

# Utjecaj ronjenja sa stlačenim zrakom na plućnu alveokapilarnu membranu i sistoličku funkciju desne klijetke

---

**Sušilović Grabovac, Zora**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2021**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:218425>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-29**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**ZORA SUŠILOVIĆ GRABOVAC**

**UTJECAJ RONJENJA SA STLAČENIM ZRAKOM NA PLUĆNU  
ALVEOKAPILARNU MEMBRANU I SISTOLIČKU FUNKCIJU DESNE  
KLIJETKE**

**DOKTORSKI RAD**

**SPLIT, 2021 .**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**ZORA SUŠILOVIĆ GRABOVAC**

**UTJECAJ RONJENJA SA STLAČENIM ZRAKOM NA PLUĆNU  
ALVEOKAPILARNU MEMBRANU I SISTOLIČKU FUNKCIJU DESNE  
KLIJETKE**

**DOKTORSKI RAD**

**SPLIT, 2021.**

*Istraživanje je provedeno na Zavodu za integrativnu fiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Split, u Poliklinici dr. Obad u Splitu, na Odjelu za kliničke znanosti i zdravlje Zajednice, Kardiovaskularni odsjek, Sveučilište u Milanu, Italija i u Kardiološkom Centru Monzino, IRCCS, Milano, Italija.*

*Istraživanje je obavljeno pod mentorstvom prof. dr. sc. Darije Baković, kojoj dugujem posebnu zahvalnost na vođenju pri izradi ove studije, potpori i razumijevanju.*

*Najsrdačnije zahvaljujem predsjedniku Hrvatskog ronilačkog saveza gosp. Kamilu Čuljku i Ronilačkom ekološkom klubu HVIDRA Split kao i svim roniocima koji su sudjelovali u provedbi terenskog istraživanja. Bez njihovog nesebičnog sudjelovanja ova disertacija ne bi bila moguća.*

*Zahvalna sam na iznimnoj suradnji i pomoći prijateljima i kolegama iz suradnih ustanova.*

Prikazano istraživanje objavljeno je u obliku izvornih znanstvenih radova:

1) Sušilović-Grabovac Z, Banfi C, Brusoni D, Mapelli M, Ghilardi S, Obad A i sur. Diving and pulmonary physiology: surfactant binding protein, lung fluid and cardiopulmonary test changes in professional divers. *Respir Physiol Neurobiol* 2017;243:27-31 (Čimbenik odjeka 1,773).

2) Sušilović Grabovac Z, Obad A, Duplančić D, Banić I, Brusoni D, Piergiuseppe Agostoni P i sur. 2D speckle tracking of the right ventricle free wall in SCUBA divers after single open sea dive. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2018;45:234-40 (Čimbenik odjeka 2,01).

# SADRŽAJ

|                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. UVOD</b>                                                             | <b>1</b>  |
| 1.1. SCUBA – ronjenje                                                      | 1         |
| 1.2. Utjecaj ronjenja s komprimiranim zrakom na fiziološki stres organizma | 1         |
| 1.3. Dekompresijska bolest                                                 | 2         |
| 1.4. Utjecaj ronjenja na funkciju pluća                                    | 4         |
| 1.4.1. Imerzijski plućni edem                                              | 4         |
| 1.4.2. Alveokapilarna membrana                                             | 6         |
| 1.4.3. Surfaktantni proteini                                               | 7         |
| 1.4.4. Procjena kardiopulmonalne funkcije – spiroergometrija               | 8         |
| 1.4.5. Plućne komete                                                       | 13        |
| 1.5. Ronjenje i funkcija srca                                              | 13        |
| 1.5.1. Utjecaj ronjenja na srce                                            | 13        |
| 1.5.2. Anatomija desne klijetke                                            | 14        |
| 1.5.3. Funkcija desne klijetke                                             | 15        |
| 1.5.4. Interventrikulska ovisnost desne i lijeve klijetke                  | 16        |
| 1.6. Ehokardiografija u procjeni desne klijetke                            | 17        |
| 1.6.1. Ehokardiografske tehnike i prikazi                                  | 17        |
| 1.6.2. Dimenzije desne klijetke                                            | 17        |
| 1.6.3. Sistolička funkcija desne klijetke                                  | 18        |
| 1.6.4. Hemodinamska procjena desne klijetke i plućne cirkulacije           | 21        |
| 1.6.5. Udarni volumen, srčani minutni volumen i srčani indeks              | 21        |
| 1.6.6. Deformacija miokarda i brzina deformacije                           | 21        |
| <b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b>                                             | <b>26</b> |
| <b>3. ISPITANICI I METODE</b>                                              | <b>27</b> |
| 3.1. Osobine ispitanika i kriteriji uključivanja                           | 27        |
| 3.2. Protokol istraživanja                                                 | 28        |
| 3.3. Postupci                                                              | 30        |
| 3.3.1. Anamneza i status                                                   | 30        |
| 3.3.2. Antropometrija                                                      | 31        |
| 3.3.3. Mjerenje tlaka                                                      | 32        |
| 3.3.4. EKG                                                                 | 32        |
| 3.3.5. Laboratorijsko testiranje                                           | 32        |

|                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.3.6. Spiroergometrija .....                                                         | 33        |
| 3.3.7. Ultrazvuk pluća .....                                                          | 33        |
| 3.3.8. Ehokardiografija .....                                                         | 35        |
| 3.4. Statističke analize .....                                                        | 39        |
| <b>4. REZULTATI .....</b>                                                             | <b>41</b> |
| 4.1. Kliničke osobine ispitanika .....                                                | 41        |
| 4.2. Rezultati spiroergometrijskog testiranja.....                                    | 44        |
| 4.3. Vrijednosti surfaktantnih proteina .....                                         | 45        |
| 4.4. Dinamika ultrazvučnih kometa .....                                               | 48        |
| 4.5. Dinamika venskih plinskih mjehurića.....                                         | 49        |
| 4.6. Volumeni desnog srca i sistolička funkcija desne klijetke .....                  | 551       |
| 4.7. Dinamika srčane frekvencije .....                                                | 55        |
| 4.8. Dinamika srednjeg plućnog arterijskog tlaka i srčanog minutnog volumena .....    | 57        |
| 4.9. Dinamika longitudinalne deformacije i ejekeijske frakcije lijeve klijetke.....   | 58        |
| 4.10. Korelacijska testiranja .....                                                   | 59        |
| <b>5. RASPRAVA.....</b>                                                               | <b>62</b> |
| 5.1. Nakupljanje tekućine u intersticiju i alveolama te učinkovitost respiracije..... | 61        |
| 5.2. Alveolarna membrana i surfaktantni proteini.....                                 | 63        |
| 5.3. Plućni arterijski tlak.....                                                      | 65        |
| 5.4. Sistolička funkcija desne klijetke i minutni volumen.....                        | 66        |
| 5.5. Sistolička funkcija lijeve klijetke.....                                         | 69        |
| <b>6. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA .....</b>                                              | <b>70</b> |
| <b>7. ZAKLJUČCI .....</b>                                                             | <b>72</b> |
| <b>8. SAŽETAK.....</b>                                                                | <b>73</b> |
| <b>9. SUMMARY.....</b>                                                                | <b>75</b> |
| <b>LITERATURA .....</b>                                                               | <b>77</b> |
| <b>ŽIVOTOPIS.....</b>                                                                 | <b>89</b> |

## NAJČEŠĆE KORIŠTENE POKRATE

|           |                                                                                                                                                   |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2DE       | dvodimenzionalna ehokardiografija (engl. <i>two dimensional echo</i> )                                                                            |
| 2D STE RV | dvodimenzionalna procjena deformacije miokarda desne klijetke "praćenjem mrlja" (engl. <i>speckle tracking echocardiography right ventricle</i> ) |
| 3DE       | trodimenzionalna ehokardiografija (engl. <i>three dimensional echo</i> )                                                                          |
| AT        | anaerobni prag (engl. <i>anaerobic threshold</i> )                                                                                                |
| BR        | dišna rezerva (engl. <i>breath reserve</i> )                                                                                                      |
| BSA       | površina tijela (engl. <i>body surface area</i> )                                                                                                 |
| CWD       | kontinuirani dopler (engl. <i>continued wave doppler</i> )                                                                                        |
| DK        | desna klijetka                                                                                                                                    |
| EF        | istisna frakcija (engl. <i>ejection fraction</i> )                                                                                                |
| FR        | frekvencija snimanja slika (engl. <i>frame rate</i> )                                                                                             |
| GLS       | ukupna uzdužna deformacija miokarda (engl. <i>global longitudinal strain</i> )                                                                    |
| IPAVA     | intrapulmonalne arteriovenske anastomoze (engl. <i>intrapulmonary arteriovenous anastomoses</i> )                                                 |
| IPE       | imerzioni edem pluća (engl. <i>immersion pulmonary edema</i> )                                                                                    |
| LK        | lijeva klijetka                                                                                                                                   |
| MPI       | pokazatelj miokardnog učinka (engl. <i>myocardial performance index</i> )                                                                         |
| NYHA      | Funkcionalna klasifikacija zatajenja srca udruge <i>New York Heart Association</i>                                                                |
| PAT       | plućni arterijski tlak                                                                                                                            |
| PFO       | otvoreni foramen ovale (engl. <i>patent foramen ovale</i> )                                                                                       |
| PV AT     | vrijeme ubrzanja utoka preko plućne valvule (engl. <i>pulmonary valve acceleration time</i> )                                                     |
| PWD       | pulsni dopler (engl. <i>pulse wave doppler</i> )                                                                                                  |
| RER       | omjer respiratorne izmjene (engl. <i>respiratory exchange ratio</i> )                                                                             |

|        |                                                                                                                       |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RIMP   | indeks učinkovitosti desne klijetke (engl. <i>right ventricular index of myocardial performance</i> )                 |
| RV S'  | brzina sistoličkog pokreta trikuspidalnog prstena (engl. <i>right ventricle S'</i> )                                  |
| RV FAC | promjena frakcijske površine desne klijetke (engl. <i>right ventricular fractional area change</i> )                  |
| SCUBA  | ronjenje sa stlačenim zrakom (engl. <i>self contained underwater breathing apparatus</i> )                            |
| S      | deformacija miokarda (engl. <i>strain</i> )                                                                           |
| sAT    | srednji arterijski tlak                                                                                               |
| SI     | srčani indeks                                                                                                         |
| SMV    | srčani minutni volumen                                                                                                |
| SPs    | surfaktantni proteini                                                                                                 |
| sPAT   | srednji plućni arterijski tlak                                                                                        |
| SR     | stopa deformacije miokarda (engl. <i>strain rate</i> )                                                                |
| STE    | metoda procjene deformacije miokarda "praćenjem mrlja" (engl. <i>speckle tracking echocardiography</i> )              |
| TAPSE  | amplituda sistoličke pokretljivosti trikuspidalnog prstena (engl. <i>tricuspid annular plane systolic excursion</i> ) |
| TD     | tkivni dopler                                                                                                         |
| UK     | ultrazvučna kometa                                                                                                    |
| VE     | minutna ventilacija (engl. <i>ventilatory exchange</i> )                                                              |
| VD/VT  | omjer funkcionalno mrtvog prostora i respiracijskog volumena (engl. <i>ventilation dead- space / tidal volume</i> )   |
| VET    | ekvivalent anaerobnog praga (engl. <i>ventilatory threshold</i> )                                                     |
| VPM    | venski plinski mjehurići                                                                                              |
| VT     | respiracijski volumen (engl. <i>tidal volume</i> )                                                                    |

# 1. UVOD

## 1.1. SCUBA-ronjenje

Kroz povijest se ronjenje opisuje u mnogim dokumentima. Daleka povijest ronjenja isključivo je vezana za ronjenje na dah, dok je od kraja 19. stoljeća ronjenje vezano uz različite postupke dostavljanja zraka tijekom ronjenja, neophodne za produljenje vremena i dubine ronjenja. Posljednjih desetljeća, rekreacijsko SCUBA-ronjenje (ronjenje sa stlačenim zrakom – u daljnjem tekstu ronjenje), poznato po korištenju boca na komprimirani zrak (engl. *self contained underwater breathing apparatus*, SCUBA), postalo je popularan sport diljem svijeta. Prvi su ga uveli Jacques Cousteau i Emile Gagnon 1943. godine. Izvodi se na dubini do 40 m uz korištenje komprimiranog zraka ili nitrox mješavine koja sadrži dušik i kisik (s višim postotkom kisika od onog u zraku) i podrazumijeva izravan izron na površinu. Tehničko ronjenje je složeniji oblik ronjenja koje se izvodi na dubinama većim od 40 m, nekada i do 350 m uz različite mješavine plinova kao što su trimix (mješavina dušika, kisika i helija), heliox (mješavina kisika i helija) ili hidrox (mješavina vodika i kisika) i podrazumijeva obvezno provođenje dekompresijskih zastoja pri izronu. Posljednjih 20-30 godina najviše se prakticira rekreativno ronjenje (1).

Činjenica je da, zbog popularnosti, ronjenje prakticiraju i osobe koje mogu bolovati od klinički neprepoznatih bolesti srčano-žilnog sustava, kao primjerice neprepoznate koronarne bolesti, kao i osobe opterećene čimbenicima srčano-žilnog rizika (hipertenzija, šećerna bolest, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, pušenje). Danas ronjenje često prakticiraju fizički nepripremljeni i nedovoljno educirani rekreacijski ronionci s isključivo sezonskim iskustvom u ronjenju, što može uzrokovati neželjene zdravstvene posljedice pa i smrtni ishod (1).

## 1.2. Utjecaj ronjenja s komprimiranim zrakom na fiziološki stres organizma

Prilikom ronjenja u moru, nastaje fiziološki stres kojem je izložen ljudski organizam zbog čimbenika kao što su uranjanje i utjecaj hidrostatskog tlaka, tjelesna aktivnost tijekom zarona, niska temperatura mora osobito na većim dubinama i sl. Prilikom zarona može vrlo brzo doći do gubitka topline i otežane termoregulacije, koju tijelo inače regulira vazokonstrikcijom i drhtanjem. Pojačava se diureza i povećava rizik dehidracije. Mijenjaju se

mnogi osjeti. Slabi osjet vida, a korištenjem maske predmeti izgledaju 30 % veći i udaljenost se doima manja, odnosno iznosi  $\frac{3}{4}$  stvarne udaljenosti. Otežana je percepcija sluha jer povećana brzina zvuka u vodi otežava detekciju izvora zvuka. Slabi percepcija dodira, propiocepcija i smanjuju se kognitivne funkcije. Tijekom urona, kao rezultat povećanog tlaka okoline nastaju ozljede organa koji sadrže zrak kao što su sinusi i srednje uho. Nastaje relativni negativni gradijent tlaka, zbog čega se pojavljuju edem i kapilarna dilatacija, s posljedičnom rupturom kapilara. Tijekom izrona, smanjenje tlaka okoline povećava rizik od prekomjernog istezanja pluća, pri čemu zbog porasta transpulmonalnog gradijenta može nastati pucanje alveola i barotrauma pluća. Ronjenje uzrokuje porast minutne ventilacije. Povećava se periferni otpor i slabi periferna cirkulacija. Smanjuje se frekvencija srca i pri tom povećava rizik od aritmija koje mogu uzrokovati smrtni ishod (2).

### **1.3. Dekompresijska bolest**

Ronilac koji udiše zrak pod visokim tlakom uzima u povećanim količinama kisik ( $O_2$ ) i dušik ( $N_2$ ) iz zraka. Osim kisika koji se neprestano troši, ostali plinovi se otapaju i nakupljaju u tkivima. Tijekom izranjanja vanjski tlak se snižava što može uzrokovati prelazak otopljenih plinova u venske plinske mjehuriće (VPM) koji se nakupljaju u tkivima i u venskoj krvi. Oko 78 % zraka pod tlakom koji se udiše u ronjenju je  $N_2$ , stoga on čini najveći dio plina koji se otapa u krvi i tkivima tijekom ronjenja. Postupnim izronom  $N_2$  se uspijeva otkloniti plućima, a suprotno, ako režim izrona nije prikladan, on ostaje u tijelu u obliku VPM-a u venskoj krvi, mišićima, kostima i ostalim tkivima. U tkivima koja se brzo zasićuju plinovima i iz kojih se plinovi brzo otpuštaju (pluća, jetra, slezena, bubrezi i krv) VPM neće izazvati oštećenja, za razliku od tkiva gdje je proces zasićenja sporiji (masno, koštano, hrskavično tkivo i kralježnična moždina) u kojima VPM-a izazivaju oštećenja. Kako bi se to preveniralo moderna ronilačka računala imaju algoritme za izračunavanje zasićenosti  $N_2$  i protokole desaturacije (3).

Intenzitet ronjenja ovisi o dubini i trajanju ronjenja. Neke škole ronjenja smatraju ronjenje iznad 30 metara dubokim ronjenjem i takvim roniocima izdaju specijalne certifikate za duboko ronjenje, međutim profesionalna udruga ronilačkih instruktora (PADI) definira zarone od 18 do 30 metara kao "duboki zaron" u kontekstu rekreacijskog ronjenja. Trajanje rekreacijskog ronjenja je u prosjeku 30-60 minuta što ovisi o dubini, individualnoj ventilaciji ronioca, podvodnoj aktivnosti i volumenu boce. Na malim dubinama moguće je ronjenje do dva sata.

Ukoliko se ronilac dugo zadrži u moru, osobito na većoj dubini, pa se u njegovom tkivu otope velike količine  $N_2$ , a zatim naglo izroni na morsku površinu, u njegovim se tjelesnim tekućinama, bilo u staničnoj, bilo u izvanstaničnoj, mogu stvoriti znatne količine VPM-a. Oni mogu začepiti brojne krvne žile u različitim tkivima. U početku mali VPM-i zatvore najmanje žile, ali kako se mjehurići spajaju zatvore se i velike krvne žile. Posljedica toga je ishemija, a katkad i odumiranje tkiva i nastanak dekompresijske bolesti (3,4).

Dekompresijska se bolest tradicionalno dijeli na tip I i II. Tip I ima uglavnom blage simptome, a početni stadij se može manifestirati kao umor. Učestalo se pojavljuje bol zglobova, a moguća je vrtoglavica, glavobolja, dezorijentiranost i gubitak koncentracije. Ponekad se pojavljuju marmorizacija i pojačani svrbež kože. Dekompresijska bolest tipa II ima teške simptome koji su povezani s kardiopulmonalnim i neurološkim sustavom. Pojava VPM u plućima može uzrokovati zaduhu i respiratornu insuficijenciju. Blokada protoka krvi u tkivima živčanog sustava može uzrokovati paralizu. Također je moguća dehidracija i hipovolemijski šok (3).

Istraživanja pokazuju kako je važan razlog pojave VPM-a u arterijskoj cirkulaciji prohodni foramen ovale (PFO). Ovaj otvor između lijevog i desnog atrija, koji se nakon rođenja ne zatvori u potpunosti kod 20-30 % ljudi, omogućuje miješanje venske i arterijske krvi. Venski plinski mjehurići mogu kroz PFO zaobići pluća i ući u arterijsku cirkulaciju. Maleni PFO obično ne izazivaju probleme zbog izostanka ili minimalnog prijelaza krvi u lijevi atrij, no pri izvođenju Valsalvinog manevra kojim ronionci izjednačavaju tlak u šupljinama srednjeg uha i sinusa, povišuje se tlak u desnom atriju i pojačava skretanje krvi u lijevi atrij. Kod većih PFO-a značajna količina VPM-a zaobilazi pluća i nastaje embolizacija organa, a osobito su ozbiljna oštećenja mozga (5). Drugi način arterijalizacije VPM je kroz intrapulmonalne arteriovenske anastomoze (IPAVA) koje su obično zatvorene. Promjer IPAVA je 15-500  $\mu m$  ponekad i do 1000  $\mu m$  što je sasvim dovoljno za prolaz VPM u arterijsku cirkulaciju. Otvaranje IPAVA u mirovanju je potaknuto hipoksijom, a u opterećenju porastom tlaka u plućnoj cirkulaciji i porastom udarnog volumena (6).

Ronilac može spriječiti nastajanje VPM-a ograničavanjem dubine i trajanja ronjenja. Pri ronjenju na većoj dubini preporučuje se izvođenje dekompresijskih zaustavljanja kako je propisano u mjerodavnim smjernicama za dekompresiju Ronilačkog priručnika Mornarice Sjedinjenih Američkih Država. Ako je interval između ronjenja manji od 12 sati ronionci bi se trebali pridržavati smjernica za ponavljana ronjenja također opisanih u Ronilačkom priručniku

Mornarice Sjedinjenih Američkih Država (6). Specifično liječenje dekompresijske bolesti je žurna rekompresija u hiperbaričnoj komori. Izloženost visokom tlaku u komori smanjuje veličinu mjehurića, a udisanje 100 % kisika pri povišenom tlaku omogućuje njihovo ispiranje (7).

## **1.4. Utjecaj ronjenja na funkciju pluća**

Promjene obrasca disanja prije i nakon ronjenja su često opisivane, ali uz iznimku rijetkih slučajeva akutnog plućnog edema te promjene su mahom pripisivane anksioznosti ronilaca. U procesu ronjenja, čak i male promjene dubine uzrokuju velike promjene u tlaku na površinu tijela, zbog velike gustoće vode. Za svakih dodatnih 10 m dubine pod vodom tlak okoline raste za 1 bar (760 mmHg, blizu tipičnoga atmosferskog tlaka na Zemlji na razini mora). Dakle, na dubini od 20 m, tlak je 3 bara (1 bar atmosferskog tlaka plus 1 bar za svakih 10 m dubine). Ako se ronilac spušta do 10 m slobodnim ronjenjem, prema Boyleovom zakonu (tlak  $\times$  volumen = konstanta) pretpostavka je da se volumen zraka u njegovim plućima smanjuje na pola. Štoviše, kada je tijelo uronjeno u vodu, gubi se učinak gravitacije na skupljanje krvi u donjim udovima, a pod utjecajem povišenog tlaka okoline na tijelo postoji neto pomak krvi u središnja područja. Volumen od oko 700 ml krvi dodatno se akumulira u plućnim arterijama i kapilarama (8). Povećana gustoća plina udisanog tijekom ronjenja i povećan mrtvi prostor zbog samog aparata može negativno utjecati na proces ventilacije pluća povećavajući rad potreban za disanje. Kao posljedica navedenog nakon ronjenja prolazno se smanjuje difuzijski kapacitet pluća za ugljični monoksid (engl. *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*, DLCO), dok su dugoročne promjene porast forsiranog vitalnog kapaciteta pluća (engl. *forced vital capacity*, FVC) i blago smanjenje odnosa forsiranog ekspiratornog volumena u jednoj sekundi (engl. *forced expiratory volume*, FEV1) i FVC (FEV1/FVC) (9).

### **1.4.1. Imerzijski plućni edem**

Imerzijski plućni edem (engl. *immersion pulmonary edema*, IPE) je rijetka ali ozbiljna komplikacija ronjenja. Održavanje pravilne ravnoteže tekućine u plućnom tkivu i njegovom krvožilju zahtijeva dinamičnu kombinaciju različitih suprotstavljenih sila koje su zajedno poznate kao Starlingove sile. To su onkotski tlak u kapilarama i u intersticiju, hidrostatski tlak u kapilarama i intersticiju, tlak u alveolama i propusnost kapilara (9). Ključni čimbenik u razvoju IPE je uranjanje u dubinu. Uranjanje uzrokuje značajan pomak tekućine iz perifernog u središnji krvožilni sustav, što rezultira porastom plućnog arterijskog tlaka (PAT-a) i višim

tlakom u kapilarama plućnog sustava. Niske temperature mora koje potiču perifernu vazokonstrikciju ili pak ekstremni fizički napor koji potiče dodatnu centralizaciju krvotoka važni su čimbenici. Sa strane tehničkih aspekata ronjenja važan čimbenik je udisanje gustih plinskih mješavina koje zahtijeva više negativnog tlaka u prsima (9).

Eksperimentalni podatci pokazuju patološki učinak VPM-a na endotelne stanice kapilara u plućima. Funkcija endotela je neizostavna u procesu vazodilatacije. Endotelne stanice funkcioniraju otpuštanjem čimbenika relaksacije (engl. *endothelium derived relaxing factors*, EDRF) od kojih je najvažniji dušikov oksid (engl. *nitric oxide*, NO). Smanjenje endotelne funkcije, povezano s pojavom VPM-a u sistemske cirkulaciji, dokazano je nakon pojedinačnog (10) ili ponovljenog ronjenja (11). Promjene endotela uzrokovane su i oksidativnim stresom uslijed hiperoksije zbog udisanja kisikom bogate plinske mješavine (12) i porastom cirkulirajućih mikročestica, tj. membranskih vezikula nastalih oštećenjem samih endotelnih stanica (engl. *microparticles*, MPs) (13,14). Pojavu VPM-a nakon simuliranog pojedinačnog zarona prati smanjenje DLCO-a i pad parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi ( $\text{PaO}_2$ ) što traje satima, a i danima, ovisno o intenzitetu ronjenja (15,16).

Oštećenje endotela uzrokuje porast vaskularne rezistencije i porast PAT-a (17). Porastu PAT-a doprinosi i centralizacija krvotoka uz veći dotok u desno srce i pluća pri ronjenju što uzrokuje porast plućnog kapilarnog tlaka i pojavu linearnih ili kružnih raspuklina kapilara okomito položenih na kapilarnu os, a jasno vidljivih elektronskim mikroskopom. Kroz raspukline nastaje transudacija intrakapilarne tekućine u intersticij i alveolarni prostor. Alveokapilarnu membranu, koja je barijeru između krvi i zraka čine alveolarni epitel, kapilarni epitel i intracelularni matriks. Ova barijera je ekstremno tanka da omogući razmjenu plinova, ali i dovoljno jaka da tolerira povećani protok i tlak u kapilarama. Kod značajnog porasta PAT-a ta barijera postaje nedovoljna i razvija se IPE (18). Porast PAT-a donekle se kompenzira otvaranjem intrapulmonalnih šantova (IPAVA) (19).

Pojedinci mogu razviti simptome IPE već u prvih 10-30 minuta ronjenja, od kojih se u 90 % javlja kratkoća daha, kašalj i produkcija sputuma, a 50 % ima hemoptize. Saturacija periferne krvi kisikom može biti snižena. Fizikalnim pregledom mogu se čuti hropci, zvižduci na plućima i treći srčani ton. Radiogram pluća može biti normalan unutar 12-18 sati ili pokazuje tipične znakove edema kao što je redistribucija krvotoka, Kerley-B linije, sliku mliječnog stakla i infiltrate. Liječenje IPE u najtežim slučajevima može zahtijevati mehaničku ventilaciju, ali se

u većini slučajeva provodi suportivnom terapijom kisikom, ponekad diureticima i beta<sub>1</sub> agonistima čime se uglavnom postiže brz oporavak unutar jednog do dva dana (18).

Iako je IPE rijetka komplikacija ronjenja uz incidenciju 1,1-1,8 %, ima tendenciju ponavljanja i mogući smrtni ishod, zbog čega treba djelovati preventivno (18). Većina ronilaca s IPE, njih 76 % prethodno nije imala značajnu povijest ili znakove koji bi ukazivali na podložnost tom stanju (18). Rizik od IPE-a povećava se s godinama, pretilošću i povišenim krvnim tlakom. Razvoju IPE mogu doprinijeti ishemijska bolest srca, druge kardiomiopatije i plućne bolesti. Prekomjerna hidratacija ronilaca koji, zbog konvencionalnog mišljenja o dehidraciji kao čimbeniku rizika za dekompresijsku bolest, uzimaju veće količine tekućine također može provocirati IPE. Anksiozno stanje zbog kojeg se neprimjereno ubrza izron je dodatni čimbenik rizika. Na navedene predisponirajuće čimbenike trebalo bi preventivno djelovati u cilju sprječavanja ovog ozbiljnog entiteta (18,20).

#### **1.4.2. Alveokapilarna membrana**

Alveokapilarna membrana je osnovna jedinica pluća na kojoj se obavlja razmjena plinova. Ona je izuzetno tanka (0,6  $\mu\text{m}$ ) i velike površine (oko 70  $\text{m}^2$ ) kako bi razmjena plinova bila brza i dostatna. Alveolarne epitelne stanice čini vanjski, a endotelne stanice unutarnji sloj membrane. Oba sloja stanica podržana su bazalnim membranama, a između epitelne i endotelne bazalne membrane je intersticij. Stijenke alveola sastoje se od tipa I i tipa II alveolarnih epitelnih stanica. Tip I alveolarnih stanica čini 90 % površine, one su ekstremno spljoštene i povezane čvrstim međustaničnim spojevima, ali su krhke. Tip II alveolarnih stanica čini preostalih 10 %, one su kockaste, metabolički aktivnije, sintetiziraju surfaktant i otpornije su. Razmjena plinova i tekućine odvija se između kapilare i alveolarne stijenke. Ukupni volumen kapilarne krvi u plućima u svakom trenutku je 70 ml i približan je volumenu desne klijetke. Hidrostatski kapilarni tlak, odnosno hidrodinamički kapilarni tlak je zbog niskog krvožilnog otpora približan vrijednosti PAT-a. Povišeni PAT, odnosno kapilarni tlak, uzrokuje transudaciju tekućine iz kapilara u intersticij. Transudat se dalje filtrira limfnim sustavom prema hilusu gdje je negativniji tlak i odvodi se torakalnim limfnim kanalom u vensku cirkulaciju (20).

Porast PAT-a i posljedično kapilarnog tlaka uzrokuje oštećenje osjetljive alveokapilarne membrane (18). Dodatni mehanizmi (hiperoksija, mikročestice, VPM) također vode promjeni funkcije i strukture alveokapilarne membrane. Početno se pojavljuje rastezanje

pora na površini stanica kroz koje cirkuliraju proteini, a značajnija oštećenja uzrokuju destrukciju samih alveolarnih stanica. Prisutna tekućina u alveolama reapsorbira se aktivnim ionskim transportom iz alveolarnog prostora nazad u intersticij i dalje limfnim sustavom. Kod kronične izloženosti povišenom PAT-u pojavljuje se trajna inflamatorna reakcija, zadebljanje bazalnih membrana, zadebljanja intersticija, porasta broja alveolarnih stanica tipa II i fibroza, a unatoč zadebljanju i fibrozi povećana je propusnost za proteine (20).

### **1.4.3. Surfactantni proteini**

Pulmonalni surfaktant je kompleks proteina i lipida koji smanjuju površinsku napetost i sprječavaju kolaps alveola u ekspiriju. Surfactantni proteini (SP-i) imaju ključnu ulogu u građi i funkciji surfaktanta. Različite forme SP-a (SP-A, SP-B, SP C i SP-D) koriste se kao pokazatelji ozljede pluća (21,22). Surfactantni proteini se sintetiziraju u alveolarnim stanicama tipa II gdje se sve četiri vrste SP-a pohranjuju u lamelarna tjelešca koja se prazne u alveole. Iz lamelarnih tjelešaca nastaje i tubularni mijelin koji je glavna sastavnica surfaktanta. SP-A i SP-D su kolektini koji imaju ulogu urođenog imuniteta pluća. Kolektini ubrzavaju proces fagocitoze makrofaga, tako da pojačavaju ekspresiju fagocitnih receptora. Dokazana je njihova obrambena važnost posebno kod upalnih reakcija (23). Njihova pojavnost prisutna je u manjoj mjeri i u drugim organima (bubrezi, gušterača, srce, žlijezde slinovnice, suzne žlijezde). Dokazano je za SP-A da je pokazatelj oštećenja pluća kod pušenja ili kod izloženosti velikoj nadmorskoj visini (24), za SP-D da je pokazatelj kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (25), pokazatelj kronične bubrežne (26) i plućne bolesti (27).

Surfactantni protein B je proizvod isključivo alveolarnih stanica tipa II i čini mali, ali neophodan dio surfaktanta. Unutar samih alveolarnih stanica tipa II pojavljuje se proteoliza SP-B te se od velikih nezrelih i neaktivnih formi stvara mala zrela i aktivna forma od 8 kDa. Zrela forma SP-B je odgovorna za formiranje i stabilizaciju surfaktantnog filma. Njegov nedostatak je inkompatibilan sa životom jer se razvija akutni respiratorni distress sindrom (28). U svojoj zreloj i nezreloj formi on je biomarker oštećenja alveolarne kapilarne barijere. Nezrele forme mase 17-42 kDa koje su hidrofilne, lakše se dokazuju u cirkulaciji od zrelih formi mase 8 kDa koje su hidrofobne (29). Nezreli SP-B je u endoplazmatskom retikulumu i normalno se ne dokazuje u cirkulaciji osim kod oštećenja alveokapilarne membrane te je nabolji pokazatelj njenog oštećenja (22). Porast SP-B je dokazan kod bolesnika sa zatajenjem srca, a osobito u plućnom edemu. Porast PAT-a uzrokuje mehaničko oštećenje alveokapilarne membrane s otpuštanjem SP-B u krvotok. Razine SP-B koreliraju sa stupnjem dekompenzacije srca i NYHA

klasifikacijom (engl. *New York Heart Association*, NYHA) (22). Za zrelu formu SP-B je dokazano da postupno raste kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji pa se pretpostavlja da rastezanje alveola uzrokuje ozljede alveokapilarne membrane (30). Dinamika i trajanje promjena SP-a u ovim bolestima nije opisivana. Surfactantni proteini u dosadašnjim studijama su tek pokazatelj opisanih promjena bez dokaza da bi bili doprinosni čimbenik u procesu, primjerice, nastajanja i regresije transudata (21,22,29,30).

