



**Središnja medicinska knjižnica**

**Čorić, Vedran (2006) *Usporedba NT-proBNP-a i bodovnog sustava EuroSCORE u predikciji mortaliteta nakon kardiokirurške revaskularizacije miokarda*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/240>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Vedran Ćorić**

**USPOREDBA NT – PRO BNP-A I BODOVNOG  
SUSTAVA EURO-SCORE U PREDIKCIJI  
MORTALITETA  
NAKON KARDIOKIRURŠKE  
REVASKULARIZACIJE MIOKARDA**

**DOKTORSKA DISERTACIJA  
Zagreb, 2006**

## POPIS KRATICA

AUC - krivulja ispod površine

BNP – moždani natriuretski peptid

EuroSCORE - *Europski* sustav za procjenu rizika kardiokirurških zahvata

LVEF – istisna frakcija lijevog ventrikula

NT-proBNP – N-terminalni dio proBNP peptida

pg/mL – pikogrami po mililitru

ROC – receiver operating characteristic

# SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
1.1 Bodovni sustavi za predikciju mortaliteta kod kardiokirurških zahvata..	6
1.2 EuroSCORE .....	10
1.3 Moždani natriuretski peptid .....	17
2. Cilj istraživanja.....	24
3. Ispitanici i postupci.....	26
3.1. Ispitanici.....	26
3.2. Koronarna kirurgija.....	26
3.2.1.Povijest .....	26
3.2.2. Koronarna bolest (CAD).....	27
3.2.3. Operativna tehnika.....	28
3.2.4. Zatvaranje prsnog koša.....	32
3.2.5. Revaskularizacija na kucajućem srcu (off-pump, OPCAB) .....	33
3.3. Opći oblik studije .....	34
3.4. Smrtnost ispitanika .....	35
3.5. Euro-SCORE .....	35
3.6. Moždani natriuretski peptid (BNP) .....	35
3.7. Analiza podataka .....	36
4. Rezultati.....	40

4.1. Raspodjela ispitanika po spolu.....	40
4.2. Životna dob ispitanika .....	40
4.3. Broj umrlih ispitanika.....	43
4.4. Preoperativne vrijednosti serumski određenog NT-proBNP-a.....	43
4.5. Aditivni EuroSCORE .....	46
4.6. Logistički EuroSCORE .....	49
4.7. Korelacija i Cronbach's Alpha.....	52
4.8. Međuodnos varijabli korištenih za određivanje EuroSCORE s NT-proBNP.....	55
4.9. ROC analiza.....	56
4.10. Umjetne neuronske mreže .....	61
4.11. Algoritamska analiza relativnog rizika umiranja .....	63
4.12. Međuodnos mehaničke cirkulacijske potpore i preoperativne vrijednosti NT-proBNP-a.....	68
5. Rasprava.....	71
6. Zaključci .....	80
7. Literatura .....	84
8. Sažetak .....	104
9. Summary .....	107
10. Životopis.....	110
Dodatak A.....	111
Dodatak B.....	112

# 1. Uvod

## ***1.1 Bodovni sustavi za predikciju mortaliteta kod kardiokirurških zahvata***

Svi kirurški zahvati, pa tako i kardiokirurški zahvati, praćeni su određenim postotkom mortaliteta operiranih osoba. Općenito, stopa mortaliteta kod kardiokirurških zahvata kreće se u rasponu 2–46% [1]. Postotak smrtnosti kod postavljanja srćanih premosnica varira ovisno o državi i medicinskom centru [2], a kreće se u rasponu od 2,0-4,6% [3]. Prema podacima iz Ujedinjenog Kraljevstva, smrtnost kod bolesnika s izvršenim ugrađenjem srćanih premosnica iznosi oko 3% [4].

U zadnja dva desetljeća razvijen je veći broj bodovnih sustava koji procjenjuju i kvantificiraju čimbenike rizika, to jest predviđaju mortalit kod kardiokirurških zahvata [1,5-6].

Jedan od prvih takvih sustava bio je *Montreal Heart Model*, zasnovan na podacima o 500 bolesnika iz jedne institucije [1,7]. Nakon njega uslijedio je tzv. *Parsonet Model* za predikciju mortaliteta; ovaj model zasnivao se na bazi podataka koja uključuje 3500 bolesnika, a prospektivno je validiran na 1332 dodatna bolesnika [1,8]. Potom je uslijedio *STS Model* za predikciju mortaliteta i morbiditeta, zasnovan na bazi podataka s 80.000 bolesnika podvrgnutih kardiokirurškom zahvatu [1,9]. 1992. godine objavljen je tzv. *Cleveland Clinic Preoperative Model*, razvijen na osnovu baze podataka s 5051 bolesnikom, i validiran na 4096 bolesnika, a svi su bili iz iste institucije [1,10].

Niti jedan od tih sustava nije globalno prihvaćen u svakodnevnom kliničkom planiranju, dijelom zbog kompleksnosti, a dijelom zbog regionalne zasnovanosti [1,6].

Detaljni opis postojećih bodovnih sustava za procjenu rizika kod kardiokirurških bolesnika dat je u tablici 1 [6].

Nakon detaljne evaluacije Parsonnet modela u više europskih kardiokirurških centara, razvijena je modifikacija ovog modela zvana *EuroSCORE* [1,11]. To je skraćenica izvedena iz engleskog izvornika *The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*, ili u prijevodu *Europski sustav za procjenu rizika kardiokirurških zahvata*.

EuroSCORE je razvijen za predikciju mortaliteta kod postavljanja srčanih prenosnica i zamjena srčanih zalistaka, i pokazalo se da ima bolju prediktivnu snagu na populacijama europskih bolesnika od Parsonnet modela [1,11]. EuroSCORE je uveden 1999. godine i od tada se rabi u mnogim europskim kardiokirurškim institucijama, te sa sve većim prihvaćanjem diljem svijeta [12-15].

Originalno su takvi sustavi korišteni intrainstitucionalno, odnosno kako bi se procijenio rizik za pojedinačnog ispitanika, te kako bi se odabrala vrsta kardiokirurškog zahvata ili anesteziološki najpogodniji za dotičnog bolesnika [16].

Danas se takvi bodovni sustavi koriste i interinstitucionalno u svrhu provođenja kontrole kvalitete, te procjena troškova bolničkog liječenja [5,16]. Naime, kako troškovi zdravstvene zaštite rastu iz godine u godinu tako sustavi

zdravstvene zaštite dolaze pod sve veći pritisak financijera sustava, kako iz državnog tako i privatnog sektora.

Bodovni sustavi za predikciju mortaliteta omogućavaju usporedbu smrtnosti u različitim kardiokirurškim ustanovama, te samim time i procjenu učinkovitosti utrošenog novca u određenoj kirurškoj ustanovi [17-24]. Pojedini autori negiraju ulogu bodovnih sustava u predikciji bolničkih troškova [18].

Bodovni sustavi za predikciju mortaliteta imaju važnu ulogu prilikom uvođenja novih kardiokirurških procedura jer omogućavaju standardizaciju i stratifikaciju ispitanika, te olakšavaju statističku usporedbu ishoda različitih vrsta kardiokirurških operativnih zahvata [1,25].

I konačno, treba spomenuti kako bodovni sustavi mogu olakšati liječniku zorniji prikaz rizika, kod dobivanja bolesničkog pristanka za izvođenje potrebnog kardiokirurškog zahvata.



**Tablica 1.** Bodovni sustavi za stratifikaciju preoperativnog rizika kod kardiokirurških zahvata [6]

Bodovni sustav	Referenca	Regija	Godina prikupljanja podataka	Godina publiciranja	Broj ispitanika (centri)	Broj varijabli	Površina ispod ROC krivulje
Amphiascore	Huijskes [26]	Nizozemska	1997–2001	2003	7282 (1)	8	0.84
Cabdeal *	Kurki [27]	Finska	1990–1991	1996	386 (1)	7	0.71
Cleveland clinic (Higgins)	Higgins [28]	USA	1986–1988	1992	5051 (1)	13	N/A **
EuroSCORE (aditivni.)	Nashef [11]	Europa	1995	1999	13 302 (128)	17	0.79
EuroSCORE (logistički.)	Roques [29]	Europa	1995	2003	13 302 (128)	17	0.79
French score	Roques [30]	Francuska	1993	1995	7181 (42)	13	0.75
Magovern *	Magovern [31]	USA	1991–1992	1996	1567 (1)	18	0.86
New York score *	Hannan [32]	USA	1998	2001	18 814 (33)	14	0.79
Northern New England *	Eagle [33]	USA	1996–1998	1999	7290 (N/A)	8	N/A **
Ontario	Tu [34]	Kanada	1991–1993	1995	6213 (9)	6	0.75
Parsonnet	Parsonnet [8]	USA	1982–1987	1989	3500 (1)	16	N/A **
Parsonnet (modificirani)	Gabrielle [35]	Francuska	1992–1993	1997	6649 (42)	41	0.70
Pons	Pons [36]	Španjolska	1994	1997	1309 (7)	11	N/A
Toronto *	Ivanov [37]	Kanada	1993–1996	1999	7491 (2)	9	0.78
Toronto (modificirani) *	Ivanov [38]	Kanada	1996–1997	2000	1904 (1)	9	N/A **
Tremblay	Tremblay [39]	Kanada	1989–1990	1993	2029 (1)	8	N/A **
Tuman *	Tuman [40]	USA	N/A **	1992	3156 (1)	10	N/A **
UK national score *	Bridgewater [41]	UK	1995–1996	1998	1774 (2)	19	0.75
Veterans Affairs *	Grower [42]	USA	1987–1990	1993	12 712 (43)	10	N/A **

\* bodovni sustavi specifično razvijeni za procjenu rizika kod operacija postavljanja srčanih prenosnica.

\*\* podaci nisu dostupni

## 1.2 EuroSCORE

EuroSCORE bodovni sustav uveden je 1999. godine kao modifikacija Parsonnet modela prilagođena europskim bolesnicima [1,11].

Dva osnovna oblika Euro-SCORE-a su aditivni i logistički model [11,29]. U kliničku uporabu prvo je ušao aditivni model. On se zasniva na trima skupinama varijabli koje donose određen broj bodova, i koji se potom zbrajaju (adiraju). Pojedinačne varijable aditivnog modela i bodovi koje donose navedeni su u tablici 2.

Aditivni model ima prednost što se vrlo lagano izračunava bez dodatne opreme uz krevet bolesnika. Posjeduje i određene nedostatke, a prije svega što precjenjuje rizik kod srednjerizičnih bolesnika, te podcjenjuje rizik kod visokorizičnih bolesnika [11,43].

Zbog toga je naknadno uveden logistički model Euro-SCORE-a, koji je u tom pogledu bolji, ali i složeniji za izračunavanje [29]. Logistički model sastoji se u tome da se isti čimbenici kao u aditivnom modelu uvrštavaju u logističku jednadžbu, te se tako dobije nelinearni model za predviđanje mortaliteta [44].

$$\text{Predviđeni mortalitet} = \frac{e^{(\beta_0 + \sum b_i x_i)}}{1 + e^{(\beta_0 + \sum b_i x_i)}}$$

$\beta_0$  je konstanta logističke jednadžbe, a  $\beta_i$  koeficijent varijable  $x_i$  u logističkoj regresijskoj jednadžbi [44]. Pojedinačne varijable logističkog modela i njihovi koeficijenti opisani su u tablici 3 [29].

**Tablica 2.** Varijable aditivnog modela Euro-SCORE-a i njima pridruženi bodovi.

<i>Varijable vezane uz opće stanje bolesnika</i>		<i>Bod</i>
Dob	Za svakih 5 godina ili dio toga nakon 60 godina	1
Spol	Ženski	1
Kronična plućna bolest	Dugotrajna uporaba bronhodilatatora ili steroida zbog plućne bolesti	1
Ekstrakardijalna arteriopatija	Jedno ili više od slijedećeg: klaudikacija, karotidna okluzija ili > 50% stenoze, prethodna ili planirana intervencija na abdominalnoj aorti, arterijama udova ili karotidama	2
Neurološka disfunkcijska bolest	Ukoliko otežava dolazak liječniku ili svakodnevno funkcioniranje	2
Prijašnja kardiokirurški zahvat	Koji je zahtijevao otvaranje perikarda	3
Serumski kreatinin	>200 mikromol/L preoperativno	2
Aktivni endokarditis	Pacijent još uvijek pod antibiotskim tretmanom zbog endokarditisa u vrijeme zahvata	3
Kritično preoperativno stanje	Jedno ili više od slijedećeg: ventrikularna tahikardija ili fibrilacija ili spriječena iznenadna smrt, preoperativna srčana masaža, preoperativna ventilacija prije dolaska u anesteziološku sobu, preoperativna inotropna potpora, intraaortalni protupulsni balon ili preoperativna bubrežna insuficijencija (anurija ili oligurija < 10 ml/sat)	3
<i>Faktori srčane funkcije</i>		<i>Bod</i>
Nestabilna angina	Angina u mirovanju koja zahtijeva primjenu iv nitrata do dolaska u anesteziološku sobu	2
Disfunkcija lijevog ventrikula	(a) umjerena ili LVEF* 30–50%	1
	(b) loša ili LVEF* <30	3
Nedavni infarkt miokarda	(< 90 dana)	2
Pulmonarna hipertenzija	Sistolički pulmonalni tlak > 60 mmHg	2
<i>Faktori vezani uz operaciju</i>		<i>Bod</i>
Hitnost	Zahvat obavila dežurna služba prije početka slijedećeg radnog dana	2
Potreba za drugim zahvatom osim postavljanja premosnica	Veliki kardiokirurški zahvat samostalno ili uz ugradnju srčanih premosnica	2
Zahvat na torakalnoj aorti	Kod bolesti uzlaznog luka ili silazne aorte	3
Postinfarktna septalna ruptura		4

\* LVEF – ejekcijska (istisna) frakcija lijevog ventrikula

**Tablica 3.** Varijable logističkog modela Euro-SCORE-a i njihovi koeficijenti.

<i>Variable</i>	<i><math>\beta</math> koeficijent</i>
Dob	0.0666354
Spol	0.3304052
Serumski kreatinin >200 $\mu\text{mol/l}$	0.6521653
Ekstrakardijalna arteriopatija	0.6558917
Plućna bolest	0.4931341
Neurološka disfunkcija	0.8416260
Prijašnji zahvat na srcu	1.0026250
Nedavni infarkt miokarda	0.5460218
LVEF * 30–50%	0.4191643
LVEF * <30%	1.0944430
Sistolički pulmonalni tlak >60 mmHg	0.7676924
Aktivni endokarditis	1.1012650
Nestabilna angina	0.5677075
Hitna operacija	0.7127953
Kritični preoperativni status	0.9058132
Ruptura ventrikularnog septuma	1.4620090
Potreba za zahvatom izvan koronarnog sustava	0.5420364
Zahvat na torakalnoj aorti	1.1597870
Konstanta $\beta_0$	-4.7895940

\*LVEF – ejekcijska (istisna) frakcija lijevog ventrikula

Rezultat kojeg daju aditivni ili logistički oblik EuroSCORE bodovnog sustava jest postotak koji se teoretski može kretati u rasponu od 0-100%. Međutim, u praksi se obično nalazi u rasponu od 0-20%. Dobiveni postotak interpretira se kao klasičan relativni rizik umiranja [45].

Interpretacija relativnog rizika umiranja analogna je interpretaciji radioaktivnog raspada nekog elementa. Naime, uporabom zakona radioaktivnog raspada možemo vrlo precizno izračunati postotak atoma radioaktivnog elementa koji će se raspasti u jedinici vremena, ali ne i odrediti koji će se pojedinačni atomi raspasti.

Prilikom tumačenja dobivene vrijednosti relativnog rizika treba biti oprezan jer ona ne predviđa specifični ishod za pojedinačnog bolesnika, već vjerojatni rizik umiranja za skupinu bolesnika sa sličnim profilom rizika koji podliježu predloženoj operaciji [11].

Zbog toga se za bodovne sustave poput EuroSCORE sve češće rabi naziv *modeli za stratifikaciju preoperativnog rizika kod kardiokirurških zahvata* [6]. To je ujedno i razlog zašto je uporaba bodovnih sustava rizika našla glavnu primjenu u interinstitucionalnoj kontroli kvalitete [1,6,16].

Na osnovu dobivene vrijednosti EuroSCORE bodova bolesnici se mogu podijeliti u tri rizične skupine: niskorizične (0-2 boda), srednje rizične (3-5 bodova), te visokorizične (više od 6 bodova) [11]. Podaci na osnovu kojih je izvedena navedena podjela prikazani su u tablici 4.

**Tablica 4.** Podjela ispitanika u podskupine na osnovu vrijednosti EuroSCORE.

EuroSCORE	Broj bolesnika	Broj umrlih	95% granice pouzdanosti	
			Uočeno	Očekivano
0-2 (niski rizik)	4529	36 (0,8%)	(0,56-1,10)	(1,27-1,29)
3-5 (srednji rizik)	5977	182 (3,0%)	(2,62-3,51)	(2,90-2,94)
> 6 (visoki rizik)	4293	480 (11,2%)	(10,25-12,16)	(10,93-11,54)
<b>Ukupno</b>	14799	698 (4,7%)	(4,37-5,06)	(4,72-4,95)

Analiza podataka kojom je izveden EuroSCORE originalno se zasnivala na logističkoj metodologiji, ali je prvo uveden aditivni model jer ne zahtijeva uporabu računala [11]. Sa sve većom dostupnošću informacijske tehnologije raste i potreba kardiokirurga za uvođenjem sofisticiranijih modela u odnosu na jednostavni aditivni EuroSCORE [29]. Neki od novijih pristupa jesu primjena Bayesovog modeliranja ili umjetnih neuronskih mreža [1,46-47].

Premda je uporabna vrijednost Euro-SCORE-a neupitna, postoji još dosta prostora za njegovo unapređenje. Analiza britanske baze podata s 16.619 bolesnika s obavljenim postavljanjem srčanih prenosnica pokazala je da je učinkovitost aditivnog modela Euro-SCORE-a u predikciji mortaliteta, mjerena metodom površine ispod ROC krivulje (AUC) svega 0,743, s 95% granicama pouzdanosti u rasponu od 0,721 do 0,765 [4]. Rezultati usporedbe pet bodovnih sustava za procjenu rizika iz navedene studije navedeni su u tablici 5 [4].

**Tablica 5.** Usporedba površina ispod ROC krivulje (AUC) za pet bodovnih sustava rizika.

<b>Model rizika</b>	<b>Površina ispod ROC krivulje</b>	<b>Standardna pogreška</b>	<b>Granice puzdanosti (95%)</b>
<b>Parsonnet</b>	0,693	0,012	(0,669-0,716)
<b>Aditivni EuroSCORE</b>	0,743	0,011	(0,721-0,765)
<b>MCR Bayesian</b>	0,740	0,011	(0,718-0,761)
<b>UK Bayesian</b>	0,754	0,011	(0,733-0,775)
<b>EuroSCORE Bayesian</b>	0,753	0,011	(0,731-0,775)

Originalno je EuroSCORE uveden za procjenu postoperativnog rizika, to jest rizika tijekom operativnog zahvata i 30 poslijeoperacijskih dana [11]. Međutim, pokazalo se kako i aditivni i logistički model mogu poslužiti za predikciju u vremenskom razdoblju dužem od navedenog [6,24,48].

Variranjem matematičkog modela, kao što je uporaba Bayesovog modeliranja ili primjena umjetnih neuronskih mreža, ne može se značajnije unaprijediti prediktivna sposobnost bodovnih sustava [1,4]. Zbog toga se smatra da bi najbolja metoda unapređenja EuroSCORE-a bilo nadodavanje novih varijabli [49,50]. Predložen je čitav niz novih varijabli kao nadopuna Euro-SCORE sustavu, a uglavnom se koriste različiti biokemijski parametri.

Walter i suradnici su 2002. godine pokazali kako uporaba klirensa kreatinina umjesto serumskog kreatinina poboljšava prediktivne mogućnosti logističkog modela EuroSCORE-a [50].

Dodatni parametri koji se proučavaju jesu ishemijski pokazatelji poput srčanog troponina I (cTnI), srčanog troponina T (cTnT), te aktivnost kreatin kinaze [51].

Također je pokazano kako preoperativna koncentracija hemoglobina može

poslužiti kao prediktor mortaliteta i postoperativnih komplikacija kod kardiokirurških zahvata na srčanim ušćima, bilo samostalno ili u kombinaciji s EuroSCORE bodovnim sustavom [52]. Kao granična vrijednost koncentracije hemoglobina postavljena je granica od 120 g/L, s time da osobe s koncentracijom manjom od navedene imaju relativni rizik umiranja 3,23 puta veći od osoba s koncentracijom jednakom ili većom od 120 g/L.

Svi dodatni parametri još su u fazi evaluacije [49-52].

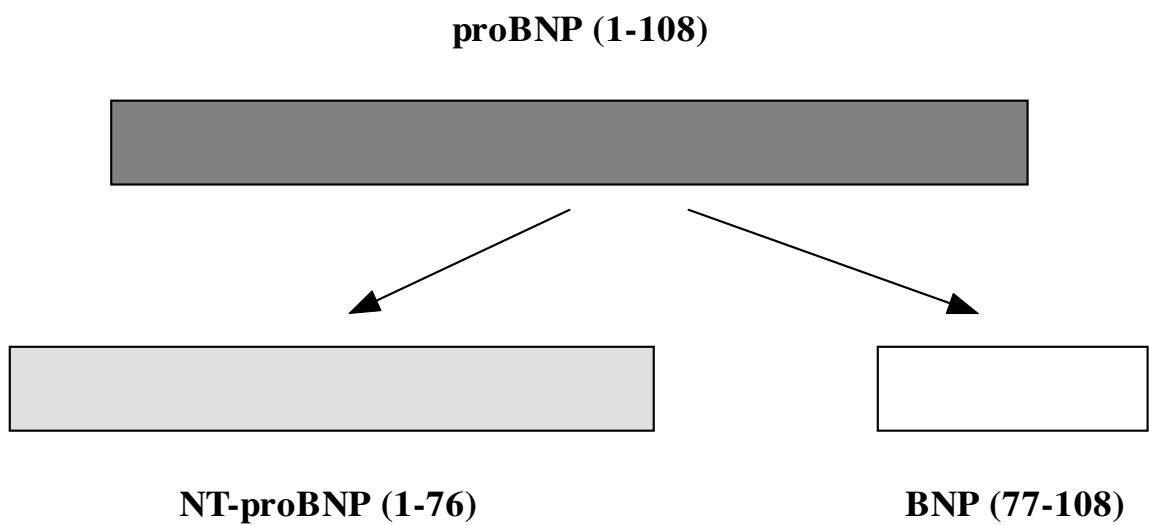


### ***1.3 Moždani natriuretski peptid***

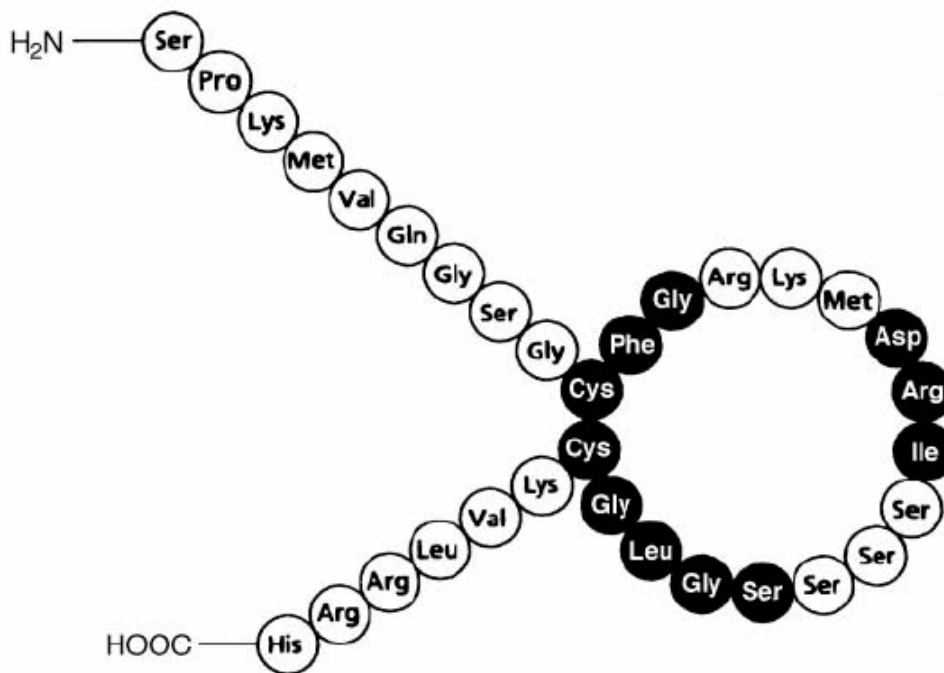
Biokemijski parametar koji posljednjih godina privlači pažnju kardiologa i kardiokirurga jest moždani natriuretski peptid ili skraćeno BNP (prema engleskom izvorniku *Brain Natriuretic Peptide*) [53-57]. Ime je dobio po tome što je izvorno bio izoliran iz svinjskog mozga [58]. Danas se zna da je glavno mjesto sinteze BNP-a srce [59]. Glavni je izvor serumski određenog BNP lijeva klijetka, iako BNP luče miokardne stanice obje pretklijetke i klijetke, [54,60].

