

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Darko Kristović

**Kardioprotektivni učinak sevoflurana s
obzirom na vrijeme primjene pri
operacijama aortokoronarnoga
premoštavanja**

DISERTACIJA



Zagreb, 2017.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Darko Kristović

**Kardioprotektivni učinak sevoflurana s
obzirom na vrijeme primjene pri
operacijama aortokoronarnoga
premoštavanja**

DISERTACIJA

Zagreb, 2017.

Disertacija je izrađena na Odjelu kardiovaskularne anestezije s intenzivnom medicinom, Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Ino Husedžinović

Zahvaljujem prof. dr. sc. Ini Husedžinoviću, redovitom profesoru u trajnom zvanju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu na pomoći i savjetima pri izradi Disertacije.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Koronarna bolest srca	1
1.2. Liječenje koronarne bolesti	3
1.2.1. Kirurško liječenje koronarne bolesti	4
1.3. Kardioprotekcija	5
1.3.1. Kardioprotekcija inhalacijskim anestetima	5
1.4. Sevofluran	7
1.5. Kardiospecifični biljezi	8
1.6. Dosadašnje spoznaje o kardioprotektivnom učinku inhalacijskih anestetika	10
2. HIPOTEZA	12
3. CILJEVI RADA	12
4. ISPITANICI I METODE	13
4.1. Ispitanici	13
4.2. Metode	13
4.2.1. Klinički parametri	14
4.2.2. Laboratorijski parametri	14
4.2.3. Protokol anestezije i operacijskoga zahvata	15
4.2.4. Praćenje kardioselektivnih biljega	17
4.2.5. Praćenje ostalih parametara vezano uz operacijski zahvat te neposredni poslijeoperacijski tijek u JIM-u	19
4.3. Statistička obrada podataka	20

5. REZULTATI	21
5.1. Osnovni deskriptivni podaci o bolesnicima	21
5.1.1. Deskriptivni podaci o bolesnicima ovisno o obliku operacije (CABG i OPCAB)	25
5.2. Operacijska i neposredna poslijeoperacijska obilježja bolesnika	30
5.2.1. Operacijska i neposredna poslijeoperacijska obilježja bolesnika ovisno o obliku operacije (CABG i OPCAB).....	32
5.3. Koncentracije kardioselektivnih biljega po skupinama ispitanika	37
5.3.1. Kreatin-kinaza (CK).....	37
5.3.2. MB – frakcija kreatin-kinaze (CK-MB)	38
5.3.3. Troponin I (cTnI)	39
5.3.4. Laktat-dehidrogenaza (LD).....	40
5.4. Analiza nastanka perioperacijskoga oštećenja miokarda na temelju sumarnih vrijednosti koncentracija kardioselektivnih biljega po skupinama ispitanika	41
5.4.1. Troponin I – sumarne vrijednosti (svi bolesnici)	41
5.4.1.1. Troponin I – sumarne vrijednosti (zasebna analiza skupina bolesnika ovisno o metodi operacije – CABG ili OPCAB)	43
5.4.2. Troponin I – kategorijska raspodjela (svi bolesnici).....	46
5.4.2.1. Troponin I – kategorijska raspodjela (zasebna analiza skupina bolesnika ovisno o metodi operacije – CABG ili OPCAB)	52
5.4.3. Kreatin-kinaza (CK) – sumarne vrijednosti (svi bolesnici)	53
5.4.3.1. Kreatin-kinaza (CK) – sumarne vrijednosti (zasebna analiza skupina bolesnika ovisno o metodi operacije – CABG ili OPCAB)	55
5.4.4. MB – frakcija kreatin-kinaze (CK-MB) – sumarne vrijednosti	59
5.4.4.1. MB – frakcija kreatin-kinaze (CK-MB) – sumarne vrijednosti (zasebna analiza skupina bolesnika ovisno o metodi operacije – CABG ili OPCAB)	60
5.4.5. Laktat-dehidrogenaza (LD) – sumarne vrijednosti	62
5.4.5.1. Laktat-dehidrogenaza (LD) – sumarne vrijednosti (zasebna analiza skupina bolesnika ovisno o metodi operacije – CABG ili OPCAB)	64
5.5. Univarijatna analiza prediktora nastanka perioperacijskoga oštećenja miokarda kod svih ispitanika (cTnI-Max > 2 µg/l)	67
5.6. Multivarijatna analiza prediktorskih varijabli za nastanak perioperacijskoga oštećenja miokarda kod svih ispitanika (cTnI-Max > 2 µg/l)	70

5.7. Analiza nastanka periproceduralnog oštećenja miokarda na temelju indirektnih pokazatelja – pad venske saturacije kisikom i potreba za inotropnom potporom.....	71
5.7.1. Pad venske saturacije kisikom (↓VSatO2).....	71
5.7.1.1. Pad venske saturacije kisikom (↓VSatO2) – sumarne vrijednosti (zasebna analiza skupina bolesnika ovisno o metodi operacije – CABG ili OPCAB)	74
5.7.2. Potreba za inotropnom potporom.....	78
6. RASPRAVA	79
7. ZAKLJUČCI	84
8. SAŽETAK.....	86
9. SUMMARY.....	88
10. LITERATURA	90
11. ŽIVOTOPIS.....	100

OZNAKE I KRATICE

ACC – postavljanje aortne stezaljke (eng. *aortic cross-clamping*)

AIM – akutni infarkt miokarda

AKS – akutni koronarni sindrom

ANOVA – analiza varijance (eng. *analysis of variance*)

AS – aritmetička sredina

ASK – acetilsalicilna kiselina

ATP – adenzin-trifosfat

AUC – površina ispod krivulje (eng. *area under curve*)

BNP – moždani natriuretski peptid (eng. *brain natriuretic peptide*)

BSA – tjelesna površina (eng. *body surface area*)

CABG – aortokoronarno premoštavanje uz primjenu izvantjelesnog krvotoka
i kardioplegijske otopine (eng. *coronary artery bypass graft, on-pump*)

CI – interval pouzdanosti (eng. *confidence interval*)

CK – kreatin-kinaza (eng. *creatine kinase*)

CO – minutni volumen srca (eng. *cardiac output*)

CPB – izvantjelesni krvotok, kardiopulmonalna premosnica (eng. *cardiopulmonary bypass*)

CVK – centralni venski kateter

CVP – centralni venski tlak (eng. *central venous pressure*)

cTnI – troponin I (eng. *cardiac troponin I*)

im. – intramuskularna injekcija

IQ – interkvartilni raspon (eng. *interquartile range*)

K_{ATP} kanali – ATP ovisni kalijevi kanali

KE – koncentrat eritrocita

LAD – prednja silazna grana lijeve koronarne arterije (eng. *left anterior descending artery*)

LD – laktat-dehidrogenaza

LMCA – deblo lijeve koronarne arterije (eng. *left main coronary artery*)

LV – lijeva srčana klijetka (eng. *left ventricle*)

LVEF – istisna frakcija lijeve srčane klijetke (eng. *left ventricular ejection fraction*)

JIM – jedinica intenzivne medicine

M – muškarci

MAC – minimalna alveolarna koncentracija (eng. *minimal alveolar concentration*)

MAP – srednji arterijski tlak (eng. *mean arterial pressure*)

MB-CK – MB izoenzim kreatin-kinaze

MV – mehanička ventilacija

n. v. – normalna vrijednost

OPCAB – operacija na kucajućem srcu i bez uporabe izvantjelesnog krvotoka (eng. *off-pump coronary artery bypass*)

OR – omjer šansi (eng. *odds ratio*)

PAK – plućni arterijski kateter (Swan-Ganzov kateter)

PCI – perkutana koronarna intervencija (eng. *percutaneous coronary intervention*)

PCWP – plućni okluzivni kapilarni tlak (eng. *pulmonary capillary wedge pressure*)

pr. n. e. – prije naše ere

PTCA – perkutana transluminalna koronarna angioplastika (eng. *percutaneous transluminal coronary angioplasty*)

PVR – plućna vaskularna rezistencija (eng. *pulmonary vascular resistance*)

SD – standardna devijacija

SV – udarni volumen srca (eng. *stroke volume*)

SVR – sistemska vaskularna rezistencija (eng. *systemic vascular resistance*)

TIVA – totalna intravenska anestezija (eng. *total intravenous anaesthesia*)

tj. – to jest

VSatO2 – saturacija kisikom miješane venske krvi (venska saturacija kisikom)

Ž – žene

1. UVOD

1.1. KORONARNA BOLEST SRCA

Koronarna (ili ishemična) bolest srca je masovna, kronična, nezarazna bolest koja je bila poznata još 3 000 g. pr. n. e. (1). Nekada je ona bila rezervirana za zemlje razvijene civilizacije i visokog životnog standarda. U međuvremenu bolest se proširila po cijelom svijetu. Koronarna bolest srca uzrok je 30 % smrti u industrijaliziranim zemljama Zapada, uglavnom kao posljedica infarkta miokarda. Nastaje zbog smanjenog protoka krvi kroz srčane (koronarne) arterije, a to su krvne žile koje hrane samo srce. U najvećem broju slučajeva uzrok koronarne bolesti je ateroskleroza (2, 3). Ona dovodi do progresivnog suženja srčanih (koronarnih) arterija s aterosklerotskim naslagama. Suženja mogu prerasti i dovesti do potpunog prekida – začepljenja (okluzije) koronarnih žila. Pri tome dolazi do poremećaja opskrbe s krvi i kisikom u srčanom mišiću, tj. nastaje ishemijska bolest. Bolest se osobito manifestira u nekim stanjima kada su povećane potrebe srčanog mišića za kisikom, naročito pri tjelesnom naporu. Glavni simptom koronarne bolesti je bol u prsima (angina pectoris) koja se najčešće javlja na sredini prsnog koša. Bol može biti lokalizirana i samo s lijeve strane (većina ljudi misli da je ovo najčešća lokalizacija boli), ali i samo s desne strane ili u trbuhu kod nekih ljudi. Bol može biti tupa, oštra ili u obliku stezanja. Angionoorna se bol često (ali ne kod svih) širi u lijevu ili desnu ruku, vrat, donju čeljust, leđa, trbuh. Bol je obično praćena osjećajem straha i preznojavanjem (2 – 6).

Poznati su rizični čimbenici koji mogu doprinijeti razvoju ateroskleroze, a samim time i koronarne bolesti srca. To su: pušenje, šećerna bolest, hiperlipidemija, arterijska hipertenzija, muški spol, homocisteinemija te kod žena stanje nakon menopauze (2 – 6).

Vrste koronarne (ishemične) bolesti srca (6 – 8):

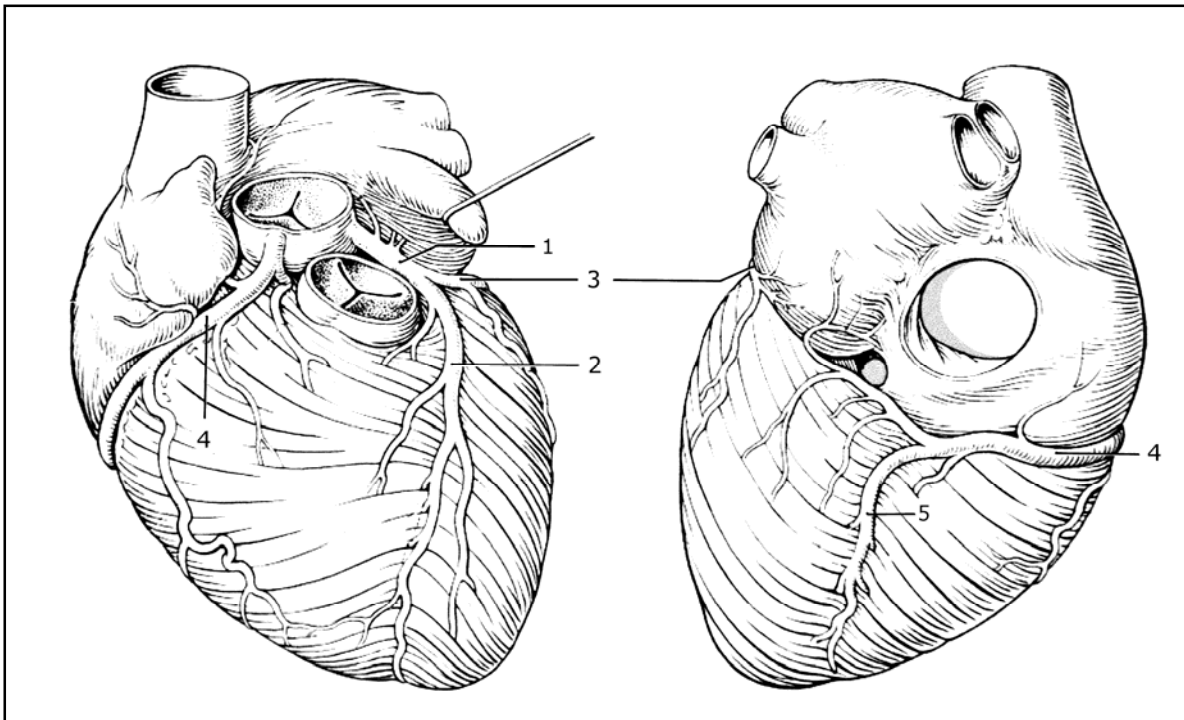
Stabilna angina pectoris – javlja se kod povećane potrebe za kisikom. Simptome izazivaju tjelesni napor, stres, uzbuđenje, febrilitet i tahikardija. Traje 5 – 10 minuta, prestaje nakon odmora kada se pacijent umiri ili nakon uzimanja lijekova. Ovo je kronični oblik bolesti koji ima dobru prognozu.

Akutni koronarni sindrom (AKS) – kada navedeni simptomi traju 20 minuta ili duže i/ili ne prestaju ni nakon druge doze nitroglicerina. Obvezna je hospitalizacija bolesnika zbog

mogućih komplikacija (pojave po život opasnih srčanih aritmija, rupture srčanog mišića, nastanka aneurizme srčane šupljine ili iznenadne (srčane) smrti. Uzrok AKS-a je ruptura aterosklerotske mase (plaka) u lumenu krvne žile uz postojeću trombozu žile.

Unutar AKS-a razlikujemo dva zasebna entiteta:

- Nestabilna angina pectoris – ishemička bol u prsištu koja je učestalija, jačeg intenziteta ili dužeg trajanja od boli koju bolesnik ima od ranije; teško se kupira lijekovima, javlja se u mirovanju ili pri minimalnoj fizičkoj aktivnosti; nema porasta kardioselektivnih enzima.
- Akutni infarkt miokarda (AIM) s ili bez ST elevacije – posljedica su veći ili manji dijelovi odumrlog srčanog mišića (miokarda) (8, 9).



Slika 1. Shematski prikaz srčane anatomije izvana (lijevo je prikaz sprijeda, desno je prikaz straga) s najvećim koronarnim arterijama (1 – glavno deblo lijeve koronarne arterije (LMCA); 2 – prednja silazna grana lijeve koronarne arterije (LAD); 3 – cirkumfleksna grana lijeve koronarne arterije; 4 – desna koronarna arterija; 5 – stražnja silazna grana desne koronarne arterije)

Nijema ishemija je ishemija miokarda bez angine ili njezina ekvivalenta uz postojanje objektivnog dokaza njezina postojanja elektrokardiogramom, testom opterećenja, ehokardiografijom ili radionuklidnim metodama (6 – 8). Kliničke studije jasno pokazuju da je asimptomatska (nijema) ishemija najčešća manifestacija koronarne bolesti. Ova vrsta angine pectoris je česta u bolesnika s različitim sindromima ishemijske bolesti i otkriva se rutinskim testom opterećenja ili kontinuiranom 24-satnom elektrokardiografijom. Nijeme ishemije mogu proći i nezapaženo te završiti iznenadnom smrću ili se na EKG-u kod pregleda nađe Q-zubac (6, 9).

Dijabetičari često nemaju tipičnu anginoznu bol. Oni bi trebali obratiti pozornost na svaki simptom u prsnom košu (nijema ishemija), ali i na vrtoglavice, mučnine, dezorijentiranost. Njima su potrebne češće kardiološke kontrole. Smatra se da 10-godišnja bolest (dijabetesa) ostavlja na srcu posljedice kao i preležani srčani infarkt.

Koronarna bolest i njezin krajnji ishod srčani infarkt nastavljaju biti značajan uzrok mortaliteta i morbiditeta u razvijenom svijetu (10 – 12).

1.2. LIJEČENJE KORONARNE BOLESTI

Način liječenja bolesnika s akutnom ishemijom miokarda se ubrzano mijenja i unapređuje. Najvažnije u liječenju koronarne bolesti jest uklanjanje rizičnih čimbenika kao što su debljina, pušenje, arterijska hipertenzija, šećerna bolest i hiperlipidemija. Potrebna je i prilagodba načina života, a to znači da bolesnik mora prema svojim mogućnostima modificirati način života te naučiti živjeti s bolesti. Primjenjuju se kratkodjelujući nitrati i nitrati s produljenim djelovanjem te acetilsalicilna kiselina (ASK) u dozi 80 – 300 mg dnevno. Po potrebi se u liječenje treba uključiti blokatore beta-adrenergičkih receptora i/ili inhibitore kalcijevih kanala. U slučajevima gdje maksimalna monoterapija ne dovodi do smanjenja simptoma, mora se dodati i drugu skupinu lijekova. Kada promjena načina života i medikamentna terapija ne dovedu do poboljšanja, odnosno smanjenja učestalosti anginoznih tegoba, indicirana je revaskularizacija miokarda. Revaskularizacija miokarda postiže se perkutanom transluminalnom angioplastikom (PTCA) ili kirurškom revaskularizacijom – aortokoronarnim premoštavanjem (eng. *coronary artery bypass grafting, CABG*) (5, 8, 9).

Rano započeto liječenje ishemijske miokarda radi prevencije nastanka nekroze (fibrinolitička terapija, operacije aortokoronarnoga premoštavanja, PCI – perkutana koronarna intervencija) povoljno utječe na ishod bolesti (13 – 17).

1.2.1. Kirurško liječenje koronarne bolesti

Kirurško liječenje koronarne bolesti podrazumijeva kardiokirurški zahvat kojim se uz pomoć drugih krvnih žila (premosnice) omogućuje dostava krvi u dio srca u kojem je na pripadajućoj krvnoj žili dotok krvi kritično smanjen zbog suženja koronarne arterije. Za vrijeme operacije aortokoronarnoga premoštavanja, druga, zdrava krvna žila iz tijela (arterija ili vena) se odstranjuje s prirodne pozicije i ugrađuje na srce, na mjesto bolesne krvne žile. Arterija ili vena koja se koristi kao premosnica na taj način zaobilazi (premoštava) teško oboljelu koronarnu arteriju i omogućava dotok krvi u srčani mišić koji se opskrbljivao putem oboljele koronarne arterije. U osnovi, operacija koronarnog premoštenja u 85 % slučajeva oslobađa bolesnike tipičnih simptoma koronarne bolesti, smanjuje rizik razvoja srčanog udara i povećava 10-godišnju stopu preživljenja bolesnika.

Tradicionalni (uobičajeni) operacijski zahvat aortokoronarnoga premoštavanja izvodi se uz pomoć uređaja za izvantjelesni krvotok, kardiopulmonalne premosnice (eng. *cardiopulmonary bypass, CPB*) koji se još naziva i uređaj srce-pluća. Najčešće se operacijski zahvat izvodi na način da se prepili prsna kost kako bi se pristupilo na srce. U srce se postavljaju cijevi koje srce spajaju s uređajem CPB-a. Nakon toga, daju se lijekovi koji zaustavljaju rad srca, a funkcija srca i pluća se privremeno zamjenjuje s uređajem CPB-a.

Ovaj operacijski zahvat smatra se zlatnim standardom kirurškog liječenja koronarnih bolesnika (4, 5). Osim ovakvog načina operacije u posljednje vrijeme se primjenjuje i tehnika operacije na kucajućem srcu i bez uporabe izvantjelesnog krvotoka, tzv. *off-pump* operacija aortokoronarnoga premoštavanja (eng. *off-pump coronary artery bypass, OPCAB*) (18 – 22). Navedeni operacijski zahvat je identičan prije navedenom u operacijskom pristupu na srce. Razlikuje se samo u činjenici da se rad srca ne zaustavlja i ne koristi se uređaj CPB-a. Operacije se izvode na kucajućem srcu kako bi se izbjegle sve komplikacije vezane uz uporabu uređaja za izvantjelesni krvotok. Različiti kardiokirurški centri preferiraju ovaj oblik revaskularizacije srca pod pretpostavkom da se bolesnici brže oporavljaju nakon operacijskog zahvata.

Mogući rizici operacije aortokoronarnoga premoštavanja su: infekcija rane, poremećaj krvarenja, moguće reakcije preosjetljivosti na anesteziološke lijekove, febrilitet, sepsa, moždani udar, srčani udar i smrtni ishod.

Oporavak od samog operacijskog zahvata traje obično 6 – 12 tjedana. Normalnoj fizičkoj aktivnosti bolesnici se obično vraćaju 6 tjedana nakon operacije.

1.3. KARDIOPROTEKCIJA

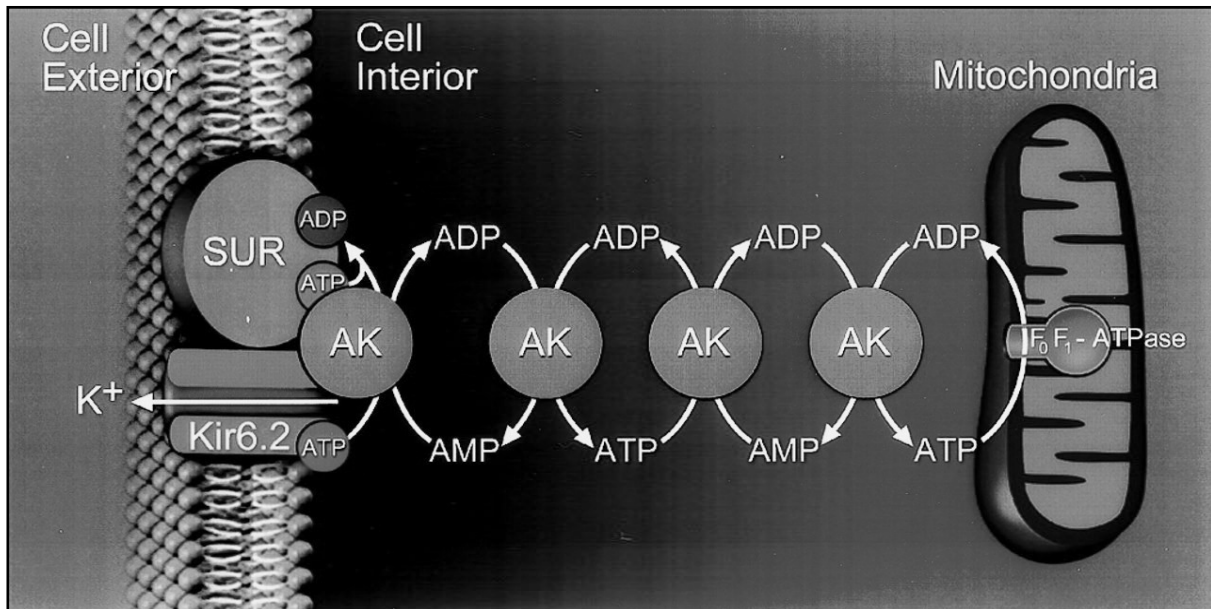
Pod pojmom kardioprotekcije podrazumijevamo sve postupke (fizikalne i farmakološke) kojima je cilj zaštita miokarda od nadolazećeg oštećenja tijekom ishemije i reperfuzije. Od fizikalnih postupaka najčešća je primjena hipotermije (23).

Antiishemijski učinak pojedinih lijekova koji djeluju negativno inotropno i kronotropno (beta-blokatori, kalcijski antagonisti) treba razlikovati od kardioprotektivnog učinka sevoflurana. Kardioprotekcija se odnosi na unutarstanične mehanizme, ponajprije o ATP-u ovisnih kalijevih kanala na površini mitohondrija (Slika 2.), dok je antiishemijski učinak lijekova povezan s njihovim hemodinamskim učinkom.

1.3.1. Kardioprotekcija inhalacijskim anestheticima

Oštećenje miokarda nastalo tijekom razdoblja ishemije i stupanj tog oštećenja određeni su nizom čimbenika, osobito trajanjem ishemije. Rezultati eksperimentalnih istraživanja potvrđuju kardioprotektivni učinak halogeniranih inhalacijskih anestetika, za koji nema pravog objašnjenja. Čini se da inhalacijski anestetici imaju direktni i indirektni kardioprotektivni učinak, stimulirajući naročito prijeishemijsku pripremu miokarda – ishemijsko prekondicioniranje miokarda. Istovremeno, pokazalo se da uporaba inhalacijskih anestetika smanjuje stupanj i veličinu reperfuzijske ozljede, i to kada se koriste za vrijeme reperfuzijskog razdoblja (24 – 29). Tako bi uporaba inhalacijskih anestetika tijekom kardiokirurških operacija mogla doprinijeti prevenciji i/ili štoviše terapiji perioperacijske disfunkcije miokarda koja je izazvana ishemijsko-reperfuzijskom ozljedom. Najveći broj istraživanja rađen je tijekom operacija aortokoronarnoga premoštavanja jer se upravo tada odvijaju obje faze, i ishemija i reperfuzija, kao sastavni dio operacija aortokoronarnoga premoštavanja.

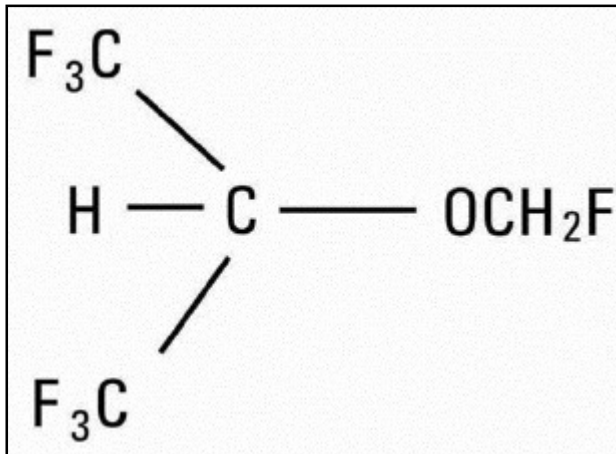
Prijeishemijska priprema miokarda – prekondicioniranje podrazumijeva čitav niz unutarstaničnih procesa koji su potaknuti primjenom nekog potencijalno štetnog čimbenika koji povećava staničnu toleranciju na sljedeći stresni podražaj (30, 31). To je endogeni adaptacijski odgovor na kratkotrajne, subletalne epizode ishemije pri čemu se razvija paradoksalna otpornost na sljedeću, moguće letalnu ishemiju. Ovaj učinak ishemijskog prekondicioniranja je ograničenog trajanja te ima dvije faze: ranu i kasnu. Rana faza se odvija odmah i predstavlja snažan odgovor koji traje 1 – 2 sata. Kasna faza, koja traje oko 24 sata poslije inicijalnog podražaja, slabijeg je protektivnog učinka, ali traje do tri dana (32, 33). Ranije se učinak prekondicioniranja objašnjavao očuvanjem rezervi visokoenergetskih fosfata (adenozin-trifosfata, ATP). Kasnije je ovo tumačenje znatno izmijenjeno. Danas se smatra da veliki broj inicirajućih procesa stimulira unutarstanično širenje signala različitim pravcima i aktivaciju nekoliko medijatora, koji aktiviraju jedan ili više krajnjih efektoru što rezultira zaštitom od produžene ishemije (33 – 37).



Slika 2. Shematski prikaz ATP-senzitivnih kalijevih kanala u stanici (prema Carrasco A.J. i sur. PNAS 2001; SUR – sulfonil-ureja; ATP – adenzin-trifosfat; ADP – adenzin-difosfat; AMP – adenzin-monofosfat; AK – adenilat-kinaza; Kir6.2 – kalijev kanal; K^+ – kalijev ion)

1.4. SEVOFLURAN

Slaba topljivost sevoflurana u krvi razlog je za brzi porast njegove alveolne koncentracije tijekom indukcije, ali i za brzo opadanje koncentracije nakon prestanka njegovog dovoda.



Slika 3. Kemijska formula sevoflurana

Kod ljudi samo se manje od 5 % apsorbiranog sevoflurana metabolizira. Brza i ekstenzivna eliminacija iz pluća umanjuje količinu sevoflurana raspoloživu za proces metaboliziranja. Defluorizacija sevoflurana odvija se preko citokrom p-450 (CYP)2E1 sustava i nastaje heksa fluor izopropanol (HFIP), uz otpuštanje anorganskog fluora i ugljikovog dioksida (ili nekog drugog ugljikovog spoja). HFIP se, brzo konjugiran glukouronskom kiselinom, izlučuje putem mokraćne.

Metabolizam sevoflurana može biti ubrzan nekim od induktora CYP2E1, kao što je alkohol ili izoniazid, ali ne i barbituratima. Prolazno povišenje koncentracije anorganskog fluorida u serumu se može javiti tijekom i nakon anestezije sevofluranom. Općenito, maksimalna je koncentracija anorganskog fluorida unutar dva sata od završetka anestezije i vraća se u predoperativne vrijednosti unutar 48 sati nakon operacije.



Slika 4. Isparivač za sevofluran

1.5. KARDIOSPECIFIČNI BILJEZI

Kardiospecifični (ili kardioselektivni) biljezi su biokemijske molekule – proteini koji se oslobađaju u krvotok u stanjima srčane ozljede (nekroze) i opterećenja (38 – 40).

Određivanje ovih biljega pomaže u postavljanju dijagnoze AKS-a i srčane ishemije. To su stanja u kojima nema dostatnog protoka krvi kroz koronarne arterije. Štoviše, kardiospecifični biljezi daju nam i dugoročnu prognozu bolesti (41).

Većina ranije pronađenih biljega bili su enzimi i odatle potječe stari naziv srčani enzimi. Međutim, nisu svi kardiospecifični biljezi, koji su danas u uporabi, enzimi. Rutinski se u svakodnevnoj kliničkoj praksi određuje nekoliko kardiospecifičnih biljega. To su: CK, CK-MB, LD i troponini (38 – 41).

Primjena kardiospecifičnih proteinskih biljega uvelike je izmijenila strategiju u kliničkoj praksi, stupanj prepoznavanja srčane ishemije i procjenu kardiovaskularnog rizika. Najveću

osjetljivost i specifičnost imaju srčani troponini, koji obilježavaju „troponinsku eru“ u kardiologiji i kardiokirurgiji (42).

Kreatin-kinaza (CK)

Kreatin-kinaza u krvi u povišenim koncentracijama može biti marker infarkta miokarda, rabdomiolize, mišićne distrofije ili akutnog zatajenja bubrega. U većini stanica enzim CK se sastoji od dvije podjedinice: podjedinice B (eng. *brain*) ili podjedinice M (eng. *muscle*). Moguće su tri izoenzima: CK-MM, CK-BB i CK-MB.

CK-MB je izoenzim kreatin-kinaze (CK) koji se nalazi u srčanom mišiću.

Do povišenja CK-MB u krvi dolazi u intervalu 3 – 8 sati nakon pojavljivanja simptoma (44 – 46). Ukupna aktivnost CK u serumu nije specifična za miokard, može biti posljedica bolesti skeletnih mišića, odnosno određenih predanalitičkih čimbenika (npr. fizički napor). Međutim, određivanje aktivnosti ukupnog CK i frakcije CK-MB-a je svrsishodno pri praćenju bolesnika kod kojih je došlo do srčane nekroze (44 – 47).

Troponin (Tn)

Troponin (I ili T) se najčešće određuje u praksi. On je najbolji biljeg za konačnu dijagnozu jer ima najveću specifičnost i osjetljivost, a pojavljuje se 4 – 12 sati nakon AIM-a i ostaje povišen 4 – 10 dana. Koristi se za isključenje dijagnoze AIM-a 6 sati nakon pojave simptoma (9, 40, 42).

Godine 2000. troponin je gotovo zamijenio CK-MB kao „biljeg izbora“ u dijagnozi srčanog infarkta (48).

Dijagnozu akutnog srčanog infarkta može se postaviti temeljem porasta koncentracije troponina, promjenama u EKG-u (promjene ST-spojnice i nastanak Q-zupca) i *imaging* tehnikama prikaza gubitka zdravog miokarda (9).

