

# Uloga alveolarno-arterijskog gradijenta u dijagnostici plućne embolije

---

**Maslač, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:348100>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Maslač**

**ULOGA ALVEOLARNO-ARTERIJSKOG GRADIJENTA U DIJAGNOSTICI  
PLUĆNE EMBOLIJE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:  
2023./2024.**

**Mentor:  
Dr. sc. Ivan Škopljanac, dr. med.**

**Split, srpanj 2024.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1 Definicija i epidemiologija plućne embolije .....	2
1.2 Patofiziologija plućne embolije.....	3
1.3 Dijagnoza plućne embolije.....	3
1.4 Fiziologija pluća .....	7
1.5 Definicija i izračunavanje alveolarno-arterijskog gradijenta .....	8
1.6 A-a gradijent u sužavanju diferencijalne dijagnoze hipoksemije.....	10
1.7 Korištenje A-a gradijenta u kliničkoj praksi .....	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	14
3. MATERIJALI I METODE .....	16
3.1 Ispitanici .....	17
3.2 Metode.....	17
3.3 Statistička obrada podataka .....	18
4. REZULTATI.....	19
4.1 Početne vrijednosti parametara u ispitanika .....	20
4.2 Usporedba A-a gradijenta u ispitanika s potvrđenom i nepotvrđenom PE .....	22
5. RASPRAVA .....	25
6. ZAKLJUČAK .....	29
7. LITERATURA .....	31
8. SAŽETAK .....	36
9. SUMMARY .....	38

## **ZAHVALA**

*Hvala mentoru dr. sc. Ivanu Škopljancu, dr. med. Na ukazanom povjerenju, savjetima i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Najveće hvala mojim roditeljima, koji su mi omogućili da mogu studirati bezbrižno i sve što sam trebala raditi 6 godina je učiti, hvala vam na beskrajnoj potpori.*

*Hvala svim mojim prijateljima, koji su trpili 6 godina izlika za ne izlažanje vani jer moram učiti.*

## **POPIS OZNAKA I KRATICA**

COVID-19 - (engl. *Coronavirus disease 2019*) koronavirusna bolest 2019

VTE – (engl. *Venous thromboembolism*) venska tromboembolija

DVT – (engl. *Deep vein thrombosis*) duboka venska tromboza

PE – (engl. *Pulmonary embolism*) plućna embolija

CT - (engl. *Computed Tomography*) kompjuterizirana tomografija

PAO<sub>2</sub> – (engl. *Partial pressure of oxygen in the alveoli*) parcijalni tlak kisika u alveolama

PaO<sub>2</sub> – (engl. *Partial pressure of oxygen in the blood*) parcijalni tlak kisika u krvi

FiO<sub>2</sub> – (engl. *The fraction of inspired oxygen*) udio udahnutog kisika

A-a – (engl. *Alveolar arterial*) alveolarno arterijski

PaCO<sub>2</sub> – (engl. *Partial pressure of carbon dioxide in the blood*) parcijalni tlak ugljičnog dioksida u krvi

PH<sub>20</sub> – (engl. *Partial pressure of water*) parcijalni tlak vode

Patm – (engl. *Atmospheric pressure at sea level*) atmosferski tlak

RQ – (engl. *Respiratory quotient*) respiratorni kvocijent

PSI – (engl. *Pneumonia Severity Index*) index ozbiljnosti upale pluća

ECMO – (engl. *Extracorporeal membrane oxygenation*) izvantjelesna membranska oksigenacija

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

CRP – (engl. *C-reactive protein*) C- reaktivni protein

proBNP – (engl. *Pro-brain natriuretic peptide*) pro-brain natriuretčki peptid

PAOI – (engl. *the pulmonary artery obstruction index*) opstrukcijski indeks plućne arterije

## **1. UVOD**

## 1.1 Definicija i epidemiologija plućne embolije

Venska tromboembolija (VTE), koja uključuje duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE), predstavlja treću najčešću kardiovaskularnu bolest, s godišnjom incidencijom od 100-200 slučajeva na 100 tisuća stanovnika (1). Najteža klinička slika venske tromboembolije je upravo akutna PE. Budući da je ona u većini slučajeva posljedica embolusa iz dubokih vena, većina postojećih informacija o epidemiologiji, rizičnim čimbenicima i prirodnom tijeku bolesti potječu iz studija koje su ispitivale VTE u cjelini (2). Akutna plućna embolija (PE) predstavlja iznenadnu opstrukciju dijela plućne arterijske vaskulature, koja je obično uzrokovana embolizacijom tromba iz dubokih venskih sustava unutar zdjelice i donjih udova. Također može biti uzrokovana zrakom, amnionskom tekućinom ili masnom kapljicom (3). Incidencija u Europi je oko 50 slučajeva/100.000 stanovnika prema podacima Europskog kardiološkog društva (4). Teško je odrediti epidemiologiju same plućne embolije s obzirom da može biti asimptomatska ili kao slučajan nalaz; (5) u nekim slučajevima iznenadna smrt može biti prva prezentacija embolije (6).

Općenito, PE jedna je od glavnih uzroka smrtnosti, morbiditeta i hospitalizacije u Europi. U Europskoj uniji više od 317 000 smrtnih slučajeva bilo je povezano s VTE (s ukupnim brojem stanovnika od 454,4 milijuna) u 2004 (5). Od ovih smrtnih slučajeva, 34 % njih se prezentiralo s iznenadnom smrtonosnom plućnom embolijom, a 59 % smrtnih slučajeva kao posljedica nedijagnosticirane plućne embolije tijekom života; samo 7 % od svih umrlih bili su pacijenti kojima je ispravno dijagnosticirana PE prije smrti. Budući da su pacijenti stariji od 40 godina pod povećanim rizikom u usporedbi s mlađim pacijentima i rizik se otprilike udvostručuje sa svakim sljedećim desetljećem, očekuje se da će većem broju pacijenata biti dijagnosticirana plućna embolija (7). Smatra se da tromboembolija najčešće nastaje kao rezultat privremenih te reverzibilnih faktora rizika (kao što je operacija, trauma, imobilizacija, trudnoća, uporaba oralnih kontraceptiva ili hormonske nadomjesne terapije) unutar zadnjih 6 tjedana do 3 mjeseca prije dijagnoze (8). PE se također može pojaviti u nedostatku bilo kojeg poznatog čimbenika rizika. Prisutnost trajnih, za razliku od privremenih, čimbenika rizika može utjecati na odluku o trajanju antikoagulacijske terapije nakon prve epizode PE (2). Kod pedijatrijske populacije plućna embolija obično je povezana s DVT. Teška kronična stanja i postavljanje središnjih venskih katetera smatraju se potencijalnim okidačima plućne embolije (9).

## 1.2 Patofiziologija plućne embolije

Anatomska opstrukcija ogranka ili same plućne arterije, kao i suženje plućnih krvnih žila, uzrokuju povećanje otpora u plućnoj cirkulaciji i odgovarajuće smanjenje elastičnosti arterija (10). Opstrukcija protoka kroz glavne plućne arterije rezultira povećanim naknadnim opterećenjem desne klijetke, što može dovesti do njenog zatajenja te se upravo to stanje smatra primarnim uzrokom smrti kod teške plućne embolije (2). Naglo povećanje plućnog vaskularnog otpora rezultira dilatacijom desne klijetke, što mijenja kontraktilna svojstva miokarda desne klijetke putem Frank-Starlingovog mehanizma. Posljedično porastom tlaka i volumena klijetke dolazi do povećanja napetosti stijenke i rastezanja miocita. Neurohumoralna aktivacija dovodi do inotropne i kronotropne stimulacije, a vrijeme kontrakcije klijetke je produljeno (11). Opseg neposredne prilagodbe je ograničen, budući da desna klijetka s tankim stijenkama nije u stanju stvoriti srednji tlak u plućnoj arteriji iznad 40 mm Hg (2).

## 1.3 Dijagnoza plućne embolije

Obzirom da su simptomi i klinički znakovi plućne embolije nespecifični, dijagnoza plućne embolije se nekad propusti (12). Iznenadna pojava stenokardije i dispneje, često dovodi do razmatranja plućne embolije u diferencijalnoj dijagnozi među ostalim mogućim uzrocima. Uz prije nabrojene, mogu biti prisutni i kašalj uz hemoptizu, istodobni simptomi DVT-a te znakovi tahipneje, tahikardije i hipoksije. Međutim, bol u prsima i dispneja česti su simptomi s kojima se pacijenti dolaze na hitni prijem, a velika većina tih pacijenata neće imati plućnu emboliju (13). Arterijska hipotenzija i cirkulacijski urušaj rijetke su, ali iznimno bitne kliničke prezentacije, budući da ukazuju na masivnu PE i/ili ozbiljno smanjenu hemodinamsku rezervu. U masivnoj PE, bol u prsima može imati karakter angine pectoris, vjerojatno odražavajući ishemiju desnog ventrikula i zahtijevajući diferencijalnu dijagnozu s akutnim koronarnim sindromom ili disekcijom aorte (2). Rijetka prezentacija PE-a je sinkopa koja se može pojaviti bez obzira na prisutnost hemodinamske nestabilnosti (14).