Gen koji kontrolira sintezu BNP-a smješten je na kromosomu 1, blizu lokusa koji kontrolira sintezu atrijskog natriuretskog peptida (ANP) [57,61]. Glasnička RNA tog gena translatira se u peptidni lanac dužine 108 aminokiselina. To je prohormon zvan proBNP. Nakon stimulacije kardiomiocita, na primjer nakon istežanja, proteaze odcjepljuju N-terminalni dio proBNP-a (NT-proBNP), te se tako u cirkulaciju oslobađa biološki aktivni BNP (Slika 1). BNP se sastoji od 32 aminokiseline, sa središnjim prstenom od 17 aminokiselina između dvaju cisteina (Slika 2) [55].

Vrijeme poluživota NT-proBNP u serumu je oko 120 minuta, i smatra se da njegova razina odražava hemodinamske promjene unutar 12 sati od trenutka uzimanja uzorka [Gruson 2006, Melanson 2005]. Vrijeme poluživota BNP je kraće, oko 22 minute, i njegova razina odražava hemodinamske promjene unutar dva sata od trenutka uzimanja uzorka [62,63]. Zbog veće stabilnosti, većih koncentracija koje je lakše odrediti, te jeftinijeg postupka određivanja, za mjerenja se obično koristi NT-proBNP, iako se smatra kako nije biološki aktivan [62,63].



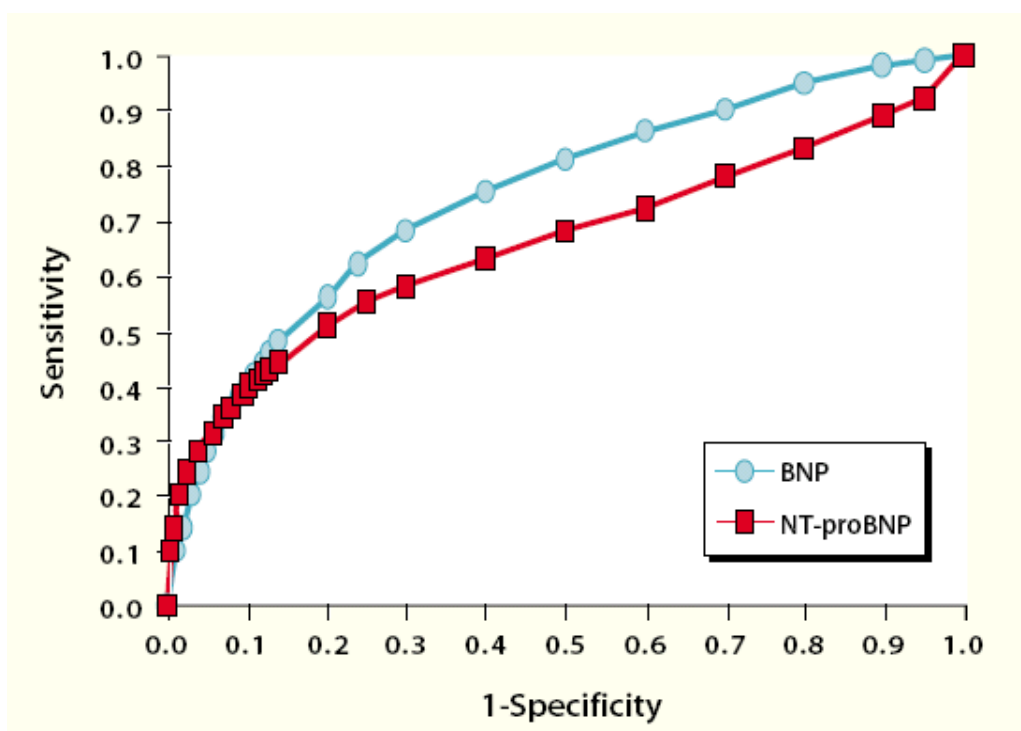
**Slika 1.** Cijepanje proBNP na N-terminalni dio (NT-proBNP) i C-terminalni dio (BNP).



**Slika 2.** Aminokiselinski sastav moždanog natriuretskog peptida.

Potrebno je napomenuti kako BNP i NT-proBNP ipak nisu identični pokazatelji jer bubrežna funkcija (glomerularna filtracija) donekle utječe na razinu NT-proBNP. Pojedini autori NT-proBNP smatraju pokazateljem kardioresnalne funkcije, dok bi BNP bio čisti pokazatelj kardiovaskularne funkcije [62-65].

Zbog toga NT-proBNP ima nešto manju učinkovitost u dijagnostici. Na primjer, kod dijagnostike smanjenja istisne frakcije lijevog ventrikula učinkovitost BNP-a, mjerena metodom površine ispod krivulje (AUC) iznosi  $0,83 \pm 0,06$ , dok je učinkovitost NT-proBNP, mjerena istim postupkom,  $0,79 \pm 0,07$  (Slika 3). U većini primjera razlika se može zanemariti [62-65].



**Slika 3.** Usporedba BNP i NT-pro-BNP u dijagnostici disfunkcije istisne frakcije lijeve srčane klijetke.

Točan mehanizam koji regulira produkciju i oslobađanje BNP-a nije poznat, ali se pretpostavlja ovisnost o tenziji i istežanju srčane stijenke [57]. Intenzivno vježbanje umjereno povećava razinu BNP u serumu, dok je taj porast mnogo naglašeniji kod bolesnika s hipertrofijom lijeve klijetke ili srčanim popuštanjem. Istežanje ili porast tlaka unutar predklijetki praćen je porastom sinteze mRNA za BNP unutar 60 minuta, dok u klijetkama do tog porasta dolazi unutar nekoliko sati [57].

Opisane su tri vrste receptora za natriuretske peptide: A, B i C. A i B reguliraju biološku aktivnost, dok je C povezan s uklanjanjem iz cirkulacije [57,66]. Naime, smatra se kako BNP uklanjaju dijelom endopeptidaze koje razgrađuju peptidni prsten, a dijelom spajanje s C receptorima, poslije čega slijedi endocitoza praćena lizozomalnom razgradnjom.

Sve tri vrste receptora nalaze se u cijelom tijelu, ali im je najveća koncentracija u bubregu, srcu, vaskularnom endotelu, vaskularnim glatkim mišićima i središnjem živčanom sustavu [57].

BNP potiče diurezu, natriurezu, hipotenziju i relaksaciju glatkih mišića u krvnim žilama, te tako sprječava intravaskularno preopterećenje [57]. U bubregu inhibira sekreciju renina, te ubrzava ritam diureze i natriureze [57,67]. Koči i sekreciju aldosterona [57,67].

Smatra se da djeluje i na autonomni živčani sustav smanjujući simpatičku aktivnost, jer su receptori za BNP otkriveni na vertebralnim ganglijima [57].

Studije također upućuju kako sprječava miokardijalnu fibrozu i proliferaciju glatkih mišićnih stanica u srednjem sloju krvnih žila, te prevenira trombozu inhibirajući aktivaciju plazminogena [57].

BNP također uzrokuje dilataciju epikardijalnih krvnih žila, inhibira spazam koronarnih arterija uzrokovan hiperventilacijom, te dilatira pulmonalne arterije, kako kod zdravih osoba, tako i kod bolesnika s pulmonalnom hipertenzijom [57].

Na razinu BNP-a u krvi mogu utjecati kardiološke i nekardiološke bolesti, te primjena lijekova koji utječu na njegovu degradaciju (Tablica 6) [57,68].

Beta-adrenergički blokatori uzrokuju malen porast koncentracije BNP-a, dok inhibitori enzima koji konvertira angiotenzin dovode do blagog smanjenja razine BNP-a [57].

**Tablica 6.** Nekardiološka oboljenja koja dovode do porasta koncentracije BNP.

Suvišak tjelesne tekućine: <ul style="list-style-type: none"><li>● Bubrežna insuficijencija</li><li>● Jetrena ciroza s ascitesom</li><li>● Primarni aldosteronizam</li></ul>
Lučenje BNP iz neoplazme
Oboljenja štitnjače
Porast razine glukokortikoida
Hipoksija

Serumski određeni BNP pokazuje visok stupanj negativne korelacije sa srčanom funkcijom, prije svega s e젝cijskom frakcijom lijevog ventrikula (LVEF). Zbog toga se pokazao relevantnim u dijagnostici i prognostici čitavog niza kardiovaskularnih patoloških stanja [53-57].

Dokazana je učinkovitost BNP-a u dijagnostici slijedećih oboljenja: disfunkcija lijevog ventrikula; sistolička disfunkcija poslije akutnog infarkta miokarda;

asimptomatska disfunkcija lijevog ventrikula u općoj populaciji, antrakinonska kardiotoksičnost; insuficijencija lijevog ventrikula [69-74].

BNP se pokazao učinkovitim u prognostici slijedećih oboljenja: srčana insuficijencija; akutni koronarni sindrom; pulmonalna hipertenzija; mitralna regurgitacija [70-75].

Osim navedenih oboljenja, za koja postoji više ili manje konsenzus o opravdanosti mjerenja BNP-a, provedena su ispitivanja i kod slijedećih oboljenja: septički šok, otvoreni ductus arteriosus, postoperativni oporavak, postransplantacijske vaskulopatije, srčane transplantacije itd [81-90].

Od 2003. godine moždani natriuretski peptid je postao standard u dijagnostici i prognostici srčanog zatajivanja [57]. Zatajivanje srca jedan je od glavnih uzroka pobola i smrtnosti u zemljama zapadne civilizacije te vodeći uzrok hospitalizacija i bolničke smrtnosti. Prevalencija zatajivanja srca iznosi 1-2% u općoj populaciji, a u osoba starijih od 60 godina prevalencija doseže 10 i više posto [91-97]. Prevalencija zatajivanja srca neumoljivo raste, unatoč postignućima suvremene medicine. Naime, produljenje životnoga vijeka i nizak natalitet uzrokuju starenje pučanstva, što samo po sebi podrazumijeva i porast broja osoba sa sindromom zatajivanja srca, budući da prevalencija srčane dekompenzacije višestruko raste u starijoj životnoj dobi.

Moždani natriuretski peptid kao prognostički faktor kod kardiokirurških zahvata također je proučavan [98-104].

Objavljene studije ove vrste gotovo isključivo prate kinetiku serumskih vrijednosti BNP-a u postoperativnom razdoblju, te korelaciju između pojave atrijske fibrilacije i razine BNP-a. Sustavne studije o prognostičkoj vrijednosti

BNP-a kod bolesnika podvrgnutih presađivanju srčanih prenosnica, prema nama dostupnoj literaturi, nisu objavljene. Također nisu dostupne niti studije koje uspoređuju prognostičku vrijednost EuroSCORE bodovnog sustava s BNP.

I na kraju treba spomenuti da postoje pokušaji primjene BNP-a u terapijske svrhe [105]. Smatra se kako bi intravenska primjena sintetskog analoga BNP-a zvanog nesiritid mogla biti korisna kod bolesnika sa srčanim popuštanjem. Štoviše, objavljena je i studija koja ukazuje na moguću korist od primjene neseritida kod bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvatu na mitralnoj valvuli. Pojedini autori upućuju na mogućnost nastanka bubrežne insuficijencije kod primjene neseritida [105] ], pa su potrebna su dodatna ispitivanja.

## 2. Cilj istraživanja

Za procjenu rizika kod kardiokirurških zahvata koriste se različiti bodovni sustavi čija se učinkovitost, mjerena površinom ispod ROC krivulje (AUC) kreće u rasponu od 0,693 do 0,753. Savršen bodovni sustav za procjenu rizika imao bi vrijednost površine ispod krivulje 1,0, dok vrijednost od 0,5 ukazuje na potpuno odsustvo predikcije.

Relativno niske vrijednosti površine ispod krivulje ukazuju kako je potrebno daljnje usavršavanje bodovnih sustava rizika, uključivši i EuroSCORE bodovni sustav, koji je danas najzastupljeniji u kliničkoj praksi.

Promjena matematičkoga modela nije bitno doprinijela poboljšanju učinkovitosti Euro-SCORE sustava, pa se smatra da će samo uvođenje novih varijabli povećati učinkovitost procjene rizika kod ovog bodovnog sustava.

Statističke analize pokazale su učinkovitost moždanog natriuretskog peptida (BNP) u dijagnostici i prognostici čitavog niza kardiovaskularnih patoloških stanja. Zbog toga se može očekivati da bi kombinacija BNP s varijablama korištenima u aditivnom ili logističkom modelu EuroSCORE bodovnog sustava mogla povećati njegovu učinkovitost u predikciji mortaliteta nakon zahvata postavljanja srčanih prenosnica.

Nadalje, ukoliko informacijski sadržaj NT-proBNP povećava prediktivne odlike Euro-SCORE sustava pokušalo bi se odrediti kvantitativne modele koji maksimiziraju taj doprinos. Tako dobiveni modeli dugoročno bi mogli poslužiti za izradu vlastitog računalskog informacijskog sustava za predikciju mortaliteta kod revaskularizacijskih kardiokirurških zahvata.



Ciljevi našeg istraživanja su:

- a. Ispitati odnos serumski određenog NT-proBNP sa smrtnošću u bolesnika nakon operacije aortokoronarnoga premoštenja, te odrediti najbolji kvantitativni model koji povezuje ta dva čimbenika.
- b. Ispitati odnos serumskih koncentracija NT-proBNP s varijablama koje se koriste u određivanju aditivnog i logističkog modela EuroSCORE bodovnog sustava.
- c. Ispitati odnos serumski određenog Nt-proBNP s vrijednošću aditivnog i logističkog modela Euro-SCORE bodovnog sustava.
- d. Utvrditi mogućnost izvođenja kvantitativnog modela za predikciju mortaliteta kod postavljanja srčanih premosnica, koji bi kombinira varijable Euro-SCORE bodovnog sustava sa serumskim koncentracijama NT-proBNP.

## **3. Ispitanici i postupci**

### ***3.1. Ispitanici***

Istraživanje je izvršeno na 136 bolesnika kojima je indicirano postavljanje srčanih premosnica, uz njihov obaviješteni pristanak te dozvolu mjerodavnog etičkog povjerenstva.

Ispitivanje je provedeno u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinici za kardijalnu kirurgiju, u periodu od 1. kolovoza 2005 do 1. veljače 2006.

### ***3.2. Koronarna kirurgija***

#### **3.2.1. Povijest**

Koronarna kirurgija započinje 1935. kada je Beck prišio režanj pektoralisa za srce u cilju revaskularizacije. Vineberg je 1951. opisao direktnu implantaciju arterije mamarije u miokard. Gibbon 1953. uspješno primjenjuje kardiopulmonalni bypass prilikom operacije na srcu. Senning je 1961. opisao patch plastiku stenozirane koronarne arterije. Longmire je 1958. anastomozirao koronarnu arteriju s mamarijom (nakon neuspješne koronarne endarterektomije), dok Sabiston 1962. opisuje prvi aortokoronarni bypass nakon kojeg pacijent umire u ranom postoperacijskom periodu.. Prva uspješna aortokoronarna premoštenja izvode Garret i DeBakey 1964. godine. Iste godine Kolesov izvodi mamarijsku anastomozu na LAD. Konačno, 1968. godine Favaloro navodi prvu veliku seriju svojih revaskulariziranih pacijenata.

### 3.2.2. Koronarna bolest (CAD)

Koronarna bolest je posljedica napredujuće stenozе koronarnih arterija zbog ateroskleroze [91-97].

Indikacije za operaciju su: anginozni bolesnici s refraktornom ishemijom na medikamentoznu terapiju, akutna ishemija ili hemodinamska nestabilnost nakon pokušaja koronarne angioplastike ili stentiranja, «left main» stenoza > 50%, trožilna bolest s EF < 50%, dvožilna bolest sa konzumiranom LAD. Sljedeća grupa pacijenata s indikacijom za CABG su oni koji idu na otvorenu operaciju srca zbog primarno drugog razloga (zamjena valvule, koronarne anomalije), a imaju konkomitantnu koronarnu bolest koja nema apsolutnu indikaciju za kiruršku revaskularizaciju. Općenito, samo signifikantno stenozirane koronarne arterije (> 70%) se premošćuju, jer u suprotnom protok kroz graft je ozbiljno limitiran kompetitivnim protokom u nativnoj koronarnoj žili [106,107].

Dijagnostičke metode kojima se služimo su koronarografija, ehokardiografija, EKG, RTG, scintigrafija srca. Također se moraju učiniti standardni laboratorijski testovi, hematološki i koagulacijski profil, te određivanje krvne grupe kao standardni prijeoperativni set pretraga [108,109].

U specifičan komorbiditet ulazi uznapredovala dob, cerebrovaskularna bolest, hipertenzija, kronična opstruktivna bolest pluća, dijabetes melitus, renalna insuficijencija, jetrena insuficijencija, gastrointestinalno krvarenje, poremećaj krvarenja, malignitet, HIV infekcija, prijašnja operacija, kemo- ili radioterapija.

### **3.2.3. Operativna tehnika**

Nakon uvođenja u opću endotrahealnu anesteziju, SwanGanz katetera, te intraaortalne balon pumpe, u slučaju nestabilnih pacijenata, pristupi se sterilnom pranju grudnog koša, trbuha, prepona i cirkumferencije obiju noga, te pokrivanju pacijenta. Postave se cijevi za stroj za izvantjelesni krvotok (EKC) [106].

Kako većina pacijenata predviđenih za revaskularizaciju najčešće dolazi s ekstezivnom trožilnom koronarnom bolesti, trenutno preferirana operativna strategija uključuje rutinsko vađenje arterije mamarije interne (IMA), koja se najčešće koristi kao graft na LAD. Općenito, kao daljnji konduit koristi se vena safena za cirkumfleksni sustav, dijagonalnu granu, te desnu koronarnu arteriju (detalji pozicioniranja graftova su individualni, ovisno o pacijentovoj koronarnoj patologiji).

#### **Incizija**

Standardni operacijski pristup je kroz medijalnu sternotomiju što omogućava najbolji pristup srcu i velikim krvnim žilama. Alternativne incizije su: parcijalna sternotomija, desna/lijeva torakotomija [106].

#### **Preparacija konduita**

U isto vrijeme s incizijom za sternotomiju započinje se s vađenjem vene safene magne. Vena se može početi vaditi u području gležnja (iznad medijalnog malelola), iznad koljena ili na natkoljenici. Sve grane se ligiraju *in situ*, te se vena odvaja proksimalno i distalno. Vena se kanilira i pažljivo puni radi identifikacije i ligiranja dodatnih grana. Harvestirana, pohrani se u

heparinskoj otopini. Protok kroz venski konduit ovisan je o ozljedi endotela prilikom prepariranja iste. Opisana tehnika harvestiranja vene naziva se otvorenom, dok je u posljednje vrijeme sve popularnija endoskopska metoda.

Ostali konduiti za CABG su: radijalna arterija (potpuna arterijska revaskularizacija, prethodno treba učiniti Allenov test), obje mamarije, gastroepiploična arterija, donja epigastrična arterija, vena safena parva [106].

Nakon medijalne sternotomije pristupi se mobilizaciji lijeve unutrašnje arterije mamarije (LIMA). Zatim se otvori perikard i postave podržni šavi. Kada se revaskularizacija izvodi uz potporu stroja za izvan tjelesni krvotok («on pump», za razliku od «off pump» kirurgije), potrebno je provesti sistemsku antikoagulaciju prije kaniliranja aorte. U pacijenata s teško bolesnim (kalcificiranim) aortama koriste se alternativna kanilacijska mjesta, poput femoralne ili aksilarne/subklavikularne arterije [106].

### **Kanilacija**

Najčešće mjesto kanilacije je distalni dio ascendentne aorte. Postave se 2 eliptična/romboidna kanilacijska šava uz praćenje arterijskog tlaka. Uhvati se pincetom adventicija aorte, škarama se lagano zareže, te nožem #11 učini aortotomija kroz koju se uvede aortna kanila koja se zatim fiksira, odzrača i spoji na pumpu [106].

Slijedi venska kanilacija (2-stage kanila) kroz desni atrij. Kanilacijski šav se postavi oko desne atrijske aurikule. Kroz atriotomiju se uvede kanila u donju šuplju venu, fiksira se i spoji na pumpu. Ovisno o težini bolesti, može se uvesti kateter za retrogradnu kardioplegiju u koronarni sinus. Slijedi postavljanje katetera za anterogradnu kardioplegiju i venta na mjesto planirane

proksimalne anastomoze na aorti. Prije uspostave kardiopulmonalnog bypassa (CPB) korisno je lokalizirati «target» žile. Slijedi uspostava CPB-a i hlađenje pacijenta (najčešće je dovoljno postići sistemsku temperaturu od 32-34 C). Postavi se klema na ascendentnu aortu, obično nakon početka ventrikulske fibrilacije ili značajne bradikardije. Slijedi davanje anterogradne kardioplegije u korijen aorte. Prestanak mehaničke aktivnosti srca, ravna crta EKG-a govore u prilog adekvatnom arestu. Uobičajena je praksa ponovnog davanja parcijalnih doza kardioplegije nakon kreiranja pojedinih distalnih anastomoza. Revaskularizacija obično započinje grafitanjem najjače ishemične zone, s tim da se arterija mamarija posljednja ušije na LAD radi izbjegavanja napetosti i potencijalne lezije mamarijskog grafta [106].

Kod teških «left main» stenoza ili proksimalnih višežilnih stenoza, te konkomitantne valvularne operacije korisno je primjeniti retrogradnu kardioplegiju. No uvijek valja imati na umu da sama retrogradna kardioplegija ne protektira dovoljno desni ventrikul [106].

### **Distalne anastomoze**

Kreiranje distalne anastomoze započinje vizualnom inspekcijom i epikardijalnom eksploracijom, te određivanjem mjesta arteriotomije. Na određenom mjestu se koronarna arterija oštrim nožem zarezne, te finim škarama incizija proširi proksimalno i distalno (oko 5 mm). Slijedi šivanje anastomoze produžno polypropylenom 7-0. Nakon par uboda konduit se poput padobrana nježno spusti na koronarnu žilu, te se produžno nastavi dok se oba kraja šava ne sastanu i svežu. Kad se koristi duži segment vene safene za više venskih bypassa, nakon što je kreirana distalna anastomoza, srce postavimo u

nativni položaj, napunimo krvlju, te se odredi odgovarajuća dužina za kasniju proksimalnu anastomozu, te se vena odreže [106].

Sekvencionalno graftanja omogućuje izvođenje dodatnih distalnih anastomoz, te se time može uštediti na duljini konduita. Nedostatak ove metode je ovisnost 2 ili više distalnih targeta o jednom konduitu i jednoj proksimalnoj anastomoz, dok je s druge strane, protok kroz takav graft bolji i povećano je trajanje takvog venskog grafta [106].

### **Koronarna endarterektomija (trombendarterektomija)**

Riječ je o proceduri koja se relativno rjeđe izvodi u cilju poboljšanja mjesta distalne anastomoze koje je inače neprikladno zbog difuzno promijenjene i okludirane koronarne arterije. Zahvat se najčešće radi na desnoj koronarnoj arteriji. Glavni nedostaci se očituju u povećanoj trombogenosti endarterektomiranog područja, riziku okluzije zbog intimalnog flapa, te posljedičnom smanjenom trajanju (prohodnosti) grafta [106].

