



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE MOLEKULSKE MEDICINE

**Kardijalni biomarkeri u predviđanju operativnog rizika
kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom
leve komore**
Doktorska disertacija

Mentori: Prof. dr Karmen Stankov

Kandidat: Jasna Radišić-Bosić

Doc. dr Lazar Velicki

Novi Sad, 2017. godina

**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET**

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., master, dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Jasna Radišić-Bosić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Karmen Stankov Doc. dr Lazar Velicki
Naslov rada: NR	Kardijalni biomarkeri u predviđanju operativnog rizika kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	Srpski/engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2017.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 8 / stranica 145 / slika 2 / tabela 43/grafikona 24 / referenci 194
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Hirurgija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	procena rizika; kardiohirurške procedure; biomarkeri; troponin I; C-reaktivni protein; laktat dehidrogenaza; moždani natriuretski peptid; mortalitet; postoperativne komplikacije; ishod lečenja; disfunkcija leve komore; sistolna srčana insuficijencija
UDK	616.12-089.168-037:577
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu ČU 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	Nema

Izvod: IZ

Kardijalni biomarkeri u predviđanju operativnog rizika kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore

Evaluacija rezultata u kardiohirurgiji podrazumeva praćenje ishoda operativnog lečenja u određenom vremenskom periodu. Najčešće je to interval od 30 dana od datuma intervencije. Najčešći kriterijumi za praćenje su stopa mortaliteta i morbiditeta, dužina boravka u jedinici intenzivnog lečenja, ukupna dužina hospitalizacije i troškovi lečenja.

Stratifikacija rizika podrazumeva da se bolesnici mogu podeliti u grupe u zavisnosti od broja i važnosti preoperativno utvrđenih faktora rizika, odnosno da se pre operacije može predvideti ishod hirurške intervencije kod svakog od njih pojedinačno.

U Evropi je, u periodu između 1995. i 1999. godine, na osnovu multicentrične studije u 8 evropskih zemalja i 128 kardiohirurških centara u kojima je operisano 19.030 odraslih bolesnika, kreiran EvroSKOR - EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) model za stratifikaciju rizika u kardiohirurgiji. Međutim, neminovne promene i napredak u operativnom lečenju doveli su do toga da je neophodno ažurirati postojeći sistem stratifikacije. Tako je 2012. godine u rutinsku upotrebu uveden novi sistem Euroscore II.

Na Klinici za kardiohirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine (IKVBV), EuroSCORE model uveden je u rutinsku upotrebu od početka 2001. godine. Analizom rezultata, posle dvogodišnje primene, pokazalo se da je model bio precizan, odnosno da nije postojala značajna razlika između očekivanog (3,7%) i stvarnog mortaliteta (3,47%).

U poslednjih nekoliko godina, kod bolesnika kojima sledi kardiohirurška intervencija, u smislu razmatranja njihove prediktivne vrednosti, sve više pažnje se poklanja kardijalnim biomarkerima.

Najznačajniji biomarkeri u kardiovaskularnoj medicini su: Troponin, Kreatin kinaza MB izoenzim (CKMB), N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid (NT-proBNP), C-reaktivni protein (CRP), Laktat dehidrogenaza (LDH), Mokraćna kiselina (Acidum uricum).

Ciljevi ovog rada su bili da se kreira model za predviđanje preoperativnog rizika kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore na osnovu preoperativnih vrednosti određenih biomarkera i da se kreira novi model sa kombinacijom prethodnog modela i već postojećeg modela EuroSCORE II.

Ispitana su 704 bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, ejezione frakcije manje ili jednake 50%. Bolesnici su operisani na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, od 20. januara 2014. do 20. aprila 2016. Kod bolesnika su urađene tri vrste operacija: revaskularizacija miokarda-koronarna hirurgija, hirurgija stečenih srčanih mana - valvularna hirurgija i kombinovane operacije. Od biohemijskih analiza, 24 sata pre operacije, urađene su sledeće analize: troponin I, kreatin kinaza, kreatin kinaza MB izoenzim, masena kreatin kinaza, laktat dehidrogenaza, C-reaktivni protein, NT-proBNP i mokraćna kiselina. Praćen je postoperativni mortalitet, postoperativni infarkt miokarda i postoperativni cerebrovaskularni incident i njihova povezanost sa preoperativnim vrednostima nabrojanih biomarkera.

U studiju su bili uključeni svi bolesnici sa stečenim bolestima srca, stariji od 18 godina, kod kojih je ejecciona frakcija leve komore bila manja ili jednaka 50% i kod kojih su izvršene sledeće vrste operacija: revaskularizacija miokarda - koronarna hirurgija, hirurgija stečenih srčanih mana - valvularna hirurgija i kombinovane operacije - koronarna i valvularna hirurgija.

Rezultati su pokazali da je postoperativni mortalitet bio 3,13%, da je postoperativni infarkt miokarda imalo 7,95% a postoperativni cerebrovaskularni incident 9,23% od ukupnog broja ispitanika.

1. Povezanost vrednosti biomarkera sa postoperativnim infarktomiokarda kod bolesnika sa oslabljenom ejeccionom frakcijom leve komore: povišene preoperativne vrednosti troponina I su bile povezane sa postoperativnim infarktomiokarda.

Povezanost preoperativnih vrednosti biomarkera sa postoperativnim cerebrovaskularnim incidentom kod bolesnika sa oslabljenom ejeccionom frakcijom leve komore: povišene preoperativne vrednosti troponina I i CRP-a su bile povezane sa postoperativnim cerebrovaskularnim incidentom.

2. Analiziran je uticaj preoperativnog nivoa svih biomarkera, pojedinačno, na značajne neželjene kardijalne i cerebrovaskularne događaje - *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular*

Events (MACCE) kao ishod posle operacije na srcu, kod bolesnika sa oslabljenom e젝cionom frakcijom leve komore. Dobijeni su sledeći rezultati:
Preoperativna vrednost nivoa troponina I veća od 0,01µg/L i MACCE bili su povezani.
Povećane preoperativne vrednosti nivoa C-reaktivnog proteina (CRP) i postoperativni MACCE bili su povezani.
Povećane preoperativne vrednosti nivoa laktat dehidrogenaze (LDH) i MACCE bili su povezani.
Zaključci ove teze su:

1. Nezavisni prediktor postoperativnog infarkta miokarda i značajnih neželjenih kardijalnih i cerebrovaskularnih događaja, kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, e젝cionom frakcijom manjom ili jednakom 50%, jeste povišena preoperativna vrednost troponina I.
2. Vrednost preoperativnog troponina I je slab marker za predviđanje postoperativnog infarkta miokarda i značajnih neželjenih kardijalnih i cerebrovaskularnih događaja, kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, e젝cionom frakcijom manjom ili jednakom 50%.
3. Na pojavu postoperativnog cerebrovaskularnog incidenta, kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, e젝cionom frakcijom manjom ili jednakom 50%, ne utiče nijedna od ispitivanih varijabli.
4. Nezavisni prediktori postoperativnog mortaliteta kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, e젝cionom frakcijom manjom ili jednakom 50%, na osnovu kojih je moguće kreirati prediktivni Model su godine starosti i povišene preoperativne vrednosti NT-proBNP.
5. Kreirani Model je dobar marker za predikciju ishoda posle operacije na srcu, kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, e젝cionom frakcijom manjom ili jednakom 50%.
6. Povišena preoperativna vrednost NT- proBNP može da bude dobar marker u predikciji smrtnog ishoda posle operacije na srcu kod bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, e젝cionom frakcijom manjom ili jednakom 50%.
7. Model EuroSCORE II se pokazao kao slabiji marker za predikciju ishoda posle operacije na srcu kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, e젝cionom frakcijom manjom ili jednakom 50%.
8. Testiranjem kreiranog modela, podelom na manje rizične i više rizične bolesnike, u odnosu na visinu e젝cione frakcije leve komore, pokazalo se da je model dobar marker za predviđanje smrtnog ishoda posle operacije na srcu, u obe grupe.

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	05.03.2015.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: prof. dr Bogoljub Mihajlović Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu član: prof. dr Momir Mikov, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu član: prof. dr Aleksandar Redžek, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu član: prof. dr Tatjana Simić, Medicinski fakultet Beograd, Univerzitet u Beogradu član: prof. dr Aleksandra Nikolić, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
MEDICAL FACULTY**

KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Doctoral dissertation
Author: AU	Jasna Radišić-Bosić
Mentor: MN	Prof. dr Karmen Stankov Doc. dr Lazar Velicki
Title: TI	Cardiac surgery operative risk assessment in patients with impaired systolic left ventricular function using cardiac biomarkers
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English/Serbian
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2017
Publisher: PU	Author 's reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

Physical description: PD	(number of chapters 8 /pages 145 /pictures 2 /graphs 24 /tables 43 /references 194
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Surgery
Subject, Key words SKW	Risk Assessment; Cardiac Surgical Procedures; Biomarkers; Troponin I; C-Reactive Protein; L-Lactate Dehydrogenase; Natriuretic Peptide, Brain; Mortality; Postoperative Complications; Treatment Outcome; Ventricular Dysfunction, Left; Heart Failure, Systolic
UC	616.12-089.168-037:577
Holding data: HD	Library of the Medical faculty in Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Note: N	None

Abstract:
AB

Cardiac surgery operative risk assessment in patients with impaired systolic left ventricular function using cardiac biomarkers

Evaluation of results in cardiac surgery involves monitoring the outcomes of operative treatment in a given time period. Typically, this interval includes 30 days from the date of operation. The most common criteria used for monitoring are the rate of mortality and morbidity, length of stay in the intensive care unit, the total length of hospitalization and medical costs. Risk stratification means that patients can be divided into groups depending on the number and importance of preoperatively identified risk factors, and that the outcome of surgery for each of the patients can be predicted preoperatively.

In Europe, in the period of 1995-1999 on the basis of a multi-center study in 8 European countries and 128 cardiac centers in which 19,030 adult patients were operated on, EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) model for risk stratification in cardiac surgery was developed.

However, the inevitable changes and progress in the surgical treatment rendered the EuroSCORE model obsolete warranting updated system. It was in 2012 when a new system EuroSCORE II was introduced into practice

At the Clinic for Cardiac Surgery of the Institute of Cardiovascular Diseases, EuroSCORE model was introduced in routine clinical use since the beginning of 2001. By analyzing the results, two years after application, it was shown that the model was accurate, and that there was no significant difference between the expected (3.7%) and the actual mortality (3.47%)

In recent years, in patients who are candidates for cardiac surgery, more attention is paid to cardiac biomarkers in terms of evaluating their predictive power. The most significant biomarkers in cardiovascular medicine are: Troponin, creatine kinase MB isoenzyme (CKMB), N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), C-reactive protein (CRP), Lactate dehydrogenase (LDH), and uric acid (Uric uricum).

The objectives of this study were to create a model to predict preoperative risk for cardiac surgery patients with impaired systolic left ventricular function on the basis of preoperative levels of certain biomarkers and to create a new model with a combination of the previous model and already existing EuroSCORE II model.

	<p>The study included 704 patients with impaired systolic left ventricular function, ejection fraction less than or equal to 50%. All patients underwent cardiac surgery at the Institute of Cardiovascular Diseases, from January 20th 2014 until 20th April 2016. Patients were submitted to three types of operations: revascularization - coronary surgery, surgery of acquired heart defects - valvular surgery and combined operations. Following biochemical analyses were performed 24 hours prior to surgery: troponin I, creatine kinase, creatine kinase MB isoenzyme, mass creatine kinase, lactate dehydrogenase, C-reactive protein, NT-proBNP and uric acid. Postoperative mortality, postoperative onset of myocardial infarction and occurrence of cerebrovascular accident and their correlation with preoperative values of listed biomarkers were registered.</p> <p>The study included all patients with acquired heart disease, older than 18 years, with the left ventricular ejection fraction less than or equal to 50% who were submitted to the following types of operations: revascularization - coronary surgery, surgery of acquired heart diseases - valvular surgery and combined operations - coronary and valvular surgery. The results showed that the postoperative mortality was 3.13%, new onset of postoperative myocardial infarction was detected in 7.95% of the patients and postoperative cerebrovascular accident developed in 9.23% of patients.</p> <p>Correlation of preoperative biomarkers values with postoperative myocardial infarction in patients with impaired left ventricular ejection fraction - elevated preoperative troponin I were associated with postoperative myocardial infarction.</p> <p>Correlation of preoperative biomarkers values with postoperative cerebrovascular incident occurrence in patients with impaired left ventricular ejection fraction - elevated preoperative troponin I and CRP were associated with postoperative cerebrovascular incident.</p> <p>The influence of preoperative levels of all biomarkers, separately, on the rate of significant adverse cardiac and cerebrovascular events - Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE) as the heart surgery outcome, in patients with impaired left ventricular ejection fraction. The following results were obtained: Increased preoperative levels of C-reactive protein (CRP) and postoperative MACCE were related. Increased preoperative levels of lactate dehydrogenase (LDH) and MACCE were related.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

The conclusions of this thesis are:

1. Independent predictor of postoperative myocardial infarction onset and significant adverse cardiac and cerebrovascular events in cardiac surgery patients with impaired systolic left ventricular function (ejection fraction less than or equal to 50%) is elevated preoperative value of troponin I.

2. Preoperative Troponin I value was poor marker for predicting postoperative myocardial infarction and significant adverse cardiac and cerebrovascular events in cardiac surgery patients with impaired systolic left ventricular function (ejection fraction less than or equal to 50%).

3. None of the studied variables showed influence on the postoperative cerebrovascular accident occurrence, in cardiac surgery patients with impaired systolic left ventricular function (ejection fraction less than or equal to 50%).

4. Independent predictors of postoperative mortality in cardiac surgery patients with impaired systolic left ventricular function (ejection fraction less than or equal to 50%), that could be used to create a predictive model are: age and elevated preoperative value of NT-proBNP.

5. Developed model showed satisfactory results for predicting outcome after heart surgery in cardiac surgery patients with impaired systolic left ventricular function (ejection fraction less than or equal to 50%).

6. Elevated preoperative value of NT-proBNP may be a good marker for mortality prediction after the cardiac surgery in patients with impaired systolic left ventricular function (ejection fraction less than or equal to 50%).

7. EuroSCORE II model showed poor performance when predicting outcomes after cardiac surgery in patients with impaired systolic left ventricular function (ejection fraction less than or equal to 50%).

8. Validation of the newly-created model, considering low and medium risk patients, based on the value of left ventricular ejection fraction, showed that the model is a good marker for the mortality prediction in both groups.

Accepted on Scientific Board on: AS	05.03.2015.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>President: Full Professor Bogoljub Mihajlović, MD, PhD, Faculty of Medicine, Novi Sad, University of Novi Sad</p> <p>member: Full Professor Momir Mikov, MD, PhD, Faculty of Medicine, Novi Sad, University of Novi Sad</p> <p>member: Full Professor Aleksandar Redžek, MD, PhD, Faculty of Medicine, Novi Sad, University of Novi Sad</p> <p>member: Full Professor Tatjana Simić, MD, PhD, Faculty of Medicine, Beograd, University of Beograd</p> <p>member: Associate Professor Aleksandra Nikolić, MPharm, PhD, Faculty of Medicine, Novi Sad, University of Novi Sad</p>

Ovaj rad posvećujem svojoj deci, Ivi i Vanji

SADRŽAJ

SADRŽAJ	15
1. UVOD	17
1.1. Evaluacija rezultata u kardiohirurgiji	17
1.2. Stratifikacija rizika	17
1.3. EuroSCORE model za stratifikaciju rizika.....	19
1.4. EuroSCORE II.....	23
1.5. Biomarkeri	27
1.6. Troponin I.....	30
1.7. Kreatin kinaza MB izoenzim (CKMB)	33
1.8. N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid (NT-proBNP)	35
1.9. Moždani natriuretski peptid (BNP)	39
1.10. C-reaktivni protein (CRP)	41
1.11. Laktat dehidrogenaza (LDH).....	44
1.12. Mokraćna kiselina (<i>acidum uricum</i>).....	46
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA	50
2.1. Ciljevi istraživanja	50
2.2. Hipoteze istraživanja.....	50
3. METODE	51
3.1. Uzorak	51
3.2. Kriterijumi za uključivanje u studiju.....	51
3.3. Kriterijumi za neuključivanje u studiju.....	52
3.4. Kriterijumi za isključivanje iz studije	52
3.5. Ehokardiografski pregled	52
3.6. Preoperativna analiza potencijalno relevantnih biomarkera	53

3.7. Operativna tehnika	55
3.8. Prikupljanje podataka.....	56
3.9. Statistička obrada podataka i kreiranje modela.....	56
4. REZULTATI.....	58
4.1. Postoperativni mortalitet	59
4.2. Postoperativni infarkt miokarda.....	60
4.3. Postoperativni cerebrovaskularni incident	61
4.4. Značajni nepovoljni kardijalni i cerebrovaskularni događaji - <i>Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events</i> (MACCE)	61
4.5. Povezanost vrednosti biomarkera sa mortalitetom posle operacije na srcu kod bolesnika sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore	62
4.6. Povezanost vrednosti biomarkera sa postoperativnim infarktom miokarda kod bolesnika sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore	83
4.7. Povezanost preoperativnih vrednosti biomarkera sa postoperativnim cerebrovaskularnim incidentom kod bolesnika sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore	90
4.8. Povezanost preoperativnih vrednosti biomarkera sa postoperativnim značajnim neželjenim kardijalnim i cerebrovaskularnim događajima kod bolesnika sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore	98
5. DISKUSIJA	108
6. ZAKLJUČCI.....	125
7. LITERATURA	126
8. SPISAK SKRAĆENICA	144

1. UVOD

1.1. Evaluacija rezultata u kardiohirurgiji

Evaluacija rezultata u kardiohirurgiji podrazumeva praćenje ishoda operativnog lečenja u određenom vremenskom periodu. Najčešće je to interval od 30 dana od datuma intervencije. Kriterijumi za praćenje su obično stopa mortaliteta i morbiditeta, dužina boravka u jedinici intenzivnog lečenja, ukupna dužina hospitalizacije i troškovi lečenja. Pored navedenog, veoma su značajne analize dugoročnog preživljavanja posle određenih kardiohirurških intervencija, kao i poređenja kvaliteta života pre i posle operacije na srcu. Ipak, primena svih navedenih kriterijuma za evaluaciju rezultata operativnog lečenja nije objektivan pokazatelj uspešnosti rada, ako se ne uzme u obzir kompletno preoperativno stanje bolesnika. Nisu svi kardiohirurški bolesnici jednaki u odnosu na težinu njihove bolesti. Iako je vrsta operacije ista, brojni su faktori koji uslovljavaju različit tok i rezultat hirurškog lečenja svakog bolesnika posebno. Ishod kardiohirurške intervencije zavisi ne samo od preoperativnog stanja bolesnika nego i od faktora koji su u neposrednoj vezi s operacijom (trajanje operacije, nepredviđene komplikacije, iskustvo operatora), kao i od postoperativne nege i lečenja (1).

Jedan od prvih pokušaja da se bolesnici podele u grupe u odnosu na prisustvo nekog faktora rizika, opisan je u radu Kana (*Khan*) i saradnika (2). Njihova studija potvrdila je povišen operativni rizik kod osoba iznad 65 godina starosti. Dali (*Daly*) i saradnici analizirali su uticaj pet faktora rizika i pritom ustanovili da je postoperativni mortalitet srazmerno viši ukoliko ih operisani bolesnik ima više (3). U multicentričnoj studiji autora iz Kanade nagoveštena je mogućnost stvaranja prediktivnog modela u kardiohirurgiji koji bi na osnovu broja i težine rizičnih faktora svakog bolesnika pojedinačno, mogao da predvidi njegov rizik od operacije (4).

