

Značaj omjera širine plućne arterije i aorte kao pokazatelja težine plućne hipertenzije u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti

Gašparović, Kristina

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:685259>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-08**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Kristina Gašparović

**Značaj omjera širine plućne arterije i
aorte kao pokazatelja težine plućne
hipertenzije u bolesnika s kroničnom
opstruktivnom plućnom bolesti**

DISERTACIJA



Zagreb, 2021.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Kristina Gašparović

**Značaj omjera širine plućne arterije i
aorte kao pokazatelja težine plućne
hipertenzije u bolesnika s kroničnom
opstruktivnom plućnom bolesti**

DISERTACIJA

Zagreb, 2021.

UNIVERSITY OF ZAGREB
SCHOOL OF MEDICINE

Kristina Gašparović

**Significance of pulmonary to aorta
ratio measurement in evaluating
pulmonary hypertension in chronic
obstructive pulmonary disease
patients**

DOCTORAL DISSERTATION



Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena u Klinici za pulmologiju, Klinici za bolesti srca i krvnih žila te Klinici za radiologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Voditelj rada: akademik Miroslav Samaržija, prof.dr.sc., specijalist internist, pulmolog

Iskreno zahvaljujem voditelju rada, akademiku Miroslavu Samaržiji na savjetima, uputama i podršci u svim fazama izrade rada.

Zahvaljujem prof.dr.sc. Jadranki Šeparović Hanževački, prof. dr.sc. Martini Lovrić Benčić i akademiku Davoru Miličiću na iskazanoj podršci pri izradi rada.

Zahvaljujem svojim sinovima, Jakovu i Roku, na strpljivosti i razumijevanju, sestri Mariji na pomoći i vjeri, te majci Slavici na ljubavi i podršci.

POPIS KRATICA

AUTO-PEEP	– intrinzički pozitivni tlak na kraju ekspirija (engl. auto-positive end-expiratory pressure)
BODE indeks	– kompozitni test prema eng. Body mass index, Obstruction, Dyspnoea and Exercise
CAT upitnik	– test subjektivne procjene KOPB-a (engl. The COPD Assessment Test)
CD	– sustav klasifikacije leukocitnih diferencijacijskih antigena (engl. Cluster of differentiation)
CI	– srčani indeks (engl. cardiac index)
CVT	– centralni venski tlak
CO	– srčani minutni volumen (engl. cardiac output)
CTEPH	– kronični plućni tromboemlizam s plućom hipertenzijom (engl. chronic thromboembolic pulmonary hyperension)
EDV	– volumen na kraj dijastole (engl. end diastolic volume)
EF	– udio izbačaja (engl. ejection fraction)
eNOS	– endotelna NO – sintetaza
ET	– vrijeme izbacivanja (eng. ejection time)
ET-1	– endotelin 1
FAC	– udio promjene površine (engl. fractional area change)
FEV1	– forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi
FVC	– forsirani vitalni kapacitet
GOLD	– klasifikacija KOPB-a prema eng. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

IVA	– vrijeme akceleracije izovolumne akceleracije (engl. isovolume acceleration)
IVCT	– vrijeme izovolumne kontrakcije (engl. isovolume contraction time)
IVRT	– vrijeme izovolumne relaksacije (engl. isovolume relaxationa time)
IPAH	– idiopatska plućna hipertenzija
IL-6	– interleukin 6
KOPB	– kronična opstruktivna plućna bolest
mmHg	– milimetri stupca žive
mmol	– milimol
mMRC	– upitnik za pacijente sa KOPB-om (eng. modified British Research Council Questionnaire)
mPAP	– srednji tlak u plućnoj arteriji (engl. mean pulmonary artery pressure)
MPI (Tei–indeks)	– performans indeks desne klijetke (engl. myocardial performance index)
NO	– dušični oksid
OSA	– opstruktivni poremećaj disanja u spavanju (engl. obstructive sleep apnoea)
PaCO ₂	– parcijalni tlak ugljičnog dioksida u arterijskoj krvi
PaO ₂	– parcijalni arterijski tlak kisika u arterijskoj krvi
PA/A	– omjer širine plućne arterije i aorte
PAd	– dijastolički tlak u plućnoj arteriji
PAs	– sistolički tlak u plućnoj arteriji
PKT (PCWP)	– plućni kapilarni tlak (engl. pulmonary capillary wedge pressure)
PH	– plućna hipertenzija

PVAccT	– vrijeme akceleracije protoka na plućnom zalisku (eng. pulmonary valve acceleration time)
PVR	– plućna vaskularna rezistencija
RAP	– tlak u desnom atriju (engl. right atrial pressure)
RVEF	– udio izbačaja desne klijetke (eng. right ventricle ejection fraction)
RVOT	– izgonski trakt desne klijetke
RVOT–SF	– frakcija skraćanja mjerena u izgonskom traktu desne klijetke (eng. right ventricular outflow tract shortening fraction)
RVSP	– sistolički tlak u desnoj klijetki (engl. right ventricle systolic pressure)
6-MWT	– šest minutni test hoda (eng. six-minute walking test)
sPAP	– sistolički tlak u plućnoj arteriji (engl. systolic pulmonary artery pressure)
SV	– udarni volumen (engl. stroke volume)
SVR	– sistemska vaskularna rezistencija
TAPSE	– sistoličke ekskuzije ravnine trikuspidalnog anulusa (engl. tricuspid anular plane systolic excursion)
TG	– transpulmonalni gradijent
VCS	– donja šuplja vena (engl. vena cava superior)

POPIS SLIKA

Slika 1. Patogenetski mehanizmi povišenja plućne vaskularne rezistencije u KOPB-u	11
Slika 2. Patofiziologija plućne hipertenzije u KOPB-u	12
Slika 3. Dijagnostički algoritam za određivanje plućne hipertenzije	29
Slika 4. Prikaz protokola ispitivanja	35
Slika 5. Mjerenje širine plućne arterije i aorte na slikovnom prikazu kopjuterizirane tomografije	38

POPIS GRAFIKONA

Grafikon 1. Razlike u omjeru širine plućne arterije i aorte između ispitivane i kontrolne skupine	45
Grafikon 2. Omjer širine plućne arterije i aorte u bolesnika s KOPB-om stadija C i D.....	45
Grafikon 3. ROC analiza osjetljivosti i specifičnosti omjera širine plućne arterije i aorte u odnosu na predikciju pripadnosti skupini s PH.....	46
Grafikon 4. Odnos osjetljivosti i specifičnosti u predikciji PH obzirom na vrijednosti omjera širine plućne arterije i aorte	47
Grafikon 5. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti VCS	52
Grafikon 6. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RVsis	53
Grafikon 7. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RVm	54
Grafikon 8. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti PAsis.....	55
Grafikon 9. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti Pad	56
Grafikon 10. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti Pam	57
Grafikon 11. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti PVR	58

Grafikon 12. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti omjera PVR/SVR.....	59
Grafikon 13. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RA	62
Grafikon 14. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RAVI	63
Grafikon 15. Značajna negativna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednostima PVAccT-a	64
Grafikon 16. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RV s.....	64
Grafikon 17. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RVOT prox	65
Grafikon 18. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RV bas	65
Grafikon 19. Značajna negativna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RVOT-SF.....	66
Grafikon 20. Značajna negativna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RVFAC67	
Grafikon 21. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti MPI.....	68
Grafikon 22. Značajna negativna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RVS'...	68
Grafikon 23. Značajna negativna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti IVA	69
Grafikon 24. Značajne razlike u korelacijskim koeficijentima između omjera širine plućne arterije i aorte i vrijednosti mPAP	80

POPIS TABLICA

Tablica 1. Revidirana klasifikacija plućne hipertenzije.	5
Tablica 2. Klasifikacija stupnja opstrukcije u pacijenata sa KOPB-om.....	17
Tablica 3. Subjektivna procjena zaduhe	18

Tablica 4. Kombinirana procjena KOPB-a	20
Tablica 5. Razlike u socio-demografskim i kliničkim varijablama između ispitivanih skupina	40
Tablica 6. Razlike u socio-demografskim i kliničkim plućnim karakteristikama	41
Tablica 7. Razlike u kliničkim parametrima srčane funkcije između ispitivane i kontrolne skupine ...	42
Tablica 8. Razlike u ehokardiografskim nalazima između ispitivane i kontrolne skupine	44
Tablica 9. Karakteristike ROC analize	46
Tablica 10. Korelacija omjera širine plućne arterije i aorte sa socio-demografskim i kliničkim parametrima vezanima za plućnu funkciju	48
Tablica 11. Korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s kliničkim srčanim parametrima	50
Tablica 12. Korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s ehokardiografski utvrđenim parametrima disfunkcije desne klijetke.....	60
Tablica 13. Omjeri izgleda (OR) pripadnosti skupini s PH obzirom na promatrane parametre.....	70
Tablica 14. Predikcija vrijednosti omjera širine plućne arterije i aorte obzirom na pojedine vrijednosti dobivene kateterom i ehosonografijom.....	71
Tablica 15. Predikcija vrijednosti omjera širine plućne arterije i aorte obzirom na pojedine vrijednosti dobivene samo ehosonografijom	72
Tablica 16. Korelacija vrijednosti mPAP sa socio-demografskim i kliničkim parametrima vezanima za plućnu funkciju	73
Tablica 17. Korelacija vrijednosti mPAP s kliničkim srčanim parametrima.....	75
Tablica 18. Korelacija vrijednosti mPAP s ehokardiografski utvrđenim parametrima disfunkcije desne klijetke.....	77
Tablica 19. Razlike u korelacijskim koeficijentima između omjera širine plućne arterije i aorte i vrijednosti mPAP	79

SADRŽAJ

UVOD	1
1.1. Definicija plućne hipertenzije	2
1.1.1. Klasifikacija plućne hipertenzije	2
1.1.1.1. Plućna arterijska hipertenzija (PAH)	2
1.1.1.2. Plućna hipertenzija uslijed bolesti lijevog srca.....	3
1.1.1.3. Plućna hipertenzija zbog bolesti plućnog parenhima i/ili kronične hipoksije.....	4
1.1.1.4. Plućna hipertenzija uzrokovana kroničnim plućnim tromboembolizmom (CTEPH).....	4
1.1.1.5. Plućna hipertenzija uzrokovana bolestima krvi i drugim poremećajima	4
1.2. Plućna hipertenzija u bolesnika sa KOPB-om.....	7
1.2.1. Prevalencija plućne hipertenzije u pacijenata sa KOPB-om.....	7
1.2.2. Etiologija i patogeneza plućne hipertenzije u KOPB-u.....	8
1.2.2.1. Vazokonstrikcija plućnih arterija i arteriola	9
1.2.2.2. Remodeliranje plućne vaskulature	9
1.2.2.3. Endotelna disfunkcija.....	10
1.2.2.4. Upala	10
1.2.2.5. Destrukcija plućnog parenhima	11
1.2.3. Plućna hipertenzija i poremećaj funkcije desne klijetke.....	13
1.3. Procjena stupnja težine kronične opstruktivne plućne bolesti	15
1.3.1 Spirometrija	16
1.3.2. Procjena izraženosti simptoma u bolesnika sa KOPB-om	18
1.3.3. Procjena rizika učestalih egzacerbacija.....	19

1.3.4. Kombinirana procjena stupnja KOPB-a.....	19
1.3.5. Procjena funkcionalnog kapaciteta.....	20
1.3.6. Kompozitni testovi	21
1.4. Procjena stupnja plućne hipertenzije.....	21
1.4.1. Ehokardiografske metode	21
1.4.1.1. Dimenzije desne klijetke	22
1.4.1.2. Dimenzije desnog atrija	22
1.4.1.3. Donja šuplja vena i tlak u desnom atriju	22
1.4.1.4. Izgonski trakt desne klijetke	23
1.4.1.5. FAC (fractional area change)	23
1.4.1.6. Sistolički tlak u plućnoj arteriji	23
1.4.1.7 Srednji tlak u plućnoj arteriji.....	24
1.4.1.8. Procjena globalne sistoličke funkcije desne klijetke	24
1.4.1.9. Procjena regionalne sistoličke funkcije desne klijetke.....	25
1.4.2. Kateterizacija desnog srca	27
1.4.3. Kompjutorizirana tomografija u procjeni plućne hipertenzije	30
2. HIPOTEZA.....	31
3. CILJEVI I SVRHA ISPITIVANJA	32
4. ISPITANICI I METODE.....	33
4.1. <i>Ispitanici</i>	33
4.1.1. Kriteriji za uključivanje:.....	33
4.1.2. Kriteriji za isključivanje:	33
4.2. Protokol ispitivanja	34
4.3. Metode.....	36
4.3.1. Određivanje parametara plućne funkcije.....	36
4.3.2. Procjena stupnja zaduhe i funkcionalnog kapaciteta.....	36
4.3.3. Ehokardiografska obrada.....	36

4.3.4. Invazivno mjerenje tlaka u plućnoj arteriji.....	37
4.3.5. Kompjutorizirana tomografija pluća i plućnog krvožilja	37
4.3.6. Statističke metode.....	39
5. REZULTATI.....	40
6. RASPRAVA	81
7. ZAKLJUČCI.....	88
8. SAŽETAK	89
9. SUMMARY	91
10. POPIS CITIRANE LITERATURE	94
11. ŽIVOTOPIS	104

UVOD

Plućna hipertenzija (PH) je česta komplikacija kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) s utjecajem kako na kvalitetu života pacijenata tako i na preživljavanje.

Prevalencija plućne hipertenzije u KOPB-u ovisi o više čimbenika:

definiciji plućne hipertenzije, težini i stupnju egzacerbacije KOPB-a, te metodi procjene postojanja plućne hipertenzije (ehokardiografija nasuprot kateterizaciji desnog srca). (1,2,3)

Najbolji prognostički čimbenik u bolesnika sa KOPB-om nije stupanj opstrukcije izražen kroz FEV1 ili nivo hipoksemije i hiperkapnije, već je to vrijednost srednjeg tlaka u plućnoj arteriji (mPAP).(4)

Plućna je hipertenzija nezavisni prediktor funkcionalnog kapaciteta u pacijenata sa KOPB-om.

Cuttica i suradnici (2), u studiji na 1154 bolesnika obrađivanih za transplantaciju pluća, utvrdili su povezanost između mPAP-a i šest-minutnog testa hoda (6-MWT-a) neovisno o plućnoj funkciji i plućnom kapilarnom tlaku (PCWP – eng. pulmonary capillary edge pressure). Naposljetku, povišen srednji tlak u plućnoj arteriji ukazuje na povišen rizik od teških akutnih egzacerbacija u pacijenata sa umjerenim i teškim stupnjem KOPB-a. (5)

Iz svega navedenog proizlazi jasan zaključak o potrebi ranog utvrđivanja postojanja plućne hipertenzije u bolesnika sa kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti zbog adekvatne procjene rizika progresije bolesti i pravovremenog upućivanja pacijenata na pretransplantacijsku obradu.

1.1. Definicija plućne hipertenzije

Plućna hipertenzija označava bolest plućnog krvožilnog sustava u kojem srednji tlak u plućnoj arteriji premašuje 25 mmHg.

U svrhu omogućavanja međunarodno prihvaćene klasifikacije bolesti, Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, World Health Organization) definirala je plućnu hipertenziju prema etiologiji, tj. načinu nastanka.

Ova je klasifikacija doživjela brojne izmjene od prvog objavljivanja davne 1973. godine.

Danas koristimo klasifikaciju predstavljenu 2013.g. na Svjetskom kongresu plućne hipertenzije u francuskoj Nici (tablica 1). Vrijednosti srednjeg tlaka u plućnoj arteriji veće ili jednake od 25 mmHg definiraju postojanje plućne hipertenzije. Naglašavam važnost razlikovanja prekapilarne i postkapilarne plućne hipertenzije ovisno o vrijednostima plućnog kapilarnog tlaka (PKT).

U prekapilanoj plućnoj hipertenziji PKT manji je ili jednak 15 mmHg.

1.1.1. Klasifikacija plućne hipertenzije

Prije 45 godina, kada je plućna hipertenzija prvi puta definirana, podijeljena je u dvije grupe: primarnu plućnu hipertenziju (u kojoj je uzrok bolesti bio nepoznat) i sekundarnu plućnu hipertenziju u kojoj je uzrok povišenog tlaka u plućnoj arteriji mogao biti utvrđen.

Sadašnja klasifikacija dijeli plućnu hipertenziju u pet grupa, ovisno o predležućem patološkom procesu koji je uzrokovao povišenje tlaka u plućnoj cirkulaciji (7).

1.1.1.1. Plućna arterijska hipertenzija (PAH)

U ovu grupu ubrajamo stanja koja uzrokuju sužavanje malih krvnih žila u plućima i uključuje i stanja u kojima uzrok sužavanja tih žila nije utvrđen (IPAH, Idiopatska plućna hipertenzija). Ova grupa ima i nekoliko podgrupa:

- a) Familijarna ili nasljedna PH
- b) PH uzrokovana lijekovima ili toksinima
- c) PH povezana s drugim bolestima ili stanjima (bolesti vezivnog tkiva, kongenitalne srčane bolesti, portalna hipertenzija, HIV, neke infekcije)
- d) Plućna veno-okluzivna bolest i plućne kapilarne hemangiomatoze
- e) Perzistentna plućna hipertenzija novorođenčadi.

Dijagnoza PAH-a temelji se na isključivanju mogućih uzroka plućne hipertenzije iz drugih grupa (grupe 2-5).

Metode oslikavanja presudne su za postavljanje ispravne dijagnoze.

1.1.1.2. Plućna hipertenzija uslijed bolesti lijevog srca

Dugotrajna bolest lijevog srca može dovesti do remodeliranja plućnog krvožilja i posljedično razvoja plućne hipertenzije. Različiti patofiziološki mehanizmi mogu biti uzrokom povišenog tlaka u plućnoj arteriji, no sve ih karakterizira povišen tlak u lijevom atriju:

- a) sistolička disfunkcija lijeve klijetke
- b) dijastolička disfunkcija lijeve klijetke
- c) valvularne bolesti
- d) kongenitalni defekti sa premećajem protoka.

Ovu skupinu bolesnika karakterizira povišen plućni kapilarni tlak (PCWP, pulmonary capillary wedge pressure) i blagi transpulmonalni gradijent (TG), obično manji od 10 mmHg. No, opisani su i slučajevi sa povišenim TG sa vjerojatno značajnijom komponentom remodeliranja plućne vaskulature (8).

1.1.1.3. Plućna hipertenzija zbog bolesti plućnog parenhima i/ili kronične hipoksije

Ova skupina bolesnika obuhvaća pacijente kod kojih je plućna hipertenzija uzrokovana primarno patologijom plućnog parenhima i/ili kroničnom hipoksijom.

Uključuje pacijente sa:

- a) kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB)
- b) intersticijskim bolestima pluća
- c) poremećajima disanja u spavanju (OSA, obstructive sleep apnea)
- d) izlaganjem visokim nadmorskim visinama
- e) poremećajima alveolarne hipoventilacije.

1.1.1.4. Plućna hipertenzija uzrokovana kroničnim plućnim tromboembolizmom (CTEPH)

1.1.1.5. Plućna hipertenzija uzrokovana bolestima krvi i drugim poremećajima

- a) neki tipovi anemija
- b) sistemske bolesti (sarkoidoza, histiocitoza)
- c) metaboličke bolesti (poremećaji pohrane glikogena)
- d) drugi poremećaji (kronično bubrežno zatajivanje, opstruirajući tumori plućnih arterija).

Tablica 1. Revidirana klasifikacija plućne hipertenzije s 5. Svjetskog simpozija o plućnoj hipertenziji u Nici 2013.

1. PLUĆNA ARTERIJSKA HIPERTENZIJA (PAH)

1.1. Idiopatska

1.2. Nasljedna 1.2.1. KMPR2 (receptor koštanog morfogenetskog proteina)

1.2.2. ALK 1 (gen aktivne receptor-slične kinaze 1)

1.2.3. Nepoznata

1.3. Inducirana lijekovima i toksinima

1.4. Povezana s drugim oboljenjima:

1.4.1. Bolestima vezivnog tkiva

1.4.2. HIV infekcijom

1.4.3. Portalnom hipertenzijom

1.4.4. Kongenitalnom srčanom bolešću

1.4.5. Šistostomijazom

1.4.6. Kroničnom hemolitičkom anemijom

1' Plućna veno-okluzivna bolest i/ili plućna kapilarna hemangiomatoza 1" Perzistirajuća plućna hipertenzija novorođenčeta

2. PLUĆNA HIPERTENZIJA ZBOG BOLESTI LIJEVOG SRCA

2.1. Sistolička disfunkcija

2.2. Dijastolička disfunkcija

2.3. Valvularna bolest

3. PLUĆNA HIPERTENZIJA ZBOG PLUĆNE BOLESTI I/ILI HIPOKSEMIJE

3.1. Kronična opstruktivna plućna bolest

3.2. Intersticijska plućna bolest

3.3. Druge plućne bolesti s miješanim restriktivnim i opstruktivnim obrascem

3.4. Poremećaji disanja uslijed spavanja

3.5. Poremećaji alveolarne hipoventilacije

3.6. Kronično izlaganje većim nadmorskim visinama 3.7. Razvojne abnormalnosti

4. KRONIČNA TROMBOEMBOLIJSKA PLUĆNA HIPERTENZIJA

4.1. Kronična tromboembolijska plućna hipertenzija

4.2. Druge plućne arterijske opstrukcije

5. PLUĆNA HIPERTENZIJA S NEJASNIM I/ILI MULTIFAKTORIJALNIM MEHANIZMIMA

5.1. Hematološki poremećaji: mijeloproliferativne bolesti, splenektomija

5.2. Sustavne bolesti: sarkoidoza, histiocitoza, neurofibromatoza, vaskulitis

5.3. Metabolički poremećaji: bolest odlaganja glikogena, poremećaji štitne žlijezde

5.4. Druge: opstrukcije tumorom, fibrozni medijastinitis, kronično bubrežno zatajivanje na dijalizi

1.2. Plućna hipertenzija u bolesnika sa KOPB-om

Razvoj plućne hipertenzije u pacijenata sa patologijom plućnog parenhima povezana je sa pogoršanjem funkcionalnog statusa ovih pacijenata, pogoršanjem hipoksemije i lošijim preživljavanjem. (2)

No, u ovom trenutku nejasno je koji će pacijent razviti plućnu hipertenziju i kojom će brzinom bolest progredirati što govori u prilog kompleksnosti i višestrukim mehanizmima nastanka plućne hipertenzije (9).

1.2.1. Prevalencija plućne hipertenzije u pacijenata sa KOPB-om

Najviše podataka o plućnoj hipertenziji u KOPB-u dobiveno je iz hemodinamskih studija u pacijenata sa razvijenom plućnom bolesti, a koji su podvrgnuti kateterizaciji desnog srca u svrhu obrade za transplantaciju pluća.

U studiji Thabuta i suradnika (10), najvećoj studiji do sada objavljenoj, a koja je evaluirala gotovo 5000 pacijenata na listi za transplantaciju pluća, plućna hipertenzija utvrđena desnostranom kateterizacijom potvrđena je u 47.6 % pacijenata.

S druge strane, hipertrofija desne klijetke pronađena na anatomskim preparatima obduciranih pacijenata sa KOPB-om, utvrđena je u 40 % pacijenata. (11)

Uzmemo li u obzir dijagnostičke kriterije za postavljanje dijagnoze plućne arterijske hipertenzije, a to su: srednji tlak u plućnoj arteriji iznad 25 mmHg (mPAP > 25 mmHg) i tlak

uklještenja u plućnim kapilarama manji od 15 mmHg (PKT < 15 mmHg) dobit ćemo podatak o 30.4 % pacijenata sa KOPB-om koji imaju i plućnu vaskularnu bolest.

Većina ovih pacijenata ima mPAP u rasponu 20-35 mmHg, a samo 5 % pacijenata imalo je teži stupanj plućne hipertenzije kod kojih je mPAP bio veći od 35 mmHg.

Ovakvi podaci o pacijentima sa KOPB-om koji u većini slučajeva imaju blaže oblike plućne hipertenzije, a dok je manjina KOPB pacijenata sa višim tlakovima u plućnoj cirkulaciji, poznata je i od ranije (12).

Takav način definiranja težine PH u pacijenata sa KOPB-om doveo je do formiranja podgrupe pacijenata sa “out of proportion” PH, a za koje se pretpostavlja da mogu imati koristi od specifične vazodilatacijske terapije. (9)

No, stupnjevanje plućne hipertenzije i u drugim podgrupama bolesnika sa PH nije dokazano kao dobar predskazatelj ishoda, te je oslanjanje na „cut-off” vrijednosti srednjeg tlaka u PA nesiguran putokaz u definiranju težine bolesti (13). U novijim ehokardiografskim studijama dokazano je da i niži stupnjevi PH u bolesnika sa KOPB-om imaju značajan utjecaj na broj hospitalizacija, te na 1-godišnji mortalitet (14).

NICE-smjernice preporučaju napuštanje termina “ out of proportion” PH i predlažu kategorizaciju bolesti kao KOPB sa plućnom hipertenzijom kada je mPAP > 25 mmHg, te teška PH i KOPB što uključuje pacijente sa povišenim tlakom u plućnoj arteriji i dokazanom kompromitiranom funkcijom lijeve klijetke (15).

U već spomenutom radu Cuttice i suradnika otkriveno je da 17.2 % pacijenata ima povišen PKT (mPAP >25 mmHg i PKT > 15 mmHg) uz održanu sistoličku funkciju lijeve klijetke što sugerira velik značaj dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke u ovoj skupini bolesnika (2).

Ehokardiografija je nezaobilazna metoda kojom možemo postaviti ispravnu dijagnozu kada evaluiramo vaskularnu bolest plućnih krvnih žila i bolesti „lijevog“ srca.

1.2.2. Etiologija i patogeneza plućne hipertenzije u KOPB-u

Patofiziološki gledani, plućna hipertenzija ovisi o srčanom indeksu (CI), plućnoj vaskularnih

rezistenciji (PVR) i plućnom kapilarnom tlaku (PKT). Plućna hipertenzija u mirovanju posljedica je povišene vaskularne rezistencije dok je plućna hipertenzija u naporu posljedica povišenog srčanog indeksa uz relativno fiksni PVR. (17).

Hiperinflacija plućnog parenhima povisuje PVR i PKT, te PAP, osobito u fizičkom opterećenju (18). Nastanak plućne hipertenzije pripisuje se brojnim mehanizmima (slika 1).

1.2.2.1. Vazokonstrikcija plućnih arterija i arteriola

Plućna hipertenzija u bolesnika sa bolestima plućnog parenhima nastaje prvenstveno zbog vazokonstrikcije plućnih arterija uslijed hipoksije. (19) Brojne su studije pokazale blisku povezanost između stupnja alveolarne hipoksije i mPAP-a, tj. PVR-a. (3)

Konstrikcija malih mišićnih plućnih arterija u hipoksiji zapravo je protektivni mehanizam koji usmjerava krv iz hipoksičnih alveola u one bolje ventilirane čime se smanjuje ventilacijsko-perfuzijska neravnoteža.

Dugotrajna hipoksija dovodi do remodeliranja plućnih krvnih žila (20) što doprinosi daljnjoj progresiji plućne vaskularne rezistencije.

1.2.2.2. Remodeliranje plućne vaskulature

Remodeliranje plućnih krvnih žila okarakterizirano je fibrozom intime i proliferacijom longitudinalnih mišićnih stanica u mišićnim plućnim arterijama i arteriolama, te neomuskularizacijom plućnih arteriola. (21)

Ovakve patomorfološke supstrate možemo pronaći i u pacijenata sa blagim KOPB-om bez hipoksije kao i u nepušača bez opstrukcije u dišnim putevima što potvrđuje istinitost tvrdnje da i drugi mehanizmi, osim hipoksije, mogu igrati važnu ulogu u patogenezi vaskularnog remodeliranja.