Surfactantni protein C je kao i SP-B isključivo produkt alveolarnih stanica tipa II. Skupa s drugim SP-ima sprječava kolaps alveola. Mutacije gena koji proizvode SP-C dokazane su u intersticijskim bolestima pluća i kod kongenitalne plućne fibroze (31). Dok se SP-B i SP-C izlučuju u alveole isključivo iz lamelarnih tjelešaca, SP-D se izlučuje neovisno o njima. Iz surfaktanta alveola ponovno se SP-A i SP-B recikliciraju u lamelarna tjelešca dok se dio njih, kao i SP-A, razgrađuje u makrofazima. Za SP-D ovi procesi nisu istraženi. Poluvrijeme klirensa SP-a iznosi od 6,5-28 sati (32). Sintezu SP-a potiču povećana količina zraka u plućima, porast ventilacije i hormoni (glukokortikoidi, tiroidni hormoni, kateholamini i spolni hormoni) (32). Zbog njihove poznate uloge sintetizirani su rekombinantni surfaktantni proteini SP-B i/ili SP-C koji se primjenjuju u liječenju respiratornog distress sindroma novorođenčadi (23), ali i liječenju akutnog respiratornog distress sindroma u odraslih osoba (20).

Do sada nisu istražene eventualne promjene SP-a nakon ronjenja. Isto tako nepoznato je da li u slučajevima oštećenja alveokapilarne membrane nastaju promjene SP-a uslijed pojačane sinteze surfaktantnog proteina kao biološkog odgovora alveolarnih stanica u obnovi alveokapilarne membrane ili uslijed njihovog mehaničkog oštećenja i izlaska surfaktantnih proteina iz lizosoma. Našim istraživanjem pokušat će se utvrditi njihova važnost u očuvanju integriteta alveokapilarne membrane što bi se u budućnosti moglo iskoristiti u preventivnim postupcima i eventualnoj terapiji IPE samim surfaktantom.

#### **1.4.4. Procjena kardiopulmonalne funkcije – spiroergometrija**

Spiroergometrija je metoda kojom se analizira odgovor kardiovaskularnog i respiratornog sustava na metaboličke potrebe skeletnih mišića koji su glavni potrošači O<sub>2</sub> u fizičkom opterećenju. Ovom metodom koriste se kardiolozi, pulmolozi i specijalisti sportske medicine s ciljem procjene kardiorespiratorne funkcionalne sposobnosti. Ona se temelji na premisi da se mjerenjem izmjene plinova, udahnutog O<sub>2</sub> i izdahnutog CO<sub>2</sub>, može procijeniti sposobnost pluća, srca i krvotoka da izvrše svoju funkciju (33).

Jedna od glavnih procjena ovog testa je funkcionalni kapacitet koji se određuje maksimalnom postignutom potrošnjom  $O_2$  u jedinici vremena. Koncept mjerenja potrošnje  $O_2$  i određivanja maksimuma je povezan s konceptom metaboličkog ekvivalenta (engl. *metabolic equivalent of task*, MET) iz standardnih protokola ergometrije. Jedinica MET-a je ekvivalent potrošnje  $O_2$  u minuti u mirovanju i iznosi 3,5 mL  $O_2$ /kg/min (33). Pri izvođenju spiroergometrije mjere se koncentracije  $O_2$  i  $CO_2$  tijekom disanja i mjeri se ventilacija. Minutna ventilacija (engl. *ventilatory exchange*, VE) je produkt frekvencije disanja (engl. *respiratory rate*, RR) i respiracijskog volumena (engl. *tidal volume*, VT). Respiracijski volumen je količina zraka koju osoba udahne i izdahne pri mirnom disanju i uobičajeno iznosi 500 ml (34).

Fiziološki odgovor kardiovaskularnog sustava na opterećenje su porast tlaka  $10 \pm 2$  mmHg po MET-u, porast srčane frekvencije, smanjenje krvožilnog otpora na periferiji i porast venskog dotoka u srce, te posljedično porast udarnog volumena (33,34). Fiziološki odgovor respiratornog sustava na opterećenje je porast učinkovitosti disanja kako bi se eliminirale dodatne količine  $CO_2$  koje se stvaraju u skeletnim mišićima. Kod bolesti pluća zbog slabe perfuzija pluća, porasta mrtvog prostora ili poremećene mehanike disanja učinkovitost disanja je nedostatna. Stoga se pojavljuje hiperkapnija, a kasnije i hipoksija (20).

Spiroergometrija koristi različiti tehnike opterećenja kao što su okretanje pedala na cikloergometru ili hodanje na pokretnoj traci. Opterećenje na pokretnoj traci ima veće opterećenje i veći max  $VO_2$  za 10-20 %. Protokoli opterećenja su različiti: 1. progresivni ili inkrementalni koji kontinuirano pojačavaju opterećenje; 2. stupnjeviti protokoli koji podižu intenzitet u intervalima, najčešće svake 3 minute; 3. konstantni gdje se opterećenje ne mijenja. Idealno vrijeme testiranja je 8-12 minuta (33,35).

#### 1.4.4.1. Spiroergometrijski pokazatelji:

##### *Potrošnja kisika i maksimalni volumen kisika*

Potrošnja  $O_2$  i maksimalna potrošnja  $O_2$  (engl. *maximal  $VO_2$* , max $VO_2$ ) je mjera aerobnog metabolizma tijela. Izračunava se kao umnožak srčanog minutnog volumena i arteriovenske razlike  $O_2$  na kraju testa:  $VO_2 \text{ max} = (HR \times UV) \times [C(a-v)O_2]$ . Reproducibilan je indeks kardiovaskularne i plućne funkcije. Mjeri se u L/min, a često se standardizira prema tjelesnoj težini kao mL $O_2$ kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>. Tijekom opterećenja  $VO_2$  linearno raste i doseže plato, što je potvrda postizanja maksimalnog opterećenja. Kod plućnih i srčanih bolesnika plato često izostaje (20,33-35).

### *Respiracijski kvocijent*

Respiracijski kvocijent (engl. *respiratory exchange ratio*, RER) je omjer izmjene ugljičnog dioksida i kisika ( $RER = VCO_2/VO_2$ ). Tijekom većih opterećenja stvaranje energije ovisne o  $O_2$  i energetske zalihe ATP (adenozintrifosfata) postaje nedostatna te se pojavljuje anaerobni metabolizam. Kao produkt anaerobnog metabolizma nastaje mliječna kiselina koja se pojavljuje u krvi i koja se puferira hidrogenkarbonatnim puferkim sustavom pri čemu nastaje ugljična kiselina iz koje pak nastaje  $CO_2$  i  $H_2O$ . Tada zbog porasta  $CO_2$  posljedično raste i RER. Ako je  $RER \geq 1,1$  to je dokaz postignutog maksimalnog opterećenja pri kojem je  $VO_2$  zaista maksimalna vrijednost (20,33-35).

### *Anaerobni prag*

Anaerobni prag (engl. *anaerobic threshold*, AT) ili ventilatorni prag (engl. *ventilatory threshold*, VT) je pokazatelj kojim se dokazuje postignuto submaksimalno opterećenje. Najjednostavnija metoda određivanja AT-a je iz dijagrama odnosa  $VO_2$  prema  $VCO_2$  gdje je AT trenutak u kojem dolazi do naglog otklona krivulje (engl. *V-slope*). Drugi način je procjena AT-a iz grafova dinamike  $VE/VO_2$  i  $VE/VCO_2$ , gdje se na sjecištu njihovih krivulja nalazi AT. Vrijednosti AT-a mogu se prikazati kao apsolutne ( $ml\ kg^{-1}\ min^{-1}$ ) ili kao postotak  $VO_2$ . AT se obično u netreniranih zdravih osoba podudara s 45-65 % max  $VO_2$  (20,33-35).

### *Odnos minutne ventilacije i izdahnutog ugljičnog dioksida*

Učinkovitost ventilacije se procjenjuje iz odnosa minutne ventilacije i stvaranja ugljičnog dioksida ( $VE/VCO_2$ ). Minutna ventilacija je količina udahnutog zraka u minuti i odgovara umnošku frekvencije disanja i respiracijskog volumena. Omjer  $VE/VCO_2$  izražava se najčešće krivuljom nagiba izračunatom iz linearne regresijske jednadžbe. Vrijednosti  $< 30$  smatraju se urednim. Vrijednosti  $> 60$  su česte kod bolesti pluća i srca (20,33-35).

### *Odnos potrošnje kisika i rada*

Odnos potrošnje  $O_2$  i rada mjerenog u Vatima ( $\Delta VO_2/\Delta W$ ) je linearan. On predstavlja sposobnost skeletnih mišića da iskoriste  $O_2$  i aerobno izgrade ATP. Vrijednosti  $\Delta VO_2/\Delta W < 10\ ml/min/W$  upućuju na problem u prijenosu  $O_2$ , a mogu biti uzrokovane bolešću pluća, srčanim popuštanjem, cirkulacijskim problemima ili bolestima mitohondrija. Krivulja omjera je linearna i ima uspon, a nastanak platoa upućuje na ishemijsku bolest srca (20,33-35).

### *Puls kisika*

Puls kisika je omjer potrošnje  $O_2$  i srčane frekvencije ( $O_2$  puls =  $VO_2/HR$ ). Mjerna jedinica je ml / srčana frekvencija. Krivulja  $O_2$  pulsa ima oblik parabole. Izravnane ili spuštane krivulje se događaju kod bolesti srca, odnosno cirkulacije (20,33-35).

### *Omjer mrtvog prostora i respiracijskog volumena*

Omjer funkcionalno mrtvog prostora i respiracijskog volumena (engl. *ventilation dead space / ventilation tidal*  $VD/VT$ ) je mjera homogenosti ventilacije i perfuzije. Funkcionalni mrtvi prostor čine dišni putevi u kojima nema razmjene plinova, ali i alveole bez perfuzije. U normalnim uvjetima je  $VD < 1/3 TV$ . U mirovanju približno iznosi 0,34, a u opterećenju se prokrvljenost poboljša te se  $VD/VT$  smanjuje i do 0,1. Kod plućnih bolesti i plućne hipertenzije ne događa se smanjenje  $VD/VT$  u opterećenju ili čak raste (20,33-35).

### *Dišna rezerva*

Dišna rezerva (engl. *breath reserve*, BR) je postotak maksimalne voljne ventilacije (engl. *maximal voluntary ventilation*, MVV) koji nije iskorišten u opterećenju  $BR = 100 \times \frac{MVV - VE}{MVV}$ . Normalna vrijednost BR je  $\geq 20 \%$ . Ova je vrijednost smanjena u plućnim bolesnicima. Maksimalna voljna ventilacija je maksimalna količina zraka koja se može udahnuti i izdahnuti kroz jednu minutu u mirovanju. Normalno je od 140-180 L/min (za muškarce) i 80-120 L/min (za žene) (20,33-35).

### *Arterijsko-alveolarna razlika kisika*

Arterijsko-alveolarni gradijent kisika  $P(A-a)O_2$  je razlika parcijalnog tlaka  $O_2$  u alveolama i arterijskoj krvi. Hipoksemija s normalnim  $P(A-a)O_2$  nastaje zbog hipoventilacije i niskog parcijalnog tlaka udahnutog  $O_2$ . Hipoksemija s povećanim  $P(A-a)O_2$  nastaje zbog nesrazmjera ventilacije i perfuzije, desno-lijevog šanta i smanjenog difuzijskog kapaciteta. Normalne vrijednosti se preračunavaju prema dobi i trebaju biti  $< (dob/4) + 4$ , što bi npr. za osobu od 80 godina iznosilo  $< 24$  mmHg (20,33-35).

Dosadašnje spoznaje pokazuju da se nakon ronjenja smanjuju neke plućne funkcije kao što je DLCO i  $pO_2$  (14). Naš je cilj istražiti respiracijsku funkciju prije i poslije ronjenja. Za procjenu respiracijske funkcije koristit će se  $VE/VCO_2$  i ostali parametri ventilacije: frekvencija disanja (engl. *respiratory rate*, RR), maksimalna potrošnja kisika (engl. *peak  $O_2$* ),

omjer respiracijske izmjene (engl. *respiratory exchange ratio*, RER), anaerobni prag (engl. *anaerobic threshold*, AT) i respiracijski volumen (engl. *volume tidal*, VT). Zajednički prikaz pokazatelja spiroergometrijskog testiranja prikazan je u **tablici 1**.

Tablica 1. Normalne vrijednosti spiroergometrijskog testiranja

| Varijable                                   | Referentne vrijednosti                                                  |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Vršni VO <sub>2</sub> (VO <sub>2</sub> max) | > 84 % očekivanog                                                       |
| Anaerobni prag (AT)                         | > 40 % VO <sub>2</sub> maksimalno očekivanog (široki raspon 40-80 %)    |
| Frekvencija srca (HR)                       | HR max > 90 % očekivanog za dob                                         |
| Oporavak srčane frekvencije (HRR)           | HRR < 15 udaraca/min                                                    |
| Krvni tlak                                  | < 220/90 mmHg                                                           |
| O <sub>2</sub> puls (VO <sub>2</sub> /HR)   | > 80 %                                                                  |
| Dišna rezerva (BR)                          | MVV – VE max > 11L ili VE max/MVV x 100 < 85 % (široki raspon 72 ± 15%) |
| Frekvencija disanja (RR)                    | < 60 udaha/min                                                          |
| VE/VCO <sub>2</sub> kod AT                  | < 34                                                                    |
| VD/VT                                       | < 0,28; (< 30 za dob > 40 godina)                                       |
| PaO <sub>2</sub>                            | > 80 mmHg                                                               |
| P (A-a) O <sub>2</sub>                      | < 35 mmHg                                                               |

VO<sub>2</sub> – potrošnja kisika; AT – anaerobni prag; HR – frekvencija srca; HRR – oporavak srčane frekvencije; O<sub>2</sub> puls – VO<sub>2</sub> /HR omjer potrošnje kisika i frekvencije disanja; BR – dišna rezerva; RR – frekvencija disanja; VE/VCO<sub>2</sub> – minutna ventilacija/ količina izdahnutog ugljičnog dioksida u određenom vremenu; VD/VT – omjer količine dišnog volumena koja se sastoji od fiziološkog mrtvog prostora i respiracijskog volumena, PaO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika, P(A-a)O<sub>2</sub> – arterijsko-alveolarna razlika kisika .

### **1.4.5. Plućne komete**

Nakupljanje VPM-a u plućima uzrokuje porasta PAT-a uz oštećenje alveokapilarne membrane i nakupljanje ekstravaskularne tekućine (8). Stoga je dokazivanje ekstravaskularne tekućine od iznimnog značaja. Iako je radiografija pluća "zlatni" standard u dijagnostici pluća ona zahtijeva radiološku opremu, izlaganje zračenju i iskustvo u očitavanju nalaza. Najjednostavniji dijagnostički test za dokazivanje nakupljanja intersticijske tekućine je ultrazvuk pluća s prikazom plućnih ultrazvučnih kometa (UK). Komete su ultrazvučni artefakti koji se pojavljuju kao vertikalne hiperehogene linije s uskom bazom koja polazi s površine pleure i protežu se do distalnog ruba zaslona. Dokazane su kod bolesnika sa smanjenom istisnom frakcijom srca i povećanim PAT-om te predstavljaju ekvivalent radioloških Kerley B- linija (36). Istraživanja upućuju na to da broj i distribucija UK-a korelira s ozbiljnošću kliničke prezentacije i s prognozom popuštanja srca. Neki bolesnici imaju vidljive UK-e prije pojave zastojnih promjena na rendgenskoj slici i prije pojave simptoma. Ove značajke čine ih jednostavnim i korisnim pokazateljem za rano otkrivanje i kvantificiranje intersticijskog edema i nakupljanja tekućine u alveolama pluća (37).

## **1.5. Ronjenje i funkcija srca**

### **1.5.1. Utjecaj ronjenja na srce**

Ronjenje uzrokuje promjene hemodinamike, disanja i termoregulacije koje mogu potaknuti dekompenzaciju strukturno promijenjenog srca. Hladna voda i hiperoksija zbog povišenog parcijalnog tlaka  $O_2$  u plinskoj mješavini uzrokuju vazokonstrikciju i povećavaju naknadno opterećenje lijeve klijetke. Hidrostatski tlak na tijelo, odmah nakon urona, uzrokuje centralizaciju krvotoka i porast preopterećenja desne i lijeve klijetke. Frank-Starlingovim zakonom nakon toga se povećava udarni volumen srca. Uslijed pojačanog venskog priljeva nastaje i dilatacija srčanih klijetki i pretklijetki. Zbog ove relativne hipervolemije i dilatacije srčanih kaviteta pojačava se lučenje natriuretskog peptida koji postupno pojačava diurezu vodeći hipovolemiji (20). Rezultati studija, vezano za utjecaj ronjenja na srčanu funkciju, nisu uniformni. Neka istraživanja upućuju pak kako ronjenje, uz porast sistoličkog i dijastoličkog volumena te uz porast moždanog natriuretskog peptida, smanjuje sistoličku funkciju LK (8). Tome pridonosi i bradiaritmija koja nastaje zbog uranjanja u hladnu vodu. Druge studije ukazuju na porast sistoličke funkcije LK (38).

Ponekad se ekstremni broj VPM (5. stupanj po Eftedal-Brubak skali) oslobodi tijekom ronjenja i začepi plućnu cirkulaciju, što uzrokuje bol u prsištu, suhi kašalj i zaduhu, ali bez razvoja edema pluća (39). Da bi se dogodio porast plućne vaskularne rezistencije potrebno je da VPM-i zauzmu polovicu kapilarne mreže u plućima (40). No plućni edem, kao ni reverzibilna disfunkcija miokarda, što bi značilo disfunkcija s potpunim opravkom, nisu rijetki u ronilaca. Dijagnoza disfunkcije miokarda utvrđena je prisutnošću povišene razine srčanog troponina T, zajedno s elektrokardiografskim promjenama i / ili nepravilnostima pokreta stijenke na ehokardiogramu (41). Kratkoročna prognoza je uglavnom dobra, ali mogući su nepredvidivi i fatalni ishodi. Stoga je kod onih s prisutnim kardiovaskularnim rizicima potreban poseban oprez pri ronjenju (41).

Dokazano je da nakon ronjenja raste PAT, promjer donje šuplje vene i volumeni lijevog atrija (LA) i promjeri obje klijetke (LK, DK) (42). No porast volumena DK-a je veći od porasta volumena LK-a. Omjer promjera DK/LK raste za 33% (42). Zbog porasta volumena DK-a i LK-a rastu i njihovi udarni volumeni, ali više raste udarni volumen DK-a u odnosu na udarni volumen LK-a. Zaključak studije je da upravo promjena ravnoteže udarnog volumena DK-a i LK-a ima ključnu ulogu u nastanku plućnog edema (42).

### **1.5.2. Anatomija desne klijetke**

Desna klijetka ima znatno kompleksniju građu u usporedbi s građom LK-a. Ona je srčana šupljina smještena anteriorno neposredno iza prsne kosti. Oblik DK-a u dugoj osi je trokutast, omeđen s tri stijenke anteriornom, lateralnom i inferiornom, a iz kratke osi je oblika polumjeseca koji djelomično obavija LK. Oblik DK-a ovisi i o poziciji interventrikulskog septuma, koji je pod normalnim tlačnim uvjetima konkavan prema šupljini LK-a tijekom sistole i dijastole (43). Kompleksna geometrija DK-a ne može se uklopiti u standardne geometrijske modele što uzrokuje ograničenja pri procjeni njenog volumena i funkcije iz dvodimenzionalnih tomografskih prikaza (44). Desna klijetka se sastoji od tri dijela a to su: 1. uljevni trakt kojeg čine trikuspidalna valvula, tendinealne korde i papilarni mišići; 2. apeks koji je hipertrabekuliran i 3. infundibulum ili konusni dio, koji ima glatku stijenku i predstavlja izgonski trakt (43). Miokard DK-a je tanji i hipertrabekuliran u odnosu na miokard LK-a i često ima moderatorni tračak. Izgrađen je od unutarnjeg i površinskog sloja mišićnih vlakana. Vlakna unutarnjeg sloja poredana su uzdužno od baze prema apeksu, a vlakna površinskog sloja su poredana cirkumferentno i na apeksu prelaze u površinske miofibrile LK. S obzirom na takvu

arhitekturu vlakana, jasno je da postoji međuovisnost klijetki s reperkusijama na mehanizam kontrakcije i funkciju obiju klijetki (45).

Miokard DK-a dobiva krv od desne koronarne arterije. U većine bolesnika ona preko svojeg ogranka, konusne arterije opskrbljuje izgonski trakt DK-a, preko marginalnih grana lateralnu stijenku DK-a, a preko stražnje silazne arterije stražnju stijenku DK-a i dio interventrikularnog septuma. Ovisno o koronarnoj dominaciji, desna koronarna arterija opskrbljuje donju i stražnju stijenku LK-a. Lijeva koronarna arterija opskrbljuje prednju stijenku DK-a preko malih grana lijeve prednje silazne koronarne arterije (46).

### **1.5.3. Funkcija desne klijetke**

Desna klijetka od trenutka rođenja, kada se zatvaraju foramen ovale i duktus Botali, radi pod znatno manjim tlačnim opterećenjem u odnosu na LK-a, stoga se s vremenom smanjuje njezina masa i debljina miokarda. Lijeva klijetka se profilira kao klijetka izložena visokom tlaku, velike kontraktilnosti i debelog miokarda, a DK kao klijetka izložena niskom tlaku, male kontraktilnosti s tankim miokardom velike popustljivosti (47). Primarna funkcija DK je izgon venske krvi u plućnu cirkulaciju. U normalnim uvjetima, DK je serijski spojena s LK-a te u prosjeku izbacuje jednaki volumen krvi (45). Tijekom kontrakcije klijetke, atrioventrikulsko ušće je zatvoreno i za to vrijeme sistemska venska krv pristiže u desni atrij. Kada tlak u desnom atriju preraste tlak ispražnjene DK-a, nastaje otvaranje trikuspidalnog ušća. Time počinje faza brzog punjenja DK-a koja odgovara prvoj trećini dijastole. Srednja trećine dijastole je sporija faza punjenja kada u klijetku neprekidno pritječu male količine krvi iz atrija. U zadnjoj trećini dijastole pojavljuje se kontrakcija atrija koja u klijetku izbaci preostalih 20% ukupnog volumena krvi (20).

Sistola DK počinje kontrakcijom ulaznog dijela i trabekuliranog miokarda, a završava kontrakcijom infundibuluma. Mehanizam kontrakcije DK-a drugačiji je od LK-a, a temelji se na tri mehanizma: 1. radijalna kontrakcija slobodnog dijela stijenke prema šupljini klijetke; 2. longitudinalna kontrakcija slobodne stijenke što skraćuje uzdužnu os klijetke i 3. pasivno povlačenje slobodne stijenke uslijed kontrakcije LK-a. Stoga se DK znatnije kontrahira uzdužno nego radijalno. Desna klijetka će uz manje utiskivanje stijenki izbaci jednaki udarni volumen kao LK-a zbog većeg omjera površine i volumena (43).

Promjene koje se događaju na plućima nakon ronjenja, smanjenje difuzijskog kapaciteta pluća i smanjenje  $pO_2$  uz porast PAT-a, povećavaju opterećenje DK-a (16). Postoje

mišljenja kako kod osoba sa oštećenom funkcijom LK-a pojačana kontrakcija DK-a nije posljedica nego uzrok porasta PAT-a, kapilarnog hidrostatskog tlaka i edema pluća te da je uloga DK-a ključna u razvoju IPE (48). Neke studije su pokazale porast end-dijastoličkog volumena DK-a za 19% i end-sistoličkog volumena DK-a za 33%, uz blagi pad istisne frakcije DK-a (engl. *ejection fraction*, EF) za 6% nakon ronjenja (17). Budući da je tlak u plućnoj cirkulaciji znatno manji u odnosu na tlak u sistemske cirkulaciji, DK ima puno manju mišićnu masu od LK zbog čega je značajno osjetljivija na povećanje tlačnog opterećenja. S druge strane DK na povećanje pristiglog volumena odgovara povećanjem kontraktilnosti prema Frank-Starlingovom zakonu. Kada povećanje pristiglog volumena prelazi granice prilagodbe, smanjuje se kontraktilnost, što u konačnici uzrokuje zatajenje DK-a (20).

#### **1.5.4. Interventrikulska ovisnost desne i lijeve klijetke**

Povezanost DK-a i LK-a u anatomskom i funkcionalnom smislu nazivamo interventrikulska ovisnost. Interventrikulska ovisnost je pojam koji se odnosi na koncept utjecaja veličine, oblika i popustljivosti jedne klijetke na volumen, oblik i popustljivost, odnosno tlak druge klijetke kroz njihovu mehaničku interakciju (43). Anatomsku povezanost DK-a i LK-a čine zajednička perikardijalna šupljina, zajednički interventrikulski septum i kontinuitet vlakana miokarda obje klijetke. Funkcionalna sistolička interventrikulska ovisnost najvećim je dijelom posredovana interventrikulskim septumom, dok za vrijeme dijastole značajnu ulogu ima i perikard (43, 49).

Sposobnost obiju klijetki da održe normalan minutni volumen i dostatnu perfuziju organa, ovisi o tri ključna čimbenika: 1. volumnom predopterećenju koje je povezano s rastezanjem miocita; 2. kontraktilnom stanju miokarda i 3. tlačnom opterećenju koje se definira kao otpor koji klijetka mora savladati kako bi izbacila krv (44). Tijekom normalnog sinusnog ritma, kontrakcija LK-a doprinosi porastu sistoličkog tlaka u DK-a prijenosom napetosti na slobodnu stijenkiju DK-a i istovremenim stvaranjem povećanog lijevo-desnog transseptalnog tlaka koji podupire interventrikulski septum. Tako se povećava učinkovitost kontrakcije slobodne stijenke DK-a (48,49). Eksperimentalne studije su pokazale da je 20-40% vrijednosti sistoličkog tlaka i udarnog volumena DK-a posljedica kontrakcije LK-a (50). U stanjima akutnog volumnog ili tlačnog opterećenja DK-a, potiskuje se interventrikulski septum prema LK-a što uzrokuje smanjenje volumena LK-a zbog ograničenja perikardom. Posljedično, zbog smanjenja rastezljivosti LK-a raste dijastolički tlak LK-a, što rezultira smanjenjem minutnog

volumena. Obrnuto, porast volumena ili tlaka LK-a istim mehanizmom uzrokuje dijastoličku disfunkciju DK-a i punjenje DK-a u kasnoj dijastoli (43).

## **1.6. Ehokardiografija u procjeni desne klijetke**

### **1.6.1. Ehokardiografske tehnike i prikazi**

U procjeni funkcije DK-a rabe se različite slikovne ehokardiografske metode kao M-mod (engl. *time motion mod*, M-mod), 2DE (engl. *two dimensional echo*, 2DE), 3DE (engl. *three dimensional echo*, 3DE), pulsni dopler (engl. *pulse wave doppler*, PWD), kontinuirani dopler (engl. *continued wave doppler*, CWD), tkivni dopler (engl. *tissue doppler imaging*, TDI), metoda procjene deformacije miokarda "praćenjem mrlja" (engl. *speckle tracking echocardiography*, STE) (51).

### **1.6.2. Dimenzije desne klijetke**

Dimenzije DK-a se najbolje procjenjuju na kraju dijastole iz prikaza 4 šupljine s fokusom na desnu klijetku. Debljina stijenke DK-a se mjeri u subkostalnom prikazu u razini vrška prednjeg kuspisa trikuspidalne valvule ili u parasternalnoj dugoj osi. Normalna debljina stijenke iznosi do 5 mm. Hipertrofija DK-a je najčešće uzrokovana porastom tlaka u plućnoj cirkulaciji, ali se pojavljuje i kod infiltrativnih i hipertrofijskih kardiomiopatija (52). Mjerenje promjera DK-a je osobito značajno jer se on poveća u uvjetima volumnog i tlačnog opterećenja. Mjerenja se obavljaju u apikalnom prikazu. Promjer > 42 mm u bazalnom segmentu, > 35 mm u srednjem segmentu i > 86 mm u longitudinalnom promjeru ukazuju na uvećanje DK-a. End-dijastolički promjer DK-a indeksiran prema površini tijela je predskazatelj preživljavanja u kroničnih plućnih bolesnika (53). Omjer end-dijastoličkih promjera DK/LK je predskazatelj komplikacija i smrtnosti zbog plućne embolije (54).

Izgonski trakt DK (engl. *right ventricle outflow tract*, RVOT) čine subpulmonalni infundibulum i plućna valvula. Subpulmonalni infundibulum se proteže od supraventrikularnog grebena do pulmonalne valvule i bitan je u kontrakciji DK-a. Njegovo kašnjenje u kontrakciji stvara pokrete poput peristaltike. Čest je izvor aritmija (54). Mjerenje distalnog RVOT-a osobito je bitno u kalkulaciji protoka DK-a. Normalne vrijednosti promjera RVOT-a su < 33 mm mjereno u dugoj i < 27 mm mjereno u kratkoj osi (55).

Referentni intervali površine desne klijetke indeksirani prema površini tijela (engl. *body suface area*, BSA) i prema spolu su: 5,0-12,6 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> za muškarce i 4,5-11,5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> za

žene (56). Veličina DA koji je usko povezan anatomske i funkcionalno s DK-a određuje se iz apikalnog prikaza četiri šupljine. Normalne vrijednosti DA su poprečni promjer < 44 mm, visina < 53 mm i površina < 18 cm<sup>2</sup> (57).

### 1.6.3. Sistolička funkcija desne klijetke

#### 1.6.3.1. Dvodimenzionalna istisna frakcija

Dvodimenzionalna istisna frakcija (engl. *two dimensional ejection fraction*, 2D EF) je pokazatelj sistoličke funkcije. Ona predstavlja omjer razlike volumena na kraju dijastole (engl. *end diastolic volume*, EDV) i volumena na kraju sistole (engl. *end systolic volume*, ESV) prema volumenu na kraju dijastole ( $RV\ EF = \frac{EDV - ESV}{EDV} \times 100$ ). Poteškoće procjene funkcije DK-a ovom metodom su dobro dokumentirane. 2D metoda koja se temelji na izračunima volumena iz površine presjeka i uzdužnog promjera (engl. *area-length metode*, ALM) zahtijeva izvjesnu aproksimaciju oblika DK poput modificirane piramide ili elipsoidnog modela što nije pouzdano s obzirom na nepravilnost oblika DK. Ovom metodom volumen DK je često podcijenjen. Smatra se da je EF < 45% pokazatelj oslabljene funkcije DK-a (56).

#### 1.6.3.2. Amplituda sistoličke pokretljivosti trikuspidalnog prstena

Amplituda sistoličke pokretljivosti trikuspidalnog prstena (engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE) je lako mjerljiv pokazatelj sistoličke funkcije DK-a. On mjeri uzdužnu kontrakciju DK-a uz pretpostavku da pokretljivost trikuspidalnog prstena odražava kontraktilnost cijele DK. Za mjerenje se koristi M-mod (57). Sveukupno postoji više od 40 studija, sa više od 2000 zdravih osoba, koje dokazuju korist ovog pokazatelja (49). U studiji na 750 kardioloških bolesnika s različitim bolestima uspoređenih sa 150 zdravih ispitanika iste dobi dokazano je da TAPSE > 17 mm predstavlja urednu sistoličku funkciju DK-a uz visoku specifičnost, ali nisku osjetljivost (58). TAPSE je jednostavan pokazatelj, neovisan je o optimalnoj kvaliteti slike, reproducibilan je, ne zahtijeva sofisticiranu opremu, kao ni vrijeme. Nedostatak je da mjeri pokretljivost samo jednog segmenta u procjeni funkcije kompleksne 3D strukture te da je ovisan o kutu mjerenja (57).

#### 1.6.3.3. Promjena frakcijske površine desne klijetke

Promjena frakcijske površine DK (engl. *fractional area change*, FAC) procjenjuje sistoličku funkciju DK. Definirana je formulom  $RV\ FAC = \frac{RVTDA - RVTSA}{RVTDA} \times 100$ , gdje je RVTDA

površina DK na kraju diastole (engl. *right ventricle tele-diastolic area*, RVTDA), a RVSDA površina DK na kraju sistole (engl. *right ventricle tele-systolic area*, RVTSA). Vrijednost FAC < 35% predstavlja sistoličku disfunkciju DK (51). Dokazano je da FAC, kao mjera sistoličke funkcije, dobro korelira s istisnom frakcijom izmjerenom magnetskom rezonancom (56). Promjena frakcijske površine DK je neovisan prognostički čimbenik neželjenog incidenta (srčanog popuštanja, iznenadne smrti, moždanog udara i/ili smrtnosti) u bolesnika s plućnom embolijom (59) i infarktom miokarda (60).