1.2. Stratifikacija rizika

Stratifikacija rizika podrazumeva da se bolesnici mogu podeliti u grupe u zavisnosti od broja i važnosti preoperativno utvrđenih faktora rizika, odnosno da se pre operacije može predvideti ishod hirurške intervencije kod svakog od njih pojedinačno. Drugim rečima, stepen težine bolesti nekog bolesnika, odnosno broj i značaj faktora rizika prisutnih kod svakog pacijenta, pružaju mogućnost da se predvidi individualni operativni rizik u odnosu na mortalitet i unapred određen vremenski period nakon operacije (5).

Relevantnim faktorima rizika dodeljuju se unapred izračunati koeficijenti. Ukupan skor (rizik od intervencije) dobija se ili jednostavnim sabiranjem (aditivni modeli) ili izračunavanjem pomoću formula (logistički modeli). Na taj način, utvrđuje se očekivani (predviđeni) mortalitet, odnosno operativni rizik, i upoređuje se sa stvarnim (opserviranim, objektivnim) mortalitetom. Koliko je rad hirurga kvalitetan, može se jednostavno proveriti odnosom između stvarnog mortaliteta i onog koji model predviđa. Rezultati su optimalni ako je odnos (indeks) 1, bolji od očekivanih ukoliko je on manji od 1, a lošiji ako je veći od 1. Najčešće se registruje mortalitet posle 30 dana od datuma intervencije ili bolnički (hospitalni) koji se beleži ili u tom periodu od 30 dana ili kasnije, a podrazumeva istu hospitalizaciju, odnosno neprekidan boravak u bolnici posle operacije (5).

Modeli za predviđanje rezultata operativnog lečenja u kardiohirurgiji razvijeniji su nego u bilo kojoj drugoj grani medicine. Iskustvo usled njihove primene tokom poslednje dve decenije dovelo je do širokog međunarodnog prihvatanja i rutinske upotrebe ovih modela pri evaluaciji ishoda operativnog lečenja. Korist od modela za stratifikaciju rizika u kardiohirurgiji imaju svi koji su uključeni u zdravstveni sistem.

Bolesnik i njegova porodica dobijaju objektivne informacije u vezi s težinom bolesti, odnosno rizikom udruženim s određenom hirurškom intervencijom. Na taj način pruža se mogućnost bolesniku i njegovoj porodici da sagledaju korist i rizik od operacije i da donesu konačnu odluku o njenom prihvatanju ili neprihvatanju. Lekarima je omogućeno da porede svoje rezultate sa rezultatima drugih stručnjaka iz iste oblasti, ali i da se individualizuje pristup svakom bolesniku shodno težini njegove bolesti.

Uprava bolnice dobija instrument za praćenje sopstvenih rezultata. To se odnosi ne samo na rezultate čitave ustanove, nego i na rezultate svakog hirurga pojedinačno. Kontinuitet u praćenju rezultata omogućuje da se sagleda kakav je trend uspešnosti i ustanove i svakog hirurga u njoj. Takođe, moguća je i evaluacija uspešnosti i kvaliteta svih vrsta operacija, shodno operativnom riziku.

Konačno, ustanove zdravstvenog osiguranja i ministarstvo zdravlja dobijaju objektivne informacije na osnovu kojih mogu pravilno usmeriti svoje aktivnosti i planirati resurse.

Prvi sistemi stratifikacije za evaluaciju rezultata operativnog lečenja u kardiohirurgiji nastaju krajem osamdesetih godina 20. veka u Sjedinjenim Američkim Državama. Udruženje grudnih hirurga - *Society of Thoracic Surgeons* (STS), uključilo je više od 1.200 hirurga u kreiranje nacionalnog, multicentričnog modela za predviđanje operativnog rizika u torakalnoj

hirurgiji (kardiohirurgija, maligni tumori pluća, jednjaka i medijastinuma) (6-8). Sistem za evaluaciju rezultata u kardiohirurgiji kreiran je posebno za pojedine grupe bolesnika (koronarna hirurgija, hirurgija stečenih srčanih mana i kombinovana hirurgija), a njegov cilj bio je ne samo da se predvidi operativni rizik svakog bolesnika, nego i da se na osnovu poređenja očekivanih i ostvarenih rezultata poboljša kvalitet zdravstvene usluge. To je bila i podrška nacionalnom programu za poboljšanje kvaliteta baziranom na „medicini zasnovanoj na dokazima” (*“evidence based medicine”*). U kreiranju modela za stratifikaciju rizika i predikciju ishoda operacija koristile su se različite metode bazirane na statistici velikih brojeva (velike populacije) uključujući logističku regresionu analizu, a za ocenu kvaliteta kardiohirurškog rada preporučen je odnos stvarnog i očekivanog mortaliteta. Kraford (*Crawford*) je u svom radu preporučio da svi hirurzi učestvuju u „nacionalnom sistemu baze podataka” (*National Cardiac Database - STS NCD*) jer bi se na taj način omogućilo poređenje između različitih ustanova i pojedinaca (9). Drugi sistem stratifikacije rizika koji je ubrzo našao svoju primenu, ne samo u SAD nego i širom sveta, bio je model po Viktoru Parsonetu (*Parsonnet Risk Stratification Model*) (10).

1.3. EuroSCORE model za stratifikaciju rizika

U Evropi je, u periodu između 1995. i 1999. godine na osnovu multicentrične studije u osam evropskih zemalja i 128 kardiohirurških centara u kojima je operisano 19.030 odraslih bolesnika, kreiran EvroSKOR - EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) model za stratifikaciju rizika u kardiohirurgiji. Praćeno je 68 preoperativnih i 29 operativnih faktora rizika. Na osnovu univarijatne i multivarijatne logističko-regresione analize utvrđeno je ukupno 17 faktora (9 u vezi sa bolesnikom, 4 u vezi sa stanjem srca i 4 u vezi sa operacijom) koji su relevantni, odnosno utiču na postoperativni mortalitet (11-13).

Za sve parametre je najpre određivana značajnost i to χ^2 testom za kategorijske parametre odnosno *t* testom ili *Wilcox*-ovom sumom pozicija za kontinuirane promenljive. Svi parametri koji su pokazivali značajnost veću od granične $p < 0,02$, pod uslovom da su bili prisutni u više od 2% uzorka, označeni su kao relevantni dok su ostali parametri odbačeni kao nesignifikantni. Stabilnost modela je proveravana svaki put kada je neka promenljiva eliminisana. Konačno je izvedeno testiranje modela koje je obuhvatilo kalibraciju i diskriminaciju (12,13).

Sistem je u početku bio aditivan, pri čemu je vrednost svakog boda bila jednaka procentu verovatnoće mortaliteta (očekivani mortalitet). Bolesnici su stratifikovani u tri nivoa očekivanog operativnog rizika: grupa niskog rizika 0-2%, grupa srednjeg rizika 3-5% i grupa visokog rizika

6% i više. Aditivni sistem je brzo našao svoju primenu, najpre u evropskim, a kasnije i drugim zemljama (14,15). Model se zasnivao na jednostavnoj statistici, te je bio praktičan i podoban za brzo izračunavanje. Svaki od posmatranih faktora rizika nosio je određen, unapred poznat koeficijent, tako da se rizik od kardiohirurške intervencije dobijao jednostavnim sabiranjem ovih vrednosti po čemu je i dobio naziv (aditivan).

Na Klinici za kardiohirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine (IKVBV), EuroSCORE model uveden je u rutinsku upotrebu od početka 2001. godine. Analizom rezultata, posle dvogodišnje primene, pokazalo se da je model bio precizan, odnosno da nije postojala značajna razlika između očekivanog (3,7%) i stvarnog mortaliteta (3,47%) (16).

U tabelama 1. i 2. prikazani su faktori rizika u vezi sa stanjem bolesnika i faktori rizika vezani za stanje srca i operaciju u okviru aditivnog EuroSCORE modela, kao i njihovi bodovi.

Tabela 1. Faktori rizika u vezi sa stanjem bolesnika u okviru EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) modela (17)

<i>Faktori rizika u vezi za stanjem bolesnika</i>	EuroSCORE-aditivni model	Skor
Starost	Na svakih 5 godina posle 60. godine života po 1 bod	1
Pol	Ženski	1
Hronična plućna opstruktivna bolest	Dugotrajna upotreba bronhodilatatora ili kortikosteroidnih lekova	1
Ekstrakardijalna arteriopatija	Bilo koje izolovano, ili više sledećih stanja ili pojava: klaudikacija, okluzija karotidnih arterija ili stenoza > 50%, ranija ili planirana intervencija na abdominalnoj aorti, arterijama udova ili karotidama	2
Neurološka disfunkcija	Značajno utiče na kretanje ili svakodnevno funkcionisanje	2
Prethodna operacija na srcu	Zahteva otvaranje perikarda	3
Serumski kreatinin	> 200 $\mu\text{mol/l}$ preoperativno	2
Aktivni endokarditis	Zahteva tretman antibioticima u vreme operacije	3
Kritično preoperativno stanje	Ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija, iznenadna smrt, preoperativna masaža srca, preoperativna ventilacija pre uvoda u anesteziju, preoperativna inotropna podrška, primena intraaortne kontrapulzacije balonom, preoperativna akutna bubrežna insuficijencija (anurija ili oligurija < 10 ml/h)	3

Tabela 2. Faktori rizika vezani za stanje srca i operaciju u okviru EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) modela (17)

<i>Faktori rizika u vezi sa stanjem srca</i>	EuroSCORE-aditivni model	Skor
Nestabilna angina pektoris	Angina u miru koja zahteva intravensku primenu nitrata pre dobijanja anestezije	2
Ejekciona frakcija leve komore u procentima	Snižena ejekciona frakcija 30-50%	1
	Loša, ejekciona frakcija ispod 30%	3
Skorašnji infarkt miokarda	Manje od 90 dana	3
Plućna hipertenzija	Sistolni pritisak u plućnoj arter. > 60 mmHg	2
<i>Faktori u vezi sa operacijom</i>	EuroSCORE-aditivni model	Skor
Urgentna hirurgija	Operacija pre početka sledećeg radnog dana	2
Ostale procedure pored koronarne hirurgije	Druge velike procedure na srcu pored koronarne hirurgije ili kao dodatak istoj (valvularna hirurgija)	2
Operacije torakalne aorte	Poremećaj na uzlaznoj aorti, silaznoj aorti ili aortnom luku	3
Postinfarktni ventrikularni. septalni defekt	Stečeni ventrikularni septalni defekt	4

Tokom 2003. godine razvijen je logistički model EuroSCORE koji se pokazao boljim, naročito kod pacijenata sa povišenim operativnim rizikom (18,19). U ovom modelu za izračunavanje očekivanog mortaliteta koriste se odgovarajući koeficijenti za svaki od faktora rizika, uz upotrebu konstante jednačine logističke regresije.

U tabeli 3. prikazani su faktori rizika u vezi sa stanjem bolesnika i faktori rizika u vezi sa stanjem srca i operacijom, u okviru logističkog EuroSCORE modela, kao i njihovi koeficijenti.

Tabela 3. Faktori rizika logističkog EuroSCORE modela i njihovi koeficijenti (17).

Faktori rizika- logistički EuroSCORE	β koeficijent
Godine (kontinuirano)	0.0666354
Ženski pol	0.3304052
Serumski kreatinin veći od 200 μmol/l	0.6521653
Ekstrakardijalna arteriopatija	0.6558917
Bolesti pluća	0.4931341
Neurološka disfunkcija	0.841626
Ranija kardijalna hirurgija	1.002625
Skorašnji infarkt miokarda	0.5460218
Ejekciona frakcija leve komore 30-50%	0.4191643
Ejekciona frakcija leve komore <30%	1.094443
Plućni sistolni pritisak > 60mmHg	0.7676924
Aktivni endokarditis	1.101265
Nestabilna angina	0.5677075
Hitna operacija	0.7127953
Kritično preoperativno stanje	0.9058132
Ruptura ventrikularnog septuma	1.462009
Ostale procedure pored koronarne hirurgije	0.5420364
Hirurgija grudne aorte	1.159787
β ₀ konstanta jednačine logističke regresije	-4.789594

EuroSCORE =*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*

Međutim, već posle nekoliko godina, dovedena je u pitanje preciznost i aditivnog i logističkog EuroSCORE, jer su mnoge studije pokazale da su operativni rezultati bili bolji od očekivanih, naročito u grupama niskog i srednjeg rizika, a lošiji od očekivanih u grupama visokog rizika (20, 21, 22, 23, 24, 25). Drugim rečima, iako je i dalje uspevao da razlikuje pacijente sa niskim i visokim rizikom, model je precenjivao rizik kod lakših i srednje teških bolesnika.

U našoj populaciji, kod bolesnika kojima je bila neophodna kardiohirurška intervencija, zabeležen je trend povećanja prosečne starosti, incidencije komorbiditeta i pogoršanja kardijalnog statusa (26). Iako je registrovan porast prosečne vrednosti EuroSCORE (očekivanog operativnog mortaliteta), rezultati koji su ostvareni bili su iz godine u godinu sve bolji (27).

Mnogobrojni faktori uticali su na to da je u prvoj deceniji 21. veka došlo do značajnih poboljšanja u operativnom lečenju kardiohirurških bolesnika. To se odnosi na stalno unapređenje invazivnih kardioloških procedura, preoperativnu pripremu bolesnika, anesteziološki pristup, hiruršku taktiku i tehniku, kao i postoperativno lečenje i rehabilitacioni tretman. Navedene promene i napredak u operativnom lečenju mogu poslužiti kao argumenti za objašnjenje zašto je prediktivna moć EuroSCORE modela dovedena u pitanje. Ove činjenice išle su u prilog mišljenjima da je postojeći sistem stratifikacije neophodno ažurirati, na osnovu velikog broja novih podataka iz različitih centara širom Evrope.

1.4. EuroSCORE II

Na osnovu prikupljenih podataka za više od 22.000 operisanih bolesnika (16.828 - grupa za kreiranje modela i 5.553 - grupa za njegovu validaciju), nastao je najnoviji sistem za evaluaciju rezultata operativnog rizika u kardiohirurgiji, EuroSCORE II, koji je promovisan na Evropskom kongresu kardiotorakalnih hirurga u Lisabonu 2011. godine, a uveden u rutinsku upotrebu 2012. godine. Definisani su novi relevantni, a eliminisani neki stari faktori rizika, u skladu sa najnovijim dostignućima u kardiohirurgiji. Nakon unutrašnje validacije, novi model, pokazao je svoju veoma dobru moć diskriminacije (28, 29).

U tabelama 4, 5 i 6 prikazani su faktori rizika EuroSCORE II i njihovi bodovi

Tabela 4. Faktori rizika EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) u vezi s karakteristikama pacijenta (30)

Faktori vezani za bolesnika EuroSCORE II			
Pitanje	Odgovor	Bodovanje	Objašnjenje
Godine			
Pol	Muški Ženski	0 0.2196434	
Klirens kreatinina (KK)	>85 ml/min	0	
	>50 l/min <85ml/min	0.303553	
	<50 ml/min	0.8592256	
	Dijaliza, bez obzira na vrednost KK	0.6421508	
Ekstrakardijalna arteriopatija	Da	0.5360268	*klaudikacije *karotidna okluzija ili stenoza >50%
	Ne	0	*amputacija zbog arterijske bolesti *prethodna ili planirana operacija abdominalne

			aorte, arterija udova ili karotidnih arterija
Smanjena pokretljivost	Da	0.2407181	teško smanjena pokretljivost zbog muskuloskeletne ili neurološke disfunkcije
	Ne	0	
Hronična opstruktivna bolest pluća	Da	0.1886564	dugoročna upotreba bronhodilatatora ili steroida u terapiji
	Ne	0	
Prethodna operacija srca	Da	1.118599	zahteva otvaranje perikarda
	Ne	0	
Aktivni endokarditis	Da	0.6194522	bolesnik na antibiotskoj terapiji u vreme operacije
	Ne	0	
Kritično preoperativno stanje	Da	1.086517	*ventrikularna *tahikardija/fibrilacija *iznenadna srčana smrt *preoperativna masaža srca *preoperativna ventilacija pre uvođenja u anesteziju *preoperativna potpora inotropa ili IABP *preoperativna akutna bubrežna slabost
	Ne	0	
Šećerna bolest na insulinskoj terapiji	Da	0.3542749	
	Ne	0	

Tabela 5. Faktori rizika EuroSCORE II u vezi sa stanjem srca (EuroSCORE =European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; NYHA = New York Heart Association; CCS = Canadian Cardiovascular Society) (30)

Faktori vezani za stanje srca EuroSCORE II			
Pitanje	Odgovor	Bodovanje	Objašnjenje
NYHA	I II III IV	0 0.1070545 0.2958358 0.5597929	
CCS 4 klasa angine pectoris	Da Ne	0.2226147 0	anginozni bolovi u miru
Ejekciona frakcija leve komore	>50% 31-50% 21-30% ≤20%	0 0.3150652 0.8084096 0.9346919	
Skorašnji infarkt miokarda	Da Ne	0.1528943 0	infarkt miokarda unutar 90 dana
Plućna hipertenzija	Ne Umerena (PAP 31-55 mmHg) Teška (PAP preko 55 mmHg)	0 0.1788899 0.3491475	

Tabela 6. Faktori rizika EuroSCORE II vezani za operaciju (30)

Faktori vezani za operaciju EuroSCORE II			
Pitanje	Odgovor	Bodovanje	Objašnjenje
Hitnost operacije	Elektivna operacija	0	bolesnici primljeni u zakazanom terminu
	Hitna operacija	0.3174673	bolesnici koji su primljeni kao hitni slučajevi i neophodna im je intervencija u istoj hospitalizaciji
	Urgentna-neodložna operacija	0.7039121	operacija pre početka sledećeg radnog dana nakon donošenja odluke za operaciju
	Spašavajuća operacija	1.362947	bolesnici kojima je neophodna kardiopulmonalna reanimacija na putu do operacione sale ili pre uvođenja u anesteziju. Ne uključuje kardiopulmonalnu reanimaciju nakon uvođenja u anesteziju.
Tip operacije	Revaskularizacija miokarda	0	
	Jedna procedura koja nije revaskularizacija	0.0062118	
	Dve procedure	0.5521478	
	Tri procedure	0.9724533	
Operacija torakalne aorte	Da	0.6527205	
	Ne	0	

EuroSCORE = *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*; NYHA = *New York Heart Association*; CCS = *Canadian Cardiovascular Society*

EuroSCORE II računa očekivani operativni rizik uz pomoć kalkulatora, koji sadrži detaljna objašnjenja.

Prvi rezultati grupe autora iz Italije pokazali su da EuroSCORE II daje dobru predikciju i ima dobru diskriminativnu moć kod bolesnika sa nižim i umerenim rizikom. Međutim, kod bolesnika sa visokim rizikom, model je potcenio operativni rizik (31). U radu Havela (*Howell*) i saradnika, potvrđeno je da ni novi EuroSCORE II nema dobru moć predikcije u grupi bolesnika sa visokim rizikom (32). U studiji koja je obuhvatila više od 12.000 bolesnika, pokazalo se da sva tri modela EuroSCORE imaju dobru diskriminativnu moć, ali da, u grupi bolesnika sa povišenim rizikom, ni novi EuroSCORE II nije superioran u odnosu na inicijalne modele kada je u pitanju njegova preciznost (33).