U pacijenata sa KOPB-om nećemo naći kompleksne lezije karakteristične za pacijente sa plućnom arterijskom hipertenzijom: pleksiformne lezije (iregularne skupine endotelnih stanica) ili angiomatoidne lezije karakteristične za teže stupnjeve plućne hipertenzije. (22)

1.2.2.3. Endotelna disfunkcija

Vazomotorni tonus plućnog krvožilja i stanična proliferacija regulirani su normalnom funkcijom endotela. Dušični oksid (NO, nitric oxide) kojeg proizvodi endotelna NO-sintetaza (eNOS) djeluje vazodilatacijski i antiproliferacijski.

Drugi čimbenik koji uzrokuje vazodilataciju i štiti od vaskularnog remodeliranja jest prostaciklin. Endotel proizvodi i endotelin-1 (ET-1) koji sprečava vazodilataciju.

Endotelna disfunkcija uzrokovana pušenjem, upalnim medijatorima i hipoksijom rezultira poremećenom produkcijom spomenutih medijatora i posljedično vazokonstrikcijom i remodeliranjem što opet pogoduje daljnjoj disfunkciji endotela.

U pacijenata sa KOPB-om smanjena je sinteza i oslobađanje dušičnog oksida u plućima. (23)

Također, u pacijenata sa sekundarnom PH dokazana je povišena ekspresija endotelina-1. (24)

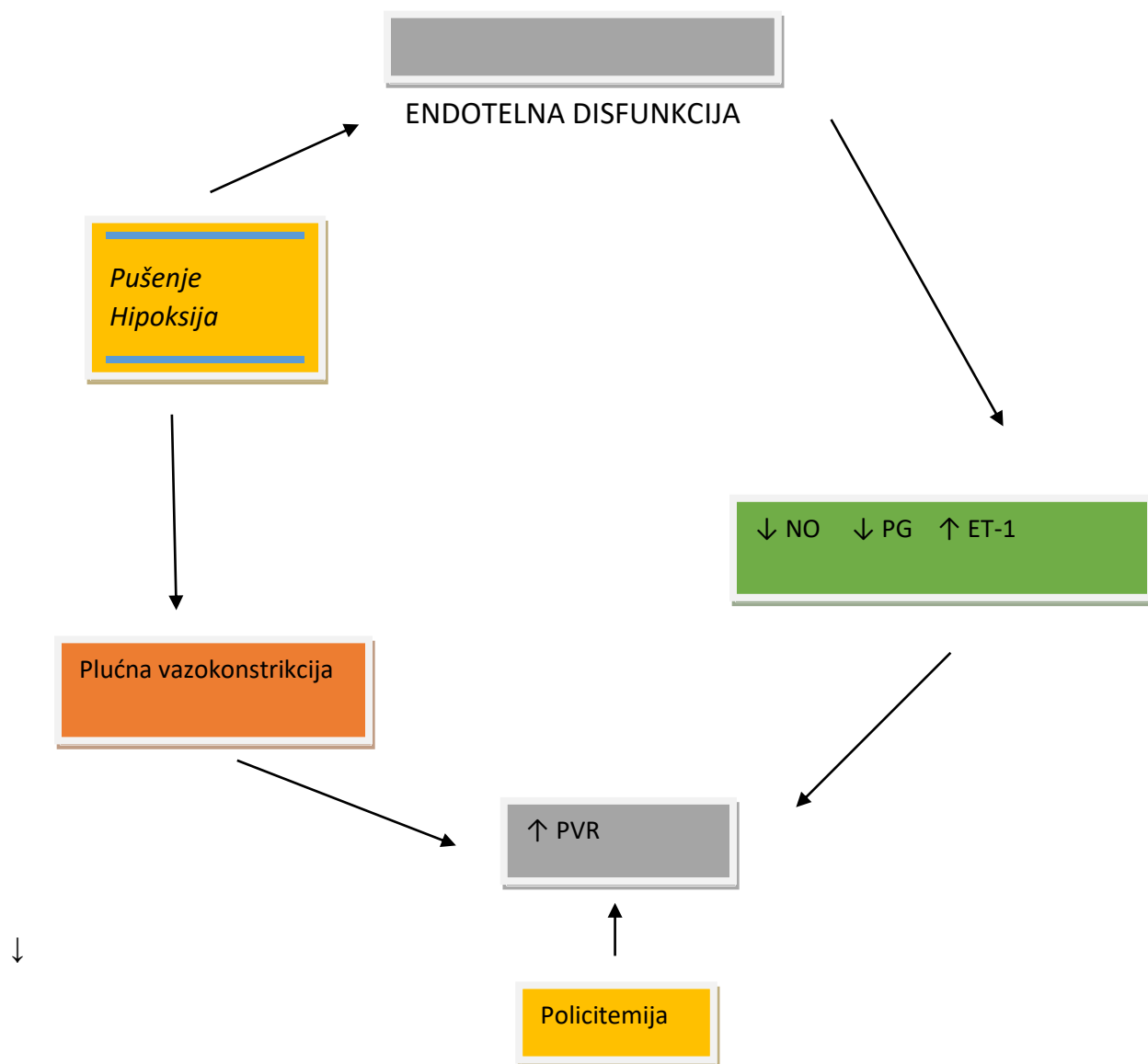
1.2.2.4. Upala

Pušenje uzrokuje infiltraciju adventicije mišićnih plućnih arteriola CD 8+ T limfocitima što remeti relaksaciju ovih žila. Sistemska upala je poznata komponenta KOPB-a i može doprinijeti razvoju plućne hipertenzije. (25)

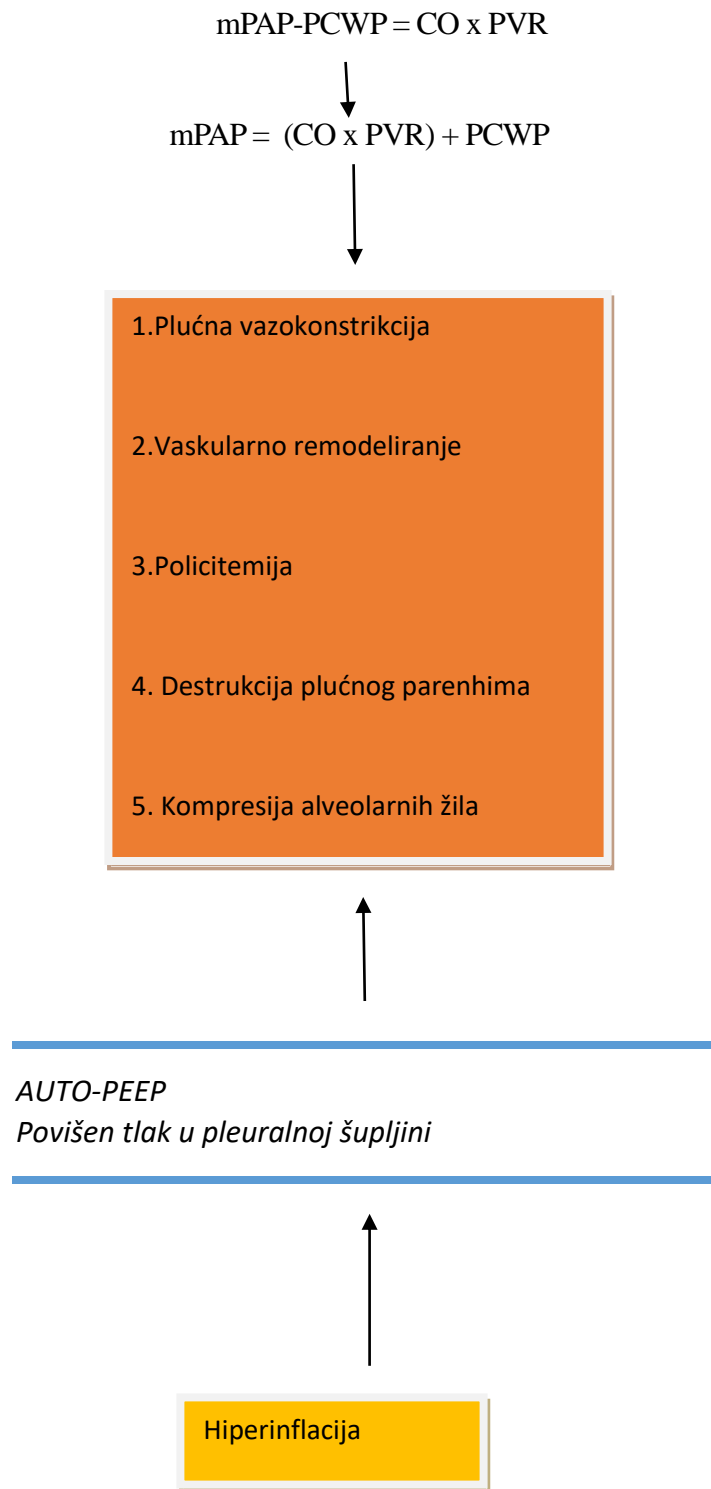
Proinflamatorni citokini interleukin-6 (IL-6) pokazao je direktnu korelaciju sa povišenim mPAP-om. (26)đ

1.2.2.5. Destrukcija plućnog parenhima

U pacijenata sa emfizemom reducirana je ukupna poprečna površina plućne cirkulacije što uzrokuje porast plućne vaskularne rezistencije u ostatku krvnih žila.



Slika 1. Patogenetski mehanizmi povišenja plućne vaskularne rezistencije u KOPB-u



Slika 2. Patofiziologija plućne hipertenzije u KOPB-u

1.2.3. Plućna hipertenzija i poremećaj funkcije desne klijetke

Najvažnija hemodinamska promjena u plućnoj hipertenziji jest povećanje rezistencije uslijed remodeliranja plućnih krvnih žila. Rezistencija se, u plućnoj hipertenziji, može i četverostruko povećati, dok je to povećanje do 50 % u sistenskoj cirkulaciji (29).

Plućnu vaskularnu rezistenciju računamo prema već spomenutoj formuli:

$$PVR = (mPAP - PCWP) / CO$$

Uslijed povećane vaskularne rezistencije, povisit će se tlak u plućnoj arteriji. Za tlakove u plućnoj cirkulaciji karakteristično je proporcionalno povisivanje sistoličkog i dijastoličkog tlaka prema srednjem tlaku u plućnoj arteriji (30).

Čak i u slučaju lijevostranog popuštanja, sa značajno povišenim tlakom u plućnoj kapilarnoj cirkulaciji, ova proporcionalnost nije narušena. (31)

Ehokardiografski ili invazivno izmjereni sistolički tlak u desnoj klijetci u pacijenata sa urednom funkcijom plućnog zaliska jednak je sistoličkom tlaku u plućnoj arteriji (sPAP) omoućava izračunavanje srednjeg i dijastoličkog tlaka prema formulama:

$$PAP_{dijast.} = 0.36 sPAP$$

$$mPAP = 0.6 sPAP$$

$$tlak\ pulsa\ (PP) = 0.6 sPAP.$$

No, iako je, u plućnoj hipertenziji, primarni poremećaj temeljen na bolesti plućne vaskulature, preživljavanje pacijenata temelji se na funkciji desne klijetke. (32)

Desna klijetka će se, na povećano tlačno opterećenje (afterload) adaptirati povećanjem mišićne mase i povećanim kontraktilitetom.

Eksperimentalne studije razlikuju adaptivno i maladaptivno remodeliranje desne klijetke. Adaptivno remodeliranje karakterizira koncentrično remodeliranje (viši omjer mase prema volumenu) i očuvana sistolička i dijastolička funkcija desne klijetke (npr. u pacijenata sa Eisenmengerovim sindromom).

U maladaptivnom remodeliranju prisutno je više ekscentrične hipertrofije s pogoršenjem

sistoličke i dijastoličke funkcije desne klijetke. Trikuspidalna insuficijencija, koja najčešće nastaje uslijed dilatacije prstena trikuspidalnog zaliska, također pogoršava ventrikularno remodeliranje.

Novije studije naglašavaju značaj disinhronije desne klijetke kao markera maladaptivnog remodeliranja i teže disfunkcije.(33)

Kod povišenog tlaka u plućnoj cirkulaciji, slobodni zid desne klijetke se nadalje kontrahira dok je lijeva klijetka već u ranoj dijastoličkoj fazi, što vodi kasnom sistoličkom pomaku septuma ulijevo.(34)

Uvećanje desne klijetke, u slučaju postojanja plućne hipertenzije, javlja se ranije od uvećanja lijeve klijetke u sistemske hipertenziji. Razlog tome jest što je stress na desnu klijetku značajno veći od onoga na lijevu klijetku uz jednak stupanj povećanja tlačnog opterećenja, a zbog manje mišićne mase desne klijetke, te specifične geometrije i strukture mišićnih slojeva.

Također, u slučaju tlačnog opterećenja desne klijetke, fibroza je prisutna u značajno manjem postotku (obično < 10 % volumena ventrikula) i obično je ograničena na mjesto insercije septuma i desne klijetke.

U slučaju lijeve klijetke, stupanj fibroze je mnogo značajniji. (35)

Ovi podaci objašnjavaju razloge zašto desno srce oporavlja svoju sistoličku funkciju nakon transplantacije pluća iako je RVEF bila značajno reducirana prije transplantacije.(36)

Miokard desne klijetke će kao odgovor na povišenu vaskularnu rezistenciju odovorit hipertrofijom i dilatacijom, tj. doći će do razvoja tzv. plućnog srca (cor pulmonale).

Ovo povećanje volumena na kraju dijstole (EDV = end-dijastolički volumen), a u svrhu održavanja normalnog udarnog volumena (SV = stroke volume), odgovorno je za snižavanje ejskijske frakcije desne klijetke. Promjene udarnog volumena desne klijetke utječu na punjenje lijeve klijetke ne samo putem plućnih krvnih žila.

Mehanizmom ventrikularne međuovisnosti (“ventricular interdependence”) povećan volume desne klijetke u plućnom srcu pomiče interventrikularni septum prema lijevoj klijetci i utječe na dijastoličku funkciju lijeve klijetke.

No, ovo pomicanje septum ulijevo “pomaže” pražnjenju lijeve klijetke što istovremeno osigurava ejskijsku frakciju lijeve klijetke u pacijenata sa KOPB-om i teškom hipertrofijom desnog ventrikla. (37,38)

Potrebno je naglasiti važnost hiperinflacije, osobito u fizičkom opterećenju, koja kompromitira oba ventrikla smanjujući punjenje (preload) desne klijetke i rezultira smanjenim udarnim volumenom i srčanim indeksom.

U akutnim egzacerbacijama KOPB-a može doći do popuštanja desne klijetke zbog porasta end-diastoličkog tlaka i volumena desne klijetke i pada RVEF što rezultira perifernim edemima i sistemskom kongestijom.

Patogeneza edema u pacijenata s KOPB-om ne ovisi samo o porastu tlaka u plućnoj arteriji.

Svakako treba naglasiti važnost smanjene perfuzije bubrega, aktivaciju renin – angiotensin – aldosterone kompleksa, reduciranog klirensa dopamina i povišenih razina plazmatskog ANP-a, što sve dovodi do povećane reapsorpcije natrija u proksimalnim tubulima glomerula. (40)

Hiperkapnija potiče zadržavanje natrija, a dugotrajno liječenje kisikom potiče njeovo izlučivanje. (41)

Popuštanje desne klijetke karakterizirano je naglašenim jugularnim venama, hepatomegalijom i perifernim edemima.

1.3. Procjena stupnja težine kronične opstruktivne plućne bolesti

Kroničnu opstruktivnu plućnu bolest karakterizira suženje dišnih puteva uz ograničen protok zraka u njima, a nastaje kao posljedica kronične upale dišnih puteva i plućnog parenhima

Danas je KOPB na četvrtom mjestu uzroka mortaliteta na svijetu, no predviđa se da će do 2020.godine doći na treće mjesto ove tablice. (42)

Pušenje je najvažniji rizični faktor za nastanak KOPB-a.

Prevalencija, morbiditet i mortalitet ove bolesti još uvijek su značajno podcjenjeni zbog više čimbenika. Bolest se kasno prepoznaje, neispravno liječi i prati, neadekvatno prijavljuje, a u postmortalnim izvještajima često ne bude navedena kao uzrok smrti. (42, 43)

Meta-analiza studija koje su od 1990. do 2004.godine provedene u 28 različitih zemalja, potvrdila je činjenicu da je prevalencija KOPB-a značajno viša u pušača i bivših pušača u usporedbi sa nepušačima, u ljudi iznad 40 godina starosti nego mlađih od 40 g. i u muškaraca češća nego u žena. (45)

Petološke promjene u KOPB-u pronalaze su u dišnim putovima, plućnom parenhimu i plućnoj vaskiulaturi. Ove promjene posljedica su kronične infekcije sa povećanim udjelom specifičnih upalnih stanica u različitim dijelovima pluća, a strukturne promjene posljedica su opetovane upale i regeneracije.

Oksidativni stress i povišena aktivnost proteinaza u plućima modificiraju upalni odgovor koji perzistira i nakon prestanka pušenja. Mehanizam koji se spominje kao mogući uzrok ovih promjena su pojava autoantigena i promjene u plućnom mikrobiomu. (46)

1.3.1 Spirometrija

Obim upalne reakcije, fibroza i eksudat u bronhimam rezultiraju smanjenjem forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) i omjera forsiranog ekspiratornog volumena i forsiranog vitalnog kapaciteta (FEV1/FVC) što je karakteristično za pacijente sa KOPB-om.

Kronična i progresivna dispneja prisutna je u svih pacijenata sa kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, no obično je dugotrajan kašalj simptom koji pacijenta dovodi liječniku.

Spirometrija je metoda kojom se objektivno mjeri stupanj suženja dišnih putova. Mjerenje vršnog protoka zraka u ekspiriju ne preporučuje se kao jedini dijagnostički test zbog svoje niske specifičnosti. (47)

Spirometrijski kriteriji za postavljanje dijagnoze opstruktivne bolesti pluća su post-bronhodilatacijski FEV1 i omjer FEV1/FVC < 0.70.

Prijašnje verzije GOLD smjernica klasificirale su pacijente samo prema FEV1 (Tablica 2).

Tablica 2. Klasifikacija stupnja opstrukcije u pacijenata sa KOPB-om

Bazirano na post-dilatacijskom FEV1		
U pacijenata sa FEV1/FVC < 0.70		
GOLD 1:	blaga	FEV1 ≥ 80 % predviđenog
GOLD 2:	umjerena	50% ≤ FEV1 < 80% predviđenog
GOLD 3:	teška	30 % ≤ FEV1 < 50 % predviđenog
GOLD 4:	vrlo teška	FEV1 < 30 % predviđenog

1.3.2. Procjena izraženosti simptoma u bolesnika sa KOPB-om

Stupanj zaduhe u pacijenata sa KOPB-om danas se procjenjuje ispunjavanjem mMRC upitnika (engl. the Modified British Research Council Questionnaire) (48, Tablica 3).

Tablica 3. Subjektivna procjena zaduhe

mMRC skala	Stupanj dispneje
mMRC 0	Dispneja samo u izraženom naporu
mMRC 1	Dispneja u žurbi ili uspinjanju stepenicama
mMRC 2	Usporen hod u usporedbi sa vršnjacima ili mora stati da se odmori pri hodu umjerenog tempa
mMRC 3	Mora odmoriti nakon prohodanih 100 yardi (91 m) ili nakon nekoliko minuta
mMRC 4	Zbog dispneje na napušta kuću, zaduha pri oblačenju

Još jedan upitnik za procjenu kronične opstruktivne plućne bolesti, CAT upitnik, (engl. CAT = the COPD Assessment test) omogućava pouzdano mjerenje utjecaja bolesti na kvalitetu života. Ovaj upitnik ispituje izraženost simptoma i znakova bolesti: kašlja, subjektivne procjene količine sekreta, osjećaj stezanja u prsištu, nedostatka zraka pri kretanju uzbrdo ili stepenicama, ograničenja u obavljanju kućanskih poslova, sigurnosti pri izlasku iz kuće, prekidanje spavanja zbog bolesti, subjektivni osjećaj količine energije.

Ovakva subjektivna procjena osobnog stanja i izraženosti bolesti pokazala je značajnu korist u praćenju i liječenju bolesnika u nekoliko studija. (49,50)

Vrijednosti CAT < 10 govore u prilog otežanoj dijagnozi KOPB-a. (50)

1.3.3. Procjena rizika učestalih egzacerbacija

Egzacerbacije KOPB-a su akutna pogoršanja respiratornog statusa koja zahtjevaju dodatno liječenje. (51) Učestale egzacerbacije uzrokom su češćih hospitalizacija i marker su povećanog rizika od smrti. (52)

Rizik egzacerbacija je veći u pacijenata GOLD 3 i GOLD 4 skupine, no FEV1 nije dovoljno precizan indikator broja egzacerbacija ili mortaliteta u pacijenata sa KOPB-om.

1.3.4. Kombinirana procjena stupnja KOPB-a

Godine 2011. u GOLD klasifikaciju, uz spirometrijska mjerenja, u određivanje težine bolesti uvedena je i procjena dispneje i broj egzacerbacija.

Novi pristup klasificiranju bolesti prikazan je u tablici 4.

Tablica 4. Kombinirana procjena KOPB-a

Kategorija	karakteristike	GOLD	Broj egzacerbacija	mMRC	CAT
A	Nizak rizik malo simptoma	1-2	≤ 1	0-1	< 10
B	Nizak rizik Više simptoma	1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Visok rizik Manje simptoma	3-4	≥ 2	0-1	< 10
D	Visok rizik Višesimptoma	3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Prema ovoj klasifikaciji atupanj bolesti određuje se i prema stupnju opstrukcije i prema izraženosti simptoma i broju egzacerbacija. Ovakvim pristupom poboljšano je praćenje progresije bolesti, te procjena terapijskih opcija u svakog pacijenta ponaosob.

1.3.5. Procjena funkcionalnog kapaciteta

Mjerenjem 6-minutnog testa hoda, objektivno se procjenjuje fizička aktivnost pacijenta i što je još važnije, u ovom testu pacijent je sam sebi kontrola, te se opetovanim izvođenjem testa lagano procjenjuje stupanj pogoršanja ili poboljšanja funkcionalnog statusa.

Test hoda dobar je predskazatelj mortaliteta (53), a može se koristiti i u procjenu efekta rehabilitacije pacijenata sa KOPB-om. (54)

1.3.6. Kompozitni testovi

Prema svemu do sada navedenom, jasno je da se u procjeni povišenog rizika smrtnosti mogu koristiti brojni parametri. Celli i suradnici (55) predložili su korištenje BODE indeksa (engl. BODE = Body mass index, Obstruction, Dyspnea, and Exercise) koji bolje predviđa preživljenje nego ijedan od parametara zasebno.

Neki su autori predlagali jednostavnije bodovne sustave koji nisu uključivali test hoda, no svi su ovi testovi još u fazi istraživanja i trebaju potvrdu na većim studijama i brojevima pacijenata.

1.4. Procjena stupnja plućne hipertenzije

1.4.1. Ehokardiografske metode

Transtorakalnom ehokardografijom možemo procijeniti posljedice povišenog tlaka u plućnoj arteriji na funkciju i morfološke karakteristike desne klijetke.

Tlak u plućnoj arteriji procjenjuje se mjerenjem vršnih brzina trikuspidalne insuficijencije kontinuiranim doplerskim signalom. (56) Kad se postavi sumnja na postojanje plućne hipertenzije, svakako je potrebno učiniti ehokardiografski pregled, no kada odlučujemo o strategijama liječenja ovih pacijenata, svakako moramo učiniti i kateterizaciju desnog srca.

Procjena sistoličkog tlaka u plućnoj arteriji (sPAP) temelji se na vršnoj brzini trikuspidalne insuficijencije uz dodavanje tlaka u desnom atriju (RAP).

Vjerojatnost postojanja plućne hipertenzije smatra se niskom ukoliko je brzina trikuspidalne insuficijencije manja od 2.8 m/sec ili nemjerljiva.

Funkcija desne klijetke ima važnu ulogu u morbiditetu i mortalitetu pacijenata sa dokazanom plućnom hipertenzijom, te je njena procjena neizostavna u svakog od ovih pacijenata.

Parametri koje moramo uzeti u obzir su: veličina desne klijetke, veličina desnog atrija, sistolička funkcija desne klijetke mjerena barem jednim od sljedećih parametara: FAC (fractional area change), S₁ mjereno tkivnim Dopplerom ili sistoličke ekskuzije ravnine trikuspidalnog anulusa-TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursions). Možemo procijeniti i tzv. Performans

indeks desne klijetke (MPI ili Tei indeks) koji je mjera i sisotličke i dijastoličke disfunkcije desne klijetke, te spomenuti procjenjeni sistolički tlak u desnoj klijetci, tj. plućnoj arteriji uz procjenu tlaka u desnom atriju. (57)

1.4.1.1. Dimenzije desne klijetke

Dimenzije desne klijetke procjenjujemo na kraju dijastole, iz apikalnog prikaza četiri šupljine fokusirano na desni ventrikl.

Potrebno je prikazati klijetku u njenom najvećem promjeru, a bez skraćivanja prikazujući kružni i apikalni prikaz. Promjer veći od 42 mm na bazi i veći od 35 mm u sredini desne klijetke smatramo dilatacijom. Također, longitudinalna dimenzija veća od 86 mm indikativna je za uvećanje desne klijetke.

1.4.1.2. Dimenzije desnog atrija

Desni atrij također procjenjujemo iz apikalnog prikaza četiri šupljine. Telesistolička površina desnog atrija veća od 18 cm² govori u prilog uvećanog desnog atrija.

Procjena površine desnog atrija zahtjeva nešto više vremena od linearnih mjerenja dimenzija desne pretklijetke, no utvrđeno je bolja u procjeni dijastoličke disfunkcije desnog ventrikla. (58)

1.4.1.3. Donja šuplja vena i tlak u desnom atriju

Tlak u desnom atriju procjenjuje se mjereći širinu donje šuplje vene uz prisustvo ili odsustvo inspiratornog kolabiranja. (59)

Mjerenje promjera donje šuplje vene izvodi se na kraju ekspirija, proksimalno od utoka hepatalnih vena i 0.5 do 3 cm od ulaza u desni atrij. (60)

Dimenzije donje šuplje vene mjere se u supkostalnom prikazu. Kolabiranje donje šuplje vene nije pouzdan pokazatelj povišenog tlaka u desnom atriju u pacijenata koji su na mehaničkoj ventilaciji. Promjer donje šuplje vene veći od 21 mm koja kolabira više od 50 %, sugerira normalan tlak u desnom atriju od 3 mmHg (raspon 0 do 5 mmHg).

Promjer donje šuplje vene veći od 21 mm, a koja kolabira manje od 50 % sa udisajem govori u prilog visokom tlaku u desnom atriju, većem od 15 mmHg (raspon 10-20 mmHg).

U preostalim slučajevima uzima se vrijednost od 8 mmHg za tlak u desnom atriju.

1.4.1.4. Izgonski trakt desne klijetke

Izgonski trakt desne klijetke (RVOT- right ventricle outflow tract) uključuje subpulmonalni infundibulum ili kous, te plućnu valvulu. Subpulmonalni infundibulum je muskularna struktura obilka konusa koja se širi od kriste supraventrikularis do pulmonalne valvule. Najbolje je vidljiv iz lijevog parasternalnog i subkostalnog prikaza. Širinu RVOT-a treba mjeriti na kraju dijastole u vremenu defleksije QRS-a, a na mjestu spoja infundibuluma desne klijetke sa plućnim zaliskom. Mjere RVOT-a nisu standardizirane, no procjenjuje se da normala varira u rasponu od 23-27 mm. (57)

1.4.1.5. FAC (fractional area change)

FAC ili mjera promjene površine jest mjera koja se u studijama pokazala kao doličan korelat ejekcijskoj frakciji desne klijetke mjerenoj magnetskom rezonancom. (61.62)

FAC se pokazao nezavisnim prediktorom srčanog zatajenja, nagle smrti, moždanog udara i mortaliteta u pacijenata sa plućnom embolijom (63) i infarktom miokarda. (64)

Ovaj parametar ćemo ustanoviti opcrtavanjem endokarda desne klijetke u sistoli i dijastoli, ood anulusa uz slobodni zid do apeksa i natrag uz interventrikularni septum.

FAC se definira kao kvocijent razlike end-dijastoličke i end-sistoličke površine i end-dijastoličke povišine i izražava se u postocima. Donja granica normale iznosi 35 %.