Kao pomoći pri dijagnozi plućne embolije koriste se Wells kriteriji prikazani u Tablici 1. Test je jednostavan i temelji se na lako dostupnim informacijama, međutim, subjektivna stavka "alternativna dijagnoza manje vjerojatna od PE" može smanjiti dosljednost primjene Wellsovih kriterija među liječnicima (15).



**Tablica 1.** Wells kriteriji

	<b>WELLSOVI KRITERIJI</b>	<b>POJEDNOSTAVLJENI WELLSOVI KRITERIJI</b>
Aktivni karcinom	1	1
Hemoptiza	1	1
Prethodna preboljela DVT i/ili PE	1.5	1
Tahikardija >100/min	1.5	1
Kirurški zahvat unutar 4 tjedna	1.5	1
Klinički znakovi DVT-a	3	1
Alternativne dijagnoze manje vjerojatne od PE	3	1

Preuzeto i prilagođeno prema: Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M i sur. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83:416-20 (16).

Prilikom zbrajanja bodova, ukoliko se dobije rezultat manji od 2 tada se govori o niskoj vjerojatnosti, ako je Wells između 2 i 6, tada se radi o srednjoj vjerojatnosti, a ako je veći od 6, tada je riječ o visokoj vjerojatnosti plućne embolije. Postoji i jednostavnija podjela na „nije vjerojatna“ kada Wells ispadne manji ili jednak 4 i „vjerojatna dijagnoza PE“, ako je Wells veći od 4 (16).

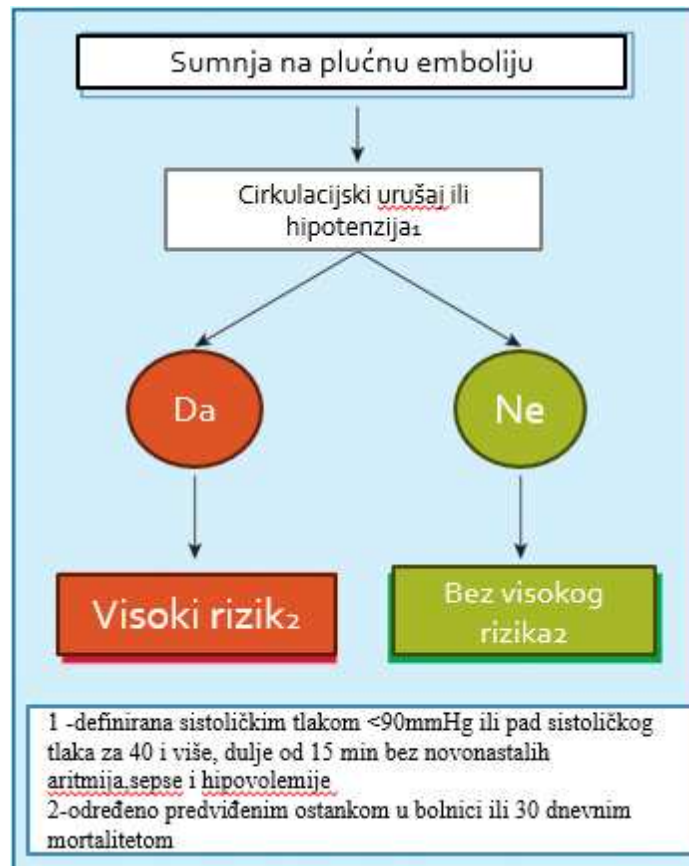
Osim Wells kriterija, upotrebljava se i pojednostavljena Ženevska bodovna ljestvica, prikazana u Tablici 2, koja sadrži samo kliničke kriterije. Svaka stavka nosi jedan bod, osim tahikardije jednake ili veće od 95 koja nosi 2. Ukupni rezultat veći od 2 sugerira da se vjerojatno radi o plućnoj emboliji (17).

**Tablica 2.** Ženevska bodovna ljestvica

<b>KLINIČKI ZNAKOVI</b>	<b>BODOVI</b>
Dob>65g	1
Prethodno preboljena DVT i/ili PE	1
Kirurški zahvat unutar 4 tjedna	1
Aktivni karcinom	1
Jednostrana bol u donjim udovima	1
Hemoptiza	1
Bol na duboku palpaciju donjih udova ili jednostrani edem	1
Tahikardija 75-94	1
>=95	2

Preuzeto i prilagođeno prema: Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H i sur. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144:165-71 (17).

Inicijalna stratifikacija rizika plućne embolije (Slika 1) temelji se na kliničkom statusu pacijenta u trenutku prezentacije, s visokorizičnom PE koja se sumnja ili potvrđuje u prisutnosti cirkulacijskog urušaja ili perzistentne arterijske hipotenzije, a u slučaju njihove odsutnosti smatra se niskorizičnom (2).



**Slika 1.** Stratifikacija plućne embolije

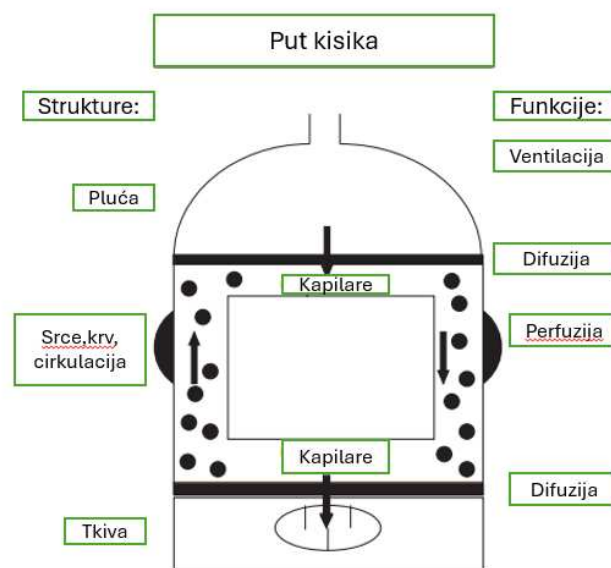
Preuzeto i prilagođeno prema : Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N i sur. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2015;36:2642 (2).

Uz kliničke kriterije te predisponirajuće rizične faktore kao dodatno dijagnostičko sredstvo koristimo i laboratorijsku vrijednost D-dimera s visokom negativnom prediktivnom vrijednošću. Pozitivna je vrijednost D-dimera veća od 500 ng/ml. Danas se koriste vrijednosti D-dimera prilagođene dobi, prema formuli  $dob \times 10 \mu\text{g/L}$  za osobe starije od 50 godina, kako bi se smanjio broj lažno pozitivnih i izbjegao porast lažno negativnih rezultata (18). Zlatni standard u slikovnoj dijagnostici plućne embolije je kompjuterska tomografija (CT) angiografija plućne arterije. U studiji PIOPED II, CT angiografija plućne arterije je pokazala osjetljivost od 83% i specifičnost od 96% (19). Van Belle i sur. objavili su svoje rezultate u kojima je pokazano da su svi pacijenti koji su bili predstavljeni kao vjerojatna PE prema kliničkim kriterijima Wellsovih kriterija, ili oni s pozitivnim testom D-dimera, podvrgnuti CT

angiografiji plućne arterije. Bolesnici, koji nisu liječeni zbog negativnog CT-a, imali su nizak tromjesečni rizik od tromboembolije koji je iznosio je 1,1% (20). Sve rjeđe koristi se ventilacijsko perfuzijska scintigrafija. Budući da je to postupak u kojem je zračenje minimalno može se primijeniti u trudnoći, u bolesnika koji su u završnom stadiju bubrežnog zatajenja, u pacijenata s anamnezom anafilaksije uzrokovane kontrastnim sredstvom, u pojedinaca s niskorizičnom PE koji imaju uredan rendgenski snimak srca i pluća, u mladih pacijenata, u bolesnika s oštećenjima bubrega nastalih uslijed stvaranja monoklonalnih protutijela u imunoproliferativnim poremećajima (21).

## 1.4 Fiziologija pluća

Plućna izmjena plinova opisuje se kao kontinuirani proces koji uključuje: ventilaciju, difuziju i perfuziju. Temeljni princip koji spaja ova tri odvojena fizikalna procesa kvantitativno je očuvanje mase, što to znači je da unutar pluća svaka molekula O<sub>2</sub> koja postoji se udahne, ali ne izdahne već difundira iz alveola u krv. Svaki dio puta transporta kisika može se ispitivati. Za vrijeme ventilacije proučavamo frekvenciju disanja, udio udahnutog kisika, prohodnost dišnih puteva. Tijekom difuzije iz pluća u krv bitna je alveolarno-kapilarna membrana čija se struktura mijenja ovisno o patologiji pluća. Sama perfuzija ovisi o stanju krvožilnog sustava, te na kraju difuzija kisika u tkiva ovisi o metaboličkim potrebama organizma i zasićenosti hemoglobina kisikom (22).