Laktat-dehidrogenaza (LD)

Enzim laktat-dehidrogenaza nalazi se u svim stanicama. Teoretski svaka ishemija ili nekroza može dovesti do porasta aktivnosti LD-a. Stanja u kojima je povećana aktivnost ovog enzima uključuje: srčani infarkt, plućnu emboliju, žuticu, hemolitičku anemiju i maligne bolesti. Nedostatak ovog enzima je njegova niska osjetljivost i specifičnost (47).

Idealan biokemijski biljeg bio bi onaj koji ima visoku osjetljivost i specifičnost, te se rano pojavljuje u stanjima srčane ozljede (akutnog infarkta miokarda, AIM) i ostaje povišen nekoliko dana u krvi, a određuje se brzim analitičkim i laboratorijskim postupkom i nije preskup (47, 48). Nema jedinstvenog biljega koji bi zadovoljio sve navedene kriterije. U rutinskoj kliničkoj praksi gotovo se uvijek određuju dva ili više biljega zbog nedefiniranog i neujednačenog računanja početka simptoma, varijabilnog vremena uzimanja krvi te povećanja specifičnosti i senzitivnosti.

Definicija akutne srčane (miokardijalne) ozljede (AIM-a) prema najnovijim kriterijima Europskog udruženja kardiologa i Američkog udruženja kardiologa se temelji na kardiospecifičnim biljezima, i to na troponinu I i T te CK-MB-u (9).

1.6. DOSADAŠNJE SPOZNAJE O KARDIOPROTEKTIVNOM UČINKU INHALACIJSKIH ANESTETIKA

Noviji inhalacijski anestetici (izofluran, sevofluran i desfluran) pokazuju kardioprotektivna svojstva u eksperimentalnim i kliničkim studijama smanjujući stupanj ishemije miokarda kao i učinak reperfuzijskih promjena mehanizmom prekondicioniranja (49–61). Prekondicioniranje se danas smatra najsnažnijom poznatom fiziološkom antiishemijskom intervencijom. Ono predstavlja opću prilagodbu stanice na prijeteće oštećenje, a uključuje endogene mehanizme zaštite. Zbog toga bi inhalacijski anestetici mogli biti najbolji izbor za bolesnike s rizikom za razvoj ishemije miokarda.

Mehanizam koji je uključen u kardioprotektivni učinak inhalacijskih anestetika je otvaranje mitohondrijskih ATP senzitivnih kalijevih kanala (K_{ATP} -kanali), aktivacija brojnih proteinskih kinaza i receptora vezanih uz G-protein. Posljedica je unutarstanično smanjenje kao i smanjenje mitohondrijske koncentracije kalcijevih iona (62 – 73).

Metaanalize su pokazale da inhalacijski anestetici uključujući i sevofluran imaju povoljan učinak na smanjenje morbiditeta i mortaliteta te stoga imaju važnu ulogu u odabiru pri operacijama aortokoronarnoga premoštavanja. Oni značajno smanjuju stupanj oštećenja miokarda i veličinu infarkta, otpuštanje troponina iz miocita, a sve to dovodi do smanjenja poslijeoperacijske smrtnosti (49 – 52, 54, 56).

Studije su pokazale bolju zaštitu vanjske mitohondrijske membrane sevofluranom od propofola pri operacijama aortokoronarnoga premoštavanja uz primjenu CPB-a (67).

U najnovijoj metaanalizi prospektivnih i randomiziranih studija uspoređivan je kardioprotektivni učinak sevoflurana u odnosu na propofol tijekom kardiokirurških operacija (52). Metaanaliza je uključivala 15 studija s ukupno 1 646 ispitanika (1 094 u ispitivanoj skupini i 552 u kontrolnoj skupini) iz 11 zemalja. U metaanalizi se sevofluran pokazao boljim u kardioprotekciji, uz napomenu da su uključene studije bile s malim brojem bolesnika te nisu bile slijepe po dizajnu.

Kao pokazatelji oštećenja miokarda uporabljeni su različiti hemodinamski i laboratorijski parametri te dužina boravka u JIM-u ili vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji. Sve uključene studije bile su provedene na bolesnicima predviđenim za CABG operaciju (57 – 59, 61, 68, 71, 74 – 79), osim istraživanja Cromheekea i sur. (60) te Jovića i sur. (69), čije su studije bile provedene u bolesnika predviđenih za operaciju zamjene aortnog zaliska. U većini od 15 studija sevofluran je pokazao bolji kardioprotektivni učinak od propofola, osim u istraživanju Suryaprakesha i sur. (57), Lorsomradeea i sur. (59) te Jovića i sur. (69), gdje nije bilo razlike u praćenim pokazateljima oštećenja miokarda.

Kardioprotektivni učinak sevoflurana može također ovisiti i o vremenu njegove primjene. U istraživanju De Herta i sur. (80) uspoređivana je primjena sevoflurana tijekom cijelog operacijskog zahvata s njegovom primjenom prije nastupa ishemije miokarda te njegovom primjenom nakon završetka ishemijskog razdoblja. Nađeno je da najmanji stupanj oštećenja miokarda nastaje kod primjene sevoflurana kontinuirano tijekom cijelog operacijskog zahvata. Za razliku od toga, Bein i sur. u sličnom dizajnu istraživanja, pokazali su da najveći kardioprotektivni učinak ima primjena sevoflurana prije nastupa ishemije (81). U ostalim kliničkim istraživanjima također su dobiveni različiti rezultati kardioprotektivnog učinka inhalacijskih anestetika u usporedbi s ostalim anestheticima. U nekima su inhalacijski anestetici pokazali značajno manje oštećenje miokarda u usporedbi s propofolom (80 – 88), odnosno u usporedbi s midazolamom (89 – 90). Druga istraživanja nisu našla značajnije razlike u kardioprotektivnom učinku inhalacijskih anestetika u usporedbi s propofolom (91 – 99).

2. HIPOTEZA

S obzirom na to da je ishemija miokarda sastavni dio postupka operacije aortokoronarnoga premoštavanja, primjena sevoflurana prije ishemije ili nakon razdoblja ishemije mogla bi zaštititi miokard od ishemijsko-reperfuzijske ozljede tijekom tih operacija.

3. CILJEVI RADA

OPĆI CILJ:

- procijeniti kardioprotektivni učinak inhalacijskog anestetika sevoflurana s obzirom na vrijeme primjene pri operacijama aortokoronarnoga premoštavanja i u odnosu na anestetik koji nema kardioprotektivni učinak.

SPECIFIČNI CILJEVI:

- odrediti koji je način kardioprotekcije klinički značajniji (primjena sevoflurana prije ishemije – prekondicioniranje u odnosu na primjenu sevoflurana nakon ishemije – postkondicioniranje)
- pratiti dinamiku porasta kardiospecifičnih biljega (CK, CK-MB, cTnI i LD) nakon operacije te temeljem toga procijeniti stupanj nastalog oštećenja miokarda
- usporediti procijenjeni stupanj oštećenja miokarda između pojedinih skupina ispitanika u svih ispitanika
- usporediti procijenjeni stupanj oštećenja miokarda između pojedinih skupina ispitanika uzevši u obzir samo bolesnike ovisno o metodi operacije (CABG odnosno OPCAB)
- utvrditi postojanje razlike u potrebi za inotropnom terapijom, potrebom za transfuzijom krvi i dužinom trajanja strojne ventilacije između pojedinih skupina ispitanika
- utvrditi postojanje razlike u padu saturacije kisikom miješane venske krvi.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. ISPITANICI

Nakon odobrenja Etičkog povjerenstva bolnice i Medicinskog fakulteta te po dobivanju informiranog pristanka bolesnika u istraživanje su uključeni bolesnici koji su hospitalizirani na Zavodu za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb a u svrhu provođenja elektivne operacije aortokoronarnoga premoštavanja.

Isključujući kriteriji bili su:

- okluzija ili hemodinamski značajna stenoza karotidnih arterija ($> 70\%$)
- akutno ishemijsko oštećenje miokarda (unutar 6 tjedana od hospitalizacije)
- istisna frakcija lijeve klijetke (EFLV $< 30\%$)
- stenoza debla lijeve koronarne arterije (LMCA stenoza)
- perzistentna fibrilacija atrijska
- srčana reoperacija
- terapija peroralnim antidijabeticima koja nije prijeoperacijski prevedena u inzulinsku terapiju
- teže prateće jetrene, bubrežne ili plućne bolesti
- kombinirane operacije na srcu (istovremeno i operacija zaliska ili reparacija aneurizme lijevog ventrikla)
- preoperativna inotropna i/ili mehanička potpora cirkulaciji.

4.2. METODE

Istraživanje je bilo prospektivno, kontrolirano i randomizirano. Nakon uključivanja u istraživanje, ispitanici su slučajnim odabirom podijeljeni u tri skupine. Randomizacija svih ispitanika obavljena je u blokovima od 12 ispitanika, koji su uporabom generatora slučajnih brojeva (program MedCalc, www.medcalc.be) razvrstani unutar tri skupine u jednakom omjeru. Popis pripadnosti skupinama randomizacijom napravila je nepristrana osoba prije početka cijelog istraživanja.

Prvu skupinu, **skupinu SEVO pre**, čine bolesnici koji su tijekom anestezije, osim TIVA-e (totalna intravenska anestezija, eng. *total intravenous anaesthesia*; midazolam + fentanil), dobivali kontinuirano i sevofluran (1 MAC end-tidal koncentracije) nakon indukcije pa sve do postavljanja aortne stezaljke. Druga skupina bolesnika, **skupina SEVO post**, dobivala je kontinuirano uz TIVA-u i intraoperacijski 1 MAC end-tidal koncentracije sevoflurana od otpuštanja aortne stezaljke pa do završetka operacije. Treća skupina bolesnika, **skupina Kontrola**, dobivala je samo TIVA-u za vrijeme čitave operacije (Slika 5.).

Bolesnici su nastavili s uzimanjem svojih uobičajenih lijekova sve do jutra na dan operacije. Samo je lijek iz skupine ACE inhibitora i/ili antagonista angiotenzinskih receptora, izostavljen nekoliko dana ranije.

Unutar 24 sata prije operacijskog zahvata ispitanicima su određeni klinički i laboratorijski parametri metodama uobičajenim u kliničkoj praksi.

4.2.1. Klinički parametri

DOB (u godinama)

SPOL

TJELESNA MASA (u kg) i TJELESNA VISINA (u cm)

TJELESNA POVRŠINA (BSA, prema eng. *body surface area*; izračunata po DuBoisovoj formuli (100))

$$BSA = (\text{tjelesna masa}^{0,425} \cdot \text{tjelesna visina}^{0,725}) \cdot 0,007184$$

4.2.2. Laboratorijski parametri

Standardnim metodama određivanja u kliničkoj praksi određeni su:

- KONCENTRACIJA KREATININA U PLAZMI (u $\mu\text{mol/l}$; n. v. za žene iznosi 63 – 107, a za muškarce 79 – 105 $\mu\text{mol/l}$)
- KONCENTRACIJA KREATIN-KINAZE (CK u U/l; n. v. za žene iznosi 0 – 153, za muškarce 0 – 177 U/l)
- KONCENTRACIJA MB FRAKCIJE KREATIN KINAZE (CK-MB u U/l; n. v. za žene i za muškarce iznosi < 24 U/l ili < 6 % vrijednosti CK)

- KONCENTRACIJA LAKTAT DEHIDROGENAZE (LD) U PLAZMI (u U/l; n. v. za žene i za muškarce iznosi 0 – 241 U/l)
- KONCENTRACIJA TROPONINA I (cTnI) U PLAZMI (u µg/l; n. v. za žene i za muškarce iznosi 0 – 0,4 µg/l)
- Koncentracije kreatinina, CK, CK-MB, troponina I i LD određene su rutinskim metodama u kliničko-laboratorijskoj praksi. Vrijednosti ovih nalaza koje su napravljene unutar 24 sata prije operacijskog zahvata označene su sa sufiksom 0 (CK0, CK-MB0, LD0, cTnI0).

4.2.3. Protokol anestezije i operacijskoga zahvata

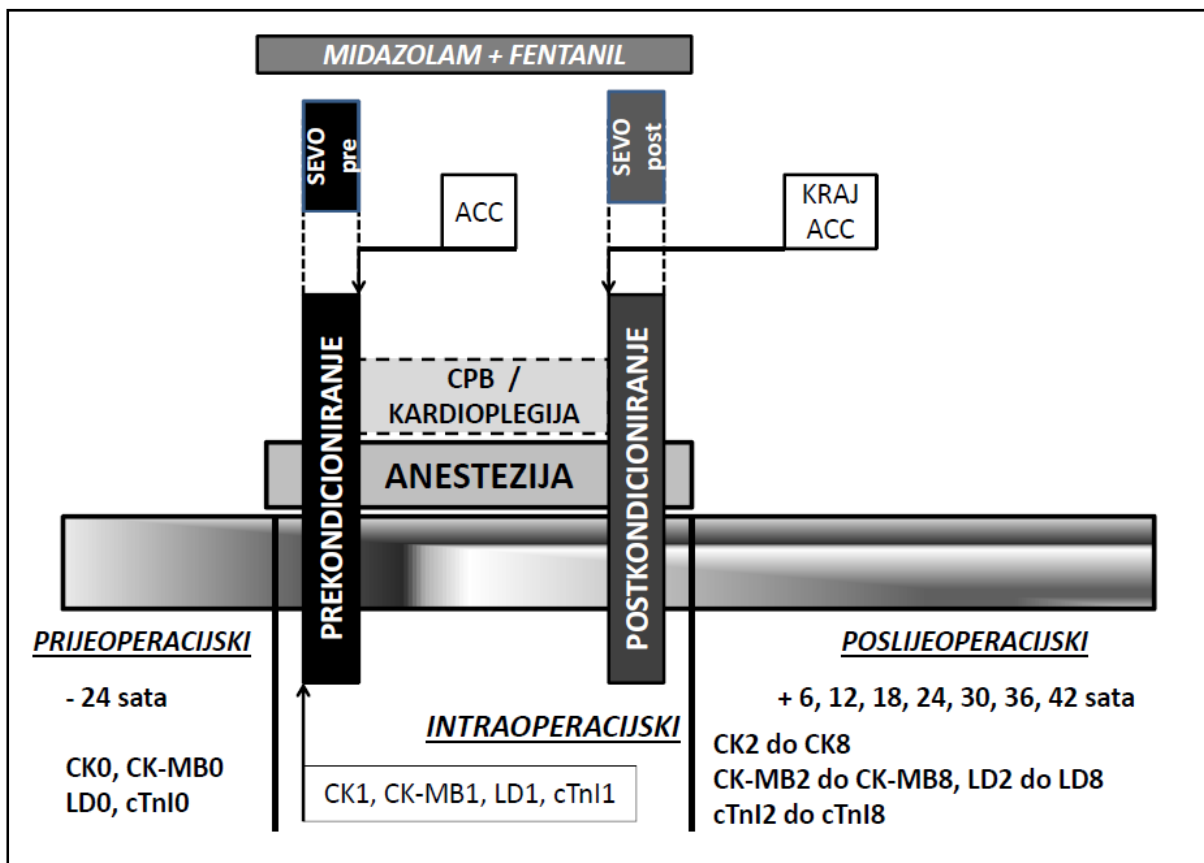
Premedikacija za sve skupine bolesnika bila je standardna, morfij 10 mg im. jedan sat prije operacije. Indukcija u anesteziju napravljena je s midazolamom (0,2 mg/kg) i fentanilom (5 µg/kg). Intubacija je olakšana primjenom rokuronija (0,6 mg/kg). Svi su bolesnici bili strojno ventilirani mješavinom kisika i zraka (FiO₂ 0,6) (Zeus, Dräger, Lübeck, Njemačka).

Anestezija je u svim skupinama bolesnika održavana kombinacijom midazolama (0,16 mg/kg/h) i fentanila (10 µg/kg/h) te smjesom kisika i zraka (60 % udio kisika u smjesi). Nakon otpuštanja aortne stezaljke, a po završetku CPB-a bolesnici svih triju skupina ventilirani su sa 100 % kisika sve do premještanja u jedinice intenzivne medicine (JIM).

Bolesnici dviju ispitivanih skupina (SEVO pre i SEVO post) su dodatno anestezirani sevofluranom (prva kao prekondicioniranje, druga kao postkondicioniranje), a bolesnici kontrolne skupine (Kontrola) dobivali su samo kombinaciju midazolama i fentanila (Slika 5.). Nakon intubacije bolesnika, svim skupinama bolesnika postavljen je invazivni monitoring plućnog arterijskog tlaka (Swan-Ganzov kateter) i CVK-a kroz jednu od velikih centralnih vena. Standardni monitoring svih bolesnika uključivao je standardni 5-odvodni EKG monitoring, invazivni monitoring arterijskog tlaka (arterija radialis ili femoralis), praćenje pulsa i vrijednosti CVP-a, temperaturna sonda i pulsni oksimetar. Hemodinamski parametri su određivani termodilucijskom metodom. Transezofagusna sonda (iE33 Ultrasound System, Philips) postavljena je radi praćenja kontraktilnosti i stupnja napunjenosti srca za vrijeme operacije.

Operacija i pristup na srce učinjeno je medijanom sternotomijom. U bolesnika koji su operirani metodom CABG (on-pump), nakon heparinizacije te kanilacije uzlazne aorte i

desnog atrija započelo se s uporabom stroja za izvantjelesni krvotok (CPB-a). Indukacija dijastoličkog srčanog aresta postignuta je nakon postavljanja aortne stezaljke te antegradnom primjenom kardioplegijske otopine putem kanile u korijenu aorte ili direktno u koronarna ušća. Održavanje srčanog aresta postignuto je intermitentnom retrogradnom primjenom kardioplegijske otopine putem katetera u koronarnom sinusu. Nakon otpuštanja aortne stezaljke i odgovarajućeg razdoblja reperfuzije, bolesnika se odvaja od stroja za izvantjelesni krvotok. Rezidualni heparin neutraliziran je protaminom, a sve kanile odstranjene. U bolesnika koji su operirani metodom OPCAB (off-pump, bez uporabe kardiopulmonalne premosnice) nije bilo srčanog aresta niti CPB-a, a protokol anestezije u tri ispitivane skupine bio je kako je ranije navedeno, do odnosno nakon postavljanja aortne stezaljke.



Slika 5. Shematski prikaz protokola istraživanja, protokola anestezije te kontrole kardioselektivnih biljega

Nakon operacije bolesnici su bili smješteni u JIM i priključeni na mehaničku ventilaciju. Kad je postignuta zadovoljavajuća hemodinamska stabilnost, stupanj tjelesne zagrijanosti i stanje budnosti, bolesnika se odvojilo od stroja za mehaničku ventilaciju te ga se ekstubiralo.

Beta-blokatori, koji bi mogli povoljno djelovati na miokard, u smislu smanjenja potrošnje kisika, u ranom poslijeoperacijskom razdoblju izostavljeni su iz terapije. Boravak u JIM-u obično traje 2 – 3 dana. Nakon toga bolesnike se premješta na Zavod za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju u poslijeintenzivnu jedinicu.

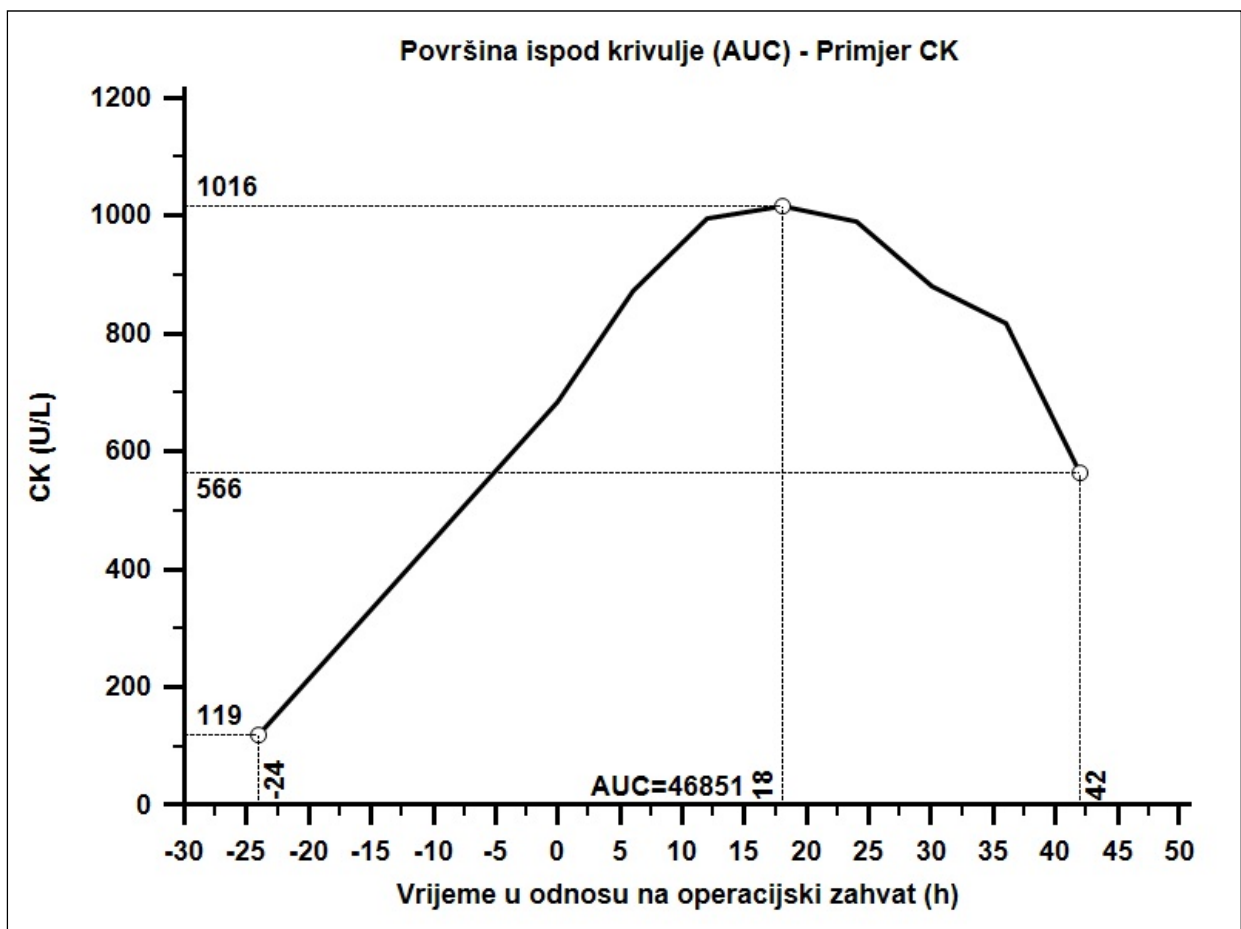
4.2.4. Praćenje kardioselektivnih biljega

Učinak na miokard smo pratili određivanjem biokemijskih biljega troponina I, CK, MB-CK i LD. Vrijednosti koncentracije u plazmi navedenih biljega određivane su sukcesivno na sljedeći način: prva kontrolna vrijednost određena je poslije uvida u anesteziju (CK1, CKMB1, cTnI1 i LD1), nakon toga svaka sljedeća kontrola određivana je u razmacima 6 – 42 sata nakon početka operacijskog zahvata (CK2 nakon 6 sati, CK3 nakon 12 sati, CK4 nakon 18 sati, CK5 nakon 24 sata, CK6 nakon 30 sati, CK7 nakon 32 sata i CK8 nakon 42 sata od početka operacijskog zahvata; na isti način i vrijednosti CK-MB2 do CK-MB8, cTnI2 do cTnI8 i LD2 do LD8 (Slika 5.).

Kao sumarne varijable iz početne i svih navedenih ponavljanih mjerenja određene su sljedeće varijable:

- **VRŠNA VRIJEDNOST** (prema eng. *peak*): **CK-Max, CK-MB-Max, cTnI-Max i LD-Max**
- **VRIJEME POTREBNO DO POSTIZANJA VRŠNE VRIJEDNOSTI** (u satima): **CK-Vrijeme do Max, CK-MB-Vrijeme do Max, cTnI-Vrijeme do Max i LD-Vrijeme do Max**
- **RAZLIKA IZMEĐU VRŠNE I PRVE IZMJERENE VRIJEDNOSTI**: **CK-Razlika Max - Prvi, CK-MB-Razlika Max-Prvi, cTnI-Razlika Max-Prvi i LD-Razlika Max-Prvi**
- **POSTOTNA RAZLIKA IZMEĐU VRŠNE I PRVE IZMJERENE VRIJEDNOSTI**: **CK-% Razlike Max-Prvi, LD-% Razlike Max-Prvi** (za CK-MB i cTnI ne može se odrediti ista s obzirom na to da većina početnih vrijednosti iznosi 0)

- RAZLIKA IZMEĐU ZADNJE I PRVE IZMJERENE VRIJEDNOSTI: **CK-Razlika Zadnji-Prvi, CK-MB-Razlika Zadnji-Prvi, cTnI-Razlika Zadnji-Prvi i LD-Razlika Zadnji-Prvi**
- POSTOTNA RAZLIKA IZMEĐU ZADNJE I PRVE IZMJERENE VRIJEDNOSTI: **CK-% Razlike Zadnji-Prvi, LD-% Razlike Zadnji-Prvi** (za CK-MB i cTnI ona se ne može odrediti, s obzirom na to da većina početnih vrijednosti iznosi 0)
- POVRŠINA ISPOD KRIVULJE IZMJERENIH VRIJEDNOSTI KROZ PROMATRANO RAZDOBLJE (AUC, prema eng. *area under the curve*): **CK-AUC, CK-MB-AUC, cTnI-AUC, LD-AUC**. Površina ispod krivulje određena je uz pomoć računalnog programa MedCalc 11.4.2.0. (MedCalc Software bvba), a ilustrativno je za CK-AUC u jednog bolesnika prikazana na Slici 6.



Slika 6. Primjer određivanja površine ispod krivulje (AUC) za praćenu varijablu kreatin-kinazu (CK) u jednog bolesnika

Navedene sumarne vrijednosti su kontinuirane varijable – pokazatelji oštećenja miokarda. Veća vršna vrijednost pojedinog biljega (CK-Max, CK-MB-Max, cTnI-Max i LD-Max), kao i veća razlika između vršne i prve izmjerene vrijednosti, veća postotna razlika između vršne i prve izmjerene vrijednosti, zatim veća razlika između zadnje i prve izmjerene vrijednosti, veća postotna razlika između zadnje i prve izmjerene vrijednosti te veća površina ispod krivulje znače i veće oštećenje miokarda.

Vrijeme potrebno do postizanja vršne izmjerene vrijednosti za pojedini kardiospecifični biljeg također može biti pokazatelj razine oštećenja miokarda.

Osim kontinuiranih varijabli, pokazatelja oštećenja miokarda, definirali smo i kategorijske varijable koje nam opisuju nastanak značajnog oštećenja miokarda (nekroza):

- **cTnI-Max > 2 µg/l (da/ne)**; na osnovi vršne izmjerene vrijednosti cTnI (cTni-Max), značajno oštećenje miokarda (periproceduralna nekroza) postoji ako je cTnI-Max veći od peterostruke najviše vrijednosti normale (0,4 µg/l), a prema smjernicama Europskog kardiološkog društva (9)
- **proporcija bolesnika s vrijednostima cTnI-Max > 4 µg/l, > 8 µg/l i > 12 µg/l (cTnI-Max₄, cTnI-Max₈ i cTnI-Max₁₂)** (94).

4.2.5. Praćenje ostalih parametara vezano uz operacijski zahvat te neposredni poslijeoperacijski tijek u JIM-u

Od operacijskih i poslijeoperacijskih parametara praćeni su: VRSTA OPERACIJE (broj premosnica), TRAJANJE POSTAVLJENE AORTNE STEZALJKE (Ax vrijeme, u minutama), UPORABA KARDIOPULMONALNE PREMOSNICE (bolesnici u kojih je uporabljena kardiopulmonalna premosnica označeni su s vrstom operacijskog zahvata CABG, dok oni bolesnici u kojih nije uporabljena kardiopulmonalna premosnica označeni su vrstom operacijskog zahvata OPCAB), TRAJANJE KARDIOPULMONALNE PREMOSNICE (u bolesnika s CABG vrstom zahvata, u minutama), TRAJANJE MEHANIČKE VENTILACIJE (u minutama), POTREBA ZA INOTROPNOM TERAPIJOM za vrijeme operacije i neposredno poslijeoperacijski (da/ne), BROJ POTREBNIH TRANSFUZIJA KONCENTRATA ERITROCITA, KOLIČINA PRSNE DRENAŽE 1. i 2. POSLIJEOPERACIJSKI DAN (u ml).

4.3. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Minimalno 20 ispitanika u svakoj skupini (60 ispitanika ukupno) bilo je potrebno za 80 %-tnu širinu otkrivanja razlike među skupinama u vršnoj koncentraciji cTnI (cTnI-Max) od 2 μ g/l na razini 5 %-tne značajnosti ($\alpha = 0,05$).

Kontinuirane varijable prikazane su kao aritmetička sredina (standardna devijacija, medijan i interkvartilni (IQ) raspon te minimalna i maksimalna vrijednost. Kategorijske varijable prikazane su brojem i postotkom.

Normalnost raspodjele varijabli ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Normalno distribuirane kontinuirane varijable uspoređene su Studentovim t-testom (za usporedbu dvije skupine), jednosmjernom analizom varijance (za tri skupine) i Pearsonovim korelacijskim koeficijentom. Neparametrijske kontinuirane varijable uspoređene su Mann-Whitneyjevim U testom (dvije skupine), Kruskal-Wallisovim H testom (tri skupine) te Spearmanovim korelacijskim koeficijentom. Kategorijske varijable uspoređene su χ^2 -testom ili Fisherovim egzaktnim testom, dok je korelacija ispitana Spearmanovim korelacijskim koeficijentom.

Univarijatnom analizom, metodom logističke regresije određeno je postojanje prediktivnih varijabli za sljedeće kategorijski ishode: postojanje značajnog oštećenja miokarda (kako je naprijed definirano) te potreba za inotropnom terapijom. Analiza je provedena uz pomoć računalnih programa SPSS 19.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) i MedCalc 11.4.2.0. (MedCalc Software bvba). Za sve analize p vrijednost $< 0,05$ korištena je kao pokazatelj statističke značajnosti.

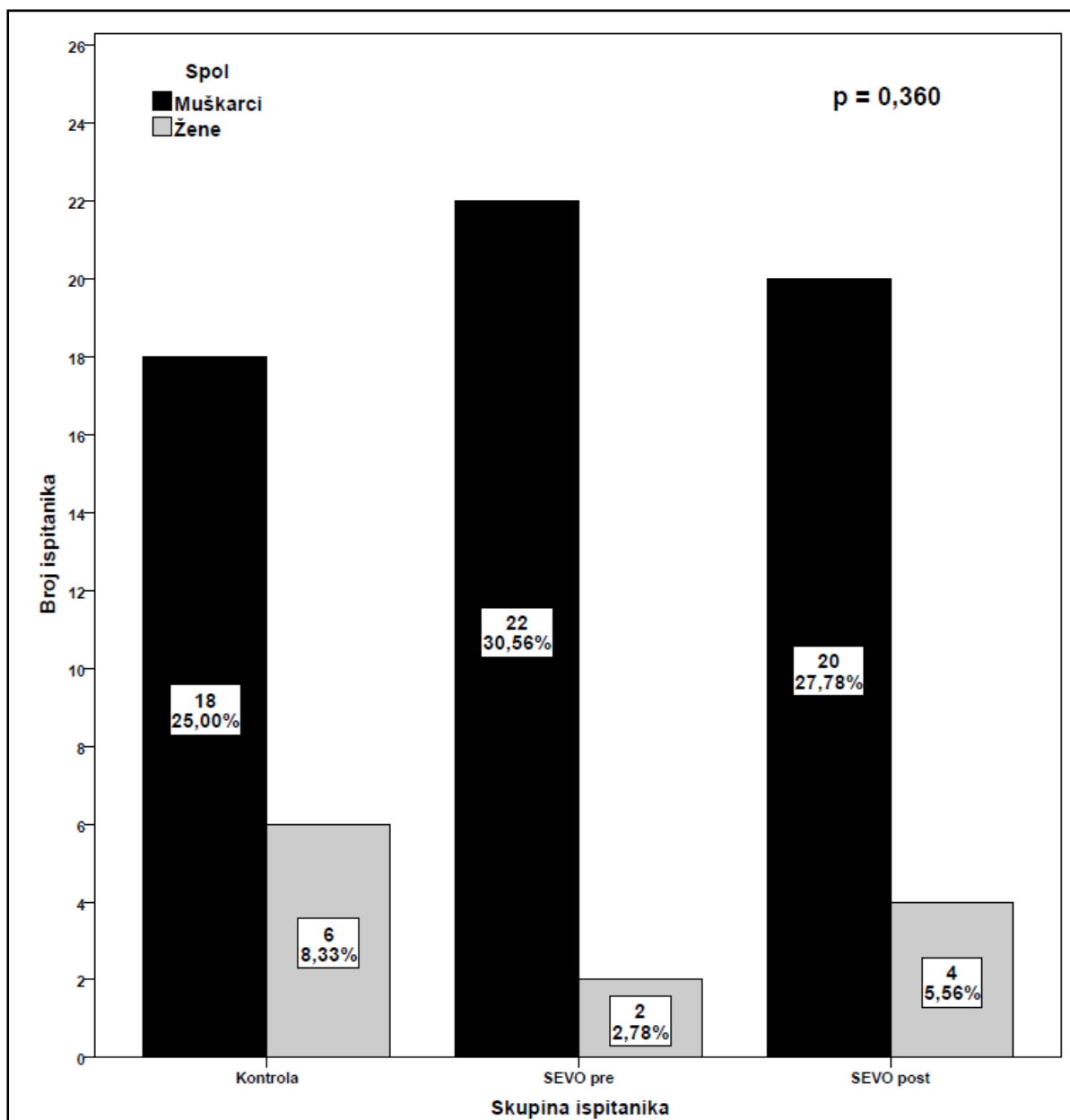
5. REZULTATI

5.1. OSNOVNI DESKRIPTIVNI PODACI O BOLESNICIMA

Istraživanje je trajalo od veljače 2012. godine do srpnja 2013. godine i u njega je uključeno 72 odrasla bolesnika. Od toga je bilo 60 muškaraca i 12 žena, u dobi 46 – 80 godina, prosječno 64 godine. Njihova demografska obilježja prikazana su u Tablici 1.