1.4.1.6. Sistolički tlak u plućnoj arteriji

Sistolički tlak u plućnoj arteriji može se procjeniti mjereći najveću brzinu vala trikuspidalne insuficijencije mjereno koontinuiranim Dopplersim zapisom. U upotrebi je Bernoullijeva jednadžba: $RVSP = 4 \times v^2$ uz dodavanje tlaka u desnom atriju.

U slučaju nepostojanja gradijenta preko pulmonalne valvule, sistolički tlak u plućnoj arteriji jednak je sistoličkom tlaku u desnoj klijetki.

Obzirom je mjerenje brzine ovisno o kutu upada UZV zraka, preporučljivo je učiniti nekoliko mjerenja i uzeti kao ispravnu najveću izmjerenu brzinu.

Normalne vrijednosti su definirane kao vršne brzine do 2.8 m/s ili maksimalni gradijent od 35 mmHg (uz pretpostavku tlaka u desnom atriju od 3-5 mmHg).

Smjernice Američkog udruženja kardioloških fondacija preporučuju daljnju obradu pacijenata sa dispnejom kada je sPAP > 40 mmHg. (65)

U slučajevima veoma teške trikuspidalne insuficijencije, može doći do ranog izjednačavanja tlakova u desnom atriju i desnom ventriklu čime će gradijent između DA i DV biti podcjenjen, što dovodi u pitanje točnost procjene tlaka u plućnoj arteriji u takvim situacijama. (66)

1.4.1.7 Srednji tlak u plućnoj arteriji

Srednji tlak u plućnoj arteriji može se procijeniti mjereći vrijeme akceleracije u plućnoj arteriji pulsnim Dopplerom, a prema formuli:

$$mPAP = 90 - (0.62 \times PVAccT) \quad (67)$$

Vrijeme akceleracije protoka nad plućnom arterijom (PVAccT, od engl. pulmonary valve acceleration time) mjeri se od početka Q vala na elektokardiografskom prikazu do vršnog potoka nad plućnom valvulom.

Skraćivanje PVAccT-a znači povećanu plućnu vaskularnu rezistenciju, tj. povišen tlak u plućnoj arteriji, uz uvjet srčane frekvencije od 60 do 100 otkucaja u minuti.

1.4.1.8. Procjena globalne sistoličke funkcije desne klijetke

Jedan od parametara koji možemo koristiti za procjenu globalne sistoličke funkcije desne klijetke jest MPI (engl. myocardial performans index), također poznat i kao Tei indeks.

Vim indeksom oocjenjujemo i sistoličku i dijastoličku funkciju desne klijetke.

MPI se definira kao omjer izovolumnog vremena i vremena izbačaja:

$$MPI = [(IVRT + IVCT) / ET]$$

Kada za određivanje MPI-a koristimo metodu pulsno tkivnog dopplera, svi se intervali mjere u istom otkucaju. Dokazana je dobra korelacija sa promjenama kliničkog statusa pacijenta sa plućnom hipertenzijom i ovog indeksa. (68)

Gornja granica referentnih vrijednosti desnostranog MPI, mjenog pulsno tkivnim dopplerom, iznosi 0.55.

1.4.1.9. Procjena regionalne sistoličke funkcije desne klijetke

a) TAPSE –sistoličku funkciju desne klijetke kvantificirat ćemo mjerenjem sistoličkog pomaka anulusa trikuspidalnog zaliska prema apeksu desne klijetke Metoda nije adekvatna u slučajevima kada postoje regionalne abnormalnosti kontraktiliteta desne klijetke.

TAPSE mjerimo koristeći M-mode prikaz kroz lateralni dio anulusa trikuspidalnog zaliska, te određujemo longitudinalni pomak anulusa do vrha sistole.

U studiji Tamborinija i suradnika, cut-off vrijednost od 17 mm pokazala je odličnu specifičnost za razlikovanje normalnog od abnormalnog longitudinalnog pomaka. (69)

Preporuke Europskog udruženja za ehokardiografiju navode 16 mm kao referentnu vrijednost za razlikovanje poremećene i normalne longitudinalne funkcije desne klijetke. (57)

b) S' - longitudinalna brzina ekskuzija trikuspidalnog anulusa može se mjeriti i tkivnim dopplerom. Ova brzina se označava kao S'. Mjerenja se vrše u apikalnom prikazu četiri šupljina srca, postavljenjem tkivnog Dopplera na slobodnu stijenu desne klijetke. Brzina S' se očitava kao najveća brzina u sistoli uz osiguravanje optimalnog „gain“-a.

Prema studiji Lindquista i sur. Provedenoj na 235 zdravih pojedinaca, srednja vrijednost normale iznosi 15 cm/s mjereno na anulusu (70), no prema većim studijama, ta vrijednost smanjena na 10 cm/sec. (71)

c) IVRT – vrijeme izovolumne relaksacije je vrijeme između zatvaranja aortne valvule i otvaranja mitralnog zaliska. Mjerenje IVRT-a obojenim tkivnim Dopplerom, pokazalo je dobru korelaciju sa SPAP-om, te je korisno u slučajevima kada ne može prikazati trikuspidalnu insuficijenciju. (72) Produljeno vrijeme izovolumne relaksacije indikator je poremećene relaksacije miokarda. Normalne IVRT-a su 70 ± 12 ms. Kod poremećene relaksacije IVRT obično premašuje 110 msec.

d) IVA – vrijeme akceleracije izovolumne kontrakcije je definirano kao vršna brzina izovolumne kontrakcije podijeljeno sa vremenom ostizanja te brzine.

Mjerenje se izvodi obojenim tkivnim Dopplerom na lateralnom trikuspidalnom anulusu.

Donja granica normale za pulsni tkivni Doppler jest 2.2 m/s² sa 95 %-tnim CI od 1.4 – 3.0 m/s².

1.4.2. Kateterizacija desnog srca

Kateterizacija desnog srca neizostavna je metoda u dijagnosticiranju plućne hipertenzije i predstavlja tzv. Zlatni standard za postavljanje navedene dijagnoze. (56,73)

U samom uvodu, pri definiranju plućne hipertenzije klasificirali smo plućnu hipertenziju prema mehanizmima nastanka. Kateterizacija desnog srca omogućuje daljnju raspodjelu plućne hipertenzije u: prekapilanu (skupine 1,3,4 i 5) i postkapilanu PH (skupine 2 i 5, a obzirom na izmjereni PCWP (manji ili veći od 15 mmHg). (56)

Smjernice Europskog kardiološkog društva i Europskog respiratornog društva naglašavaju važnost kateterizacije desnog srca u postavljanju ispravne dijagnoze, te preporučuju primjenu transtorakalnog ultrazvuka u svakog pacijenta sa neobjašnjenom zadržanom u naporu, sinkopom i/ili znacima disfunkcije desne klijetke, a postavljanje konačne dijagnoze ovisi o rezultatima hemodinamske studije izvedene kateterizacijom. (56,74)

Kateterizacijom desnog srca dobit ćemo podatke o srčanom minutnom volumenu (CO), mješanoj venskoj saturaciji, tlaku u desnom atriju i tlaku u desnom ventrikulu, te plućnom kapilarnom tlaku (PKT). Iz ovih parametara izračunom ćemo doći do vrijednosti transpulmonalnog gradijenta, plućne vaskularne rezistencije i srčanog indeksa. (75)

U mjerenju PKT-a, balon katetera mora biti napuhan u desnom atriju, odakle napreduje do pozicije uklještenja u plućnom krvožilju. Treba izbjegavati opetovana napuivanja balona u plućnoj arteriji zbog opasnosti od rupture. (73)

Plućni kapilarni tlak moramo odrediti iz triju uzastopnim mjerenja na kraju ekspirija. Ovo je osobito važno u pacijenata sa KOPb-om u kojih su moguće značajne varijacije intratorakalnog tlaka. (76)

Osim tlaka u plućnoj cirkulaciji, kateteriziranjem desnog srca možemo odrediti i srčani minutni volumen metodom termodilucije. Swan-Ganz kateter sa termostatom na svom vršku izmjerit će stupnj sniženja temperature krvi u plućnoj arteriji, a nakon injiciranja 10 mlo hladne fiziološke otopine.

Ovo sniženje temperature obrnuto je proporcionalno razrjeđenju njeztata što omogućava kompjuterski izračun vrijednosti srčanog minutnog volumena. (77)

Ova metoda se preporučava čak i u pacijenata sa niskim CO i/ili teškom trikuspidalnom insuficijencijom. (56)

Termodilucijska metoda pokazala se pouzdanom u usporedbi sa Fickovom metodom u kojoj se izračun radi iz direktno izmjerenih vrijednosti utroška kisika. (73)

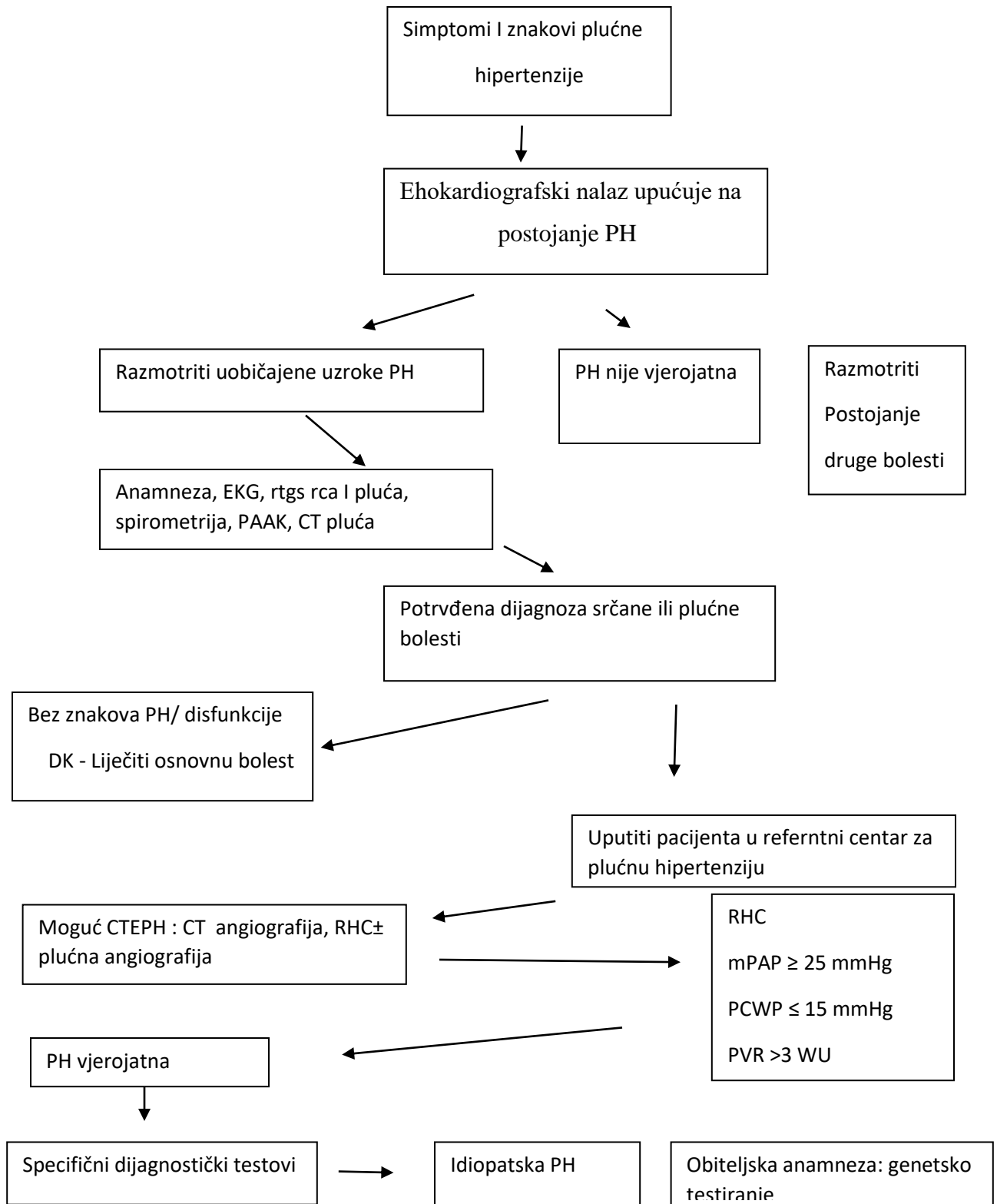
Srčani indeks izračunava se kao omjer srčanog outputa i površine tijela. (78)

Normalne vrijednosti iznose 2.4 do 4.0 l/min/m². (76,79)

Izračunavanje vrijednosti plućne vaskularne rezistencije neophodno je za procjenu stupnja plućne hipertenzije i označava omjer transpulmonalnog gradijenta i srčanog outputa.

Vrijednosti veće od 3 Wood jedinice neophodne su za dijagnosticiranje plućne arterijske hipertenzije, te za procjenu prognoze tih pacijenata. (73)

Prema Grossmanu i suradnicima (80), omjer PVR-a i SVR-a (procijenjena srednjim tlakom sistemske cirkulacije i srčanim outputom) može koristiti u procjeni težine plućne vaskularne bolesti. Slika 3 prikazuje dijagnostički algoritam za određivanje plućne hipertenzije.



Slika 3. Dijagnostički algoritam za određivanje plućne hipertenzije

1.4.3. Kompjutorizirana tomografija u procjeni plućne hipertenzije

Plućna hipertenzija u pacijenata sa kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti povezana je sa povećanim mortalitetom i višim rizikom egzacerbacija u usporedbi sa pacijentima sa KOPB-om, a bez razvijene plućne hipertenzije. (81,82)

Kronična opstruktivna plućna bolest jest entitet sa dokazanom značajnošću inflamatorne komponente, kako na razini plućnog parenhima, tako i na nivou endotelne disfunkcije, te znamo da se plućna hipertenzija može razviti i u blagog i srednjeg stupnja KOPB-a, no veća je vjerojatnost da će plućna hipertenzija biti izraženija u slučajevima teže opstrukcije bronhalnog stabla zbog hipoksične vazokonstrukcije malih plućnih krvnih žila sa hiperplazijom intime i hipertrofijom i hiperplazijom glatkih mišićnih stanica u stijenci krvnih žila. (83,84)

Kateterizacija desnog srca jest metoda izbora za postavljanje dijagnoze plućne hipertenzije (65) Procjena stupnja plućne hipertenzije moguća je ehokardiografski primjenom dopplerske metode procjene tlaka iz brzina mlaza trikuspidalne insuficijencije, no, u pacijenata sa KOPB-om, često smo suočeni sa značajnom hiperinflacijom plućnog parenhima što onemogućava prikladan ehokardiografski prozor i pretragu čini nesvrshodnom.

Procjena širine plućne arterije mjerena kompjuteriziranim tomografijom korištena je u više studija, no većinom u heterogenim populacijama sa različitim skupinama bolesnika. (85,86,87)

Wells i sur. su ukazali na povezanost uvećanja dimenzija plućne arterije sa povećanim brojem egzacerbacija u pacijenata sa KOPB-om. (88)

U drugoj studiji predvođenoj Iyerom i sur. (89), a provedenoj na 60 pacijenata, omjer dimenzija plućne arterije i aorte $PA:A > 1$ dokazan je u 37 % pacijenata sa umjerenim i teškim KOPB-om, a u istih je pacijenata plućna hipertenzija potvrđena kateterizacijom desnog srca.

Procjena postojanja plućne hipertenzije u pacijenata sa KOPB-om varira od 10 % do visokih 85 %, ovisno o težini predležee bolesti kao i o dijagnostičkim kriterijima i korištenoj metodi procjene. (90)

Broj do sada objavljenih studija koje su se bavile ovom problematikom jest malen, a i same su studije učinjene na malenim brojevima pacijenata što otvara mogućnost daljnjih ispitivanja i predmet su i ovog istraživanja.

2. HIPOTEZA

Hipoteza ovog istraživanja jest da je omjer širine plućne arterije i aorte neovisni predskazatelj postojanja plućne hipertenzije u bolesnika s težim stupnjevima kronične opstruktivne plućne bolesti . Utvrđivanje dijagnostičke vrijednosti navedenog omjera (koji sa značajnom specifičnošću i senzitivnošću upućuju na dijagnozu plućne hipertenzije) značajno bi pomoglo u definiranju skupina bolesnika koji zahtjevaju daljnu invazivnu obradu, kateteriziranje desnog srca sa ciljem procjene stupnja težine plućne hipertenzije.

3. CILJEVI I SVRHA ISPITIVANJA

Primarni cilj: ustanoviti omjer širine plućne arterije i aorte u bolesnika sa KOPB-om stadija C i D, te ispitati korelaciju između omjera PA/A i stupnja težine kronične opstruktivne plućne bolesti.

Sekunarni ciljevi:

1. Ispitati korelaciju omjera širine plućne arterije i aorte i stupnja plućne hipertenzije
2. Ispitati odnos omjera širine plućne arterije i aorte s ehokardiografski utvrđenim parametrima disfunkcije desne klijetke.

Istovremena procjena stupnja težine KOPB-a i prisustva plućne hipertenzije, te ranih znakova disfunkcije desne klijetke moglo bi dovesti do uvođenja novih dijagnostičkih postupnika u ove skupine pacijenata, kao i smanjiti potrebu za provođenjem invazivnijih metoda kao što je kateterizacija desnog srca.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. *Ispitanici*

U ovom prospektivno istraživanje uključeno je inicijalno 100 pacijenata, no redukcijom zbog isključnih kriterija istraživanja, u ispitivanje je uključeno 66 pacijenata koji su hospitalizirani na Klinici za plućne bolesti Jordanovac, KBC-a Zagreb.

Skupinu bolesnika čine bolesnici sa dijagnozom kronične opstruktivne plućne bolesti (prema GOLD-u stupnja C i D) koji su u kontroli Ambulante za opstruktivne plućne bolesti Klinike za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb.

4.1.1. Kriteriji za uključivanje:

- pacijent sa KOPB-om, a koji se, prema GOLD klasifikaciji, ubraja u skupinu C ili D.
- stabilna faza bolesti, u vrijeme ispitivanja, tj. provođenja dijagnostičke obrade, pacijent nije u akutnoj egzacerbaciji osnovne bolesti.
- pristanak za sudjelovanje u ispitivanju što je potvrđeno potpisivanjem informiranog pristanka nako detaljnog informiranja o svim planiranim postupcima i mogućim neželjenim događajima.

4.1.2. Kriteriji za isključivanje:

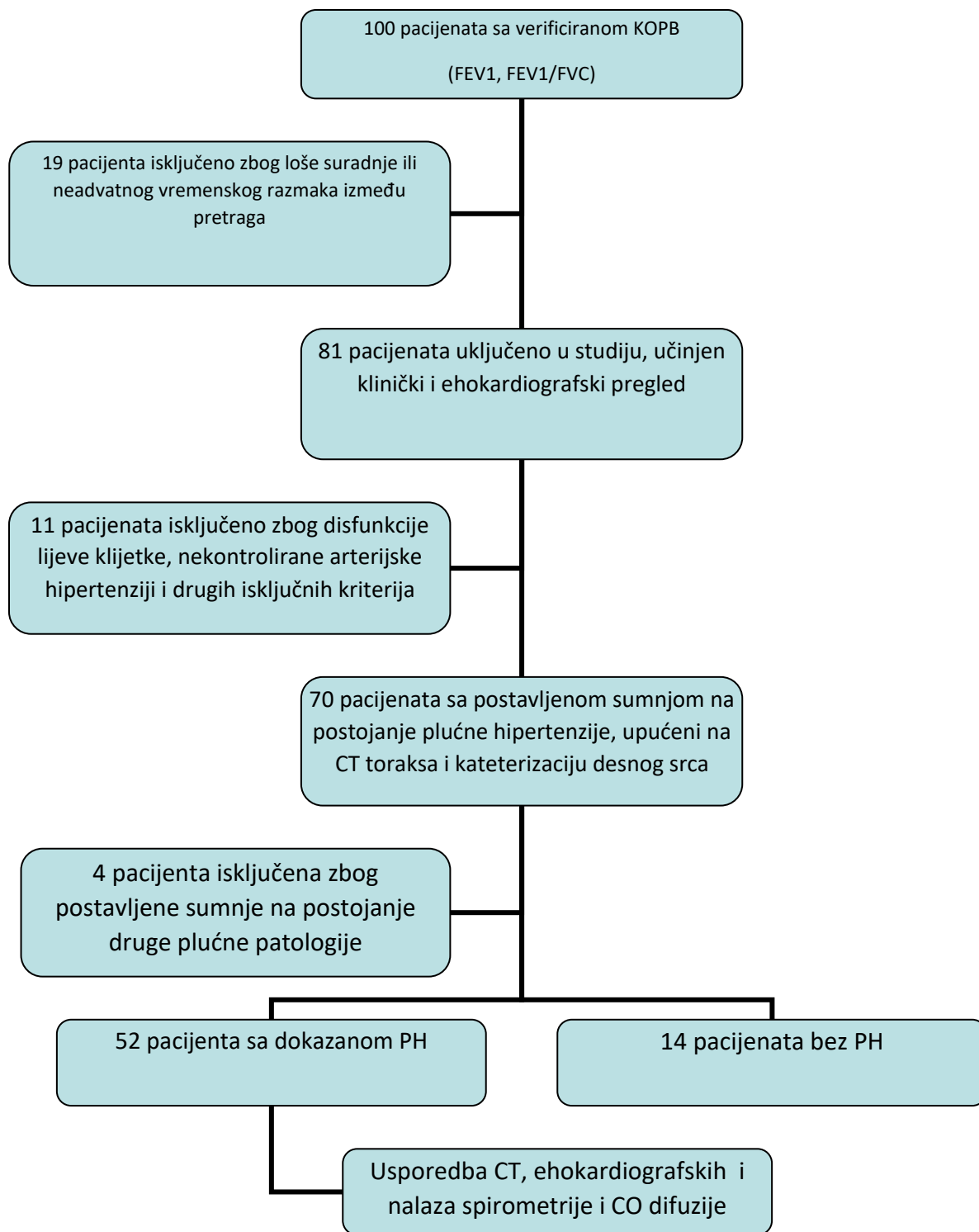
- verificirana i druga plućna patologija (astma, pneumonija, tumor, idiopatska plućna fibroza).
- postojanje maligne bolesti drugog organskog sustava.
- utvrđeno popuštanje lijeve klijetke ili značajnije vlvularne greške
- neregulirana arterijska hipertenzija.
- akutno kardiovaskularno zbivanje za vrijeme trajanja ispitivanja.

- neadekvatno psihičko stanje u kojem se ne očekuje suradnja pacijenta.

4.2. Protokol ispitivanja

Pacijenti koji su primljeni u Kliniku za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb, u svrhu obrade verificirane kronične opstruktivne plućne bolesti, a zadovoljili su uključne kriterije za ovo ispitivanje. U studiju su uključeni bolesnici koji su bili u stabilnoj fazi bolesti, oba spola, starosti 35-75 godina, pušači i bivši pušači.

Prkupljeni su podaci uključivali demografske i kliničke varijable: dob, spol, indeks tjelesne mase, efektivne godine pušenja, broj egzacerbacija unazad godinu dana, stupanj težine prema GOLD-u. Procjena zaduhe obavljena je ispunjavanjem CAT i mMRC upitnika, a procjena funkcionalnog statusa izražena je izračunom BODE indeksa nakon obavljenog 6-minutnog testa hoda. Plućna funkcija procjenjena je u svih bolesnika određivanjem spirometrijskog nalaza, CO difuzije, te plinskom analizom arterijske krvi. Ehokardiografski nalaz uključivao je procjenu sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke, procjenu stupnja plućne hipertenzije (sPAP, PVAccT), procjenu sistoličke funkcije desne klijetke (RVOT-SF, RVFAC, TAPSE, MPI) uz dodatak tkivnog Dopplera u procjeni iste (RVS`, IVA). U svih ispitanika učinjena je kompjuterizirana pretraga toraksa radi mjerenja širine plućne arterije i aorte, te izračun njihova omjera, kao i radiomorfološka procjena plućne patologije. U pacijenata u kojih je ehokardiografski postavljena mogućnost na postojanje plućne hipertenzije ili kod postojanja znakova disfunkcije desne klijetke, učinjena je kateterizacija desnog srca s mjerenjem tlakova u desnom atriju, ventriklu, plućnoj arteriji, tlak uklještenja u plućnom krvožilju, plućna vaskularna rezistencija, srčani indeks.



Slika 4. Prikaz protokola ispitivanja

4.3. Metode

4.3.1. Određivanje parametara plućne funkcije

Svakom bolesniku učinjeno je spirometrijsko testiranje uz određivanje CO difuzije.

Određivani su parametri FEV1, FEV1/FVC, CO difuzija. Postojanje kronične opstruktivne plućne bolesti određeno je postbronhodilatacijskom spirometrijom ako je FEV1/FVC bio manji od 70 %. Prema nevedenim parametrima pacijeni su svrstani u skupine C i D prema GOLD klasifikaciji. Korišten je aparat „Master Screen“ proizvođača Jaeger.

4.3.2. Procjena stupnja zaduhe i funkcionalnog kapaciteta

Svi pacijenti uključeni u ispitivanje ispuunili su CAT i mMRC upitnika, te učinili 6-minutni test hoda. Procjena funkcionalnog statusa izražena je izračunom BODE indeksa,

Test hoda učinjen ju Kabinetu za funkcionalno ispitivanje uz pratnju educiranog medicinskog osoblja.

4.3.3. Ehokardiografska obrada

Ehokardiografska mjerenja provedena su na ultrazvučnim aparatima Siemens i GE Vivid 6, linearnim sondama od 7.5 MHz. Mjerenja su izvođena prema protokolu preporučenom od Europskog kardiološkog i respiratornog društva. (56)

Učinjena je ultrazvučna procjena sistoličke i dijastoličke funkcije lijeve klijetke mjerenjem ejekcijske frakcije lijeve klijetke (EF), procjena dijastoličke funkcije lijeve klijetke procjenom protoka nad mitralnim ušćem i plućnim venama pulsним Dopplerom, procjena postojanja značajnije valvularne greške obojenim i kontinuiranim Dopplerskim prikazom.

Također je učinjena procjena stupnja plućne hipertenzije kontinuiranim Dopplerom nad mlazom trikuspidalne insuficijencije kada je ona bila prisutna (sPAP) , te procjena brzine akceleracije mlaza pulmonalnog protoka (PVAccT), uz procjenu sistoličke funkcije desne klijetke planimetrijski i M-modom (RVOT-SF, RVFAC, TAPSE) i pulsним tkivnim Dopplerom (MPI, RVS`, IVA).

Učinjena su i planimetrijska mjerenja širine desne kljetke u njezinom bazalnom segmentu iz prikaza četiriju šupljina, izmjerena je širina desnog atrija, te procjenjen njegov indeksirani

telesistolički volumen (RAVI), a također je analizirano eventualno postojanje perikardijalnog izljeva.

4.3.4. Invazivno mjerenje tlaka u plućnoj arteriji

Kateterizacija desnog srca provedena je uvođenjem višelumenskog plućnog arterijskog katetera (Swan-Ganz kateter) debljine 8 Fr i duljine 110 cm u plućnu arteriju punkcijom unutarnje jugularne vene. Distalni lumen završava na vrhu katetera, a iza njega se nalazi lateks-balon volumena 1.5 ml koji se napuhuje zrakom. Funkcija ovog balončića je usmjeravanje katetera protokom krvi, smanjenje učestalosti srčanih aritmija, te okluzija protoka u plućnoj arteriji za vrijeme mjerenja okluzivnog tlaka ili plućnog kapilarnog tlaka (PKT).

Kraj prosimalnog lumena se tijekom mjerenja nalazi u blizini desne pretklijetke i pogodan je za mjerenje središnjeg venskog tlaka.