Slika 2. Shema transporta kisika

Preuzeto i prilagođeno prema: Wagner PD. The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. *European Respiratory Journal*. 2015;45:227-43 (22).

Može se izmjeriti koncentracija kisika u arterijskoj krvi, a koncentracija kiska u alveolama se izračunava. Upravo ta dva parametra koristimo za izračunavanje alveolarno-arterijskog gradijenta.

### 1.5 Definicija i izračunavanje alveolarno-arterijskog gradijenta

A-a gradijent kisika specifični je pokazatelj koji odražava difuzijski kapacitet plućne funkcije. A-a gradijent mjeri razliku između koncentracije kisika u alveolama i arterijskom sustavu (23). A-a gradijent se izračunava kao:

$$\text{A-a gradijent} = \text{PAO}_2 - \text{PaO}_2.$$

Gdje  $\text{PAO}_2$  koji predstavlja alveolarni tlak kisika, a  $\text{PaO}_2$  koji predstavlja arterijski tlak kisika (24).

$\text{PaO}_2$  može se odrediti plinskom analizom arterijske krvi. Za izračunavanje parcijalnog tlaka kisika u alveolama koristimo standardnu jednadžbu:

$$\text{PAO}_2 = (\text{Patm} - \text{PH}_2\text{O}) \text{FiO}_2 - \text{PaCO}_2/\text{RQ} \quad (25).$$

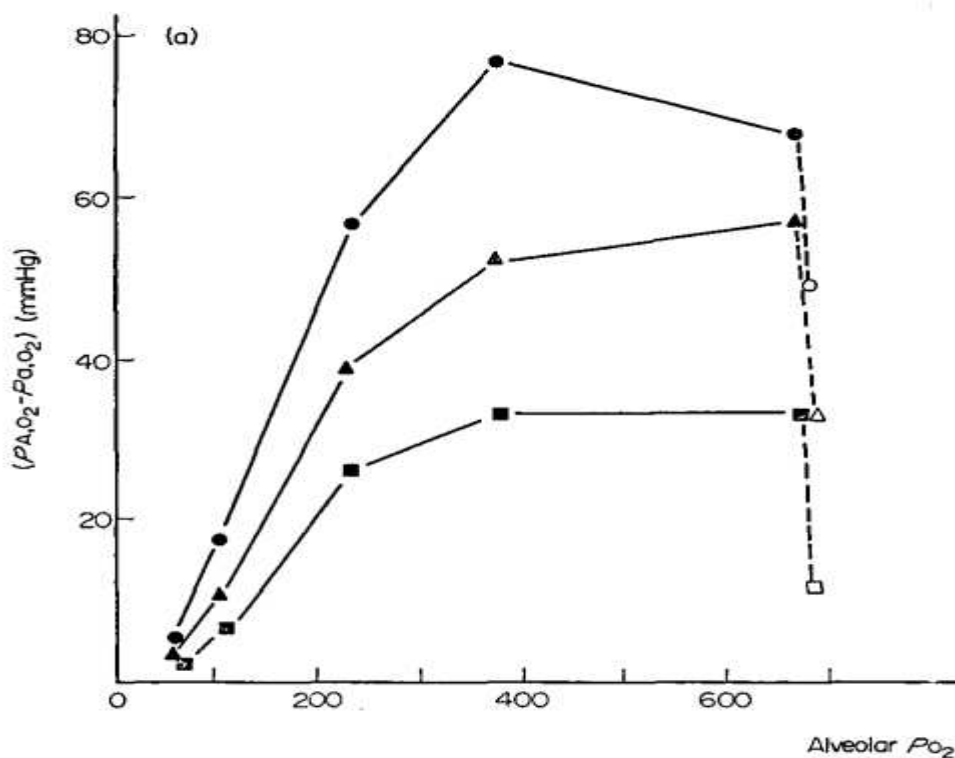
Atmosferski tlak, količina udahnutog kisika i razina ugljičnog dioksida predstavljaju glavne varijable jednadžbe. Svaka od komponenti ima bitno kliničko značenje i mogu biti korisni u objašnjenju različitih fizioloških i patofizioloških stanja (26).  $\text{Patm}$  predstavlja atmosferski tlak (na razini mora on je 760 mm Hg, 101,33 kPa),  $\text{PH}_2\text{O}$  je parcijalni tlak vode (približne vrijednosti 45 mm Hg, 5,99 kPa). Udio udahnutog kisika označen je s  $\text{FiO}_2$ , a parcijalni tlak ugljičnog dioksida s  $\text{PaCO}_2$  koji u normalnim fiziološkim uvjetima iznosi oko 40 do 45 mmHg, 5,33-5,99 kPa. RQ je respiratorni kvocijent. To je mjera koja varira ovisno o vrsti i načinu prehrane te metaboličkom stanju organizma. Različit je za ugljikohidrate, masti i proteine, a prosječna vrijednost za ljudsku prehranu iznosi oko 0,82. Neizravna kalorimetrija može pružiti točnija mjerenja RQ putem mjerenja  $\text{VO}_2$  (unos kisika) i  $\text{VCO}_2$  (proizvodnja ugljičnog dioksida). Respiratorni kvocijent se izračunava kao omjer proizvedene količine  $\text{CO}_2$

i potrošene količine kisika ( $RQ = \text{proizvedena količina CO}_2 / \text{potrošena količina kisika}$ ). Povećanje nadmorske visine smanjuje  $P_{atm}$ , što rezultira nižim parcijalnim tlakom kisika u atmosferi i nižim parcijalnim tlakom kisika u alveolama. Kako se penjemo, barometarski tlak opada, što može dovesti do hipoksemije i potaknuti mnoge fiziološke promjene (26, 27). Povećavajući za 10% udio udahnutog kisika povećavat će se i parcijalni tlak dostupnog kisika u alveolama za približno 60 do 70 mm Hg (28). Sukladno tome, svako povećanje ugljičnog dioksida rezultirat će smanjenjem  $PAO_2$ . U uvjetima sniženog kisika, normalan odgovor tijela je hiperventilacija i povećanje minutne ventilacije kako bi se izdahnulo više ugljičnog dioksida. Ovo smanjuje parcijalni tlak ugljičnog dioksida i do određene mjere povećava parcijalni tlak kisika. Na primjer, smanjenje  $PACO_2$  u alveolama za 10 mm Hg može povećati  $PAO_2$  za približno 10 do 12 mm Hg, što može biti korisno u akutnim i kroničnim bolestima (29).

Uzimajući sve vrijednosti u obzir alveolarni  $PAO_2$  na razini mora je:  $PaO_2 = (760 - 47) \cdot 0,21 - 40/0,8 = 99,7 \text{ mm Hg}, 13,29 \text{ kPa}$  (25). A-a gradijent ne bi postojao u idealnom sustavu, molekula kisika bi difundirala kroz kapilarnu membranu te bi se izjednačili tlakovi između alveola i arterijskog sustava, što bi rezultiralo A-a gradijentom jednakim nuli. Međutim, zbog razlike u apikalnoj naspram bazilarne perfuzije i ventilacije, postoji fiziološka neusklađenost  $V/Q$  u plućima. Dakle, postoji prirodni A-a gradijent koji varira s dobi pacijenta. Očekivani gradijent A-a može se procijeniti sljedećom jednadžbom:

$$\text{A-a gradijent} = (\text{dob} + 10) / 4 \text{ mmHg} \text{ (24).}$$

A-a gradijent se povećava s godinama i s udahnutom koncentracijom  $O_2$  do 60%. Iznad udjela od 60% udahnutog kisika, tijekom normalnog disanja, nije bilo značajne promjene u gradijentu. Udisanje 100% kisika, u dubokim udisajima smanjuje gradijent u svim dobnim skupinama, značajno u ispitanika od 50 godina i mlađih što se jasno vidi na Slici 3 (30).



**Slika 3.** A-a gradijent u odnosu na alveolarni tlak kisika ( $PAO_2$ ). (■, ●, ▲ predstavljaju normalno disanje, oblici bez ispune duboko disanje 100% kisika; ■ 20-30 godina; ▲ 40-50 godina; ● 60 godina i više )

Preuzeto i prilagođeno prema: Harris EA, Kenyon AM, Nisbet HD, Seelye ER, Whitlock RM. The normal alveolar-arterial oxygen-tension gradient in man. Clin Sci Mol Med. 1974;46:89-104 (30).