Poznato je da bolesnici sa oslabljenom kontraktilnom funkcijom leve komore, istisnom (ejekcionom) frakcijom (EF) $\leq 50\%$, pripadaju grupi onih bolesnika čiji je operativni rizik povišen. To je potvrđeno u mnogim radovima koji su publikovani i pre nego što su nastali modeli za predviđanje operativnog rizika posle operacije na srcu (34, 35, 36). Oslabljena sistolna funkcija leve komore postala je relevantan faktor rizika i bila je sastavni deo svih prediktivnih modela koji su korišćeni u kardiohirurgiji. Granton i Čeng (*Granton, Cheng*) prikazali su faktore rizika koji su bili uključeni u različite modele (37). Nekoliko faktora, među kojima je i funkcija leve komore, prisutni su u svakom od njih, samo je njihov značaj unutar svakog modela bio različit.

Preliminarni rezultati Klinike za kardiohirurgiju Instituta za Kardiovaskularne bolesti Vojvodine, prezentovani na Evropskom kongresu o srčanoj insuficijenciji 2013. godine u Lisabonu, pokazali su da EuroSCORE II nije dovoljno dobar model za predikciju mortaliteta kada se radi o hirurškom lečenju bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore (28,29).

U poslednjih nekoliko godina, kod bolesnika kojima sledi kardiohirurška intervencija, sve više pažnje, u smislu razmatranja njihove prediktivne vrednosti, poklanja se kardijalnim i drugim biomarkerima (20, 21, 22).

1.5. Biomarkeri

Biološki markeri (biomarkeri) su indikatori normalnih bioloških procesa, patoloških procesa, ali i pokazatelji farmakoloških odgovora na terapijske intervencije (38).

Prema jednoj od definicija, biomarkeri predstavljaju markere koji su specifični za određeno stanje biološkog sistema koji se posmatra. Markeri mogu biti metaboliti, peptidi, proteini ili svaki biološki molekul, a takođe i izmereni parametri, kao što je vrednost arterijskog krvnog pritiska. Značaj biomarkera je sve veći, s obzirom na to da trendovi personalizovane medicine zahtevaju detaljnu i objektivnu karakterizaciju svakog pacijenta ponaosob korišćenjem biomarkera. Biomarkeri predstavljaju parametre koji potiču od razvoja patološkog procesa ili predstavljaju odgovor organizma na oboljenje, a detektuju se u telesnim tečnostima ili u tkivima pacijenta (39).

Biomarkeri pomažu u predviđanju pojave bolesti, identifikovanju etioloških faktora, postavljanju dijagnoze, određivanju najefikasnije terapije i praćenju delotvornosti lečenja. Da bi određivanje nekog biomarkera bilo svrsishodno, potrebno je da budu ispunjeni određeni

kriterijumi. Koncentracija određenog biomarkera u ispitivanom tkivu treba da bude viša nego u drugim tkivima ili biomarker mora biti specifičan za određeno tkivo. Osim toga, biomarker mora da se nađe u cirkulaciji brzo nakon oštećenja tkiva i da se u njoj zadrži dovoljno dugo da bi se mogao detektovati. Dobar biomarker mora imati definisane vrednosti nivoa odlučivanja (engl. *cut off points*), kritične vrednosti, diskriminacione i referentne vrednosti. Svaki biološki sistem ima svoje specifične biomarkere. Srčani biomarkeri procenjuju funkciju srca, pomažu u dijagnostikovanju bolesti kao i utvrđivanju stepena njene težine.

Najvažnije za bilo koji laboratorijski test je da bude specifičan. Za biohemijske markere miokarda, srčana specifičnost je od ključne važnosti za njegovu kliničku primenu (40, 41).

Karakteristike idealnog srčanog biomarkera su sledeće: visoka osetljivost, visoka koncentracija u miokardu nakon lezije, brzo oslobađanje u krvotok (mogućnost rane dijagnostike), dug poluživot u krvi (za kasniju dijagnostiku), visoka specifičnost, prisutnost u tkivima bez infarkta, nemogućnost da se detektuje u krvi kod onih koji nisu oboleli. Osim toga treba da ima dobre analitičke karakteristike (brza promena u vremenu, zadovoljavajuća preciznost i istinitost) i kliničke karakteristike koje podrazumevaju sposobnost da njegovo određivanje ima svrhu da utiče na terapiju i sposobnost da poboljša ishod kod bolesnika (42). Biomarkeri omogućuju da se utvrdi rizik od nastanka neke bolesti, subklinička forma bolesti, već postojeća bolest, njen stadijum, težina i prognoza.

Procena validnosti biomarkera je složena. Šulte i Perera (*Schulte i Perera*) predložili su tri aspekta validnosti merenja (43).

1. Validnost sadržaja koji pokazuje u kojoj meri biomarker reflektuje biološki fenomen
2. Validnost u odnosu na druge biomarkere i manifestacije bolesti
3. Validnost koja pokazuje stepen korelacije nekog biomarkera sa određenom bolesti kao i njegovu mernu osetljivost, specifičnost i prediktivnu moć. U idealnoj situaciji biomarker ima jasnu prediktivnu vrednost (44).

Biomarkeri moraju pružiti što preciznije informacije o etiologiji bolesti, njenoj prognozi i upotrebi adekvatne terapijske intervencije. S obzirom na značaj analiziranja nivoa srčanih biomarkera u krvi, testovi za njihovo određivanje moraju biti dostupni 24 sata. Većina testova se radi u odgovarajućim laboratorijama, a neki mogu da se rade i pored bolesničke postelje na „*point of care*“ aparatima ili u kolima hitne medicinske pomoći. Biomarkeri se mogu određivati

pojedinačno ili nekoliko njih simultano u kombinaciji radi preciznijeg utvrđivanja stanja bolesnika (44).

Kardiovaskularne bolesti su jedan od vodećih uzroka smrti u svetu. Analizom nivoa u krvi odgovarajućih biomarkera svaka laboratorija može bolje i brže da detektuje bolest i doprinese poboljšanju njenog lečenja. Biomarkeri moraju, u kliničkim algoritmima, biti dopune osnovnim dijagnostičkim metodama, a nikako ne mogu poslužiti kao zamene za njih (45).

Neselektivno indikovanje laboratorijskih testova i diskutabilne karakteristike testova mogu doprineti pojavi dijagnostičkih grešaka. Lažno pozitivni ili lažno negativni rezultati mogu naneti štetu, kako u smislu postavljanja dijagnoze, tako i u proceni uspešnosti primenjene terapije. Laboratorijske testove bi trebalo indikovati samo u slučajevima kada se smatra da njihovi rezultati mogu imati uticaja na klinički tok bolesti (45). Sa poboljšanjem tačnosti laboratorijskih testova javlja se tendencija da se konačna dijagnoza postavi samo na osnovu laboratorijskih izveštaja, a manje se obraća pažnja na istoriju bolesti i anamnestičke podatke. Podeljena su mišljenja o tome da li savremene dijagnostičke tehnike i laboratorijski testovi mogu zameniti dobru procenu na osnovu istorije bolesti i kliničkog pregleda (46). Međutim, opšti stav je da nove tehnologije i dijagnostički testovi treba da budu dodatak kliničkoj proceni, a ne „zlatni standard“ za postavljanje dijagnoze. Upotreba adekvatnih biomarkera doprinosi bržem postavljanju tačne dijagnoze, pronalaženju optimalne terapije, smanjenju trajanja hospitalizacije i dužine lečenja što rezultira smanjenjem troškova.

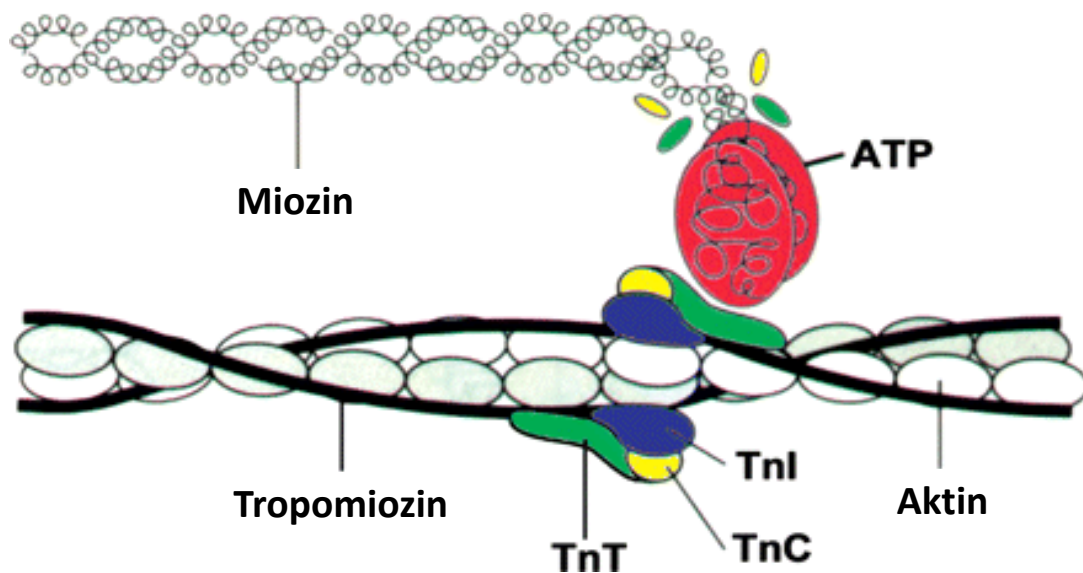
Objektivno merenje biomarkera u kardiovaskularnoj medicini predstavlja izvor relevantnih podataka u cilju procene patogeneze i dijagnoze, kao i u cilju sprovođenja mera rane prevencije i identifikacije terapijskih meta (47).

Najznačajniji biomarkeri u kardiovaskularnoj medicini su:

1. Troponin,
2. Kreatin kinaza MB izoenzim (CKMB),
3. N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid (NT-proBNP),
4. C-reaktivni protein (CRP)
5. Laktat dehidrogenaza (LDH)
6. Mokraćna kiselina (Acidum uricum)

1.6. Troponin I

Troponin se nalazi u srčanim mišićnim ćelijama. On je u obliku kompleksa sastavljen od C, I i T komponente koje su vezane za aktinska vlakna. Svako narušavanje integriteta kardiomiocita dovodi do oslobađanja troponina u cirkulaciju, gde se detektuje kao marker oštećenja srčanog mišića. Troponin I je visokosenzitivan i visokospecifičan marker oštećenja kardiomiocita. Troponin I se pokazao kao senzitivniji i specifičniji u odnosu na druge biohemijske markere (49). Pozitivnu korelaciju između koncentracije oslobođenog troponina određenog 1 sat nakon hirurške intervencije i stope mortaliteta potvrdilo je više različitih kliničkih studija (49, 50) Troponin I se prvenstveno smatra dinamičkim markerom miokardijalnog oštećenja (48).



Slika 1. Aktinsko-miozinske interakcije

Troponin je proteinski kompleks koji se nalazi u srčanoj mišićnoj ćeliji (kardiomiocitima). Sastavljen je od tri subjedinice: I, C i T, koje su vezane za aktinska vlakna. Postoji i mala količina slobodnog troponina u citoplazmi tako da kada dođe do nekroze kardiomiocita, prvo se oslobađa troponin iz citoplazme, a nakon toga troponin vezan za miofilamente. Troponin I i T su kardiospecifični (100%), i imaju veliki prognostički značaj. Oslobađaju se iz oštećenog miokarda u toku prvih 2-6 sati nakon oštećenja. Oslobađanje troponina se javlja usled dva mehanizma: 1) kod akutnog koronarnog sindroma gde dolazi do rupture aterosklerotskog plaka, što za posledicu ima aktivaciju trombocita i njihovu agregaciju uz delimičnu ili potpunu okluziju koronarnog krvnog suda. S obzirom na to da su agregati nestabilni, dolazi do embolizacije sa

mikroinfarktima i sledi oslobađanje troponina (51) i 2) troponin može biti povišen i kod pacijenata bez dijagnoze akutnog koronarnog sindroma kada dođe do ishemije miokarda zbog povećanih potreba organizma, kao kod sepse, hipotenzije i hipovolemije, hipertrofije leve komore srca, atrijalne fibrilacije, kod infiltrativnih bolesti srca, hemioterapije, miokarditisa, perikarditisa, bubrežne insuficijencije, plućne embolije, plućne hipertenzije, fizičkog napora (vežbe). Hirurška revaskularizacija miokarda je takođe praćena blagim povećanjem koncentracije nivoa troponina.

Troponin I i T su markeri za akutni infarkt miokarda, a takođe i pokazatelj minimalnih oštećenja miokarda kod drugih bolesti. Troponin I kod akutnog infarkta miokarda raste u krvi posle 3 do 4 sata od početka bola u grudima, maksimum dostiže između 12 i 24 sata, dok se u granice referentnih vrednosti vraća nakon 5 do 10 dana. Koristi se u ranoj, ali i kasnoj dijagnostici infarkta miokarda, dijagnostici manjih infarkta posle invazivnih interventnih metoda, kod oštećenja miokarda zbog drugih bolesti, kod odbacivanja grafta posle transplantacije srca i u drugim indikacijama. Merenje koncentracije troponina je senzitivniji test, ali nije nezavisan, s obzirom na to da je za procenu kliničkog značaja rezultata neophodan i kompletan klinički pregled bolesnika, tako da laboratorijska dijagnostika predstavlja pomoćno sredstvo.

Početakom 80-ih godina XX veka počinje razvoj monoklonalnih antitela (At) za izoenzime koji su se koristili za detekciju srčanog oštećenja. Postupak je bila elektroforeza i da bi se dobili rezultati bilo je potrebno nekoliko sati. Nešto kasnije akcenat je stavljen na brzinu određivanja enzima (52). Klinička validacija testa je bila izazov, jer se došlo do saznanja da dotadašnji zlatni standard izoenzim MB kreatin-kinaza (CKMB) ima značajne nedostatke. Pojavljivale su se situacije u kojima određivanje CKMB nije bilo dovoljno i adekvatno. Dalji razvoj testova je doveo do nastanka testova visoke osetljivosti. Određivanje troponina je postalo jedan od uslova za definisanje infarkta miokarda. Kod svakog laboratorijskog testa je važno da je specifičan - što je naročito važno za markere miokarda - čak i ključno za njegovu primenu (40).

Kardiovaskularne bolesti predstavljaju veoma heterogenu grupu oboljenja. Ishemijska bolest srca je najčešća bolest, a nastaje kao posledica ateroskleroze u koronarnim arterijama. Postoje četiri oblika ishemijske bolesti srca: angina pectoris, akutni infarkt miokarda, iznenadna srčana smrt i ishemijska kardiomiopatija (50).

Akutni koronarni sindrom podrazumeva grupu različitih kliničkih stanja koja nastaju kao posledica akutne ishemije ili nekroze miokarda. Uzrok je najčešće akutna koronarna lezija nastala rupturom aterosklerotskog plaka u koronarnoj arteriji sa pratećom trombozom,

inflamacijom, vazokonstikcijom i mikroembolizacijom. Ispoljava se kao: nestabilna angina pectoris, akutni infarkt miokarda (sa ili bez elevacije ST segmenta) ili iznenadna srčana smrt (50).

Markeri nekroze miokarda su: mioglobin, CKMB i troponin (I ili T). Srčani troponin je specifičan marker koji se koristi u dijagnostici infarkta miokarda. Oslobađa se u krvotok kada su miociti oštećeni zbog akutne ishemije. Određivanje nivoa troponina u krvi pomaže u postavljanju dijagnoze, proceni rizika, proceni prognoze i kod određivanja antitrombotičke i revaskularizacione strategije (55).

Porast troponina ukazuje na prisustvo, ali ne i na mehanizam oštećenja miokarda. U pojedinim patološkim stanjima organizma u kojima nije zahvaćen kardiovaskularni sistem, takođe je povišen nivo troponina u krvi, zbog čega je neophodna klinička diferencijalna dijagnostika. U takva patološka stanja ubraja se stanje hronične bubrežne insuficijencije. Česti su slučajevi da pacijenti sa insuficijencijom bubrega imaju prateću srčanu insuficijenciju i porast nivoa troponina bez ishemije ili infarkta miokarda (56). Kod hroničnih bolesnika sa srčanom insuficijencijom troponin se može koristiti kao prediktor mortaliteta, naročito ako se koriste ultrasenzitivni testovi troponina (57).

Kod akutne masivne plućne embolije je takođe dokazan povišen nivo troponina u krvi. Predloženo je da vrednosti troponina u krvi mogu da pomognu u odluci da li treba preduzeti trombolizu ili embolektomiju (58).

Troponin može biti i samo privremeno povišen u situacijama kada je povećana propustljivost membrane miokarda. To se dešava kod nekih upalnih stanja, ali i kod sepse. Prava nekroza miokarda u tim slučajevima ne postoji, pa i oštećenje miocita nije trajno i vrednosti troponina se po oporavku pacijenta vraćaju u opseg referentnih vrednosti (59).

Nivo troponina u krvi može da poraste i usled povećanih zahteva miokarda tokom napornog vežbanja (60). Drugi autori navode da stres izaziva oslobađanje reaktivnih kiseoničnih vrsta, (engl., *reactive oxygen species*, ROS) što dovodi do prolaznog povećanja propustljivosti membrane miocita i troponin stoga izlazi iz ćelija (61).

Povišene vrednosti troponina se mogu naći kod akutnog perikarditisa (zbog upalnog procesa u epikardu), ali to povećanje nije povezano sa lošijom prognozom. Tahikardija, takođe, može izazvati povećanje koncentracije troponina zbog povećane potrebe miocita za kiseonikom (62).

Srčani troponini su zlatni standard u dijagnostici akutnog koronarnog sindroma, u proceni rizika i predviđanju mortaliteta pacijenata (63-65). Ipak, moguće je pogrešno tumačenje pozitivnih rezultata troponina zbog čega treba biti posebno obazriv. Neishemijski uzroci mogu dovesti do pozitivnih rezultata troponina i zato se ne sme samo na osnovu samih rezultata postavljati dijagnoza. Uvek treba uzeti u obzir patofiziologiju nastanka povišenih vrednosti troponina i ostale kliničke uticaje i tako sprečiti donošenje pogrešnih zaključaka, a samim tim i pogrešan tretman pacijenata (korišćenje invazivnih procedura ili primena neadekvatne terapije).

1.7. Kreatin kinaza MB izoenzim (CKMB)

Kreatin kinaza MB izoenzim (CKMB) katalizuje reverzibilnu reakciju prenosa fosfata između kreatin-fosfata i adenzin-difosfata (ADP), odnosno kreatina i adenzin-trifosfata (ATP). Koncentracija CKMB može da se odredi merenjem njegove katalitičke aktivnosti ili merenjem mase – imunohemijskom metodom. Određivanje masenog CKMB imunohemijskom metodom je mnogo senzitivnije nego određivanje aktivnosti ukupne CK i aktivnosti CKMB (33). CKMB i Troponin I su klasični markeri kardijalnog ishemijskog oštećenja čija detekcija može ukazivati na miokardijalnu nekrozu.

Glavna uloga katalitičke aktivnosti CK je da obezbedi energiju u metabolizmu ćelije. Kreatin-fosfat je glavna energetska zaliha ćelije. Kreatin kinaza obezbeđuje ATP za procese kontrakcije ćelija mišića i transport supstrata u ćeliji. Lokalizovana je u citoplazmi ćelija i u mitohondrijama. Aktivnost kreatin kinaze je najveća u poprečno-prugastim mišićima, srčanom mišiću, mozgu i gastro-intestinalnom traktu.