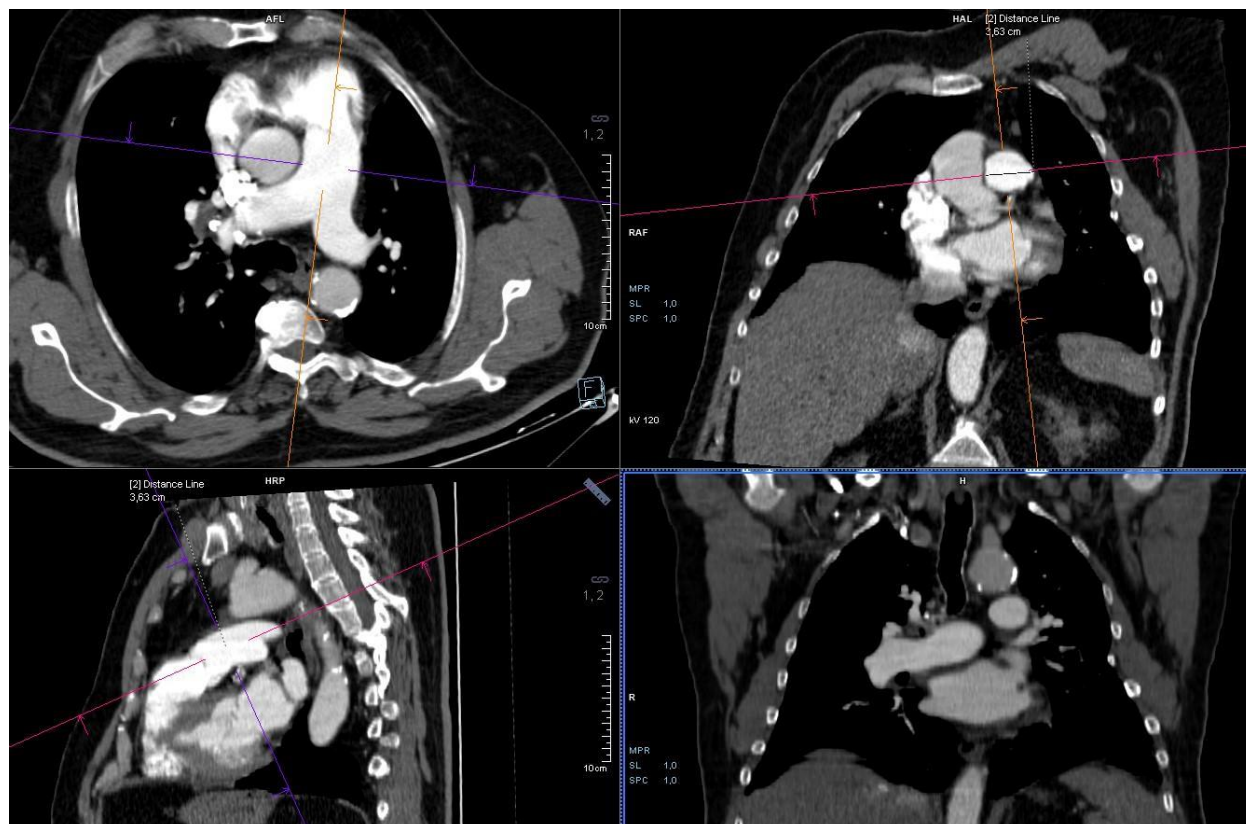
Na vrhu katetera nalazi se temperaturna sonda koja se rabi za određivanje minutnog volumena srca termodilucijskom metodom.

Plućni arterijski kateter uveden je u srce kanilacijom unutarnje jugularne vene. Kateter se ispuni hepariniziranom fiziološkom otopinom, a na distalni se lumen spaja sustav sa anuliranim tlačnim pretvaračem što omogućava praćenje tlačnih krivulja na ekranu, a pri napredovanju katetera. Potvrdu točne pozicije katetera u plućnoj arteriji dobivali smo nestajanjem krivulje protoka pri napuhivanju balona i vraćanjem iste pri ispuhivanju balona pozicioniranog u plućnoj arteriji. Parametri dobiveni ovom metodom su: sistolički, dijastolički i srednji tlak u plućnoj arteriji, plućni kapilarni tlak koji je pokazatelj tlaka punjenja lijeve klijetke, tj. tlaka u lijevom atriju. Izračunom su dobiveni podaci o srčanom indeksu i minutnom volumena srca, te parametri sistemske i plućne vaskularne rezistencije.

4.3.5. Kompjutorizirana tomografija pluća i plućnog krvožilja

Kompjutorizirana tomografija (CT) učinjena je na uređajimakorištena je rezolucija od ... CT snimke analizirala su dva neovisna istraživača (radiolozi višeg znanstvenog stupnja) „slijepa“ za nalaze ehokardiografske i invazivne obrade.

Širina promjera plućne arterije i aorte mjerena je na nivou bifurkacije glavne plućne arterije, a na istom presjeku izmjerena je i širina aorte. Izračunom je dobiven njihov omjer definiran kao kvocjent širine plućne arterije i širine aorte, na istom presjeku (slika 4).



Slika 5. Mjerenje širine plućne arterije i aorte na slikovnom prikazu kopjuterizirane tomografije

4.3.6. Statističke metode

Podaci su prikazani tablično i grafički. Smirnov-Kolmogorovljevim testom analizirana je normalnost raspodjele kontinuiranih podataka te su se u daljnjoj statističkoj raščlambi koristili neparametrijski testovi i načini prikaza podataka (kroz medijane i interkvartilne raspone). Razlike u kategorijskim varijablama analizirane su Fisherovim egzaktnim testom za tablice veličine 2x2, odnosno Fisher-Freeman-Halton egzaktnim testom u slučaju većeg broja kombinacija. Mann-Whitney U testom analizirane su razlike kontinuiranih vrijednosti između kontrolne skupine i skupine s plućnom hipertenzijom (PH). Promjene u osjetljivosti i specifičnosti za detekciju PH u odnosu na vrijednosti omjera širine plućne arterije i aorte analizirane su ROC (engl. *Receiver Operator Characteristic*) krivuljom te se prema najvećem Youdenovom indeksu odredila granična vrijednost (cut-off) omjera širine plućne arterije i aorte koja ima najbolji odnos specifičnosti i osjetljivosti u predikciji plućne hipertenzije. Izračunati su Spearmanovi koeficijenti korelacije između omjera širine plućne arterije i aorte te ostalih kliničkih i socio-demografskih varijabli. Apsolutne vrijednosti koeficijenata korelacije veće od 0,600 smatrane su jakom korelacijom, od 0,300 do 0,599 srednje jakom, dok su manje vrijednosti od 0,300 smatrane slabom korelacijom (bilo da je ona pozitivna ili negativna). Razlike koeficijenata korelacije (mPAP u odnosu na vrijednosti omjera širine plućne arterije i aorte) između PH i kontrolne skupine analizirane su z-statistikom. Univarijatnom binarnom logističkom regresijom određeni su omjeri izgleda (OR – engl. odds ratio) u predikciji PH za svaki ehosonografski parametar, dok se OLS (engl. *Ordinary Least Square Regression*) regresijskim modelom analizirao multivarijatni utjecaj pojedinih kliničkih varijabli na vrijednosti omjera širine plućne arterije i aorte. Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila programska podrška MedCalc for Windows, verzija 18.2.1 (za ROC analizu, www.medcalc.org) te IBM SPSS Statistics verzija 25 (www.ibm.com/analytics/data-science/predictive-analytics/spss-statistical-software).

5. REZULTATI

Tablica 5. Razlike u socio-demografskim i kliničkim varijablama između ispitivanih skupina: Fisherov egzaktni test

		Skupina				P
		Kontrola		PH		
		N	%	N	%	
Spol	Muški	7	50,0%	29	55,8%	0,768
	Ženski	7	50,0%	23	44,2%	
Pušač	Ne puši	4	28,6%	4	7,7%	0,139
	Puši	2	14,3%	10	19,2%	
	Bivši pušač	8	57,1%	38	73,1%	
mMRC	1	6	42,9%	17	32,7%	0,043
	2	5	35,7%	5	9,6%	
	3	3	21,4%	25	48,1%	
	4	0	0,0%	5	9,6%	
GOLD C I D	1	6	42,9%	17	32,7%	0,536
	2	8	57,1%	35	67,3%	
Dijastolička disfunkcija	0	0	0,0%	3	5,8%	0,511
	1	12	85,7%	45	86,5%	
	2	2	14,3%	3	5,8%	
	3	0	0,0%	1	1,9%	

Razlike u socio-demografskim i kliničkim varijablama između ispitivanih skupina prikazane su u Tablici 1. Značajne razlike su zabilježene u stupnju zaduhe mjerenom mMRC koji je bio značajno veći u skupini s plućnom hipertenzijom (PH); P=0,043.

Tablica 6. Razlike u socio-demografskim i kliničkim plućnim karakteristikama (broj egzacerbacija KOPB, procjena zaduhe i funkcionalnog statusa, plućni kapaciteti i volumeni, te difuzija CO) između ispitivane i kontrolne skupine: Mann-Whitney U test

Skupina		N	Min	Max	Centile			P
					25.	Medijan	75.	
Dob (godine)	Kontrola	14	48,00	66,00	55,00	58,50	62,25	0,278
	PH	52	39,00	75,00	55,00	60,00	67,00	
Godine pušenja	Kontrola	14	0,00	53,00	0,00	20,00	35,75	0,651
	PH	52	0,00	45,00	20,00	30,00	30,00	
Pack/year	Kontrola	14	0,00	80,00	0,00	35,00	52,50	0,788
	PH	52	0,00	100,00	20,00	30,00	40,00	
BMI (kg/m ²)	Kontrola	14	23,77	38,63	26,42	27,53	30,10	0,068
	PH	52	14,69	38,63	23,60	26,32	28,25	
BSA (m ²)	Kontrola	14	1,52	2,03	1,90	1,94	2,02	0,245
	PH	52	1,10	2,25	1,77	1,90	2,02	
Broj egzacerbacija u godini dana	Kontrola	14	2,00	4,00	2,00	3,00	3,00	0,083
	PH	52	2,00	5,00	3,00	3,00	3,75	
CAT	Kontrola	14	23,00	34,00	24,50	28,00	31,25	0,894
	PH	52	14,00	36,00	25,00	28,50	32,75	
FVC	Kontrola	14	34,00	95,00	40,05	59,00	78,00	0,784
	PH	52	25,60	111,00	47,43	57,20	72,03	
FEV1	Kontrola	14	17,00	56,80	20,43	32,50	50,00	0,551
	PH	52	12,00	50,00	22,20	33,70	46,08	
FEV1/FVC	Kontrola	14	0,54	69,00	35,24	45,30	65,00	0,678
	PH	52	23,00	71,00	39,00	49,95	61,00	
DLCO	Kontrola	14	20,00	89,00	32,50	37,50	55,00	0,090
	PH	52	20,00	88,00	40,00	50,00	65,00	
6MWT	Kontrola	14	150,00	410,00	180,00	240,00	370,00	0,052
	PH	52	50,00	474,00	125,00	182,50	267,50	
BODE	Kontrola	14	1,00	9,00	2,00	5,50	6,25	0,006
	PH	52	1,00	9,00	4,25	6,00	7,00	

Razlike u socio-demografskim i kliničkim plućnim karakteristikama (broj egzacerbacija KOPB, procjena zaduhe i funkcionalnog statusa, plućni kapaciteti i volumeni, te difuzija CO) između ispitivane i kontrolne skupine prikazane su u Tablici 2. Jedine značajne razlike bile su u BODE indeksu koji je bio značajno veći u skupini s PH: 6,0 (4,3-7,0) naprema 5,5 (2,0-6,3); P=0,006.

Tablica 7. Razlike u kliničkim parametrima srčane funkcije između ispitivane i kontrolne skupine: Mann-Whitney U test

Skupina	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
PA	Kontrola	14	17,80	38,00	24,75	27,50	29,00	<0,001
	PH	52	22,00	63,00	31,05	36,10	40,75	
Aorta	Kontrola	14	30,00	41,00	30,75	32,50	36,00	0,387
	PH	52	22,00	41,60	31,40	34,00	37,85	
PA/A	Kontrola	14	0,59	0,95	0,76	0,80	0,89	<0,001
	PH	52	0,56	1,68	0,97	1,06	1,17	
VCS	Kontrola	14	3,00	15,00	5,00	9,50	10,50	0,028
	PH	52	4,00	24,00	9,00	12,00	15,00	
RA	Kontrola	14	4,00	15,00	5,75	9,00	11,75	0,024
	PH	52	5,00	25,00	10,00	12,00	14,75	
Rv _{sis}	Kontrola	14	26,00	40,00	33,00	34,00	37,00	<0,001
	PH	52	14,00	112,00	51,25	59,05	76,50	
RV _d	Kontrola	14	0,00	6,00	1,00	2,00	5,00	0,004
	PH	52	0,00	49,00	2,00	5,00	7,00	
RV _m	Kontrola	14	10,00	18,00	13,75	15,50	16,25	<0,001
	PH	52	13,00	56,00	21,50	26,00	35,75	
Pas	Kontrola	14	28,00	38,00	33,00	35,00	37,00	<0,001
	PH	52	35,00	111,00	53,25	59,50	79,50	
Pad	Kontrola	14	6,00	20,00	12,00	14,00	16,00	<0,001
	PH	52	13,00	66,00	24,25	28,00	33,00	
Pam	Kontrola	14	18,00	24,00	21,75	23,00	24,00	<0,001
	PH	52	25,00	73,00	34,00	40,50	47,75	
PCWP	Kontrola	14	7,00	13,00	8,00	10,00	11,25	0,037
	PH	52	6,00	17,00	9,00	11,00	13,00	
CO	Kontrola	14	4,20	6,48	4,45	4,88	5,74	0,33
	PH	52	3,50	7,15	4,53	5,46	5,80	
CI	Kontrola	14	2,20	3,40	2,28	2,79	2,95	0,742
	PH	52	2,00	3,55	2,50	2,70	3,09	
PVR	Kontrola	14	120,00	298,00	189,75	220,70	239,80	<0,001
	PH	52	131,90	980,00	360,25	461,17	568,43	
SVR	Kontrola	14	1058,00	1974,00	1309,20	1472,50	1657,50	0,475
	PH	52	782,10	2523,10	1210,75	1376,70	1667,25	
PVR/ SVR	Kontrola	14	0,09	0,20	0,12	0,14	0,18	<0,001
	PH	52	0,14	0,76	0,24	0,35	0,41	
EF	Kontrola	14	55,00	70,00	60,00	60,00	65,00	0,907
	PH	52	55,00	70,00	60,00	60,00	65,00	

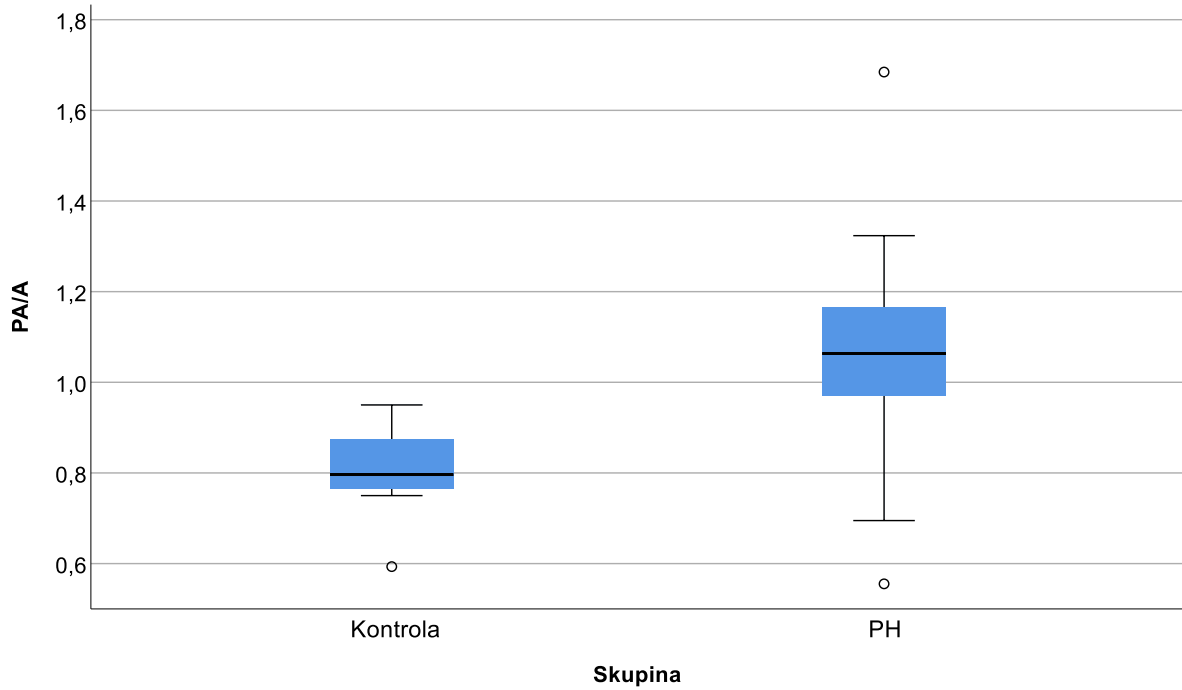
Tablica 7. prikazuje razlike u kliničkim parametrima desne klijetke između ispitivane i kontrolne skupine. Skupina s PH ima značajno veće vrijednosti PA ($P<0,001$), omjera PA/A ($P<0,001$), VCS ($P=0,028$), RA ($P=0,024$), Rysis ($P<0,001$), Rvd ($P=0,004$), RVm ($P<0,001$), Pas ($P<0,001$), Pad ($P<0,001$), Pam ($P<0,001$), PCWP ($P=0,037$), PVR ($P<0,001$), te omjera PVR / SVR ($P<0,001$).

Tablica 8. Razlike u ehokardiografskim nalazima između ispitivane i kontrolne skupine: Mann-Whitney U test

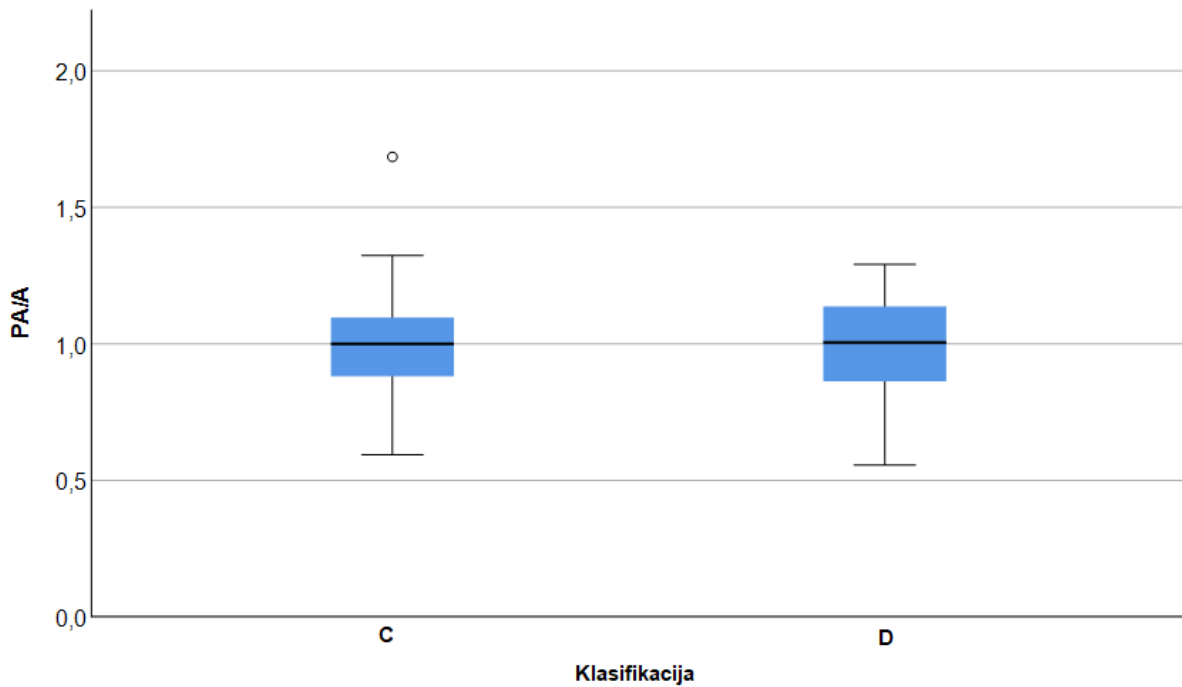
Skupina	N	Min	Max	Centile			P	
				25.	Medijan	75.		
SPAP	Kontrola PH	6 40	30,00 34,00	39,00 105,00	33,00 55,00	35,00 67,00	36,00 80,00	<0,001
RA	Kontrola PH	14 52	8,00 10,00	22,00 51,00	13,75 19,00	17,00 24,50	18,25 34,00	<0,001
RAVI	Kontrola PH	14 52	10,00 19,04	57,90 290,30	24,12 50,43	38,65 80,15	49,48 156,83	<0,001
PVAccT	Kontrola PH	14 52	92,00 55,00	123,00 121,00	99,50 78,00	104,00 88,00	112,75 93,75	<0,001
CVT	Kontrola PH	14 52	3,00 3,00	5,00 20,00	5,00 5,00	5,00 6,50	5,00 15,00	0,004
TAPSE	Kontrola PH	14 52	21,00 10,00	26,00 29,00	22,00 17,00	22,50 21,50	24,00 23,00	0,054
RV s	Kontrola PH	14 52	4,00 4,00	5,00 10,00	4,00 6,00	4,00 7,00	5,00 8,00	<0,001
RVOT prox	Kontrola PH	14 52	21,00 22,00	35,00 47,00	23,00 29,00	27,50 35,50	29,25 39,00	<0,001
RV bas	Kontrola PH	14 52	28,00 28,00	39,00 57,00	29,00 38,00	34,50 43,00	37,25 48,75	<0,001
RVOT-SF	Kontrola PH	14 52	55,00 40,00	78,00 83,00	56,75 57,00	60,00 60,00	65,25 66,00	0,994
RFAC	Kontrola PH	14 52	50,00 18,00	60,00 56,00	54,50 38,70	55,00 41,00	56,50 48,75	<0,001
MPI	Kontrola PH	14 52	0,30 0,50	0,50 0,70	0,37 0,51	0,41 0,57	0,43 0,60	<0,001
RVS'	Kontrola PH	14 52	13,00 7,00	17,00 18,00	13,75 11,00	14,00 13,00	15,25 14,00	0,005
IVA	Kontrola PH	14 52	2,30 1,20	3,00 3,00	2,58 1,90	2,75 2,05	2,93 2,30	<0,001

Razlike u ehokardiografskim nalazima između ispitivane i kontrolne skupine prikazane su u Tablici 8. U skupini s PH značajno su veće vrijednosti SPAP ($P<0,001$), RA ($P<0,001$), RAVI ($P<0,001$), PVAccT ($P<0,001$), CVT ($P=0,004$), RVs ($P<0,001$), RVOT prox ($P<0,001$), RV bas ($P<0,001$), RFAC ($P<0,001$), MPI ($P<0,001$), dok su vrijednosti RVS' ($P=0,005$) i IVA ($P<0,001$) veći u kontrolnoj skupini.

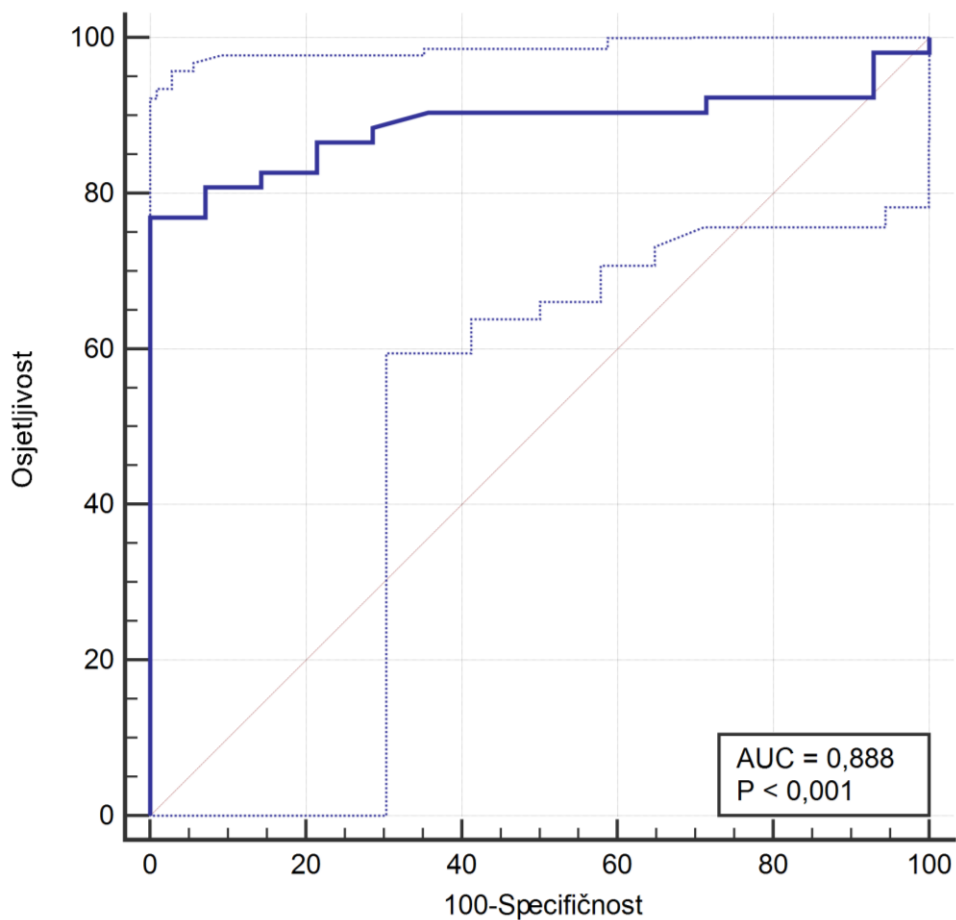
Grafikon 1. Razlike u omjeru širine plućne arterije i aorte između ispitivane i kontrolne skupine: $P < 0,001$



Grafikon 2. Omjer širine plućne arterije i aorte u bolesnika s KOPB-om stadija C i D: $P = 0,726$



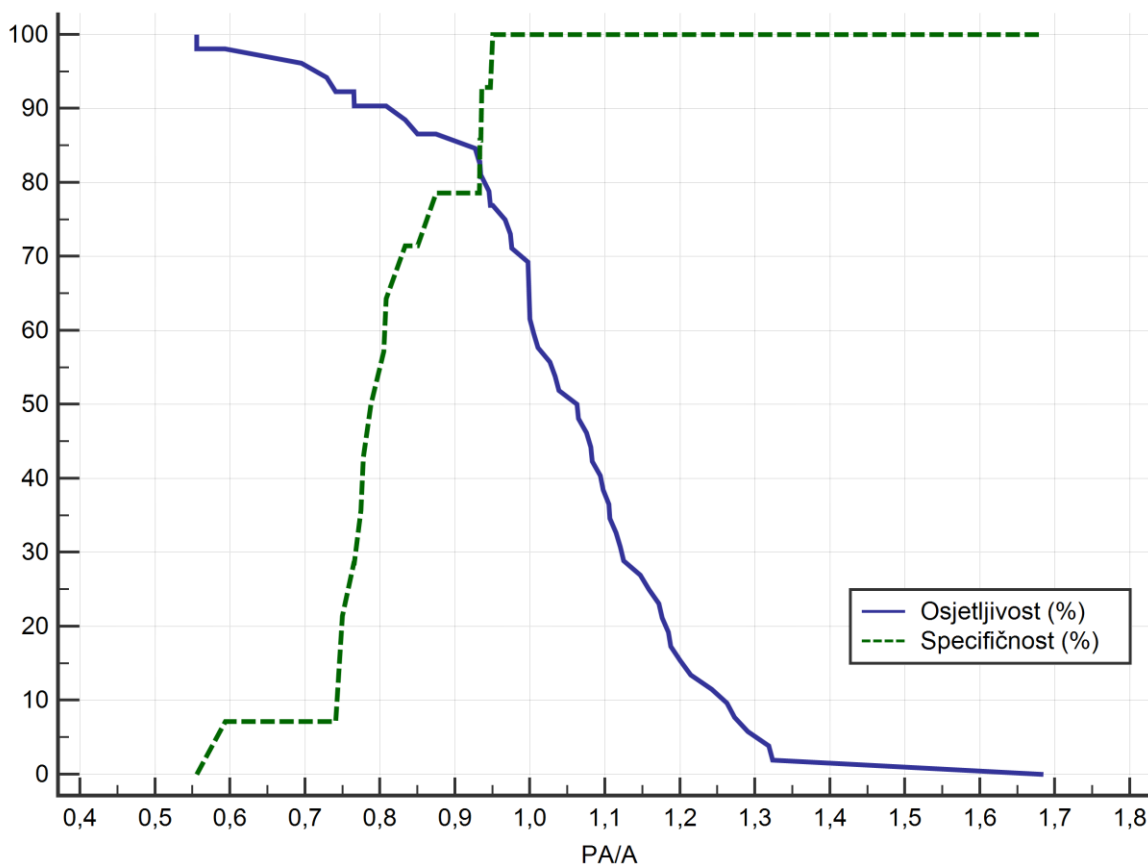
Grafikon 3. ROC analiza osjetljivosti i specifičnosti omjera širine plućne arterije i aorte u odnosu na predikciju pripadnosti skupini s PH



Tablica 9. Karakteristike ROC analize

Površina ispod krivulje (AUC)	0,888
Standardna greška	0,0403
95% interval pouzdanosti (CI)	0,786 to 0,952
z statistika	9,624
Razina značajnosti (P)	<0,001
Youdenov index J	0,7692
Pridruženi kriterij (cut-off)	>0,95
Osjetljivost	76,92
Specifičnost	100,00

Grafikon 4. Odnos osjetljivosti i specifičnosti u predikciji PH obzirom na vrijednosti omjera širine plućne arterije i aorte



Promjene u osjetljivosti i specifičnosti za detekciju PH u odnosu na vrijednosti omjera širine plućne arterije i aorte analizirane su ROC (engl. Receiver Operator Characteristic) krivuljom te se prema najvećem Youdenovom indeksu odredila granična vrijednost (cut-off) omjera širine plućne arterije i aorte koja ima najbolji odnos specifičnosti i osjetljivosti u predikciji plućne hipertenzije i koja se odnosi na sve vrijednosti omjera $>0,95$. Kod te granične vrijednosti osjetljivost (sposobnost dijagnostičke pretrage da osobe s plućnom hipertenzijom razvrsta kao *pozitivne*) iznosi 76,92%, dok je specifičnost (vjerojatnost da će pojedinac bez plućne hipertenzije po ispitivanju biti negativan) iznosila 100%. To u praksi znači da svaki ispitanik koji ima omjer širine plućne arterije i aorte $>0,95$ sigurno ima i plućnu hipertenziju, iako neke pacijente (njih oko 23%) ćemo propustiti dijagnosticirati.