### **Proksimalne anastomoze**

Manji broj kirurga preferira šivanje proksimalnih anastomoz prije distalnih. Prednosti su kraće trajanje bypassa, te trenutna revaskularizacija nakon završetka distalne anastomoze i skidanja kleme. Nedostaci se očituju u korištenju parcijalne kleme na kucajućem srcu, što dodatno traumatizira aortu, unaprijed određenom duljinom grafta, bez ozbira koliko kvalitetno će biti mjesto planirane distalne anastomoze i nemogućnost manualne provjere protoka distalno (instilacijom kardioplegije kroz graft). Još uvijek najčešća metoda kreiranja proksimalnih anastomoz je s parcijalnom klemom (smanjuje vrijeme ishemije srca). Rizik od disekcije aorte je manji dok je

pacijent još na punom bypassu.

Nakon što se odredi odgovarajuće mjesto za buduću proksimalnu anastomozi, odstrani se masno tkivo iznad aorte, učini se aortotomija sa skalpelom #11, te sa punchom 4-5 mm izvede definitivni cirkularni oblik aortotomije. Venske konduite se šiva s 5-0 ili 6-0 produžno polypropyleneom, a arterijske s 6-0 ili 7-0. Prije skidanja parcijalne kleme potrebo je odzračiti venski graft. U slučaju ograničenosti duljinom raspoloživog konduita ili brojem aortotomijskih mjesta, može se primijeniti kompozitni konduit (Y- ili T-graft) [106].

### **Odvajanje od EKC-a**

Nakon kreiranja svih anastomoza pacijent se priprema za odvajanje od kardiopulmonalnog bypassa. Potrebni uvjeti su uspostava stabilnog ritma (vlastitog ili pomoću privremenog pacemakera), zadovoljavajuća hemodinamika (sistemski i plućni tlak, output), metabolička optimizacija i početak efektivne mehaničke ventilacije. Nakon što je prekinut kardiopulmonalni bypass, izvade se sve kanile, osim aortalne. Antikoagulacijsko stanje zbog djelovanja heparina se konvertira davanjem protamina. Aortalna kanila se vadi nakon normaliziranja vrijednosti ACT-a (activated clotting time). Postavljaju se privremene elektrode za elektrostimulaciju srca. Slijedi detaljna hemostaza [106].

### **3.2.4. Zatvaranje prsnog koša**

Cijevi za drenažu toraksa (drenovi) pažljivo se postave u pleuralni prostor (ako je tokom zahvata otvoren), te u donji i gornji medijastinum. Pravilo je da se se drenovi i konduiti ne dodiruju. Sternum se zatvara s čeličnim sternalnim žicama (pojedinačno ili u obliku «osmice»),. Izuzetno se može koristiti i jaki



konac, trake ili ploče. Daljnje zatvaranje rane po slojevima. U manjem broju slučajeva, nakon dugotrajnog EKC-a može doći do hemodinamske nestabilnosti prilikom pokušaja zatvaranja sternuma (zbog značajnog edema miokarda), te se tada može prolongirati zatvaranje (odgođeno zatvaranje sternuma). Na kraju se pacijent premješta u jedinicu intenzivnog liječenja [106].

### **3.2.5. Revaskularizacija na kucajućem srcu (off-pump, OPCAB)**

OPCAB je alternativa zahvatu uz potporu stroja za izvantjelesni krvotok.

Optimalni kandidati za kirurga s relativno manjim iskustvom u off-pumpu: hemodinamski stabilni, manji broj premosnica u lakše dostupnim regijama (LAD, D1, RCA, PD).

Za iskusnijeg kirurga: stariji pacijenti, sa značajnijim komorbiditetom, veći broj premosnica.

Smatra se da hemodinamski i provodno nestabilni pacijenti nisu dobri kandidati za zahvat na kucajućem srcu. Konverzija off-pump u on-pump ovisi o operaterovom iskustvu, ali općenito ne prelazi 4%.

Pacijenti koji bi trebali imati benefit od off-pump kirurgije: stariji od 70 god, niska e젝cijska frakcija, ateromatozna ili kalcificirana aorta, reoperacije, značajniji komorbiditet (cerebrovaskularne bolesti, jetrene i renalne bolesti, KOPB, poremećaj zgrušavanja), odbijanje krvnih preparata.

***Tehničke razlike*** u odnosu na CABG se očituju u izostanku kanilacije, stabilizaciji target žile pomoću specifičnih uređaja (stabilizatora), povećanoj mobilnosti pacijenta, tj. operacijskog stola (Trendelenburgov položaj) i erektiranom srcu (putem duboke trakcije perikarda ili apikalnog suktora).

Također, redosljed šivanja graftova je krucijalna za uspješnost zahvata. Kolateralizirane žile moraju se graftati prije onih žila koje ih kolateraliziraju. Uz to, potrebno je osigurati čisto, beskrvno polje radi precizne distalne anastomoze putem meke, silastične vrpce koja se provede proksimalno oko ciljane koronarne arterije. Također se koristi CO2 puhalica, te intrakoronarni shunt u cilju bolje vizualizacije. LAD je tipična prva anastomoza (s LIMA-om), uz iznimku kada LAD kolateralizira okludiranu RCA. Dalje graftovi slijede od «lakših» anastomoza prema «težima» (D1, RCA, PD, OM, RIM). Proksimalne anastomoze se kreiraju na parcijalno klemanoj aorti [106].

### ***3.3. Opći oblik studije***

Studija je dizajnirana kao klasična prospektivna studija, s ograničenim brojem promatranih varijabli, odnosno atributa kako bi se maksimizirala snaga studije [110].

Promatrane slijedeće varijable, odnosno atributi:

1. aditivni EuroSCORE;
2. logistički EuroSCORE;
3. varijable potrebne za određivanje aditivnog i logističkog oblika EuroSCORE (tablica 2 i 3);
4. serumska preoperativna vrijednost NT-proBNP (pg/mL);
5. preživljenje tijekom operacije (dan 0) i 30 poslijeoperacijskih dana;
6. Dužina boravka u jedinici intenzivne njege;
7. Potreba za mehaničkom potporom;

### **3.4. Smrtnost ispitanika**

Preživljavanje ispitanika praćeno je tijekom dana operacije i 30 dana poslije operacije, za što je EuroSCORE originalno i predviđen [11]. Za sve ispitanike bio je poznat rezultat preživljenja unutar tog period, to jest niti jedan ispitanik nije bio izgubljen iz praćenja.

### **3.5. Euro-SCORE**

Svakom ispitaniku određen je aditivni i logistički model Euro-SCORE-a prema uputama matične organizacije (tablica 2 i tablica 3). Interaktivne Web stranice za izračunavanje aditivnog i logističkog modela EuroSCORE bodovnog sustava dostupne su na adresi: <http://www.euroscore.org>.

Na istoj adresi dostupni su i dodaci za tablične kalkulatore kojima se ova analiza može obaviti i bez uporabe Interneta, i koji su korišćeni u ovoj studiji. Određivanja su izvršena ne kasnije od 24 sata uoči planiranoga kirurškoga zahvata.

### **3.6. Moždani natriuretski peptid (BNP)**

BNP je određivan iz seruma bolesnika pomoću »Eclecsys proBNP« testa proizvođaća Roche Diagnostics. Test prestavlja potpuno automatizirani imunoesej za kvantifikaciju N-terminalnog dijela proBNP (NT-proBNP) u serumu, ili plazmi ukoliko se kao antikoagulansi dodaju heparin ili EDTA. Tehnički detalji korišćenog testa dostupni su na WWW adresi:

[http://www.roche-diagnostics.com/products\\_services/electsys\\_probnp.html](http://www.roche-diagnostics.com/products_services/electsys_probnp.html).

N-terminalni dio proBNP je iznimno stabilan, s vremenom poluživota oko 2 sata. Rezultati testa se u hitnim situacijama mogu dobiti za svega 18 minuta.

Na rezultate testa uzimanje lijekova ne utječe.

Uzorci za određivanje uzeti su u isto vrijeme kad i uzorak za određivanje serumskoga kreatinina koji se koristi za određivanje Euro-SCORE bodovnog sustava. Dobivene vrijednosti serumskih koncentracija NT-proBNP izražene su kao pg/mL.

### **3.7. Analiza podataka**

U analizi podataka korištene su klasične statističke metode, kao moderne analitičke tehnike zasnovane na algoritamskoj teoriji informacija [111].

Vrijednosti aditivnog i logističkog modela EuroSCORE, te preoperativne vrijednosti NT-proBNP uspoređivane su po spolu, te između umrlih i preživjelih ispitanika. Korišteni su parametrijski, odnosno neparametrijski testovi, ovisno o raspodjeli dobivenih rezultata. Svi primijenjeni statistički testovi bili su dvosmjerni. Rezultati su smatrani statistički signifikantnima ukoliko je p vrijednost bila jednaka ili manja od 0,05 [112].

Kod deskriptivne statistike korišten je opis metodom pet točaka: minimum, prva kvartila (Q1), medijan, treća kvartila (Q3), te maksimum. Uz to su još nadodate aritmetička sredina i standardna devijacija. Kod grafičkog prikaza pet točaka korištena je tzv. *box-and-plot* metodom, uz posebno izdvajanje zapažanja koja značajno istupaju.

Odnos serumskoga NT-proBNP s vrijednošću aditivnog i logističkog modela Euro-SCORE-a analiziran je uporabom Spearmanovog koeficijenta korelacije i Cronbach's Alpha [112]. Svrha ove analize bila je odrediti u kojoj se mjeri poklapaju informacijski sadržaji ovih varijabli/atributa.

ROC analiza je osnovni postupak kojim se procjenjuje učinkovitost EuroSCORE bodovnog sustava u predikciji mortaliteta, pa je taj postupak primijenjen i ovdje, kako za EuroSCORE, tako i za preoperativne serumske vrijednosti NT-proBNP [6,11].

ROC analiza je skraćenica izvedena iz engleskog izvornika *receiver operating characteristics*. Njen bitan parametar je površina ispod ROC krivulje (AUC), što je skraćenica također izvedena iz engleskog izvornika (*area under the curve*). Površina u vrijednosti 1,0 ukazuje na savršenu predikciju, dok površina od 0,5 upućuje na potpuno odsustvo predikcije. Vrijednosti u rasponu 0,5 – 1,0 su kvantitativna mjera sposobnosti modela u razlikovanju između preživljenja i umiranja. Vrijednosti površine ispod ROC krivulje izražene su kao 95% granice pouzdanosti, a za usporedbu krivulja korišten je postupak kojeg su opisali Hanley i surandici [113-116].

Konstrukcija modela za predikciju mortaliteta koji kombinira vrijednosti serumskoga NT-proBNP s varijablama u aditivnom i logističkom modelu EuroSCORE, obavljena je uporabom umjetnih neuronskih mreža unutar analitičkog sustava Weka [117]. Cilj ove analize bio je konstruirati jednostavan model nadgledanog učenja koji pokušava predvidjeti hoće li ispitanici preživjeti ili umrijeti, na osnovu preoperativnih vrijednosti aditivnog i logističkog EuroSCORE bodovnog sustava, varijabli korištenih u izračunavanju EuroSCORE uključivši dob ispitanika, te preoperativne serumske vrijednosti NT-proBNP.

Vrsta umjetne neuronske mreže korištene za analizu bila je višeslojni perceptron unutar analitičkog sustava Weka, koji koristi tzv. *backpropagation* algoritam učenja [118]. Svaka korištena varijabla bila je jedan ulazni čvor, a

dva izlazna čvora bila je podjela ispitanika živ-mrtav. Korišteni višeslojni perceptron sam određuje optimalan broj skrivenih čvorova i veze među njima. Validacija klasifikatora dobivenog korištenjem umjetnih neuronskih mreža vršena je takozvanom metodom *10-fold-crossvalidation* [117,118].

Analiza utjecaja pojedinih varijabli/atributa na relativni rizik umiranja analizirana je uporabom *rpart* programa unutar analitičkog sustava R, koji je OpenSource verzija poznatog analitičkog programa S-PLUS [119-120].

*Rpart* program gradi klasifikacijske ili regresijske modele koristeći dvostupanjski postupak [121,122].

Rezultirajući modeli mogu se predočiti kao binarna drva koja se izgrađuju slijedećim postupkom:

1. Prvo se pronade jedna varijabla koja najbolje dijeli podatke u dvije skupine. Podaci se razdvoje, a potom se ovaj postupak ponavlja odvojeno na svaku podskupinu, i tako dalje rekurzivno sve dok podskupine ne dosegnu minimalnu veličinu, ili kad nema daljnjeg poboljšanja modela. Upravo od rekurzivnog razdvajanje (particioniranja) podskupina i potječe ime programa, jer *rpart* je skraćenica od *rekurzivno particioniranje* [121,122].
2. Drugi stupanj procedure sastoji se od primjene tzv. postupka *cross-validation* kako bi se umanjila kompleksnost modela [121,122].

*Rpart* program može se iskoristiti za procjenu relativnog rizika umiranja kod podataka koji se klasično rasčlanjuju analizom preživljenja [122], uz prednost što daje hijerarhiju varijabli/atributa. Pri tome treba biti oprezan jer navedena hijerarhija nije patofiziološke prirode, već se radi o kompleksnim

informativskim indeksima [121-123].

U analizi je korištena metoda koju su predložili LeBlanc i Crowley, a koja se zove *eksponencijalno skaliranje* [123]. Prvi korak ovog postupka sastoji se u izračunavanju logaritma funkcije preživljenja  $-\log(\text{survival})$  - uporabom parametrijskog eksponencijalnog modela za analizu preživljenja, koji postaje ulaznim podatkom *rpart*-u [121-123]. U drugom koraku je postupkom pruniranja [121-123] određivan najjednostavniji model za opis relativnog rizika umiranja u provedenoj studiji. Eksperimentirano je s različitim vrijednostima parametra kompleksnosti u rasponu od 0,05 do 0,2.

*Rpart* programi korišteni u analizi podataka navedeni su u dodacima A i B. Svrha navođenja je olakšanje usporedbe s drugim studijama u slučaju meta-analize, ili ako se pojavi potreba za proširenje ovdje opisane studije.

Sve analize izvedene su uporabom R programa za statističku analizu, dok su grafikoni izrađeni uporabom programa Statistica for Windows, verzija 7 [124,125]

## 4. Rezultati

### 4.1. Raspodjela ispitanika po spolu

U studiju je bilo uključeno 136 ispitanika, od toga 26 žena i 110 muškaraca.

Tablica 7. opisuje raspodjela ispitanika po spolu.

**Tablica 7.** Raspodjela ispitanika po spolu.

Spol	Ukupan broj	Postotak
Žene	26	18,9%
Muškarci	110	91,1%
Ukupno	136	100,0%

### 4.2. Životna dob ispitanika

Prosječna životna dob ispitanika, izražena kao aritmetička sredina i standardna devijacija, iznosila je  $62,2 \pm 8,73$  godine. Kod žena je prosječna životna dob bila  $61,6 \pm 9,81$ , a kod muškaraca  $62,4 \pm 8,49$  godina.

Tablica 8. opisuje deskriptivnu statistiku, izvršenu metodom pet točaka, uz dodatak aritmetičke sredine i standardne devijacije. Uz to, raspodjela dobi ispitanika, ukupna i po spolu, prikazana je kao histogram na grafikonima 1., 2. i 3..

Razlika u dobi između muškaraca i žena nije statistički signifikantna (Mann-Whitney U Test), a rezultat analize prikazan je tablicom 9..

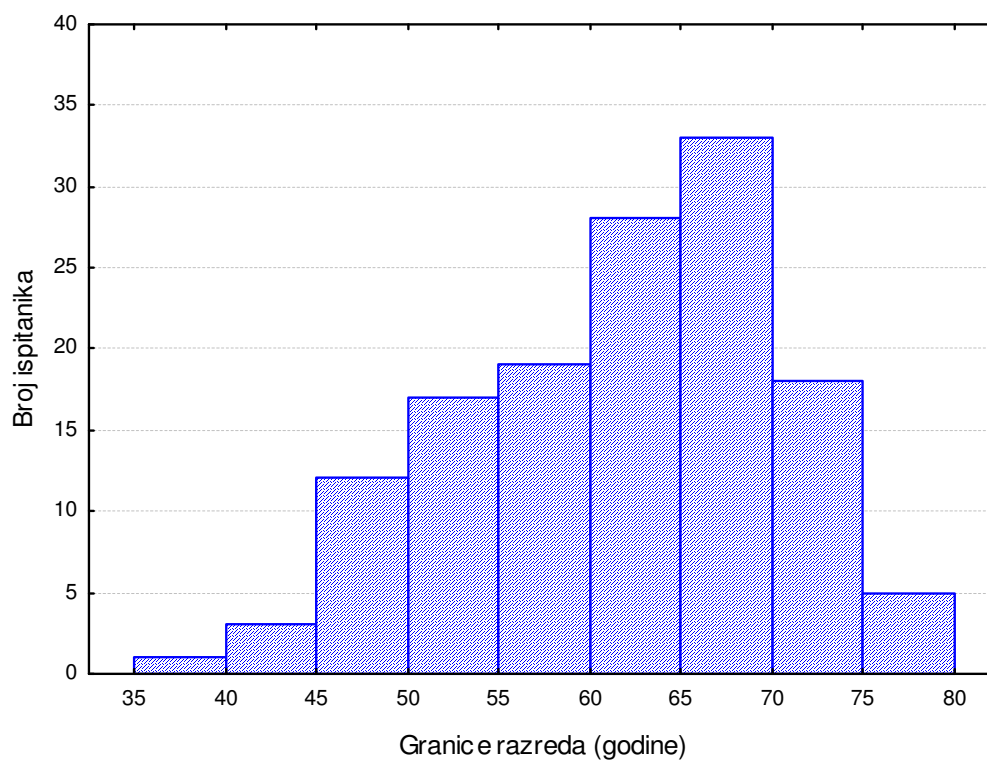


**Tablica 8.** Deskriptivna statistika dobi.

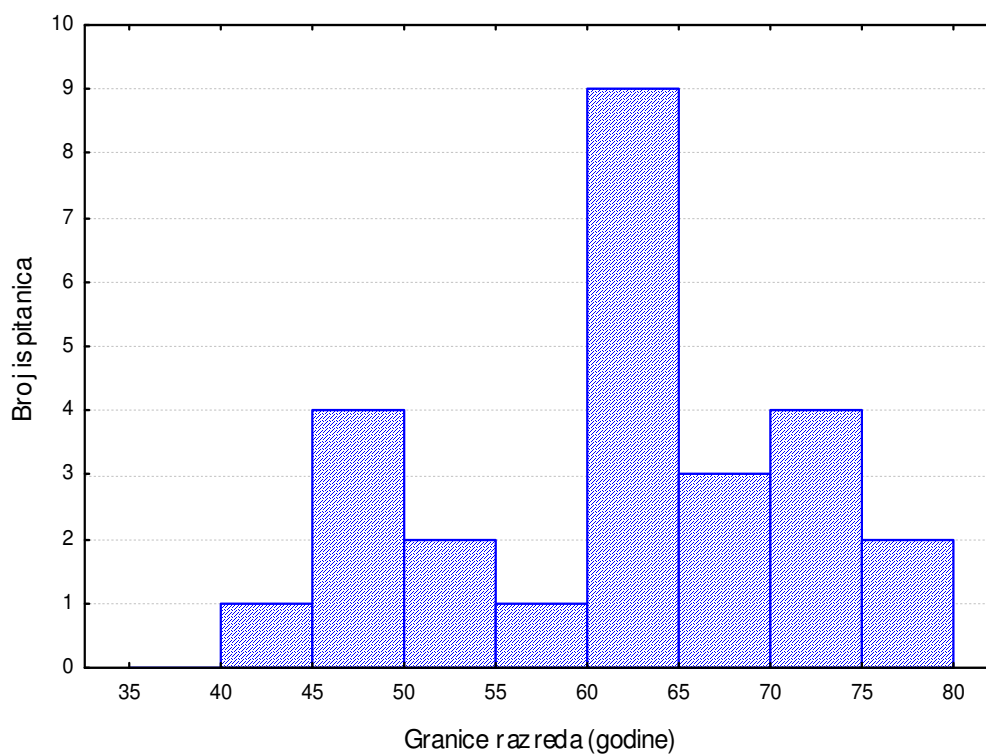
Skupina	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Žene	41	55	62,5	68	77	61,6	9,81
Muškarci	40	56	64	69	79	62,4	8,49
Svi	40	56	63	69	79	62,2	8,73

**Tablica 9.** Rezultat usporedbe dobi za muškarce i žene uključene u studiju (Mann-Whitney U test).

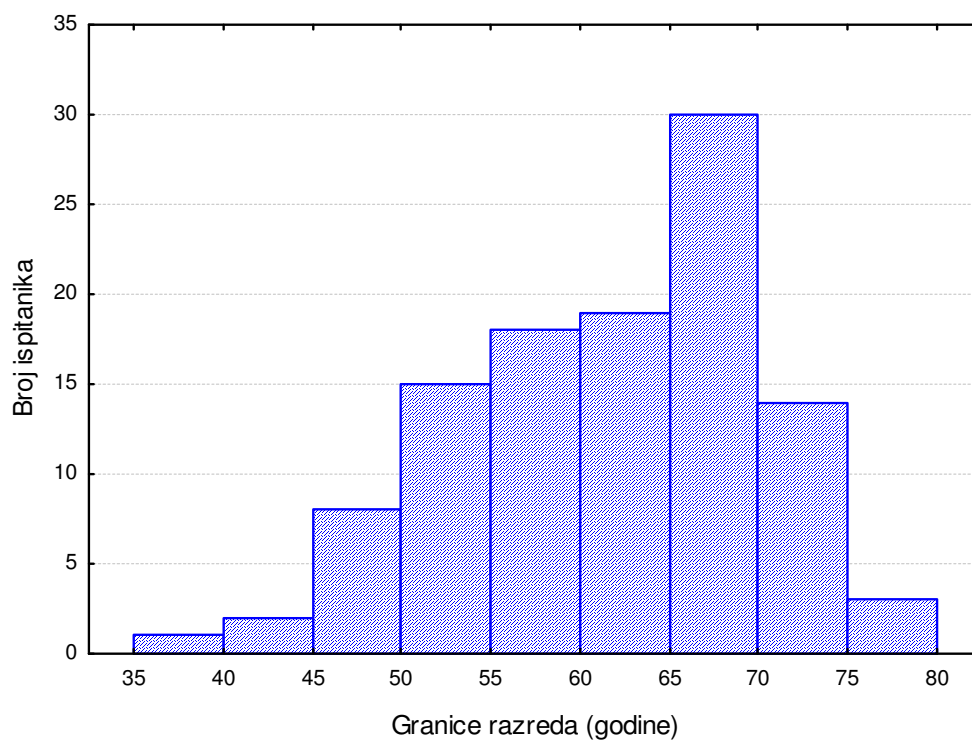
Suma rangova žene	Suma rangova muškarci	U	Z	p
1712	7604	1361	0,3818	0,703



**Grafikon 1.** Prikaz raspodjele dobi svih ispitanika uključenih u studiju.



**Grafikon 2.** Prikaz raspodjele dobi za žene uključene u studiju.



**Grafikon 3.** Prikaz raspodjele dobi za muškarce uključene u studiju.

### **4.3. Broj umrlih ispitanika**

EuroSCORE bodovni sustav procjenjuje rizik umiranja tijekom operacije (dan 0), te 30 poslijeoperacijskih dana [11]. U skladu s time praćeno je preživljenje ispitanika u tom periodu.

Ukupno je umrlo 5 ispitanika. Svi umrli ispitanici bili su muškog spola. Ukupni postotak umrlih je bio 3,68%, što je u skladu s podacima iz drugih klinika [4].

