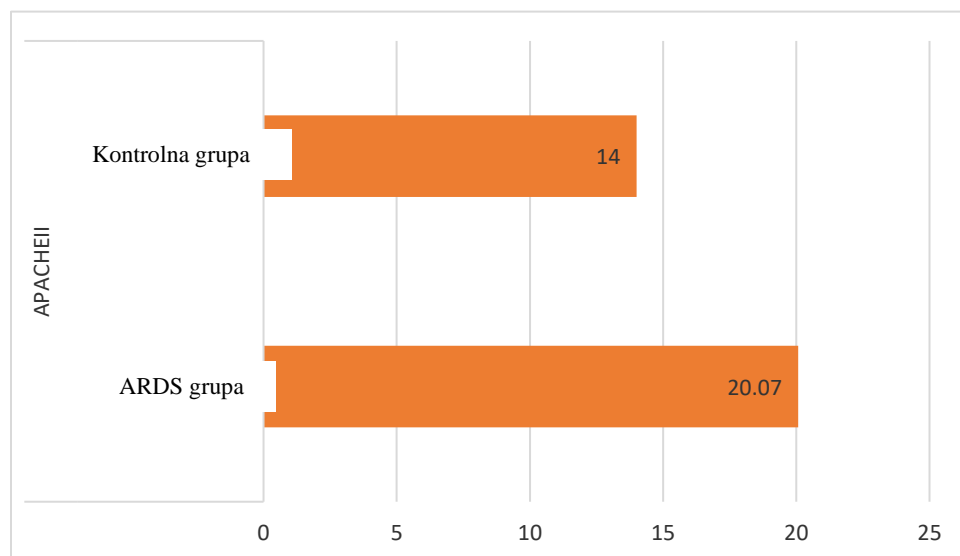
Razlike između ARDS i kontrolne grupe u APACHE II skoru ispitane su pomoću serije t-testova za nezavisne uzorke. U tabeli koja sledi prikazane su vrednosti t-testova i nivo značajnosti, kao i aritmetička sredina i standardna devijacija.

Tabela 5.12. Distribucija APACHE II skora u odnosu na ARDS i kontrolnu grupu

PARAMETAR	Aritmetička sredina	St.devijacija	t	df	p-nivo
APACHE II ARDS grupa Kontrolna grupa	20,07 14,00	7,85 6,15	3,59	92	0,00

Kao što se vidi iz tabele 5.12. rezultati t-testa pokazuju da se razlike u vrednostima aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe pacijenata statistički značajno razlikuje u APACHE II skoru. Pregledom tabele sa aritmetičkim sredinama može se videti da ARDS grupa ostvaruje značajno više vrednosti.

Grafikon 5.5. APACHE II skor u ARDS i kontrolnoj grupi



5.4.2. Ispitivanje razike u SOFA skoru između ARDS i kontrolne grupe

Razlike između ARDS grupe i kontrolne grupe u SOFA skoru ispitane su pomoću serije t-testova za nezavisne uzorke. U tabeli koja sledi prikazane su vrednosti t-testova i nivo značajnosti, kao i aritmetička sredina i standardna devijacija.

Tabela 5.13. Distribucija SOFA skora u odnosu na ARDS i kontrolnu grupu

SOFA	Aritmetička sredina	St. devijacija	T test vrednost
ARDS	8,49	4,56	0,029
Kontrolna	6,37	3,14	

Pregledom tabele 5.13. može se uvideti da postoji statistički značajna razlika u vrednostima SOFA skora u ARDS grupi u odnosu na kontrolnu grupu, skor je veći u ARDS grupi.

5.4.3. Ispitivanje razlika u skorovima APACHE II i SOFA u ARDS grupi (KCV, Institut)

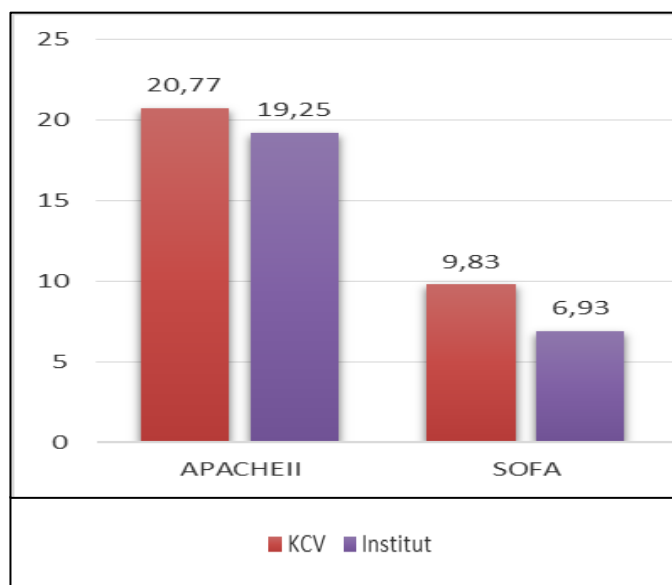
Razlike između APACHE II i SOFA skora u ARDS grupi, ispitane su pomoću serije t-testova i nivo značajnosti, kao i aritmetičke sredine i standardne devijacije.

Tabela 5.14. Distribucija APACHE II i SOFA skora u ARDS grupi

PARAMETAR		Aritmetička sredina	Std.devijacija	t	df	p-nivo
APACHE II	KCV Institut	20,77 19,25	8,44 7,14	0,78	67	0,43
SOFA (prvi dan)	KCV Institut	9,83 6,93	5,00 3,43	2,72	67	0,00

Kao što se vidi iz tabele 5.14. rezultati t-testa pokazuju da se vrednosti aritmetičkih sredina između ARDS pacijenata u KCV-u i Institutu statistički značajno razlikuju u SOFA skor. Pregledom tabele sa aritmetičkim sredinama može se videti da grupa pacijenata sa ARDS-om iz KCV-a ima značajno više SOFA skorove u odnosu na pacijente sa Instituta. Između ove dve grupe pacijenata nema statistički značajne razlike u APACHE II skor, u obe grupe pacijenata kreće oko 20.

Grafikon 5.6. Distribucija APACHE II i SOFA skora u ARDS grupi



5.4.4. Ispitivanje razlike u SOFA skoru između ARDS grupe (KCV, Institut) i kontrolne grupe

Jednofaktorskom analizom varijanse ispitana je razlika između pacijenata različitih kategorija (ARDS-KCV, ARDS-Institut i kontrolna grupa) u prosečnoj vrednosti SOFA skora. U tabeli koja sledi prikazane su vrednosti F-testova i nivo značajnosti, kao i aritmetičke sredine i standardne devijacije. Kako je upravo statistički značajna razlika u SOFA skoru između pacijenata iz KCV-a i Instituta ARDS grupe dovela do odabira i testiranja odvojeno razlika u odnosu na kontrolnu grupu, nećemo dalje komentarisati razlike između poduzoraka ARDS grupe, već ćemo se fokusirati na njihove razlike u odnosu na kontrolnu grupu.

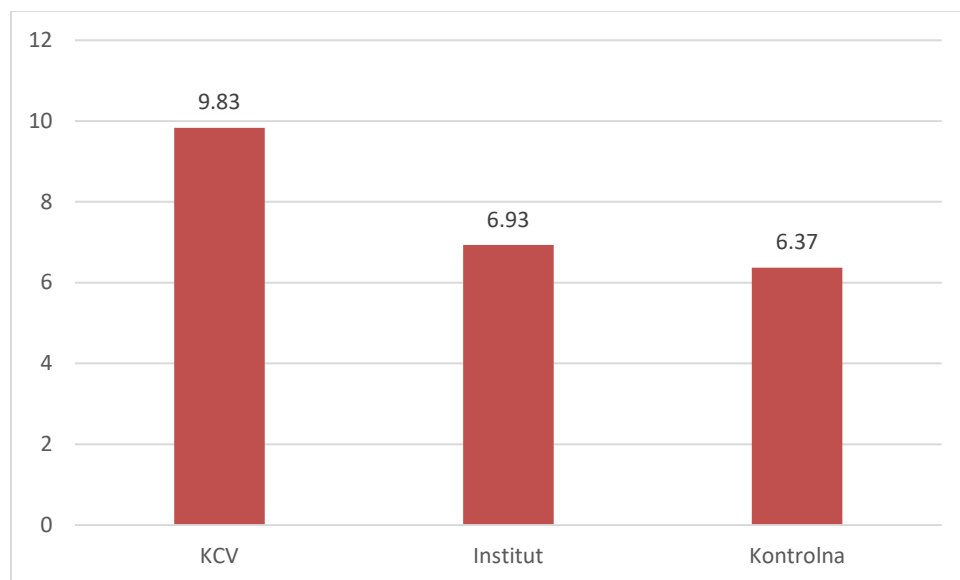
Tabela 5.15. Distribucija SOFA skora u odnosu na ARDS grupu (KCV, Institut) i kontrolnu grupu

PARAMETAR		Aritmetička sredina	Std.devijacija	F	df	p-nivo
SOFA	KCV	9,83	5,00	6,39	2(91)	0,00
	Institut	6,93	3,43			
	Kontrolna grupa	6,37	3,13			

Pregledom tabele 5.15. vidi se da se tri grupe pacijenata razlikuju značajno u SOFA skor. Pored razlika između pacijenata iz KCV-a i Instituta ARDS grupe, možemo uočiti, a to potvrđuju i naknadna poređenja pomoću post-hoc LSD testa, da se javljaju i razlike u odnosu na kontrolnu grupu.

Post hock test pokazuje da pacijenti sa ARDS-om iz KCV-a imaju značajno veći SOFA skor od pacijenata sa ARDS-om sa Instituta, ali i od pacijenata iz kontrolne grupe. SOFA skor ne razlikuje značajno između pacijenata iz kontrolne grupe i pacijenata sa ARDS-om sa Instituta.

Grafikon 5.7. Vrednosti SOFA skora u ARDS i kontrolnoj grupi



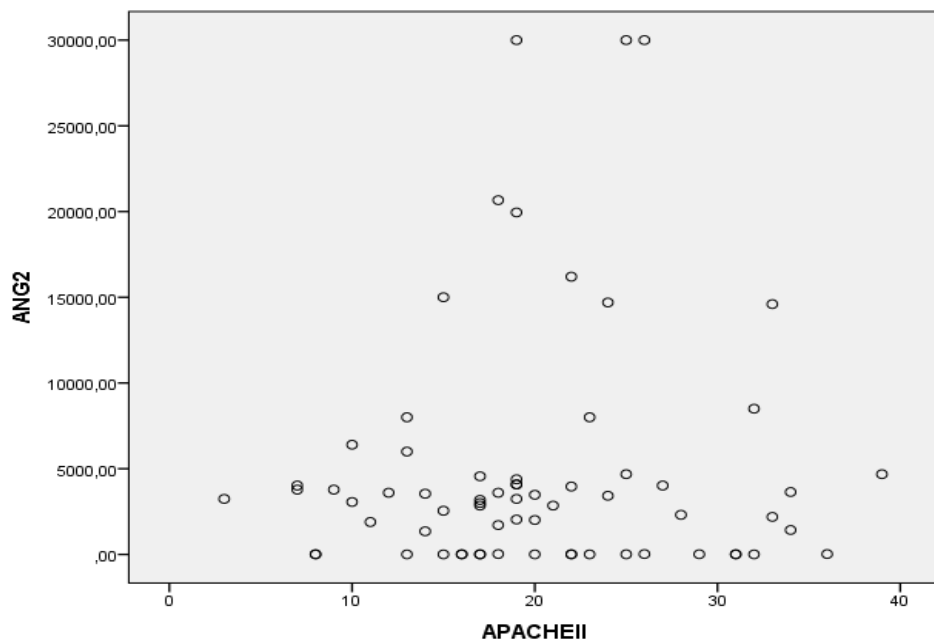
5.4.5. Ispitivanje povezanosti biomarkera ANG2 sa APACHE i SOFA skorom u ARDS grupi

Kako bi se utvrdilo da li postoji povezanost markera ANG2 sa APACHE II i SOFA skorom u ARDS grupi, primenjen je Spirmanov koeficijent linearne korelacije.

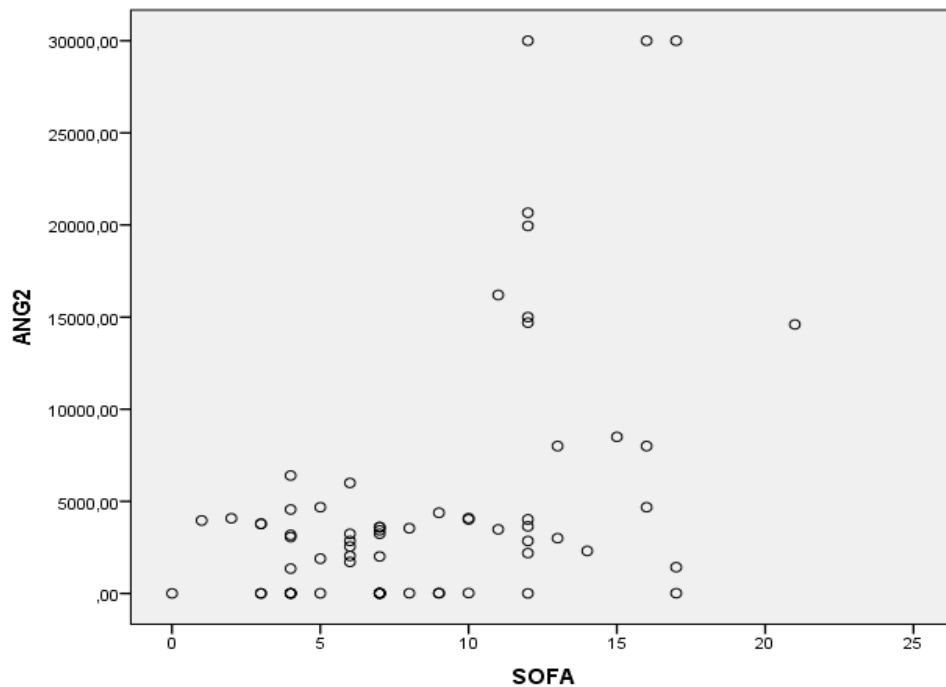
Regresiona analiza nije pokazala značajnu korelaciju između ANG2 i APACHE II u ARDS grupi ($r^2=0,006$, $p=0,544$).

Regresionom analizom utvrđena je pozitivna korelacija između ANG2 i SOFA ($r^2=0,246$ $p=0,000$) koja je statistički visoko značajna.

Grafikon 5.8. Korelacija ANG2 i APACHE II skora u ARDS grupi



Grafikon 5.9. Korelacija ANG2 i SOFA skora u ARDS grupi



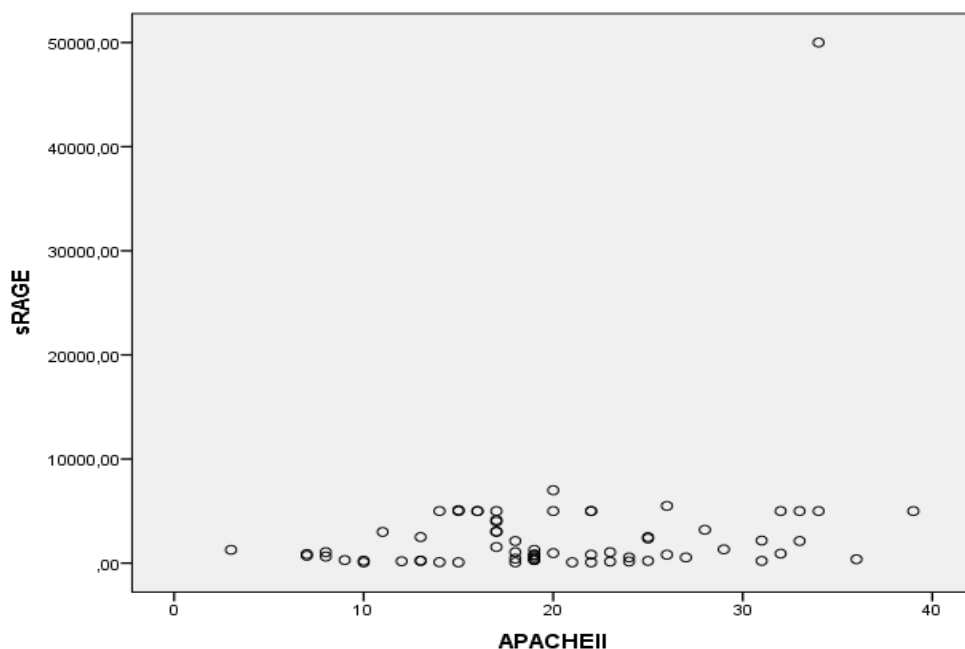
5.4.6. Ispitivanje povezanosti biomarkera sRAGE sa APACHE i SOFA skorom u ARDS grupi

Kako bi se utvrdilo da li postoji povezanost markera sRAGE sa APACHE II i SOFA skorom u ARDS grupi, primenjen je Spirmanov koeficijent linearne korelacije.

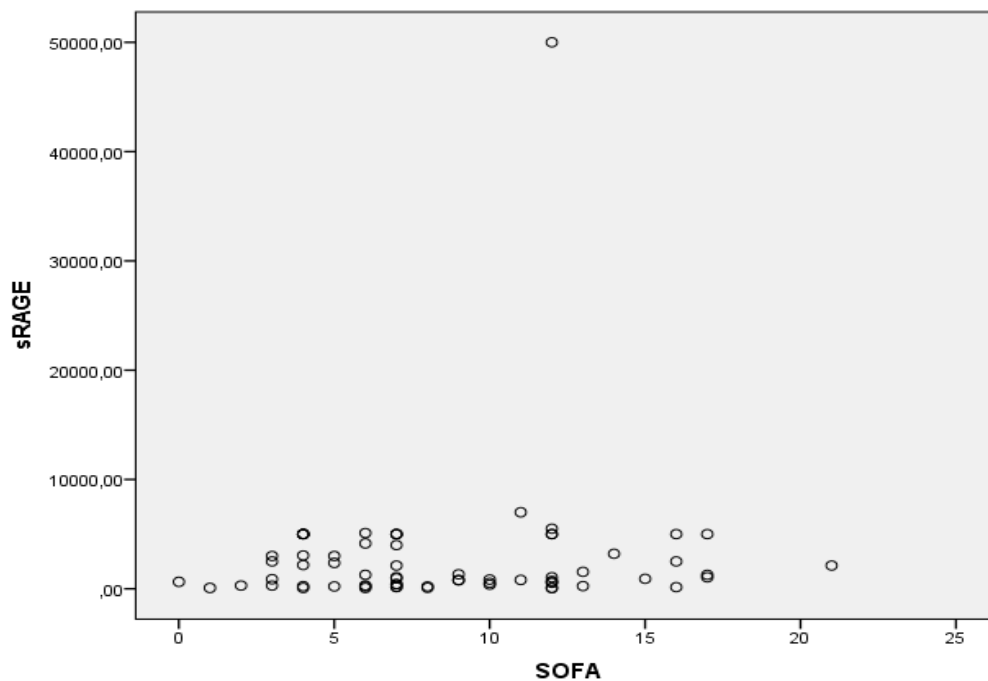
Regresionom analizom utvrđena je granično pozitivna korelacija između sRAGE i APACHE II ($r^2=0,073$ $p= 0,027$) koja jeste statistički značajna ali se ne može prihvatiti, obzirom na nizak nivo koeficijenta korelacije.

Regresiona analiza nije pokazala značajnu korelaciju između sRAGE i SOFA ($r^2=0,009$, $p=0,444$).

Grafikon 5.10 . Korelacija sRAGE i APACHE II skora u ARDS grupi



Grafikon 5.11. Korelacija sRAGE i SOFA skora u ARDS grupi



5.5. Ispitivanje etiološkog faktora ARDS-a

5.5.1. Distribucija faktora rizika u ispitivanom uzorku

Tabela 5.16. Procentualna zastupljenost faktora rizika za nastanak ARDS-a u ispitivanom uzorku

FR	pneumonija	trauma	pankreatitis	aspiraciona pneumonija	opekotine	abdominalna patologija	druge infektivne bolesti	ostalo
%	49,27	8,69	7,24	5,79	5,79	5,79	5,79	11,59

Analizom dobijenih rezultata, uočava se da polovinu uzročnika ARDS-a čine pneumonije.

5.5.2. Distribucija direktnog i indirektnog ARDS-a u ispitivanom uzorku

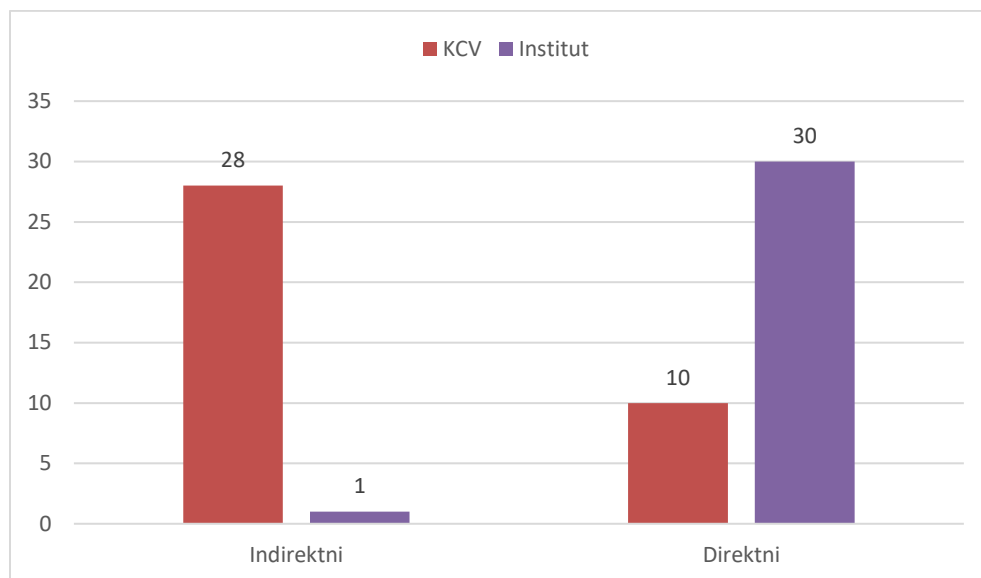
Razlike između dve grupe ispitanika sa ARDS-om u odnosu na uzrok ARDS-a (direktni, indirektni), testirane su Phi kvadrat testom. U tabeli će biti prikazane kros-tabulacije, a u tekstu vrednosti samog testa i statistička značajnost.

Analizom dobijenih podataka dobijamo rezultat koji govori da je značajno veća zastupljenost indirektnog ARDS-a kod pacijenata iz KCV-a, dok su skoro svi ispitanici sa Instituta sa direktnim uzrokom ARDS-a ($\chi^2=33,87$; $p=0,00$).

Tabela 5.17. Zastupljenost direktnog i indirektnog ARDS-a u KCV-u i Institutu

ODELJENJE		Uzrok ARDS-a		UKUPNO
		Indirektan	Direktan	
KCV	Frekvenca	28	10	37
	%	73,0%	27,0%	100,0%
	Std.Rezl.	3,0	-2,5	
Institut	Frekvenca	1	30	32
	%	3,2%	96,8%	100,0%
	Std.Rezl.	-3,3	2,8	
Ukupno		37	32	69

Grafikon 5.12. Uzroci ARDS-a u ispitivanoj ARDS grupi



5.5.3. Ispitivanje biomarkera ANG2 i sRAGE u odnosu na etiološki faktor ARDS-a

Da bi se utvrdilo da li postoje razlike u izmerenim koncentracijama biomarkera ANG2 i sRAGE (koji nemaju normalnu distribuciju) u plazmi, između pacijenata sa ARDS-om koji je direktno ili indirektno uzrokovan, primenjena je neparametrijska tehnika ispitivanja razlika Man-Vitnijev U test. U tabelama koje slede prikazane su vrednosti Man-Vitnijevog U-testa i nivo značajnosti, kao i prosečni rangovi za svaku grupu i aritmetičke sredine za svaku grupu.

Tabela 5.18. Ispitivanje ANG2 i sRAGE u odnosu na uzrok ARDS-a

		Prosečan rang	AR	U	Z	p-nivo
ANG2	Indirektni uzrok	39,07	6882,23	432,00	1,59	0,11
	Direktni uzrok	31,30	3600,30			
sRAGE	Indirektni uzrok	40,41	1583,62	394,50	2,06	0,05
	Direktni uzrok	30,36	2486,83			

Kao što se vidi iz tabele 5.18. rezultati Man-Vitnijevog U-testa pokazuju da razlike u prosečnim rangovima između ispitivanih grupa na oba biomarkera nisu statistički značajne. Pacijenti sa ARDS-om sa indirektnim i sa direktnim uzorkom nemaju značajno drugačije vrednosti ni ANG2, ni sRAGE biomarkera.

