

## 8.6 ИНДЕТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<b><i>I. Аутор</i></b>
Име и презиме: <b>Нововић Милош</b>
Датум и место рођења: 17.11.1981. год. у Пријепољу
Садашње запослење: лекар на специјализацији из Анестезиологије, реаниматологије и Интензивне терапије, Општа болница Пријепоље. Специјалистички стаж тренутно на ВМА.
<b><i>II. Докторска дисертација</i></b>
Наслов: Предикција морталитета „неизмереним анјонима“ код критично оболелих болесника.
Број страница: 101
Број слика: 30 табела, 38 графикона
Број библиографских података: 87
Установа и место где је рад израђен: Клинички центар Крагујевац
Научна област (УДК): Анестезиологија и интензивна медицина
Ментор: <b>Проф. др Јасна Јевђић</b>
<b><i>III. Оцена и одбрана</i></b>
Датум пријаве теме: 21.11.2012. год.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 84/13; 27.02.2013. год.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: Проф. др Јасна Јевђић-председник; Проф. др Драган Миловановић-члан; Проф. др Маја Шурбатовић-члан.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата:
Комисија за оцену докторске дисертације: Проф. др Маја Шурбатовић-председник; Проф. др Драган Миловановић-члан; Проф. др Владимир Јаковљевић-члан.
Комисија за одбрану докторске дисертације: <b>Проф. др Маја Шурбатовић-председник;</b> <b>Проф. др Драган Миловановић-члан;</b> <b>Проф. др Владимир Јаковљевић-члан.</b>
Датум одбране дисертације:

**Предикција морталитета „неизмереним анјонима“ код критично  
оболелих болесника**

Име и презиме: Милош Нововић

Титула и занимање: лекар на специјализацији из „Анестезиологије, реаниматологије и интензивне терапије“.

Адреса становања: Милешевске партизанске чете бб 31300 Пријепоље

Адреса радног места: Рајка Дивца бб Општа болница Пријепоље

Тел. и мејл: 060/4222 - 342; milos.novovic@yahoo.com

Име и презиме ментора: проф. др Јасна Јевђић

Титула: ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу Научну област Хирургија

Предмет: Клиничка и експериментална Хирургија

## САДРЖАЈ

<b>1.0</b>	<b>УВОД</b>	<b>5</b>
1.1	ПРИМЕНА ТРАДИЦИОНАЛНИХ АЦИДО-БАЗНИХ ВАРИЈАБЛИ У ИНТЕРПРЕТАЦИЈИ МЕТАБОЛИЧКОГ СТАТУСА КРИТИЧНО ОБОЛЕЛИХ	6
1.1.1	Потенцијал водоникових јона (pH)	7
1.1.2	Анјонски гап	8
1.1.2.3	Анјонски гап коригован за албумине	9
1.1.3	Стандардни базни ексцес и стандардни бикарбонати	10
1.1.4	Лактати	11
1.2	АЦИДО-БАЗНИ ПОРЕМЕЋАЈИ КОД КРИТИЧНО ОБОЛЕЛИХ	12
1.2.1	Метаболичка ацидоза	12
1.2.2	Метаболичка алкалоза	14
1.2.3	Респираторна ацидоза	15
1.2.4	Респираторна алкалоза	16
1.2.5	Мешовити поремећаји ацидо-базног статуса	16
1.3	ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКИ ПРИСТУП У АНАЛИЗИ АЦИДО-БАЗНОГ СТАТУСА КРИТИЧНО ОБОЛЕЛИХ ПАЦИЈЕНАТА	18
1.3.1	Очигледна снажна јонска разлика (SIDapp)	19
1.3.2	Ефективна снажна јонска разлика (SIDeff)	20
1.2.3	Снажни јонски гап (SIG)	21
1.4	ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ АРАСНЕ II СКОРА У ЈИЛ	24

<b>2.0</b>	<b>ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ</b>	25
<b>3.0</b>	<b>ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ</b>	25
<b>4.0</b>	<b>МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ</b>	26
4.1	УЗОРКОВАЊЕ	28
4.2	АНАЛИЗИРАНЕ ВАРИЈАБЛЕ	28
4.3	СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА	29
4.4	СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА	29
<b>5.0</b>	<b>РЕЗУЛТАТИ</b>	31
5.1	КЛИНИЧКЕ И ДЕМОГРАФСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА УКЉУЧЕНИХ У СТУДИЈУ, ЗНАЧАЈНОСТ РАЗЛИКЕ	31
5.2	УЛОГА БАЗНОГ ДЕФИЦИТА У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ СЕРУМСКИХ ЛАКТАТА	58
5.3	ДИСТРИБУЦИЈА НАЈЧЕШЋИХ УЗРОКА МЕТАБОЛИЧКЕ АЦИДОЗЕ	60
5.4	УЛОГА ИСПИТИВАНИХ ВАРИЈАБЛИ КАО ПРЕДИКТОРА ПРЕЖИВЉАВАЊА КРИТИЧНО БОЛЕЛИХ БОЛЕСНИКА	61
<b>6.0</b>	<b>ДИСКУСИЈА</b>	68
6.1	КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТИВАНЕ ПОПУЛАЦИЈЕ	68
6.2	КОРИСНОСТ БАЗНОГ ДЕФИЦИТА У ПРОЦЕНИ ВРЕДНОСТИ СЕРУМСКИХ ЛАКТАТА	69
6.3	УЛОГА ТРАДИЦИОНАЛНИХ ВАРИЈАБЛИ У ИНТЕРПРЕТАЦИЈИ АЦИДО-БАЗНОГ СТАТУСА И ПРЕДИКЦИЈИ МОРТАЛИТЕТА КРИТИЧНО БОЛЕЛИХ	74
6.4	УЛОГА ХИПОАЛБУМИНЕМИЈЕ У ИНТЕРПРЕТАЦИЈИ МЕТАБОЛИЧКОГ СТАТУСА КРИТИЧНО БОЛЕЛИХ БОЛЕСНИКА	80

6.5	АНАЛИЗА МЕТАБОЛИЧКОГ СТАТУСА И ПРЕДИКЦИЈА МОРТАЛИТЕТА НЕИЗМЕРЕНИМ АНЈОНИМА	84
<b>7.0</b>	<b>ЗАКЉУЧАК</b>	91
<b>8.0</b>	<b>ЛИТЕРАТУРА</b>	93
<b>9.0</b>	<b>ПРИЛОГ</b>	102

## 1. УВОД

Ацидо-базни поремећаји су уобичајени код критично оболелих пацијената. Традиционална мерења која омогућавају делимичну квантификацију метаболичке компоненте ацидо-базних поремећаја су: рН, анјонски гап (AG), бикарбонати ( $\text{HCO}_3^-$ ) и стандардни базни ексцес (SBE) [1,2].

Главне предности традиционалних мерења јесу њихово лако разумевање и примена у уобичајеним клиничким ситуацијама, али дају слаб увид у биофизичке промене одговорне за метаболичке поремећаје [3].

Бројне студије показале су да конвенционални параметри метаболичког статуса имају ограничену прецизност у предикцији исхода лечења и стопе морталитета критично оболелих [4,5,6,7]. Разлози за овако ограничену прецизност су вероватно различити механизми који су укључени у настанак ацидо-базних попремећаја: удружени ефекти хипоалбуминемије (вредности албумина испод 35 g/L), допринос различитих метаболита неизмереним анјонима, присуство различитих типова ацидоза, степен хиперлактатемије [4,7,8].

Традиционалне методе имају сигнификантне лимитације у погледу анализе и класификовања ацидо-базних поремећаја, поготово код критично оболелих. Студије обично нису успеле да идентификују ефекте које узрочни анјони (лактати, хлориди и др.) имају на резултирајући рН и стандардни базни ексцес [9].

## 1.1 ПРИМЕНА ТРАДИЦИОНАЛНИХ АЦИДО-БАЗНИХ ВАРИЈАБЛИ У ИНТЕРПРЕТАЦИЈИ МЕТАБОЛИЧКОГ СТАТУСА КРИТИЧНО ОБОЛЕЛИХ

Концепт киселина и база је релативно нов у разумевању хомеостатских функција организма. Почетком 20-ог века било је познато да је садржај угљен-диоксида у крви смањен у случајевима критичних болести. Henderson је 1909 године увео термин ацидо-базна равнотежа, који је дефинисао у смислу еквилибријума угљене киселине [10,11] . Hasselbalch [11] је 1916 године увео Henderson-Hasselbalch-ову једначину:

$$pH = 6.1 + \log [HCO_3^-] / PCO_2 \times 0.03$$

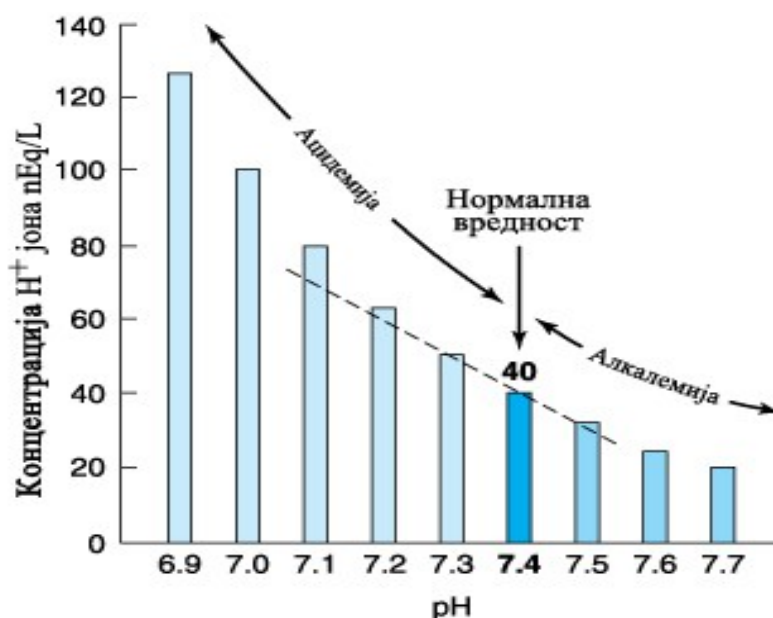
Данас је познато да концентрација водоникових и бикарбонатних јона у плазми мора бити прецизно регулисана како би се омогућила оптимална ензимска активност, кисеонички транспорт као и друге бројне хомеостатске функције организма. И мале промене у концентрацији водоникових јона могу довести до озбиљних клиничких проблема [8,10,12,13].

Концентрација водоникових јона у крви је најважнији конвенционални параметар за процену ацидо-базног стања (равнотеже или поремећаја). За процену респираторне компоненте ацидо-базних поремећаја, параметар је парцијални притисак угљен-диоксида у крви, док се метаболичка компонента процењује на основу: бикарбоната, базног ексцеса и лактата [14,15].

### 1.1.1 Потенцијал водоникових јона (pH)

pH представља негативан декадни логаритам концентрације водоникових јона. Прецизно говорећи, pH је заправо логаритамска мера запремине потребне да би садржала 1 mmol/L  $H^+$  јона. Без обзира на то како је изражена концентрација водоникових јона, било директно или преко pH вредности, опште је прихваћено да се промене у концентрацији  $H^+$  јона дешавају као резултат промена у волатилним (парцијални притисак угљен-диоксида) или неволатилним киселинама (млечна, хлороводонична и др.), [10,16].

**Графикон 1.** Однос између pH и  $[H^+]$ , модификовано из [15].



Концентрација водоникових јона у екстрацелуларној течности под нормалним условима износи 40 nmol/L, односно pH=7,4. Укупни обрт  $H^+$  јона у организму је око 150 mol/дан [17]. Иако се у организму свакодневно ствара велика количина киселих продуката (као крајњи производ метаболизма ћелија), одступања pH вредности су мала и крећу се у распону од 7,35-7,45. Акутне промене у pH крви индукују веома моћне регулаторне ефекте



на нивоу ћелија, органа и организма. Овако добру регулацију омогућавају ефикасни пуферски системи и физиолошки одговори који успешно одржавају стање равнотеже између стварања и уклањања  $H^+$  јона [10,14].

Снижавањем рН крви испод 7,35 настаје патолошко стање ацидемије, а повишењем рН крви изнад 7,45, алкалемије. Компензаторна тенденција одржавања изохидрије у ацидемији се назива ацидоза, а у алкалемији алкалоза [14,18].

Физиолошки одговор на промене у концентрацији водоникових јона се одвија у три фазе: моментално хемијско пуферовање, респираторна компензација и најспорији, али и најефикаснији ренални компензаторни одговор, који може нормализовати артеријски рН чак и ако је патолошки процес и даље присутан [15].

### **1.1.2 Анјонски гап**

Анјонска празнина (анјонски гап – AG) је термин који се односи на привидно постојање мањка анјона у односу на катјоне. Нормална вредност анјонског гапа је 8-16 mEq/L. Овај мањак анјона, код здравих особа, је само привидан из разлога што се одређују само електролити који су од виталног значаја за функционисање организма (натријум, калијум, хлориди и бикарбонати), [14,19,20]. Уколико је анјонска празнина повећана, то указује на присуство додатних анјона у плазми, као што су: кетони, лактати, кисели међупродукти код тровања салицилатима, метанолом, паралдехидом. Другим речима, повећање анјонског гапа указује на ацидозу. Међутим, код критично оболелих пацијената анјонски гап може бити нормалан иако метаболичка ацидоза постоји [17,19,20,21]. Умерено повећане вредности анјонског гапа до 20 mEq/L обично нису користне у

дијагностици ацидозе, али вредности веће од 30 mEq/L обично указују на ацидозу са повећаним ањонским гапом [15].

Елевација ањонског гапа обично указује на акумулацију киселина у серуму и генерално је праћена еквивалентним падом у концентрацији бикарбоната. Када AG надмаши вредности од 30 mEq/L, то веома указује на органску ацидозу. Мање елевације у ањонском гапу (између 16 и 22 mEq/L) су од мање корисности у дијагнози метаболичке ацидозе [20,22,23]. Када ендогено створене органске киселине (кето киселине, млечна киселина, рабдомиолиза и сл.) или егзогене киселине (салицилати, паралдехид, метанол) се додају серуму, оне реагују са бикарбонатима ослобађајући CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O, услед чега додају неизмерене ањоне према следећој једначини:



На тај начин, додаток киселина крви повећавају количину неизмерених ањона узрокујући повећање ањонског гапа [24]. Преегзистирајућа концентрација хлорида остаје непромењена, због чега је нормохлоремија карактеристична за ацидозу са повишеним ањонским гапом [20,24]. Перзистентно снижен ањонски гап (< 8 mEq/L), најчешће је последица снижења неизмерених ањона (примарно албумина) или пораста неизмерених катјона (Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, IgG катјонских протеина, интоксикација литијумом), [25,26].

### 1.1.2.3 Ањонски гап коригован за албумине

Ањонски гап коригован за албумине (AGcorr) је описан од стране Figge и сар. Овај параметар омогућава апроксимативну корекцију ањонског гапа за флукуације албуминских концентрација. Његова калкулација је најпрецизнија када су сва мерења, укључујући и вредности албумина, изведена из истог узорка крви. Повишене вредности

AGcorr обично указују на повећане концентрације једне или више анјонских врста које нису хлориди [27]. Молекули албумина на физиолошком рН имају мултипле анјонске групе и чине око половине анјонског гапа, тако да ће сваки пад серумских албумина од 10 g/L снизити анјонски гап за 2,5 mEq/L. Анјонски гап ће такође бити снижен уколико су ефективна анјонска наелектрисања албумина снижена услед ацидозе [26,27]. Сваки пад рН са 7,4-7,2 умањиће анјонска наелектрисања албумина и снизити анјонски гап за око 1,5 mEq/L. Обзиром да су критично оболели болесници углавном хипоалбуминемични, могуће је превидети повећан анјонски гап уколико се ниске вредности албумина не узму у прорачун [6,26,27].

### 1.1.3. Стандардни базни ексцес и стандардни бикарбонати

Базни ексцес се дефинише количином киселине или базе коју је потребно додати једном литру целе крви „in vitro“, како би се рН крви вратио на 7,4 при  $P_{aCO_2}$  од 40 mmHg [2]. Негативне вредности базног ексцеса се користе као сурогат маркер метаболичке ацидозе различитих узрока, док позитивне вредности указују на метаболичку алкалозу, дакле стандардни базни ексцес указује на метаболичку компоненту ацидо-базних поремећаја [28,39]. Такође, треба напоменути да у акутној респираторној ацидози или алкалози нема промена у стандардном базном ексцесу [30].

Гасни анализатори израчунавају стандардни базни ексцес помоћу следеће формуле [31]:

$$SBE = 0.9287 \times [HCO_3^- - 24.4 + (pH - 7.4)]$$

Стандардни бикарбонати предочавају концентрацију бикарбоната потпуно оксигенисане крви при  $P_{aCO_2}$  од 40 mmHg и температури од 37°C [2]. Неке студије су показале да бикарбонати линеарно опадају са растућим оптерећењем организма

киселинама [31,32]. Они се рутински и лако одређују и представљају највећи део свих база крви. Нормалне вредности бикарбоната у крвној плазми се крећу између 22-26 mmol/L [14] Значајније повећање вредности бикарбоната говори у прилог метаболичке алкалозе, а смањење о метаболичкој ацидозе. Умерено повећање или смањење се јавља приликом компензације респираторних поремећаја [30].

#### **1.1.4 Лактати**

Метаболички параметри као што су лактати, представљају минимално инвазивну меру системског кисеоничког транспорта. Хипоксија и хипоперфузија код критично оболелих пацијената воде ка продукцији млечне киселине, са последичном лактатном ацидозом, због чега су лактати често разматрани као маркери ткивне хипоксије [33,34,35]. Нивои серумских лактата могу бити повишени и као резултат инфламације и гликолизе проузрокованих стресом, траумом или продукцијом из плућа код акутне плућне трауме. Међутим, метаболизам лактата у критичним болестима је веома комплексан, тако да хиперлактатемија није увек последица ткивне исхемије [23,33,36].

Најчешће се као суспектни анатомски извори лактата у критичним болестима су мишићи, црева и плућа. Такође треба напоменути да се код критично оболелих пацијената често дају бета агонисти, као што су адреналин, салбутамол и добутамин, који повећавају гликолизу а самим тим повећава се и продукција лактата. Поред тога, стимулацијом  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТР-азне пумпе на мембранама мишићних ћелија појачава се гликолиза [17].

Бројне студије су показале да је хиперлактатемија (вредности серумских лактата веће од 2 mmol/L), повезана са повећаним морталитетом код критично оболелих пацијената са шоком, траумом и сепсом [7,37,38,39]. Међутим, многе болнице и даље имају гасне анализаторе који одређују само базни ексцес, али не и лактате [40]. Узимајући

у обзир да нивои базног дефицита могу бити измењени терапијским процедурама, као што је администрација већих количина сланих раствора, базни дефицит не корелира увек са вредностима серумских лактата код критично оболелих [22,34].

### **1.1.5 АЦИДО-БАЗНИ ПОРЕМЕЋАЈИ КОД КРИТИЧНО ОБОЛЕЛИХ**

Ацидо-базни поремећаји код критично оболелих пацијената су удружени са већом стопом морбидитета, морталитета и трошковима лечења [1,8,41]. Они се испољавају кроз неколико врста поремећаја: респираторна ацидоза, респираторна алкалоза, метаболичка ацидоза, метаболичка алкалоза и мешовити поремећаји [13].

#### **1.1.5.1 Метаболичка ацидоза**

Метаболичка ацидоза се карактерише хипобикарбонатемијом (<21 mEq/L) и често ацидемијом. Обично се јавља као последица пуферовања бикарбоната због ендогеног или егзогеног оптерећења киселинама или као последица абнормалних спољашних губитака бикарбоната [18]. Она је обично присутна код бројних стања у анестезији и интензивној нези. Често је нејасно шта је примарна абнормалност, нпр., да ли је лоше стање критично оболелог пацијента последица акумулираних  $H^+$  јона или је последица неког процеса у позадини, као што је нпр. сепса. Слично томе, често није јасно да ли метаболичка ацидоза или стање које је узроковало ацидозу, треба да буде примарна терапијска мета или их треба третирати истовремено [17].

Метаболичка ацидоза са повишеним анјонским гапом се испољава у три клиничке форме: кетоацидоза, лактатна ацидоза и уремијска ацидоза. Она представља најчешћи

поремећај ацидо-базне равнотеже, а узроци су јој бројни (табела 1) [14,18]. Метаболичка ацидоза са нормалним анјонским гапом се јавља у стањима када хлориди замењују изгубљене бикарбонате (ренална тубуларна ацидоза, дијареја) [19,20,43]. Агресивна ресусцитација течностима код критично оболелих пацијената, посебно са физиолошким раствором (>30 ml/kg/h) индуковаће метаболичку ацидозу са нормалним анјонским гапом, због ексцесивне администрације хлорида који ремете реапсорпцију бикарбоната у бубрезима [21,28,42].

Постојећа литература не указује на јаку повезаност између типа ацидозе и исхода. Такође, студије обично нису успеле да идентификују ефекте које узрочни анјони (лактати, хлориди и др.) имају на рН и SBE, што представља главно ограничење традиционалног приступа [23].

**Табела 1.** Диференцијална дијагноза метаболичке ацидозе, традиционални приступ [18].

•Повишен анјонски гап	•Нормалан анјонски гап
1. Уремија	1. Ренална тубулска ацидоза
2. Кетоацидоза	2. Дијареја
3. Лактатна ацидоза	3. Уринарне диверзије
	4. Ренална инсуфицијенција
Токсини	5. Хидронефроза
1. Метанол	6. Инхибитори угљене анхидразе
2. Етилен гликол	7. Ексцесиван унос киселина
3. Салицилати	8. Администрација сланих раствора
4. Паралдехид	

Метаболичка ацидоза је повезана са променама у функционисању трансмембранских јонских пумпи и повишењем јонизованог калцијума. Резултат тога су слабење мишићне активности (поготово миокардне), аритмије, смањење системске васкуларне резистенције, повећање плућне васкуларне резистенције и поремећан одговор

кардиоваскуларног система на ендогене и егзогене катехолаmine. Код критично оболелих пацијената на механичкој вентилацији код којих је присутна метаболичка ацидоза, неопходно је одржавати вентилаторну компензацију све док се не отклони узрок [10, 14, 18].

#### **1.1.5.2 Метаболичка алкалоза**

Метаболичка алкалоза је патолошко стање у коме примарно постоји вишак база или недостатак киселина, па настаје позитиван биланс бикарбоната ( $\text{pH} > 7,45$ ;  $\text{HCO}_3^- > 26 \text{ mEq/L}$ ). Губитак  $\text{H}^+$  јона код критично оболелих се обично дешава преко гастринтестиналног тракта или бубрега (назогатрична сукција, администрација диуретика). Диуретици као што је Фуросемид, повећавају екскрецију  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$  што резултира снижавањем вредности ових електролита и обично умереном метаболичком алкалозом [10,15,18].

Коришћењем нижих тидалових волумена (4-6 ml/kg) и контролисане хиперкапније код критично оболелих пацијената са АРДС-ом (акутни респираторни дистрес синдром), јавља се компензаторна метаболичка алкалоза као уобичајен налаз [18]. Такође, метаболичку алкалозу могу изазвати и масивне трансфузије, колоидни раствори и препарати пеницилина [15].

Метаболичка алкалоза је удружена са: хипокалемијом, хипокалцемијом, секундарним вентрикуларним аритмијама, повећаном токсичношћу дигиталиса и компензаторном хиповентилацијом (хиперкарбија) [44]. Корекција метаболичке алкалозе никада не може бити комплетна док се не отклони примарни поремећај. Код критично оболелих на механичкој вентилацији, свака респираторна компонента која доприноси

алкалемији мора бити коригована смањивањем минутне вентилације, како би се нормализовале вредности  $\text{PaCO}_2$  [15,30].

### 1.1.5.3 Респираторна ацидоза

Респираторна ацидоза се јавља када настане диспропорција између стварања  $\text{CO}_2$  и елиминације алвеоларном вентилацијом. Најчешће се ради о лековима или болешћу индукованим смањењем алвеоларне вентилације које ће резултирати порастом парцијалног притиска угљен-диоксида ( $\text{PaCO}_2 > 40 \text{ mmHg}$ ), што доводи до стварања угљене киселине и водоникових јона, те смањивања рН крви испод 7,35 [45,46]. Ренални пуферски одговор је у акутним респираторним поремећајима веома ограничен (пораст серумских бикарбоната од  $1 \text{ mmol/L}$  за сваких  $10 \text{ mmHg PaCO}_2$ ) [15,47].

Узроци настанка респираторне ацидозе могу бити на нивоу: респираторног центра, периферног нервног система, оштећења респираторних мишића, промена у торакалној дупљи, промена у плеуралном простору, дисајним путевима и плућном паренхиму [14]. Повећано стварање  $\text{CO}_2$  или његова повећана апсорпција, поготово код критично оболелих болесника који су на механичкој вентилацији и имају ограничену плућну резерву, такође могу узроковати респираторну ацидозу [45].

Компензаторни одговор на акутну елевацију  $\text{PaCO}_2$  је ограничен. Пуферовање је првенствено обезбеђено од стране хемоглобина и замене екстрацелуларних  $\text{H}^+$  јона за  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  јоне из интрацелуларног простора. Након неколико часова бубрези почињу са компензацијом, повећавањем секреције водоникових јона и реапсорпцијом бикарбоната (пораст серумских бикарбоната од  $1 \text{ mmol/L}$  за сваки пораст  $\text{PaCO}_2$  од  $10 \text{ mmHg}$ ). Међутим компензација неће бити довољно ефикасна све док се не отклони примарни узрок који је до ње довео [22,30,44,45].



Третман респираторне ацидозе поред етилошког лечења, често подразумева и механичку вентулацију, посебно у случајевима тешке ацидозе ( $pH < 7,20$ ),  $CO_2$  наркозе и замора респираторне мускулатуре [10,14,18,45].

#### 1.1.5.4 Респираторна алкалоза

Респираторна алкалоза представља повећање алвеоларне вентилације у односу на метаболичку продукцију угљен-диоксида. Код критично оболелих пацијената, респираторна алкалоза је најчешће јатрогено изазвана механичком хипервентилацијом. Као последица тога настаје смањење респираторне компоненте ( $PaCO_2 < 35\text{mmHg}$ ) и смањење концентрације водоникових јона [14,15,18].

У табели 2 приказано је дефинисање основних ацидо-базних поремећаја и њихова компензација.

**Табела 2.** Дефинисање ацидо-базних поремећаја, [15].

Поремећај	Примарна промена	Компензаторни одговор
<b>Респираторни</b>		
Ацидоза	$\uparrow\uparrow PaCO_2$	$\uparrow\uparrow HCO_3^-$
Алкалоза	$\downarrow\downarrow PaCO_2$	$\downarrow\downarrow HCO_3^-$
<b>Метаболички</b>		
Ацидоза	$\downarrow\downarrow HCO_3^-$	$\downarrow\downarrow PaCO_2$
Алкалоза	$\uparrow\uparrow HCO_3^-$	$\uparrow\uparrow PaCO_2$

#### 1.1.5.5 Мешовити поремећаји ацидо-базног статуса код критично оболелих

Уколико је присутан један од наведених патолошких процеса, ацидо-базни поремећај се дефинише као једноставни. Присуство два или више примарних процеса указује на мешовити ацидо-базни поремећај [14, 15]. Критично оболели пацијенти могу

имати много мешовитих ацидо-базних поремећаја који не могу бити откривени са једностаним квантитативним мерењима као што је базни ексцес [4,42,48].

Најзначајнији појединачни поремећај ацидо-базне хемије код критично оболелих пацијената је хипоалбуминемија. Ово стање је свеприсутно и узрокује непредвидиву метаболички алкалозу, која може маскирати значајне алтерације у SID-у, као што је лактатна ацидоза [27,30]. Пролонгирана респираторна инсуфицијенција са придруженом хипекарбијом доводи до додатне метаболичке алкалозе због губитка хлорида урином [49].