Kreatin kinaza je dimer sastavljen od dve subjedinice, M (mišićne) i B (moždane). Postoje tri dimerna oblika izoenzima, koji se odlikuju organ-specifičnom distribucijom. Tkivna raspodela ovih enzima je različita. CK-MM se nalazi najvećim delom u skeletnom mišiću, CK-MB u srčanom mišiću i CK-BB u mozgu (nađen je još i u želucu, uterusu i crevima) (66). Porast nivoa ukupne kreatin kinaze i izoenzima CK-MB u krvi je karakterističan za akutni infarkt miokarda. CK-MB ima 40% od aktivnosti CK u srčanom mišiću i zato je specifičniji marker od same kreatin kinaze (67, 68). Takozvano „zlatno doba“ CK-MB je bilo između 1970. i 1990. godine (54). Svetska zdravstvena organizacija je 1986. godine u postavljanje dijagnoze akutnog infarkta miokarda uključila određivanje nivoa određenih biomarkera u krvi. Sem povišenih vrednosti biomarkera u krvi, moraju biti ispunjena još dva uslova: bol u grudima i promene u EKG-u.

Biohemijski markeri akutnog infarkta miokarda mogu biti enzimski: kreatin kinaza (CK), kreatin kinaza izoenzim MB (CKMB), aspartat aminotransferaza (AST), laktat dehidrogenaza (LDH), hidrosibutirat dehidrogenaza (HBDH), glikogen fosforilaza BB i neenzimski: mioglobin, troponin I i troponin T.

Rani markeri akutnog infarkta miokarda su oni koji se pojavljuju u krvi u prvih šest sati od pojave simptoma. Kasni markeri su oni koji se pojavljuju šest sati od pojave simptoma i u krvi ostaju nekoliko dana (54).

Biohemijski markeri akutnog infarkta miokarda mogu biti specifični (troponin T, troponin I, CK-MB, CK-MB maseni) i nespecifični (mioglobin, AST, LDH i CK). Određivanjem aktivnosti ovih enzima, Drajfus i saradnici su 1960. godine dokazali značajno povećanje koncentracije CK kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda (70). Od 70-ih godina počinje doba određivanja CK i CK-MB-a kao dijagnostičkog testa za postavljanje dijagnoze akutnog infarkta miokarda. Elektroforeza, metoda za separaciju CK izoenzima, opisana je 1972. godine (71). Glavnu ulogu CK-MB-a u dijagnozi akutnog infarkta miokarda zvanično je priznala Svetska zdravstvena organizacija 1979. godine. Nažalost, najveći problem je ostao, a to su lažno pozitivni rezultati. Posle opštih hirurških intervencija bilo je 20% lažno povišenih vrednosti CK-MB-a, a da pri tom nije bilo oštećenja miokarda (72).

CK-MB test se 1980. godine smatrao metodom izbora za dijagnozu akutnog infarkta miokarda, ali je postojala spoznaja da bi osetljivost i specifičnost testa morale biti znatno bolje. Sredinom 80-ih pojavljuju se imunološki testovi za određivanje koncentracije CK-MB-a sa anti-CK-M i anti-CK-B antitelima. Određivanje nivoa CK-MB u krvi je poboljšano testom sa monoklonalnim antitelima specifičnim za MB dimer koji je uveden 1981. godine. Ti testovi se koriste i danas (73). Jedna studija je 1998. godine potvrdila da CK-MB obezbeđuje pouzdanu dijagnozu akutnog infarkta miokarda sa tačnošću 97% u prvih 6 sati od pojave simptoma (74). Danas je moguće određivanje masene koncentracije CK-MB. To znači da se povećana aktivnost CK-MB u krvi javlja 6 sati od pojave bola u grudima u 48,2% slučajeva, a koristeći imunohemijsku metodu koja omogućava merenje masene koncentracije CK-MB-a u 95,7% slučajeva (73,74).

Današnji testovi imaju visoku osetljivost, specifičnost i kratko vreme izdavanja rezultata što ne treba nikako zanemariti s obzirom na značaj određivanja ovih biomarkera. CK-MB je rani marker infarkta miokarda. Oslobađa se 3-6 sati od pojave bola u grudima. Maksimum dostiže u roku od 24 sata, a u granice referentnih vrednosti se vraća u roku 72 sata. Određivanje masenog

CKMB-a se može koristiti za procenu veličine nekroze miokarda i za procenu prognoze infarkta. Upoređivanjem vremena za koje nivo CKMB-a postiže svoj maksimum sa veličinom infarkta dobija se dobra korelacija (73,74).

Veliki značaj ima uzimanje krvi bolesnika na vreme, što znači odmah nakon prve sumnje da se radi o infarktu miokarda. Dijagnozu možemo potvrditi serijskim uzimanjem krvi posle 6, 12, 24 i 48 sati. Dijagnostička vrednost određivanja katalitičke aktivnosti ili koncentracije enzima je i u tome što se analiza enzimskog profila kod infarkta miokarda i analiza elektrokardiograma razlikuju u osetljivosti kod pojedinih bolesnika sa specifičnim oblicima akutnog infarkta miokarda. Naročito je to značajno u slučajevima kada je iz nekih razloga otežana interpretacija EKG-a (73,74).

Pored infarkta miokarda i kod nekih drugih stanja dolazi da povećanja nivoa CK i CK-MB-a u krvi. Na primer, u krvi pacijenata sa različitim tipovima oboljenja skeletnih mišića, kod kardio-pulmonalnog bajpasa, koronarno-arterijskog bajpasa, kateterizacije, perikarditisa i transplantacije srca.

1.8. N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid (NT-proBNP)

Srčana insuficijencija se definiše kao klinički sindrom nastao zbog poremećaja strukture ili funkcije srca, koji se karakteriše nemogućnošću zadovoljenja potrebe organizma za kiseonikom. Smanjenje kontraktilne sposobnosti srca je razlog za pojavu različitih kompenzatornih mehanizama i poremećaja, koji mogu biti hemodinamski, bubrežni, hormonalni i neurogeni (75). Uzroci nastanka srčane insuficijencije su bolesti miokarda, kardiomiopatije, miokarditis, stenoza pulmonalnih i aortnih zalistaka, urođene srčane mane, hipertenzija, aortna i mitralna insuficijencija i anemija. Srčana insuficijencija može biti akutna i hronična, sistolna i dijastolna, insuficijencija levog i desnog srca, srčana insuficijencija tipa hipoperfuzije i kongestije i insuficijencija sa malim i visokim minutnim volumenom. Da bi se postavila dijagnoza srčane insuficijencije neophodan je biomarker koji ima visoku senzitivnost i specifičnost, nizak koeficijent varijacije i mogućnost da adekvatno odrazi patofiziološke promene (76). Po listi preporuka evropskih i američkih kardiologa, troponin i BNP pružaju adekvatne informacije kod postavljanja dijagnoze i prognoze (77, 78).

Zlatni standard su ipak natriuretski peptidi. Postoje tri vrste natriuretskih peptida: tip A, B i C tip. Kada dođe do opterećenja komora pritiskom i volumenom oslobađa se B tip. ANP i BNP se sintetišu u ćelijama miokarda, cirkulišu kao hormoni i u različitim tkivima se ponašaju tako da

izazivaju vazodilataciju, natriurezu i diurezu (79). ANP se izlučuje iz pretkomora, BNP iz komora, ali u patološkim stanjima se oba mogu sintetisati u komorama. ANP se čuva u granulama, sintetiše se i oslobađa egzocitozom usled stimulusa kao što je rastezanje pretkomora (80). Nivo natriuretskih peptida se povećava, sem u srčanoj insuficijenciji, i u atrijalnoj fibrilaciji, plućnoj emboliji, akutnoj miokardnoj ishemiji, bubrežnoj insuficijenciji, sepsi, ali i u kasnom životnom dobu (81, 82).

Natriuretski peptidi podstiču diurezu, natriurezu, vazodilataciju i inhibiraju simpatički nervni sistem, sistem renin-angiotenzin-aldosteron i na taj način se bore protiv srčane insuficijencije (83). To je kompenzatorni mehanizam koji štiti organizam (84).

Neke studije su pokazale da određivanje BNP-a pored dijagnostičkog ima i prediktivni značaj (85, 86). Produkcija BNP-a kod zdravih ljudi je mala, sa nivoom od oko 10 pg/ml (87). Više od polovine bolesnika sa srčanom insuficijencijom ima smanjenu ejectionu frakciju leve komore. Preporuke za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije su da se pacijentu uradi ehokardiogram, EKG, biohemijske analize - natrijum, kalijum, jonizovani kalcijum, urea, kreatinin, transaminaze, bilirubini, hormoni štitaste žlezde, krvna slika i natriuretski peptidi-BNP ili NT-proBNP. Nivo natriuretskih peptida u krvi raste sa starenjem i to treba imati u vidu. Isto tako, ukoliko je nivo natriuretskih peptida u granicama referentnih vrednosti, to isključuje postojanje značajnog srčanog oboljenja (88, 69). Danas, *cut-off* tačka za isključenje srčane insuficijencije, ukoliko se određuje nivo NT-proBNP-a u krvi, je 125 pg/ml, a ako se radi o bolesnicima sa akutnim početkom ili pogoršanjem simptoma, *cut-off* tačka za isključenje je 300 pg/ml (89).

Hant (*Hunt PJ*) i saradnici su još 1997. našli značajnu korelaciju između starosti i nivoa NT-proBNP-a kod bolesnika sa ejectionom frakcijom leve komore $\leq 45\%$ (90). Kod bolesnika starije životne dobi, određivanje nivoa BNP-a daje korisne prognostičke informacije u smislu predviđanja smrtnosti u ukupnoj populaciji kod bolesnika sa poznatim kardiovaskularnim poremećajima. Kod bolesnika bez poznatog kardiovaskularnog poremećaja BNP je bio značajan i nezavistan prediktor mortaliteta (91).

Za postavljanje dijagnoze smanjene funkcije leve komore određivanje nivoa natriuretskih peptida može biti korisno. Tumačenje nivoa BNP-a može pružiti korist kod skrininga sistemske funkcije leve komore u opštoj populaciji, naročito ako je to usmereno na osobe sa visokim rizikom (92).

Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije može biti komplikovano, naročito kod bolesnika sa blagim simptomima. Jedno istraživanje je pokazalo da je određivanje nivoa BNP-a pokazalo veliku preciznost za postavljanje dijagnoze dijastolne srčane insuficijencije (93).

Hronična srčana insuficijencija je klinički sindrom koji se prvenstveno javlja kod osoba starijeg životnog doba. Ljudi sa ovim sindromom imaju visoku stopu morbiditeta i mortaliteta. To se naročito odnosi na one koji imaju disfunkciju leve komore srca. Preko polovine bolesnika sa srčanom insuficijencijom ima smanjenu ejectionu frakciju leve komore. Za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije sa smanjenom ejectionom frakcijom leve komore mora da postoje simptomi i znaci srčane insuficijencije i snižena ejectiona frakcija leve komore. Težina simptoma ne mora da bude u korelaciji sa smanjenjem funkcije leve komore i bolesnici sa blagim simptomima mogu imati visok rizik od pogoršanja bolesti i smrtnog ishoda (96). Studija Majkla Vebera (*Michael Weber*) i saradnika pokazala je da su prosečne vrednosti troponina i NT-proBNP značajno veće kod umrlih pacijenata nego kod preživelih (94).

Rezultati jedne studije su pokazali da se nivo NT-proBNP povećava se starošću i sniženjem ejectione frakcije leve komore (95).

Kod hroničnog stanja srčane insuficijencije prvo reaguje hormonski sistem našeg organizma: aktivira se noradrenergički sistem i aktivacijom ovog sistema dolazi do povećanja kateholamina u cirkulaciji što za posledicu ima ubrzani rad srca, vazokonstrikciju i povećanje perifernog otpora. Zatim dolazi do aktiviranja sistema renin–angiotenzin–aldosteron. Enzim koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II se nalazi u cirkulaciji, tkivu srca, bubrega, nadbubrega i mozga. Angiotenzin II povećava krvni pritisak. To dovodi do povećane aktivnosti srčanog mišića tj. povećane frekvencije srca, a posledično nastaje dilatacija srčanih šupljina i sledstveno funkcionalno pogoršanje.

Dve grupe oboljenja dovode do srčane slabosti: povećan krvni pritisak i stenoza aortnog otvora, infarkt miokarda i različite kardiomiopatije. Posledica svega navedenog je hipertrofija miokarda kada se smanjuje snaga kontrakcije i moć relaksacije srčanog mišića. Promene u organizmu koje nastaju kao posledica ovoga su poremećaji periferne vaskularne funkcije, promena volumena krvi i neurohormonalnog statusa organizma. Srčana slabost je u stvari nemogućnost srca da održi sistolni volumen krvi. Srčana slabost se deli na sistolnu, dijastolnu i kombinovanu srčanu slabost.

Informacije o promeni arterijskog pritiska, volumena krvi i njenog hemijskog sastava dobijaju se preko specifičnih baroreceptora, receptora iz pretkomora i hemoreceptora. Te

informacije se prenose u kardioregulatorni centar produžene moždine (97). Kardiovaskularni centri, koji se nalaze u hipotalamusu, pokreću mehanizme za odbranu i aktiviraju neurovegetativni sistem koji inhibira baroreceptore. Aktivacija simpatikusa i renin-angiotenzin-aldosteron sistema pogoršava funkcionisanje miokarda i dolazi do takozvanog začaranog kruga. Prekid ovakvog stanja je cilj lečenja srčane insuficijencije (98).

Opterećenje volumenom ili preopterećenje pritiskom indukuje sintezu pre-pro BNP-a u miokardu komora. Pre-proBNP se cepa do proBNP-a (1-108) a on na BNP (1-32) koji je aktivan i na NT-proBNP koji je neaktivan. Oslobođanje BNP-a ima za posledicu relaksaciju miokarda kao regulatorni odgovor na povećanje zapremine komore tako što se protivi vazokonstrukciji, zadržavanju natrijuma i antidiuretičnom efektu aktiviranog renin-angiotenzin-aldosteron sistema (99). Klinička ispitivanja su fokusirana na korist od određivanja nivoa natriuretskih peptida u smislu postavljanja dijagnoze srčane insuficijencije i disfunkcije leve komore. Nivoi natriuretskih peptida imaju i prognostički značaj i nakon akutnog koronarnog sindroma (100, 101).

Iz jedne studije koja je rađena 2003. godine izvedeni su zaključci da određivanje nivoa natriuretskih peptida daje prognostičke informacije za neselektovane članove zajednice kao i da oni mogu biti povišeni pre nego što se klinički dijagnostikuje kardiovaskularna bolest. Utvrđeno je i da postoji važna veza između nivoa natriuretskih peptida i rizika od smrti iz bilo kog razloga, moždanog udara, ali najviše od velikih kardiovaskularnih poremećaja (102). Studija *Framingham Offspring* od 3.346 asimptomatskih pacijenata srednjih godina je prospektivno pratila nivoe BNP-a i NT-proBNP-a i otkrila da su njihovi nivoi nezavisni prediktori smrtnog ishoda, srčane insuficijencije, prolaznog ishemijskog napada, moždanog udara i atrijske fibrilacije (102). Otkriveno je da nivo natriuretskih peptida raste sa starenjem, ali i da može biti snižen kod gojaznih osoba (103). Druga studija je pokazala da nivo NT-proBNP ima prognostičke informacije u smislu smrtnog ishoda i prvih velikih kardiovaskularnih događaja van tradicionalnih faktora rizika (104). Sinteza i oslobođanje ovih peptida su stimulisani povećanjem ekstracelularnog volumena tečnosti koje se opaža preko atrijskih i ventrikularnih receptora na istezanje. Natriuretski peptidi ostvaruju svoje dejstvo tako što se vezuju za receptore na endotelnim ćelijama i glatkomišićnim ćelijama krvnih sudova. Postoje tri vrste receptora: A, B i C. Receptor A se nalazi u velikim krvnim sudovima, a B u mozgu. Moždani natriuretski peptid učestvuje u homeostazi tečnosti tako što deluje na centralni nervni sistem i periferna tkiva. Deluje diuretički, izaziva natriurezu i vazodilataciju.

Uloge BNP su značajne u sledećim procesima:

1. homeostazi telesnih tečnosti (natriuretski i diuretski efekat)
2. regulaciji vaskularnog tonusa (smanjuje nivo angiotenzina II)
3. inhibiciji simpatikusa - inhibicija sinteze norepinefrina
4. povećanju parasimpatičkog tonusa

Iako nivoi u krvi natriuretskih peptida rastu u akutnoj srčanoj insuficijenciji, novije studije govore o tome da je srčana insuficijencija kod pacijenata u stvari stanje BNP insuficijencije, tj. nedostatak BNP (1-32) koji je biološki aktivan, ili se radi o rezistenciji na njegove efekte (105).

1.9. Moždani natriuretski peptid (BNP)

Godine 1988. izolovan je novi peptid iz svinjskog mozga – moždani natriuretski peptid ili BNP. Gen za BNP nalazi se na kratkom kraku hromozoma zajedno sa genom za ANP. Kod čoveka glavni izvor BNP-a je leva komora srca. Srce se ponaša kao endokrina žlezda i luči atrijalni natriuretski faktor, A-tip natriuretskog peptida (ANP) i moždani natriuretski peptid, B-tip natriuretskog peptida (BNP). To su cirkulišući hormoni sa natriuretskim, vazodilatatornim, renin-inhibitornim i antimitotičkim dejstvom. Deluju kao antagonisti renin-angiotenzin-aldosteron sistema i simpatičkog nervnog sistema. Veoma važni su regulatori krvnog pritiska i homeostaze vode i elektrolita u organizmu. Povećan stres zida leve komore i opterećenje volumenom je stimulans za oslobađanje BNP-a.

Moždani natriuretski peptid (BNP) je polipeptid od 32 aminokiseline. Sintetiše se kao preproBNP u miokardu ventrikula i enzimski se cepa do proBNP-a kao odgovor na rastezanje miocita. U cirkulaciju se oslobađa kao hormonski aktivan BNP i inaktivni N-terminalni fragment (NT-proBNP). BNP ima kratak poluživot: 18-22 minuta. NT-proBNP ima poluživot 60-120 minuta, tako da se određivanjem njegovog nivoa u krvi mogu pratiti hemodinamske promene na svakih 12 sati. Oba hormona se sintetišu kao prekurzori proteina koji sadrže signalnu peptidnu sekvencu sa amino-terminalnim krajem (preprohorm – preproBNP natriuretskog peptida ima 134 aminokiseline) koji se intracelularno modifikuje prema proBNP sa 108 aminokiselina. Prohormoni se cepaju na biološki inaktivne amino-terminalne fragmente (NT- proANP i NT - proBNP) i aktivne hormone (ANP i BNP) koji ulaze u cirkulaciju.

Efekat ispoljavaju preko natriuretskih peptidnih receptora, a inaktiviraju se preko neutralnih endopeptidaza. Na biološke varijacije vrednosti natriuretskih peptida utiču: pol, starost, fizički napor, telesna težina i lekovi. U starijem životnom dobu vrednosti NT-proBNP-a u serumu rastu.

Zbog povezanosti sa renalnom funkcijom, on je marker ukupne kardioresnalne funkcije. Osim dijagnostičkog i prognostičkog značaja, moguće je pratiti uspešnost terapije u lečenju bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom. Evropski vodič (2008) ističe ulogu natriuretskih peptida kao potencijalnih markera srčane insuficijencije (106). Zbog jednostavnosti određivanja mogu se koristiti za isključivanje pacijenata sa disfunkcijom leve komore srca od ostalih kardiovaskularnih bolesnika koji dođu kod lekara opšte prakse (107).