5.5.4. Ispitivanje skorova APACHE II i SOFA u odnosu na uzrok ARDS-a

Razlike između ARDS grupa sa direktnim i indirektnim uzrokom ARDS-a u APACHE II i SOFA skoru, ispitane su pomoću serije t-testova za nezavisne uzorke. U tabeli koja sledi prikazane su vrednosti t-testova i nivo značajnosti, kao i aritmetičke sredine i standardne devijacije.

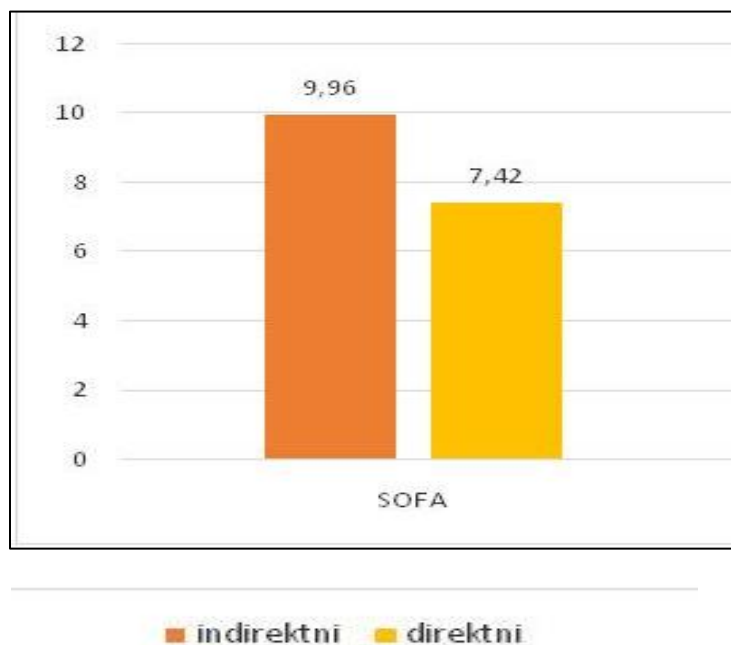
Tabela 5.19. Distribucija skorova APACHE II i SOFA u odnosu na uzrok ARDS-a

		Aritmetička sredina	Std.devijacija	t	df	p-nivo
APACHE II	Indirektni uzrok	20,25	8,88	0,07	64	0,94
	Direktni uzrok	20,10	7,16			
SOFA(prvi dan)	Indirektni uzrok	9,96	5,30	2,29	64	0,02
	Direktni uzrok	7,42	3,70			

Kao što se vidi iz tabele 5.19. rezultati t-testa pokazuju da se razlike u vrednostima aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe pacijenata sa direktnim i indirektnim uzrokom ARDS-a, značajno razlikuju u vrednostima SOFA skora.

Uočava se da grupa pacijenata sa ARDS-om indirektnog uzroka ima značajno više vrednosti SOFA skora. Između ove dve grupe pacijenata nema značajne razlike u APACHE II skoru.

Grafikon 5.13. Vrednosti SOFA skora u odnosu na uzrok ARDS-a



5.6. Analiza težine ARDS-a u ispitivanom uzorku

5.6.1. Distribucija ARDS pacijenata u odnosu na težinu ARDS-a

Tabela 5.20. Distribucija ARDS pacijenata u odnosu na težinu ARDS-a

Težina ARDS-a	KCV	INSTITUT	p vrednost
Teška forma	15 (40,5%)	15 (46,9%)	0,002
Umerena forma	22 (59,5%)	12 (37,5%)	
Blaga forma	0	5 (15,6%)	

Kada posmatramo težinu bolesti vidimo da je samo 5 pacijenata sa blagom formom bolesti, dok od ostalih pacijenata, njih 34 je imalo umerenu formu, a 30 tešku formu bolesti. Rezultati u tabeli 5.20. pokazuju da postoji statistički visoko značajna razlika u težini bolesti u ARDS grupi, odnosno, više ispitanika iz KCV-a je sa umerenom formom bolesti ($p < 0,01$). Za ispitivanje korišćen je χ^2 - test Pirsonov koeficijent.

5.6.2. Ispitivanje biomarkera ANG2 i sRAGE u odnosu na težinu ARDS-a

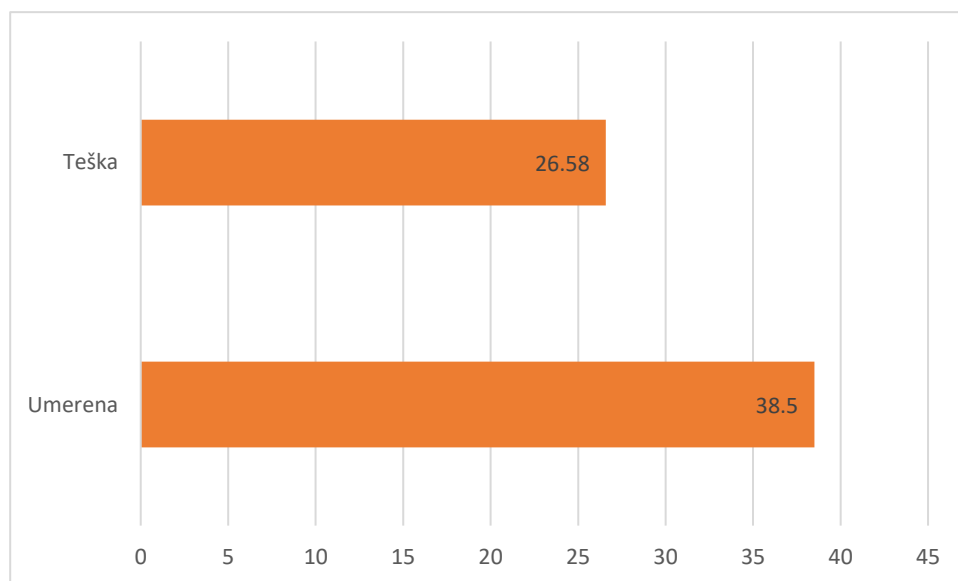
Da bi se utvrdilo da li postoje razlike u biomarkerima ANG2 i sRAGE (koji nemaju normalnu distribuciju) između pacijenata sa ARDS-om, a u odnosu na težinu ARDS-a, primenjena je neparametrijska tehnika ispitivanja razlika Man-Vitnijev U test. U tabeli koja sledi prikazane su vrednosti Man-Vitnijevog U-testa i nivo značajnosti, kao i prosečni rangovi i aritmetičke sredine.

Tabela 5.21. Distribucija ANG2 i sRAGE u odnosu na težinu ARDS-a

Biomarker	Težina ARDS-a	Prosečan rang	AR	U	Z	p-nivo
ANG2	Umerena forma	33,84	5502,7534	495,50	-0,388	0,698
	Teška forma	32,02	4344,4172			
sRAGE	Umerena forma	38,50	2961,0263	332,50	-2,535	0,011
	Teška forma	26,58	788,9386			

Pregledom tabele 5.21. vidi se da osobe sa teškom formom bolesti imaju niži nivo biomarkera sRAGE u odnosu na one koji imaju umerenu formu bolesti (sa blagom formom bolesti je bilo premalo ispitanika za ove analize).

Grafikon 5.14. Odnos teške i umerene forme ARDS-a i prosečnog ranga sRAGE



5.6.3. Prosečne vrednosti biomarkera ANG2 i sRAGE u odnosu na težinu ARDS-a

Tabela 5.22. Prosečne vrednosti biomarkera u odnosu na težinu ARDS-a

Težina ARDS-a	ANG2(ng/ml)	sRAGE(pg/ml)
Teška forma	5104,70	4130,10
Umerena forma	4956,51	1513,00
Blaga forma	3718,40	1948,00

5.6.4. Ispitivanje odnosa skorova APACHE II i SOFA i težine ARDS-a

Razlike između dve grupe pacijenata sa umerenim i teškim oblikom ARDS-a (blagi oblik je imalo premalo pacijenata za analize) u odnosu na APACHE II i SOFA skor, ispitane su pomoću serije t-testova za nezavisne uzorke. U tabeli koja sledi prikazane su vrednosti t-testova i nivo značajnosti, kao i aritmetičke sredine i standardne devijacije.

Tabela 5.23. Ispitivanje odnosa skorova APACHE II i SOFA i težine ARDS-a

Skorovi	Težina ARDS-a	Aritmetička sredina	Std.devijacija	t	df	p-nivo
APACHE II	Umerena forma	18,44	7,76	2,058	62	0,05
	Teška forma	22,53	7,83			
SOFA	Umerena forma	8,85	4,24	0,297	62	0,76
	Teška forma	8,50	5,11			

Kao što se vidi iz tabele 5.23. rezultati t-testa pokazuju da se razlike u vrednostima aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe pacijenata ne razlikuju značajno ni po jednom parametru.

5.6.5. Ispitivanje odnosa težine i uzroka ARDS-a

Razlike između uzroka i težine ARDS-a ispitane su kros-tabulacijom i Hi kvadrat testom. Težina bolesti prikazana je kroz tri kategorije, jer za ovu analizu pet ispitanika po grupi je dovoljno. Razlike između tri grupe ispitanika sa ARDS-om u odnosu na težinu ARDS-a, a gledano kroz

uzrok ARDS-a (direktni indirektni), testirane su Phi kvadrat testom. U tabeli su prikazane kros-tabulacije statistički značajnih razlika, a u tekstu vrednosti samog testa i statistička značajnost.

Tabela 5.24. Distribucija direktnog i indirektnog ARDS-a u odnosu na težinu ARDS-a

UZROK		Težina ARDS-a			UKUPNO
		blaga forma	umerena forma	teška forma	
Indirektni	Frekvenca	0	15	14	29
	Std.Rezl.	-1,4	,2	,4	
Direktni	Frekvenca	5	19	16	40
	Std.Rezl.	1,2	-,2	-,3	
UKUPNO		5	34	30	69

Kada ukrstimo dve grupe pacijenata sa ARDS-om u odnosu na uzrok, dobijamo rezultat koji govori da nema statistički značajne razlike u učestalosti određenog uzroka ARDS-a u odnosu na težinu ARDS-a ($\chi^2=3,951$; $p=0,139$).

5.7. Analiza mortaliteta ARDS-a u ispitivanom uzorku

5.7.1. Ispitivanje razlika u mortalitetu između ARDS i kontrolne grupe

Ispitivanje razlika u mortalitetu između ARDS i kontrolne grupe vršeno je χ^2 testom.

Tabela 5.25. Razlike u mortalitetu između ARDS i kontrolne grupe

	smrtni ishod	preživio	p
ARDS grupa	37 (53,6%)	32 (46,4%)	0,005
Kontrolna grupa	6 (22,2%)	21 (77,8%)	

Uvidom u tabelu 5.25. uočava se da postoji statistički visoko značajna razlika u mortalitetu u ARDS grupi u odnosu na kontrolnu grupu. U ARDS grupi mortalitet je značajno veći.

5.7.2. Ispitivanje mortaliteta u ARDS grupi (KCV, Institut)

Razlike između pacijenata iz KCV-a i Instituta ARDS grupe u odnosu na mortalitet tokom 28 dana, testirane su Phi kvadrat testom. U tabeli će biti prikazane kros-tabulacije, a u tekstu vrednosti samog testa i statistička značajnost.

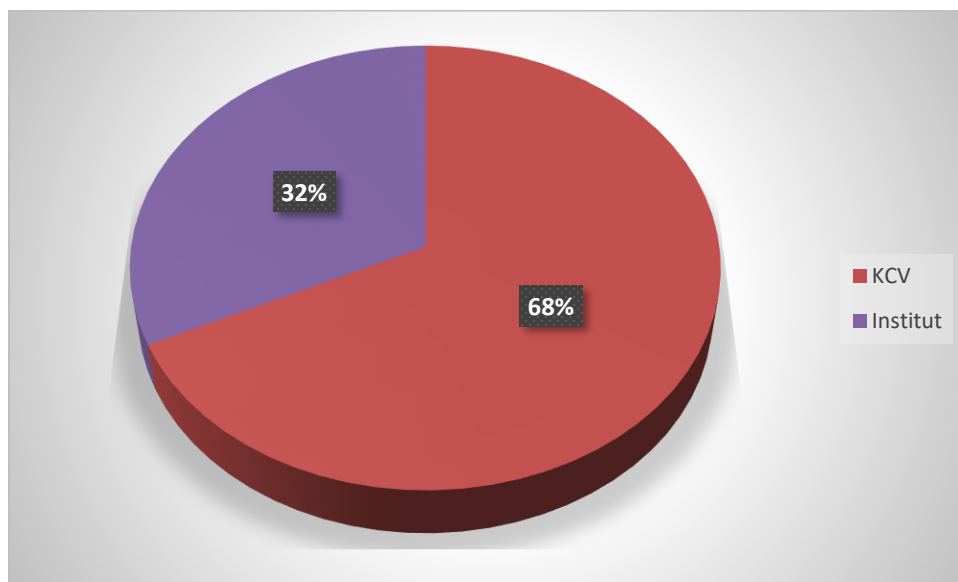
Kada ukrstimo KCV i Institut ARDS grupe i mortalitet tokom 28 dana, dobijamo rezultat koji govori da je značajno veća smrtnost kod ARDS pacijenata iz KCV-a u odnosu na pacijente sa ARDS-om sa Instituta ($\chi^2=6,23$; $p=0,01$).

Kao što se vidi iz tabele 5.26. kada se posmatra 28-dnevni mortalitet, stopa smrtnosti kod pacijenata sa ARDS-om iz KCV-a iznosi 67,6%, dok kod pacijenata sa Instituta stopa smrtnosti je 37,5%.

Tabela 5.26. Mortalitet osoba sa ARDS-om u ARDS grupi

ODELJENJE		MORTALITET		UKUPNO
		Preminuo	Živ	
KCV	Frekvenca	25	12	37
	%	67,6%	32,4%	100,0%
	Std.Rezl.	1,2	-1.2	
Institut	Frekvenca	12	20	32
	%	37,5%	62,5%	100,0%
	Std.Rezl.	-1,2	1,3	
Ukupno		37	32	69

Grafikon 5.15. Procentualna zastupljenost smrtnog ishoda u ARDS grupi



Na grafikonu 5.15. vidimo postotak umrlih kod pacijenata iz KCV-a i sa Instituta ARDS grupe. Od svih preminulih, njih 68% je iz KCV-a.

5.7.3. Ispitivanje razlike u mortalitetu između ARDS (KCV, Institut) i kontrolne grupe

Razlike između dve grupe pacijenata, ARDS i kontrolne grupe, testirane su u odnosu na mortalitet tokom 28 dana. Razlike su testirane u odnosu na tri kategorije (ARDS-KCV, ARDS-Institut, kontrolna grupa), jer je prethodno ustanovljeno da se mortalitet između pacijenata iz KCV-a i sa Instituta ARDS grupe značajno razlikuju. Testiranje je sprovedeno Phi kvadrat testom. U tabeli će biti prikazane kros-tabulacije, a u tekstu vrednosti samog testa i statistička značajnost.

Kada uporedimo KCV i Institut ARDS grupe i kontrolnu grupu u odnosu mortalitet, dobijamo rezultat koji govori da je značajno veća učestalost smrtnog ishoda kod pacijenata iz KCV-a u odnosu na kontrolnu grupu, dok značajne razlike nisu uočene između ostalih grupa ($\chi^2=14,01$; $p=0,00$).

Tabela 5.27. Mortalitet tokom 28 dana između kontrolne i ARDS grupe

UZORAK		Mortalitet		UKUPNO
		Ne	Da	
KCV	Frekvenca	25	12	37
	%	67,6%	32,4%	100,0%
	Std.Rezl.	2,1	-1,9	
Institut	Frekvenca	12	20	32
	%	37,5%	62,5%	100,0%
	Std.Rezl.	-,6	,6	
Kontrolna grupa	Frekvenca	6	21	27
	%	22,2%	77,8%	100,0%
	Std.Rezl	-1,8	1,6	
Ukupno		43	53	96

5.7.4. Ispitivanje odnosa biomarkera ANG2 i sRAGE i mortaliteta

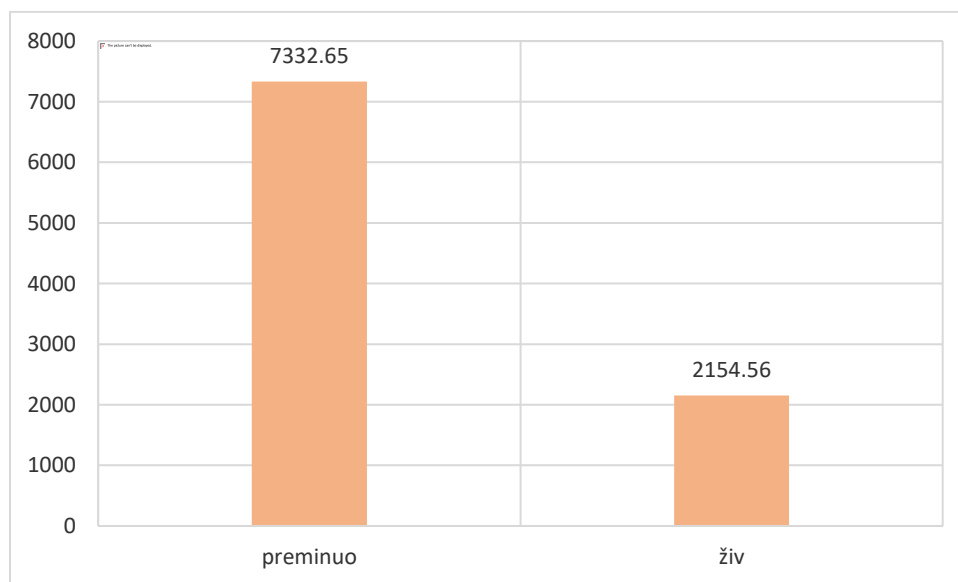
Da bi se utvrdilo da li postoje razlike u biomarkerima ANG2 i sRAGE (koji nemaju normalnu distribuciju) između pacijenata sa ARDS-om, u odnosu na mortalitet tokom 28 dana, primenjena je neparametrijska tehnika ispitivanja razlika Man-Vitnijev U test. U tabeli koja sledi prikazane su vrednosti Man-Vitnijevog U-testa i nivo značajnosti, kao i prosečni rangovi za svaku grupu i aritmetičke sredine za svaku grupu.

Tabela 5.28. Odnos biomarkera ANG2 i sRAGE i ishoda ARDS-a

Biomarker	Ishod ARDS-a	Prosečan rang	AR	U	Z	p-nivo
ANG2	Preminuo Živ	39,81 29,44	6019,22 3673,22	414,00	-2,142	0,032
sRAGE	Preminuo Živ	37,05 32,63	2744,38 1323,94	516,00	-0,915	0,360

Vrednosti biomarkera sRAGE se statistički značajno ne razlikuju među grupama pacijenata sa ARDS-om formirane u odnosu na mortalitet, dok značajne razlike postoje u vrednosti biomarkera ANG2. Preminuli ARDS pacijenti imaju značajno više vrednosti biomarkera ANG2.

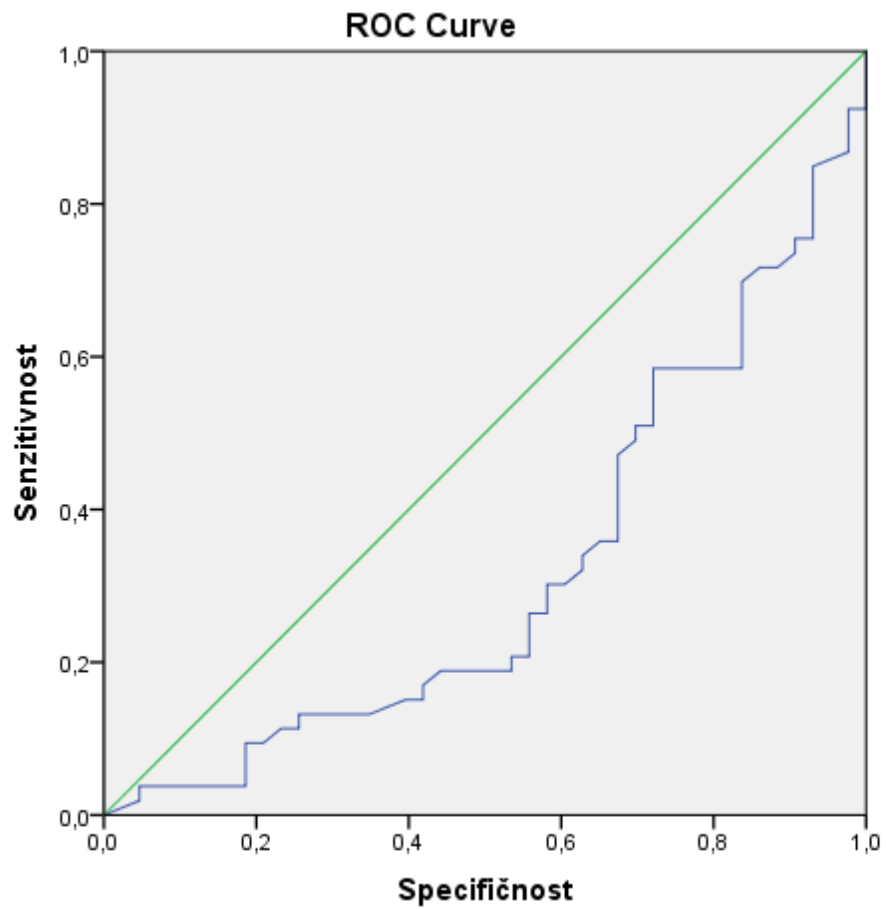
Grafikon 5.16. ANG2 u odnosu na mortalitet u ARDS grupi



5.7.5. ROC krive za ANG2 i sRAGE

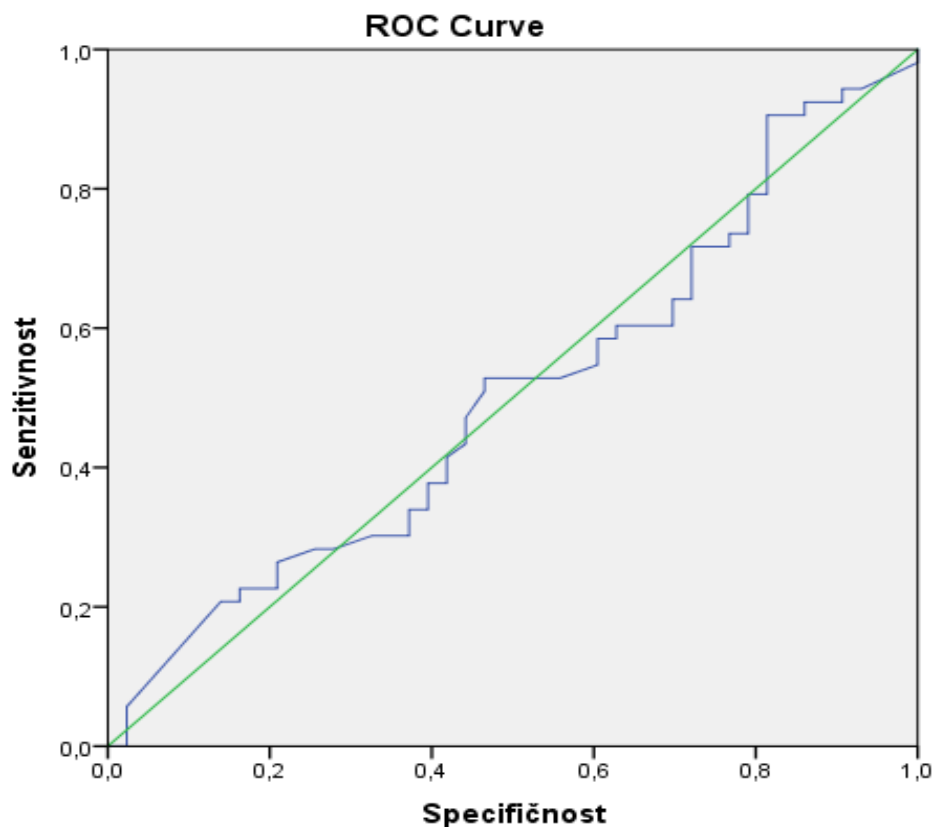
Grafikon 5.17. Roc kriva za ANG2

Dobijena je area=0,319 a sig.=0,002, pa promenljiva ANG2 može biti marker za smrtni ishod.



Grafikon 5.18. Roc kriva za sRAGE

Dobijena je area 0,504 a sig=0,953 pa promenljiva sRAGE nema uticaja na smrtni ishod.



5.7.6. Ispitivanje odnosa skorova APACHE II i SOFA i mortaliteta

Razlike između APACHE II i SOFA skora ARDS grupe, u odnosu na krajnji ishod ARDS-a (preminuo-živ), ispitane su pomoću serije t-testova za nezavisne uzorke. U tabeli koja sledi prikazane su vrednosti t-testova i nivo značajnosti, kao i aritmetičke sredine i standardne devijacije.