Критично оболели болесници су подложни сигнификантним променама SID-а и укупне слободне воде. Механичка вентилација повећава циркулишући волумен атријалног натриуретског пептида и антидиуретског хормона. Резултат тога је повећана укупна телесна вода, што доводи до дилуционе ацидозе (у којој однос катјона према анјонима пада), [27,30].

Повишена телесна температура, знојење, неадекватно влажење система респиратора код критично оболелих на механичкој вентилацији, доводе до великог губитка циркулишућег волумена и контракционе алкалозе (у којој однос катјона према анјонима расте). Неурохируршки болесници су подложни различитим ацидо-базним поремећајима који су у вези са повредама мозга и осмотерапијом. Манитол који се даје ради смањења интракранијалног притиска, иницијално узрокује дилуциону ацидозу, након чега се јавља контракциона алкалоза [30].

## 1.2 ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКИ ПРИСТУП У АНАЛИЗИ АЦИДО-БАЗНОГ СТАТУСА КРИТИЧНО БОЛЕЛИХ ПАЦИЈЕНАТА

Алтернативни модел за евалуацију ацидо-базних поремећаја поред претходно описаних конвенционалних ацидо-базних варијабли, представља математички модел базиран на физичко-хемијским принципима. Овај модел је описао Peter Stewart 1981. год., а модификовао Figge и сар., [12,48]. Физичко-хемијски приступ наглашава да су промене у рН крви регулисане од стране три независне варијабле:  $P_{aCO_2}$ , снажне јонске разлике (SID) и укупне концентрације слабих киселина ( $A_{TOT}$ -коју највећим делом чине албумини), [10,12,43,48]. Парцијални притисак угљен-диоксида ( $P_{aCO_2}$ ) даје неке информације о респираторној компоненти ацидо-базних поремећаја, међутим, интерпретација метаболичке компоненте је доста комплекснија [12,48]. Овај метод омогућава квантификовање појединачних компоненти ацидо-базних поремећаја, а самим тим пружа боље разумевање њихове патогенезе [41].

FencI [50] је демонстрирао клиничку примену ових принципа, што је резултирало увођењем термина „снажни јонски гап“ од стране Kellum-а [51]. Последњих година, физичко-хемијски приступ ацидо-базним поремећајима се све више примењује у клиничкој пракси, посебно на популацији критично оболелих [41,43,52,53]. Последично је дошло до бројних контроверзи у погледу корисности анјонског гапа и осталих традиционалних ацидо-базних варијабли, као и у погледу класификације ацидо-базних поремећаја [9].

Контрадикторне релације су објављене у литератури између ацидо-базних абнормалности, њиховог третмана и исхода лечења код критично оболелих пацијената. У

неким студијама је показано да постоји сигнификантна корелација између ниских вредности рН или SBE и морталитета, док у другим студијама то није био случај [5,35,54,55,56].

### 1.2.1 Очигледна снажна јонска разлика (SIDapp)

Крвна плазма садржи бројне јоне. На основу наелектрисања подељни су на катјоне и анјоне, док су на основу тенденције да дисоцирају у воденим растворима на снажне и слабе јоне. Снажни јони су јони који комплетно дисоцирају у воденом раствору, док слаби јони (нпр. албумини, бикарбонати, фосфати) могу егзистирати и као наелектрисане (дисоциране) и као ненаелектрисане форме. Поједини јони као што су лактати су скоро у потпуности дисоцирани, тако да се под физиолошким условима и они могу сматрати снажним анјонима. Најважнији снажни јони су: натријум, калијум, магнезијум, калцијум, хлориди и лактати (табела 3). [16,23,30].

**Табела 3.** Јонске компоненте плазме (електрохемијски еквиваленти), [23].

Главни анјони	(mEq/L)	Главни катјони	(mEq/L)
Cl	(100)	Na	(140)
HCO <sub>3</sub>	(25)	K	(4)
Протеини	(15)	Ca	(2)
Фосфати	(2)	Mg	(2)
Сулфати	(1)		
Органске киселине	(5)		
Укупно:	148 mEq/L	Укупно:	148 mEq/L

Очигледна снажна јонска разлика (SIDapp) је разлика између суме свих измерених снажних катјона и снажних анјона, дакле то је вредност за коју је концентрација снажних

катјона већа од концентрације снажних анјона. Нормална вредност ове разлике је 40-42 mmol/L [51]. Обзиром да магнезијум, калцијум и фосфати у већини болничких установа не спадају у рутинске лабораторијске претраге, бројни истраживачи су показали да су њихове промене толико мале, да се могу занемарити у калкулацији снажне јонске разлике [42,51,57,58]. Пошто електрохемијска неутралност мора да се одржава, SIDapp има снажан утицај на дисоцијацију воде и стога на концентрацију водоникових јона [57].

### **1.2.2 Ефективна снажна јонска разлика (SIDeff)**

Ефективна снажна јонска разлика (SIDeff) представља ефекат коригованих  $\text{PaCO}_2$ , слабих киселина (албумин) и неорганских фосфата на баланс електричних набоја у плазми [42,43]. Теоретски SIDapp и SIDeff би требали да имају једнаке вредности, али мале количине неизмерених анјона могу бити присутне и код здравих особа, тако да се обично појављује разлика мања од 2 mmol/L [53].

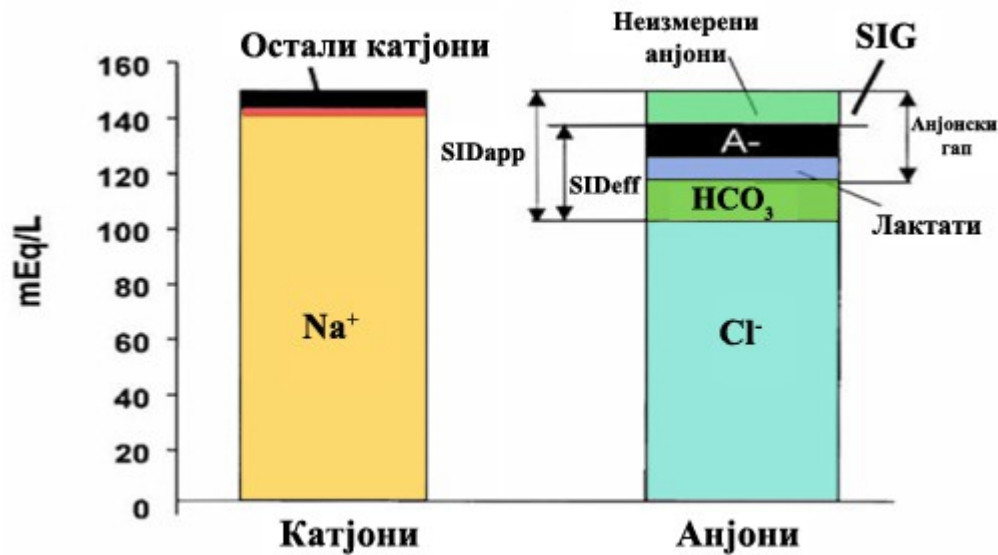
Figge и сар., су утврдили да албумини представљају главну компоненту од укупних протеина у ацидо-базном балансу, док глобулини имају незнатну улогу [4]. Хипоалбуминемија, скоро свеприсутна абнормалност код критично оболелих, може отежати интерпретацију ацидо-базних варијабли када су уобичајени дијагностички приступи базирани на традиционалним варијаблама [4,53]. Код органских ацидоза SIDapp остаје непромењена, али код хиперхлоремичке метаболичке ацидозе долази до пада њених вредности. Са друге стране, вредности SIDeff падају у оба типа метаболичких ацидоза [22].

### 1.2.3 Снажни јонски гап (SIG)

Разлика између израчунатих  $SID_{app}$  и  $SID_{eff}$  представља снажни јонски гап (SIG), дакле он подразумева суму неизмерених јона [51]. Код здравих људи SIG је мањи од 2 mEq/L, графикон 1. Код критично оболелих,  $SIG > 2$  указује на акумулацију неизмерених анјона у крви као узрок ацидозе (сулфати, кето киселине, цитрати, ацетати, глуконати итд.), док  $SIG > 0$  указује на акумулацију катјона [1,8,13,42,48,51,53].

Међутим, широк опсег вредности за SIG код критично оболелих је пријављен у литератури (0-12 mEq/L). Високе вредности снажног јонског гапа могу се видети и у одсуству ацидо-базних абнормалности дијагностикованих коришћењем традиционалне евалуације ацидо-базног статуса [1,3,8,41,54,59,53].

Графикон 2. Баланс наелектрисања у крвној плазми. Модификовано из [9].



SIG и традиционални анјонски гап разликују се у том смислу да анјонски гап постоји у широком спектру нормалних вредности, док снажни јонски гап узима у обзир ефекат ширег спектра јона, укључујући слабе киселине, чиме се његова вредност приближава нули [51].

Бројне студије испитивале су предиктивну моћ стандардних и ацидобазних варијабли добијених Stewart's-Figge квантитативним биофизичким методом. Примећено је да традиционалне ацидо-базне варијабле (pH, AG, SB, и SBE) могу бити неуспешне у идентификовању комплексних ацидо-базних поремећаја који се виђају код критично оболелих [4,5,8,22,43,54,56].

Узимајући у обзир контрадикторне резултате из литературе, сада постоји непоузданост по прогностичкој корисности неких од изведених ацидо-базних варијабли, тако да се доводи у питање њихов биолошки значај. Дакле, иако код критично оболелих озбиљност метаболичких ацидобазних поремећаја или лактатне ацидизе могу предвидети исход, много тога остаје неизвесно у погледу клиничке релевантности ових променљивих.

Утврђено је да су елевиране вредности неизмерених анјона пронађене код критично оболелих пацијената након кардиопулмоналне реанимације и да доприносе метаболичкој ацидозе у пост-ресусцитационом периоду. Међутим извор и биохемјска природа неизмерених анјона рефлектованих кроз елевиран SIG остали су непознати [60].

Gunnerson и сар. су испитивали постоји ли разлика између SIG-а код здравих добровољаца и стабилних пацијената непосредно пре отпуста из интензивне неге и доказали су да стабилни пацијенти на отпусту имају значајно веће нивое неизмерених анјона када се упореде са здравим добровољцима. Ово откриће објашњавају окултним

ацидо-базним поремећајима, који се не могу идентификовати стандардном интерпретацијом метаболичког статуса [1].

У студији коју су спровели Toledo и Park , пропорције различитих анјона које узрокују ацидозу на пријему у интензивну негу биле су сличне између група преживелих и умрлих [4]. На педијатријској популацији критично оболелих пацијената Balasubramanyan и сар. указали су на то, да се неизмерени анјони могу користити за предикцију вредности лактата и да боље предвиђају стопу морталитета него серумски лактати [5].

Међутим, ово провокативно откриће било је контрадикторно са будућом студијом коју су спровели Cusack и сар. на популацији одраслих критично оболелих пацијената. У тој студији пронађено је да иницијални рН и стандардни ВЕ имају највећу способност међу ацидо-базним варијаблама да предвиде исходе лечења, док SIG није имао значајну прогностичку вредност [54].

Код уско одабране популације пацијената са великим васкуларним траумама, Каплан и сарадници су пронашли да SID/SIG методологија представља бољи “алат” за процењивање потенцијалне смртности пацијената него маркери хипоерфузије и стандардне ацидобазне варијабле [55]. Антонини и сар. су дошли до закључка да упркос одсуству ацидемије, прогресивна метаболичка ацидоза узрокована неизмереним анјонима може постојати у раној фази критичне болести и да она представља клинички релевантан феномен који је повезан са морталитетом [61].

### **1.3 ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ АРАСНЕ II СКОРА КОД КРИТИЧНО ОБОЛЕЛИХ**



Један од најчешће коришћених скоринг система код пацијената у јединицама интензивне неге је АРАСНЕ II скор. Он спада у групу тзв. скорова ризика, чији је циљ процена вероватноће појаве негативног исхода, односно вероватноће умирања. За израчунавање овог скорa користе се подаци добијени у прва 24 часа од пријема у интензивну негу. Приказан је као добар предиктор исхода лечења у различитим популацијама критично оболелих болесника [62,63,64,65,66].

АРАСНЕ II скор се састоји из три дела:

1. Акутни физиолошки скор (Acute physiology score) узима у обзир 12 варијабли: средњи артеријски притисак (МАР), телесна температура (ТТ), срчана фреквенца, број респирација, оксигенација ( $FiO_2$ -инспираторна фракција кисеоника,  $PaO_2$ ), артеријски рН, серумски Na, серумски K, креатинин у серуму, хематокрит, леукоцити, Glasgow кома скор. Сабирањем бодова које носе компоненте овог дела АРАСНЕ II скорa може се добити максимално 60 бодова.
2. Скор за године старости (Age score) доноси максимално 6 бодова.
3. Скор за хронична обољења (Chronic health score) доноси максимално 5 бодова [62].

Опсег вредности АРАСНЕ II скорa се креће од 0 до 71 бода. Постоји линеарна повезаност између вредности АРАСНЕ II скорa и стопе хоспиталног морталитета код критично оболелих пацијената. Смртност је мања од 4% када је АРАСНЕ II мањи од 8 бодова, а 11-18% када је већи од 8. [62,63,65,67].

## 2. ЦИЉЕВИ СТУДИЈЕ

1) Испитати корелацију између базног дефицита и серумских лактата, као и корисност базног дефицита у процени вредности серумских лактата код критично оболелих болесника на механичкој вентилацији;

2) Одредити најчешће метаболичке поремећаје који се јављају код критично оболелих болесника на механичкој вентилацији;

3) Да ли су конвенционалне ацидо-базне варијабле повезане са морталитетом критично оболелих пацијената у јединици интензивне неге;

4) Да ли су SID/SIG бољи предиктори морталитета од конвенционалних ацидо-базних варијабли;

5) Одредити све значајне предиктивне факторе ацидо-базне равнотеже за 28-дневни морталитет у Јединици интензивне неге.

## 3. ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

1) Базни дефицит се може користити као поуздана замена за евалуацију стварних вредности серумских лактата код критично оболелих пацијената.

2) Неизмерени анјони израчунати уз помоћ Stewart's-Figge квантитативног биофизичког метода омогућавају предикцију морталитета критично оболелих пацијената, за разлику од конвенционалних ацидо-базних варијабли.

## **4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ**

Студија је дизајнирана као ретроспективна опсервациона аналитичка студија. Овом студијом обухваћена је субпопулација критично оболелих пацијената на механичкој вентилацији, који су примљени у Одељење интензивне неге и реанимације, Клиничког центра Крагујевац, у периоду од 01.01.2012. до 01.10.2012. године.

Одељење за интензивну негу и реанимацију располаже са 17 постеља, мониторима за континуирано праћење виталних функција, 10 апарата за механичку вентилацију плућа и гасним анализатором. У ЈИЛ стручан тим на челу са анестезиологом, 24 часа дневно брине о критично оболелим пацијентима. Иначе, Одељење интензивне неге је поливалентног типа, али је такође примарно место у болници за збрињавање политраума и посебно неуротрауме после иницијалног тертмана у оквиру Ургентног центра.

За извођење ове студије добијена је сагласност етичког одбора Клиничког центра у Крагујевацу, бр. 029372.

### **4.1 УЗОРКОВАЊЕ**

Ретроспективно смо сакупљали потребне податке о критично оболелим пацијентима, хоспитализованих у Одељење интензивне неге, Клиничког центра Крагујевац, у наведеном периоду. Демографске податке, пријемне дијагнозе, вредности АРАСНЕ II скора у првих 48 часова од пријема, као и исходе лечења (преживели и умрли) смо прикупили из Историја болести и Отпусних листи пацијената укључених у студију.

Критеријуми за укључивање у студију:

1) пацијенти којима је била неопходна механичка вентилација и интензиван мониторинг виталних параметара (ЕКГ мониторинг, телесна температура, артеријски крвни притисак);

2) неопходно је да су им на дан пријема у Одељење интензивне неге одређене артеријске гасне анализе и биохемијске анализе (електролити, албумини, хематокрит, леукоцити, креатинин).

Критеријуми за искључивање из студије:

1) пацијенти млађи од 18 година;

2) пацијенти који су примљени због различитих врста тровања;

4) пацијенти са дијагнозом карцинома;

5) пацијенти са дијагнозом кетоацидозе (акутна компликација Diabetes mellitus-a коју карактерише биохемијска тријада: повишен АГ, метаболичка ацидоза, неконтролисана хипергликемија и повишена концентрација кетонских тела) [53].

У студију су укључена 142 критично оболела болесника који су подељени у 2 групе на основу исхода: преживели (n=68) и умрли (n=74). Сви болесници праћени су 28 дана од момента пријема у Одељење интензивне неге ради одређивања преживљавања [58].

## 4.2 АНАЛИЗИРАНЕ ВАРИЈАБЛЕ

Анализиране варијабле у посматраним групама биле су:

1) pH; 2) AG; 3) AGcorr 4) SB; 5) SBE; 6) серумски лактати; 7) Na<sup>+</sup>; 8) K<sup>+</sup>; 9) Cl<sup>-</sup>; 10) албумини; 11)SIDapp; 12) SIDeff; 13) SIG; као и остали фактори који могу утицати на исход лечења, и то: 1) старост пацијената; 2) пол пацијената; 3) пријемна дијагноза; 4) хематокрит; 5) леукоцити; 6) TT (телесна температура); 7) артеријски крвни притисак; 8) срчана фреквенца 9) респираторна фреквенца 10) FiO<sub>2</sub> (фракција удахнутог кисеоника); 11) PaO<sub>2</sub> (парцијални притисак кисеоника у артеријској крви); 12) креатинин; 13) вредности Glasgow кома скорa; 14) вредности APACHE II скорa.

Венска крв је узоркована преко брауниле постављене ради примене терапије. Најчешће су коришћене различите вене подлактице. Одмах након тога узоркована је и артеријска крв из радијалне артерије. Артеријска пункција рађена је шприцем и иглом (24-26 G) који су били обложени хепарином као антикоагулансом. Сви узорци су одмах анализирани помоћу гасног анализатора (GEM Premier 3000, Instrumentation Laboratory, Italy), док су биохемијски параметри одређивани у биохемијској лабораторији Клиничког центра помоћу биохемијског анализатора (Ilab 600, Instrumentation Laboratory, Italy). Ресусцитација течностима вршена је кристалоидним и колоидним растворима, као и крвним производима, у зависности од дијагнозе критично оболелих.

Вредности AG и AG коригованог за албумине (AGcorr) су израчунате уз помоћ следеће формуле:

$$AG = (Na^{+} + K^{+}) - (Cl^{-} + HCO_{3}^{-})$$

$$AGcorr = 0,25 + AG \times (44 - [Alb]), \text{ (Албумини су изражени у g/L), [27].}$$

Вредности SIDapp, SIDeff и SIG су израчунавани помоћу Stewart's-Figge квантитативног биофизичког метода следећим формулама:

$$\text{SIDapp} = [\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+}] - [\text{Cl}^- + \text{lactat}], \text{ (све концентрације су у mmol/L) [12,48].}$$

$$\text{SIDeff} = 2.46 \times 10^{-8} \times \text{PaCO}_2 / 10^{-\text{pH}} + [\text{albumin}] \times (0.123 \times \text{pH} - 0.631) + (0.309 \times \text{pH} - 0.469)$$

[3,13,48]. У овој једначини, PaCO<sub>2</sub> је изражен у kPa, албумини у g/L.

$$\text{SIG} = \text{SIDapp} - \text{SIDeff} [3,13].$$

Обзиром да се вредности магнезијума и фосфата рутински не одређују за критично оболеле у јединици интензивне неге, они су искључени из калкулације неизмерених анјона. Минимум података које калкулатор неизмерених анјона захтева су: pH, PaCO<sub>2</sub>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> и албумини [58].

### **4.3 СНАГА СТУДИЈЕ И ВЕЛИЧИНА УЗОРКА**

Величина узорка израчуната је помоћу PS Power and Sample Size Calculator софтверског пакета, а на основу резултата студије Каплана и сар., [55]. Довољна величина узорка да би се открила разлика од 8 јединица SIG при моћи студије  $1 - \beta = 0.8$  и нивоом грешке  $\alpha = 0.05$  износи 33 пацијента по групи, односно укупно 66 пацијената за целу студију.

### **4.4 СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА**

У овој студији коришћене су дескриптивне и аналитичке статистичке методе. Од дескриптивних коришћени су апсолутни и релативни бројеви, мере централне тенденције

(аритметичка средина, медијана) и мере дисперзије (SD, I). Од аналитичких метода биће коришћени тестови разлике (t тест, Mann-Whitney U тест,  $\chi^2$  – квадрат тест) и анализа повезаности (Бинарна логистичка регресија). Поред овога, конструисане су ROC криве, ради процене које од испитиваних варијабли имају дискриминишућу моћ за предикцију морталитета. Све анализе у којима је р вредност мања од 0.05 сматране су значајним. Прецизност у предикцији исхода лечења са прогностичким моделом исказане су калибрацијом. Резултати су графички приказани помоћу кружног, стубичастог и боксплот дијаграма. За статистичку обраду података коришћен је SPSS 12.0 (Чикаго, Илиноис) софтверски пакет.

## 5. РЕЗУЛТАТИ

### 5.1. КЛИНИЧКЕ И ДЕМОГРАФСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА УКЉУЧЕНИХ У СТУДИЈУ, ЗНАЧАЈНОСТ РАЗЛИКЕ

Детаљне информације о средњим вредностима као и демографским карактеристикама целокупног узорка дате су у табели 4.

**Табела 4.** Демографски подаци и средње вредности испитиваних варијабли у целокупном узорку

N	142
Старост (mean, SD)	60.4 ± 16.98
Пол (мушки)	67 (47.2%)
Разлози за пријем у интензивну негу:	
Постоперативни неурохируршки	33 (23.2%)
Постоперативни хируршки	53 (37.3%)
Политраума	11 (7.7%)
Неуролошки	13 (9.1%)
Респираторна инсуфицијенција	17 (11.9 %)
Сепса	10 (7.1 %)
Post-cardiac arrest	5 (3.5 %)
Преживели/умрли	68(47.9%)/74(52.1%)
APACHE II (mean, SD)	16.23 ± 6.44
FiO <sub>2</sub> % (mean, SD)	42.2 ± 12.97
PaO <sub>2</sub> kPa (mean, SD)	1.77 ± 3.85
PaCO <sub>2</sub> kPa (mean, SD)	5.98 ± 1.85
Hct (mean, SD)	0.31 ± 0.067
MAP mm Hg (mean, SD)	86.05 ± 34.63
Na <sup>+</sup> mmol/L (mean, SD)	140.27 ± 9.07
K <sup>+</sup> mmol/L (mean, SD)	3.91 ± 0.81
pH (mean, SD)	7.36 ± 0.103
HCO <sub>3</sub> mmol/L(mean, SD)	22.34 ± 5.68
SBE mmol/L (mean, SD)	0.512 ± 6.10
Лактати mmol/L	2.04 ± 2.07
Хиперлактатемија n (%)	44 (31%)
Албумин g/l (mean, SD)	26.54 ± 6.19

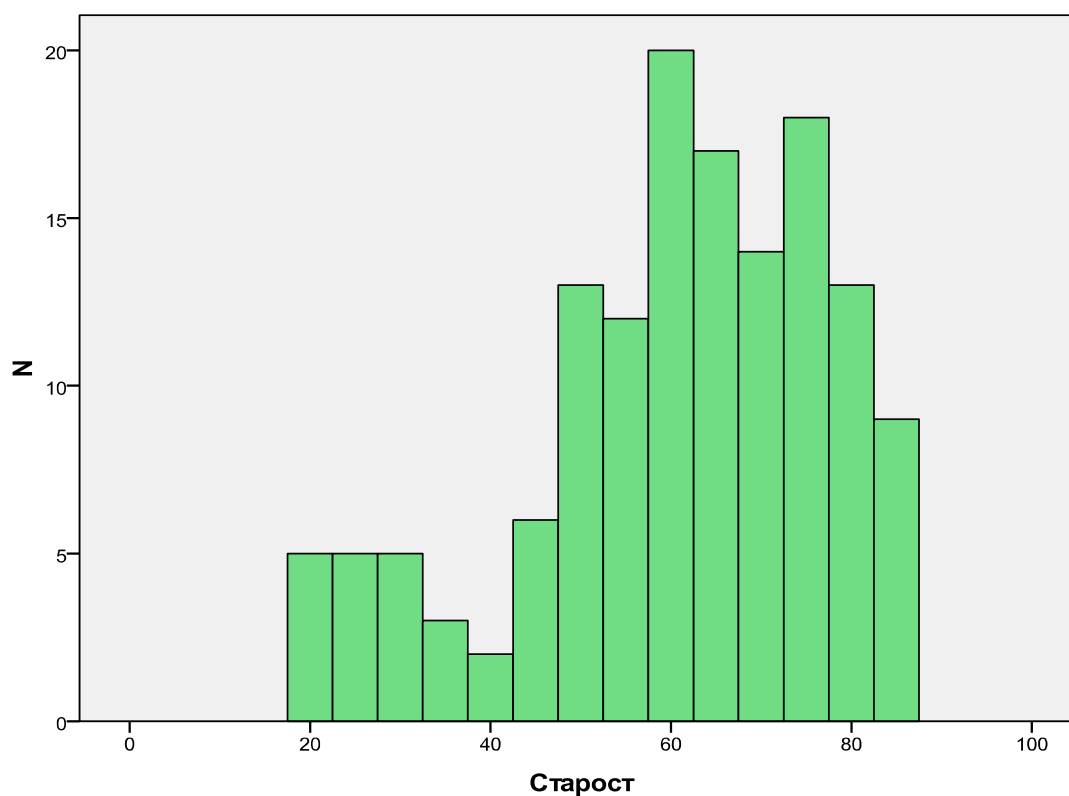


Међу испитаницима укљученим у истраживање било је 142 болесника, од којих је 67 мушкараца и 75 жена. Болесници су на основу 28-дневног преживљавања подељени у две групе: преживели (n=68) и умрли (n=74), где је просечна старост у групи преживелих била  $56,43 \pm 17,45$  а умрлих  $64,05 \pm 15,77$ , табела 5 и 6, графикон 3.

**Табела 5.** Старост испитаника у целокупном узорку

N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
142	60.40	16.980	62.50	20	87

**Графикон 3.** Дистрибуција критично оболелих по старости у целокупном узорку



**Табела 6.** Старост испитаника по групама

Исход	N	Средња вредност	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	56.43	17.456	59.50	20	83
Умрли	74	64.05	15.779	65.00	20	87
Укупно	142	60.40	16.980	62.50	20	87

Постоји статистички значајна разлика између група по старости ( $t=2,735$ ;  $p=0,007$ ).

Нема статистички значајне разлике између група по полу ( $X^2=1,736$ ;  $p=0,188$ ), табела 7.