**Tablica 10.** Raspodjela preživjelih i umrlih osoba po spolu

<b>Spol</b>	<b>Živi</b>	<b>Mrtvi</b>	<b>Ukupno</b>
<b>Žene</b>	26 (100,0%)	0	26
<b>Muškarci</b>	105 (95,45%)	5 (4,55%)	110
<b>Svi</b>	131 (96,32%)	5 (3,68%)	136

### **4.4. Preoperativne vrijednosti serumski određenog NT-proBNP-a**

Prosječna preoperativna vrijednost serumski određenog NT-proBNP, izražena kao aritmetička sredina i standardna devijacija, iznosila je  $579,2 \pm 1014,6$  pg/mL. Kod žena je prosječna vrijednost bila  $738,9 \pm 1204,4$ , a kod muškaraca  $542,6 \pm 968,5$  pg/mL. Visoke vrijednosti standardne devijacije, u odnosu na aritmetičku sredinu, ukazuju na postojanje ispitanika s ekstremnim vrijednostima, te odstupanje od Gaussove raspodjele podataka.

Detaljan opis deskriptivne statistike, izvršen metodom pet točaka, uz dodatak aritmetičke sredine i standardne devijacije, prikazan je tablicom 11.. Uz to su preoperativne vrijednosti serumski određenog NT-proBNP-a za žene i muškarce prikazane na grafikonu 4. tzv. "box-and-whisker" postupkom koji sažima prikaz metodom pet točaka. Razlika u odnosu na tablicu 10. jest što su

na grafikonu izdvojene vrijednosti koje značajno odstupaju.

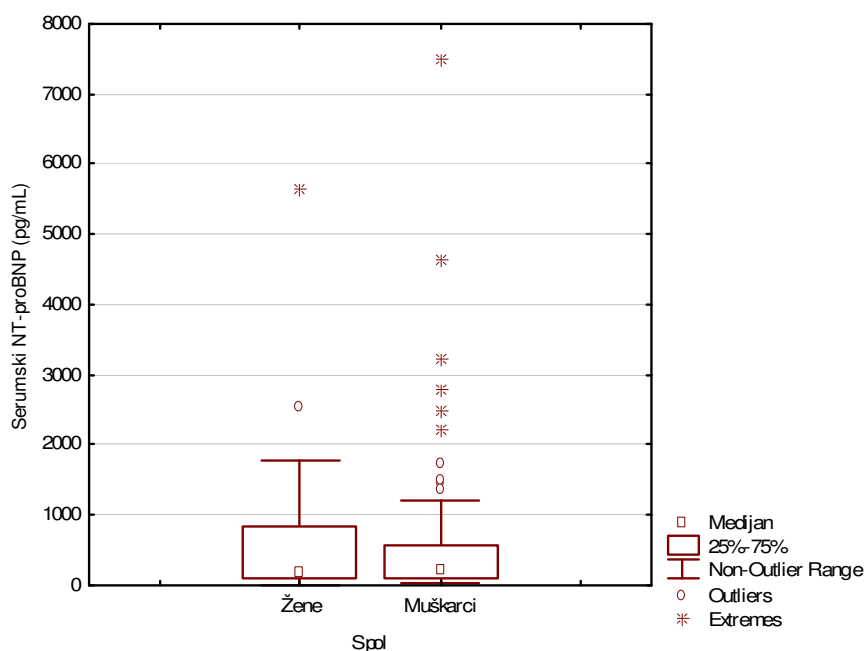
Razlika među spolovima (Mann-Whitney U test) nije bila statistički signifikantna, a rezultat analize je prikazan tablicom 12..

**Tablica 11.** Preoperativne vrijednosti serumski određenog NT-proBNP (pg/mL).

Skupina	Broj ispitanika	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Žene	25	6	107	177	843	5656	738,9	1204,4
Muškarci	109	18	105	238	561	7487	542,6	968,5
Svi	134	6	105	230	668	7487	579,2	1014,6

**Tablica 12.** Usporedba preoperativnih vrijednosti serumski određenih vrijednosti NT-proBNP-a (pg/mL) po spolu uporabom Mann-Whitney U testa.

Suma rangova žene	Suma rangova muškarci	U	Z	p
1792	7253	1258	0.596838	0.551



**Grafikon 4.** Usporedba po spolu preoperativnih vrijednosti serumski određenih vrijednosti NT-proBNP-a (pg/mL).

Napravljena je i usporedba preoperativne vrijednosti serumski određenog NT-proBNP-a između preživjelih i umrlih ispitanika. Kod preživjelih je prosječna vrijednost bila  $558,3 \pm 1016,4$ , a kod umrlih  $1118,2 \pm 1016,4$  pg/mL. I ovdje visoke vrijednosti standardne devijacije u odnosu na aritmetičku sredinu ukazuju na postojanje ispitanika s ekstremnim vrijednostima.

Detaljan opis deskriptivne statistike preoperativnih serumskih vrijednosti NT-proBNP za žive i umrle ispitanike, izvršene metodom pet točaka uz dodatak aritmetičke sredine i standardne devijacije, prikazan je tablicom 13.. Uz to, raspodjela vrijednosti NT-proBNP po preživljenju prikazana je i tzv. "box-and-whisker" metodom koja sažima prikaz metodom pet točaka (grafikon 5), s razlikom u odnosu na tablicu 13. što grafikon izdvojeno prikazuje vrijednosti koje značajno odstupaju.

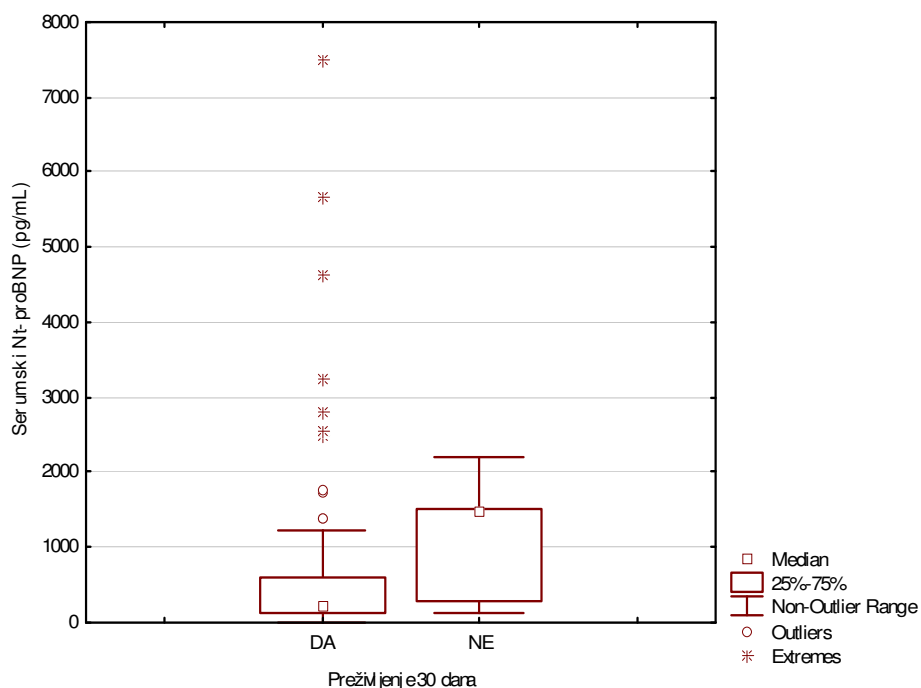
Iako su vrijednosti kod umrlih ispitanika bile veće, razlika testitana uporabom Mann-Whitney U testa nije bila statistički signifikantna (tablica 14.).

**Tablica 13.** Deskriptivna statistika preoperativnih serumskih vrijednosti NT-pro BNP kod preživjelih i umrlih ispitanika (pg/mL).

Skupina	Broj ispitanika	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Živi	129	6	104	218	605	7487	558,3	1016,4
Mrtvi	5	119	284	1474	1501	2213	1118,2	889,7
Svi	134	6	105	230	668	7487	579,2	1014,6

**Tablica 14.** Usporedba preoperativnih serumskih vrijednosti NT-proBNP-a kod preživjelih i umrlih ispitanika uporabom Mann-Whitney U-testa.

Suma rangova živi	Suma rangova mrtvi	U	Z	p
8547,5	497,5	162,5	-1.87830	0.060



**Grafikon 5.** Usporedba preoperativnih serumskih vrijednosti NT-proBNP-a kod živih i umrlih ispitanika.

#### 4.5. Aditivni EuroSCORE

Prosječna preoperativna vrijednost aditivnog oblika EuroSCORE bodovnog sustava, izražena kao aritmetička sredina i standardna devijacija, iznosila je  $3,95 \pm 2,46$ . Kod žena je prosječna vrijednost bila  $4,58 \pm 1,88$ , a kod muškaraca  $3,80 \pm 2,57$ .

Detaljan opis deskriptivne statistike, izvršen metodom pet točaka uz dodatak aritmetičke sredine i standardne devijacije, prikazan je tablicom 15.. Uz to, raspodjela vrijednosti aditivnog oblika EuroSCORE po spolu prikazana je i tzv. "box-and-whisker" metodom koja sažima prikaz metodom pet točaka (grafikon 6). Grafikon 6 se razlikuje od tablice 15 u tome što posebno izdvaja vrijednosti koje značajno odstupaju.

Razlika među spolovima (Mann-Whitney U test) je statistički signifikantna.

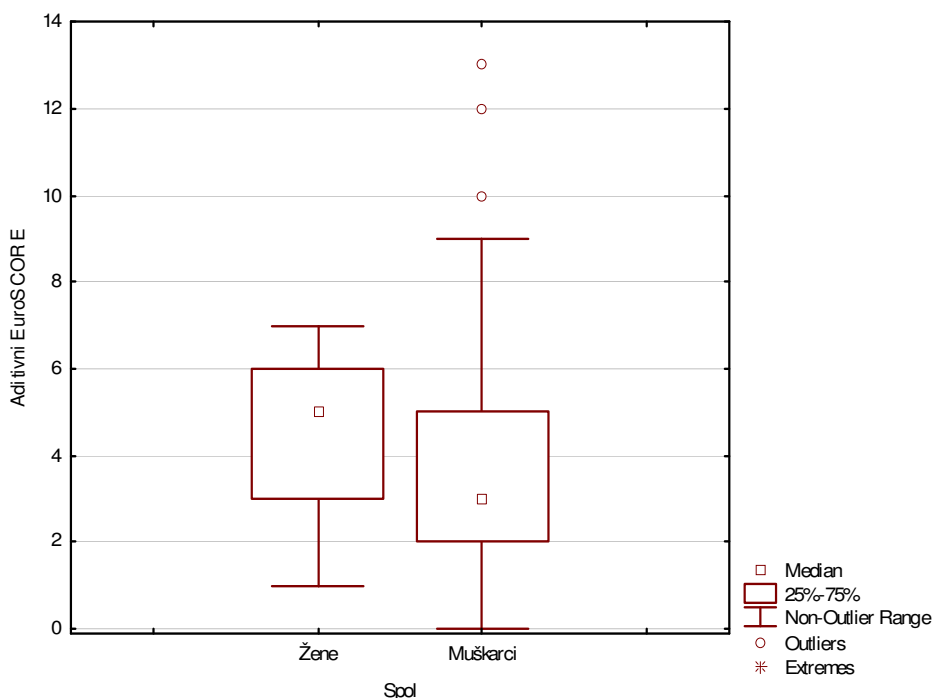
Rezultat statističke analize prikazan je tablicom 16..

**Tablica 15.** Prikaz vrijednosti aditivnog oblika EuroSCORE za muškarce i žene.

Skupina	Broj ispitanika	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Žene	26	1,00	3,00	5,00	6,00	7,00	4,58	1,88
Muškarci	110	0,00	2,00	3,00	5,00	13,00	3,80	2,57
Svi	136	0,00	2,00	4,00	5,00	13,00	3,95	2,46

**Tablica 16.** Usporedba vrijednosti aditivnog oblika EuroSCORE za muškarce i žene uporabom Mann-Whitney U testa.

Suma rangova žene	Suma rangova muškarci	U	Z	p
2160	7156	1051	-2.09743	0.036



**Grafikon 6.** Usporedba aditivnih vrijednosti EuroSCORE bodovog sustava između muškaraca i žena.

Kod preživjelih ispitanika prosječna je vrijednost aditivnog EuroSCORE bila  $3,89 \pm 2,42$ , a kod umrlih  $5,40 \pm 3,44$ .

Detaljan opis deskriptivne statistike, izvršen metodom pet točaka uz dodatak aritmetičke sredine i standardne devijacije, prikazan je tablicom 17.. Uz to, raspodjela vrijednosti aditivnog oblika EuroSCORE po preživljenju prikazana je i tzv. "box-and-whisker" metodom, koja sažima prikaz metodom pet točaka (grafikon 7). Razlika grafikona 7. u odnosu na tablicu 17. jest što posebno izdvaja vrijednosti koje značajno odstupaju.

Razlika (Mann-Whitney U test) nije statistički signifikantna, a rezultat usporedbe vrijednosti aditivnog oblika EuroSCORE bodovnog sustava po preživljenju prikazan je tablicom 18.

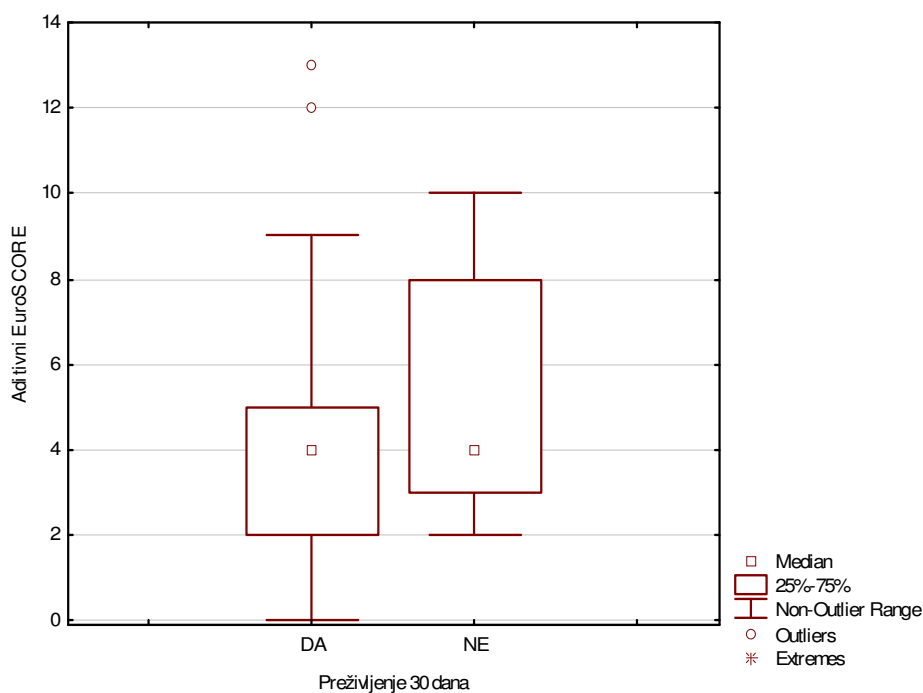
**Tablica 17.** Prikaz vrijednosti aditivnog oblika EuroSCORE za preživjele i umrle ispitanike

Skupina	Broj ispitanika	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Živi	131	0,00	2,00	4,00	5,00	13,00	3,89	2,42
Mrtvi	5	2,00	3,00	4,00	8,00	10,00	5,40	3,44
Svi	136	0,00	2,00	4,00	5,00	13,00	3,95	2,46

**Tablica 18.** Usporedba vrijednosti aditivnog oblika EuroSCORE za preživjele i umrle ispitanike uporabom Mann-Whitney U testa

Suma rangova umrli	Suma rangova preživjeli	U	Z	p
424	8892	246	0.942469	0.346





**Grafikon 7.** Usporedba aditivnih vrijednosti EuroSCORE bodovnih vrijednosti za preživjele i umrle ispitanike.

#### 4.6. Logistički EuroSCORE

Prosječna preoperativna vrijednost logističkog oblika EuroSCORE, izražena kao aritmetička sredina i standardna devijacija, iznosila je  $3,87 \pm 4,49$ . Kod žena je prosječna vrijednost bila  $3,95 \pm 1,99$ , a kod muškaraca  $3,85 \pm 4,90$ .

Detaljan opis deskriptivne statistike, izvršen metodom pet točaka uz dodatak aritmetičke sredine i standardne devijacije, prikazan je tablicom 19.. Nadalje, raspodjela vrijednosti logističkog oblika po spolu prikazana je i tzv. "box-and-whisker" metodom na grafikonu 8. Razlika grafikona 8. u odnosu na tablicu 19. jest što su posebno izdvojene vrijednosti koje značajno odstupaju.

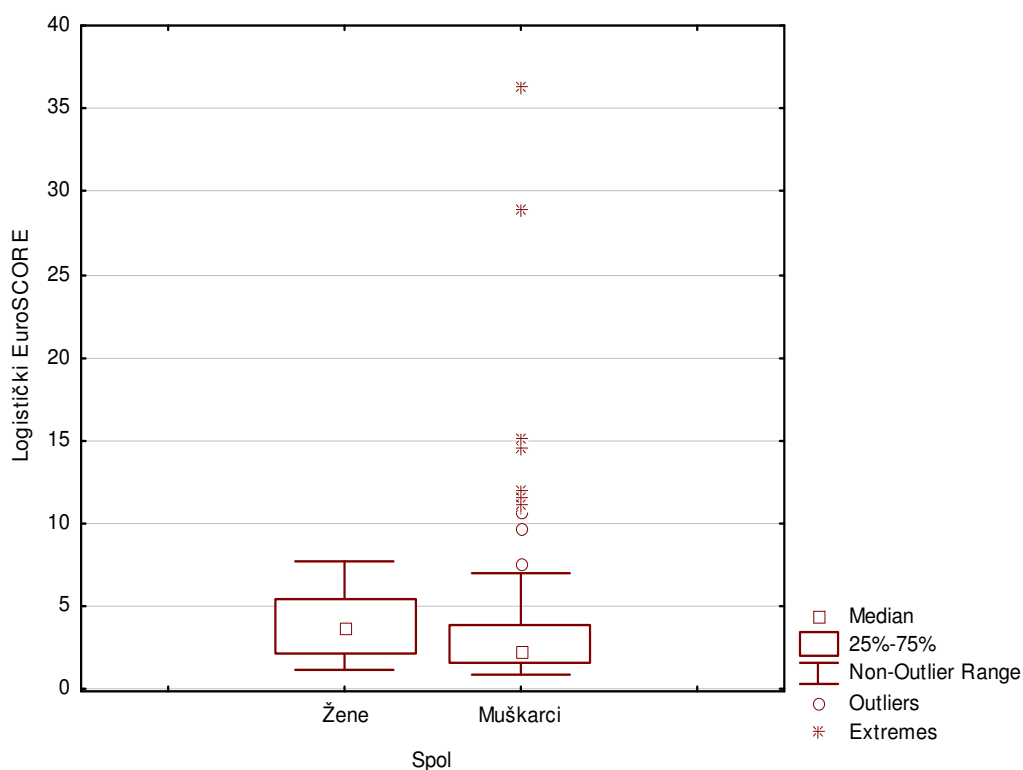
Razlika među spolovima (Mann-Whitney U-test) je statistički signifikantna. Rezultat statističke usporedbe po spolu prikazan je tablicom 20..

**Tablica 19.** Prikaz vrijednosti logističkog oblika EuroSCORE za muškarce i žene uključene u studiju.

Skupina	Broj ispitanika	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Žene	26	1,22	2,14	3,76	5,42	7,70	3,95	1,99
Muškarci	110	0,88	1,54	2,33	3,91	36,33	3,85	4,90
Svi	136	0,88	1,59	2,53	4,38	36,33	3,87	4,49

**Tablica 20.** Usporedba vrijednosti logističkog oblika EuroSCORE bodovnog sustava za muškarce i žene uporabom Mann-Whitney U testa.

Suma rangova žene	Suma rangova muškarci	U	Z	p
2183.5	7132.5	1027.5	-2.22748	0.0256



**Grafikon 8.** Prikaz vrijednosti logističkog oblika EuroSCORE bodovnog sustava za muškarce i žene.

Kod preživjelih ispitanika prosječna je vrijednost logističkog EuroSCORE bila  $3,78 \pm 4,43$ , a kod umrlih  $6,27 \pm 5,92$ . Detaljan opis deskriptivne statistike, izvršen metodom pet točaka, uz dodatak aritmetičke sredine i standardne devijacije, prikazan je tablicom 21.. Nadalje, usporedba vrijednosti logističkog oblika EuroSCORE bodovnog sustava za preživjele i umrle ispitanike prikazana je i grafikonom 9., uporabom tzv. "box-and-whisker" metodom koja posebno izdvaja vrijednosti koje značajno odstupaju.

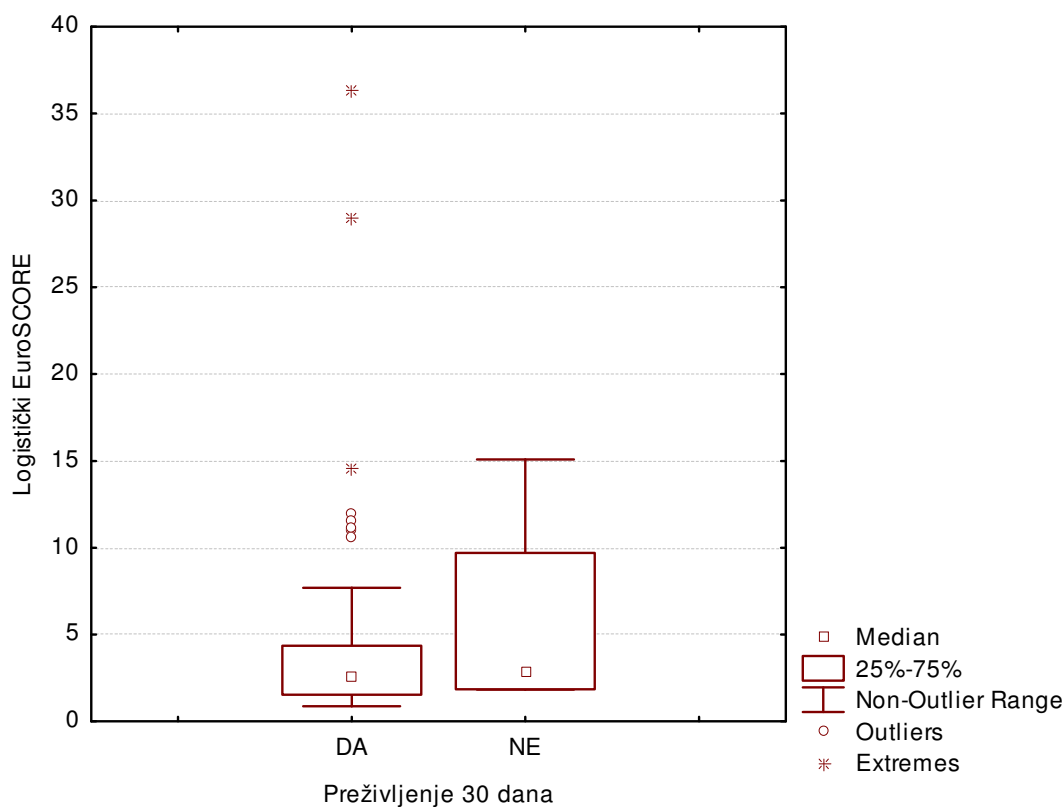
Razlika u vrijednosti logističkog oblika EuroSCORE bodovnog sustava između preživjelih i umrlih ispitanika nije statistički signifikantna (Mann-Whitney U test). Rezultat analize prikazan je tablicom 22..

**Tablica 21.** Prikaz vrijednosti logističkog oblika EuroSCORE za preživjele i umrle ispitanike.

Skupina	Broj ispitanika	Minimum	Prva kvartila (Q1)	Medijan	Treća kvartila (Q3)	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Živi	131	0,88	1,54	2,52	4,35	36,33	3,78	4,43
Mrtvi	5	1,82	1,85	2,90	9,71	15,09	6,27	5,92
Svi	136	0,88	1,59	2,53	4,38	36,33	3,87	4,49

**Tablica 22.** Usporedba vrijednosti logističkog oblika EuroSCORE za preživjele i umrle ispitanike uporabom Mann-Whitney U testa.