Usporedbom skupina ispitanika nije nađena značajna razlika među skupinama u spolu (Slika 7.), dobi, tjelesnoj visini i tjelesnoj površini (Tablica 1.). Nađeno je da su bolesnici u kontrolnoj skupini (Kontrola) imali značajno manju tjelesnu masu u odnosu na ostale skupine. U kasnijoj analizi to nije uzeto kao čimbenik utjecaja na ishod, s obzirom na to da je za anesteziju najvažniji čimbenik tjelesna površina, a tu nije bilo značajne razlike.

U Tablici 2. prikazani su osnovni prijeoperacijski laboratorijski nalazi u ispitanika, ukupno i po skupinama. Nisu nađene značajne razlike u koncentracijama kreatinina, CK, CK-MB, LD i troponina I u plazmi među ispitivanim skupinama.



Slika 7. Prikaz raspodjele ispitanika po spolu (prikazani su broj ispitanika i % od ukupnog broja, $n=72$)

Tablica 1. Demografska obilježja ispitanika prije operacije – ukupno i po skupinama ispitanika

		Svi ispitanici (n=72)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=24)	SEVO pre (n=24)	SEVO post (n=24)	
Spol	Ž/M	12/60	6/18	2/22	4/20	0,360 ^a
	(%)	(16,7/83,3)	(25,0/75,0)	(8,3/91,7)	(16,7/83,3)	
Dob (godine)	AS (SD)	63,8 (8,5)	66,3 (9,0)	63,3 (7,7)	61,9 (8,4)	0,179 ^b
	Medijan (IQ raspon)	64 (57,5-70)	67 (59-75)	64 (57,5-69,5)	63,5 (55,5-67,5)	
	Minimum	46	51	50	46	
	Maksimum	80	80	77	76	
Visina (cm)	AS (SD)	170,9 (8,0)	169,0 (9,6)	171,3 (6,2)	172,3 (7,7)	0,345 ^b
	Medijan (IQ raspon)	172 (167,5-176,5)	169,5 (162-176)	172,5 (168-175)	173 (167-178)	
	Minimum	150	150	160	157	
	Maksimum	187	183	186	187	
Tjelesna masa (kg)	AS (SD)	84,1 (13,3)	78,7 (12,5)	85,5 (13,7)	88,0 (12,4)	0,039 ^b
	Medijan (IQ raspon)	86,5 (75-94)	79 (69-90)	87 (75-95)	88,5 (81,5-95)	
	Minimum	56	56	58	62	
	Maksimum	116	101	113	116	
BSA (m ²)	AS (SD)	1,96 (0,19)	1,89 (0,20)	1,98 (0,18)	2,02 (0,17)	0,054 ^b
	Medijan (IQ raspon)	2,00 (1,83-2,11)	1,90 (1,74-2,06)	1,99 (1,87-2,11)	2,05 (1,90-2,14)	
	Minimum	1,51	1,51	1,60	1,68	
	Maksimum	2,40	2,19	2,40	2,32	

^a Fisherov egzakti test; ^b jednosmjerna ANOVA

Tablica 2. Laboratorijski nalazi prije operacije po skupinama ispitanika

		Svi ispitanici (n=72)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=24)	SEVO pre (n=24)	SEVO post (n=24)	
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	<i>AS (SD)</i>	88,08 (21,61)	83,00 (13,15)	91,21 (25,32)	90,04 (24,22)	0,788 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	85 (73,5-95)	85 (72-92,5)	86 (75-98)	85 (74-96,5)	
	<i>Minimum</i>	54	54	62	63	
	<i>Maksimum</i>	170	105	159	170	
CK 0 (U/L)	<i>AS (SD)</i>	106,60 (56,70)	117,67 (62,34)	112,17 (66,56)	89,96 (34,03)	0,114 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	100 (65-136)	120,5 (75-139,5)	107 (62,5-145)	91,5 (58-114,5)	
	<i>Minimum</i>	11	37	11	43	
	<i>Maksimum</i>	352	352	255	157	
CK-MB 0 (U/L)	<i>AS (SD)</i>	1,10 (4,09)	0,83 (4,08)	2,46 (5,64)	0,00 (0,00)	0,071 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	
	<i>Minimum</i>	0	0	0	0	
	<i>Maksimum</i>	20	20	17	0	
cTnI 0 ($\mu\text{g/L}$)	<i>AS (SD)</i>	0,043 (0,181)	0,016 (0,029)	0,084 (0,307)	0,029 (0,060)	0,352 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	0,010 (0,000-0,020)	0,010 (0,000-0,015)	0,010 (0,000-0,035)	0,010 (0,010-0,020)	
	<i>Minimum</i>	0,000	0,000	0,000	0,000	
	<i>Maksimum</i>	1,520	0,120	1,520	0,300	
LD 0 (U/L)	<i>AS (SD)</i>	186,51 (44,94)	186,67 (42,82)	183,83 (55,83)	189,04 (35,63)	0,445 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	180,5 (153,5-214,5)	184,5 (155,5-214)	170,5 (148,5-198,5)	190 (156,5-221)	
	<i>Minimum</i>	107	107	113	130	
	<i>Maksimum</i>	370	286	370	254	

^a Kruskal-Wallis H test

5.1.1. Deskriptivni podaci o bolesnicima ovisno o obliku operacije (CABG i OPCAB)

U 29 bolesnika učinjena je **operacija tipa CABG (on-pump, uz uporabu kardiopulmonalne premosnice)**. Od toga je bilo 23 muškaraca i 6 žena, u dobi 46–78 godina, prosječno 63 godine. Njihova demografska obilježja prikazana su u Tablici 3.

Usporedbom skupina ispitanika nije nađena značajna razlika među skupinama u spolu, dobi, tjelesnoj visini, masi i tjelesnoj površini (Tablica 3.).

U Tablici 4. prikazani su osnovni prijeoperacijski laboratorijski nalazi kod ispitanika s CABG operacijom, ukupno i po skupinama. Nije bilo značajne razlike u koncentracijama kreatinina, CK-MB, LD i troponina I u plazmi među ispitivanim skupinama bolesnika. Bolesnici s CABG zahvatom u SEVO post skupini imali su značajno niže inicijalne vrijednosti CK u odnosu na skupinu SEVO pre i Kontrolnu skupinu ($p=0,030$, Tablica 4.).

U 43 bolesnika učinjena je **operacija tipa OPCAB (off-pump, bez uporabe kardiopulmonalne premosnice)**. Od toga je bilo 37 muškaraca i 6 žena, u dobi 48–80 godina, prosječno 65 godina. Njihova demografska obilježja prikazana su u Tablici 5.

Usporedbom skupina ispitanika nije nađena značajna razlika među skupinama u spolu, dobi, tjelesnoj visini, masi i tjelesnoj površini (Tablica 5.).

U Tablici 6. prikazani su osnovni prijeoperacijski laboratorijski nalazi kod ispitanika s OPCAB operacijom, ukupno i po skupinama. Nije nađena značajna razlika u koncentracijama kreatinina, CK, CK-MB, LD i troponina I u plazmi među ispitivanim skupinama bolesnika (Tablica 6.).

Tablica 3. Demografska obilježja ispitanika s vrstom zahvata CABG prije operacije – ukupno i po skupinama ispitanika

		Svi CABG ispitanici (n=29)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=9)	SEVO pre (n=8)	SEVO post (n=12)	
Spol	Ž/M (%)	6/23 (20,7/79,3)	4/5 (44,4/55,6)	0/8 (0/100)	2/10 (16,7/83,3)	0,104 ^a
Dob (godine)	AS (SD)	62,7 (8,7)	67,2 (8,6)	63,0 (8,1)	59,1 (8,1)	0,149 ^b
	Medijan (IQ raspon)	64 (56-69)	67 (60-75)	64 (55,5-69,5)	60,5 (52-65,5)	
	Minimum	46	55	52	46	
	Maksimum	78	78	74	70	
Visina (cm)	AS (SD)	168,8 (9,3)	165,2 (12,0)	169,8 (8,3)	170,9 (7,5)	0,538 ^b
	Medijan (IQ raspon)	169 (163-176)	168 (152-176)	169,5 (163,5-173)	172 (163-176,5)	
	Minimum	150	150	160	161	
	Maksimum	186	181	186	184	
Tjelesna masa (kg)	AS (SD)	81,9 (13,4)	75,9 (14,0)	84,1 (16,5)	84,9 (9,9)	0,345 ^b
	Medijan (IQ raspon)	83 (76-92)	78 (64-90)	82,5 (76-92,5)	85 (78,5-93,5)	
	Minimum	56	56	58	63	
	Maksimum	113	95	113	96	
BSA (m ²)	AS (SD)	1,92 (0,21)	1,83 (0,24)	1,95 (0,23)	1,97 (0,15)	0,367 ^b
	Medijan (IQ raspon)	1,90 (1,83-2,07)	1,89 (1,59-2,06)	1,92 (1,86-2,04)	1,96 (1,88-2,11)	
	Minimum	1,51	1,51	1,60	1,68	
	Maksimum	2,40	2,16	2,40	2,18	

^a Fisherov egzakti test; ^b Kruskal-Wallis H test

Tablica 4. Laboratorijski nalazi ispitanika s vrstom zahvata CABG prije operacije po skupinama ispitanika

		Svi CABG ispitanici (n=29)	Skupina ispitanika			P
			Kontrola (n=9)	SEVO pre (n=8)	SEVO post (n=12)	
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	<i>AS (SD)</i>	89,10 (24,59)	77,89 (13,09)	92,25 (28,50)	95,42 (27,27)	0,303 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	87 (75-92)	79 (69-89)	91 (71-95,5)	87,5 (79-102,5)	
	<i>Minimum</i>	54	54	67	67	
	<i>Maksimum</i>	170	92	156	170	
CK 0 (U/L)	<i>AS (SD)</i>	105,28 (41,34)	113,67 (31,27)	128,25 (52,40)	83,67 (30,68)	0,030 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	114 (69-134)	125 (98-137)	133,5 (110,5-138)	79,5 (60-111)	
	<i>Minimum</i>	36	53	36	43	
	<i>Maksimum</i>	226	145	226	135	
CK-MB 0 (U/L)	<i>AS (SD)</i>	0,48 (2,60)	0 (0)	1,75 (4,95)	0 (0)	0,269 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	
	<i>Minimum</i>	0	0	0	0	
	<i>Maksimum</i>	14	0	14	0	
cTnI 0 ($\mu\text{g/L}$)	<i>AS (SD)</i>	0,018 (0,028)	0,009 (0,006)	0,030 (0,045)	0,016 (0,022)	0,919 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	0,010 (0,000-0,010)	0,010 (0,010-0,010)	0,010 (0,000-0,045)	0,010 (0,000-0,015)	
	<i>Minimum</i>	0,000	0,000	0,000	0,000	
	<i>Maksimum</i>	0,130	0,020	0,130	0,070	
LD 0 (U/L)	<i>AS (SD)</i>	186,00 (39,41)	175,11 (47,13)	193,63 (38,21)	189,08 (35,48)	0,592 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	188 (157-213)	174 (154-211)	192,5 (168,5-202)	190 (165,5-219,5)	
	<i>Minimum</i>	107	107	148	130	
	<i>Maksimum</i>	275	251	275	232	

^a Kruskal-Wallis H test

Tablica 5. Demografska obilježja ispitanika s vrstom zahvata OPCAB prije operacije – ukupno i po skupinama ispitanika

		Svi OPCAB ispitanici (n=43)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=15)	SEVO pre (n=16)	SEVO post (n=12)	
Spol	Ž/M (%)	6/37 (14,0/86,0)	2/13 (13,3/86,7)	2/14 (12,5/87,5)	2/10 (16,7/83,3)	1,000 ^a
Dob (godine)	AS (SD)	64,6 (8,3)	65,8 (9,5)	63,5 (7,7)	64,7 (8,1)	0,749 ^b
	Medijan (IQ raspon)	64 (61-72)	67 (56-75)	63,5 (59-69,5)	65,5 (62,5-70,5)	
	Minimum	48	51	50	48	
	Maksimum	80	80	77	76	
Visina (cm)	AS (SD)	172,3 (6,7)	171,3 (7,3)	172,1 (4,9)	173,8 (8,0)	0,606 ^b
	Medijan (IQ raspon)	173 (168-177)	172 (168-176)	174 (168-176)	173,5 (170-180)	
	Minimum	157	158	162	157	
	Maksimum	187	183	178	187	
Tjelesna masa (kg)	AS (SD)	85,5 (13,2)	80,3 (11,7)	86,2 (12,7)	91,2 (14,2)	0,157 ^b
	Medijan (IQ raspon)	89 (75-95)	81 (70-90)	90 (75-95)	89,5 (87-97,5)	
	Minimum	62	63	63	62	
	Maksimum	116	101	105	116	
BSA (m ²)	AS (SD)	1,99 (0,18)	1,92 (0,17)	2,00 (0,16)	2,06 (0,19)	0,102 ^b
	Medijan (IQ raspon)	2,01 (1,82-2,13)	1,97 (1,79-2,06)	2,01 (1,88-2,12)	2,11 (2,00-2,16)	
	Minimum	1,66	1,66	1,70	1,68	
	Maksimum	2,32	2,19	2,20	2,32	

^a Fisherov egzakti test; ^b Kruskal-Wallis H test

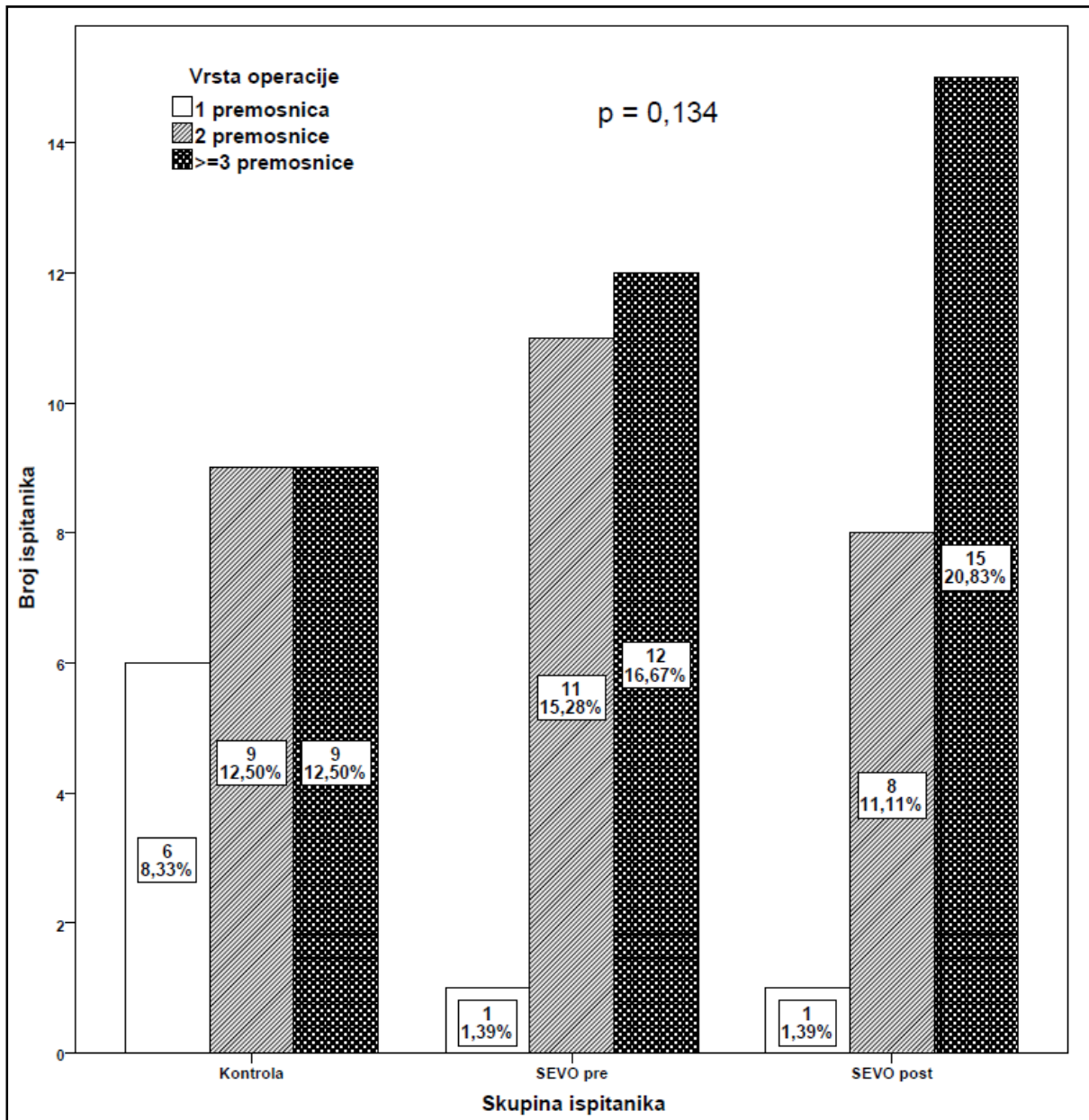
Tablica 6. Laboratorijski nalazi ispitanika s vrstom zahvata OPCAB prije operacije po skupinama ispitanika

		Svi OPCAB ispitanici (n=43)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=15)	SEVO pre (n=16)	SEVO post (n=12)	
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	<i>AS (SD)</i>	87,40 (19,63)	86,07 (12,63)	90,69 (24,56)	84,67 (20,49)	0,605 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	83 (73-96)	86 (73-95)	80 (75,5-98)	80 (70-92,5)	
	<i>Minimum</i>	62	67	62	63	
	<i>Maksimum</i>	159	105	159	133	
CK 0 (U/L)	<i>AS (SD)</i>	107,49 (65,52)	120,07 (76,22)	104,13 (72,83)	96,25 (37,34)	0,700 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	94 (60-141)	110 (66-141)	76,5 (52,5-161,5)	97,5 (58-119)	
	<i>Minimum</i>	11	37	11	47	
	<i>Maksimum</i>	352	352	255	157	
CK-MB 0 (U/L)	<i>AS (SD)</i>	1,51 (4,84)	1,33 (5,16)	2,81 (6,08)	0,00 (0,00)	0,249 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	
	<i>Minimum</i>	0	0	0	0	
	<i>Maksimum</i>	20	20	17	0	
cTnI 0 ($\mu\text{g/L}$)	<i>AS (SD)</i>	0,060 (0,233)	0,021 (0,036)	0,111 (0,376)	0,043 (0,082)	0,263 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	0,010 (0,000-0,030)	0,010 (0,000-0,020)	0,015 (0,000-0,030)	0,015 (0,010-0,030)	
	<i>Minimum</i>	0,000	0,000	0,000	0,010	
	<i>Maksimum</i>	1,520	0,120	1,520	0,300	
LD 0 (U/L)	<i>AS (SD)</i>	186,86 (48,77)	193,60 (40,07)	178,94 (63,42)	189,00 (37,34)	0,168 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	174 (152-216)	196 (164-216)	157,5 (140,5-187)	185 (156,5-221)	
	<i>Minimum</i>	113	125	113	138	
	<i>Maksimum</i>	370	286	370	254	

^a Kruskal-Wallis H test

5.2. OPERACIJSKA I NEPOSREDNA POSLIJEOPERACIJSKA OBILJEŽJA BOLESNIKA

S obzirom na broj premosnica bolesnike smo podijelili u tri skupine: a) skupina bolesnika s jednom premosnicom na srcu, b) skupina bolesnika s dvije premosnice na srcu i c) skupina bolesnika s tri ili više premosnica na srcu (Slika 8.).



Slika 8. Raspodjela ispitanika po broju premosnica i po skupinama ispitanika (prikazani su broj ispitanika i % od ukupnog broja, n=72)

Raspodjela bolesnika po broju prenosnica i po ispitivanim skupinama kao i ostala obilježja vezana uz sam operacijski zahvat (trajanje postavljene aortne stezaljke, uporaba kardiopulmonalne prenosnice, trajanje mehaničke ventilacije i potreba za inotropnom terapijom) prikazani su u Tablici 7.

Nije bilo statistički značajnih razlika po ovim varijablama među skupinama ispitanika.

Tablica 7. Obilježja ispitanika vezana uz operaciju – ukupno i po skupinama ispitanika

		Svi ispitanici (n=72)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=24)	SEVO pre (n=24)	SEVO post (n=24)	
Vrsta operacije - broj (%)	<i>1 prenosnica</i>	8 (11,1)	6 (25,0)	1 (4,2)	1 (4,2)	0,134 ^a
	<i>2 prenosnice</i>	28 (38,9)	9 (37,5)	11 (45,8)	8 (33,3)	
	<i>≥3 prenosnice</i>	36 (50,0)	9 (37,5)	12 (50,0)	15 (62,5)	
Trajanje ACC (minute)	<i>AS (SD)</i>	25,46 (19,29)	20,25 (14,69)	23,42 (20,86)	32,71 (20,27)	0,115 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	19,5 (9-40)	19,5 (6-31,5)	14 (10-37)	36 (10-50)	
	<i>Minimum</i>	0	0	5	5	
	<i>Maksimum</i>	70	48	63	70	
Uporaba CPB	da / ne (% da)	29/43 (40,3)	9/15 (37,5)	8/16 (33,3)	12/12 (50,0)	0,472 ^c
Trajanje MV (minute)	<i>AS (SD)</i>	812,71 (419,86)	809,17 (383,57)	764,17 (348,14)	864,79 (520,14)	0,917 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	600 (537,5-1 092,5)	645 (537,5-1 102,5)	595 (487,5-1 095,0)	577,5 (540,0-1 050,0)	
	<i>Minimum</i>	290	375	305	290	
	<i>Maksimum</i>	2 700	1 860	1 415	2 700	
Potreba za inotropima	da/ne (% da)	6 / 66 (8,3)	3 / 21 (12,5)	1 / 23 (4,2)	2 / 22 (8,3)	0,865 ^a

^a Fisherov egzakti test; ^b Kruskal-Wallis H test; ^c χ^2 -test

U Tablici 8. prikazana su klinička obilježja bolesnika u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju te također nisu nađene značajne razlike među skupinama ispitanika u pogledu potrebe za transfuzijom koncentrata eritrocita te prsnom drenažom.

Tablica 8. Obilježja ispitanika u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju

		Svi ispitanici (n=72)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=24)	SEVO pre (n=24)	SEVO post (n=24)	
Broj potrebnih transfuzija KE	<i>AS (SD)</i>	1,1 (1,5)	0,8 (1,3)	1,2 (1,6)	1,1 (1,8)	0,748 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	0 (0-2)	0 (0-1)	0,5 (0-2)	0,5 (0-2)	
	<i>Minimum</i>	0	0	0	0	
	<i>Maksimum</i>	8	5	5	8	
Prsna drenaža 1. dan (mL)	<i>AS (SD)</i>	659,44 (448,58)	635,00 (451,39)	665,42 (421,61)	677,92 (488,50)	0,806 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	530 (450-695)	500 (445-710)	530 (455-715)	570 (450-665)	
	<i>Minimum</i>	230	250	230	370	
	<i>Maksimum</i>	2 820	2 530	2 160	2 820	
Prsna drenaža 2. dan (mL)	<i>AS (SD)</i>	393,33 (191,55)	441,25 (159,05)	381,67 (232,19)	357,08 (173,64)	0,110 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	345 (250-510)	405 (325-510)	265 (225-540)	325,0 (220-490)	
	<i>Minimum</i>	110	240	120,0	110,0	
	<i>Maksimum</i>	1 040	850	1 040,0	680,0	

^a Kruskal-Wallis H test

5.2.1. Operacijska i neposredna poslijeoperacijska obilježja bolesnika ovisno o obliku operacije (CABG i OPCAB)

Raspodjela bolesnika koji su operirani operacijom CABG (on-pump) po ispitivanim skupinama kao i ostala obilježja vezana uz operacijski zahvat (trajanje postavljene aortne

stezaljke, trajanje kardiopulmonalne prenosnice, trajanje mehaničke ventilacije i potreba za inotropnom terapijom) prikazani su u Tablici 9. Među bolesnicima koji su operirani metodom CABG, postoji značajna razlika u broju prenosnica (bolesnici u Kontrolnoj skupini imali su više zahvata s dvije prenosnice dok su bolesnici u SEVO pre i SEVO post skupini imali više zahvata s ≥ 3 prenosnice, $p=0,043$) te također u trajanju ACC (bolesnici u Kontrolnoj skupini su imali kraće ACC trajanje u odnosu na ostale dvije ispitivane skupine, $p = 0,025$; Tablica 9.). Za ostale varijable nije nađena značajna razlika.

Tablica 9. Obilježja ispitanika koji su operirani metodom CABG vezana uz operaciju – ukupno i po skupinama ispitanika

		Svi CABG ispitanici (n=29)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=9)	SEVO pre (n=8)	SEVO post (n=12)	
Vrsta operacije - broj (%)	<i>1 prenosnica</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,043 ^a
	<i>2 prenosnice</i>	7 (24,1)	5 (55,6)	1 (12,5)	1 (8,3)	
	<i>≥ 3 prenosnice</i>	22 (75,9)	4 (44,4)	7 (87,5)	11 (91,7)	
Trajanje ACC (minute)	<i>AS (SD)</i>	44,72 (14,17)	35,67 (8,31)	47,12 (20,48)	49,92 (9,66)	0,025 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	48 (37-55)	38 (26-40)	55 (32-62,5)	50 (43,5-55)	
	<i>Minimum</i>	15	25	15	35	
	<i>Maksimum</i>	70	48	63	70	
Trajanje CPB (minute)	<i>AS (SD)</i>	84,28 (20,74)	71,67 (17,25)	92,25 (24,13)	88,42 (17,68)	0,058 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	90 (70-98)	68 (60-76)	97 (88-107,5)	93 (71,5-99)	
	<i>Minimum</i>	38	46	38	64	
	<i>Maksimum</i>	124	100	115	124	
Trajanje MV (minute)	<i>AS (SD)</i>	844,83 (367,32)	900 (485,41)	811,25 (368,32)	825,83 (286,43)	0,871 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	960 (520-1 060)	690 (535-1 160)	790 (480-1 060)	975 (547,5-1 040)	
	<i>Minimum</i>	415	430	415	435	
	<i>Maksimum</i>	1 860	1 860	1 415	1 200	
Potreba za inotropima	da/ne (% da)	3/26 (10,3)	1/8 (11,1)	0/8 (0)	2/10 (16,7)	0,764 ^a

^a Fisherov egzakti test; ^b Kruskal-Wallis H test

U Tablici 10. prikazana su klinička obilježja bolesnika, koji su operirani operacijom CABG (on-pump) u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju te nije nađeno značajne razlike između skupina ispitanika u pogledu potrebe za transfuzijom koncentrata eritrocita te prsnom drenažom.

Tablica 10. Obilježja ispitanika koji su operirani metodom CABG u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju

		Svi CABG ispitanici (n=29)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=9)	SEVO pre (n=8)	SEVO post (n=12)	
Broj potrebnih transfuzija KE	<i>AS (SD)</i>	1,1 (1,4)	1,6 (1,8)	1,1 (1,4)	0,8 (1,1)	0,611 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	1 (0-2)	1 (0-2)	0,5 (0-2,5)	0 (0-2)	
	<i>Minimum</i>	0	0	0	0	
	<i>Maksimum</i>	5	5	3	3	
Prsna drenaža 1. dan (mL)	<i>AS (SD)</i>	624,14 (405,91)	805,56 (671,96)	510 (178,97)	564,17 (174,07)	0,448 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	500 (450-660)	570 (470-810)	500 (420-595)	500 (450-640)	
	<i>Minimum</i>	230	300	230	370	
	<i>Maksimum</i>	2 530	2 530	820	920	
Prsna drenaža 2. dan (mL)	<i>AS (SD)</i>	409,66 (187,15)	468,89 (203,25)	390 (180,32)	378,33 (184,92)	0,365 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	350 (250-560)	400 (330-610)	330 (250-575)	315 (245-515)	
	<i>Minimum</i>	150	280	180	150	
	<i>Maksimum</i>	850	850	630	680	

^a Kruskal-Wallis H test

Raspodjela bolesnika koji su operirani operacijom OPCAB (off-pump) po ispitivanim skupinama kao i ostala obilježja vezana uz sam operacijski zahvat (broj premosnica, trajanje postavljene aortne stezaljke, trajanje mehaničke ventilacije i potreba za inotropnom terapijom) prikazani su u Tablici 11. Nije nađena statistički značajna razlika po varijablama unutar ispitivanih skupina.

Tablica 11. Obilježja ispitanika koji su operirani metodom OPCAB vezana uz operaciju – ukupno i po skupinama ispitanika

		Svi OPCAB ispitanici (n=43)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=15)	SEVO pre (n=16)	SEVO post (n=12)	
Vrsta operacije - broj (%)	1 premosnica	8 (18,6)	6 (40,0)	1 (6,3)	1 (8,3)	0,120 ^a
	2 premosnice	21 (48,8)	4 (26,7)	10 (62,5)	7 (58,3)	
	≥3 premosnice	14 (32,6)	5 (33,3)	5 (31,3)	4 (33,3)	
Trajanje ACC (minute)	AS (SD)	12,47 (8,14)	11 (8,40)	11,56 (4,67)	15,50 (10,93)	0,354 ^b
	Medijan (IQ raspon)	10 (7-17)	6 (5-19)	10 (9-14)	10 (7-23)	
	Minimum	0	0	5	5	
	Maksimum	40	27	25	40	
Trajanje MV (minute)	AS (SD)	791,05 (454,82)	754,67 (313,97)	740,63 (347,50)	903,75 (693,06)	0,939 ^b
	Medijan (IQ raspon)	585 (540-1 095)	630 (540-1 095)	592,5 (507,5-1 130)	570 (540-1 117,5)	
	Minimum	290	375	305	290	
	Maksimum	2 700	1 320	1 325	2 700	
Potreba za inotropima	da/ne (% da)	3/40 (7,0)	2/13 (13,3)	1/15 (6,3)	0/12 (0)	0,621 ^a

^a Fisherov egzaktni test; ^b Kruskal-Wallis H test

U Tablici 12. prikazana su klinička obilježja bolesnika, koji su operirani operacijom OPCAB (off-pump) u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju te također nije nađena značajna razlika među skupinama ispitanika u pogledu potrebe za transfuzijom koncentrata eritrocita te prsnom drenažom.