**Табела 7.** Пол

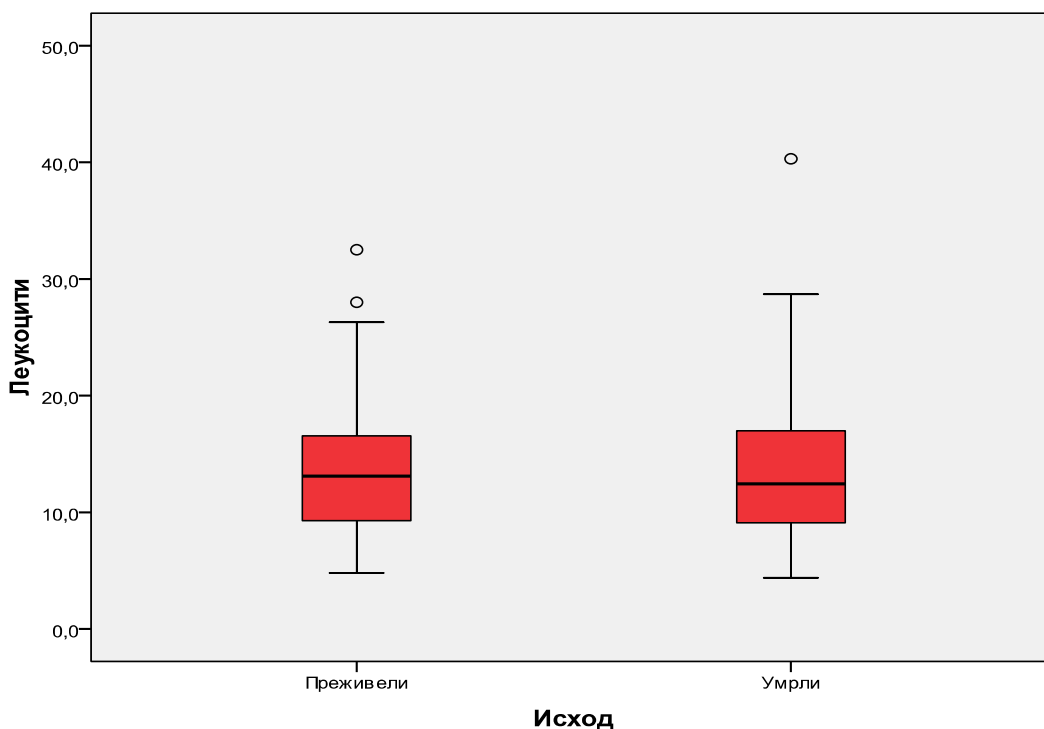
		Исход		Укупно	
		Преживели	Умрли		
Пол	мушки	N	36	31	67
		%	53.7%	46.3%	100.0%
	женски	N	32	43	75
		%	42.7%	57.3%	100.0%
Укупно	N	68	74	142	
	%	47.9%	52.1%	100.0%	

Разлика између испитиваних група није статистички значајна за леукоците ( $t=0,399$ ;  $p=0,690$ ), табела 8, графикон 4. Подаци су у табели 5 трансформисани логаритмовањем. Из тог разлога је приказана геометријска аритметичка средина која представља антилогаритам аритметичке средине добијене логаритмовањем.

**Табела 8.** Леукоцити

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум	Геометријска аритметичка средина
Преживели	68	13.751	5.7636	13.100	4.8	32.5	12.641
Умрли	74	13.689	6.6079	12.450	4.4	40.3	12.265
Укупно	142	13.719	6.1962	13.050	4.4	40.3	12.444

**Графикон 4.** Леукоцити

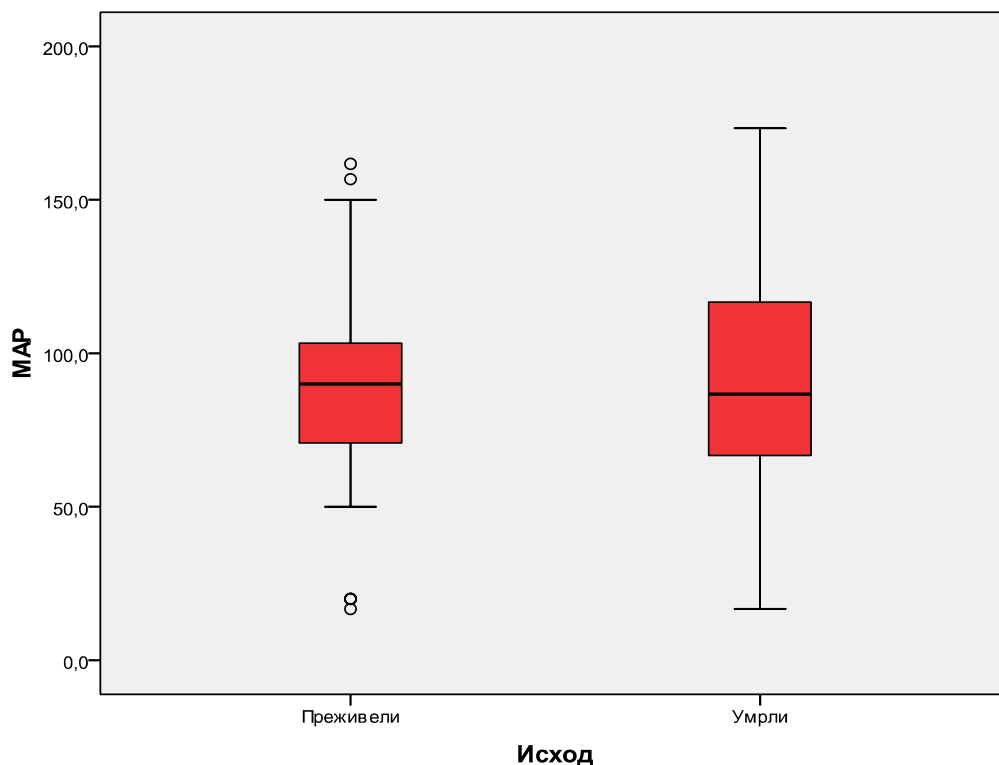


Не постоји статистички значајна разлика између група за средњи артеријски притисак ( $t=-0,198$ ;  $p=0,843$ ), табела 9, графикон 5.

**Табела 9.** Средњи артеријски притисак-МАР

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	86.656	31.8920	90.000	16.7	161.7
Умрли	73	85.500	37.2222	86.700	16.7	173.3
Укупно	141	86.057	34.6357	90.000	16.7	173.3

**Графикон 5.** Средњи артеријски притисак-МАР



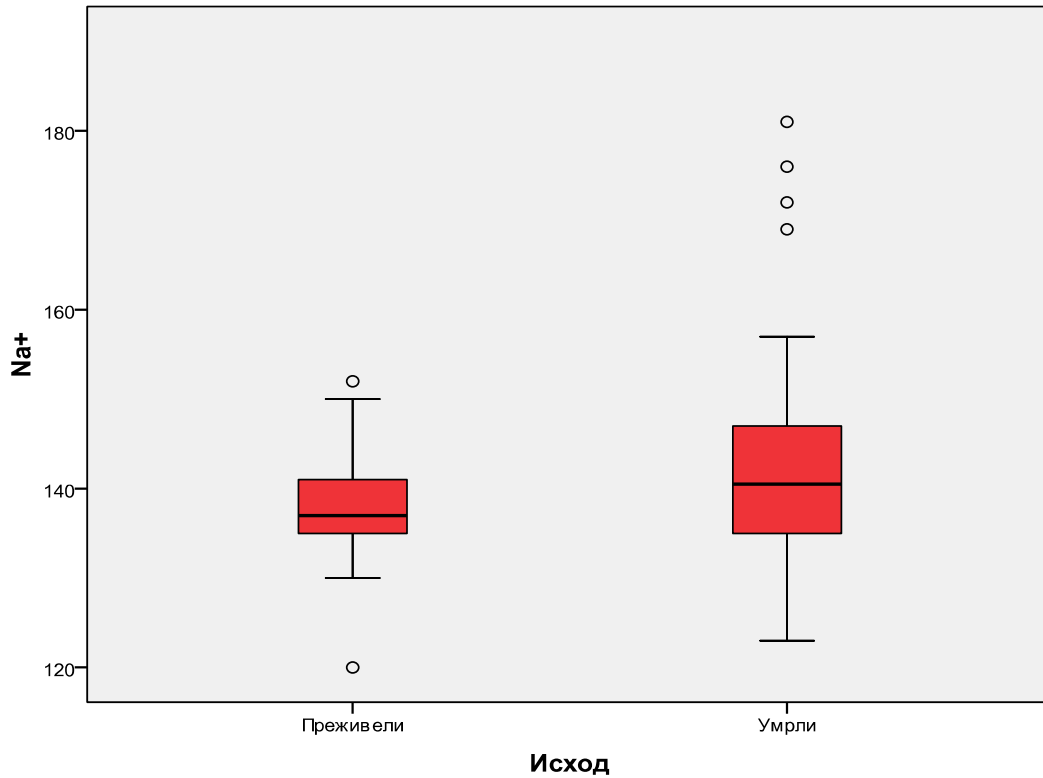
Постоји статистички значајна разлика између група по просечној вредности натријума ( $t=2,906$ ;  $p=0,004$ ), табела 10, графикон 6.

**Табела 9.** Просечне вредности  $\text{Na}^+$  међу групама

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум	Геометријска аритметичка средина
Преживели	68	138.00	5.320	137.00	120	152	137.90
Умрли	74	142.35	11.137	140.50	123	181	141.94
Укупно	142	140.27	9.079	139.00	120	181	139.99

\*Подаци су добијени логаритмовањем

**Графикон 6.** Исход између група у односу на  $\text{Na}^+$

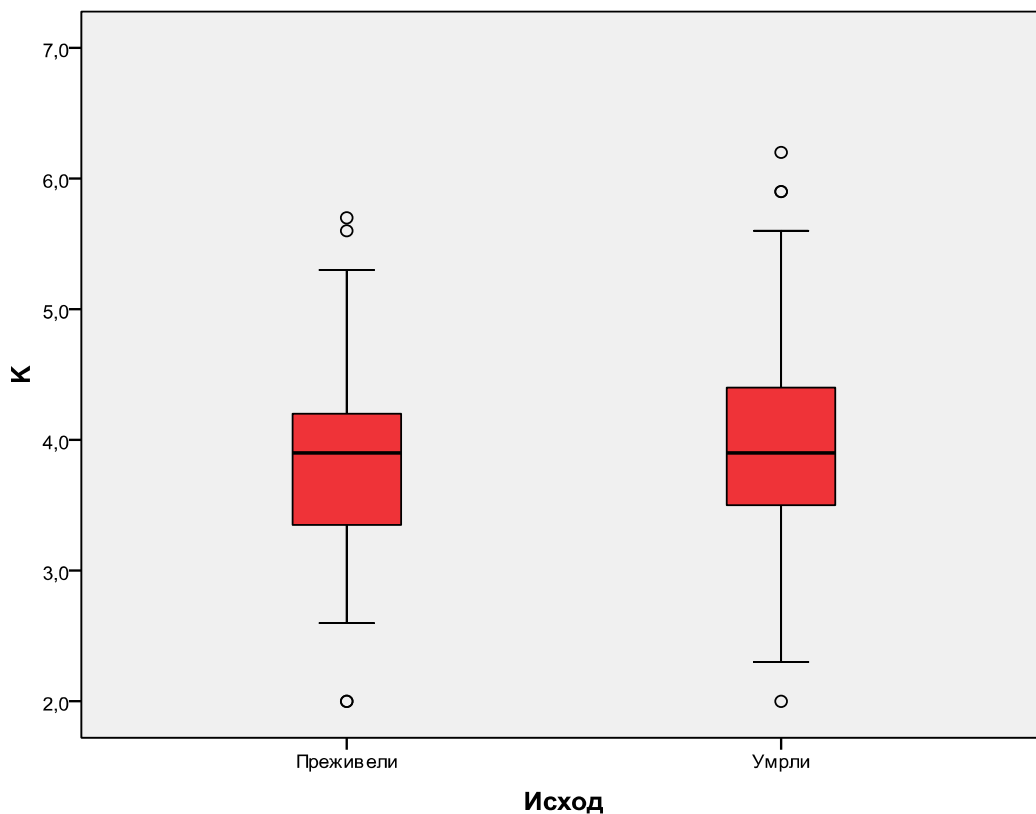


Не постоји статистички значајна разлика између група по просечној вредности калијума ( $t=1,230$ ;  $p=0,221$ ), табела 10, графикон 7.

**Табела 10.** Просечне вредности калијума међу групама

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	3.824	.7861	3.900	2.0	5.7
Умрли	74	3.991	.8280	3.900	2.0	6.2
Укупно	142	3.911	.8097	3.900	2.0	6.2

**Графикон 7.** Исход између група у односу на  $K^+$

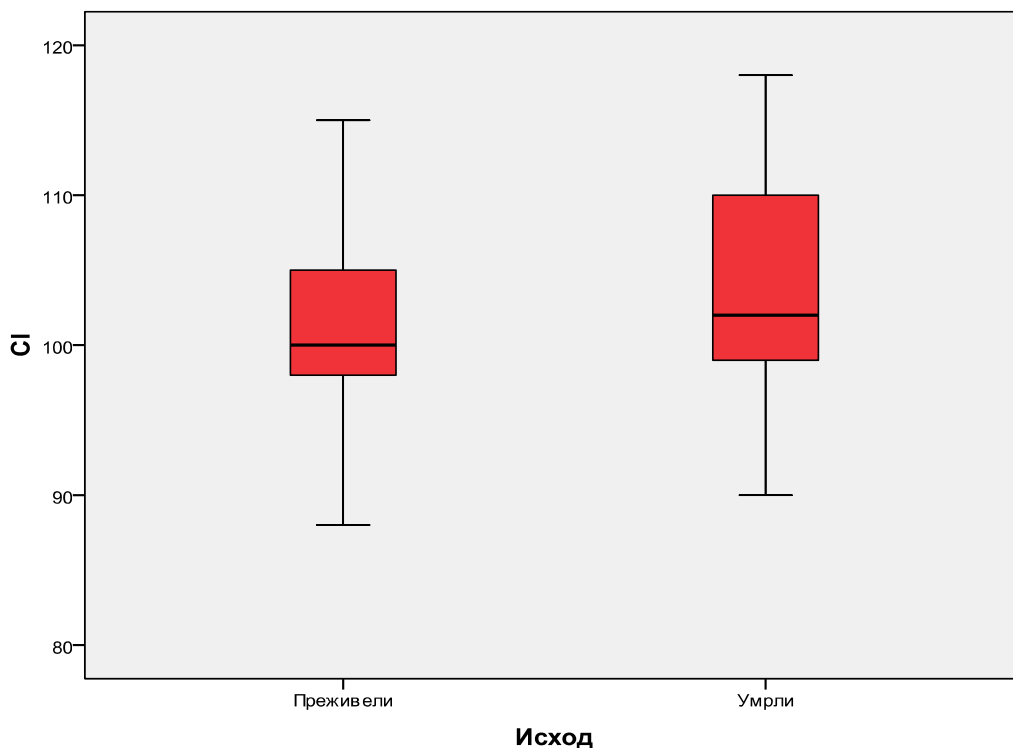


Не постоји статистички значајна разлика између група по просечној вредности хлорида ( $t=2,076$ ;  $p=0,040$ ), табела 11, графикон 8.

**Табела 11.** Просечна вредност хлорида међу групама

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	101.54	5.465	100.00	88	115
Умрли	74	103.62	6.448	102.00	90	118
Укупно	142	102.63	6.067	101.50	88	118

**Графикон 8.** Исход између група у односу на  $Cl^-$



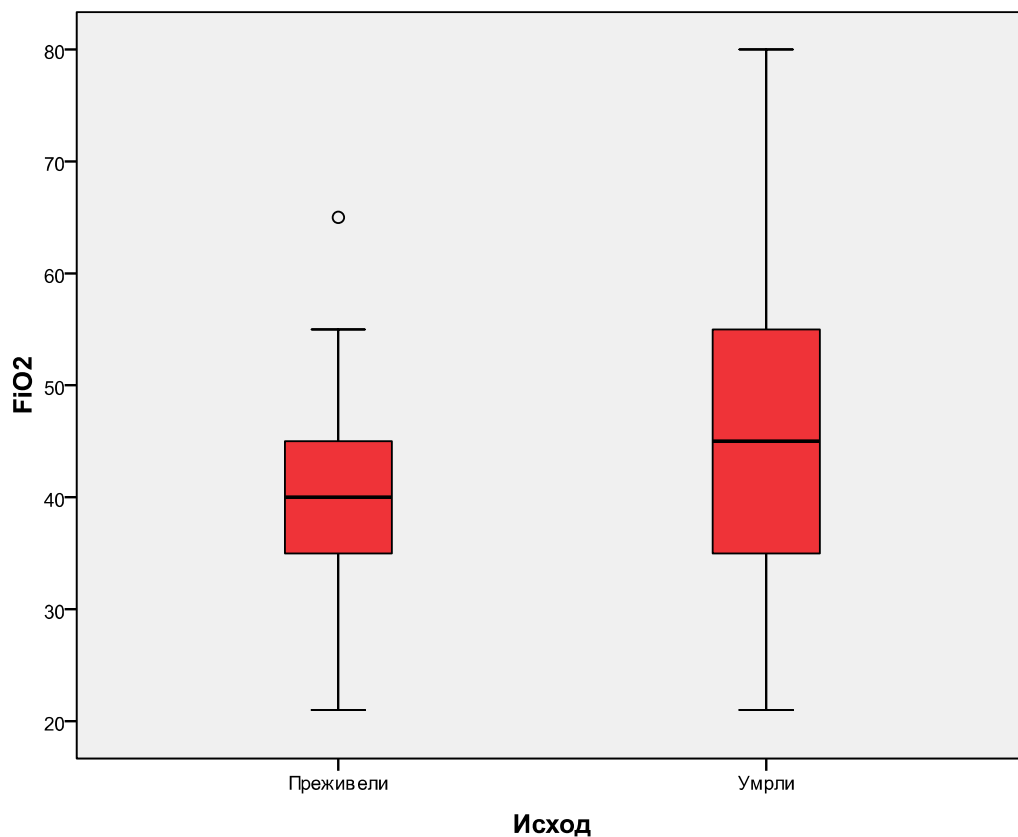
Постоји статистички значајна разлика између група по просечној вредности инспираторне фракције кисеоника ( $U=1844,5$ ;  $Z=-2,769$ ;  $p=0,006$ ), табела 12, графикон 9.

**Табела 12.** Инспираторна фракција кисеоника  $FiO_2$

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	39.19	9.028	40.00	21	65
Умрли	74	44.97	15.309	45.00	21	80
Укупно	142	42.20	12.979	40.00	21	80

**Графикон 9.** Исход између група у односу на  $FiO_2$



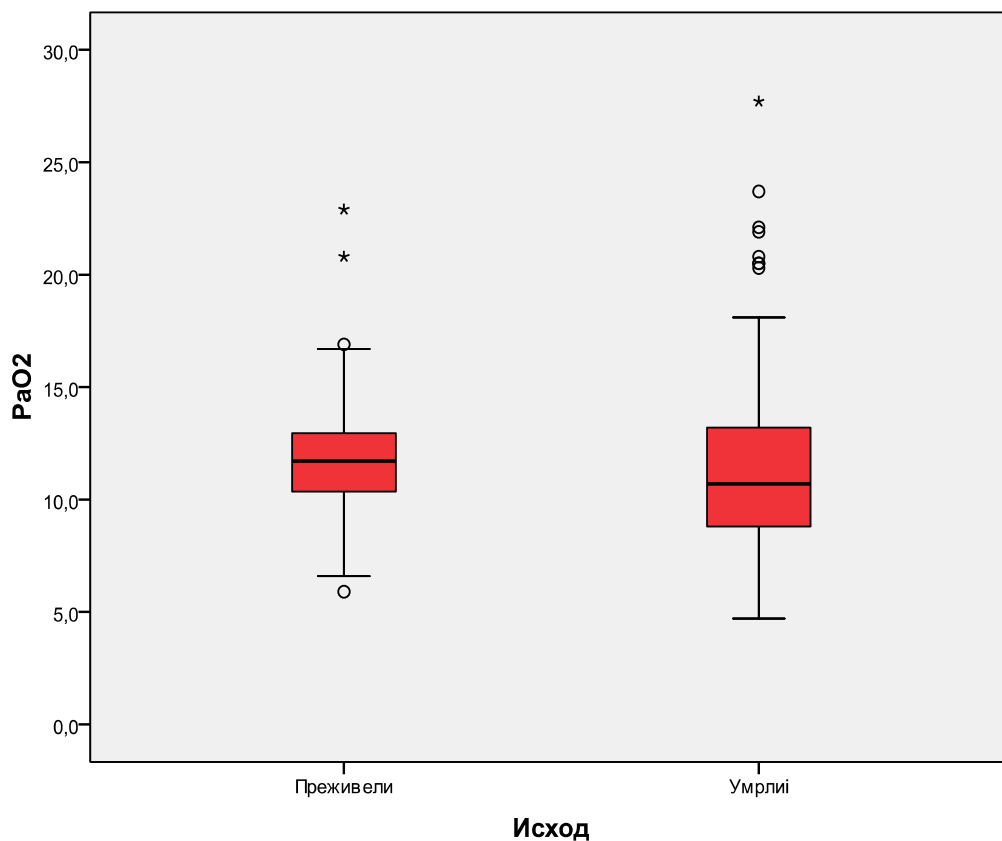


Не постоји статистички значајна разлика између група по просечној вредности парцијалног притиска кисеоника ( $t=-0,260$ ;  $p=0,795$ ), табела 13, графикон 10.

**Табела 13.** Парцијални притисак кисеоника  $PaO_2$

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	11.865	2.8191	11.700	5.9	22.9
Умрли	74	11.699	4.6319	10.700	4.7	27.7
Укупно	142	11.778	3.8589	11.250	4.7	27.7

**Графикон 10.** Исход између група у односу на  $PaO_2$

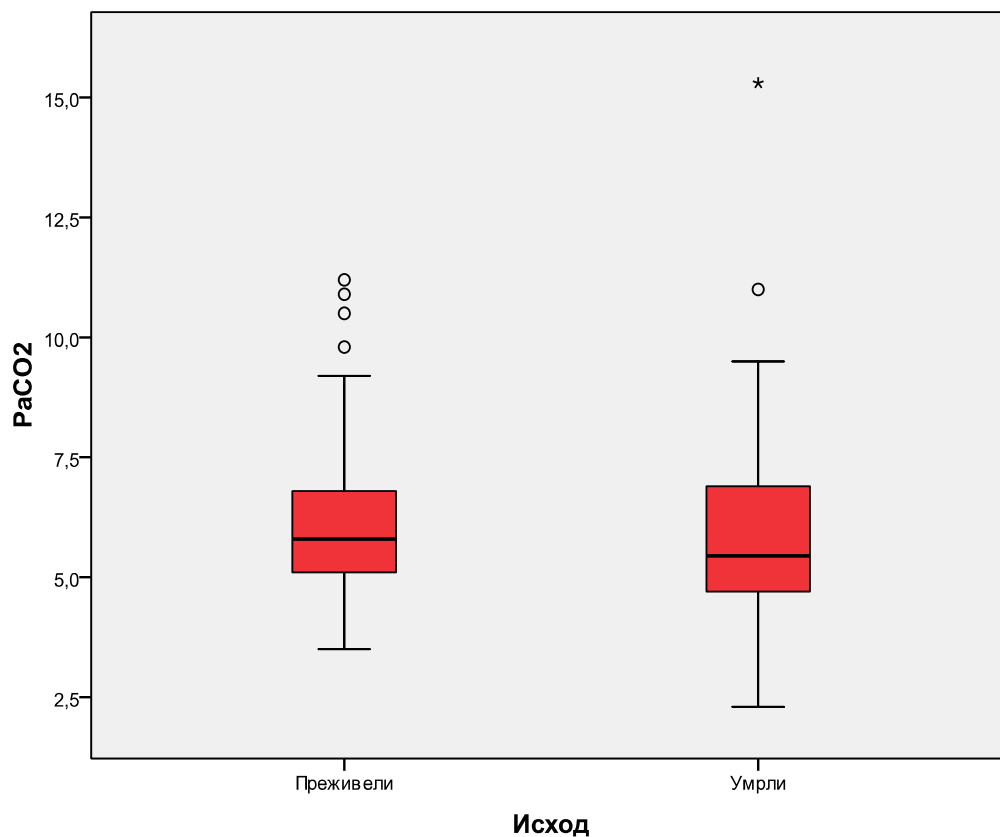


Не постоји статистички значајна разлика између група по просечној вредности парцијалног притиска угљен-диоксида ( $t=-1,017$ ;  $p=0,311$ ), табела 14, графикон 11.

**Табела 14.** Парцијални притисак угљен-диоксида  $PaCO_2$

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	6.152	1.6140	5.800	3.5	11.2
Умрли	74	5.835	2.0485	5.450	2.3	15.3
Укупно	142	5.987	1.8535	5.650	2.3	15.3

**Графикон 11.** Исход између група у односу на  $PaO_2$

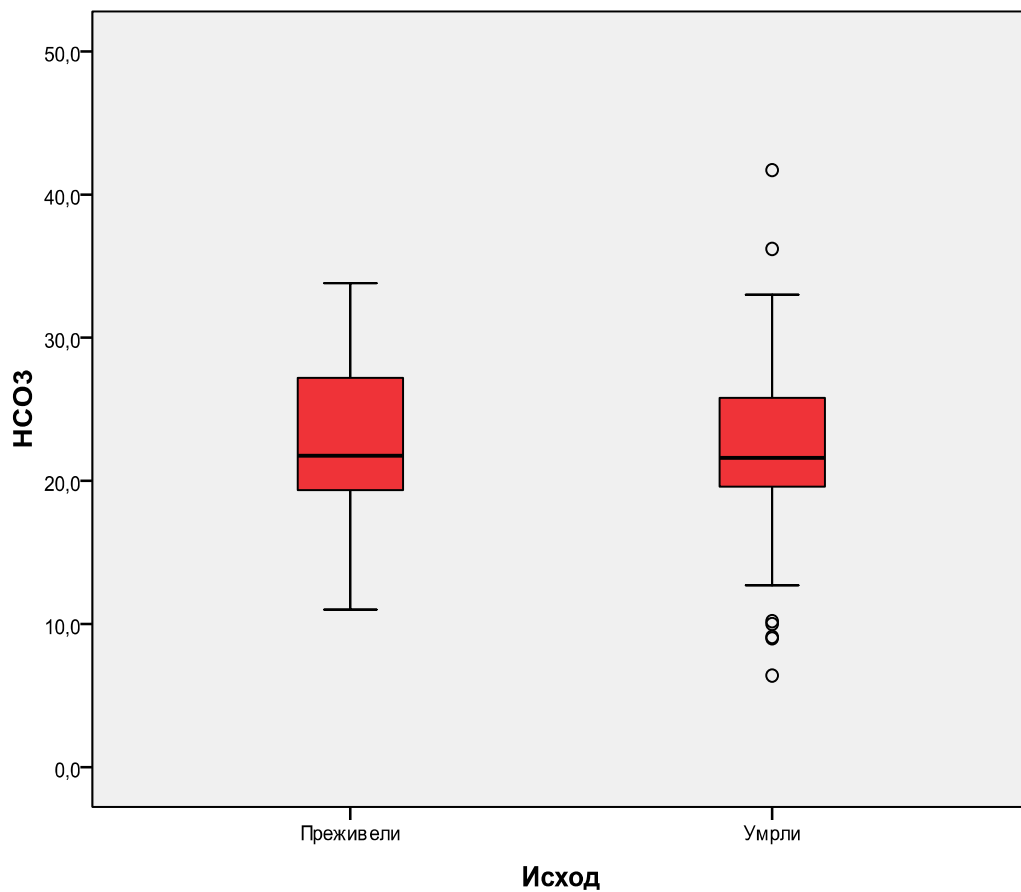


Не постоји статистички значајна разлика између група по просечној вредности бикарбоната ( $t=-0,649$ ;  $p=0,518$ ), табела 15, графикон 12.