Tabela 5.29. Odnos skorova i ishoda ARDS-a

Skorovi	Ishod ARDS-a	Aritmetička sredina	Std.devijacija	t	df	p-nivo
APACHE II	Preminuo	22,89	8,13	3,53	65	0,00
	Živ	16,60	5,96			
SOFA	Preminuo	9,59	4,69	2,26	65	0,02
	Živ	7,13	4,05			

Kao što se vidi iz tabele 5.29. rezultati t-testa pokazuju da se razlike u vrednostima aritmetičkih sredina u ARDS grupi značajno razlikuju u APACHE II i SOFA skoru. Pregledom tabele sa aritmetičkim sredinama može se videti da grupa preminulih ARDS ispitanika ima značajno više vrednosti za oba skora.

5.7.7. Ispitivanje odnosa uzroka ARDS-a i mortaliteta

Razlike između dve grupe pacijenata sa ARDS-om u odnosu na uzrok ARDS-a (direktni indirektni), a u odnosu na moratalitet tokom 28 dana, testirane su Phi kvadrat testom. U tabeli će biti prikazane kros-tabulacije statistički značajnih razlika, a u tekstu vrednosti samog testa i statistička značajnost.

Kada ukrstimo dve grupe pacijenata sa ARDS-om u odnosu na uzrok ARDS-a i mortalitet tokom 28 dana, dobijamo rezultat koji govori da nema statistički značajne razlike u učestalosti smrtnog ishoda ove dve grupe ($\chi^2=0,035$; $p=0,85$), preminulo je 19 pacijenata sa indirektnim i 18 sa direktnim uzrokom ARDS-a.

Tabela 5.30. Zastupljenost smrtnog ishoda u ARDS grupi u odnosu na uzrok ARDS-a

UZROK		Smrtni ishod		UKUPNO
		Da	Ne	
Indirektni	Frekvenca	19	10	29
	%	65,5%	34,5%	100,0%
	Std.Rezl.	,8	-,9	
Direktni	Frekvenca	18	22	40
	%	45,0%	55,0%	100,0%
	Std.Rezl.	-,7	,7	
Ukupno		37	32	69

5.7.8. Ispitivanje odnosa težine ARDS-a i mortaliteta

Razlike između uzroka ARDS-a i mortaliteta tokom 28 dana, ispitane su kros-tabulacijom i Hi kvadrat testom. Težina bolesti prikazana je kroz tri kategorije, jer za ovu analizu pet ispitanika po grupi je dovoljno. Razlike između tri grupe pacijenata sa ARDS-om u odnosu na težinu bolesti (blaga, umerena i teška forma), a gledano kroz mortalitet, testirane su Phi kvadrat testom. U tabeli će biti prikazane kros-tabulacije statistički značajnih razlika, a u tekstu vrednosti samog testa i statistička značajnost.

Kada ukrstimo dve grupe pacijenata sa ARDS-om u odnosu na mortalitet tokom 28 dana, dobijamo rezultat koji govori da nema statistički značajne razlike u učestalosti smrtnog ishoda u tri grupe ispitanika prema težini bolesti ($\chi^2=3,473$; $p=0,176$).

Tabela 5.31. 28-dnevni mortalitet i težina ARDS-a

MORTALITET		Težina ARDS-a			UKUPNO
		blaga forma	umerena forma	teška forma	
Preminuo	Frekvenca	1	17	19	29
	Std.Rezl.	-1,0	-,2	,7	
Živ	Frekvenca	4	17	11	40
	Std.Rezl.	1,1	,3	-,7	
UKUPNO		5	34	30	69

5.8. Analiza MV u ispitivanom uzorku

5.8.1. Ispitivanje povezanosti biomarkera ANG2 i sRAGE sa pojedinim parametrima MV

Kako bi se utvrdilo da li postoji povezanost biomarkera ANG2 i sRAGE sa pojedinim parametrima mehaničke ventilacije u ARDS grupi, primenjen je Spirmanov koeficijent linearne korelacije.

Tabela 5.32. Koeficijenti korelacije i nivo značajnosti između biomarkera i PEEP-a i dana MV

	ANG2	sRAGE
PEEP	-,280*	-,178
Dani na MV	-,028	-,230

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$

Kao što se vidi iz tabele 5.32. kada je u pitanju povezanost ANG2 i sRAGE markera sa brojem dana na MV, vidimo da ne postoje značajne korelacije nijednog markera.

ANG2 je negativno povezan sa vrednostima PEEP-a, $r=0,280$; $p<0,05$, što ukazuje na to da što su više vrednosti ovog markera, to je PEEP vrednost manja.

Ostale veze među ispitivanim varijablama nisu statistički značajne.

5.8.2. Ispitivanje razlike u broju dana MV između ARDS i kontrolne grupe

Razlike između ARDS grupe i kontrolne grupe u broju dana na MV, ispitane su pomoću serije t-testova za nezavisne uzorke. U tabeli koja sledi prikazane su vrednosti t-testova i nivo značajnosti, kao i aritmetičke sredine i standardne devijacije.

Tabela 5.33. Značajnost t-testa za nezavisne uzorke aritmetičke sredine i standardne devijacije

PARAMETAR	Aritmetička sredina	Std.devijacija	t	df	p-nivo
Dani na MV	13,43	10,18	0,748	92	0,46
ARDS grupa	11,85	6,55			
Kontrolna grupa					

Kao što se vidi iz tabele 5.33. razlike između ARDS i kontrolne grupe nisu uočene kada je u pitanju broj dana na MV.

5.8.3. Ispitivanje razlike u vrednostima PEEP-a između ARDS (KCV, Institut) i kontrolne grupe

Jednofaktorskom analizom varijanse ispitana je razlika među pacijentima različitih kategorija (ARDS-KCV, ARDS- Institut i kontrolna grupa), u prosečnoj vrednosti PEEP-a. U tabeli koja sledi prikazane su vrednosti F-testova i nivo značajnosti, kao i aritmetičke sredine i standardne devijacije. Kako je upravo značajnost razlika u PEEP-u kod pacijenata iz KCV-a i sa Instituta ARDS grupe dovela do odabira i testiranja odvojeno razlika u odnosu na kontrolni uzorak, nećemo dalje komentarisati razlike između KCV-a i Instituta, već ćemo se fokusirati na njihove razlike u odnosu na kontrolnu grupu.

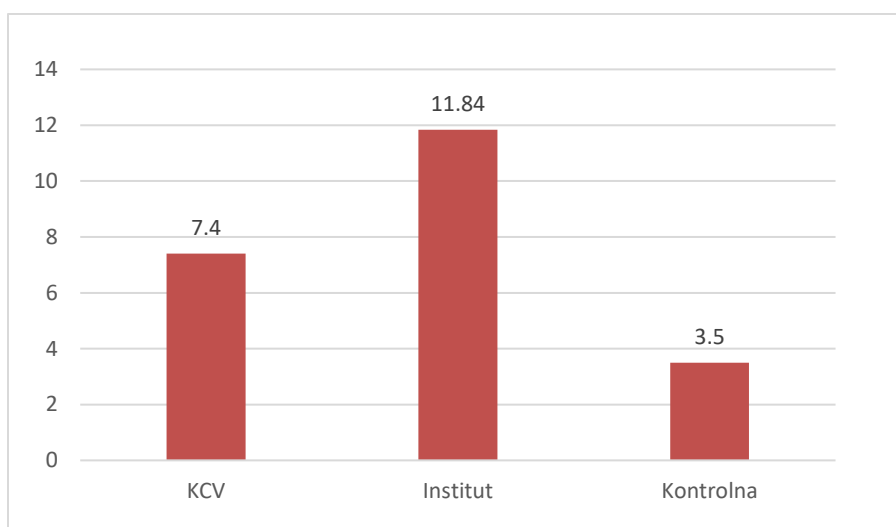
Tabela 5.34. Distribucija vrednosti PEEP-a u ARDS i kontrolnoj grupi

PARAMETAR	Aritmetička sredina	Std.devijacija	F	df	p-nivo	
PEEP	KCV	7,40	2,66	96,818	2(91)	0,00
	Institut	11,84	2,49			
	Kontrolna grupa	3,50	0,93			

Pregledom tabele 5.34. vidi se da se tri grupe razlikuju značajno u vrednostima PEEP-a. Pored razlika između KCV-a i Instituta ARDS grupe, možemo uočiti, a to potvrđuju i naknadna poređenja pomoću post-hok LSD testa, da se javljaju i razlike u odnosu na kontrolnu grupu.

Kada posmatramo vrednosti PEEP-a za tri grupe rezultati pokazuju da pacijenti sa ARDS-om sa Instituta imaju značajno veći PEEP od kontrolne grupe, ali i ARDS grupe iz KCV-a. Pacijenti sa ARDS-om iz KCV-a imaju značajno veći PEEP u odnosu na kontrolnu grupu.

Grafikon 5.19. Vrednosti PEEP-a u ARDS (KCV, Institut) i kontrolnoj grupi



5.8.4. Ispitivanje razlika u vrednostima PEEP-a i broju dana MV u ARDS grupi

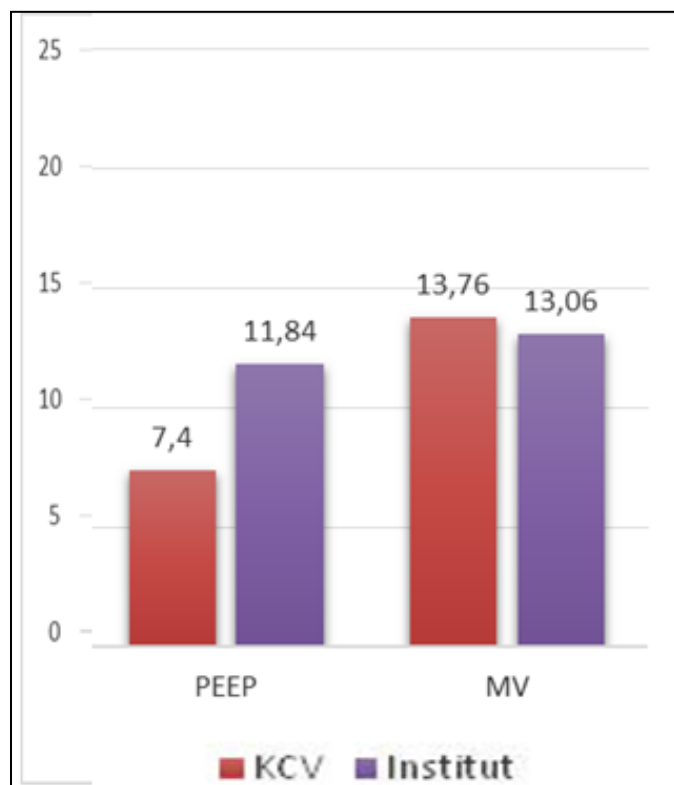
Razlike između KCV-a i Instituta ARDS grupe u vrednostima PEEP-a i broju dana na mehaničkoj ventilaciji pluća, ispitane su pomoću serije t-testova i niova značajnosti, kao i aritmetičke sredine i standardne devijacije.

Kao što se vidi iz tabele 5.35. rezultati t-testa pokazuju da se razlike u vrednostima aritmetičkih sredina između KCV-a i Instituta ARDS grupe značajno razlikuju u vrednostima PEEP-a. Pregledom tabele sa aritmetičkim sredinama može se videti da pacijenti sa ARDS-om iz KCV-a imaju značajno niže PEEP vrednosti od ARDS pacijenata sa Instituta. Između ovih pacijenata međusobno nema značajne razlike u broju dana na MV, za obe grupe iznosi oko 13 dana

Tabela 5.35. Odnos PEEP-a i broja dana na MV u ARDS grupi

PARAMETAR		Aritmetička sredina	Std.devijacija	t	df	p-nivo
PEEP	KCV	7,40	2,66	7,11	67	0,00
	Institut	11,84	2,49			
Dani na MV	KCV	13,76	9,36	0,28	67	0,78
	Institut	13,06	11,20			

Grafikon 5.20. Razlike u vrednostima PEEP-a i broj dana na MV u ARDS grupi



5.8.5. Ispitivanje razlika u vrednostima PEEP-a i broju dana MV u odnosu na uzrok

ARDS-a

Razlike između ARDS grupasa direktnim i indirektnim ARDS-om u vrednostima PEEP-a i broju dana na MV, ispitane su pomoću serije t-testova za nezavisne uzorke. U tabeli koja sledi prikazane su vrednosti t-testova i nivo značajnosti, kao i aritmetičke sredine i standardne devijacije.

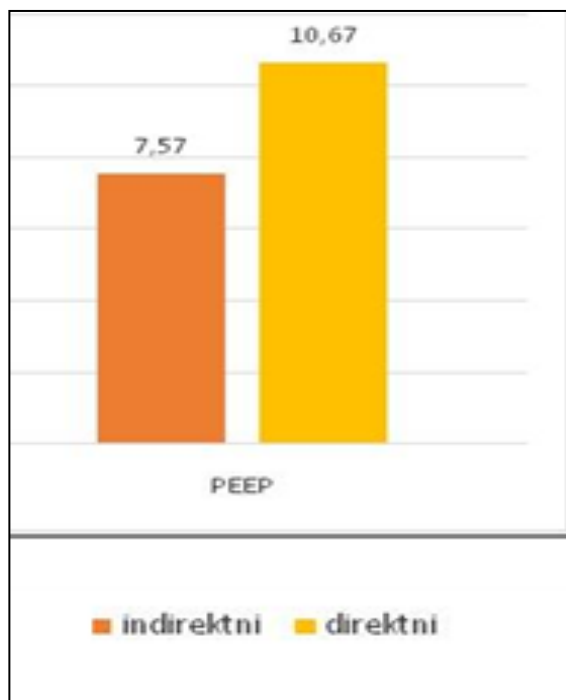
Tabela 5.36. Odnos PEEP-a i broja dana na MV u odnosu na uzrok ARDS-a

PARAMETAR		Aritmetička sredina	Std.devijacija	t	df	p-nivo
PEEP	Indirektni uzrok	7,57	2,82	4,16	64	0,00
	Direktni uzrok	10,67	3,16			
Dani na MV	Indirektni uzrok	14,53	10,48	0,67	64	0,90
	Direktni uzrok	12,88	10,06			

Kao što se vidi iz tabele 5.36. rezultati t-testa pokazuju da se razlike u vrednostima aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe ispitanika značajno razlikuju u vrednostima PEEP-a.

Pregledom tabele 5.36. sa aritmetičkim sredinama može se videti da grupa ispitanika sa ARDS-om sa indirektnim uzrokom ima značajno niže vrednosti PEEP-a. Između ove dve grupe ispitanika nema značajne razlike u broju dana na MV.

Grafikon 5.21. Odnos PEEP-a i uzroka ARDS-a



5.8.6. Ispitivanje razlika u vrednostima PEEP-a i broju dana MV u odnosu na težinu ARDS-a

Razlike između dve grupe pacijenata sa umerenim i teškim oblikom ARDS-a (blagi oblik je imalo premalo pacijenata za analize u odnosu na vrednosti PEEP-a i broju dana MV, ispitane su pomoću serije t-testova za nezavisne uzorke. U tabeli koja sledi prikazane su vrednosti t-testova i nivo značajnosti, kao i aritmetičke sredine i standardne devijacije.

Kao što se vidi iz tabele 5.37. rezultati t-testa pokazuju da se razlike u vrednostima aritmetičkih sredina dve posmatrane grupe pacijenata ne razlikuju značajno ni po jednom parametru

Tabela 5.37. Odnos PEEP-a i broja dana na MV u odnosu na težinu ARDS-a

	Težina ARDS-a	Aritmetička sredina	Std.devijacija	t	df	p-nivo
PEEP	Umerena forma	9,24	3,62	0,213	62	0,58
	Teška forma	9,43	3,36			
Dani na MV	Umerena forma	13,66	11,76	0,213	62	0,83
	Teška forma	13,72	8,93			

5.8.7. Analiza srednje vrednosti disajnog volumena ispitivanog uzorka

Tabela 5.38. Srednje vrednosti disajnog volumena u ispitivanom uzorku

Parametar	ARDS grupa	KCV	Institut
Vt (ml/kg TM)	5,31	6,26	4,82

Kao što se iz tabele 5.38. vidi, ARDS pacijenti iz KCV-a ventilirani su višim disajnim volumenom u odnosu na ARDS pacijente sa Instituta. Ova razlika se uočava i u odnosu na srednju vrednost disajnog volumena za sve ARDS pacijente.

5.8.8. Ispitivanje disajnog volumena u odnosu na težinu ARDS-a

Razlike u disajnom volumenu između tri grupe ispitanika sa ARDS-om u odnosu na težinu bolesti, testirane su Phi kvadrat testom.

Tabela 5.39. Disajni volumen u odnosu na težinu ARDS-a

Težina ARDS-a		Disajni volumen		UKUPNO
		<6 ml/kg TM	>6 ml/kg TM	
Blaga forma	Frekvanca	4	1	5
	%	80,0%	20,0%	100,0%
	Std.Rez	,5	-,6	
Umerena forma	Frekvanca	19	15	34
	%	57,1%	42,9%	100,0%
	Std.Rez	-,5	,7	
Teška forma	Frekvanca	20	40,0%	40
	%	69,0%	31,0%	100,0%
	Std.Rezl.	,4	-,5	
Ukupno		44	25	69

Kada ukrstimo tri grupe pacijenata sa različitom težinom bolesti u odnosu na to da li im je disajni volumen manji ili veći od 6 ml/kg TM, dobijamo rezultat koji govori da nema statistički značajne

razlike u disajnom volumenu ove tri grupe ($\chi^2=1,574$; $p=0,45$). U tabeli 5.39. vidimo da je u svakoj od tri grupe relativno ujednačen broj onih sa većim i manjim disajnim volumenom.

5.8.9. Ispitivanje mortaliteta ARDS grupe u odnosu na disajni volumen

Razlike u broju preminulih tokom 28 dana između dve grupe pacijenata sa ARDS-om u odnosu na $V_t >/< 6\text{ml/kg TM}$, testirane su Phi kvadrat testom.

Tabela 5.40. Zastupljenost smrtnog ishoda u ARDS grupi u odnosu na disajni volumen

Smrtni ishod		Disajni volumen		UKUPNO
		<6 ml/kg TM	>6 ml/kg TM	
Da	Frekvanca	24	13	37
	%	64,9%	35,1%	100,0%
	Std.Rez	,1	-,1	
Ne	Frekvanca	20	15	32
	%	62,5%	37,5%	100,0%
	Std.Rez	-,1	,1	
Ukupno		44	25	69

Kada ukrstimo dve grupe u odnosu na to da li im je V_t manji ili veći od 6 ml/kg TM i mortalitet tokom 28 dana dobijamo rezultat koji govori da nema statistički značajne razlike u učestalosti

smrtnog ishoda ove dve grupe ($\chi^2=0,042$; $p=0,84$), preminulo je 24 pacijenata sa ARDS-om čiji je V_t bio manji od 6 ml/kg TM i 13 pacijenata sa V_t većim od 6 ml/kg TM.

5.9. Analiza prisustva sepse, septičnog šoka i korišćenje vazoaktivne potpore u ispitivanom uzorku

5.9.1. Ispitivanje prisustva sepse, septičnog šoka i korišćenje vazoaktivne potpore u ARDS grupi

Razlike između pacijenata sa ARDS-om iz KCV-a i sa Instituta u odnosu na prisustvo sepse, septičnog šoka i korišćenje vazoaktivne potpore testirane su Phi kvadrat testom. U tabelama će biti prikazane kros-tabulacije, a u tekstu vrednosti samog testa i statistička značajnost.

Uvidom u tabelu 5.41. dobijamo rezultat koji govori da je značajno veća zastupljenost sepse kod ARDS pacijenata sa Instituta, dok je sepsa značajno ređa u KCV-u. ($\chi^2=15,52$; $p=0,00$).

Tabela 5.41. Zastupljenost sepse u ARDS grupi

		SEPSA		UKUPNO
		Ne	Da	
KCV	Frekvenca	30	7	37
	%	81,1%	18,9%	100,0%
	Std.Rezl.	1,7	-2,1	
Institut	Frekvenca	11	21	32
	%	34,4%	65,6%	100,0%
	Std.Rezl.	-1,8	2,2	
Ukupno		37	32	69

Grafikon 5.22. Prisustvo sepse u ARDS grupi na prijemu u JIT

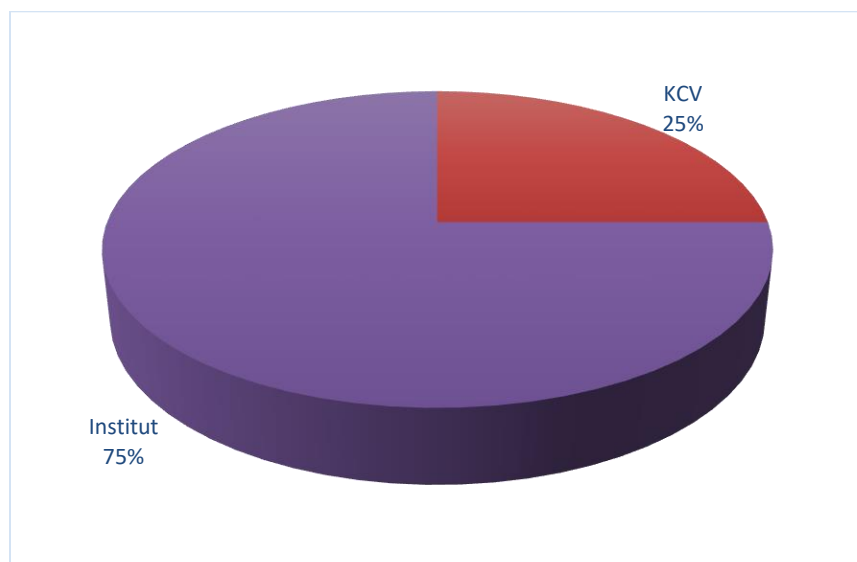


Tabela 5.42. Zastupljenost septičnog šoka u ARDS grupi

		Septični šok		UKUPNO
		Ne	Da	
KCV	Frekvenca	26	11	37
	%	70,3%	29,7%	100,0%
	Std.Rezl.	,2	-,2	
Institut	Frekvenca	21	11	32
	%	65,6%	34,4%	100,0%
	Std.Rezl.	-,2	,2	
Ukupno		37	32	69

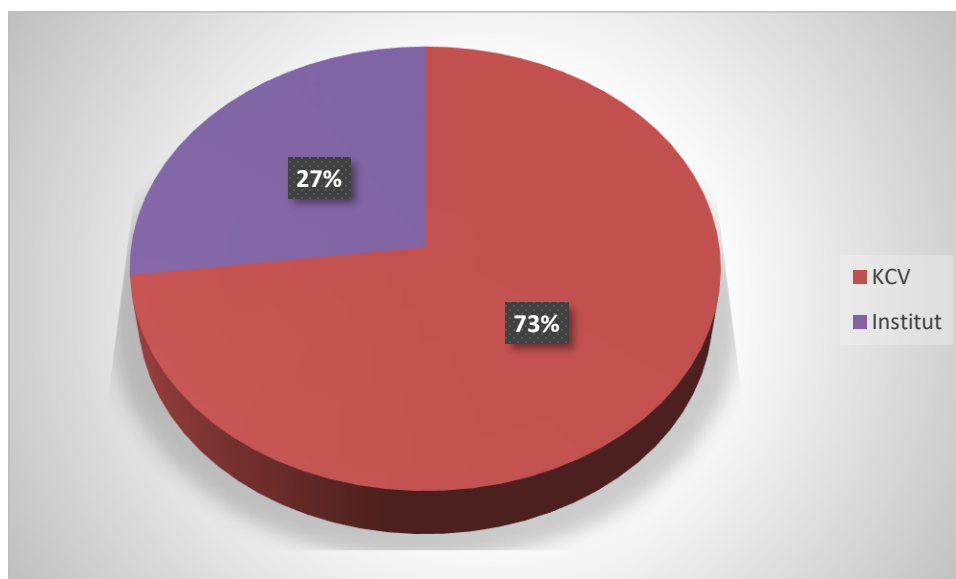
Uvidom u tabelu 5.42. dobijamo rezultat koji govori da je i u KCV-u i na Institutu po 11 pacijenata bilo sa septičnim šokom ($\chi^2=0,17$; $p=0,68$).

Uvidom u tabelu 5.43. dobijamo rezultat koji govori da je značajno veća zastupljenost potpore kod pacijenata iz KCV-a, dok su pacijenti sa Instituta ređe bili na vazoaktivnoj potpori ($\chi^2=12,01$; $p=0,00$). Od svih pacijenata koji su bili na vazoaktivnoj potpori, 73% su pacijenti iz KCV-a.

Tabela 5.43. Zastupljenost vazoaktivne potpore u ARDS grupi

		Vazoaktivna potpora		UKUPNO
		Ne	Da	
KCV	Frekvenca	10	27	37
	%	27,0%	73,0%	100,0%
	Std.Rezl.	-1,7	1,6	
Institut	Frekvenca	22	10	32
	%	68,8%	31,3%	100,0%
	Std.Rezl.	1,9	-1,7	
Ukupno		37	32	69

Grafikon 5.23. Primena vazoaktivne potpore u ARDS grupi



5.9.2. Ispitivanje srednje vrednosti laktata u ARDS grupi

Tabela 5.44. Srednja vrednost laktata u ARDS grupi

PODUZORAK	KCV	INSTITUT
SREDNJA VREDNOST LAKTATA	3,19	3,09

Srednja vrednost laktata u ARDS grupi je bila veća kod pacijenata iz KCV-a.