Prekursor BNP-a, NT-proBNP ima poluživot 60-120 minuta i zato se češće određuje u praksi. Na nivo BNP-a utiču: pol, starost, akutni koronarni sindrom, akutna plućna embolija, odmakli stadijum bolesti bubrega, hemodijaliza, anestezija, čak i duže vreme provedeno u sedećem položaju. Jedna studija iz 2000. godine je pokazala da je nivo u krvi NT-proBNP-a bio smanjen intenzivnim davanjem lekova za srčanu insuficijenciju. Još važnije, utvrđeno je da je lečenje lekovima vođeno nivoom NT-proBNP-a redukovalo ukupan broj kardiovaskularnih događaja u odnosu na klinički vođen tretman istog. Tretman koji smanjuje nivo NT-proBNP-a rasterećuje levu komoru srca, smanjuje stres zida leve komore i zahtev za kiseonikom i na taj način usporava opadanje funkcije miokarda (108).

Merenje BNP-a je moćno dijagnostičko sredstvo za identifikaciju pacijenata sa sistolnom ili dijastolnom disfunkcijom. Zbog veće stabilnosti u krvi NT-proBNP je u odnosu na BNP bolji marker za procenu hronične srčane insuficijencije (109). Merenje nivoa u krvi BNP-a ili NT-proBNP-a zajedno sa konvencionalnim kliničkim procenama može da pomogne u odluci da li da se krene sa farmakoterapijom i da li da se koristi serijsko praćenje nivoa NT-proBNP-a kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom (110).

Sa povećanjem srčane disfunkcije raste i sinteza i oslobađanje srčanih natriuretskih peptida. Nivoi srčanih peptida i njihovih prohormona rastu bez obzira na etiologiju srčane insuficijencije (da li je ishemijska, hipertenzivna, valvularna ili se radi o primarnoj kardiomiopatiji). Nivoi atrijalnog natriuretskog peptida (ANP) i moždanog natriuretskog peptida (BNP) su u pozitivnoj korelaciji sa pritiskom srčanog punjenja i zapreminom, a obrnuto kada se radi o ejskcionoj frakciji leve komore (111).

Klinička ispitivanja su pokazala direktnu vezu između porasta nivoa u krvi natriuretskih peptida i smanjenja srčane funkcije, naročito leve srčane komore. Određivanje NT-proBNP-a je korisno za dijagnostičku procenu i kratkoročnu prognozu kod bolesnika sa dispneom, a kod kojih se sumnja na akutnu insuficijenciju srca ili je ona potvrđena (112).

Multicentrična studija koja je rađena 2005. godine, imala je za cilj da testira nivo NT-proBNP u krvi kod bolesnika sa dispneom i sumnjom na akutnu srčanu insuficijenciju. Bile su uključene četiri lokacije na tri kontinenta. Zaključili su da je određivanje nivoa NT-proBNP-a veoma korisno kao dijagnostičko sredstvo i za kratkoročnu prognozu kod bolesnika sa dispneom kod kojih se sumnja na akutnu srčanu insuficijenciju ili je ona potvrđena (112).

Klinička korist je u ranoj dijagnostici srčane insuficijencije, prognozi bolesti, detekciji sistolne i dijastolne disfunkcije leve komore, diferencijalnoj dijagnostici dispneje, titraciji terapije. Rana dijagnostika i adekvatan tretman su put do bolje prognoze bolesti i boljeg kvaliteta života. Brojna istraživanja govore u prilog tome da je nivo u krvi natriuretskih peptida nezavisni pokazatelj smrtnosti, smrtnosti od ishemijske bolesti srca i moždanog udara. Otkriveno je da osim istezanja miokarda i drugi činioci podstiču i pojačavaju lučenje BNP-a.

Retke su analize koje imaju toliki dijagnostički, terapijski i prognostički značaj kao NT-proBNP u srčanoj insuficijenciji. Rana dijagnoza srčane insuficijencije je veoma značajna u sprečavanju daljeg razvoja ove bolesti. Nivo NT-proBNP je u odličnoj korelaciji sa težinom bolesti. Stabilan je u uzorcima krvi. Nema varijacije u toku 24 sata i zato je moguće uzeti krv za njegovo određivanje u bilo koje vreme.

Referentne vrednosti:

- < 125 pg/ml za pacijente koji imaju manje od 75 godina
- < 450 pg/ml za pacijente koji imaju 75 godina ili više
- Pacijenti koji se sa dispnejom jave kao hitan prijem < 300pg/ml

1.10. C-reaktivni protein (CRP)

C-reaktivni protein su 1930. otkrili Vilijam Tilet i Tomas Francis (*William Tillett , Thomas Francis*) na Rokfeler Institutu, SAD.

Otkriven je kao supstanca u krvi pacijenata u akutnoj fazi zapaljenja. U početku se mislilo da je sekret patogenog tipa, ali se kasnije otkrilo da se njegova sinteza odvija u jetri i da je on zapravo protein.

Godine 1943. pojavile su se naznake da se CRP povećava kod pacijenata obolelih od nekog inflamatornog stimulansa. Izolovan je iz seruma pacijenata inficiranih bakterijom *streptococcus pneumonia* i tada je nazvan „proteinom akutne faze“. Sredinom 1950. godine Irvin Knop (*Irving*

Knoop) i drugi su ukazali da se koncentracija CRP-a povećava nakon koronarne ishemije i nekroze miokarda. Utvrđen je njegov klinički značaj i počinje da se koristi kao dijagnostički alat za akutni koronarni sindrom. Do sredine 80-ih, Jolin Volanakis (*Jolan Volanakis*) i drugi, identifikovali su CRP kao derivat jetre, neglikolizirani kružni pentraksin koji se sastoji iz pet identičnih subjedinica pentamerne simetrije (113).

Poluživot CRP-a je 19 sati. Frederik de Ber, Bred Ben i Vejn Aleksander (*Frederik de Beer, Bred Ben i Wayne Alexander*) su 1982. opisali porast koncentracije CRP-a kod bolesnika koji imaju koronarnu bolest (114).

CRP je plazma protein, glavni protein akutne faze infekcije. CRP je najznačajniji marker inflamacije. Nivo CRP-a postaje značajno povišen ubrzo nakon što počne inflamatorni proces. CRP se sintetizuje u hepatocitima kao odgovor na interleukin-6 (IL-6). Njegov nedostatak je to što je on nespecifičan marker. Njegovi nivoi su često povećani u stanjima akutnog koronarnog sindroma, pušenja, neoplastičnog procesa (115). Njegova cirkulišuća koncentracija raste kao odgovor na povredu tkiva, infekcija i upala i njegovi nivoi u serumu su objektivni indeks aktivnosti bolesti (116, 117). Kod zdravih osoba je prisutan u veoma niskoj koncentraciji (<5mg/l).

Povećanje njegove koncentracije u krvi se javlja već 6-9 sati nakon početka infekcije, a maksimum dostiže nakon 48 sati. Veoma je osetljiv marker inflamacije. CRP pripada porodici pentasimetričnih proteina-pentraksina. Po sastavu je glikoprotein, po obliku prstenasti pentamer. Sastoji se iz pet identičnih nekovalentno vezanih subjedinica. Svaka jedinica pentamera ima kalcijum zavisno mesto vezivanja liganada (fosfoholin) i mesto za vezivanje efektivnih molekula (C1q komponenta komplementa). Svaka subjedinica sadrži 206 ostataka aminokiselina. Ukupna masa CRP-a iznosi 118.000 kDa.

CRP je nespecifičan pokazatelj inflamacije. Kada dođe do infekcije, CRP se povećano sintetiše u jetri (u hepatocitima) i adipocitima. Njihovu aktivnost stimulišu citokini (IL-6, IL-1 β i faktor tumor nekroze alfa). Uz prisustvo kalcijumovog jona, CRP se vezuje za polisaharide bakterija, vezuje se i za fosforinholin, fosfatidil holin i nukleinske kiseline. Nezavisno od kalcijumovog jona, vezuje se i za heparin, protamine i histone. Nedavno je otkriveno da se CRP vezuje i za liposome i lipoproteine koji se inkorporiraju u LDL (Low Density Lipoprotein) i VLDL (Very low density lipoprotein).

CRP je snažan aktivator klasičnog puta sistema komplementa. Njegova koncentracija nakon infekcije brzo raste, već posle šest sati. Odgovor na infekciju je sistemski, ali je nespecifičan.

CRP može da dostigne koncentraciju 1.000 puta veću od bazalne u roku 48 sati (118). CRP može biti povećan kod pušača, kod ljudi koji imaju visok krvni pritisak, povećanu koncentraciju lipida, kod starijih osoba, u slučaju reumatoidnog artritisa, infarkta miokarda, ali i nakon operacija.

CRP se određuje u serumu (krvi) za detekciju različitih infektivnih i inflamatornih procesa. Praćenjem koncentracije CRP-a pratimo uspešnost terapije. Bazalne vrednosti su manje od 5mg/l. Blaga inflamacija, kao i virusna infekcija dovode do povećanja koncentracije od 10-50mg/l. Bakterijska infekcija dovodi do povećanja koncentracije između 50-200mg/l. Teške infekcije dovode do povećanja koncentracije veće od 200mg/l. Koncentraciju CRP-a uvek treba posmatrati u sklopu kliničke slike pacijenta, nikako samu za sebe.

Najnovija istraživanja pokazuju da je porast koncentracije CRP-a povezan sa koronarnim događajima kod naizgled zdravih osoba (119, 120).

Uloga CRP-a u akutnoj koronarnoj ishemiji je veoma aktuelna. Veliki broj studija je pokazao da se može predvideti mortalitet u akutnoj koronarnoj ishemiji, što važi i za povećane vrednosti srčanog troponina (121). CRP se najčešće koristi za dijagnozu akutnih upala, infekcija, tromboze, dijagnozu hroničnih stanja tj. upala, reumatskih bolesti i malignih tumora. Koristi se za razlikovanje virusnih od bakterijskih infekcija, provere infekcije nakon operacije, kao i koliko je efikasno lečenje infekcija ili karcinoma. Ukoliko je terapija adekvatna, CRP brzo pada i vraća se u granice referentnih vrednosti. Ukoliko to nije slučaj, neophodna je brza promena antibiotika. Specijalni tip CRP testa je određivanje visokosenzitivnog CRP-a (hsCRP). Test može da ukaže na to da li osoba ima sklonost ka dobijanju kardiovaskularnih bolesti.

Prema Američkom udruženju za srce (*American Heart Association*):

nivo hsCRP < 1mg/l - nizak rizik od dobijanja kardiovaskularnih bolesti

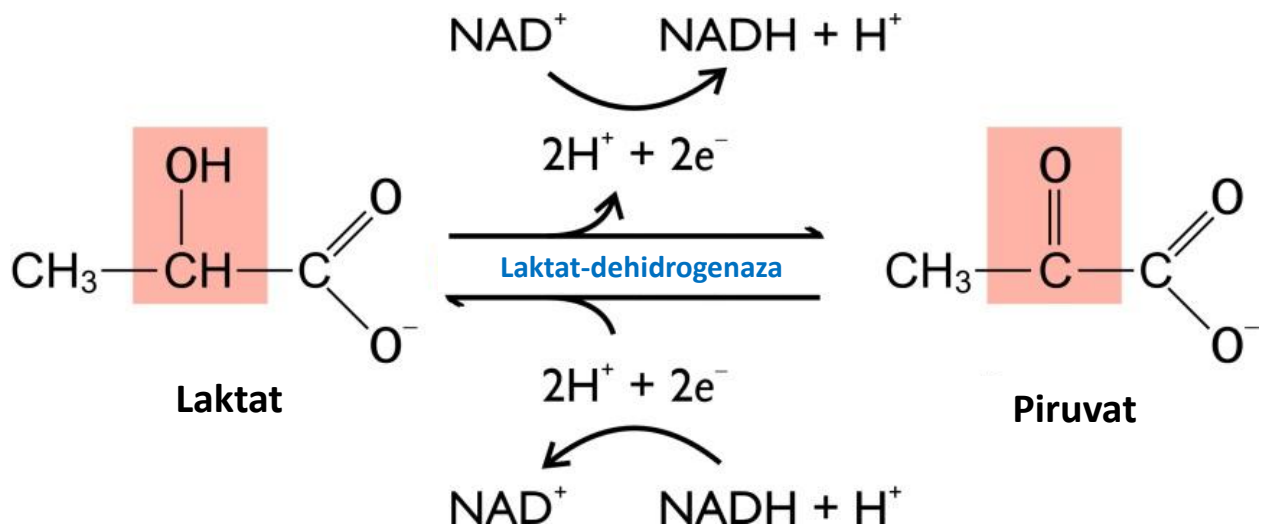
nivo hsCRP 1-3 mg/l - prosečan rizik od dobijanja kardiovaskularnih bolesti

nivo hsCRP > 3 mg/l - visok rizik od dobijanja kardiovaskularnih bolesti

Neki faktori mogu da promene bazalne vrednosti CRP-a. Od bioloških faktora to mogu biti: starost, trudnoća, uzimanje oralnih kontraceptiva, visoka nadmorska visina i pušenje. Od analitičkih faktora: povišeni lipidi u serumu i povišeni reumatoidni faktor. Nerealno snižene vrednosti CRP-a se pojavljuju kod pacijenata koji su na terapiji statinima ili koji uzimaju aspirin.

1.11. Laktat dehidrogenaza (LDH)

Laktat dehidrogenaza je enzim koji vrši prenos vodonika i katalizuje reakciju oksidacije laktata u piruvat, u prisustvu koenzima nikotinamid dinukleotida(NAD^+) kao akceptora jona vodonika. Reakcija je reverzibilna sa ravnotežom koja snažno naginje reverzibilnoj reakciji, odnosno redukciji piruvata u laktat ($\text{P} \rightarrow \text{L}$). Optimalni pH reakcije prelaska laktata u piruvat ($\text{L} \rightarrow \text{P}$) iznosi 8,8 - 9,8 a optimalna inkubaciona smeša na 30°C sadrži NAD^+ , koncentracije 5 mmol/L i i L-laktat 50 mmol/L; za reverzibilnu reakciju prelaska piruvata u laktat ($\text{P} \rightarrow \text{L}$) optimalni pH je na 30°C 7,4-7,8, a optimalna inkubaciona smeša sadrži NADH , 150 mmol/L i piruvat 1,5 mmol/l. Specifičnost enzima se kreće od L-laktata preko alfa-hidroksi kiselina do alfa-oksokiselina. LDH ne može da koristi D-laktat kao supstrat i deluje samo u prisustvu NAD^+ kao koenzima (122).



Slika 2. Reakcija katalizovana laktat dehidrogenazom (39)

LDH je sastavljena od 4 polipeptidna lanca (subjedinice) i ima molekulsku masu 134.000 D. Subjedinice se po tipu dele na M i H, i determinisane su sa genskih lokusa humanih hromozoma u položajima 11 (M) i 12 (H). Kombinacijom subjedinica nastaje 5 različitih izoenzima, a u odnosu na elektroforetsku pokretljivost definisane su kao: LDH-1 (HHH; H4), LDH-2 (HHHM; H3M), LDH-3 (HHMM; H2M2), LDH-4 (HMMM; HM3) i LDH-5 (MMMM; M4). Postoji i šesti izoenzim, obeležen kao LDH-X, koji egzistira samo u testisima muškarca nakon puberteta i koji se sastoji od 4 X subjedinice.

Antikoagulans Na,K-EDTA inhibira aktivnost LDH zbog vezivanja jona cinka(Zn^{2+}). Međutim, uloga jona Zn^{2+} kao potencijalnog aktivatora još uvek nije u potpunosti ispitana.

LDH se nalazi u svim tkivima u organizmu u različitim koncentracijama, samo intracelularno, u citoplazmi ćelija. Nivo enzima je značajno veći u različitim tkivima u odnosu na serum. Najveće koncentracije LDH nalaze se u jetri, srčanom mišiću, bubrezima, skeletnim mišićima, a od ćelija krvi u eritrocitima. Minimalno oštećenje ćelija sa visokim koncentracijama LDH, višestruko će povećati nivo enzima u serumu. U tkivima u kojima postoje visoki nivoi LDH postoji i različit izoenzimski sastav. U eritrocitima, bubregu i srčanom mišiću najpokretljiviji su izoenzimi LDH-1 i LDH-2, dok u jetri i skeletnim mišićima postoji najjača elektroforetska pokretljivost LDH-4 i LDH-5, katodnih izoenzima (122).

Referentne vrednosti LDH u velikoj meri variraju, u zavisnosti od metode određivanja. Pored toga, enzim je podložan i fiziološkim varijacijama, u zavisnosti od starosti i pola pacijenta. Referentni interval za mušku populaciju iznosi do 232 U/L, a za ženski deo populacije je do 223 U/L. Kod dece oba pola se referentni interval kreće do 332 U/L (7-12 godina starosti) i 279 U/L (13-17 godina starosti) (123). Oštećenja ćelija i tkiva koja sadrže visoke koncentracije LDH, povećavaju nivo enzima u serumu. Povećanje nivoa LDH u serumu se iz tog razloga javlja kod oboljenja jetre, mišićne distrofije, malignih bolesti i posebno, kardiovaskularnih oboljenja. Uz to, sva oboljenja praćena određenim stepenom hemolize povećavaju nivo LDH u serumu, zbog visokih vrednosti enzima poreklom iz hemoliziranih eritrocita. Zbog različitog sadržaja izoenzima u tkivima, nakon oštećenja tkiva i u serumu postoji povećanje nivoa ukupne LDH na račun različitih izoenzima LDH. Kod infarkta miokarda, vrednosti nivoa serumske LDH su obično 3-6 puta veće, mada se u manjem broju slučajeva mogu povećati i do 10 puta, u odnosu na referentni interval. Vrednosti nivoa LDH mogu biti umereno povećane i u slučajevima miokarditisa, dok su u slučajevima perikarditisa u granicama referentnih vrednosti. Zbog veoma sličnog sastava izoenzima LDH u eritrocitima i srčanom mišiću (dominiraju izoenzimi LDH-1 i LDH-2), u slučaju hemolize i infarkta miokarda susrećemo veoma sličan sastav prisutnih izoenzima u serumu. U slučajevima infarkta miokarda standard je merenje dva ili tri enzima čije su koncentracije povećane. To su aspartat-aminotransferaza (AST) i kreatin kinaza (CK) uz određivanje izoenzima LDH i CK. Infarkt miokarda prati povećanje nivoa u krvi sva tri enzima, u različitom stepenu. Različite studije su pokazale da na stepen povećanja nivoa enzima utiče čitav niz faktora. Tako je primećeno da su nivoi sva tri enzima LDH, CK i AST kao i troponina u značajnoj meri povećana kod pacijenata sa infarktom miokarda i dijabetesom u odnosu na

pacijente sa infarktom miokarda koji nisu dijabetičari (124). Povećanje aktivnosti LDH prisutno je i kod oboljenja jetre, ali ovo povećanje nije toliko izraženo kao povećanje vrednosti aminotransferaza. Ipak, zbog različitih stepena povećanja u kombinaciji sa drugim enzimima, aminotransferazama i γ -GT, određivanje LDH je od velikog značaja za diferencijalnu dijagnostiku oboljenja jetre. Povećanje nivoa LDH je naročito izraženo kod toksičnog hepatitisa praćenog ikterusom. Kod virusnog hepatitisa povećanje nivoa LDH nije toliko izraženo, iako je prisutno. U slučaju infektivne mononukleoze takođe postoji povećanje nivoa serumske LDH najizraženije kroz povećanje izoenzima LDH-3. U slučajevima ciroze i opstruktivnih oboljenja jetre, LDH se kreće u granicama referentnog intervala ili je maksimalno do dva puta povećana (125). Pored toga, pacijenti sa malignim oboljenjima imaju značajno povećanje nivoa LDH. Izoenzimska slika u malignim bolestima pokazuje najveće vrednosti LDH-4 i LDH-5. Izuzetak je povećanje nivoa LDH-1 koje se javlja samo kod tumora germinativnih ćelija - teratoma, seminoma i disgerminatoma ovarijuma (125). U slučajevima mišićne distrofije, posebno u ranim i srednjim stadijumima bolesti takođe susrećemo povišene vrednosti LDH. Povećanje se u tim stadijumima bolesti odnosi uglavnom na izoenzim LDH-5, zbog velikog sadržaja u ćelijama poprečno-prugastih mišićnih ćelija. U kasnijim stadijumima bolesti kada se veliki deo mišićne mase izgubi, izoenzimski sastav se može promeniti u pravcu LDH-1 i LDH-2, dok vrednosti LDH mogu biti smanjene do granica referentnih nivoa (125).