**Табела 15.** Бикарбонати  $\text{HCO}_3^-$

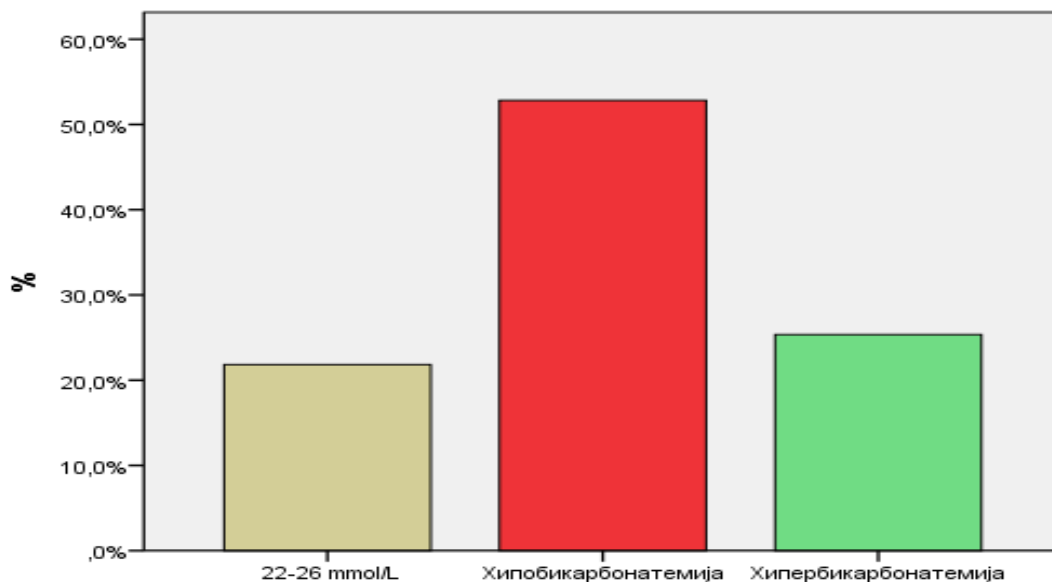
Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	22.666	4.8257	21.750	11.0	33.8
Умрли	74	22.046	6.3835	21.600	6.4	41.7
Укупно	142	22.343	5.6797	21.600	6.4	41.7

**Графикон 12.** Исход између група у односу на  $\text{HCO}_3^-$

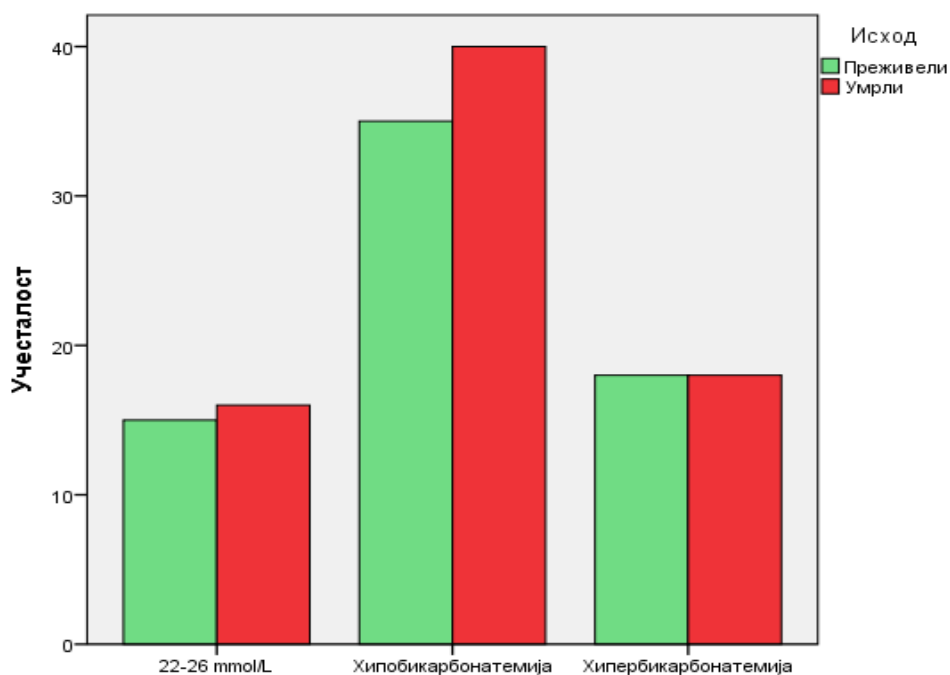


Метаболичке абнормалности уочене на основу вредности бикарбоната у целокупном узорку и међу групама, представљене су у графиконима 12 и 13.

**Графикон 12.** Метаболичке абнормалности идентификоване на основу бикарбоната у целокупном узорку.



**Графикон 13.** Метаболичке абнормалности идентификоване помоћу бикарбоната међу испитиваним групама.



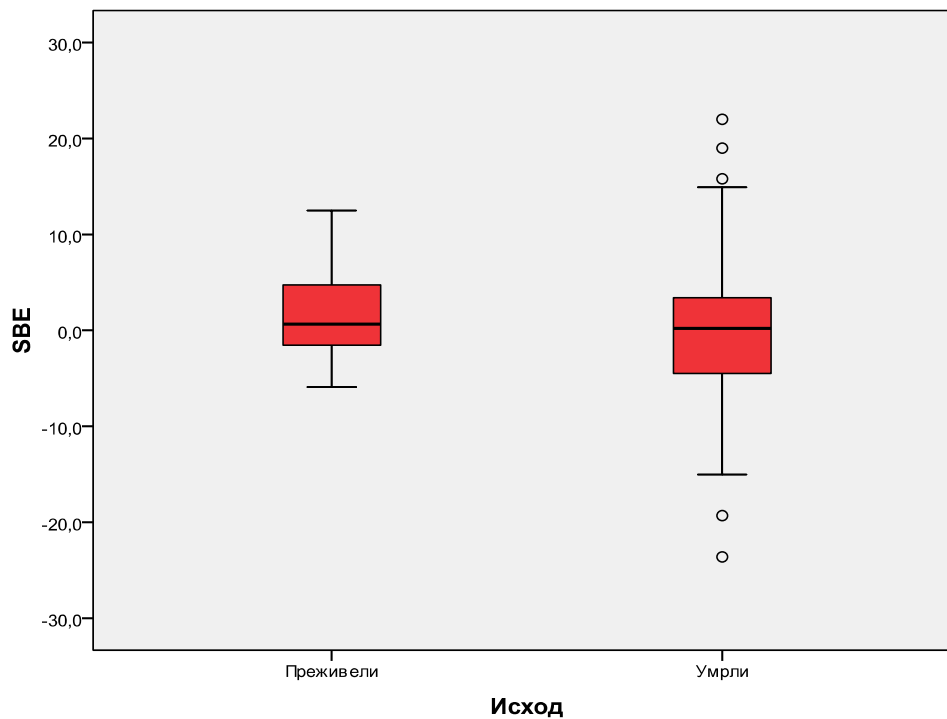
Не постоји статистички значајна разлика између група по просечној вредности стандардног базног ексцеса ( $U=2120$ ;  $Z=-1,617$ ;  $p=0,106$ ), табела 16, графикон 14.

Графикони 15 и 16 илуструју метаболичке абнормалности уочене у целокупном узорку и међу испитиваним групама на основу вредности стандардног базног ексцеса.

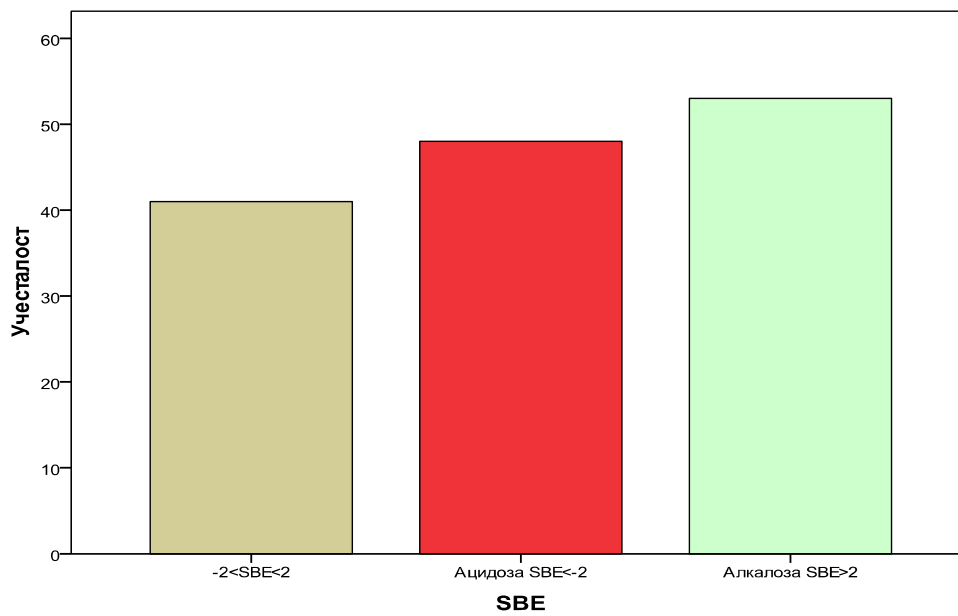
**Табела 16.** Стандардни базни ексцес SBE

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	1.235	3.8497	.650	-5.9	12.5
Умрли	74	-.153	7.5094	.200	-23.6	22.0
Укупно	142	.512	6.0598	.450	-23.6	22.0

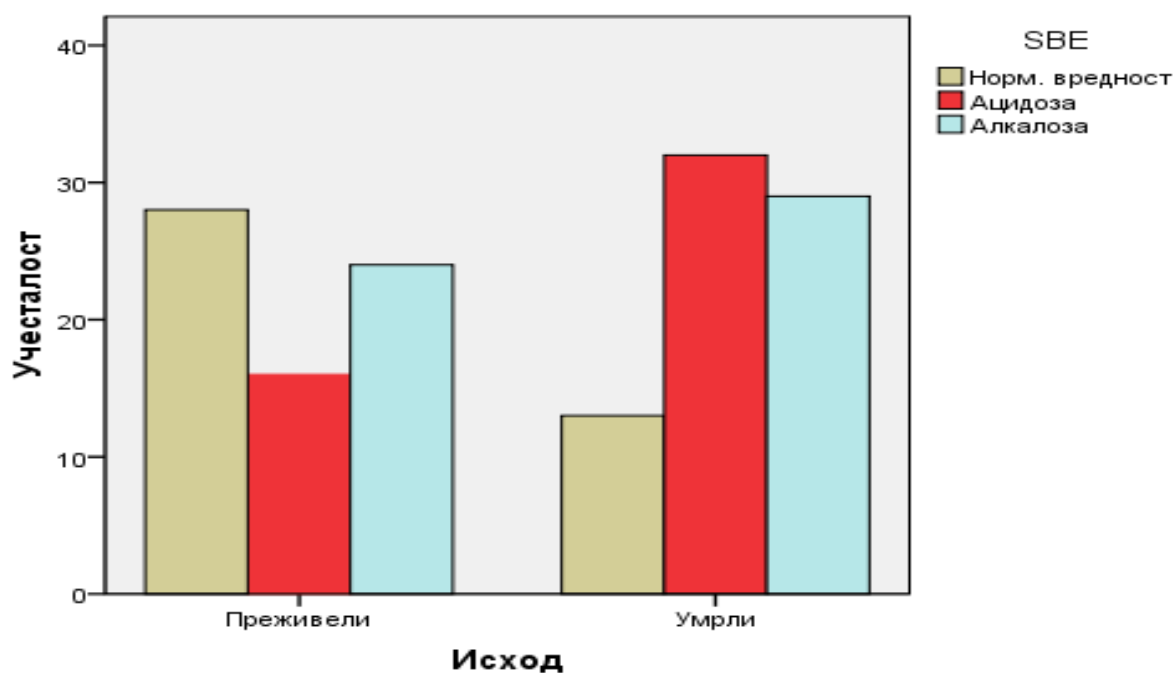
**Графикон 14.** Исход између група у односу на SBE



**Графикон 15.** Метаболичке абнормалности идентификоване на основу базног ексцеса у целокупном узорку



**Графикон 16.** Метаболичке абнормалности идентификоване помоћу базног ексцеса код испитиваних група



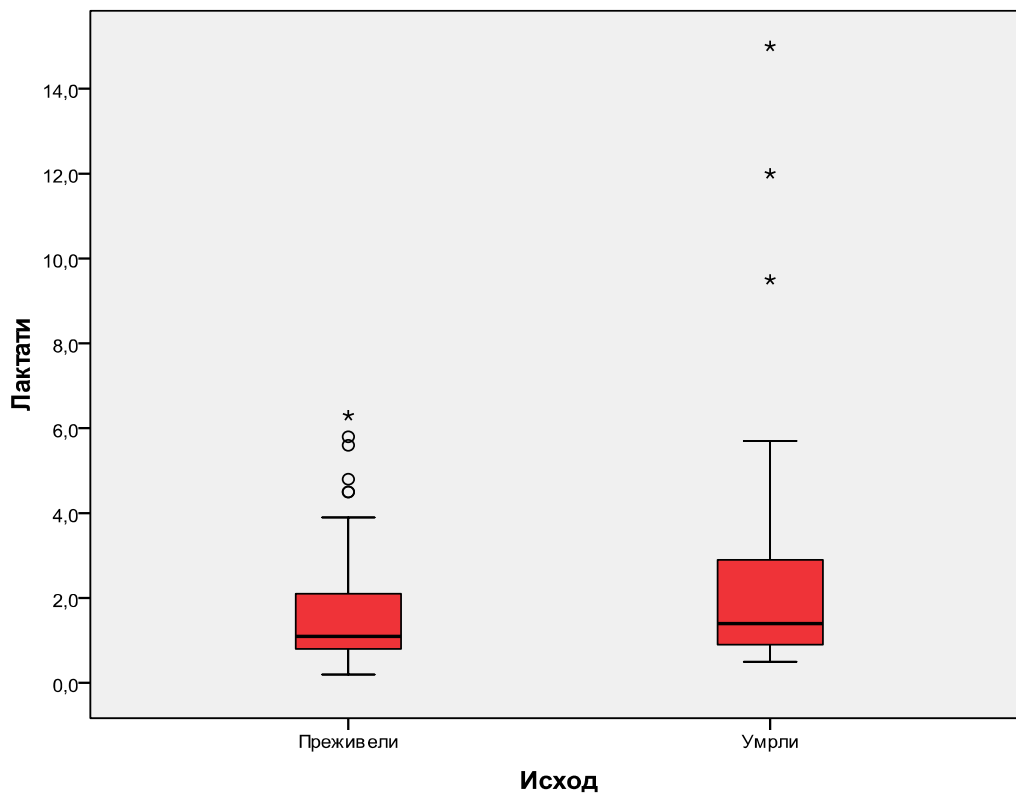
Не постоји статистички значајна разлика између група по просечној вредности лактата ( $U=2115,5$ ;  $Z=-1,638$ ;  $p=0,101$ ), табела 17, графикон 17.

**Табела 17.** Лактати

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	1.732	1.4351	1.100	.2	6.3
Умрли	74	2.319	2.4963	1.400	.5	15.0
Укупно	142	2.038	2.0715	1.300	.2	15.0

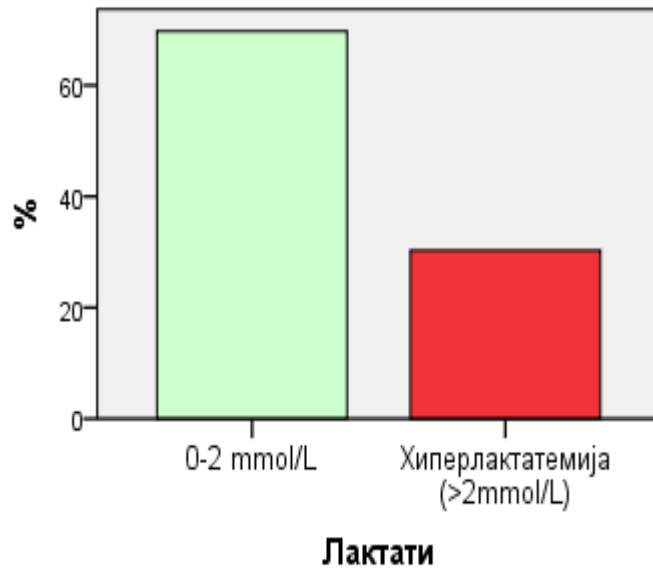
**Графикон 17.** Исход између група у односу на лактате



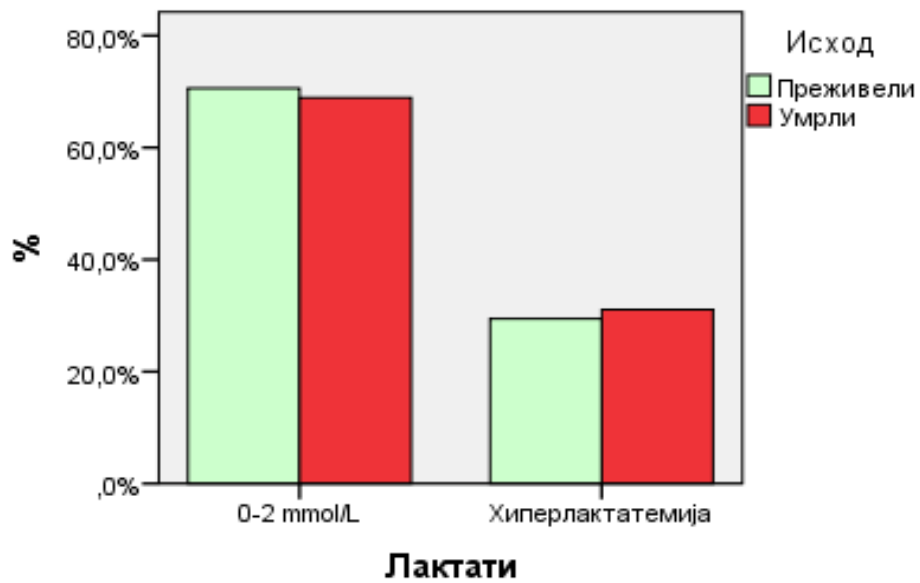


Хиперлактатемија је забележена код 30,3% болесника у целокупном узорку (графикон 18). У групи преживелих примећена је код 29,4%, док је у групи умрлих примећена код 31,1% болесника (графикон 19).

**Графикон 18.** Инциденца хиперлактатемије у испитиваној популацији



**Графикон 19.** Инциденца хиперлактатемије међу испитиваним групама

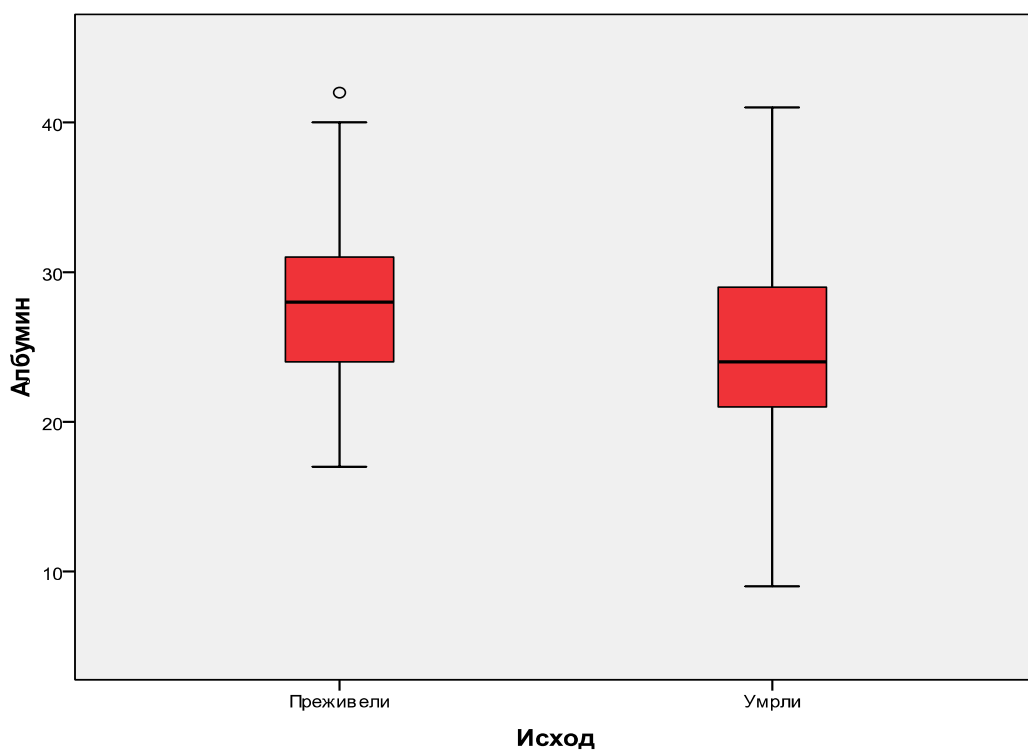


Постоји статистички значајна разлика између група по просечној вредности албумина ( $t=-2,521$ ;  $p=0,013$ ), табела 18, графикон 20.

**Табела 18.** Албумини

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	27.88	5.514	28.00	17	42
Умрли	74	25.31	6.544	24.00	9	41
Укупно	142	26.54	6.187	26.00	9	42

**Графикон 20.** Исход између група у односу на албумине

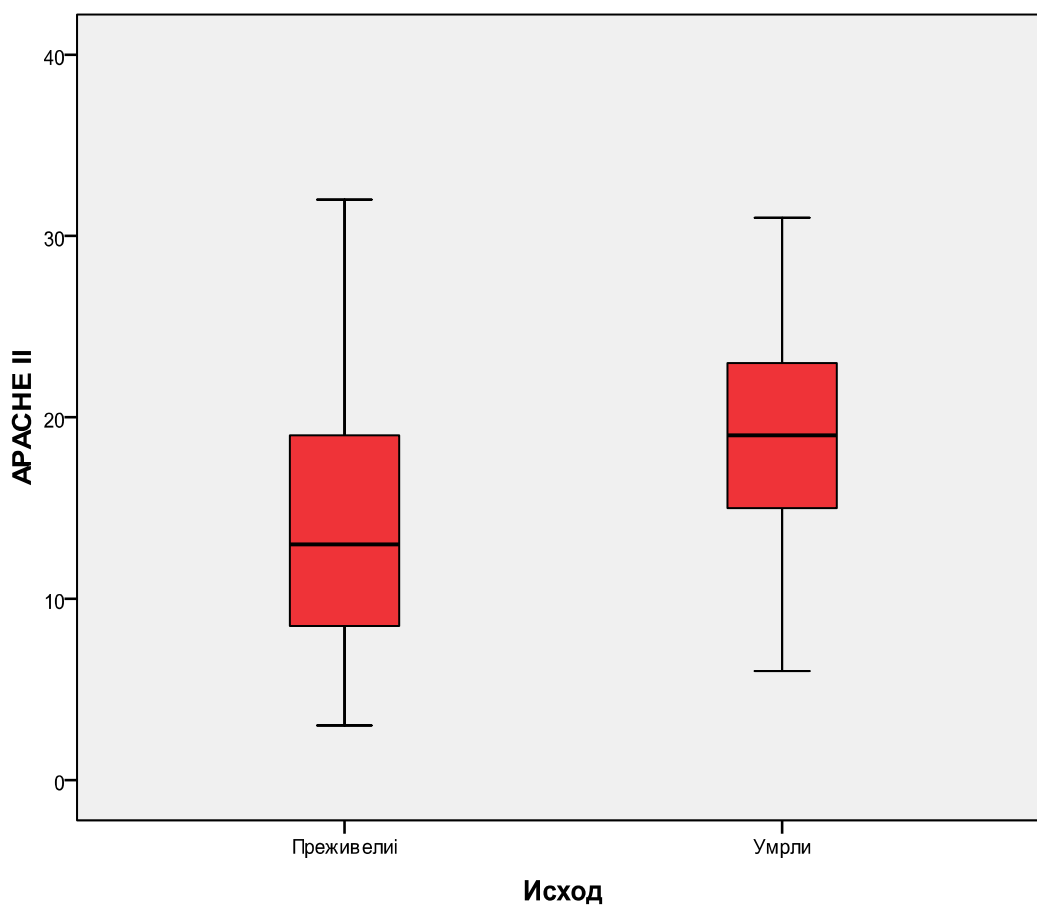


Постоји статистички значајна разлика између група по просечној вредности АРАСНЕ II скорa ( $t=5,802$ ;  $p<0,001$ ), табела 19, графикон 21.

**Табела 19.** APACHE II

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	13.28	6.103	13.00	3	32
Умрли	74	18.93	5.508	19.00	6	31
Укупно	142	16.23	6.437	16.00	3	32

**Графикон 21.** Исход између група у односу на APACHE II скор

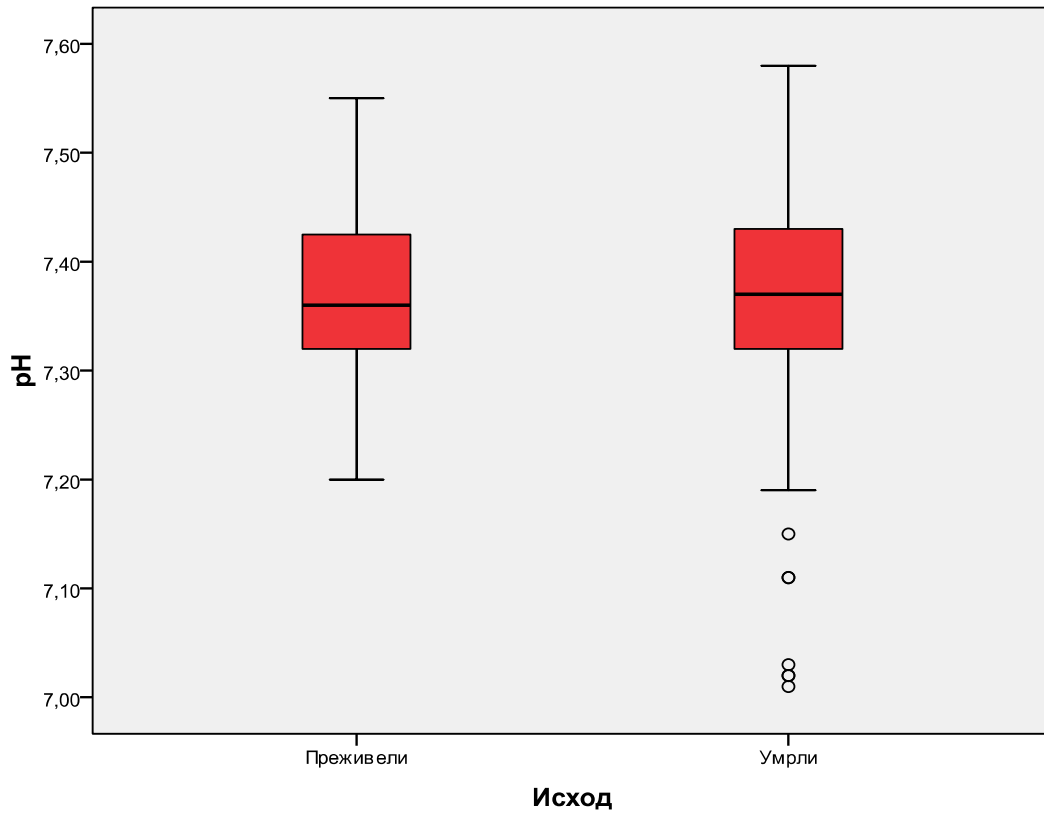


Не постоји статистички значајна разлика између група по просечној вредности рН ( $t=-1,158$ ;  $p=0,249$ ), табела 20, графикон 22. Графикони 23 и 24 приказују дистрибуцију ацидо-базних поремећаја идентификованих помоћу рН у целокупном узорку и по групама.