5.9.3. Ispitivanje razlika prisustva sepse, septičnog šoka i korišćenje vazoaktivne potpore između ARDS i kontrolne grupe

Razlike između dve grupe pacijenata, ARDS i kontrolne, testirane su u vezi prisustva sepse, septičnog šoka i korišćenja vazoaktivne potpore, testirane su Phi kvadrat testom. U tabelama će biti prikazane kros-tabulacije, a u tekstu vrednosti samog testa i statistička značajnost.

Kada uporedimo ARDS i kontrolnu grupu u odnosu na prisustvo sepse dobijamo rezultat koji govori da je značajno veća učestalost sepse kod pacijenata sa ARDS-om sa Instituta u odnosu na kontrolnu grupu, dok značajne razlike nisu uočene između ostalih grupa ($x^2=39,58$; $p=0,00$).

Tabela 5.45. Distribucija sepse u odnosu na ARDS i kontrolnu grupu

UZORAK		SEPSA		UKUPNO
		Ne	Da	
KCV	Frekvenca	30	7	37
	%	81,1%	18,9%	100,0%
	Std.Rezl.	,7	-1,2	
Institut	Frekvenca	11	21	32
	%	34,4%	65,6%	100,0%
	Std.Rezl.	-2,5	3,8	
Kontrolna grupa	Frekvenca	27	0	27
	%	100,0%	0,0%	100,0%
	Std.Rezl	1,8	-2,8	
Ukupno		68	28	96

Kada uporedimo ARDS i kontrolnu grupu u odnosu na razvoj septičnog šoka, tabela 5.46, dobijamo rezultat koji govori da je značajno manja učestalost u kontrolnoj grupi ($\chi^2=8,46$; $p=0,00$). Kao što se vidi iz tabele 5.46. u kontrolnoj grupi samo jedna osoba na prijemu je imala septični šok, dok je 22 pacijenta iz ARDS grupe imalo septični šok.

Tabela 5.46. Distribucija septičnog šoka u ARDS i kontrolnoj grupi

UZORAK		Septični šok		UKUPNO
		Ne	Da	
ARDS grupa	Frekvenca	47	22	69
	%	68,1%	31,9%	100,0%
	Std.Rezl.	-,8	1,3	
Kontrolna grupa	Frekvenca	26	1	27
	%	93,6%	3,7%	100,0%
	Std.Rezl.	1,2	-2,2	
Ukupno		73	23	96

Kada uporedimo ARDS i kontrolnu grupu u odnosu na korišćenje vazoaktivne potpore, tabela 5.47, dobijamo rezultat koji govori da je značajno veća učestalost korišćenja potpore kod pacijenata iz KCV-a u odnosu na kontrolnu grupu, dok značajne razlike nisu uočene između ostalih grupa ($\chi^2=32,71$; $p=0,00$).

Tabela 5.47. Korišćenje vazoaktivne potpore u ARDS i kontrolnoj grupi

UZORAK		Vazoaktivna potpora		UKUPNO
		Ne	Da	
KCV	Frekvenca	10	27	37
	%	27,0%	73,0%	100,0%
	Std.Rezl.	-2,6	3,2	
Institut	Frekvenca	22	10	32
	%	68,8%	31,2%	100,0%
	Std.Rezl.	,6	-,7	
Kontrolna grupa	Frekvenca	26	1	27
	%	96,3%	3,7%	100,0%
	Std.Rezl	2,4	-3,0	
Ukupno		58	38	96

5.9.4. Ispitivanje razlika prisustva sepse, septičnog šoka i korišćenje vazoaktivne potpore u odnosu na uzrok ARDS-a

Razlike između dve grupe pacijenata sa ARDS-om u odnosu na uzrok ARDS-a (direktni i indirektni) i razvoj sepse, septičnog šoka i korišćenje vazoaktivne potpore, testirane su Phi kvadrat testom. U tabelama će biti prikazane kros-tabulacije statistički značajnih razlika, a u tekstu vrednosti samog testa i statistička značajnost.

Tabela 5.48. Zastupljenost sepse u ARDS grupi u odnosu na uzrok ARDS-a

UZROK		Sepsa		UKUPNO
		Ne	Da	
Indirektni	Frekvenca	21	8	29
	%	72,4%	27,6%	100,0%
	Std.Rezl.	1,0	-1,2	
Direktni	Frekvenca	20	20	40
	%	50,0%	50,0%	100,0%
	Std.Rezl.	-,8	1,0	
Ukupno		41	27	69

Kada ukrstimo dve grupe pacijenata u odnosu na uzrok ARDS-a i prisustvo ili odsustvo sepse na prijemu dobijamo rezultat koji govori da je procentualno značajno veća zastupljenost sepse kod pacijenata sa direktnim uzrokom ARDS-a ($\chi^2=4,30$; $p=0,03$).

U odnosu na pojavu septičnog šoka nema statistički značajnih razlika između grupe pacijenata sa ARDS-om sa direktnim i sa indirektnim uzrokom, tabela 5.49, iz indirektnne grupe septični šok imalo 10 ispitanika, a iz direktne 12 ispitanika ($\chi^2=2,459$; $p=0,12$).

Tabela 5.49. Zastupljenost septičnog šoka u ARDS grupi u odnosu na uzrok ARDS-a

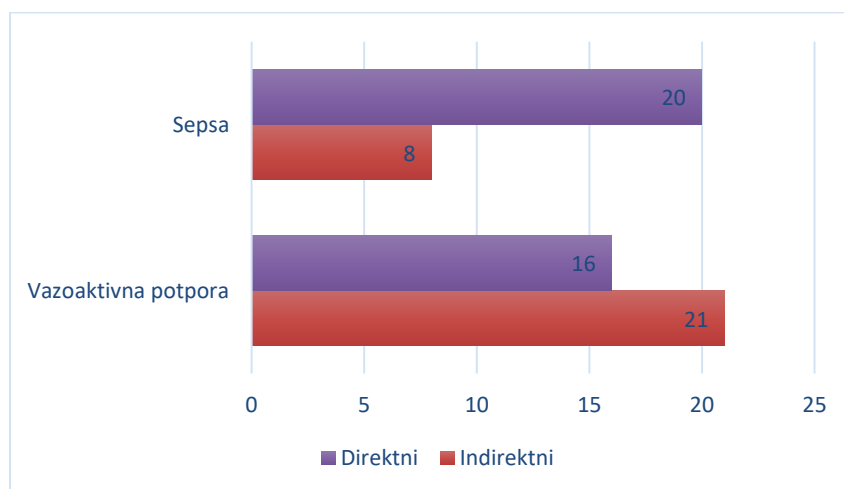
UZROK		Septični šok		UKUPNO
		Ne	Da	
Indirektni	Frekvenca	19	10	29
	%	65,5%	34,5%	100,0%
	Std.Rezl.	,8	-,9	
Direktni	Frekvenca	28	12	40
	%	70,0%	30,0%	100,0%
	Std.Rezl.	,1	-,1	
Ukupno		41	21	69

Kada ukrstimo dve grupe pacijenata u odnosu na uzrok ARDS-a i to da li je ispitanik bio na vazoaktivnoj potpori ili ne, tabela 5.50, dobijamo rezultat koji govori da je procentualno značajno veća zastupljenost indirektnog uzroka ARDS-a kod onih pacijenata koji su koristili potporu ($\chi^2=6,53$; $p=0,01$).

Tabela 5.50. Zastupljenost vazoaktivne potpore u ARDS grupi u odnosu na uzrok ARDS-a

UZROK		Vazoaktivna potpora		UKUPNO
		Ne	Da	
Indirektni	Frekvenca	8	21	29
	%	27,6%	72,4%	100,0%
	Std.Rezl.	-1,4	1,3	
Direktni	Frekvenca	24	16	40
	%	60,0%	40,0%	100,0%
	Std.Rezl.	1,2	-1,1	
Ukupno		32	37	69

Grafikon 5.23. Prisustvo sepse i korišćenje vazoaktivne potpore kod ARDS pacijenata u odnosu na uzrok



5.10. Ispitivanje biomarkera ANG2 i sRAGE u odnosu na preostale varijable u ARDS grupi

Da bi se utvrdilo da li postoje razlike u biomarkerima ANG2 i sRAGE (koji nemaju normalnu distribuciju) između pacijenata sa ARDS-om, a u odnosu na prisustvo sepse, septičnog šoka i korišćenje vazoaktivne potpore, primenjena je neparametrijska tehnika ispitivanja razlika Man-Vitnijev U test. U tabelama koje slede prikazane su vrednosti Man-Vitnijevog U-testa i nivo značajnosti, kao i prosečni rangovi za svaku grupu i aritmetičke sredine za svaku grupu.

Tabela 5.51. Odnos biomarkera i prisustvo sepse u ARDS grupi

Biomarker	SepSA	Prosečan rang	AR	U	Z	p-nivo
ANG2	Da	31,95	3255,77			
	Ne	37,09	6075,43	488,50	-0,104	0,296
sRAGE	Da	36,70	3449,25			
	Ne	33,84	1154,37	526,50	-0,581	0,561

Tabela 5.52. Odnos biomarkera i prisustvo septičnog šoka u ARDS grupi

Biomarker	Septični šok	Prosečan rang	AR	U	Z	p-nivo
ANG2	Da	33,02	7512,62			
	Ne	39,23	3772,90	424,00	-1,198	0,231
sRAGE	Da	34,47	1874,42			
	Ne	36,14	2184,48	492,00	-0,322	0,747

Tabela 5.53. Odnos biomarkera i korišćenja vazoaktivne potpore u ARDS grupi

Biomarker	Vazoaktivna potpora	Prosečan rang	AR	U	Z	p-nivo
ANG2	Da	40,45	7332,65			
	Ne	28,70	2154,56	390,50	-2,425	0,015
sRAGE	Da	36,92	1549,81			
	Ne	32,78	2705,16	521,00	-0,855	0,393

Kao što se vidi iz tabela 5.51 i 5.52 rezultati Man-Vitnjevog U-testa pokazuju da razlike u prosečnim rangovima između ispitivanih grupa na oba biomarkera nisu značajne kada su grupe formirane na osnovu prisustva i odsustva sepse i septičnog šoka.

Vrednosti markera sRAGE se ne razlikuju među pacijentima sa ARDS-om formirane u odnosu na korišćenje vazoaktivne potpore, dok značajne razlike postoje u vrednosti markera ANG2.

Ispitanici sa ARDS-om, a koji su bili na vazoaktivnoj potpori imaju značajno više vrednosti markera ANG2.

5.11. Ostale varijable međusobno u ARDS grupi

Razlike u inicijalnim (po prijemu u JIT) vrednostima FiO_2 pacijenata sa ARDS-om koji su preminuli, u odnosu na one koji su preživeli nakon 28 dana, ispitane su pomoću t-testa za nezavisne uzorke. Kao što se vidi iz tabele 5.54 postoje značajne razlike u vrednostima FiO_2 dve testirane grupe pacijenata, takve da pacijenti koji su preminuli su imali značajno više vrednosti.

Tabela 5.54. Analiza FiO₂ kod ARDS pacijenata u odnosu na ishod

PARAMETAR	FiO ₂	Aritmetička sredina	Std. devijacija	t	df	p-nivo
Mortalitet u 28 dana	Preminuli	0,69	0,18	2,94	67	0,00
	Živi	0,58	0,12			

Kako bi se utvrdilo da li postoji povezanost FiO₂ sa vrednostima ANG2 i sRAGE markera kao i sa težinom bolesti pacijenta sa ARDS-om, primenjen je Pirsonov koeficijent linearne korelacije. Rezultati pokazuju da je vrednost FiO₂ značajno pozitivno povezana sa vrednostima markera sRAGE. Oni pacijenti koji imaju više vrednosti FiO₂ imaju i više vrednosti markera sRAGE i obrnuto. Nije uočena povezanost vrednosti FiO₂ sa težinom bolesti i sa vrednostima markera ANG2.

Tabela 5.55. Koeficijenti korelacije i nivo značajnosti između FiO₂ i biomarkera

	FiO ₂
sRAGE	,312**
ANG2	,216
Težina bolesti	,021

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$

5.12. Ispitivanje međusobne povezanosti ispitivanih parametara u ARDS grupi

Kako bi se utvrdilo da li postoji međusobna povezanost parametara praćenih u ovom istraživanju u ARDS grupi, primenjen je Pirsonov koeficijent linearne korelacije.

Tabela 5.56. Koeficijenti korelacije i nivo značajnosti

	MV	PEEP	APACHE II	SOFA (prvi dan)	Ishod ARDS-a	Težina ARDS-a	Septični šok	Vazoakt. potpora
MV	1,000	-,093	-,156	-,169	,042	,058	,126	,035
PEEP	-,093	1,000	-,144	-,296*	,241*	,068	,078	-,189
APACHE II	-,156	-,144	1,000	,464**	-,370**	,257*	,215	,183
SOFA (prvi dan)	-,169	-,296*	,464**	1,000	-,276*	,068	,302*	,376**
Ishod ARDS-a	,042	,241*	-,370**	-,276*	1,000	-,197	-,075	-,126
Sepsa	-,072	,426**	-,165	-,199	,238*	1,000	-,059	-,178
Septični šok	,126	,078	,251	,302*	-,075	-,084	1,000	,512**
Vazoakt. potpora	,035	-,189	,183	,376**	-,126	-,054	,512**	1,000

*** $p < .001$, ** $p < .01$, * $p < .05$

Kao što se vidi iz tabele 5.56. kada su u pitanju dani na mehaničkoj ventilaciji pluća, ne postoji značajna povezanost sa drugim varijablama.

APACHE II skor raste sa vrednošću SOFA skora. Veći APACHE II skor praćen je i češćim smrtnim ishodima.

Viši SOFA skor prati i veći broj smrtnih ishoda, češće korišćenje vazoaktivne potpore i razvojem septičnog šoka. Viši SOFA skor udružen je i sa nižim vrednostima PEEP-a.

Više vrednosti PEEP-a prati i češće preživljavanje pacijenata.

Težina bolesti pozitivno je povezana sa višim APACHE II skorom. Pojava septičnog šoka udružena je sa korišćenjem vazoaktivne potpore.

6. DISKUSIJA

6.1. Demografski podaci

Među ispitanicima ovog istraživanja dominirali su ispitanici muškog pola, kako u ARDS, tako i u kontrolnoj grupi. Muškarci su činili preko dve trećine ispitanika u svim poduzorcima. Slični rezultati su dobijeni i u drugim studijama (25,241,242). U kontrolnoj grupi to su dominantno bili pacijenti muškog pola, 85,2% sa traumatskim povredama grudnog koša, što odgovara podacima iz dostupne literature i rezultatu istraživanja. Naime, traumatske povrede grudnog koša su češće i teže kod muškog pola (243).

Prosečna starost ARDS grupe je iznosila je 53,6 godina, a kontrolne grupe 34,52 godine. Ispitanici kontrolne grupe su statistički značajno mlađi u odnosu na ARDS grupu. Slični rezultati o polnoj strukturi ARDS ispitanika dobijeni su i u studiji Ibrahima (Ibrahim) i saradnika (244). Rezultati pokazuju dominaciju muškog pola, 71,3% u odnosu na 28,7%, kao i u studiji Šarifa (Sharif) i saradnika (241), 56,5% prema 43,5%. Sa druge strane, u studiji koju je sproveo Heffernan (Heffernan) i saradnici (245) navodi se statistički značajna razlika u incidenci ARDS-a među polovima, ali u korist ženskog pola, i to 35% u odnosu na 25% kod muškog pola. Ipak, više autora (246) ukazuje na veću incidencu ARDS-a kod muškog pola, u okviru svih starosnih grupa. Kao potencijalno objašnjenje za ovakvu raspodelu među polovima, dovodi se u vezi sa bržom eliminacijom tečnosti iz alveola kod ženskog pola kod pacijenata sa akutnim oštećenjem pluća, u poređenju sa muškarcima (246), što može dovesti do brže rezolucije plućnog edema (247).

6.2. Analiza mortaliteta u ispitivanom uzorku

Kada se posmatra 28-dnevni mortalitet svih ARDS pacijenata, on je iznosio 52,5%, pri čemu je rezultat govorio u prilog značajno više smrtnosti kod ARDS ispitanika iz KCV-a, 67,6%, u odnosu na 37,5% na Institutu. Smrtnost među muškim polom je bila veća u odnosu na ženski. Prosečna starost umrlih ARDS ispitanika za muški pol je bila 57,16 godina, dok je za ženski pol bila 66,22 godina. Literaturni podaci o smrtnosti među polovima kod ARDS pacijenata su različiti. Postoje rezultati u kojima nema razlike među polovima (241), ali i onih koji idu u prilog muškog pola (248), odnosno ženskog pola (249). Razlika u smrtnosti među polovima se objašnjava uticajem genetskih faktora koji mogu predisponirati ARDS različitim hormonalnim dejstvom, utičući time na različitu osetljivost pojedinih faktora rizika ARDS-a (248). Genetski faktori mogu imati uticaj i na različiti odgovor na primenjene mere lečenja (249). Brojna istraživanja (35,111,211,223,249) su prepoznala stariju životnu dob kao nezavisni prediktor intrahospitalnog mortaliteta kod pacijenata sa ARDS-om.

Stopa smrtnosti u poslednje dve decenije u brojnim studijama koje su sprovedene širom sveta je u padu i iznosi oko 30-40% (205,250), odnosno 35,3% u jedinicama intenzivne nege i 40% na bolničkom nivou (25). Sličan rezultat našem dobijen je u jednoj maloj studiji koja je sprovedena u tercijarnoj ustanovi, kod 46 pacijenata, među kojima je mortalitet iznosio 56%. Izveštaji o ARDS mortalitetu ipak značajno variraju (223-5,239), a razlog ovome smatra se različita težina kliničke slike ARDS-a, ali po nekima i nejasnoća definicije ARDS-a (239) i različite terapijske strategije. Sa druge strane, pojedine studije (251,252) ipak ukazuju da je stopa smrtnosti 58%.

Nešto viša stopa smrtnosti u našem uzorku mogla bi se dovesti u vezu sa malim kliničkim uzorkom istraživanja u odnosu na studije sa većim brojem ARDS ispitanika. ARDS pacijenti u

KCV-u su bili kritično oboleli sa razvojem kliničke slike septičnog stanja i multiorganske insuficijencije. Na osnovu opšteg stanja pacijenta, hemodinamske stabilnosti i dobijenih nalaza, vršilo se sprovođenje svih suportativnih mera intenzivnog lečenja. Primena protektivne ventilacije pluća, restrikcije nadoknada intravaskularnog volumena i druge terapijske mere u pojedinim fazama lečenja, narušavala bi homeostazu drugih organskih sistema. Literaturni podaci pokazuju da mnogi pacijenti sa refrakternim oblicima ALI/ARDS-a umiru zbog razvoja multiorganske insuficijencije i/ili sepse, pre nego usled postojanja izolovane respiratorne insuficijencije (96).

Razlog za dobijenu višu stopu smrtnosti mogao bi biti i to što su pojedini ARDS pacijenti na Odeljenje intenzivnog lečenja II dolazili kako sa drugih odeljenja KCV-a, tako i iz drugih zdravstvenih ustanova u okruženju. Ovi pacijenti u većini slučajeva nisu bili prepoznati na vreme i adekvatna respiratorna podrška nije pružena. Oni su na prijemu u KCV bili u veoma teškom opštem stanju, sa izrazito teškom kliničkom slikom respiratorne insuficijencije i uznapredovalim promenama na plućima verifikovanim nalazom CT grudnog koša. U jednoj studiji koju je sproveo Jegal (Jegal) sa saradnicima (222) ukazano je da ARDS pacijenti koji dolaze iz drugih bolnica imaju bolju stopu preživljavanja, u odnosu na one koji se primaju preko prijernih ambulanti, reanimacionih departmana ili pak nekih drugih intenzivnih jedinica i da takvi pacijenti imaju najgoru prognozu. Takođe, nakon dejstva inicijalnog faktora, ARDS se može prezentovati u subkliničkoj slici nekih 30 časova pre pokazivanja bilo kog kliničkog znaka i simptoma (253). Stoga, stepen prepoznavnja ARDS-a kako na odeljenjima intenzivne nege, tako i na drugim i dalje ostaje upitan. Kao još jedan potencijalni limitirajući faktor prepoznavanja ovih pacijenata, jeste radiološka interpretacija nalaza. U drugim radovima može se naći da je

sposobnost razlikovanje ARDS-a od drugih heterogenih uzroka respiratorne insuficijencije ograničena (254,255).

I dok brojne studije govore u prilog da su sepsa i septični šok, glavni uzrok nastanka smrtnog ishoda kod ARDS pacijenata, studija Kardinal-Fernandeza (Cardinal-Fernández) i saradnika (256), ukazala je da pacijenti sa difuznim alveolarnim oštećenjem imaju pet puta veću verovatnoću smrtnog ishoda zbog refraktorne hipoksemije u odnosu na one bez ovog patoanatomskog supstrata. Međutim, pacijenti bez difuznog alveolarnog oštećenja, imali su dva puta veću verovatnoću smrtnog ishoda zbog septičnog šoka, u odnosu na one bez alveolarnog oštećenja (256).

6.3. Uzroci ARDS-a u ispitivanom uzorku

S obzirom da ARDS pacijenti u sprovedenom istraživanju, predstavljaju heterogenu skupinu pacijenata, njihovo svrstavanje u grupe ARDS direktne i indirektne etiologije, nastala je usled postojanja različitosti u njihovoj patologiji, radiološkom prikazu, respiratornoj dinamici i odgovoru na primenjene mere lečenja (57,72,257). Ovako nastala podela prema uzroku imala je za cilj da pojednostavi istraživanje. Analizom je uočena statistički značajna razlika u zastupljenosti etioloških faktora između ispitanika KCV-a i Instituta, ARDS grupe. Na Institutu gotovo svi ARDS pacijenti, njih 96,8%, imali su ARDS direktnog uzroka, dok je u KCV-u, njih 73% bilo indirektnog uzroka.

Analizirajući faktore rizika, označene kao triger faktori za nastanak ARDS-a, uočava se dominacija pneumonije, i to sa udelom od skoro polovine ispitivanog uzorka. Svi ovi pacijenti su lečeni na Institutu za plućne bolesti, a većina njih je primljena tokom zimskog perioda. To su

najčešće bile Influenza pneumonije. U studijama kao što su *LUNG SAFE* (25) i studija koju je sproveo Šarif (Sharif) i saradnici (241), zastupljenost pneumonije kao uzroka ARDS-a je 59,4 % i 43,4 % respektivno. Traumatizovani pacijenti su činili oko 8% ARDS pacijenata, a što takođe ne odstupa u značajnoj meri kao i u prethodne dve studije (25,241), odnosno 7,4% i 10% respektivno. Što se ostalih faktora rizika tiče, tu ipak postoje značajna odstupanja u odnosu na druga istraživanja i odraz su postojanja slučajnog uzorka. Ispitivanje krajnjeg ishoda lečenja u odnosu na faktore rizika, nije rađeno. Razlog za to je isuviše mali uzorak, da bi se dobile validni rezultati.

Razlika u smrtnosti u odnosu na etiološki faktor, nije bila statistički značajna. Umrlo je 19 pacijenata sa indirektnim uzrokom ARDS-a i 18 pacijenata sa direktnim uzrokom, odnosno 27,54% i 26,09% respektivno. U meta analizi (258) i u istraživanju od strane Agaravala (Agarwal) i saradnika (210) nisu viđene razlike u mortalitetu između pacijenata sa pulmonalnim i nepulmonalnim ARDS-om. Kao i u studiji Luo (Luo) i saradnika (242) i ovde je potvrđeno da ne postoji statistički značajna razlika u mortalitetu ove dve grupe. Ona je u odnosu na direktni-indirektni uzrok iznosila 28%-31% respektivno. Objašnjenje za nešto veću smrtnost kod indirektnog ARDS-a je što se klinički tok lečenja ovih pacijenata u većoj meri komplikovao razvojem multiorganske insuficijencije, septičnog i refrakternog šoka. Postojanje različitih karakteristika direktnog i indirektnog ARDS-a mogu različito uticati na krajnji ishod lečenja (242). U literaturi se mogu naći sugestije o postojanju više subfenotipova ARDS-a koji mogu uticati na njegov ishod (57,80,86,259).

Nema statistički značajne razlike u učestalosti određenog uzroka ARDS-a u odnosu na težinu.