Tablica 12. Obilježja ispitanika koji su operirani metodom OPCAB u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju

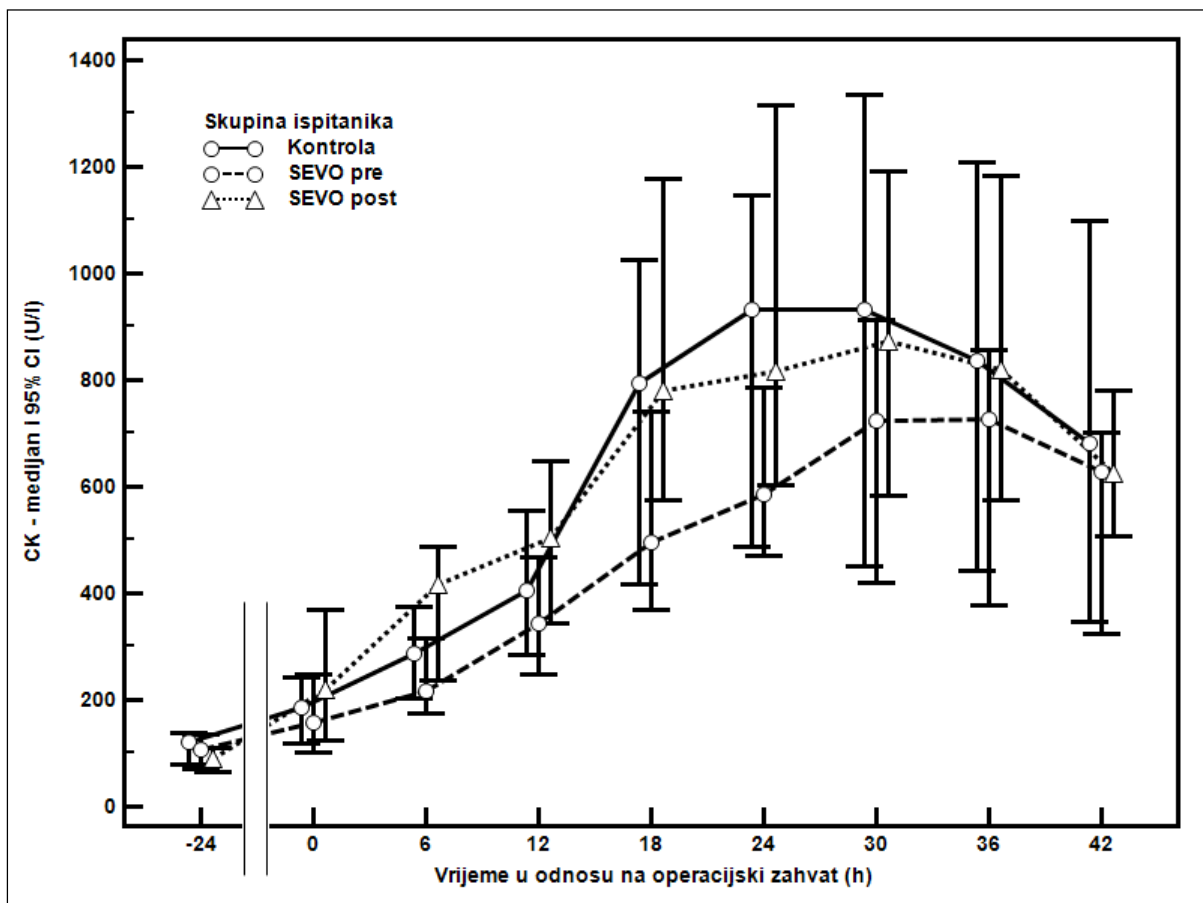
		Svi OPCAB ispitanici (n=43)	Skupina ispitanika			P
			Kontrola (n=15)	SEVO pre (n=16)	SEVO post (n=12)	
Broj potrebnih transfuzija KE	<i>AS (SD)</i>	1,0 (1,6)	0,4 (0,6)	1,3 (1,7)	1,4 (2,3)	0,269 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	0 (0-1)	0 (0-1)	0,5 (0-2)	1 (0-1,5)	
	<i>Minimum</i>	0	0	0	0	
	<i>Maksimum</i>	8	2	5	8	
Prsna drenaža 1. dan (mL)	<i>AS (SD)</i>	683,26 (478,41)	532,67 (216,35)	743,13 (488,15)	791,67 (663,65)	0,194 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	530 (450-720)	470 (400-700)	585 (470-795)	615 (485-740)	
	<i>Minimum</i>	250	250	310	380	
	<i>Maksimum</i>	2 820	1 100	2 160	2 820	
Prsna drenaža 2. dan (mL)	<i>AS (SD)</i>	382,33 (195,88)	424,67 (131,03)	377,50 (259,68)	335,83 (166,92)	0,246 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	340 (240-500)	410 (320-500)	260 (210-515)	325 (185-490)	
	<i>Minimum</i>	110	240	120	110	
	<i>Maksimum</i>	1 040	700	1 040	610	

^a Kruskal-Wallis H test

5.3. KONCENTRACIJE KARDIOSELEKTIVNIH BILJEGA PO SKUPINAMA ISPITANIKA

5.3.1. Kreatin-kinaza (CK)

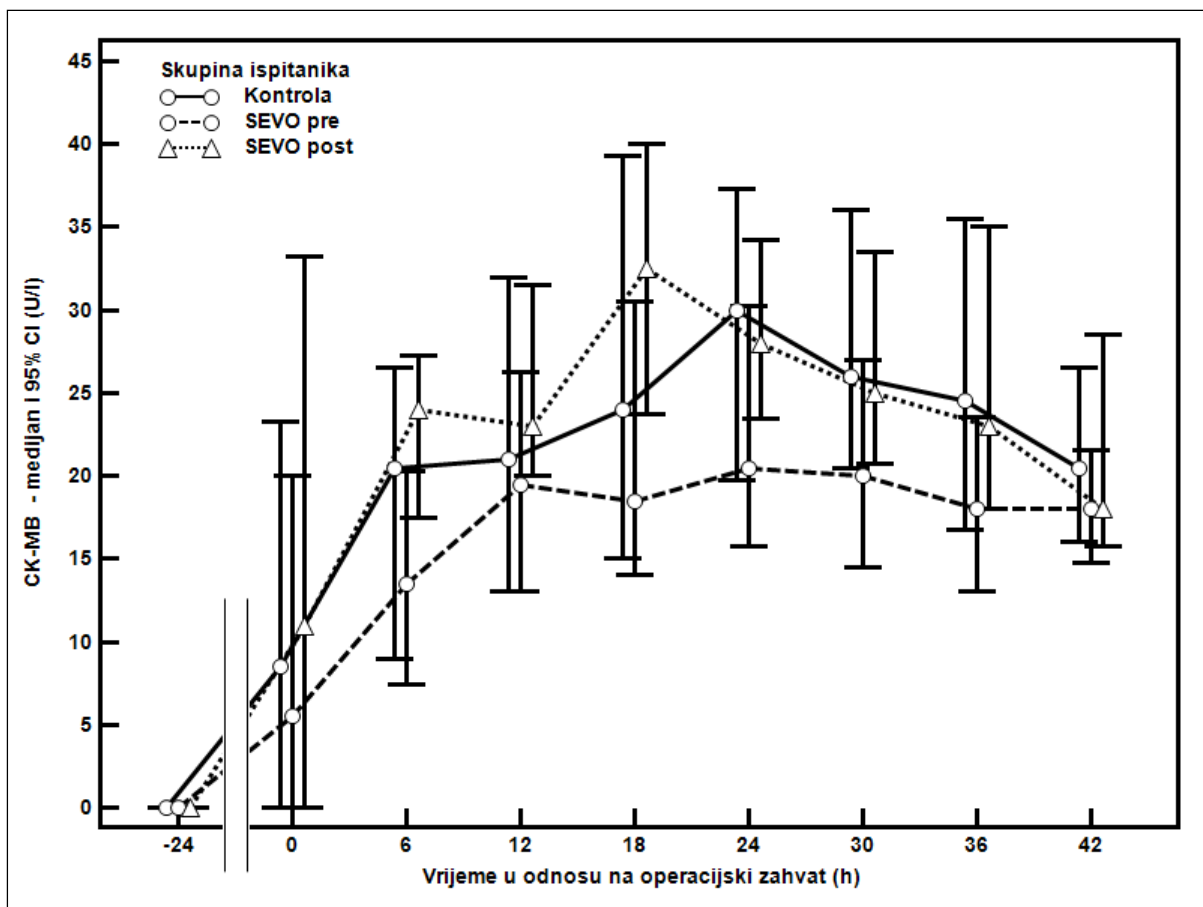
Na Slici 9. prikazana je dinamika izmjerenih koncentracija CK prema vremenu u odnosu na operacijski zahvat i po skupinama ispitanika. U skupini Kontrola najviše vrijednosti CK bile su nakon 24 sata od početka operacijskog zahvata, u skupini SEVO pre bile su 30 sati nakon početka operacijskog zahvata, a također i u skupini SEVO post bile su najviše 30 sati nakon početka operacijskog zahvata.



Slika 9. Vrijednosti CK prema vremenu u odnosu na operacijski zahvat i po skupinama ispitanika (prikazan je medijan i 95 %-tni interval pouzdanosti – CI)

5.3.2. MB – frakcija kreatin-kinaze (CK-MB)

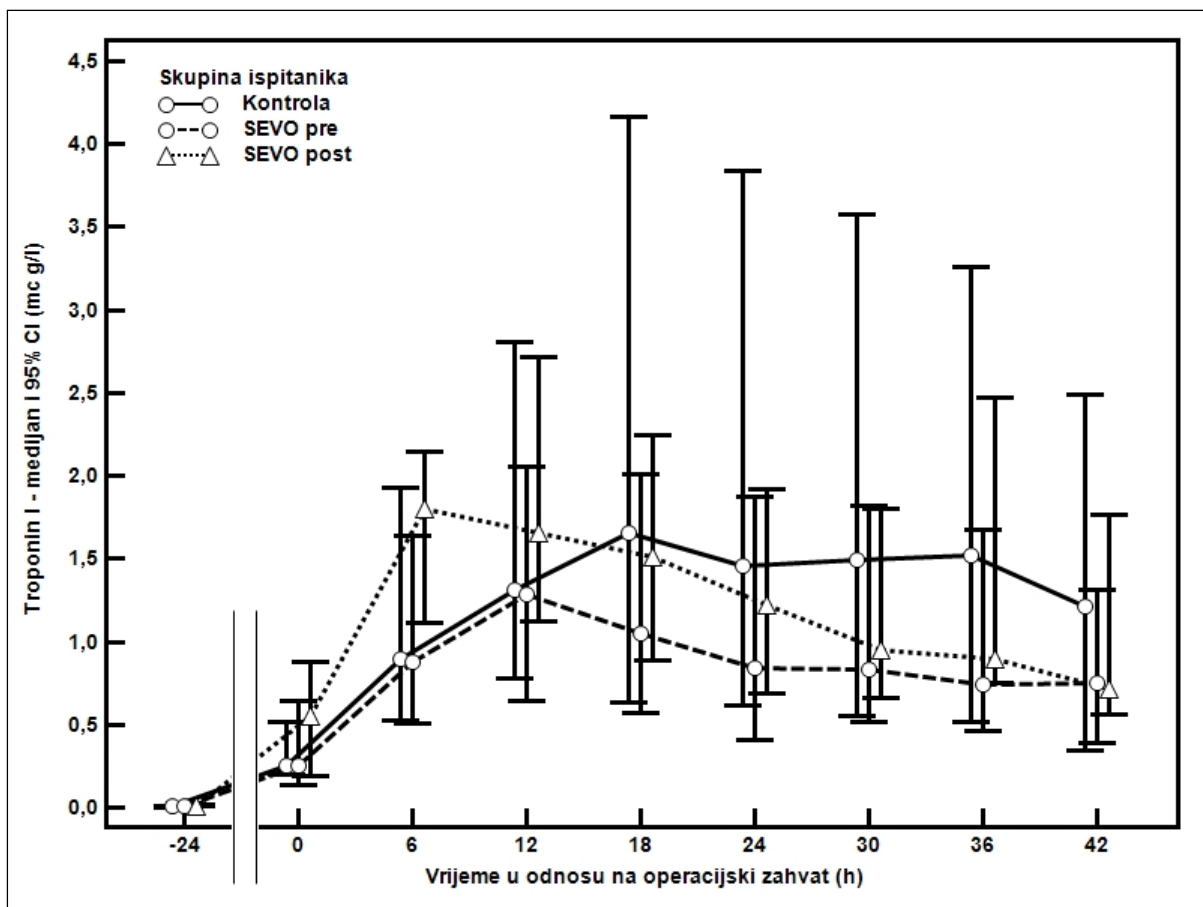
Na Slici 10. prikazana je dinamika izmjerenih koncentracija CK-MB prema vremenu u odnosu na operacijski zahvat i po skupinama ispitanika. U skupini Kontrola najviše vrijednosti CK-MB bile su nakon 24 sata od početka operacijskog zahvata, u skupini SEVO pre bile su najviše 24 sata nakon početka operacijskog zahvata, a u skupini SEVO post također su bile najviše 18 sati nakon početka operacijskog zahvata.



Slika 10. Vrijednosti CK-MB prema vremenu u odnosu na operacijski zahvat i po skupinama ispitanika (prikazan je medijan i 95 %-tni interval pouzdanosti – CI)

5.3.3. Troponin I (cTnI)

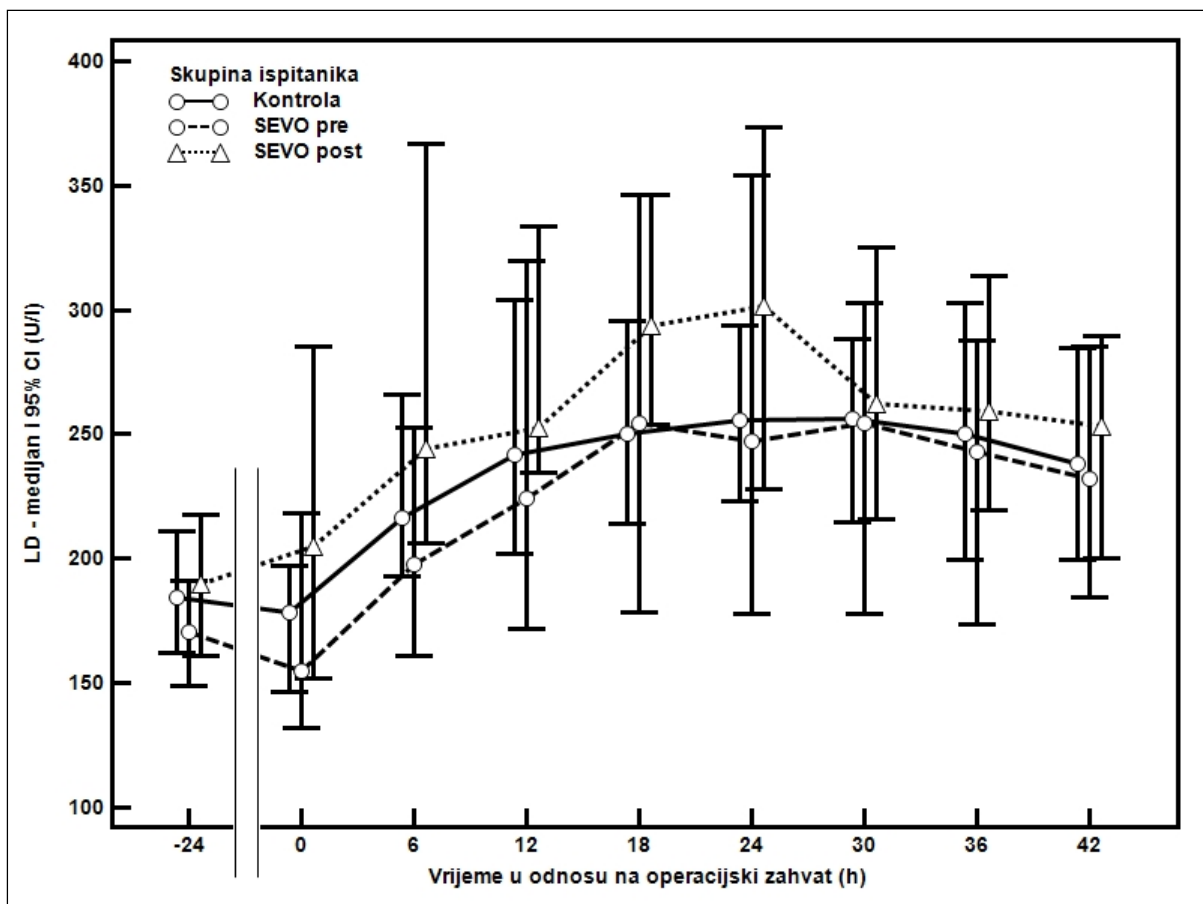
Na Slici 11. prikazana je dinamika izmjerenih koncentracija cTnI prema vremenu u odnosu na operacijski zahvat i po skupinama ispitanika. U skupini Kontrola najviše vrijednosti cTnI bile su 18 sati nakon početka operacijskog zahvata, u skupini SEVO pre bile su 12 sati od početka operacijskog zahvata, a u skupini SEVO post 6 sati nakon početka operacijskog zahvata.



Slika 11. Vrijednosti troponina I prema vremenu u odnosu na operacijski zahvat i po skupinama ispitanika (prikazan je medijan i 95 %-tni interval pouzdanosti – CI)

5.3.4. Laktat-dehidrogenaza (LD)

Na Slici 12. prikazana je dinamika izmjerenih koncentracija LD prema vremenu u odnosu na operacijski zahvat i po skupinama ispitanika. U skupini Kontrola najviše vrijednosti LD bile su 24 sata nakon početka operacijskog zahvata, u skupini SEVO pre bile su 18 sati nakon početka operacijskog zahvata te također i u skupini SEVO post 24 sata nakon početka operacijskog zahvata.



Slika 12. Vrijednosti laktat-dehidrogenaze (LD) prema vremenu u odnosu na operacijski zahvat i po skupinama ispitanika (prikazan je medijan i 95 %-tni interval pouzdanosti – CI)

5.4. ANALIZA NASTANKA PERIOPERACIJSKOGA OŠTEĆENJA MIOKARDA NA TEMELJU SUMARNIH VRIJEDNOSTI KONCENTRACIJA KARDIOSELEKTIVNIH BILJEGA PO SKUPINAMA ISPITANIKA

Perioperacijsko oštećenje miokarda najprije smo kvantificirali analizom sumarnih vrijednosti kardioselektivnih biljega, koje smo dobili na osnovi ponavljanih mjerenja te njihovom usporedbom skupina ispitanika. Metodu ANOVA s ponavljanim mjerenjima, koja je inicijalno bila planirana, nismo mogli uporabiti zbog nezadovoljavanja uvjeta normalne raspodjele varijabli kao i nezadovoljavanja uvjeta homogenosti varijanci.

Nakon kvantifikacije analizirali smo raspodjelu kategorijski definiranih ishoda postojanja oštećenja miokarda među skupinama ispitanika, a na osnovi vršnih izmjerenih vrijednosti troponina I, kao najspecifičnijeg kardioselektivnog biljega.

5.4.1. Troponin I – sumarne vrijednosti (svi bolesnici)

U Tablici 13. prikazana je raspodjela sumarnih vrijednosti troponina I, koje su dobivene analizom ponavljanih mjerenja, i to:

- vršna vrijednost (prema eng. *peak value*): cTnI-Max
- vrijeme potrebno do postizanja vršne vrijednosti (u satima): cTnI-Vrijeme do Max
- razlika između vršne i prve izmjerene vrijednosti: cTnI-Razlika Max-Prvi
- razlika između zadnje i prve izmjerene vrijednosti: cTnI-Razlika Zadnji-Prvi
- površina ispod krivulje izmjerenih vrijednosti kroz promatrano razdoblje: cTnI-AUC.

Usporedbom skupina ispitanika nije nađena značajna razlika niti za jednu od navedenih varijabli, što bi govorilo da nije nađena značajna razlika u perioperacijskom oštećenju miokarda.

Tablica 13. Sumarne vrijednosti kardioselektivnih biljega – troponin I u svih ispitanika

		Svi ispitanici (n=72)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=24)	SEVO pre (n=24)	SEVO post (n=24)	
cTnI-Max (µg/L)	<i>AS (SD)</i>	6,15 (11,88)	8,01 (16,87)	4,61 (9,58)	5,84 (7,26)	0,404 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	1,94 (1,00-6,73)	2,58 (0,78-7,52)	1,63 (0,91-3,08)	2,12 (1,60-8,72)	
	<i>Minimum</i>	0,16	0,17	0,21	0,16	
	<i>Maksimum</i>	80,32	80,32	46,40	24,82	
cTnI- Vrijeme do max (h)	<i>AS (SD)</i>	16,67 (10,18)	17,75 (10,83)	16,25 (9,77)	16,00 (10,27)	0,870 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	12,00 (6,00-21,00)	18,00 (6,00-30,00)	12,00 (12,00-18,00)	12,00 (6,00-24,00)	
	<i>Minimum</i>	6,00	6,00	6,00	6,00	
	<i>Maksimum</i>	42,00	36,00	42,00	42,00	
cTnI- Razlika Max-Prvi (µg/L)	<i>AS (SD)</i>	6,11 (11,88)	8,00 (16,88)	4,53 (9,60)	5,81 (7,25)	0,313 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	1,87 (0,99-6,68)	2,57 (0,77-7,47)	1,51 (0,89-3,06)	2,11 (1,58-8,65)	
	<i>Minimum</i>	0,14	0,17	0,18	0,14	
	<i>Maksimum</i>	80,31	80,31	46,40	24,81	
cTnI- Razlika Zadnji-Prvi (µg/L)	<i>AS (SD)</i>	3,36 (7,17)	4,84 (10,66)	2,14 (4,39)	3,11 (4,69)	0,533 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	0,73 (0,31-2,05)	1,21 (0,25-3,90)	0,65 (0,29-1,48)	0,71 (0,48-2,87)	
	<i>Minimum</i>	-0,37	0,06	-0,37	0,09	
	<i>Maksimum</i>	45,41	45,41	18,70	15,38	
cTnI-AUC (µg•h/L)	<i>AS (SD)</i>	154,19 (266,89)	188,89 (364,41)	119,44 (210,67)	154,22 (200,48)	0,548 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	54,56 (28,90-146,84)	68,15 (22,53-166,56)	45,75 (21,08-107,72)	61,04 (42,38-146,84)	
	<i>Minimum</i>	5,28	5,52	7,59	5,28	
	<i>Maksimum</i>	1 718,76	1 718,76	1 010,46	721,17	

^a Kruskal-Wallis H test

5.4.1.1. Troponin I – sumarne vrijednosti (zasebna analiza skupina bolesnika ovisno o metodi operacije – CABG ili OPCAB)

Zasebno je analizirano postojanje razlike među ispitivanim skupinama u sumarnim vrijednostima troponina I, koje su dobivene analizom ponavljanih mjerenja, i to prvo u skupini bolesnika operiranih metodom CABG (on-pump) (Tablica 14.), a potom u skupini bolesnika operiranih metodom OPCAB (off-pump) (Tablica 15.).

Usporedbom skupina ispitanika nije nađena značajna razlika niti za jednu od navedenih varijabli, kako među bolesnicima operiranim CABG metodom tako i među bolesnicima operiranim OPCAB metodom.

Tablica 14. Sumarne vrijednosti kardioselektivnih biljega – troponin I u ispitanika koji su operirani metodom CABG

		Svi CABG ispitanici (n=29)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=9)	SEVO pre (n=8)	SEVO post (n=12)	
cTnI-Max (µg/L)	<i>AS (SD)</i>	7,44 (14,99)	13,20 (25,56)	3,11 (2,32)	6,01 (7,11)	0,577 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	2,44 (1,78-6,66)	3,29 (2,44-11,48)	1,94 (1,68-4,88)	2,34 (1,78-7,54)	
	<i>Minimum</i>	0,87	0,87	1,05	1,16	
	<i>Maksimum</i>	80,32	80,32	6,83	23,56	
cTnI- Vrijeme do max (h)	<i>AS (SD)</i>	13,03 (8,50)	12,67 (8,19)	11,25 (5,95)	14,50 (10,38)	0,909 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	12 (6-18)	12 (6-18)	12 (6-12)	12 (6-21)	
	<i>Minimum</i>	6	6	6	6	
	<i>Maksimum</i>	36	30	24	36	
cTnI- Razlika Max-Prvi (µg/L)	<i>AS (SD)</i>	7,42 (14,99)	13,19 (25,56)	3,08 (2,29)	6,00 (7,11)	0,577 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	2,43 (1,77-6,65)	3,29 (2,43-11,47)	1,92 (1,66-4,88)	2,33 (1,77-7,53)	
	<i>Minimum</i>	0,87	0,87	1,04	1,15	
	<i>Maksimum</i>	80,31	80,31	6,70	23,56	
cTnI- Razlika Zadnji-Prvi (µg/L)	<i>AS (SD)</i>	3,65 (8,61)	6,70 (14,61)	1,33 (1,21)	2,90 (4,50)	0,702 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	1,21 (0,58-2,19)	1,26 (0,73-4,09)	0,97 (0,49-1,76)	0,95 (0,53-2,81)	
	<i>Minimum</i>	0,25	0,27	0,33	0,25	
	<i>Maksimum</i>	45,41	45,41	3,89	15,38	
cTnI-AUC (µg•h/L)	<i>AS (SD)</i>	197,00 (329,32)	305,52 (539,20)	106,54 (80,75)	175,92 (210,70)	0,887 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	87,03 (48,51- 206,55)	107,94 (53,58- 267,54)	72,06 (51,89- 152,03)	75,80 (47,67- 226,77)	
	<i>Minimum</i>	32,73	32,73	43,14	39,57	
	<i>Maksimum</i>	1 718,76	1 718,76	257,25	721,17	

^a Kruskal-Wallis H test

Tablica 15. Sumarne vrijednosti kardioselektivnih biljega – troponin I u ispitanika koji su operirani metodom OPCAB

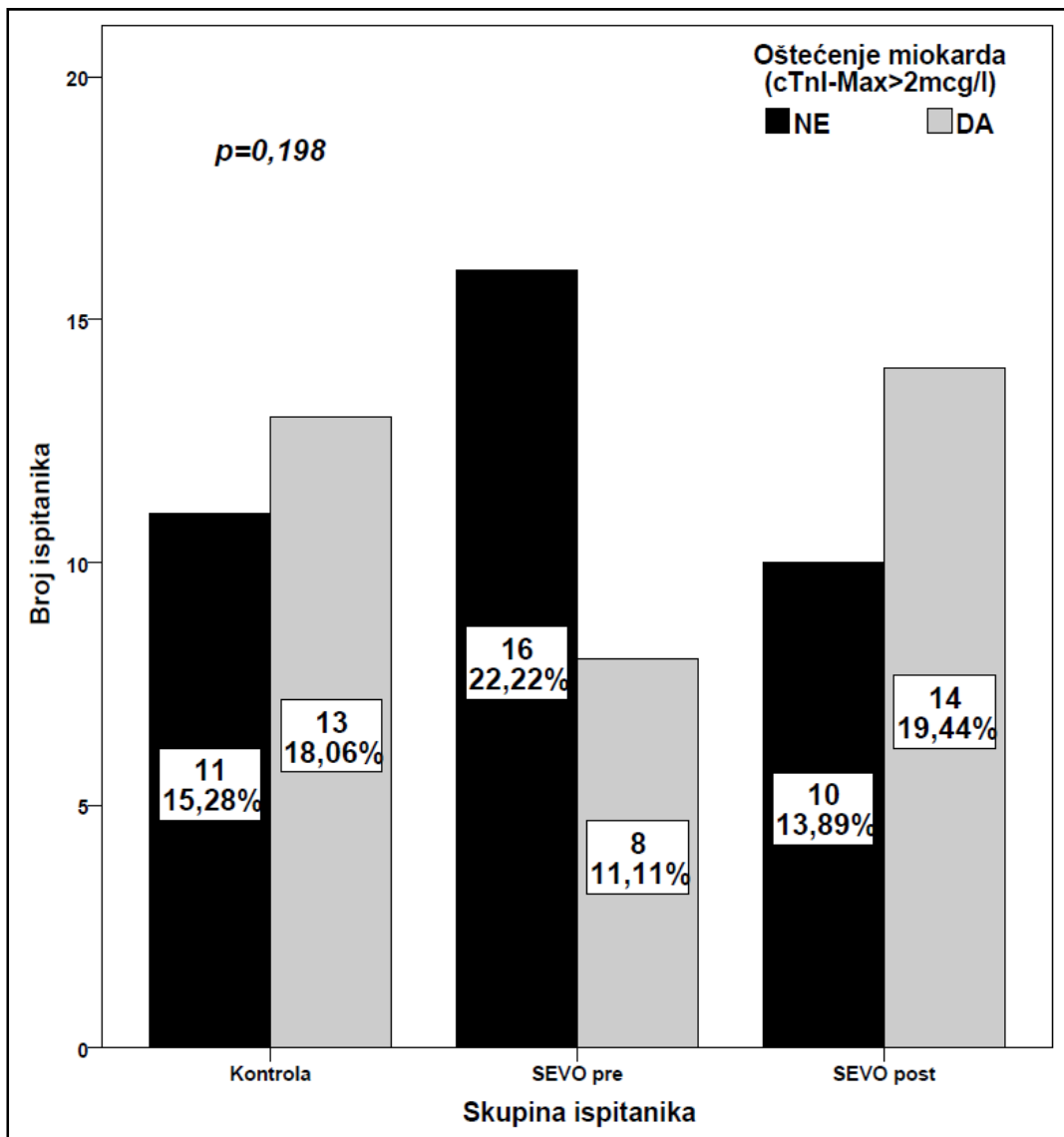
		Svi OPCAB ispitanici (n=43)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=15)	SEVO pre (n=16)	SEVO post (n=12)	
cTnI-Max (µg/L)	<i>AS (SD)</i>	5,29 (9,31)	4,91 (8,17)	5,36 (11,68)	5,66 (7,71)	0,768 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	1,55 (0,53-6,79)	1,57 (0,30-6,96)	1,25 (0,64-2,88)	1,95 (0,99-8,81)	
	<i>Minimum</i>	0,16	0,17	0,21	0,16	
	<i>Maksimum</i>	46,40	31,44	46,40	24,82	
cTnI- Vrijeme do max (h)	<i>AS (SD)</i>	19,12 (10,58)	20,80 (11,31)	18,75 (10,48)	17,50 (10,38)	0,801 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	18 (12-24)	18 (12-30)	18 (12-18)	18 (9-24)	
	<i>Minimum</i>	6	6	6	6	
	<i>Maksimum</i>	42	36	42	42	
cTnI- Razlika Max-Prvi (µg/L)	<i>AS (SD)</i>	5,23 (9,32)	4,88 (8,18)	5,25 (11,71)	5,62 (7,69)	0,702 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	1,51 (0,50-6,77)	1,55 (0,28-6,95)	1,08 (0,63-2,35)	1,92 (0,98-8,65)	
	<i>Minimum</i>	0,14	0,17	0,18	0,14	
	<i>Maksimum</i>	46,40	31,44	46,40	24,81	
cTnI- Razlika Zadnji-Prvi (µg/L)	<i>AS (SD)</i>	3,17 (6,12)	3,73 (7,82)	2,54 (5,33)	3,32 (5,06)	0,711 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	0,66 (0,15-1,92)	0,68 (0,11-3,71)	0,40 (0,16-1,47)	0,70 (0,35-4,83)	
	<i>Minimum</i>	-0,37	0,06	-0,37	0,09	
	<i>Maksimum</i>	30,48	30,48	18,70	15,33	
cTnI-AUC (µg•h/L)	<i>AS (SD)</i>	125,31 (214,46)	118,91 (195,03)	125,90 (254,71)	132,52 (196,52)	0,788 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	39,54 (16,29- 130,47)	39,54 (11,88- 148,26)	29,22 (17,02-90,75)	52,77 (26,94- 114,23)	
	<i>Minimum</i>	5,28	5,52	7,59	5,28	
	<i>Maksimum</i>	1 010,46	757,71	1 010,46	625,80	

^a Kruskal-Wallis H test

5.4.2. Troponin I – kategorijska raspodjela (svi bolesnici)

Osnovna kategorijska raspodjela bolesnika prema postojanju periproceduralnog oštećenja miokarda učinjena je s graničnom vrijednošću cTnI-Max od peterostruke (5x) gornje granice normalne vrijednosti (2 µg/l) (9).