Suma rangova umrli	Suma rangova preživjeli	U	Z	p
425	8891	245	0.954034	0.340



**Grafikon 9.** Prikaz vrijednosti logističkog oblika EuroSCORE bodovnog sustava za preživjele i umrle ispitanike

#### **4.7. Korelacija i Cronbach's Alpha**

Međuodnos aditivnog i logističkog oblika EuroSCORE bodovnog sustava prema preoperativnim vrijednostima serumski određenog NT-proBNP analizirani su uporabom neparametrijskog oblika korelacije (Spearman's rho) i Cronbach's alpha [122].

U analizu su uključeni i podaci dobiveni dekadskom logaritamskom transformacijom vrijednosti NT-proBNP-a. Naime, vrijednosti NT-proBNP nalaze se u vrlo širokom rasponu pa je ovakva transformacija opravdana. Rezultati za korelacijsku analizu prikazani su tablicama 23., 24. i 25..

U klasičnoj statistici vrijednosti koeficijenta korelacije manje od  $|0,2|$  upućuju na izostanak korelacije, vrijednosti u rasponu  $|0,2-0,4|$  na slabu korelaciju,

vrijednosti u rasponu  $|0,4-06,|$  na srednju, dok se vrijednosti veće od  $|0,6|$  ukazuju na značajnu korelaciju. Vrijednosti su navedene kao apsolutne vrijednosti - modulasi ( $| |$ ) jer koeficijent korelacije može imati negativan ili pozitivan predznak. Naravno, uz sve to koeficijent korelacije mora biti i statistički signifikantan ( $p \leq 0,05$ ).

Korelacija upućuje na slabu ili srednje jaku, pozitivnu korelaciju EuroSCORE bodovnog sustava s preoperativnim vrijednostima serumski određenog NT-proBNP. Predznak koeficijenta korelacije je pozitivan što znači da s porastom vrijednosti EuroSCORE bodovnog sustava raste i vrijednost NT-proBNP, i obrnuto.

Cronbach's alpha također upućuje na slabu povezanost EuroSCORE i NT-proBNP budući da je dobivena vrijednost koeficijenta bila vrlo niska (0,0123). Cronbach's alpha se interpretira na isti način kao i koeficijent korelacije, jer se obično nalazi u rasponu od  $-1$  do  $1$ . Ponekad može poprimiti vrijednosti i manje od  $-1$ , a najčešće je pozitivnog predznaka [122].

Visoke vrijednosti koeficijenta korelacije ili Cronbach's alpha upućuju na informacijsku redundantnost promatranih varijabli. Nasuprot, niske vrijednosti navedenih mjera upućuju kako je informacijski sadržaj promatranih varijabli neovisan, te se isplati pokušati konstruirati dijagnostičko-prognostičke algoritme koji kombiniraju te varijable.

**Tablica 23.** Rezultat korelacijske analize aditivnog i logističkog modela EuroSCORE sustava sa serumski određenim vrijednostima NT-proBNP za sve ispitanike. Tamnije označena polja statistički su signifikantna na razini 0,05.

Varijabla	Aditivni EuroSCORE	Logistički EuroSCORE	NT-proBNP	log <sub>10</sub> NT-proBNP
<b>Aditivni EuroSCORE</b>	1,000	<b>0,983</b>	<b>0,474</b>	<b>0,474</b>
<b>Logistički EuroSCORE</b>	<b>0,983</b>	1,000	<b>0,505</b>	<b>0,505</b>
<b>NT-proBNP</b>	<b>0,474</b>	<b>0,505</b>	1,000	0,999
<b>log<sub>10</sub> NT-proBNP</b>	<b>0,474</b>	<b>0,505</b>	0,999	1,000

**Tablica 24.** Rezultat korelacijske analize aditivnog i logističkog modela EuroSCORE sustava sa serumski određenim vrijednostima NT-proBNP za žene. Tamnije označena polja statistički su signifikantna na razini 0,05.

Varijabla	Aditivni EuroSCORE	Logistički EuroSCORE	NT-proBNP	log <sub>10</sub> NT-proBNP
<b>Aditivni EuroSCORE</b>	1,000	<b>0,977</b>	<b>0,365</b>	<b>0,365</b>
<b>Logistički EuroSCORE</b>	<b>0,977</b>	1,000	<b>0,375</b>	<b>0,375</b>
<b>NT-proBNP</b>	<b>0,365</b>	<b>0,375</b>	1,000	1,000
<b>log<sub>10</sub> NT-proBNP</b>	<b>0,365</b>	<b>0,375</b>	1,000	1,000

**Tablica 25.** Rezultat korelacijske analize aditivnog i logističkog modela EuroSCORE sustava sa serumski određenim vrijednostima BNP-a za muškarce. Tamnije označena polja statistički su signifikantna na razini 0,05.

Varijabla	Aditivni EuroSCORE	Logistički EuroSCORE	NT-proBNP	log <sub>10</sub> NT-proBNP
<b>Aditivni EuroSCORE</b>	1,000	<b>0,979</b>	<b>0,477</b>	<b>0,477</b>
<b>Logistički EuroSCORE</b>	<b>0,979</b>	1,000	<b>0,514</b>	<b>0,514</b>
<b>NT-proBNP</b>	<b>0,477</b>	<b>0,514</b>	1,000	1,000
<b>log<sub>10</sub> NT-proBNP</b>	<b>0,477</b>	<b>0,514</b>	1,000	1,000

#### **4.8. Međudnos varijabli korištenih za određivanje EuroSCORE s NT-proBNP**

Neparametrijskom korelacijskom analizom uspoređivana je i vrijednost serumski određenog NT-proBNP s pojedinačnim varijablama korištenima za izračunavanje aditivnog i logističkog modela EuroSCORE.

Dob ispitanika je bila jedina statistički signifikantno korelirana varijabla s NT-proBNP. Raspršenost ulaznih podataka po različitim parametrima koji se koriste za određivanje EuroSCORE bodovnog sustava vjerojatno je razlog tome.

Rezultati korelacijske analize (Spearman's rho) za sve ispitanike, te po spolu, prikazani su tablicama 26., 27. i 28.. Bitno je uočiti da se radi o srednjoj ili slaboj, pozitivnoj korelaciji, koja je statistički signifikantna kako za sve ispitanike, tako i po spolu. To znači da s porastom dobi raste i vrijednost NT-proBNP, odnosno obrnuto, kako kod muškaraca tako i žena.

**Tablica 26.** Rezultat korelacijske analize dobi i NT-proBNP za sve ispitanike. Tamnije označena polja statistički su signifikantna na razini 0,05.

<b>Varijabla</b>	<b>Dob</b>	<b>NT-pro BNP</b>
<b>Dob</b>	1,000	<b>0,361</b>
<b>NT-proBNP</b>	<b>0,361</b>	1,000

**Tablica 27.** Rezultat korelacijske analize dobi i NT-proBNP za žene. Tamnije označena polja statistički su signifikantna na razini 0,05.

<b>Varijabla</b>	<b>Dob</b>	<b>NT-proBNP</b>
<b>Dob</b>	1,000	<b>0,553</b>
<b>NT-proBNP</b>	<b>0,553</b>	1,000

**Tablica 28.** Rezultat korelacijske analize dobi i NT-proBNP za muškarce.

Tamnije označena polja statistički su signifikantna na razini 0,05.

Varijabla	Dob	NT-proBNP
<b>Dob</b>	1,000	<b>0,318</b>
<b>NT-proBNP</b>	<b>0,518</b>	1,000

#### **4.9. ROC analiza**

ROC analiza je osnovni postupak za procjenu učinkovitosti aditivnog i logističkog oblika EuroSCORE bodovnog sustava u predikciji relativnog rizika mortaliteta. Zbog toga je ta metoda primijenjena i ovdje [11]. Ukupno su izvedene tri analize, za aditivni i logistički oblik EuroSCORE, te za preoperativne serumske vrijednosti NT-proBNP (pg/mL). Rezultati su prikazani tablicom 29. te grafikonima 10., 11. i 12..

Rezultati ROC analize pokazuju kako su vrijednosti krivulje ispod površine (AUC) za aditivni i logistički oblik EuroSCORE bodovnog sustava gotovo identične (0,63), s 95% granicama pouzdanosti u rasponu od (0,54 – 0,71). Kod aditivnog oblika EuroSCORE vrijednosti manje ili jednake 7,0 su asocirane s preživljenjem, a veće od 7,0 s umiranjem. Kod logističkog oblika EuroSCORE ta je granična vrijednost 7,7.

Vrijednosti površine ispod krivulje (AUC) kod ROC analize za preoperativne serumske vrijednosti NT-proBNP-a su veće (0,75), s 95% granicama pouzdanosti u rasponu 0,67 – 0,82. Vrijednosti NT-proBNP manje ili jednake 1393 pg/mL su asocirane s preživljenjem, a veće od toga s umiranjem.

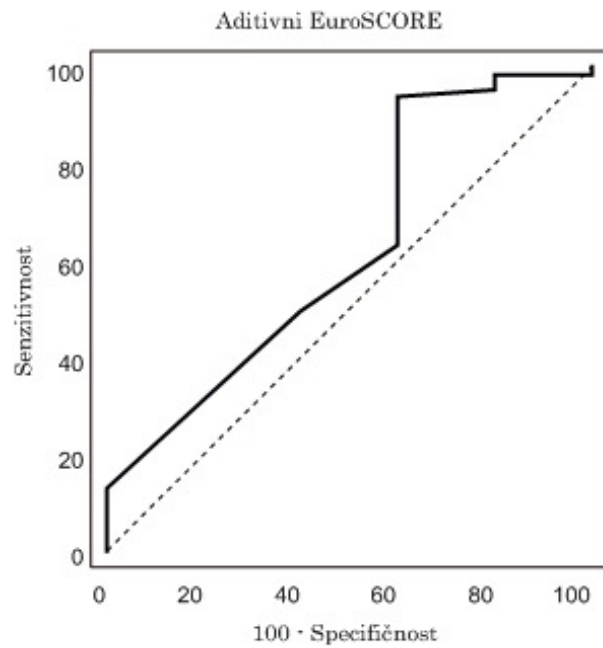
Statistička analiza nije pokazala signifikantnu razliku između površina ispod krivulje za NT-proBNP-a i EuroSCORE . Iako je površina ispod krivulje (AUC)



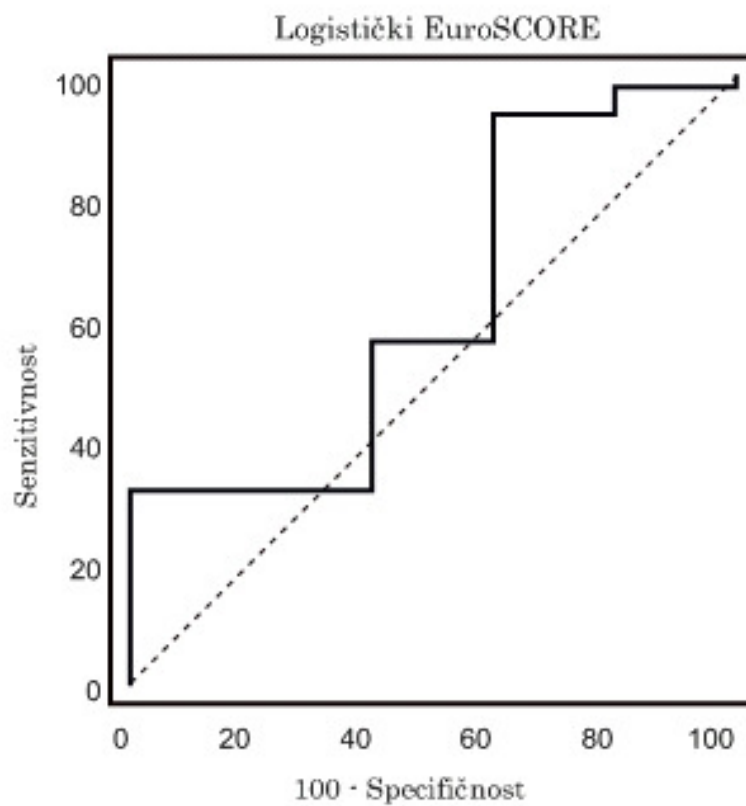
kod NT-proBNP dosta veća, vjerojatno zbog malog broja umrlih ispitanika nije moguće utvrditi razliku među njima. Rezultati međusobne usporedbe svih ispitivanih parametara prikazani su tablicom 30.

**Tablica 29.** Rezultati ROC analize za aditivni i logistički oblik EuroSCORE bodovnog sustava, te preoperativne serumske vrijednosti NT-proBNP-a.

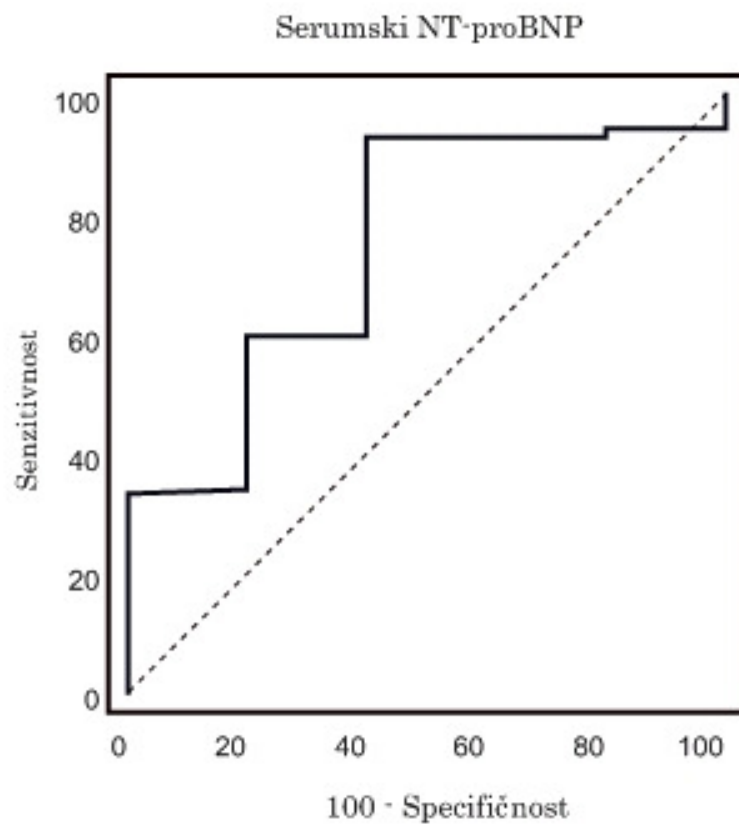
ROC krivulja za aditivni EuroSCORE	
Površina ispod ROC krivulje	= 0,626
Standardna pogreška	= 0,137
95% granice pouzdanosti	= 0,538 - 0,708
Optimalna granična vrijednost	= 7
ROC krivulja za logistički EuroSCORE	
Površina ispod ROC krivulje	= 0,628
Standardna pogreška	= 0,137
95% granice pouzdanosti	= 0,540 - 0.710
Optimalna granična vrijednost	= 7,7
ROC krivulja za NT-proBNP	
Površina ispod ROC krivulje	= 0,748
Standardna pogreška	= 0,129
95% granice pouzdanosti	= 0,666 - 0.819
Optimalna granična vrijednost	= 1393 pg/mL



**Grafikon 10.** Grafički prikaz ROC analize za aditivni oblik EuroSCORE bodovnog sustava.



**Grafikon 11.** Grafički prikaz ROC analize za logistički oblik EuroSCORE bodovnog sustava.



**Grafikon 11.** Grafički prikaz ROC analize za preoperativne serumske vrijednosti NT-proBNP.

**Tablica 30.** Usporedba ROC krivulja za parameter aditivni i logistički oblik EuroSCORE, te serumske vrijednosti NT-proBNP.

Usporedba: Aditivni EuroSCORE i logistički EuroSCORE	
Razlika između površina	= 0,002
Standardna pogreška	= 0,049
95% granice pouzdanosti	= -0,094 - 0,099
Razina signifikantnosti P	= 0,962
Usporedba: Aditivni EuroSCORE i serumski NT-proBNP	
Razlika između površina	= 0,122
Standardna pogreška	= 0,149
95% granice pouzdanosti	= -0,169 - 0,414
Razina signifikantnosti P	= 0,410
Usporedba: Logistički EuroSCORE i NT-proBNP	
Razlika između površina	= 0,120
Standardna pogreška	= 0,127
95% granice pouzdanosti	= -0,129 - 0.369
Razina signifikantnosti P	= 0,344

#### **4.10. Umjetne neuronske mreže**

Umjetne neuronske mreže se također koriste za procjenu relativnog rizika umiranja kod kardiokirurških operativnih zahvata postavljanja srčanih premosnica [Lippman 1997, Nilsson 2006 (2)]. Pojedina istraživanja čak upućuju kako je učinkovitost umjetnih neuronskih mreža, mjerena metodom površine ispod ROC krivulje čak i veća od logističkog oblika EuroSCORE bodovnog sustava [46,47,126]

Vrsta umjetne neuronske mreže korištene za analizu bila je višeslojni perceptron unutar analitičkog sustava Weka, koji koristi tzv. *backpropagation* algoritam učenja [117,118]. Svaka korištena varijabla bila je jedan ulazni čvor, a dva izlazna čvora bili su podjela ispitanika po kriteriju živ-mrtav. Korišteni višeslojni perceptron sam određuje optimalan broj skrivenih čvorova i veze među njima [117].

U analizi su korištene sve varijable koje se koriste za određivanje aditivnog i logističkog modela EuroSCORE, završne vrijednosti aditivnog i logističkog EuroSCORE bodovnog sustava, dob ispitanika i preoperativne vrijednosti serumski određenog NT-proBNP.

Mijenjanje opcija unutar umjetne neuronske mreže nije pomoglo u konstruiranju sustava koji bi na zadovoljavajući način mogao predvidjeti preživljenje ispitanika. Naime, validirajući dobivene sustave takozvanom metodom *10-fold-cross-validation*, nije bilo moguće dobiti sustav sa zadovoljavajućom predikcijom umrlih ispitanika jer su svi umrli ispitanici bili pogrešno klasificirani kao živi [117,118].

**Tablica 31.** Rezultat učinkovitosti predikcijskog sustava zasnovanog na umjetnim neuronskim mrežama (A), kao i rezultat njegove validacije (B).

```
=== (A) Evaluacija na trenirajućem skupu ===

Ispravno klasificirane instance          135          99.2647 %
Neispravno klasificirane instance         1           0.7353 %

=== Matrica konfuzije ===

  a   b   <-- klasificiran kao
131  0 |   a = ŽIV
  1   4 |   b = MRTAV

=== (B) Stratificirana cross-validation metoda ===

Ispravno klasificirane instance          127          93.3824 %
Neispravno klasificirane instance         9           6.6176 %

=== Matrica konfuzije ===

  a   b   <-- klasificiran kao
127  4 |   a = ŽIV
  5   0 |   b = MRTAV
```

#### 4.11. Algoritamska analiza relativnog rizika umiranja

Uporabom *rpart* programa unutar statističkog sustava R obavljena je algoritamska analiza relativnog rizika umiranja kod ispitanika [121-123].

Dvije su prednosti ovog pristupa:

1. *rpart* može izdvojiti kombinaciju varijabli i na osnovu njih konstruirati algoritam koji preciznije objašnjava relativni rizik umiranja od klasične univarijatne statistike, zasnovane na pojedinačim varijablama.
2. Položaj varijable unutar konstruiranog algoritma ukazuje na njen informacijski sadržaj u odnosu na druge varijable, pa se tako može odrediti hijerarhija varijabli [121-123].

Kod analize s *rpart* programom korištene su sve varijable koje se koriste za izračunavanje aditivnog i logističkog modela EuroSCORE sustava, te njihove konačne vrijednosti. Tome je još pridodana dob ispitanika, preoperativne vrijednosti serumski određenog NT-proBNP-a, podatak da li je bolesnik preživio operaciju i 30 poslijeoperativnih dana, te eventualni dan smrti. Korišten je program napisan u R programskom jeziku, opisan u dodatku A.

Pri tome je dobiven slijedeći algoritam koji je prikazan grafikonom 13. Radi jednostavnosti grafikon prikazuje samo završne grane označene u algoritmu sa zvijezdicom \*:

1) root 136 39.5084200 **1.0000000**

2) Serumski NT-proBNP preoperativno < 1433.5 124 18.0735900 **0.5352125**

4) Dob < 68.5 94 1.5563710 **0.2218146** \*

5) Dob >= 68.5 30 12.3499400 **1.4306280** \*

3) Serumski NT-proBNP preoperativno >=1433.5 12 14.8075000 **2.8678970** \*

Algoritam treba tumačiti na slijedeći način:

1. Ako se relativni rizik umiranja tijekom operacije i u periodu od 30 dana za SVE ispitanike označi s brojem 1, tada je najvažnija varijabla koja razdvaja ispitanike u dvije podskupine s najvećom razlikom u relativnom riziku umiranja serumski određena preoperativna vrijednost NT-proBNP. Kod ispitanika s vrijednošću NT-proBNP-a manjom od 1433,5 pg/mL relativni rizik umiranja može se označiti s brojem 0,5352125, dok se kod ispitanika s vrijednostima NT-proBNP  $\geq$  1433,5 pg/mL relativni rizik umiranja može označiti s brojem 2,8678970.
2. Kod podskupine ispitanika s vrijednošću NT-proBNP-a manjom od 1433,5 pg/mL relativni rizik umiranja se može još preciznije odrediti uporabom varijable dob. Granična vrijednost varijable dob je 68,5 godina. Kod ispitanika s dobi  $<$  68,5 godina relativni rizik se može označiti s brojkom 0,2218146, dok je kod ispitanika u dobi  $\geq$  68,5 godina relativni rizik 1,4306280.

Dakle, uporabom *rpart* algoritma preoperativna vrijedost serumski određenog NT-proBNP-a i dob ispitanika su glavni faktori koji određuju relativni rizik umiranja. Pri tome obje varijable treba gledati unutar algoritma kao cjeline, te se dobivene granične vrijednosti nipošto ne trebaju smatrati nečim poput normalnih vrijednosti za pojedinačne vrijednosti u klasičnoj medicini [121-123].

Ukoliko dobiveni opis relativnog rizika umiranja usporedimo s bazom podataka tada dobivamo slijedeće:

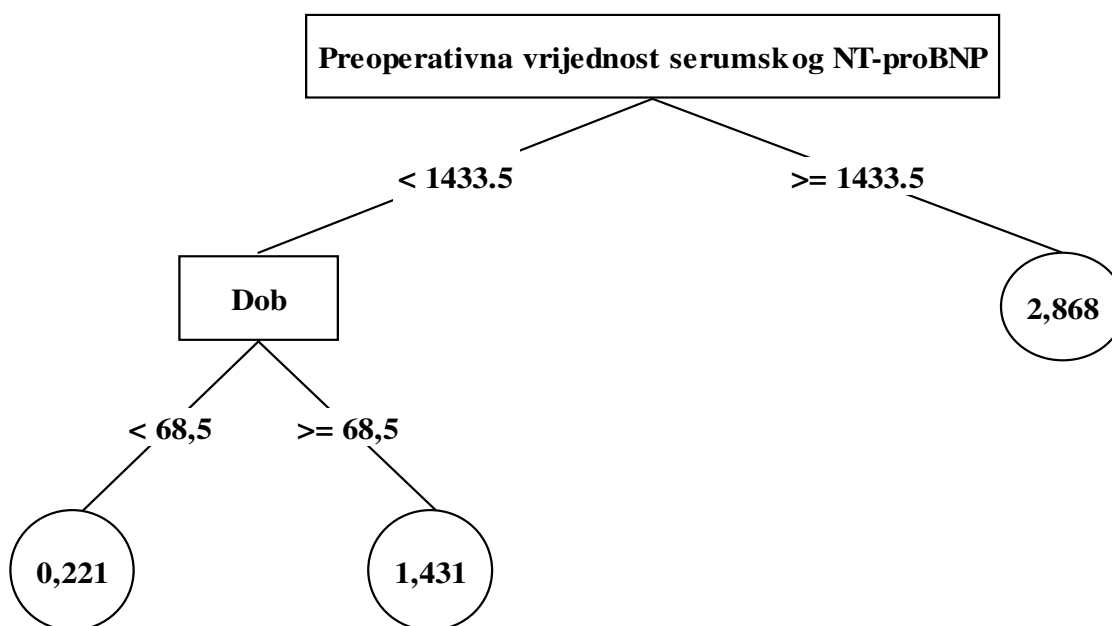
1. U skupini ispitanika koji su imali preoperativne vrijednosti NT-



proBNP-a veće ili jednake 1433,5 pg/mL umrlo je 3 od 9 ispitanika;

2. U skupini koja je imala preoperativne vrijednosti NT-proBNP-a manje od 1433,5 pg/mL, i bila starija od 68,5 godina umrlo je dvoje od trideset ispitanika;
3. U skupini koja je imala preoperativne vrijednosti NT-pro-BNP-a manje od 1433,5 pg/mL, i bila mlađa od 68,5 godina, nitko nije umro od 92 ispitanika.