6.4. Skorovi ispitanika

6.4.1. APACHE II i SOFA skor u ispitivanom uzorku

Analizom APACHE II skora između kontrolnog i ARDS uzorka, uočena je statistički značajna razlika. Kod ARDS pacijenata APACHE II skor je bio 20,07, dok u kontrolnoj grupi 14,7. Kontrolni uzorak imao je značajno niže vrednosti skora što je odgovaralo njihovoj kliničkoj slici i težini oboljenja. Isti rezultat potvrđuje studija Mikelsen (Mikkelsen) i saradnika (260), gde su srednje vrednosti ovog skora za kontrolnu i ARDS grupu bile 15 odnosno 18, respektivno. Kada posmatramo razliku u ovom skoru između ARDS pacijenata iz KCV-a i sa Instituta, ne uočava se značajna razlika. Prosečna vrednost skora je oko 20.

SOFA skor kod ARDS pacijenata je bio 8,49, dok u kontrolnoj grupi, 6,37. Ova razlika je statistički značajna. Ista razlika uočena je i u okviru ARDS grupe. ARDS pacijenti iz KCV-a su imali više vrednosti skora, koji je bio 9,83. Kod pacijenata sa Instituta, skor je bio niži i iznosio je 6,93. ARDS pacijenti i iz KCV-a i sa Instituta su imali više vrednosti SOFA skora od kontrolne grupe. Ova razlika je bila takođe statistički značajna. Podaci iz dostupne literature odgovaraju rezultatu istraživanja. U studija Vada (Wada) i saradnika (261) opseg vrednosti SOFA skora kontrolne grupe bile su $4,6 \pm 0,3$, a ARDS ispitanika $9,7 \pm 0,3$. Ova razlika je takođe bila statistički značajna.

6.4.2. Skorovi ispitanika u odnosu na uzrok ARDS-a

Analizirajući odnos između etiološkog faktora ARDS-a i APACHE II i SOFA skora, uočena je statistički značajna razlika. Kod pacijenata sa indirektnim ARDS-om, SOFA skor je bio viši

od direktnog ARDS-a. Srednje vrednosti ovog skora bile su 9,96, odnosno 7,42 respektivno. APACHE II skor se kod obe grupe pacijenata je oko 20. Studija Lua (Luo) i saradnika (144) pokazala je da su vrednosti APACHE II skora bile statički značajno više kod direktnog ARDS-a. Srednja vrednost ovog skora za direktni ARDS je iznosila 27, a za indirektni 30 (144). Literaturni podaci o SOFA skoru kod ARDS-a direktne-indirektne etiologije su različiti. U studiji koju se sproveo Morisava (Morisawa) sa saradnicima (262) uočene su više vrednosti SOFA skora kod indirektnog ARDS-a, 12 ± 4 odnosno 10 ± 3 respektivno. Međutim, u studiji Agarvala (Agarwal) i saradnika (210) među 180 ispitanika ARDS-a nisu uočene statistički značajne razlike ovog skora u odnosu na pulmonalnu i ekstrapulmonalnu etiologiju. Prosečne vrednosti SOFA skora su bile 6,5 za direktni, odnosno 7,9 za indirektni ARDS.

6.4.3. Skorovi ispitanika u odnosu na težinu ARDS-a

Između ARDS pacijenata umerene i teške forme nisu uočene statistički značajne razlike u ispitivanim skorovima. Pacijenti teške forme ARDS-a imali su više vrednosti APACHE II skora od umerene forme. Srednje vrednosti su bile 22,53, odnosno 18,44 respektivno. Interesantno je da su analize pokazale nešto više vrednosti SOFA skora kod umerene forme ARDS-a u odnosu na tešku formu. Srednje vrednosti su bile 8,85, odnosno 8,50 respektivno. Literaturni podaci ukazuju da sa povećanjem težine ARDS-a ide i povećanje vrednosti SOFA skora. Na ukupnu vrednost skora u značajnoj meri utiče upravo komponenta plućne funkcije, dok su nepulmonalne komponente, takođe lošije kod težih formi ARDS-a (25). Ista korelacija viđena je i kada su u pitanju vrednosti APACHE II skora (25).

6.5. Biomarkeri

6.5.1. ANG2 kod ARDS pacijenata u ispitivanom uzorku

Što se tiče analize vrednosti biomarkera ANG2, istraživanje je potvrdilo hipotezu da su vrednosti ovog biomarkera statistički značajno više kod ispitanika sa ARDS-om u odnosu na kontrolnu grupu. ARDS pacijenti iz KCV-a imaju više vrednosti ANG2 od ARDS pacijenata sa Instituta. Takođe, razlika u vrednostima ANG2 između ARDS pacijenata iz KCV-a je značajno veća i u odnosu na kontrolnu grupu. Srednje vrednosti ANG2 biomarkera za ARDS pacijente iz KCV-a, Instituta odnosno kontrolne grupe, iznosile su 7405,19 ng/ml, 2070,69 ng/ml i 1109,64 ng/ml respektivno. Dobijeni rezultati ne odstupaju od rezultata iz dostupne literature.

6.5.2. ANG2 kao pokazatelj težine ARDS-a

U odnosu na težinu ARDS-a, nije uočena statistički značajna razlika u vrednosti ANG2 biomarkera između teške i umereno teške forme bolesti. Takođe nema statistički značajne razlike u vrednostima ANG2 među preminulim ispitanicima teške i umereno teške forma. U odnosu na druge literaturne radove (158,167,170,171,261,263) ne postoji značajno odstupanje.

6.5.3. ANG2 kao prediktor smrtnog ishoda

Istraživanje je pokazalo značajne razlike u vrednosti biomarkera ANG2 između preživelih i preminulih ARDS pacijenata. Preminuli ARDS pacijenti imaju statistički značajno više vrednosti biomarkera ANG2. Srednje vrednosti ANG2 preživelih, odnosno umrlih ARDS ispitanika, iznosile su 3673,22 ng/ml odnosno 6019,22 ng/ml respektivno.

U studiji koju je izveo Kalfe (Calfee) i saradnici (171) ističe se povezanost lošeg ishoda i vrednosti ANG2 i to više kod neinfektivnog ARDS-a. Praćenje koncentracije ANG2 ima veću prognostičku vrednost od pojedinačnih slučajeva. Takođe, Heijden (van der Heijden) i saradnici (263) ispitivali su i potvrdili značaj praćenja dinamike ANG2 tokom vremena, odnosno nultog i trećeg dana po postavljanju dijagnoze ARDS-a, čime su poboljšali prognostičku vrednost ovog biomarkera. Više studija (168,170,171,261,264) je takođe sugerisalo na jaku vezu između povišenih i sniženih vrednosti ANG2 i prisustva/odsustva ARDS-a, kao i mortaliteta. U prethodno navedenim studijama, istraživačku grupu su u većinom slučajeva činili ispitanici sa razvijenom sepsom ili pneumonijom. Dok u radu grupe autora (306), to su činili pacijenti sa sepsom, traumatizovani pacijenti i pacijenti nakon infarkta miokarda. Uzorci krvi za ANG2 uzimani su u prva 24-48 časova po prijemu u JIT. Mortalitet se pratio tokom 28, odnosno 60 dana.

6.5.4. Korelacija ANG2 sa skorovima APACHE II i SOFA

Analiza nije pokazala značajnu korelaciju između ANG2 i APACHE II skora u ARDS grupi. Sa druge strane, utvrđena je pozitivna korelacija između ANG2 i SOFA skora koja je statistički visoko značajna. Više vrednosti ANG2 su pratile viši SOFA skor i obrnuto.

6.5.5. Korelacija ANG2 i uzroka ARDS-a

Pacijenti sa ARDS-om koji su posledica direktnog etiološkog faktora (pneumonija, aspiracija) imaju profil biomarkera koji reflektuju pre svega oštećenje plućnog epitela, dok kod indirektnog ARDS-a (nepulmonalna sepsa) imaju profil koji ukazuje na teško oštećenje endotela i

inflamaciju (21,265). Analizom rezultata, došlo se do zaključka da su srednje vrednosti ANG2 bile više kod indirektnog u odnosu na direktni ARDS-a, i to 6882,23 ng/ml i 3600,30 ng/ml respektivno. Ova razlika nije statistički značajna. ARDS grupu činili su dominantno pacijenti direktnog uzroka ARDS-a. Infektivna i aspiraciona pneumonija obuhvata oko 55% ARDS grupe. Na vrednost biomarkera uticalo je postojanje istovremenog oštećenja i epitelnih i endotelnih barijera u organizmu obzirom da je ARDS grupa bila etiološki izrazito heterogena. Idealno bi bilo da su se pacijenti mogli u većem stepenu selektirati po uzroku.

6.5.6. sRAGE kod ARDS pacijenata u ispitivanom uzorku

Nema statistički značajne razlike u vrednostima izmerenih koncentracija biomarkera sRAGE između ARDS i kontrolne grupe. ARDS pacijenti iz KCV-a imaju više vrednosti sRAGE od ARDS pacijenata sa Instituta. Takođe, razlika u izmerenim vrednostima za sRAGE između ARDS pacijenata iz KCV-a je značajno veća i u odnosu na kontrolnu grupu. Srednje vrednosti sRAGE biomarkera za ARDS pacijente iz KCV-a, Instituta odnosno kontrolne grupe, iznosile su 2848,63 pg/ml, 1203,40 pg/ml i 1086,12 pg/ml respektivno. Razlog ovako dobijenog rezultata moga bi se naći u tome što su kontrolnu grupu činili mehanički ventilirani pacijenti sa traumom grudnog koša. Naime, sRAGE je povezan sa oštećenjem epitelne komponente pluća, koja egzistira i kod oštećenja plućnog parenhima.

6.5.7. sRAGE kao pokazatelj težine ARDS-a

Kada je u pitanju sRAGE marker, uočava se statistički značajna razlika u vrednostima između umerene i teške forme. Vrednosti sRAGE su statistički značajno više u umerenoj formi ARDS-a.

Kao potencijalni razlog ovako dobijenog rezultata mogao bi se tražiti u malom kliničkom uzorku. Sa druge strane, mora se uzeti u obzir i tajming uzorkovanja, odnosno da li je pacijent zaista bio u prvim danima ARDS-a, kada se i očekuju najviše vrednosti biomarkera. Postavljanje dijagnoze ARDS-a zavisilo je od iskustva kliničkih lekara, težine kliničke slike i RTG prikaza grudnog koša. Da bi se izbeglo nepravovremeno postavljanje dijagnoze, pojedina istraživanja (266,267) su pratila dinamiku sRAGE biomarkera, kroz određeni vremenski period, što ovde nije bio slučaj.

6.5.8. sRAGE kao prediktor smrtnog ishoda

Vrednosti biomarkera sRAGE su više kod preminulih ARDS pacijenata, ali ova razlika nije statistički značajna. Srednje vrednosti sRAGE preživelih, odnosno umrlih iznosile su 1323,94 pg/ml i 2744,38 pg/ml respektivno.

Literaturni podaci ne odstupaju od prethodno navedenih rezultata (119,123,133,135,266,268). U studiji Jabaudon (Jabaudon) i saradnika (307) praćen je mortalitet kod 746 ARDS ispitanika. Ova studija je pokazala korelaciju vrednosti sRAGE i mortaliteta ARDS pacijenata tokom 90 dana. Utvrđeno je da je sRAGE snažan prediktor mortaliteta ARDS-a, nezavisno od VILI-ja. Druga grupa autora (134) pratila je sRAGE 3., 6. i 28.-og dana kod ALI/ARDS pacijenata. Vrednosti sRAGE su bile više kod ovih pacijenata sa ili bez razvoja sepse u odnosu na kontrolnu grupu. Ono što je interesantno je da su vrednosti biomarkera opadale tokom vremena i nisu bile povezane sa mortalitetom. Ostalo je otvoreno pitanje da li je sRAGE marker akutnog oštećenja pluća i ARDS-a, bez obzira na pridruženu tešku sepsu-septički šok ili sistemsku inflamaciju. U studiji (267) koja je obuhvatala 21.-og ARDS pacijenta praćena je dinamika sRAGE, i to prvog i

drugog dana ARDS-a, potom svakog trećeg dana prvih mesec dana, a u daljem toku jednom mesečno. Iako su srednje vrednosti biomarkera bile više kod preminulih u odnosu na preživjele, 1794 pg/ml i 1349 pg/ml respektivno, sRAGE izmeren prvog dana nije bio u korelaciji sa mortalitetom. sRAGE je korelirao sa težinom ARDS-a i stepenom infekcije.

6.5.9. Korelacija sRAGE sa skorovima APACHE II i SOFA

Utvrđena je pozitivna statistički značajna korelacija između sRAGE i APACHE II skora. Više vrednosti skora pratile su i više vrednosti sRAGE. Sa druge strane, analiza nije pokazala značajnu korelaciju između sRAGE i SOFA skora.

6.5.10. Korelacija sRAGEi uzroka ARDS-a

Analizirajući sRAGE u odnosu na direktni/indirektni uzrok, pokazalo se da su njegove srednje vrednosti bile više kod indirektnog u odnosu na direktni ARDS-a, i to 2486,83 pg/ml i 1583,62 pg/ml respektivno. Razlika u vrednostima sRAGE nije statistički značajna. Dobijeni rezultat se razlikuje od nalaza do kojeg je došao Kalfe (Calfee) sa svojim saradnicima (21). Naime, ovo istraživanje je pokazalo postojanje istovremenog oštećenja i epitelnih i endotelnih barijera u organizmu, što je moglo imati uticaj na vrednost biomarkera. Zbog heterogenosti etiološkog faktora ARDS grupe, bilo bi od značaja da su se pacijenti mogli u većem stepenu selektirati po uzroku, a i uloga CT dijagnostike bi pomogla u diferentovanju ARDS-a. Literaturni podaci iz multicentrične studije (266) ukazuju da se ne može reći da li povišene vrednosti sRAGE biomarkera u plazmi mogu biti bolji prediktor ARDS-a kod pacijenata sa plućnim faktorima rizika (pneumonija, aspiracija), nego kod onih koji nemaju ove faktore rizika.

Preporučuje istovremena analiza sa drugim markerima, kao što je ANG2 ili pak sa markerima koji pripadaju hiperinflamatornom fenotipu (IL-6, IL-8). Ističe se takođe, da nepulmonalni izvori sRAGE mogu doprineti ukupnom plazma nivou biomarkera u razvoju ALI-ja, a što uključuje njegovo oslobađanje sa velikih endotelnih površina i u sklopu sistemske inflamacije (133). Istovremena analiza većeg broja biomarkera, značajnije bi doprinela razumevanju patofiziologije ARDS-a.

Indirektno oštećenje pluća se obično karakteriše homogenom distribucijom radioloških infiltrata (difuzne ili nefokalne forme), dok pacijenti sa direktnim oštećenjem pluća imaju heterogenu distribuciju plućnih infiltrata sa dominantno fokalnom organizacijom (265). U više studija (135,269) sRAGE je iz upravo prethodno navedenog razloga korišćen radi diferentovanja ARDS-a, koja su pokazala da su plazma vrednosti sRAGE bile značajno više kod nefokalnog, indirektnog ARDS-a.

6.6. Predikcija ARDS-a

6.6.1. Uloga biomarkera ANG2 i sRAGE i skorova APACHE II i SOFA u predikciji mortaliteta kod ARDS pacijenata

Prediktivni skorovi, APACHE II i SOFA su pokazali različitu korelaciju sa biomarkerima. SOFA skor je pokazao statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa ANG2 biomarkerom, ali ne i sa sRAGE. Uočena je granična pozitivna korelacija APACHE II sa sRAGE, ali ne i sa ANG2. SOFA skor bi se mogao dovesti u vezu sa biomarkerima više indirektno, analizirajući druge

pokazatelje težine kliničke slike ARDS bolesnika: smrtni ishod, respiratorni status, korišćenje vazoaktivne potpore i drugi. APACHE II skor je pratio ishod, mortalitet i težinu kliničke slike.

Literaturni podaci pokazuju različite odnose između ANG2 i prediktivnih skorova. Istraživanje Vada (Wada) i saradnika (261) pokazalo je pozitivnu korelaciju ANG2 i prediktivnih skorova. Ispitanici su bili pacijenti sa kliničkom slikom sepse, kao i traume grudnog koša, od kojih su pojedini imali ALI, dok su drugi razvili ARDS. Međutim u studiji Parika (Parikh) i saradnika (158), ANG2 nije korelirao ni sa mortalitetom, ni sa APACHE II skorom. Razlog ovog odstupanja mogao bi biti u tome što je istraživanje sprovedeno među pacijente gde je sepsom uzrokovano akutno oštećenje pluća. Ono je obuhvatalo ispitanike čiji je $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ bio manji od 200 mmHg. Težina kliničke slike, stepen oštećenja pluća i laboratorijska odstupanja su uticala na vrednost skora. Istraživanje Andoa (Ando) i saradnika (263) pokazalo je da su više vrednosti ANG2 pratile i viši SOFA skor kod preminulih ARDS pacijenata.

Povišene vrednosti sRAGE pratile su viši SOFA i APACHE II skor u drugim studijama (133,267) kod preminulih ARDS pacijenata. Tako u studiji grupe istraživača (267) koja je obuhvatala ARDS ispitanike, koji su bili intubirani unutar 24 časa od prijema u JIT, vrednosti sRAGE i SOFA skora su bile veće kod preminulih u odnosu na preživjele. Srednja vrednost SOFA skora je iznosila 10 ± 2 i 7 ± 3 respektivno.

6.6.2. Uloga APACHE II i SOFA skora u predikciji mortaliteta kod ARDS pacijenata

SOFA skor iako nije efikasan prediktor smrtnog ishoda, ipak su dobijene više vrednosti kod preminulih ARDS pacijenata. Preminuli ispitanici su imali više vrednosti skora od preživelih i to 9,59 i 7,13 respektivno. Time je ovaj skor pokazao svoju predikciju u ishodu lečenja. Podaci iz

dostupne literature potvrđuju ove rezultate (270). Vrednosti SOFA skora kod preživelih-umrlih ARDS pacijenata, iznosila je 4,15 odnosno 5,42 respektivno. I u radu druge grupe autora, dobijeni su rezultati slični našim. Opseg SOFA skora kod preživelih-umrlih ARDS pacijenata iznosio je $8,6 \pm 2,8$ odnosno $9,9 \pm 3,3$ respektivno (271).

U odnosu na etiološki faktor, nije uočena razlika u mortalitetu između pacijenata sa direktnim-indirektnim uzrokom. SOFA skor kod ARDS-a indirektnog uzroka bio statistički značajno viši u odnosu na direktni ARDS. Na osnovu dobijenih rezultata, ne postoji korelacija između SOFA skora i ishoda ARDS-a različitog uzroka.

Stopa letaliteta je bila veća kod pacijenata sa težom formom ARDS-a, čime je utvrđena korelacija SOFA skora i težine oboljenja. SOFA skor je u prvom danu bio viši kod umerene forme ARDS-a u odnosu na tešku. Ova razlika nije statistički značajna. Naime, SOFA skor nije praćen trećeg i petog dana po prijemu, te bi možda ta dinamika ipak pokazala promenu u njenoj vrednosti sa trajanjem bolničkog lečenja. I u drugim studijama (25,252,272) ovaj skor se računao prvog dana prijema na odeljenja intenzivnog lečenja i njegova vrednost je bila povezana sa višim letalitetom. Istraživanje je pokazalo da je tokom hospitalizacije ARDS pacijenata, dolazilo do kliničkog pogoršanja. Ono se manifestovalo razvojem multiorganske insuficijencije kao posledica refrakternog šoka, što je nadalje uticalo na krajnji ishod lečenja. Stanje kardiovaskularnog sistema može se sagledati kroz potrebu za primenom vazoaktivne potpore. Kod ARDS pacijenata iz KCV-a primenjivana je potpora u većoj meri nego na Institutu i kontrolnoj grupi. To bi bio jedan od razloga zašto je SOFA skor i viši kod tih pacijenata. Radi održavanja adekvatnog srednjeg arterijskog pritiska, moralo se voditi računa i o titriranju PEEP-

a. Istraživanje je pokazalo korelaciju nižeg PEEP-a i većeg SOFA skora kod ARDS ispitanika na vazoaktivnoj potpori iz KCV-a u odnosu na ispitanike sa Instituta.

Pojedini istraživači su ukazali na značaj APACHE II skora kao prediktora ishoda (273,274). Međutim, drugi istraživači to nisu potvrdili (275,276). Uloga APACHE II skora u predikciji mortaliteta je potvrđena između kontrolne i ARDS grupe. Međutim, kao što je prethodno diskutovano, stopa smrtnosti je ipak bila veća u ARDS grupi iz KCV-a. To se može objasniti razvojem i težinom nastupajućih komplikacija tokom hospitalizacije kod ove grupe ispitanika. Naime, literaturni podaci pokazuju da vrednost skora raste tokom vremena trajanja patološkog stanja. Uočeno je da APACHE II skor pacijenta primljenog u ICU, tokom prva 24h, odnosno 72h, prati značajnu pozitivnu korelaciju sa mortalitetom (277). Ovakva dinamika skora nije praćena tokom ovog istraživanja. Ostaje otvoreno pitanje, da li bi da je praćena, dala objašnjenje o postojanju razlike u stopi mortaliteta između ispitanika u ARDS grupi.

Analizirajući sumacione vrednosti skora između preživelih i umrlih ispitanika, uočava se značajnost uloge APACHE II skora kao prediktora mortaliteta. Preminuli ispitanici su imali više vrednosti skora od preživelih i to 22,89 u odnosu na 16,6 i ova razlika je statistički značajna. Slični rezultati potvrđeni su u studiji Vua (Wu) i saradnika (277), gde su prosečne vrednosti skora u momentu prijema u ICU, kod preživelih odnosno preminulih ispitanika iznosile $16,47 \pm 7,15$ i $26,26 \pm 7,15$ respektivno. Literaturni podatak jedne studije ukazao je da APACHE II >12 ima značajno veću povezanost sa mortalitetom (272).

U odnosu na postojanje direktnog, odnosno indirektnog uzroka, kao etiološkog faktora ARDS-a, nije uočeno odstupanje u korelaciji između vrednosti skora i stope smrtnosti. Pacijenti iz obe grupe imali su približno iste vrednosti skora, bez statističke značajnosti, iako su vrednosti

kod indirektnog ARDS-a bile više u odnosu na direktni. U razlici stope smrtnosti ovih grupa, u odnosu na APACHE II skor nije bilo značajnijih odstupanja. Postoji studija (242) u kojoj je pokazana statistički značajna razlika u vrednosti APACHE II skora u korist indirektnog ARDS-a, ali je ona bila povezana sa težim stepenom organske insuficijencije kod tih ispitanika. Istraživanje je pokazalo da APACHE II skor raste sa vrednošću SOFA skora. Što je bila teža klinička forma ARDS-a, to su ispitanici imali i viši APACHE II skor.

6.7. Analiza mehaničke ventilacije u ispitivanom uzorku

Osnovni cilj mehaničke ventilacije pluća jeste održavanje parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi i to tako da se postigne adekvatno zasićenje hemoglobina kiseonikom, kao i održavanje parcijalnog pritiska ugljen dioksida u fiziološkim granicama. Osnovno obeležje ARDS-a je hipoksemija refrakтерна na oksigenu terapiju. Hipoksemija se definiše kao stanje smanjene oksigenacije arterijske krvi, nastalo kao posledica ventilatornih poremećaja, bolesti pluća i postojanjem srčanih šantova. Hipoksemija predstavlja vid kardiovaskularnog i hemodinamskog stresa i zato može ograničiti isporuku kiseonika tkivima, izuzev kod pacijenata kod kojih je ona rezultat hroničnih oboljenja ili boravka na velikoj nadmorskoj visini (278). Teška hipoksemija je prisutna kod više od 30% ARDS pacijenata i povezana je sa višom stopom mortaliteta i dužom primenom mehaničke ventilacije pluća (279). Sa druge strane, mora se voditi računa i o hiperoksiji, kada dolazi do toksičnog oštećenja plućnog parenhima, koje izazivaju superoksidi, a kasnije i neutrofili i enzimi tkiva koji se oslobađaju njihovom degradacijom (280). Više studija ukazuje da hiperoksija može povećati inflamaciju pluća, negativno uticati na

mikrocirkulaciju i povezana je sa povećanjem stope mortaliteta u pojedinim kategorijama pacijenata (281,282).

Kod ARDS bolesnika nastoji se na više načina postići prihvatljive vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika u arterijskoj krvi, odnosno adekvatno zasićenje krvi kiseonikom, saturacija krvi. Naime, primenom protektivne ventilacije pluća, obezbeđuje se adekvatna ventilacija, ali tako da se minimalizuju promene u plućnom parenhimu. Svakom pacijentu sa dijagnozom ARDS-a, pristup u sprovođenju mehaničke ventilacije pluća mora biti strogo individualizovan, što je sprovedeno i u okviru ovog istraživanja. U literaturi možemo naći na više preporuka o titraciji PEEP-a i postizanju adekvatnog manevra rekrutmana, a da pri tome ipak izbegnemo prekomerno otvaranje i zatvaranje alveola, kao i smanjenje plućne inhomogenosti (14,186,283,284). Istraživanja pokazuju da "bezbedna" ventilacija pluća ne postoji i da ona, sprovedena strogo individualno prema svakom pacijentu, predstavlja kompromis između respiratorne dinamike, rekrutabilnosti pluća, gasne razmene i hemodinamskog statusa bolesnika (279).