#### 1.6.3.4. Sistolička brzina trikuspidalnog anulusa

Sistolička brzina izmjerena na trikuspidalnom anulusu (engl. *right ventricle S'*, RV S') tkivnim doplerom (engl. *tissue doppler imaging*, TDI) je mjera uzdužnog skraćanja DK-e, slično kao TAPSE. Trikuspidalni anulus i bazalni segment slobodne stijenke su najpouzdanije i najreproducibilnije područje DK u procjeni njene funkcije. Brzine ostalih segmenata slobodne stijenke (srednjeg i vršnog) se ne određuju jer u studijama nisu pokazale reproducibilnost i pouzdanost zbog lošijih signala. Brzine interventrikularnog septuma se uglavnom isključuju iz mjerenja jer septum pripada i LK. Za mjerenje brzine uzdužnog gibanja može se koristiti pulsni i obojeni TDI (51). Švedskom studijom obavljenom na 235 zdravih ispitanika u životnoj dobi 20-90 godina dobivena je srednja vrijednost RV S' od 15 cm/s (60). Analizom 43 studije na više od 2000 zdravih ispitanika utvrđeno je da  $S' > 10$  cm/s mjeren pulsni TDI pokazuje urednu sistoličku funkciju DK (51). Obojenim TDI se dobivaju niže vrijednosti brzina jer se mjere srednje brzine. Ovom metodom prosječne vrijednosti S' su od 9,3-11cm/s, a vrijednosti  $S' > 6$ cm/s smatraju se znakom uredne sistoličke funkcije DK-a (61).

Sistolička brzina trikuspidalnog anulusa je jednostavan, točan i reproducibilan pokazatelj koji dobro korelira s ostalim pokazateljima sistoličke funkcije DK -a. Većina ultrazvučnih uređaja ima pulsni dopler potreban za njegovo mjerenje i ne zahtijeva dodatnu programsku podršku. Obojeni TDI ima prednost što se analize mogu raditi naknadno iz pohranjenih videozapisa. Nedostatci RV S' su ovisnost o kutu mjerenja, ovisnost o volumnom opterećenju te nemogućnost razlikovanja aktivnih od pasivnih pokreta miokarda (43,51). Preporuka je korištenja pulsni TDI u standardnom ehokardiografskom pregledu, a obojeni TDI se preporučuje u istraživanjima jer po dosadašnjim studijama normalne vrijednosti brzina nisu posve jasno definirane (51).

#### 1.6.3.5. Indeks učinkovitosti desne klijetke

Indeks učinkovitosti desne klijetke (engl. *right ventricular index of myocardial performance*, RIMP) također poznat kao MPI (engl. *myocardial performance index*, MPI) ili Tei indeks, je globalna procjena i sistoličke i dijastoličke funkcije. On je definiran kao omjer zbroja izovolumnog vremena relaksacije (engl. *isovolemic relaxation time*, IVRT) i izovolumnog vremena kontrakcije (engl. *isovolemic contraction time*, IVCT) s vremenom ejeckije (engl. *ejection time*, ET) (56).

Indeks učinkovitosti desne klijetke ne ovisi o frekvenciji srca i utoku. Može se određivati pulsним ili tkivnim doplerom. Vrijednosti RIMP-a utvrđene ovim metodama, umjereno koreliraju, tako da normalne vrijednosti ovise o izabranoj metodi. Ima prognostičku vrijednost kod plućne hipertenzije i korelira s kliničkim statusom. Proučavan je u bolesnika s infarktom srca, hipertrofijskom kardiomiopatijom i kongenitalnim srčanim bolestima (57). Prema rezultatima 43 studije na više od 1000 bolesnika vrijednosti RIMP > 0,40 mjerene pulsним doplerom i > 0,5 mjerene tkivnim doplerom ukazuju na disfunkciju DK-a (51). Prednost RIMP-a je da se može koristiti u procjeni globalne funkcije DK -a neovisno o prisustvu trikuspidalne regurgitacije i geometriji DK-a. Nedostatak je da se ne može koristiti kod fibrilacije atriya gdje su prisutne znatne oscilacije RR intervala. Ne preporučuje se ni kod povišenog tlaka desnog atriya jer se tada zbog brzog izjednačavanja tlakova u dijastoli RIMP smanjuje (51).

#### 1.6.3.6. Trodimenzionalna istisna frakcija

Najnovija metoda u procjeni sistoličke funkcije DK-a je trodimenzionalna istisna frakcija (engl. *three dimensional ejection fraction*, 3D EF). Rezultati ove metode dobro koreliraju s mjerenjima dobivenim magnetskom rezonancom. Iz podataka više studija definirane su normalne mjere end-dijastoličkog volumena (< 89 ml/m<sup>2</sup>) i end-sistoličkog volumena DK (< 45 ml/m<sup>2</sup>). Oslabljena sistolička funkcija DK je uz 3D EF < 44%. Metoda je sigurna, ali podcjenjuje volumen, no ipak manje nego 2D ehokardiografija (57).

### 1.6.4. Hemodinamska procjena desne klijetke i plućne cirkulacije

Vrijednosti tlakova u plućnoj cirkulaciji se ehokardiografski procjenjuju indirektno. Sistolički tlak plućne arterije (PAT) se izračunava iz brzine mlaza trikuspidalne regurgitacije (TR) prema pojednostavljenoj Bernoullijevoj jednačbi:  $PAT = 4V^2 + DAT$ , gdje je V brzina

(m/s) mlaza TR, a DAT tlak desnog atrija (51). Tlak desnog atrija se procjenjuje na osnovu promjera donje šuplje vene i njenog kolapsa tijekom respiracije. Promjer je normalno  $< 21$  mm i kolabira  $> 50$  % u inspiriju. Ako su ti kriteriji zadovoljeni DAT je normalan i iznosi 0-5 mmHg. Promjer šuplje vene  $> 21$  mm uz inspiratorni kolaps  $< 50$  % je znak izrazito visokog DAT-a od 10-20 mmHg. Kada je promjer donje šuplje vene  $< 21$  mm i kolabira u inspiriju  $< 50$  % DAT je blago povišen, tj. 5-10 mmHg (51). Sistolički tlak DK jednak je PAT-u ako nema opstrukcije i gradijenta na razini plućne valvule ili izgonskog trakta. Normalni tlak DK je  $< 35$  mmHg u mirovanju, a  $< 43$  mmHg u opterećenju. U dobro treniranih atletičara i osoba starijih od 55 godina normalne vrijednosti mogu biti 55-60 mmHg (43).

Srednji tlak plućne arterije (engl. *mean pulmonary arterial pressure*, mPAP) se izračunava iz vremena ubrzanja utoka na razini plućne valvule (engl. *pulmonary valve acceleration time*, PV AT) prema formuli  $mPAP = 79 - 0,45 \times PVAT$ . Ako je PV AT  $< 120$  msec prikladnija je formula:  $mPAP = 90 - 0,62 \times PVAT$ . Za korištenje procjene PV AT srčana frekvencija mora biti u normalnom rasponu od 60-100/min (62).

#### **1.6.5. Udarni volumen, srčani minutni volumen i srčani indeks**

Udarni volumen (UV) je količina krvi koju klijetka izbaci u svojoj kontrakciji i ima istu vrijednost za DK i LK. Srčani minutni volumen (SMV) je količina krvi koju klijetka izbaci u minuti i umnožak je UV i frekvencije srca (HR),  $[SMV = UV \times HR]$ . Normalne vrijednosti su 4,0-8,0 L/min (20). Srčani indeks (SI) je SMV standardiziran prema površini tijela (engl. *body surface area*, BSA). Normalne vrijednosti su 2,5-4 L/min/m<sup>2</sup> (20,51). UV se ehokardiografski izračunava množenjem površine (engl. *cross sectional area*, CSA) izgonskog trakta DK ili LK (RVOT ili LVOT) s integralom brzina protoka (engl. *velocity time integral*, VTI). Dakle,  $UV_{LK} = LVOT\ CSA \times LVOT\ VTI$  i  $UV_{DK} = RVOT\ CSA \times RVOT\ VTI$ . Normalne vrijednosti UV su 60-100 ml (20).

#### **1.6.6. Deformacija miokarda i brzina deformacije**

Ehokardiografska procjena regionalne funkcije miokarda ima ključnu ulogu u dijagnostici i liječenju bolesti srca. Većina ehokardiografskih laboratorija se oslanja na vizualne detekcije abnormalnosti pokreta stijenke i procjenu EF. Međutim, ovaj pristup je subjektivan i ovisi o ispitivaču, zahtijeva potpunu vizualizaciju miokarda i pod utjecajem je nestalnosti srčanog opterećenja i broja otkucaja srca. Standardnim ehokardiografskim pregledom ocjenjujemo skraćanje i zadebljanje miokarda, tj. radijalnu kontraktilnost srca, dok je doprinos

uzdužne kontrakcije u velikoj mjeri zanemaren. Stoga se pokazala potreba za objektivnim, sveobuhvatnim, neinvazivnim mjerenjem kontraktilnosti miokarda, uz prihvatljivu varijabilnost interpretacije. TDI mjeri brzinu uzdužne kontrakcije miokarda u apikalnoj osi i osjetljiviji je na suptilne promjene u kontraktilnosti od EF-a. TDI-om možemo izmjeriti nekoliko brzina u nekoliko pravaca, ali nikada ne možemo znati koja je klinički značajna brzina. Ono što je idealno za mjerenje protoka krvi u srcu može biti potpuno krivo u složenom pokretu tkiva. Osim toga, brzina tkiva se mjeri i kod akinetičkih segmenata koje povlače i vuku aktivni segmenti miokarda, zbog čega je teško razlikovati akinetičke segmente od aktivno pokretljivih segmenata. Nadalje, brzine nisu ravnomjerno raspoređene kroz miokard i smanjuju se od baze prema vrhu, zbog čega je teško odrediti referentne vrijednosti (64).

Mjerenje deformacije (engl. *strain* – S) i brzine deformacije (engl. *strain rate* – SR), noviji su indeksi koji imaju potencijal za prevladavanje tih ograničenja. Veličinu i brzinu deformacije miokarda u sistoli i diastoli, što je jedan energetski proces predstavljaju S i SR. Deformacija miokarda je postotak promjene dužine miokarda u određenom vremenu i izražava se u postocima, a SR je brzina deformacije kroz vrijeme i ima mjernu jedinicu 1/sec. Kontrakcijom klijetke miokard se skraćuje i u longitudinalnom i u cirkumferentnom smjeru te je S negativan, dok se u radijalnom smjeru produžuje te je S pozitivan (65).

Pri mjerenju deformacije nailazimo na brojna ograničenja koja mogu utjecati na izmjerenu vrijednost S-a. Prvo ograničenje je postojanje dviju vrsta deformacija. To su Lagrangianova deformacija (engl. *Lagrangian strain*) koja uspoređuje dužinu miokarda s početnom vrijednosti i Eulerianova ili prirodna deformacija (engl. *Eulerian or natural strain*) koja uspoređuje dužinu miokarda s prethodnom neposredno snimljenom dužinom. Ove metode daju različite rezultate te je potrebno znati koju metodu računalna programska potpora koristi. Drugo ograničenje je da mjerimo S u dvije dimenzije, a treću izostavljamo. Treće ograničenje je zanemarivanje kompresibilnosti tkiva miokarda. Četvrto ograničenje je istovremeno postojanje longitudinalne kontrakcije (20-30 %) i radijalne kontrakcije (50-70 %), zbog različitog položaja vlakana miokarda. Peto ograničenje je zanemarivanje utjecaja veličine klijetke na S, mala klijetka ima veći radijalni S i obrnuto kod veće klijetke veći je longitudinalni S. Šesto ograničenje je zanemarivanje ovisnost S o utoku. Za razliku od S brzina deformacije – SR ne ovisi značajno o utoku (66).

Jednodimenzionalni S i SR se mjeri TDI-om i nastao je kao proširenje doplerske metode. Tkivni dopler mjeri samo longitudinalnu deformaciju i ovisan je o kutu mjerenja.

Pretraživanjem iz apikalnog prikaza četiri šupljine prate se bazalni, srednji i vršni segment lateralne stijenke DK. Mjerenje S i SR zahtijeva veću temporalnu rezoluciju (engl. *frame rate*, FR), a idealan bi bio FR 150 frame/sec. Viši FR se postiže užim sektorom slike s fokusom na lateralnu stijenk DK-a uz poravnanje lateralne stijenke s uzdužnom osi da bi se izbjegle greške zbog kuta mjerenja, uz toleriranje odklona 10-15°. Snimanje se obavlja obojenim TDI-om na ciklusu od tri kontrakcije srca pri zaustavljenom disanju. Analiza se obavlja na radnoj stanici pozicioniranjem volumnog uzorka na područje interesa, tj. određeni dio stijenke (67).

Dvodimenzionalni S i SR se mjere u 2D prikazu, odnosno prikazu sive skale. Sliku sive skale u ehokardiografiji čine svijetle mrlje koje su rezultat rasapa ultrazvučnih valova s tkiva miokarda. Programska podrška deformacijske ehokardiografije (engl. *two dimensional speckle tracking echocardiography*, 2D STE) identificira ove mrlje i prati ih snimak po snimak (engl. *frame-by-frame*) koristeći algoritam sume svih apsolutnih pomaka. Iz ovih podataka, programska podrška računa veličinu miokardne deformacije u različitim pravcima i procesuirati krivulje S i SR. Deformacija se može prikazati pojedinačnim krivuljama koje predstavljaju određene segmente miokarda ili prosječnim vrijednostima za cijelu klijetku (68).

Ovisno o smjeru pokreta razlikujemo longitudinalni, radijalni i cirkumferentni - rotacijski S. Longitudinalni S se mjeri iz apikalnog prikaza, dok se radijalni i cirkumferentni S mjere u kratkoj osi. Longitudinalni S je najreproducibilniji oblik. Globalni S ima veću reproducibilnost od segmentalnog S. Prednost mjerenja deformacije – S je da ne ovisi o kutu mjerenja (68).

Abnormalnosti S mogu se vidjeti u ranoj fazi mnogih patofizioloških stanja i tako pružaju osjetljiv test za ranu detekciju regionalne i globalne disfunkcije (64). Ova metoda je dobro proučena u procjeni EF-a, subkliničke disfunkcije, ishemije, disinkronije i vijabilnosti LK. Znatno manje je proučen S u procjeni funkcije DK-a. Vrijednosti ukupne uzdužne deformacije (engl. *global longitudinal strain*, GLS) DK kod bolesnika s očuvanom i oslabljenom sistoličkom funkcijom pokazale su dobru korelaciju s TAPSE metodom. Dokazano je da je S slobodne stijenke zida DK veći od S septuma. Ovom metodom se ne dokazuje samo funkcija DK već se mjerenjem vremena postizanja maksimalnog naprezanja, određuje i obrazac aktivacije (69). Deformacija DK je proučavana kod plućne hipertenzije (70), plućne embolije (71), aritmogene displazije (65) i amiloidoze (72). Nedavno provedena meta-analiza na 1001 bolesniku s različitim oblicima plućne hipertenzije potvrdila je važnost procjene longitudinalne deformacije DK metodom STE kao prognostičkog čimbenika kod ovih bolesnika (73). Metoda

je neovisna o volumnom opterećenju, ali je ovisna o kvaliteti prikaza. Za razliku od drugih dvodimenzionalnih (2D) ehokardiografskih pokazatelja u procjeni funkcije DK-a STE je bez ograničenja kao što su ovisnost o kutu i translaciji (74). Jedini nedostatak metode koji se danas nastoji premašiti su razlike u programskim potporama različitih proizvođača. Standardizacija slikovnih procesa i analitičkih algoritama je nužno potrebna da se riješi varijabilnost rezultata (75). Dvodimenzionalna STE se brzo uvodi kao obećavajuća metoda za mjerenje deformacije miokarda u brojnim potencijalnim aplikacijama. Ona se pokazala izvedivom, reproducibilnom i valjanom metodom za procjenu sistoličke disfunkcije DK-a što ju je integriralo u standardnu praksu ehokardiografije (76). Prema najnovijim smjernicama 2D STE se treba određivati na slobodnoj stijenci DK-a u apikalnom presjeku fokusiranom na DK, a vrijednosti  $< 20 \%$  upućuju na sistoličku disfunkciju (74,76).

Dakle, funkcija DK-a procjenjuje s više ehokardiografskih parametara koji su kvantitativni i reproducibilni. To su: FAC, TAPSE, MPI i RV S' uz najnovije metode S i SR, koje poprimaju sve veći značaj (**tablica 2**) (51,76). Zaključno, 2D STE je korisna metoda za procjenu i kvantifikaciju sistoličke funkcije sa značajno većom preciznošću od standardnih ehokardiografskih metoda korištenih u dosadašnjim istraživanjima. Standardne ehokardiografske metode koje se koriste u procjeni sistoličke funkcije LK-a, ne mogu se primijeniti na DK zbog nepravilne geometrije, tanke stijenke i različitih smjerova kontrakcije DK-a. Većina vlakana DK-a je longitudinalno rasprostranjena pa je longitudinalni 2D STE idealan u procjeni njene sistoličke funkcije (77).

U našoj studiji pratit će se promjene u funkciji DK ehokardiografskim mjerenjem longitudinalne deformacije miokarda (GLS) nakon pojedinačnog zarona. Upotrebom 2D STE može se otkriti subklinička sistolička disfunkcija DK (57). Promjene sistoličke funkcije DK nakon ronjenja pridonijet će boljem razumijevanju patofiziologije DK tijekom ronjenja, a sama metoda procjene GLS DK prije ronjenja mogla bi pridonijeti stratifikaciji rizika nastanka edema pluća u ronilaca.

Tablica 2. Ehokardiografski pokazatelji sistoličke funkcije desne klijetke

| Funkcionalni parametri DK | Referentna vrijednost                                                                                                   | Ovisnost o volumnom opterećenju |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| RV EF                     | > 40 - 45 %                                                                                                             | +++                             |
| RV FAC                    | > 32 %                                                                                                                  | +++                             |
| TAPSE                     | > 15 mm                                                                                                                 | +++                             |
| RV S'                     | > 10 cm/sec                                                                                                             | ++                              |
| (RIMP)MPI                 | 0,28 ± 0,04                                                                                                             | ++                              |
| Deformacija (S)           | bazalno: 19,22 ± 6,01 %<br>medijalno: 27,71 ± 6,33 %<br>apikalno: 32,10 ± 6,76 %                                        | +++                             |
| Brzina deformacije (SR)   | bazalno: 1,50 ± 0,41 s <sup>-1</sup><br>medijalno: 1,72 ± 0,27 s <sup>-1</sup><br>apikalno: 2,04 ± 0,41 s <sup>-1</sup> | ++                              |

RV EF – e젝cijska frakcija desne klijetke; RV FAC – promjena frakcijske površine desne klijetke; TAPSE – amplituda sistoličke pokretljivosti trikuspidalnog prstena; RVS' – sistolička brzina trikuspidalnog anulusa; RIMP (MPI) – indeks učinkovitosti desne klijetke; ovisnost pokazatelja sistoličke funkcije o volumnom opterećenju testirana primjenom tlaka na donjim ekstremitetima: mala +, umjerena ++ i velika +++.

## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

HIPOTEZE istraživanja:

1. Očekujemo selektivan porast jednog SP-a nakon ronjenja kao biološki funkcionalni odgovor alveolarnih stanica. Suprotno, porast svih SP-a nakon ronjenja: SP-A, SP-D, nezrelog SP-B i zrelog SP-B, predstavljalo bi njihovo mehaničko oštećenje. Ronjenje SCUBA uzrokuje funkcionalno oštećenje alveokapilarne membrane.

2. Očekujemo smanjenje longitudinalne deformacije miokarda DK-a nakon ronjenja, kao odgovor na porast PAT-a (povećanje PAT-a nakon ronjenja rezultira promjenom sistoličke funkcije DK-a).

PRIMARNI CILJEVI istraživanja:

1. Utvrditi promjene respiratorne funkcije prije i nakon ronjenja i procijeniti jesu li uzrokovane funkcionalnim promjenama ili mehaničkim oštećenjem alveokapilarne membrane.

2. Proučiti promjene sistoličke funkcije desne klijetke koje nastaju kao posljedica porasta PAT-a i naknadnog opterećenja srca.

SEKUNDARNI CILJEVI istraživanja :

1. Usporediti promjene VPM i UK s dinamikom SP-a.

2. Usporediti promjene VPM i UK s dinamikom promjena 2D STE desne klijetke.

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Osobine ispitanika i kriteriji uključivanja**

U ovo istraživanje uključeno je 12 iskusnih muških rekreacijskih ronilaca koji su u trenutku istraživanja bili dostupni istraživačima. Sva istraživanja su provedena u skladu s Helsinškom deklaracijom i odobrilo ih je Etičko povjerenstvo za biomedicinska istraživanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Ronioci nisu ronili bar deset dana prije provedene studije. Žene nisu uključene u istraživanje jer se htjelo izbjeći utjecaj oscilacija mjesečnih razina estradiola i progesterona na retenciju intravaskularne i intersticijske tekućine.

Kriteriji uključivanja su :

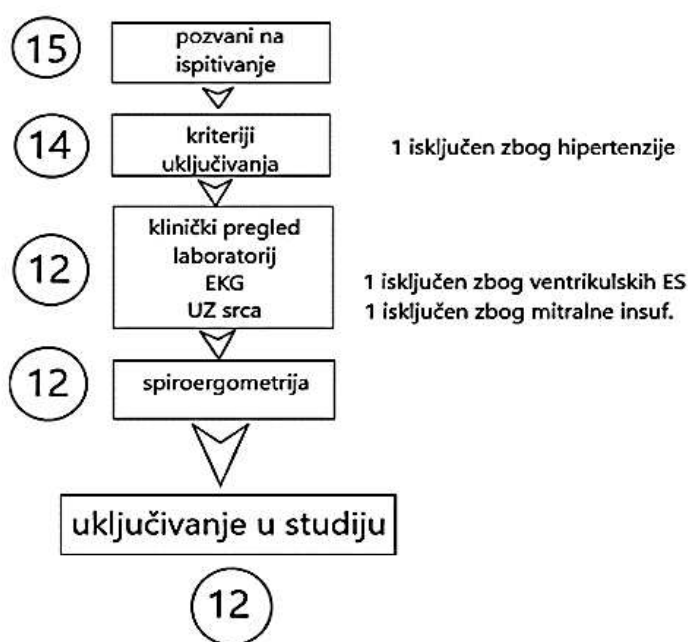
- muški spol
- dob 19-60 godina
- NYHA I razred

Kriteriji isključenja su:

- pušenje
- arterijska hipertenzija koja zahtijeva liječenje
- dijabetes
- prethodno dokazana koronarna bolest
- plućna bolest
- bubrežno oštećenje
- jetreno oštećenje
- maligna bolest

Svi ispitanici su bili u dobrom funkcionalnom statusu prema funkcionalnoj klasifikaciji zatajenja srca koju je sastavila američka kardiološka udruga iz New Yorka, NYHA-klasifikacija. NYHA I stupanj označava odsutnost ograničenja ili simptoma kod uobičajene tjelesne aktivnosti. Osobe u stadiju NYHA II navode blage simptome i blago ograničenje tijekom uobičajenih, svakodnevnih aktivnosti, dok u mirovanju nemaju smetnji. NYHA III opisuje značajno ograničenje svakodnevnih aktivnosti, čak i kod manjeg napora, dok su tegobe odsutne isključivo u mirovanju. NYHA IV je najteži stadij, kada se tegobe javljaju i u mirovanju. Svi ispitanici u studiji pripadali su NYHA I razredu.

Ehokardiografskim pregledom isključeno je oštećenje sistoličke funkcije lijeve klijetke ( $EF \text{ Simpson} < 50 \%$ ,  $GLS < -18 \%$ ), oštećenje dijastoličke funkcije (prosječni  $E/e' > 14$ ;  $e'_{\text{septuma}} < 5 \text{ cm/s}$ ,  $e'_{\text{lateralne stijenke}} < 10 \text{ cm/s}$ ), značajna plućna hipertenzija ( $PAT > 40 \text{ mmHg}$ ), velika brzina trikuspidalne regurgitacije ( $> 2.8 \text{ m/s}$ ), uvećanje lijevog atrija (volumni indeks lijevog atrija  $> 34 \text{ ml/m}^2$ ) i valvularna bolest. U istraživanje su uključeni samo ispitanici s normalnim pokazateljima plućne funkcije zabilježene spiroergometrijskim testiranjem (vršni  $VO_2 > 35 \text{ ml/kg/min}$ ,  $VO_2 \text{ u AT} > 14 \text{ ml/kg/min}$ ,  $VE \text{ maksimalni} > 72 \text{ L/min}$ , vršni  $RER \geq 1,0$ ,  $VE/CO_2 < 34$ ). Kriterij uključivanja u istraživanje bio je normalan elektrokardiografski (EKG) nalaz. Ispitanici s promjenama u EKG-u, primjerice blokom lijeve grane, atrioventrikulskim blokom drugog i trećeg stupnja, preekscitacijom, smetnjama repolarizacije, s više od dvije ventrikulske ekstrasistole u standardnom EKG-u ili tahikardijom  $> 120/\text{min}$ , isključeni su iz istraživanja (**slika 1**).



Slika 1. Hodogram uključivanja ispitanika u studiju.

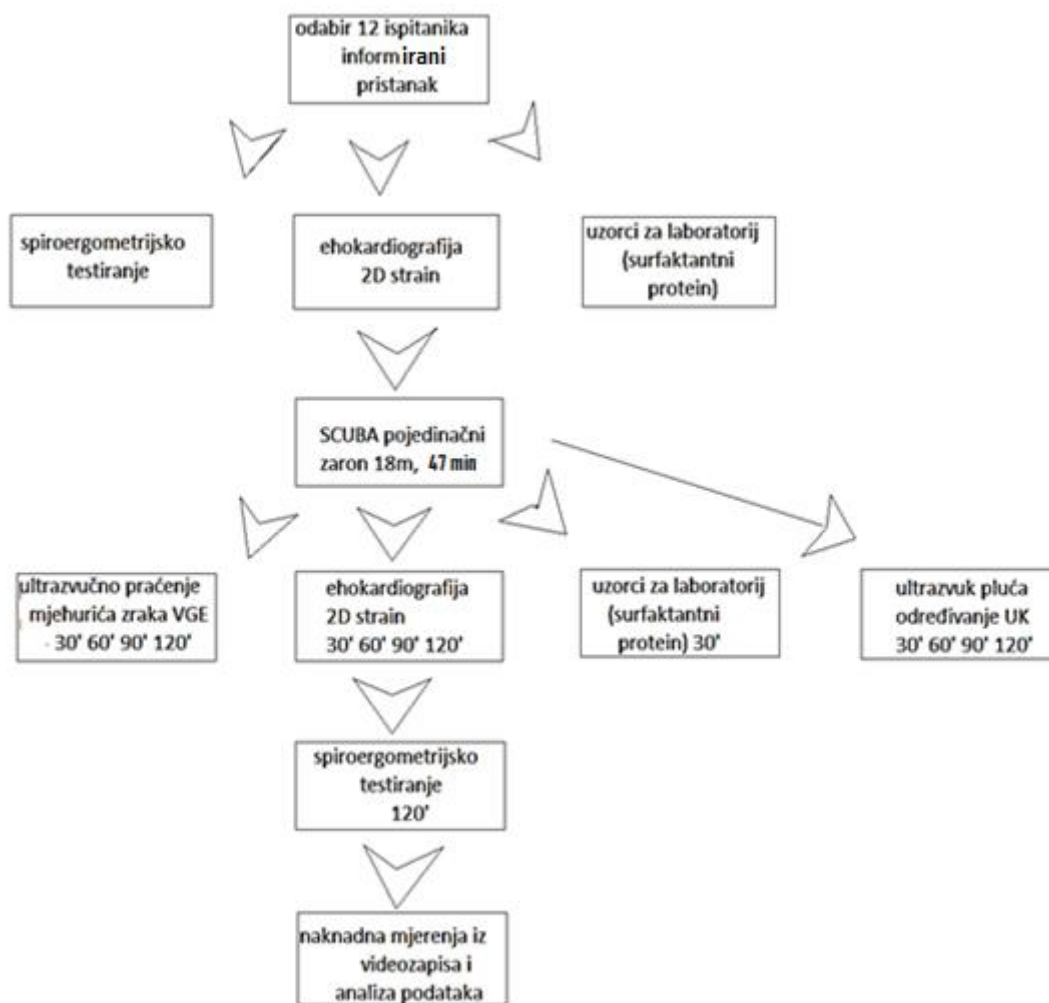
### 3.2. Protokol istraživanja

Nakon dolaska u Zavod za integrativnu fiziologiju Medicinskog fakulteta u Splitu ispitanici su upoznati sa svrhom i postupcima istraživanja, a potom su potpisali informirani pristanak o dobrovoljnom sudjelovanju. Uzeti su im anamnestički podatci i napravljen im je fizikalni pregled, izvršena su antropometrijska mjerenja, snimljen elektrokardiogram, učinjen ultrazvuk srca i izmjeren tlak te su određeni standardni laboratorijski nalazi prije uključivanja.

Prije zarona izvršen je detaljan ehokardiografski pregled u lijevom bočnom položaju iz parasternalne, kratke i apikalne osi s posebnim osvrtom na parametre DK (FAC, TAPSE, RV S', PAT, UV). Naglasak istraživanja je bio na 2D STE DK. U vakumsku epruvetu s citratom uzeto im je 5 ml krvi, koja je odmah centrifugirana na 1500 x g kroz 10 minuta na 4° C. Krv je potom podijeljena na manje uzorke i smrznuta na -80°C do analiziranja u suradnom laboratoriju u Milanu, Italija. U suradnoj kardiološkoj poliklinici ronionci su prije zarona bili podvrgnuti spiroergometrijskom testiranju do maksimalnog opterećenja.

Ispitanici su obavili pojedinačni zaron u morskoj vodi na 18 m dubine u trajanju 47 min s aktivnim plivanjem pod morem. Temperatura zraka je bila 17-21°C, a mora 16-17°C. Zaronili su u parovima. Ronionci su bili opremljeni standardnom ronilačkom opremom, nosili su tzv. mokro ronilačko odijelo i ronilačko računalo (Galileo, Uwatec, Hallwil, Švicarska). Izvršeni profili zarona zabilježeni su na ronilačkim računalima i prebačeni na stolno računalo radi potvrđivanja sukladnosti ronjenja s planiranim protokolima i analize drugih parametara ronjenja kao što su temperatura vode i dubina. Izron su obavili bez dekompresijskog zastajanja.

Nakon izrona prevezeni su u Zavod za integrativnu fiziologiju, gdje se obavilo ponovno uzorkovanje krvi te praćenje ultrazvučnim aparatom VPM i UK u intervalima od 30 min, 60 min, 90 min i 120 min nakon izrona. Isto tako snimljeni su slikovni i digitalni zapisi srca u intervalima 30 min, 60 min, 90 min i 120 min, a zadana mjerenja funkcije DK određivana su naknadnom analizom snimljenog materijala. Mjerenja i analize obavljala su dva iskusna kardiologa/ehokardiografičara te su provedeni izračuni varijabilnosti u odnosu na vrijednosti dobivene mjerenjima pojedinog istraživača i mjerenjima izvršenih od strane više istraživača (engl. *intraobserver i interobserver variability*). Potom su transportirani u suradnu Kardiološku polikliniku koja je u neposrednoj blizini, gdje im je ponovljeno spiroergometrijsko testiranje (**slika 2**).



Slika 2. Hodogram istraživanja.

### 3.3. Postupci

Izvršen je detaljan pregled ispitanika. Izvršena su antropometrijska mjerenja, laboratorijske analize krvi, spiroergometrijsko testiranje, ultrazvuk srca i pluća (slika 3). Postupak s ispitanicima je opisan u daljnjem tekstu.

#### 3.3.1. Anamneza i status

Liječnik je uzeo podatke o ranijim bolestima, operacijama, kroničnoj terapiji, navikama. Naglasak je bio na utvrđivanju čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti (arterijska hipertenzija, šećerna bolest, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija, pušenje) te čimbenika rizika za plućne bolesti (pušenje, izloženost štetnim dimovima i prašinama, česti respiratorni infekti). Ispitanici su ispitani o eventualnom uzimanju lijekova (antihipertenziva,

beta blokatora, antiaritmika, antidiijabetika, hipolipemika, bronhodilatatora, kortikosteroida, antibiotika, antikoagulantnih i antiagregacijskih lijekova). Obavljen je detaljan fizikalni pregled ispitanika, a posebno treba istaknuti auskultacijski pregled pluća i srca stetoskopom. Provjereno je kod pacijenata da zadovoljavaju kriterije niskog kardiovaskularnog rizika prema SCORE tablicama (engl. *systemic coronary risk evaluation*, SCORE).