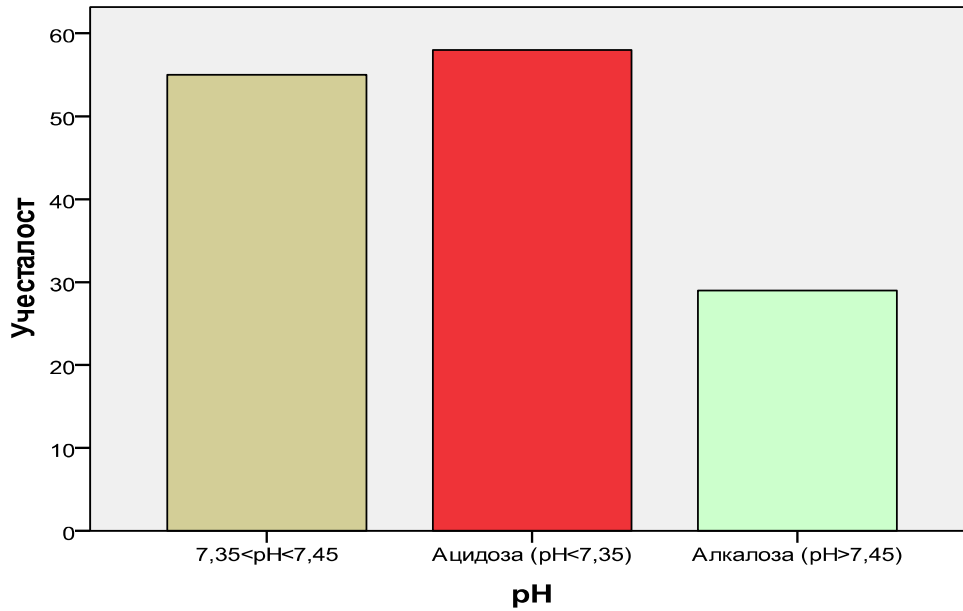
**Табела 20.** Просечне вредности рН међу групама

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	7.3741	.07476	7.3600	7.20	7.55
Умрли	74	7.3543	.12462	7.3700	7.01	7.58
Укупно	142	7.3638	.10389	7.3650	7.01	7.58

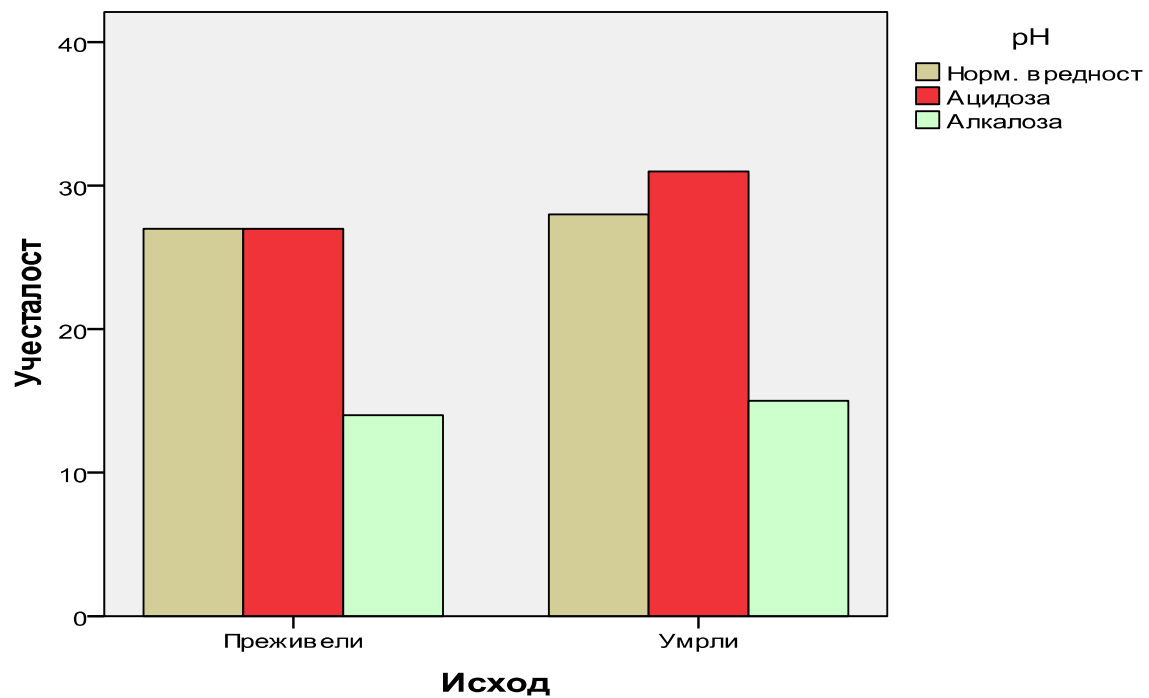
**Графикон 22.** Исход између група у односу на рН



**Графикон 23.** Дистрибуција ацидо-базних абнормалности идентификованих помоћу рН у целокупном узорку



**Графикон 24.** Дистрибуција ацидо-базних абнормалности идентификованих помоћу рН у испитиваним групама.

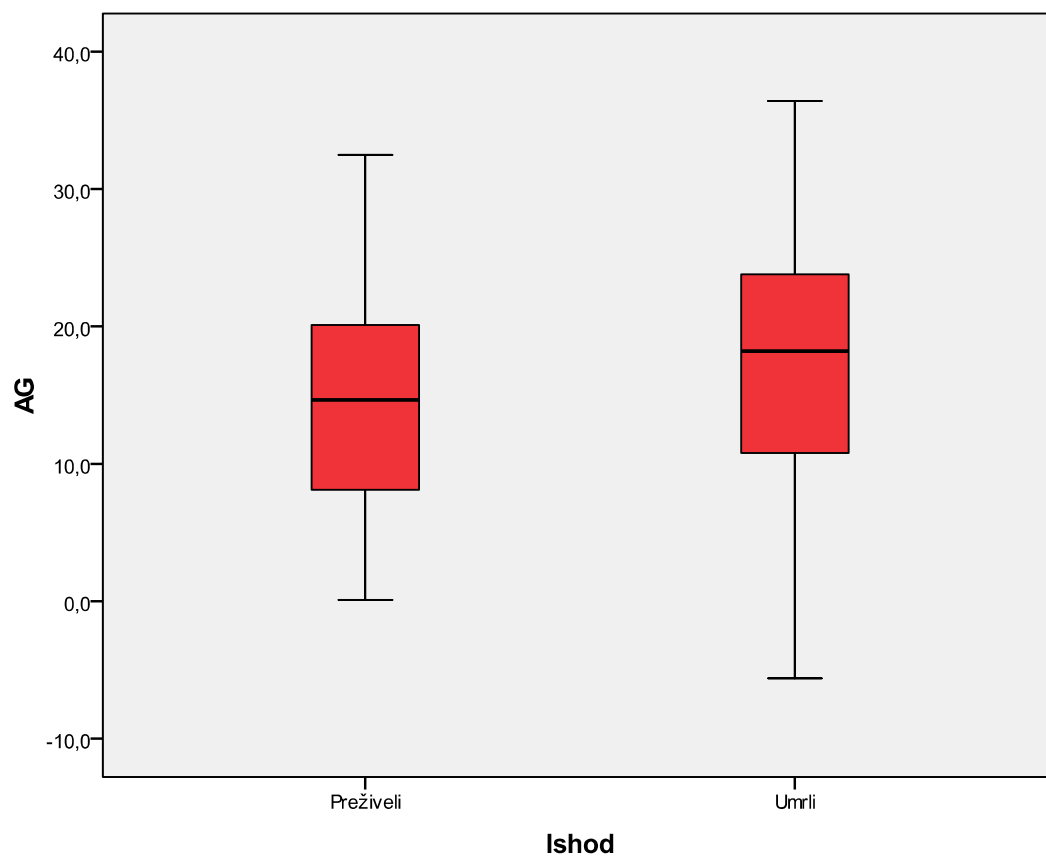


Постоји статистички значајна разлика између група по просечној вредности анјонског гапа ( $t=2,309$ ;  $p=0,022$ ), табела 21, графикон 25.

**Табела 21.** Анјонски гап AG

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	14.350	6.8615	14.650	.1	32.5
Умрли	74	17.427	8.9549	18.200	-5.6	36.4
Укупно	142	15.954	8.1405	16.400	-5.6	36.4

**Графикон 25.** Исход између група у односу на AG



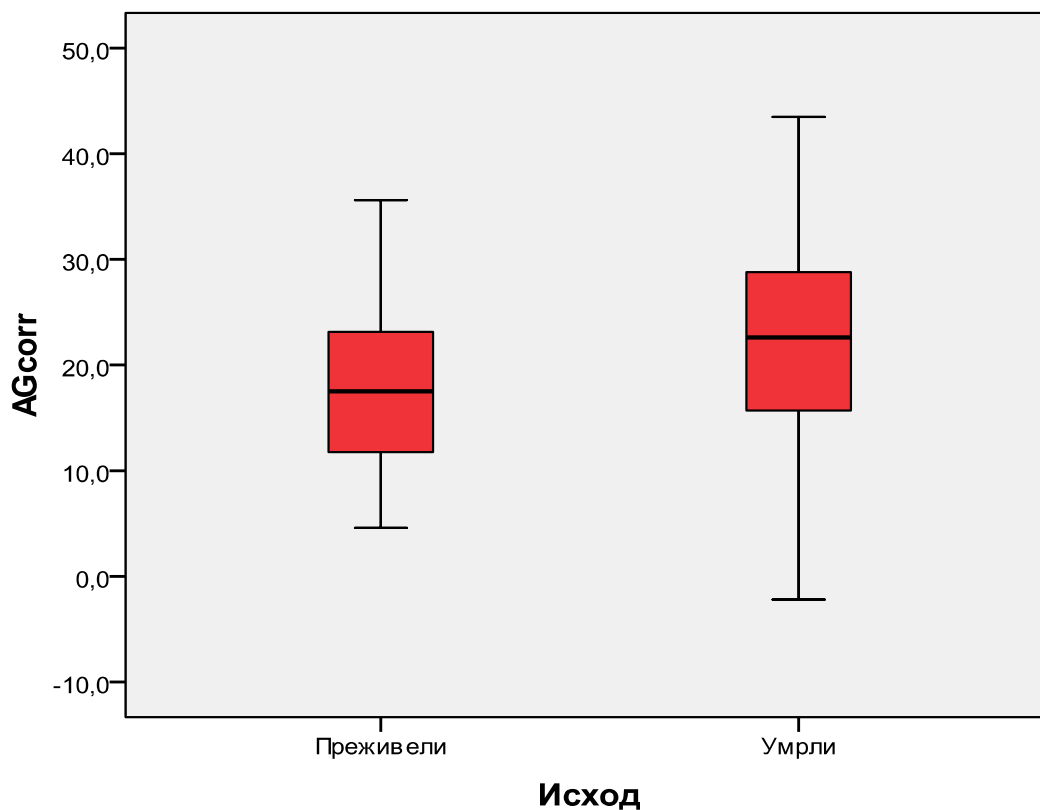


Постоји статистички значајна разлика између група по просечној вредности анјонског гапа коригованог за вредности албумина ( $t=2,601$ ;  $p=0,010$ ), табела 22, граф. 26.

**Табела 22.** Кориговани анјонски гап AGcorr

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	18.184	6.7613	17.500	4.6	35.6
Умрли	74	21.731	9.3723	22.600	-2.2	43.5
Укупно	142	20.032	8.3883	19.150	-2.2	43.5

**Графикон 26.** Исход између група у односу на AGcorr

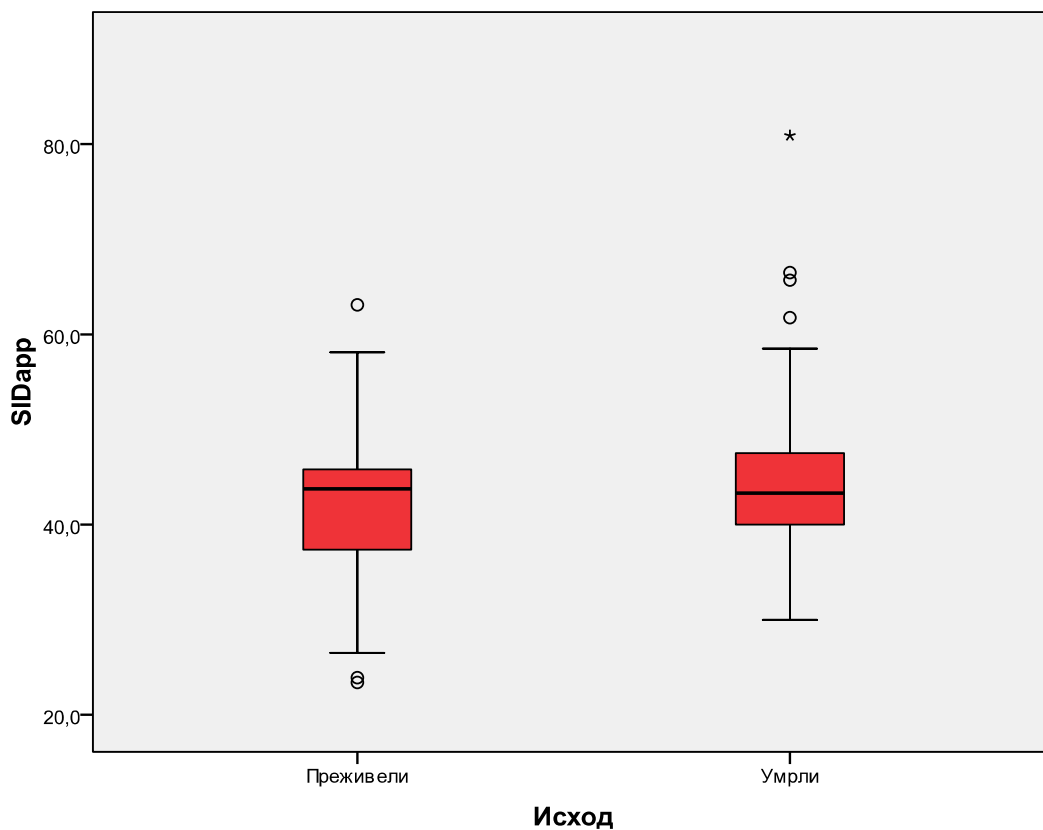


Нема значајне разлике између група по SIDapp ( $t=1,807$ ;  $p=0,073$ ), али је разлика близу конвенционалног нивоа значајности од 0,05, па уколико би ниво грешке повећали, разлику би могли сматрати значајном. Ипак се из приложеног види да она није значајна, табела 23, графикон 27.

**Табела 23.** Очигледна снажна јонска разлика SIDapp

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	42.094	7.6027	43.750	23.4	63.1
Умрли	74	44.566	8.6110	43.300	30.0	80.9
Укупно	142	43.382	8.2092	43.450	23.4	80.9

**Графикон 27.** Исход између група у односу на SIDapp

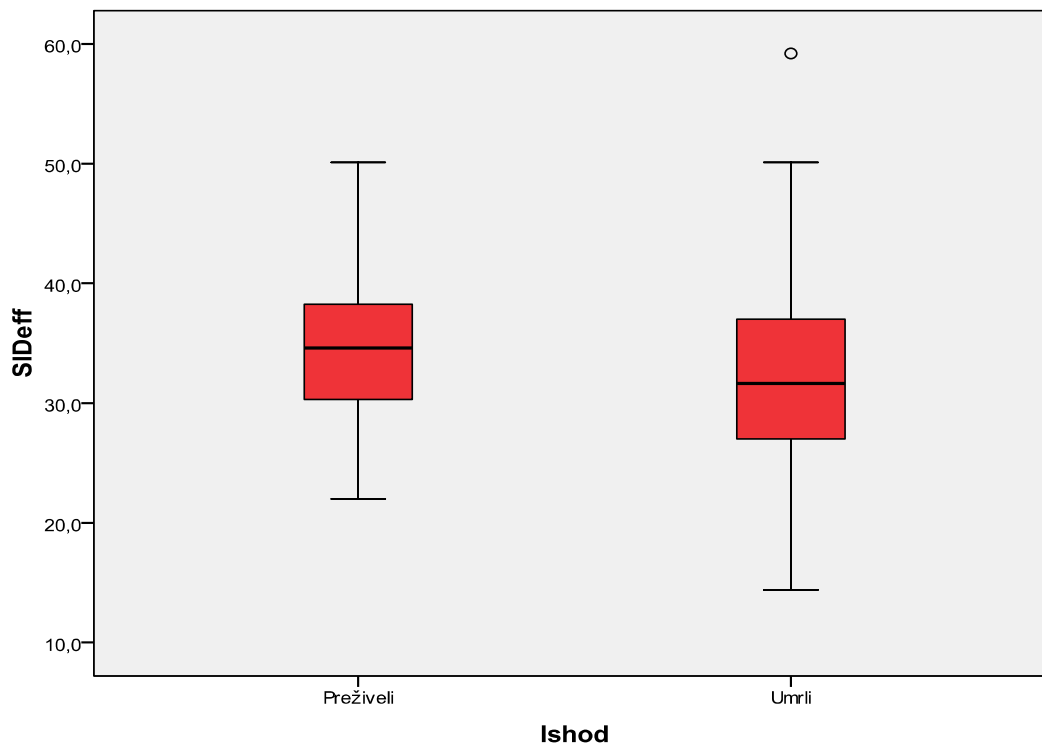


Разлика између група за SIDeff је на самом конвенционалном нивоу значајности ( $t=-1,945$ ;  $p=0,054$ ), те ову разлику можемо сматрати статистички значајном уколико би ниво грешке повећали за 1%. Али аналогно претходној анализи, и ова разлика је клинички мала, табела 24, графикон 28.

**Табела 24.** Ефективна снажна јонска разлика SIDeff

Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	34.568	5.6710	34.600	22.0	50.1
Умрли	74	32.253	8.3562	31.650	14.4	59.2
Укупно	142	33.361	7.2649	33.250	14.4	59.2

**Графикон 28.** Исход између група у односу на SIDeff

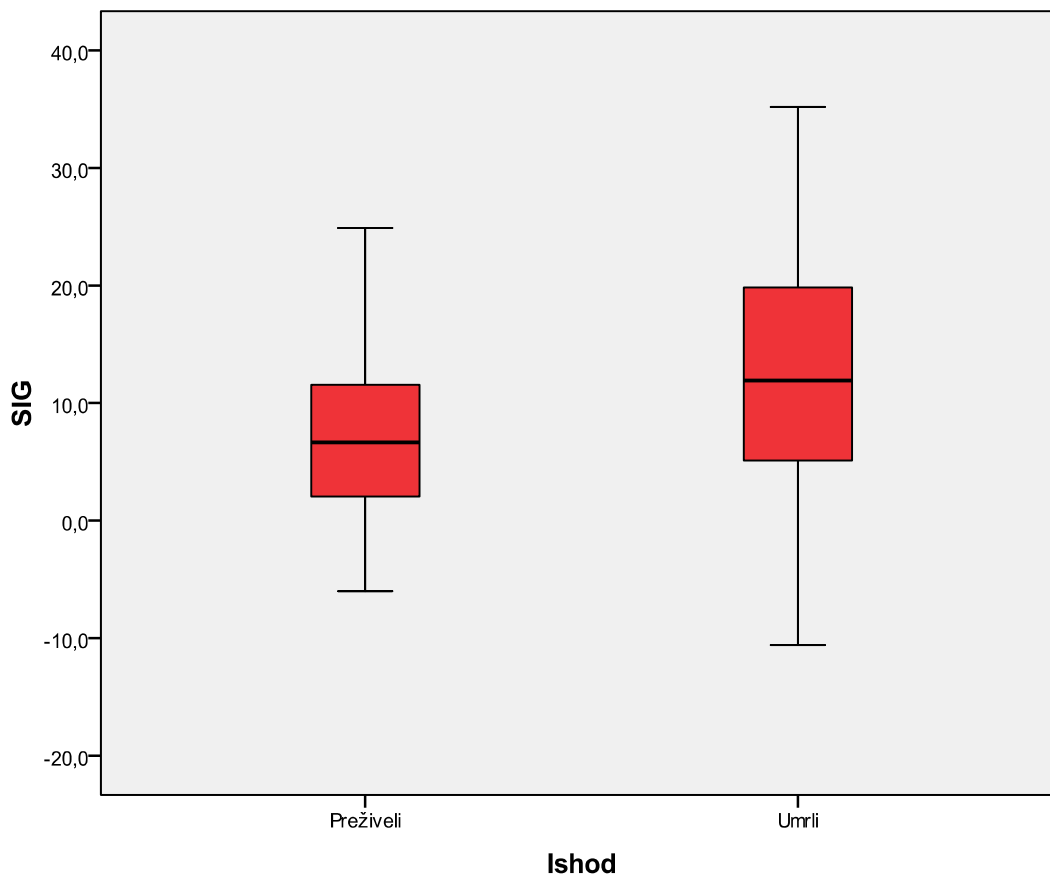


Разлика између група по просечној вредности снажног јонског гапа је статистички значајна ( $t=3,450$ ;  $p<0,001$ ), табела 25, графикон 29.

**Табела 25.** Снажни јонски гап SIG

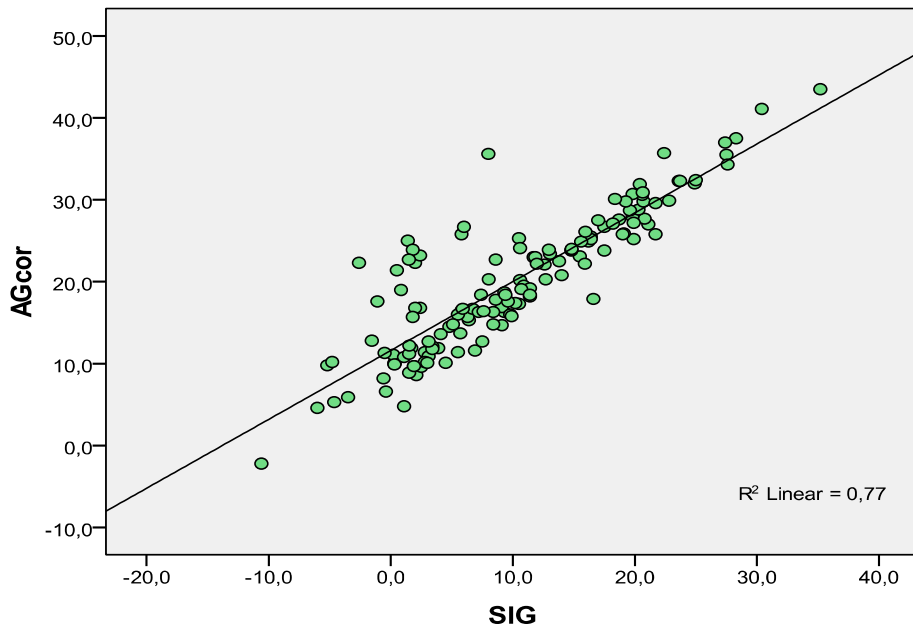
Исход	N	Аритметичка средина	SD	Медијана	Минимум	Максимум
Преживели	68	7.513	7.1588	6.650	-6.0	24.9
Умрли	74	12.352	9.4737	11.910	-10.6	35.2
Укупно	142	10.035	8.7580	9.200	-10.6	35.2

. **Графикон 29.** Исход између група у односу на SIG

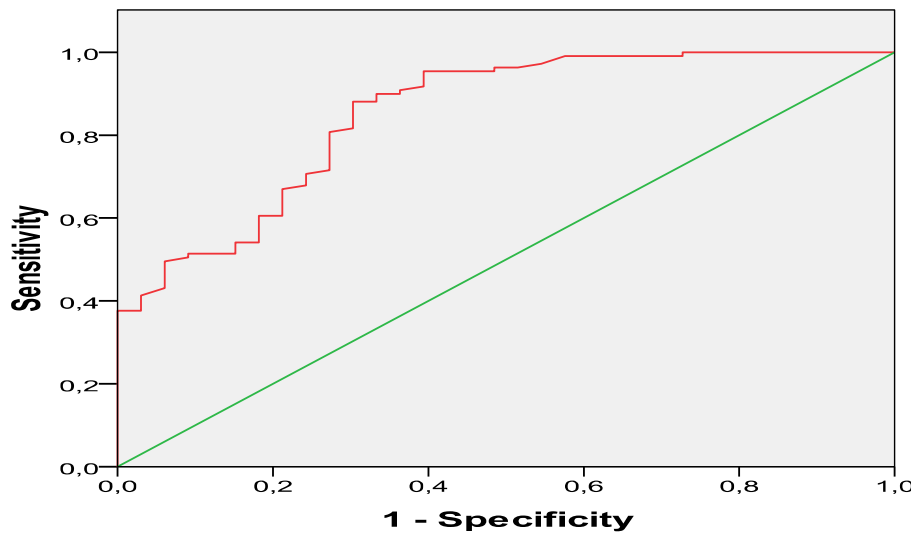


Пеарсоновом корелацијом приказана је статистички значајна повезаност између AGcorr и SIG ( $r=0,877$ ;  $p<0,0001$ ), графикон 30. ROC анализом установљено је да површина испод криве за AGcorr да детектује елевиран SIG износи 0,851, графикон 31.

**Графикон 30.** Корелација између AGcorr и SIG



**Графикон 31.** ROC крива за предикцију повишених вредности неизмерених анјона помоћу анјонског гапа коригованог за албумине.



## 5.2. УЛОГА БАЗНОГ ДЕФИЦИТА У ПРЕДИКЦИЈИ ВРЕДНОСТИ СЕРУМСКИХ ЛАКТАТА

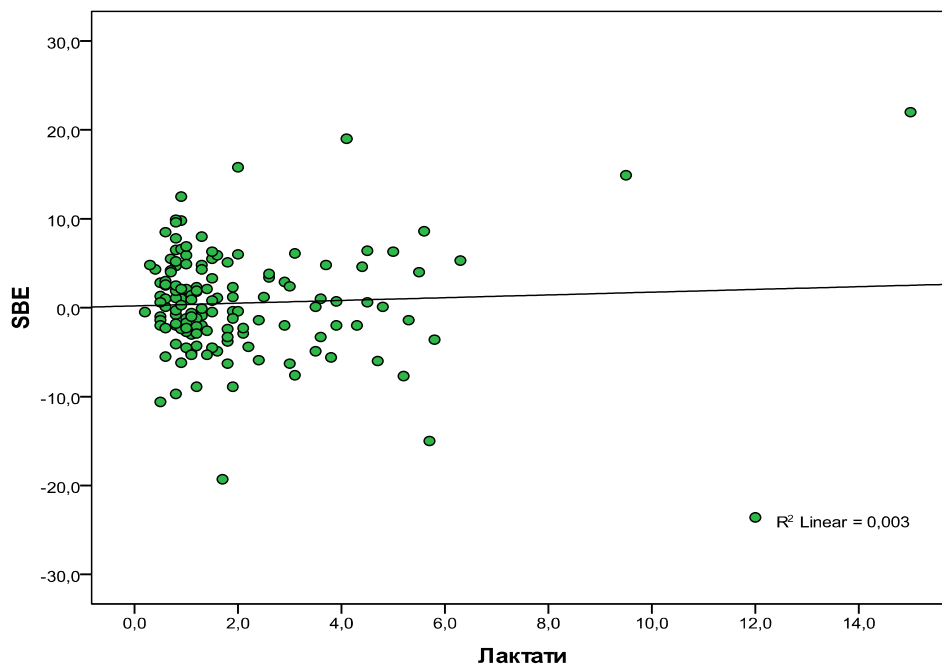
Од 142 пацијентата укључених у студију, хиперлактатемија је примећена код 44 пацијента (30,98%). Резултати Пеарсонове корелације између базног дефицита и лактата приказани су у табели 26. Корелација није значајна, графикон 32.