U cilju poboljšanja oksigenacije pacijenta, osim značajnog uticaja i efekta mehaničke ventilacije pluća, mora se voditi računa i o hemodinamici pacijenta. Naime, poznati su uticaji mehaničke ventilacije na kardiovaskularni sistem. Tokom mehaničke ventilacije, povećanjem intratorakalnog pritiska, smanjuje se razlika pritisaka između sistemskih vena i desnog srca, čime se smanjuje dotok krvi u desno srce (smanjuje se pokretački pritisak) (285). Radi obezbeđivanja kako adekvatne mehanike disanja, a sa druge strane optimizacije hemodinamike pacijenta, bilo je neophodno sprovoditi primenu kontinuirane vazoaktivne potpore ovakvih pacijenata, ali i nadoknada cirkulišućeg volumena tečnostima. Iako se postulati lečenja ARDS pacijenata između

ostalog odnose i na racionalniji pristup u primeni tečnostima, to nekada nije bilo moguće ispratiti u potpunosti. Bilo je neophodno da se u uslovima slabosti vazomotornog tonusa, kad se verifikuje teška vazodilatacija, kao što je bilo u sklopu sepse i septičnog šoka, primeni agresivnija nadoknada intravaskularnog volumena. To je imalo pozitivan efekat na održavanje srednjeg arterijskog pritiska, dok je sa druge strane narušavalo stanje u alveolama i pogoršavalo gasnu razmenu na nivou alveolo-kapilarne membrane, zbog povećane permeabilnosti. Isto tako, zbog porasta intratorakalnog pritiska, primenom viših vrednosti PEEP-a, kada se posledično ugrožava rad desnog srca usled smanjenog dotoka krvi u srce i remeti interpretaciju hemodinamskih rezultata, bilo je neophodno smanjivati vrednosti PEEP-a. Kod povišenog intraabdominalnog pritiska, postizanje viših vrednosti PEEP-a je bilo otežano. Razlog tome je postojanje abdominalnog kompartment sindroma kod kritično obolelih pacijenata sa posledičnom organskom insuficijencijom.

6.7.1. Trajanje MV u ispitivanom uzorku

Analizom broja dana na mehaničkoj ventilaciji između ARDS i kontrolne grupe nisu uočene statistički značajne razlike. Srednja vrednost broja dana na MV kod ispitanika iz ARDS grupe je iznosila 13,43, dok kod u kontrolnoj grupi 11,85 dana. Isto tako, između ispitanika iz KCV-a i sa Instituta, nema značajne razlike, broj dana je bio oko 13. U velikoj prospektivnoj internacionalnoj i multicentričnoj studiji, *LUNG SAFE*, koja je sprovedena u 50 zemalja i obuhvatala 4499 pacijenata sa akutnom hipoksemičnom respiratornom insuficijencijom, trajanje invazivne mehaničke ventilacije pluća bila je oko 8 dana, odnosno 4-16 dana (25). Ako se posmatra dužina ventilacije u odnosu na težinu bolesti, blaga, srednja i teška forma, onda je ona

respektivno trajala 7(3-14), 8(4-16) i 9(4-16) dana (25). Poredeći dobijene rezultate sa rezultatima iz *LUNG SAFE* studije, ne uočava se značajna razlika. Naime, naši ispitanici sa umerenom formom ARDS-a su bili 13,66 dana na MV, a oni sa teškom formom 13,72 dana. Razlika o dužoj primeni MV bi se mogla objasniti heterogenošću uzorka.

Kontrolnu grupu istraživanja činili su pacijenti koji su između ostalog imali povredu grudnog koša, što bi podrazumevalo kontuzije plućnog parenhima, a neki od njih su imali i frakture rebara. Kao jedna od mera lečenja ovakvih pacijenata bila je i mehanička ventilacija pluća, kako protektivna, tako i kao terapijska mera lečenja. Trajanje MV je zavisila od težine povrede i stepena rezolucije kontuzionih žarišta, stabilizacije preloma rebara, odnosno poboljšanje opšteg stanja bolesnika. Što se ARDS pacijenata tiče, dužina MV zavisila je od postizanja adekvatne oksigenacije pluća, ali i od održavanja hemodinamske stabilnosti pacijenta, zbog brojnih kako komorbiditeta, tako i pridruženih novonastalih patoloških stanja, koji su imali uticaj na sveukupno trajanje i ishod lečenja.

Naime, ARDS grupu iz KCV-a predstavljala je heterogena grupa pacijenata. To se pre svega odnosilo na različitu etiologiju ARDS-a: opekotine, pankreatitisi, aspiracione pneumonije, traumatske povrede, abdominalne operacije i ostalo. Razlog ovome je što Odeljenje intenzivnog lečenja II predstavlja intenzivnu jedinicu za sve hirurške grane medicine, te je uniformisanje uzorka bilo otežano. U zavisnosti od tipa hirurgije, zahteva za eventualnom reoperacijom, postoperativnim lečenjem, nadoknadom tečnostima, krvlju i njenim derivatima, povećavao se rizik za ARDS. Različitost etiološkog faktora ARDS-a predstavljalo je otežavajuću okolnost i izazov u tumačenju dobijenih vrednosti biomarkera. Osim pacijenata koji su imali samo ARDS direktne, odnosno indirektno etiologije, bilo je i onih koju su istovremeno imali leziju i epitelne i

endotelne komponente. Sa druge strane, ARDS grupa sa Instituta je bila homogenija. Činili su je ARDS pacijenti, gde je ovaj patoanatomski supstrat nastao na terenu virusne ili bakterijske pneumonije.

6.7.2. Vrednosti PEEP-a u ispitivanom uzorku

ARDS pacijenti sa Instituta imali su značajno više vrednosti PEEP-a od ARDS pacijenata iz KCV-a i od kontrolne grupe. Srednja vrednost je iznosila 11,84-7,40-3,50 cmH₂O respektivno. Razlika u vrednostima PEEP-a u okviru ARDS grupe je bila statistički značajna, kao i između ARDS i kontrolne grupe. Kontrolna grupa je imala prosečan PEEP ispod minimuma koji je potreban za postavljanje dijagnoze ARDS-a. Ono što razlikuje ispitanike u ARDS grupi, jeste da ARDS ispitanici sa Instituta nisu imali u toj meri pridružena patološka stanja i hemodinamsku nestabilnost kao ispitanici iz KCV-a. Hemodinamska nestabilnost i korišćenje vazoaktivne potpore bili su ograničavajući faktor u titraciji PEEP-a.

U jednoj studiji koja je obuhvatala ARDS ispitanike iz različitih intenzivnih jedinica, vršeno je ispitivanje vrednosti primenjenog PEEP-a. Ovo istraživanje je pokazalo rezultate slično našim. Opseg vrednosti PEEP-a je bio 10±4 cmH₂O (286). Prosečna vrednost PEEP-a primenjenog kod ispitanika sa ARDS-om iz KCV-a je bila 7,40 cmH₂O, odnosno 11,84 cmH₂O na Institutu. Kod umerene forma ARDS-a, srednja vrednost PEEP-a je 9,24, a kod teške forme 9,43. Kada su u pitanju podaci iz *LUNG SAFE* studije, dobijene vrednosti PEEP-a su gotovo identične kada se posmatra ARDS grupa iz KCV-a, ali i u odnosu na težinu bolesti, dok su vrednosti sa Instituta nešto više. Naime, srednja vrednost PEEP-a ARDS ispitanika iznosila je 8,4 cmH₂O. U odnosu na težinu bolesti, izmerene vrednosti PEEP-a su iznosile: 7,4-8,3-10,1 cmH₂O, respektivno za

blagu, umerenu i tešku formu ARDS-a, odnosno 82,6% ARDS bolesnika je imalo PEEP manji od 12 cmH₂O (25). Poredeći prethodne dve navedene studije (25,286) sa rezultatima našeg istraživanja, uočava se da dobijeni rezultati ne odstupaju u većem opsegu.

Utvrđeno je da su statistički značajno niže vrednosti ANG2 kod višeg PEEP-a. Ova korelacija se posebno odnosila na indirektan ARDS, gde je povećanje PEEP-a u cilju otvaranja alveola, bila ograničeno postojanjem hemodinamske nestabilnosti. U odnosu na broj dana mehaničke ventilacije, nije uočena povezanost ni sa ANG2, ni sa sRAGE biomarkerom.

Iako su više vrednosti PEEP-a povezane sa nižom stopom mortaliteta kod pacijenata sa ARDS-om (188), odnosno nema razlike u mortalitetu u odnosu na niži i viši PEEP kod pacijenata sa blažim oblikom ARDS-a, u teškim formama ARDS-a sa odnosom PaO₂/FiO₂<200 mmHg (189), primena višeg PEEP-a je vrlo korisna. U našem istraživanju potvrđene su nešto više vrednosti PEEP-a u težoj formi ARDS-a u odnosu na umerenu, mada ta razlika nije statistički značajna.

Nekoliko eksperimentalnih i opservacionalnih studija uočilo je korisnost upotrebe viših vrednosti PEEP-a kod pacijenata sa ARDS-om (179,250,287). Ipak tri skorašnja randomizirana istraživanja (*ALVEOLI*, *ExPress* i *LOV*) nisu pokazala nikakvu razliku u ishodu između pacijenata tretiranih sa nižim, odnosno višim vrednostima PEEP-a (288-90). Kod najtežih pacijenata (PaO₂/FiO₂<200 mmHg), upotreba viših vrednosti PEEP-a, doprinela je značajnom smanjenju mortaliteta (189,291). Takođe, slične rezultate su dala i skorašnja istraživanja, koja ukazuju da je strategija "open-lung" ventilacije sa korišćenjem agresivnog pristupa kada je rekrutment manevar u pitanju, bila povezana sa smanjenom stopom mortaliteta (197,292).

6.7.3. Tip mehaničke ventilacije u ispitivanom uzorku

Kada se analizira tip mehaničke ventilacije koji je sproveden, od ukupno 69 pacijenata sa ARDS-om, samo u 9 slučajeva sprovedena je pritiskom kontrolisana ventilacija (*Pressure Control Ventilation-PCV*), u odnosu na 60 pacijenata sa volumenom kontrolisanom ventilacijom (*Volume Control Ventilation-VCV*). Pacijenti iz KCV-a ventilirani su ipak nešto višim disajnim volumenima. Srednja vrednost disajnog volumena u KCV-u je iznosila oko 6,26 ml/kg predviđene telesne mase (*Predicted Body Weight-PBW*), dok na Institutu 4,82 ml/kg PBW. Preko 60% ARDS pacijenata ventilirano je sa disajnim volumenom koji je bio manji od 6 ml/kg PBW. Primena višeg disajnog volumena koristila se u svrhu "wash out-a" ugljen dioksida i postizanja adekvatne oksigenacije. Srednja vrednost disajnog volumena ARDS grupe je iznosila 5,31 ml/kg PBW, što odgovara protektivnoj ventilatornoj potpori. Naši rezultati istraživanja ne odstupaju značajno u odnosu na rezultate iz *LUNG SAFE* studije u kojoj je kod oko 60% ispitanika primenjen volumen koji je bio do 8 ml/kg PBW. Isto tako, studija je pokazala da izbor moda ventilacije, za isti disajni volumen, nije ni u kakvoj korelaciji u odnosu na tok i ishod lečenja (25,293).

U jednoj studiji kombinacija nižeg disajnog volumena i viših vrednosti PEEP-a, značajno je redukovala intrahospitalni mortalitet, u poređenju sa višim disajnim volumenima i nižim PEEP-om (294). Naše istraživanje nije pokazalo statistički značajnu korelaciju između mortaliteta i veličinu isporučenog disajnog volumena. Neke studije su ukazale da je primena disajnih volumena manjih od 6 ml/kg PBW poželjnija (295), a više vrednosti PEEP-a nekad moraju biti primenjene radi održavanja adekvatne oksigenacije (296).

6.7.4. Značaj hipoksemijskog skora u ispitivanom uzorku

Tokom ovog istraživanja, merenja hipoksemijskog skora, PaO_2/FiO_2 , vršeno je odmah nakon prijema na odeljenje. U daljem toku njegove vrednosti su praćene u odnosu na inicijalne vrednosti i u zavisnosti od subjektivne procene ordinirajućeg lekara. Svakog narednog dana, radile su se nove gasne analize iz arterijske krvi, ali se nije pratio trend menjanja kategorije težine ARDS-a, jer potrebe studije to nisu zahtevale. Kategorisanje pacijenta odnosilo se isključivo na inicijalno dobijene vrednosti hipoksemijskog skora u prva 24h od prijema. U dobijenim rezultatima nije uočena korelacija skora sa mortalitetom, brojem dana na MV, vrednostima PEEP-a, kao i direktnim-indirektnim uzrokom ARDS-a, što odgovara i podacima iz *LUNG SAFE* studije.

Rezultati pokazuju da je vrednost FiO_2 značajno pozitivno povezana sa vrednostima markera sRAGE. Oni pacijenti koji imaju više vrednosti FiO_2 imaju i više vrednosti markera sRAGE i obrnuto. Nije uočena povezanost vrednosti FiO_2 sa vrednostima markera ANG2.

U odnosu na težinu ARDS-a kategorisanog u tri grupe, ovo istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku za inspiratornu frakciju kiseonika među ARDS ispitanicima. Sa druge strane, postoji statistički značajna razlika ovog parametra, u odnosu na preživjele i preminule ARDS pacijente. Preminuli pacijenti su imali višu inspiratornu frakciju kiseonika, ukazujući da se radilo o pacijentima sa težim oblicima ARDS-a. Literaturni podaci se dosta razlikuju i to od onih kod kojih postoji statistički značajna razlika inspiratorne frakcije u odnosu prema težini (26), do onih gde ne postoji razlika u odnosu na preživjele i preminule (297).

Brojni izveštaji govore u prilog o direktnoj vezi između loše oksigenacije i mortaliteta, dok druge studije nisu uspele da identifikuju ovu korelaciju (225,252,298-300). Naime, Berlinska

definicija nije pomogla u podeli pacijenata na homogenije grupe u odnosu na inicijalnu težinu oštećenja pluća i ishod oboljenja, posmatrajući sam početak bolesti (297,301). Naime, tokom sprovođenja *LUNG SAFE* studije, nije bilo standardnih pravila za merenje $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ tokom čitavog perioda trajanja studije. Zbog prethodno navedenog, nije bilo moguće interpretirati koliko pacijenata iz inicijalne kategorije po težini ARDS-a, ostaje u istoj nakon 24h. Navodi se da su razlike u smrtnosti između blagog, srednjeg i teškog oblika ARDS-a besmislene, jer upotreba nestandardizovanog merenja $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ otežava, ako ne i onemogućava tumačenje stepena oštećenja pluća (297).

6.8. Zastupljenost sepse, septičnog šoka i korišćenje vazokativne potpore u ispitivanom uzorku

Procenat zastupljenosti septičnog šoka u ARDS grupi je činila oko jedne trećine svih ARDS pacijenata. Ovaj rezultat ne odstupa u velikoj meri u odnosu na podatak da incidenca septičnog šoka kod ARDS pacijenata u jedinicama intenzivnog lečenja iznosi oko 40% (217,302,303). Ovi pacijenti su više dana bili na vazoaktivnoj potpori, a takođe i koncentracije vazoaktivnih lekova su bile više. Postojanje sepse kod kritično obolelih pacijenata, a ne samo ARDS pacijenata, iziskuje i primenu vazoaktivne potpore, što je bilo i u slučaju ARDS grupe.

Prisustvo sepse prva 24h od prijema u JIT je više bilo kod direktnog ARDS-a, u odnosu na indirektni. Sa povećanjem dužine trajanja lečenja, značajan broj ARDS pacijenata je bio septičan sa kasnijim razvojem kliničke slike septičnog šoka i prateće multiorganske insuficijencije. Stoga, merilo sepse kao uzročnika ARDS-a, u ovom slučaju teško je komentarisati. Dobijeni podaci

nisu relevantni i ne pokazuju realno prisustvo sepse tokom hospitalizacije kod ARDS pacijenata, odnosno koji udeo sepse utiče na razvoj ARDS-a.

Sepsa se definiše kao životno ugrožavajuća disfunkcija organa usled neadekvatnog odgovora domaćina na infekciju (304). Sistemski odgovori na stres i novonastalo oštećenje obuhvata neuralne, endokrine, pro i antiinflamatorne mehanizme koji se mogu adaptirati na novonastale okolnosti ili pak može doći do razvoja patoloških odgovora ovih sistema (305). Literaturni podaci ukazuju da su difuzna oštećenja i infekcije pluća glavni uzročnici septičnog stanja, sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (*Systemic Inflammatory Response Syndrome-SIRS*) i poremećaja ćelijskog imunološkog odgovora, a što se vidi kroz aktivaciju citokina i drugih inflamatornih i trombocitnih medijatora (306-8). Upotreba lepeze biomarkera, koja bi obuhvatala biomarkere vezane za epitelna, odnosno endotelna oštećenja, bila bi korisna za razumevanje patogeneze sepsom uzrokovanog ARDS-a (309).

Vrednost laktata, kao biomarkera koji ukazuje na poremećaj transporta kiseonika tkivima, odnosno ćelijama, praćen je tokom istraživanja. Laktati su pokazatelji poremećaja na nivou mikrocirkulacije i kao takvi mogu ukazati na visoko rizične potencijalne septične pacijente. On je koristan u evaluaciji globalnog perfuzionog pritiska tkiva i kao prediktor prognoze pacientovog ishoda u stanjima sepse i septičnog šoka (310-2). Koristi se kao marker anaerobnog metabolizma u sepsi i šoku. Praćenjem njegovog klirensa, gleda se efekat terapije. Laktati kao odraz tkivne perfuzije i krvne oksigenacije, predstavljaju efektivnu i objektivnu meru procene sprovedenih terapijskih procedura i prognoze pacijenta (310-3).

Ispitanici ARDS grupe (KCV, Institut) imali su gotovo identične srednje vrednosti laktata, > 3,0 mmol/L, iako su u prva 24h ARDS pacijenti sa Instituta, bili dominantno septični.

Praćenjem toka lečenja, odnosno do momenta napuštanja Odeljenja intenzivnog lečenja II KCV-a, veći broj ovih pacijenata je razvio septično stanje u odnosu na ispitanike sa Instituta.

Razvojem sepse dolazi do pogoršanja kliničke slike i veće stope mortaliteta kod ARDS pacijenata. Interesantno je da između ARDS ispitanika iz KCV-a i Instituta, nije bilo značajne razlike u smrtnom ishodu, ali je ona bila veća u odnosu na kontrolnu grupu. Prisustvo sepse i septičnog šoka bilo je dominantno u ARDS grupi, a što je imalo uticaj na težinu kliničke slike i krajnji ishod lečenja. Vrednosti oba ispitivana biomarkera nisu se značajno razlikovale u odnosu prisustvo-odsustvo sepse i septičnog šoka, što je pokazala i studija Jabaudona (Jabaudon) i saradnika (135).

Primena vazoaktivne potpore je više bila kod ARDS pacijenata iz KCV-a, odnosno kod indirektnog ARDS-a, što je bilo povezano i sa većim letalitetom. Težina kliničke slike i hemodinamska nestabilnost je bila u korelaciji sa primenjenom potporom. Primena vazoaktivne potpore, kao rezultat neadekvatnog odgovora na primenu tečnosti, može imati uticaj na vrednost biomarkera ANG2. Ovim istraživanjem su potvrđene više vrednosti ANG2 i sRAGE kod pacijenata koji su bili na vazoaktivnoj potpori.

U studiji Kalfe (Calfee) i saradnika (165) ispitivana je veza između vrednosti ANG2 i različitog stava nadoknade tečnosti kod pacijenata gde je ALI povezan sa infekcijom. Utvrđeno je da konzervativna strategija može doprineti smanjenju endotelnog oštećenja, odnosno da postoji snažna povezanost između ANG2 i akutnog oštećenja pluća uzrokovano sepsom (171). Ista grupa istraživača (171) utvrdila je pad ANG2 kod 19,9% pacijenata koji su tretirani restriktivno sa tečnostima. Studija Bandarija (Bhandari) i saradnika (142) ukazala je da hemodinamske i zapreminske promene svojim efektima mogu uticati na vrednost ANG2.

Praćenje dinamike ANG2 tokom vremena kod ARDS pacijenata, u odnosu na njihov odgovor na primenu tečnosti (*fluid responders i fluid non-responders*), može se koristiti za stratifikaciju pacijenata sa ALI, od čega bi zavisilo lečenje (171). Naime, povećanje hidrostatskog pritiska u plućnoj vaskulaturi može pokrenuti endotelni inflamatorni odgovor (314), dok smanjenje plućnog edema pri restriktivnoj nadoknadi tečnostima, može doprineti smanjenju transkapilarnog pritiska u alveolama, čime bi endotelno oštećenje bilo manje (170). U radu Parika (Parikh) i saradnika (158) pokazano je da ANG2 protein sam po sebi može da uzrokuje i sistemska i plućna kapilarna propustljivost u animalnim septičnim modelima. Vrednosti biomarkera RAGE u sklopu alveolarnog edema su značajno više u alveolarnoj tečnosti nego u plazmi, što ukazuje da RAGE predominantno potiče iz pluća, a ne iz cirkulacije (123).

7. ZAKLJUČCI

Shodno rezultatima ovog istraživanja proizilaze sledeći zaključci:

1. Izmerene koncentracije biomarkera ANG2 su statistički značajno više kod ispitanika sa ARDS-om u odnosu na kontrolnu grupu. Vrednosti sRAGE su takođe više kod ARDS ispitanika u odnosu na kontrolnu grupu, ali ova razlika nije statistički značajna.

2. U odnosu na težinu ARDS-a, nije uočena statistički značajna razlika u izmerenim koncentracijama ANG2 biomarkera između teške i umereno teške forme bolesti. Takođe, nema statistički značajne razlike u vrednostima ANG2 među preminulim ARDS ispitanicima teške i umereno teške forma.

Vrednosti sRAGE su statistički značajno više u umerenoj formi ARDS-a u odnosu na tešku.

3. Kod ARDS ispitanika verifikuje se statistički značajna viša stopa mortaliteta u odnosu na kontrolnu grupu.

4. Preminuli ARDS ispitanici imaju statistički značajno više izmerene vrednosti biomarkera ANG2. Vrednosti biomarkera sRAGE su više kod preminulih ARDS ispitanika, ali ova razlika nije statistički značajna.

5. Ispitanici sa ARDS-om imaju statistički značajno više vrednosti APACHE II i SOFA skora u odnosu na kontrolnu grupu.

6. Srednja vrednost APACHE II skora su bile više kod teške forme ARDS-a. Ova razlika nije statistički značajna. Srednja vrednost SOFA skora je bila više u umerenoj formi ARDS-a. Ova razlika nije statistički značajna.

7. Preminuli ARDS ispitanici imaju statistički značajno više vrednosti za oba skora, APACHE II i SOFA.

8. Nije utvrđena statistički značajna razlika u stopi mortaliteta ARDS ispitanika u odnosu na etiološki faktor i težinu ARDS-a.

9. Istraživanje nije pokazalo značajnu korelaciju između ANG2 i APACHE II skora kod ARDS ispitanika. Utvrđena je pozitivna korelacija između ANG2 i SOFA skora koja je statistički visoko značajna. Više vrednosti ANG2 su pratile i viši SOFA skor i obrnuto.

Utvrđena je pozitivna statistički značajna korelacija između sRAGE i APACHE II skora. Više vrednosti skora pratile su i više vrednosti sRAGE. Istraživanje nije pokazalo značajnu korelaciju između sRAGE i SOFA skora.

10. Vrednosti biomarkera ANG2 i sRAGE su bile više kod indirektog ARDS-a u odnosu na direktni. Ova razlika nije statistički značajna.

11. Analizom ROC krive za biomarkere ANG2 i sRAGE utvrđena je povezanost vrednosti ANG2 i smrtnog ishoda, dok sRAGE nije pokazao ovu korelaciju.

12. Nisu uočene značajne razlike između ARDS ispitanika i kontrolne grupe kada je u pitanju broj dana na mehaničkoj ventilaciji pluća, kao ni u odnosu na etiološki faktor i težinu ARDS-a. ARDS ispitanici su imali više vrednosti PEEP-a od kontrolne grupe. ARDS indirektne etiologije je imao niže vrednosti PEEP-a. U odnosu na težinu ARDS-a nije uočena značajna razlika u vrednostima PEEP-a i disajnim volumenom. U odnosu na to da li je V_t manji ili veći od 6 ml/kg TM nema statistički značajne razlike u učestalosti smrtnog ishoda ove dve grupe.