Na Slici 13. prikazani su dobiveni rezultati takve raspodjele. Nije nađena značajna razlika u postojanju periproceduralnog oštećenja miokarda (uz graničnu vrijednost cTnI-Max > 2 µg/l) među ispitivanim skupinama (χ^2 test, $p=0,198$).



Slika 13. Usporedba postojanja periproceduralnog oštećenja miokarda (uz graničnu vrijednost cTnI-Max > 2 µg/l) među ispitivanim skupinama (prikazani su broj ispitanika i % od ukupnog broja, n=72)

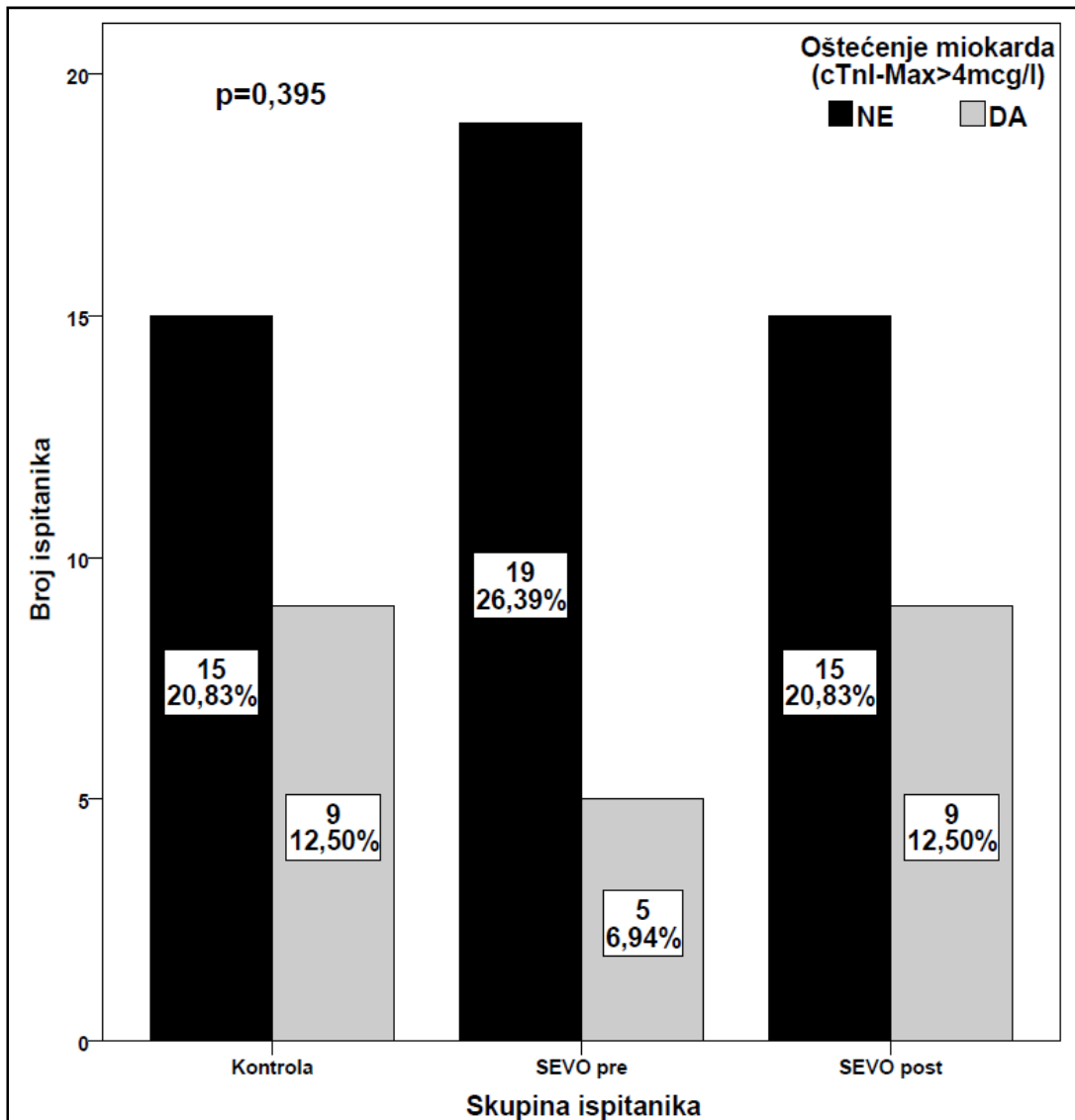
Nakon toga analizirali smo postojanje periproceduralnog oštećenja miokarda na temelju graničnih vrijednosti cTnI-Max koje su višekratnici vrijednosti navedene u 4.3.2. (4 µg/l, 8 µg/l i 12 µg/l) (94).

U Tablici 16. te na Slikama 14. – 16. prikazani su dobiveni rezultati takve raspodjele. Nije nađena značajna razlika u postojanju periproceduralnog oštećenja miokarda (uz graničnu vrijednost cTnI-Max > 4 µg/l, zatim uz graničnu vrijednost cTnI-Max > 8 µg/l i uz graničnu vrijednost cTnI-Max > 12 µg/l) među ispitivanim skupinama.

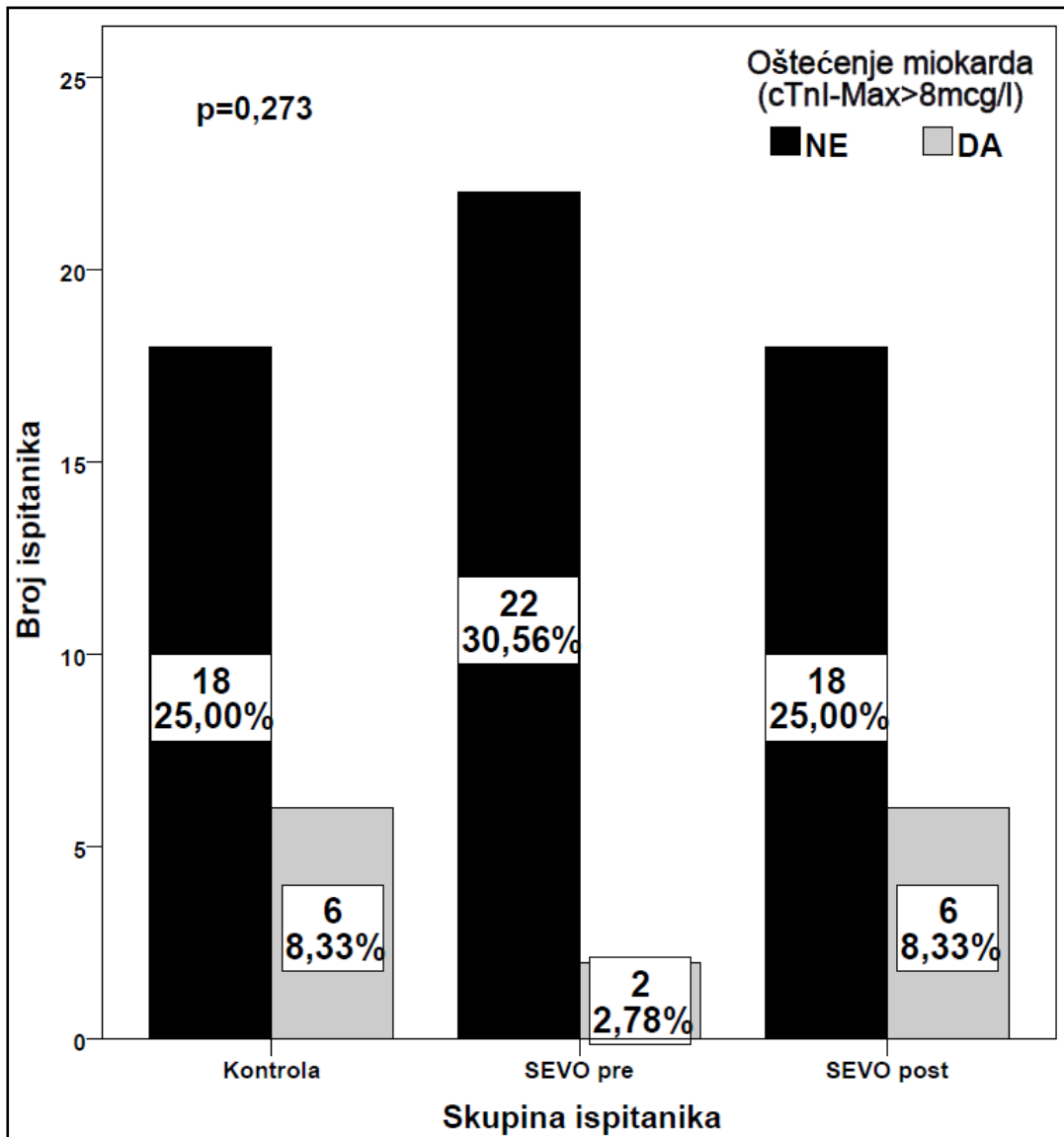
Tablica 16. Kategorijski ishodi postojanja oštećenja miokarda na osnovi najviših izmjerenih koncentracija troponina I u svih ispitanika

		Svi ispitanici (n=72)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=24)	SEVO pre (n=24)	SEVO post (n=24)	
cTnI-Max₄ (cTnI-Max>4µg/l)	da (%)	23 (31,9)	9 (37,5)	5 (20,8)	9 (37,5)	0,395 ^a
cTnI-Max₈ (cTnI-Max>8µg/l)	da (%)	14 (19,4)	6 (25,0)	2 (8,3)	6 (25,0)	0,273 ^b
cTnI-Max₁₂ (cTnI-Max>12µg/l)	da (%)	10 (13,9)	4 (16,7)	2 (8,3)	4 (16,7)	0,756 ^b

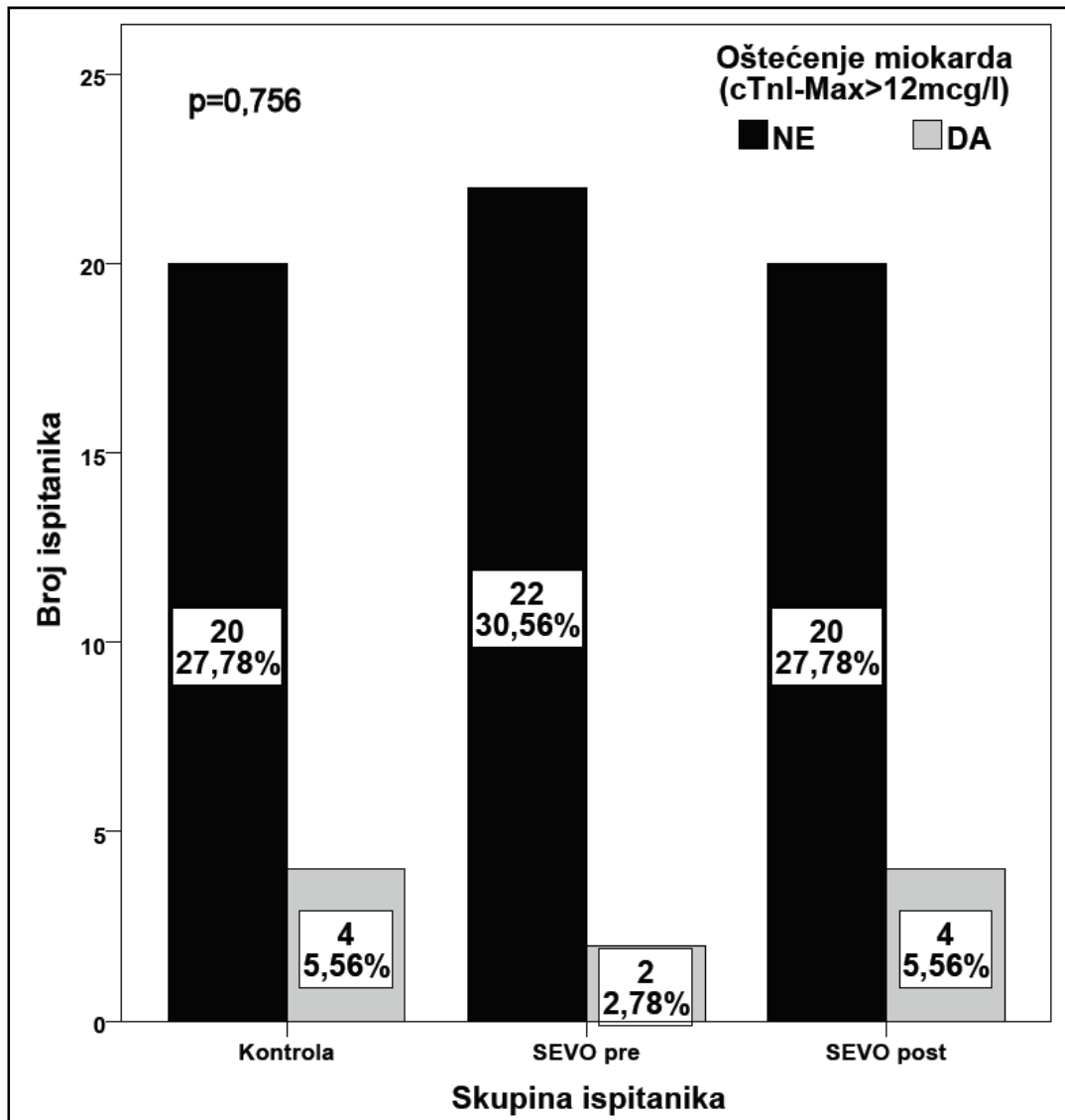
^a χ^2 -test; ^b Fisherov egzaktni test



Slika 14. Usporedba postojanja periproceduralnog oštećenja miokarda (uz graničnu vrijednost cTnI-Max > 4 µg/l) među ispitivanim skupinama (prikazani su broj ispitanika i % od ukupnog broja, n=72)

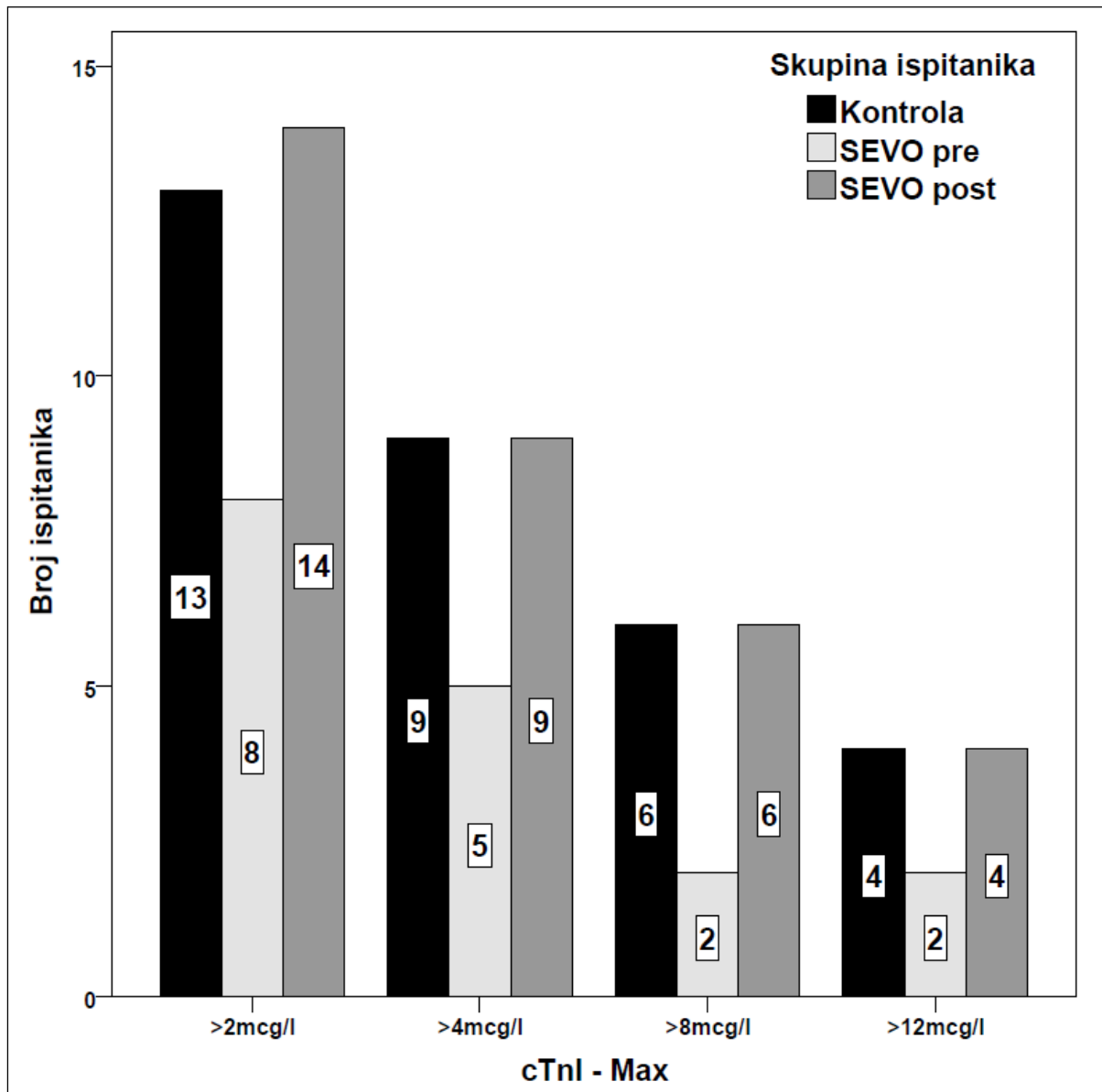


Slika 15. Usporedba postojanja periproceduralnog oštećenja miokarda (uz graničnu vrijednost cTnI-Max > 8 µg/l) među ispitivanim skupinama (prikazani su broj ispitanika i % od ukupnog broja, n=72)



Slika 16. Usporedba postojanja periproceduralnog oštećenja miokarda (uz graničnu vrijednost cTnI-Max > 12 µg/l) među ispitivanim skupinama (prikazani su broj ispitanika i % od ukupnog broja, n=72)

Na Slici 17. je usporedni prikaz raspodjele postojanja periproceduralnog oštećenja miokarda (uz različite granične vrijednosti cTnI-Max od 2, 4, 8 i 12 $\mu\text{g/l}$) unutar skupina ispitanika. Nije nađena statistički značajna razlika među ispitivanim skupinama, ali je vidljiv trend najniže frekvencije postojanja periproceduralnog oštećenja miokarda u skupini SEVO pre.



Slika 17. Usporedni prikaz raspodjele postojanja periproceduralnog oštećenja miokarda (uz različite granične vrijednosti cTnI-Max od 2, 4, 8 i 12 $\mu\text{g/l}$) među ispitivanim skupinama

5.4.2.1. Troponin I – kategorijska raspodjela (zasebna analiza skupina bolesnika ovisno o metodi operacije – CABG ili OPCAB)

Posebno smo analizirali postojanje periproceduralnog oštećenja miokarda na temelju navedenih graničnih vrijednosti cTnI-Max (2 µg/l, 4 µg/l, 8 µg/l i 12 µg/l), a vezano uz metodu operacije – CABG (on-pump) i OPCAB (off-pump).

U Tablici 17. i 18. prikazani su dobiveni rezultati analize takve raspodjele. Nije nađena značajna razlika u postojanju periproceduralnog oštećenja miokarda (uz graničnu vrijednost cTnI-Max > 4 µg/l, zatim uz graničnu vrijednost cTnI-Max > 8 µg/l i uz graničnu vrijednost cTnI-Max > 12 µg/l) među ispitivanim skupinama kako među bolesnicima operiranim metodom CABG (Tablica 17.), tako i među bolesnicima operiranim metodom OPCAB (Tablica 18.).

Tablica 17. Kategorijski ishodi postojanja oštećenja miokarda na osnovi najviših izmjerenih koncentracija troponina I u ispitanika koji su operirani metodom CABG

		Svi CABG ispitanici (n=29)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=9)	SEVO pre (n=8)	SEVO post (n=12)	
cTnI-Max₂ (cTnI-Max>2µg/l)	da (%)	18 (62,1)	7 (77,8)	3 (37,5)	8 (66,7)	0,271 ^a
cTnI-Max₄ (cTnI-Max>4µg/l)	da (%)	10 (34,5)	3 (33,3)	2 (25,0)	5 (41,7)	0,884 ^a
cTnI-Max₈ (cTnI-Max>8µg/l)	da (%)	6 (20,7)	3 (33,3)	0 (0,0)	3 (25,0)	0,261 ^a
cTnI-Max₁₂ (cTnI-Max>12µg/l)	da (%)	4 (13,8)	2 (22,2)	0 (0,0)	2 (16,7)	0,527 ^a

^a Fisherov egzaktni test

Tablica 18. Kategorijski ishodi postojanja oštećenja miokarda na osnovi najviših izmjerenih koncentracija troponina I u ispitanika koji su operirani metodom OPCAB

		Svi OPCAB ispitanici (n=43)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=15)	SEVO pre (n=16)	SEVO post (n=12)	
cTnI-Max₂ (cTnI-Max>2µg/l)	da (%)	17 (39,5)	6 (40,0)	5 (31,3)	6 (50,0)	0,627 ^a
cTnI-Max₄ (cTnI-Max>4µg/l)	da (%)	13 (30,2)	6 (40,0)	3 (18,8)	4 (33,3)	0,417 ^a
cTnI-Max₈ (cTnI-Max>8µg/l)	da (%)	8 (18,6)	3 (20,0)	2 (12,5)	3 (25,0)	0,708 ^a
cTnI-Max₁₂ (cTnI-Max>12µg/l)	da (%)	6 (14,0)	2 (13,3)	2 (12,5)	2 (16,7)	1,000 ^a

^a Fisherov egzaktni test

5.4.3. Kreatin-kinaza (CK) – sumarne vrijednosti (svi bolesnici)

U Tablici 19. prikazana je raspodjela sumarnih vrijednosti CK, koje su dobivene analizom ponavljanih mjerenja, i to:

- vršna vrijednost (prema eng. *peak*): CK-Max
- vrijeme potrebno do postizanja vršne vrijednosti (u satima): CK-Vrijeme do Max
- razlika između vršne i prve izmjerene vrijednosti: CK-Razlika Max-Prvi
- postotna razlika između vršne i prve izmjerene vrijednosti: CK-% Razlike Max-Prvi
- razlika između zadnje i prve izmjerene vrijednosti: CK-Razlika Zadnji-Prvi
- postotna razlika između zadnje i prve izmjerene vrijednosti: CK-% Razlike Zadnji-Prvi
- površina ispod krivulje izmjerenih vrijednosti kroz promatrano razdoblje: CK-AUC.

Usporedbom skupina ispitanika nije nađena značajna razlika niti za jednu od navedenih varijabli. Dakle, među skupinama bolesnika nema značajne razlike u perioperacijskom oštećenju miokarda.

Tablica 19. Sumarne vrijednosti kardioselektivnih biljega – CK u svih ispitanika

		Svi ispitanici (n=72)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=24)	SEVO pre (n=24)	SEVO post (n=24)	
CK-Max (U/L)	<i>AS (SD)</i>	1 061,81 (821,69)	1 209,17 (1 075,65)	867,83 (635,47)	1 108,42 (677,64)	0,344 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	822 (475-1 329,5)	937 (431,5-1 405)	761,5 (450,5-1 160)	888 (546-1 425)	
	<i>Minimum</i>	60	272	60	392	
	<i>Maksimum</i>	4 202	4 202	3 026	2 915	
CK- Vrijeme do max (h)	<i>AS (SD)</i>	26,42 (7,10)	28,00 (6,78)	26,25 (6,81)	25,00 (7,64)	0,463 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	24 (24-30)	30 (24-33)	24 (21-30)	24 (24-30)	
	<i>Minimum</i>	6	18	18	6	
	<i>Maksimum</i>	42	42	42	42	
CK-Razlika Max-Prvi (U/L)	<i>AS (SD)</i>	955,21 (823,55)	1 091,50 (1 085,49)	755,67 (640,70)	1 018,46 (663,18)	0,254 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	735 (366-1 262,5)	833 (272-1 306)	601 (344-1 040)	789 (484,5-1 332,5)	
	<i>Minimum</i>	49	134	49	304	
	<i>Maksimum</i>	4 136	4 136	2 990	2 800	
CK- %Razlike Max-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	1 146,39 (1 301,62)	1 163,35 (1 331,62)	1 062,53 (1 658,77)	1 213,30 (832,43)	0,150 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	821,09 (394,55- 1 379,22)	822,66 (324,73- 1 589,77)	472,24 (315,89- 1 109,09)	890,51 (713,77- 1 423,41)	
	<i>Minimum</i>	68,33	69,89	68,33	295,61	
	<i>Maksimum</i>	8 305,56	6 266,67	8 305,56	3 770,21	
CK-Razlika Zadnji-Prvi (U/L)	<i>AS (SD)</i>	598,33 (454,64)	671,29 (514,65)	484,38 (451,00)	639,33 (385,93)	0,215 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	500,5 (238,5-818)	577,5 (190,5-1 094)	475,5 (223,5-564)	533 (341-855,5)	
	<i>Minimum</i>	42	105	42	157	
	<i>Maksimum</i>	2 367	1 746	2 367	1 802	

CK- %Razlike Zadnji-Prvi (%)	AS (SD)	729,60 (859,94)	709,28 (642,27)	717,18 (1 289,44)	762,34 (453,80)	0,121 ^a
	Medijan (IQ raspon)	544,63 (277,59-888,07)	597,72 (169,25- 1 023,83)	385,94 (208,07-728,90)	684,50 (432,74-903,36)	
	Minimum	53,13	53,13	67,78	192,05	
	Maksimum	6 575,00	2 645,45	6 575,00	1 740,43	
CK-AUC (U•h/L)	AS (SD)	34 042,33 (20 406,61)	36 992,75 (24 986,00)	28 269,13 (17 630,18)	36 865,12 (17 268,47)	0,173 ^a
	Medijan (IQ raspon)	2 9199 (17 851,5- 43 936,5)	3 2620,5 (17 851,5- 49 833)	24 130,5 (16 171,5- 40 344)	35 037 (23 940- 49 236)	
	Minimum	2 637	9 882	2 637	13 590	
	Maksimum	99 402	99 402	82 239	74 850	

^a Kruskal-Wallis H test

5.4.3.1. Kreatin-kinaza (CK) – sumarne vrijednosti (zasebna analiza skupina bolesnika ovisno o metodi operacije – CABG ili OPCAB)

Zasebno je analizirano postojanje razlike među ispitivanim skupinama u sumarnim vrijednostima CK, koje su dobivene analizom ponavljanih mjerenja, i to prvo u skupini bolesnika operiranih metodom CABG (on-pump) (Tablica 20.), a potom u skupini bolesnika operiranih metodom OPCAB (off-pump) (Tablica 21.).

Usporedbom skupina ispitanika nije nađena značajna razlika niti za jednu od navedenih varijabli, kako unutar bolesnika operiranih CABG metodom tako i unutar bolesnika operiranih OPCAB metodom.

Tablica 20. Sumarne vrijednosti kardioselektivnih biljega – CK u ispitanika koji su operirani metodom CABG

		Svi CABG ispitanici (n=29)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=9)	SEVO pre (n=8)	SEVO post (n=12)	
CK-Max (U/L)	<i>AS (SD)</i>	1 219,76 (804,30)	1 511,33 (1 103,83)	1 272,13 (813,29)	966,17 (444,85)	0,478 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	1 140 (780-1 391)	1 158 (954-1 419)	1 160 (688-1 490,5)	888 (600-1 324)	
	<i>Minimum</i>	369	369	474	397	
	<i>Maksimum</i>	4 105	4 105	3 026	1 827	
CK- Vrijeme do max (h)	<i>AS (SD)</i>	26,48 (7,94)	28,67 (6,56)	27,75 (4,46)	24 (10,23)	0,502 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	24 (24-30)	30 (24-36)	27 (24-30)	24 (21-30)	
	<i>Minimum</i>	6	18	24	6	
	<i>Maksimum</i>	42	36	36	42	
CK-Razlika Max-Prvi (U/L)	<i>AS (SD)</i>	1 114,48 (801,69)	1 397,67 (1 093,99)	1 143,88 (842,33)	882,5 (434,86)	0,539 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	1 006 (646-1 299)	1 033 (856-1 313)	1 040 (560-1 310)	789 (533-1 267,5)	
	<i>Minimum</i>	224	224	341	337	
	<i>Maksimum</i>	3 963	3 963	2 990	1 692	
CK- %Razlike Max-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	1 309,92 (1 497,63)	1 249,63 (759,79)	1 606,25 (2 725,92)	1 157,57 (684,53)	0,368 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	873,47 (727,54- 1 377,36)	1 082,5 (826,4- 1 683,33)	609,48 (425,46- 1 109,09)	890,51 (740,66- 1 418,72)	
	<i>Minimum</i>	154,48	154,48	256,39	295,61	
	<i>Maksimum</i>	8 305,56	2 790,85	8 305,56	2 884,09	
CK-Razlika Zadnji-Prvi (U/L)	<i>AS (SD)</i>	710,10 (453,09)	864,56 (409,21)	740,13 (677,14)	574,25 (262,07)	0,214 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	603 (452-890)	890 (603-1 141)	555,5 (440-684)	556,5 (392,5-679,5)	
	<i>Minimum</i>	143	143	195	157	
	<i>Maksimum</i>	2 367	1 402	2 367	1 126	

CK- %Razlike Zadnji-Prvi (%)	AS (SD)	881,29 (1 162,87)	803,03 (374,52)	1 156,10 (2 195,51)	756,77 (442,51)	0,154 ^a
	Medijan (IQ raspon)	649,64 (390,07- 867,27)	810 (649,64- 926,06)	404,36 (266,36- 592,86)	684,5 (432,74- 867,48)	
	Minimum	98,62	98,62	146,62	283,33	
	Maksimum	6 575	1 462,82	6 575	1 631,88	
CK-AUC (U•h/L)	AS (SD)	41 849,69 (19 301,74)	46 828 (24 881,35)	42 625,5 (20 391,45)	37 598,75 (13 894,28)	0,709 ^a
	Medijan (IQ raspon)	38 049 (28 875- 46 878)	36 534 (34 455- 59 652)	41 967 (28 278- 50 638,5)	35 617,5 (26 175- 46 864,5)	
	Minimum	16 998	17 346	16 998	17 094	
	Maksimum	99 402	99 402	82 239	66 477	

^a Kruskal-Wallis H test

Tablica 21. Sumarne vrijednosti kardioselektivnih biljega – CK u ispitanika koji su operirani metodom OPCAB

		Svi OPCAB ispitanici (n=43)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=15)	SEVO pre (n=16)	SEVO post (n=12)	
CK-Max (U/L)	AS (SD)	955,28 (825,38)	1 027,87 (1 053,88)	665,69 (423,98)	1 250,67 (847,41)	0,178 ^a
	Medijan (IQ raspon)	723 (399-1 319)	584 (340-1 324)	641,5 (310,5-837,5)	965,5 (498,5-2 006,5)	
	Minimum	60	272	60	392	
	Maksimum	4 202	4 202	1 746	2 915	
CK- Vrijeme do max (h)	AS (SD)	26,37 (6,56)	27,60 (7,10)	25,5 (7,75)	26 (3,91)	0,604 ^a
	Medijan (IQ raspon)	24 (24-30)	30 (24-30)	24 (18-30)	24 (24-30)	
	Minimum	18	18	18	18	
	Maksimum	42	42	42	30	

CK-Razlika Max-Prvi (U/L)	AS (SD)	847,79 (829,91)	907,80 (1 074,91)	561,56 (421,61)	1 154,42 (830,76)	0,080 ^a
	Medijan (IQ raspon)	514 (298-1 183)	391 (233-1 183)	512,5 (263-716)	857 (437,5-1 915,5)	
	Minimum	49	134	49	304	
	Maksimum	4 136	4 136	1 675	2 800	
CK- %Razlike Max-Prvi (%)	AS (SD)	1 036,11 (1 156,66)	1 111,58 (1 604,87)	790,66 (717,52)	1 269,04 (986,67)	0,184 ^a
	Medijan (IQ raspon)	615,92 (345,45- 1 381,08)	410,91 (179,52- 1 496,20)	439,60 (240,96- 1 214,51)	1 018,39 (615,88- 1 514,75)	
	Minimum	68,33	69,89	68,33	345,45	
	Maksimum	6 266,67	6 266,67	2 359,15	3 770,21	
CK-Razlika Zadnji-Prvi (U/L)	AS (SD)	522,95 (445,10)	555,33 (548,66)	356,5 (213,5)	704,42 (483,21)	0,122 ^a
	Medijan (IQ raspon)	425 (187-746)	220 (154-1047)	353,5 (148-499)	511,5 (320,5-1054)	
	Minimum	42	105	42	169	
	Maksimum	1 802	1 746	746	1 802	
CK- %Razlike Zadnji-Prvi (%)	AS (SD)	627,30 (567,46)	653,03 (767,14)	497,73 (381,90)	767,91 (484,46)	0,192 ^a
	Medijan (IQ raspon)	435,65 (190,91- 939,02)	303,13 (132,53- 1 454,17)	365,28 (190,25- 842,58)	664,66 (397,63- 943,34)	
	Minimum	53,13	53,13	67,78	192,05	
	Maksimum	2 645,45	2 645,45	1 243,33	1 740,43	
CK-AUC (U•h/L)	AS (SD)	28 776,91 (19 624,49)	31 091,60 (23 924,45)	21 090,94 (10 847,40)	36 131,5 (20 719,16)	0,175 ^a
	Medijan (IQ raspon)	23 448 (15 177- 37 683)	19 608 (13 998- 44 376)	22 216,5 (13 855,5- 25 368)	31 561,5 (17 920,5- 53 838)	
	Minimum	2 637	9 882	2 637	13 590	
	Maksimum	91 062	91 062	44 475	74 850	

^a Kruskal-Wallis H test

5.4.4. MB – frakcija kreatin-kinaze (CK-MB) – sumarne vrijednosti

U Tablici 22. prikazana je raspodjela sumarnih vrijednosti CK-MB, koje su dobivene analizom ponavljanih mjerenja, i to:

- vršna vrijednost (eng. *peak*): CK-MB-Max
- vrijeme potrebno do postizanja vršne vrijednosti (u satima): CK-MB-Vrijeme do Max
- razlika između vršne i prve izmjerene vrijednosti: CK-MB-Razlika Max-Prvi
- razlika između zadnje i prve izmjerene vrijednosti: CK-MB-Razlika Zadnji-Prvi
- površina ispod krivulje izmjerenih vrijednosti kroz promatrano razdoblje: CK-MB-AUC.