### 1.6 A-a gradijent u sužavanju diferencijalne dijagnoze hipoksemije

Klinička važnost A-a gradijenta se najviše pokazuje u pacijenata s hipoksemijom nepoznatog uzroka. Hipoksemija dovodi do smanjene zasićenosti hemoglobina kisikom te posljedično tkivnoj hipoksiji koja može dovesti do ishemije i nekroze. Upravo A-a gradijent pomaže identificirati gdje je došlo do poremećaja u izmjeni kisika. Stanje hipoventilacije može nastati iz različitih razloga; koji su depresija središnjeg živčanog sustava, neuromuskularne bolesti u koje se ubrajaju mišićne distrofije, oslabljena elastičnost prsnog koša, što je prisutno kod kifoskolioze, ili pacijenta s prijelomima kralježaka i mnoge druge. Pacijenti s oslabljenom ventilacijom imaju i smanjen  $PAO_2$  i  $PaO_2$ . A-a gradijent između njih će ostati unutar normalnih granica, iako će se parcijalni tlak kisika u alveolama i krvi sniziti (31). Alveolarno-arterijski gradijent kisika predstavlja korisnu procjenu abnormalnosti ventilacije/perfuzije (V/Q). Kod bolesnika koji su hospitalizirani zbog vanbolničko stečene pneumonije,  $\Delta A$ -a pokazuje dobru korelaciju s Indeksom težine pneumonije (PSI) i postiže usporedive rezultate u

predviđanju dvaju ključnih ishoda (32). Fizička barijera unutar alveola koja ograničava difuziju kisika u plućne kapilare nastaje u pacijenata s pneumonijom (33). Pacijenti koji boluju od pneumonije mogu uredno ventilirati, za razliku od bolesnika koji hipoventiliraju, što će rezultirati urednom oksigenacijom dišnih puteva (PAO<sub>2</sub>) sa slabom difuzijom kisika kroz alveolarno-kapilarnu jedinicu i time nižim razinama kisika u arterijskoj krvi (PaO<sub>2</sub>). Zbog toga će pacijenti s hipoksemijom uzrokovanom upalom pluća imati neprimjereno povišen A-a gradijent (30).

## **1.7 Korištenje A-a gradijenta u kliničkoj praksi**

### **1.7.1 Sepsa**

Za liječenje bolesnika sa sepsom alveolarno-arterijski gradijent se pokazao kao vrijedan parametar. Kada je A-a bio manji ili jednak 300 mmHg, nije pokazano da je imao ikakvu povezanost s prognozom pacijenta, ali stopa smrtnosti raste kada je A-a izmjeren veći od 300 mmHg. Siguran raspon A-a za pacijente sa sepsom u bolnici i JIL-u manji je od 300 mmHg (34).

### **1.7.2 Hepatopulmonalni sindrom**

Povišeni alveolarno-arterijski gradijent se koristi i u screeningu za hepatopulmonalni sindrom. Hepatopulmonalni sindrom je plućna vaskularna komplikacija bolesti jetre, a nepovoljno utječe na prognozu. Bolest je karakterizirana intrapulmonalnim vaskularnim dilatacijama te razvojem šantova, što dovodi do poremećene izmjene plinova. Složena interakcija između jetre, crijeva i pluća, koja pretežno utječe na endotelne stanice pluća, imunološke stanice i respiratorne epitelne stanice, odgovorna je za razvoj tipičnih plućnih promjena vidljivih kod HPS-a (35).

### **1.7.3 Pneumonija kod pacijenata s dermatomiozitom**

Povišen A-a gradijent pokazao se kao loš prognostički čimbenik u akutnoj/subakutnoj intersticijskoj pneumoniji kod pacijenata s dermatomiozitisom (36).



#### **1.7.4 COVID-19**

Kod upale pluća povezane s COVID-om 19 zabilježeno je da je A-a gradijent, koji je izračunat za pacijente s teškim COVID-om 19 po dolasku u odjel hitne pomoći, mogao predvidjeti rani prijem na intenzivnu njegu, ali ne i smrtnost (37). Druga studija pokazuje da A-a gradijent nije bio ni osjetljivi ni specifični prediktor smrtnosti kod pacijenata s COVID-19 na JIL-u (38).

#### **1.7.5 Ispitivanje disanja kod trudnica**

Kod trudnica korisno je izračunavanje gradijenta zbog velikih prilagodba dišnog sustava koje se događaju tijekom trudnoće, najviše u trećem tromjesečju. One uključuju povećanu ventilaciju i brzinu metabolizma, smanjeni funkcionalni rezidualni kapacitet i rezidualni volumen. Klinička važnost ovih promjena ukazuju na povećanu učestalost hrkanja tijekom trudnoće, što se vjerojatno prezentira češćim epizodama apneja/hipopneja tijekom spavanja. Time se oksigenacija trudnice snižava što će pridonijeti povećanom alveolarno-arterijskom gradijentu (39).

#### **1.7.6 Korištenje A-a gradijenta u pedijatrijskoj populaciji**

A-a gradijent osjetljiv je prediktor smrti u pedijatrijskoj populaciji. Nalaz A-a gradijenta većeg od 450 mm Hg(60kPa) tijekom 16 sati pokazao se kao korisno sredstvo za predviđanje ishoda u djece s respiracijskom insuficijencijom. Predviđa smrt s 86% osjetljivošću, 100% specifičnošću i p vrijednošću <0,01, te je bio povezana sa stopom smrtnosti od 100% (40). U novorođenčadi A-a gradijent postao je široko prihvaćen kao prediktor smrti kod teškog respiratornog zatajenja i stoga se opsežno koristi kao kriterij za izvantjelesnu membransku oksigenaciju (ECMO) (41).

Postoji stalni interes za mogućnost korištenja alveolarno-arterijskog gradijenta u predviđanju različitih kliničkih stanja. Plućna embolija, kao jedno od najtežih medicinskih stanja koja može dovesti i do iznenadne smrti, predstavlja zahtjevan izazov za dijagnosticiranje, te se pokušava i dalje pronaći nova dijagnostička sredstva koja će olakšati samu dijagnozu, a upravo jedan od tih parametara je alveolarno-arterijski gradijent. U literaturi se mogu naći oprečni rezultati u studijama s malim broj ispitanika. Stoga provodimo ovu studiju kako bi

ispitali ulogu A-a gradijenta kao jednostavnog parametra za izračunavanje u dijagnostici i predviđanju težine plućne embolije.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Primarni cilj istraživanja je ispitati ulogu alveolarno-arterijskog gradijenta, koji se može jednostavno izračunati uz pomoć acido-baznog statusa, u dijagnostici plućne embolije. Dodatni cilj istraživanja je utvrđivanje razlika u parametrima između ispitanika s plućnom embolijom i onih bez nje, pri čemu su analizirani parametri frekvencije srca, CRP-a (C-reaktivni protein), proBNP-a (Pro-brain natriuretic peptide), D-dimera, hs-troponina i parcijalnog tlaka kisika u krvi (PaO<sub>2</sub>).

Hipoteze:

1. A-a gradijent će biti povišen u ispitanika s plućnom embolijom.
2. A-a gradijent pokazat će se kao vrijedan parameter koji će olakšati dijagnozu plućne embolije.
3. Parametri frekvencija srca, CRP-a, proBNP-a, D-dimera i hs-troponina bit će značajno viši u ispitanika s PE, nego u onih bez nje.
4. PaO<sub>2</sub> će biti niži u pacijenata s PE, nego u onih bez nje.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1 Ispitanici**

Radi se o retrospektivnom istraživanju koje se provodilo na Klinici za plućne bolesti i Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC Split u periodu od siječnja 2019. do prosinca 2023. godine. U istraživanje su bili uključeni ispitanici kojima je urađena CT plućna angiografija sa sumnjom na plućnu emboliju. Pri pisanju rada korišteni su sljedeći parametri: dob i spol bolesnika, saturacija kisika, arterijski tlak kisika, arterijski tlak ugljikovog dioksida, nalaz CT plućne angiografije, vrijednost troponina, CRP i proBNP. Na osnovi anamnestičkih podataka, izvađeni su faktori rizika te je izračunat Wells score. Prava i osobni podaci ispitanika zaštićeni su u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03 - 106/12). Istraživanje je također usklađeno s odredbama Kodeksa medicinske etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.). Za provođenje istraživanja, zatraženo je i dobiveno odobrenje Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra u Splitu pod brojem 2181-147/01-06/LJ.Z.-24-02.

Kriteriji uključenja bili su:

- Bolesnici kojima je rađena CT plućna angiografija zbog sumnje na plućnu emboliju
- Bolesnici kojima je rađena plinska analiza arterijske krvi

Kriteriji isključenja bili su:

- Bolesnici sa supstratom na plućima, u smislu pneumonije, plućnih tumora, plućnog edema
- Bolesnici u čijim nalazima nije točno definirano postojanje plućne embolije, već je postavljeno “moguća je dijagnoza plućne embolije”

### **3.2 Metode**

U istraživanju je sudjelovalo 168 bolesnika u dobi od 17 do 91 godina. Bolesnici su pregledani na hitnom prijemu. Pregled je sadržavao detaljnu anamnezu s naglaskom na rizike za plućnu emboliju gdje je zabilježeno boluje li bolesnik od aktivnog karcinoma, postojanje hemoptize vezano za tadašnje stanje, je li prethodno preboljena plućna emboliju ili duboka venska tromboza, je li bilo kirurških zahvata unutar 4 tjedna. Svakom od bolesnika napravljen je i klinički status, u kojem je zabilježena frekvencija srca te postoje li klinički znakovi DVT-a. Vađena je krv za hematologiju, koagulaciju te biokemiju. Uzet im je uzorak arterijske krvi

za plinsku analizu koji je jednostavan, bezbolan i odmah se dobiju rezultati. Uređaj tvrtke Radiometer pod nazivom ABL90 FLEX koristi se za njegovo izračunavanje na hitnom prijemu. Bilježeni podatci od interesa su: saturacija arterijske krvi kisikom, arterijski tlak kisika, arterijski tlak ugljičnog dioksida. Kad se pacijent postavio pod radnu dijagnozu plućne embolije, poslan je CT plućnu angiografiju s kontrastom Optiray.