Tablica 10. Korelacija omjera širine plućne arterije i aorte sa socio-demografskim i kliničkim parametrima vezanima za plućnu funkciju: Spearmanov koeficijent korelacije rho

		PA/A
Dob (godine)	Korelacijski koeficijent	0,159
	P	0,202
Ženski spol	Korelacijski koeficijent	0,005
	P	0,970
Pack/year	Korelacijski koeficijent	-0,111
	P	0,376
BMI (kg/m ²)	Korelacijski koeficijent	-0,103
	P	0,410
BSA (m ²)	Korelacijski koeficijent	-0,150
	P	0,230
Broj egzacerbacija u godini dana	Korelacijski koeficijent	0,185
	P	0,137
CAT	Korelacijski koeficijent	0,063
	P	0,614
mMRC	Korelacijski koeficijent	0,048
	P	0,702
FVC	Korelacijski koeficijent	0,023
	P	0,852
FEV1	Korelacijski koeficijent	-0,007
	P	0,953
FEV1/FVC	Korelacijski koeficijent	0,160
	P	0,201
GOLD	Korelacijski koeficijent	0,067
	P	0,590
D klasifikacija	Korelacijski koeficijent	0,043

	P	0,729
DLCO	Korelacijski koeficijent	0,074
	P	0,555
6MWT	Korelacijski koeficijent	-0,031
	P	0,807
BODE	Korelacijski koeficijent	0,090
	P	0,472

Korelacija omjera širine plućne arterije i aorte sa socio-demografskim i kliničkim parametrima vezanima za plućnu funkciju prikazana je u Tablici 6. Nije bilo značajnih korelacijskih koeficijanata s navedenim parametrima.

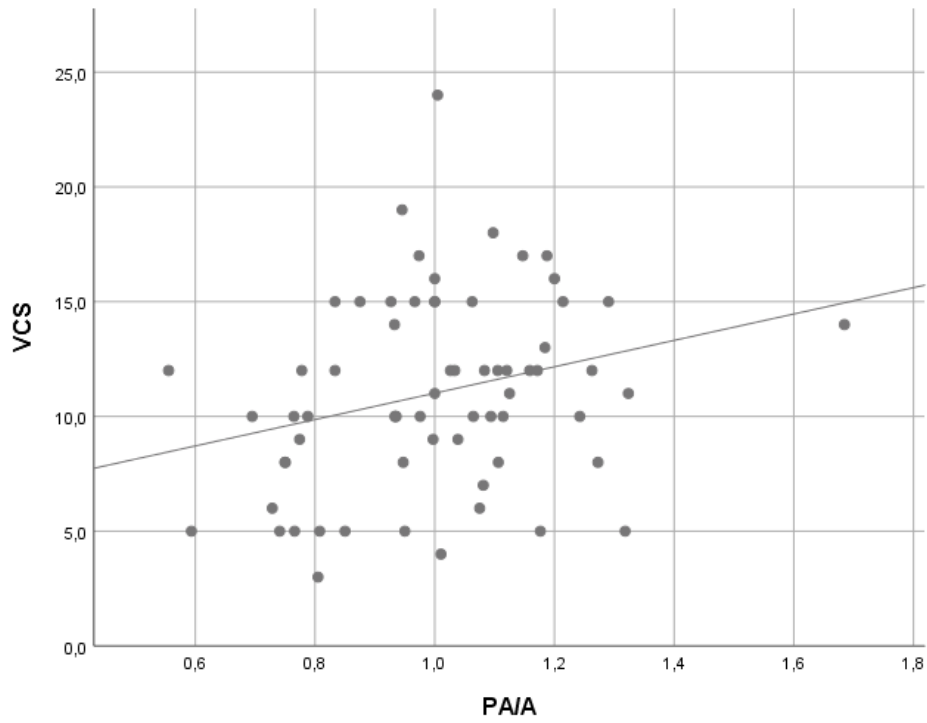
Tablica 11. Korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s kliničkim srčanim parametrima: Spearmanov koeficijent korelacije rho

		PA/A
Aorta	Korelacijski koeficijent	-0,022
	P	0,862
VCS	Korelacijski koeficijent	0,283
	P	0,022
RA	Korelacijski koeficijent	0,184
	P	0,138
Rv _{sis}	Korelacijski koeficijent	0,517
	P	<0,001
RV _d	Korelacijski koeficijent	0,158
	P	0,204
RV _m	Korelacijski koeficijent	0,463
	P	<0,001
Pas	Korelacijski koeficijent	0,553
	P	<0,001
Pad	Korelacijski koeficijent	0,500
	P	<0,001
Pam	Korelacijski koeficijent	0,607
	P	<0,001
PCWP	Korelacijski koeficijent	0,215
	P	0,083
CO	Korelacijski koeficijent	-0,029
	P	0,817
CI	Korelacijski koeficijent	-0,018
	P	0,885
PVR	Korelacijski koeficijent	0,464

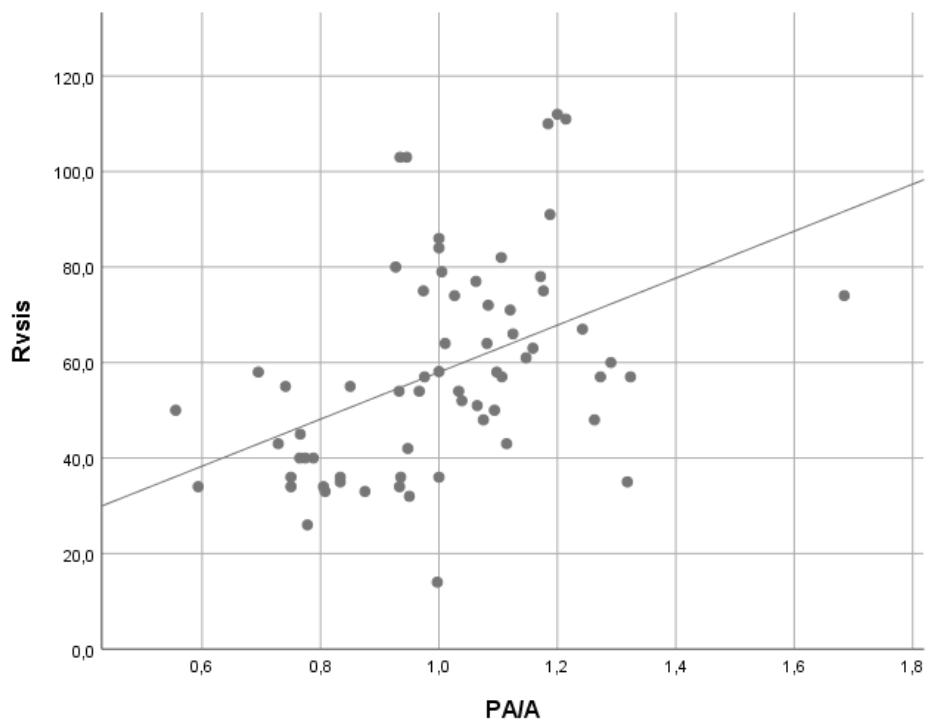
	koeficijent P	<0,001
SVR	Korelacijski koeficijent P	-0,035 0,781
PVR/ SVR	Korelacijski koeficijent P	0,488 <0,001
EF	Korelacijski koeficijent P	0,029 0,814
Dijastolička disfunkcija	Korelacijski koeficijent P	0,019 0,879

Tablica 11. prikazuje korelaciju omjera širine plućne arterije i aorte s kliničkim srčanim parametrima. Značajne su pozitivni korelacijski koeficijenti s VCS ($\rho=0,283$, $P=0,022$), Rvsis ($\rho=0,517$, $P<0,001$), RVm ($\rho=0,463$, $P<0,001$), Pas ($\rho=0,553$, $P<0,001$), Pad ($\rho=0,500$, $P<0,001$), Pam ili mPAP ($\rho=0,607$, $P<0,001$), PVR ($\rho=0,464$, $P<0,001$) te omjerom PVR/SVR ($\rho=0,488$, $P<0,001$). Ovi značajni korelacijski koeficijenti dodatno su prikazani na slikama 5 do 12.

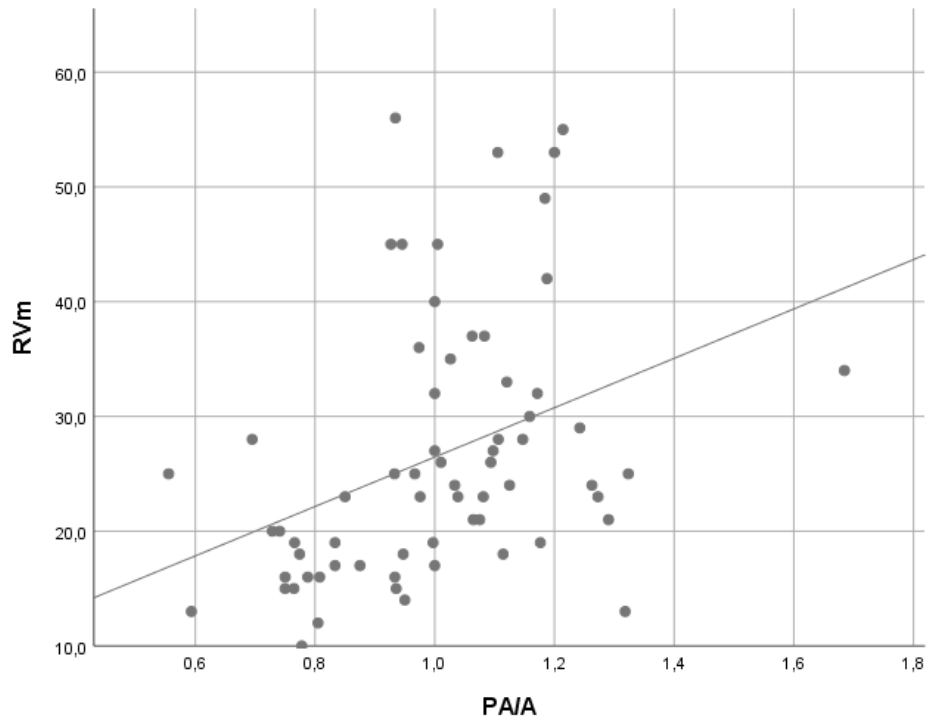
Grafikon 5. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti VCS



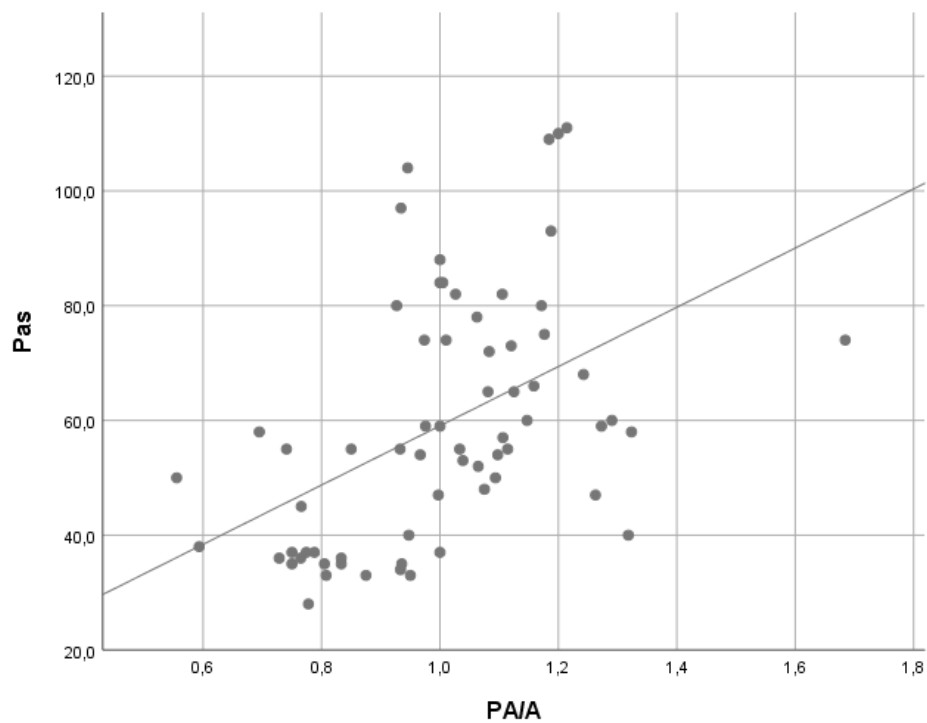
Grafikon 6. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RVsis



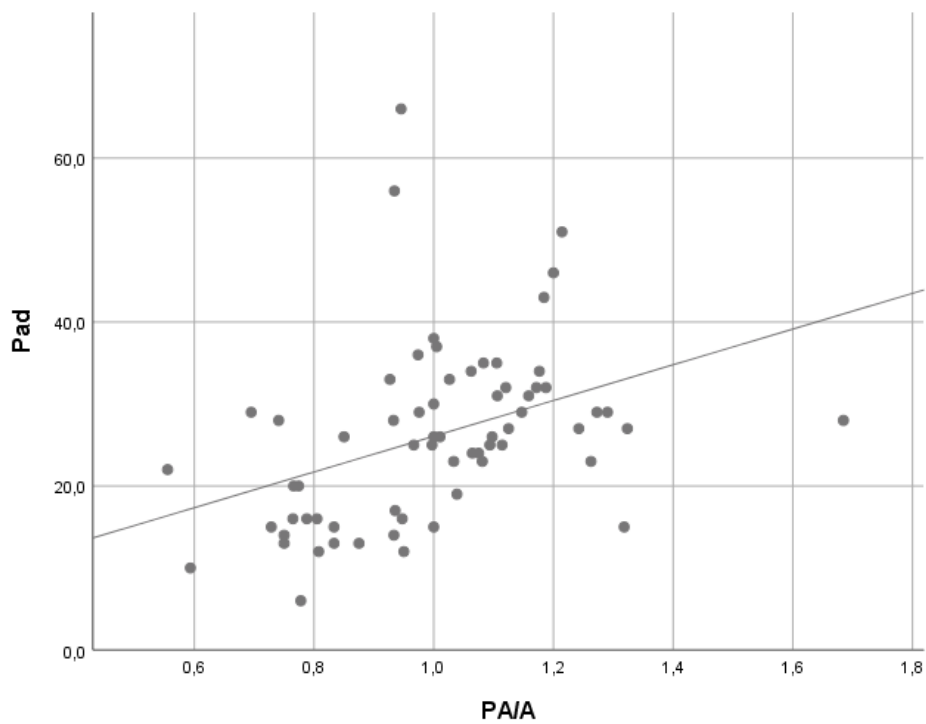
Grafikon 7. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RVm



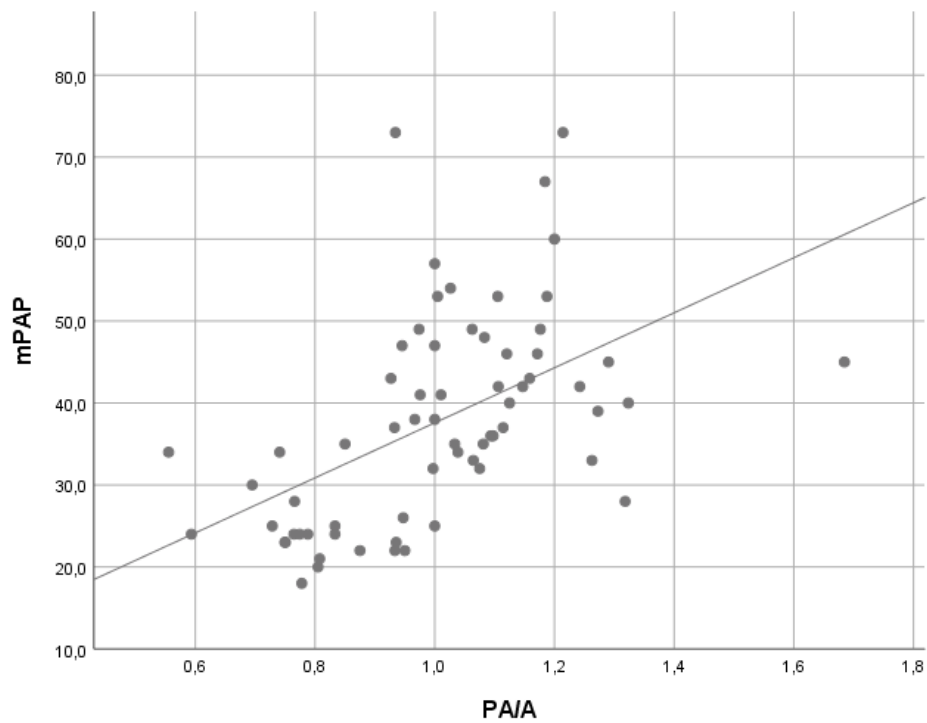
Grafikon 8. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti PAsis



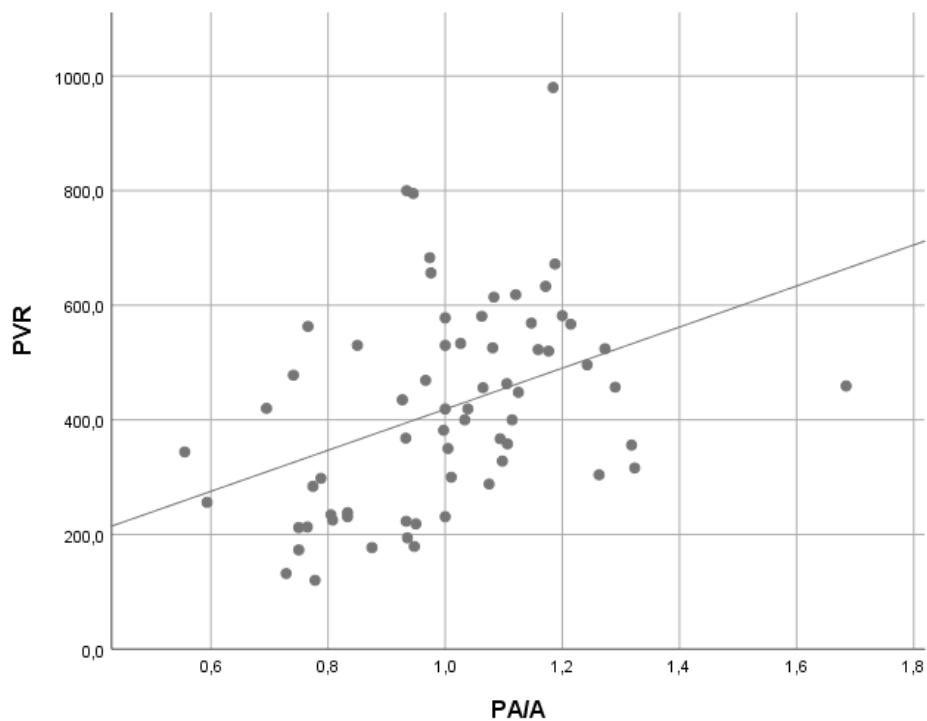
Grafikon 9. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti Pad



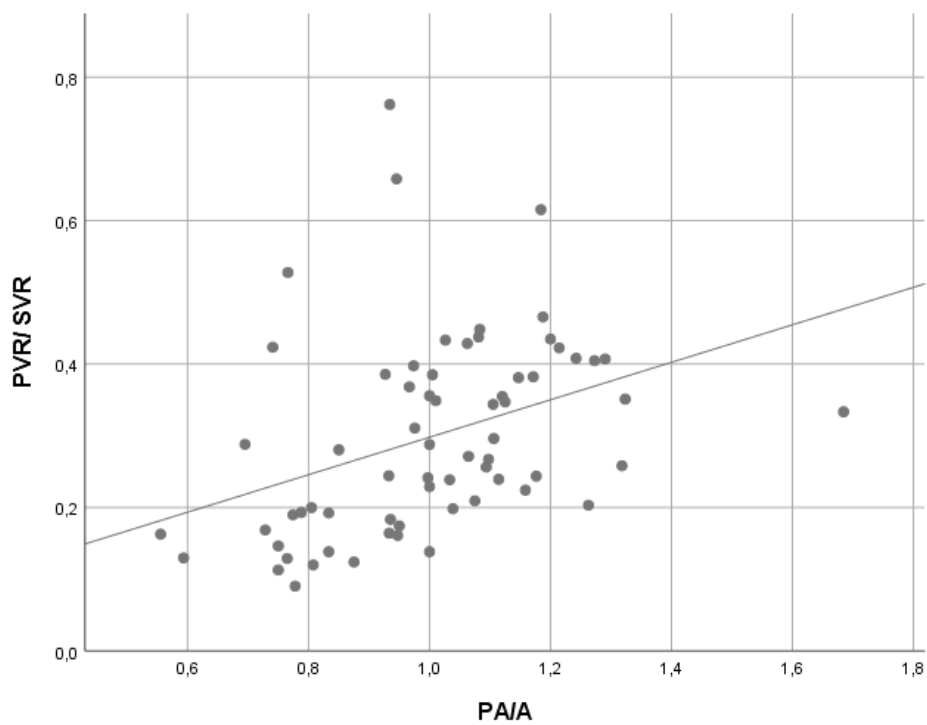
Grafikon 10. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti Pam (mPAP)



Grafikon 11. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti PVR



Grafikon 12. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti omjera PVR/SVR



Tablica 12. Korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s ehokardiografski utvrđenim parametrima disfunkcije desne klijetke: Spearmanov koeficijent korelacije rho

		PA/A
SPAP	Korelacijski koeficijent	0,311
	P	0,035
RA	Korelacijski koeficijent	0,328
	P	0,007
RAVI	Korelacijski koeficijent	0,326
	P	0,008
PVAccT	Korelacijski koeficijent	-0,482
	P	<0,001
CVT	Korelacijski koeficijent	0,240
	P	0,052
TAPSE	Korelacijski koeficijent	-0,184
	P	0,140
RV s	Korelacijski koeficijent	0,512
	P	<0,001
RVOT prox	Korelacijski koeficijent	0,503
	P	<0,001
RV bas	Korelacijski koeficijent	0,484
	P	<0,001
RVOT-SF	Korelacijski koeficijent	-0,260
	P	0,035
RVFAC	Korelacijski koeficijent	-0,495
	P	<0,001
MPI	Korelacijski koeficijent	0,312

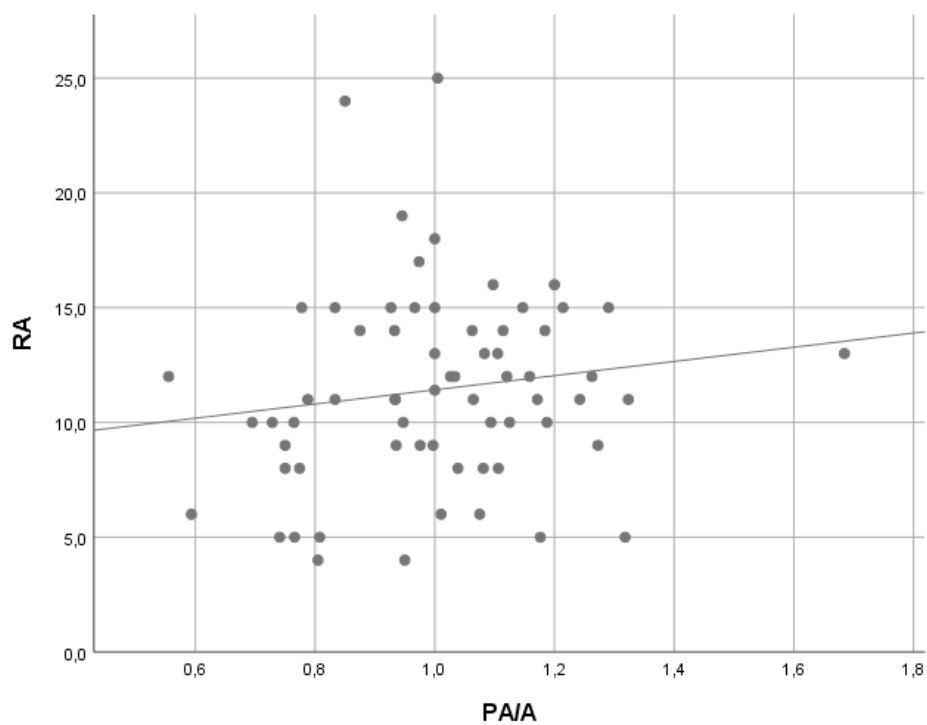
	koeficijent P	0,011
RVS'	Korelacijski koeficijent P	-0,407 0,001
IVA	Korelacijski koeficijent P	-0,557 <0,001

Tablica 12 prikazuje korelacijske koeficijente omjera širine plućne arterije i aorte s ehokardiografski utvrđenim parametrima disfunkcije desne klijetke. Značajni su pozitivni korelacijski koeficijenti s vrijednostima SPAP ($\rho=0,311$, $P=0,035$),

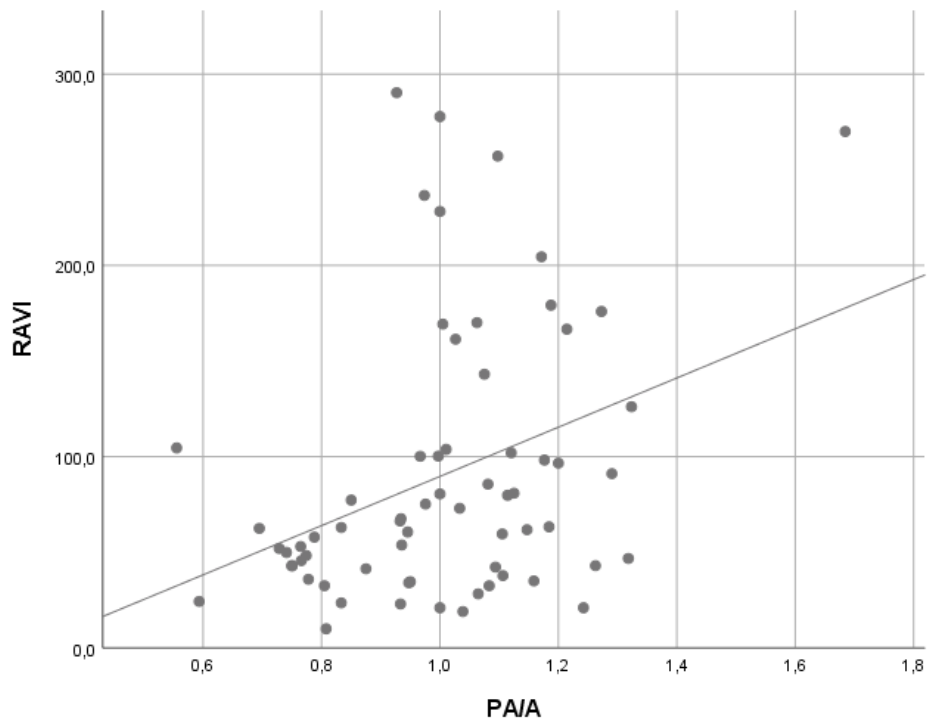
RA ($\rho=0,328$, $P=0,007$), RAVI ($\rho=0,326$, $P=0,008$), RV s ($\rho=0,512$, $P<0,001$), RVOT prox ($\rho=0,503$, $P<0,001$), RV bas ($\rho=0,484$, $P<0,001$), MPI ($\rho=0,312$, $P=0,011$), dok su značajni negativni koeficijenti bili u usporedbi s PVAcct ($\rho=-0,482$, $P<0,001$), RVOT-SF ($\rho=-0,260$, $P=0,035$), RVFAC ($\rho=-0,495$, $P<0,001$), RVS' ($\rho=-0,407$, $P<0,001$), te IVA ($\rho=-0,557$, $P<0,001$).