Arterijska hipertenzija je definirana vrijednostima arterijskog tlaka  $>140/90$  mm Hg zabilježenima u najmanje dva uzastopna mjerenja ili primjenom antihipertenziva prilikom uključivanja u istraživanje. Kriterij isključenja iz ispitivanja bila je vrijednost tlaka veća od  $150/90$  mmHg, s obzirom da smo htjeli isključiti bolesnike koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju. Kod ispitanika smo na taj način tolerirali hipertenziju prvog stupnja, iz razloga što ista prema postojećim smjernicama Europskog kardiološkog društva ne zahtijeva nužno medikamentoznu terapiju, već promjene životnih navika. Šećerna bolest definirana je glikemijom natašte  $> 6,9$  mmol/L ili glikemijom  $> 11,0$  mmol/l zabilježenom u bilo koje vrijeme, odnosno primjenom inzulina i/ili peroralnih hipoglikemika prilikom uključivanja u istraživanje. Hiperkolesterolemija je definirana vrijednostima ukupnog kolesterola  $> 5,0$  mmol/l i/ili LDL kolesterola  $> 3,0$  mmol/l i/ili primjenom hipolipemika prilikom uključivanja u istraživanje. Hipertrigliceridemija je definirana vrijednostima triglicerida  $> 1,8$  mmol/l i/ili primjenom hipolipemika (napose iz skupine fibrata) prilikom uključivanja u istraživanje. Pušenje je definirano kao dnevno konzumiranje duhanskih proizvoda (neovisno o njihovoj vrsti i količini), dulje od 12 mjeseci prije uključivanja u istraživanje. Koronarna bolest je definirana kao bolest koja je potvrđena kompjutoriziranom tomografijom koronarnih arterija ili klasičnom koronarografijom. Bubrežno oštećenje je definirano procijenjenom glomerularnom filtracijom  $eGFR < 60$  ml/min. Jetreno oštećenje je definirano kao porast transaminaza 1,5 puta veći od normale (normalne vrijednosti su: AST 38 IU/L, ALT 48 IU/L i GGT 55 IU/L). Plućna bolest je definirana odstupanjem spiroergometrijskih pokazatelja (vršni  $VO_2 > 35$  ml/kg/min,  $VO_2$  u AT  $>14$  ml/kg/min, VE maksimalni  $> 72$  L/min, vršni RER  $\geq 1,0$ , VE/ $CO_2 < 34$ ).

### **3.3.2. Antropometrija**

Mjerena je težina ispitanika digitalnom vagom, a visina visinomjerom. Izračunat je indeks tjelesne mase.

### 3.3.3. Mjerenje tlaka

Izmjerena je vrijednosti arterijskog tlaka živinim tlakomjerom u sjedećem, ležećem i stojećem položaju i izračunat je prosjek ta tri uzastopno obavljena mjerenja u razmaku dvije minute. Izračunat je srednji arterijski tlak kao zbroj dijastoličkog tlaka i trećina vrijednosti tlaka pulsa.

### 3.3.4. EKG

Zabilježen je EKG zapis svim ispitanicima u ležećem položaju 12 kanalnim zapisom elektrokardiograma pri brzini 50 mm/s uz standardnu elektrokardiografsku procjenu zapisa koju je učinio iskusni kardiolog.

### 3.3.5. Laboratorijsko testiranje

Uzorkovanje krvi prije uključivanja u studiju radilo se punktiranjem kubitalne vene, u jutarnjim satima, nakon 12 satnog gladovanja. Testiranje uzoraka radilo se u Zavodu za kliničku biokemiju i laboratorijsku dijagnostiku KBC-a Split. U svih bolesnika određivani su: broj eritrocita (broj/l), koncentracija hemoglobina (g/l), vrijednost ukupnog kolesterola (mmol/l), LDL-kolesterola (mmol/l), HDL-kolesterola (mmol/l) i triglicerida (mmol/l), serumska koncentracija kreatinina ( $\mu\text{mol/l}$ ) i ureje (mmol/l), eGFR (ml/min) vrijednost natrija, kalija, kalcija, magnezija (mmol/l), koncentracija glukoze (mmol/l), AST (IU/L), ALT (IU/L) i GGT (IU/L). Ispitanicima je neposredno prije zarona uzeto 5 ml krvi za analizu surfaktantnih proteina u vakumske epruvete s citratom (0,129 mol/l) kao antikoagulansom, kako je opisano u ranijim istraživanjima (78). Razine SP-A i SP-D određene su komercijalnim ELISA kitom (BioVendor, Heidelberg, Njemačka). Mjerenja su duplicirana i uzet je prosjek. Koeficijenti varijacije kod ponavljanja analize istim testom (engl. intra-assay) za SP-A iznose  $< 5 \%$ , a različitim testom (engl. inter-assay) je  $< 10 \%$  uz donju granicu detekcije 0,16 ng/ml i graničnu vrijednost urednog nalaza od 1 ng/ml (78). Razine zrelog SP-B proteina određene su ELISA testovima (Uscn Life Science Inc., Wuhan, Kina). Razine nezrelog SP-B određene su Western blot metodom iz uzoraka plazme. "Inter-assay" koeficijent varijacije je  $11,6 \pm 2,1 \%$ , a "intra-assay"  $7,9 \pm 1,5 \%$  (78). Za SP-D koeficijent varijacija između različitih testova "inter-assay" je  $< 3 \%$  i "intra-assay"  $< 4 \%$ , granica detekcije 0,01 ng/ml i granična vrijednost 1,56 ng/ml (78).

### 3.3.6. Spiroergometrija

Maksimalni test opterećenja proveden je na cikloergometru (Schiller Cardiovit CS 200 Baar, Švicarska) korištenjem jednominutnog inkrementalnog protokola s porastom od 20 W po stupnju opterećenja. Protokol započinje mirovanjem u prvoj minuti uz praćenje svih ventilacijskih i metaboličkih parametara. Ispitanici su okretali pedale snagom 100 W uz frekvenciju 50-75/okretaja u minuti. Mjereni su udahnuti  $O_2$ , izdahnuti  $CO_2$  i ventilacija (VE). Također je zabilježen i 12-kanalni EKG iz kojeg je dobivena srčana frekvencija. Kriteriji za prihvaćanje postignutog maksimalnog opterećenja bili su: (1) srčana frekvencija iznad 90 % maksimalne predviđene za dob ( $220 - \text{dob}$ ), (2) respiracijski kvocijent -RER  $>1,1$  i (3) postizanje zaravni na krivulji primitka kisika (ili povećanje  $< 150 \text{ mL}$ ) unatoč povećanju opterećenja. Ako su bila ispunjena najmanje dva od navedenih kriterija testiranje je smatrano provedenim do kraja, a izmjereni primitak  $O_2$  izabran je kao ispitaničkov  $VO_{2\text{max}}$ . Postizanjem maksimalnog opterećenja testiranje ipak nije prekinuto već su ispitanici bili ohrabreni da nastave test do granica iscrpljenja pri čemu su sami odredili kada su njihovi simptomi postali toliko ozbiljni da je bilo potrebno zaustaviti testiranje. Nastojalo se postići vrhunsku vježbu u približno 10 minuta. Naglasak je stavljen na omjer ventilacije i produkcije  $CO_2/VCO_2$  kao pokazatelja učinkovitosti ventilacije i predskazatelja mogućeg popuštanja srca.

### 3.3.7. Ultrazvuk pluća

Ultrazvuk pluća rađen je ultrazvučnom sondom frekvencije 1,5-4,6 MHz (Logic Book XP; GE, Milwaukee, Sjedinjene Američke Države). Procjenjivana je promjena gustoće parenhima pluća u smislu pojave reverberacijskih linija ultrazvuka poznatih kao UK (**slika 3**).



Slika 3. Ultrazvučne komete.

Ultrazvučno skeniranje prednje i bočne strane prsnog koša obavljalo se od parasternalne linije do aksilarne linije na desnom i lijevom hemitoraksu, lijevo od drugog do četvrtog, a desno od drugog do petog interkostalnog prostora (**slika 4**). Na dorzalnoj strani prsnog koša ultrazvučno skeniranje se obavljalo duž paravertebralne linije, skapularne linije i stražnje aksilarne linije (**slika 5**). Kada su UK rijetke i kad ih je nekoliko na mjestu skeniranja, one se lako mogu izbrojati. Nulom se definira potpuna odsutnost UK u istraživanom području. Kada su brojnije, one imaju tendenciju konfluiranja i teže ih je jasno nabrojati. Tada se možemo poslužiti semikvantitativnim određivanjem tako da odredimo postotak koje UK zauzimaju u vidnom polju, odnosno postotak bijelog zaslona u usporedbi s crnim zaslonom ispod pleuralne linije.

Taj postotak zatim podijelimo s deset i dobijemo broj UK, tj. 30 % bijelog zaslona odgovaralo bi oko 3 UK, 70 % odgovaralo bi oko 7 UK itd. (**slike 4 i 5**) (79).

| INTERKOSTALNI PROSTOR | DESNO ANTERIORNO  |                   |                      |               | LIJEVO ANTERIORNO |                      |                   |                   |
|-----------------------|-------------------|-------------------|----------------------|---------------|-------------------|----------------------|-------------------|-------------------|
|                       | srednja aksilarna | prednja aksilarna | srednja klavikularna | parasternalna | parasternalna     | srednja klavikularna | prednja aksilarna | srednja aksilarna |
| II                    |                   |                   |                      |               |                   |                      |                   |                   |
| III                   |                   |                   |                      |               |                   |                      |                   |                   |
| IV                    |                   |                   |                      |               |                   |                      |                   |                   |
| V                     |                   |                   |                      |               |                   |                      |                   |                   |

Slika 4. Dvadeset osam skeniranih točaka prednje stijenke prsišta (79).

| LJEVO POSTERIORNO | stražnja aksilarna | skapularna | paravertebralna | paravertebralna | skapularna | stražnja aksilarna | DESNO POSTERIORNO |
|-------------------|--------------------|------------|-----------------|-----------------|------------|--------------------|-------------------|
|                   |                    |            |                 |                 |            |                    |                   |
|                   |                    |            |                 |                 |            |                    |                   |
|                   |                    |            |                 |                 |            |                    |                   |
|                   |                    |            |                 |                 |            |                    |                   |
|                   |                    |            |                 |                 |            |                    |                   |
|                   |                    |            |                 |                 |            |                    |                   |
|                   |                    |            |                 |                 |            |                    |                   |
|                   |                    |            |                 |                 |            |                    |                   |
|                   |                    |            |                 |                 |            |                    |                   |

Slika 5. Shema skeniranja stražnje stijenke prsišta (79).

### 3.3.8. Ehokardiografija

Za ehokardiografski pregled korišten je uređaj Vivid E9 (GE E9, Milwaukee, WI, Sjedinjene Američke Države). Snimanja su obavljana prije ronjenja i nakon izrona u intervalima od 30 minuta u razdoblju kroz dva sata. Ispitanici su postavljeni u lijevi lateralni dekubitalni položaj. Izvršena su snimanja u više projekcija: dugoj, kratkoj i apikalnoj osi. Snimani su digitalni zapisi uz frekvenciju snimanja (FR) 60-80 snimaka/min iz kojih je naknadno urađena analiza na radnoj stanici (GE Medical Systems, EchoPAC PC, version 112). Korišteni su dvodimenzionalni prikaz (2D), M-mod, pulsni dopler (PW), kontinuirani dopler (CW), kolor dopler (CDI) i tkivni dopler (TDI).

Obavljena je standardna ehokardiografska analiza prema smjernicama Američkog društva za ehokardiografiju (dimenzije srca, volumeni, sistolička i dijastolička funkcija lijeve klijetke i procijenjene su valvule). Svi indeksi LK određeni su iz prosjeka triju srčanih ciklusa. Mjerenja LK na kraju dijastole i kraju sistole napravljena su iz parasternalnog prikaza duge osi. Mjerenjima u M-modu određene su debljine stijenki, promjer lijeve klijetke u fazi dijastole. Dijastolički i sistolički volumeni i frakcije izbacivanja izvedeni su iz „Simpson biplane“ analize apikalnog četverokomornog i dvokomornog prikaza. Volumeni su indeksirani prema površini tijela. U procjeni dijastoličke funkcije dopler pulsnog vala pozicioniran na vrhovima mitralne valvule upotrijebljen je za određivanje brzina ranog (E) i kasnog (A) punjenja LK i rezultirajućeg omjera E/A. Analiza pulsni tkivnim doplerom provedena je na septalnom i lateralnom mitralnom anulusu i izračunati su rani val E' i kasni val A'. Uprosječeni su E'

lateralnog i septalnog područja te je izračunat omjer E/E' za procjenu dijasoličke funkcije. Morfologija i funkcija valvula procijenjena je u dvodimenzionalnoj slici te korištenjem kolor i pulsnog doplera.

Mjerenje vremena ubrzanja utoka plućne valvule (PV AT) je izvršeno u parasternalnoj kratkoj osi s volumnim uzorkom PW pozicioniranim na plućnom anulusu. To je interval od početka do vrška utoka na plućnoj valvuli. Mjerenja su uprosječena iz tri srčana ciklusa. Naknadno smo iz PV AT određivali srednji tlak plućne arterije po formuli  $mPAT = 79 - 0,45 \times PV AT$ .

Mjerenje UV je izračunato množenjem integrala brzina nad izgonskim traktom lijeve klijetke (engl. *velocity time integral – left ventricle outflow tract*, VTI – LVOT) i površine izgonskog trakta (engl. *cross sectional area – left ventricle outflow tract*, CSA-LVOT). Očitavanjem krivulje spektralnog zapisa PW nad izgonskim traktom izračunat je računalno VTI-LVOT. Mjerenjem promjera (D) izgonskog trakta lijeve klijetke dobili smo CSA -LVOT. Izračun CSA-LVOT je po formuli  $CSA = \pi(D/2)^2$ , gdje je D promjer LVOT iz duge parasternalne osi. Množenjem UV i srčane frekvencije izračunat je srčani minutni volumen (SMV).

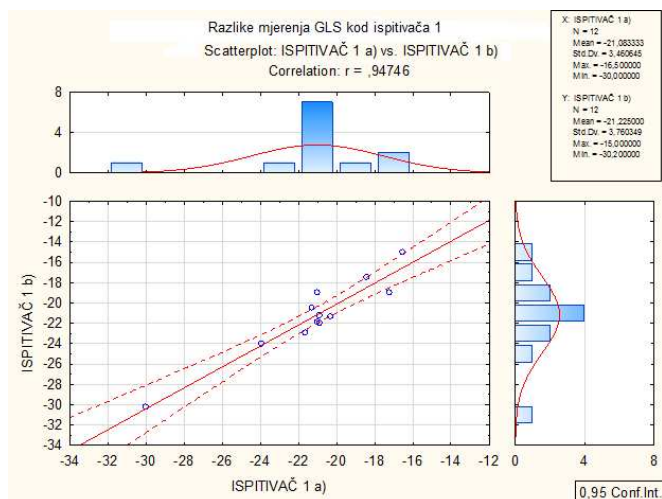
Fokus pretraživanja je bio na DK-a. Procjena DK-a obavljena je u skladu sa smjernicama Europskog kardiološkog društva. Da bi se dobio optimalan prikaz DK koristio se prikaz srca s apeksa. Ultrazvučnom sondom pozicioniranom na apeksu prikazale su se četiri šupljine srca. Sonda se na apeksu rotirala dok se ne bi dobio maksimalni promjer DK tzv. fokusirani prikaz DK-a. Određivani su frakcija promjene površine DK-a (RV FAC), sistolički pomak lateralnog prstena trikuspidalne valvule (TAPSE) i maksimalna sistolička brzina lateralnog prstena trikuspidalne valvule (RV S'). Površina DK-a u sistoli (engl. *right ventricle tele systolic area*, RVTSA) i površina DK-a u dijasoli (engl. *right ventricle tele diastolic area*, RVTDA) su mjerene manualnom planimetrijom, a potom je izračunat postotak promjene površine po formuli  $RVFAC = [(RVTDA-RVTSA) / RVTDA] \times 100$ . Pokretljivost trikuspidalnog prstena-TAPSE je mjerena u apikalnom prikazu četiri šupljine s maksimalno okomitim prikazom lateralne stijenke DK-a. Koristio se M-mod uz optimalno pojačanje slike. Mjerene su vrijednosti tri susjedna ciklusa iz kojih je izračunata prosječna vrijednost. U istom prikazu u kojem su mjereni FAC i TAPSE uz prikaz TDI i pozicioniranjem mjernog uzorka na lateralni prsten snimljena je njegova maksimalna sistolička brzina – RV S'.

Naglasak istraživanja je bio na longitudinalnoj deformaciji desne klijetke 2D STE DK. Područje pretraživanja (engl. *region of interest*, ROI) je ručno podešeno. Kardiologu-ehosonografičaru je bilo dozvoljeno izvršiti korekciju kontura endokarda lateralne stijenke DK. Lateralna stijenka je automatizmom podijeljena u tri segmenta (bazalni, srednji i apikalni), na što ispitivač nije imao utjecaja. Računalni program je pratio kretanje lateralne stijenke DK-a tijekom tri srčana ciklusa i ako je bio zadovoljan kvalitetom 2D prikaza izračunavao je postotak longitudinalne deformacije (S) i brzinu longitudinalne deformacije (SR). Vrijednosti S i SR su prikazane za svaki pojedinačni segment DK-a. Pri mjerenju su analizirana tri srčana ciklusa iz kojih je programski izračunata prosječna vrijednost. Za određivanje longitudinalne deformacije DK-a budući da još ne postoje programske potpore ultrazvučnog uređaja, koristili smo programsku potporu za LK-a (slika 6).



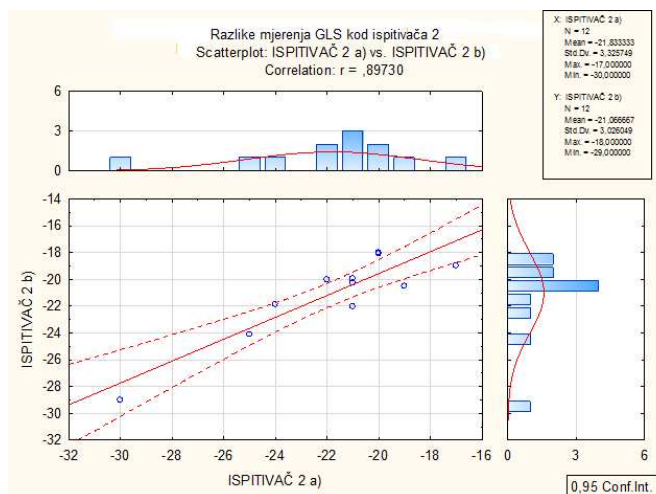
Slika 6. Deformacija – *speckle tracking* lateralne stijenke desne klijetke u apikalnom prikazu četiri šupljine – *RV focused view* (desno su krivulje longitudinalne deformacije – *strain*).

Analizu je ponovio isti ispitivač da bi se utvrdila varijabilnost pri ponovljenoj analizi istog ispitivača (engl. *intraobserver variability*) (slike 7 i 8). Postupak analize potom je obavio drugi ispitivač koji nije bio upoznat s rezultatima mjerenja prethodnog ispitivača da bi se utvrdila varijabilnost testa među različitim ispitivačima (engl. *interobserver variability*) (slika 9).

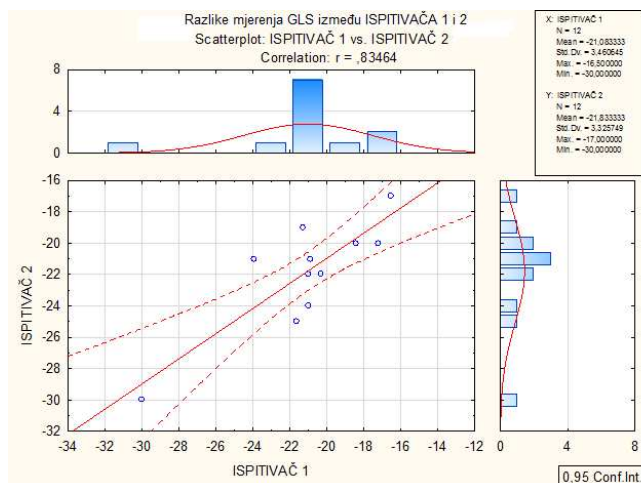


Slika 7. Varijabilnost ponovljenog mjerenja kod ispitivača br. 1.

Rezultati *interobserver*-analize pokazali su da postoji visoki stupanj pouzdanosti kod ponavljanih mjerenja za oba ispitivača. Pearsonov koeficijent korelacije je  $r = 0,94$  za prvog ispitivača i  $r = 0,89$  za drugog ispitivača što upućuje da postoji veliki stupanj podudarnosti rezultata u ponovljenim mjerenjima (**slike 7 i 8**). Također, u *interobserver*-analizi utvrđen je dobar stupanj podudarnosti u mjerenjima kod različitih ispitivača uz Pearsonov koeficijent korelacije  $r = 0,86$  (**slika 9**).



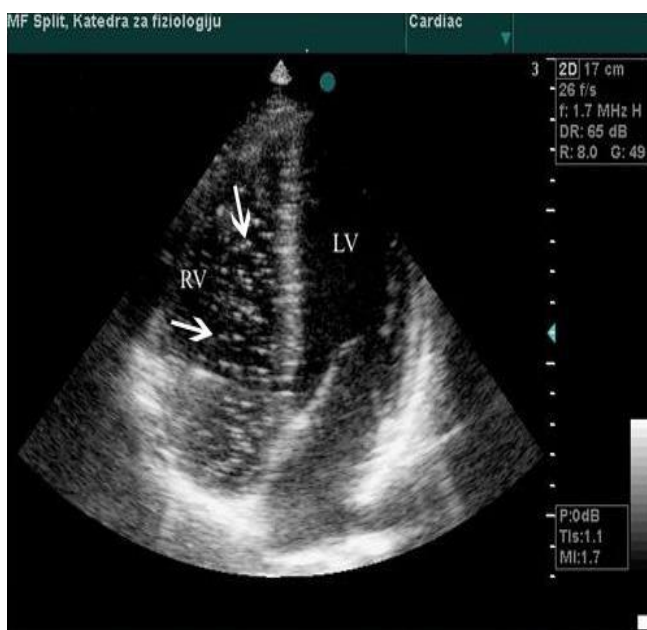
Slika 8. Varijabilnost ponovljenog mjerenja kod ispitivača br. 2.



Slika 9. Varijabilnost mjerenja između ispitivača 1. i 2.

Analiza VPM obavljena je iz apikalnog prikaza četiri šupljine. Iskusni kardiolog-ehosonografičar je obavio stupnjevanje VPM prema predloženim kriterijima, a naknadno je analizu odradio i drugi kardiolog-ehosonografičar. VPM su analizirani u mirovanju i nakon što bi se ispitanik dva puta nakašljao. Vizualizirani su kao visoko reflektivni točkasti odjeci u kavitetima srca i stupnjevani su skalom od 0-5 gdje je stupanj 4 podijeljen na podstupnjeve 4A, 4B i 4C po metodi Eftedal & Brubakk (**slika 10**) (80).

VPM u desnom srcu (stupanj 4C)



Skala (Eftedal i Brubak)

- 0 = bez mjehurića
- 1 = rijetki mjehurići
- 2 = 1 mjehurić/4 srčana ciklusa
- 3 = 1 mjehurić/ 1 srčani ciklus
- 4 = kontinuirani mjehurići 1/cm<sup>2</sup> u svakom prikazu
- 4A = kontinuirani mjehurići 1-2/cm<sup>2</sup> u svakom prikazu
- 4B = kontinuirani mjehurići 3/cm<sup>2</sup> u svakom prikazu
- 4C = gotovo kompletna ispunjenost desne klijetke
- 5 = “white out,” ne mogu se raspoznati pojedinačni mjehurići.

Slika 10. Stupnjevanje venskih plinskih mjehurića u desnom srcu po Eftedalu i Brubakku (80).

### 3.4. Statističke analize

Ispitivanje smo proveli na dvanaest zdravih ispitanika (ronilaca). Zbog tehničkih zahtjevnosti studije i dostupnosti malog broja iskusnih ronilaca, u istraživanju smo primjenili prigodni uzorak. Od 15 ronilaca koje smo pozvali na ispitivanje bilo je 12 onih koji su zadovoljili kriterije uključivanja.

Kategorijske varijable su prikazane kao apsolutni brojevi ili proporcije, a kontinuirane kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija (SD) ili medijan i interkvartilni raspon (IQR, 25-75 percentila) ovisno o razdiobi podataka. Kontinuirani podatci su uspoređivani Studentovim t-testom. Tako su uspoređene razlike uzoraka krvi (SP-A, SP-B, SP-D) prije i nakon ronjenja. Parametri ventilacije (vršni  $\text{VO}_2$ ,  $\text{VO}_2$  u AT, HR max,  $\text{VE}/\text{CO}_2$ , VE max, RER vršni, VT, RR max, intenzitet opterećenja-Watt) prije i nakon ronjenja također su uspoređeni Studentovim t-testom. Za testiranje pojavnosti kometa UK-a koristio se test sume rangova-Wilcoxon test. Testiranje značaja redukcije broja UK-a provjereno je Spearmanovim testom korelacije. Količina VPM je uspoređena Friedmanovom analizom varijance. Promjene sistoličke funkcije desne klijetke (2-D strain slobodne stijenke, TAPSE, RV S', FAC) analizirana su Friedmanovom analizom varijance. U slučaju značajne razlike korišten je Wilcoxon test sume rangova za pojedinačnu usporedbu. Na isti način su detektirane promjene frekvencije srca, SAT, PAT, volumeni DA i DK i udarni volumeni. Za testiranje povezanosti promjena VMP-a i UK-a s GLS-om koristili smo korelacijske testove uz izračun Spearmanovog i Pearsonovog koeficijenta korelacije. Testove *interobserver* i *intraobserver* varijabilnosti za 2D GLS također smo testirali testovima korelacije, određivanjem Pearsonovog koeficijenta korelacije. Statistička analiza provedena je uz pomoć Stat Soft 8 statističkog paketa (Statsoft, Tulsa, OK, USA). Razina  $p < 0,05$  je izabrana za statističku značajnost.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Kliničke osobine ispitanika

Svi ronionci izveli su postupak ronjenja bez ikakvog neočekivanog događanja i bez znakova dekompresijske bolesti. Nije bilo znakova dispneje niti razvoja plućnog edema. Ronionci uključeni u studiju su bili prosječne životne dobi 39 godina. Prosječni indeks tjelesne mase je bio povišen. Prosječne vrijednosti sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka su bile uredne. Svi su bili niskog kardiovaskularnog rizika određenog SCORE tablicama. Kliničke osobine ispitanika, kao i laboratorijski nalazi prije uključivanja u studiju, prikazane su u **tablici 3** i **tablici 4**.

Tablica 3. Kliničke osobine ispitanika (aritmetička sredina  $\pm$  SD)

| Osobine ispitanika             |                         |                    |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------|
| Spol                           | (M/Ž)                   | 12 : 0             |
| Dob                            | (godine)                | 39,51 $\pm$ 10,51  |
| NYHA I                         | (Ne/Da)                 | 12 : 0             |
| Pušenje                        | (Ne/Da)                 | 12 : 0             |
| Hipertenzija                   | (Ne/Da)                 | 12 : 0             |
| Dijabetes                      | (Ne/Da)                 | 12 : 0             |
| Koronarna bolest               | (Ne/Da)                 | 12 : 0             |
| Plućna bolest                  | (Ne/Da)                 | 12 : 0             |
| Bubrežno oštećenje             | (Ne/Da)                 | 12 : 0             |
| Jetreno oštećenje              | (Ne/Da)                 | 12 : 0             |
| Maligna bolest                 | (Ne/Da)                 | 12 : 0             |
| Kardiovaskularni rizik (zbroj) | (nizak/ srednji, visok) | 12 : 0             |
| Visina                         | (cm)                    | 186,23 $\pm$ 4,80  |
| Težina                         | (kg)                    | 93,35 $\pm$ 5,50   |
| ITM                            | (kg/m <sup>2</sup> )    | 28,81 $\pm$ 3,10   |
| SKT                            | (mm Hg)                 | 118,75 $\pm$ 12,75 |
| DKT                            | (mm Hg)                 | 72,25 $\pm$ 6,45   |
| SAT                            | (mm Hg)                 | 86,75 $\pm$ 8,12   |
| Frekvencija srca               | (otkucaj/min)           | 65,25 $\pm$ 15,25  |

SD – standardna devijacija, ITM – indeks tjelesne mase; SKT – sistolički krvni tlak; DKT – dijastolički krvni tlak; SAT – srednji arterijski tlak.

Tablica 4. Laboratorijski pokazatelji ispitanika

| Laboratorijski pokazatelji | mjerne jedinice | aritmetička sredina $\pm$ SD |
|----------------------------|-----------------|------------------------------|
| Hemoglobin                 | g/l             | 143,21 $\pm$ 10,94           |
| Urea                       | mmol/l          | 7,42 $\pm$ 2,20              |
| Kreatinin                  | mmol/l          | 78,25 $\pm$ 13,20            |
| eGFR                       | ml/min          | 76,23 $\pm$ 18,72            |
| Glukoza                    | mmol/l          | 5,50 $\pm$ 1,45              |
| Ukupni kolesterol          | mmol/l          | 4,95 $\pm$ 1,19              |
| HDL-kolesterol             | mmol/l          | 1,22 $\pm$ 0,52              |
| LDL-kolesterol             | mmol/l          | 2,77 $\pm$ 1,03              |
| Trigliceridi               | mmol/l          | 1,59 $\pm$ 0,67              |
| AST                        | IU/l            | 23,12 $\pm$ 9,91             |
| ALT                        | IU/l            | 27,01 $\pm$ 17,34            |
| GGT                        | IU/l            | 29,11 $\pm$ 19,92            |
| Natrij                     | mmol/l          | 141,20 $\pm$ 2,71            |
| Kalij                      | mmol/l          | 4,30 $\pm$ 0,42              |
| Magnezij                   | mmol/l          | 0,85 $\pm$ 0,06              |

SD – standardna devijacija, EGFR – procijenjena glomerularna filtracija; AST – aspartat-aminotransferaza; ALT – alanin-aminotransferaza; GGT – gama glutamil-aminotransferaza.

Ehokardiografski pokazatelji ispitanika na početku studije prikazani su u **tablici 5.** i **tablici 6.** Ehokardiografski parametri prije ronjenja su pokazali urednu sistoličku funkciju LK uz prosječnu EF 65 %. Pokazatelji volumena i sistoličke funkcije DK bili su uredni (FAC, TAPSE, RVS' IMP), kao i pokazatelji dijastoličke funkcije (E/E'). Vrijednosti sveukupnog S-GLS bile su također uredne 19,68  $\pm$  3,48 % (aritmetička sredina  $\pm$  SD) za LK i 25,92  $\pm$  6,22 % za DK, kao i vrijednosti segmentalnog S lateralne stijenke DK.

Tablica 5. Ehokardiografski pokazatelji lijeve klijetke prije početka studije

| Ehokardiografski pokazatelji                  | Aritmetička sredina $\pm$ SD | Ehokardiografski pokazatelji | Aritmetička sredina $\pm$ SD |
|-----------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Volumen LK dijastola (ml)                     | 120,51 $\pm$ 15,8            | E val m/s                    | 0,81 $\pm$ 0,2               |
| Volumen LK sistola (ml)                       | 48,12 $\pm$ 5,21             | A val m/s                    | 0,55 $\pm$ 0,12              |
| Volumen LK/BSA dijastola (ml/m <sup>2</sup> ) | 59,77 $\pm$ 7,81             | E/A                          | 1,20 $\pm$ 0,33              |
| Volumen LK /BSA sistola (ml/m <sup>2</sup> )  | 23,69 $\pm$ 2,69             | E' septalno (cm/s)           | 12,13 $\pm$ 3,40             |
| Volumen LA (ml)                               | 37,02 $\pm$ 4,41             | E' lateralno (cm/s)          | 7,21 $\pm$ 2,93              |
| Area LA (cm <sup>2</sup> )                    | 35,74 $\pm$ 4,65             | E/E'                         | 11,80 $\pm$ 5,53             |
| EF Simpson (%)                                | 65,32 $\pm$ 3,81             | UV (ml)                      | 70,51 $\pm$ 6,81             |
| GLS (%)                                       | 22,68 $\pm$ 3,48             | SMV (L/min)                  | 5,46 $\pm$ 1,54              |

SD – standardna devijacija; LK – lijeva klijetka; BSA – površina tijela; LA – lijevi atrij; EF – ejeleksijska frakcija; GLS – globalni longitudinalni strain; UV – udarni volumen; SMV – srčani minutni volumen.

Tablica 6. Ehokardiografski pokazatelji desne klijetke prije početka studije

| Ehokardiografski pokazatelji                  | Aritmetička sredina $\pm$ SD | Ehokardiografski pokazatelji | Aritmetička sredina $\pm$ SD |
|-----------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Volumen DK/BSA dijastola (ml/m <sup>2</sup> ) | 37,78 $\pm$ 12,03            | S DK – globalni (%)          | 25,92 $\pm$ 6,22             |
| Volumen DK/BSA sistola (ml/m <sup>2</sup> )   | 21,32 $\pm$ 6,23             | S bazalni segment DK (%)     | 28,13 $\pm$ 6,33             |
| Volumen DA/BSA (ml/m <sup>2</sup> )           | 25,87 $\pm$ 7,38             | S srednji segment DK (%)     | 27,18 $\pm$ 5,38             |
| PVAT (msec)                                   | 108,40 $\pm$ 20,23           | S vršni segment DK (%)       | 24,63 $\pm$ 5,48             |
| E/E' trikuspidalne valvule                    | 1,55 $\pm$ 0,37              | SR DK – globalni (1/s)       | 1,80 $\pm$ 0,29              |
| FAC (%)                                       | 43,07 $\pm$ 6,6              | SR bazalni segment DK (1/s)  | 1,77 $\pm$ 0,38              |
| TAPSE (mm)                                    | 27,26 $\pm$ 4,17             | SR srednji segment DK (1/s)  | 1,78 $\pm$ 0,28              |
| RV S' (cm/sec)                                | 15,52 $\pm$ 2,72             | SR vršni segment DK (1/s)    | 1,86 $\pm$ 0,35              |
| IMP                                           | 0,41 $\pm$ 0,08              | SMV (L/min)                  | 5,30 $\pm$ 1,26              |

SD – standardna devijacija; DK – desna klijetka; DA – desni atrij; PVAT – akceleracijsko vrijeme plućne arterije; FAC – frakcija promjene površine DK; TAPSE – amplituda sistoličke pokretljivosti trikuspidalnog prstena; RV S' – sistolička brzina trikuspidalnog prstena; IMP – indeks miokardne performanse; S – "strain"; SR – stopa S.