A-a gradijenti će biti izračunati pomoću standardne jednadžbe;  $A-a = PAO_2 - PaO_2$ . Normalni gradijent je definiran kao manji ili jednak izračunu zbroja dobi bolesnika i broja 10 te to sve skupa podijeljeno s 4. Skup za provjeru valjanosti sastoji od pacijenata koji su imali urednu CT angiografiju od 2019. do 2023. godine

### 3.3 Statistička obrada podataka

Svi statistički proračuni i analize provedeni su korištenjem softvera SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) verzija 26.0 i R verzija 4.0.5. Za procjenu razlika između skupina (pacijenti s i bez PE-a) korišten je Mann-Whitney U test, s obzirom na to da su podaci o omjeru A-a vrijednosti pokazali asimetričnu distribuciju. Mann-Whitney U test je neparametrijski test koji uspoređuje medijane dviju neovisnih skupina. Značajnost razlika između grupa ocijenjena je na razini značajnosti  $P < 0,05$ . Za analizu distribucije binarnih ishoda koji su u ovoj studiji; normalne i povišene vrijednosti A-a gradijenta između pacijenata s pozitivnim ili negativnim nalazom CT-a koristili smo hi-kvadrat test, koji procjenjuje postoji li statistički značajna razlika u učestalosti između dvije ili više kategorijskih varijabli. Za procjenu dijagnostičke točnosti omjera očekivane i promatrane A-a vrijednosti u predviđanju PE-a, korištena je analiza ROC krivulje (Receiver Operating Characteristic) te je izračunata je AUC (Area Under the Curve) vrijednost. ROC krivulja prikazuje omjer osjetljivosti (sensitivity) i 1-specifičnosti (1-specificity) kroz različite vrijednosti praga (cut-off), a AUC vrijednost služi kao sveukupna mjera dijagnostičke točnosti modela. Kako bi se odredio optimalni prag (cut-off) za omjer očekivane i promatrane A-a vrijednosti, korišten je Youdenov indeks (J), koji maksimizira kombinaciju osjetljivosti i specifičnosti.

## **4. REZULTATI**



#### 4.1 Početne vrijednosti parametara u ispitanika

U istraživanje je uključeno ukupno 168 bolesnika Kliničkog bolničkog centra Split koji su podvrgnuti postupku CT angiografije plućne arterije zbog sumnje na plućnu emboliju. Medijan dobi bio je 69, a 53% bolesnika bilo je ženskog spola. Sedam pacijenta je imalo upalu pluća, bez PE, ali upravo zbog same upale njihov je A-a gradijent bio povećan te su zbog toga isključeni iz same studije. Opće karakteristike ispitanika, uključujući njihove laboratorijske parametre i rezultate CT snimanja prikazane su u Tablici 3. Trideset tri ispitanika s potvrđenom PE je imalo uredan PaO<sub>2</sub> (35%), od njih je 6 (7%) imalo uredan A-a.

Tablica 3. Osnovne karakteristike ispitanika

Spol [n (%)]	
M	79 (47)
Ž	89 (53)
Dob ispitanika [Medijan (IQR)]	69 (17-92)
Aktivni karcinom [n (%)]	37 (22)
Prethodno preboljela DVT i/ili PE [n (%)]	34 (20)
Kirurški zahvat unutar 4 tjedna [n (%)]	13 (8)
Klinički znakovi DVT-a [n (%)]	20 (12)
Hemoptiza [n (%)]	12 (7)
PE negativna [n (%)]	74(44)
PE pozitivna [n (%)]	93 (56)
Lijevostrana PE [n (%)]	14 (15)
Desnostrana PE [n (%)]	31 (34)
Obostrana PE [n (%)]	47 (51)
Masivna PE [n (%)]	16 (17)
Lobarna PE [n (%)]	38 (41)
Segmentalna PE [n (%)]	31 (34)
Subsegmentalna PE [n (%)]	7 (8)

Podaci su prikazani kao: n (%), medijan (IQR) ili aritmetička sredina (+SD)

Kada se uspoređuju skupine ispitanika s potvrđenom i nepotvrđenom PE razine frekvencije srca, D-dimera, hs-Troponin, CRP i proBNP su značajno veće kod ispitanika s potvrđenom PE, dok su vrijednosti pO<sub>2</sub> bile manje kod ispitanika s potvrđenom PE (Mann-Whitney test, Tablica 4).

Tablica 4. Biokemijski i klinički parametri između skupina pozitivne i negativne plućne embolije

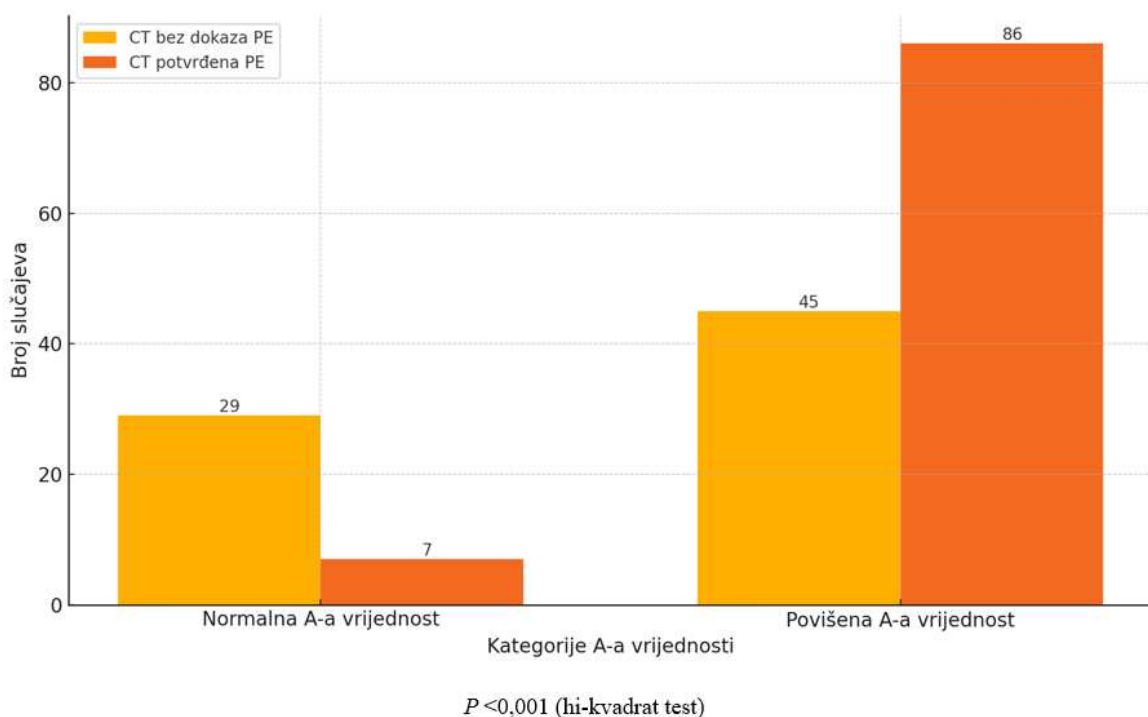
	Medijan (IQR)		Razlika (95% CI)	P*
	PE pozitivna (n=93)	PE negativna (n=74)		
Frekvencija srca	102 (84-119)	90 (74-111)	12 (1-17)	0,022
CRP (mg/L)	44,8 (14,2-105)	3,2 (1,11-13,9)	41,6 (21,9-46,6)	<b>&lt;0,001</b>
D-dimeri (µg/L)	7,21 (3,74-35,2)	1,27 (0,8-4,1)	6,0 (3,22-6,56)	<b>&lt;0,001</b>
hs-Troponin (ng/L)	27,35 (3,4-917)	11,3 (3,1-187)	15,8 (7,4– 20,3)	<b>&lt;0,001</b>
proBNP	641 (171-2745)	177 (59-814)	464 (94-635)	0,002
PaO <sub>2</sub> (kPa)	8,32(7,28-10,00)	10,75(9,79-12,00)	-2,4 (-2,96– -1,70)	<b>&lt;0,001</b>

\* Mann-Whitney U test, rezultati prikazani kao: medijan (IQR)

Skraćenice: CRP- C-reaktivni protein, proBNP- Pro-brain natriuretic peptide, PaO<sub>2</sub>-parcijalni tlak kisika u krvi