**Табела 26.** Пеарсонова корелација између базног дефицита, лактата, рН и  $\text{HCO}_3^-$ .

		BD	Лактати	рН	$\text{HCO}_3^-$
BD	Pearson Correlation		0.053	0.188*	0.442**
	Sig. (2-tailed)		0.532	0.025	0.000
Лактати	Pearson Correlation	0.053		-0.518**	-0.396**
	Sig. (2-tailed)	0.532		0.000	0.000
рН	Pearson Correlation	0.188*	-0.518**		0.549**
	Sig. (2-tailed)	0.025	0.000		0.000
$\text{HCO}_3^-$	Pearson Correlation	0.442**	-0.396**	0.549**	
	Sig. (2-tailed)	0.000	0.000	0.000	

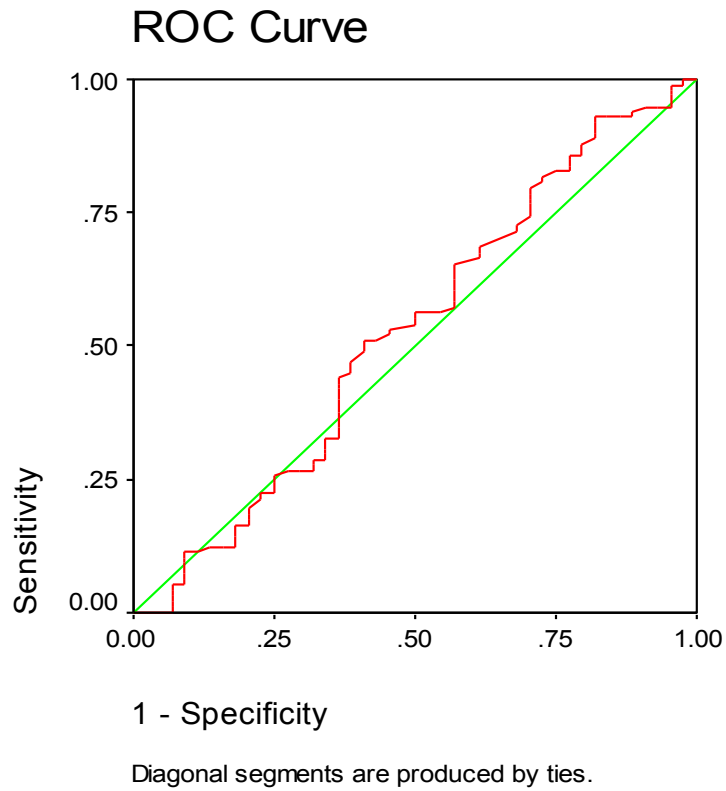
\*Корелација је значајна на нивоу 0.05 (2-tailed); \*\*Корелација је значајна на нивоу 0.01.

**Графикон 32.** Корелација између базног дефицита и лактата



ROC анализом установљено је да површина испод криве за базни дефицит да детектује хиперлактатемију износи 0,527, графикон 33.

**Графикон 33.** ROC крива за предикцију хиперлактатемије помоћу вредности базног дефицита.





### 5.3. ДИСТРИБУЦИЈА НАЈЧЕШЋИХ УЗРОКА МЕТАБОЛИЧКЕ АЦИДОЗЕ

Хиперхлоремија (серумски хлориди  $\geq 108$  mmol/L) установљена је код 37/142 болесника (26%). Повишене вредности неизмерених анјона (SIG) забележене су код 110/142 болесника. У групи преживелих елевираних SIG забележен је код 53/68 преживелих болесника (78%), док је код 62/74 у групи умрлих болесника (83%) Допринос три најчешћа узрока метаболичке ацидозе приказан је у табели 27.

**Табела 27.** Дистрибуција три најчешћа узрока метаболичке ацидозе

Поремећај	Број болесника (%)
Елевиран SIG	115 (81%)
Преживели	53 (68%)
Умрли	62 (83%)
Хиперлактатемија	43 (30%)
Преживели	20 (29,4%)
Умрли	23 (31,1%)
Хиперхлоремија	37 (26%)
Преживели	12 (17,6%)
Умрли	25 (33,7%)
Хиперхлоремија и хиперлактатемија	9 (7,8%)
Преживели	3 (4,4%)
Умрли	6 (8,1%)
Елевиран SIG и хиперлактатемија	35 (24,6%)
Преживели	13 (19,1%)
Умрли	22 (29,7%)
Елевиран SIG и хиперхлоремија	28 (19,7%)
Преживели	6 (8,8%)
Умрли	22 (29,7%)
Елевиран SIG, хиперлактатемија и хиперхлоремија	7 (4,9%)
Преживели	1 (1,5%)
Умрли	6 (8,1%)

## 5.2. УЛОГА ИСПИТИВАНИХ ВАРИЈАБЛИ КАО ПРЕДИКТОРА ПРЕЖИВЉАВАЊА КРИТИЧНО ОБОЛЕЛИХ БОЛЕСНИКА

У табели 28 приказани су резултати логистичке регресије за све варијабле овог истраживања. У колони  $p$  вредност, приказана је статистичка значајност добијена логистичком регресионом анализом. Колона  $H-L$   $p$  приказује значајност Hosmer-Lemeshow теста (калибрација). Униваријантна анализа указује да су статистички значајни предиктори:  $Na^+$ , APACHE II,  $Cl^-$ , албумин, SIG, SID app, SIDeff и AG.

Ипак од свих модела важно је напоменути да AG представља модел са лошом калибрацијом, односно са малом предиктивном моћи, иако постоји статистичка значајност. APACHE II има  $p$  вредност већу од 0,05 али је близу истог, па се и он може сматрати потенцијално сумњивим за предикцију исхода. С друге стране, SIG представља модел са добром калибрацијом.

Резултати ROC анализе (табела 29), указују да су статистички значајни предиктори: старост,  $Na^+$ , APACHE II,  $Cl^-$ , албумин, SIDeff, SIG и AG. Највећу површину испод криве има APACHE II, албумин, SID eff, AG, AGcont и SIG (графикони 34-38). Битно је да  $p$  вредност буде што даља од 0,5.

**Табела 28.** Резултати логистичке регресионе анализе (универзитетна анализа) и Hosmer-Lemeshow теста (калибрација).

Предиктор	р вредност	OR	95% Интервал поверења		H-L р вредност
			Доњи	Горњи	
Старост	0.009	1.028	1.007	1.050	0.343
Пол	0.189	1.560	0.804	3,029	
Hct	0.649	0.321	0.002	42,516	0.749
Le	0.952	0.998	0.947	1,053	0.511
MAP	0.843	0.999	0.990	1,009	0.355
Пулс	0.358	1.005	0.994	1,017	0.084
Респ.Фрек.	0.955	1.003	0.915	1,098	0.429
Na <sup>+</sup>	0.007	1.065	1.017	1,114	0.146
K <sup>+</sup>	0.221	1.297	0.855	1,967	0.574
FiO <sub>2</sub>	0.010	1.038	1.009	1,067	0.005
PaO <sub>2</sub>	0.797	0.989	0.908	1,077	0.061
Креатинин	0.009	1.007	1.002	1,013	0.209
GKS	0.121	0.932	0.853	1,019	0.060
APACHE II	<0.001	1.180	1.103	1,262	0.072
pH	0.259	0.152	0.006	3,994	0.201
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	0.515	0.981	0.925	1,040	0.018
SBE	0.177	0.962	0.909	1,018	0.004
Лактати	0.106	1.171	0.967	1,417	0.718
Cl <sup>-</sup>	0.043	1.060	1.002	1,122	0.330
Ca <sup>2+</sup>	0.562	0.769	0.316	1,870	0.219
PaCO <sub>2</sub>	0.312	0.910	0.759	1,092	0.185
Албумин	0.015	0.932	0.880	0,986	0.602
SID app	0.078	1.040	0.996	1,085	0.567
SID eff	0.061	0.956	0.911	1,002	0.249
SIG	0.001	1.071	1.027	1,116	0.245
AG	0.026	1.050	1.006	1,095	0.017
AGcorr	0.013	1.054	1.011	1.100	0.072

± SD (стандардна девијација); OR- Odds ratio; CI- confidence interval (интервал поверења); GKS-Glasgow кома скор; APACHE II- Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; Hct- хематокрит; Le-леукоцити; Na<sup>+</sup> -натријум; K<sup>+</sup>-калијум; PaO<sub>2</sub>-парцијални притисак кисеоника; HCO<sub>3</sub>-бикарбонати; SBE- стандардни базни ексцес; Cl<sup>-</sup>-хлориди; Ca<sup>2+</sup>-калцијум; PaCO<sub>2</sub>-парцијални притисак угљен-диоксида; SIDapp-очигледна снажна јонска разлика; SIDeff-ефективна снажна јонска разлика; SIG-снажни јонски гап; AG-анјонски гап; Agcorr-анјонски гап коригован за албумине.

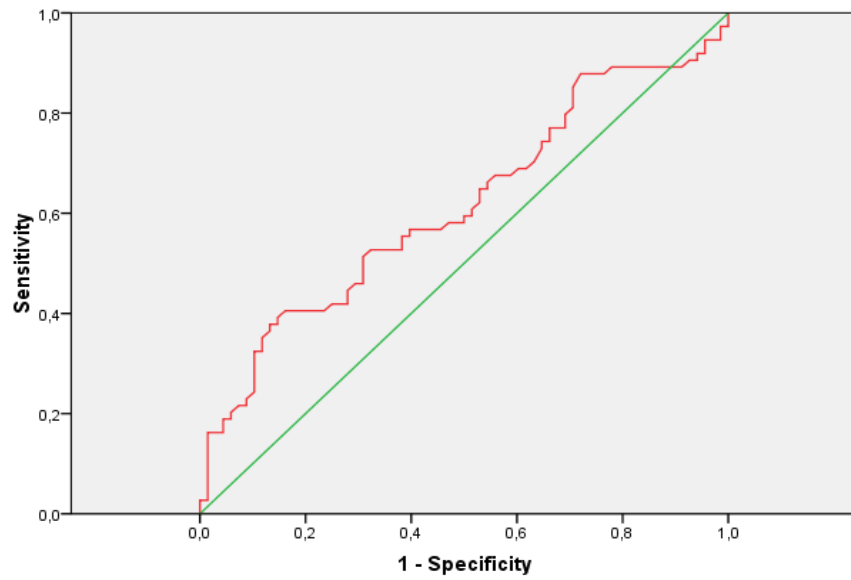
**Табела 29.** ROC анализа

Варијабле	Површина испод ROC криве	95% CI		p вредност	Cut-off	Sn / Sp (%)
		Доњи	Горњи			
APACHE II	0,756	0,677	0,834	<0,001	>14	79.7 / 60.3
pH	0,496	0,400	0,591	0,927	<=7.21	13.5 / 98.5
HCO <sub>3</sub>	0,483	0,387	0,578	0,724	<=15.6	14.9 / 97.1
SBE	0,421	0,326	0,517	0,106	<=-3.3	32.4 / 91.2
Лактати	0,580	0,485	0,674	0,102	>1.1	63.5 / 51.5
PaCO <sub>2</sub>	0,426	0,332	0,521	0,131	<=4.9	40.5 / 80.9
Албумин	0,370	0,279	0,462	0,008	<=24	54.1 / 72.1
SIDapp	0,555	0,460	0,650	0,261	>40.8	71.6 / 42.6
SIDeff	0,395	0,301	0,488	0,030	<=31.8	54.0 / 69.1

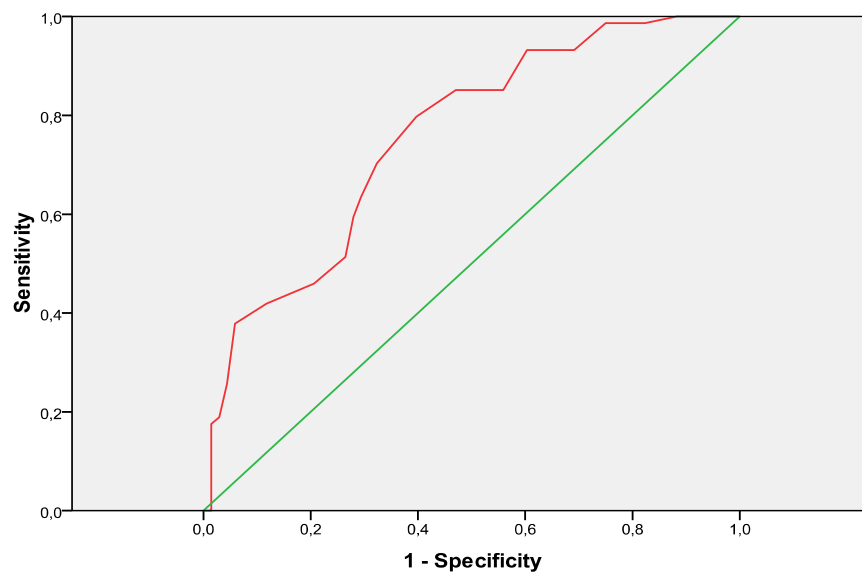
SIG	0,651	0,561	0,742	0,002	>10.6	56.7 / 73.5
AG	0,615	0,522	0,707	0,019	>21	37.8 / 86.8

CI- интервал поверења; Sn- сензитивност; Sp- специфичност.

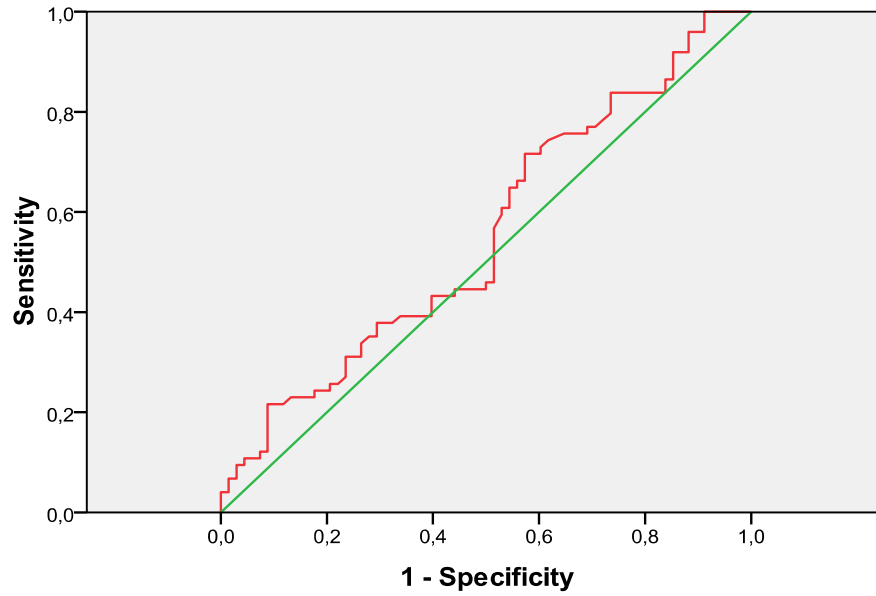
**Графикон 34.** Сензитивност и специфичност AG као предиктора предиктора смртног исхода (приказани у виду ROC криве, умрли-преживели).



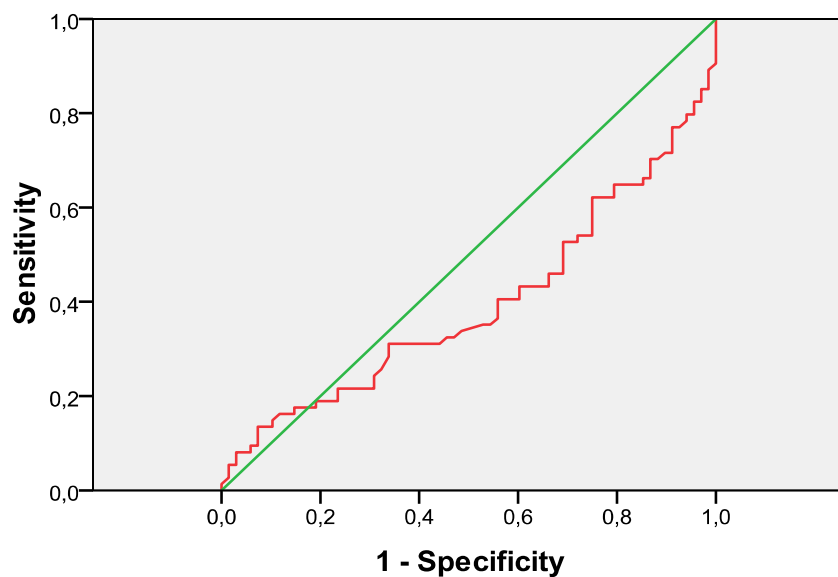
**Графикон 35.** Сензитивност и специфичност APACHE II сора као предиктора смртог исхода (приказани у виду ROC криве, умрли-преживели).



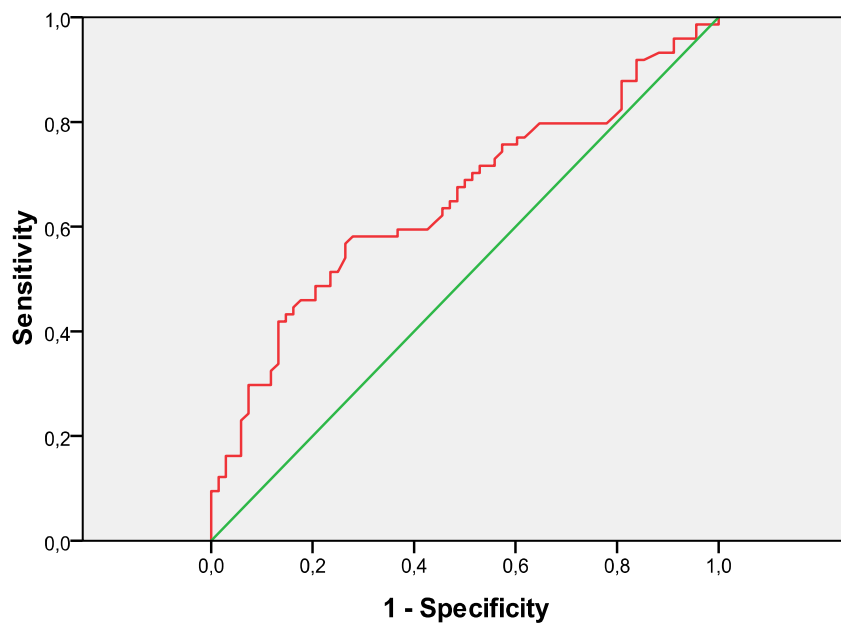
**Графикон 36.** Сензитивност и специфичност SIDapp-a као предиктора смртог исхода (приказани у виду ROC криве, умрли-преживели).



**Графикон 37.** Сензитивност и специфичност SIDeff-a као предиктора смртог исхода (приказане у виду ROC криве, умрли-преживели).



**Графикон 38.** Сензитивност и специфичност SIG-а као предиктора смртног исхода (приказане у виду ROC криве, умрли-преживели).





Сада креирамо логистичке моделе (табела 30). Први модел представља логистички модел у који су унети предиктори који имају р вредност мању од 0,1. Модел је добро калибрисан (H-L  $p=0,626$ ). Из овог модела се види да је једини значајан предиктор АРАСНЕ II скор. Ипак сматрали смо да модел добијен ENTER методом није најадекватније решење јер постоји дипропорција између величине узорка и исхода од интереса и броја варијабли које су у овом моделу. Из тог разлога смо креирали још један модел где смо предикторе провукли кроз Forward метод.

**Табела 30.** Резултати логистичких модела добијени коришћењем Enter и Forward метода

Предиктор	Р вредност	OR	95% CI		
			Доњи	Горњи	
Enter метод	Старост	.514	1.009	.983	1.036
	Na <sup>+</sup>	.100	1.102	.981	1.238
	АРАСНЕ II	.002	1.130	1.045	1.221
	Cl <sup>-</sup>	.829	.987	.878	1.110
	Албумин	.174	.950	.882	1.023
	SIDapp	.550	.503	.053	4.802
	SIDeff	.593	1.850	.194	17.658
	SIG	.525	2.080	.218	19.870
	AG	.298	1.077	.937	1.237
	AGcorr	.154	.865	.708	1.056
Forward метод	АРАСНЕ	<0.001	1.180	1.103	1.262
	АРАСНЕ II	.000	1.171	1.093	1.255
	SIG	.012	1.062	1.013	1.114

Из ове табеле видимо да у првом кораку АРАСНЕ II представља варијаблу која прва улази као статистички значајни предиктор са најмањом р вредношћу. Међутим, у овом случају резултат HL теста је  $p=0,072$  што указује да сам АРАСНЕ II у моделу није довољан

за предикцију исхода. Када се у кораку 2 дода SIG као следећи статистички значајан предиктор, резултат HL теста је  $p=0,274$ , што указује да је модел калибрисан и да има добру предиктивну моћ. Практично исход зависи од снажног јонског гапа и APACHE II скорa.

## 6. ДИСКУСИЈА

### 6.1. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТИВАНЕ ПОПУЛАЦИЈЕ

Под критично оболелим се подразумева хетерогена група болесника са израженом кардиоваскуларном и/или респираторном дисфункцијом која им угрожава живот и захтева примену интензивних мера потпоре виталних функција [6]. Физиолошки статус критично оболелих пацијената карактерише се рапидно развијајућим и учесталим животно угрожавајућим поремећајима, као и латентним алтерацијама у органским функцијама [68].

У нашем истраживању, најчешћи разлози за пријем у одељење интензивног лечења и механичку вентилацију су били критично оболели са хируршким обољењима (37,3%), неурохируршке етиологије (23,2%), те болесници са респираторном инсуфицијенцијом (11,9%). Хемодинамска стабилност процењивана је на основу вредности виталних параметара (ТА, средњи артеријски притисак, срчана фреквенца итд). Између група није било статистички значајне разлике по параметрима на основу којих је се пратио њихов хемодинамски статус. Такође, није било статистички значајне разлике између група преживелих и умрлих по просечним вредностима хематокрита, леукоцита и креатинина.

Тежина клиничке слике и процена морталитета вршена је на основу АРАСНЕ II скорa. Постојала је статистички значајна разлика између група у односу на вредност АРАСНЕ II скорa (просечна вредност 13,28 у групи преживелих у односу на 18,93 у групи умрлих). Приближне резултате овог скорa ризика добили су и други аутори на популацијама критично оболелих пацијената [4,6,52,69]. Калибрацијом је утврђено да је АРАСНЕ II скор у нашем истраживању показао добру корелацију са исходом лечења.

Просечна вредност инспираторне фракције кисеоника на вентилаторима у целокупном узорку била је 42,2%. У групи преживелих просечна вредност  $FiO_2$  била је 39,19%, док је у групи умрлих болесника била 44,97%. Повећани захтев за кисеоником у групи умрлих критично оболелих пацијената објашњавамо већим степеном хипоксије узроковане актуелним поремећајима у склопу критичне болести. Дакле биле су потребне веће инспираторне концентрације кисеоника како би се одржавала сатурација хемоглобина кисеоником и  $PaO_2$  на задовољавајућем нивоу. И поред већих вредности инспираторне фракције кисеоника коју су захтевали пацијенти из групе умрлих критично оболелих болесника, није постојала статистички значајна разлика између група у односу на парцијални притисак кисеоника.

Анализом електролита коришћених за израчунавање традиционалних и модерних ацидо-базних варијабли, установили смо да постоји статистички значајна разлика између група по просечним вредностима  $Na^+$  ( $p < 0,01$ ). Између група нисмо пронашли статистички значајну разлику по просечним вредностима  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  и  $Cl^-$  ( $p > 0,01$ ). Приближне резултате наведених варијабли пронашли су и Rocktaschel и Boniatti у својим студијама [41,56]

## 6.2. КОРИСНОСТ БАЗНОГ ДЕФИЦИТА У ПРОЦЕНИ ВРЕДНОСТИ СЕРУМСКИХ ЛАКТАТА

Овом студијом је испитана и корелација између два најчешће коришћена маркера ацидо-базних поремећаја: базног ексцеса (дефицита) и лактата. Метаболичка ацидоза као један од најчешћих ацидо-базних поремећаја обично указује на почетак ткивне хипоксије и органске хипоперфузије [4,35,70]. Серумски лактати се користе за детекцију присутне

тквивне хипоперфузије и као прогностички маркери у различитим групацијама пацијената [7,34,32,38,71]. Такође је утврђено да се на основу нивоа серумских лактата могу идентификовати болесници који су у стању шока пре него што постану хипотензивни, што је од критичног значаја за рано препознавање и третман оваквих болесника [72].

Хиперлактатемија може бити присутна са или без конкомитантне метаболичке ацидозе. Када се хиперлактатемија појави у условима добре тквивне перфузије као у случају администрације катехоламина, алкалозе или повећане метаболичке активности удружене са сепсом или опекотинама, пуферски механизми могу компензовати било који пад рН вредности. Међутим, када је пораст лактата удружен са лошом тквивном перфузијом, пуферски системи не могу да компензују пораст концентрације водоникових јона и развија се ацидоза. Код критично оболелих различити механизми могу узроковати хиперлактатемију резултирајући са оба типа претходно описаних поремећаја [73].

У нашој студији инциденца хиперлактатемије на пријему у јединицу интензивне неге била је 30,98%, међутим није било статистички значајне разлике за базни дефицит, бикарбонате и лактате између група преживелих и умрлих ( $p > 0,01$ ). Такође смо пронашли, да је озбиљна хиперлактатемија са вредностима серумских лактата преко 4 mmol/L била присутна код 11,7% преживелих и 14,9% умрлих болесника. Установљена је слаба корелација између базног дефицита и серумских лактата ( $r = 0,053$ ,  $p = 0,532$ ). ROC анализом установљено је да површина испод криве за базни дефицит да детектује хиперлактатемију износи 0,527, што указује да је базни дефицит веома слаб маркер за предикцију стварних вредности лактата.

На популацији пацијената који су примљени у одељење хируршке интензивне неге, Martin и сарадници су показали да је лактатна ацидоза била присутна код 41% пацијената. У њиховој студији, група умрлих пацијената је имала значајно веће вредности лактата и базног дефицита него група преживелих, што у нашој студији није био случај [36]. Ово се може објаснити етиологијом критичних болести која је у њиховој студији била искључиво хируршка, док је у нашем истраживању значајно шири дијапазон обољења која су код пацијената захтевала интензивну терапију и респираторну потпору. Та студија је показала и да постоји статистички значајна али слаба корелација између лактата и базног дефицита. Они су такође установили да повишене вредности базног дефицита немају предиктивну вредност уколико су вредности лактата у референтном опсегу. У тој студији је доказана и јака корелација између вредности артеријског базног дефицита и серумских бикарбоната ( $R^2=0.72$ ,  $P<001$ ), што је случај и у нашем истраживању. Анализирајући предиктивне могућности базног дефицита и лактата за морталитет, пронашли су да су лактати бољи маркери за предикцију морталитета. Такође су нагласили да су лактати специфични само за лактатну ацидозу и да сигнификантна метаболичка ацидоза може бити присутна упркос нормалним вредностима серумских лактата [36,75].

У студији коју су спровели Chawla и сар., у групи пацијената који су подвргнути општој анестезији због различитих хируршких процедура хиперлактатемија је примећена код 40% пацијената. ROC анализом су установили да је површина испод криве за базни дефицит да детектује хиперлактатемију 0,58. На основу тог истраживања закључили су да базни дефицит често може да завара лекаре по питању стварних вредности лактата [29]. Сличне резултате смо добили и у нашем истраживању ( $AUROC=0,527$ ), што указује на то да базни дефицит представља веома слаб алат за процену стварних вредности лактата. У

сличној студији, исти аутор је на мешовитој популацији критично оболелих болесника приметио на основу иницијалних лабораторијских претрага, да је хиперлактатемија била присутна код 16,7% болесника. Анјонски гап се показао као прилично лош тест у предикцији присуства хиперлактатемије са сензитивношћу од 63% и специфичноћу од 80%. Када су границу за серумске лактате померили на 4 mmol/L, сензитивност је се поправила на 88,9%, а специфичност 80,4%. Међутим, ове вредности нису задовољавајуће да би биле клинички поуздане [6].