## 4.2. Rezultati spiroergometrijskog testiranja

Spiroergometrijski pokazatelji kod ispitanika u bazalnim uvjetima bili su u referentnom rasponu (vršni  $\text{VO}_2$ ,  $\text{VO}_2$  u AT, VE,  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ , HR, RER, TV, RR, intenzitet opterećenja-W) (tablica 7).

Tablica 7. Vrijednosti pokazatelja respiratorne funkcije zabilježenih spiroergometrijskim testiranjem prije i nakon ronjenja

| pokazatelji<br>respiratorne<br>funkcije | prije ronjenja     | poslije ronjenja   | <i>p</i> vrijednost<br>(Studentov t-test) |
|-----------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------------|
| vršni $\text{VO}_2$<br>(L/min)          | $3,14 \pm 0,51$    | $3,14 \pm 0,43$    | 0,38                                      |
| vršni $\text{VO}_2$<br>(mL/kg/min)      | $31,66 \pm 4,77$   | $31,69 \pm 3,89$   | 0,43                                      |
| vršni $\text{VO}_2$<br>(% predviđenog)  | $99,08 \pm 10,65$  | $97,95 \pm 4,98$   | 0,35                                      |
| $\text{VO}_2$ u AT<br>(L/min)           | $2,23 \pm 0,48$    | $1,98 \pm 0,44$    | 0,45                                      |
| $\text{VO}_2$ u AT<br>(mL/kg/min)       | $22,54 \pm 5,30$   | $12,95 \pm 4,26$   | 0,55                                      |
| HR max                                  | $167,10 \pm 14,30$ | $170,20 \pm 13,00$ | 0,15                                      |
| $\text{VE}/\text{VCO}_2$ nagib          | $21,40 \pm 2,90$   | $22,90 \pm 3,30$   | 0,03                                      |
| VE max<br>(L/min)                       | $93,50 \pm 12,94$  | $92,32 \pm 17,96$  | 0,28                                      |
| vršni RER                               | $1,10 \pm 0,09$    | $1,09 \pm 0,06$    | 0,19                                      |
| VT<br>(L)                               | $3,36 \pm 0,57$    | $3,10 \pm 0,64$    | 0,25                                      |
| RR max<br>(udaha/min)                   | $28,60 \pm 6,10$   | $30,50 \pm 6,30$   | 0,41                                      |
| rad - opterećenje<br>(W)                | $247,00 \pm 43,00$ | $250,00 \pm 42,00$ | 0,09                                      |

SD – standardna devijacija;  $\text{VO}_2$  – maksimalna potrošnja kisika; AT – anaerobni prag; HR – srčana frekvencija;  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  – ventilacija/stvaranje ugljičnog dioksida; VE – minutna ventilacija; RER – omjer respiratorne izmjene –  $\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ ; VT – respiracijski volumen; RR – frekvencija disanja; W (Watt) – jedinica rada.

Ponovljeno testiranje dva i pol sata nakon ronjenja pokazalo je da je funkcionalna kardiorespiratorna sposobnost ostala očuvana. Prema postignutom vršnom omjeru respiratorne izmjene (RER) koji predstavlja omjer izmjene  $VCO_2$  i  $VO_2$ , postignuto je maksimalno opterećenje i prije i nakon ronjenja. Ostali pokazatelji, kao što su vršni  $VO_2$ ,  $VO_2$  u AT, respiracijski volumen (VT), minutna ventilacija (VE), maksimalna srčana frekvencija (HR) i maksimalna frekvencija disanja (RR) te postignut intenzitet opterećenja (W), nisu pokazali značajnu razliku prije i nakon opterećenja. Omjer ventilacije i produkcije ugljičnog dioksida  $VE/VCO_2$ , je pokazatelj učinkovitosti respiracije, a normalne vrijednosti su  $< 30$ . Izmjerene vrijednosti prije i nakon ronjenja su bile uredne. Veća vrijednost je izmjerena nakon ronjenja ( $21,40 \pm 2,90$ , prema  $22,90 \pm 3,30$ ) uz značajnu razliku (Student t-test,  $p = 0,038$ ) što potvrđuje smanjenu učinkovitosti respiracije nakon ronjenja (**tablica 7**).

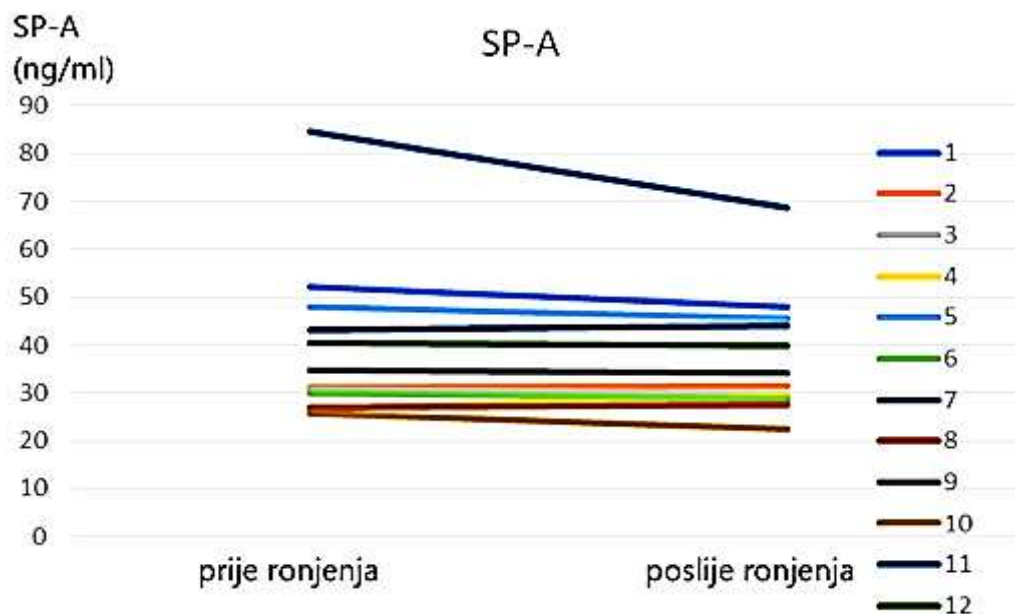
### 4.3. Vrijednosti surfaktantnih proteina

Vrijednosti različitih formi surfaktantnih proteina (SP-A, SP-D, nezreli SP-B i zreli SP-B) kao pokazatelja oštećenja alveokapilarne membrane koje su određivane prije i nakon ronjenja prikazane su u **tablici 8**.

Tablica 8. Vrijednosti surfaktantnih proteina (SP-A, SP-D, nezreli SP-B i SP-B) prije i nakon ronjenja

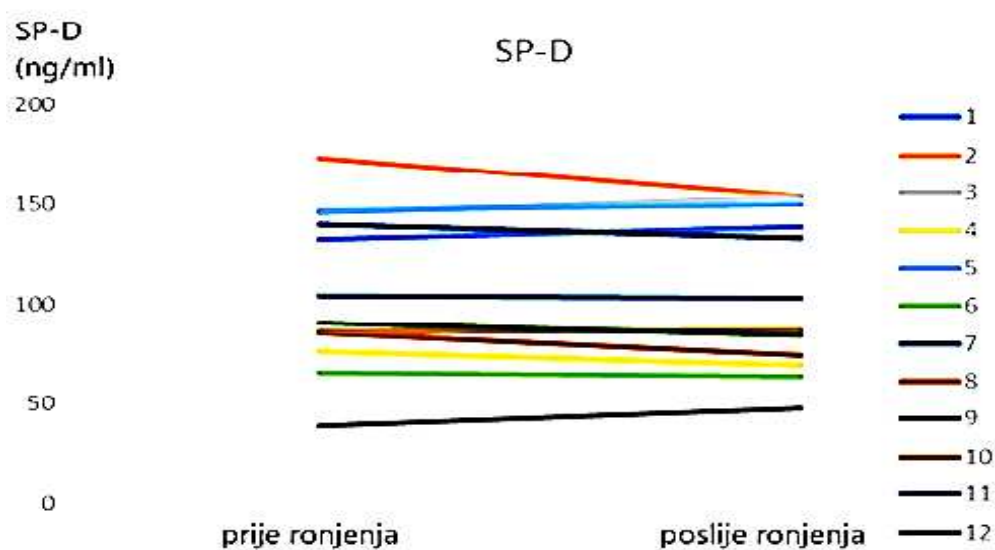
| ispitanik | SP-A<br>(ng/ml)<br>prije<br>zarona | SP-A<br>(ng/ml)<br>nakon<br>zarona | razlika<br>(%) | SP-D<br>(ng/ml)<br>prije<br>zarona | SP-D<br>(ng/ml)<br>nakon<br>zarona | razlika<br>(%) | Nezreli<br>SP-B<br>(ng/ml)<br>prije<br>zarona | Nezreli<br>SP-B<br>(ng/ml)<br>nakon<br>zarona | razlika<br>(%) | SP-B<br>(ng/ml)<br>prije<br>zarona | SP-B<br>(ng/ml)<br>nakon<br>zarona | razlika<br>(%) |
|-----------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|
| 1         | 48,092                             | 52,041                             | 8,2            | 132,462                            | 138,963                            | 4,9            | 14,93                                         | 12,85                                         | 13,9           | 43,264                             | 44,652                             | 3,2            |
| 2         | 31,548                             | 31,251                             | -0,9           | 172,744                            | 153,956                            | -10,9          | 28,1                                          | 27,12                                         | -3,5           | 52,128                             | 50,924                             | -2,3           |
| 3         | 29,689                             | 30,789                             | 3,7            | 145,739                            | 153,901                            | 5,6            | 4,96                                          | 5,67                                          | 14,3           | 18,52                              | 22,676                             | 22,4           |
| 4         | 29,403                             | 26,664                             | -9,3           | 76,395                             | 69,509                             | -9             | 4,08                                          | 4,47                                          | 9,5            | 49,688                             | 53,932                             | 8,5            |
| 5         | 45,507                             | 47,982                             | 5,4            | 146,955                            | 149,908                            | 0,2            | 27,9                                          | 31,50                                         | 12,9           | 45,316                             | 48,308                             | 6,6            |
| 6         | 28,743                             | 30,096                             | 4,7            | 65,307                             | 63,613                             | -2,6           | 8,21                                          | 7,48                                          | -8,9           | 34,032                             | 44,016                             | 29,3           |
| 7         | 44,143                             | 43,131                             | -2,3           | 140,151                            | 133,232                            | -4,9           | 13,85                                         | 12,85                                         | -7,2           | 35,316                             | 43,016                             | 21,8           |
| 8         | 27,445                             | 26,961                             | -1,8           | 85,305                             | 73,986                             | -13,3          | 4,64                                          | 6,24                                          | -34,5          | 54,576                             | 71,564                             | 31,1           |
| 9         | 34,199                             | 34,694                             | 1,4            | 38,885                             | 47,85                              | 23,1           | 12,49                                         | 14,41                                         | 15,4           | 53,256                             | 64,116                             | 20,4           |
| 10        | 22,352                             | 25,729                             | 15,1           | 86,515                             | 86,691                             | 0,2            | 17,11                                         | 15,57                                         | -9             | 51,872                             | 65,996                             | 27,2           |
| 11        | 68,64                              | 84,447                             | 23             | 104,247                            | 102,641                            | -1,5           | 15,43                                         | 13,58                                         | -11,9          | 42,948                             | 50,096                             | 16,6           |
| 12        | 39,897                             | 40,304                             | 1              | 90,145                             | 84,084                             | -6,7           | 11,58                                         | 7,6                                           | -34,4          | 32,36                              | 34,676                             | 7,2            |
| prosjeck  | <b>37,47</b>                       | <b>39,50</b>                       | <b>4,02</b>    | <b>107,29</b>                      | <b>104,86</b>                      | <b>-0,9</b>    | <b>11,58</b>                                  | <b>13,28</b>                                  | <b>2,1</b>     | <b>42,8</b>                        | <b>49,5</b>                        | <b>16,1</b>    |

Nakon ronjenja ne pojavljuju se značajne promjene SP-A iako su vrijednosti nakon ronjenja nešto više ( $37,47 \pm 12,70$  ng/ml, prema  $39,50 \pm 16,59$  ng/ml) ( $p = 0,164$ ; Student t-test) (slika 11).



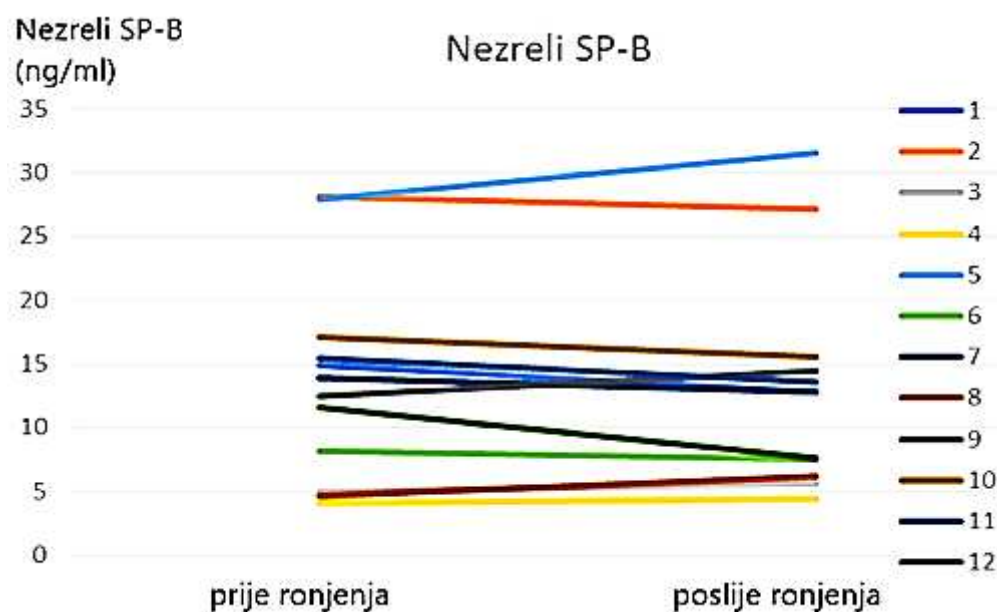
Slika 11. Vrijednosti surfaktantnog proteina A u pojedinačnih ispitanika.

Nakon ronjenja ne pojavljuju se značajne promjene SP-D iako su vrijednosti nakon ronjenja nešto niže ( $107,29 \pm 40,07$  ng/ml, prema  $104,86 \pm 39$  ng/ml) (Student t-test,  $p = 0,325$ ) (slika 12).



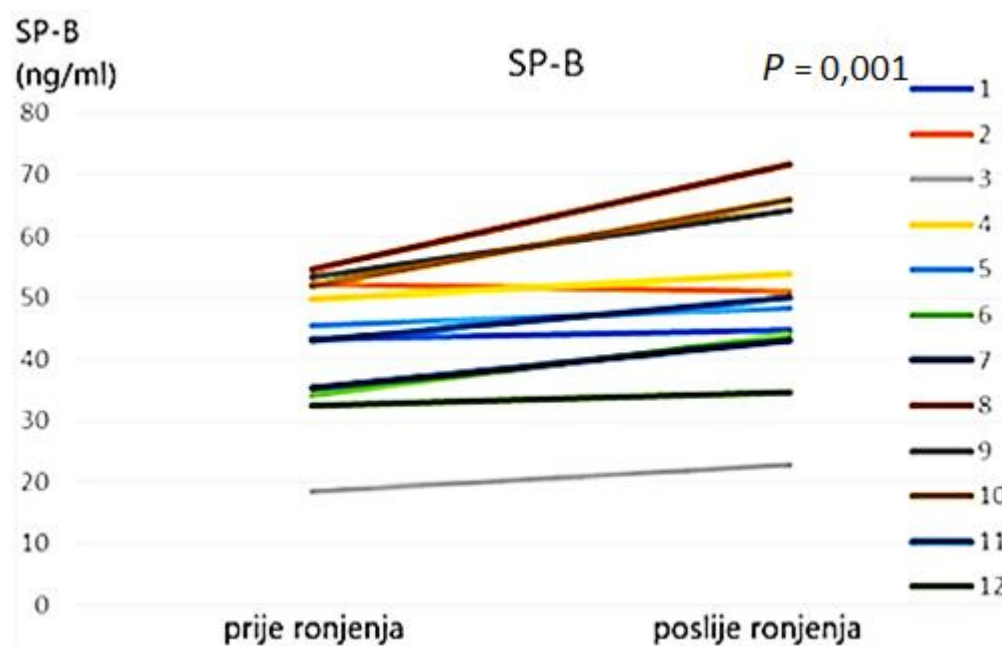
Slika 12. Vrijednosti surfaktantnog proteina D u pojedinačnih ispitanika.

Nakon ronjenja ne pojavljuju se značajne promjene nezrelog SP-B iako su vrijednosti nakon ronjenja nešto više ( $11,58 \pm 8,04$  ng/ml, prema  $13,28 \pm 8,42$  ng/ml) ( $p = 0,593$ ; Student t-test) (slika 13).



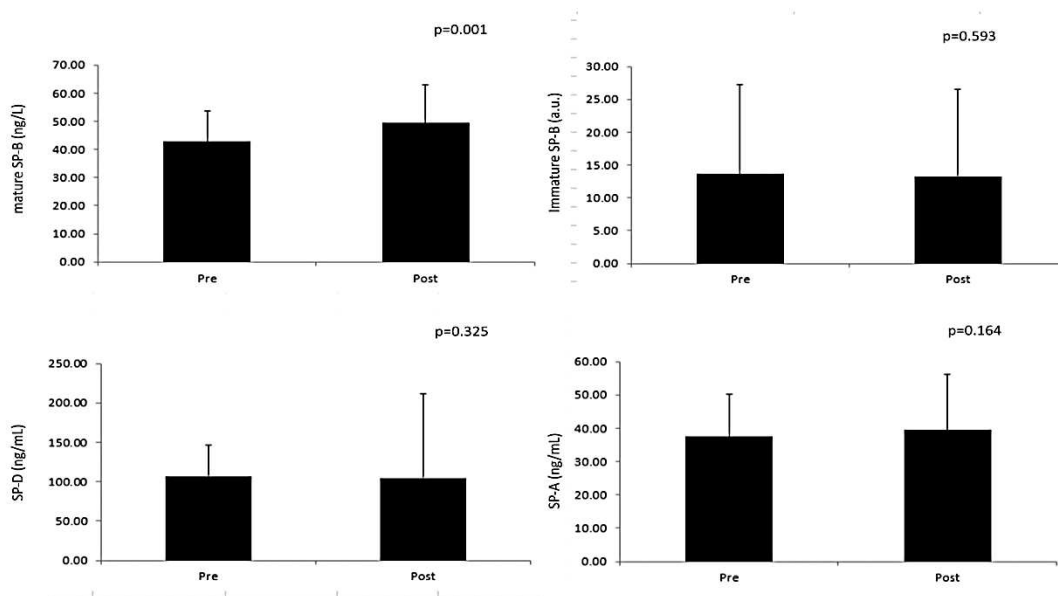
Slika 13. Vrijednosti nezrelog surfaktantnog proteina B u pojedinačnih ispitanika.

Za razliku od svih drugih SP-a, zrela forma SP-B je pokazala značajan porast nakon ronjenja  $42,8 \pm 10,41$  na  $49,5 \pm 13,58$  ng/ml ( $p = 0,001$ ; Student t-test). Vrijednosti su porasle za 6,7 ng/ml odnosno 16,1 % (slika 14).



Slika 14. Vrijednosti zrele forme surfaktantnog proteina B u pojedinačnih ispitanika.

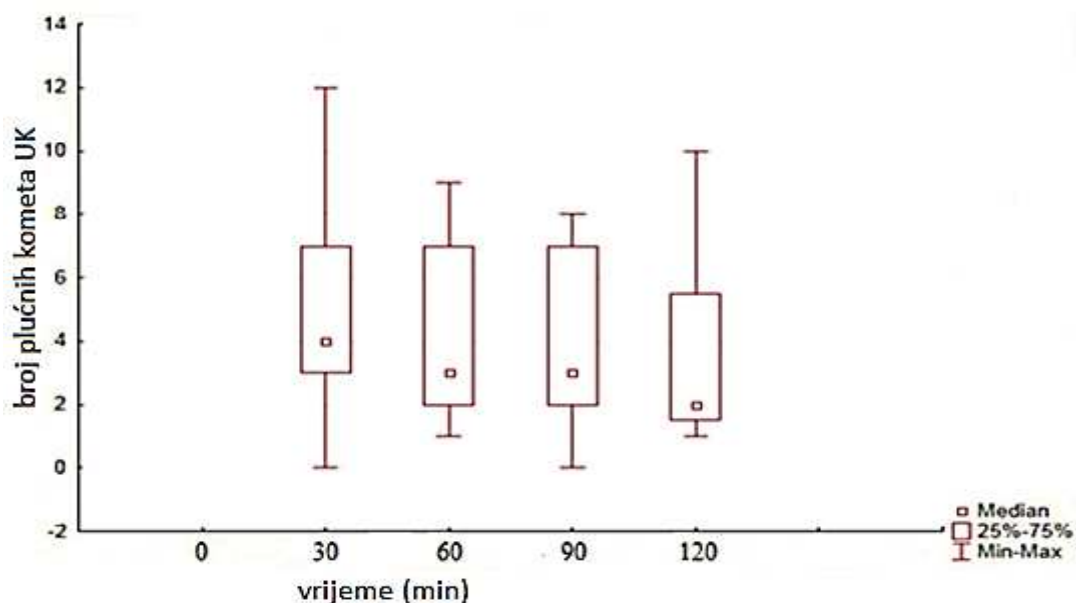
Dakle, možemo još jedan put zaključiti da nakon ronjenja nije bilo značajne promjene razine SP-A ( $p = 0,164$ ), SP-D ( $p = 0,325$ ) i nezrelog SP-B ( $p = 0,593$ ). Samo je zrela forma SP-B pokazala porast nakon ronjenja ( $p = 0,001$ ; Student t-test) (**slika 15**).



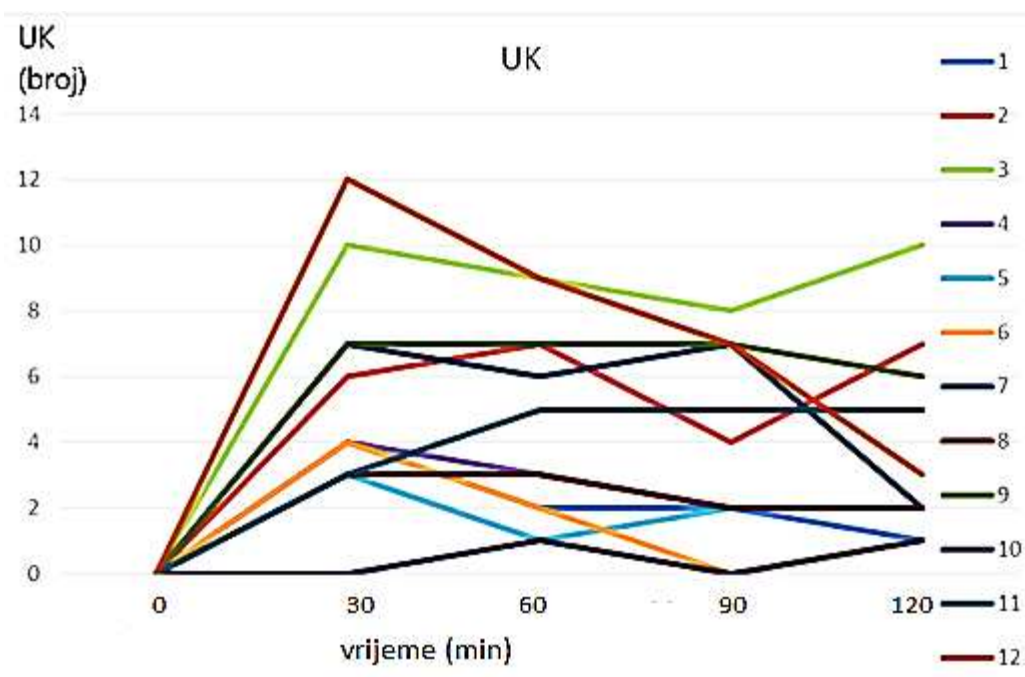
Slika 15. Promjene svih oblika surfaktantnih proteina prije i nakon ronjenja. Značajan rast zrelog SP-B ( $p = 0,001$ ); Student t-test. (Gore lijevo: zreli SP-B; dolje lijevo: SP-D; gore desno: nezreli SP-B; dolje desno: SP-A).

#### 4.4. Dinamika ultrazvučnih kometa

Ultrazvučne komete su bile prisutne u prvom ultrazvučnom pregledu pluća, nakon izrona, svih ronilaca i ostale su uočljive sve do kraja praćenja u 120. minuti nakon izrona. Broj kometa na kraju praćenja u 120. minuti bio je značajno manji u odnosu na prvi pregled u 30. minuti nakon izrona ( $p = 0,003$ ; Wilcoxonov test sume rangova). Dokazana je značajna progresivna redukcija broja UK ( $p = 0,040$ , Wilcoxonov test sume rangova) tijekom praćenja. Vrijednosti medijana su bile 4 (interkvartilni raspon 3-7) u 30. minuti, 3 (interkvartilni raspon 2-7) u 60. minuti, 3 (interkvartilni raspon 2-7) u 90. minuti i 2 (interkvartilni raspon 1,5-5,5) u 120. minuti (**slika 16** i **slika 17**).



Slika 16. Ultrazvučne komete.

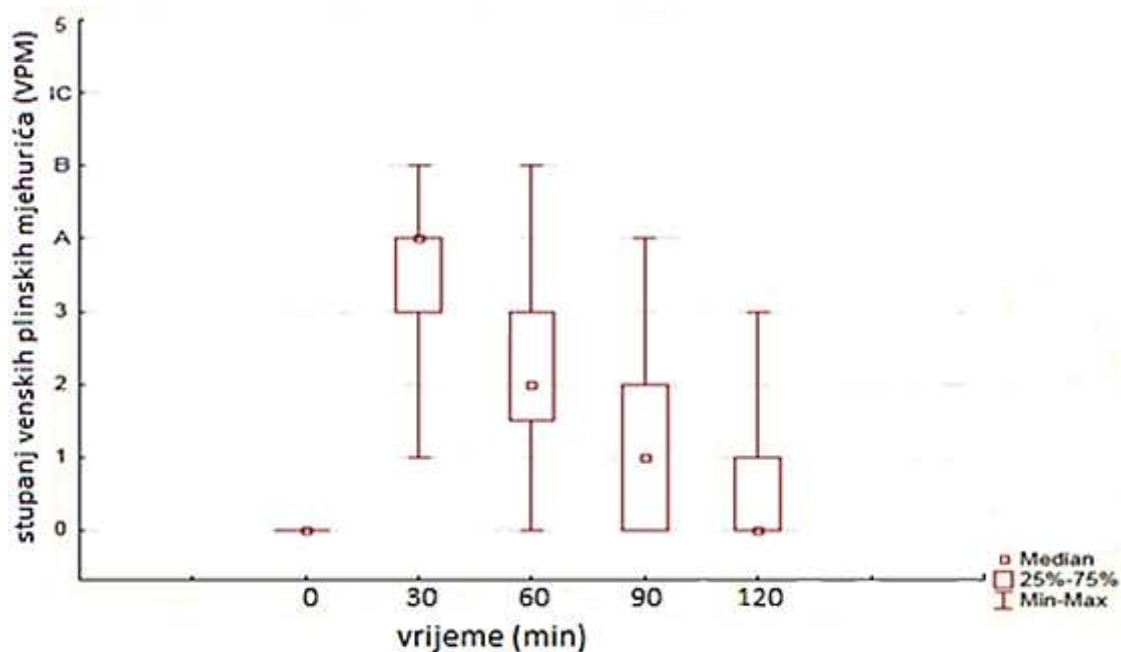


Slika 17. Dinamika ultrazvučnih kometa u pojedinačnih ispitanika.

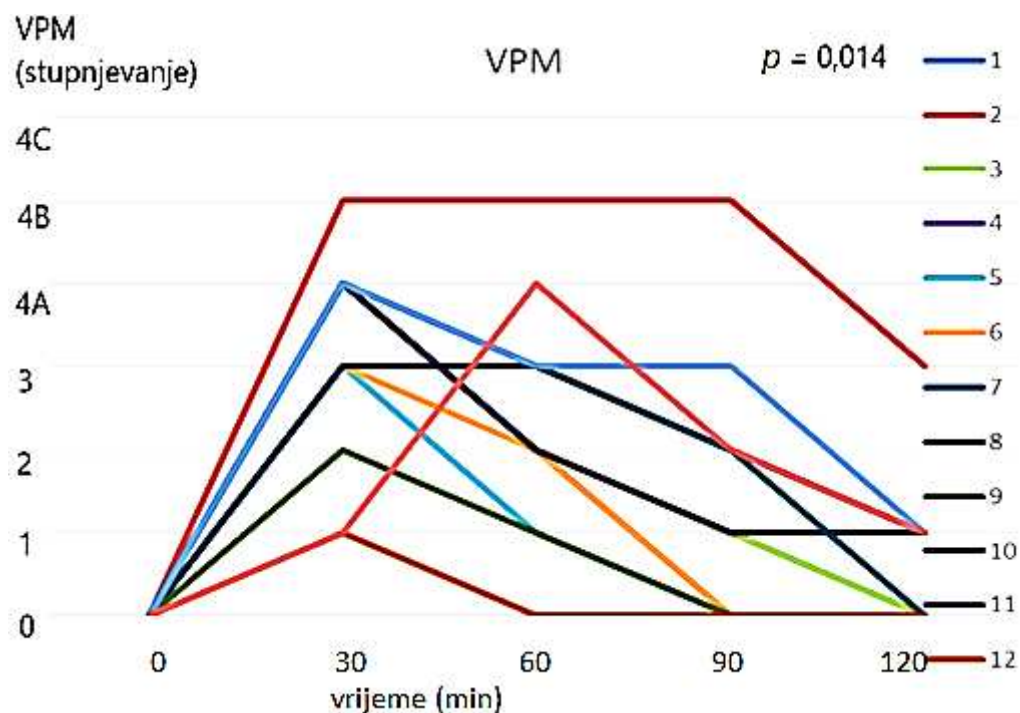
#### 4.5. Dinamika venskih plinskih mjehurića

VPM su uočeni u razdoblju praćenja nakon ronjenja kod svih ispitanika. Broj VPM na kraju praćenja u 120. minuti bio je značajno manji u odnosu na prvi pregled u 30. minuti nakon izrona ( $p = 0,014$ ; Friedmanov test) (slika 18 i slika19). Stupnjevi VPM su bili od 0-4: medijan

4 (interkvartilni raspon 1-4) u 30. minuti, medijan 2 (interkvartilni raspon 0-4) u 60. minuti, medijan 1 (interkvartilni raspon 0-4) u 90. minuti, medijan 0 (interkvartilni raspon 0-3) u 120. minuti (**slika 18** i **slika 19**). Arterijska embolizacija nije uočena kod ronilaca u razdoblju praćenja.



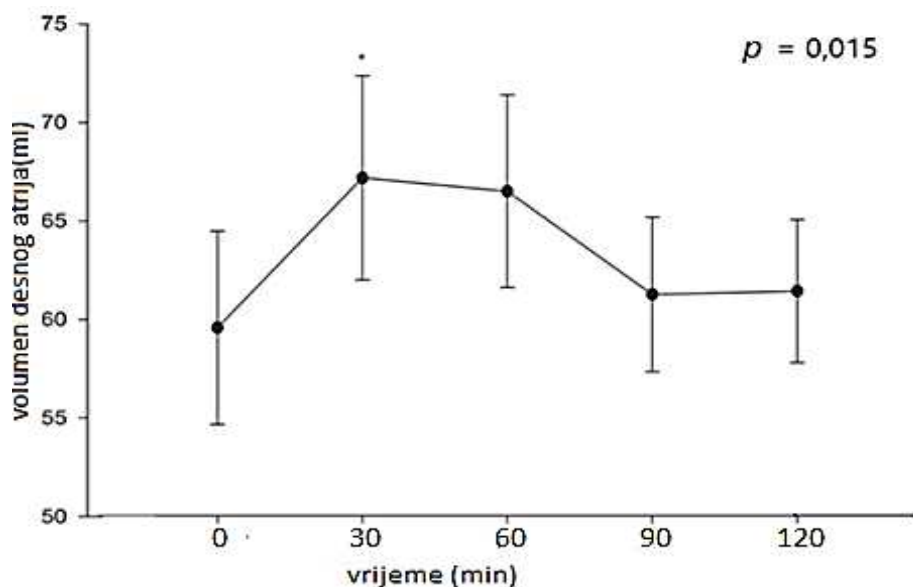
Slika 18. Venski plinski mjehurići.