Sumarni opis živih i umrlih, izražen kao apsolutni broj i postotak prikazan je u tablici 32, te grafikonom 13.



**Grafikon 13.** Algoritam konstruiran pomoću *rpart* programa, a koji opisuje relativni rizik umiranja na osnovu preoperativnih nalaza.

**Tablica 32.** Tabela opis rizičnih skupina, određenih *rpart* programom na osnovu preoperativnih nalaza. ( $\chi^2$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0,000061372$ ).

Skupina	Živi	Mrtvi	Ukupno
1. Serumski NT-proBNP preoperativno $\geq 1433,5$ pg/mL	9 (75,00%)	3 (25,00%)	12
2. Serumski NT-proBNP preoperativno $< 1433,5$ pg/mL i dob $\geq 68,5$ godina	28 (93,33%)	2 (6,67%)	30
3. Serumski NT-proBNP preoperativno $< 1433,4$ pg/mL i dob $< 68,5$ godina	92 (100,00%)	0 (0,00%)	92
Svi zajedno	129 (96,27%)	5 (3,73%)	134

Postavlja se pitanje zbog čega je preoperativna vrijednost serumski određenog NT-proBNP, u kombinaciji s dobi tako dobra pokazatelj relativnog rizika umiranja, bolji i od aditivnog i logističkog EuroSCORE bodovnog sustava? Kako bi se odgovorilo na to pitanje napravljena je i dodatna analiza, ponovno s *rpart* programom, s novim varijablama. Te varijable se odnose na postoperativno stanje ispitanika:

1. dužina ostanka u jedinici intenzivne njege
2. dužina mehaničke ventilacije nakon operacije
3. potreba za mehaničkom potporom cirkulacije

Za analizu je korišten program opisan u dodatku B. Ta ponovljena analiza dala je slijedeći algoritam, koji je prikazan na grafikonu 14.:

1) root 136 39.508420 **1.0000000**

2) Mehanička potpora cirkulacije = NE 123 10.946300 **0.3587117**

4) Vrijeme ostanka u JIL u danima  $< 4.5$  111 1.611102 **0.1944488** \*

5) Vrijeme ostanka u JIL u danima  $\geq 4.5$  12 6.154365 **1.3959020** \*

3) Mehanička potpora cirkulacije = DA 13 16.830140 **3.5100230** \*

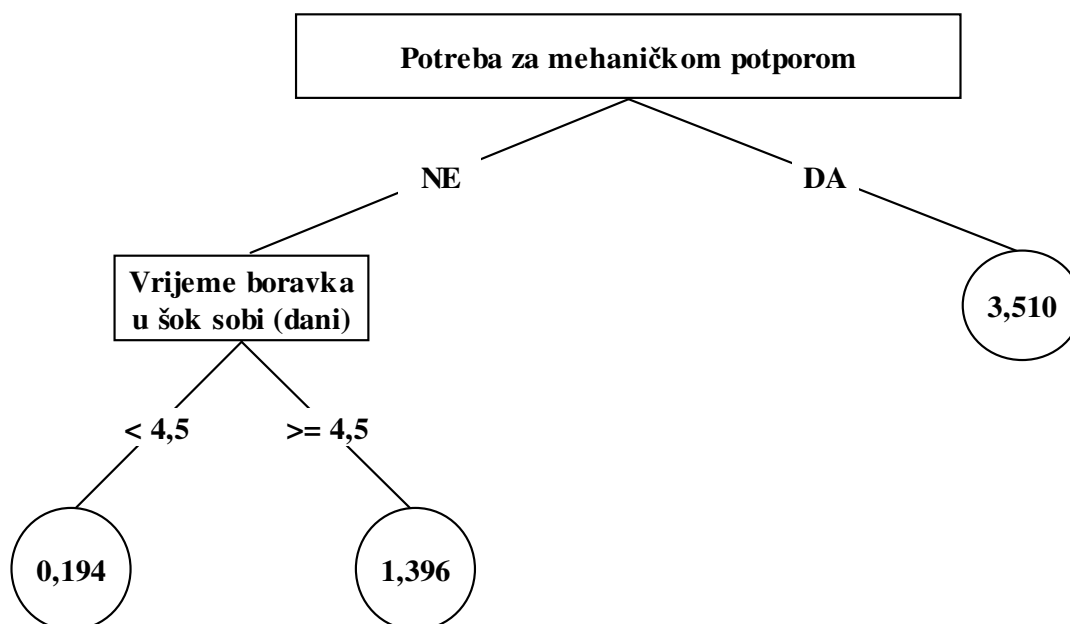
Algoritam treba tumačiti na slijedeći način:

1. Ako se relativni rizik umiranja tijekom operacije i u periodu od 30 dana za SVE ispitanike označi s brojem 1, tada je najvažnija varijabla koja razdvaja ispitanike u dvije podskupine s najvećom razlikom u relativnom riziku potreba za mehaničkom potporom cirkulacije. Kod ispitanika koji su zahtijevali mehaničku potporu cirkulacije relativni rizik umiranja može se označiti s brojem 3,5100230, dok se kod ispitanika koji nisu zahtijevali mehaničku potporu relativni rizik umiranja može označiti s brojem 0,3587117.
2. Kod podskupine ispitanika koja nisu zahtijevali mehaničku potporu relativni rizik umiranja može se opisati uporabom varijable vrijeme boravka u jedinici intenzivne njege (dani). Kod osoba koje su u šok sobi boravile 4 dana ili manje relativni rizik umiranja može se opisati brojkom 0,1944488, dok se relativni rizik umiranja kod osoba koje su u šok sobi bile duže od 4 dana može opisati s brojem 1,3959020.

Dakle, s relativnim rizikom umiranja, ako se uključe postoperativna zbivanja, najbolje su povezani potreba za mehaničkom potporom cirkulacije i dužina boravka u jedinici intenzivne njege (dani).

Objašnjenje je logično jer rizični bolesnici s lošom kardiovaskularnom funkcijom zahtijevaju mehaničku cirkulacijsku potporu i duži boravak u jedinici intenzivne njege [127,128]. Prema tome, najbolju mogućnost predviđanja rizika smrtnosti imaju oni parametri koji mogu prije svega predvidjeti potrebu za mehaničkom cirkulacijskom potporom.

Zbog toga je učinjena naknadna analiza u kojoj su preoperativne vrijednosti serumskog NT-proBNP raščlanjene prema potrebi ispitanika za mehaničkom cirkulacijskom potporom u postoperativnom periodu.



**Grafikon 14.** Algoritam konstruiran pomoću *rpart*-a koji opisuje relativni rizik umiranja na osnovu preoperativnih i postoperativnih nalaza.

#### **4.12. Međudnos mehaničke cirkulacijske potpore i preoperativne vrijednosti NT-proBNP-a**

Preoperativne vrijednosti serumskog NT-proBNP-a kod ispitanika koji su zahtijevali mehaničku cirkulacijsku potporu uspoređivane su s vrijednostima kod ispitanika kojima mehanička potpora nije bila potrebna. Pri tome su korišteni Mann-Whitney U test i t-test za nezavisne uzorke, uz korekciju za nejednaku varijancu ispitivanih skupina. Rezultati statističke analize, kao i grafički prikaz razlike među skupinama prikazani su tablicama 33. i 34., te grafikonom 15..

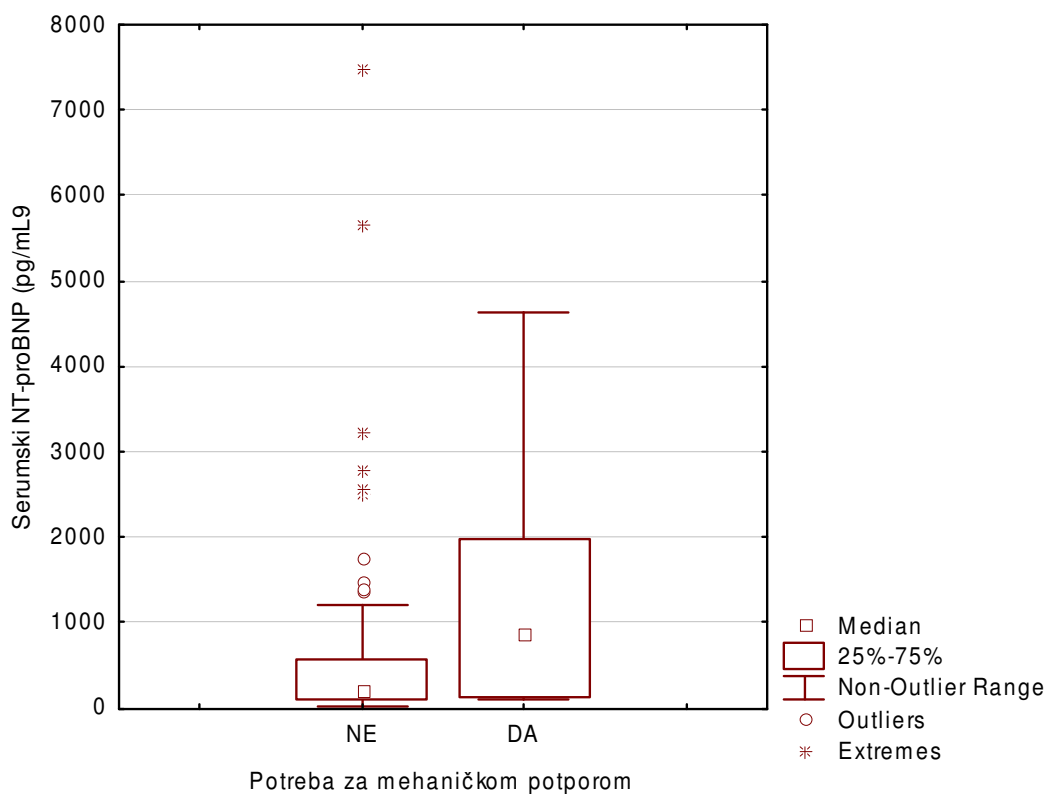
Vrijednosti NT-proBNP bile su više kod ispitanika koji su zahtijevali mehaničku cirkulacijsku potporu, ali razlika u statističkoj signifikantnosti nije bila jednoznačna. Naime, t-test je ukazao da je razlika statistički signifikantna, dok neparametrijski Mann-Whitney U test nije pokazao statistički signifikantnu razliku. Međutim, treba imati na umu da neparametrijski statistički testovi imaju manju snagu u odnosu na parametrijske, to jest sposobnost da otkriju razliku ukoliko ona stvarno postoji.

**Tablica 33.** Usporedba preoperativnih vrijednosti serumskog NT-proBNP-a ovisno o potrebi za mehaničkom cirkulacijskom potporom uporabom t-testa.

Varijabla	Aritmetička sredina NE	Aritmetička sredina DA	t-vrijednost	df	p
Preoperativna vrijednost serumskog BNP	505.06	1333.250	-2.31847	129	0.022

**Tablica 34.** Usporedba preoperativnih vrijednosti serumskog NT-proBNP-a ovisno o potrebi za mehaničkom cirkulacijskom potporom uporabom Mann-Whitney U testa.

Varijabla	Suma rangova NE	Suma rangova DA	U	Z	p
Preoperativna vrijednost serumskog BNP	7955.000	691.0000	329.0000	-1.56673	0.117179



**Grafikon 15.** Usporedba preoperativnih vrijednosti serumskog NT-proBNP-a ovisno o potrebi za mehaničkom cirkulacijskom potporom.

## 5. Rasprava

EuroSCORE bodovni sustav nastao je kao sredstvo za predikciju mortaliteta kod kardiokirurških zahvata stečenih srčanih bolesti u odrasloj dobi [1,11]. Uveden je 1999. godine i od tada se rabi u mnogim europskim kardiokirurškim institucijama, te sa sve većim prihvaćanjem diljem svijeta [12-15].

EuroSCORE, kao i drugi bodovni sustavi prikazani u tablici 1 [6], može se koristiti intranstitucionalno, kako bi se procijenio rizik za pojedinačnog ispitanika, te kako bi se odabrao anesteziološki pristup ili vrsta kardiokirurškog zahvata najpogodnija za dotičnog bolesnika [16].

Međutim, statističari ispravno naglašavaju kako je ovakva uporaba neopravdana, jer je rezultat koji se dobiva izračunavanjem EuroSCORE bodovnog sustava procjena relativnog rizika za skupinu ispitanika, a ne za pojedinačnog ispitanika. Naime, relativni rizik se tumači analogno zakonu radioaktivnog raspada, koji omogućava da se predvidi koliko će se atoma raspasti u jedinici vremena, ali ne i koji atomi. Zbog toga se za bodovne sustave poput EuroSCORE sve češće rabi naziv *modeli za stratifikaciju preoperativnog rizika kod kardiokirurških zahvata* [6].

Bodovni sustavi za procjenu rizika danas se uglavnom koriste interinstitucionalno, u svrhu provođenja kontrole kvalitete [5,16]. Kako troškovi zdravstvene zaštite rastu iz godine u godinu tako sustavi zdravstvene zaštite dolaze pod sve veći pritisak financijera sustava, iz državnog i privatnog sektora. Bodovni sustavi za predikciju mortaliteta omogućavaju usporedbu smrtnosti u različitim kardiokirurškim ustanovama, te samim time i procjenu učinkovitosti utrošenog novca u određenoj kirurškoj ustanovi [17-23].

Pojedini autori tvrde da se EuroSCORE može koristiti za predikciju troškova liječenja kardiokirurškog bolesnika, jer korelira s dužinom boravka u jedinici intenzivne njege o čemu ovisi glavnina troškova [23,129]. Izvješća o ovakvoj uporabi su proturječna [18].

Bodovni sustavi za predikciju mortaliteta imaju ulogu i kod prihvaćanja novih kardiokirurških zahvata. Kako odlike pojedinačnih ispitanika mogu znatno varirati i tako otežati usporedbu ishoda operativnog zahvata, bodovni sustavi omogućavaju stratifikaciju i standardizaciju ispitanika. Tako se olakšava statistička usporedba učinkovitosti različitih kardiokirurških zahvata [1,24,130].

Nadalje, treba spomenuti kako bodovni sustavi mogu pomoći liječniku kod opisivanja rizika pri dobivanju pristanka za izvođenje kardiokirurškog zahvata.

Međutim, premda je uporabna vrijednost Euro-SCORE-a neupitna, postoji još dosta prostora za njegovo unapređenje. Analiza britanske baze podata s 16.619 bolesnika s obavljenim postavljanjem srčanih prenosnica pokazala je da je učinkovitost aditivnog modela Euro-SCORE bodovnog sustava u predikciji mortaliteta, mjerena metodom površine ispod ROC krivulje (AUC) svega 0,743 [4]. Površina u vrijednosti 1,0 ukazuje na savršenu predikciju, dok površina od 0,5 upućuje na potpuno odsustvo predikcije. Vrijednosti u rasponu 0,5 – 1,0 su kvantitativna mjera sposobnosti modela u razlikovanju između preživljenja i umiranja [113-116].

Variranjem matematičkog modela, kao što je uporaba Bayesovog modeliranja ili primjena umjetnih neuronskih mreža, ne može se značajnije unaprijediti



prediktivna sposobnost bodovnih sustava [1,4]. Zbog toga se smatra da bi najbolja metoda unapređenja EuroSCORE-a bilo nadodavanje novih varijabli [49, 50, 131]. Predložen je čitav niz novih varijabli kao nadopuna Euro-SCORE sustavu, a uglavnom se koriste različite biokemijski parametri [49,50,132-134].

Biokemijski parametar koji posljednjih godina privlači pažnju kardiologa i kardiokirurga jest moždani natriuretski peptid ili skraćeno BNP (prema engleskom izvorniku *Brain Natriuretic Peptide*) [53-57,], odnosno N-terminalni odsječak njegovog prekursora (NT-proBNP).

Vrijeme poluživota NT-proBNP u serumu je oko 120 minuta, i smatra se da njegova razina odražava hemodinamske promjene unutar 12 sati od trenutka uzimanja uzorka [62-65]. Vrijeme poluživota BNP je kraće, oko 22 minute, i njegova razina odražava hemodinamske promjene unutar dva sata od trenutka uzimanja uzorka [62-65]. Zbog veće stabilnosti, većih koncentracija koje je lakše odrediti, te jeftinijeg postupka određivanja, za mjerenja se obično koristi NT-proBNP, iako se smatra kako nije biološki aktivan [62-65].

Serumske koncentracije NT-proBNP pokazuju visok stupanj negativne korelacije sa srčanom funkcijom, prije svega s ejekcijskom frakcijom lijevog ventrikula (LVEF). Zbog toga se pokazao relevantnim u dijagnostici i prognostici čitavog niza kardiovaskularnih patoloških stanja [53-57].

U našoj studiji uspoređivana je vrijednost aditivnog i logističkog modela EuroSCORE bodovnog sustava sa serumskim preoperativni vrijednostima NT-proBNP u predikciji relativnog rizika umiranja, za period operacije i trideset poslijeoperacijskih dana. Studija je osmišljena kao klasična prospektivna studija, s jasno definiranim ulaznim i završnim periodom. Tijekom studije niti

jedan ispitanik nije izgubljen iz evidencije.

Analiza podataka obavljena je metodama klasične statistike, te programom zasnovanom na algoritamskoj teoriji informacija (*rpart*) što, prema nama dostupnim podacima, predstavlja novinu u analizi rizičnih čimbenika kod kardiokirurških zahvata [6,111].

Mann-Whitney U test nije uspio pokazati statistički signifikantnu razliku između preživjelih i umrlih ispitanika niti za jednu od tri glavne ispitivane varijable/atributa: aditivni i logistički oblik EuroSCORE te serumske preoperativne vrijednosti NT-proBNP (pg/mL).

Niti ROC analiza nije pokazala učinkovitost navedenih varijabli kao prediktora rizika umiranja. Za oba modela EuroSCORE-a, površina ispod ROC krivulje, koja se smatra osnovnom metodom za procjenu učinkovitosti ovog bodovnog sustava bila je samo 0,63, što je vrijednost zamijetno niža od one opisane u drugim studijama, i koje su sumarno prikazane u tablici 1. [6]. Pri tome treba uzeti u obzir da je broj ispitanika u našoj studiji bio manji od broja ispitanika u navedenim studijama. Površine ispod ROC krivulje (AUC) za varijablu NT-proBNP bila je primijetno veća (0,75), ali razlika prema EuroSCORE nije bila statistički signifikantna, vjerojatno zbog malog broja umrlih ispitanika.

Rezultati analize uporabom *rpart* programa izdvojili su preoperativne vrijednost serumski određenog NT-proBNP-a i dob bolesnika kao najvažnije čimbenike koji određuju relativni rizik umiranja kod ispitanika podvrgnutih postavljanju srčanih premosnica u našoj studiji. Potrebno je naglasiti kako izdvajanje varijabli/atributa uporabom ovog programa nije patofiziološke

prirode, već se zasniva na kompleksnim informacijskim kriterijima (informacijski indeks i Gini indeks) [121-123]. Ipak, uz prezno tumačenje takvo izdvajanje može imati i medicinski značaj jer medicinski prihvatljivo opisuje relativni rizik umiranja.

Za NT-proBNP je poznato da je kvalitetan pokazatelj u dijagnostici i prognostici čitavog niza kardiovaskularnih patoloških stanja. Zbog toga nas ne treba iznenaditi što je *rpart* izdvojio ovaj pokazatelj kao najbolji prediktor relativnog rizika umiranja. Serumski BNP, pa tako i NT-proBNP pokazuje visok stupanj negativne korelacije sa srčanom funkcijom, prije svega s istisnom frakcijom lijevog ventrikula (LVEF) [53–57]. Zbog toga je objašnjenje kako bolesnici s povišenim preoperativnim vrijednostima NT-pro-BNP-a imaju povišen relativni rizik umiranja medicinski potpuno opravdano. Nedavno objavljeni radovi potvrđuju kako EuroSCORE bodovni sustav ne naglašava dovoljno disfunkciju lijeve klijetke [136]. Naime, Jakobsen i suradnici tvrde kako različiti ehokardiografski postupci koji se koriste za određivanje istisne frakcije lijeve klijetke daju precjenjene vrijednosti, koje potom uvrštene u EuroSCORE daju pogrešnu vrijednost EuroSCORE [136].

Druga varijabla/atribut izdvojen uporabom *rpart*-a jest dob ispitanika. Naime, u podskupini ispitanika s vrijednošću NT-proBNP nižom od 1433,5 pg/mL dob ispitanika ključni je faktor u opisu relativnog rizika umiranja. Unutar te podskupine niti jedan ispitanik mlađi od 68,5 godina nije umro (92 ispitanika), dok je kod ispitanika  $\geq 68,5$  godina umrlo dvoje (od 30 članova podskupine). Kako funkcija kardiovaskularnog sustava popušta s godinama, uloga dobi u objašnjenju relativnog rizika umiranja logički se uklapa.

Zanimljiv je podatak kako je u originalnoj studiji iz koje je izveden

EuroSCORE bodovni sustav dob bila najvažniji čimbenik u procjeni relativnog rizika umiranja [11]. Međutim, unutar samog bodovnog sustava vrijednost dobi ne dolazi dovoljno do izražaja.

Nadalje, postoje radovi drugih autora koji reevaluiraju ulogu dobi unutar bodovnog sustava EuroSCORE, i koji su došli do istog zaključka kao i naša studija [Mortasawi] [83]. Mortasawi i suradnici su ispitali mortalitet kod ispitanika podvrgnutih kardiokirurškom zahvatu, i pri tome uspoređivali dob kao prediktorski čimbenik mortaliteta s logističkim EuroSCORE bodovnim sustavom [137]. Utvrdili su kako rizik mortaliteta raste s porastom dobi, te da je dob poviše 60 godina nezavisna determinanta mortaliteta u bodovnom sustavu. Svoje rezultate su objasnili činjenicom kako EuroSCORE ne boduje određene faktore rizika poput šećerne bolesti, arterijske hipertenzije i atrijske fibrilacije, a koji pokazuju signifikantnu ovisnost o dobi ispitanika [137]. Rad Suojaranta-Ylinen i suradnika također potvrđuje ulogu dobi kao važnog pojedinačnog faktora rizika [138].

Treba biti vrlo oprezan kod korištenja dobivenih graničnih vrijednosti za NT-proBNP i dob. Bilo bi potpuno pogrešno shvatiti kako vrijednosti NT-proBNP niže od 1433,5 pg/mL predstavljaju normalnu vrijednost, a vrijednost  $\geq 1433,5$  pg/mL patološku. Isto tako graničnu vrijednost za dob od 68,5 godina treba oprezno interpretirati. Naime, analiza za dob je obavljena samo u jednoj grani modela (NT-proBNO niži od 1433,5 pg/mL), dok za drugu granu dob uopće nije uzeta u obzir. To nam govori kako klasifikacijski model treba gledati kao monolitnu cjelinu, a ne izdvajati pojedinačne varijable/atribute. Ovoj su grešci naročito sklони liječnici, navikli prosuđivati pretragu po pretragu [122].

Ukoliko bismo doista htjeli izdvojiti graničnu vrijednost NT-proBNP koja bi se

mogla samostalno koristiti kao nekakva granica rizika, to bi bila vrijednost dobivena uporabom ROC analize od 1393 pg/mL. Njena učinkovitost, izražena metodom površine ispod krivulje (AUC) iznosi 0,75, što se može smatrati rubno prihvatljivom vrijednošću. Naravno, na studiji s većim brojem ispitanika bilo bi potrebno utvrditi kako se s dobi ispitanika mijenja granična vrijednost NT-proBNP.