Usporedbom skupina ispitanika nađeno je da je u skupini ispitanika **SEVO pre** bila značajno manja vrijednost CK-MB-Razlika Max-Prvi u odnosu na skupinu **SEVO post**, što može govoriti u prilog manjeg periproceduralnog oštećenja miokarda u skupini **SEVO pre**.

Od ostalih ispitivanih sumarnih varijabli vezanih uz ponavljana mjerenja CK-MB nije nađena značajna razlika među ispitivanim skupinama.

Tablica 22. Sumarne vrijednosti kardioselektivnih biljega – CK-MB u svih ispitanika

		Svi ispitanici (n=72)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=24)	SEVO pre (n=24)	SEVO post (n=24)	
CK-MB- Max (U/L)	<i>AS (SD)</i>	48,99 (65,53)	60,58 (100,13)	38,38 (41,87)	48,00 (34,91)	0,086 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	31,5 (22-51,5)	30,5 (20,5-54)	23,5 (19,5-36,5)	38 (26,5-53,5)	
	<i>Minimum</i>	0	13	0	13	
	<i>Maksimum</i>	505	505	194	172	
CK-MB- Vrijeme do max (h)	<i>AS (SD)</i>	16,67 (11,84)	18,25 (10,08)	17,00 (13,32)	14,75 (12,13)	0,245 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	18 (9-24)	18 (12-24)	18 (15-24)	18 (3-18)	
	<i>Minimum</i>	-24	0	-24	0	
	<i>Maksimum</i>	42	36	42	42	
CK-MB- Razlika Max-Prvi (U/L)	<i>AS (SD)</i>	47,44 (66,37)	59,50 (100,7)	34,83 (43,80)	48,00 (34,91)	0,042 ^a 0,010 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	31,5 (20-49)	30,5 (18-54)	23 (14,5-36)	38 (26,5-53,5)	
	<i>Minimum</i>	-17	-4	-17	13	
	<i>Maksimum</i>	505	505	194	172	

CK-MB- Razlika Zadnji-Prvi (U/L)	<i>AS (SD)</i>	24,61 (21,04)	29,25 (28,28)	19,38 (16,64)	25,21 (15,42)	0,133 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	18 (13-28)	20 (13-34)	15 (10,5-22)	18 (15-30)	
	<i>Minimum</i>	0	0	0	10	
	<i>Maksimum</i>	118	118	65	71	
CK-MB- AUC (U•h/L)	<i>AS (SD)</i>	1 520,96 (1 498,53)	1 776,63 (2 186,12)	1 261,25 (1 057,32)	1 525,00 (946,77)	0,280 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	1 138,5 (693- 1 687,5)	1 200 (585- 1 755)	952,5 (573- 1 383)	1 263 (915- 1 672,5)	
	<i>Minimum</i>	0	324	0	366	
	<i>Maksimum</i>	10 791	10 791	4 461	4 251	

^a Kruskal-Wallis H test; ^b post hoc Mann-Whitney U test (SEVO pre vs. SEVO post)

5.4.4.1. MB–frakcija kreatin-kinaze (CK-MB) – sumarne vrijednosti (zasebna analiza skupina bolesnika ovisno o metodi operacije – CABG ili OPCAB)

Zasebno je analizirano postojanje razlike među ispitivanim skupinama u sumarnim vrijednostima CK-MB, koje su dobivene analizom ponavljanih mjerenja, i to prvo u skupini bolesnika operiranih metodom CABG (on-pump) (Tablica 23.), a potom u skupini bolesnika operiranih metodom OPCAB (off-pump) (Tablica 24.).

Usporedbom skupina ispitanika nije nađena značajna razlika niti za jednu od navedenih varijabli, kako unutar bolesnika operiranih CABG metodom tako i unutar bolesnika operiranih OPCAB metodom.

Tablica 23. Sumarne vrijednosti kardioselektivnih biljega – CK-MB u ispitanika koji su operirani metodom CABG

		Svi CABG ispitanici (n=29)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=9)	SEVO pre (n=8)	SEVO post (n=12)	
CK-MB- Max (U/L)	<i>AS (SD)</i>	59,83 (88,68)	94,56 (155,41)	39,75 (19,27)	47,17 (27,59)	0,625 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	38 (28-53)	39 (30-55)	30,5 (25-59)	38,5 (30,5-49)	
	<i>Minimum</i>	21	24	21	24	
	<i>Maksimum</i>	505	505	68	112	

CK-MB- Vrijeme do max (h)	<i>AS (SD)</i>	10,97 (10,88)	12,67 (12,53)	15,0 (11,56)	7,0 (8,42)	0,227 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	6 (0-18)	12 (0-18)	18 (3-24)	3 (0-18)	
	<i>Minimum</i>	0	0	0	0	
	<i>Maksimum</i>	36	36	30	18	
CK-MB- Razlika Max-Prvi (U/L)	<i>AS (SD)</i>	59,34 (88,75)	94,56 (155,41)	38,0 (18,52)	47,17 (27,59)	0,503 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	38 (28-50)	39 (30-55)	30,5 (25-52)	38,5 (30,5-49)	
	<i>Minimum</i>	21	24	21	24	
	<i>Maksimum</i>	505	505	68	112	
CK-MB- Razlika Zadnji-Prvi (U/L)	<i>AS (SD)</i>	27,28 (20,69)	37,33 (32,5)	22,38 (12,48)	23 (10,13)	0,333 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	19 (15-30)	26 (19-42)	16,5 (14,5-26,5)	18 (15,5-30)	
	<i>Minimum</i>	13	13	14	13	
	<i>Maksimum</i>	118	118	50	44	
CK-MB- AUC (U•h/L)	<i>AS (SD)</i>	2 031,00 (1 824,58)	2 656,00 (3 098,90)	1 642,5 (771,88)	1 821,25 (795,83)	0,597 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	1 539 (1 191- 2 322)	1 683 (1 323- 1 788)	1 359 (952,5- 2 485,5)	1 590 (1 263- 2 175)	
	<i>Minimum</i>	906	1 092	906	996	
	<i>Maksimum</i>	10 791	10 791	2 640	3 663	

^a Kruskal-Wallis H test

Tablica 24. Sumarne vrijednosti kardioselektivnih biljega – CK-MB u ispitanika koji su operirani metodom OPCAB

		Svi OPCAB ispitanici (n=43)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=15)	SEVO pre (n=16)	SEVO post (n=12)	
CK-MB- Max (U/L)	<i>AS (SD)</i>	41,67 (43,37)	40,20 (38,52)	37,69 (50,13)	48,83 (42,25)	0,170 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	26 (17-47)	26 (15-53)	21,5 (16-29)	37,5 (24,5-58)	
	<i>Minimum</i>	0	13	0	13	
	<i>Maksimum</i>	194	149	194	172	
CK-MB- Vrijeme do max (h)	<i>AS (SD)</i>	20,51 (10,97)	21,60 (6,73)	18 (14,37)	22,5 (10,27)	0,677 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	18 (18-24)	24 (18-24)	18 (18-24)	18 (18-27)	
	<i>Minimum</i>	-24	6	-24	12	

	Maksimum	42	30	42	42	
CK-MB-Razlika Max-Prvi (U/L)	AS (SD)	39,42 (45,06)	38,47 (39,96)	33,25 (52,67)	48,83 (42,25)	0,076 ^a
	Medijan (IQ raspon)	24 (14-47)	26 (13-53)	18 (8-28)	37,5 (24,5-58)	
	Minimum	-17	-4	-17	13	
	Maksimum	194	149	194	172	
CK-MB-Razlika Zadnji-Prvi (U/L)	AS (SD)	22,81 (21,32)	24,40 (25,36)	17,88 (18,56)	27,42 (19,60)	0,160 ^a
	Medijan (IQ raspon)	16 (10-25)	19 (10-25)	12,5 (6,5-19,5)	19,5 (13,5-34)	
	Minimum	0	0	0	10	
	Maksimum	96	96	65	71	
CK-MB-AUC (U•h/L)	AS (SD)	1 176,98 (1 129,58)	1 249,00 (1 252,38)	1 070,63 (1 148,84)	1 228,75 (1 024,40)	0,542 ^a
	Medijan (IQ raspon)	834 (471-1 239)	903 (426-1 410)	687 (394,5-1 156,5)	933 (718,5-1 353)	
	Minimum	0	324	0	366	
	Maksimum	4 986	4 986	4 461	4 251	

^a Kruskal-Wallis H test

5.4.5. Laktat-dehidrogenaza (LD) – sumarne vrijednosti

U Tablici 25. prikazana je raspodjela sumarnih vrijednosti LD, koje su dobivene analizom ponavljanih mjerenja, i to:

- vršna vrijednost (eng. *peak*): LD-Max
- vrijeme potrebno do postizanja vršne vrijednosti (u satima): LD-Vrijeme do Max
- razlika između vršne i prve izmjerene vrijednosti: LD-Razlika Max-Prvi
- postotna razlika između vršne i prve izmjerene vrijednosti: LD-%Razlike Max-Prvi
- razlika između zadnje i prve izmjerene vrijednosti: LD-Razlika Zadnji-Prvi
- postotna razlika između zadnje i prve izmjerene vrijednosti: LD-% Razlike Zadnji-Prvi
- površina ispod krivulje izmjerenih vrijednosti kroz promatrano razdoblje: LD-AUC.

Usporedbom skupina ispitanika nije nađena značajna razlika niti za jednu od navedenih varijabli, što bi govorilo da među skupinama bolesnika nije nađena značajna razlika u perioperacijskom oštećenju miokarda.

Tablica 25. Sumarne vrijednosti kardioselektivnih biljega – LD u svih ispitanika

		Svi ispitanici (n=72)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=24)	SEVO pre (n=24)	SEVO post (n=24)	
LD-Max (U/L)	<i>AS (SD)</i>	369,58 (423,73)	338,08 (197,16)	433,13 (704,98)	337,54 (109,92)	0,386 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	303 (217-386,5)	281,5 (221-339)	304 (185-390)	343 (253-395)	
	<i>Minimum</i>	144	144	149	156	
	<i>Maksimum</i>	3 704	896	3 704	635	
LD- Vrijeme do max (h)	<i>AS (SD)</i>	17,17 (17,88)	18,25 (19,10)	15,50 (22,44)	17,75 (10,69)	0,552 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	21 (12-30)	24 (12-30)	24 (12-30)	15,00 (12,00-24,00)	
	<i>Minimum</i>	-24	-24	-24	0	
	<i>Maksimum</i>	42	42	42	42	
LD-Razlika Max-Prvi (U/L)	<i>AS (SD)</i>	159,18 (440,61)	130,37 (225,81)	217,54 (723,95)	129,63 (137,35)	0,619 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	82,5 (-34,5 - 196)	78 (-10 - 168,5)	74,5 (-49,5 - 205)	148 (54,5-197)	
	<i>Minimum</i>	-203	-113	-203	-120	
	<i>Maksimum</i>	3 555	742	3 555	447	
LD- %Razlike Max-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	100,86 (292,01)	84,28 (143,16)	143,39 (482,89)	74,91 (81,69)	0,673 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	53,07 (-21,52-105,36)	44,70 (-4,21 - 83,35)	58,87 (-27,70-108,56)	73,20 (30,10-103,93)	
	<i>Minimum</i>	-54,86	-53,30	-54,86	-54,05	
	<i>Maksimum</i>	2 385,91	481,82	2 385,91	279,39	
LD-Razlika Zadnji-Prvi (U/L)	<i>AS (SD)</i>	87,74 (149,77)	109,75 (196,21)	81,08 (143,71)	72,38 (96,41)	0,997 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	48 (-5 - 133)	44,5 (-12 - 139,5)	52,5 (-14,5 - 139)	45,5 (14 - 109)	
	<i>Minimum</i>	-141	-75	-141	-62	
	<i>Maksimum</i>	624	624	560	321	
LD- %Razlike Zadnji-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	54,41 (93,01)	70,37 (124,56)	50,83 (87,16)	42,02 (56,13)	0,987 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	28,82 (-2,83 - 70,90)	26,33 (-6,36 - 75,60)	33,84 (-9,41 - 73,15)	26,49 (7,53-62,24)	
	<i>Minimum</i>	-38,11	-30,19	-38,11	-29,11	
	<i>Maksimum</i>	397,45	397,45	375,84	184,73	

LD-AUC (U•h/L)	AS (SD)	16 777,87 (8 372,09)	16 701,87 (7 928,00)	16 736,62 (11 362,22)	16 895,13 (4 939,15)	0,371 ^a
	Medijan (IQ raspon)	15 135 (11 586- 19 105,5)	14 428,5 (11 674,5- 18 174)	14 746,5 (10 177,5- 19 632)	16 465,5 (13 201,50- 21 012)	
	Minimum	8 214	8 214	8 403	8 814	
	Maksimum	65 370	46 152	65 370	28 959	

^a Kruskal-Wallis H test

5.4.5.1. Laktat-dehidrogenaza (LD) – sumarne vrijednosti (zasebna analiza skupina bolesnika ovisno o metodi operacije – CABG ili OPCAB)

Zasebno je analizirano postojanje razlike među ispitivanim skupinama u sumarnim vrijednostima LD, koje su dobivene analizom ponavljanih mjerenja, najprije u skupini bolesnika operiranih metodom CABG (on-pump) (Tablica 26.), a potom i u skupini bolesnika operiranih metodom OPCAB (off-pump) (Tablica 27.).

Usporedbom skupina ispitanika nije nađena značajna razlika niti za jednu od navedenih varijabli, kako unutar bolesnika operiranih CABG metodom tako i unutar bolesnika operiranih OPCAB metodom.

Tablica 26. Sumarne vrijednosti kardioselektivnih biljega – LD u ispitanika koji su operirani metodom CABG

		Svi CABG ispitanici (n=29)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=9)	SEVO pre (n=8)	SEVO post (n=12)	
LD-Max (U/L)	AS (SD)	408,34 (148,64)	447,44 (247,03)	375,63 (34,11)	400,83 (95,01)	0,305 ^a
	Medijan (IQ raspon)	365 (334-407)	334 (327-356)	372 (353,5-408)	386,5 (359-421,5)	
	Minimum	245	254	321	245	
	Maksimum	896	896	417	635	
LD- Vrijeme do max (h)	AS (SD)	16,55 (10,22)	18 (10,82)	22,5 (10,52)	11,5 (7,44)	0,052 ^a
	Medijan (IQ raspon)	12 (12-24)	12 (12-24)	24 (12-27)	12 (6-15)	
	Minimum	0	6	12	0	
	Maksimum	42	36	42	24	

LD-Razlika Max-Prvi (U/L)	<i>AS (SD)</i>	215,34 (173,42)	272,33 (263,24)	168,38 (98,47)	203,92 (124,83)	0,973 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	189 (146-227)	170 (102-234)	199 (165-214)	184 (163,5-242)	
	<i>Minimum</i>	-63	67	-63	-62	
	<i>Maksimum</i>	742	742	254	447	
LD- %Razlike Max-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	130,95 (116,03)	178,81 (175,62)	96,06 (54,70)	118,31 (83,68)	0,994 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	102,14 (70,97-156,15)	97,70 (45,33-212,15)	108,56 (82,48-126,73)	101,35 (73,20-168,72)	
	<i>Minimum</i>	-29,11	26,69	-22,91	-29,11	
	<i>Maksimum</i>	481,82	481,82	155,83	279,39	
LD-Razlika Zadnji-Prvi (U/L)	<i>AS (SD)</i>	139,62 (155,28)	217,44 (233,76)	111 (76,92)	100,33 (103,12)	0,494 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	86 (59-149)	136 (61-222)	110,5 (60-146)	81 (34,5-146,5)	
	<i>Minimum</i>	-62	34	1	-62	
	<i>Maksimum</i>	624	624	254	321	
LD- %Razlike Zadnji-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	87,13 (102,94)	144,68 (154,88)	63,34 (48,10)	59,82 (64,20)	0,516 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	43,65 (28,91-104,52)	82,18 (28,91-207,48)	57,73 (31,99-85,56)	41,89 (15,73-86,37)	
	<i>Minimum</i>	-29,11	13,55	0,36	-29,11	
	<i>Maksimum</i>	397,45	397,45	155,83	184,73	
LD-AUC (U•h/L)	<i>AS (SD)</i>	20 548,14 (6 105,87)	21 904,67 (10 102,66)	19 426,88 (1 761,83)	20 278,25 (4 024,43)	0,539 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	18 852 (17 631- 21 480)	18 165 (17 349- 18 660)	19 632 (17 586- 20 964)	21 012 (18 288- 21 685,5)	
	<i>Minimum</i>	13 197	14 457	17 352	13 197	
	<i>Maksimum</i>	46 152	46 152	21 699	28 959	

^a Kruskal-Wallis H test

Tablica 27. Sumarne vrijednosti kardioselektivnih biljega – LD u ispitanika koji su operirani metodom OPCAB

		Svi OPCAB ispitanici (n=43)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=15)	SEVO pre (n=16)	SEVO post (n=12)	
LD-Max (U/L)	<i>AS (SD)</i>	343,44 (535,78)	272,47 (129,19)	461,88 (871,13)	274,25 (86,57)	0,389 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	232 (191-292)	232 (212-286)	199,5 (175-328,5)	267,5 (209,5-303)	
	<i>Minimum</i>	144	144	149	156	
	<i>Maksimum</i>	3 704	685	3 704	466	
LD- Vrijeme do max (h)	<i>AS (SD)</i>	17,58 (21,69)	18,40 (23,07)	12,0 (26,11)	24,0 (9,91)	0,741 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	24 (12-30)	24 (18-30)	21 (-24-30)	24 (15-30)	
	<i>Minimum</i>	-24	-24	-24	12	
	<i>Maksimum</i>	42	42	42	42	
LD-Razlika Max-Prvi (U/L)	<i>AS (SD)</i>	121,30 (551,81)	45,20 (153,12)	242,13 (892,85)	55,33 (108,73)	0,824 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	47 (-51-83)	40 (-51-79)	8 (-53,5-112)	62 (-11,5-112,5)	
	<i>Minimum</i>	-203	-113	-203	-120	
	<i>Maksimum</i>	3 555	510	3 555	257	
LD- %Razlike Max-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	80,57 (366,23)	27,57 (82,80)	167,05 (595,27)	31,5 (53,31)	0,850 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	32,62 (-29,65-55,80)	26,14 (-23,98-46)	6,24 (-31,04-73,38)	40,25 (-8,37-65,69)	
	<i>Minimum</i>	-54,86	-53,30	-54,86	-54,05	
	<i>Maksimum</i>	2 385,91	291,43	2 385,91	122,97	
LD-Razlika Zadnji-Prvi (U/L)	<i>AS (SD)</i>	52,74 (136,87)	45,13(141,75)	66,13 (167,90)	44,42 (84,23)	0,863 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	25 (-18-69)	25 (-17-50)	22 (-30,5-83,5)	23 (-6-89)	
	<i>Minimum</i>	-141	-75	-141	-62	
	<i>Maksimum</i>	560	510	560	255	
LD- %Razlike Zadnji-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	32,34 (79,5)	25,79 (78,13)	44,58 (102,19)	24,22 (42,12)	0,812 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	14,49 (-12,08-43,18)	16,34 (-10,40-27,27)	15,88 (-17,96-60,0)	12,97 (-4,15-48,19)	
	<i>Minimum</i>	-38,11	-30,19	-38,11	-24,41	
	<i>Maksimum</i>	375,84	291,43	375,84	122,01	

LD-AUC (U•h/L)	AS (SD)	14 235,14 (8 786,34)	13 580,20 (4 134,52)	15 391,5 (13 809,96)	13 512 (3 136,87)	0,389 ^a
	Medijan (IQ raspon)	12 060 (10 626- 14 742)	12 990 (10 974- 14 400)	10 888,5 (9 411- 14 746,5)	13 428 (11 527,5- 15 097,5)	
	Minimum	8 214	8 214	8 403	8 814	
	Maksimum	65 370	25 668	65 370	20 097	

^a Kruskal-Wallis H test

5.5. UNIVARIJATNA ANALIZA PREDIKTORA NASTANKA PERIOPERACIJSKOGA OŠTEĆENJA MIOKARDA KOD SVIH ISPITANIKA (cTnI-Max > 2 µg/l)

Kod svih je ispitanika skupno provedena analiza mogućih prediktivnih čimbenika za nastanak periproceduralnog oštećenja miokarda, a koje je definirano s najvišom izmjerenom vrijednošću cTnI (cTnI-Max) > 2 µg/l. Rezultati su prikazani u Tablici 28. za prijeoperacijske varijable, a u Tablici 29. za perioperacijske varijable.

Od ispitivanih prijeoperacijskih varijabli, nađeno je da su bolesnici u kojih je nastalo periproceduralno oštećenje miokarda (cTnI-Max > 2 µg/l), imali značajno nižu BSA u odnosu na one u kojih nije nastalo oštećenje (p=0,010; Studentov t-test). Za ostale ispitivane prijeoperacijske i perioperacijske varijable nije nađena značajna razlika između skupine bolesnika s i skupine bolesnika bez nastalog periproceduralnog oštećenja miokarda.

Tablica 28. Prijeoperacijska obilježja ispitanika prema nastalom značajnom periproceduralnom oštećenju miokarda u svih ispitanika

		Oštećenje miokarda (cTnI-Max>2µg/l)			p
		NE (n=37)	DA (n=35)	Ukupno (n=72)	
Spol	Ž/M (% Ž)	4/33 (10,8)	8/27 (22,9)	12/60 (16,7)	0,214 ^a
	AS (SD)	64,2 (7,8)	63,5 (9,2)	63,8 (8,5)	
Dob (godine)	Medijan (IQ raspon)	64 (58-70)	64 (55-71)	64 (57,5-70)	0,728 ^b
	Minimum	49	46	46	
	Maksimum	78	80	80	

BSA (m²)	<i>AS (SD)</i>	22 (0,16)	1,90 (0,20)	1,96 (0,19)	0,010 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	26 (1,90-2,12)	1,90 (1,73-2,10)	20 (1,83-2,11)	
	<i>Minimum</i>	1,58	1,51	1,51	
	<i>Maksimum</i>	2,40	2,32	2,40	
Kreatinin 0 (μmol/l)	<i>AS (SD)</i>	89,89 (21,81)	86,17 (21,55)	888 (21,61)	0,361 ^c
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	86 (78-97)	83 (71-93)	85 (73,5-95)	
	<i>Minimum</i>	63	54	54	
	<i>Maksimum</i>	159	170	170	
CK 0 (U/L)	<i>AS (SD)</i>	103,70 (62,43)	109,66 (50,68)	105,60 (56,70)	0,513 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	94 (65-125)	115 (66-137)	100 (65-136)	
	<i>Minimum</i>	11	37	11	
	<i>Maksimum</i>	352	255	352	
CK-MB 0 (U/L)	<i>AS (SD)</i>	1,30 (4,50)	(0,89-3,67)	1,10 (4,09)	0,692 ^c
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	
	<i>Minimum</i>	0	0	0	
	<i>Maksimum</i>	20	17	20	
cTnI 0 (μg/L)	<i>AS (SD)</i>	0,014 (0,014)	0,074 (0,258)	0,043 (0,181)	0,374 ^c
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	0,010 (0,000-0,020)	0,010 (0,010-0,040)	0,010 (0,000-0,020)	
	<i>Minimum</i>	0,000	0,000	0,000	
	<i>Maksimum</i>	0,050	1,520	1,520	
LD 0 (U/L)	<i>AS (SD)</i>	186,22 (47,25)	186,83 (435)	186,51 (44,94)	0,954 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	174 (153-213)	188 (155-217)	180,5 (153,5-214,5)	
	<i>Minimum</i>	113	107	107	
	<i>Maksimum</i>	370	286	370	

^a χ^2 -test; ^b Studentov t-test; ^c Mann-Whitney U test

Tablica 29. Perioperacijska obilježja ispitanika prema nastalom značajnom periproceduralnom oštećenju miokarda u svih ispitanika

		Oštećenje miokarda (cTnI-Max>2µg/l)			p
		NE (n=37)	DA (n=35)	Ukupno (n=72)	
Vrsta operacije – broj (%)	<i>1 premosnica</i>	6 (16,2)	2 (5,7)	8 (11,1)	0,393 ^a
	<i>2 premosnice</i>	14 (37,8)	14 (40,0)	28 (38,9)	
	<i>>=3 premosnice</i>	17 (45,9)	19 (54,3)	36 (50,0)	
ACC vrijeme (minute)	<i>AS (SD)</i>	21,74 (17,72)	29,39 (20,35)	25,46 (19,29)	0,121 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	16 (8-27)	25 (10-49)	19,5 (9-40)	
	<i>Minimum</i>	0	6	0	
	<i>Maksimum</i>	63	70	70	
Uporaba CPB	DA (%)	11 (29,7)	18 (51,4)	29/43 (40,3)	0,092 ^c
Drenaža 1. dan (ml)	<i>AS (SD)</i>	716,22 (573,82)	599,43 (253,65)	(659,44-448,58)	0,987 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	520 (440-720)	550 (450-660)	530 (450-695)	
	<i>Minimum</i>	230	250	230	
	<i>Maksimum</i>	2 820	1 650	2 820	
Drenaža 2. dan (ml)	<i>AS (SD)</i>	368,38 (203,74)	419,71 (176,86)	393,33 (191,55)	0,138 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	300 (240-520)	400 (280-500)	345 (250-510)	
	<i>Minimum</i>	110	170	110	
	<i>Maksimum</i>	850	1040	1040	
Broj potrebnih transfuzija KE	<i>AS (SD)</i>	1,2 (1,9)	0,9 (1,1)	1,1 (1,5)	0,966 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	0 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-2)	
	<i>Minimum</i>	0	0	0	
	<i>Maksimum</i>	8	4	8	
Trajanje MV (minute)	<i>AS (SD)</i>	816,76 (4810)	808,43 (350,87)	812,71 (419,86)	0,800 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	585 (540-1060)	660 (520-1110)	600 (537,5-1092,5)	
	<i>Minimum</i>	305	290	290	
	<i>Maksimum</i>	2 700	1 750	2 700	
Potreba za inotropima	DA (%)	1 (2,7)	5 (14,3)	6 (8,3)	0,102 ^a

^a Fisherov egzakti test; ^b Mann-Whitney U test; ^c χ^2 test

5.6. MULTIVARIJATNA ANALIZA PREDIKTORSKIH VARIJABLI ZA NASTANAK PERIOPERACIJSKOGA OŠTEĆENJA MIOKARDA KOD SVIH ISPITANIKA (cTnI - Max > 2 µg/l)

U nastavku je provedena multivarijatna analiza logističkom regresijom za ishod "nastanak značajnog periproceduralnog oštećenja miokarda". Korišten je model u koji su kao prediktori uključeni ispitivana skupina bolesnika te univarijatnom analizom dobiveni značajni prediktor, BSA. Korištena je Stepwise metoda. Rezultati su prikazani u Tablici 30.

Kao značajni neovisni prediktori za ishod nastanak značajnog periproceduralnog oštećenja miokarda nađena je niža BSA (omjer šansi, OR, eng. *odds ratio*, za nastanak ishoda bio je 0,020 za svako smanjenje BSA od m²) te SEVO post skupina u odnosu na SEVO pre skupinu (OR za nastanak ishoda u skupini SEVO pre prema skupini SEVO post bio je 0,277). Model objašnjava oko 19 % varijance ishoda (Nagelkerke R² = 0,188).

Tablica 30. Multivarijatna logistička regresija za ishod nastanak značajnog periproceduralnog oštećenja miokarda (cTnI-Max > 2 µg/l) – model BSA + skupina

Prediktor		β-koeficijent	Standardna greška	p	Omjer šansi (OR)	95%-tni interval pouzdanosti
<i>Tjelesna površina BSA (m²)</i>		-3,933	1,540	0,011	0,020	0,001-0,401
<i>Ispitivana skupina</i>	<i>SEVO pre vs. SEVO post</i>	-1,285	0,644	0,046	0,277	0,078-0,977
	<i>Kontrola vs. SEVO post</i>	-0,679	0,648	0,295	0,507	0,142-1,806

5.7. ANALIZA NASTANKA PERIPROCEDURALNOG OŠTEĆENJA MIOKARDA NA TEMELJU INDIRECTNIH POKAZATELJA – PAD VENSKE SATURACIJE KISIKOM I POTREBA ZA INOTROPNOM POTPOROM

Kao indirektni pokazatelji nastanka značajnog oštećenja miokarda mogu nam poslužiti i pad venske saturacije kisikom (VSatO₂) te potreba za inotropnom potporom za vrijeme i nakon operacijskog zahvata. Veći pad venske saturacije kisikom može biti pokazatelj većeg periproceduralnog oštećenja miokarda. Potreba za inotropnom potporom je također pokazatelj oštećenja miokarda.