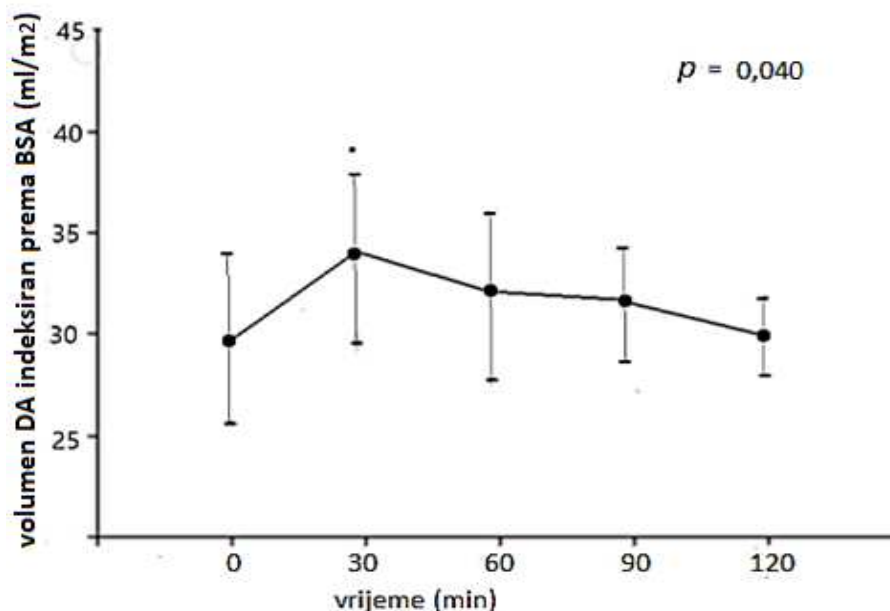
Slika 19. Dinamika venskih plinskih mjehurića nakon ronjenja u pojedinačnih ispitanika ( $p = 0,014$ ; Friedmanov test).

#### 4.6. Volumeni desnog srca i sistolička funkcija desne klijetke

Nakon ronjenja značajno je porastao volumen desnog atrija u 30. minuti po izronu ( $59,41 \pm 16,75$  ml, prema  $66 \pm 17,69$  ml) ( $p = 0,015$ ; Friedmanov test) (slika 20), kao i volumen desnog atrija indeksiran prema površini tijela ( $30,26 \pm 8,32$  ml/m<sup>2</sup> prema  $34,48 \pm 9,00$  ml/m<sup>2</sup>) ( $p = 0,040$ ; Friedmanov test) (slika 21).

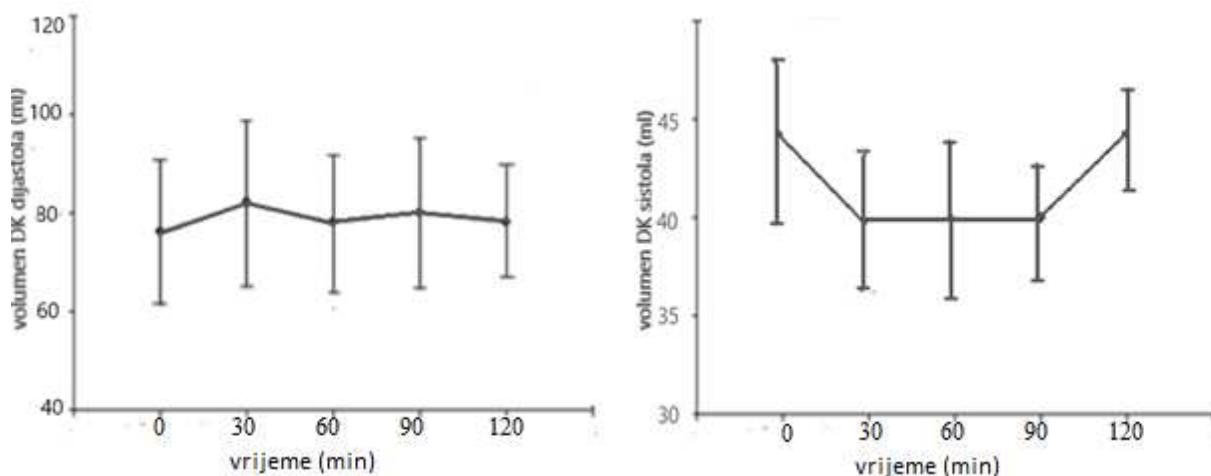


Slika 20. Dinamika volumena desnog atrija (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija). \*Zvjezdica označuje značajne promjene u usporedbi s bazalnim mjerenjima. Porast volumena u 30. minuti u usporedbi s bazalnim mjerenjima ( $p = 0,015$ ; Wilcoxonov test).



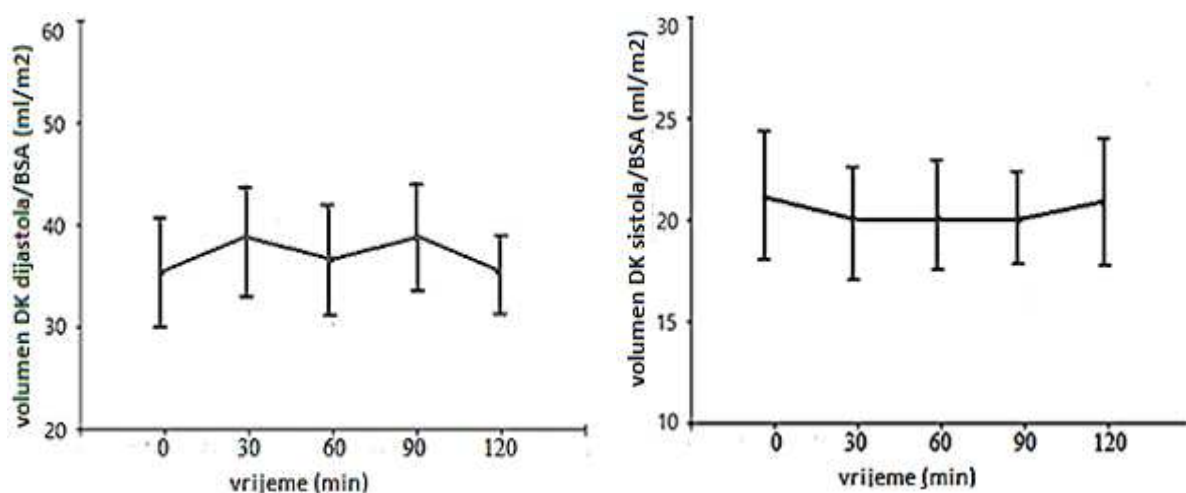
Slika 21. Dinamika volumena desnog atrija indeksiranog prema površini tijela (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija). \*Zvjezdica označuje značajne promjene u usporedbi s bazalnim mjerenjima. Porast volumena u 30. minuti ( $p = 0,040$ ; Wilcoxonov test).

Nije zabilježeno statistički značajno povećanje volumena desne klijetke tijekom dijastole ( $72,83 \pm 22,90$  ml, prema  $77,50 \pm 23,21$  ml) ( $p = 0,31$ ), niti smanjenje tijekom sistole ( $44,99 \pm 15,81$ , prema  $40,34 \pm 13,09$ ) ( $p = 0,340$ ; Friedmanov test), (**slika 22**).



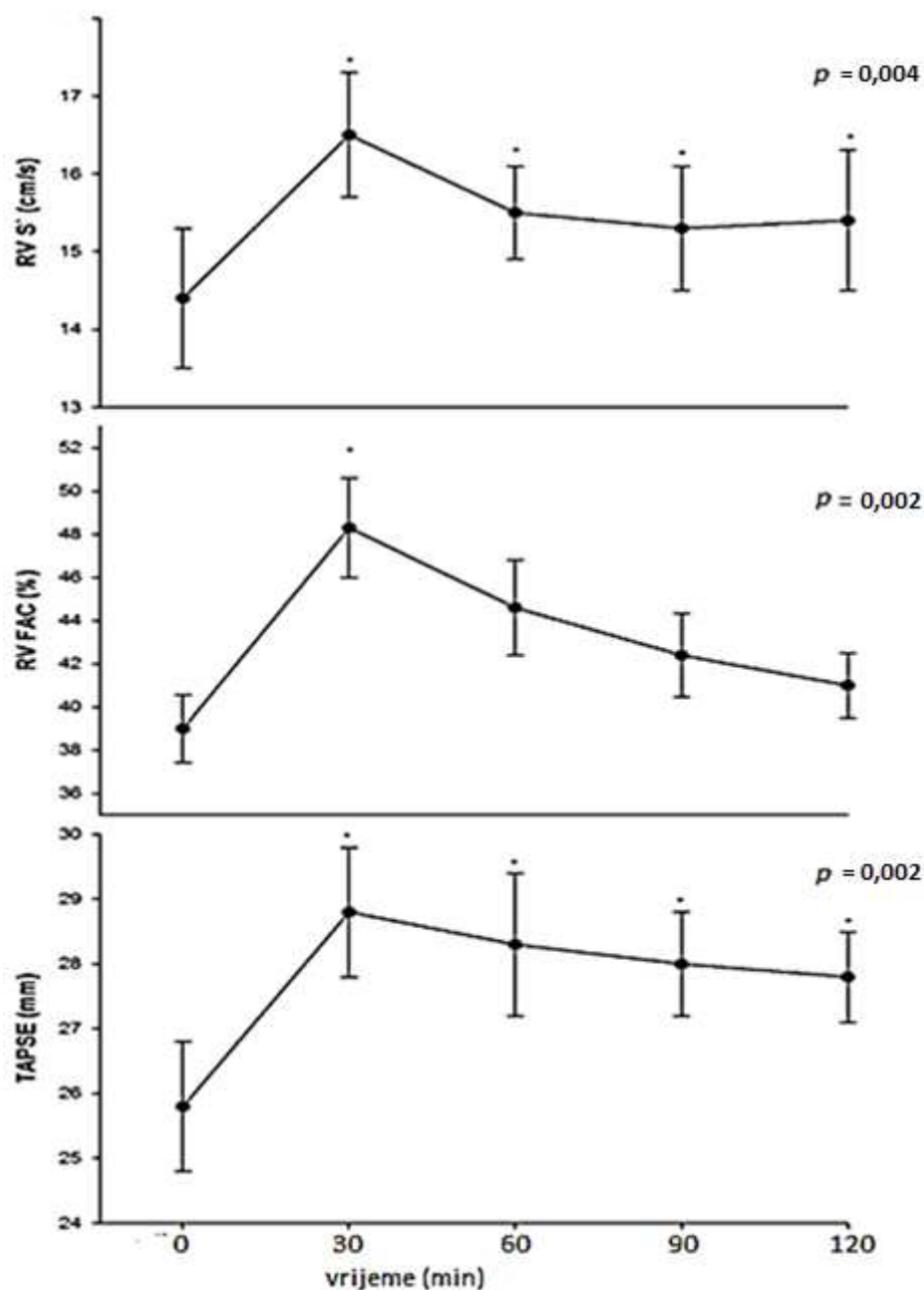
Slika 22. Volumeni desne klijetke u dijastoli i sistoli (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija).

Nije zabilježeno statistički značajno povećanje volumena DK indeksiranog prema površini tijela tijekom dijastole ( $36,96 \pm 11,01$  ml/m<sup>2</sup>, prema  $38 \pm 11,50$  ml/m<sup>2</sup>) ( $p = 0,461$ ; Friedmanov test), niti smanjenje tijekom sistole ( $22,50 \pm 7,40$  ml/m<sup>2</sup>, prema  $20,11 \pm 6,54$  ml/m<sup>2</sup>) ( $p = 0,435$ ; Friedmanov test) (**slika 23**).



Slika 23. Volumeni desne klijetke indeksirani prema površini tijela u dijastoli i sistoli (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija).

Ispitivanje sistoličke funkcije DK-a nakon ronjenja provedeno analizom sva tri glavna standardna ehokardiografska pokazatelja prikazano je na **slici 24**. Vrijednost RV S' je porasla s  $0,14 \pm 0,26$  m/sec na  $0,16 \pm 0,28$  m/sec ( $p = 0,004$ ; Wilcoxonov test). Vrijednost RV FAC je porasla s  $39,02 \pm 5,44$  % na  $48,31 \pm 7,99$  % ( $p = 0,002$ ; Wilcoxonov test). Vrijednost TAPSE je porasla s  $25,83 \pm 3,68$  mm na  $28,81 \pm 3,51$  mm ( $p = 0,002$ ; Wilcoxonov test) (**slika 24**).

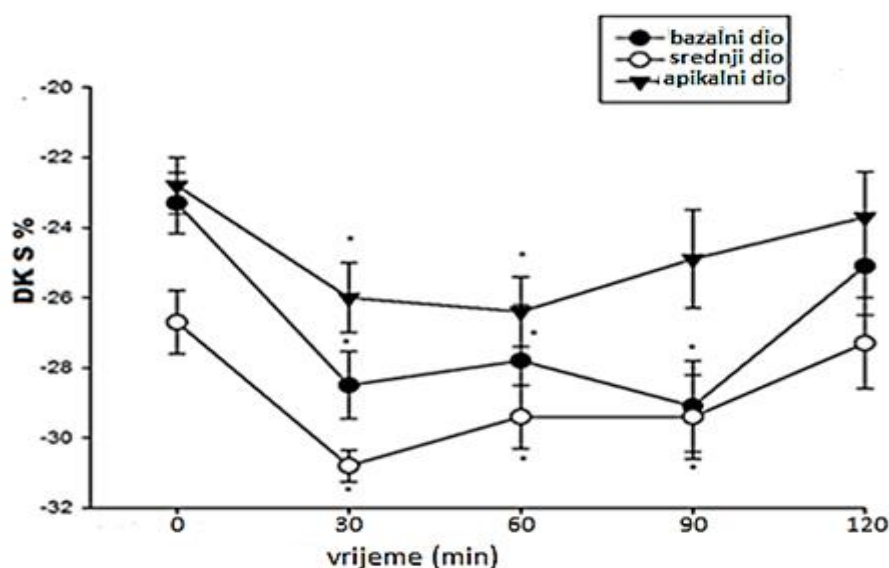


Slika 24. Porast sistoličke funkcije desne klijetke nakon ronjenja, ehokardiografski pokazatelji (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija). \*Zvjezdica označuje značajne promjene u usporedbi s bazalnim mjerenjima. Maksimalan porast vrijednosti zabilježen je u 30. minuti nakon izrona: RV S' ( $p = 0,004$ ), RV FAC ( $p = 0,002$ ) i TAPSE ( $p = 0,002$ ); Wilcoxonov test.

Također je dokazan porast ejekcijske frakcije DK-a izračunate Simpsonovom metodom ( $p = 0,001$ ). Prosječna EF DK-a je bila  $53,75 \pm 5,49$  % prije ronjenja i  $60 \pm 5,51$  % u 30. minuti ronjenja što se pokazalo statistički značajnim ( $p = 0,003$ ), uz značajan porast i u 60. minuti ( $57,33 \pm 7,31$  % prema početnim vrijednostima  $53,75 \pm 5,49$  %) ( $p = 0,020$ ; Wilcoxonov test).

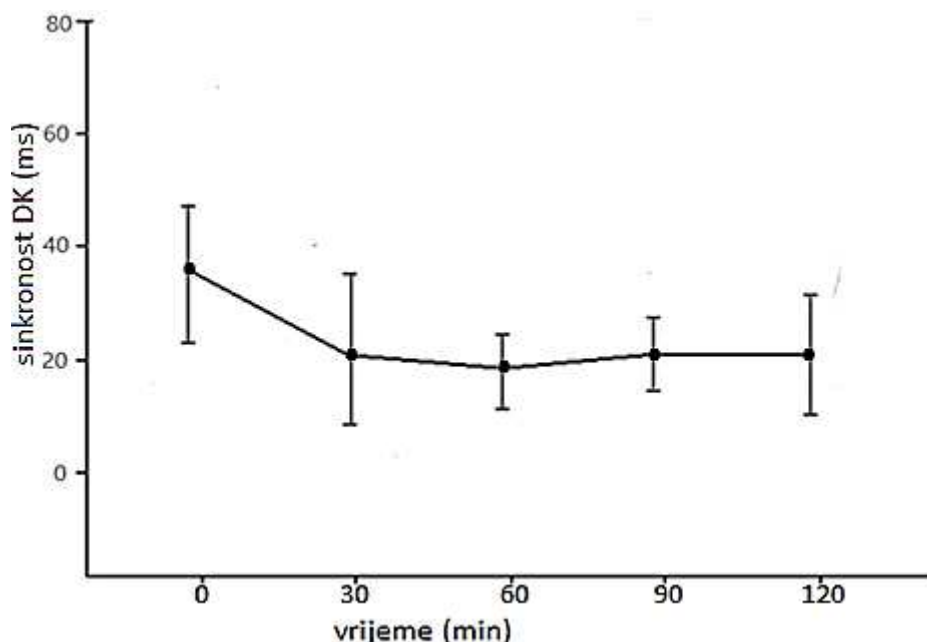
Analiza funkcije DK-a metodom 2D STE longitudinalne deformacije pokazala je značajan porast sistoličke funkcije nakon ronjenja, što je u skladu s porastom vrijednosti standardnih pokazatelja. Porastao je sveukupni GLS DK-a sa  $-24,26 \pm 5,51$  % na  $28,44 \pm 3,70$  % ( $p = 0,003$ ; Wilcoxonov test ).

U bazalnom lateralnom segmentu porastao je DK S ( $p = 0,0001$ ; Friedmanov test). Promjene su značajne u 30. minuti ( $-23,33 \pm 2,99$  % prema  $-28,52 \pm 3,31$  %) ( $p = 0,002$ ; Wilcoxonov test), u 60. minuti ( $-23,33 \pm 2,99$  %, prema  $-27,75 \pm 5,72$  %) ( $p = 0,003$ ; Wilcoxonov test) i u 90. minuti ( $23,33 \pm 2,99$  %, prema  $29,11 \pm 4,28$  %) ( $p = 0,004$ ; Wilcoxonov test). U medijalnom lateralnom segmentu porastao je DK S ( $p = 0,005$ ; Friedmanov test). Promjene su značajne u 30. minuti ( $-26,69 \pm 3,29$  % prema  $-30,80 \pm 1,54$  %) ( $p = 0,003$ ; Wilcoxonov test), dok je u 60. minuti i 90. minuti granična značajnost ( $p = 0,05$ ; Wilcoxonov test) (slika 46). U apikalnom lateralnom segmentu porastao je DK S ( $p = 0,004$ ; Friedmanov test). Promjene su značajne u 30. minuti ( $-26,00 \pm 3,69$  %, prema  $22,77 \pm 2,77$  %) ( $p = 0,01$ ; Wilcoxonov test) i 60. minuti ( $26,44 \pm 3,77$  %, prema  $22,77 \pm 2,77$  %) ( $p = 0,003$ ; Wilcoxonov test) (slika 25).



Slika 25. Dinamika *strain*a desne klijetke. Porast longitudinalne deformacije "strain" za tri segmenta lateralne stijenke (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija). \*Zvezdica označuje značajne promjene u usporedbi s bazalnim mjerenjima.

Procijenjena je i sinkronost DK metodom „speckle tracking“, mjerenjem razlika u vremenu postizanja maksimalnog DK S za bazalni, srednji i apikalni segment DK. Nije bilo značajnog porasta sinkronosti DK neposredno nakon ronjenja ( $21,36 \pm 15,55$  ms, prema početnih  $34,00 \pm 16,97$  ms) ( $p = 0,260$ ; Friedman test) (slika 26).



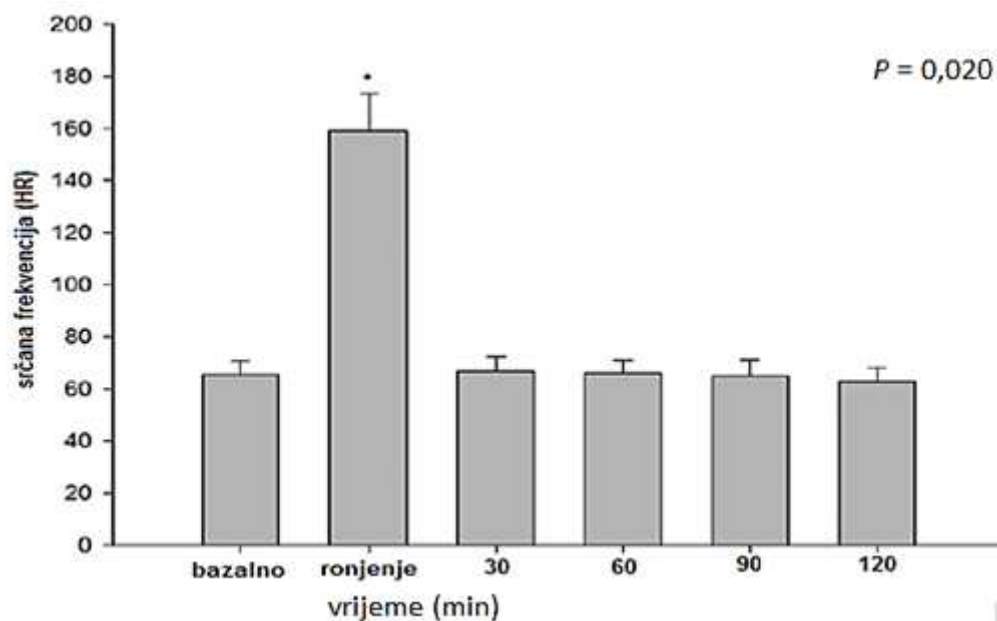
Slika 26. Sinkronost desne klijetke (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija).

Dijastolička funkcija DK procijenjena krivuljom transmitalnog utoka nije pokazala značajne promjene omjera E i A vala ( $1,46 \pm 0,05$  prije ronjenja prema  $1,56 \pm 0,10$  u 30. minuti i  $1,61 \pm 0,11$  u 60. minuti) ( $p = 0,166$ ; Friedman test).

#### 4.7. Dinamika srčane frekvencije

Praćenjem srčane frekvencije dokazan je značajan rast frekvencije srca tijekom samog ronjenja temeljem zapisa analiziranih iz ronilačkog sata ( $p < 0,001$ ; Friedmanov test ).

Značajan je samo porast frekvencije u vrijeme ronjenja u usporedbi sa bazalnom ( $65 \pm 6,79$  mmHg, prema  $160 \pm 10,21$  mmHg) ( $p = 0,020$ ; Wilcoxon test) dok je 30 minuta od izrona frekvencija  $67 \pm 6,1$  mmHg, nakon 60 minuta  $66 \pm 5,5$  mmHg, nakon 90 min  $64 \pm 6,5$  mmHg i nakon 120 minuta  $61 \pm 7,1$  mmHg (slika 27).

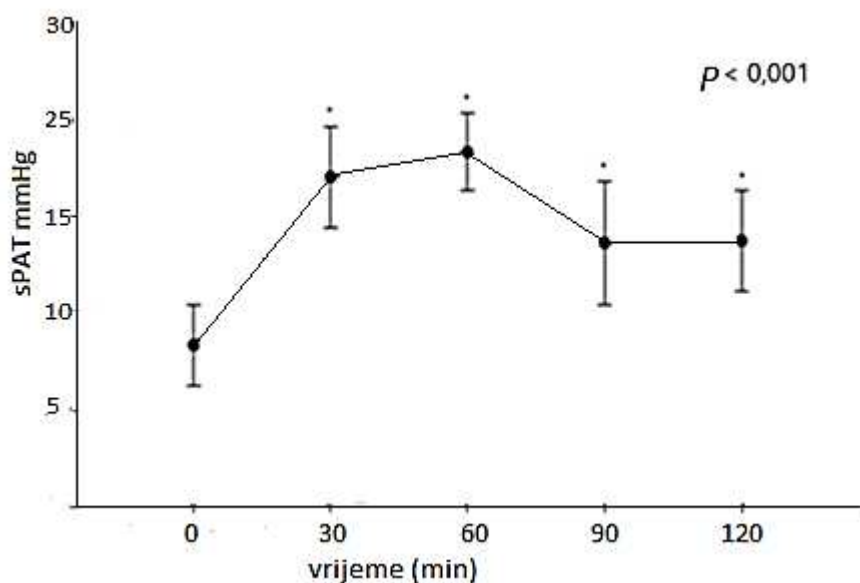


Slika 27. Promjene srčane frekvencije (HR) prije zarona, za vrijeme ronjenja, 30, 60, 90 i 120 minuta nakon ronjenja (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija). \*Zvezdica označuje porast frekvencije u vrijeme ronjenja ( $p = 0,020$ ; Wilcoxonov test).

#### 4.8. Dinamika srednjeg plućnog arterijskog tlaka i srčanog minutnog volumena

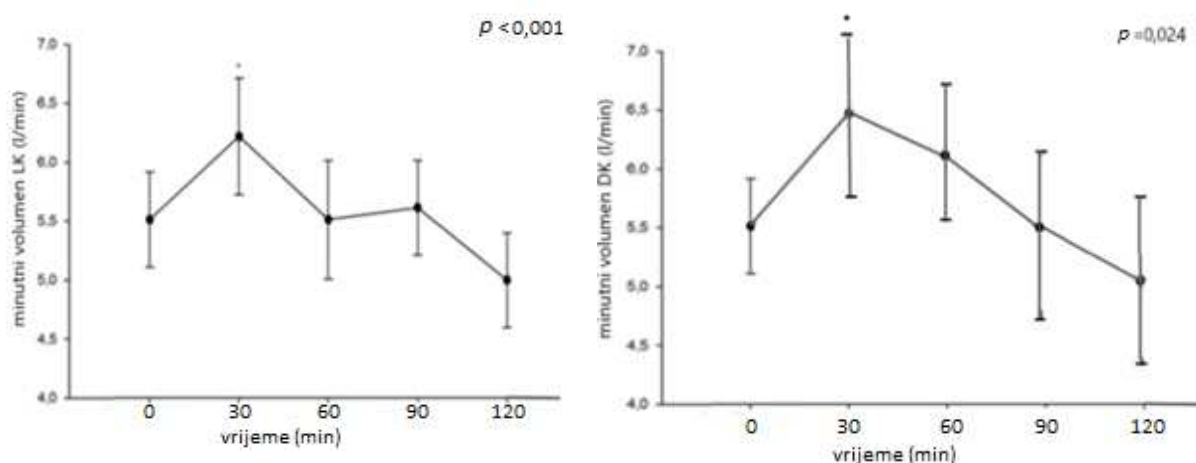
Nakon ronjenja zabilježeno je značajno skraćenje vremena akceleracije utoka na plućnom zalisku (PV AT) sa  $144,25 \pm 19,04$  na  $126,58 \pm 19,69$  u 30. minuti ( $p = 0,004$ ; Wilcoxonov test) i sa  $144,25 \pm 19,04$  ms na  $123,65 \pm 15,91$ ms u 60. minuti ( $p = 0,002$ ; Wilcoxonov test).

Sukladno tome značajno raste srednji tlak plućne arterije (sPAT) nakon ronjenja ( $p = 0,001$ ; Friedmanov test). Najviše razlike u odnosu na početne vrijednosti su u 60. minuti, ( $23,25 \pm 5,81$  mmHg prema  $13,33 \pm 2,54$  mmHg,) ( $p = 0,002$ ; Wilcoxonov test), dok su u 30. minuti ( $22,41 \pm 4,98$  mmHg, prema  $13,33 \pm 2,54$  mmHg) ( $p = 0,002$ ; Wilcoxonov test) i u 90. minuti ( $18,41 \pm 6,84$  prema  $13,33 \pm 2,54$  mmHg) ( $p = 0,009$ ; Wilcoxonov test) i u 120. minuti  $18,08 \pm 5,28$ , prema  $13,33 \pm 2,54$  mmHg) ( $p = 0,010$ ; Wilcoxonov test). Vrijednosti sPAT-a se ne vraćaju nakon 120 minuta praćenja na početne vrijednosti (**slika 28**).



Slika 28. Dinamika srednjeg tlaka plućne arterije nakon ronjenja (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija). \*Zvezdica označuje značajne promjene u usporedbi s bazalnim mjerenjima. Značajan rast tlaka u 30. ( $p = 0,002$ ); 60. ( $p = 0,002$ ); 90. ( $p = 0,009$ ) i 120. minuti ( $p = 0,010$ ) u odnosu na bazalne vrijednosti; Wilcoxonov test.

Nakon ronjenja značajno poraste minutni volumen LK-a (SMV) ( $p = 0,0001$ ; Friedmanov test). Promjene su statistički značajne u 30. minuti ( $5,46 \pm 1,54$  l/min, prema  $6,17 \pm 1,69$  l/min) ( $p = 0,006$ ; Wilcoxonov test). Prisutan je i značajan rast minutnog volumena DK-a nakon ronjenja ( $p = 0,024$ ; Friedmanov test). Promjene su statistički značajne u 30. minuti ( $5,5 \pm 1,43$  l/min, prema  $6,38 \pm 1,87$  l/min) ( $p = 0,025$ ; Wilcoxonov test) (**slika 29**).

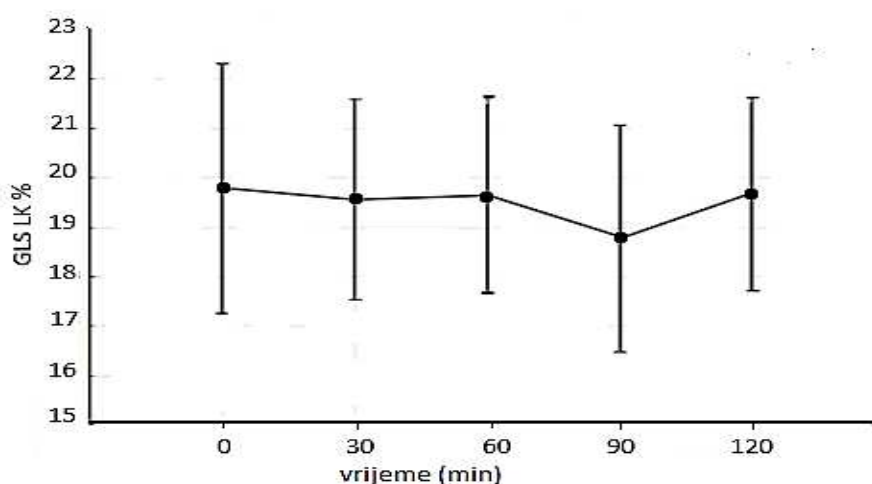


Slika 29. Dinamika minutnog volumena lijeve i desne klijetke (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija). \*Zvezdica označuje značajne promjene u usporedbi s bazalnim mjerenjima. Prisutan je porast volumena lijeve klijetke ( $p = 0,006$ ) i desne klijetke ( $p = 0,025$ ) u 30. minuti nakon ronjenja; Wilcoxonov test.

Nije bilo statistički značajnih razlika u minutnom volumenu LK i DK ( $5,5 \pm 1,73$  ml/min, prema  $6,26 \pm 1,81$  ml/min) ( $p = 0,070$ ; Friedmanov test).

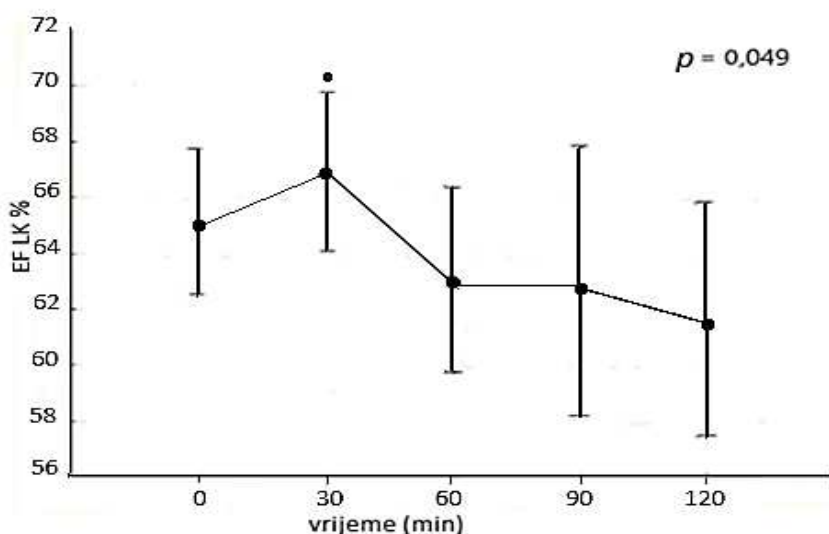
#### 4.9. Dinamika longitudinalne deformacije i ejekcijske frakcije lijeve klijetke

Analizirali smo longitudinalnu deformaciju 2D STE metodom – GLS lijeve klijetke i pokazali da nema značajnih promjena nakon ronjenja ( $-19,7 \pm 3,59$  %, prema  $-20,5 \pm 2,8$  % u 30. minuti) ( $p = 0,81$ ; Friedmanov test) (slika 30).



Slika 30. Longitudinalna deformacija lijeve klijetke (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija).