Najjača pozitivna korelacija bila je s vrijednostima RV s, dok je najjača negativna korelacija bila s vrijednostima IVA. Svi značajni korelacijski koeficijenti iz Tablice 8 dodatno su grafički prikazani na slikama 13 do 24.

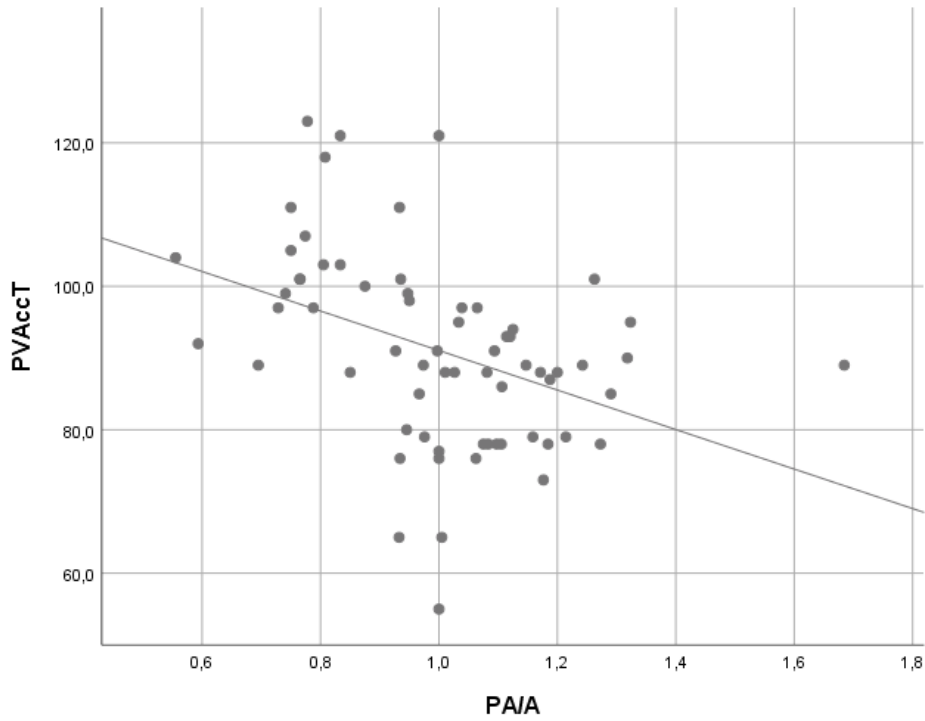
Grafikon 13. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RA



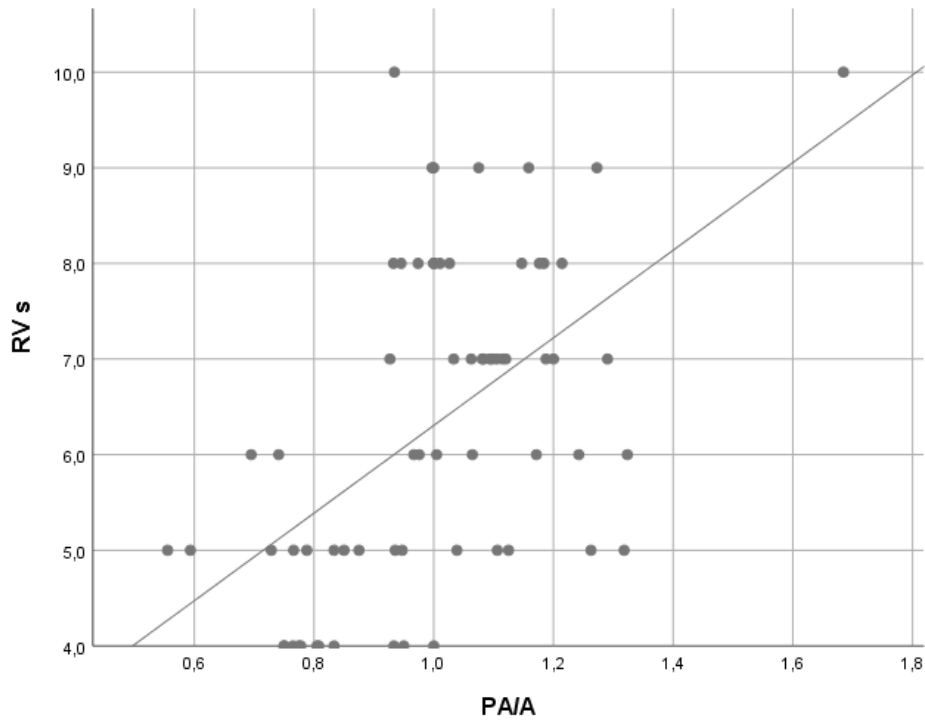
Grafikon 14. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RAVI



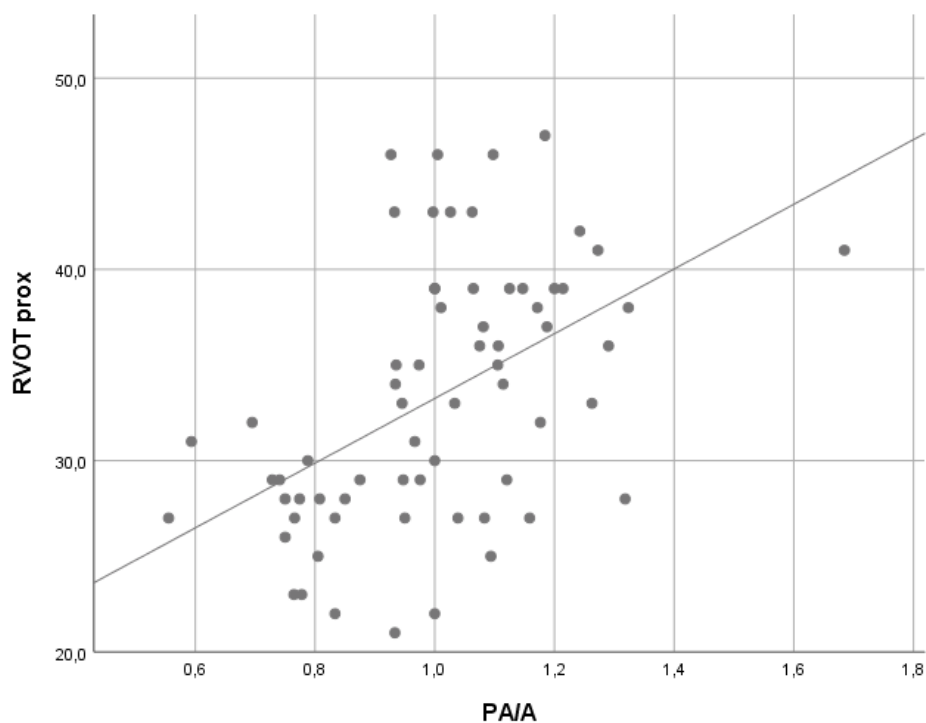
Grafikon 15. Značajna negativna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednostima PVAcT-a



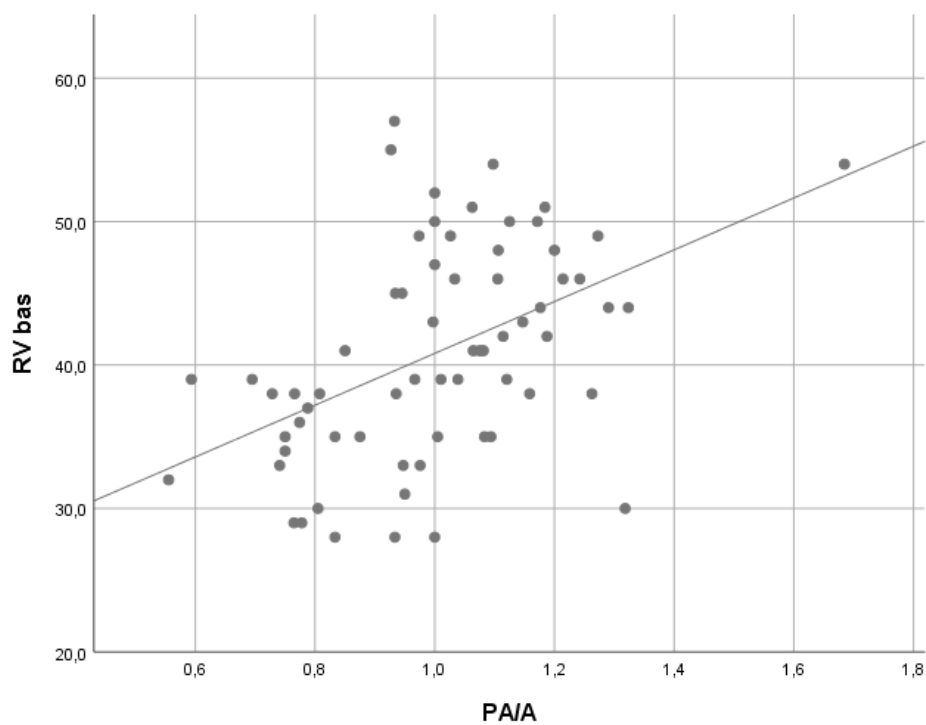
Grafikon 16. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RV s



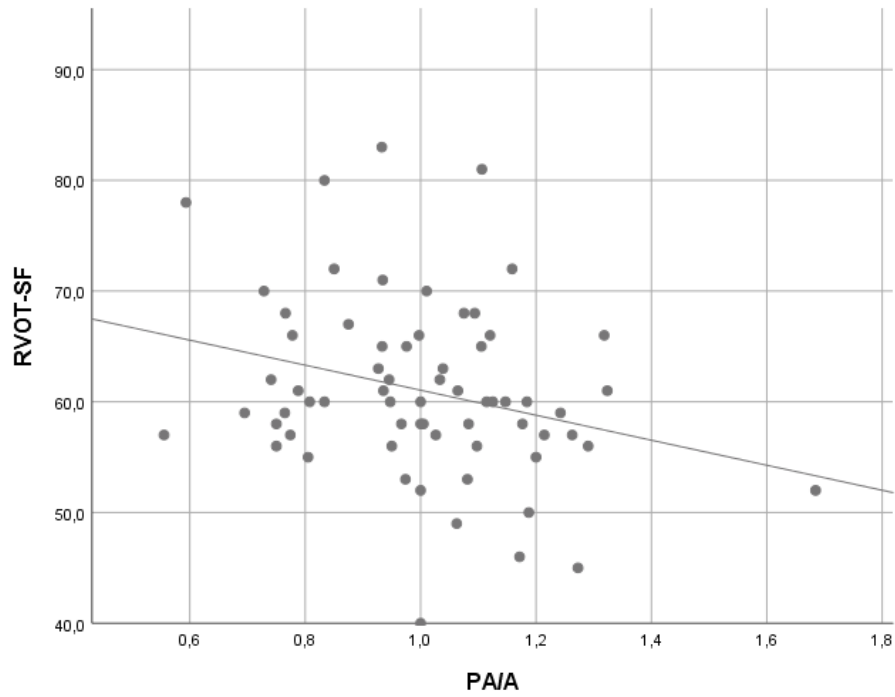
Grafikon 17. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RVOTprox



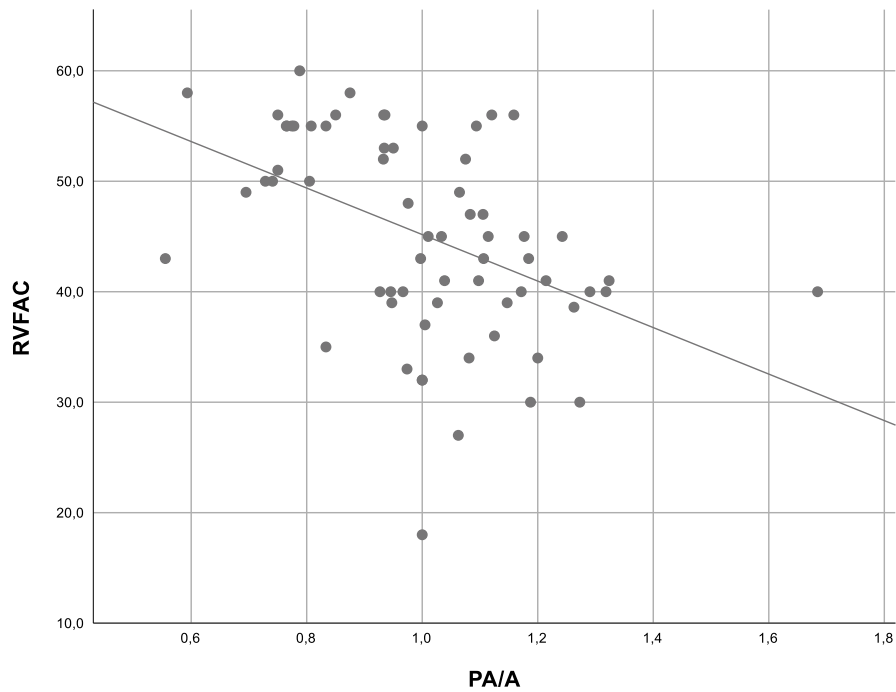
Grafikon 18. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RVbas



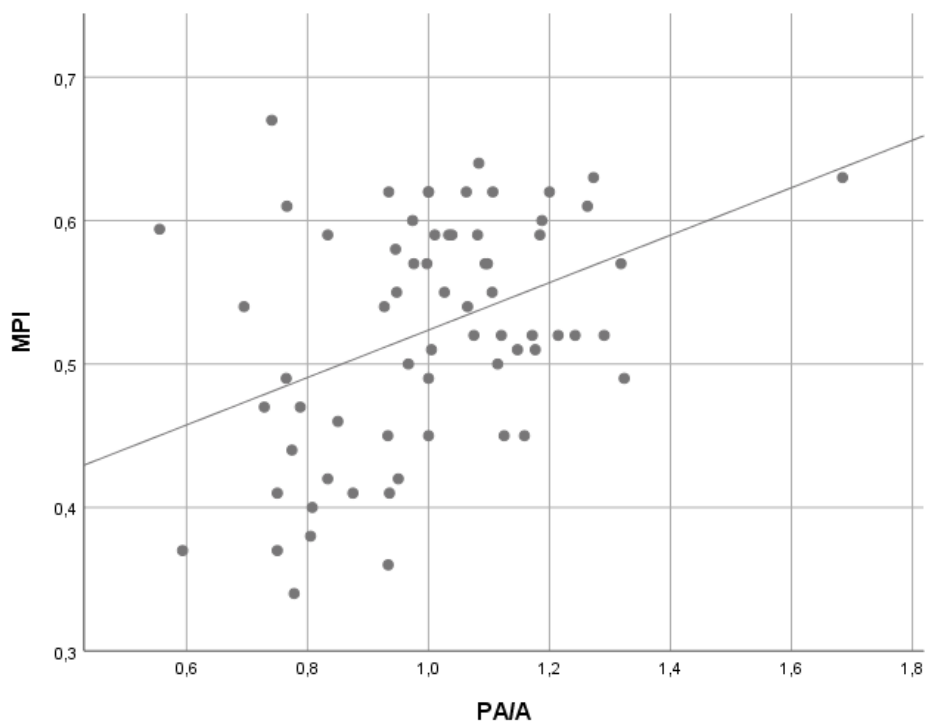
Grafikon 19. Značajna negativna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RVOT-SF



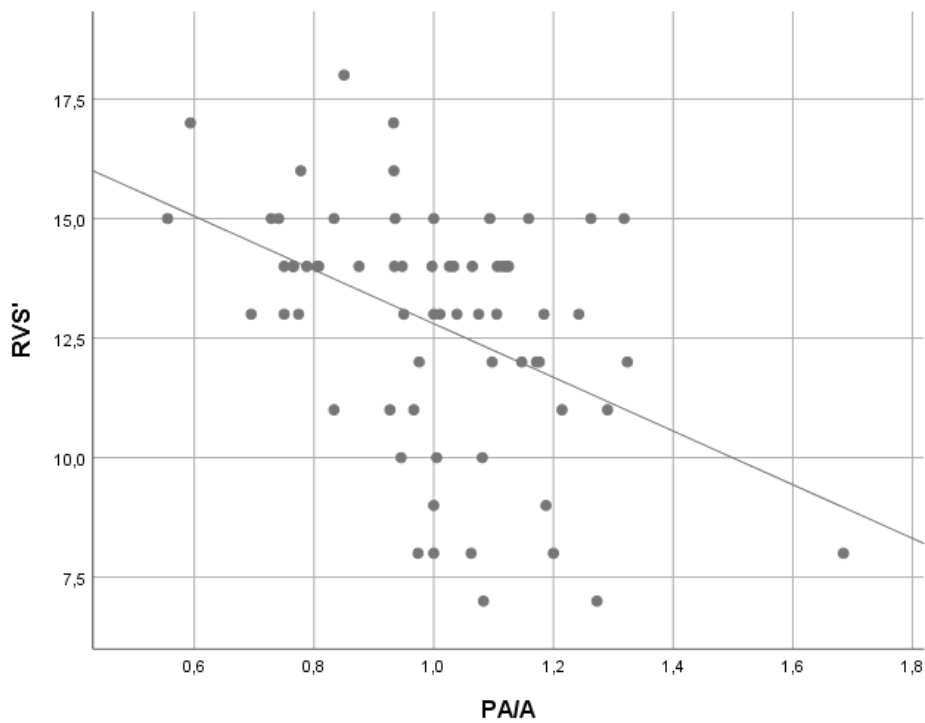
Grafikon 20. Značajna negativna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RVFAC



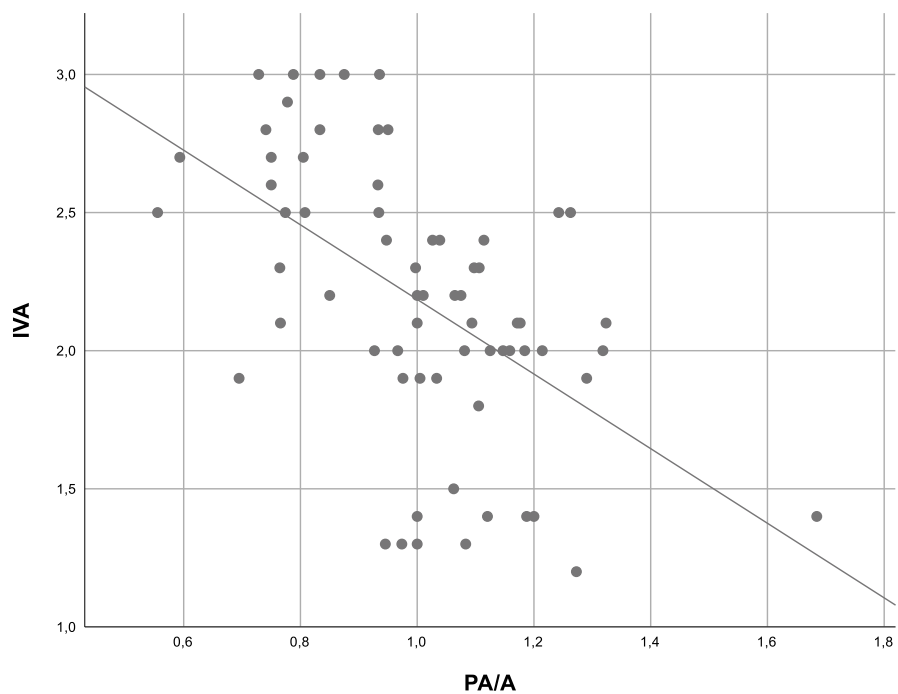
Grafikon 21. Značajna pozitivna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti MPI



Grafikon 22. Značajna negativna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti RVS'



Grafikon 23. Značajna negativna korelacija omjera širine plućne arterije i aorte s vrijednosti IVA



Tablica 13. Omjeri izgleda (OR) pripadnosti skupini s PH obzirom na promatrane parametre (univarijatna binarna logistička regresija)

	OR	95% CI		P
		Donji	Gornji	
SPAP	1,63	0,97	2,76	0,067
RA	1,26	1,09	1,47	0,002
RAVI	1,06	1,02	1,10	0,004
PVAccT	0,83	0,74	0,92	0,001
CVT	1,57	1,04	2,37	0,032
TAPSE	0,80	0,65	0,99	0,043
RV s	33,03	3,66	298,15	0,002
RVOT prox	1,35	1,13	1,62	0,001
RV bas	1,32	1,13	1,54	<0,001
RVOT-SF	0,99	0,92	1,07	0,856
RVFAC	0,65	0,50	0,85	0,002
MPI	0,72	0,40	1,29	0,269
RVS'	0,61	0,42	0,90	0,012
IVA	0,003	0,00	0,06	<0,001

Tablica 13. Omjeri izgleda (OR) pripadnosti skupini s PH obzirom na promatrane kliničke parametre prikazani su u Tablici 13. Najjači značajni pozitivni prediktor bile su vrijednosti RV s (OR=33,03; 95% CI=3,66-298,15; P=0,002), dok su kao najznačajniji negativni prediktor bile vrijednosti IVA (OR=0,003; 95%CI:0,001-0,06; P<0,001). To znači da za jedinično povećanje vrijednosti IVA, omjer izgleda da će netko biti u skupini s PH pada za $1/0,003=333,3$ puta. Ovaj nalaz odgovara nalazima korelacijskim koeficijentata prikazanim u Tablici 8 prema kojima su najjače pozitivne i negativne korelacije zabilježene kod ove dvije varijable.

Tablica 14. Predikcija vrijednosti omjera širine plućne arterije i aorte obzirom na pojedine vrijednosti dobivene kateterom i ehosonografijom: OLS regresija (*Ordinary Least Square Regression*)

Predikcija vrijednosti PA/A	Nestandardizirani koeficijenti		Standardizirani koeficijenti	t	95,0% CI za B		P
	B	Standardna greška	Beta		Donji	Gornji	
(Konstanta)	0,41	0,70		0,59	-1,02	1,85	0,558
VCS	0,00	0,01	-0,05	-0,19	-0,03	0,02	0,851
Rvsis	0,00	0,01	-0,43	-0,34	-0,03	0,02	0,734
RVm	-0,01	0,01	-0,55	-1,10	-0,03	0,01	0,280
Pas	0,00	0,01	0,05	0,04	-0,03	0,03	0,969
Pad	0,00	0,01	-0,27	-0,46	-0,03	0,02	0,647
Pam	0,02	0,01	1,14	2,50	0,00	0,04	0,019
PVR	0,00	0,00	-0,42	-0,94	0,00	0,00	0,354
PVR/ SVR	0,16	0,53	0,11	0,31	-0,94	1,26	0,763
SPAP	0,00	0,00	0,08	0,27	-0,01	0,01	0,786
RA	0,00	0,01	0,23	0,41	-0,02	0,03	0,685
RAVI	0,00	0,00	-0,60	-1,04	0,00	0,00	0,306
PVAccT	0,01	0,00	0,34	1,35	0,00	0,01	0,188
RV s	0,03	0,04	0,22	0,72	-0,05	0,11	0,479
RVOT prox	0,01	0,01	0,39	1,14	-0,01	0,04	0,263
RV bas	0,00	0,01	0,17	0,47	-0,02	0,02	0,642
RVOT-SF	0,00	0,00	-0,11	-0,52	-0,01	0,01	0,609
RVFAC	0,00	0,01	0,12	0,42	-0,01	0,02	0,679
MPI	0,38	0,64	0,14	0,60	-0,94	1,71	0,555
RVS'	-0,01	0,02	-0,15	-0,56	-0,06	0,03	0,579
IVA	-0,27	0,11	-0,68	-2,47	-0,50	-0,05	0,021

Predikcija vrijednosti omjera širine plućne arterije i aorte obzirom na pojedine vrijednosti dobivene kateterom i ehosonografijom prikazan je u Tablici 14. U analizu su stavljene sve prethodno značajne varijable kod bivarijatne usporedbe. OLS regresijski model objašnjava 55,6% varijance zavisne varijable te se od svih prediktorskih varijabli izdvaja pozitivni regresijski koeficijent s Pam (mPAP-a): beta=1,14; P=0,019 te negativni regresijski koeficijent s IVA (beta=-0,68; P=0,021) kontrolirano na utjecaj svih ostalih varijabli u modelu.

Tablica 15. Predikcija vrijednosti omjera širine plućne arterije i aorte obzirom na pojedine vrijednosti dobivene samo ehosonografijom: OLS regresija (*Ordinary Least Square Regression*)

Predikcija vrijednosti PA/A: bez parametara katetera	Nestandardizirani koeficijenti		Standardizirani koeficijenti	t	95,0% CI za B		p
	B	Standardna greška	Beta		Donji	Gornji	
(Konstanta)	0,62	0,60		1,02	-0,61	1,84	0,314
SPAP	0,00	0,00	-0,20	-0,91	-0,01	0,00	0,368
RA	0,00	0,01	-0,21	-0,53	-0,02	0,01	0,599
RAVI	0,00	0,00	-0,17	-0,43	0,00	0,00	0,673
PVAccT	0,00	0,00	0,26	1,21	0,00	0,01	0,236
RV s	0,06	0,04	0,45	1,64	-0,01	0,13	0,110
RVOT prox	0,02	0,01	0,49	2,01	0,00	0,03	0,053
RV bas	0,00	0,01	-0,03	-0,10	-0,02	0,01	0,919
RVOT-SF	0,00	0,00	-0,14	-0,69	-0,01	0,01	0,496
RVFAC	0,00	0,01	-0,06	-0,26	-0,01	0,01	0,795
MPI	0,15	0,52	0,05	0,28	-0,91	1,20	0,781
RVS'	0,00	0,02	0,01	0,05	-0,04	0,04	0,961
IVA	-0,18	0,09	-0,45	-2,07	-0,36	0,00	0,046

Predikcija vrijednosti omjera širine plućne arterije i aorte obzirom na pojedine vrijednosti dobivene samo ehosonografijom prikazan je u Tablici 15. U analizu su stavljene sve prethodno značajne varijable kod bivarijatne usporedbe za ehosonografske parametre. OLS regresijski model objašnjava 39,8% varijance zavisne varijable te se od svih prediktorskih varijabli izdvaja negativna regresijski koeficijent kod IVA (beta=-0,45; P=0,046) kontrolirano na utjecaj svih ostalih varijabli u modelu.