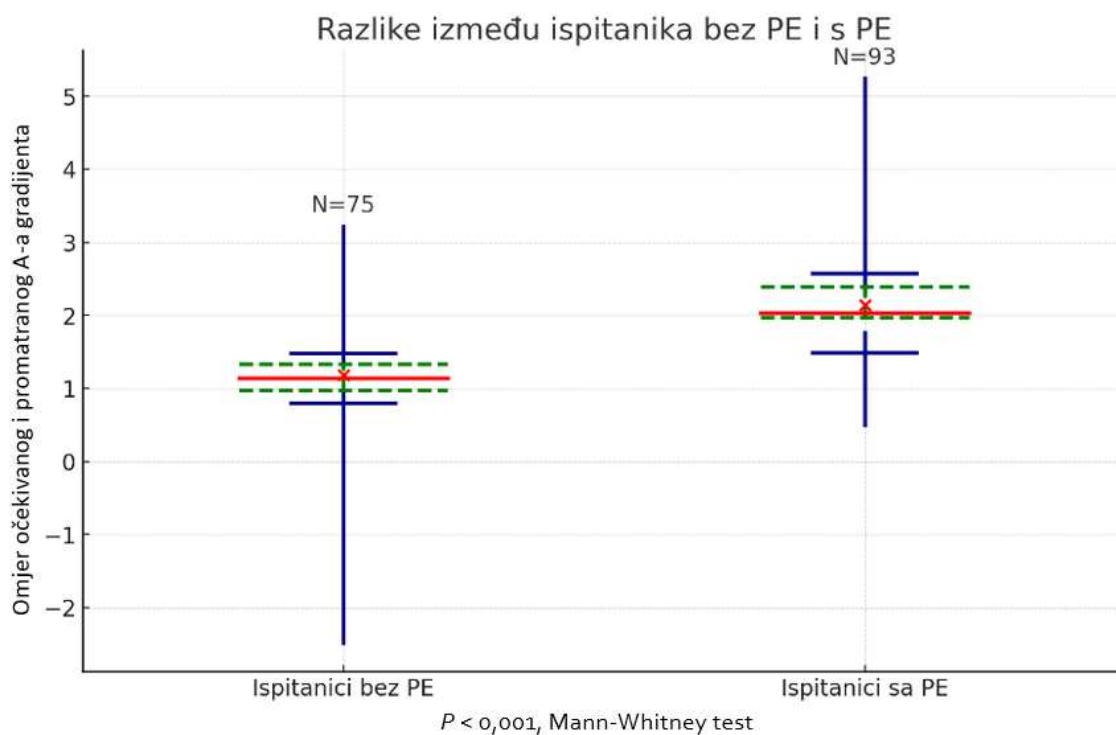
## 4.2 Usporedba A-a gradijenta u ispitanika s potvrđenom i nepotvrđenom PE

U studiji su analizirane apsolutne frekvencije ishoda CT angiografije plućne arterije u odnosu na A-a vrijednosti. Pokazano da je među ispitanicima kojima CT-om nije dokazana PE, njih 29 je imalo normalan, a njih 45 imalo povišen A-a gradijent. Sedam ispitanika kojima je CT-om potvrđena PE imali su normalan A-a gradijent, a njih 86 povišen. Statistička analiza pokazala je značajnu razliku između grupa s normalnim i povišenim A-a gradijentima ( $P < 0,001$  prema hi-kvadrat testu), što ukazuje na značajnu povezanost između gradijenta i ishoda CT snimanja u dijagnostici plućne embolije što je prikazano na Slici 4.



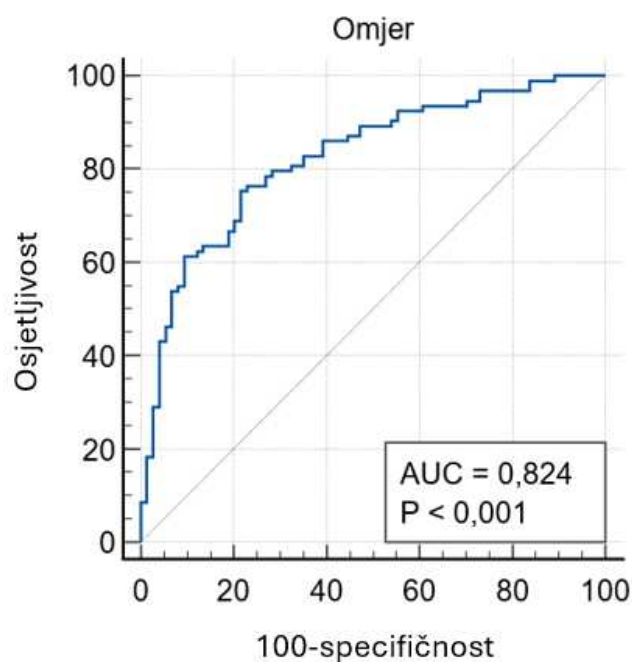
**Slika 4.** Apsolutne frekvencije ishoda CT angiografije s obzirom na A-a vrijednosti

Za daljnju analizu, izračunali smo omjer očekivane i promatrane A-a vrijednosti kako bismo kvantificirali koliko se svaki pacijent razlikuje od očekivane vrijednosti. Korištenjem kontinuiranog ishoda (omjer očekivane i promatrane A-a vrijednosti) umjesto binarnog (normalna vs abnormalna A-a vrijednost) može se provesti šira statistička analiza. Nakon razdvajanja ukupnog uzorka ispitanika ovisno o prisutnosti ili odsutnosti PE-a, pokazano je da grupa s PE-om ima značajno višu medijalnu vrijednost omjera očekivane i promatrane A-a vrijednosti (2,14 vs 1,18,  $P < 0,001$ , Mann-Whitney test). Odgovarajuće medijalne vrijednosti s 95% intervalom pouzdanosti prikazane su na Slici 5.



**Slika 5.** Razlike između medijalnih vrijednosti omjera očekivanog i promatranog A-a gradijenta između ispitanika bez PE i s PE

Kada smo primijenili naše podatke na modele logističke regresije, s omjerom očekivane i promatrane A-a vrijednosti kao neovisnom varijablom, analiza je rezultirala modelom s AUC vrijednosti 0,824 ( $P < 0,001$ ) i Nagelkerke  $R^2$  vrijednosti 0,3926 (Slika 6).



**Slika 6.** ROC krivulja za model logističke regresije s omjerom očekivanog i promatranog A-a gradijenta (AUC = 0,824,  $P < 0,001$ , Nagelkerke  $R^2 = 0,392$ )

Izračunati omjer izgleda s Youdenovim indeksom prikazan je u Tablici 5. Kada bi omjer očekivanog i promatranog A-a gradijenta bio korišten u dijagnostici PE, rezultati ovog modela sugeriraju kako bi referentna vrijednost omjera od 1,483 rezultirala s 75% osjetljivosti i 78% specifičnosti takvog testa.

**Tablica 5.** Rezultati ROC analize: omjer izgleda, Youdenov Indeks, i prag za osjetljivost i specifičnost

Omjer izgleda	6,099
OR 95% CI	3,339 – 11,139
Youdenov indeks J	0,537
Pridruženi omjer	> 1,483
Osjetljivost	75,27%
<b>Specifičnost</b>	<b>78,38%</b>

## **5. RASPRAVA**

Objektivna dijagnostika plućne embolije je ključna, jer je sama klinička procjena nepouzdana i posljedice pogrešne dijagnoze su ozbiljne. Nepravovremeno dijagnosticiranje plućne embolije povezano je s visokom stopom smrtnosti, dok pogrešna potvrdna dijagnoza može nepotrebno izložiti pacijente rizicima antikoagulantne terapije (42). U ovom istraživanju analizirali smo povezanost između omjera očekivane i promatrane A-a vrijednosti i pojave plućne embolije. Rezultati pokazuju da je omjer A-a vrijednosti bio značajno viši kod pacijenata s PE-om (medijan 2,14) u usporedbi s onima bez PE-a (medijan 1,18), a *P*-vrijednost manja od 0,001. ROC analiza pokazala je da ovakav model može dobro razlikovati bolesnike sa i bez plućne embolije s AUC vrijednošću od 0,824. Usporedba skupina ispitanika s potvrđenom i nepotvrđenom PE pokazala je značajne razlike u vrijednostima analiziranih parametara koji su frekvencija srca, CRP, proBNP, D-dimeri, hs-troponin i PaO<sub>2</sub>. *P*-vrijednost za CRP, D-dimere, hs-troponin i PaO<sub>2</sub> bila je izrazito niska, *P* < 0,001, što ukazuje na vrlo visoku statističku značajnost rezultata. Ovakvi nalazi sugeriraju da su ispitivani parametri korisni u razlikovanju između pacijenata s PE i bez nje, što može imati bitnu ulogu za dijagnostiku i praćenje ovog kliničkog stanja. Murrill i sur. su objavili u svojoj studiji od 50 ispitanika da je snižen PaO<sub>2</sub> jedan od pokazatelja PE (43). U našoj studiji, 35% ispitanika s PE imalo je normalan PaO<sub>2</sub>, što nam pokazuje da prisutnost normalne razine kisika u krvi ne isključuje dijagnozu PE, a samo 7% njih imalo je uredan A-a gradijent, što nam govori u prilog vrijednosti A-a gradijenta kao dijagnostičkog parametra.