1.12. Mokraćna kiselina (*acidum uricum*)

Mokraćna kiselina (*acidum uricum*) je glavni proizvod katabolizma purinskih nukleozida, adenozina i guanozina. Purini poreklom iz katabolizma dijetarnih nukleinskih kiselina se direktno pretvaraju u mokraćnu kiselinu. Ipak, najveći deo mokraćne kiseline koja se izlučuje iz organizma putem urina, potiče od endogenih nukleinskih kiselina. Oko 75% nastale mokraćne kiseline se izlučuje urinom, dok se veći deo od preostalih 25% izlučuje putem gastrointestinalnog trakta, degradacijom do alantoina uz pomoć bakterijskih enzima (122). Obrada mokraćne kiseline u bubrezima vrši se putem filtracije u glomerulima, reapsorpcije u proksimalnom tubulusu a zatim dolazi do izlučivanja u distalnom delu tubulusa i dalje reapsorpcije u distalnom delu. Fizičko-hemijska svojstva mokraćne kiseline imaju značajnog uticaja na njenu koncentraciju u telesnim tečnostima i tkivima. Zbog izraženo kiselih svojstava, pri pH vrednostima telesnih tečnosti većim od 5,57 mokraćna kiselina uglavnom postoji u formi jona urata dok se pri nižim pH vrednostima nalazi u svom nedisociranom obliku (122).

Hiperurikemija se obično definiše kao koncentracija u serumu ili plazmi veća od 360 $\mu\text{mol/L}$ kod žena ili veća od 416 $\mu\text{mol/L}$ kod muškaraca (126). Hiperurikemija nastaje kao posledica različitih urođenih i stečenih oboljenja, delovanja različitih toksičnih noksi i lekova. Najčešći uzroci hiperurikemije su sledeći:

- bazična hiperurikemija (nastaje zbog prekomerne produkcije i povezana je sa hiperuričnom acidurijom ili nedovoljnom ekstrakcijom);
- renalna retencija (prestanak rada bubrega nastao kao posledica farmakoterapije - diureticima, salicilatima, pirazinamidom, ili zbog trovanja – olovom ili alkoholom);
- povišen promet nukleinskih kiselina (nastao kao posledica mijeloproliferativnog sindroma ili hemoterapije);
- specifični nedostaci enzima (deficijencija hipoksantin guanin fosforibozil transferaze - HPFT *Lesch Nychanov* sindrom; abnormalna fosforibozil-pirofosfat sintetaza).

Nakupljanje jednonatrijumskih soli urata precipitiranjem iz zasićenih telesnih tečnosti u tkivima dovodi do kliničkih simptoma gihta. Depoziti soli Na-urata se mogu javiti u sinovijalnoj tečnosti unutar zglobova kao i u tkivima oko zgloba izazivajući inflamatornu reakciju i gihtični artritis. Nakupine kristala urata se mogu pojaviti i u drugim mekim tkivima u kojima izazivaju inflamatorne procese. Za giht su pored promena na zglobovima najkarakterističniji bubrežni poremećaji na nivou glomerula, tubula i intersticijelnih krvnih sudova bubrega, koji su često praćeni i stvaranjem mokraćnih kamenova - urolitijazom. Bolest koja je recidivirajuća obično nastaje kao posledica dugogodišnjeg povećanja nivoa mokraćne kiseline u serumu (plazmi), iako u samom trenutku pojave simptoma nivoi mokraćne kiseline mogu biti u granicama referentnih vrednosti. Giht se klasifikuje kao primarni, koji nastaje kao posledica genetskih oboljenja vezanih za metabolizam purina, i sekundarni, koji nastaje kao posledica drugih oboljenja ili uzimanja lekova (122). Iako na dijagnozu oboljenja može ukazivati povećana koncentracija mokraćne kiseline u serumu (plazmi), konačna dijagnoza gihta se postavlja nalazom kristala Na-urata u sinovijalnoj tečnosti ili uratnih čvorića-tofusa u tkivima. Na osnovu izlučene mokraćne kiseline u toku 24 časa, može se izvesti zaključak da li se radi o povećanom stvaranju ili smanjenom izlučivanju (125). Oboljenje bubrega koje se dovodi u vezu sa hiperurikemijom može imati jedan ili više oblika:

- a) gihtičnu nefropatiju sa taloženjem urata u renalnom parenhimu
- b) akutno intratubulusno taloženje urata i
- c) uratnu nefrolitijazu

Hipourikemija je mnogo ređe stanje od hiperurikemije i podrazumeva vrednosti u plazmi ili serumu koje su niže od 140 $\mu\text{mol/L}$ (123). Najčešće se susreće kao sekundarna hipourikemija u odnosu na patološka stanja koja leže u njenoj osnovi. To mogu biti teška hepatocelularna oboljenja ili defektna renalno-tubularna reapsorpcija mokraćne kiseline (122).

Oksidativni stres i hiperurikemija

Hiperurikemija se najčešće dovodi u vezu sa kardiovaskularnim ili metaboličkim sindromom i sa razvojem renalnih oboljenja. Oksidativni stres je definisan kao poremećaj oksidativne ravnoteže i odnosa prooksidanata i antioksidanata, koji za posledicu ima povećane procese lipoperoksidacije membrana, proteina i DNK molekula (127). Sigurno je postojanje korelacije između poremećenih antioksidativnih mehanizama i nekih patoloških stanja. Za bolesti kardiovaskularnog sistema, karcinoma, dijabetesa, kao i za inflamatorna oboljenja sa velikom sigurnošću je dokazano uplitanje prooksidativnih procesa u patogenezu bolesti. Brojni podaci iz literature ukazuju na to da su slobodni metaboliti kiseonika i lipidna peroksidacija glavni promoteri bolesti krvnih sudova (128). Mokraćna kiselina je definisana, pre svega, kao antioksidativni parametar, zbog svojih skevindžer potencijala u odnosu na toksične slobodne metabolite kiseonika („hvatač“ slobodnih radikala). Pored toga, molekul mokraćne kiseline je i helator tranzicionih metalnih jona, bitnih za prooksidativne procese. Ipak, i pored tih činjenica, uloga mokraćne kiseline u antioksidativnim mehanizmima se još uvek ispituje. Poslednjih godina se u literaturi pojavljuju podaci koji ukazuju na kauzalnu ulogu mokraćne kiseline u kardiovaskularnim oboljenjima. Eksperimentalni podaci više različitih studija ukazuju na to da je oksidativni stres jedan od prvih fenomena i prvih reakcija tokom izlaganja vaskularnih ćelija, hepatocita, renalnih ćelija i adipocita visokim koncentracijama mokraćne kiseline (129). U radovima je *in vitro* merenjem celularne apoptoze dokazan uticaj visokih koncentracija mokraćne kiseline na povećanje oksidativnog stresa i nivo ROS u mitohondrijama hepatocita (130). Može se preispitati da li povišene vrednosti mokraćne kiseline nastaju posledično u izraženim stanjima oksidativnog stresa ili im donekle u zatvorenom krugu oksidoredukcionih procesa prethode. Pojedini radovi impliciraju prisustvo molekularnih switch-regulatornih mehanizama koji regulišu ulogu mokraćne kiseline kao prooksidanta ili antioksidanta u različitim kompartmanima organizma i zavisno od drugih (129). Povišeni nivoi mokraćne

kiseline prema podacima u literaturi susreću se i kod pacijenata sa koronarnom aterosklerozom kao i kod pacijenata sa suspektnim koronarnim bolestima (131).

2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi istraživanja

Osnovni ciljevi naših istraživanja su:

1. Kreirati model za predviđanje operativnog rizika kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, na osnovu preoperativnih vrednosti kardijalnih i drugih biomarkera: troponina I, kreatin kinaze, N-terminalni pro B-tip natriuretskog peptida, C-reaktivnog proteina, laktat dehidrogenaze, mokraćne kiseline.

2. Kreirati model za predviđanje operativnog rizika kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, kombinacijom novog modela, dobijenog na osnovu preoperativnih vrednosti kardijalnih i drugih biomarkera: troponina I, kreatin kinaze, N-terminalni pro B-tip natriuretskog peptida, C-reaktivnog proteina, laktat dehidrogenaze, mokraćne kiseline i postojećeg modela EuroSCORE II.

2.2. Hipoteze istraživanja

Naša istraživanja zasnovali smo na sledećim hipotezama :

1. Na osnovu preoperativnih vrednosti kardijalnih i drugih biomarkera: troponina I, kreatin kinaze, N-terminalnog pro B-tip natriuretskog peptida, C-reaktivnog proteina, laktat dehidrogenaze, mokraćne kiseline, kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom funkcijom leve komore moguće je napraviti model za predviđanje operativnog rizika, koji će imati zadovoljavajuću senzitivnost i specifičnost.

2. Kombinacijom postojećeg prediktivnog modela operativnog rizika, EuroSCORE II i novog modela, dobijenog na osnovu preoperativnih vrednosti kardijalnih i drugih biomarkera: troponina I, kreatin kinaze, N-terminalni pro B-tip natriuretskog peptida, C-reaktivnog proteina, laktat dehidrogenaze, mokraćne kiseline, kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, dobiće se model koji će imati bolju prediktivnu moć i veću senzitivnost i specifičnost od svakog modela pojedinačno.

3. METODE

3.1. Uzorak

Uzorak su činila 704 bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, odnosno ejectionom frakcijom leve komore manjom ili jednakom 50%, koji su operisani na Klinici za kardiovaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici u periodu od 20.01.2014. do 20.04.2016. godine. Kod svih bolesnika obavljene su standardne preoperativne procedure, koje su podrazumevale sledeće:

- Otvaranje istorije bolesti, klinički pregled;
- Elektrokardiografski pregled (standardni 12- kanalni elektrokardiogram);
- Ehokardiografski pregled. Transtorakalna ehokardiografija rađena je kod svih bolesnika, a transezofagealni ehokardiografski pregled uvek u slučajevima valvularne i kombinovane hirurgije, a u koronarnoj hirurgiji po potrebi;
- Ultrazvučni pregled arterijskih krvnih sudova vrata;
- Angiografiju koronarnih krvnih sudova;
- Laboratorijske analize (krvna grupa, Rh-faktor, krvna slika, biohemijske analize, virusološke analize...);
- Određivanje preoperativnih vrednosti kardijalnih i drugih biomarkera: troponina, kreatin kinaze, N-terminalnog pro-B tipa natriuretskog peptida, C-reaktivnog proteina, laktat dehidrogenaze, mokraćne kiseline;
- Stomatološku pripremu bolesnika;
- Pulmološku pripremu bolesnika;
- Psihološku pripremu bolesnika;
- Adekvatnu medikamentoznu terapiju;

3.2. Kriterijumi za uključivanje u studiju

U studiju su bili uključeni svi bolesnici sa stečenim bolestima srca, stariji od 18 godina, kod kojih je ejectiona frakcija leve komore bila manja ili jednaka 50% i kod kojih su izvršene sledeće vrste operacija:

1. Revaskularizacija miokarda - koronarna hirurgija
2. Hirurgija stečenih srčanih mana - valvularna hirurgija

3. Kombinovane operacije - koronarna i valvularna hirurgija

Iz studije su bili isključeni svi bolesnici, iz navedenih grupa, koji su imali istisnu frakciju leve komore 51% i više, kao i bolesnici sa urođenim srčanim manama, disekcijama aorte i tumorima srca, bez obzira na vrednost istisne frakcije leve komore.

3.3. Kriterijumi za neuključivanje u studiju

Bolesnici koji su imali ejectionu frakciju leve komore 51% i više;

Bolesnici sa verifikovanim urođenim srčanim manama;

Bolesnici sa akutnim ili hroničnim disekcijama aorte;

Bolesnici sa dijagnozom tumora srca;

Bolesnici mlađi od 18 godina.

3.4. Kriterijumi za isključivanje iz studije

Bilo koji razlog medicinske ili nemedicinske prirode koji bi, po oceni istraživača, mogao uticati na relevantnost istraživanja.

3.5. Ehokardiografski pregled

Transtorakalni ehokardiografski pregled (TTE), u levom bočnom položaju rađen je kod svakog bolesnika, pre operacije, u Kabinetu za ehokardiografiju. Za određivanje morfološko-funkcionalnih karakteristika srca analizirani su sledeći parametri:

- Ejectiona, istisna, frakcija leve komore (EF) izražena u procentima;
- Unutrašnji dijametar leve komore u dijastoli (LVIDd) u centimetrima;
- Debljina interventrikularnog septuma (IVST) u milimetrima;
- Debljina zadnjeg zida miokarda leve komore (PWD) u milimetrima;
- Masa miokarda leve komore (LVmass), izračunata pomoću *Penn*-ove kubne formule:
$$LV_{mass} = 1,04 [(LVIDd + IVST + PWT)^3 - LVID^3] \cdot d^3 - 13,6$$
- Indeksirana masa miokarda leve komore u odnosu na površinu tela [g/m^2] - LV_{mass}/BSA .

Određivanje ejskione frakcije vršilo se, u levom bočnom položaju, na ultrazvučnom aparatu Vivid 7 po Simpsonovoj metodi. Prvo su određeni endsistolni (ESVLV) i enddiastolni volumen (EDVLV) u pozicijama 4CH, 2CH i 3CH. Zatim je izračunavana ejskiona frakcija po formuli $EF(\%) = (EDVLV (ml) - ESVLV (ml)) / EDVLV (ml) \times 100$.

Uvek kada je to bilo potrebno rađene su i dodatne intraoperativne evaluacije transezofagealnim ehokardiografskim pregledom.

3.6. Preoperativna analiza potencijalno relevantnih biomarkera

Podaci o preoperativnim vrednostima kardijalnih i drugih biomarkera: troponin I, kreatin kinaza(CK), CKMB, N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid, C-reaktivni protein, laktat dehidrogenaza (LDH), mokraćna kiselina (*acidum uricum*) preuzimani su iz laboratorijskog informacionog sistema. Analize su rađene neposredno pre operacije (24 sata).

Troponin I

Vidas Troponin I Ultra je automatizovani kvantitativni test za određivanje humanog srčanog troponina I u serumu ili plazmi ELFA tehnikom (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*). Princip testa je kombinacija imunoenzimske metode koja se bazira na sendvič principu sa završnim fluorescentnim merenjem. Određivanje se radilo na imunohejskom analizatoru VIDAS PC proizvođača Biomerieux. Materijal koji se koristio je bio serum. Analitički detekcioni limit je od 0,01 do 30 µg/L. Vrednosti veće od 0,01 µg/L su smatrane povećanim vrednostima.

Maseni CKMB

Vidas CKMB je automatizovani kvantitativni test za određivanje MB izoenzima kreatin kinaze u humanom serumu ili plazmi. Princip testa je kombinacija dvostepene imunoenzimske metode koja se bazira na sendvič principu sa završnim fluorescentnim merenjem. Određivanje se radilo na imunohejskom analizatoru VIDAS PC proizvođača Biomerieux. Materijal koji se koristio je bio serum. Analitički detekcioni limit je od 0,8 do 300 ng/ml. Vrednosti veće ili jednake 5,1 ng/ml su smatrane povećanim vrednostima.

N terminalni pro B- tip natriuretski peptid (NT-proBNP)

Vidas NT proBNP je automatizovani kvantitativni test za određivanje N- terminalnog pro B-tipa natriuretskog peptida u humanom serumu ili plazmi. Princip testa je kombinacija jednostepene imunoenzimske metode bazirane na sendvič principu sa završnim fluorescentnim

merenjem (ELFA tehnika). Određivanje se radilo na imunohemijskom analizatoru VIDAS PC proizvođača Biomerieux. Materijal koji se koristio je bio serum. Analitički detekcioni limit je od 20 do 25000 pg/ml. Vrednosti veće od 125 pg/ml za osobe mlađe od 75 godina i vrednosti veće od 450 pg/ml za osobe starije od 75 godina su smatrane povećanim vrednostima.

C- reaktivni protein

Određivanje CRP-a je imunoturbidimetrijsko, metodom krajnje tačke. Metoda se zasniva na merenju nerastvorenog kompleksa antigen-antitelo. Materijal koji se koristio je bio serum. Određivanje se radilo na biohemijskom analizatoru BT 3500, proizvođača Biotechnica. Analitički detekcioni limit je od 2 do 161 mg/ml. Vrednosti veće ili jednake 5 mg/l su smatrane povećanim vrednostima.

Kreatin kinaza

Kreatin kinaza je određivana kinetički, nakon aktivacije sa N-acetilcisteinom. Određivanje se radilo iz seruma na biohemijskom analizatoru BT 3500.

Kreatin kinaza katalizuje reakciju kreatin fosfata i ADP-a pri čemu nastaje ATP i kreatin. ATP u reakciji sa glukozom, koju katalizuje heksokinaza, transformiše se u ADP. Nastala glukoza-6-fosfat reaguje sa NADP koji se pri tom redukuje u NADPH.

Brzina nastanka NADPH, merena na 340 nm, proporcionalna je aktivnosti ukupne kreatin kinaze. Vrednosti veće ili jednake 150 U/L za žene i vrednosti veće ili jednake 200 U/L za muškarce su smatrane povećanim vrednostima.

CKMB (kreatin kinaza MB izoenzim)

CKMB se sastoji iz dve subjedinice: CK-M i CK-B. Specifična poliklonalna antitela protiv CK-M subjedinice inhibiraju kompletnu CK-MM aktivnost i CK-M subjedinicu od CKMB. Određivana je CK-B aktivnost koja predstavlja polovinu CKMB aktivnosti koja se na kraju izračunava. Aktivnost CK-B je određivana u serumu, na biohemijskom analizatoru BT 3500. Vrednosti veće ili jednake 25 U/L su smatrane povećanim vrednostima.

Laktat dehidrogenaza (LDH)

Određivanje laktat dehidrogenaze je kinetičko određivanje aktivnosti ukupne laktat dehidrogenaze, gde se koristio piruvat kao supstrat. U reakciji piruvata sa NADH koju katalizuje LDH, nastajao je laktat i NAD. Smanjenje apsorpcije NADH proporcionalno je aktivnosti ukupne LDH u uzorku. Određivanje se radilo na biohemijskom analizatoru BT 3500, reagensima

proizvođača Biomerieux. Materijal koji se koristio je bio serum. Analitički detekcioni limit je od 18 do 800 U/L. Vrednosti veće ili jednake 456 U/L su smatrane povećanim vrednostima.