Superiornost kombinacije preoperativnih vrijednosti serumski određenog NT-proBNP i dobi, u odnosu na aditivni i logistički model EuroSCORE-a vjerojatno potječe od toga što ti parametri sadrže dodatnu informaciju, a koja nedostaje EuroSCORE-u. Na to nas upućuje analiza kovarijance i Cronbach's Alpha, brojčani parametri koji mogu poslužiti za usporedbu informacijske redundantnosti. Spearmanov koeficijent korelacije između NT-proBNP i EuroSCORE-a je niske ili srednje vrijednosti, što znači da se njihovi informacijski sadržaji ne preklapaju u potpunosti. Dosadašnja istraživanja upućuju na vrijednost NT-proBNP u opisu funkcije kardiovaskularnog sustava, pogotovu istisne frakcije lijeve klijetke [53-57], što je bitan nedostatak EuroSCORE bodovnog sustava [136]. Kad se tome pridoda dob, koja je korelirana s određenim faktorima rizika, koji nisu sadržani u EuroSCORE [137-138], postaje nam jasno zašto je *rpart* program izdvojio kombinaciju ova dva parametra kao osnovicu za procjenu rizika umiranja.

Postavlja se pitanje, u kojoj je mjeri kombinacija NT-pro-BNP i dobi prihvatljiva za svakodnevnu kliničku praksu. S gledišta lakoće izračunavanja ova je kombinacija lakša i od aditivnog i od logističkog modela EuroSCORE, jer zahtijeva svega dva koraka u razvrstavanju ispitanika. S ekonomske strane, određivanje NT-pro-BNP više nije skupo, i ova se pretraga *de facto* smatra

standardnom kardiološkom pretragom od 2003. godine [57].

Studija je provedena na 136 ispitanika, od kojih je samo pet umrlo, što u klasičnoj statistici vjerojatno ne bi bio dovoljan uzorak za donošenje pouzdanog zaključka. Međutim, moderne metode analize strojnog učenja, poput *rpart* programa, donose vrlo pouzdane zaključke već i na manjem broju ispitanika [121-123]. Nedavno objavljena studija o pouzdanosti sustava strojnog učenja u analizi relativnog rizika u onkološkim studijama pokazala je da njihovi zaključci ostaju isti ili vrlo slični čak i kad se veći broj ispitanika naknadno nadoda u studiju [139]. Zbog toga vjerojatna budućnost bodovnih sustava za predikciju relativnog rizika kod kardiokirurških zahvata leži u razvoju ekspertnih sustava, koji će kombinacijom različitih metoda strojnog učenja i većeg broja varijabli/atributa, na grafički način prikazivati procjenu rizika. Takav je sustav MADCAP [140] koji grafičkim postupkom omogućava procjenu rizika, kao i usporedbu različitih bodovnih sustava.

Pouzdanosti zaključaka dobivenih uporabom *rpart* programa doprinosi i njegova specifičnost da u drugoj fazi konstrukcije klasifikatora koristi takozvani postupak *ukrižanog provjeravanja* (*cross-validation*). To znači da program konstruira algoritam, ali ne koristi podatke svih ispitanika već samo jednog dijela, te zatim provjerava ispravnost dobivenog algoritma na ispitanicima koji su ispušteni iz analize. Taj se postupak ponavlja više puta, svaki put na drugom podskupu ispitanika, kako bi se izdvojili samo najpouzdaniji atributi za predikciju relativnog rizika umiranja [117,118].

*Rpart* algoritam se pokazao superiornim i u odnosu na umjetne neuronske mreže. Međutim, umjetne neuronske imaju jedan veliki nedostatak, a to je da veličina skupina koje diskriminiraju mora biti približno jednaka. U provedenoj

studiji taj uvjet niti približno nije bio ispunjen, jer je postotak umrlih osoba bio daleko manji od postotka preživjelih. Zbog toga uporabom umjetnih neuronskih mreža nije bilo moguće donijeti nikakav zaključak o prediktivnoj vrijednosti NT-proBNP, ili aditivnog i logističkog modela EuroSCORE bodovnog sustava. Superiornost *rpart* algoritma prema umjetnim neuronskim mrežama, osim u zaključcima ogleda se u još dva elementa. Prvo, umjetne neuronske mreže ne daju uvid u strukturu podataka jer uglavnom nije moguće iskazati kako klasificiraju ispitanike. Drugo, njihova uporaba zahtijeva uporabu informatičke opreme, nasuprot algoritmu od dva jednostavna koraka dobivenima uporabom *rpart* programa. Zbog toga je naš stav da umjetne neuronske mreže predstavljaju slijepi put u razvoju sustava za predikciji relativnog rizika umiranja kod kardiokirurških zahvata.

Dobiveni algoritam za procjenu relativnog rizika mogao bi se nadopuniti dodatnim biokemijskim pokazateljima. Literatura navodi različite nadopune EuroSCORE bodovnog sustava: uporaba klirensa kreatinina umjesto serumskog kreatinina, C reaktivni protein, ishemijski markeri, interleukin 6, TNF- $\alpha$ , preoperativna razina hemoglobina itd. [131-134].

Naravno, daljnje prihvaćanje ovdje iznesenih rezultata zahtijeva dodatna ispitivanja na većem broju ispitanika, po mogućnosti u različitim centrima, te evaluaciju na nezavisnom skupu ispitanika.

## 6. Zaključci

1. Preoperativne vrijednosti serumski određenog NT-proBNP, izražene kao aritmetička sredina i standardna devijacija, kod žena su bile  $738,9 \pm 1204,4$ , a muškaraca  $542,6 \pm 968,5$  pg/mL. Razlika, određena uporabom Mann-Whitney U testa, nije bila statistički signifikantna ( $p = 0,551$ ).
2. Preoperativna vrijednost serumski određenog NT-proBNP kod preživjelih je bila  $558,3 \pm 1016,4$ , a kod umrlih  $1118,2 \pm 1016,4$  pg/mL (aritmetička sredina i standardna devijacija. Razlika, određena uporabom Mann-Whitney U testa, nije bila statistički signifikantna ( $p = 0,060$ ).
3. Preoperativne vrijednosti serumski određenog NT-proBNP pokazuju srednju, pozitivnu korelaciju s aditivnim modelom EuroSCORE bodovnog sustava (Spearman rho = 0,474,  $p < 0,05$ )
4. Preoperativne vrijednosti serumski određenog NT-proBNP pokazuju srednju, pozitivnu korelaciju s logističkim modelom EuroSCORE bodovnog sustava (Spearman rho = 0,505,  $p < 0,05$ )
5. Preoperativne vrijednosti serumski određenog NT-proBNP pokazuju slabu, pozitivnu korelaciju s dobi ispitanika (Spearman rho = 0,361,  $p < 0,05$ )
6. ROC analiza je pokazala kako preoperativne serumske vrijednosti NT-proBNP imaju veću površinu ispod krivulje (AUC) u odnosu na aditivni i logistički model EuroSCORE bodovnog sustava, ali ta razlika nije bila statistički signifikantna.



7. Uporabom umjetnih neuronskih mreža unutar analitičkog sustava Weka nije bilo moguće konstruirati zadovoljavajući sustav za predikciju mortaliteta kod bolesnika podvrgnutih postavljanju nesrčanih prenosnica. Za analizu su korišteni aditivni i logistički model EuroSCORE bodovnog sustava, dob ispitanika, varijable koje se koriste kod ispitivanja EuroSCORE, te preoperativne serumske vrijednosti NT-proBNP.
8. Analiza uporabom *rpart* programa izdvojila je preoperativne vrijednosti serumski određenog NT-proBNP i dob ispitanika kao čimbenike kojima se najbolje može opisati mortalitet tijekom operacije, odnosno u periodu od 30 dana nakon operacije. To znači da kombinacija ova dva čimbenika ima veći informacijski sadržaj u predikciji mortaliteta u odnosu na aditivni ili logistički model EuroSCORE bodovnog sustava.
9. Bolesnici s vrijednošću NT-proBNP  $\geq 1433,5$  pg/mL imaju najveći relativni rizik umiranja. Ukoliko se relativni rizik umiranja svih ispitanika označi s brojem 1, tada je relativni rizik umiranja bolesnika koji ispunjavaju navedeni kriterij 2,869. Ovaj podatak ukazuje kako je porast vrijednost NT-proBNP praćen porastom relativnog rizika umiranja.
10. Bolesnici s s vrijednošću NT-proBNP  $< 1433,5$  pg/mL, ali životne dobi  $\geq 68,5$  godina imaju povišen rizik umiranja u odnosu na sve ispitanike. Ukoliko se relativni rizik umiranja svih ispitanika označi s brojem 1, tada je relativni rizik umiranja bolesnika koji ispunjavaju navedeni kriterij 1,431. Ovaj podatak ukazuje kako je veća životna dob praćena porastom relativnog rizika umiranja.

11. Najmanju rizičnu skupinu predstavljaju ispitanici kojima je preoperativna serumska vrijednost NT-proBNP bila  $< 1433,5$  pg/mL, i životna dob  $< 68,5$  godina. Ukoliko se relativni rizik umiranja svih ispitanika označi s brojem 1, tada je relativni rizik umiranja bolesnika koji ispunjavaju navedeni kriterij 0,221.
12. Analiza *rpart* programom poslijeoperativnih zbivanja povezala je potrebu za mehaničkom potporom i dužinu boravka u šok sobi kao najbolje deskriptore relativnog rizika umiranja.
13. Bolesnici koji su imali potrebu za mehaničkom potporom imaju najveći relativni rizik umiranja. Ukoliko se relativni rizik umiranja svih ispitanika označi s brojem 1, tada je relativni rizik umiranja bolesnika koji ispunjavaju navedeni kriterij 3,510. Ovaj podatak ukazuje kako je potreba za mehaničkom potporom negativan prognostički znak.
14. Bolesnici bez potrebe za mehaničkom potporom, ali koji su u šok sobi boravili  $\geq 4,5$  dana imaju povišen rizik umiranja u odnosu na sve ispitanike. Ukoliko se relativni rizik umiranja svih ispitanika označi s brojem 1, tada je relativni rizik umiranja bolesnika koji ispunjavaju navedeni kriterij 1,396. Ovaj podatak ukazuje kako dužina boravka u šok sobi ima prognostičku vrijednost.
15. Najmanje rizičnu skupinu predstavljaju ispitanici kojima nisu imali potrebu za mehaničkom potporom i kojimka je vrijeme boravka u šok sobi iznosilo  $< 4,5$  dana. Ukoliko se relativni rizik umiranja svih ispitanika označi s brojem 1, tada je relativni rizik umiranja bolesnika koji ispunjavaju navedeni kriterij 0,194.

16. Preoperativne serumske vrijednosti NT-pro BNP razlikuju se između bolesnika koji su postoperativno zahtijevali mehaničku potporu ( $1333,3 \pm 1574,6$  pg/mL) i onih koji nisu ( $505,1 \pm 933,4$  pg/mL). Razlika je bila statistički signifikantna kod uporabe t-testa ( $p = 0,022$ ), ali nije bila signifikantna kod uporabe Mann-Whitney U-testa ( $p = 0,117$ ).

## 7. Literatura

1. Kurki TS. Prediction of Outcome in Cardiac Surgery. *The Mount Sinai Journal of Medicine*. 2002;69:68-72.
2. Baskett RJ, Cafferty FH, Powell SJ, Kinsman R, Keogh BE, Nashef SAM. Total arterial revascularization is safe: multicenter ten-year analysis of 71,470 coronary procedures. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:1243-1248.
3. Higgins TL. Quantifying risk and assessing outcome in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998;3:330-340.
4. Petrou M, Roques F, Sharples LD, Kinsman R, Keogh B, Carey F, Nashef SAM. The risk model of choice for coronary surgery in the UK. *Heart*. 2003;89:98–99.
5. Geissler HJ, Holzl P, Marohl S, Kuhn-Regnier F, Mehlhorn U, Sudkamp M, de Vivie ER. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 2000;17:400-406.
6. Nilsson J, Algotsson L, Hoglund P, Luhrs C, Brandt J. Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *Eur Heart J*. 2006;27:867-874.
7. Paiement B, Pelletier C, Dyrda I. A simple classification of the risk in cardiac surgery. *Can Anaesth Soc J*. 1983;30:61– 68.
8. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation*. 1989;79:3–12.

9. Edwards FH, Clark RE, Schwartz M. Coronary artery bypass grafting: The Society of Thoracic Surgeons National Database Experience. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:12-19.
10. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, et al. Stratification of morbidity and mortality outcome by reoperative risk factors in coronary artery bypass patients. *JAMA.* 1992; 267:2344-2348.
11. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothoracic Surg.* 1999;16:9-13.
12. Chien-Chang C, Chung-Chi W, Shih-Rong H, Hong-Wen T, Hao-Ji W, Yen C. Application of European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) in coronary artery bypass surgery for Taiwanese. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.* 2004;3:562-565.
13. Nashef SAM, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grovere FL, Wyse RKH, Ferguson TB. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2002; 22:101–105.
14. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Pintor P, Davis M, Baudet E. Does EuroSCORE work in individual European countries? *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2000; 18:27-30.
15. Yap CH, Reid C, Yui M, Rowland MA, Mohajeri M, Skillington PD, Seevanayagam S, Smith JA. Validation of the EuroSCORE model in Australia. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2006;29:441-446.

16. Pitkanen O, Niskanen M, Rehnberg S, Hippelainen M, Hynynen M. Intra-institutional prediction of outcome after cardiac surgery: comparison between a locally derived model and the EuroSCORE. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2000; 18:703-710.
17. Ferraris VA, Ferraris SP, Singh A. Operative outcome and hospital cost. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 115:593-603.
18. Hekmat K, Raabe A, Kroener A, Fischer U, Suedkamp M, Geissler HJ, Schwinger RH, Kampe S, Mehlhorn U. Risk stratification models fail to predict hospital costs of cardiac surgery patients. *Z Kardiol.* 2005;94:748-753.
19. Kurki TS, Hakkinen U, Lauharanta J, Ramo J, Leijala M. (2001) Evaluation of the relationship between preoperative risk scores, postoperative and total length of stays and hospital costs in coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2001;20:1183–1187.
20. Kurki TS, Kataja MJ, Reich DL (2002) Validation of a preoperative risk index as a predictor of perioperative morbidity and hospital costs in coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16:401–404.
21. Sokolovic E, Schmidlin D, Schmid ER. Determinants of costs and resource utilization associated with open heart surgery. *Eur Heart.* 2002;23:574–578
22. Pinna Pintor P, Bobbio M, Colangelo S. Can EuroSCORE predict direct costs of cardiac surgery? *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2003;23:595–598.
23. Nilsson J, Algotsson L, Höglund P, Lührs C, Brandt J. EuroSCORE

- Predicts Intensive Care Unit Stay and Costs of Open Heart Surgery.  
Ann Thorac Surg. 2004;78:1528–1535.
24. Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Swistel DG, DeRose JJ Jr. Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after cardiac surgery? Eur J Cardiothorac Surg. 2005;27:128-133.
25. Poloniecki J, Valencia O, Littlejohns P. Cumulative risk adjusted mortality chart for detecting changes in death rate: observational study of heart surgery. BMJ. 1998;316: 1697-1700.
26. Huijskes RVHP, Rosseel PMJ, Tijssen JGP. Outcome prediction in coronary artery bypass grafting and valve surgery in the Netherlands: development of the Amphiascore and its comparison with the Euroscore. Eur J Cardiothoracic Surg 2003;24:741–749.
27. Kurki TS, Kataja M. Preoperative prediction of postoperative morbidity in coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg. 1996;61:1740–1745.
28. Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paranandi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. JAMA 1992;267:2344–2348.
29. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SAM. The logistic EuroSCORE. European Heart Journal. 2003;24:1–2.
30. Roques F, Gabrielle F, Michel P, De Vincentiis C, David M, Baudet E. Quality of care in adult heart surgery: proposal for a self-assessment

- approach based on a French multicenter study. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1995;9:433–439.
31. Magovern JA, Sakert T, Magovern GJ, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA, Magovern GJ, Sr. A model that predicts morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1147–1153.
32. Hannan EL, Kilburn H Jr, Racz M, Shields E, Chassin MR. Improving the outcomes of coronary artery bypass surgery in New York State. *JAMA* 1994;271:761–766.
33. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Ewy GA, Fonger J, Gardner TJ, Gott JP, Herrmann HC, Marlow RA, Nugent W, O'Connor GT, Orszulak TA, Rieselbach RE, Winters WL, Yusuf S, Gibbons RJ, Alpert JS, Garson A Jr, Gregoratos G, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation* 1999;100:1464–1480.
34. Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario. *Circulation* 1995;91:677–684.
35. Gabrielle F, Roques F, Michel P, Bernard A, de Vicentis C, Roques X, Brenot R, Baudet E, David M. Is the Parsonnet's score a good predictive



- score of mortality in adult cardiac surgery: assessment by a French multicentre study. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1997;11:406–414.
36. Pons JM, Granados A, Espinas JA, Borrás JM, Martín I, Moreno V. Assessing open heart surgery mortality in Catalonia (Spain) through a predictive risk model. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 1997;11:415–423.
37. Ivanov J, Tu JV, Naylor CD. Ready-made, recalibrated, or remodeled? Issues in the use of risk indexes for assessing mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999;99:2098–2104.
38. Ivanov J, Borger MA, David TE, Cohen G, Walton N, Naylor CD. Predictive accuracy study: comparing a statistical model to clinicians' estimates of outcomes after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:162–168.
39. Tremblay NA, Hardy JF, Perrault J, Carrier M. A simple classification of the risk in cardiac surgery: the first decade. *Can J Anaesth* 1993;40:103–111.
40. Tuman KJ, McCarthy RJ, March RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Morbidity and duration of ICU stay after cardiac surgery. A model for preoperative risk assessment. *Chest* 1992;102:36–44.
41. Bridgewater B, Neve H, Moat N, Hooper T, Jones M. Predicting operative risk for coronary artery surgery in the United Kingdom: a comparison of various risk prediction algorithms. *Heart*. 1998;79:350–355.
42. Grover FL, Johnson RR, Marshall G, Hammermeister KE. Factors predictive of operative mortality among coronary artery bypass subsets.

- Ann Thorac Surg. 1993;56:1296–1306.
43. Zingone B, Pappalardo A, Dreas L. Logistic versus additive EuroSCORE. A comparative assessment of the two models in an independent population sample. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2004;26:1134-1140.
44. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: John Wiley & Sons; 2000.
45. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology*. Treće izdanje. Baltimore: William & Wilkins; 1996.
46. Lippmann RP, Shahian DM. Coronary artery bypass risk prediction using neural networks. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:1635-1643.
47. Marshall G, Shroyer AL, Grover FL, Hammermeister KE. Bayesian-logit model for risk assessment in coronary artery grafting. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:1492-1500.
48. Biancari F, Kangasniemi OP, Luukonen J, Vuorisalo S, Satta J, Pokela R, Juvonen T. EuroSCORE Predicts Immediate and Late Outcome After Coronary Artery Bypass Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:57-61.
49. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 1999;15:816-823.
50. Walter J, Mortasawi A, Arnrich B, Albert A, Frerichs I, Rosendahl U,

- Ennker J. Creatinine clearance versus serum creatinine as a risk factor in cardiac surgery. *BMC Surgery*. 2003;17:3-4.
51. Opfermann UT, Peivandi AA, Dahm M, Hilgenstock H, Hafner G, Loos A, Oelert H. Postoperative patterns and kinetics of cTnI, cTnT, CK-MB-activity and CK-activity after elective aortic valve replacement. *Swiss Med Wkly*. 2001;131:550–555.
52. Cladellas M, Bruguera J, Comin J, Vila J, de Jaime E, Marti J, Gomez M. Is pre-operative anaemia a risk marker for in-hospital mortality and morbidity after valve replacement? *Eur Heart J*. 2006;27:1093-1099.
53. Fuster V. Novel cardiovascular biomarkers and implications for clinical trials. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006;3:57.
54. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-Type Natriuretic Peptides: A Diagnostic Breakthrough for Clinicians. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2003;4:72-80.
55. Sagnella GA. Measurement and importance of plasma brain natriuretic peptide and related peptides. *Ann Clin Biochem*. 2001;38:83-93.
56. Sivakumar R, Wellsted D, Parker K, Lynch M, Ghosh P, Khan SA. Utility of N terminal pro brain natriuretic peptide in elderly patients. *Postgrad Med J*. 2006;82:220-223.
57. Tsekoura DK, Karavidas AI, Raisakis KG, Zacharoulis AZ. Brain Natriuretic Peptide. *Hellenic J Cardiol*. 2003;44:266-270.
58. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332:78-81.

59. Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Ogawa Y, Shiono S. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett.* 1990; 259:341-344.
60. Bruggink AH, de Jonge N, van Oosterhout MF, Van Wichen DF, de Koning E, Lahpor JR, Kemperman H, Gmelig-Meyling FH, de Weger RA. Brain natriuretic peptide is produced both by cardiomyocytes and cells infiltrating the heart in patients with severe heart failure supported by a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:174-180.
61. Cappellin E, Gatti R, Spinella P, De Palo CB, Woloszczuk W, Maragno I, De Palo EF. Plasma atrial natriuretic peptide (ANP) fragments proANP (1–30) and proANP (31–67) measurements in chronic heart failure: a useful index for heart transplantation? *Clinica Chimica Acta.* 2001;310:49–52.
62. Gruson D, Rousseau MF, de Coninck V, Ahn SA, Ketelslegers JM. Influence of sampling and storage conditions on B-type natriuretic peptide immunoreactivity for 3 automated assays. *Clin Chem.* 2006;52:766-7667.
63. Melanson SE, Lewandrowski EL. Laboratory testing for B-type natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): clinical usefulness, utilization, and impact on hospital operations. *Am J Clin Pathol.* 2005;124:122-128.
64. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M, Sindermann J, Scheld HH, Breithardt G, Wichter T. Risk stratification in chronic heart failure:

- independent and incremental prognostic value of echocardiography and brain natriuretic peptide and its N-terminal fragment. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19:522-528.
65. McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, Martin FL, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Redfield MM, Burnett JC Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension.* 2006;47:874-80.
66. He X, Dukkipati A, Garcia C. Structural Determinants of Natriuretic Peptide Receptor Specificity and degeneracy. *J Mol Biol.* 2006;361:698-714.
67. Jensen KT, Eiskjær H, Carstens J, Pedersen EB. Renal effects of brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Clinical Science.* 1999;96:5-15.
68. Meune C, Wahbi K, Fulla Y, Cohen-Solal A, Duboc D, Mahe I, Simoneau G, Bergmann JF, Weber S, Mouly S. Effects of aspirin and clopidogrel on plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure receiving ACE inhibitors. *European Journal of Heart Failure.* 2006; article in press.
69. Almeida R, Mariano L, Gavina C, Pinho T, Vasconcelos M, Ferreira A, Maciel MJ, Goncalves FR. The value of NT-proBNP in early risk stratification of acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2006;25:71-75.
70. Figueroa MS, Peters JJ. Congestive heart failure: Diagnosis,

- pathophysiology, therapy, and implications for respiratory care. *Respir Care*. 2006;51:403-412.
71. Hong TC, Yeh HI, Shih BF, Wang AM, Chen CY, Hou CJ, Tsai CH. Brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide are differently regulated by age but similarly elevated in coronary artery disease. *Acta Cardiol*. 2006;61:1-5.
72. Inoue N, Takahashi N, Kimura K, Ishikawa T, Toyama S, Yoshii Y, Uchino K, Yamakawa Y, Matsumoto K, Inoue T, Umemura S. Correlation between plasma brain natriuretic peptide concentration and lung thallium-201 uptake on exercise thallium perfusion images. *Heart Vessels*. 2006;21:78-83.
73. Januzzi JL, Morss A, Tung R, Pino R, Fifer MA, Thompson BT, Lee-Lewandrowski E. Natriuretic peptide testing for the evaluation of critically ill patients with shock in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2006;10:R37.
74. Spevack DM, Schwartzbard A. B-Type Natriuretic Peptide Measurement in Heart Failure. *Clin. Cardiol*. 2004;27: 489–494.
75. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, Szewczyk G, Florczyk M, Pruszczyk P, Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129:1313-1321.
76. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, Goto Y, Nonogi H. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between

- systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:742-748.
77. Iyengar S, Thatipelli MR, Armentano DS, Chumita RM, Haas GJ. Brain natriuretic peptide levels and left ventricular functional recovery in a chronic heart failure population. *Congest Heart Fail.* 2006;12:80-84.
78. Kragelund C, Gronning B, Omland T, Kober L, Strande S, Steffensen R, Hildebrandt P. Is N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) a useful screening test for angiographic findings in patients with stable coronary disease? *Am Heart J.* 2006;151:712-718.
79. Schnabel R, Lubos E, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, Bickel C, Lackner KJ, Cambien F, Tiret L, Munzel T, Blankenberg S. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the AtheroGene study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:552-558.
80. Yusoff R, Clayton N, Keevil B, Morris J, Ray S. Utility of plasma N-terminal brain natriuretic Peptide as a marker of functional capacity in patients with chronic severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol.* 2006;97:1498-1501.
81. Gessler P, Knirsch W, Schmitt B, Rousson V, von Eckardstein A. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with congenital heart defects and open-heart surgery. *J Pediatr.* 2006;148:372-376.
82. Holmstrom H, Omland T. Natriuretic peptides as markers of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clinical Science.* 2002;103:79-80.
83. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla MA, Tulua-Tata A, Chen A,

- Clopton P, James C, Chiu A, Maisel AS. Utility of B-Type Natriuretic Peptide in Predicting Postoperative Complications and Outcomes in Patients Undergoing Heart Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:1873–1879.
84. Jain D, Bartels C, Bechtel M, Grimm M, Hartmann F, Katus HA, Richardt G, Sievers HH, Tölg M. Early Post-Operative Haemodynamic and Neurohumoral Follow-Up After Endoaneurysmorrhaphy. *J Clin Basic Card*. 2001; 4:165-167.
85. Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing: a window into the diagnosis and prognosis of heart failure. *Cleve Clin J Med*. 2006;73:149-52.
86. Lan YT, Chang RKR, Alejos JC, Burch C, Wetzel GT. B-type Natriuretic Peptide in Children After Cardiac Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2004;23:558-563.
87. Mehra MR, Uber PA, Potluri S, Ventura HO, Scott RL, H. Park MH. Usefulness of an Elevated B-Type Natriuretic Peptide to Predict Allograft Failure, Cardiac Allograft Vasculopathy, and Survival After Heart Transplantation. *Am J Cardiol*. 2004;94:454–458.
88. Norozi K, Buchhorn R, Bartmus D, Alpers V, Arnhold JO, Schoof S, Zoega M, Binder L, Geyer S, Wessel A. Elevated brain natriuretic peptide and reduced exercise capacity in adult patients operated on for tetralogy of fallot is due to biventricular dysfunction as determined by the myocardial performance index. *Am J Cardiol*. 2006;97:1377-82.
89. Nothroff J, Norozi K, Alpers V, Arnhold JO, Wessel A, Ruschewski W, Buchhorn R. Pacemaker implantation as a risk factor for heart failure



- in young adults with congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:386-392.
90. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, Grifoni S, Berni G. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2006;97:1386-1390.
91. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA i sur. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18:208-223.
92. Stewart S, Macintyre K, Hole DJ. More "malignant" than cancer? 5-year survival following first admission with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:315-322.
93. Cleland JGF, Khand A, Clark AC. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J.* 2001;22:623-626.
94. Cleland JGF, Gemmel I, Khand A i sur. Is the prognosis of heart failure improving? *The Eur J Heart Fail.* 1999;1:229-241.
95. Konstam MA. Progress in heart failure management? Lesson from the real world. *Circulation* 2000;102:1076-1078.
96. Khand A, Gemmel I, Clark AL, Cleland JG. Is the prognosis of heart failure improving? *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:2284-2286.
97. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990;120: 1538-1540.
98. Avidan MS, Meehan N, Ponte J, El-Gamel A, Sherwood RA. Changes in

- brain natriuretic peptide concentrations following open cardiac surgery with cardioplegic cardiac arrest. *Clinica Chimica Acta*. 2001;303:127–132.
99. Morimoto K, Ishiguro S, Kuroda H. Release of Brain Natriuretic Peptide during the Perioperative Period of Cardiac Surgery. *Yonago Acta medica*. 1997;40:1–11.
100. Palazzuoli A, Carrera A, Calabria P, Pastore M, Quatrini I, Vecchiato L, Campagna MS, Palazzuoli V, Nuti R. Brain natriuretic peptide levels during cardiac reperfusion: comparison between percutaneous coronary angioplasty and aorto-coronary bypass. *Clinica Chimica Acta*. 2004;342:87–92.
101. Zhao ZH, Liu ZH, Luo Q, Xiong CM, Ni XH, Zhang J, Zhang S, Yang YJ. Positive pressure ventilation treatment reduces plasma levels of amino terminal-pro brain natriuretic peptide in congestive heart failure patients with sleep apnea. *Circ J*. 2006;70:572-574.
102. Saribulbul O, Alat I, Coskun S, Apaydin A, Yagdi T, Killicioglu M, Alayunt E. The Role of Brain Natriuretic Peptide in the Prediction of Cardiac Performance in Coronary Artery Bypass Grafting. *Texas heart Institute Journal*. 2003;30:298-304.
103. Yeh HM, Lau HP, Lin JM, Sun WZ, Wang MJ, Lai LP. Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of cardiac risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery. *British Journal of Surgery*. 2005;92:1041-1045.
104. Hirayama A, Kusuoka H, Yamamoto H, Sakata Y, Asakura M,

- Higuchi Y i sur. Usefulness of Plasma Brain Natriuretic Peptide Concentration for Predicting Subsequent Left Ventricular Remodeling After Coronary Angioplasty in Patients With Acute Myocardial Infarction. American J Card. 2006; www.AJConline.org
105. Stampfli T, Perrier A. Nesiritide in heart failure: commercial success or therapeutic advance? Rev Med Suisse. 2006;2:295-298.
106. Cohn LH, Edmunds LH Jr, Lawrence H. eds. Cardiac Surgery in the Adult. New York: McGraw-Hill, 2003.
107. Ron-Bin H, Chen-Yen C, Shoei-Shen W, Shu-Hsun C. Surgical Revascularization for Acute Total Occlusion of Left Main Coronary Artery. Texas Heart Institute Journal. 2000;27:299-301.
108. Hunt SA, Baker DW, Chin MH et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Forces on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2001;38:2101-2113.
109. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Taks Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2001;22.
110. Murphy KR, Myers B. Statistical Power Analysis. A Simple and General Model for Traditional and Modern Hypothesis Testing. Drugo izdanje. Mahwah: Lawrence Erlbaum; 2004.
111. Breiman L. Statistical Modeling: the two cultures. Stat Sci.

- 2001;16:199–231.
112. Dawson B, Trapp RG. Basic & Clinical Biostatistics. Treće izdanje. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001.
  113. Pepe MS. The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction. New York: Oxford University Press; 2003.
  114. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29-36.
  115. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*, 1983;148:839-843.
  116. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a non-parametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837-845.
  117. Witten IH, Frank E. Data Mining. Practical Machine learning Tools and Techniques. Amsterdam, Morgan Kaufmann, 2005.
  118. Roiger RJ, Geatz MW. Data Mining: A Tutorial-Based Primer. Boston: Addison Wesley; 2003.
  119. Krause A, Olson M. The Basics of S-PLUS. Treće izdanje. New York: Springer; 2002.
  120. Venables WN, Ripley BD. Modern Applied Statistics with S-PLUS. Drugo izdanje. New York: Springer; 1997.
  121. Therneau TM, Atkinson EJ. An Introduction to Recursive

- Partitioning Using the RPART Routines. Stanford University, Department of Statistics, Technical report, 1997.
122. Van Belle G, Lloyd DF, Heagerty PJ, Lumley T. Biostatistics: A Methodology for the Health Sciences. Electronic Edition: Wiley; 2004.
  123. LeBlanc M, Crowley J. Relative risk trees for censored survival data. *Biometrics*. 1992;48:411-425.
  124. Ihaka R, Gentleman R.. R: A language for data analysis and graphics. *Journal of Computational and Graphical Statistics*, 1996;5:299-314.
  125. StatSoft, Inc. (2004). STATISTICA (data analysis software system), version 7. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com).
  126. Nilsson J, Ohlsson M, Thulin L, Hoglund P, Nashef SA, Brandt J. Risk factor identification and mortality prediction in cardiac surgery using artificial neural networks. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:12-19.
  127. Kyriakos A. Mechanical Support of the Circulatory System. *Hellenic J Cardiol*. 2003;44: 341-347.
  128. Rose EA, Gelijns, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al: Longterm use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-1443.
  129. MaWhinney S, Brown ER, Malcolm J. Identification of risk factors for increased cost, charges, and length of stay for cardiac patients. *Ann Thorac Surg*. 2000;70:702-710.

130. Ohata T, Kaneko M, Kuratani T, Ueda H, Shimamura K. Using the EuroSCORE to Assess Changes in the Risk Profiles of the Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting Before and After the Introduction of Less Invasive Coronary Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:131-135.
131. Toumpoulis IK, Anagnostopoulous CE, Ioannidis JP, Toumpoulis SK, Chamogeorgakis T, Swistel DG, DeRose JJ. The importance of independent risk-factors for long-term mortality prediction after cardiac surgery. *European Journal of Clinical Investigation.* 2006;36:599-607.
132. James SK, Lindahl B, Timmer JR, Ottervanger JP, Siegbahn A, Stridsberg M, Armstrong P, Califf R, Wallentin L, Simoons ML. Usefulness of biomarkers for predicting long-term mortality in patients with diabetes mellitus and non-ST-elevation acute coronary syndromes (a GUSTO IV substudy). *Am J Cardiol.* 2006;97:167-172.
133. Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, Mehilli J, Niemoller K, von Beckerath N, von Beckerath O, Vogt W, Schomig A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein in stable coronary heart disease. *Am J Med.* 2006;355:1-8.
134. Xiaozhou H, Jie Z, Li Z, Liyan C. Predictive value of the serum level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and high-sensitivity C-reactive protein in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Clin Lab Anal.* 2006;20:19-22.
135. Provenchere S, Berroeta C, Reynaud C, Baron G, Poirier I, Desmouts JM, Iung B, Dehoux M, Philip I, Benessiano J. Plasma brain

- natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: association with postoperative cardiac dysfunction and 1-year mortality. *Crit Care Med.* 2006;34:995-1000.
136. Jakobsen CJ, Torp P, Sloth E. Assessment of left ventricular ejection fraction may invalidate the reliability of EuroSCORE. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2006;29:978-982.
137. Mortasawi A, Arnrich B, Rosendahl U, Frerichs I, Albert A, Walter J, Ennker J. Is age an independent determinant of mortality in cardiac surgery as suggested by the EuroSCORE? *BMC Surgery* 2002, 2:1-8.
138. Suojaranta-Ylinen RT, Kuitunen AH, Kukkonen SI, Vento AE, Salminen US. Risk Evaluation of Cardiac Surgery in Octogenarians. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia,* 2006;20:526-530.
139. Cruz JA, Wishart DS. Applications of Machine Learning in Cancer Prediction and Prognosis. *Cancer Informatics.* 2006;2:59-68.
140. Gallivan S, Utley M, Pagano D, Treasure T. MADCAP: a graphical method for assessing risk scoring systems *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2006;29:431-433.

## 8. Sažetak

Svi kirurški zahvati, pa tako i kardiokirurški zahvati, praćeni su određenim postotkom mortaliteta operiranih osoba. Postotak smrtnosti kod postavljanja srćanih premosnica varira ovisno o državi i medicinskom centru, a kreće se u rasponu od 2,0-4,6%. U zadnja dva desetljeća razvijen je veći broj bodovnih sustava koji procjenjuju i kvantificiraju ćimbenike rizika, to jest predviđaju mortalit kod kardiokirurških zahvata. *Europski sustav za procjenu rizika kardiokirurških zahvata* (EuroSCORE) razvijen je za predikciju mortaliteta kod postavljanja srćanih premosnica i zamjena srćanih zalistaka. Međutim, premda je uporabna vrijednost Euro-SCORE-a neupitna, postoji još dosta prostora za njegovo unapređenje. Analiza britanske baze podata s 16.619 bolesnika s obavljenim postavljanjem srćanih premosnica pokazala je da je učinkovitost Euro-SCORE-a u predikciji mortaliteta, mjerena metodom površine ispod ROC krivulje (AUC) svega 0,743, s 95% granicama pouzdanosti u rasponu od 0,721 do 0,765. Predložen je ćitav niz novih varijabli kao nadopuna Euro-SCORE sustavu, a uglavnom se koriste različite biokemijski parametri.

U našoj studiji, provedenoj na 136 bolesnika kojima je izvršeno postavljanje srćanih premosnica, uspoređivana je prediktivna snaga adistićkog i logistićkog oblika EuroSCORE bodovnog sustava s prediktivnim vrijednostima serumski određenog NT-proBNP. Ukupno je bilo 5 umrlih ispitanika (3,68%). Uporabom *rpart* programa utvrđeno je kako preoperativne serumske vrijednosti NT-proBNP, u kombinaciji s dobi ispitanika, daju bolju procjenu relativnog rizika umiranja u odnosu na aditivni ili logistićki model EuroSCORE bodovnog



sustava.

Superiornost kombinacije preoperativnih vrijednosti serumski određenog NT-proBNP i dobi bolesnika vjerojatno potječe od toga što ti parametri sadrže dodatnu informaciju koja nedostaje EuroSCORE-u. Rezultati upućuju kako NT-proBNP daleko bolje opisuje stanje kardiovaskularnog sustava od EuroSCORE-a. Dob, koja je korelirana s određenim faktorima rizika, poput šećerne bolesti, dodatno nadopunjava prediktivnu snagu NT-proBNP.

Nadalje, konstruiran je vrlo jednostavan algoritam za razvrstavanje bolesnika u rizične podskupine:

1. Ako se relativni rizik umiranja tijekom operacije i u periodu od 30 dana za SVE ispitanike označi s brojem 1, tada je najvažnija varijabla koja razdvaja ispitanike u dvije podskupine s najvećom razlikom u relativnom riziku umiranja serumski određena preoperativna vrijednost NT-proBNP. Kod ispitanika s vrijednošću NT-proBNP-a manjom od 1433,5 relativni rizik umiranja može se označiti s brojem 0,54, dok se kod ispitanika s vrijednostima NT-proBNP  $\geq 1433,5$  relativni rizik umiranja može označiti s brojem 2,9.
2. Kod podskupine ispitanika s vrijednošću NT-proBNP-a manjom od 1433,5 relativni rizik umiranja se može još preciznije odrediti uporabom varijable dob. Granična vrijednost varijable dob je 68,5 godina. Kod ispitanika s dobi  $< 68,5$  godina relativni rizik se može označiti s brojkom 0,22, dok je kod ispitanika u dobi  $\geq 68,5$  relativni rizik 1,43.

Dobiveni algoritam upućuje kako je kombinacija preoperativnih vrijednosti serumski određenog NT-proBNP i dobi bolesnika vrlo jednostavan, jeftin i

pouzdan način procjene relativnog rizika umiranja kod bolesnika s kirurškom revaskularizacijom, to jest postavljanjem srčanih premostnica.

## 9. Summary

All surgical procedures including cardiac surgery are followed by some rate of mortality among operated patients. Mortality rate of patients with aortocoronary bypass varies between hospitals, depending on state where procedure took place and of clinics in that very state, and the range is between 2.0 and 4.6%.

In last two decades are followed by developing of some numbers of score systems which evaluate and quantify risk factors, in other way, they predict mortality among cardiac surgical procedures. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) has been developed for prediction of mortality during bypass procedure and replacements of valves. Although the usage value of EuroSCORE is unquestioned, there is still lot of space for its improvement. The analysis of British data base with 16 619 patients with bypass procedure has shown that efficiency of EuroSCORE in mortality prediction, measured by the area method under the ROC curve (AUC) is only 0.743, with 95% reliability limits in range of 0.721 to 0.765. The whole range of new variables have been recommended as supplement to EuroSCORE, but usually various biochemical parameters are used.

In our study conducted on 136 patients with bypass procedure predictive power of additive and logistic form of EuroSCORE scoring system has been compared with predictive values of serum determined NT-proBNP. It has been totally 5 deceased examined patients (3.68%). Using the rpart programme have been estimated that preoperative serum values NT-proBNP, in combination with the age of examined patients are giving better evaluation of

relative risk of decesing compared to aditive or logistic model of EuroSCORE system.

The main strength of preoperative determined serume values of NT-proBNP and pateint age most probably adding significant information that are not currently used in EuroSCORE scoring system. Preliminary results showed with NT-proBNP are stronger correlate with current cardiovascular status then EuroSCORE scoring system. Age that significantly correlates with some risk factors, such as diabetes, additionaly support predictive value of serume determined NT-proBNP.

Furthermore, clear and simple algorithym has been formed for successfull pateint selection in risk groups:

1. If motalitiy relative risk during the surgery and 30 days after the procedure is predetermined as 1 then the serum value of preoperative NT-proBNP is the most important variable that divide participants in 2 subgroups with greatest difference in mortality relative risk. In subgruop of participants with serum value of NT-proBNP  $<1433.5$ , determined mortality relative risk is 0.54, and in subgroup of participants with serum value of NT-proBNP  $\geq 1433.5$ , determined mortality relative risk is 2.9.
2. In pateint subgroup with NT-proBNP values lower than 1433.5, death mortality relative risk can be more precisely determined using age as additinal scoring factor. Borderline value of age scoring factor is 68.5 years. In participants with age lower then 68.5 years, relative risk is determined as 0.22, and in those  $\geq 68.5$  years is 1.43, respectively.

This algorithm shows that combination of preoperative serum values of NT-proBNP and patient age is simple, inexpensive and reliable mortality risk estimation factor in patients after CABG.

## 10. Životopis

Rođen sam 1962. godine u Mostaru (Bosna i Hercegovina). 1981.godine maturirao sam i upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.1982. započinjem studij medicine koji uspješno završavam nakon pet i pol godina studiranja. 1988. diplomirao na Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. 1989. obavljam pripravnički staž u Kliničkoj bolnici “Sestara Milosrdnica”, i upisujem postdiplomski studij medicinskih znanosti na Medicinskom fakultetu sveučilišta u Zagrebu. 1990. Polažem državni ispit, te počinjem volonterski raditi na Kirurškoj klinici K.B. “Sveti Duh”. 1991. počinje rat u Hrvatskoj, gdje radim , kao vojni liječnik, te postajem djelatni časnik HV. 1992. Obranio magistarsku radnju i potom dobio mjesto specijalizanta opće kirurgije na Klinici za kirurgiju Medicinskog fakulteta, na zavodu za kardiokirurgiju. 1994. provodim dva mjeseca kao gost liječnik na Kardiokirurškom odjelu A.K. “St Georg” u Hamburgu. 1997. položio specijalistički ispit iz opće kirurgije, te postajem specijalist, na tadašnjem zavodu za kardiokirurgiju kirurške klinike. 1998. Zavod za kardiokirurgiju Kirurške klinike prerasta u samostalnu kliniku, a ja ostajem zaposlenik te klinike do danas. 2004.g položio supspecijalistički ispit iz Kardijalne kirurgije. U posljednjih šest godina, od kada “ozbiljno” samostalno operiram, radim u prosjeku oko 200 zahvata “ na otvorenom srcu” godišnje. Operiram i djecu od dva dana starosti i težine 1450 g, do pacijenata od 84 godine starosti, hitne i elektivne zahvate u području kardijalne kirurgije. Već kao student uključen sam u znanstvena istraživanja.

## Dodatak A.

R program za analizu međuodnosa EuroSCORE bodovnog sustava s preoperativnim vrijednostima serumski određenog BMP-a i dobi ispitanika uporabom *rpart* algoritma.

```
#####  
# SVRHA PROGRAMA  
#  
# rpart analiza međuodnosa EuroSCORE bodovnog sustava s preoperativnim  
# vrijednostima serumski određenog BMP-a i dobi ispitanika  
#  
# podatke (matrica rawdata.csv) prikupio dr. Vedran Corić,  
# kardiokirurgija KBC Rebro, vcoric@inet.hr  
#  
# analiza 15.travnja 2006. dr. Paško Konjevoda  
# Institut Ruđer Bošković, pkonjev@irb.hr  
#  
#####  
  
# učitavanje potrebnih modula za izvođenje analize  
  
library(rpart)  
library(survival)  
  
# učitavanje potrebnih podataka iz matrice rawdataII.csv u objekt  
# euroscore  
# Imena varijabli su u prvom redu matrice, a list separator je ,  
  
euroscore <- read.csv(file.choose(), header = TRUE, sep = ",")  
  
# uporaba rpart algoritma za izračunavanje relativnog rizika umiranja  
# na osnovu podataka u objektu euroscore.  
# Rezultat je pohranjen u objekt fit.  
# Pri tome je korišten tzv. survival method  
# opisan u AN INTRODUCTION TO RECURSIVE PARTITIONING USING RPART  
# ROUTINES,  
# autora Thereau TM, Atkinson EJ,  
# interna dokumentacija Mayo Foundation, September 3, 1997  
# stranice 41-46  
  
fit <- rpart(Surv(time, status) ~ ., data = euroscore)  
  
# pruniranje objekta fit uz korištenje complexity parametra 0.1  
# kako bi se dobio najjednostavniji opis relativnog rizika umiranja  
# Do te vrijednosti se došlo eksperimentiranjem (raspon 0.05-0.2)  
# Rezultat pruniranja je pohranjen u objektu fit.p  
  
fit.p <- prune(fit, cp = 0.1)  
  
# ispis završnog rezultata analize pohranjenog u objekt fit.p  
  
print(fit)
```

## Dodatak B.

R program za analizu međuodnosa EuroSCORE bodovnog sustava s preoperativnim vrijednostima serumski određenog BMP-a i dobi ispitanika uporabom *rpart* algoritma, uz nadopunu s poslijeoperativnim podacima, i to dužina ostanka u šok sobi, dužina intubacije nakon operacije i potreba za mehaničkom potporom

```
#####  
#  
# SVRHA PROGRAMA  
#  
# rpart analiza međuodnosa EuroSCORE bodovnog sustava s preoperativnim  
# vrijednostima serumski određenog BMP-a i dobi ispitanika, te uz  
# nadopunu s poslijeoperativnim podacima, i to:  
# 1. dužina ostanka u šok sobi  
# 2. dužina intubacije nakon operacije  
# 3. potreba za mehaničkom potporom  
#  
# podatke (matrica rawdataII.csv) prikupio dr. Vedran Corić,  
# kardiokirurgija KBC Rebro, vcoric@inet.hr  
#  
# analiza 15.travnja 2006. dr. Paško Konjevoda  
# Institut Ruđer Bošković, pkonjev@irb.hr  
#  
#####  
  
# učitavanje potrebnih modula za izvođenje analize  
  
library(rpart)  
library(survival)  
  
# učitavanje potrebnih podataka iz matrice rawdataII.csv u objekt  
euroscore.II  
  
euroscore.II <- read.csv(file.choose(), header = TRUE, sep = ",")  
  
# uporaba rpart algoritma za izračunavanje relativnog rizika umiranja  
# na osnovu podataka u objektu euroscore.II.  
# Rezultat je pohranjen u objekt fit.II.  
# Pri tome je korišten tzv. survival method  
# opisan u AN INTRODUCTION TO RECURSIVE PARTITIONING USING RPART  
# ROUTINES, autora Thereau TM, Atkinson EJ, interna dokumentacija  
# Mayo Foundation, September 3, 1997, stranice 41-46  
  
fit.II <- rpart(Surv(time, status) ~ ., data = euroscore.II)  
  
# pruniranje objekta fitII uz korištenje complexity parametra 0.1  
# kako bi se dobio najjednostavniji opis relativnog rizika umiranja  
# Do te vrijednosti se došlo eksperimentiranjem (raspon 0.05-0.2)  
# Rezultat pruniranja je pohranjen u objektu fit.p.II  
  
fit.p.II <- prune(fit, cp = 0.1)  
  
# ispis završnog rezultata analize pohranjenog u objekt fit.p.II  
  
print(fit.p.II)
```