Dobiveni rezultati pokazuju da omjer očekivanih i promatranih A-a vrijednosti može biti korisno dijagnostičko sredstvo za identificiranje pacijenata s PE. Uz osjetljivost od 75,27% i specifičnost od 78,38%, ovaj omjer može dati važne informacije za pomoć pri donošenju kliničkih odluka, posebno u hitnim situacijama kada je potrebna brza dijagnoza PE. Ova se metoda može koristiti kao dodatno dijagnostičko sredstvo u kombinaciji s postojećim metodama za poboljšanje točnosti, učinkovitosti dijagnostičkog procesa i ubrzanja cijelog procesa dijagnostike. Uključivanje omjera A-a gradijenata u postojeće algoritme probira za dijagnozu PE može pomoći u smanjenju potrebe za invazivnim postupcima poput CT angiografije, osobito kod pacijenata s niskim rizikom. CT angiografija plućne arterije, iako zlatni standard dijagnostike PE, nije savršena metoda. Pokazalo se da u rutinskoj kliničkoj praksi, PE potvrđene CT angiografijom plućne arterije, često su pretjerano dijagnosticirane. Najčešći uzrok lažno pozitivnih nalaza bio je artefakt nastao uslijed pokreta disanja. Pogreške pri očitavanju CT-a mogu nastati i zbog artefakta povezanih s protokom zbog slabog miješanja krvi i kontrastnog materijala te tako mogu uzrokovati prolazne prekide pojačanja kontrasta.

Preporučuju se poboljšanja u kvaliteti pregleda i bolje upoznavanje s potencijalnim dijagnostičkim zamkama u CT angiografiji kako bi se smanjila pogrešna dijagnoza PE (44). Ince i sur. istaknuli su u svojoj studiji vrijednost A-a gradijenta zbog svoje visoke osjetljivosti i negativne prediktivne vrijednosti, 91% i 95,2 % redom (4). D-dimeri se ističu kao parametar u dijagnostici plućne embolije upravo zbog svoje visoke negativne prediktivne vrijednosti, osobito u pacijenata niskog i intermedijarnog rizika, što su u svojoj studiji pokazali Gupta i sur. (45). Kao takvi, D-dimeri bi se mogli koristiti u kombinaciji sa A-a gradijentom za pouzdaniju dijagnozu PE.

Istraživanja koja se bave ovom temom su oskudna. U usporedbi s našom studijom, Jones i sur. su u svojem istraživanju pokazali na osnovi svog uzorka od 123 ispitanika, da je povišeni alveolarno-arterijski gradijent kisika potpuno nespecifičan u starijoj populaciji i od minimalne koristi je u dijagnostici akutne plućne embolije. Normalni alveolarno-arterijski gradijent ne bi trebao spriječiti daljnje dijagnostičke postupke ako postoji visok indeks sumnje za PE (46). Normalna vrijednost A-a gradijenta nije razlikovala bolesnike s akutnom PE od bolesnika bez akutne PE. U svojoj studiji, Stein i sur. su objavili da bez obzira na način definiranja normalnog A-a gradijenta i na to jesu li ispitanici uključivali sve ispitanike ili samo one bez prethodnih kardiopulmonalnih bolesti, sličan broj ispitanika neovisno jesu li bolovali od PE ili ne, imao je normalan A-a gradijent (47). McFarlane i sur. su postigli slične rezultate kao i mi, pokazavši da normalan A-a gradijent kod ispitanika koji u anamnezi nisu imali DVT ili PE, čini dijagnozu PE manje izglednom. Dodatna dijagnostička evaluacija može biti suvišna u ovoj podskupini bolesnika (48). U istraživanju Powrie i sur. su objavili da je 58% trudnica s dokazanom plućnom embolijom imalo normalan A-a gradijent. To se znatno razlikuje od objavljenih podataka u ispitanica koje nisu trudne, u kojih je incidencija normalnih alveolarnih gradijenata u plućnoj emboliji bila u rasponu od 1,9% do 20%. Ovo sugerira na to da alveolarno-arterijski gradijent ne bi trebao biti temelj za procjenu vjerojatnosti PE u trudnica jer to može dovesti do propuštanja adekvatnog liječenja ovog ozbiljnog stanja koje ugrožava život. Važno je istaknuti da je ova studija uključivala samo 17 trudnica. (49).

Korisno bi bilo promatrati vrijednost A-a gradijenta u odnosu na mortalitet pacijenata koji su bolovali od plućne embolije. Mahmood i sur. pokazali su u svojoj studiji da ispitanici koji imaju PE i visoke A-a gradijente imaju povećan rizik od smrti tijekom boravka u bolnici, ali treba istaknuti da je istraživanje rađeno na samo 166 ispitanika što je možda premala populacija za evaluaciju mortaliteta (50). Istodobno se mogao pratiti i odnos A-a gradijenta te težine same plućne embolije, što nažalost nije ušlo u opseg ovog istraživanja. Zbog svog velikog potencijala,



A-a gradijent može biti koristan alat u dijagnostici, omogućavajući usporedbu s drugim metodama za otkrivanje plućne embolije. Naši rezultati su podudarni sa retrospektivnom opservacijskom studijom Karakayalia i sur. koji su pronašli slabu, ali pozitivnu korelaciju između indeksa opstrukcije plućne arterije (PAOI) i A-a gradijenta. Njihovo istraživanje je pokazalo da vrijednosti alveolarno-arterijskog gradijenta kisika mogu biti klinički korisni, budući da je takvo testiranje jednostavno za izvođenje i isplativo. Štoviše, može se izvesti uz krevet i imati rezultate za manje od jedne minute (51). S obzirom da se i dalje dijagnostika PE oslanja najviše na kliničku procjenu, te se pacijenti šalju pretjerano na CT angiografiju na hitnim prijemima, jedan jednostavan parameter poput A-a gradijenta mogao bi pomoći pri sužavanju diferencijalne dijagnoze, a za njegov izračun potrebna je samo jedna minuta.

Najveći nedostatak ovog istraživanja je mali uzorak populacije, čiji su se podatci sakupljali retrospektivno do 2019. g. iz samo jednog kliničkog centra. Alveolarno arterijski gradijent pokazao se kao koristan dijagnostički alat u evaluaciji pacijenata kod kojih je nalaz rendgenske snimke pluća nespecifičan i nije mogao objasniti pacijentove tegobe te simptome zaduhe. Stoga, u našem istraživanju isključili smo pacijente koji već imaju promjene ili lezije na plućima, budući da te promjene pojašnjavaju njihove simptome. Ovakav odabir pacijenata omogućava nam da preciznije procijenimo učinkovitost A-a gradijenta u dijagnostici pacijenata sa zaduhom nepoznatog uzroka. Dodatna istraživanja bi se trebala napraviti u populaciji pacijenata koji su imali supstrat na plućima.

Zaključno, A-a gradijent predstavlja iznimno vrijedan parametar u dijagnostici PE, ali i drugih stanja. Jednostavan i brz za korištenje, jeftin te se lako napravi svakom pacijentu, no uvijek ga treba koristiti u kontekstu samog pacijenta i njegovog kliničkog stanja.

## **6. ZAKLJUČAK**

1. A-a gradijent povišen je u ispitanika s plućnom embolijom
2. A-a gradijent pokazao se kao vrijedan parametar koji će olakšati dijagnozu plućne embolije. Utvrđena je značajna korelacija između omjera očekivane i promatrane A-a vrijednosti i prisutnosti PE-a.
3. Parametri frekvencije srca, CRP-a, proBNP-a, D-dimera i hs- troponina značajno su viši u ispitanika s PE, nego u onih bez nje.
4. PaO<sub>2</sub> niži je u bolesnika s PE, nego u onih bez nje.

## **7. LITERATURA**

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:370-2.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N i sur. Corrigendum to: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2015;36:2642.
3. Moorjani N, Price S. Massive pulmonary embolism. *Cardiol Clin.* 2013;31:503-18.
4. Ince O, Altintas N, Findik S, Sariaydin M. Risk stratification in submassive pulmonary embolism via alveolar-arterial oxygen gradient. *Hippokratia.* 2014;18:333-9.
5. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG i sur. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98:756-64.
6. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary-embolism among patients in a general-hospital and at autopsy. *Chest.* 1995;108:978-81.
7. Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:9-16.
8. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014;123:1794-801.
9. Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13:112-22.
10. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE i sur. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:1731-7.
11. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:870-4.
12. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ i sur. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:700-6.
13. Doherty S. Pulmonary embolism an update. *Aust Fam Physician.* 2017;46:816-20.
14. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA.* 1977;238:2509-11.

15. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2005;116:101-7.
16. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M i sur. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83:416-20.
17. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H i sur. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144:165-71.
18. Altmann MM, Wrede CE, Peetz D, Hohne M, Stroszczyński C, Herold T. Age-dependent D-dimer cut-off to avoid unnecessary CT-exams for ruling-out pulmonary embolism. *Rofo.* 2015;187:795-800.
19. Stein PD, Hull RD. Multidetector computed tomography for the diagnosis of acute pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13:384-8.
20. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW i sur. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006;295:172-9.
21. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N i sur. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol I.* 2009;36:505-22.
22. Wagner PD. The physiological basis of pulmonary gas exchange: implications for clinical interpretation of arterial blood gases. *Eur. Respir. J.* 2015;45:227-43.
23. Kacmarek RM, Mack CW, Dimas S. *The essentials of respiratory care.* 3rd ed. St. Louis: Mosby Year Book; 1990.
24. StatPearls Publishing [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023 [pristupljeno 17. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545153/>
25. George RB, Light RW, Matthay MA, Matthay RA. *Chest medicine essentials of pulmonary and clinical care.* 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.
26. Diehl JL, Mercat A, Pesenti A. Understanding hypoxemia on ECCO(2)R: back to the alveolar gas equation. *Intensive Care Med.* 2019;45:255-6.
27. Van Iterson EH, Olson TP. Use of 'ideal' alveolar air equations and corrected end-tidal PCO(2) to estimate arterial PCO(2) and physiological dead space during exercise in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2018; 250:176-82.

28. Roy TK, Secomb TW. Theoretical analysis of the determinants of lung oxygen diffusing capacity. *J Theor Biol.* 2014; 351:1-8.
29. Nose H. Conditions under which alveolar air equations are modified and the compensation terms of saturated water vapor in those equations. *Masui.* 2005;54:427-35.
30. Harris EA, Kenyon AM, Nisbet HD, Seelye ER, Whitlock RM. The normal alveolar-arterial oxygen-tension gradient in man. *Clin Sci Mol Med.* 1974 ;46:89-104.
31. StatPearls Publishing [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022 [pristupljeno 17. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48316/>
32. Moammar MQ, Azam HM, Blamoun AI, Rashid AO, Ismail M, Khan MA i sur. Alveolar-arterial oxygen gradient, pneumonia severity index and outcomes in patients hospitalized with community acquired pneumonia. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35:1032-7.
33. StatPearls Publishing [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022 [pristupljeno 17. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430749/>
34. Wang Y, He Y, Chen L, Liu Y, Yuan J, Bi H i sur. Alveolar-arterial oxygen gradient nonlinearly impacts the 28-day mortality of patients with sepsis: Secondary data mining based on the MIMIC-IV database. *Clin Respir J.* 2023;17:447-55.
35. Raevens S, Boret M, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *JHEP Rep.* 2022. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100527.
36. Isoda K, Takeuchi T, Kotani T, Hata K, Shoda T, Ishida T i sur. Pre-treatment ferritin level and alveolar-arterial oxygen gradient can predict mortality rate due to acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis treated by cyclosporine A/glucocorticosteroid combination therapy: a case control study [corrected]. *PLoS One.* 2014.doi: 10.1371/journal.pone.0089610.
37. Gabrielli M, Lamendola P, Esperide A, Valletta F, Franceschi F. COVID-19 and thrombotic complications: Pulmonary thrombosis rather than embolism? *Thromb Res.* 2020;193:98.
38. Singh A, Soni KD, Singh Y, Aggarwal R, Venkateswaran V, Ashar MS i sur. Alveolar arterial gradient and respiratory index in predicting the outcome of COVID-19 patients; a retrospective cross-sectional study. *Arch Acad Emerg Med.* 2022. doi: 10.22037/aaem.v10i1.1728.
39. Awe RJ, Nicotra MB, Newsom TD, Viles R. Arterial oxygenation and alveolar-arterial gradients in term pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1979;53:182-6.
40. Tamburro RF, Bugnitz MC, Stidham GL. Alveolar-arterial oxygen gradient as a predictor of outcome in patients with nonneonatal pediatric respiratory failure. *J Pediatr.* 1991 ;119:935-8.

41. Beck R, Anderson KD, Pearson GD, Cronin J, Miller MK, Short BL. Criteria for extracorporeal membrane oxygenation in a population of infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr Surg.* 1986;21:297-302.
42. Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ. Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest.* 2001;120:791-5.
43. Murrill M, Szucs JR, Brooks HL, Grossman W, Banas JS, Meister S i sur. Diagnostic sensitivity of laboratory findings in acute pulmonary embolism. *Annals of Internal Medicine.* 1971;74:161-6.
44. Hutchinson BD, Navin P, Marom EM, Truong MT, Bruzzi JF. Overdiagnosis of Pulmonary Embolism by Pulmonary CT Angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205:271-7.
45. Gupta RT, Kakarla RK, Kirshenbaum KJ, Tapson VF. D-dimers and efficacy of clinical risk estimation algorithms: sensitivity in evaluation of acute pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193:425-30.
46. Jones JS, VanDeelen N, White L, Dougherty J. Alveolar-arterial oxygen gradients in elderly patients with suspected pulmonary embolism. *Annals of Emergency Medicine.* 1993;22:1177-81.
47. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest.* 1995;107:139-43.
48. McFarlane MJ, Imperiale TF. Use of the alveolar-arterial oxygen gradient in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med.* 1994;96:57-62.
49. Powrie RO, Larson L, Rosene-Montella K, Abarca M, Barbour L, Trujillo N. Alveolar-arterial oxygen gradient in acute pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:394-6.
50. Mahmood N, Azam H, Ali MI, DeBari V, Khan MA. Alveolar-arterial oxygen gradient as a prognostic indicator in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1\_MeetingAbstracts.A6211.
51. Karakayalı O, Yılmaz S, Ertok I, Kurtoğlu G, Pamukcu G, Y Yiğit i sur. Correlation of alveolar-arterial gradient with computed tomography pulmonary artery obstruction index in acute pulmonary embolism. *Cumhuriyet Med J.* 2016;305-14.



## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi ulogu alveolarno-arterijskog gradijenta, koji se može jednostavno izračunati uz pomoć acido-baznog statusa, u dijagnostici i procjeni težine plućne embolije.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno ukupno 168 bolesnika Kliničkog bolničkog centra Split koji su podvrgnuti postupku CT angiografije plućne arterije zbog sumnje na plućnu emboliju u razdoblju od 2019. do 2023. godine. Ispitanicima je uzet uzorak arterijske krvi za plinsku analizu na hitnom prijemu te je po pravilu odmah poslan na analizu na radiometer pod nazivom ABL90 FLEX.

**Rezultati:** Rezultati pokazuju da je omjer A-a vrijednosti bio značajno viši kod pacijenata s PE-om (medijan 2,14) u usporedbi s onima bez PE-a (medijan 1,18), a *P*-vrijednost manja od 0,001. Dobiveni rezultati pokazuju da omjer očekivanih i promatranih A-a vrijednosti može postati korisno dijagnostičko sredstvo za identificiranje pacijenata s PE, uz osjetljivost od 75,27% i specifičnost od 78,38%.

**Zaključci:** Dokazano da je A-a gradijent povišen u pacijenta s CT potvrđenom plućnom embolijom, u 92% bolesnika. Omjer između dobivenog i normalnog A-a gradijenta bio je značajno viši kod pacijenata s PE-om u usporedbi s onima bez PE-a, uz visoku statističku značajnost. Naši rezultati su pokazali značajnu korelaciju između omjera očekivane i promatrane A-a vrijednosti i prisutnosti PE-a, s visokom razinom statističke značajnosti. Daljnja istraživanja se trebaju provesti kako bi se ispitala vrijednost A-a gradijenta u pacijenata sa supstratom na plućima, odnosno plućnim bolestima.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** The role of the alveolar-arterial gradient in the diagnosis of pulmonary embolism

**Objectives:** The goal of this research was to determine the role of the alveolar-arterial gradient, which can be easily calculated with the help of acid-base status, in the diagnosis and assessment of the severity of pulmonary embolism.

**Materials and methods:** A total of 168 patients at the University Hospital of Split, who underwent CT angiography of the pulmonary artery due to suspected pulmonary embolism in the period from 2019 to 2023 were included in the research. An arterial blood sample was taken from the subjects for gas analysis at the emergency department and, as a rule, it was immediately sent for analysis to a radiometer called ABL90 FLEX.

**Results:** The results show that the A-value ratio was significantly higher in patients with PE (median 2.14) compared to those without PE (median 1.18), and the *P*-value was less than 0.001. The obtained results show that the ratio of expected and observed A values can become a useful diagnostic tool for identifying patients with PE, with a sensitivity of 75.27% and a specificity of 78.38%,

**Conclusions:** It has been proven that the Aa gradient is elevated in patients with CT-confirmed pulmonary embolism, in 92% of patients. The ratio between obtained and normal A gradient was significantly higher in patients with PE compared to those without PE, with high statistical significance. Our results showed a significant correlation between the ratio of expected and observed A values and the presence of PE, with a high level of statistical significance. Further research should be conducted to examine the value of the A-a gradient in patients with substrate on lungs or lung diseases.