Postoje značajne razlike u vrednostima FiO_2 između preživelih i preminulih ARDS ispitanika. Preminuli ispitanici su imali značajno više vrednosti. Vrednost FiO_2 je značajno pozitivno

povezana sa vrednostima biomarkera sRAGE. ARDS ispitanici koji imaju više vrednosti FiO_2 imaju i više vrednosti biomarkera sRAGE i obrnuto. Nije uočena povezanost vrednosti FiO_2 sa težinom bolesti i sa vrednostima biomarkera ANG2.

13. Sepsa je više zastupljena kod ARDS-a direktne etiologije, kao i u odnosu na kontrolnu grupu. Vazoaktivna potpora je više bila zastupljena kod ARDS-a indirektno etiologije. U odnosu na pojavu septičnog šoka nema statistički značajnih razlika između ispitanika sa ARDS-om direktnog i indirektnog uzroka. Vrednosti biomarkera sRAGE se ne razlikuju među ispitanicima sa ARDS-om u odnosu na korišćenje vazoaktivne potpore, dok značajne razlike postoje u vrednosti markera ANG2. Ispitanici sa ARDS-om, a koji su bili na vazoaktivnoj potpori imaju značajno više vrednosti biomarkera ANG2.

LITERATURA

1. Koh Y. Update in acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care*. 2014;2:2.
2. Ware LB, Matthay MA. Medical progress: the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334-49.
3. Pierrakosa C, Karanikolas M, Scolletta S, et al. Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Med Res*. 2012;4(1):7-16.
4. Asbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;290(7511):319-23.
5. Costa E, Amato M. The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement?. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(1):16-23.
6. Goh AYT, Chan PWK, Lum LCS, et al. Incidence of acute respiratory distress syndrome: a comparison of two definitions. *Arch Dis Child*. 1998;79(3):256-9.
7. Thille AW, Esteban A, Fernandez-Segoviano, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):761-7.
8. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:147-63.
9. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
10. Barbas CS, Isola AM, Caser EB. What is the future of acute respiratory distress syndrome after the Berlin definition? *Current Opinion Critical Care*. 2014;20(1):10-6.

11. Figueroa-Casas JB, Brunner N, Dwivedi AK, et al. Accuracy of the chest radiograph to identify bilateral pulmonary infiltrates consistent with diagnosis of acute respiratory distress syndrome using computed tomography as reference standard. *J Crit Care*. 2013;28(4):352-7.
12. Herbert P, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-75.
13. Aronson K, Rajwani K. The acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *J Emerg Crit Care Med*. 2017;1(9):25.
14. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38:1573-82.
15. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definition. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2228-34.
16. Kao KC, Hu HC, Chang CH, et al. Diffuse alveolar damage associated mortality in selected acute respiratory distress syndrome patients with open lung biopsy. *Crit Care*. 2015;19(228):1-10.
17. Pinheiro BV, Muraoka FS, Assis RVC, et al. Accuracy of clinical diagnosis of acute respiratory distress syndrome in comparison with autopsy findings. *J Bras Pneumol*. 2007;33(4):423-8.
18. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2010;36(4):585-99.
19. Pham T, Rubenfeld GD. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(7):860-70.

20. Calfee CS, Eisner MD, Ware LB, et al. Trauma associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2243-50.
21. Calfee CS, Janz DR, Bernard GR, et al. Distinct molecular phenotypes of direct versus indirect ARDS in single and multicenter studies. *Chest*. 2015;147(6):1539-48.
22. Tejera P, Meyer J, Chen F, et al. Distinct and replicable genetic risk factors for acute respiratory distress syndrome of pulmonary or extrapulmonary origin. *J Med Genet*. 2012;49(11):671-80.
23. Matthay MA, Zimmerman GA, Esmon C, et al. Future research directions in acute lung injury: summary of a national heart, lung and blood institute working group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):1027-35.
24. Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*. 2010;376(9749):1339-46.
25. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
26. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(2):170-7.
27. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1685-93.
28. Villar J, Schultz MJ, Kacmarek RM. The LUNG SAFE: a biased presentation of the prevalence of ARDS!. *Critical Care*. 2016;20:108.

29. Gibelin A, Parrot A, Maitre B, et al. Acute respiratory distress syndrome mimickers lacking common risk factors of the Berlin definition. *Intensive Care Med.* 2016;42(2):164-72.
30. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med.* 2004;30(1):51-61.
31. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22(1):1-6.
32. Villar J, Blanco J, Añón JM, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.* 2011;37(12):1932-41.
33. Li G, Malincho M, Cartin-Ceba R, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(1):59-66.
34. Linko R, Okkonen M, Perttilä V, et al. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2009;35(8):1352-61.
35. Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, et al. Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013;57(1):37-45.
36. Cochi SE, Kempker JA, Annangi S, et al. Mortality trends of acute respiratory distress syndrome in the United States from 1999 to 2013. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(10):1742-51.
37. Erickson SE, Martin GS, Davis JL, et al. Recent trends in acute lung injury mortality: 1996-2005. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1574-9.

38. Caser EB, Zandonade E, Pereira E, et al. Impact of distinct definitions of acute lung injury on its incidence and outcomes in Brazilian ICUs: prospective evaluation of 7133 patients. *Crit Care Med.* 2014;42(3):574-82.
39. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care.* 1999;159(6):1849-61.
40. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-10.
41. Davidson TA, Caldwell ES, Curtis JR, et al. Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA.* 1999;281(4):354-60.
42. The ARDS Network, Brower RG, Matthay MA, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Eng J Med.* 2000;342(18):1301-8.
43. Marti J, Hall P, Hamilton P, et al. One-year resource utilisation, costs and quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): secondary analysis of a randomised controlled trial. *J Intensive Care.* 2016;4:56.
44. Tan SS, Bakker J, Hoogendoorn ME, et al. Direct cost analysis of intensive care unit stay in four European countries: applying a standardized costing methodology. *Value Health.* 2012;15(1):81-6.

45. Cooper LM, Linde-Zwirble WT. Medicare intensive care unit use: analysis of incidence, cost, and payment. *Crit Care Med.* 2004; 32(11):2247-53.
46. Halpern NA, Pastores SM. Critical care medicine in the United States 2000-2005: an analysis of bed numbers, occupancy rates, payer mix, and costs. *Crit Care Med.* 2010;38(1):65-71.
47. Angus DC, Clermont G, Linde-Zwirble WT, et al. Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: a phase III trial of inhaled nitric oxide. *Crit Care Med.* 2006;34(12):2883-90.
48. Herridge MS. Recovery and long-term outcome in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin.* 2011;27(3):685-704.
49. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(5):538-44.
50. Cox CE, Docherty SL, Brandon DH, et al. Surviving critical illness: acute respiratory distress syndrome as experienced by patients and their caregivers. *Crit Care Med.* 2009;37(10):2702-8.
51. Graf J, Mühlhoff C, Doig GS, et al. Health care costs, long-term survival, and quality of life following intensive care unit admission after cardiac arrest. *Crit Care.* 2008;12(4):R92.
52. Kress JP, Herridge MS. Medical and economic implication of physical disability of survivorship. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(4):339-47.
53. Hodgson CL, Hayes K, Everard T, et al. Long-term quality of life in patients with acute respiratory distress syndrome requiring extracorporeal membrane oxygenation for refractory hypoxaemia. *Crit Care.* 2012;16(5):R202.

54. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2731-40.
55. Moss M, Bucher B, Moore MA, et al. The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. *JAMA.* 1996;275(1):50-4.
56. Confalonieri M, Salton F, Fabiano F. Acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev.* 2017;26(144):160116.
57. Shaver CM, Bastarache JA. Clinical and biological heterogeneity in acute respiratory distress syndrome: direct versus indirect lung injury. *Clin Chest Med.* 2014;35(4):639-53.
58. Calfee CS, Matthay MA, Eisner MD, et al. Active and passive cigarette and acute lung injury after severe blunt trauma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(12):1660-5.
59. Manzano F, Yuste E, Colmenero M, et al. Incidence of acute respiratory distress syndrome and its relation to age. *J Crit Care.* 2005;20(3):274-80.
60. Erickson SE, Shlipak MG, Martin GS, et al. Racial and ethnic disparities in mortality from acute lung injury. *Crit Care Med.* 2009;37(1):1-6
61. Meyer NJ, Christie JD. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(4):459-74.
62. Fanelli V, Vlachou A, Ghannadian S, et al. Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. *J Thorac Dis.* 2013;5(3):326-34.
63. The Irish Critical Care Trials Group. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in Ireland: a prospective audit of epidemiology and management. *Crit Care.* 2008;12(1):R30.

64. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):460-70.
65. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4):1165-72.
66. De Roux A, Marcos MA, Garcia E, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest.* 2004;125(4):1343-51.
67. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax.* 2008;63(1):42-8.
68. Luyt CE, Combes A, Trouillet JL, et al. Virus-induced acute respiratory distress syndrome: epidemiology, management and outcome. *Press Med.* 2011;40:561-8.
69. Choi SH, Hong SB, Ko GB, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(4):325-32.
70. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med.* 2014;40(8):1106-14.
71. Umbrello M, Formenti I, Chiumello D. Current Concept of ARDS: a narrative review. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1):64.
72. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes?. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(1):3-11.
73. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338(6):347-54.

74. Gao L, Barnes KC. Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;296(5):L713-25.
75. Christie JD, Wurfel MM, Feng R, et al. Genoma wide association identifies PPFIA 1 as a candidate gene for acute lung injury risk following major trauma. *PLoS One*. 2012;7(1):e28268.
76. Glavan BJ, Holden TD, Goss CH, et al. Genetic variation in the fas gene and associations with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):356-63.
77. Gong MN, et al. Gene association studies in acute lung injury: replication and future direction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;296(5):L711-2.
78. Puybasset L, Cluzel P, Chao N, et al. A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5):1644-55.
79. Constantin JM, Grasso S, Chanques, et al. Lung morphology predicts response to recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2010;38(4):1108-17.
80. Reilly JP, Bellamy S, Shashaty MGS, et al. Heterogeneous phenotypes of acute respiratory distress syndrome after major trauma. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(5):728-36.
81. Diaz JV, Brower R, Calfee CS, Matthay MA. Therapeutic strategies for severe acute lung injury. *Crit Care Med*. 2010;38(8):1644–50.
82. Peek GJ, Clemens F, Elbourne D, et al. CESAR: conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *BMC Health Serv Res*. 2006;6:163.

83. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, et al. Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Patterns of response and predictors of outcome. *Chest*. 1994;105(5):1516–27.
84. Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest*. 2007;131(4):954–63.
85. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(3):720–3.
86. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014;2(8):611-20.
87. Kangelaris NK, Calfee SC, May Zhuo H, et al. Is there still a role for the lung injury score in the era of the Berlin definition ARDS?. *Ann of Intensive Care*. 2014;4:4.
88. Staub NC. Pulmonary edema. *Physiol Rev*. 1974;54(3):678-811.
89. Staub NC. Pulmonary edema due to increased microvascular permeability. *Annu Rev Med*. 1981;32:291-312.
90. Opitz B, van Laak V, Eitel J, et al. Innate immune recognition in infectious and noninfectious disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(12):1294-309.
91. Douda DN, Jackson R, Grasemann H, et al. Innate immune collection surfactant protein D simultaneously binds both neutrophil extracellular traps and carbohydrate ligands and promotes bacterial trapping. *J Immunol*. 2011;187(4):1856-65.
92. Darwish I, Mubareka S, Liles WC. Immunomodulatory therapy for severe influenza. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(7):807-22.

93. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(10):776-87.
94. Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell.* 2008;133(2):235-49.
95. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010;140(6):805-20.
96. Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, et al. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest.* 2009;136(6):1631-43.
97. Rawal G, Yadav S, Kumar R. Acute respiratory distress syndrome: an update and review. *J Transl Int Med.* 2018;6(2):74-7.
98. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1334-49.
99. Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33(4):319-27.
100. Tomashefski JF. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 2000;21(3):435-66.
101. Castro CY. ARDS and diffuse alveolar damage: a pathologist's perspective. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;18(1):13-9.
102. Thomson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2017;377(6):562-72.

103. Spadaro S, Park M, Turrini C, et al. Biomarkers for acute respiratory distress syndrome and prospects for personalised medicine. *J Inflamm*. 2019;16:1.
104. Marshall RP, Bellington G, Webb S, et al. Fibroproliferation occurs early in acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1783-8.
105. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95.
106. Ilić K, Kuntić V. Uloga biomarkera i surogatnih parametara u pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima lekova. *Vojnosanit Pregl*. 2007;64(8):561–7.
107. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change?. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(1):13-7.
108. Tzouveleakis A, Pneumatikos I, Bouros D. Serum biomarkers in acute respiratory distress syndrome an ailing prognosticator. *Respir Res*. 2005;6(1):62.
109. Ware LB, Koyama T, Zhao Z, et al. Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2013;17(5):R253.
110. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, et al. ARDS subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):331-8.
111. Ware LB, Koyama T, Billheimer DD, et al. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest*. 2010;137(2):288-96.
112. Guérin C, Thompson T, Brower R. The ten diseases that look like ARDS. *Intensive Care Med*. 2015;41(6):1099-102.

113. Janz DR, Ware LB. Biomarkers of ALI/ARDS: pathogenesis, discovery, and relevance to clinical trials. *Semin Respir Crit Care.* 2013;34(4):537-48.
114. Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat Med.* 2012;18(8):1217-23.
115. Ware LB, Calfee CS. Biomarkers of ARDS: what's new?. *Intensive Care Med.* 2016;42:797-9.
116. Fremont RD, Koyama T, Calfee CS, et al. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis. *J Trauma.* 2010;68(5):1121-7.
117. Calfee CS, Ware LB, Glidden DV, et al. Use of risk reclassification with multiple biomarkers improves mortality prediction in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2011;39(4):711-7.
118. Barnett N, Ware LB. Biomarkers in acute lung injury-marking forward progress. *Crit Care Clin.* 2011;27(3):661-83.
119. García-Laorden MI, Lorente JA, Flores C, et al. Biomarkers for the acute respiratory distress syndrome: how to make the diagnosis more precise. *Ann Transl Med.* 2017;5(14):283.
120. Hendrickson CM, Matthay MA. Endothelial biomarkers in human sepsis: pathogenesis and prognosis for ARDS. *Pulm Circ.* 2018;8(2):1-12.
121. Mukherjee TK, Mukhopadhyay S, Hoidal JR. Implication of receptor for advanced glycation end product (RAGE) in pulmonary health and pathophysiology. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* 2008;162(3):210-5.

122. Jabaudon M, Hamroun N, Roszyk L, et al. Effects of a recruitment maneuver on plasma levels of soluble RAGE in patients with diffuse acute respiratory distress syndrome: a prospective randomized crossover study. *Intensive Care Med.* 2015;41(5):846-55.
123. Buckley ST, Ehrhardt C. The Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the lung. *J Biomed and Biotechnol.* 2010;2010:917108.
124. Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(9):1008-15.
125. Shirasawa M, Fujiwara N, Hirabayashi S, et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I lung alveolar cell. *Genes to Cells.* 2004;9(2):165-74.
126. Cheng C, Tsuneyama K, Kominami R, et al. Expression profiling of endogenous secretory receptor for advanced glycation end products in human organs. *Mod Pathol.* 2005;18(10):1385-96.
127. Morbini P, Villa C, Campo I, et al. The receptor for advanced glycation end products and its ligands: a new inflammatory pathway in lung disease?. *Mod Pathol.* 2006;19(11):1437-45.
128. Brett J, Schmidt AM, Yan SD, et al. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *Am J Pathol.* 1993;143(6):1699-712.
129. Hanford LE, Enghild JJ, Vanickova Z, et al. Purification and characterization of mouse soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE). *J Biol Chem.* 2004;279(48):50019-24.
130. Englert JM, Hanford LE, Kaminski N, et al. A role for the receptor for advanced glycation end products in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol.* 2008;172(3):583-91.

131. Guo WA, Knight PR, Raghavendran K. The receptor for advanced glycation end products and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2012;38(10):1588-98.
132. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, et al. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1498(2-3):99-111.
133. Calfee CS, Ware LB, Eisner MD, et al. Plasma receptor for advanced glycation end products and clinical outcomes in acute lung injury. *Thorax.* 2008;63(12):1083-89.
134. Jabaudon M, Futier E, Roszyk L, et al. Soluble form of advanced glycation end products is a marker of acute lung injury but not of severe sepsis in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011;39(3):480-8.
135. Jabaudon M, Blondonnet R, Roszyk L, et al. Soluble RAGE predicts impaired alveolar fluid clearance in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(2):191-9.
136. Jabaudon M, Futier E, Roszyk L, et al. Association between intraoperative ventilator settings and plasma levels of receptor for advanced glycation-end products in patients without pre-existing lung injury. *Respirology.* 2015;20(7):1131-8.
137. Tsigkos S, Koutsilieris M, Papapetropoulos A. Angiopoietins in angiogenesis and beyond. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003;12(6):933-41.
138. Augustin HG, Koh GY, Thurston G, et al. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10(3):165-77.

139. Procopio WN, Pelavin PI, Lee WM, et al. Angiopoietin-1 and -2 coiled coil domains mediate distinct homo-oligomerization patterns, but fibrinogen-like domains mediate ligand activity. *J Biol Chem.* 1999;274(42):30196-201.
140. Gale NW, Thurston G, Hackett SF, et al. Angiopoietin-2 is required for postnatal angiogenesis and lymphatic patterning, and only the latter role is rescued by Angiopoietin-1. *Dev Cell.* 2002;3(3):411-23.
141. Daly C, Pasnikowski E, Burova E, et al. Angiopoietin-2 function as an autocrine protective factor in stressed endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(42):15491-6.
142. Zhang L, et al. Tumor-derived vascular endothelial growth up-regulates factor angiopoietin2 in host endothelium and destabilizes host vasculature, supporting angiogenesis in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2003;63(12):3403-12.
143. Bhandari V, Choo-Wing R, Lee CG, et al. Hypoxia causes angiopoietin 2-mediated acute lung injury and necrotic cell death. *Nat Med.* 2006;12(11):1286-93.
144. Liu XS, Chopp M, Zhang RL, et al. Angiopoietin 2 mediates the differentiation and migration of neural progenitor cells in the subventricular zone after stroke. *J Biol Chem.* 2009;284(34):22680-9.
145. Eklund L, Olsen BR. Tie receptors and their angiopoietin ligands are context-dependent regulators of vascular remodelling. *Exp Cell Res.* 2006;312(5):630-41.
146. Sandhu R, Teichert-Kuliszewska K, Nag S, et al. Reciprocal regulation of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 following myocardial infarction in the rat. *Cardiovasc Res.* 2004;64(1):115-24.

147. Bloch W, Huggel K, Sasaki T, et al. The angiogenesis inhibitor endostatin impairs blood vessel maturation during wound healing. *FASEB J.* 2000;14(15):2373-6.
148. Oshima Y, Deering T, Oshima S, et al. Angiopoietin-2 enhances retinal vessel sensitivity to vascular endothelial growth factor. *J Cell Physiol.* 2004;199:412-7.
149. Beck H, Acker T, Wiessner C, et al. Expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and tie receptors after middle cerebral artery occlusion in the rat. *Am J Pathol.* 2000;157:1473-83.
150. Brat DJ, Van Meir EG. Vaso-occlusive and prothrombotic mechanisms associated with tumor hypoxia, necrosis, and accelerated growth in glioblastoma. *Lab Invest.* 2004;84:397-405.
151. Friedler U, Augustin HG. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. *Trends Immunol.* 2006;27(12):552-8.
152. Davis S, Aldrich TH, Jones PF, et al. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor by secretion-trap expression cloning. *Cell.* 1996;87(7):1161-9.
153. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science.* 1997;277(5322):55-60.
154. Suri C, Jones PF, Patan S, et al. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell.* 1996;87(7):1171-80.
155. Wong MP, Chan SY, Fu KH, et al. The angiopoietins, tie2 and vascular endothelial growth factor are differentially expressed in the transformation of normal lung to non-small cell lung carcinomas. *Lung Cancer.* 2000;29(1):11-22.
156. Kim I, Kim HG, So JN, et al. Angiopoietin-1 regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3-kinase/akt signal transduction pathway. *Circ Res.* 2000;86(1):24-9.

157. Papapetropoulos A, Fulton D, Mahboubi K, et al. Angiopoietin-1 inhibits endothelial cell apoptosis via the akt/survivin pathway. *J Biol Chem*. 2000;275(13):9102-5.
158. Parikh SM, Mammoto T, Schultz A, et al. Excess circulating angiopoietin-2 may contribute to pulmonary vascular leak in sepsis in humans. *PloS*. 2006;3(3):e46.
159. Scharpfenecker M, Fiedler U, Reiss Y, et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 destabilizes quiescent endothelium through an internal autocrine loop mechanism. *J Cell Sci*. 2005;118(Pt4):771-80.
160. Roviezzo F, Tsigkos S, Kotanidou A, et al. Angiopoietin-2 causes inflammation in vivo by promoting vascular leakage. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;314(2):738-44.
161. Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M, et al. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF- α and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med*. 2006;12(2):235-9.
162. Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med*. 2003;9:685-93.
163. Tait CR, Jones PF. Angiopoietins in tumours: the angiogenic switch. *J Pathol*. 2004;204:1-10.
164. Tressel S, Kim H, Ni CW, et al. Angiopoietin-2 stimulates blood flow recovery after femoral artery occlusion by inducing inflammation and arteriogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1989-95.
165. Lobov IB, Brooks PC, Lang RA. Angiopoietin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(17):11205-10.

166. Fagiani E, Lorentz P, Kopfstein L, et al. Angiopoietin-1 and -2 exert antagonistic functions in tumor angiogenesis, yet both induce lymphangiogenesis. *Cancer research*. 2011;71(17):5717-27.
167. Gallagher DC, Parikh SM, Balonov K, et al. Circulating angiopoietin 2 correlates with mortality in surgical population with acute lung injury/adult respiratory distress syndrome. *Shock*. 2008;29(6):656-61.
168. Ong T, McClintock DE, Kallet RH, et al. Ratio of angiopoietin-2 to angiopoietin-1 as a predictor of mortality in acute lung injury patients. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1845-51.
169. Orfanos S, Kotanidou A, Glynos C, et al. Angiopoietin-2 is increased in severe sepsis: correlation with inflammatory mediators. *Crit Care Med*. 2007;35(1):199-206.
170. van der Heijden M, van Nieuw Amerongen GP, Koolwijk P, et al. Angiopoietin-2, permeability oedema, occurrence and severity of ALI/ARDS in septic and non septic critically ill patients. *Thorax*. 2008;63(10):903-9.
171. Calfee CS, Gallagher D, Abbott J, et al. Plasma angiopoietin- 2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenic significance. *Crit Care Med*. 2012;40(6):1731-7.
172. Ganter MT, Cohen MJ, Brohi K, et al. Angiopoietin-2, marker and mediator of endothelial activation with prognostic significance early after trauma?. *Ann Surg*. 2008;247:320-6.
173. Vincent JL. The management of ARDS: what is really evidence-based?. *J Emerg Crit Care Med*. 2018;73:125-33.
174. Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, et al. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med*. 1988;15(1):8-14.

175. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med.* 2006;32(1):24-33.
176. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physician.* 1998;110(6):482-8.
177. Chiumello D, Brochard L, Marini JJ, et al. Respiratory support in patients with acute respiratory distress syndrome: an expert opinion. *Crit Care.* 2017;21(1):240.
178. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):438-42.
179. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998.157(1):294-323.
180. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372(8):747-55.
181. Hotchkiss JR, Blanch L, Murias G, et al. Effects of decreased respiratory frequency on ventilator- induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:463-8.
182. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med.* 2005;31(6):776-84.
183. Gattinoni L. Ultra-protective ventilation and hypoxia. *Crit Care.* 2016;20:130.
184. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(1):122-30.
185. Gattioni L, Pelosi P, Crotti S, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(6):1807-14.

186. Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(6):578-86.
187. Caironi P, Carlesso E, Cressoni M, et al. Lung recruitability is better estimated according to the Berlin definition of acute respiratory distress syndrome at standard 5 cmH₂O rather than higher positive end-expiratory pressure: a retrospective cohort study. *Crit Care Med*. 2015;43(4):781-90.
188. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. European society of intensive care medicine/society of critical care medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1253-63.
189. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010;303(9):865-73.
190. Guerin C, Richard JC, Beuret P, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2159-68.
191. Cornejo RA, Diaz JC, Tobar EA, et al. Effects of prone positioning on lung protection in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(4):440-8.
192. Sud S, Friedrich JO, Adhikari NK, et al. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2014;186(10):E381-90.
193. Gattioni L, Taccone P, Carlesso E, et al. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(11):1286-93.

194. Guerin C, Mancebo J. Prone positioning and neuromuscular blocking agents and part of standard care in severe ards patients: yes. *Intensive Care Med.* 2015;41(12):2195-7.
195. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9698):1351-63.
196. Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(9):806-13.
197. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(9):795-805.
198. Meade MO, Young D, Hanna S, et al. Severity of hypoxemia and effect of high frequency oscillatory ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(6):727-33.
199. Hraiech KG, Yoshida T, Papazian L. Balancing neuromuscular blockade versus preserved muscle activity. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(1):26-33.
200. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2013;17(2):R43.
201. O'Gara B, Fan E, Talmor DS. Controversies in the management of severe ARDS: optimal ventilator management and use of rescue therapies. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(6):823-34.