Tablica 16. Korelacija vrijednosti mPAP sa socio-demografskim i kliničkim parametrima vezanima za plućnu funkciju: Spearmanov koeficijent korelacije rho

		mPAP
Dob (godine)	Korelacijski koeficijent	0,292
	P	0,017
Ženski spol	Korelacijski koeficijent	-0,143
	P	0,252
Pack/year	Korelacijski koeficijent	0,047
	P	0,707
BMI (kg/m ²)	Korelacijski koeficijent	-0,151
	P	0,226
BSA (m ²)	Korelacijski koeficijent	-0,068
	P	0,589
Broj egzacerbacija u godini dana	Korelacijski koeficijent	0,218
	P	0,078
CAT	Korelacijski koeficijent	0,183
	P	0,141
mMRC	Korelacijski koeficijent	0,275
	P	0,025
FVC	Korelacijski koeficijent	0,069
	P	0,582
FEV1	Korelacijski koeficijent	0,078
	P	0,536
FEV1/FVC	Korelacijski koeficijent	0,199
	P	0,110
GOLD	Korelacijski koeficijent	-0,047
	P	0,706
C ili D	Korelacijski koeficijent	0,140

	P	0,261
DLCO	Korelacijski koeficijent	0,248
	P	0,045
6MWT	Korelacijski koeficijent	-0,221
	P	0,075
BODE	Korelacijski koeficijent	0,218
	P	0,079

Korelacija vrijednosti mPAP sa socio-demografskim i kliničkim parametrima vezanima za plućnu funkciju prikazana je u Tablici 16. Značajne pozitivne korelacije bile su u odnosu na dob ($\rho=0,292$, $P=0,017$), mMRC ($\rho=0,275$, $P=0,025$), te vrijednostima DLCO ($\rho=0,248$, $P=0,045$).

Tablica 17. Korelacija vrijednosti mPAP s kliničkim srčanim parametrima: Spearmanov koeficijent korelacije rho

		mPAP
Aorta	Korelacijski koeficijent	0,258
	P	0,036
PA	Korelacijski koeficijent	0,663
	P	<0,001
PA/A	Korelacijski koeficijent	0,607
	P	<0,001
VCS	Korelacijski koeficijent	0,518
	P	<0,001
RA	Korelacijski koeficijent	0,459
	P	<0,001
Rv _{sis}	Korelacijski koeficijent	0,948
	P	<0,001
RV _d	Korelacijski koeficijent	0,553
	P	<0,001
RV _m	Korelacijski koeficijent	0,908
	P	<0,001
Pas	Korelacijski koeficijent	0,969
	P	<0,001
Pad	Korelacijski koeficijent	0,948
	P	<0,001
PCWP	Korelacijski koeficijent	0,288
	P	0,019
CO	Korelacijski koeficijent	0,084
	P	0,501
CI	Korelacijski koeficijent	-0,041

	P	0,741
PVR	Korelacijski koeficijent	0,838
	P	<0,001
SVR	Korelacijski koeficijent	-0,041
	P	0,743
PVR/ SVR	Korelacijski koeficijent	0,797
	P	<0,001
EF	Korelacijski koeficijent	-0,093
	P	0,455
Dijastolička disfunkcija	Korelacijski koeficijent	-0,143
	P	0,253

Korelacija vrijednosti mPAP s kliničkim srčanim parametrima prikazana je u Tablici 17. Značajne su pozitivne korelacije mPAP s vrijednostima širine aorte ($\rho=0,258$; $P=0,036$), PA ($\rho=0,663$, $P<0,001$), omjeru PA/A ($\rho=0,607$, $P<0,001$), VCS ($\rho=0,518$, $P<0,001$), RA ($\rho=0,459$, $P<0,001$), Rvsis ($\rho=0,948$, $P<0,001$), RVd ($\rho=0,553$, $P<0,001$), RVm ($\rho=0,908$, $P<0,001$), Pas ($\rho=0,969$, $P<0,001$), Pad ($\rho=0,948$, $P<0,001$), PCWP ($\rho=0,288$, $P=0,019$), PVR ($\rho=0,838$, $P<0,001$), te omjerom PVR/SVR ($\rho=0,797$, $P<0,001$).

Tablica 18. Korelacija vrijednosti mPAP s ehokardiografski utvrđenim parametrima disfunkcije desne klijetke: Spearmanov koeficijent korelacije rho

		mPAP
SPAP	Korelacijski koeficijent	0,793
	P	<0,001
RA	Korelacijski koeficijent	0,637
	P	<0,001
RAVI	Korelacijski koeficijent	0,598
	P	<0,001
PVAccT	Korelacijski koeficijent	-0,791
	P	<0,001
CVT	Korelacijski koeficijent	0,514
	P	<0,001
TAPSE	Korelacijski koeficijent	-0,329
	P	0,007
RV s	Korelacijski koeficijent	0,753
	P	<0,001
RVOT prox	Korelacijski koeficijent	0,638
	P	<0,001
RV bas	Korelacijski koeficijent	0,684
	P	<0,001
RVOT-SF	Korelacijski koeficijent	-0,232
	P	0,060
RVFAC	Korelacijski koeficijent	-0,575
	P	<0,001
MPI	Korelacijski koeficijent	0,551
	P	<0,001
RVS'	Korelacijski koeficijent	-0,559

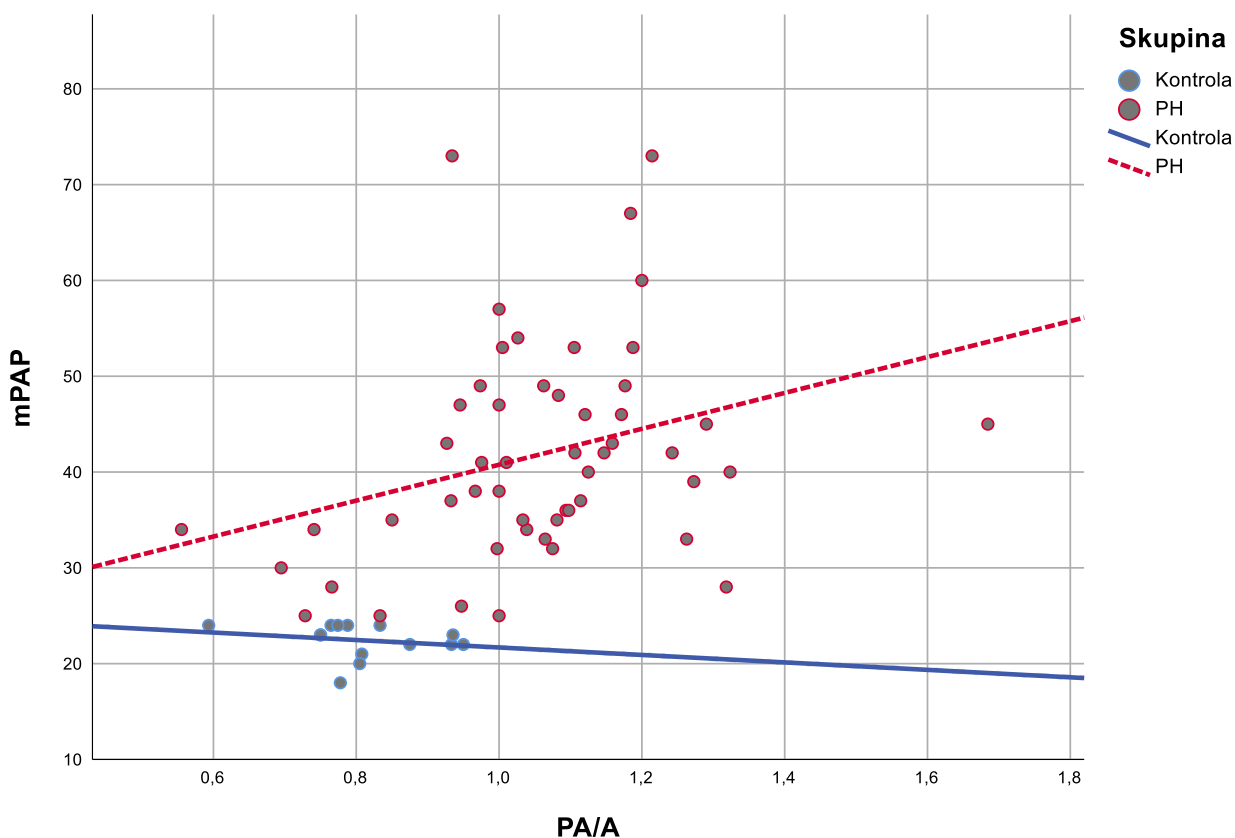
	P	<0,001
IVA	Korelacijski koeficijent	-0,706
	P	<0,001

Korelacija vrijednosti mPAP s ehokardiografski utvrđenim parametrima disfunkcije desne klijetke prikazani su u Tablici 18. Svi parametri osim RVOT-SF statistički značajno pozitivno (SPAP, RA, RAVI, CVT, RV s, RVOT prox, RV bas, MPI), odnosno negativno (PVAccT, TAPSE, RVFAC, RVS' i IVA) koreliraju s vrijednostima mPAP-a na razini značajnosti $P < 0,001$.

Tablica 19. Razlike u korelacijskim koeficijentima između omjera širine plućne arterije i aorte i vrijednosti mPAP

Varijable		mPAP u skupini PH	mPAP u kontrolnoj skupini	Razlika između koeficijenata korelacije pojedinih skupina	
				z statistika	P
PA/A	Korelacijski koeficijent	0,349	-0,388	2,320	0,020
	P	0,011	0,170		
	N	52	14		

Grafikon 24. Značajne razlike u korelacijskim koeficijentima između omjera širine plućne arterije i aorte i vrijednosti mPAP



Razlike u korelacijskim koeficijentima između omjera širine plućne arterije i aorte i vrijednosti mPAP prikazane su u Tablici 19, te na grafikonu 24. Razvidno je kako u skupini PH postoji značajna pozitivna korelacija omjera PA/A i vrijednosti mPAP-a ($\rho=0,349$; $P=0,011$), dok isti korelacijski koeficijent u kontrolnoj skupini nije značajan. Razlika između ta dva korelacijska koeficijenta je značajna ($P=0,020$) što govori u prilog važnosti odnosa PA/A i mPAP-a u skupini bolesnika s PH.

6. RASPRAVA

Plućna vaskularna bolest prepoznata je kao značajan rizični čimbenik za progresiju bolesti i pojavu egzacerbacija u pacijenata sa kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti. (15, 91,92)
U višegodišnjem tijeku ove bolesti, većina će pacijenata razviti supkliničku ili kliničku bolest plućnog krvožilja. Plućna hipertenzija se izdvaja kao jasan predskazatelj pobolijevanja i smrtnosti u pacijenata sa višim stupnjevima KOPB-a. (2)

Plućna hipertenzija se, u bolesnika sa kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, razvija kao posljedica upale i disfunkcije endotela plućnih krvnih žila, a u pacijenata sa višim stupnjevima opstrukcije dolazi do vazokonstrikcije uzrokovane hipoksijom što rezultira hiperpazijom intime i hipertrofijom i hiperplazijom u mišićnom sloju stijenke krne žile. (83,84)

Kateterizacija desnog srca je, prema sadašnjim kriterijima, „zlatni standard“ u dijagnostici plućne vaskularne bolesti. (65)

Neinvazivne metode (ehokardiografija i Dopplerski prikaz protoka u krvnim žilama i srcu) omogućavaju mjerenje sistoličkog tlaka u plućnoj arteriji i desnom srcu. No, u pacijenata sa KOPB-om, ova je pretraga često otežana hiperinflacijom plućnog parenhima i posljedično otežanom vizualizacijom uz „lošiji“ ehokardiografski prozor.

Kompjutorizirana tomografija (CT) omogućava mjerenje promjera plućne arterije kao i određivanje omjera plućne arterije i aorte (PA/A) na istom prikazu.

U radovima Wellsa i Iyera postavlja se mogućnost da omjer širine plućne arterije i aorte može biti pouzdan predskazatelj postojanja plućne hipertenzije u bolesnika sa kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, (89, 93,94)

Ovo istraživanje provedeno je kako bi se procijenilo može li omjer PA/A u bolesnika sa KOPB-om stadija C i D prema GOLD-u biti predskazatelj postojanja plućne hipertenzije u ove skupine bolesnika. Također je ispitan omjer širine plućne arterije i aorte sa ehokardiografski utvrđenim parametrima disfunkcije desne klijetke.

U istraživanje je inicijalno uključeno 100 pacijenata sa verificiranom kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, no prvih 19 pacijenata isključeno je zbog više čimbenika: nespremnosti na suradnju i potpisivanje informiranog pristanka, akutne egzacerbacije osnovne bolesti i nemogućnosti organiziranja svih predviđenih pretraga u roku, ranije pretpostavljenih, mjesec dana od inicijalnog pregleda. Sljedećih 15 pacijenata isključeno je iz istraživanja zbog dodatnih isključnih kriterija (bolesti lijeve klijetke potvrđene ehokardiografski, nekontrolirane hipertenzije, druge plućne patologije verificirane radiološkom obradom).

Bolesnici s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, stupnja C i D prema GOLD-u, podijeljeni su u dvije skupine: prva skupina uključila je pacijente sa plućnom hipertenzijom verificiranom kateterizacijom desnog srca, a definiranom srednjim tlakom u plućnoj arteriji većim od 25 mmHg (mPAP \geq 25 mmHg). U drugu su skupinu uključeni pacijenti kod kojih je mPAP bio manji od 25 mmHg direktnim invazivnim mjerenjem.

U socio-demografskim i kliničkim varijablama, prema Fisherovom egzaktom testu, nije bilo razlika između ispitivanih skupina. Obje su skupine imale podjednak broj muškaraca i žena u ispitivanju (50 % žena u skupini bolesnika sa plućnom hipertenzijom kao i 50 % u kontrolnoj skupini). U skupini bolesnika s PH, FEV1 je iznosio $32,5 \pm 15$ %, a u kontrolnoj skupini $33,7 \pm 19$ %. U skupini bolesnika s plućnom hipertenzijom bilo je nešto više bivših pušača, a u kontrolnoj skupini nešto više nepušača, no bez statistički značajne razlike (73.1 % prema 57.1 %, tj. 28.6 % prema 7.7 %), Obje skupine sačinjavale su se podjednako postotka bolesnika u C i D podstupnju prema GOLD-u.

Skupine se nisu razlikovale prema broju godišnjih egzacerbacija osnovne bolesti. Više od 85 % bolesnika u obje skupine imalo je poremećaj relaksacije lijeve klijetke blažeg stupnja, tj. prvi stupanj dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke. (tablica 1).

Koristeći Mann-Whitney U test za procjenu razlika u socio-demografskim i kliničkim plućnim karakteristikama (broj egzacerbacija osnovne bolesti, procjena zaduhe i funkcionalnog statusa, plućni kapaciteti i volumeni, te difuzijski kapacitet za CO), značajna razlika utvrđena je u procjeni zaduhe BODE indeksom koji je statistički značajno veći u skupini bolesnika sa plućnom hipertenzijom, 6.0 (4.3 – 7) naprama 5.5 (2.0-6.3), $p= 0.006$ (tablica 2).

Stupanj zaduhe procijenjen određivanjem mMRC skale statistički je značajno veći u skupini bolesnika s plućnom hipertenzijom ($p= 0.043$).

Testiranje funkcionalnog statusa šest-minutnim testom hoda ukazalo je na slabiji funkcionalni kapacitet pacijenata sa plućnom hipertenzijom ($125 \text{ m} \pm 349 \text{ m}$) u usporedbi sa skupinom bez plućne hipertenzije ($180 \text{ m} \pm 230 \text{ m}$), no bez dostizanja statističke značajnosti.

Možemo zaključiti kako su mMRC i BODE indeks korisni dodatni pokazatelji u procjeni postojanja plućne hipertenzije u bolesnika sa višim stupnjevima KOPB-a.

Mjerenje širine plućne arterije i njen odnos prema širini aorte mjereno kompjutoriziranom tomografijom, metoda je koja je relativno nova u današnjoj kliničkoj praksi.

U studiji Iyera i suradnika provedenoj na 60 pacijenata koji su obrađivani zbog planirane transplantacije pluća ($\text{FEV}_1 27 \pm 12\%$), utvrđena je značajnost omjera $\text{PA/A} > 1$ u predikciji postojanja plućne hipertenzije. Ova studija nije obradila pacijente prema stupnju težine kronične opstruktivne plućne bolesti niti kliničkim pokazateljima statusa pacijenta.

U drugoj su studiji, Wells i sur., uključili pacijente iz COPD gene i ECLIPSE studije, u kojima su identificirali pacijente sa povišenim brojem egzacerbacija i potvrdili hipotezu da pacijenti sa $\text{PA/A} > 1$ imaju učestalije i teže egzacerbacije od pacijenata sa $\text{PA/A} < 1$, no u ovoj studiji nije rađena komparacija sa stupnjem plućne hipertenzije. (88)

Relativno uvećanje plućne arterije iskazano omjerom širine plućne arterije i aorte uvodi se u noviju kliničku praksu kao potencijalni predskazatelj plućne vaskularne bolesti. Kvalitetni podaci dobiveni su u navedenim studijama koje su se do sada bavile uglavnom teškim stupnjevima kronične opstruktivne plućne bolesti dok su podaci u široj populaciji ovih bolesnika puno nedostatniji.

Lin i suradnici su bili prvi koji su proučavali PA/A omjer dobiven mjerenjem kompjuteriziranom tomografijom u zdravoj populaciji pacijenata. (95),

U studiju su uključeni pacijenti bez kardiovaskularnih bolesti ili bolesti aorte, bez hipertenzije, debljine ili poznate plućne hipertenzije ili KOPB-a. Dobivene su vrijednosti PA/A od 0.66-1.13, a 16 % ispitanika imalo je $\text{PA/A} > 1$ što sugerira mogućnost da i drugi faktori (osim plućne hipertenzije) mogu utjecati na uvećanje ispitivanog omjera.

Truong i suradnici (96) proširili su svoju studiju na 3171 pacijenta iz jedne od kohorti pacijenata iz Framingham Heart Studije. U ovoj je studiji samo 5.5 % ispitanika imalo kroničnu opstruktivnu plućnu bolest prema kriterijima Global Initiative for Chronic Obstructive Lung

Disease. U cijeloj kohorti pacijenata promjer plućne arterije (PA) iznosio je 25.1 ± 2.8 mm, a PA/A je bio 0.77 ± 0.09 .

Od 159 pacijenata sa KOPB-om, promjer plućne arterije iznosio je 25.3 ± 3.2 mm, a PA/A 0.75 ± 0.09 . Utvrđen su normalne vrijednosti za promjer plućne arterije od 29 mm za muškarce i 27 mm za žene i omjer od 0.9 za oba spola. Od pacijenata sa KOPB-om samo 2.7 % imalo je PA/A >0.9 . U ovom radu nije iskazan stupanj plućne hipertenzije ni ehokardiografski niti invazivnim mjerenjem.

Prvi autori koji su usporedili PA/A omjer sa vrijednostima srednjeg tlaka u plućnoj arteriji (mPAP) dobivenima invazivno kateterizacijom desnog srca su Hg, Wells i sur.

Učinili su to u populaciji od 50 pacijenata sa priležecom plućnom i kardijalnom patologijom.

U ovoj skupini pacijenata samo je 16 % bolesnika imalo KOPB, no nema podataka o težini bolesti. (97) Utvrđena je korelacija PA/A sa srednjim tlakom u plućnoj arteriji i plućnom vaskularnom rezistencijom. Također je utvrđeno da je korelacija bolja u pacijenata mlađih od 50 godina i u pacijenata sa plućnom hipertenzijom uzrokovanom plućnom patologijom u usporedbi sa srčanom etiologijom plućne hipertenzije. Koristeći mPAP >20 mmHg za verifikaciju plućne hipertenzije, PA/A >1 pokazao je senzitivnost od 70 %, specifičnost od 92 %, pozitivnu prediktivnu vrijednost od 96 % i negativnu prediktivnu vrijednost od 52 %.

U našoj grupi pacijenata, širina plućne arterije iznosila je 27.5 ± 10.5 mm u kontrolnoj skupini, a 36.1 ± 27 mm u skupini pacijenata sa PH.

U širini same aorte nije bilo statistički značajnih razlika među skupinama.

Omjer širine plućne arterije i aorte iznosio je 0.80 ± 0.21 u kontrolnoj skupini, a 1.06 ± 0.61 u skupini pacijenata sa PH ($p < 0.001$). U podskupinama bolesnika klasificiranih prema GOLD-u u skupine C i D, nismo našli statistički značajne razlike u omjerima PA/A u ove dvije grupe pacijenata.

Promjene su analizirane ROC krivuljom i prema najvećem Youdenovom indeksu određena je granična vrijednost omjera širine plućne arterije i aorte sa najboljim odnosom specifičnosti i osjetljivosti u predikciji plućne hipertenzije i odnosi se na sve vrijednosti omjera > 0.95 .

Površina ispod krivulje iznosila je 0.88 (95 % CI, 0.78 do 0.95, $p < .001$).

Na taj način, senzitivnost naše metode procjene PH iznosi 76.92 % uz specifičnost od 100 %, tj. u našoj skupini ispitanika, svi bolesnici sa omjerom PA/A > 0.95 imali su plućnu hipertenziju potvrđenu invazivnim mjerenjem, a 23 % pacijenata sa PH nije imalo PA/A >0.95.

Procjena sistoličkog tlaka u plućnoj arteriji ehokardiografski, tj. kontinuiranim doplerskim signalom, vrlo je dostupna i lako primjenjiva metoda u svakodnevnoj praksi.

No, u našoj skupini bolesnika, u kojoj je hiperinflacija plućnog parenhima prisutna u velikom broju pacijenata, ova metoda pokazala je značajnu inferiornost prema invazivnom mjerenju tlaka u plućnoj arteriji. U čak 57 % pacijenata kontrolne skupine (dakle onih koji nisu imali povišen tlak u PA), ehokardiografski nismo uspjeli dobiti adekvatan Dopplerski signal koji bi omogućio procjenu postojanja plućne hipertenzije. U skupini pacijenata sa dokazanom PH, u 23 % bolesnika ista se nije mogla utvrditi ehokardiografski.

U radu Fishera i suradnika (66) utvrđena je netočna procjena sPAP-a u čak 48 % ispitanika sa jednakom učestalošću podcjenjenih i precjenjenih vrijednosti, no uz značajno veća odstupanja u podcjenjenim mjerenjima (-30 ± 16 prema $+19 \pm 11$ mmHg, $p=0.03$)

Ovi podaci naglašavaju važnost drugih neinvazivnih metoda kojima će se postaviti sumnja na postojanje plućne hipertenzije i pravodobno postavljanje indikacije za invazivnom obradom. Kada smo usporedili korelaciju omjera širine plućne arterije i aorte sa sociodemografskim i kliničkim parametrima vezanim uz plućnu funkciju nismo utvrdili značajnih korelacijskih koeficijenata. No, usporedbom PA/A sa parametrima dobivenim invazivnim mjerenjem tlakova i srčanih indeksa, utvrdili smo pozitivne korelacijske koeficijente sa tlakom u gornjoj šupljoj veni), sistoličkim tlakom u desnoj klijetci sistoličkim tlakom u plućnoj arteriji , srednjim tlakom u plućnoj arteriji te dijastoličkim tlakom u plućnoj arteriji).

Također smo dokazali značajnu pozitivnu korelaciju sa plućnom vaskularnom hipertenzijom, kao i omjerom plućne i sistemske vaskularne rezistencije ($\rho=0.464$, $p>0.001$, tj. $\rho=0.488$, $p<0.001$).

Vrijednosti tlakova uklještenja u obje skupine nisu se značajno razlikovale i iznosile su 10 ± 3 mmHg u kontrolnoj skupini i 11 ± 6 mmHg u skupini pacijenata sa plućnom hipertenzijom što dokazuje ispravan odabir pacijenata u studiji, tj. isključuje mogućnost da u istraživanju sudjeluju i pacijenti sa znacima popuštanja lijeve klijetke.

Vrijednosti plućne vaskularne rezistencije očekivano su veće u podskupini pacijenata sa plućnom hipertenzijom (461.2 prema 220.7 dynsec \cdot cm $^{-5}$, $p < 0.001$).

U literaturi nema mnogo radova koji su proučavali ehokardiografske parametre desne klijetke u ovako specifične skupine pacijenata. Većina radova koja dotiče ultrazvučnu obradu desne klijetke temelji se na prikazu pacijenata koji boluju od idiopatske plućne hipertenzije. U radu Yanga i sur. (98) koji je uključio pacijente iz prve skupine prema WHO klasifikaciji, učinjena je usporedba ehokardiografskih parametara (TAPSE, S', RVFAC, IVA i RVETD/LVETD) sa ejekcijskom frakcijom desne klijetke dobivenom magnetskom rezonancom. Utvrđena je dobra korelacija svih navedenih parametara sa RVEF, no multivarijantna linearna regresijska analiza pokazala je da samo IVA i RVETD/LVETD mogu nezavisno predvidjeti RVEF.

U našem radu, prikazali smo značajne razlike u širini desnog atrija, indeksiranom volumena desnog atrija, akceleracijskom vremenu nad pulmonalnim zaliskom, tlaku u gornjoj šupljoj veni, debljini zida desne klijetke, širini proksimalnog segmenta izgonskog trakta desne klijetke i njenog bazalnog segmenta, RFAC-u i MPI, u suporedbi skupine sa PH i kontrolne skupine, a negativna korelacija utvrđena je za RVS', i IVA. Korelacijom vrijednosti mPAP-a dobivenom invazivnim mjerenjem sa ehokardiografski utvrđenim parametrima disfunkcije desne klijetke značajna pozitivna korelacija dobivena je za sve navedene parametre osim RVOT-SF (sPAP, RA, RAVI, CVT, RVs, RVOT prox, RVbas, MPI), a značajna negativna za ostale parametre (PVAccT, TAPSE, RVFAC, RVS', IVA).

Usporedbom omjera širine plućne arterije i aorte s ehokardiografski utvrđenim parametrima disfunkcije desne klijetke utvrdili smo značajne pozitivne korelacijske koeficijente sa vrijednostima sPAP-a ($r=0.311$, $p=0.035$), RA ($r=0.328$, $p=0.007$), RAVI ($r=0.326$, $p=0.008$), RVs ($r=0.512$, $p<0.001$), RVOTprox ($r=0.503$, $p<0.001$), Rvbas ($r=0.484$, $p<0.001$), MPI

($r=0.312$, $p=0.011$), a značajni negativni koeficijenti dobiveni su za PVAccT, RVOT-SF, RVFAC, RVS', te IVA

Primjenom univarijantne binarne logističke regresije došli smo do podataka kako je najjači pozitivni prediktor plućne hipertenzije u našoj skupini pacijenata postojanje hipertrofije slobodnog zida desne klijetke uz $OR=33.03$; $95\% CI=3.66 - 298.15$; $p=0.002$, a da je upravo IVA najznačajniji negativni prediktor plućne hipertenzije ($OR=0.003$, $95\% CI = 0.001-0.06$, $p<0.001$) što znači da za jedinično povećanje vrijednosti IVA vjerojatnost da će pacijent imati plućnu hipertenziju pada za 333.3 puta. Iste rezultate dobili smo i kada smo kao varijable uzeli omjer širine plućne arterije i aorte obzirom na pojedine vrijednosti dobivene kateterom i ehosonografijom i primjenom OLS regresije, negativni regresijski koeficijent IVA-e iznosio je $\beta = -0.68$; $p=0.021$.

Razlike u korelacijskim koeficijentima između omjera širine plućne arterije i aorte i vrijednosti mPAP-a jasno pokazuju na visok stupanj pouzdanosti u primjeni ove nove metode za procjenu postojanja plućne hipertenzije u naše skupine pacijenata.

Također, utvrdili smo da je omjer PA/A povezan sa strukturnim i funkcijskim promjenama desne klijetke, uz isključivanje bolesti lijeve klijetke u etiologiji navedenih promjena, što govori u prilog poveznosti plućnih vaskularnih promjena s patološkim promjenama desne klijetke.