Mokraćna kiselina

Određivanje mokraćne kiseline u humanom serumu se zasniva na enzimskoj PAP reakciji. Na kraju reakcije nastaje obojeno jedinjenje hinonimin. Intenzitet boje nastalog hinonimina je proporcionalan koncentraciji mokraćne kiseline u serumu. Određivanje se radilo na biohemijском analizatoru BT 3500, reagensima proizvođača Biomerieux. Analitički detekcioni limit je od 12 do 1484 $\mu\text{mol/l}$. Vrednosti veće od 360 $\mu\text{mol/l}$ za žene i vrednosti veće od 420 $\mu\text{mol/l}$ za muškarce su smatrane povećanim vrednostima.

3.7. Operativna tehnika

Bolesnici su operisani upotrebom standardizovane tehnike za operacije na otvorenom srcu, u ekstrakorporalnoj cirkulaciji (17, 132). U toku uvoda u anesteziju, plasirane su periferne i centralne venske linije, a intubirani su jednolumenskim endotrahealnim tubusom. Njihovo stanje kontinuirano je praćeno putem standardnog monitoringa, uključujući i *Swan-Ganz* kateter po potrebi. Ako je bilo indikovano, pre ulaska u operacionu salu, plasirala se i transezofagealna ehokardiografska sonda, a transezofagealni ehokardiografski pregled obavljan je u operacionoj sali pre incizije kože.

Hirurški pristup bio je standardan, medijalnom sternotomijom. Substernalna meka tkiva disecirana su termokauterom, a timično tkivo se ligiralo i presećalo. Pristup srcu i velikim krvnim sudovima ostvaren je otvaranjem perikarda i njegovim fiksiranjem za zid grudnog koša.

U koronarnoj i kombinovanoj hirurgiji, istovremeno sa otvaranjem grudnog koša, pripremani su venski graftovi za aortno-koronarno premošćavanje. U operativnoj taktici strategija je bila da se, uvek kada je to moguće, prednja descendenta koronarna arterija revaskularizuje arterijskim graftom pomoću leve unutrašnje grudne arterije (*arteria mammaria interna-LIMA*). Za revaskularizaciju desne i cirkumfleksne grane leve koronarne arterije koristili su se najčešće venski graftovi. Plasiranje kanila za vantelesnu cirkulaciju u ushodni deo aorte, u desnu pretkomoru ili u obe šuplje vene, bilo je neophodno da bi se uspostavila ekstrakorporalna cirkulacija. Antikoagulantna terapija sprovedena je administracijom 300 IJ/kg heparina i ponavljala se, ako je bilo potrebno, da bi se održala vrednost ACT-a (*activated clotting time*) iznad 480 sekundi. Dejstvo heparina neutralisano je posle ekstrakorporalne cirkulacije

protaminom. Operacije su izvođene u normotermiji ili u blagoj hipotermiji uz praćenje telesne temperature. U zavisnosti od vrste operativnog zahvata (koronarna, valvularna ili kombinovana hirurgija), pristupalo se otvaranju odgovarajućih srčanih šupljina kako bi se omogućio pristup srčanim zaliscima. U slučaju da se radilo o koronarnoj hirurgiji na kucajućem srcu, nije korišćena ekstrakorporalna cirkulacija, a za optimalnu ekspoziciju koronarnih arterija i precizan rad, srce je stabilizovano pomoću vakuumskih stabilizatora - *Octopus 3* (*Medtronic, Minneapolis, USA*).

3.8. Prikupljanje podataka

Period prikupljanja podataka je bio od 20. januara 2014. godine do 20. aprila 2016. godine.

Podaci o preoperativnim vrednostima kardijalnih i drugih biomarkera: troponin I, kreatin kinaza, N-terminalni pro-B tip natriuretski peptid, C-reaktivni protein, laktat dehidrogenaza, mokraćna kiselina (*acidum uricum*), preuzimani su iz laboratorijskog informacionog sistema.

Podaci o ejectionoj frakciji leve komore preuzimani su iz preoperativnog ehokardiografskog nalaza svakog bolesnika.

Podaci o vrednostima EuroSCORE II i podaci o mortalitetu operisanih bolesnika preuzimani su iz bolničkog informacionog sistema.

Postoperativni infarkt miokarda smo definisali kao:

- novonastali Q zubac u EKG
- eho-verifikovan ispad kinetike
- porast enzima: CK, CKMB, troponin I > 10x

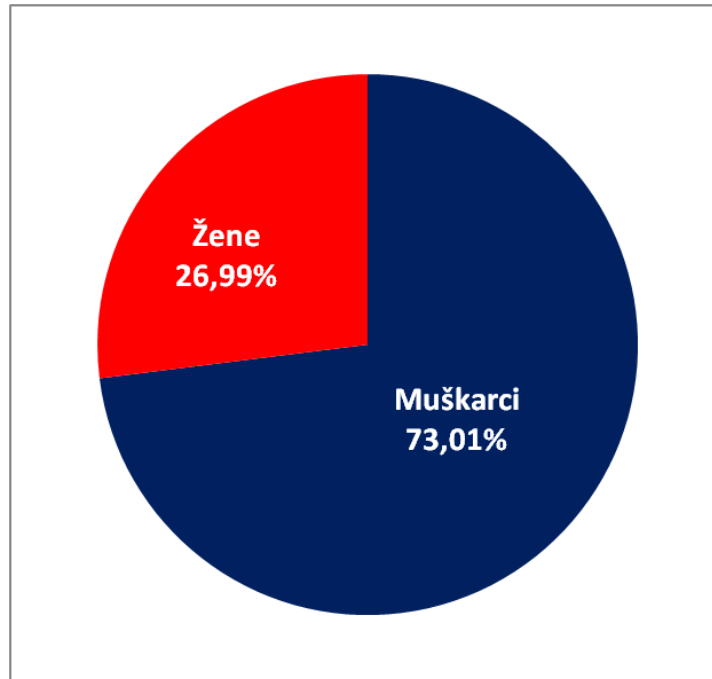
3.9. Statistička obrada podataka i kreiranje modela

U disertaciji su korišćene mere deskriptivne statistike: aritmetička sredina, standardna devijacija, medijana, kvartili, frekvence i procenti. Za poređenje srednjih vrednosti varijabli dve populacije korišćeni su t test za nezavisne uzorke i Man-Vitnijev (*Mann–Whitney*) test. Za poređenje srednjih vrednosti varijabli više populacija korišćeni su analiza varijansi i Kraskal-Volisov (*Kruskal–Wallis*) test. Povezanost kategorijskih varijabli ispitivana je pomoću Hi-kvadrat testa, za tabele kontigencije ili pomoću Fišerovog (*Fisher's test*) testa. Određivanje uticaja promenljivih na ishod lečenja vršeno je pomoću univarijantne i multivarijantne binarne

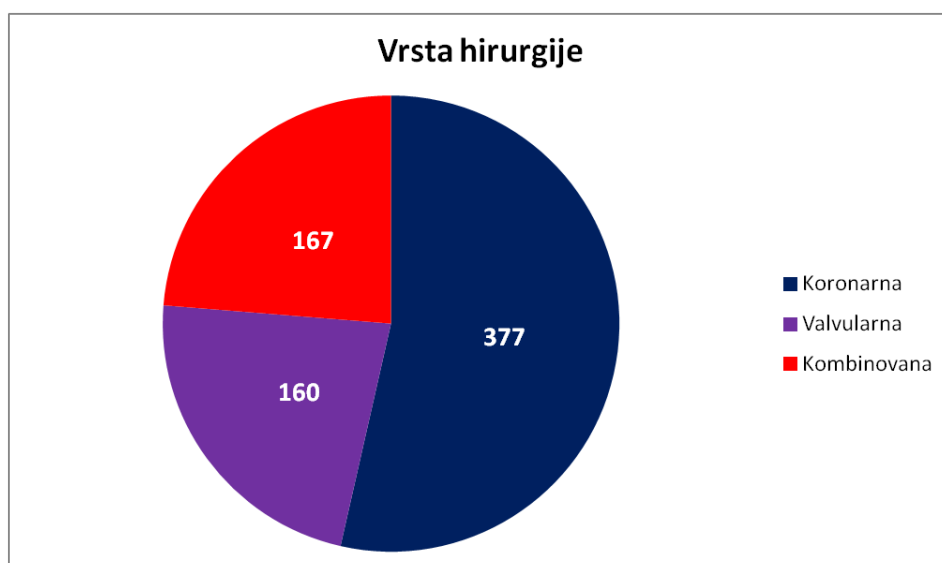
logističke regresije (*univariate and multivariate binary logistic regression*). Da li neka od neprekidnih varijabli može da ukaže na nepovoljan ishod lečenja, ispitivano je pomoću ROC krivih (*ROC Curves*), pri čemu su određeni optimalan presek, senzitivnost i specifičnost odgovarajuće varijable.

4. REZULTATI

Kriterijume za uključivanje u studiju i kreiranje modela za predviđanje operativnog rizika kardiohirurških bolesnika sa oštećenom sistolnom funkcijom leve komore, ejakcionom frakcijom leve komore (EF) \leq 50% ispunila su 704 ispitanika. U grafikonima 1. i 2. prikazani su polna struktura bolesnika i vrste kardiohirurških intervencija, a u tabeli 1. srednje vrednosti ispitivanih parametara.



Grafikon 1. Polna struktura ispitanika



Grafikon 2. Broj ispitanika u odnosu na vrstu hirurgije

Tabela 1. Srednje vrednosti ispitivanih parametara

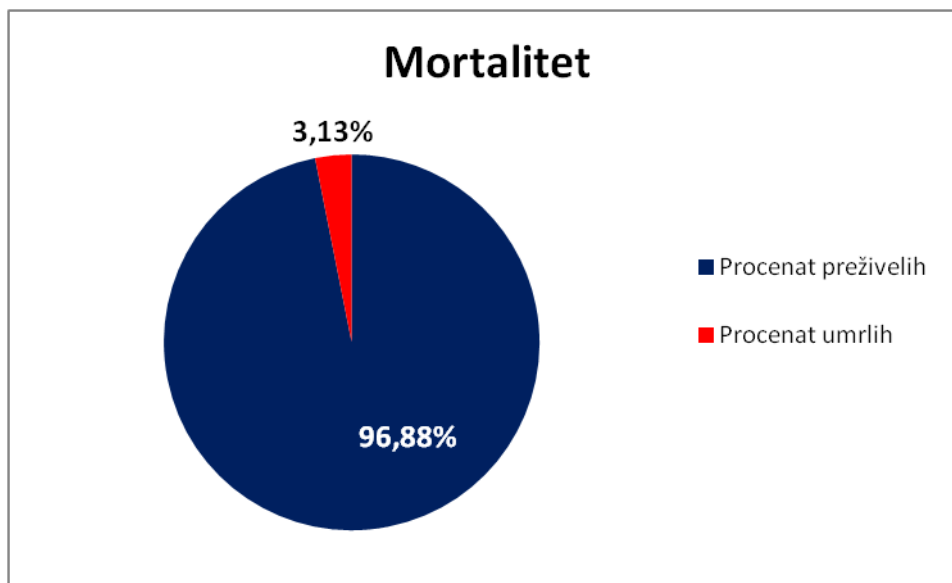
Parametar	Aritmetička sredina ± SD	Medijana (25. – 75. percentil)
Godine starosti	65,21 ± 8,90	66,00 (60,00 - 72,00)
Vrednost ejectiona frakcija leve komore %	40,16 ± 8,13	41,00 (35,00 - 47,00)
Vrednost troponin I µg/L	0,054 ± 0,417	0,010 (0,010 - 0,010)
Vrednost kreatin kinaza (CK) U/L	79,38 ± 68,977	61,00 (44,00 - 89,00)
Vrednost kreatin kinaza MB izoenzim (CKMB) U/L	18,48 ± 12,14	16,00 (14,00-20,00)
Vrednost kreatin kinaza izoenzim MBmass ng/ml	2,57 ± 2,25	2,16 (1,57-2,95)
Vrednost N-terminalni pro B- tip natriuretski peptid (NT-proBNP) pg/ml	3032,66±4313,99	1756,00 (687,00 - 3548,00)
Vrednost C-reaktivni protein (CRP) mg/L	8,89 ± 17,12	4,20 (0,90 - 9,20)
Vrednost laktat dehidrogenaza (LDH) U/L	276,15 ± 117,17	254,00 (224,00 - 301,00)
Vrednost mokraćna kiselina (acidum uricum) µmol/L	364,35 ± 118,35	369,00 (302,00 - 430,00)
Vrednost EuroSCORE II	3,20 ± 3,29	2,18 (1,30- 4,03)

CKMB mass = kreatin kinaza (CK) MB izoenzim maseni.

EuroSCORE = *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*

4.1. Postoperativni mortalitet

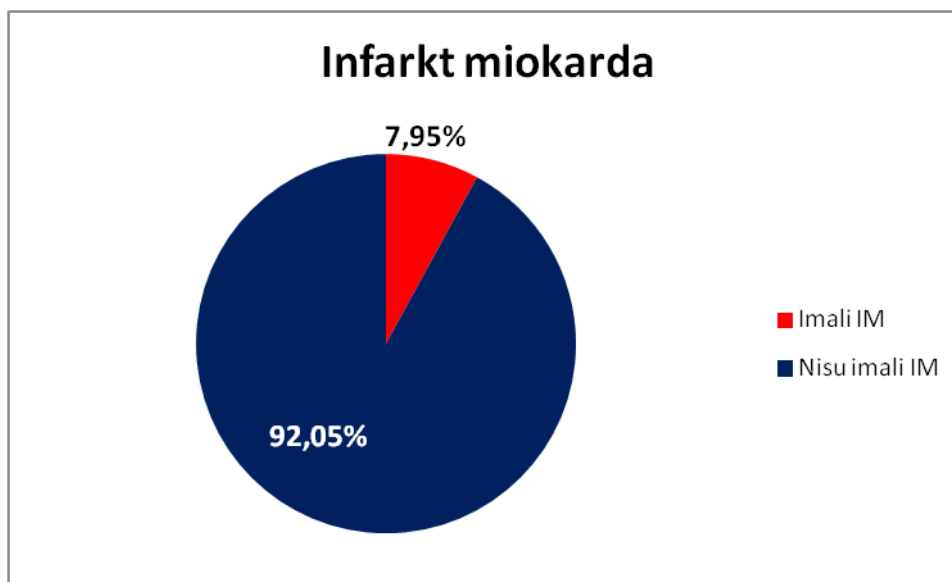
Od ukupnog broja ispitanika, 22 je imalo smrtni ishod 30 dana posle operacije. Postoperativni mortalitet je bio 3,13% (grafikon 3).



Grafikon 3. *Postoperativni mortalitet*

4.2. Postoperativni infarkt miokarda

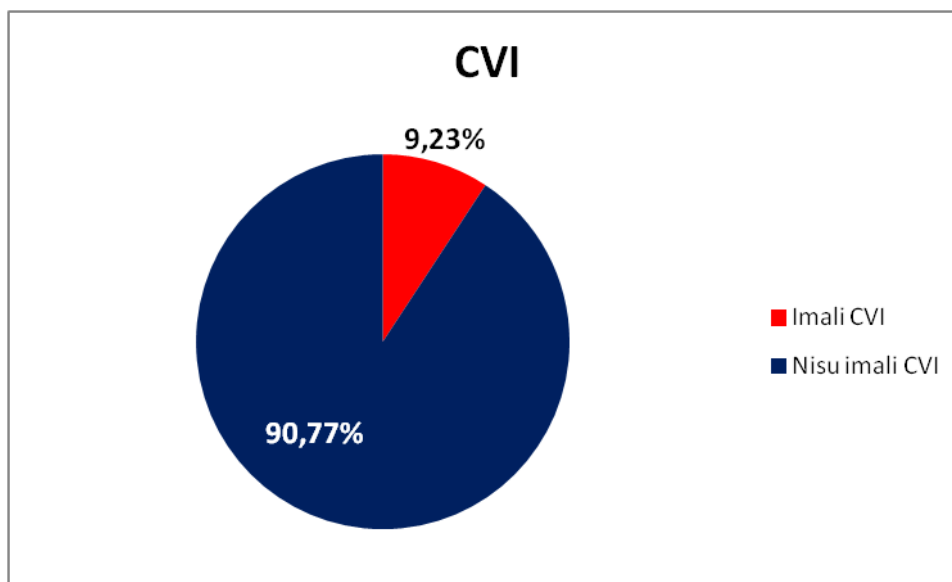
Od ukupnog broja ispitanika, 56 (7,95%) je imalo postoperativni infarkt miokarda. Rezultat je prikazan u grafikonu 4.



Grafikon 4. *Postoperativni infarkt miokarda*

4.3. Postoperativni cerebrovaskularni incident

Od ukupnog broja ispitanika, 65 (9,23%) je imalo postoperativni cerebrovaskularni incident. Rezultat je prikazan u grafikonu 5.

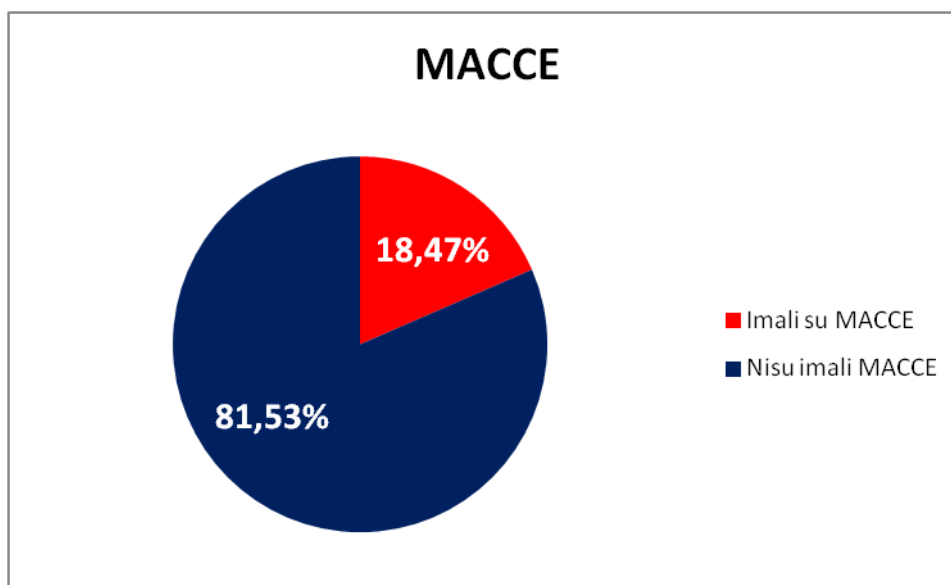


CVI=Cerebrovaskularni incident

Grafikon 5. Postoperativni cerebrovaskularni incident

4.4. Značajni nepovoljni kardijalni i cerebrovaskularni događaji - *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE)*

Značajni neželjeni kardijalni i cerebrovaskularni događaji - *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE)* je kumulativni pokazatelj ishoda definisan kao pojava smrtnog ishoda i/ili postoperativnog infarkta miokarda, postoperativnog cerebrovaskularnog incidenta ili ponovne operacije. Ponovne operacije u posmatranom postoperativnom periodu nisu registrovane, tako da su ostali navedeni događaji, smrtni ishod i/ili postoperativni infarkt miokarda, postoperativni cerebrovaskularni incidenti registrovani kod ukupno 18,47% operisanih bolesnika sa oštećenom sistolnom funkcijom leve komore (grafikon 6).