202. Adhikari NK, Dellinger RP, Lundin S, et al. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):404-12.
203. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids-new mechanisms for old drugs. *N Engl J med*. 2005;353(16):1711-23.
204. Lamontage F, Brower R, Meade M. Corticosteroid therapy in acute respiratory distress syndrome. *CMAJ*.2013;185(3):216-21.
205. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-75.
206. Williams K, Hinojosa-Kurtzberg M, Parthasarathy S. Control of breathing during mechanical ventilation: who is the boss?. *Respir Care*. 2011;56(2):127-39.
207. Vaschetto R, Cammarota G, Colombo D, et al. Effects of propofol on patient-ventilator synchrony and interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med*. 2014;42(1):74-82.
208. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011;365(6):506-17.
209. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome: a multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care*. 1998;158(4):1076-81.
210. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, et al. Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury/ARDS in respiratory ICU in north India. *Chest*. 2006;130(3):724-9.

211. Gong MN, Thompson BT, Williams P, et al. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med.* 2005;33(6):1191-8.
212. Luecke T, Muench E, Roth H, et al. Predictors of mortality in ARDS patients referred to a tertiary care centre: a pilot study. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(5):403-10.
213. De Hemptinne Q, Rimmelink M, Brimiouille S, et al. A clinicopathological confrontation. *Chest.* 2009;135(4):944-9.
214. Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-8.
215. Wang CY, Calfee CS, Paul DW, et al. One-year mortality and predictors of death among hospital survivors of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2014;40(3):388-96.
216. Fernandez-Perez ER, Sprung J, Affesa B, et al. Intraoperative ventilator settings and acute lung injury after elective surgery: a nested case control study. *Thorax.* 2009;64(2):121-7.
217. Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M, et al. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med.* 2008;36(5):1518-22.
218. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Clinical risk conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital ward: a prospective observational study. *Crit Care.* 2007;11(5):R96.

219. Kumar S, Bangalore S, Kumari R, et al. Amiodarone-induced acute respiratory distress syndrome masquerading as acute heart failure. *J Emerg Med.* 2012;43(5):311-4.
220. Shari G, Kojicic M, Cartin-Ceba R, et al. Timing to the onset acute respiratory distress syndrome in a population- based sample. *Respir Care.* 2011;56(5):576-82.
221. Bouch DC, Thompson JP. Severity scoring systems in the critically ill. Continuing education in anaesthesia. *Critical Care and Pain.* 2008;8(5):181-5.
222. Jegal Y, Lee S-II, Lee KH, et al. The clinical efficacy of goea scoring system in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Korean Med Sci.* 2008;23:383-9.
223. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1159-64.
224. Page B, Vieillard-Baron A, Beauchet A, et al. Low stretch ventilation strategy in acute respiratory distress syndrome: eight years of clinical experience in a single center. *Crit Care Med.* 2003;31:765-9.
225. Dolye RL, Szaflarski N, Modin GW, et al. Identification of patients with acute lung injury: predictors of mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1818-24.
226. Breslow MJ, Badawi O. Severity scoring in the critically ill part 1-interpretation and accuracy of outcome prediction scoring systems. *Chest.* 2012;141(1):245-52.
227. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-29.
228. Sakamoto Y, Mashiko K, Matsumoto H, et al. Selection of acute blood purification therapy according to severity score and blood lactic acid value in patients with septic shock. *Indian J Crit Care Med.* 2010;14(4):175-9.

229. Vestreinsdottir E, Karason S, Sigurdsson SE, et al. Severe sepsis and septic shock: a prospective population-based study in Icelandic intensive care units. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(6):722-31.
230. Richards G, Levy H, Laterre PF, et al. CURB-65, PSI, and APACHE II to assess mortality risk in patients with severe sepsis and community acquired pneumonia in progress. *J Intensive Care Med*. 2011;26(1):34-40.
231. Apostolopoulou E, Raftopoulos V, Terzis K, et al. Infection probability score, APACHE II and KARNOFSKY scoring systems as predictors of blood stream infection onset in hematology-oncology patients. *BMC Infect Dis*. 2010;10:135.
232. Hwang SY, Lee JH, Lee YH, et al. Comparison of the sequential organ failure assessment, acute physiology and chronic health evaluation II scoring system, and trauma and injury severity score method for predicting the outcomes of intensive care unit trauma patients. *Am J Emerg Med*. 2012;30(5):749-53.
233. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Critical Care*. 2010;14(2):207.
234. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
235. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8.
236. Moreno R, Vincent JL, Matos R, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med*. 1999;25(7):686-96.

237. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The sequential organ failure assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1649-54.
238. Hewett JN, Rodgers GW, Chase JG, et al. Assessment of SOFA score as a diagnostic indicator in intensive care medicine. *ScienceDirect.* 2012;45(18):467-72.
239. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al. Ventilatory pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1332-47.
240. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of the SpO₂/FiO₂ ratio and the PaO₂/FiO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest.* 2007;4(2):410–7.
241. Sharif N, Irfan M, Hussain J, et al. Factors associated within 28 days in-hospital mortality of patients with acute respiratory distress syndrome. *Biomed res Int.* 2013;2013:564547.
242. Luo L, Shaver CM, Zhao Z, et al. Clinical predictors of hospital mortality differ between direct and indirect ARDS. *Chest.* 2017;151(4):755-63.
243. Schoeneberg C, Kauther MD, Hussmann B. et al. Gender-specific differences in severely injured patients between 2002 and 2011: data analysis with matched-pair analysis. *Critical Care.* 2013;17:R277.
244. Ibrahim AS, Akkari AM, Raza T, et al. Epidemiological and clinical profiles of patients with acute respiratory distress syndrome admitted to medical intensive care in Qatar: a retrospective analysis of the data registry for the year 2015. *Qatar Med J.* 2019;2019(1):3.
245. Heffernan DS, Lesly A, Dossett LA, et al. Gender and ARDS in critically injured adults: a prospective study. *J Trauma.* 2011;71(4):878-85.

246. Chen W, Chen YY, Tsai CF, et al. Incidence and outcomes of acute respiratory distress syndrome. *Medicine*. 2015;94(43):e1849.
247. Bastarache JA, Ong T, Matthay MA, et al. Alveolar fluid clearance is faster in women with acute lung injury compared to men. *J Crit Care*. 2011;26:249–56.
248. Moss M, Mannino DM. Race and gender differences in acute respiratory distress syndrome deaths in the United States: an analysis of multiple-cause mortality data (1979-1996). *Crit Care Med*. 2002;30(8):1679-85.
249. Seeley E, McAuley DF, Eisner M, et al. Predictors of mortality in acute lung injury during the era of lung protective ventilation. *Thorax*. 2008;63(11):994-8.
250. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1775-86.
251. Phua J, Badia R, Adhikari NKJ, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):220-7.
252. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002;30(11):2450-6.
253. Roy S, Sadowitz B, Andrews P, et al. Early stabilizing alveolar ventilation prevents acute respiratory distress syndrome: a novel timing-based ventilatory intervention to avert lung injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(2):391-400.
254. Luhr OR, Karlsson M, Thorsteinsson A, et al. The impact of respiratory variables on mortality in non-ARDS and ARDS patients requiring mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2000;26(5):508-17.

255. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, et al. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest*. 1999;116(5):1347-53.
256. Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Ballén-Barragán A, et al. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. New insights on a complex relationship. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(6):844-50.
257. Perl M, Lomas-Neira J, Venet F, et al. Pathogenesis of indirect (secondary) acute lung injury. *Expert Respir Med*. 2011;5(1):115-26.
258. Agarwal R, Srinivas R, Nath A, et al. "Is the mortality higher in the pulmonary vs the extrapulmonary ARDS? A metaanalysis". *Chest*. 2008;133(6):1463-73.
259. Jabaudon M, Blondonnet R, Lutz J, et al. Net alveolar fluid clearance is associated with lung morphology phenotypes in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Pain Med*. 2016;35(2):81-6.
260. Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. *Shock*. 2013;40(5):375-81.
261. Wada T, Jesmin S, Gando S, et al. The role of angiogenic factors and their soluble receptors in acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS) associated with critical illness. *J Inflamm*. 2013;10:6.
262. Morisawa K, Fujitani S, Taira Y, et al. Difference in pulmonary permeability between indirect and direct acute respiratory distress syndrome assessed by the transpulmonary thermodilution technique: a prospective, observational, multi-institutional study. *J Intensive Care*. 2014;2(1):24.

263. Ando M, Miyazaki E, Abe T, et al. Angiopoietin-2 expression in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias. *Respiratory Medicine*. 2016;117:27-32.
264. Agrawal A, Matthay MA, Kangelaris KN, et al. Plasma angiopoietin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):736-42.
265. Schmidt EP, Li G, Li L, et al. The circulating glycosaminoglycan signature of respiratory failure in critical ill adults. *J Biol Chem*. 2014;289(12):8194-202.
266. Jabaudon M, Berthelin P, Pranal T, et al. Receptor for advanced glycation end-products and ARDS prediction a multicentre observational study. *Scientific Reports*. 2018;8:2603.
267. Mauri T, Masson S, Pradella A, et al. Elevated plasma and alveolar levels of soluble receptor for advanced glycation endproducts are associated with severity of lung dysfunction in ARDS patients. *J Exp Med*. 2010;222(2):105-12.
268. Jabaudon M, Blondonnet R, Pereira B, et al. Plasma sRAGE is independently associated with increased mortality in ARDS: a meta-analysis of individual patient data. *Intensive Care Med*. 2018;44:1388-99.
269. Mrozek S, Jabaudon M, Jaber S, et al. Elevated plasma levels of sRAGE are associated with nonfocal CT-based lung imaging in patients with ARDS: a prospective multicenter study. *Chest*. 2016;150:998-1007.
270. Song M, Liu Y, Zhiwen Lu Z, et al. Prognostic factors for ARDS: clinical, physiological and atypical immunodeficiency. *BMC Pulmonary Medicine*. 2020;20:102.
271. Kao KC, Hsieh MJ, Lin SW, et al. Survival predictors in elderly patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective observational cohort study. *Sci Rep*. 2018;8:13459.

272. Chabukswar P, Baviskar J. Study of etiology and scoring system in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome patients. *Int J Adv Med*. 2018;5(4):854-8.
273. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, et al. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis*. 1985;132(3):485-9.
274. Knaus WA. Prognostic factors in the intensive care unit with special emphasis on acute respiratory failure. *Lung Biol Health Dis*. 1991;50:91-104.
275. Suchyta MR, Clemmer TP, Orme JF, et al. Increased survival of ARDS patients with severe hypoxemia (ECMO criteria). *Chest*. 1991;99(4):951-5.
276. Turner JS, Potgeiter PD, Linton DM. Systems for scoring severity of illness in intensive care. *South Afr Med J*. 1989;76(1):17-20.
277. Wu WH, Niu YY, Zhang CR, et al. Combined APACHE II score and arterial blood lactate clearance rate to predict the prognosis of ARDS patients. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2012;5(8):656-60.
278. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med*. 2011;364:656-65.
279. Chiumello D, Brioni M. Severe hypoxemia: which strategy to choose. *Crit Care*. 2016;20(1):132.
280. Klein J. Normobaric pulmonary oxygen toxicity. *Anesth Analg*. 1990;70:195.
281. Helemrhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, et al. Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care*. 2015;19:284.
282. Girardis M, Busani S, Damiani E, et al. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:1583-9.

283. Cresoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:149-58.
284. Cressoni M, Chiumello D, Chiurazzi C, et al. Lung inhomogeneities, inflation and (18F)2-fluoro-2-deoxy-d-glucose uptake rate in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*. 2016;47(1):233-42.
285. Brecher GA, Hubay CA. Pulmonary blood flow and venous return during spontaneous respiration. *Circ Res*. 1955;3:210.
286. DezPrez K, McNeil B, Wang C, et al. Oxygenation saturation index predicts clinical outcomes in ARDS. *Chest*. 2017;152(6):1151-8.
287. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, et al. Tidal ventilation at low airway pressure can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1327-34.
288. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:646-55.
289. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressure in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:327-36.
290. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitments maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:637-45.
291. Gattinoni L, Caironi P. Refining ventilatory treatment for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA*. 2008;299:691-3.

292. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(14):1335-45.
293. Rittayamai N, Katsios CM; Beloncle F, et al. Pressure-controlled vs volume-controlled ventilation in acute respiratory failure: a physiology-based narrative and systematic review. *Chest*. 2015;148:340-55.
294. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med*. 2009;151:566-76.
295. Retamal J, Libuy J, Jimenez M, et al. Preliminary study of ventilation with 4ml/kg tidal volume in acute respiratory distress syndrome: feasibility and effects on cyclicrecruitment-derecruitment and hyperinflation. *Crit Care*. 2013;17:R16.
296. Dembinski R, Hochhhausen N, Terbeck S, et al. Pumpless extracorporeal lung assist for protective mechanical ventilation in experimental lung injury. *Crit Care Med*. 2007;35:2359-66.
297. Villar J, Blanco J, Campo R, et al. Assessment of PaO₂/FiO₂ for stratification of patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open*. 2015;5(3):006812.
298. Maunder RJ, Kublis PS, Anardi DM, et al. Determinants of survival in the adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:A220.
299. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, et al. The adult respiratory distress syndrome: a report of survival and modifying factors. *Chest*. 1992;101(4):1074-9.
300. Vigg A, Mantri S, Vigg A, et al. Clinical profile of ARDS. *J Ass Phys India*. 2003;51:855-8.

301. Villar J, Pérez-Méndez L, Blanco J, et al. A universal definition of ARDS: the PaO₂/FiO₂ ratio under a standard ventilatory setting. A prospective multicenter validation study. *Intensive Care Med.* 2013;39:583-92.
302. Moss M, Parsons E, Steinberg KP, et al. Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome and severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31:869-77.
303. Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, et al. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2000;28:2187-92.
304. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:762-74.
305. Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systematic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:316-21.
306. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA.* 1995;274:968-74.
307. Kurahashi K, Kajikawa O, Sawa T, et al. Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest.* 1999;104:743-50.
308. Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA.* 2002;287:1716-21.

309. Kim WY, Hong SM. Sepsis and acute respiratory distress syndrome: recent update. *Tuberc Respir Dis.* 2016;79(2):53-7.
310. Yang CS, Qiu HB, Huang YZ, et al. Prospective research on the prognosis of septic shock based on the change of lactate concentration in arterial blood. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2009;47(9):685-8.
311. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, et al. Multi-center study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock.* 2009;32(1):35-9.
312. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2235-40.
313. Sauneuf B, Charbonneau P. Lactate clearance and central venous saturation in early sepsis. *JAMA.* 2010;303(20):2031-2.
314. Kuebler WM; Ying X, Singh B, et al. Pressure is proinflammatory in lung venular capillaries. *J Clin Invest.* 1999;104:495-502.

SKRAĆENICE

ARDS - akutni respiratorni distres sindrom

PEEP - pozitivan pritisak na kraju ekspirijuma

AECC - *American-European Consensus Conference*

LIS - skor plućnog oštećenja (*Lung Injury Score*)

ALI - akutno oštećenje pluća

PCWP - *Pulmonary Capillary Wedge Pressure*

PaO₂ - parcijalni pritisak kiseonika

FiO₂ - inspiratorna frakcija kiseonika

DAD - *Diffuse alveolar damage*

AOC - Area Over Curve

LUNG SAFE - *Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure*

ICU - jedinica intenzivnog lečenja (*Intensive Care Unit*)

TRALI - *Transfusion associated acute lung injury*

VAP - *Ventilatory associated pneumonia*

EELV - *End expiratory lung volume*

DAMP - *Danger Associated Molecular Patterns*

TNF - faktor tumorske nekroze

IL - interleukin

SP - proteinski surfaktant

KL-6 protein - *Krebs von den Lungen-6*

VEGF - vaskularni endotelni faktor rasta

sRAGE - solubilni receptor za krajnjeglikolizirane produkte

Ang 2- angiopoietin 2

vWF - fon Vilebrandov faktor (*von Willebrand factor*)

TNF- α - faktor tumorske nekroze alfa

PAI-1 - inhibitor aktivacije plazminogena 1

MMPs - matriks metaloproteinaza

TNFR 1- solubilni receptor faktora tumorske nekroze 1

sICAM-1- solubilni adhezivni intracelularni molekul

SP-D - surfaktant proteina D

AGEs - solubilni produkti krajnje glikozilacije

A β - beta-amiloid

NF - nuklearni faktor

APACHE - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

Tie-2 - receptor tirozin kinaze

DNA - *Deoxyribonucleic Acid*

VILI - *Ventilator-induced Lung Injury*

CPAP - *Continuous positive airway pressure*

ECMO - ekstrakorporalna membranska oksigenacija

NIV - neinvazivna ventilacija pluća

SaO₂ - saturacija hemoglobina kiseonikom u arterijskoj krvi

PaCO₂ - parcijalni pritisak ugljen dioksida

PaO₂ - parcijalni pritisak kiseonika

MOF - multiorganska insuficijencija (*Multiorganic Failure*)

SAPS - *Simplified Acute Physiology Score*

MPM - *Mortality Prediction Model*

OSF - *Organ System Failure*

SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*

MODS - *Multiple Organ Dysfunction Score*

GOCA - *Gas exchange, Organ failure, Cause, Associated disease*

PCT - prokalcitonin

CRP - C reaktivni protein

p - nivo statističke značajnosti

MV - mehanička ventilacija (*Mechanical ventilation*)

PCV - pritiskom kontrolisana ventilacija

VCV - volumenom kontrolisana ventilacija

PBW - *Predicted Body Weight*

SIRS - *Systematic Inflammatory Response Syndrome*

План третмана података

Назив пројекта/истраживања
"Дијагностички и прогностички значај ангиопоетина 2 и солубилног рецептора за крајње гликозилиране продукте (sRAGE) у адултном акутном респираторном дистрес синдрому"
Назив институције/институција у оквиру којих се спроводи истраживање
а) Клинички центар Војводине; Клиника за анестезију, интензивну терапију и терапију бола и Клиника за инфективне болести б) Институт за плућне болести Сремска Каменица в)
Назив програма у оквиру ког се реализује истраживање
"Неинвазивни маркери у дијагностици акутног респираторног дистрес синдрома"
1. Опис података
1.1 Врста студије Докторске академске студије, смер Клиничка истраживања Истраживање је спроведено као проспективна студија на Одељењу интензивног лечења II Клинике за анестезију, интензивну терапију и терапију бола Клиничког центра Војводине, Одељењу интензивне неге Института за плућне болести Сремска Каменица, као и на Клиници за инфективне болести Клиничког центра Војводине у периоду од 2017. године до 2019. године. Докторска дисертација је конципирана на хипотезама да постоји повезаност између серумских концентрација биомаркера ангиопоетина 2 и солубилног рецептоза за крајње гликозилиране продукте (sRAGE) код болесника који имају АРДС.
1.2 Врсте података а) квантитативни б) квалитативни
1.3. Начин прикупљања података а) анкете, упитници, тестови б) клиничке процене, медицински записи, електронски здравствени записи в) генотипови: навести врсту _____ г) административни подаци: навести врсту _____ д) узорци ткива: навести врсту узорци венске крви ђ) снимци, фотографије: навести врсту _____ е) текст, навести врсту _____ ж) мапа, навести врсту _____

з) остало: описати _____

1.3 Формат података, употребљене скале, количина података

1.3.1 Употребљени софтвер и формат датотеке:

- a) Excel фајл, датотека **xlsx.csv**
- b) SPSS фајл, датотека **Statistical Package for Social Science-SPSS 21**
- c) PDF фајл, датотека **pdf**
- d) Текст фајл, датотека **docx**
- e) JPG фајл, датотека **jpg**
- f) Остало, датотека _____

1.3.2. Број записа (код квантитативних података)

- a) број варијабли **велики број варијабли**
- b) број мерења (испитаника, процена, снимака и сл.) **96 испитаника**

1.3.3. Поновљена мерења

- a) да
- b) **не**

Уколико је одговор да, одговорити на следећа питања:

- a) временски размак између поновљених мера је _____
- b) варијабле које се више пута мере односе се на _____
- v) нове верзије фајлова који садрже поновљена мерења су именоване као _____

Напомене: _____

Да ли формати и софтвер омогућавају дељење и дугорочну валидност података?

- a) **Да**
- b) **Не**

Ако је одговор не, образложити _____

2. Прикупљање података

2.1 Методологија за прикупљање/генерисање података

2.1.1. У оквиру ког истраживачког нацрта су подаци прикупљени?

- а) експеримент, навести тип _____
- б) корелационо истраживање, навести тип _____
- ц) анализа текста, навести тип _____
- д) остало, навести шта **Студија пресека на репрезентативном узорку. Истраживање у**

популацији оболелих од АРДС-а

2.1.2 Навести врсте мерних инструмената или стандарде података специфичних за одређену научну дисциплину (ако постоје).

2.2 Квалитет података и стандарди

2.2.1. Третман недостајућих података

- а) Да ли матрица садржи недостајуће податке? Да **Не**

Ако је одговор да, одговорити на следећа питања:

- а) Колики је број недостајућих података? _____
- б) Да ли се кориснику матрице препоручује замена недостајућих података? Да Не
- в) Ако је одговор да, навести сугестије за третман замене недостајућих података

2.2.2. На који начин је контролисан квалитет података? Описати

Квалитет података је контролисан применом статистичких тестова, одбацивањем екстрема и валидацијом добијених података

2.2.3. На који начин је извршена контрола уноса података у матрицу?

Контрола уноса података у матрицу је изведена поређењем добијених података са литературним подацима

3. Третман података и пратећа документација

3.1. Третман и чување података

3.1.1. Подаци ће бити депоновани у **Репозиторијуму докторских дисертација на Универзитету у Новом Саду**

3.1.2. URL адреса **<https://cris.uns.ac.rs/searchDissertations.jsf>**.

3.1.3. DOI _____

3.1.4. Да ли ће подаци бити у отвореном приступу?

- a) **Да**
- б) Да, али после ембарга који ће трајати до _____
- в) **Не**

Ако је одговор не, навести разлог _____

3.1.5. Подаци неће бити депоновани у репозиторијум, али ће бити чувани.

Образложење

3.2 Метаподаци и документација података

3.2.1. Који стандард за метаподатке ће бити примењен? _____

3.2.1. Навести метаподатке на основу којих су подаци депоновани у репозиторијум.

Ако је потребно, навести методе које се користе за преузимање података, аналитичке и процедуралне информације, њихово кодирање, детаљне описе варијабли, записа итд.

3.3 Стратегија и стандарди за чување података

3.3.1. До ког периода ће подаци бити чувани у репозиторијуму? _____

3.3.2. Да ли ће подаци бити депоновани под шифром? **Да** **Не**

3.3.3. Да ли ће шифра бити доступна одређеном кругу истраживача? **Да** **Не**

3.3.4. Да ли се подаци морају уклонити из отвореног приступа после извесног времена?

Да **Не**

Образложити

4. Безбедност података и заштита поверљивих информација

Овај одељак МОРА бити попуњен ако ваши подаци укључују личне податке који се односе на учеснике у истраживању. За друга истраживања треба такође размотрити заштиту и сигурност података.

4.1 Формални стандарди за сигурност информација/података

Истраживачи који спроводе испитивања с људима морају да се придржавају Закона о заштити података о личности (https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_podataka_o_licnosti.html) и одговарајућег институционалног кодекса о академском интегритету.

4.1.2. Да ли је истраживање одобрено од стране етичке комисије? **Да** **Не**

Ако је одговор **Да**, навести датум и назив етичке комисије која је одобрила истраживање

Етичка комисија Клиничког центра Војводине, 2.03.2017. године.

4.1.2. Да ли подаци укључују личне податке учесника у истраживању? **Да** **Не**

Ако је одговор да, наведите на који начин сте осигурали поверљивост и сигурност информација везаних за испитанике:

- a) Подаци нису у отвореном приступу
- б) **Подаци су анонимизирани**
- ц) Остало, навести шта

5. Доступност података

5.1. Подаци ће бити

- a) **јавно доступни**
- б) доступни само уском кругу истраживача у одређеној научној области
- ц) затворени

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести под којим условима могу да их користе:

Ако су подаци доступни само уском кругу истраживача, навести на који начин могу приступити подацима:

5.4. Навести лиценцу под којом ће прикупљени подаци бити архивирани.

Ауторство-некомерцијално-делити под истим условом

6. Улоге и одговорност

6.1. Навести име и презиме и мејл адресу власника (аутора) података

Бојана Радановић, bojanaradanovic82@gmail.com

6.2. Навести име и презиме и мејл адресу особе која одржава матрицу с подацима

Бојана Радановић, bojanaradanovic82@gmail.com

6.3. Навести име и презиме и мејл адресу особе која омогућује приступ подацима другим истраживачима

Бојана Радановић, bojanaradanovic82@gmail.com