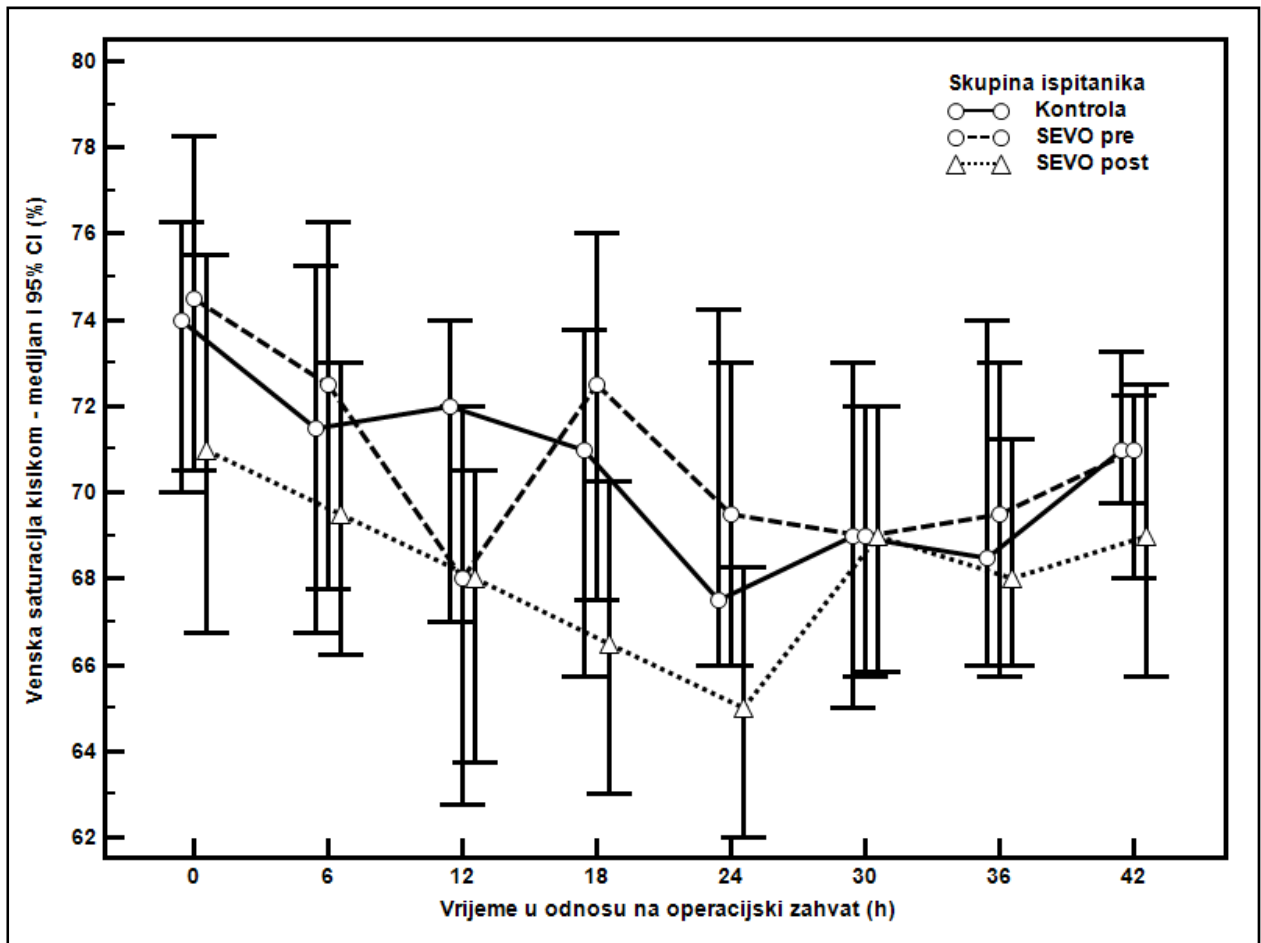
5.7.1. Pad venske saturacije kisikom (↓VSatO₂)

Na Slici 18. prikazana je dinamika izmjerenih VSatO₂ prema vremenu u odnosu na operacijski zahvat i po skupinama ispitanika. U skupini Kontrola najniže vrijednosti VSatO₂ bile su 18 sati nakon početka operacijskog zahvata, u skupini SEVO pre i SEVO pre bile su 24 sata nakon početka operacijskog zahvata.

U Tablici 31. prikazana je raspodjela sumarnih vrijednosti VSatO₂, koje su dobivene analizom ponavljanih mjerenja, i to:

- najniža vrijednost: VSatO₂-Min
- vrijeme potrebno do postizanja najniže vrijednosti (u satima): VSatO₂-Vrijeme do Min
- razlika između najniže i prve izmjerene vrijednosti: VSatO₂-Razlika Min-Prvi
- postotna razlika između najniže i prve izmjerene vrijednosti: VSatO₂-% Razlike Min-Prvi
- razlika između zadnje i prve izmjerene vrijednosti: VSatO₂-Razlika Zadnji-Prvi
- postotna razlika između zadnje i prve izmjerene vrijednosti: VSatO₂-% Razlike Zadnji-Prvi
- površina ispod krivulje izmjerenih vrijednosti kroz promatrano razdoblje: VSatO₂-AUC.

Usporedbom skupina ispitanika nije nađena značajna razlika niti za jednu od navedenih varijabli, što bi govorilo da među skupinama bolesnika nema značajne razlike u perioperacijskom oštećenju miokarda.



Slika 18. Vrijednosti venske saturacije kisikom (VSatO₂) prema vremenu u odnosu na operacijski zahvat i po skupinama ispitanika (prikazan je medijan i 95 %-tni interval pouzdanosti – CI)

Tablica 31. Venska saturacija kisikom (VSatO₂, %) u poslijeoperacijskom razdoblju u svih ispitanika

		Svi ispitanici (n=72)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=24)	SEVO pre (n=24)	SEVO post (n=24)	
VSatO ₂ - Min (%)	<i>AS (SD)</i>	61,60 (7,58)	62,54 (7,29)	62,38 (9,57)	59,88 (5,28)	0,151 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	63 (58-66)	64 (58-67)	63 (60-68,5)	61 (55,5-64,5)	
	<i>Minimum</i>	38	47	38	51	
	<i>Maksimum</i>	77	74	77	69	
VSatO ₂ - Vrijeme do min (h)	<i>AS (SD)</i>	18,50 (12,32)	19,50 (12,91)	18,50 (11,99)	17,50 (12,50)	0,810 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	18 (6-27)	21 (9-30)	15 (9-27)	18 (6-24)	
	<i>Minimum</i>	0	0	0	0	
	<i>Maksimum</i>	42	42	42	42	
VSatO ₂ - Razlika Min-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	-7,2 (13,6)	-4,2 (15,4)	-9,3 (10,7)	-8,2 (14,2)	0,391 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	-10 (-14,5 do 5,5)	-8 (-12,5 do 8,5)	-12 (-15,5 do -4)	-10 (-18,5 do 5,5)	
	<i>Minimum</i>	-39	-39	-33	-33	
	<i>Maksimum</i>	26	26	11	19	
VSatO ₂ - %Razlike Min-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	-8,59 (19,49)	-3,44 (22,61)	-12,45 (15,11)	-9,89 (19,70)	0,299 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	-14,29 (-19,56 do 7,90)	-10,57 (-16,34 do 125)	-14,94 (-20,48 do -5,74)	-14,87 (-25,46 do 8,33)	
	<i>Minimum</i>	-46,48	-42,39	-46,48	-39,29	
	<i>Maksimum</i>	55,32	55,32	15,63	33,33	
VSatO ₂ - Razlika Zadnji-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	-2,28 (8,43)	-1,29 (10,68)	-3,21 (5,19)	-2,35 (8,75)	0,568 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	-2 (-5,5 do 2)	-1 (-5 do 5)	-2 (-6 do -0,5)	-1,5 (-8 do 3)	
	<i>Minimum</i>	-30	-30	-14	-18	
	<i>Maksimum</i>	23	23	6	15	
VSatO ₂ - %Razlike Zadnji-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	-2,18 (12,29)	-0,16 (16,15)	-3,99 (6,59)	-2,37 (12,44)	0,530 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	-2,67 (-7,32 do 2,72)	-1,35 (-70 do 6,72)	-2,86 (-7,82 do -0,63)	-2,19 (-10,88 do -4,43)	
	<i>Minimum</i>	-32,61	-32,61	-17,72	-23,38	
	<i>Maksimum</i>	48,94	48,94	8,96	24,59	

VSatO2- AUC (%•h)	<i>AS (SD)</i>	2 902,89 (226,69)	2 953,12 (205,59)	2 912,63 (2771)	2 842,91 (1826)	0,237 ^b
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	2 901 (2 763- 3 054)	2 913 (2 791,5- 3 094,5)	2 923,5 (2 826- 3 079,5)	2 860,5 (2 710,95- 2 967)	
	<i>Minimum</i>	2 205	2 619	2 205	2 442	
	<i>Maksimum</i>	3 333	3 330	3 333	3 147	

^a Kruskal-Wallis H test; ^b jednosmjerna ANOVA

5.7.1.1. Pad venske saturacije kisikom (↓VSatO2) – sumarne vrijednosti (zasebna analiza skupina bolesnika ovisno o metodi operacije – CABG ili OPCAB)

Zasebno je analizirano postojanje razlike među ispitivanim skupinama u sumarnim vrijednostima ↓VSatO2, koje su dobivene analizom ponavljanih mjerenja najprije u skupini bolesnika operiranih metodom CABG (on-pump) (Tablica 32.), a potom i u skupini bolesnika operiranih metodom OPCAB (off-pump) (Tablica 33.).

Usporedbom skupina ispitanika nije nađena značajna razlika niti za jednu od navedenih varijabli, kako unutar bolesnika operiranih CABG metodom tako i unutar bolesnika operiranih OPCAB metodom.

Tablica 32. Sumarne vrijednosti pada venske saturacije kisikom – (\downarrow VSatO2) u ispitanika koji su operirani metodom CABG

		Svi CABG ispitanici (n=29)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=9)	SEVO pre (n=8)	SEVO post (n=12)	
VSatO2- Min (%)	<i>AS (SD)</i>	61,48 (7,71)	60,78 (9,81)	62,63 (9,35)	61,25 (4,94)	0,895 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	63 (57-66)	64 (52-66)	62 (57,5-69)	62,5 (57,5-65)	
	<i>Minimum</i>	47	47	47	53	
	<i>Maksimum</i>	77	74	77	69	
VSatO2- Vrijeme do min (h)	<i>AS (SD)</i>	17,17 (12,5)	18 (15,59)	15,75 (9,04)	17,5 (12,91)	0,984 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	12 (6-24)	12 (6-30)	12 (9-24)	21 (6-24)	
	<i>Minimum</i>	0	0	6	0	
	<i>Maksimum</i>	42	42	30	42	
VSatO2- Razlika Min-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	-4,9 (13,2)	-0,1 (17,7)	-10,4 (8,0)	-4,9 (11,7)	0,338 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	-10,0 (-13,0 do 5,0)	-5,0 (-11,0 do 14,0)	-11,5 (-15,5 do -6,0)	-9,8 (-12,5 do 5,5)	
	<i>Minimum</i>	-23,0	-23,0	-21,0	-21,0	
	<i>Maksimum</i>	26,0	26,0	4,0	19,0	
VSatO2- %Razlike Min-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	-5,13 (21,07)	3,83 (29,20)	-14,06 (11,21)	-5,89 (17,48)	0,416 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	-14,10 (-18,46 do 7,46)	-6,49 (-14,67 do 21,21)	-14,48 (-23,14 do -8,32)	-13,78 (-18,09 do 8,33)	
	<i>Minimum</i>	-30,67	-30,67	-26,58	-25,93	
	<i>Maksimum</i>	55,32	55,32	5,97	33,33	
VSatO2- Razlika Zadnji-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	-0,16 (8,51)	1,22 (13,46)	-2,75 (3,85)	0,54 (6,01)	0,473 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	-0,5 (-3 do 3)	0 (-2 do 6)	-1,5 (-5 do 0)	-0,75 (-3,5 do 4,5)	
	<i>Minimum</i>	-23	-23	-10	-9	
	<i>Maksimum</i>	23	23	1	14	

VSatO2- %Razlike Zadnji-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	0,95 (14,13)	4,56 (22,74)	-3,58 (4,74)	1,27 (9,62)	0,465 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	-0,73 (-4,69 do 4,17)	0 (-2,67 do 9,09)	-2,08 (-6,83 do 0)	-1 (-4,47 do 6,5)	
	<i>Minimum</i>	-30,67	-30,67	-12,05	-13,43	
	<i>Maksimum</i>	48,94	48,94	1,27	24,56	
VSatO2- AUC (%•h)	<i>AS (SD)</i>	2 901,65 (218,03)	2 933 (231,90)	2 892 (260,05)	2 884,58 (194,08)	0,952 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	2 862 (2 733- 3 066)	2 850 (2 760- 3 132)	2 872,5 (2 709- 3 064,5)	2 865 (2 752,95- 3 054)	
	<i>Minimum</i>	2 487	2 658	2 511	2 487	
	<i>Maksimum</i>	3 333	3 276	3 333	3 147	

^a Kruskal-Wallis H test

Tablica 33. Sumarne vrijednosti pada venske saturacije kisikom – (\downarrow VSatO2) u ispitanika koji su operirani metodom OPCAB

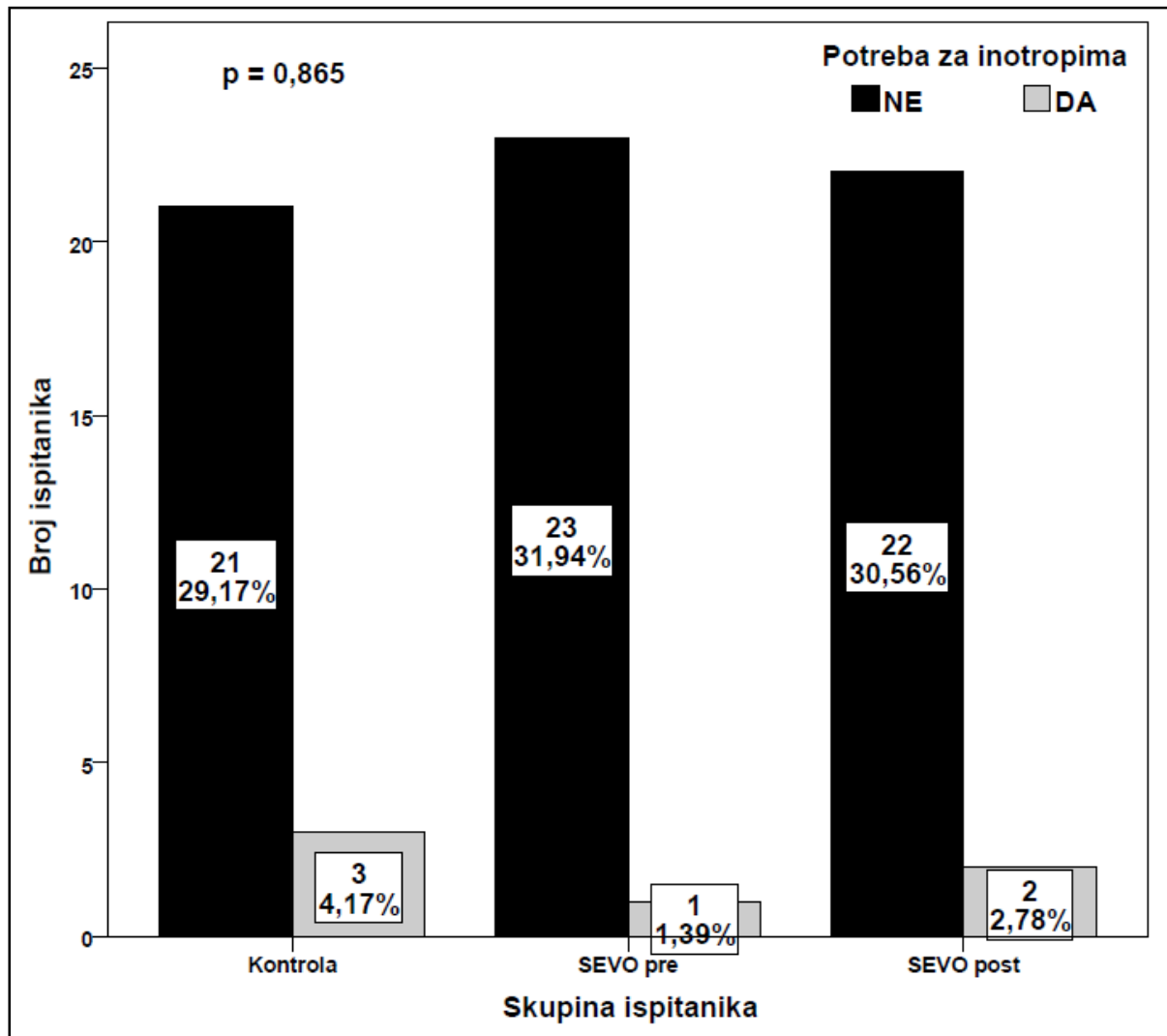
		Svi OPCAB ispitanici (n=43)	Skupina ispitanika			p
			Kontrola (n=15)	SEVO pre (n=16)	SEVO post (n=12)	
VSatO2- Min (%)	<i>AS (SD)</i>	61,67 (7,58)	63,60 (5,40)	62,25 (9,98)	58,5 (5,45)	0,077 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	63 (58-67)	64 (60-67)	63 (61-68,5)	58 (53,5-63,5)	
	<i>Minimum</i>	38	53	38	51	
	<i>Maksimum</i>	74	71	74	66	
VSatO2- Vrijeme do min (h)	<i>AS (SD)</i>	19,40 (12,27)	20,40 (11,52)	19,88 (13,28)	17,5 (12,65)	0,751 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	18 (6-30)	24 (12-30)	18 (9-30)	18 (6-24)	
	<i>Minimum</i>	0	0	0	0	
	<i>Maksimum</i>	42	42	42	42	
VSatO2- Razlika Min-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	-8,8 (13,7)	-6,6 (13,9)	-8,8 (12,0)	-11,6 (16,2)	0,562 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	-10,0 (-17,0-7,0)	-10,0 (-13,0-8,0)	-12,0 (-15,5-0,0)	-14,0 (-24,0-0,5)	
	<i>Minimum</i>	-39,0	-39,0	-33,0	-33,0	
	<i>Maksimum</i>	15,0	12,0	11,0	15,0	

VSatO2- %Razlike Min-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	-10,93 (18,24)	-7,79 (17,28)	-11,65 (17,01)	-13,90 (21,71)	0,592 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	-14,29 (-21,52 do 10,29)	-13,33 (-16,44 do 11,43)	-15,69 (-19,96 do -0,37)	-19,83 (-30,21 do 1,20)	
	<i>Minimum</i>	-46,48	-42,39	-46,48	-39,29	
	<i>Maksimum</i>	24,59	16	15,63	24,59	
VSatO2- Razlika Zadnji-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	-3,72 (8,17)	-2,80 (8,79)	-3,44 (5,85)	-5,25 (10,28)	0,608 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	-3 (-7 do 0)	-2 (-5 do 3)	-2,5 (-6 do -1)	-5 (-14 do 1,5)	
	<i>Minimum</i>	-30	-30	-14	-18	
	<i>Maksimum</i>	15	9	6	15	
VSatO2- %Razlike Zadnji-Prvi (%)	<i>AS (SD)</i>	-4,29 (10,54)	-2,99 (10,48)	-4,20 (7,48)	-6,02 (14,22)	0,566 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	-3,85 (-8,33 do 0)	-2,67 (-7,14 do 4,29)	-3,33 (-8 do -1,57)	-6,25 (-17,19 do 2,34)	
	<i>Minimum</i>	-32,61	-32,61	-17,72	-23,38	
	<i>Maksimum</i>	24,59	14,52	8,96	24,59	
VSatO2- AUC (%•h)	<i>AS (SD)</i>	2 903,72 (234,90)	2 965,20 (195,68)	2 922,94 (292,85)	2 801,25 (166,90)	0,053 ^a
	<i>Medijan (IQ raspon)</i>	2 907 (2 787- 3 051)	3 000 (2 841- 3 057)	2 973 (2 848,5- 3 079,5)	2 805 (2 700- 2 928)	
	<i>Minimum</i>	2 205	2 619	2 205	2 442	
	<i>Maksimum</i>	3 330	3 330	3 312	3 030	

^a Kruskal-Wallis H test

5.7.2. Potreba za inotropnom potporom

Na Slici 19. prikazana je potreba za inotropnom potporom prema skupinama bolesnika. Nije bilo značajne razlike među ispitivanim skupinama (Fisherov egzaktni test, $p=0,865$).



Slika 19. Prikaz potrebe za inotropnom potporom prema skupinama ispitanika (prikazani su broj ispitanika i % od ukupnog broja, $n=72$)

6. RASPRAVA

U ovom smo istraživanju pokušali dokazati kardioprotektivni učinak sevoflurana na miokard ovisno o vremenu primjene te utvrditi je li primjena prije nastanka ishemije (prekondicioniranje) bolji način zaštite miokarda u odnosu na njegovu primjenu nakon ishemijskog razdoblja, tj. u fazi reperfuzije. Mehanizam kardioprotektivnog djelovanja inhalacijskih anestetika pa tako i sevoflurana je aktivacija mitohondrijskih K_{ATP} kanala.

U istraživanje je uključeno 72 bolesnika s koronarnom bolesti koji su zadovoljili kriterije studije, a randomizirani su u jednu od tri jednako velike skupine. Promatrane skupine bile su u potpunosti usporedive.

Prvu skupinu, skupina SEVO pre, činili su bolesnici koji su tijekom anestezije, osim infuzije midazolama i fentanila, dobivali kontinuirano i sevofluran sve do postavljanja aortne stezaljke. Druga skupina bolesnika, skupina SEVO post, dobivala je kontinuirano intraoperacijski sevofluran od otpuštanja aortne stezaljke pa do završetka operacije. Treća skupina bolesnika, skupina Kontrola, dobivala je samo infuziju midazolama i fentanila kontinuirano za vrijeme cijele operacije.

Učinak na miokard pratili smo određivanjem biokemijskih biljega troponina I, CK, MB-CK i LD. Vrijednosti koncentracije u plazmi navedenih biljega određivane su sukcesivno 24 sata prije operacije, zatim u vrijeme operacije te svakih 6 sati nakon operacije. Najprije su određene sumarne varijable iz početne i svih navedenih ponavljanih mjerenja, a te sumarne vrijednosti bile su nam pokazatelji oštećenja miokarda. Veća vršna vrijednost pojedinog biljega, kao i veća razlika između vršne i prve izmjerene vrijednosti, veća postotna razlika između vršne i prve izmjerene vrijednosti, zatim veća razlika između zadnje i prve izmjerene vrijednosti, veća postotna razlika između zadnje i prve izmjerene vrijednosti te veća površina ispod krivulje znače i veće oštećenje miokarda. Na temelju vršnih vrijednosti najspecifičnijeg od kardioselektivnih biljega, troponina I, definirali smo kategorijsku raspodjelu bolesnika u smislu postojanja ili nepostojanja značajnog periproceduralnog oštećenja miokarda, a kao granične vrijednosti uzete su vrijednosti od 2, 4, 8 i 12 $\mu\text{g/l}$.

Od operacijskih i poslijeoperacijskih parametara praćeni su: vrsta operacije (broj premosnica), trajanje postavljene aortne stezaljke (ACC vrijeme, u minutama), uporaba i trajanje kardiopulmonalne premosnice (CPB, u minutama, u bolesnika koji su operirani metodom

CABG), trajanje mehaničke ventilacije (u minutama), potreba za inotropnom terapijom za vrijeme operacije i neposredno poslijeoperacijski (da/ne), broj potrebnih transfuzija koncentrata eritrocita, količina prsne drenaže 1. i 2. poslijeoperacijskog dana (u ml).

U istraživanje su bili uključeni bolesnici koji su operirani i CABG (on-pump) i OPCAB (off-pump) metodom aortokoronarnoga premoštavanja, koje imaju različito vrijeme ishemije (vrijeme postavljene aortne stezaljke). U bolesnika operiranih off-pump metodom stupanj ishemije miokarda je vjerojatno blaži, ali zbog postavljanja aortne stezaljke i shunta, okluzije koronarne arterije i elevacije miokarda ipak prisutan. Neprimjenjivanje kardioplegijske otopine (kao u CABG-u) može ponekad u bolesnika uzrokovati i veća oštećenja miokarda nego kod bolesnika operiranih CABG metodom. S obzirom na to kao i činjenicu da je istraživanje provodio isti anesteziolog i pod istim uvjetima, da je stupanj oštećenja miokarda utvrđivan na isti način i da se ne zna unaprijed kojom će metodom bolesnik biti operiran (to ovisi isključivo o procjeni kirurga), mišljenja smo da je bilo opravdano uključivanje bolesnika s obje metode operacije u zbirnu analizu. Naknadno je provedena analiza skupina bolesnika, zasebno unutar onih operiranih CABG metodom i zasebno unutar onih operiranih OPCAB metodom.

Područje kliničkog istraživanja kardioprotektivnog učinka inhalacijskih anestetika obilježeno je uglavnom studijama s malim do umjereno velikim brojem ispitanika koji se kreće 18 – 414 ispitanika (79, 95). U randomiziranim kontroliranim studijama nisu praćeni tzv. čvrsti ishodi kao što je mortalitet, već surogatni ishodi, kao što su poslijeoperacijske koncentracije kardioselektivnih biljega, najčešće troponina. U ovom radu korišteno je praćenje poslijeoperacijske koncentracije kardioselektivnih biljega, kao pokazatelj potencijalnog oštećenja miokarda.

Istraživanja su relativno heterogena i po drugim obilježjima. Većina istraživanja napravljena je u kardiokirurških bolesnika s CABG operacijskim zahvatom (68, 80 – 86, 88, 91, 93, 95, 96, 99), dio u bolesnika s OPCAB zahvatom (57, 70, 71, 79, 83, 87, 90, 97), a manji broj u bolesnika s ostalim kardiokirurškim zahvatima – zamjena aortnog zaliska (60), zamjena mitralnog zaliska (66, 98). U našem istraživanju uključeni su bolesnici s CABG i OPCAB operacijskim zahvatom, a razlozi su navedeni ranije.

U istraživanjima su korišteni i različiti inhalacijski anestetici. U većini istraživanja korišten je sevofluran, kao i u našem istraživanju (57, 60, 68, 70, 71, 79 – 81, 86, 90, 92, 94, 97 – 99). U

drugima je korišten izofluran (82, 87 – 89, 91, 93, 96), odnosno desfluran (66, 83 – 85, 95). Učinak inhalacijskog anestetika uspoređivan je u većini slučajeva s propofolom (60, 68, 80 – 88, 57, 66, 70, 71, 79, 91 – 99). U našem istraživanju sevofluran je uspoređivan s TIVA-om (midazolam + fentanil), kao u studiji Amr Y.M. i sur. (89) i studiji Wang J. i sur. (90). Izabrali smo kao kontrolu anestetik za koji do sada nije pokazan kardioprotektivni učinak, s obzirom na to da postoje neki rezultati koji upućuju na mogući kardioprotektivni učinak i propofola (69, 93).

Sljedeća razlika koja otežava usporedbu među studijama jesu različiti načini i protokoli primjene anestetika te različite primjenjivane doze. Primjenjivani protokoli primjene inhalacijskog anestetika u istraživanjima uključivali su njegovu primjenu prije nastupa ishemije (66, 80 – 82, 86, 89, 91, 94, 96, 98, 100) ili tijekom cijele operacije (57, 68, 70, 79, 80, 83, 92, 93, 97, 99). U našem istraživanju uspoređivana je primjena sevoflurana prije i poslije nastupa ishemije. U istraživanju De Herta S.G. i sur. međusobno su uspoređivana različita vremena primjene sevoflurana (80). Uspoređivana je primjena prije ishemije, poslije ishemije te kontinuirana primjena sevoflurana. U skupini koja je dobivala sevofluran kontinuirano, nađen je značajno manji porast troponina I u odnosu na kontrolnu skupinu koja je dobivala propofol, dok u skupinama koje su dobivale sevofluran prije i poslije ishemije, nije nađena razlika prema propofolskoj skupini (80). Bein B. i sur. uspoređivali su kontinuiranu i intermitentnu primjenu sevoflurana prije ishemije i našli bolji kardioprotektivni učinak kod intermitentne primjene sevoflurana (81).

U studijama su također korištene i različite doze inhalacijskih anestetika. Tako su korištene doze sevoflurana bile 0,5 – 2,5 MAC, izoflurana 1 – 2,5 MAC, a desflurana 0,5 – 2,5 MAC. U studiji Wanga J. i sur. istraživao se protektivni učinak sevoflurana na funkciju miokarda u bolesnika predviđenih za OPCAB operaciju aortokoronarnoga premoštavanja i uloga moždanog natriuretskog peptida (BNP). Analiziran je utjecaj različitih koncentracija sevoflurana (0,75 MAC; 1 MAC i 1,5 MAC) pri čemu se utvrdilo da 1 MAC sevoflurana značajno snižava poslijeoperacijsku koncentraciju cTnI ($p < 001$). Koncentracija 0,75 MAC-a nije imala značajnijeg učinka na funkciju miokarda, a koncentracija 1,5 MAC-a nije dovela do bitno većeg snižavanja koncentracije cTnI u poslijeoperacijskom razdoblju. Nije bilo značajnije razlike u koncentraciji BNP-a među grupama ispitanika te su autori zaključili da samo koncentracija sevoflurana od 1 i 1,5 MAC-a pokazuje značajniji kardioprotektivni učinak (90). U našem istraživanju korištena doza sevoflurana bila je 1 MAC.

S obzirom na veliku heterogenost u dizajnu samih istraživanja ne iznenađuju i kontradiktorni rezultati. Tako je u nekim istraživanjima dokazan bolji kardioprotektivni učinak inhalacijskih anestetika u odnosu na propofol (60, 68, 80 – 87) i u odnosu na midazolam (89, 90). U drugim istraživanjima nije bilo značajne razlike između inhalacijskih anestetika u odnosu na propofol (57, 66, 70, 79, 91, 92, 94 – 99), a u studiji Xia Z. i sur. je propofol imao bolji kardioprotektivni učinak u odnosu na izofluran (93). U istraživanju Huang Z. i sur. kombinirana primjena izoflurana i propofola pokazala je bolji kardioprotektivni učinak u odnosu na sam izofluran (88). U našem istraživanju u većini kardioselektivnih biljega nije bilo značajne razlike među ispitivanim skupinama (sevofluran prije i poslije ishemije te TIVA), iako je postojao trend manjeg broja bolesnika s vršnom vrijednosti troponina I u skupini u kojoj je sevofluran primjenjivan prije nastupa ishemije. Rezultati su bili podjednaki, kako analizom unutar skupine svih bolesnika ukupno, neovisno o metodi operacije (CABG ili OPCAB), tako i analizom zasebno unutar skupine bolesnika operiranih CABG metodom i unutar skupine bolesnika operiranih OPCAB metodom. Unutar svake od ovih skupina bolesnika nije bilo značajne razlike među ispitivanim načinima anestezije u procjeni oštećenja miokarda, bilo kvantitativno bilo kategorijski. Također, u univarijatnoj analizi svih bolesnika za ciljni ishod oštećenje miokarda ($cTnI\text{-Max} > 2\mu\text{g/l}$), uporaba CPB-a (dakle vrsta operacije CABG, odnosno OPCAB) nije bila značajan prognostički čimbenik.

Osnovni razlog za suprotne rezultate u randomiziranim usporednim istraživanjima jest razlika u načinima i dozama primjene, različitim vrstama operacijskog zahvata, komorbiditetima bolesnika i perioperacijskoj primjeni drugih lijekova, koji mogu interferirati s kardioprotektivnim učinkom inhalacijskih anestetika, kao što su beta-blokatori ili sulfonil-ureje. Jednoznačnije definirani praćeni ishodi, prvenstveno korišteni kardioselektivni biljezi, povećali bi usporedivost istraživanja. Također je upitno da li porast troponina I uistinu znači i ireverzibilno oštećenje miokarda. U tom slučaju bili bi bolji tzv. tvrdi ishodi kao što su mortalitet, dužina hospitalizacije i sl.

S obzirom na manji broj bolesnika u randomiziranim istraživanjima, u boljem predviđanju potencijalnog kardioprotektivnog učinka, mogu nam pomoći rezultati većih retrospektivnih istraživanja i metaanaliza. Tako je u velikim retrospektivnim istraživanjima bolesnika s CABG kardiokirurškim zahvatima Bignami E. i sur. u Italiji te Jakobsen C.J. i sur. u Danskoj na skoro 35 000 bolesnika pokazano da je uporaba inhalacijskih anestetika bila povezana sa smanjenjem 30-dnevnog mortaliteta (55, 101). Metaanaliza Symons J.A. i sur. u koju je bilo

uključeno 2 979 bolesnika iz 27 istraživanja pokazala je kardioprotektivne učinke inhalacijskih anestetika u bolesnika s CABG zahvatom u smislu smanjenja troponina I, viših srčanih indeksa i smanjenom potrebom za inotropnom potporom (49). U toj metaanalizi nije nađen značajan učinak na infarkt miokarda, odnosno mortalitet. U metaanalizi Yu C.H. i sur. također nije bilo povoljnog učinka inhalacijskog anestetika na postoperativnu pojavu infarkta miokarda ili mortalitet (51). Suprotno, metaanaliza Landoni G. i sur., koja je uključivala 1 922 bolesnika iz 22 studije, pokazala je smanjenje ova dva tzv. tvrda ciljna ishoda u skupini inhalacijskih anestetika (50). Zadnja metaanaliza Li F. i sur., koja je uključivala 1646 bolesnika iz 15 studija, pokazala je bolje srčane indekse, niže razine troponina I, manju potrebu za inotropnom potporom u bolesnika koji su dobivali sevofluran u usporedbi s propofolom (52).