Za razliku od GLS, ejekcijska frakcija LK je ipak pokazala značajan porast nakon ronjenja ( $65,2 \pm 1,5$  % prema  $66,9 \pm 1,34$  u 30. minuti) ( $p = 0,049$ ; Wilcoxonov test) (slika 31).



Slika 31. Dinamika ejekcijske frakcije lijeve klijetke (aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija). \*Zvezdica označuje značajne promjene u usporedbi s bazalnim mjerenjima. Porast ejekcijske frakcije u 30. minuti nakon ronjenja ( $p = 0,049$ ; Wilcoxonov test).

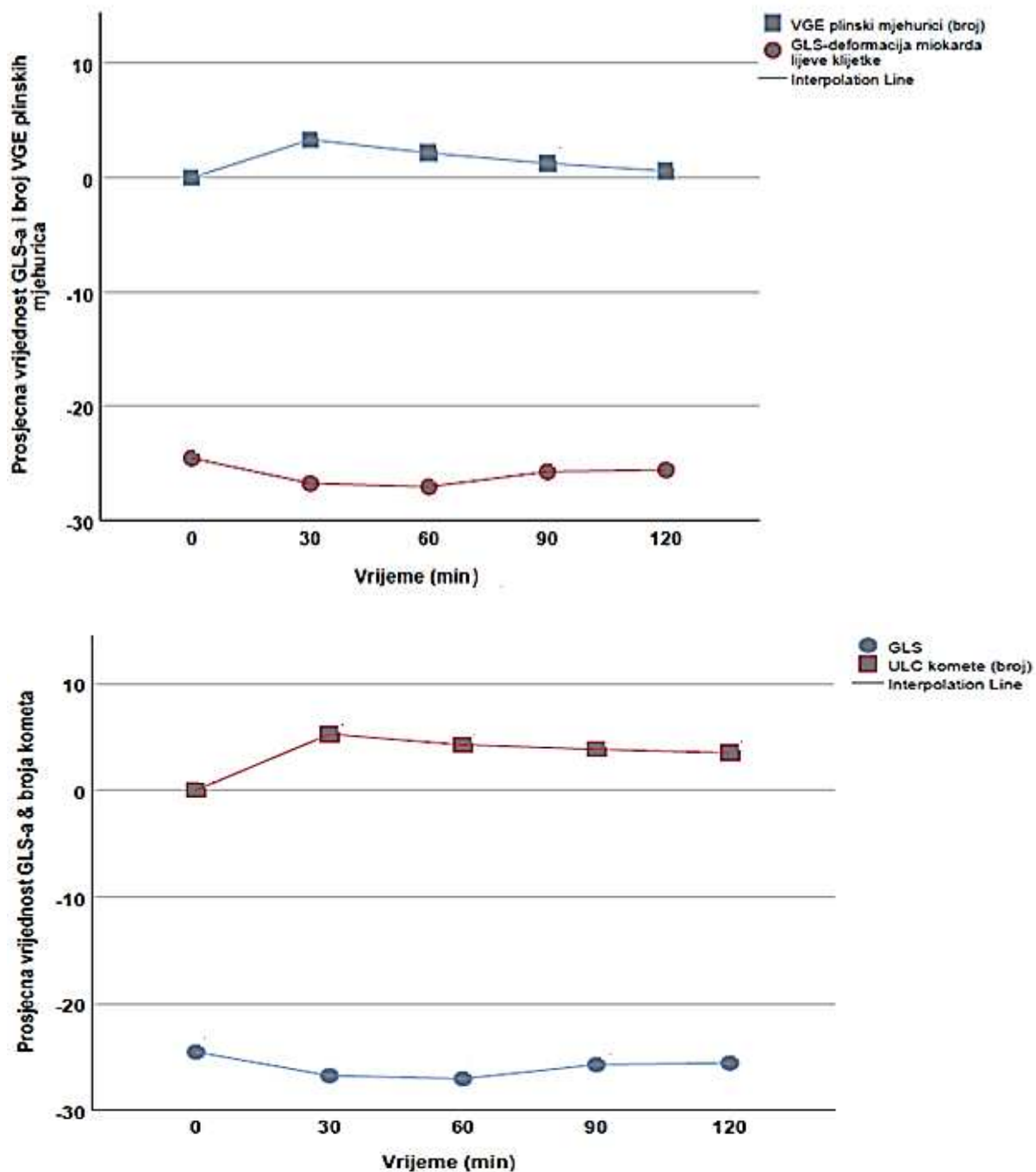
Dijastolička funkcija lijeve klijetke nije praćena zbog ograničenog vremena ispitivanja ronilaca jer su se paralelno obavljala ultrazvučna pretraga pluća na UK i ehokardiografsko snimanje, a fokus našeg istraživanja je bio na desnoj klijetki.

#### 4.10. Korelacijska testiranja

Testirali smo povezanosti razine SP-a nakon zarona i broja UK. Samo za zreli tip SP-B koji je jedini pokazao porast nakon ronjenja potvrdila se korelacija umjerenog stupnja s pojavom UK uz Spearmanov koeficijent korelacije  $r = 0,68$  i  $p = 0,020$ . Za SP-A nije pokazana korelacija  $r = 0,08$ . Za SP-D također nije pokazana korelacija i Spearmanov koeficijent korelacije  $r = 0,14$ . Za SP-B nezreli tip pokazana je granična korelacija Spearmanov koeficijent korelacije  $r = 0,26$ , ali bez značajnosti  $p = 0,340$ . Testirali smo povezanost SP-a nakon zarona i razine VPM-a. Zabilježene su sasvim blage korelacije razine SP-A i SP-B sa stupnjem VPM. Spearmanov koeficijent korelacije za SP-A je  $r = 0,38$ ,  $p = 0,045$ , a za SP-B  $r = 0,36$ ,  $p = 0,036$ . Nije pokazana korelacija razine nezrelog SP-B i SP-D sa stupnjem VPM ( $r = 0,05$  i  $r = 0,22$ ).

Linearnom korelacijom se ne potvrdi veza između vrijednosti GLS-a i VPM-a izračunata *point by point* za svako pojedinačno vrijeme mjerenja osim blage korelacije u 30. min (bazalno  $r = 0,000$  u 30. min.  $r = 0,337$ , u 60. min.  $r = 0,005$  u 90. min.  $r = 0,014$  i u 120. min.  $r = 0,018$ ). Isto tako korelacijska analiza je pokazala da nema značajne povezanosti između GLS-a i UK-a. Spearmanov koeficijent korelacije za vrijednosti GLS-a i UK-a u 30. minuti je  $r = 0,031$ , u 60. minuti  $r = 0,114$ , u 90. minuti  $r = 0,152$  i u 120. minuti  $r = 0,06$  (**slika 32**).

Rezultati multiple regresijske analize nisu potvrdili značajnost UK-a u predikciji GLS-a jer je vrijednost  $p = 0,086$ . Također nisu potvrdili ni statistički značajnost vrijednosti VPM-a u predikciji GLS-a ( $p = 0,140$ ) s tim da u 30. min, vrijednost GLS-a ima značajnu korelaciju s VPM-om  $r = -0,581$ , ( $p = 0,048$ ; multipla regresija). Kako vrijednosti GLS-a postaju pozitivnije (što zapravo znači manje) pada i broj UK-a i VPM-a. Dakle, krivulje GLS-a, UK-a i VPM-a se prate, odnosno porast broja UK-a i VPM-a prati i porast GLS-a (negativna vrijednost) (**slika 32**).



Slika 32. Krivulje uzdužne deformacije pokazuju izvjestan trend praćenja s krivuljama ultrazvučnih kometa i venskih plinskih mjehurića.

## 5. RASPRAVA

### 5.1. Nakupljanje tekućine u intersticiju i alveolama te učinkovitost respiracije

Našom studijom dokazali smo da nakon ronjenja na dubini od 18 m u trajanju 47 minuta raste količina intersticijske i intraalveolarne tekućine u plućima, što je dokazano pojavnošću UK-a na torakalnom ultrazvuku pluća. Prethodne studije na ronionicima pokazale su da nakon ronjenja nastaje nakupljanje tekućine u plućima i opisano je nekoliko slučajeva edema pluća kod ronilaca i ronilaca na dah (8,81-84).

Porast UK-a na torakalnom ultrazvuku pluća, koji reflektira porast ekstravaskularne tekućine u plućima, potvrđen u našoj studiji, prethodno je dokazan u razdoblju neposredno nakon ronjenja od niza autora (8,27,85,86), no naši rezultati pokazuju dinamiku promjena u razdoblju od 120 minuta. Prema nekim rezultatima kod ponavljanih ronjenja pokazalo se da je broj UK mjeren u bazalnim uvjetima prije ronjenja viši kod ronilaca koji su ronili prije 2-3 dana (8).

Nekoliko je mogućih uzroka nakupljanja tekućine u plućima nakon ronjenja uključujući i povišeni hidrostatski tlak na cijelo tijelo procesom imerzije (87). Kao posljedica imerzije pulmonalne žile postaju prepunjene i distendirane (18). Uz centralizaciju volumena krvi u pluća, mogući uzroci nakupljanja tekućine u intersticiju su povećana propusnost kapilara koju uzrokuje mikroembolizacija s VPM-om i oksidativni stres (12), endotelna disfunkcija (10) i inflamatorna reakcija (13,14). Interakcijom VPM-a i mikročestica, tj. membranskih vezikula nastalih oštećenjem samih endotelnih stanica, aktiviraju se njihovi proinflamatorni potencijali koji uzrokuju daljnje ozljede endotela krvnih žila (88). Nakupljanje ekstravaskularne tekućine (11,39) rezultira smanjenjem difuzijskog kapaciteta pluća i arterijskom hipoksemijom (15).

Naši podaci stoga su sukladni rezultatima prethodnih istraživanja potvrđujući pojačano nakupljanje transudata u intersticiju pluća nakon ronjenja, no ima studija koje nisu pokazale porast UK-a nakon ronjenja što su opravdali kraćim ronjenjem (20 min), slabom tjelesnom aktivnosti tijekom boravka u dubini i moguće udisanjem komprimiranog zraka, a ne plinske mješavine (38).

Po prvi put rezultati studije pokazuju da povratni proces vraćanja na stanje kakvo je bilo prije ronjenja ima progresivan, ali spor tijek koji traje dulje od dva sata. Prekinuli smo

praćenje UK-a nakon razdoblja od dva sata da bi smo ispitali utjecaj nakupljanja tekućine u plućima na učinkovitost disanja u opterećenju i postizanje maksimalnog opterećenja. Iako su ispitanici postigli jednako maksimalno opterećenje prije i nakon ronjenja, evidentiran je porast odnosa  $VE/VCO_2$ , nakon ronjenja što je pokazatelj slabije učinkovitosti disanja, što se može povezati sa sporim oporavkom pluća od nakupljene tekućine (89).

Stupanj kometa registriran u naših ronilaca po kategorizaciji bi pripadao blažem stupnju nakupljanja tekućine u intersticiju pluća. Komete su registrirane kod svih ronilaca, a maksimalan broj kometa koji smo registrirali bio je 12. Temeljem nekih istraživanja broj kometa ispod 5 se smatra normalnim nalazom, 5-15 je blagi stupanj nakupljanja tekućine u intersticiju, 15-30 umjereni stupanj i  $> 30$  teški stupanj (36).

Dobiveni rezultati se odnose samo na protokol ronjenja definiran u studiji. Poznato je da na promjene fiziološkog odgovora kardiopulmonalnog sustava utječu različite dubine ronjenja, različiti oblici dekompresije, korištenje različitih plinskih mješavina u SCUBA aparatima s različitim postotkom plinova (zrak, Nitrox, Trimix, Helios, Heliar), a osobito temperatura mora (niske temperature pojačavaju vazokonstrikciju i centralizaciju krvotoka, porast tlaka i UV-a te pojačavaju aktivnost parasimpatičkog živčanog sustava) (2). Primjenom protokola s većim dubinama ronjenja primijećena je veća tendencija stvaranja UK-a što je dokazano na maloj skupini ronilaca koja je ponavljala ronjenja u 24 sata (8).

Nepoznato je kako bi ponavljana ronjenja utjecala na nakupljanje ekstravaskularne tekućine, učinkovitosti respiracije i SP-a. Neke studije su pokazale da se ponavljanim svakodnevnim ronjenjem broj VPM-a reducira i smanjuje rizik dekompresije (90). U tom slučaju očekivali bismo da i ponavljana svakodnevna ronjenja smanjuju nakupljanje tekućine u plućima, smanjuju porast respiratorne učinkovitosti i SP-a. Ponavljana ronjenja u jednom danu vjerojatno bi imala suprotne učinke, s obzirom da se prema smjernicama za ronjenje ne preporučuje više od dva ronjenja dnevno i to u razmaku najmanje 4 sata.

Našim istraživanjem smo dokazali pad učinkovitosti respiracije nakon ronjenja, što je potvrđeno blagim, ali značajnim (7 %) porastom vrijednosti  $VE/CO_2$  izmjerenim funkcionalnim kardiopulmonalnim testiranjem. Veći nagib krivulje odnosa  $VE/VCO_2$  u spiroergometrijskom testu je pokazatelj manje učinkovitosti disanja (33). Bitno je da psihički uzrokovane promjene obrazaca disanja, poput hiperventilacije kod pravilno izvedenog testa, ne utječu na nagib krivulje omjera  $VE/VCO_2$ . Prethodnim studijama na zdravim ispitanicima, dobrovoljcima,

dokazano je da davanje infuzije fiziološke otopine uzrokuje porast nagiba  $VE/VCO_2$  i pad učinkovitosti disanja (91,92). Promjene, odnosno pad učinkovitosti disanja, koje nastaju nakon ronjenja nalikuju upravo promjenama koje nastaju nakon infuzije fiziološke otopine. Što se tiče drugog pokazatelja respiratorne funkcije – maksimalne potrošnja kisika nismo ustanovili značajne promjene nakon ronjenja. Prema ranijim spoznajama u nekim studijama je dokazan pad  $VO_{2max}$  nakon infuzije fiziološke otopine, dok je u drugima dokazano očuvano vršno opterećenje i  $VO_{2max}$  (91, 92). Pri tom moramo naglasiti da nismo pratili unos tekućine kod naših ronilaca. Mora se naglasiti da su naši ispitanici bili mladi, zdravi i dobro trenirani, što je potvrđeno izvođenjem ergometrijskog testa prije ronjenja (tablica 3).

## **5.2. Alveolarna membrana i surfaktantni proteini**

Po prvi put našom studijom istražujemo razine SP-a kod ronilaca. Po prvi put smo dokazali značajan porast zrele forme SP-B (13 %) koji je biljeg oštećenja alveokapilarne membrane, kratko nakon ronjenja, dok su vrijednosti SP-A, SP-D i nezrele forme SP-B ostale nepromijenjene. Surfactantni proteini su mali (~5 %), ali važan dio surfaktanta (22,91). Nekoliko je tipova SP-a, a svaki ima fiziološki značaj. SP-A i SP-D imaju glavnu ulogu u regulaciji imuniteta i inflamatornom odgovoru (23). SP-C stabilizira surfaktantni film, dok SP-B služi u obnovi samog surfaktanta i njegov je nedostatak inkompatibilan sa životom (28). Vrijednosti SP-a dokazane u plazmi ili u aspiratu alveola biljeg su integriteta i funkcije alveokapilarne membrane (21,24). Za vrijeme akutnog stresa pluća koji se događa na visinama (21), u plućnom edemu (94) ili kod mehaničke ventilacije pluća (95) pojavljuje se značajan porast SP-a. Dokazan je rast SP-a kod kroničnih plućnih bolesti poput sarkoidoze (96) i kod zatajenja srca (95,97).

Dakle, među svim oblicima SP-a koje smo provjeravali prije i nakon ronjenja, došlo je do porasta jedino zrelog SP-B, dok su SP-A, SP-D i nezreli SP-B ostali nepromijenjeni, što pokazuje da je integritet alveokapilarne membrane ostao očuvan unatoč povećanom nakupljanju ekstravaskularne intrapulmonalne tekućine. Iako je moguća, hipoteza o nastanku mehaničkog oštećenja alveokapilarne membrane kod ronjenja ne čini nam se vjerojatnom, ponajprije zbog činjenice da je ronjenjem uzrokovano rastezanje alveolarnih stanica minorno. Osim toga, malo je vjerojatno kako bi mehaničko oštećenje uzrokovalo selektivan porast zrelog SP-B, bez promjena ostalih SP-a. Očekivali bi smo u tom slučaju porast i SP-A i SP-D proteina koji su kao i zreli SP-B na površini alveolarne stanice, za razliku od nezrelog SP-B koji je dublje

u stanici (21). Naglašavamo da nismo objavili podatke za SP-C iz razloga jer nismo uspjeli dokazati njegovu prisutnost u serumu niti prije niti poslije ronjenja.

Isto tako dokazana je pozitivna korelacija zrele forme SP-B i broja UK-a kao pokazatelja nakupljanja intersticijske tekućine, za razliku od ostalih formi SP-a koje nisu pokazale ni rast ni korelaciju s UK. Logično je da ostale forme SP-a koje nisu pokazale promjene tijekom ronjenja nemaju ni vezu s UK. Prethodne studije potvrdile su pozitivnu korelaciju UK-a i sistoličkog PAT-a (42). Porast zrele forme SP-B upućuje da je ronjenje ili posljedično nakupljanje ekstravaskularne tekućine u plućima aktivirajući signal za alveolarne stanice da produciraju više SP-B, vrste surfaktantnog proteina koji je odgovoran za mehaničku funkciju surfaktanta. Izolirani porast SP-B može se tumačiti kao zaštitni mehanizam u očuvanju funkcije pluća. S druge strane SP-B se prepoznaje kao biljeg oštećenja alveolarnih stanica nastalog uslijed rastezanja. Slično ronjenju rastezanje alveola koje nastaje kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji može uzrokovati oštećenje alveokapilarne membrane i progresivni rast samo zrele forme SP-B koja raste s trajanjem ventilacije (29,30). S obzirom da možemo smatrati porast SP-B biljegom oštećenja alveolarne membrane jasno je da smo dokazali njegovu pozitivnu korelaciju s UK kao biljegom nakupljanja tekućine u intersticij, nastalog upravo zbog oštećenja alveokapilarne membrane.

Zaključno, dobiveni rezultati su mali doprinos u oblikovanju znanja i spoznaja fiziologije nakupljanja ekstravaskularne tekućine u intersticiju pluća. Potvrdili smo da je ronjenje povezano s nakupljanjem ekstravaskularne tekućine u intersticij pluća i smanjenjem učinkovitosti disanja. Također dokazali smo da alveolarne stanice reagiraju povećanim stvaranjem SP-B, najvjerojatnije radi očuvanja funkcije alveokapilarne membrane. Dokazali smo da nakupljanje intersticijske tekućine traje dulje od dva sata nakon ronjenja te pretpostavljamo da i razine SP-a ostaju povišene u sličnom razdoblju posebno znajući da je vrijeme polurazgradnje SP od 6,5 do 28 sati (32). Nismo pratili hemodinamiku ovih proteina iz tehničkih razloga.

Do sada je nepoznato, ali i dalje ostaje nejasno, jesu li promjene surfaktantnih proteina tek biljeg opisanih promjena, tj. transudacije u intersticij ili su one aktivan doprinosni čimbenik u opisanom procesu. Prirođen deficit SP-a izaziva teške bolesti pluća od kojih neke inkompatibilne sa životom, a rekombinantni surfaktantni proteini SP-B i/ili SP-C koriste se u liječenju respiratornog distres sindroma novorođenčadi (33), ali i u liječenju akutnog respiratornog distres sindroma odraslih koji se javlja u sepsi, upali pluća, nakon trauma i

operativnih zahvata (20). Rezultati naše studije koji potvrđuju oštećenje alveokapilarne membrane postavljaju pitanje eventualnog liječenja imerzionog plućnog edema kod ronilaca na isti način.

Da bi se kompletirao cijeli mozaik zbivanja u homeostazi tekućine u plućima, bit će potrebno još dodatnih informacija i istraživanja. Također je potrebno provesti daljnja ispitivanja kojima bi se utvrdilo vrijeme potrebno za povrat u "*quo antem*" kardiorespiratornu funkcionalnu sposobnost nakon ronjenja, moguće uspoređujući različite protokole ronjenja.

### **5.3. Plućni arterijski tlak**

U ovoj studiji PAP je procijenjen pulsnom doppler ehokardiografijom (50). Zaroni na komprimirani zrak uzrokovali su povećanje srednjeg PAP-a za 9,9 mmHg (70 %). Taj porast je očekivan i sukladan prethodnim studijama. Slična studija na petnaest SCUBA ronilaca nakon protokola kraćeg ronjenja (30 prema 47 minuta) i plićeg ronjenja od našeg (6-8 m, prema 18 m) pokazala je porast sPAP-a od 106 %. Ovaj viši postotak naspram naših 70 % bi se mogao obrazložiti činjenicom da se mjerenje sPAP-a u u našoj studiji iz tehničkih razloga obavljalo nakon pola sata od izrona, a u navedenoj studiji neposredno pri izronu (42).

Nekoliko je mogućih mehanizama koji dovode do porasta PAT-a. Mikroembolizacija VPM-a može direktno uzrokovati porast plućne vaskularne rezistencije (17,18,98) uz indirektni utjecaj VPM-a na endotelno oštećenje i posljedični porast vazokonstriktornog angiotenzin-konvertirajućeg enzima u plazmin (18). Nadalje, hiperoksija i oksidativni stres zbog povećane koncentracije O<sub>2</sub> u udisanoj plinskoj mješavini uzrokuju vazokonstrikciju (12). Alveolarna hipoksija je povezana s plućnom vazokonstrikcijom zbog povećanog ulaza kalcija preko receptorskih i skladišnih kalcijevih kanala smještenih u endotelnim šupljinicama (98). Štoviše, starenjem plućna cirkulacija ima manju popustljivost, stoga su učinci ronjenja na plućnu vaskularnu rezistenciju pojačani (99). Neovisno koji mehanizam utječe na porast PAT-a vrlo je važno da ronionci imaju dobru funkcionalnu rezervu DK-a, kako bi izbjegli potencijalno kobnu disfunkciju miokarda. Naši rezultati dobiveni na zdravim mladim ronioncima dokazali su da imaju odličnu srčanu rezervu praćenu porastom longitudinalne deformacije DK-a, što ih svrstava u grupu niskog rizika za disfunkciju miokarda. Nedavno objavljeni radovi navode da imerzijski plućni edem, nastao za vrijeme ronjenja, može imati fatalan ishod osobito kod starijih ronilaca i kod onih koji nisu znali za postojeću bolest srca (41). Istraživanje Emmanule i suradnika otkriva da je reverzibilna disfunkcija miokarda koja prati imerzijski plućni edem u

starijih ronilaca (pretežno u životnoj dobi višoj od 50 godina) česta pojava, te da 28 % ronilaca iz te populacije ima disfunkciju miokarda (41). Uzimanje sildenafila prije ronjenja može prevenirati imerzijski plućni edem smanjujući PAT i plućnu vaskularnu rezistenciju (100).

#### **5.4. Sistolička funkcija desne klijetke i minutni volumen**

Naša hipoteza da će nakon ronjenja nastati značajne promjene funkcije DK-a se potvrdila. U našoj studiji nakon ronjenja nastupa znatan porast (17 %) longitudinalne deformacije -2D "strain" slobodne lateralne stijenke DK-a. Očekivano kod naših ronilaca uz porast PAT-a potvrđena je i pojava VPM u desnom srcu nakon ronjenja sukladno prethodim studijama (16,17). Otkrivena je korelacija VPM u 30. minuti nakon ronjenja s GLS-om DK. Porast sistoličke funkcije DK-a i pojačana longitudinalna deformacija vjerojatno su kompenzatorni odgovor na embolizaciju VPM i porast PAT-a (98,101).

Ovakav odgovor DK-a je pretpostavljamo fiziološki i rezultira u očuvanju minutnog volumena lijeve klijetke. U procjeni sistoličke funkcije DK-a u kliničkim i eksperimentalnim uvjetima korišteni su različiti standardni ehokardiografski pokazatelji kao što su RV FAC, TAPSE i RV S' (102,103). Svi ovi pokazatelji su i u našoj studiji potvrdili porast sistoličke funkcije DK-a. Bilježi se porast sistoličke funkcije od 11,6 % uz TAPSE metodu, 19,2 % uz FAC i 12,7 % uz RVS'. Kad bi izračunali prosjek iz ove tri metode onda bi porast sistoličke funkcije bio 15 % što je upravo najbliže promjeni sistoličke funkcije od 17 % koja se dobila GLS metodom. Najviše promjene GLS bile su u bazalnom segmentu 26 %, dok su u srednjem segmentu iznosile 15 % i apikalnom 16 %.

Standardne volumetrijske tehnike i praćenje pokreta stijenki koje se koriste u analizi sistoličke funkcije LK-a se pak ne mogu primijeniti u analizi DK-a zbog njegove kompleksne geometrije, tanke stijenke i različitih obrazaca kontrakcije. Stoga se u novije vrijeme sve više koristi nova metoda (engl. *speckle tracking echocardiography*, STE) koja je ušla i u ehokardiografske smjernice. Neovisna je o kutu mjerenja i bilježi oku nevidljive kontrakcije vlakana miokarda kao odgovor na opterećenje uz mogućnost procjene i segmentalne sistoličke kontrakcije (104). Ova STE metoda se koristila u mnogim studijama za procjenu sistoličke funkcije LK (66), ali su tek nedavno objavljene nove studije u procjeni sistoličke funkcije DK-a (76,105). Hardegree i suradnici su pokazali da longitudinalna deformacija slobodne stijenke DK-a dobro korelira s ehokardiografski i invazivno-kateterski procijenjenom kontraktilnom funkcijom DK-a (105).

Korištenje STE kojom se mogu otkriti subkliničke promjene funkcije srca prije ronjenja može biti od velikog kliničkog značaja u cilju izbjegavanja negativnih kardioloških događanja. Iako se našom studijom nije dokazala prednost ove metode nad klasičnim metodama procjene sistoličke funkcije, a što nije bio cilj naše studije, metoda bi ipak zbog svoje osjetljivosti bila korisna u stratifikaciji rizika i ranoj intervenciji kod potencijalnih ronilaca. Dosadašnji ehokardiografski pokazatelji u procjeni sistoličke funkcije DK-a kao što su TAPSE, RV S', IPM i FAC, ne mogu detektirati ove početne promjene u funkciji srčanog miokarda i LK i DK što ističe važnost procjene sistoličke funkcije upravo STE metodom (58).

Unatoč povišenom PAT-u nakon ronjenja naši ispitanici su održali minutni volumen srca jer su bili zdravi i s dobrom kardiorespiratornom funkcionalnom sposobnosti. U 30. minuti nakon ronjenja porastao je SMV za 13 % što se čini paradoksalnim s obzirom na povišeno naknadno opterećenje DK-a. Regrutiranje velikih intrapulmonalnih arteriovenoznih anastomoza (IPAVA) nakon ronjenja koje je nedavno opisivao Maden sa suradnicima može ublažiti negativni učinak povišenog naknadnog opterećenja DK-a i tako održati sistemsku perfuziju (19). S obzirom na to da hipoksija potiče otvaranje IPAVA (106), hipoksija nastala nakon ronjenja (15) može inducirati njihovo otvaranje i šantiranje krvi prema sistemskoj cirkulaciji.

Dokazao se i značajan porast frekvencije srca za vrijeme ronjenja što smo očekivali s obzirom na fizičku aktivnost, ali bez promjena nakon ronjenja.

Zabilježen je porast volumena desnog atrija za 13 %, dok porast volumena DK-a nije pokazao značajne promjene. Naime, iako je bio evidentan porast volumena DK-a ( $72,83 \pm 22,9$  ml, prema  $77,50 \pm 23,21$  ml) pokazalo se da ovaj porast statistički nije bio značajan ( $p = 0,310$ ). Slične rezultate ima studija također provedena u našem laboratoriju gdje se bilježi porast volumena DK-a ( $61,8 \pm 17,2$  ml, prema  $66,8 \pm 17,7$  ml), ali bez dostizanja razine značajnosti  $p = 0,060$  (98). Druge studije su dokazale statistički značajan porast dijametra DK-a (17), površine DK-a (42) ili volumena DK-a nakon ronjenja (107). Primjereno je i očekivati porast volumena DK-a u slučajevima povećanog dotoka krvi u desno srce kakvo postoji kod ronjenja, ali ne obvezno nakon ronjenja zbog pojačane diureze i dehidracije. Desna klijetka ima polumjesečast oblik kojeg formira konveksna slobodna stijenka nasuprot konkavne stijenke interventrikulskog septuma. U komparaciji s LK-om ima znatno niži omjer volumena i površine što uz tanku stijenku DK-a čini ovu klijetku znatno popustljivijom te bi se u tom slučaju porast dotoka krvi osobito odrazio na povećanje volumena DK-a. S druge strane ehokardiografija nije

precizna u procjeni volumena DK-a, a poteškoće procjene volumena DK-a metodom korištenom u studiji su dobro dokumentirane. Metoda 2D koja se bazira na izračunima volumena iz površine poprečnih presjeka i uzdužnog promjera (engl. *area-length metode*) zahtijeva izvjesnu aproksimaciju oblika DK-a poput modificirane piramide ili elipsoidnog modela što nije pouzdano s obzirom na nepravilnost oblika DK-a. Ovom metodom dobiven volumen DK-a je često podcijenjen (51,56). Moguće je stoga da je metoda kojom smo određivali volumen DK-a pokazala svoje nedostatnosti. Ovo bi moglo objasniti rezultate naše studije koja pokazuje porast minutnog volumena bez značajnih promjena volumena DK-a i srčane frekvencije nakon ronjenja. Iako smo dokazali porast sistoličke funkcije DK-a i porast MV-a nismo dokazali razliku MV lijeve i desne klijetke, jer bi veći MV DK od MV LK i razlika MV klijetki prema nekim spoznajama imala ulogu u nastanku edema pluća. (41).

U našoj studiji nismo dokazali da GLS DK korelira s pojavom UK-a, ali pokazalo se da porast GLS-a u 30. minuti korelira s pojavom VPM-a. Vrijednosti VPM-A i GLS-a najviše su neposredno po ronjenju odnosno u 30-oj minuti po izronu te se može pretpostaviti da je porast sistoličke funkcije odnosno GLS-a kompenzatorni odgovor DK-a na porast VPM-a i sPAT-a. Krivulje dinamike UK-a i VPM-a prate krivulju GLS-a. Naša kao i prethodne studije nisu pronašle korelaciju UK-a i VPM-a (37).

## 5.5. Sistolička funkcija lijeve klijetke

Za vrijeme ronjenja povećano predopterećenje srca zbog centralizacije krvotoka i poznatog Frank-Starlingovog zakona uzrokuje porast UV-a i EF-a, no nakon ronjenja te promjene nisu nužne zbog pojave pojačane diureze i dehidracije nakon ronjenja. Naša studija je ipak pokazala porast MV-a i porast sistoličke funkcije LK-a, odnosno porast ejekeijske frakcije. No rezultati promjene sistoličke funkcije nakon ronjenja u drugim studijama nisu konzistentni te neke studije uz porast volumena LK i UV ne navode porast EF-a (38) dok druge čak opisuju pad EF-a (8,98). Ovakvi rezultati ne iznenađuju, znajući da su UV i MV volumeni izbačene krvi, a EF postotak izbačene krvi nije nužno da porast MV prati porast EF. Na primjer bolesnici sa dilatativnom kardiomiopatijom zbog velikog volumena krvi u klijetki mogu imati očuvan UV i MV uz nizak EF.

Rezultati naše studije ne pokazuju promjene GLS-a lijeve klijetke. Očekivati je da bi porast UV-a i EF-a pratio i porast GLS-a, ali naša studija to nije potvrdila. Ipak, treba znati da su EF i GLS različite mjere i dok EF mjeri radijalnu kontrakcija miokarda, dotle GLS mjeri

uzdužnu deformaciju miokarda. Iako u stanjima reducirane sistoličke funkcije lijeve klijetke GLS-a dobro pozitivno korelira sa EF-om (snižene su i EF i GLS) u stanjima srčanog popuštanja s urednom sistoličkom funkcijom ta se korelacija gubi te uredan EF prate niske vrijednosti GLS-a. U stanjima srčanog popuštanja sa urednim EF-om je potvrđena dobra korelacija GLS-a sa dijastoličkom disfunkcijom (108). Upravo te činjenice nas navode da je i kod naših ispitanika možda izostala takva korelacija. Bilo bi svakako interesantno istražiti i dijastoličku funkciju LK-a, no ranija istraživanja su već pokazala dijastoličku disfunkciju LK-a nakon ronjenja (17,38,42). Dijastolička funkcija lijeve klijetke u našoj studiji nije praćena zbog ograničenog vremena ispitivanja ronilaca jer su se paralelno obavljala ultrazvučna pretraga pluća na UK i ehokardiografsko snimanje, a fokus našeg istraživanja je bio na desnoj klijetki. Bilo bi interesantno da smo procijenili funkciju i naprezanje srca mjerenjem moždanog natriuretskog peptida u krvi što bi potvrdilo spoznaju o pojačanom opterećenju srca nakon ronjenja, a što su već potvrdile neke studije na ronjocima (109).