Husain и сар., су спровели истраживање о предикцији морталитета помоћу лактата и базног дефицита на популацији од 137 критично оболела пацијента. У прва 24 h од пријема у јединицу интензивне неге, иницијалне вредности лактата су се сигнификантно разликовале између преживелих и умрлих пацијената (4,2 наспрам 2,8 mmol/L;  $p=0.002$ ). Након 24 h, поновним мерењем нивоа лактата, уочили су још већу дисперанцу (5,1 наспрам 2,2;  $p<0,01$ ). У том истраживању базни дефицит се није иницијално разликовао између група, али је након 24 h статистички значајна разлика уочена (6,6 наспрам 3,8;  $p=0,02$ ). Корелација између иницијалног базног дефицита и лактата је показала слабу повезаност у тој студији ( $r=0.32$ ,  $R^2=0.11$ ), што је слично резултату нашег истраживања. Тим истраживањем су дошли до закључка да је базни дефицит за разлику од серумских лактата, непоуздан маркер шока и ресусцитације шока. Ово објашњавају слично као и већина аутора тиме да вредности базног дефицита могу бити у стању шока измењене бројним факторима, као што су: анаеробни метаболизам и последична метаболичка ацидоза, ренална дисфункција, ресусцитација сланим растворима, гастринтестинални губитак бикарбоната и сл., [35]. Ови резултати подржавају резултате сличних истраживања

где је базни дефицит евалуиран као сурогат маркер за хиперлактатемију код критично оболелих [29,34,70].

Сличне резултате као у нашој студији, по питању инциденце хиперлактатемије на пријему у мешовиту интензивну негу добили су и Јунеја и сар., (30,47%). Они су у том истраживању испитивали узроке хиперлактатемије на пријему, инциденцу и утицај на исход лечења критично оболелих пацијената. Најчешћи узрок хиперлактатемије био је шок (53,3%), а затим су следиле респираторна и бубрежна инсуфицијенција (13,1% и 8%). Такође су на субпопулацији пацијената са хипотензијом утврдили да је морталитет значајно повећан уколико је хиперлактатемија била присутна, за разлику од пацијената који су били нормотензивни. AUROC за вредности серумских лактата као предиктора смртог исхода била је 0,803, што се значајно разликује од резултата нашег истраживања. Треба напоменути да је у том истраживању вентилаторна подршка била неопходна код 10,35% пацијената са нормалним вредностима лактата и код 47,84% пацијената са повишеним вредностима лактата, док су у нашој студији сви критично оболели били на механичкој вентилацији, што је и био један од критеријума за укључивање у студију [7].

Нашим истраживањем показали смо да је хиперлактатемија уобичајен налаз код критично оболелих пацијената на механичкој вентилацији. Циљ било које терапијске процедуре у јединицама интензивне неге је реституција глобалне ткивне хипоксије, за шта се као маркер може користити снижавање концентрације серумских лактата. У нашем истраживању приказали смо да базни дефицит није адекватан маркер у евалуацији стварних вредности серумских лактата.



## 6.2. УЛОГА ТРАДИЦИОНАЛНИХ ВАРИЈАБЛИ У ИНТЕРПРЕТАЦИЈИ АЦИДО-БАЗНОГ СТАТУСА И ПРЕДИКЦИЈИ МОРТАЛИТЕТА КРИТИЧНО ОБОЛЕЛИХ

Бројни су приступи у интерпретацији метаболичког статуса критично оболелих пацијената. Иако су најраспрострањеније у употреби, традиционалне ацидо-базне варијабле могу бити неадекватне у откривању комплексних ацидо-базних поремећаја. Приступ помоћу стандардног базног ексцеса не може да идентификује озбиљне ацидо-базне поремећаје, посебно код критично оболелих пацијената који су хипоалбуминемични. Fencil и сар., су у свом истраживању пронашли да је базни ексцес био неуспешан у идентификовању важних метаболичких ацидо-базних поремећаја. Наиме, од 20 пацијената са нормалним вредностима базног ексцеса, 19 пацијената је имало снижен SID. Ове ацидотичне абнормалности аутори објашњавају присуством повишеног нивоа неизмерених анјона, дилуцијом плазме и хиперхлоремијом [42]. Са друге стране, Noritomi и сар., су у свом истраживању код критично оболелих са сепсом и септичним шоком, приказали да су промене у SBE на пријему болесника у јединицу интензивне неге директно повезане са променама снажне јонске разлике и укупне концентрације слабих киселина [52].

AG метод може детектовати апроксимативно 1/3 латентних „гап ацидоза“ код болесника са нормалним вредностима бикарбоната [6,41,42,43,75]. Значајност ових варијабли у квантификавању степена ацидо-базних поремећаја је зависна од нормалног састава плазме. Када су присутне електролитне и протеинске абнормалности, које су

уобичајене код критично оболелих, једноставна интерпретација ацидо-базних поремећаја помоћу традиционалног приступа може бити погрешна [3,48,50].

У нашој популацији критично оболелих пацијената пронађена је статистички значајна разлика између група по просечним вредностима анјонског гапа. Критично оболели из групе преживелих имали су просечно ниже вредности анјонског гапа ( $14.35 \pm 6.86$ ;  $p < 0.05$ ) од групе умрлих ( $17.42 \pm 8.95$ ). Од 142 болесника укључених у истраживање повишене вредности AG које су указивале на ацидозу, запазили смо код 72 (50,7%) болесника. AG је указивао на алкалозу код 22 (15,5%) болесника, док је нормална вредност овог параметра примећена код 48 (33,8%) болесника. Такође смо униваријантном и ROC анализом утврдили да је анјонски гап један од статистички значајних предиктора. Међутим, иако је постојала статистичка значајност, конструисањем прогностичких модела утврдили смо да је AG модел са лошом калибрацијом.

Лошу дијагностичку моћ традиционалних и физичко-хемијских ацидо-базних варијабли у свом истраживању приказали су Boniatti и сар. Просечне вредности анјонског гапа нису се разликовале између група преживелих и умрлих болесника ( $16.1 \pm 5.3 / 16.6 \pm 5.6$ ;  $p = 0.619$ ). Такође, није било статистичке разлике између група у односу на просечне вредности pH ( $7.35 \pm 0.10 / 7.32 \pm 0.13$ ;  $p > 0.01$ ). Од 68 болесника који су имали нормалне вредности SBE, већина (86,8%) су имали снижене вредности SIDeff. Тим истраживањем је показано да традиционални, за разлику од физичко-хемијског приступа, није успео да идентификује додатне метаболичке поремећаје код 33,7% болесника [41].

У нашем истраживању, од 142 болесника укључених у студију, вредности pH испод референтног опсега које су указивале на ацидозу ( $< 7.35$ ) пронађене су код 58/142

болесника (40,1%). У групи преживелих, рН је идентификовао ацидозу код 27/68 болесника (39,7%), а у групи умрлих код 31/74 болесника (41,9%). Код 29/142 (20,4%) болесника пронађене су вредности рН које су указивале на алкалозу. У групи преживелих алкалоза је на основу истог параметра нотирана код 14/68 болесника (20,6%), док је у групи умрлих идентификована код 15/74 болесника (20,3%). Није пронађена статистички значајна разлика између група по просечним вредностима рН ( $p > 0,01$ ), што потврђује резултате студије коју су спровели Toledo и Park у мешовитој популацији критично оболелих пацијената. У тој студији није било статистички значајне разлике у односу на рН при пријему критично оболелих у интензивну негу, међутим, на дан отпуста преживели су имали сигнификантно веће вредности рН у односу на вредности које су забележене на пријему [4].

Базни ексцес је у литератури пријављен као мера искључиво метаболичке компоненте ацидо-базних поремећаја, док промене његових вредности не постоје у респираторним поремећајима ацидо-базног статуса [3,42,48]. Најчешће пријављени референтни опсег за стандардни базни ексцес је од -2 до +2 mmol/L [4,14,52,76], који смо и ми користили у нашој студији како би идентификовали болеснике са метаболичким поремећајима.

У нашој студији стандардни базни ексцес је указао на присуство метаболичке ацидозе ( $SBE < -2 \text{ mmol/L}$ ) код 48/142 (33,8%) критично оболела у целокупном узорку. Нормалне вредности стандардног базног ексцеса пронашли смо код 41 болесника (28,9%), док су позитивне вредности изнад 2 mmol/L уочене код 53/142 болесника (37,3%). Детаљном анализом по групама установили смо да је у групи преживелих негативан базни ексцес (дефицит) примећен је код 16/68 болесника (23,5%), а у групи умрлих код 32/74

болесника (43,2%). Између група преживелих и умрлих није пронађена статистички значајна разлика по просечним вредностима базног ексцеса. ROC анализом и Hosmer-Lemeshovim тестом смо пронашли да се рН и SBE нису показали као статистички значајни предиктори исхода лечења. На популацији од 433 критично оболела пацијента Moviat и сар., су пронашли да је рН био у референтном опсегу код 312 пацијената. На основу вредности базног ексцеса у тој студији пацијенти су сврстани у три групе: 137 пацијената (31,6%) је имало нормалне вредности базног ексцеса и PaCO<sub>2</sub>; 75 пацијената (17,3%) је имало метаболичку ацидозу (SBE < -2mmol/L); 74 (17,1%) пацијента су имала метаболичку алкалозу (SBE > 2mmol/L) [76].

Значајно ниже вредности рН и базног ексцеса, Kaplan и сар., пронашли су на популацији пацијената са великим васкуларним траумама. У том истраживању, просечна вредност рН у групи умрлих била је  $7,06 \pm 0,15$ , док су преживели имали значајно више вредности  $7,34 \pm 0,08$ . Такође, у тој студији су забележене и екстремно ниске просечне вредности стандардног базног ексцеса у групи умрлих од  $-17,9 \pm 5,1$ , наспрам преживелих код којих је просечна вредност овог маркера била  $-2,9 \pm 4,4$ . Тим истраживањем пронађена је статистички сигнификантна разлика између група преживелих и умрлих у односу на све параметре ацидо-базног статуса, како традиционалног тако и модерног приступа. Аутори ове резултате објашњавају тиме да је већина пацијената из тог истраживања била у стању хеморагичног шока услед неконтролисаних крварења због великих васкуларних траума. Последица тога је повећан ниво анаеробног метаболизма услед хипоперфузије и ткивне хипоскије, због чега се развијала хиперлактатемија са конкомитантном метаболичком ацидозом [55].

FitzSullivan и сар, су у свом раду истраживали прецизност серумских бикарбоната и осталих конвенционалних ацидо-базних маркера (pH, AG, лактати), у дијагнози сигнификантне метаболичке ацидозе ( $SBE \geq 5$ ). За разлику од наше студије, постојала је статистички значајна разлика између преживелих и умрлих по просечним вредностима бикарбоната ( $19,8 \pm 3,6 / 17,7 \pm 4,4$ ;  $p < 0,001$ ). У том истраживању приказано је да  $HCO_3^-$  измерени на пријему у интензивну негу поуздано и прецизно идентификују сигнификантну метаболичку ацидозу са површином испод криве од 0,91 ( $p < 0,001$ ). Сеурмуски бикарбонати су у том истраживању надмашили pH (AUROC=0,83), анјонски гап (AUROC=0,7) и лактате (AUROC=0,73) у идентификовању присуства сигнификантне метаболичке ацидозе. Коришћењем cut-off вредности за серумске  $HCO_3^-$  од 19 mmol/L, приказана је сензитивност од 96% и специфичност 88% за предикцију сигнификантне метаболичке ацидозе. Предиктивне способности  $HCO_3^-$  за хоспитални морталитет биле су сличне као и за SBE и AG [77].

Просечна вредност бикарбоната у нашој испитиваној популацији критично оболелих болесника била је  $22,34 \pm 5,67$ , у групи преживелих  $22,66 \pm 4,82$ , у групи умрлих  $22,04 \pm 6,38$ . Инциденца хипобикарбонатемије је била 52,8% (75/142) у целокупном узорку, 51,5% (35/68) у групи преживелих и 54,1% (40/74) у групи умрлих болесника. Није било статистички значајне разлике између група по просечним вредностима бикарбоната ( $t = -0,649$ ;  $p = 0,518$ ). Ни бикарбонати се нису показали као поуздани маркери у предикцији морталитета (AUROC=0,483,  $p = 0,724$ ).

Сличну инциденцу хипобикарбонатемије као у нашем истраживању, приказали су и Menesí и сар., у групи од 83 болесника након трансплантације бубрега. У том истраживању хипобикарбонатемија је забележена код 54% болесника. Субгрупа болесника са сниженим

серумским бикарбонатима имала је и просечно ниже вредности pH, PaCO<sub>2</sub>, SBE, SIDapp, SIDeff и просечно више концентрације хлорида и калијума. Елевирани кориговани анјонски гап (>16mEq/L) је у тој студији примећен код 32% болесника, што је нешто нижи проценат него у нашем истраживању. У групи пацијената код којих је ацидоза дијагностикована на основу присутне хиперхлоремije, елевирани AGcorr је ноћан код 40% болесника. Тим истраживањем су такође приказали да су SID и бикарбонати скоро еквивалентни у детекцији метаболичке ацидозе и да SIG прецизније идентификује неизмерене анјоне него анјонски гап [78].

Истовремено присуство снижених вредности pH и хипобикарбонатемије, које стандардном интерпретацијом ацидо-базних варијабли указује на метаболичку ацидозу забележили смо код 42/142 болесника (29,6%), у групи преживелих код 20/68 (29,45), а у групи умрлих код 22/74 болесника (29,7%). Истовремено присуство повишених вредности pH и HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, које стандардном интерпретацијом ацидо-базних варијабли указују на метаболичку алкалозу приметили смо код 20/142 болесника (14,1%), у групи преживелих код 9/68 (13,2%) и у групи умрлих код 11/74 болесника (14,9%).

Из овога се види да је базни ексцес у односу на pH и HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> идентификовао већи број метаболичких поремећаја у нашој популацији. Међутим, треба имати на уму да је се код неких болесника већ развио компензаторни одговор од стране бубрега задржавањем или отпуштањем бикарбоната, тако да и нисмо очекивали да ће апсолутне вредности ових маркера бити истовремено снижене или повишене код већине болесника. На основу тога можемо закључити да када се развију компензаторни механизми који регулишу ацидо-базне поремећаје, поготово код критично оболелих болесника код којих је углавном

присутно више од једног поремећаја, традиционални приступ остаје немоћан у њиховој прецизној идентификацији.

## УЛОГА ХИПОАЛБУМИНЕМИЈЕ У ИНТЕРПРЕТАЦИЈИ МЕТАБОЛИЧКОГ СТАТУСА КРИТИЧНО БОЛЕЛИХ БОЛЕСНИКА

Хипоалбуминемија је врло често присутна код критично оболелих пацијената. Она може збунити лекаре при уобичајеној интерпретацији ацидо-базних података захваљујући доприносу албумина ацидо-базном еквилибријуму плазме. Хипоалбуминемија је често присутна чак и међу болесницима који се отпуштају из интензивне неге, када је њихова критична болест вероватно решена али пре комплетног опоравка [1,42]. Кориговањем анјонског гапа за абнормалне концентрације албумина, повећава се његова корисност. Приступом помоћу базног ексцеса не прави се разлика између дефицит/ексцес слабих и јаких неволатилних киселина. Због тога алкалинизирајући ефект хипоалбуминемије (што је једнако дефициту слабих неволатилних киселина) може сакрити вишак неизмерених анјона [27,42,50].

Кориговањем анјонског гапа за вредности албумина установили смо да је просечна вредност ове израчунате варијабле у целокупном узорку била  $20,03 \pm 8,38$  g/L. Анализом по групама пронађено је да је група умрлих болесника имала просечно више вредности овог маркера метаболичког статуса у односу на групу преживелих критично оболелих

болесника ( $18,18 \pm 6,76$  g/L односно  $21,73 \pm 9,37$ ;  $t=2,601$ ;  $p=0,010$ ). Површина испод ROC криве за AGcorr износила је 0,625. За разлику од анјонског гапа који је калибрацијом приказан као модел са лошом предиктивном моћи, AGcorr се показао као бољи модел за предикцију исхода. Међутим, AGcorr је имао  $p$  вредност Н-Л теста већу од 0,05, али је близу истог, па смо и њега сматрали као потенцијално сумњивим за предикцију исхода.

У литератури постоје опречне информације о томе како тумачити анјонски гап када су присутне абнормалне концентрације албумина. Figge и сар., су анализирали 265 артеријских узорака од 152 пацијента који су примљени у јединицу интензивне неге, где је већина пацијената била хипоалбуминемична. Ефекат серумских албумина на негативна наелектрисања у плазми израчунаван је помоћу комплексног, компјутерски асистираниог модела. Тим истраживањем су установили да пад серумских албумина за сваки gr/dL доводи до пада анјонског гапа за 2,5 mEq/L [27]. Међутим, у студији од 432 критично оболела пацијента, Carvounis и Feinfeld пронашли да је код 75% пацијената била присутна хипоалбуминемија. Тим истраживањем установили су слабу корелацију између серумских албумина и анјонског гапа. Једино када су узорак поделили у две групе пацијената, са вредностима серумских бикарбоната изнад и испод 22 mmol/L, пронађена је веома умерена али статистички сигнификантна корелација између серумских албумина и анјонског гапа [79].

Као у претходно две наведене студије, и у нашем истраживању установљено је да је хипоалбуминемија уобичајен налаз код критично оболелих пацијената. Просечна вредност албумина у целокупном узорку била је 26,54 g/L, што је слично већини истраживања у којима су обухваћени пацијенти лечени у интензивној нези [1,6,41,56]. Хипоалбуминемија је била присутна код 76,5% преживелих и код 81% болесника у групи умрлих. У групи



преживелих просечна вредност албумина била је 27,88 g/L, док је у групи умрлих просечна вредност албумина била 25,31 g/L ( $t=-2,521$ ;  $p=0,013$ ). Није постојала статистички значајна корелација између албумина и анјонског гапа ( $r=-0,063$ ;  $p=0,453$ ). Такође смо испитали улогу албумина као предиктора преживљавања. Униваријантном анализом смо установили да албумини представљају статистички значајан предиктор исхода ( $p=0,015$ ). Резултати ROC анализе говоре у прилог статистичке значајности албумина као предиктора (AUROC=0,370;  $p=0,008$ ), међутим слично као и код анјонског гапа, креирањем прогностичких модела помоћу Hosmer-Lemeshow теста (Enter метод) је утврђено да они нису поуздани предиктори исхода ( $p=0,015$ ).

Feldman и сар., су испитивали повезаност између серумских албумина и анјонског гапа на више од 5000 узастопних пацијената, од којих је више од 1100 имало вредности серумских албумина испод нормалног опсега. У тој студији установљена је директна корелација између концентрације серумских албумина и анјонског гапа, што у нашем истраживању није доказано. За разлику од наше студије, у том истраживању нису били укључени само критично оболели пацијенти [80].

На популацији од 100 пацијената опште интензивне неге, Cusack и сар., су установили да су албуминске и електролитне абнормалности биле присутне код већине болесника. На пријему је 93% пацијената имало вредности албумина изван нормалног опсега ( $21,6\pm 7,7$  преживели;  $21,7\pm$  умрли;  $p=0,966$ ). У нашем истраживању није била присутна хипоалбуминемија тог степена, али је постојала статистичка значајност по вредности албумина између група. Такође су у том истраживању приказали да су абнормалне концентрације натријума као главног екстрацелуларног катјона биле присутне код 40% пацијената ( $138\pm 6,4$  преживели;  $139\pm 6,8$  умрли), док је 37 % пацијената имало

абнормалне вредности хлорида ( $102 \pm 6,9$  преживели;  $103 \pm 8,5$  умрли). Сличне вредности електролита смо добили и у нашем истраживању. Већина пацијената је у тој студији имала и абнормалне вредности анјонског гапа на пријему у интензивну негу (94/100), док је абнормалан анјонски гап коригован за вредности албумина био присутан код свих болесника. Слично томе, када су базни ексцес кориговали за вредности албумина, идентификован је већи број пацијената који имају сигнификантне ацидо-базне поремећаје у поређењу са стандардним базним ексцесом добијеним традиционалним методама [54].

У нашој студији, истраживали смо и корелацију између анјонског гапа коригованог за албумине и неизмерених анјона идентификованих помоћу снажног јонског гапа. Установљено је да постоји статистички значајна корелација између наведених параметара ( $r=0,877$ ;  $r^2=0,77$ ;  $p<0,0001$ ). Такође смо ROC анализом утврдили да површина испод криве за AGcorr да детектује елевиран SIG износи 0,851. Нешто снажнију повезаност између наведених варијабли него у нашем истраживању, установили су Zampieri и сар., на узорку од 84 критично оболела болесника. У том истраживању приказана је веома јака корелација између анјонског гапа који су кориговали за албумине, фосфате и лактате са снажним јонским гапом ( $r^2=0,94$ ). Када су испитивану популацију поделили у 2 групе (са високим и ниским базним ексцесом), у обе групе групе су пронашли веома снажну корелацију између AGcorr и SIG ( $r^2=0,94$  у групи са високим SBE и  $r^2=0,92$  у групи са ниским SBE). Тиме су показали да оваква корелација постоји, без обзира на присуство или одсуство метаболичке ацидозе. Међутим, од свих варијабли које су укључили у модел за предикцију морталитета, једино су SAPS3 (симплификовани акутни физиолошки скор) и концентрације серумских албумина, били повезани са хоспиталним морталитетом. SIG је приказан као модел са лошим предиктивним капацитетом за хоспитални морталитет [81].

Добру корелацију између анјонског гапа коригованог за албумине и SIG-а, пријавили су и други аутори у својим студијама [76,82].

## **АНАЛИЗА МЕТАБОЛИЧКОГ СТАТУСА И ПРЕДИКЦИЈА МОРТАЛИТЕТА НЕИЗМЕРЕНИМ АНЈОНИМА**

Дијагностичка евалуација базирана на  $\text{HCO}_3^-$ , AG и SBE се уобичајено користи за интерпретацију ацидо-базних поремећаја. У некомплицованим клиничким ситуацијама, ова традиционална евалуација може бити задовољавајућа, међутим, код критично оболелих пацијената могу се превидети комплексни ацидо-базни поремећаји [8,42]. Снажни јонски гап квантификује неизмерене анјоне у крви. Као предност у односу на традиционалне ацидо-базне варијабле наводи се то, да се SIG израчунава на основу значајно више конституената крви који су носиоци позитивног или негативног наелектрисања [48].

Због својих супериорних перформанси у дијагностици и квантификавању комплексних ацидо-базних поремећаја, физичко-хемијски приступ је добио огромно интересовање у литератури из области интензивне терапије [42,55,76,81,83]. Stewart-ов приступ узима у обзир многе од електрохемијских абнормалности који се виђају код критично оболелих у поређењу са конвенционалним Henderson-Hasselbalch-овим приступом. Значај тачне идентификације свих каузалних фактора који узрокују ацидо-базне поремећаје код болесника у јединицама интензивне неге је све више прихваћен [1,8,29,43,83].

У литератури су углавном пријављене ниже вредности неизмерених анјона (SIG) код група преживелих болесника, међутим, постоје бројне разлике у погледу дијапазона различитих обољења, демографских карактеристика, озбиљности болести између субјеката укључених у различите студије [5,55,61].

У нашем истраживању, просечне вредности SIDarr и SIDeff у групи преживелих биле су  $42,094 \pm 7,60$  и  $34,568 \pm 5,67$  mmol/L, док су у групи умрлих биле  $44,566$  и  $32,253$  mmol/L. Разлика између група за ове две варијабле је била на самом конвенционалном прагу значајности (SIDarr,  $p=0,073$ ; SIDeff,  $p=0,054$ ) тако да је клинички мала. Средња вредност за SIG у групи преживелих била је  $7,513$  док је у групи умрлих била  $12,352$ . Разлика је статистички сигнификантна ( $p<0,001$ ) и ова вредност у групи умрлих представља веома велики ниво неизмерених анјона који указује на оптерећење организма киселинама.

Dubin и сарадници су у свом истраживању на популацији болесника поливалентне интензивне неге поредили 3 различите методе у евалуацији метаболичких ацидо-базних поремећаја. APACHE II скор у тој кохорти је био  $13 \pm 7$ , што је нешто нижа вредност него у нашем истраживању, али то је очекивано обзиром да су сви болесници у нашем узорку захтевали механичку вентилацију. SIG је био елевиран код 71% пацијената. У нашем раду, елевиран SIG откривен је код 53/68 преживелих болесника (78%), 62/74 умрлих болесника (83%), односно код 115/142 критично оболела пацијента у целокупном узорку (81%). Овај нешто виши ниво неизмерених анјона у нашој кохорти објашњавамо тежином клиничке слике у нашој популацији, што је потврђено и вишим вредностима APACHE II скорa. Слично нашем истраживању и у њиховој студији је хипоалбуминемија заступљена код већине болесника (75%). Том студијом је установљено да је физичко-хемијси приступ

омогућио детекцију метаболичких ацидо-базних поремећаја код 14% болесника са нормалним вредностима бикарбоната и стандардног базног ексцеса. Међутим, тим истраживањем су показали да Stewart-ов приступ није идентификовао 27 пацијената (3%) са метаболичким алтерацијама (16 ацидоза и 11 алкалоза), а које су идентификоване помоћу  $\text{HCO}_3^-$ , SBE и анјонског гапа коригованог за албумине. Логистичком регресијом су идентификовали SIG, кориговани AG, SID, SBE и  $\text{HCO}_3^-$  као предикторе морталитета. Међутим, у тој студији површина испод ROC криве за предикцију 30-дневног морталитета је релативно мала, како код традиционалних, тако и код модерних ацидо-базних варијабли [82].

Најчешћи механизми који леже у позадини метаболичке ацидозе су: хиперхлоремија, хиперлактатемија и повећане вредности неизмерених анјона одређених помоћу снажног јонског гапа [4,8,52]. У једној студији је приказано да је хиперхлоремија за разлику од физичко хемијских варијабли била у значајној корелацији са морталитетом. У тој студији, постојала је статистички значајна разлика између група преживелих и умрлих по просечним вредностима снажног јонског гапа. Међутим, SIG је имао малу површину испод ROC криве и приказан је као варијабла без доприноса финалном моделу установљеним калибрацијом. Међутим, када су у прогностички модел додали албумине и хлориде, значајно су унапредили финални модел који је показао добру дискриминишућу моћ [85].

У нашем раду, хиперхлоремију смо забележили код 37/142 болесника (26%). Истовремено присуство хиперхлоремије и хиперлактатемије уочили смо код 11 (7,75%) болесника. Елевирани SIG и хиперхлоремија су истовремено запажени код 28/142 болесника (19,7%), док су елевирани SIG и хиперлактатемија уочени код 34/142 (24%)

критично оболела. Хиперлактатемија, хиперхлоремија и елевиран SIG истовремено су били присутни код 7/142 болесника (4,9%). Обзиром да није постојала статистички значајна разлика између група по просечним вредностима хлорида и да им је површина испод ROC за предикцију морталитета била мала, нисмо их узели као тест варијабле у креирању прогностичких модела.

Резултати наше студије подржавају закључке других студија да неизмерени анјони одређивани уз помоћ Stewart-Figge методологије идентификују већи број пацијената са ацидо-базним поремећајима, него конвенционални параметри (pH, AG, SBE) [4,41,53,61,78].

Од 41 болесника код којих смо приметили нормалне вредности стандардног базног ексцеса, елевиран SIG је био присутан код 31 болесника, док је снижен SIG забележен код 3 болесника. Дакле, SBE није идентификовао метаболичку ацидозу код 21,8% болесника, односно алкалозу код 2,1% болесника. Овај резултат указује да је SIG за разлику од SBE, идентификовао додатних 23,9% метаболичких алтерација. Такође, SIG приступом смо идентификовали неизмерене анјоне код 36 (25,3%) болесника који су имали нормалне вредности AG.

Резултати нашег истраживања потврђују резултате студије коју спровели Mallat и сар., у групи од 30 критично оболелих болесника са септичним шоком. Неизмерени анјони одређивани помоћу снажног јонског гапа били су повишени код 70% болесника. Хиперхлоремија је такође била присутна код 70% болесника. Међутим, аутори су узели 104 mmol/L за граничну вредност хлорида, на основу које су одређивали присуство хиперхлоремије (у нашем истраживању гранична вредност била је 108 mmol/L). У групи

болесника са „неацидотичним“ вредностима SBE (-2 до +2 mmol/L), елевирани SIG био је присутан код 23% болесника, што је слично резултату наше студије. AG у том истраживању није успео да идентификује метаболичку ацидозу код 64% болесника са нормалним анјонским гапом [86].