Hipertrofija desne klijetke, njeno uvećanje i pad sistoličke funkcije, u našoj skupini pacijenata koji nisu imali značajniji poremećaj sistoličke ili dijastoličke funkcije lijeve klijetke, odraz su prisutne plućne hipertenzije uslijed bolesti plućnog krvožilja u KOPB-u, a parametar omjera širine plućne arterije i aorte može poslužiti kao novi i značajan indikator njezina postojanja.

7. ZAKLJUČCI

1. Omjer širine plućne arterije i aorte veći od 0.95 dobiven neinvazivnim oslikavanjem kompjuteriziranom tomografijom, neovisni je predskazatelj postojanja plućne hipertenzije u bolesnika sa višim stupnjevima težine KOPB-a.
2. Usporedba omjera PA/A u različitim skupinama bolesnika s KOPB-om (C i D prema GOLD klasifikaciji) nije pokazala statistički značajne razlike.
3. Upotreba mMRC-a i BODE indeksa može pomoći u otkrivanju rizične populacije bolesnika sa KOPB-om, a koji imaju veću vjerojatnost pridružene plućne hipertenzije.
4. Promjene u širini plućne arterije dobro koreliraju sa parametrima srčane funkcije dobivenima invazivnim mjerenjem (tlak u venskom bazenu, tlakovi u desnoj klijetki i plućnoj arteriji, plućnoj vaskularnoj rezistenciji i omjeru PVR/SVR).
5. Velik broj ehokardiografskih parametara pokazuje značajne korelacijske koeficijente u usporedbi sa omjerom širine plućne arterije i aorte. Najjača pozitivna korelacija dobivena je sa stupnjem hipertrofije desne klijetke, a najjača negativna korelacija utvrđena je sa vrijednostima izovolumne akceleracije desne klijetke mjereno na leralnom zidu trikuspidalnog anulusa.
6. Kombiniranjem parametara dobivenih neinvazivnom obradom (utvrđivanje omjera širine plućne arterija i aorte kompjutoriziranom tomografijom uz ehokardiografske parametre disfunkcije desne klijetke) povećava se vjerojatnost pravovremenog otkrivanja plućne hipertenzije u bolesnika sa KOPB-om i ispravno postavljanje indikacije za kataterizacijom desnog srca.

8. SAŽETAK

Plućna hipertenzija utječe na klinički tijek pacijenata sa kroničnom opstruktivnom bolesti jer smanjuje funkcijski kapacitet, povećava rizik egzacerbacija i mortalitet.

Najčešće korištena i najdostupnija metoda za procjenu postojanja plućne hipertenzije jest ehokardiografija, no, u ove skupine pacijenata, ona je često netočna ili onemogućena neadekvatnim ehokardiografskim prozorom uslijed hiperinflacije plućnog parenhima.

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi omjer širine plućne arterije i aorte u bolesnika sa KOPB-om stadija C i D, te ispitati korelaciju između omjera PA/A i stupnja težine kronične opstruktivne plućne bolesti. U ispitivanju smo ispitali korelaciju omjera širine plućne arterije i aorte sa učestalošću plućne hipertenzije, te procijenili odnos omjera širine plućne arterije i aorte s ehokardiografski utvrđenim parametrima disfunkcije desne klijetke.

U ovo prospektivno istraživanje uključeno je inicijalno 100 pacijenata, no, nakon isključivanja zbog nepravodobno učinjene obrade, te dodatnom redukcijom zbog isključivih kriterija istraživanja, u ispitivanje je uključeno 66 pacijenata koji su hospitalizirani na Klinici za plućne bolesti Jordanovac, KBC-a Zagreb. Skupinu bolesnika činili su bolesnici sa dijagnozom kronične opstruktivne plućne bolesti (prema GOLD-u stupnja C i D) koji su u kontroli Ambulante za opstruktivne plućne bolesti Klinike za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb. Medijan životne dobi pacijenata iznosio je 58.5 (48-66) godina, a 54 % (36/66) pacijenata bilo je muškog spola.

U skupini bolesnika s PH, FEV1 je iznosio $32,5 \pm 15$ %, a u kontrolnoj skupini $33,7 \pm 19$ %.

Nakon provedene kateterizacije desnog srca i određivanja tlakova u plućnoj cirkulaciji, bolesnici su razvrstani u dvije skupine, ovisno o vrijednostima srednjeg tlaka u plućnoj arteriji. Između ispitivanih skupina nije nađeno značajnijih razlika u sociodemografskim i kliničkim plućnim karakteristikama (broj egzacerbacija KOPB-a, stupanj opstrukcije, pušački status, CAT

upitnik). Značajne razlike utvrđene su u određivanju stupnja zaduhe mMRC upitnikom i određivanjem BODE indeksa, te difuzije ($p=0.043$, $p=0.006$, $p=0.09$).

Testiranje funkcionalnog statusa šest-minutnim testom hoda ukazalo je na slabiji funkcionalni kapacitet ispitanika sa plućnom hipertenzijom ($125 \text{ m} \pm 349 \text{ m}$) u usporedbi sa skupinom bez plućne hipertenzije ($180 \text{ m} \pm 230 \text{ m}$), no bez dostizanja statističke značajnosti.

Procjenom širine plućne arterije kompjuteriziranom tomografijom utvrdili smo prosječnu širinu plućne arterije $27.5 \pm 10.5 \text{ mm}$ u kontrolnoj skupini, a $36.1 \pm 27 \text{ mm}$ u skupini pacijenata sa PH. U širini same aorte nije bilo statistički značajnih razlika među skupinama.

Omjer širine plućne arterije i aorte iznosio je 0.80 ± 0.21 u kontrolnoj skupini, a 1.06 ± 0.61 u skupini pacijenata sa PH ($p<0.001$). U podskupinama bolesnika klasificiranih prema GOLD-u u skupine C i D, nismo našli statistički značajne razlike u omjerima PA/A u ove dvije grupe pacijenata.

Utvrdili smo da omjer širine plućne arterije i aorte veći od 0.95, a dobiven neinvazivnim oslikavanjem kompjuteriziranom tomografijom jest neovisni predskazatelj postojanja plućne hipertenzije u bolesnika sa višim stupnjevima KOPB-a (ROC 0.88, 95 % CI, 0.78 do 0.95, $p<0.001$).

Usporedbom omjera širine plućne arterije i aorte s ehokardiografski utvrđenim parametrima disfunkcije desne klijetke nađeni su značajni pozitivni korelacijski koeficijenti sa vrijednostima sPAP-a, RA, RAVI, RVs, RVOTprox, Rvb, MPI, a značajni negativni koeficijenti dobiveni su za PVAccT, RVOT-SF, RVFAC, RVS', te IVA.

Primjenom univarijantne binarne logističke regresije pokazano je da je najjači pozitivni prediktor plućne hipertenzije postojanje hipertrofije slobodnog zida desne klijetke uz $OR=33.03$; 95% CI=3.66 – 298.15; $p=0.002$, a da je upravo IVA najznačajniji negativni prediktor plućne hipertenzije ($OR=0.003$, 95% CI = 0.001-0.06, $p<0.001$).

Utvrdivanjem omjera širine plućne arterije i aorte većeg od 0.95 mjenog kompjuteriziranom tomografijom u pacijenata sa KOPB-om, a uz upotrebu ehokardiografskih parametara koji pokazuju dobru korelaciju sa povišenim srednjim tlakom u plućnoj arteriji, omogućava se pravovremeno postavljanje indikacije za kateterizaciju desnog srca jer je vjerojatnost postojanja plućne hipertenzije dovoljno visoka da opravda nastavak obrade invazivnim metodama.

9. SUMMARY

Pulmonary hypertension affects the clinical course in patients with chronic obstructive disease because it lowers functional capacity, increases the risk of exacerbation and mortality.

Most commonly used and available method for the assessment of the existence of pulmonary hypertension is echocardiography, but for this patient group it is often inaccurate or impeded by inadequate echocardiographic window due to hyperinflation of pulmonary parenchyma.

The goal of this research was to establish the ratio between the diameter of the pulmonary artery and that of the aorta in patients with COPD in stages C and D and to assess the correlation between the PA/A ratio and the severity of the chronic obstructive pulmonary disease. The research examined the correlation between the ratio of the diameter of the pulmonary artery to the diameter of the aorta and the frequency of pulmonary hypertension and assessed the relation of the ratio between the diameter of the pulmonary artery and that of the aorta with echocardiographic parameters of the dysfunction of the right ventricle.

This prospective research initially included 100 patients, but after exclusion due to untimely treatment and an additional reduction due to excluded research criteria, research included 66 patients who were hospitalized in the Clinical Center for Pulmonary Diseases Jordanovac of the University Hospital Center Zagreb. Patient group comprised those diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease (GOLD stages C and D), treated in the Department for Obstructive Pulmonary Disease of the Clinical Center for Pulmonary Diseases Jordanovac of the University Hospital Center Zagreb.

Median patient age was 58.5 (48-66) years, and 54% (36/66) were male.

FEV1 was $32.5 \pm 15\%$ in the PH patient group, and $33.7 \pm 19\%$ in the control group.

After right heart catheterization and measurement of pressure in pulmonary circulation, patients were classified in two groups according to mean pulmonary artery pressure.

No significant differences were found between examined groups in terms of socio-demographic and clinical pulmonary characteristics (COPD exacerbation count, level of obstruction, smoking status, CAT questionnaire). Significant differences were found in determining the degree of dyspnea using the mMRC scale and establishing the BODE index and diffusion ($p=0.043$, $p=0.006$, $p=0.09$).

Functional testing using six-minute walk test indicated the weaker functional capacity in subjects with pulmonary hypertension ($125 \text{ m} \pm 349 \text{ m}$) versus those without pulmonary hypertension ($180 \text{ m} \pm 230 \text{ m}$), but without reaching statistical relevance.

By assessing the diameter of pulmonary artery using computed tomography, we established the average diameter of the pulmonary artery $27.5 \pm 10.5 \text{ mm}$ in the control group, and $36.1 \pm 27 \text{ mm}$ in the PH patient group.

There were no statistically relevant differences between groups in terms of aorta diameter. The ratio of the pulmonary artery diameter to that of aorta was 0.80 ± 0.21 in the control group, and 1.06 ± 0.61 in the PH patient group ($p<0.001$). In subgroups of patients classified using GOLD stages C and D, no statistically relevant differences in the PA/A ratios were found in these two patient groups.

We have established that the ratio of the pulmonary artery diameter to that of aorta higher than 0.95, obtained using non-invasive computed tomography imaging, is an independent indicator of the existence of pulmonary hypertension in patients with COPD in higher stages (ROC 0.88, 95% CI, 0.78 to 0.95, $p<.001$).

Comparison of the ratio of the pulmonary artery diameter to that of aorta with echocardiographic parameters of the dysfunction of the right ventricle showed significant positive correlation coefficients with sPAP, RA, RAVI, RVs, RVOTprox, Rvbas, and MPI values, and significant negative coefficients were obtained for PVAccT, RVOT-SF, RVFAC, RVS', and IVA.

Univariate binary logistic regression showed that the strongest positive predictor of the pulmonary hypertension is the existence of hypertrophy of the right ventricular free wall with OR=33.03; 95% CI=3.66 – 298.15; $p=0.002$, and that IVA is the most relevant negative predictor of the pulmonary hypertension (OR=0.003, 95% CI = 0.001-0.06, $p<0.001$).

Establishment of the ratio of the pulmonary artery diameter to that of aorta higher than 0.95 using computed tomography in patients with COPD and using echocardiographic parameters

showing good correlation with increased mean pressure in pulmonary artery allow for timely indication for right heart catheterization because the probability of the existence of pulmonary hypertension is high enough to justify further treatment with invasive methods.

10. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Shujaat A, Bajwa AA, Cury JD. Pulmonary hypertension secondary to COPD. *Pulm Med* 2012; 2012:203952.
2. Cuttica MJ, Kalhan OA, Shlobin OA, Ahmad S, Gladwin M, Machado RF, Barnett SD, Nathan SD. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Resp.Med.* 2010 Dec, vol 104 (12): 1877-1882.
3. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE; National Emphysema Treatment Trial (NETT) Group. *Am J Resp Crit Care Med.*2002 Aug 1; 166 (3):314-22.
4. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD Patients receiving Long-term Oxygen Therapy. *Chest* 1995, vol 107, no.5, pp.1193-1198,
5. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 1999, vol 159, no 1, pp 158-164.
6. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M et al. Updates clinical classification of pulmonary hypertension. *JAMA* 2013, vol 62, no 25, suppl, pp D34-D41.
7. Ryan J, Thenappan T, Luo N, Ha T, Patel AR, Rich S, Archer SL. The WHO Classification of pulmonary hypertension: A case-based imaging compendium. *Pulm Circ* 2012; 2 (1): 107-121.
8. Thenappan T, Shah GJ, Gomberg.Maintland M et al. Clinical characteristic of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011; 4:257-65.
9. Chaouat A, Buqnet AS, Kadaoui N et al. Severe pulmonary hypertension and chronic

- obstructive pulmonary disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 172(2): 189-194.
10. Thabut G, Dauriat G, Stern JB et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127(5): 1531-1536.
 11. Pietra GG. Pathology of the pulmonary vasculature and heart. In: Cherniack NS ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Philadelphia, W.B.Saunders, 1991; pp 21-26.
 12. Andersen KH, Weisen M, Kjaergaard J et al. Prevalence, predictors and survival in pulmonary hypertension related to end stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31(4): 373-380.
 13. Baza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP et al. The Reveal registry risk score calculator in patient newly diagnosed with PH. *Chest* 2012; 141(2): 354-362.
 14. Stone AC, Machan JT, Mazer J, Casserly B, Klinger JR. Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1-year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2011; 189(3): 207-212.
 15. Seeger W, Adir Y, Barbera JA et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25): D109-D116.
 16. Badano LP, Ghingino C, Easaw J et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: hemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodeling and treatment effect. *Eur J Echocardiography* 2010; 11(1): 27-37.
 17. Kubo K, Ge RL, Koizumi T et al. Pulmonary artery remodeling modifies pulmonary hypertension during exercise in severe emphysema. *Resp Physiol* 2000; 120(1): 71-79.
 18. Wright JL, Lawson L, Pare PD et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *The American Review of Respiratory Disease* 1983; 128(4): 702-707.
 19. Cuttica MJ. Pulmonary hypertension associated with lung diseases and hypoxemia. *Heart Fail Rev* 2016; 21: 299-308.
 20. Stenmark KR, Fagan KA and Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Research* 2006; 99 (7): 675-691.
 21. Magee F, Wright JL, Wiggo BR, Pare PD, and Hogg JC. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988; 43 (3): 183-189.
 22. Pietra GG, Capron F, Stewart S et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary

- hypertension. *JAMA* 2004, 43 (12): 825-832.
23. Lee JD, Toraseviciene-Stewart L, Keith R, Geraci MW, and Voelkel NF. The expression of prostacyclin synthetase is decreased in the small pulmonary arteries from patients with emphysema. *Chest* 2005; 128 (6): 5755.
 24. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine* 1993; 328 (24): 1732-1739.
 25. Walter RE, Wilk JB, Larson MG et al. Systemic inflammation and COPD: the Framingham heart study. *Chest* 2008; 133 (1): 19-25.
 26. Chaouat A, Savale L, Chouaid C et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension. *Chest* 2009; 136 (3): 678-687.
 27. Nakamura A, Kasamatsu N, Hashizume I et al. Effect of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration* 2000; 67 (5): 502-506.
 28. Kanazawa H, Okamoto T, Hirata K and Yoshikawa J. Deletion polymorphisms in the angiotensin converting enzyme gene are associated with pulmonary hypertension evoked by exercise challenge in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (4): 1235-1238.
 29. Noordegraaf AV, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *JAMA* 2017; 69 (2): 236-243.
 30. Chermia D, Castelain V, Humbert M, et al. New formula for predicting mean pulmonary pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* 2004; 126: 1313-7.
 31. Handoko ML, de Man FS, Osterveer FP, et al. A critical appraisal of transpulmonary and diastolic pressure gradients. *Physiol Rep* 2016; 4: e 12910.
 32. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Artery Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2010; 122: 164-72.
 33. Handoko ML, Lamberts RR, Redent EM, et al. Right ventricular pacing improves right heart function in experimental pulmonary arterial hypertension: a study in the isolated heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297: H1752-9.

34. Helderma F, Mauritz GJ, Andoinga KE, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT. Early onset of retrograde flow in the main pulmonary artery is a characteristic of pulmonary arterial hypertension. *J Magn Reson Imaging* 2011; 33: 1362-8.
35. Sanz J, Dellegottaglie S, Kariisa M, et al. Prevalence and correlates of septal delayed contrast enhancement in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2007; 100: 731-5.
36. Coute JV, Borja MJ, Patel CB, Yang SC, Jhaveri RM, Ovens JB. Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension.
37. Dong SJ, Crawtey AP, MacGregor JH et al. Regional left ventricular systolic function in relation to the cavity geometry in patients with chronic right ventricular pressure overload: a three-dimensional tagged magnetic resonance imaging study. *Circulation* 1995; 91 (9): 2359-2370.
38. Noordegraaf AV, Marcus JT, Roseboom B, Postmus PE, Faes TJ, Vries PM. The effect of right ventricular hypertrophy on left ventricular ejection fraction in pulmonary emphysema. *Chest* 1997; 112 (3): 640-645.
39. Watz H, Waschki B, Meyer T et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest* 2010; 138 (1): 32-38.
40. de Leeuw PW and Deep A. Fluid homeostasis in chronic obstructive lung disease. *Eur Resp J* 2003; 22(46): 335-405.
41. Bratel T, Lungman M, Runold M and Stenvinkel P. Renal function in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease: effects of long-term oxygen treatment. *Respiratory medicine* 2003; 97 (4): 308-316.
42. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380 (9859): 2095-128.
43. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, World Health Organization, National Institute for Health, 2018.
44. Pavičić F, Tudorič N. Kronična opstruktivna plućna bolest, u: Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B i ur, *Interna medicina*, 2.izdanje, Zagreb, Naprijed.
45. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Bardangarav E, Burst AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta analysis. *Eur Resp J* 2006; 28 (3): 523-32.

46. Sze MA, Dimitrin PA, Suzuki M, et al. Host response to the lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Resp Crit Car Med* 2015; 192 (4): 438-45.
47. Jackom H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; 327 (7416): 653-4.
48. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC Breathlessness score). *BMJ* 1960; 2: 1662.
49. Karlok M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment test: What do we know So Far ? A systematic review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients into GOLD stages. *Chest* 2016; 149 (2): 413-25.
50. Miravilles S, Sonano J, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64: 863-8.
51. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Resp J* 2003, 41: 46s-53s.
52. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AC, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory Medicine* 2015; 3 (6): 443-50.
53. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, et al. The 6-minute Walk Test as a COPD Stratification Tool: insights From the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Resp Crit Care Med* 2016; 194(12): 1483-1493.
54. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Resp J* 2016; 47 (2): 429-60.
55. Celli BR, Cote CG, Morin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10):1005-12.
56. Galie N, Humbert M, Vachery JL, et al. 2015 ESC-ERS GUIDELINES for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS).

57. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chaudrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 2010; 23: 685-713.
58. Gaynor SL, Maniar HS, Prasad SM, Steendijk P, Moon MR. Reservoir and conduit function of right atrium: impact on right ventricular filling and cardiac output. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H2140-5.
59. Moreno FL, Hagen AD, Holmen JR, Pryor TA, Strickland RD, Castle CH. Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *Am J Cardiol* 1984; 53: 579-85.
60. Weyman A. Cross-sectional echocardiography. Philadelphia: Lea & Febinger; 1981.
61. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Yucel EK, Solomon SD. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography* 2007;24:452-6.
62. Lai WW, Gauvreau K, Rivera ES, Saleeb S, Powell AJ, Geva T. Accuracy of guideline recommendations for two-dimensional quantification of the right ventricle by echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008; 24: 691-8.
63. Nass N, McConnell MV, Goldhaber SZ, Chyn S, Solomon SD. Recovery of regional ventricular function after thrombolysis for pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1999;83:804-6.
64. Anavekar NS, Skali H, Bourgoun M, Ghali JK, Kober L, Maggioni AP, et al. Usefulness of right ventricular fractional area change to predict death, heart failure, and stroke following myocardial infarction (from the Valiant ECHO study). *Am J Cardiol* 2008;101:607-12.
65. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Document and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; and the Pulmonary Hypertension

- Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-619.
66. Fischer MR, Fortigia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009;179:615-21.
 67. Dabestani A, Mahan G, Gardin IM, Takenaka K, Burn C, Allfie A, et al. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1987;59:662-8.
 68. Sebbag I, Rudski LG, Therrien J, Hirsch A, Langleben F. Effect of chronic infusion of epoprostenol on echocardiographic right ventricular myocardial performance index and its relation to clinical outcome in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001;88:1060-3.
 69. Tamborini G, Pepi M, Galli CA, Maltagliati A, Celeste F, Muratori M, et al. Feasibility and accuracy of a routine echocardiographic assessment of right ventricular function. *Int J Cardiol* 2007;115:86-9.
 70. Lindquist P, Waldenstrom A, Henein M, Morner S, Kazzam E. Regional and global ventricular function in healthy individuals aged 20-90 years: a pulsed Doppler tissue imaging study. *Echocardiography* 2005;22:305-14.
 71. Nikitin NP, Witte KK, Thackray SD, deSilva R, Clark AL, Cleland JG. Longitudinal ventricular function: normal values of atrioventricular annular and myocardial velocities measured with quantitative two-dimensional color: Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:906-21.
 72. Dambranskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, Palacek T, D'hooge J, Bijnens B, Rademakers F, Sutherland GR. The evaluation of pulmonary hypertension using right ventricular myocardial isovolumic relaxation time. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(11):1113-20.
 73. Hoepfer M, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:suppl.D42-D50.
 74. Grünig E, Peacock AJ. Imaging the heart in pulmonary hypertension: an update. *Eur Resp Rev* 2015;24:653-664.
 75. Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary

- hypertension. *Eur Respir Rev* 2015;24:642-652.
76. Kovacs G, Avaian A, Pienn M, et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:252-257.
77. Lavdaniti M. Invasive and non-invasive methods for cardiac output measurement. *Int J Caring Sciences* 2008;1:112-117.
78. Oudiz R, Langleben D. Cardiac catheterisation in pulmonary arterial hypertension: an updated guide to proper use. *Adv Pulm Hypertens J* 2005;4:15-25.
79. Abtaithian F, Jang I-K. Cardiac catheterisation, coronary arteriography, and intravascular diagnostics. In: Gaggin HK, Januzzi JL, eds. *Cardiology Board Review*. London, UK, Springer-Verlag 2014;153-173.
80. Grossman W. Blood flow measurement: cardiac output and vascular resistance. In: Balm DS, ed. *Grossman's Cardiac Catheterisation, Angiography and Intervention*. 7th Edn. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2006; pp.148-161.
81. McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007;132(6):1748-1755.
82. Terzano C, Conti V, Di Stefano F, et al. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study 2010;188(4):321-329.
83. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998;274(6pt1):L908-L913.
84. Ward JP, McMurtry IF. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction and their roles in pulmonary hypertension: new finding for an old problem. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9(3):287-296.
85. Alhamad EH, Al-Boukai AA, Al-Kassimi FA, et al. Prediction of pulmonary hypertension in patients with or without interstitial lung disease: reliability of CT findings. *Radiology* 2011;260(3):875-883.
86. Karazincir S, Balci A, Seyfeli E, et al. CT assessment of main pulmonary artery diameter. *Diagn Interv Radiol* 2008;14(2):72-74.
87. Matsuoka S, Washko GR, Yamashiro T, et al. National Emphysema Treatment Trial

- Research Group. Pulmonary hypertension and computed tomography measurement of small pulmonary vessels in severe emphysema. *Am J Resp Crit Care Med* 2010;181(3):218-225.
88. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. COPD Gene Investigators: ECLIPSE Study Investigators. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367(10):913-921.
89. Iyer AS, Wells M, Viskin S, Bhatt SP, Wille KM, Dransfiels MT. CT scan-Measured Pulmonary to Aorta Ratio and Echocardiography for Detecting Pulmonary Hypertension in Severe COPD. *Chest* 2014;145(4):824-832.
90. Weitzenbium E, Apprill M, Oswald M, Chaouat A, Imbs JL. Pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and during an episode of peripheral edema. *Chest* 1994;105(5):1377-1382.
91. Barberá JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs* 2009;18(9):1153-71. Review.
92. Fayngersch V, Drakopanagiotakis F, Dennis McCool F, Klinger JR. Pulmonary hypertension in a stable community-based COPD population. *Lung* 2011;189(5):377-82.
93. Cuttica MJ, Bhat SP, Rosenberg SR, Beussink L, Shan SJ, Smith LJ, Dransfield MT, Kalhan R. Pulmonary to aorta ratio is associated with cardiac structure and functional changes in mild-to-moderate COPD. *Int J COPD* 2017;12:1439-1446.
94. Hoesein FAM, Besselink T, Pompe E, Oudijk EJ, de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, de Jong PA, Luijk B. L. Accuracy of CT Pulmonary artery Diameter for Pulmonary Hypertension in End-Stage COPD. *Lung* 2016;194:813-819.
95. LinFY, Devereux RB, Roman MJ, Tom VM, Simprini L, Jacobs A, Weinsaft JW, Shaw LJ, Berman DC, Callisler TQ, Min JK. The right sided great vessels by cardiac multidetector computed tomography: normative reference, values among healthy adults, free of cardiopulmonary disease, hypertension and obesity. *Acad Radiol* 2009;16(8):981-7.
96. Troung QA, Massaro JM, Rogers IS, Mahabadi AA, Kriegel MF, Fox CS, O'Donnell CJ, Hoffmann V. Reference values for normal pulmonary artery dimensions by non-contrast cardiac computed tomography: The Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(1):147-54.

97. Ng CS, Wells AV, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thoracic Imaging* 1999;14(4):270-8.
98. Yang T, Liang Y, Zhang Y, Gu Q, Chen G, et al. Echocardiographic Parameters in patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Correlations with Right Ventricular Fraction derived from Cardiac Magnetic Resonance and Haemodynamics. *PlosOne* 2013;8(8):e71276. doi:10.1371/journal.pone.0071276.

11. ŽIVOTOPIS

Kristina Gašparović rođena je 26. srpnja 1972. godine u Koprivnici, Hrvatska.

Nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja pohađa Centar za usmjereno obrazovanje u Križevcima, smjer matematičko-informatički tehničar.

Zahvaljujući odličnom uspjehu tijekom sva četiri razreda srednje škole, oslobođena je polaganja završnog ispita – mature.

Godine 1990. upisala je Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Diplomirala 1996. g. među prvima u svojoj generaciji. Pripravnički staž u trajanju jedne godine odradila u Ustanovi za hitnu medicinsku pomoć grada Zagreba.

Od 1998.g. do 2003.g. zaposlena u Ustanovi za hitnu medicinsku pomoć grada Zagreba.

Tijekom tih godina sudjelovala je u medicinskoj pratnji izbjeglica i prognanika koji su emigrirali u strane zemlje, poglavito SAD.

Od 2003.-2013.g. specijalizirala i subspecijalizirala internu medicinu i kardiologiju na KBC Rebro u Zagrebu. Od 2013.g. do 2015.g. zaposlena kao kardiolog u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za pulmologiju KBC-a Rebro.

Od kraja 2015.g. do danas voditeljica Dnevne kardiološke bolnice Klinike za kardiologiju KBC-a Rebro. Na istoj Klinici dežura u Jedinici intenzivnog kardiološkog liječenja.

Redovito sudjeluje u radu Ehokardiografskog laboratorija Klinike za kardiologiju.

Akreditirani je ehokardiografičar pri Europskom i Hrvatskom kardiološkom društvu.

U listopadu 2019.g. dovršila je službeni akreditacijski postupak pri Europskom društvu za kardiovaskularno oslikavanje (EACVI/ESC).

Sudjeluje u trajnoj izobrazbi iz ultrazvuka srca koja se organizira pri Klinici za kardiologiju KBC-a Rebro.

Aktivna je učesnica brojnih domaćih i međunarodnih kongresa i stručnih sastanaka.

Članica je Hrvatskog kardiološkog društva, te Europskog društva za zatajivanje srca i Europskog društva za primjenu metoda kardiovaskularnog oslikavanja.