Zaključno, rezultati studije pokazuju da pojedinačni zaron rezultira VPM embolizacijom, pojavom UK-a i porastom PAT-a što je praćeno porastom zrelog SP-B kao mogućim funkcionalnim odgovorom alveokapilarne membrane te značajnim porastom sistoličke funkcije DK-a i GLS DK-a.

## 6. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Studija ima nekoliko nedostataka koje je potrebno naglasiti, a kao prvo ističemo maleni broj ispitanika zbog tehničke zahtijevnosti izvođenja ispitivanja, a što rezultira manjom snagom studije.

Drugo, nismo mjerili difuzijski kapacitet alveokapilarne membrane (DLCO) prije i nakon ronjenja te se nije mogla utvrditi korelacija funkcije alveokapilarne membrane s učinkovitošću respiracije ( $VE/VCO_2$ ) i s promjenama SP-a. Ranije studije na bolesnicima s popuštanjem srca su utvrdile da postoji izvjesna korelacija između DLCO-a i SP-a, isto tako je dokazano smanjenje DLCO-a nakon ronjenja (95).

Treće, nije jasno iz istraživanja događa li se porast SP-B nakon ronjenja tijekom samog procesa ronjenja ili nakon izronjavanja te nam ostaje nepoznato u kojem vremenu se vrijednosti SP-B vraćaju u normalu. Slično tome ne znamo, iako pretpostavljamo, da je porast zrelog SP-B u krvi pratio porast SP-B u alveolarnoj tekućini. Stoga bi uzorkovanje alveolarne tekućine bilo poželjno.

Četvrto, nismo pratili dinamiku SP-a. Znajući da je vrijeme poluraspada SP-a između 6,5-28 sati nismo utvrdili kojom brzinom se vrijednosti surfaktanta povećavaju ili vraćaju na normalne vrijednosti. Isto tako iz našeg istraživanja nismo dobili odgovor, jesu li promjene surfaktantnih proteina tek biljeg opisanih promjena, primjerice, transudacije ili su one aktivan doprinosni čimbenik u opisanom procesu nastajanja i regresije transudata.

Peto, nismo određivali plućne komete prije ronjenja. Prethodna ispitivanja su pokazala postojanje kometa u malom broju ~1 prije ronjenja (85), što je bilo značajno niže od vrijednosti nakon ronjenja.

Šesto, zanemaren je položaj ronioca nakon ronjenja jer je poznato da je u ležećem položaju više VMP-a u srcu i da imaju više utjecaja na hemodinamiku (110).

Na kraju treba navesti i vjerodostojnost ehokardiografskog određivanja tlakova u plućnoj arteriji u odnosu na zlatni standard, tj. mjerenja primjenom kateterizacije „desnog srca“. Ehokardiografsko određivanje vremena akceleracije utoka na plućnoj valvuli – PVAT je jednostavna metoda iz koje se preračunava srednji tlak plućne arterije – sPAT, ali pokazalo se u studijama da je metoda manje precizna u odnosu na kateterizaciju DK. Ehokardiografska

procjena sPAT-a nije dostatna u postavljanju dijagnoze plućne hipertenzije, ali se ipak smatra dovoljno preciznom za procjenu tlaka plućne arterije u populacijskom studijama (111).

## 7. ZAKLJUČCI

1. Nakon SCUBA ronjenja povećava se omjer  $VE/VCO_2$ , što označava pad učinkovitosti ventilacije.
2. Razina zrelog surfaktantnog proteina B (SP-B) raste nakon ronjenja dok ostali SP-i (nezreli SP-B, SP-A i SP-D) ostaju nepromijenjeni. Selektivni porast jednog SP-a moguće predstavlja funkcionalni odgovor alveokapilarne membrane u adaptaciji na ronjenje, bez mehaničkog oštećenja jer bi u tom slučaju očekivali porasta svih SP-a.
3. Venski plinski mjehurići (VPM) su očekivano visoki u prvoj procjeni nakon ronjenja sa značajnom, ali ne i potpunom, progresivnom redukcijom nakon 120 minuta po izronu. Srednji tlak plućne arterije (sPAT) očekivano raste zbog endotelne disfunkcije uzrokovane pojavom VPM i dovodi do porasta naknadnog opterećenja desne klijetke, kako je potvrđeno u ranijim studijama. Poradi endotelne disfunkcije nastupila je pojačana transudacija u intersticij što se otkriva pojavom ultrazvučnih kometa, koje kao i VPM pokazuju progresivnu, ali nepotpunu redukciju nakon 120 minuta po izronu.
4. Nakon ronjenja dolazi do porasta sistoličke funkcije desne klijetke što je utvrđeno porastom sveukupne longitudinalne deformacije (GLS-a) i to u sva tri segmenta slobodne stijenke desne klijetke, kao i porastom ostalih ehokardiografskih pokazatelja sistoličke funkcije desne klijetke (TAPSE, RV FAC, RV S'). Navedeno bi se moglo protumačiti kompenzatornim mehanizmom.

## 8. SAŽETAK

Promjena obrazaca disanja u obliku porasta respiratorne brzine do pretjerane hiperventilacije često se pojavljuje tijekom i nakon SCUBA ronjenja. Povezana je s preopterećenjem pluća intersticijskom i alveolarnom tekućinom. Također je poznata pojavnost cirkulirajućih venskih plinskih mjehurića (VPM) u ronilaca i njihov utjecaj na plućnu funkciju, porast plućnog arterijskog tlaka (PAT-a) i hemodinamiku desne klijetke (DK).

Ova studija je provedena radi procjene učinkovitosti disanja nakon ronjenja i utvrđivanja povezanosti promjena disanja s oštećenjem alveokapilarne membrane. Drugi cilj našeg istraživanja bio je procijeniti moguće učinke zarona na funkciju DK-a pomoću dvodimenzionalne (2D) "Speckle tracking" ehokardiografije kao nove slikovne metode.

Ispitivanje je provedeno na 12 profesionalnih muških ronilaca ( $39,5 \pm 10,5$  godina), a ronjenje se sastojalo od jednog brzog urona u morsku vodu do 18 metara dubine, trajanja 47 minuta i izravnog uspona na površinu.

Analizirana je učinkovitost ventilacije ( $VE/VCO_2$ ) tijekom maksimalnog spiroergometrijskog testa prije i dva sata nakon standardnog protokola ronjenja. Nadalje, u razdoblju 30 minuta od izrona, ispitanici su podvrgnuti uzimanju uzoraka krvi za određivanje proteina surfaktanta (SPs). U razdobljima 30, 60, 90 i 120 minuta od izrona, učinjen je ultrazvuk pluća zbog detektiranja ultrazvučnih kometa (UK). U istim intervalima rađen je i ultrazvuk srca zbog detekcije VPM-a, procjene srednjeg plućnog arterijskog tlaka (sPAT) i procjene sistoličke funkcije srca s fokusom na DK-a.

Ehokardiografski je praćen novi pokazatelj sistoličke funkcije DK-a, odnosno, mjerena je dvodimenzionalna longitudinalna deformacija slobodne stijenke DK (2D GLS) uz uobičajene ehokardiografske pokazatelje sistoličke funkcije DK-a: amplituda sistoličkog pomaka trikuspidalnog prstena (TAPSE), vršna sistolička brzina lateralnog trikuspidalnog prstena ( $RV S'$ ) i promjena frakcije površine (FAC).

Spiroergometrijsko testiranje je pokazalo očuvanu funkcionalnu sposobnost i učinak vježbanja, ali s povećanjem  $VE/VCO_2$ , tj. smanjenjem učinkovitosti disanja nakon ronjenja ( $21,4 \pm 2,9$  prema  $22,9 \pm 3,3$ ,  $p < 0,05$ ).

Zreli SP-B se povećao za 13 % dok su ostali SP-i bili nepromijenjeni.

Ultrazvučne plućne komete (UK) i VPM bili su značajno prisutni u prvoj evaluaciji nakon ronjenja sa značajnom, progresivnom, ali ne i potpunom, redukcijom nakon 120 min. po izronu.

Srednji plućni arterijski tlak (sPAT) povećao se nakon ronjenja sa 13,3 mmHg na maksimalno 23,5 mmHg ( $p = 0,002$ ), što ukazuje na porast opterećenja DK-a nakon ronjenja.

Utvrđen je porast sistoličke funkcije lateralne stijenke zida DK-a, tj. 2D GLS s početnih -24,26 % na -28,44 % ( $p = 0,003$ ) i to u sva tri segmenta uz porast 26 % (bazalno), 15,4 % (medijalno) i 16,3 % (apikalno), a što su potvrdili i standardni pokazatelji sistoličke funkcije DK: TAPSE (11,6 %), RV FAC (19,2 %), RV S' (12,7 %).

Ispitivanjem smo pokazali da se nakon jednog zarona nakupila intersticijska i alveolarna tekućina u plućima sa smanjenom učinkovitosti ventilacije. Selektivan porast samo zrelog oblika SP-B moguće predstavlja funkcionalno oštećenje alveokapilarne membrane. Naši rezultati su pokazali da uz značajni porast VPM-a u srcu i UK-a u plućima raste PAT i opterećenje DK-a, na koje srce odgovara porastom sistoličke funkcije i longitudinalne deformacije DK-a kao mogućim kompenzatornim mehanizmom.

Ključne riječi:

ronjenje, učinkovitost ventilacije, surfaktantni proteini, desna klijetka, 2D speckle tracking

## 9. SUMMARY

Changing breathing patterns in the form of increased respiratory rate to excessive hyperventilation often occurs during and after SCUBA diving and is associated with overloading the lung with interstitial and alveolar fluid. Also known is the occurrence of circulating venous gas embolism (VGE) in diver and their effect on pulmonary function, pulmonary arterial pressure (PAP) and hemodynamics of the right ventricle (RV).

This study was conducted to assess the effectiveness of breathing after diving and to establish the association of respiratory changes with damage to the alveolocapillary membrane. Another aim of our study was to evaluate the potential effects of dive on RV function using two-dimensional (2D) "Speckle tracking" echocardiography as new image method.

The survey was carried out on 12 professional male divers ( $39,5 \pm 10,5$  years), and diving consisted of one fast dive in sea water up to 18 meters deep, 47 minutes duration and direct rises to the surface.

Ventilation efficiency (VE/VCO<sub>2</sub>) was analyzed during the maximum spiroergometric test two and a half hours after the standard diving protocol. Furthermore, within 30 minutes of the ascend, subjects were subjected to blood samples for surfactant protein (SPs) determination. In the 30, 60, 90 and 120 minutes after ascend, ultrasonography was performed for the detection of ultrasound lung comets (ULC). At the same intervals, cardiac ultrasound was performed for VGE detection, mean pulmonary arterial pressure (m PAP) measurement and heart systolic estimation with RV focus.

Echocardiographic measurements were performed of a new indicator of the systolic function of the RV, two-dimensional longitudinal deformation of the free wall RV (2D GLS) with the usual echocardiographic indicators of the systolic function of the RV: systolic shift of tricuspid ring (TAPSE), peak systolic velocity of the lateral tricuspid ring (RV S') and fractional area change (FAC).

Spiroergometric testing has shown conserved functional ability and exercise effect but with increased VE/VCO<sub>2</sub> and decreased breathing efficiency after diving ( $21.4 \pm 2.9$  vs.  $22.9 \pm 3.3$ ,  $p < 0.05$ ).

The mature SP-B increased 13 % while the other SPs were unchanged.

The ultrasound long comets (ULC) and VGE were significantly present in the first evaluation after diving with a significant, progressive but not complete reduction after 120 min.

The mean pulmonary arterial pressure (mPAP) increased after diving from 13.3 mmHg to a maximum of 23.5 mmHg ( $p = 0.002$ ), indicating an increase in RV load after diving.

The increase of the systolic function of the RV lateral wall, 2D GLS from the initial -24.26 % to -28.44 % ( $p = 0.003$ ), was established in all three segments with an increase of 26 % (basal), 15.4 % (medial) and 16.3 % (apical), as confirmed by standard echocardiographic indicators: TAPSE (11.6 %), RV FAC (19.2 %), RV S' (12.7 %).

In conclusion, we showed that after one dive there was an accumulation of interstitial and alveolar fluid in the lungs with reduced ventilation efficiency. Selective growth of only one form of SP-B indicates possible functional damage of the alveo-capillary membrane. Our results showed that with significant increases in VGE in the heart and the UK in the lungs increase PAP and the load of RV, with increased systolic function and longitudinal deformation of RV as possible compensatory mechanism.

Keywords:

diving, ventilation efficiency, surfactant proteins, right ventricle, 2D speckle tracking

## LITERATURA

1. Edmonds C, Thomas RL. Medical aspects of diving. *Med J Aust* 1972;2:1199-201.
2. Anonimno. United States Navy Diving Manual. Revision 6. Washington DC: Naval Sea Systems Command; 2016.
3. Elliott DH, Kindwall EP. Manifestations of the decompression disorders. U: Bennett PB, Elliott DH, ur. *The physiology and medicine of diving*. 3. izd. London: Bailliere & Tindall; 1982;str.461-72.
4. Howle LE ,Weber PW, Hada EA, Vann RD, Denoble PJ. The probability and severity of decompression sickness. *PLoS One* 2017;12(3).
5. Bakovic D, Glavas D, Palada I, Breskovic T, Fabijanic D, Obad A i sur. High-grade bubbles in left and right heart in an asymptomatic diver at rest after surfacing. *Aviat Space Environ Med* 2008;79:626-8.
6. Lozo M, Lojpur M, Madden D, Lozo P, Banic I, Dujic Z. The effects of nitroglycerin, norepinephrine and aminophylline on intrapulmonary arteriovenous anastomoses in healthy humans at rest. *Respir Physiol Neurobiol* 2014;199:19-23.
7. Bove AA. Decompression sickness. U: Porter RS, ur. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 20. izd. Merck; 2018;str.2465-8.
8. Marinovic J, Ljubkovic M, Obad A, Breskovic T, Salamunic I, Denoble PJ i sur. Assessment of extravascular lung water and cardiac function in trimix SCUBA diving. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:1054-61.
9. Tetzlaff K, Thomas PS. Short-and long-term effects of diving on pulmonary function. *Eur Respir Rev* 2017;26: 160097.
10. Brubakk AO, Duplancic D, Valic Z, Palada I, Obad A, Bakovic D i sur. A single air dive reduces arterial endothelial function in man. *J Physiol* 2005;566:901-6.
11. Marinovic J, Ljubkovic M, Breskovic T, Gunjaca G, Obad A, Modun D i sur. Effects of successive air and nitrox dives on human vascular function. *Eur J Appl Physiol* 2012;112:2131-7.

12. Modun D, Krnic M, Vukovic J, Kokic V, Kukoc-Modun L, Tsikas D i sur. Plasma nitrite concentration decreases after hyperoxia-induced oxidative stress in healthy humans. *Clin Physiol Funct Imaging* 2012;32:404-8.
13. Thom SR, Milovanova TN, Bogush M, Bhopale VM, Yang M, Bushmann K i sur. Microparticle production, neutrophil activation, and intravascular bubbles following open-water SCUBA diving. *J Appl Physiol* 2012;112:1268-78.
14. Thom SR, Milovanova TN, Bogush M, Yang M, Bhopale VM, Pollock NW i sur. Bubbles, microparticles, and neutrophil activation: changes with exercise level and breathing gas during open-water SCUBA diving. *J Appl Physiol* 2013;114:1396-405.
15. Dujčić Z, Eterović D, Denoble P, Krstajić G, Tocilj J, Gosović S i sur. Effect of a single air dive on pulmonary diffusing capacity in professional divers. *J Appl Physiol* 1993;74:55-61.
16. Obad A, Marinovic J, Ljubkovic M, Breskovic T, Modun D, Boban M i sur. Successive deep dives impair endothelial function and enhance oxidative stress in man. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010;30:432-8.
17. Marabotti C, Scalzini A, Chiesa F. Increase of pulmonary arterial pressure in subjects with venous gas emboli after uncomplicated recreational scuba diving. *Respir Med* 2013;107:596-600.
18. Kumar M, Thompson PD. A literature review of immersion pulmonary oedema. *Phys Sportsmed* 2018;7:1-4.
19. Madden D, Lozo M, Dujic Z, Ljubkovic M. Exercise after scuba diving increases the incidence of arterial gas embolism. *J Appl Physiol* 2013;115:716-22.
20. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija-udžbenik*, 13. dopunjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017;str.109-282.
21. De Pasquale CG, Arnolda LF, Doyle IR, Aylward PE, Russell AE, Bersten AD. Plasma surfactant protein-B: a novel biomarker in chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:1091-6.

22. Banfi C, Agostoni P. Surfactant protein B: From biochemistry to its potential role as diagnostic and prognostic marker in heart failure. *Int J Cardiol* 2016;221:456-62.
23. Wright JR. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol* 2005;5:58-68.
24. Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, Gibbs JS, Greve I, Mairbäuri H i sur. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: inflammation is not an etiologic factor. *JAMA* 2002;287:2228-35.
25. Hill J, Heslop C, Man SF, Frohlich J, Connett JE, Anthonisen NR i sur. Circulating surfactant protein-D and the risk of cardiovascular morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2011;32:1918-25.
26. Xie F, Wang X, Ding Z, Fan P, Fan L, Chen Z i sur. Serum surfactant protein D is associated with the prognosis in patients with chronic kidney disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013;14:461-5.
27. Kobayashi H, Kanoh S, Motoyoshi K. Serum surfactant protein-A, but not surfactant protein-D or KL-6, can predict preclinical lung damage induced by smoking. *Biomarkers* 2008;13:385-92.
28. Noguee LM, Garnier G, Dietz HC, Singer L, Murphy AM, deMello DE i sur. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J Clin Invest* 1994;93:1860-3.
29. Agostoni P, Banfi C, Brioschi M, Magri D, Sciomer S, Berna G i sur. Surfactant protein B and RAGE increases in the plasma during cardiopulmonary bypass: a pilot study. *Eur Respir J* 2011;37:841-7.
30. Agostoni P, Banfi C, Magri D, Vignati C, Doria E, Salvioni E i sur. Kinetics of plasma SPB and RAGE during mechanical ventilation in patients undergoing major vascular surgery. *Respir Physiol Neurobiol* 2011;178:256-60.
31. Puthusseri B, Marudamuthu A, Tiwari N, Fu J, Idell S, Shetty S. Regulation of p53-mediated changes in the uPA-fibrinolytic system and in lung injury by loss of surfactant

- protein C expression in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017;312:783-96.
32. Ikegami M, Jobe AH. Surfactant protein metabolism in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1998;1408:218-25.
  33. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF i sur. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:191-225.
  34. Forman DE, Myers J, Lavie CJ, Guazzi M, Celli B, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing: relevant but underused. *Postgrad Med* 2010;122:68-86.
  35. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, Systrom D, Arena R. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value? *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1618-36.
  36. Picano E, Frassi F, Agricola E, Gligorova S, Gargani L i Mottola G. Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:356-63.
  37. Dujic Z, Marinovic J, Obad A, Ivancev V, Breskovic T, Jovovic P i sur. A no-decompression air dive and ultrasound lung comets. *Aviat Space Environ Med* 2011;82:40-43.
  38. Marabotti C, Scalzini A, Menicucci D, Passera M, Bedini R, L'Abbate A. Cardiovascular changes during SCUBA diving: an underwater Doppler echocardiographic study. *Acta Physiol (Oxf)* 2013;209:62-8.
  39. Edmonds C, Lippmann J, Lockley S, Wolfers D. Scuba divers' pulmonary oedema: Recurrences and fatalities. *Diving Hyperb Med* 2012;42:40-4.
  40. Neuman TS, Spragg RG, Wagner PD, Moser KM. Cardiopulmonary consequences of decompression stress. *Respir Physiol* 1980;41:143-53.
  41. Gempp E, Louge P, Henckes A, Demaistre S, Heno P, Blatteau JE. Reversible myocardial dysfunction and clinical outcome in scuba divers with immersion pulmonary edema. *Am J Cardiol* 2013;111:1655-9.

42. Castagna O, Gempp E, Poyet R, Schmid B, Desruelle AV, Crunel V i sur. Cardiovascular Mechanisms of Extravascular Lung Water Accumulation in Divers. *Am J Cardiol* 2017;119:929-32.
43. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part I: Anatomy, Physiology, Aging, and Functional Assessment of the Right Ventricle. *Circulation* 2008;117:1436-48.
44. Jurcut R, Giusca S, La Gerche A, Vasile S, Ginhina C, Voigt JU. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010?. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:81-96.
45. Apostolakis S, Konstantinides S. The Right Ventricle in Health and Disease: Insights into Physiology, Pathophysiology and Diagnostic Management. *Cardiology* 2012;121:263–73.
46. Guarracino F, Cariello C, Danella A, Doroni L, Lapolla F, Vullo C i sur. Right ventricular failure: physiology and assessment. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:307-12.
47. Hines R. Right Ventricular Function and Failure: a review. *Yale J Biol Med* 1991;64:295-307.
48. MacIver DH, Clark AL. The vital role of the right ventricle in the pathogenesis of acute pulmonary edema. *Am J Cardiol* 2015;115:992-1000.
49. Santamore WP, Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998;40:289-308.
50. Feneley MP, Gavaghan TP, Baron DW, Branson JA, Roy PR, Morgan JJ. Contribution of left ventricular contraction to the generation of right ventricular systolic pressure in the human heart. *Circulation* 1985;71:473-80.
51. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K i sur. 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 Echocardiogr* 2010;23:685-713.

52. Gottdiener JS, Gay JA, Maron BJ, Fletcher RD. Increased right ventricular wall thickness in left ventricular pressure overload: echocardiographic determination of hypertrophic response of the "nonstressed" ventricle. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:550-5.
53. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:633-9.
54. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* 2008;133:358-62.
55. Giusca S, Jurcut R, Ginghina C, Voigt JU. The right ventricle: anatomy, physiology and functional assessment. *Acta Cardiol* 2010;65:67-77.
56. 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.
57. Kossaiy A. Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle, from the Conventional Approach to Speckle Tracking and Three-Dimensional Imaging, and Insights into the "Right Way" to Explore the Forgotten Chamber. *Clin Med Insights Cardiol* 2015;9:65-75.
58. Tamborini G, Pepi M, Galli CA, Maltagliati A, Celeste F, Muratori M i sur. Feasibility and accuracy of a routine echocardiographic assessment of right ventricular function. *Int J Cardiol* 2007;115:86-9.
59. Nass N, McConnell MV, Goldhaber SZ, Chyu S, Solomon SD. Recovery of regional right ventricular function after thrombolysis for pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1999;83:804-6.
60. Anavekar NS, Skali H, Bourgoun M, Ghali JK, Kober L, Maggioni AP i sur. 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.

61. Lindqvist P, Waldenström A, Henein M, Mörner S, Kazzam E. Regional and global right ventricular function in healthy individuals aged 20-90 years: a pulsed Doppler tissue imaging study: Umea General Population Heart Study. *Echocardiography* 2005;22:305-14.
62. Nikitin NP, Witte KK, Thackray SD, de Silva 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.
63. Gripari P, Muratori M, Fusini L, Tamborini G, Ali SG, Brusoni D i sur. Right Ventricular Dimensions and Function: Why do we Need a More Accurate and Quantitative Imaging? *J Cardiovasc Echogr* 2015;25:19-25.
64. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:234-43.
65. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J, Bijmens B. Strain and strain rate imaging: A new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:788-802.
66. Marwick TH. Measurement of Strain and Strain Rate by Echocardiography: Ready for Prime Time? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1313-27.
67. Bansal M, Kasliwal RR. How do I do it? Speckle-tracking echocardiography. *Indian Heart J* 2013;65:117-23.
68. Opdahl A, Helle-Valle T, Skulstad H, Smiseth OA. Strain, strain rate, torsion, and twist: echocardiographic evaluation. *Curr Cardiol Rep* 2015;17:568.
69. Meris A, Faletra F, Conca C, Klersy C, Regoli F, Klimusina J i sur. Timing and magnitude of regional right ventricular function: A speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:823-31.

70. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF i sur. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:1299-309.
71. Kjaergaard J, Schaadt BK, Lund JO, Hassager C. Quantification of right ventricular function in acute pulmonary embolism: relation to extent of pulmonary perfusion defects. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19:1264-71.
72. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003;107:2446-52.
73. Shukla M, Park JH, Thomas JD, Delgado V, Bax JJ, Kane GC i sur. Prognostic Value of Right Ventricular Strain Using Speckle Tracking Echocardiography in Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2018;34:1069-78.
74. Badano LP, Kolas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T i sur. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:591-600.
75. Jamal F, Bergerot C, Argaud L, Loufouat J, Ovize M. Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2842-7.
76. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L i sur. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233-70.
77. Kyoung IC. Right Ventricular Longitudinal Strain: A Target Indicator in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Korean Circ J* 2015; 45:362–63.
78. Gargiulo P, Banfi C, Ghilardi S, Magri D, Giovannardi M, Bonomi A i sur. Surfactant-derived proteins as markers of alveolar membrane damage in heart failure. *PLoS One* 2014 16;9: e115030.

79. Gargani L, Volpicelli G. How I do it: lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound* 2014;12:25.
80. Eftedal O, Brubakk AO. Agreement between trained and untrained observers in grading intravascular bubble signals in ultrasonic images. *Undersea Hyperb Med* 2001;28:131-6.
81. Boussuges A, Pinet C, Thomas P, Bergmann E, Sainty JM, Vervloet D. Haemoptysis after breath-hold diving. *Eur Respir J* 1999;13:697-9.
82. Fitz-Clarke JR. Adverse events in competitive breath-hold diving. *Undersea Hyperb Med* 2006;33:55-62.
83. Kalemoglu M, Keskin O. Hemoptysis and breath-holding diving. *Mil Med* 2006;171:606-7.
84. Wilmshurst PT, Nuri M, Crowther A, Webb-Peploe MM. Cold-induced pulmonary oedema in scuba divers and swimmers and subsequent development of hypertension. *Lancet* 1989;1(8629):62-5.
85. Frassi F, Gargani L, Gligorova S, Ciampi Q, Mottola G, Picano E. Clinical and echocardiographic determinants of ultrasound lung comets. *Eur J Echocardiogr* 2007;8:474-9.
86. Lambrechts K, Germonpre P, Charbel B, Cialoni D, Musimu P, Sponsiello N i sur. Ultrasound lung "comets" increase after breath-hold diving. *Eur J Appl Physiol* 2011;111:707-13.
87. Ferretti G, Costa M. Diversity in and adaptation to breath-hold diving in humans. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003;136:205-13.
88. Thom SR, Yang M, Bhopale VM, Huang S, Milovanova TN. Microparticles initiate decompression-induced neutrophil activation and subsequent vascular injuries. *J Appl Physiol* 2011;110:340-51.
89. Agostoni P, Cattadori G, Bianchi M, Wasserman K. Exercise-induced pulmonary edema in heart failure. *Circulation* 2003;108:2666-71.
90. Zanchi J, Ljubkovic M, Denoble PJ, Dujic Z, Ranapurwala S, Pollock NW. Influence of repeated daily diving on decompression stress. *Int J Sports Med* 2014;35:465-8.

91. Paolillo S, Pellegrino R, Salvioni E, Contini M, Iorio A, Bovis F i sur. Role of alveolar beta2-adrenergic receptors on lung fluid clearance and exercise ventilation in healthy humans. *PLoS One* 2013;8: e61877.
92. Robertson HT, Pellegrino R, Pini D, Oreglia J, DeVita S, Brusasco V i sur. Exercise response after rapid intravenous infusion of saline in healthy humans. *J Appl Physiol* 2004;97:697-703.
93. Perez-Gil J, Weaver TE. Pulmonary surfactant pathophysiology: current models and open questions. *Physiology (Bethesda)* 2010;25:132-41.
94. De Pasquale CG, Arnolda LF, Doyle IR, Grant RL, Aylward PE, Bersten AD. Prolonged alveolocapillary barrier damage after acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 2003;31:1060-7.
95. Magri D, Brioschi M, Banfi C, Schmid JP, Palermo P, Contini M i sur. Circulating plasma surfactant protein type B as biological marker of alveolar-capillary barrier damage in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:175-80.
96. Magri D, Mariotta S, Banfi C, Ricotta A, Onofri A, Ricci A i sur. Opposite behavior of plasma levels surfactant protein type B and receptor for advanced glycation end products in pulmonary sarcoidosis. *Respir Med* 2013;107:1617-24.
97. Magri D, Banfi C, Maruotti A, Farina S, Vignati C, Salvioni E i sur. Plasma immature form of surfactant protein type B correlates with prognosis in patients with chronic heart failure. A pilot single-center prospective study. *Int J Cardiol* 2015;201:394-9.
98. Obad A, Palada I, Valic Z, Ivancev V, Baković D, Wisløff U i sur. The effects of acute oral antioxidants on diving-induced alterations in human cardiovascular function. *J Physiol* 2007;578:859-70.
99. Reeves JT, Linehan JH, Stenmark KR. Distensibility of the normal human lung circulation during exercise. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L419-25.
100. Martina SD, Freiburger JJ, Peacher DF, Natoli MJ, Schinazi EA, Kernagis DN i sur. Sildenafil: Possible prophylaxis against swimming-induced pulmonary edema. *Med Sci Sports Exerc* 2017;49:1755-7.

101. Nossum V, Hjelde A, Brubakk AO. Small amounts of venous gas embolism cause delayed impairment of endothelial function and increase polymorphonuclear neutrophil infiltration. *Eur J Appl Physiol* 2002;86:209-14.
102. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ i sur. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-47.
103. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984;107:526-31.
104. Badano LP, Ginchina C, Easaw J, Muraru D, Grillo MT, Lancellotti P i sur. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: Haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:27-37.
105. Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Kushwaha SS i sur. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2013;111:143-8.
106. Lovering AT, Stickland MK, Amann M, Murphy JC, O'Brien MJ, Hokanson JS i sur. Hyperoxia prevents exercise-induced intrapulmonary arteriovenous shunt in healthy humans. *J Physiol* 2008;586:4559-65.
107. Dujic Z, Obad A, Palada I, Valic Z i Brubakk AO. A single open sea air dive increases pulmonary artery pressure and reduces right ventricular function in professional divers. *Eur J Appl Physiol* 2006;97:478-85.
108. Hasselberg NE, Haugaa KH, Sarvari SI, Gullestad L, Andreassen AK, Smiseth OA i sur. Left ventricular global longitudinal strain is associated with exercise capacity in failing hearts with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:217-24.
109. Passino C, Franzino E, Giannoni A, Prontera C, Goetze JP, Emdin M i sur. B-type natriuretic peptide secretion following scuba diving. *Biomark Med* 2011;5:205-9.

110. Dujic Z, Bakovic D, Marinovic-Terzic I, Eterovic D. Acute effects of a single open sea air dive and postdive posture on cardiac output and pulmonary gas exchange in recreational divers. *Br J Sports Med* 2005;39:2.
111. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, D'Andrea A, Vanderpool R, Correra A i sur. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheteristaion for the assesment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;168:4058-62.

# ŽIVOTOPIS

## OSOBNİ PODACI

**Ime i prezime:** Zora Sušilović Grabovac

**Adresa:** Mravince

**Telefon:** +385 21 219 563, +385 95 521 3801

**Elektronička pošta:** zoragrabovac@gmail.com

**Državljanstvo:** Hrvatsko

**Datum rođenja:** 17. svibnja 1964.

## RADNO ISKUSTVO

- 1990. – 1990. ambulanta "Građevinar" DZ Split (doktorica medicine)
- 1992. – 1998. zapovjednica sanitetske desetine IVGBR MORH
- 1998. – 2002. specijalizacija iz interne medicine; KB Split, KBC Sestre milosrdnice
- 2003. – 2005. voditeljica hemodijalize i rad u općoj internističkoj ambulanti DZ Trogir (temeljem ugovora MORH-a i DZ Split)
- 2005. – 2007. Institut pomorske medicine Split MORH
- 2007. – 2011. KBC Split, Klinika za unutarnje bolesti -internistica na kardiologiji (temeljem ugovora MORH-a i KBC Split)
- 2012. – 2014. KBC Split, Zavod za kardiologiju, subspecijalizantica kardiologije
- 2014. – dalje KBC Split, Klinika za kardiologiju, subspecijalistica kardiologinja

## ŠKOLOVANJE

- 1983. – 1989. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- 1998. – 2002. specijalizacija interne medicine
- 2014. – 2016. uža specijalizacija iz kardiologije; KBC Split,

## USAVRŠAVANJE

- 2002. – 2004. poslijediplomski znanstveni studij „Klinička medicina“; MF Split
- 2005. poslijediplomski tečaj „UZ u kliničkoj praksi – ehokardiografija“; MF Split
- 2000. i 2010. poslijediplomski tečaj " Ultrazvuk abdomena" MF Zagreb, MF Split
- 2014. obranjen magistarski rad:" Dinamika srednjeg volumena trombocita u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom"

- 2014/2015. poslijediplomski znanstveni studij "Klinička medicina utemeljena na dokazima", MF Split

#### **MATERNJI JEZIK**

- hrvatski jezik

#### **STRANI JEZIK**

- engleski jezik
- njemački jezik
- talijanski jezik

#### **OSTALE AKTIVNOSTI**

- član Hrvatskog kardiološkog društva i Europskog kardiološkog društva