За разлику од нашег истраживања, у студији која је обухватала 50 критично оболелих пацијената са метаболичком ацидозом, Moviat *car.*, су показали да је елевирани SIG био присутан код чак 98% пацијената. Хиперлактатемија и хиперхлоремија је била присутна код 62% односно 80% популације. Међутим, треба напоменути су у тој студији болесници били укључени у истраживање ако су имали базни ексцес преко 5 mmol/L., што је вредност којом су аутори дефинисали метаболичку ацидозу. Просечна вредност очигледне снажне јонске разлике је била  $27,8 \pm 4,3$ , што је значајно ниже од референтног опсега пријављеног у литератури. У том истраживању приказана је снажна корелација између анјонског гапа коригованог за албумине и снажног јонског гапа ( $r^2=0,934$ ,  $p<0,001$ ), [8].

У студији од 288 болесника који су третирани терапијском хипотермијом након срчаног застоја, Funk и *car.*, су истраживали повезаност елевираних вредности снажног јонског гапа са преживљавањем. У том раду приказане су значајно ниже просечне вредности рН и у групи преживелих и у групи умрлих ( $7,237 \pm 0,144$ ;  $7,176 \pm 0,165$ ) него у нашој студији. Међутим, овако ниске вредности рН код болесника непосредно након реанимације су очекиване. Слично као и у нашем раду, између група није пронађена статистички значајна разлика по просечним вредностима SIDapp ( $37,9 \pm 3,5$  преживели;  $37,5 \pm 4,3$  умрли;  $p=0,36$ ). SIDeff и SIG су на пријему и 12 h након успостављања спонтане циркулације су били сигнификантно виши у групи са неповољним исходом ( $p<0,0001$ ).

Површина испод ROC криве за SIG 12 h након успостављања спонтане циркулације, за повољног или неповољног исхода била је 0,64 ( $p < 0,001$ ). Апсолутна разлика између SIG-а на пријему и 12 h након успостављања спонтане циркулације код болесника са повољним исходом није уочена ( $-0,9 \pm 3,8$ ), у поређењу са болесницима са неповољним исходом ( $-0,8 \pm 3,9$ ). У том истраживању установљено је да неизмерени анјони на пријему болесника непосредно после реанимације нису независни предиктори исхода, међутим 12 h након успостављања спонтане циркулације заједно са годинама старости, временом потребним за успостављање циркулације од момента срчаног застоја, хлоридима и SIDapp су идентификовани као независни предиктори исхода [87]. За разлику од ове студије, Makino и сар., иако су установили повишене вредности снажног јонског гапа, нису пронашли његову повезаност са исходом лечења [60].

У нашој студији, униваријантна анализа је указала да су статистички значајни предиктори:  $\text{Na}^+$ , APACHE II,  $\text{Cl}^-$ , албумин, SIG, SID app, SIDeff и AG. Такође је ROC анализом утврђено више потенцијалних предиктора морталитета (старост,  $\text{Na}^+$ , APACHE II,  $\text{Cl}^-$ , албумин, AG, AGcorr, SIDeff и SIG. Међутим, креирањем логистичких модела помоћу калибрације, установили смо да исход практично зависи од SIG-а и APACHE II скорa. Треба напоменути да смо се у нашој студији фокусирали искључиво на критично оболеле пацијенте који су захтевали механичку вентилацију, за разлику од већине сличних истраживања [1,5,7,54,56,75].

Велики број ацидоза код критично оболелих пацијената је изазван јатрогено инфузионим растворима богатим хлоридима и плазма експандерима који се понашају као слабе киселне [1,55,75].



Међутим, неизмерни анјони изгледа да представљају хетерогени скуп различитих анјона који још увек није добро карактерисан јер потичу од много могућих извора, па би се будућа истраживања требала прецизно фокусирати на њихово порекло. Опсег различитих дијагноза у нашој студији је врло хетероген тако да предлажемо да се наредне студије са овом проблематиком одреде за групе пацијената са тачно одређеним дијагнозама (хируршким, неурохируршким, неуролошким, интернистичким итд.).

Такође, предлажемо да се на основу серијских мерења током боравка у јединици интензивног лечења, прати тренд промена неизмерених анјона. У овој студији нисмо били у могућности да израчунамо неизмерене анјоне код критично оболелих пре него што је извршена надокнада течности. Предлажемо да се на основу врста течности (кристалоиди, плазма експандери и крвни продукти и сл) које су се користиле за надокнаду волумена, прецизно дефинишу групе критично оболелих болесника на механичкој вентилацији и испита њихов допринос неизмереним анјонима као и разлика у преживљавању у односу на течности коришћене за ресусцитацију. Такав приступ би евентуално могао дати одговор на порекло хиперхлоремije и осталих електролитних абнормалности које утичу на нивое неизмерених анјона.

## 7. ЗАКЉУЧАК

Хиперлактатемија је уобичајен налаз на субпопулацији критично оболелих болесника који захтевају механичку вентилацију. Стандардни базни ексцес није адекватан маркер стварних вредности серумских лактата, тако да се на основу овог параметра не може предвидети присуство лактатне ацидозе код критично оболелих болесника који захтевају механичку вентилацију. Уколико се сумња на хиперлактатемију неопходно је урадити серумске лактате њиховим директним мерењем, а не индиректном проценом на основу стандардног базног ексцеса.

Велики проценат болесника са нормалним вредностима стандардног базног ексцеса, рН, бикарбоната и анјонског гапа, имао је неке од метаболичких абнормалности које нису детектоване овим традиционалним ацидо-базним варијаблама. Због тога сматрамо да традиционални приступ није довољан у идентификацији окултних и комплексних ацидо-базних поремећаја. SIG ацидоза са нормалним SBE, може бити рани индикатор ткивне хипоперфузије и снабдевања кисеоником. Да би се успоставила правовремена дијагноза и предузеле адекватне терапијске мере, неопходно је израчунати неизмерене анјоне помоћу физичко-хемијског приступа (SIG). Такође, наведене варијабле се нису показале као поуздани предиктори исхода лечења критично оболелих болесника.

Анјонски гап коригован за вредности албумина је идентификовао већи број болесника са метаболичким алтерацијама него остале традиционалне ацидо-базне варијабле. Међутим, слично осталим традиционалним параметрима, није се показао као адекватан предиктор исхода лечења.

Снажни јонски гап је идентификовао највећи проценат метаболичких алтерација. Заједно са APACHE II скором, SIG је се показао као најбољи предиктор исхода лечења критично оболелих болесника на механичкој вентилацији.

Ова студија указује да одређивање неизмерених анјона помоћу квантитативног биофизичког метода има своје клиничке импликације не само у погледу прогнозе исхода лечења критично оболелих пацијената, већ и у могућем раном дијагностиковању комплексних ацидо-базних абнормалности, које се не могу открити само помоћу традиционалних ацидо-базних варијабли.

## 8. ЛІТЕРАТУРА

1. Gunnerson KJ, Srisawat N, Kellum JA: Is there a difference between strong ion gap in healthy volunteers and intensive care unit patients? *J Crit Care* 2010;25:520-4.
2. Astrup P, Jorgensen K, Andersen OS, Engel K: The acid-base metabolism. A new approach *Lancet* 1960;14:1035-9.
3. Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED (2002) Acid-base physiology: the “traditional” and the “modern” approaches. *Anaesthesia* 2002;57:348–356.
4. Maciel AT, Park M: Differences in acid-base behavior between intensive care unit survivors and nonsurvivors using both a physicochemical and a standard base excess approach: a prospective, observational study. *J Crit Care* 2009;24:477-83.
5. Balasubramanyan N, Havens PL, Hoffman GM: Unmeasured anions identified by the FencI-Stewart method predict mortality better than base excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1999;27:1577-81.
6. Chawla LS, Shih S, Davison D, Junker C, Seneff MG Anion gap, anion gap corrected for albumin, base deficit and unmeasured anions in critically ill patients: implications on the assessment of metabolic acidosis and the diagnosis of hyperlactatemia. *BMC Emerg Med* 2008;16:8-18.
7. Juneja D, Singh O, Dang R: Admission hyperlactatemia: causes, incidence, and impact on outcome of patients admitted in a general medical intensive care unit. *J Crit Care* 2011;26:31-20.
8. Moviat M, van Haren F, van der Hoeven H. Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit Care* 2003;7:41-5.
9. Gunnerson KJ. Clinical review: the meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit part I - epidemiology. *Crit Care* 2005;9:508-16.

10. Liu LL. Acid-base balance and blood gas analysis. In: Stoelting RK, Miller RD, eds. *Basics of anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 334-47.
11. Hasselbalch KA: Die Berechnung der Wasserstoffzahl des Blutes aus der freien und gebundenen Kohlensäure desselben, und die Sauerstoffbindung des Blutes als Funktion der Wasserstoffzahl. *Biochem Z* 1916;78:112–144.
12. Stewart PA: Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61:1444-61.
13. Kellum JA: Closing the gap on unmeasured anions. *Crit Care* 2003;7:219-20.
14. Kalezić N, Ugrinović Đ. Acidobazna ravnoteža i poremećaji. In: *Anestezija i intenzivno lečenje hirurških bolesnika*. Kragujevac: Medicinski fakultet Univerziteta; 2010. p. 155-183.
15. Giesecke M. Acid–Base Management. In: Butterworth, JF, Mackey, DC, Wasnick, JD, eds. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2013:1141-60.
16. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care* 2000;4:6-14.
17. Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 1. Classification and pathophysiology. *Anaesthesia* 2008;63:294-301.
18. Prough DS, Wolf SV, Funston JS, Svensen CH. Acid-base, fluids, and electrolytes. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan MK, Stock MC, eds. *Clinical Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2009. p. 290-325.
19. Jones BJ, Twomey PJ. The anion gap revisited. *Int J Clin Pract* 2009;63:1409-12.
20. Reddy P, Mooradian AD. Clinical utility of anion gap in deciphering acid-base disorders. *Int J Clin Pract* 2009;63:1516-25.
21. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1265-70.

22. Adrogué HJ, Gennari FJ, Galla JH, Madias NE. Assessing acid-base disorders. *Kidney Int* 2009;76:1239-47.
23. Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 2. Causes and treatment. *Anaesthesia* 2008;63:396-411.
24. Emmett M, Narins RG. Clinical use of the anion gap. *Medicine* 1977; 56: 38–54.
25. Qujeq D, Mohiti J. Decreased anion gap in polyclonal hypergamma-globulinemia. *Clin Biochem* 2002; 35: 73–5.
26. Moe OW, Fuster D. Clinical acid-base pathophysiology: disorders of plasma anion gap. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:559-74.
27. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V: Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998;26:1807–10.
28. Bruegger D, Bauer A, Rehm M, et al. Effect of hypertonic saline dextran on acid-base balance in patients undergoing surgery of abdominal aortic aneurysm. *Crit Care Med* 2005;33:556-63.
29. Chawla LS, Nader A, Nelson T, et al. Utilization of base deficit and reliability of base deficit as a surrogate for serum lactate in the peri-operative setting. *BMC Anesthesiol* 2010;10:16.
30. Neligan PJ, Deutschman CS. Perioperative acid-base balance. In: Miller RD ed. *Miller's Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p.1599–1617.
31. Narins RG, Emmett M. Simple and mixed acid-base disorders: a practical approach. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59:161-87.
32. Wiederseiner JM, Muser J, Lutz T, et al. Acute metabolic acidosis: characterization and diagnosis of the disorder and the plasma potassium response. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1589-96.
33. Sterns RH. Fluid, electrolyte, and acid-base disturbances. *J Am Soc Nephrol* 2003;2:1-33.

34. Aduen J, Bernstein WK, Miller J, et al. Relationship between blood lactate concentrations and ionized calcium, glucose, and acid-base status in critically ill and noncritically ill patients. *Crit Care Med* 1995;23:246–52.
35. Husain F, Martin M, Mullenix P, Steele S, Elliott D. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg* 2003;185:485-491.
36. Martin MJ, FitzSullivan E, Salim A, et al. Discordance between lactate and base deficit in the surgical intensive care unit: which one do you trust? *Am J Surg* 2006;191:625-30
37. Gutierrez G, Wulf ME. Lactic acidosis in sepsis: another commentary. *Crit Care Med* 2005;33:2420-2422.
38. Fuller BM, Dellinger RP. Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:267-72.
39. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37:1670–1677.
40. Ouellet JF, Roberts DJ, Tiruta C, et al. Admission base deficit and lactate levels in Canadian patients with blunt trauma: are they useful markers of mortality? *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:1532-5.
41. Boniatti MM, Cardoso PR, Castilho RK, et al. Acid-base disorders evaluation in critically ill patients: we can improve our diagnostic ability. *Intensive Care Med* 2009;35:1377-82.
42. Fencel V, Jabor A, Kazda A, et al. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2246–2251.
43. Fidkowski C, Helstrom J: Diagnosing metabolic acidosis in the critically ill: bridging the anion gap, Stewart, and base excess methods. *Can J Anaesth* 2009;56:247-56.
44. Khanna A, Kurtzman NA. Metabolic alkalosis. *Respir Care* 2001;46:354-65.

45. Stipić SS, Jukić M. Raspodjela tekućina i elektrolita u tijelu, acido-bazni status, održavanje homeostaze. In: Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Kogler VM, Perić M, eds. *Klinička anesteziologija*. 2th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. p. 290-311.
46. Guérin C, Nesme P, Leray V, et al. Quantitative analysis of acid-base disorders in patients with chronic respiratory failure in stable or unstable respiratory condition. *Respir Care* 2010;55:1453-63.
47. Seiffter JL. Acid-base disorders. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Cecil Medicine*. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 120.
48. Figge J, Rossing TH, Fencel V: The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 1991;117:453-67.
49. Alfaro V, Torras R, Ibanez J, Palacios L: A physical-chemical analysis of the acid-base response to chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;11:1229–35.
50. Fencel V, Leith DE. Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications in biology and medicine. *Respir Physiol* 1993;91:1-16.
51. Kellum JA, Kramer DJ, Pinsky MR. Strong ion gap: a methodology for exploring unexplained anions. *J Crit Care* 1995;10:51-5.
52. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA, et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med* 2009;37:2733-9.
53. Lopes AD, Maciel AT, Park M. Evolutive physicochemical characterization of diabetic ketoacidosis in adult patients admitted to the intensive care unit. *J Crit Care* 2011;26:303-10.



54. Cusack RJ, Rhodes A, Lochhead P, et al. The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* 2002;28:864-9.
55. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med* 2004;32(5):1120-4.
56. Rocktaeschel J, Morimatsu H, Uchino S, Bellomo R. Unmeasured anions in critically ill patients: can they predict mortality? *Crit Care Med* 2003;31:2131-6.
57. Greenbaum J, Nirmalan J. Acid–base balance: Stewart's physicochemical approach. *Current Anaesth* 2009;16:133-135.
58. Lloyd P, Freebairn R: Using Quantitative Acid-Base Analysis in the ICU. *Crit Care Resusc* 2006;8:19-30.
59. Matousek S, Handy J, Rees SE. Acid-base chemistry of plasma: consolidation of the traditional and modern approaches from a mathematical and clinical perspective. *J Clin Monit Comput* 2011;25:57-70.
60. Makino J, Uchino S, Morimatsu H, Bellomo R. A quantitative analysis of the acidosis of cardiac arrest: a prospective observational study. *Crit Care* 2005;9:357-62.
61. Antonini B, Piva S, Paltenghi M, et al. The early phase of critical illness is a progressive acidic state due to unmeasured anions. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:566-71.
62. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-29.

63. Kim YH, Yeo JH, Kang MJ, et al. Performance Assessment of the SOFA, APACHE II Scoring System, and SAPS II in Intensive Care Unit Organophosphate Poisoned Patients. *J Korean Med Sci* 2013;28:1822-6.
64. Ahuja A, Pal R. Prognostic scoring indicator in evaluation of clinical outcome in intestinal perforations. *J Clin Diagn Res* 2013;7:1953-5.
65. Thanapaisal C, Saksaen P. A comparison of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score and the Trauma-Injury Severity Score (TRISS) for outcome assessment in Srinagarind Intensive Care Unit trauma patients. *J Med Assoc Thai* 2012;11:25-33.
66. Duseja A, Choudhary NS, Gupta S, et al. APACHE II score is superior to SOFA, CTP and MELD in predicting the short-term mortality in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Dig Dis* 2013;14:484-90.
67. Vincent JL, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care* 2010;14:207.
68. Doorduyn J, van Hees HW, van der Hoeven JG, Heunks LM. Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:20-7.
69. Moviat M, Terpstra AM, van der Hoeven JG, Pickkers P. Impaired renal function is associated with greater urinary strong ion differences in critically ill patients with metabolic acidosis. *J Crit Care* 2012;27:255-60.
70. Park M, Taniguchi LU, Noritomi DT, Libório AB, et al. Clinical utility of standard base excess in the diagnosis and interpretation of metabolic acidosis in critically ill patients. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:241-9.

- .71. Agrawal A, Agrawal N, Das J, Varma A. Point of care serum lactate levels as a prognostic marker of outcome in complex pediatric cardiac surgery patients: Can we utilize it? *Indian J Crit Care Med* 2012;16:193-7.
72. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
73. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992;20:80-93.
74. Martin MJ, FitzSullivan E, Salim A, et al. Use of serum bicarbonate measurement in place of arterial base deficit in the surgical intensive care unit. *Arch Surg* 2005;140:745-51.
75. Ahmed SM, Maheshwari P, Agarwal S, et al. Evaluation of the efficacy of simplified FencI-Stewart equation in analyzing the changes in acid base status following resuscitation with two different fluids. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2013;3:206-10.
76. Moviat M, van den Boogaard M, Intven F, et al. Stewart analysis of apparently normal acid-base state in the critically ill. *J Crit Care* 2013;28:1048-54.
77. FitzSullivan E, Salim A, Demetriades D, et al. Serum bicarbonate may replace the arterial base deficit in the trauma intensive care unit. *Am J Surg* 2005;190:941-6.
78. Abdulraof Menesi F, Verzola D, Villaggio B, et al. Evaluation of metabolic acidosis in patients with a kidney graft: comparison of the bicarbonate-based and strong ion-based methods. *Transplant Proc* 2011;43:1055-62.
79. Carvounis C, Feinfeld D. A simple estimate of the effect of the serum albumin level on the anion gap. *Am J Nephrol* 2000;20:369-72.
80. Feldman M, Soni N, Dickson B. Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. *J Lab Clin Med* 2005;146:317-20.
81. Zampieri FG, Park M, Ranzani OT, et al. Anion gap corrected for albumin, phosphate and lactate is a good predictor of strong ion gap in critically ill patients: a nested cohort study. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013;25:205-11.

82. Dubin A, Menises MM, Masevicius FD, et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 2007;35:1264-70.
83. Ali Y, Abouelnaga S, Khalaf H, Kamel Y. Physical chemical approach versus traditional technique in analyzing blood gases and electrolytes during liver transplant surgery. *Transplant Proc* 2010;42:861-4.
85. Boniatti MM, Cardoso PR, Castilho RK, Vieira SR. Is hyperchloremia associated with mortality in critically ill patients? A prospective cohort study. *J Crit Care* 2011;26:175-9.
86. Mallat J, Michel D, Salaun P, et al. Defining metabolic acidosis in patients with septic shock using Stewart approach. *Am J Emerg Med* 2012;30:391-8.
87. Funk GC, Doberer D, Sterz F, et al. The strong ion gap and outcome after cardiac arrest in patients treated with therapeutic hypothermia: a retrospective study. *Intensive Care Med* 2009;35:232-9.

# ПРИЛОГ

## 8.1 КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

Редни број:

РБ

Идентификациони број:

ИБР

Тип документације: Монографска публикација

ТД

Тип записа: Текстуални штампани

ТЗ

Врста рада: Докторска дисертација

ВР

Аутор: Нововић Милош

АУ

Ментор/коментор: Проф. др Јасна Јевђић

МН

Наслов рада: Предикција морталитета „неизмереним анјонима“ код критично оболелих болесника.

НР

**Језик публикације: Српски**

**ЈП**

**Језик извода: Српски**

**ЈИ**

**Земља публикавања: Република Србија**

**ЗП**

**Уже географско подручје: Шумадија**

**УГП**

**Година: 2014**

**ГО**

**Издавач: Ауторски репринт**

**ИЗ**

**Место и адреса: 34000 Крагујевац, Светозара марковића 69.**

**МС**

**Физичи опис рада: 101 страна, 30 табела, 38 графикона**

**ФО**

**Научна област: Медицина**

**Научна дисциплина: Анестезиологија и интензивна медицина.**

**ДИ**

**Предметна одредница/ кључне речи: анјонски гап, снажна јонска разлика, снажни јонски гап, метаболичка ацидоза, критично оболели.**

**ПО**

**УДК**

**Чува се: Библиотека Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.**

**ЧУ**

**Важна напомена:**

**МН**

**Извод, ИД:** Увод/Циљ: Ацидо-базни поремећаји су уобичајени код критично оболелих пацијената. Физичко-хемијски приступ који је описао Stewart а модификовао Figge и сар., омогућава прецизан начин квантификовања метаболичке ацидозе и пружа увид у њене главне механизме, као и допринос неизмерених анјона метаболичкој ацидозе. Ова студија има за циљ да утврди: 1) да ли су конвенционалне ацидо-базне варијабле повезане са морталитетом критично оболелих пацијената у јединици интензивне неге; 2) да ли су SID/SIG бољи предиктори морталитета од конвенционалних ацидо-базних варијабли; 3) одредити све значајне предиктивне факторе ацидо-базне равнотеже за 28-дневни морталитет у Јединици интензивне неге. Методе: ретроспективна опсервациона аналитичка студија. Пацијенти: 142 одрасла пацијента на механичкој вентилацији, преживели (n=68) и умрли (n=74). Вредности SIDapp, SIDeff и SIG су израчунавани помоћу Stewart's-Figge квантитативног биофизичког метода. У овој студији коришћене су дескриптивне и аналитичке статистичке методе (Т тест, Mann-Whitney U тест, Хи-квадрат тест, бинарна логистичка регресија, ROC криве, калибрација).

Резултати: Униваријантна анализа указује да су статистички значајни предиктори: старост, Na, APACHE II, Cl, албумин, SIG, SIDapp, SIDeff и AG. AG представља модел са лошом калибрацијом, односно модел са малом предиктивном моћи. APACHE II има р вредност већу од 0,05, али је близу истог па се и он може сматрати потенцијално сумњивим за предикцију исхода. SIDeff и SIG представљају моделе са добром калибрацијом. ROC анализа указује да APACHE II, Cl, албумин, SIDeff, SIG и AG имају највећу површину испод криве. Креирањем логистичких модела методом калибрације пронашли смо да исход зависи од SIG и APACHE II скорa. Закључак: Неизмерени анјони омогућавају предикцију морталитета критично оболелих пацијената на механичкој вентилацији, за разлику од традиционалних ацидо-базних варијабли које нису прецизни предиктори 28-дневног преживљавања.

**Датум прихватања теме од стране ННВ: 20.02.2014. год.**

**ДП**

**Датум одбране:**

**ДО**

**Чланови комисије: Проф. др Маја Шурбатовић-председник**

**КО**

**Проф. др Драган Миловановић-члан**

**Проф. др Владимир Јаковљевић-члан.**

## **8.2 KEY WORDS DOCUMENTATION**

### **UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICINE KRAGUJEVAC**

**Accession number: ANO**

**Identification number:  
INO**

**Documentation type: Monographic publication  
DT**

**Type of record: Textual material, printed  
TR**

**Contents code: PhD thesis  
CC**

**Author: Miloš Novović  
AU**

**Menthor/co-mentor: Prof. Jasna Jevdjić  
MN**

**Title: Prediction of mortality with unmeasured anions in critically ill patients**

**TI**

**Language of text: Serbian  
LT**

**Language of abstract: Serbian  
Country of publication: Republic of Serbia  
CP**

**Locality of publication: Šumadija  
LP**



**Publication year: 2014**

**PY**

**Publisher: Author reprint**

**PU**

**Publication place: 34000 Kragujevac, Svetozara Markovića 69**

**PP**

**Physical description: number of pages: 101; number of tables: 38; number of graphs: 30.**

**PD**

**Scientific field: Medicine**

**SF**

**Scientific discipline: Anesthesiology and intensive care medicine.**

**SD**

**Subject/key words: anion gap, strong ion difference, strong ion gap, metabolic acidosis, critically ill patients.**

**SKW**

**UDC**

**Holding data: Library of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac**

**Note:**

**N**

**Abstract, AB:** Background/Aim: Acid-base disorders are common within patients who are critically ill. Physico-chemical approach described by Stewart and modified by Figge et al. gives precise quantification method of metabolic acidosis and gives insight into its main mechanisms, as well as influence of unmeasured anion on metabolic acidosis. Objective of this study is to determine the following: 1) whether conventional acid-base variables are connected with survival rate of critically ill patients at Intensive care unit; 2) whether SID/SIG is better predictor of mortality rate comparing to conventional acid-base variables; 3) determine all significant predictable parameters for 28-day mortality rate at Intensive care unit. Methods: retrospective observational analytic type of study. Patients: 142 adult \_requiring mechanical ventilation, survivors (n=68) and nonsurvivors (n=74). SIDapp, SIDeff and SIG values were calculated with Stewart- Figge's quantitative- biophysical method. Descriptive and analytical statistical methods

were used in the study (T test, Mann-Whitney U test, Hi-square test, binary logistic regression, ROC curves, calibration). Results: Univariate analysis shows that the following predictors are statistically significant: age, Na, APACHE II, Cl, albumin, SIG, SID app, SIDeff, and AG. AG represents a model with imprecise calibration, i.e. a model with little predictive power. APACHE II has p value more than 0.05 if it is near it, and therefore it can be considered potentially unreliable for outcome prediction. SIDeff and SIG represent models with well-defined calibration. ROC analysis results show that APACHE II, Cl, albumin, SIDeff, SIG i AG have the largest area bellow the curve. By creation of logistic models with calibration methods, we found that outcome depends on SIG and APACHE II score. Conclusion: Unmeasured anions provide prediction of mortality of critically ill patients on mechanical ventilation, unlike the traditional acid-base variables who are not accurate predictors of 28-day mortality rate.

**Accepted by the Scientific Board on: 20.02.2013.**

**ASB**

**Defended on:**

**DE**

**Thesis defended board:**

**PhD, Maja Šurbatović, Professor, Military Medical Academy**

**PhD, Dragan Milovanović, Professor, Faculty of medical sciences, University of Kragujevac**

**PhD, Vladimir Jakovljević, Professor, Faculty of medical sciences, University of Kragujevac  
(Degree/name/surname/title/faculty)**

**DB**



**ОБРАЗАЦ 1.**

**Изјава о ауторству**

Потписани-а Милош Нововић

број уписа 2008/05 СА

**Изјављујем**

да је докторска дисертација под насловом

Предикција mortalитета "неизмереним анјонима " код критично оболелих болесника

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

**Потпис аутора**

У Крагујевцу, \_\_\_\_\_

Милош Нововић

**ОБРАЗАЦ 2.**

**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада**

Име и презиме аутора Милош Нововић  
Број уписа 2008/05 СА  
Студијски програм Докторске академске студије  
Наслов рада Предикција морталитета "неизмереним анјонима" код критично оболелих болесника  
Ментор Проф. др Јасна Јевђић

Потписани Милош Нововић

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

**Потпис аутора**

У Крагујевцу, \_\_\_\_\_

Милош Нововић

**ОБРАЗАЦ 3.**

**Изјава о коришћењу**

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:  
Предикција морталитета "неизмереним анјонима" код критично оболелих болесника

\_\_\_\_\_

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.).

**Потпис аутора**

У Крагујевцу, \_\_\_\_\_

*Н.В.В. Ђукић*