Sumarno može se reći da postoje potencijalno kardioprotektivni učinci inhalacijskih anestetika u odnosu na ostale, kao i potencijalno povoljni načini primjene, ali još uvijek nema dovoljno nedvojbenih dokaza da je pojedini način primjene bolji u odnosu na drugi. Potrebna su veća, multicentrična randomizirana istraživanja s većim brojem bolesnika te korištenjem tvrdih ciljnih ishoda, kako bi se povećala snaga dokaza.

Naše istraživanje ima nekoliko nedostataka. S obzirom na broj ispitanika u ovom istraživanju, jasno je da ono nema dovoljnu snagu donošenja zaključaka koji bi potvrdili kardioprotektivni učinak sevoflurana pri operacijama aortokoronarnoga premoštavanja. Manja snaga dokaza posebice se odnosi na manji broj bolesnika u dodatnoj analizi ishoda prema vrsti operacije, CABG odnosno OPCAB. Također, daljnji nedostatak jest da nisu korišteni tvrdi ciljni ishodi, kao što je mortalitet. Prednosti ovog istraživanja su randomiziranost, prospektivnost te uporaba multivarijatne analize.

7. ZAKLJUČCI

- Kvantitativno procijenjena razina perioperacijskoga oštećenja miokarda, na temelju sumarnih vrijednosti praćenih kardioselektivnih biljega, nije se značajno razlikovala među ispitivanim skupinama niti za jednu sumarnu vrijednost, osim što je u skupini ispitanika SEVO pre bila značajno manja vrijednost CK-MB – razlika između vršne i prve izmjerene vrijednosti u odnosu na skupinu SEVO post ($p = 0,010$), što može govoriti u prilog manjeg periproceduralnog oštećenja miokarda u skupini SEVO pre.
- Unutar skupine bolesnika operiranih metodom CABG, kao i unutar skupine bolesnika operiranih metodom OPCAB, kvantitativno procijenjena razina perioperacijskoga oštećenja miokarda, na temelju sumarnih vrijednosti praćenih kardioselektivnih biljega, nije se značajno razlikovala među ispitivanim skupinama niti za jednu sumarnu vrijednost.
- Broj bolesnika u kojih je na temelju vršnih vrijednosti koncentracija troponina I procijenjeno nastalo periproceduralno oštećenje miokarda, nije se značajno razlikovao među ispitivanim skupinama, iako je postojao trend najmanjeg broja takvih bolesnika u skupini SEVO pre za sve praćene vršne koncentracije troponina I ($> 2 \mu\text{g/l}$, $> 4 \mu\text{g/l}$, $> 8 \mu\text{g/l}$ i $> 12 \mu\text{g/l}$).
- Unutar skupine bolesnika operiranih metodom CABG, kao i unutar skupine bolesnika operiranih metodom OPCAB, broj se bolesnika, u kojih je na temelju vršnih vrijednosti koncentracija troponina I procijenjeno nastalo periproceduralno oštećenje miokarda, nije značajno razlikovao među ispitivanim skupinama.
- U univarijatnoj analizi ispitivanja prediktorskih varijabli za nastanak periproceduralnog oštećenja miokarda (vršni troponin I $> 2 \mu\text{g/l}$) u svih bolesnika skupno, kao jedina značajna varijabla nađena je niža tjelesna površina ($p = 0,010$).
- U modelu multivarijatne analize za isti ishod, u koji su uključeni tjelesna površina te način primjene anestezika (osnovna ispitivana skupina), nađeno je da je značajan povoljni prediktor niža tjelesna površina (OR = 0,020, 95% CI = 0,001 – 0,401, $p = 0,011$) i SEVO pre skupina u odnosu na SEVO post skupinu (OR = 0,277, 95% CI = 0,078 – 0,977, $p = 0,046$).

- U ovom istraživanju nije nedvojbeno utvrđen kardioprotektivni učinak sevoflurana primijenjenog prije nastupa ishemije u odnosu na anesteziju midazolamom i fentanilom, kao niti u odnosu na anesteziju sevofluranom primijenjenim nakon nastupa ishemije.
- Neki od dobivenih rezultata ipak upućuju na mogući kardioprotektivni učinak sevoflurana koji je primijenjen prije ishemije u odnosu na sevofluran koji je primijenjen poslije ishemije, u smislu manjeg periproceduralnog oštećenja miokarda.

8. SAŽETAK

Pozadina: Sevofluran je inhalacijski anestetik iz skupine općih anestetika. U eksperimentalnim i kliničkim studijama dokazan je njegov kardioprotektivni učinak, ali do sada nije jasno dokazano je li taj učinak na miokard izraženiji ako se primijeni prije pojave ishemije (prekondicioniranje) ili nakon pojave ishemije (postkondicioniranje). U ovom radu istraživan je mogući kardioprotektivni učinak sevoflurana kod prekondicioniranja u odnosu na postkondicioniranje.

Ispitanici i metode: U randomiziranu i kontroliranu studiju uključeno je 72 bolesnika predviđena za operaciju aortokoronarnoga premoštavanja i slučajnim odabirom raspoređeno u jednu od tri jednako velike ispitivane skupine: skupina anestetizirana sa sevofluranom prije pojave ishemije (SEVO pre; n = 24), skupina anestetizirana sa sevofluranom poslije pojave ishemije (SEVO post; n = 24) i skupina anestetizirana samo s midazolamom i fentanilom (Kontrola; n = 24). Učinak na miokard praćen je sukcesivnim određivanjem kardioselektivnih biljega u perioperacijskom razdoblju: troponina I, CK i MB-CK te LD. Stupanj oštećenja miokarda procijenjen je kvantitativno na temelju sumarnih vrijednosti navedenih kardioselektivnih biljega iz svih izmjerenih koncentracija te kategorijski na temelju raspodjele vršnih koncentracija troponina I u perioperacijskom razdoblju. Praćene sumarne varijable bile su: vršna vrijednost, vrijeme potrebno do postizanja vršne vrijednosti, razlika između vršne i prve izmjerene vrijednosti, postotna razlika između vršne i prve izmjerene vrijednosti, razlika između zadnje i prve izmjerene vrijednosti, postotna razlika između zadnje i prve izmjerene vrijednosti, površina ispod krivulje izmjerenih vrijednosti kroz promatrano razdoblje. Kategorijska procjena nastanka periproceduralnog oštećenja miokarda obavljena je na temelju vršnih koncentracija troponina I od 2, 4, 8 i 12 µg/l.

Rezultati: Kvantitativno procijenjena razina perioperacijskoga oštećenja miokarda, na temelju sumarnih vrijednosti praćenih kardioselektivnih biljega nije se značajno razlikovala među ispitivanim skupinama niti za jedan od praćenih parametara, osim što je u skupini ispitanika SEVO pre bila značajno manja vrijednost CK-MB – razlika između vršne i prve izmjerene vrijednosti u odnosu na skupinu SEVO post ($p = 0,010$), što može govoriti u prilog

manjeg periproceduralnog oštećenja miokarda u skupini SEVO pre. Broj bolesnika u kojih je na temelju vršnih vrijednosti koncentracija troponina I procijenjeno nastalo periproceduralno oštećenje miokarda, nije se značajno razlikovao među ispitivanim skupinama, iako je postojao trend najmanjeg broja takvih bolesnika u skupini SEVO pre za sve praćene vršne koncentracije troponina I. U univarijantnoj analizi ispitivanja prediktorskih varijabli za nastanak periproceduralnog oštećenja miokarda (vršni troponin I > 2 µg/l), kao jedina značajna varijabla nađena je niža tjelesna površina (p = 0,010). U modelu multivarijantne analize za isti ishod, u koji su uključeni tjelesna površina te način primjene anestetika (osnovna ispitivana skupina), nađeno je da niža tjelesna površina (OR = 0,020, 95% CI = 0,001– 0,401, p = 0,011) i SEVO pre skupina u odnosu na SEVO post skupinu (OR = 0,277, 95% CI = 0,078 – 0,977, p = 0,046) su značajni povoljni prediktori. Zasebnom analizom unutar skupine bolesnika operiranih metodom CABG i OPCAB također se kvantitativno i kategorijski procijenjena razina perioperacijskoga oštećenja miokarda nije značajno razlikovala među ispitivanim skupinama.

Zaključak: U ovom istraživanju nije nedvojbeno utvrđen kardioprotektivni učinak sevoflurana primijenjenog prije nastupa ishemije u odnosu na anesteziju midazolamom i fentanilom, kao niti u odnosu na anesteziju sevofluranom primijenjenim nakon nastupa ishemije. Neki od dobivenih rezultata ipak upućuju na mogući kardioprotektivni učinak sevoflurana koji je primijenjen prije ishemije u odnosu na sevofluran koji je primijenjen poslije ishemije, u smislu manjeg periproceduralnog oštećenja miokarda. S obzirom na to potrebna su dodatna randomizirana kontrolirana istraživanja u ovom području.

Ključne riječi: kardioprotektivni učinak, sevofluran, inhalacijski anestetici, ishemija miokarda, prekondicioniranje, postkondicioniranje, aortokoronarno premoštavanje.

9. SAŽETAK NA ENGLISKOM JEZIKU (SUMMARY)

CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF SEVOFLURANE WITH REGARD TO TIME OF APPLICATION IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

DARKO KRISTOVIĆ, MD

The year of PhD thesis defense: 2017

Background: Sevoflurane is a volatile anaesthetic which belongs to the group of general anaesthetics. Its cardioprotective effect has been proved in experimental and clinical studies. However, it still hasn't been studied whether this effect on the myocardium differs depending on the time of the administration. The aim of this study was to determine whether the cardioprotective effect of sevoflurane was more expressed when administered before the onset of myocardial ischaemia (during preconditioning phase of coronary bypass grafting operations) compared to its administration after the period of ischaemia (during postconditioning).

Methods: Seventy-two patients scheduled for elective coronary artery bypass graft surgery were randomly assigned to one of three groups: a group of patients who were anaesthetised by sevoflurane administered before the onset of ischaemia (SEVO pre; n=24), a group of patients who were anaesthetised by sevoflurane administered after the ischaemic period (SEVO post; n=24) and a control group who were anaesthetised only by midazolam and fentanyl (Control; n=24). The effect on myocardium was assessed by successive measurements of cardiac biomarkers in the perioperative period: troponin I (cTnI), creatine kinase (CK), CK-MB isoenzyme and lactate dehydrogenase (LD). The degree of myocardial injury was estimated quantitatively on the basis of the summary values of the cardiac biomarkers and categorically on the basis of the distribution of peak troponin I concentrations in the perioperative period. The following summary variables were: peak value, time to reach the peak value, difference between the peak and the first measured value, percent difference between the peak and the first measured value, difference between the last and the first measured values, percent difference between the last and the first measured values, the area under the curve of the measured values through the period. The categorical assessment of periprocedural myocardial injury was done on the basis of peak troponin I at 2, 4, 8 and 12 µg/L.

Results: Quantitatively the estimated degree of perioperative myocardial injury did not differ significantly between the groups for any of the monitored parameters. The only difference found was a significantly lower value of *CK-MB difference between the peak and the first measured value* in the group SEVO pre in comparison to the SEVO post group ($p = 0.010$). This may speak in favour of smaller periprocedural myocardial injury in the SEVO pre group. Based on peak troponin I concentrations, the number of patients who had perioperative myocardial injury did not differ significantly between the groups, although there was a trend of the smallest number of such patients in the SEVO pre group for all monitored peak concentrations of troponin I. In a univariate analysis of predictor variables for the development of periprocedural myocardial injury (peak troponin I $> 2 \mu\text{g/L}$), lower body surface area ($p = 0.010$) was found the only significant variable. In a multivariate analysis model for the same outcome, in which the body surface area and administration mode of anaesthetic were included, the body surface area (OR = 0.020; 95% CI = 0.001 – 0.401, $p = 0.011$), and SEVO pre group compared to SEVO post group (OR = 0.277; 95% CI = 0.078 – 0.977, $p = 0.046$) were found as significant favourable predictors. Within patients that were operated in CABG method and also within those operated in OPCAB method, the quantitatively and categorically estimated degree of perioperative myocardial injury, did not differ significantly between the groups for any of the monitored parameters.

Conclusion: This research did not unequivocally establish the cardioprotective effect of sevoflurane when administered before the onset of ischaemia compared to midazolam and fentanyl, nor did it establish the cardioprotective effect when compared to sevoflurane administered after the ischaemic period. Some of our results may suggest possible cardioprotective effect of sevoflurane when administered before ischaemia compared to sevoflurane administered after ischaemia in terms of a minor periprocedural myocardial injury. However, further randomized controlled trials are necessary to confirm this result.

Key words: cardioprotective effect, sevoflurane, inhalational anaesthetics, myocardial ischaemia, preconditioning, postconditioning, coronary artery bypass grafting.

10. LITERATURA

1. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. ABC of heart failure. History and epidemiology. *BMJ* 2000; 320: 39-42.
2. Cauty JM, Ducker DJ. Coronary blood flow and myocardial ischaemia. U: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, ur. *Braunwald's heart disease*. Philadelphia: Elsevier saunders; 2015, 10291056.
3. Morrow DA, Boden WE. Stable ischaemic heart disease. U: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, ur. *Braunwald's heart disease*. Philadelphia: Elsevier saunders; 2015, 1182-1244.
4. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S i sur. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
5. Bojar RM. Synopsis of adult cardiac surgical disease. U: Bojar RM, ur. *Manual of perioperative care in adult cardiac surgery*. Malden: Blackwell Publishing; 2005, 3-10.
6. Čustović F, Čikeš I. Angina pectoris. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, 589-596.
7. Mihatov Š. Akutni koronarni sindrom. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, 596-602.
8. Mihatov Š. Infarkt miokarda. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, 602-612.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551-2567.
10. The European health report 2012: charting the way to well-being. Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2012.
11. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012; 380: 2095-2128.

12. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014; 383: 999-1008.
13. Bikdeli B, Ranasinghe I, Chen R i sur. Most important outcomes research papers on treatment of stable coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: e17-e25.
14. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-225.
15. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, i sur. SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 961-972.
16. Martuscelli E, Clementi F, Gallagher MM, i sur. Revascularization strategy in patients with multivessel disease and a major vessel chronically occluded; data from the CABRI trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 4-8.
17. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, i sur. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 476-490.
18. Sepehripour AH, Chaudhry UA, Harling L, Athanasiou T. Off-pump or on-pump beating heart: which technique offers better outcomes following coronary revascularization? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 20: 546-549.
19. Vasques F, Rainio A, Heikkinen J, i sur. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery in patients aged 80 years and older: institutional results and meta-analysis. *Heart Vessels* 2013; 28: 46-56.
20. Moscarelli M, Harling L, Ashrafian H, Athanasiou T. Should we consider off-pump coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013; 16: 350-355.
21. Al Jaaly E, Chaudhry UA, Harling L, Athanasiou T. Should we consider beating-heart on-pump coronary artery bypass grafting over conventional cardioplegic arrest to improve postoperative outcomes in selected patients? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 20: 538-545.
22. Polomsky M, Puskas JD. Off-pump coronary artery bypass grafting--the current state. *Circ J* 2012; 76: 784-790.

23. Kübler W, Haass M. Cardioprotection: definition, classification, and fundamental principles. *Heart* 1996; 75: 330-333.
24. Kersten JR, Schmeling TJ, Hettrick DA, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Mechanism of myocardial protection by isoflurane: Role of adenosine triphosphate regulated-potassium (KATP) channels. *Anesthesiology* 1996; 85:794-807.
25. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of KATP channels: Reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology* 1997; 87: 361-370.
26. Cope DK, Impastato WK, Cohen MV, Downey JM. Volatile anesthetics protect the ischemic rabbit myocardium from infarction. *Anesthesiology* 1997; 86: 699-709.
27. Toller WG, Kersten JR, Pagel PS, Hettrick DA, Warltier DC. Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology* 1999; 91:1437-1446.
28. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Schaub MC. Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial KATP channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 2002; 97:4-14.
29. Hanouz JL, Yvon A, Massetti M, et al. Mechanisms of desflurane-induced preconditioning in isolated human right atria in vivo. *Anesthesiology* 2002; 97: 33-41.
30. Stadnicka A1, Marinovic J, Ljubkovic M, Bienengraeber MW, Bosnjak ZJ. Volatile anesthetic-induced cardiac preconditioning. *J Anesth* 2007; 21: 212-219.
31. Riess ML, Stowe DF, Warltier DC. Cardiac pharmacological preconditioning with volatile anesthetics: from bench to bedside? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1603-H1607.
32. Bolli R. The late phase of preconditioning. *Circ Res* 2000; 87: 972-983.
33. Kunst G, Klein AA. Peri-operative anaesthetic myocardial preconditioning and protection - cellular mechanisms and clinical relevance in cardiac anaesthesia. *Anaesthesia* 2015; 70: 467-482
34. Han J, Kim E, Ho WK, Earm YE. Effects of volatile anesthetic isoflurane on ATP-sensitive K⁺ channels in rabbit ventricular myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 229: 852-856.
35. Fujimoto K, Bosnjak ZJ, Kwok WM. Isoflurane-induced facilitation of the cardiac sarcolemmal KATP channel. *Anesthesiology* 2002; 97: 57-65.

36. Crystal GJ, Gurevicius J, Salem MR, Zhou X. Role of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in coronary vasodilation by halothane, isoflurane, and enflurane. *Anesthesiology* 1997; 86: 448-458.
37. Carrasco AJ, Dzeja PP, Alekseev AE, i sur. Adenylate kinase phosphotransfer communicates cellular energetic signals to ATP-sensitive potassium channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 7623-7628.
38. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1-11.
39. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335-2362.
40. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med* 2010; 8: 34.
41. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, i sur. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-1349.
42. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 691-699.
43. Newby LK, Storrow AB, Gibler B, i sur. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units. The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001; 103: 1832-1837.
44. Yee KC, Mukherjee D, Smith DE, i sur. Prognostic significance of an elevated creatine kinase in the absence of an elevated troponin I during an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1442-1444.
45. Ravkilde J, Nissen H, Harder M, i sur. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction. Analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 574-581.
46. Yee KC, Mukherjee D, Smith DE, i sur. Prognostic significance of an elevated creatine kinase in the absence of elevated troponin I during an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1442-1444.
47. Stavljenić Rukavina A, Plavšić F. Biokemijska i toksikološka kemija. U: Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, 183-192.

48. Muthu V, Kozman H, Liu K, Smulyan H, Villarreal D. Cardiac troponins: bench to bedside interpretation in cardiac disease. *Am J Med Sci* 2014; 347: 331-337.
49. Symons J, Myles P. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006; 97: 127-136.
50. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, i sur. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 502-511.
51. Yu CH, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2006; 53: 906-918.
52. Li F, Yuan Y. Meta-analysis of the cardioprotective effect of sevoflurane versus propofol during cardiac surgery. *BMC Anesthesiol* 2015; 15:128.
53. Stadnicka A, Marinovic J, Ljubkovic M, Bienengraeber MW, Bosnjak ZJ. Volatile anesthetic-induced cardiac preconditioning. *J Anesth* 2007; 21: 212-219.
54. Joo HS, Perks WJ. Sevoflurane versus propofol for anesthetic induction: a meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia* 2000; 91: 213-219.
55. Jakobsen C-J, Berg H, Hindsholm KB, Faddy N, Sloth E. The influence of propofol versus sevoflurane anesthesia on outcome in 10,535 cardiac surgical procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 664-671.
56. Yao Y-T, Li L-H. Sevoflurane Versus Propofol for Myocardial Protection in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: a Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *Chin Med Sci J* 2009; 24: 133-141.
57. Suryaprakash S, Chakravarthy M, Muniraju G, i sur. Myocardial protection during off pump coronary artery bypass surgery: a comparison of inhalational anesthesia with sevoflurane or desflurane and total intravenous anesthesia. *Ann Card Anaesth* 2013; 16: 4-8.
58. Yildirim V, Doganci S, Aydin A, Bolcal C, Demirkilic U, Cosar A. Cardioprotective effects of sevoflurane, isoflurane, and propofol in coronary surgery patients: a randomized controlled study. *Heart Surg Forum* 2009; 12: E1-9.
59. Lorsomradee S, Cromheecke S, De Hert SG. Effects of sevoflurane on biomechanical markers of hepatic and renal dysfunction after coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 684-690.

60. Cromheecke S, Pepermans V, Hendrickx E, i sur. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2006; 103: 289-296.
61. Parker FC, Story DA, Poustie S, Liu G, McNicol L. Time to tracheal extubation after coronary artery surgery with isoflurane, sevoflurane, or targetcontrolled propofol anesthesia: a prospective, randomized, controlled trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 613-619.
62. Anselmi A, Abbate A, Girola F, i sur. Myocardial ischemia, stunning, inflammation, and apoptosis during cardiac surgery: a review of evidence. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 304-311.
63. Weiner M, Reich D, Lin H, Krol M, Fischer G. Influence of increased left ventricular myocardial mass on early and late mortality after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2013; 110: 41-46.
64. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Schaub MC. Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K (ATP) channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 2002; 97: 4-14.
65. Novalija E, Kevin LG, Camara A, Bosnjak ZJ, Kampine JP, Stowe DF. Reactive oxygen species precede the epsilon isoform of protein kinase C in the anesthetic preconditioning signaling cascade. *Anesthesiology* 2003; 99: 421-428.
66. Landoni G, Greco T, Biondi-Zoccai G, i sur. Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2013; 111: 886-896.
67. Sirvinskas E, Kinderyte A, Trumbeckaite S, i sur. Effects of sevoflurane vs. propofol on mitochondrial functional activity after ischemia-reperfusion injury and the influence on clinical parameters in patients undergoing CABG surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2015; 0267659115571174.
68. Kawamura T, Kadosaki M, Nara N, i sur. Effects of sevoflurane on cytokine balance in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 503-508.
69. Jovic M, Stancic A, Nenadic D, i sur. Mitochondrial molecular basis of sevoflurane and propofol cardioprotection in patients undergoing aortic valve replacement with cardiopulmonary bypass. *Cell Physiol Biochem* 2012; 29: 131-142.

70. Lucchinetti E, Hofer C, Bestmann L, i sur. Gene regulatory control of myocardial energy metabolism predicts postoperative cardiac function in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery: inhalational versus intravenous anesthetics. *Anesthesiology* 2007; 106: 444-457.
71. Ballester M, Llorens J, Garcia-de-la-Asuncion J, i sur. Myocardial oxidative stress protection by sevoflurane vs. propofol: a randomised controlled study in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 874-881.
72. Garcia C, Julier K, Bestmann L, i sur. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 159-165.
73. Dai A-l, Fan L-h, Zhang F-j, i sur. Effects of sevoflurane preconditioning and postconditioning on rat myocardial stunning in ischemic reperfusion injury. *J Zhejiang Univ Sci B* 2010; 11: 267-274.
74. Gravel NR, Searle NR, Taillefer J, Carrier M, Roy M, Gagnon L. Comparison of the hemodynamic effects of sevoflurane anesthesia induction and maintenance vs TIVA in CABG surgery. *Can J Anaesth* 1999; 46: 240-246.
75. De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, i sur. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002; 97: 42-49.
76. Conzen PF, Fischer S, Detter C, Peter K. Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2003; 99: 826-833.
77. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, i sur. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003; 99: 314-323.
78. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, i sur. Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2004; 101: 9-20.
79. Law-Koune JD, Raynaud C, Liu N, Dubois C, Romano M, Fischler M. Sevoflurane-remifentanil versus propofol-remifentanil anesthesia at a similar bispectral level for off-pump coronary artery surgery: no evidence of reduced myocardial ischemia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 484-492.

80. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, i sur. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology-Philadelphia Then Hagerstown* 2004; 101: 299-310.
81. Bein B, Renner J, Caliebe D, i sur. The effects of interrupted or continuous administration of sevoflurane on preconditioning before cardio-pulmonary bypass in coronary artery surgery: comparison with continuous propofol. *Anaesthesia* 2008; 63: 1046-1055.
82. Lee MC, Chen CH, Kuo MC, Kang PL, Lo A, Liu K. Isoflurane preconditioning-induced cardio-protection in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *European Journal of Anaesthesiology* 2006; 23: 841-847.
83. Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, i sur. Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2006; 20: 477-483.
84. Meco M, Cirri S, Gallazzi C, Magnani G, Cosseta D. Desflurane preconditioning in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, randomised and placebo-controlled study. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2007; 32: 319-325.
85. Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, i sur. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *European Journal of Anaesthesiology* 2007; 24: 323-331.
86. Frassdorf J, Borowski A, Ebel D, i sur. Impact of preconditioning protocol on anesthetic-induced cardioprotection in patients having coronary artery bypass surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009; 137: 1436-1442.
87. Huang Z, Zhong X, Irwin MG, i sur. Synergy of isoflurane preconditioning and propofol postconditioning reduces myocardial reperfusion injury in patients. *Clinical Science* 2011; 121: 57-69.
88. Tempe DK, Dutta D, Garg M, Minhas H, Tomar A, Virmani S. Myocardial protection with isoflurane during off-pump coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2011; 25: 59-65.
89. Amr YM, Yassin IM. Cardiac protection during on-pump coronary artery bypass grafting: ischemic versus isoflurane preconditioning. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2010; 14: 205-211.

90. Wang J, Zheng H, Chen CL, Lu W, Zhang YQ. Sevoflurane at 1 MAC provides optimal myocardial protection during off-pump CABG. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2013; 47: 175-184.
91. Wang X, Jarvinen O, Kuukasjarvi P, i sur. Isoflurane produces only minor preconditioning in coronary artery bypass grafting. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2004; 38: 287-292.
92. Bein B, Renner J, Caliebe D, i sur. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesthesia and Analgesia* 2005; 100: 610-616.
93. Xia Z, Huang Z, Ansley DM. Large-dose propofol during cardiopulmonary bypass decreases biochemical markers of myocardial injury in coronary surgery patients: a comparison with isoflurane. *Anesthesia and Analgesia* 2006; 103: 527-532.
94. Piriou V, Mantz J, Goldfarb G, i sur. Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized bi-centre trial. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 99: 624-631.
95. De Hert S, Vlasselaers D, Barbe R, i sur. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia* 2009; 64: 953-960.
96. Flier S, Post J, Concepcion AN, Kappen TH, Kalkman CJ, Buhre WF. Influence of propofol-opioid vs isoflurane-opioid anaesthesia on postoperative troponin release in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *British Journal of Anaesthesia* 2010; 105: 122-130.
97. Kim TY, Kim DK, Yoon TG, i sur. Myocardial injury in remifentanyl-based anaesthesia for off-pump coronary artery bypass surgery: an equipotent dose of sevoflurane versus propofol. *Anaesthesia and Intensive Care* 2011; 39: 418-425.
98. Bignami E, Landoni G, Gerli C, i sur. Sevoflurane vs. propofol in patients with coronary disease undergoing mitral surgery: a randomised study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2012; 56: 482-490.
99. Soro M, Gallego L, Silva V, i sur. Cardioprotective effect of sevoflurane and propofol during anaesthesia and the postoperative period in coronary bypass graft surgery: a double-blind randomised study. *European Journal of Anaesthesiology* 2012; 29: 561-569.
100. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863-871.

101. Bignami E, Biondi-Zoccai G, Landoni G, i sur. Volatile anesthetics reduce mortality in cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2009; 23: 594-599.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime:	DARKO KRISTOVIĆ
Datum i mjesto rođenja:	11. prosinca 1967., Dubrovnik
Prebivalište i adresa stanovanja:	Zagreb, Ulica grada Chicaga 18
Telefon/mobitel:	01/ 61 31 493, 098/ 176 9605
Elektronička adresa:	dkanezg@gmail.com / dkristov@kdb.hr

OBRAZOVANJE

- 2009. položio ispit iz uže specijalnosti Intenzivne medicine
- 2004. – 2005. doktorski studij – Biomedicina i zdravstvo
- 2003. položio specijalistički ispit iz Anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja
- 2002. – 2003. poslijediplomski studij – Medicinske znanosti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- 1997. – 1998. poslijediplomski stručni studij – Hitna i intenzivna medicina, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- 1998. diplomirao orgulje i crkvenu glazbu na Institutu za crkvenu glazbu Albe Vidaković Sveučilišta u Zagrebu i stekao zvanje diplomiranog crkvenog glazbenika
- 1987. – 1995. studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

STRUČNO USAVRŠAVANJE

- listopad 2006. Training course on Thoratec IVAD/PVAD Surgical training (Rouen, Francuska)
- travanj 2007. 3rd Basic Course of Clinical Nutrition – ACCN (Beograd, Srbija)
- svibanj 2007. European-American Anesthesia Conference (Dubrovnik)
- svibanj 2008. 25th Postgraduate Seminar on Respiratory Therapy (Ljubljana, Slovenija)
- 26. travnja – 2. svibnja 2009. Salzburg Weill Cornell Seminar in Anesthesiology (Salzburg, Austrija)
- listopad/studeni 2011. International Fellowship in Respiratory Care (Cleveland, Baltimore i Tampa, SAD)
- 1999. – 2003. specijalizacija iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine, Klinička bolnica Dubrava Zagreb
- 2007. – 2009. supspecijalizacija iz intenzivne medicine, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

RADNO ISKUSTVO

- 2003. – danas specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja na Odjelu kardiovaskularne anestezije s intenzivnom medicinom u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
- 1998. – 1999. liječnik opće medicine na Hitnoj pomoći Doma zdravlja Garešnica, Garešnica
- 1997. liječnik opće medicine u Ustanovi za hitnu medicinsku pomoć Zagreb
- 1996. – 1997. liječnik-pripravnik u Klinici za dječje bolesti Zagreb

DODATNA ZNANJA

Strani jezici: engleski, njemački i talijanski jezik

Informatičko znanje: Microsoft Office i Windows

Solistički orguljski koncerti

POPIS RADOVA

1. Kristovic D, Horvatic I, Husedzinovic I, Sutlic Z, Rudez I, Baric D, Unic D, Blazekovic R, Crnogorac M. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors analysis and comparison of prediction models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 21: 366-73.
2. Horvatic I, Tisljar M, Kacinari P, Matesic I, Bulimbasic S, Galesic Ljubanovic D, Katic T, Kristovic D, Galesic K. Non-diabetic renal disease in Croatian patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104: 443-50.
3. Sutlić Z, Barić D, Šikić J, Kristović D, Rudez I, Unić D, Planinc M, Jonjić D, Mrkonjić R. Oporavak nakon dugotrajne mehaničke cirkulatorne potpore u bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca: Prikaz bolesnika. *Lijec Vjesn* 2012;134: 90-3.
4. Intraoperacijski TEE i anesteziološko liječenje bolesnika s mehaničkom potporom srca – predavanje na simpoziju Kronično zatajenje srca i mehanička potpora srcu i cirkulaciji; Palača HAZU, Zagreb, 26. 3. 2010.
5. Kristović D, Ferenčić Ž, Belicza M: Anatomaska raspodjela bazeocelularnog karcinoma u dva različita perioda (1978/79. i 1988/89.). *Veterinarski arhiv*, vol. 62/1992.
6. Husedžinović I, Tonković D, Kristović D: Analgesia after coronary artery bypass surgery – comparison of continuous sufentanil infusion and bolus doses of morphine. *Neurol Croat* 2000. 49 (Suppl 1).
7. Mrkonjić R, Janičar N, Barić D, Solarić M, Kristović D: Autotransfusion of blood remaining in the extracorporeal circulation system: influence on the clinical events in the

early postoperative period. Šesti kongres Hrvatskog udruženja za ekstrakorporalnu cirkulaciju s međunarodnim sudjelovanjem, Cavtat, 2006. Knjiga sažetaka.

8. Mrkonjić R, Janičar N, Solarić M, Sentić M, Kristović D, Nikić N: Utjecaj različitih doza heparina na krvarenje u ranom poslijeoperacijskom periodu. Sedmi kongres Hrvatskog udruženja za ekstrakorporalnu cirkulaciju s međunarodnim sudjelovanjem, Trogir, 2008. Knjiga sažetaka.

Lektura teksta na hrvatskom jeziku: **Antonija Rakuljić**, profesor hrvatskog jezika i književnosti, lektor – stručni savjetnik, Policijska akademija, Avenija Gojka Šuška 1, Zagreb

Prijevod Sažetka na engleski jezik: **Tatjana Lekić**, profesor engleskog jezika i književnosti, LEGIS d. o. o., Letovanička 38, Zagreb.