Grafikon 6. *Postoperativni značajni neželjeni kardijalni i cerebrovaskularni događaji - Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events (MACCE= Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events)*

4.5. Povezanost vrednosti biomarkera sa mortalitetom posle operacije na srcu kod bolesnika sa oslabljenom ejectionom frakcijom leve komore

U cilju određivanja povezanosti biomarkera sa ishodom operacije, analiziran je uticaj nivoa svih ispitivanih biomarkera, pojedinačno, na mortalitet posle operacije na srcu.

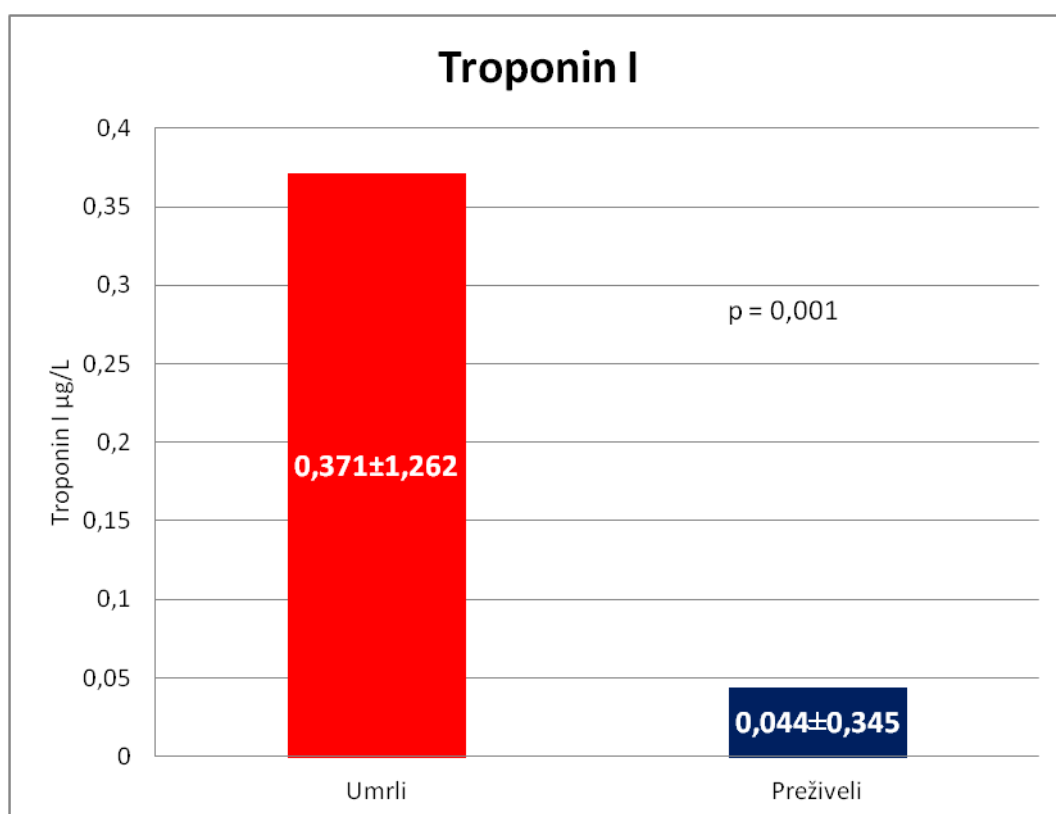
4.5.1. Troponin I

Povećane preoperativne vrednosti nivoa troponina I i mortalitet su bili povezani ($p = 0,005$). U uzorku bolesnika sa vrednostima troponina I manjim ili jednakim $0,01 \mu\text{g/L}$ smrtni ishod registrovan je kod 2,2% (13/585), a u grupi bolesnika koji su imali vrednosti troponina I veće od $0,01 \mu\text{g/L}$ zabeležen je u 7,7% slučajeva (9/117). Rezultati su prikazani u tabeli 2.

Tabela 2. Preoperativne vrednosti nivoa troponina I i mortalitet

VREDNOSTI TROPONINA	SMRTNI ISHOD		
	NE	DA	UKUPNO
Manje i jednako 0,01 µg/L	572 (97,8%)	13 (2,2%)	585 (100.0%)
Više od 0,01 µg/L	108 (92%)	9 (7,7%)	117 (100.0%)
Ukupno	680 (96,9%)	22 (3,1%)	702 (100.0%)
p = 0,005			

Srednja vrednost nivoa troponina I bolesnika sa smrtnim ishodom bila je $0,371 \pm 1,262$ µg/L, a srednja vrednost troponina I preživelih bolesnika bila je $0,044 \pm 0,345$ µg/L (grafikon 7).



Grafikon 7. Razlika srednjih vrednosti (aritmetičkih sredina) preoperativnih nivoa troponina I između umrlih i preživelih bolesnika

Vrednosti troponina I i EuroSCORE II bile su u vrlo slaboj pozitivnoj korelaciji ($r = 0,085, p = 0,024$).

4.5.2. Kreatin kinaza (CK)

Povećane preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze (CK) i mortalitet nisu bili povezani ($p = 1,000$). U uzorku bolesnika sa vrednostima CK (žene < 150 U/L, muškarci < 200 U/L), smrtni ishod registrovan je kod 3,22% (21/664), a u grupi bolesnika koji su imali vrednosti CK (žene ≥ 150 U/L, muškarci ≥ 200 U/L) zabeležen je u 7,7% slučajeva (9/117). Rezultati su prikazani u tabeli 3.

Tabela 3. Preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze i mortalitet

VREDNOSTI CK	SMRTNI ISHOD		
	NE	DA	UKUPNO
Žene < 150 U/L Muškarci < 200 U/L	643 (96,8%)	21 (3,2%)	664 (100.0%)
Žene ≥ 150 U/L Muškarci ≥ 200 U/L	38 (97,4%)	1 (2,6%)	39 (100.0%)
Ukupno	681 (96,9%)	22 (3,1%)	703 (100.0%)
p = 1,000			

CK = kreatin kinaza

Razlika srednjih vrednosti nivoa kreatin kinaze između umrlih i preživelih bolesnika nije bila statistički značajna ($p = 0,813$).

4.5.2.1. Kreatin kinaza MB izoenzim (CKMB)

Povećane preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze MB izoenzima (CKMB) i mortalitet nisu bili povezani ($p = 1,000$). U uzorku bolesnika sa vrednostima CKMB manjim od 25 U/L, smrtni ishod registrovan je kod njih 3,2% (20/630), a u grupi bolesnika koji su imali vrednosti CKMB veće i jednake 25 U/L, zabeležen je u 2,7% slučajeva (2/73). Rezultati su prikazani u tabeli 4.

Tabela 4. Preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze MB izoenzima i mortalitet

VREDNOSTI CKMB	SMRTNI ISHOD		
	NE	DA	UKUPNO
Manje od 25 U/L	610 (96,8%)	20 (3,2%)	630 (100.0%)
Više i jednako 25 U/L	71 (97,3%)	2 (2,7%)	73 (100.0%)
Ukupno	681 (96,9%)	22 (3,1%)	703 (100.0%)
p = 1,000			

CKMB = kreatin kinaza MB izoenzim

Razlika srednjih preoperativnih vrednosti nivoa kreatin kinaze MB izoenzima između umrlih i preživelih bolesnika nije bila statistički značajna ($p = 0,891$).

4.5.2.2 Kreatin kinaza (CK) MB izoenzim maseni (CKMB mass)

Povećane preoperativne vrednosti nivoa CKMB mass i mortalitet nisu bili povezani ($p = 0,241$). U uzorku bolesnika sa vrednostima CKMB mass manjim od 5,1 ng/ml smrtni ishod registrovan je kod 3,2% (20/630), a u grupi bolesnika koji su imali vrednosti CKMB mass veće ili jednake 5,1 ng/ml zabeležen je u 2,7% slučajeva (2/73). Rezultati su prikazani u tabeli 5.

Tabela 5. Preoperativne vrednosti nivoa CKMB mass i mortalitet

VREDNOSTI CKMB mass	SMRTNI ISHOD		
	NE	DA	UKUPNO
Manje od 5,1 ng/ml	653 (97,0%)	20 (3,0%)	673 (100.0%)
Više i jednako 5,1 ng/ml	28 (93,3%)	2 (6,7%)	30 (100.0%)
Ukupno	681 (96,9%)	22 (3,1%)	703 (100.0%)
p = 0,241			

CKMB mass = kreatin kinaza (CK) MB izoenzim maseni

Razlika srednjih preoperativnih vrednosti nivoa CKMB masenog između umrlih i preživelih bolesnika nije bila statistički značajna ($p = 0,269$).

4.5.3. N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid (NT- proBNP)

U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima nivoa NT-proBNP nižim od 125 pg/ml za mlađe od 75 godina i nižim od 450 pg/ml za starije od 75 godina, smrtni ishod registrovan je kod 8,7% (2/23), a u grupi bolesnika koji su imali vrednosti nivoa NT-proBNP veće ili jednake 125 pg/ml za mlađe od 75 godina i veće ili jednake 450 pg/ml za starije od 75 godina, zabeležen je u 2,9% slučajeva (20/680). Razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,159$). Rezultati su prikazani u tabeli 6.

Tabela 6. Preoperativne vrednosti nivoa NT-proBNP i mortalitet

VREDNOSTI NT-proBNP	SMRTNI ISHOD		
	NE	DA	UKUPNO
<125 pg/ml < 75 g. <450 pg/ml > 75 g.	21 (91,3%)	2 (8,7%)	23 (100.0%)
>125 pg/ml < 75 g. >450 pg/ml > 75 g.	660 (93,3%)	20 (2,9%)	680 (100.0%)
Ukupno	681 (96,9%)	22 (3,1%)	703 (100.0%)
p = 0,241			

NT-proBNP = *N- terminalni pro B-tip natriuretski peptid*

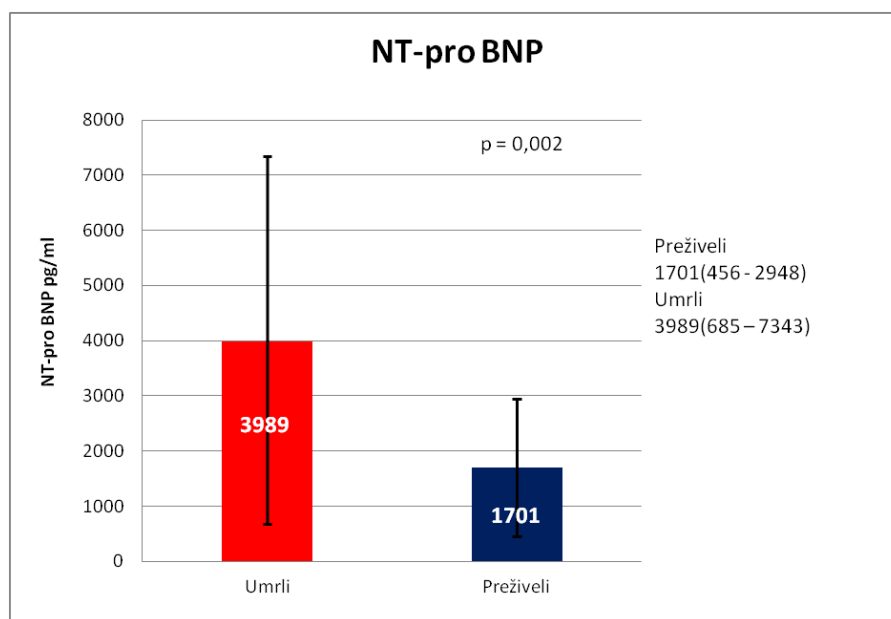
Podelom preoperativnih vrednosti nivoa NT-proBNP na 4 klase u odnosu na kvartile (I = 0 – 686 pg/ml, II = 686 – 1755 pg/ml, III = 1755 – 3543 pg/ml, IV = više od 3543 pg/ml), utvrđeno je da su pripadnost klasi (I-IV) i smrtni ishod povezani ($p = 0,005$). Rezultati su prikazani u tabeli 7.

Tabela 7. Preoperativne vrednosti nivoa NT-proBNP u odnosu na 4 klase prema kvartilima i mortalitet

VREDNOSTI NT-proBNP pg/ml	SMRTNI ISHOD		
	NE	DA	UKUPNO
0-686 pg/ml	172 (98,3%)	3 (1,7%)	175 (100.0%)
687-1755 pg/ml	175 (99,4%)	1 (0,6%)	176 (100.0%)
1756-3543 pg/ml	170 (96,6%)	6 (3,4%)	176 (100.0%)
Više od 3543 pg/ml	164 (93,2%)	12 (6,8%)	176 (100.0%)
Ukupno	681 (96,9%)	22 (3,1%)	703 (100.0%)
p = 0,005			

NT-proBNP = N- terminalni pro B -tip natriuretski peptid

Razlika medijana preoperativnog nivoa NT-proBNP između umrlih i preživelih bolesnika bila je statistički značajna (**p = 0,002**). Medijana nivoa NT-proBNP bolesnika kod kojih je zabeležen smrtni ishod posle operacije bila je 3989 pg/ml (685 – 73436), a medijana nivoa NT-proBNP bolesnika koji su preživeli bila je je 1701 pg/ml (60,00 – 72,00). Rezultati su prikazani u grafikonu 9.



Grafikon 9. Razlika medijana preoperativnog nivoa NT-proBNP između umrlih i preživelih bolesnika

Povišene preoperativne vrednosti NT-proBNP (veće od medijane 1755) i smrtni ishod su povezani ($p = 0,005$). Kod bolesnika sa preoperativnim vrednostima NT-proBNP nižim od 1755 pg/ml smrtni ishod registrovan je u 1,1% slučajeva, a kod bolesnika kod kojih je NT-proBNP bio jednak ili veći od 1755 pg/ml stopa smrtnosti bila je 5,1%.

Razlike srednjih vrednosti EuroSCORE II između klasa NT-proBNP-a su statistički značajne ($p < 0,0005$). Srednja vrednost EuroSCORE II u prvoj NT-proBNP klasi je 1,52 (0,94 – 2,13). Srednja vrednost EuroSCORE II u drugoj NT-proBNP klasi je 1,97 (1,23 – 3,44). Srednja vrednost EuroSCORE II u trećoj NT-proBNP klasi je 2,48 (1,49 – 4,33). Srednja vrednost EuroSCORE II u četvrtoj NT-proBNP klasi je 3,38 (2,14 – 5,81).

4.5.4. C-reaktivni protein (CRP)

Povećane preoperativne vrednosti nivoa C-reaktivnog proteina (CRP) i smrtni ishod nisu bili povezani ($p = 0,1000$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima nivoa CRP nižim od 5 mg/l smrtni ishod registrovan je u 3,0% slučajeva (13/427), a u grupi bolesnika koji su imali vrednosti CRP veće ili jednake 5 mg/l zabeležen je u 9,3% slučajeva (9/276). Rezultati su prikazani u tabeli 8.

Tabela 8. Preoperativne vrednosti nivoa C-reaktivnog proteina i mortalitet

VREDNOSTI CRP	SMRTNI ISHOD		
	NE	DA	UKUPNO
Manje od 5 mg/l	414 (97,0%)	13 (3,0%)	427 (100.0%)
Više i jednako 5 mg/l	267 (96,7%)	9 (3,3%)	276 (100.0%)
Ukupno	681 (96,9%)	22 (3,1%)	703 (100.0%)
$p = 0,100$			

CRP = C-reaktivni protein

Razlika srednjih preoperativnih vrednosti nivoa C-reaktivnog proteina između umrlih i preživelih bolesnika nije bila statistički značajna ($p = 0,184$).

4.5.5. Laktat dehidrogenaza (LDH)

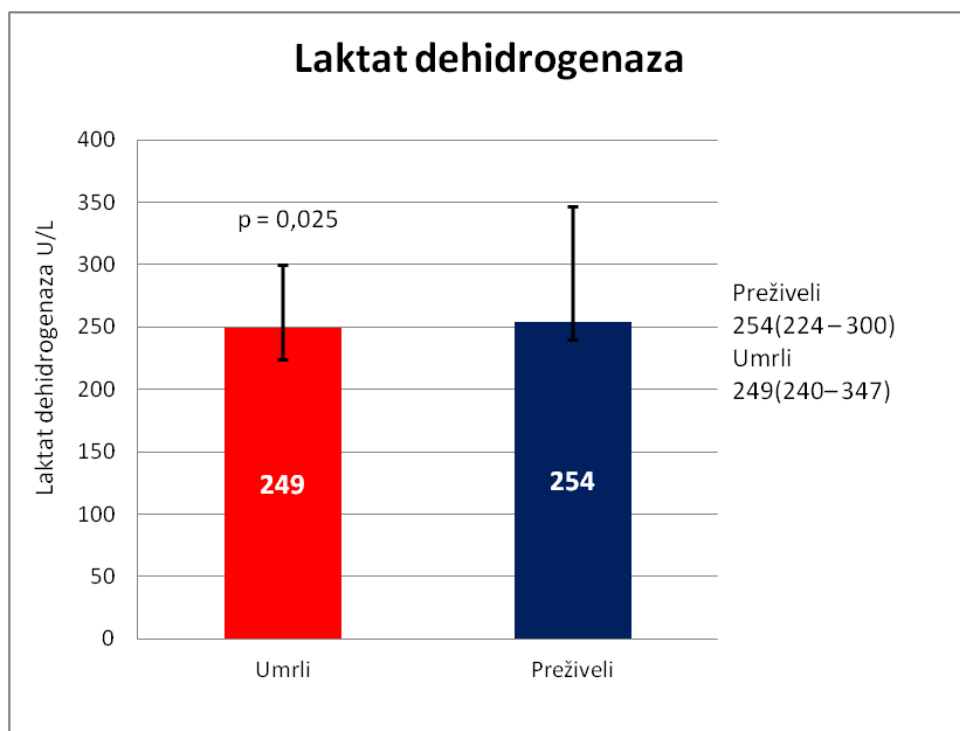
Povećane preoperativne vrednosti nivoa laktat dehidrogenaze (LDH) i smrtni ishod su bili povezani (**p = 0,019**). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima ispod 456 U/L smrtni ishod registrovan je u 2,8% slučajeva (19/684), a u grupi bolesnika koji su imali vrednost LDH više ili jednako 456 U/L, zabeležen je u 15,8% slučajeva (3/19). Rezultati su prikazani u tabeli 9.

Tabela 9. Preoperativne vrednosti nivoa laktat dehidrogenaze i mortalitet

VREDNOSTI LDH	SMRTNI ISHOD		
	NE	DA	UKUPNO
Ispod 456 U/L	665 (97,2%)	19 (2,8%)	684 (100.0%)
Više ili jednako 456 U/L	16 (3,0%)	3 (15,8%)	19 (100.0%)
Ukupno	681 (96,9%)	22 (3,1%)	703 (100.0%)
p = 0,019			

LDH = laktat dehidrogenaza

Razlika medijana preoperativnog nivoa laktat dehidrogenaze između umrlih i preživelih bolesnika bila je statistički značajna (**p = 0,025**). Medijana nivoa laktat dehidrogenaze bolesnika kod kojih je zabeležen smrtni ishod posle operacije bila je 249 U/L (240– 347), a medijana nivoa laktat dehidrogenaze preživelih bolesnika bila je 254 U/L (224 – 300). Rezultati su prikazani u grafikonu 10.



Grafikon 10. Razlika medijana preoperativnog nivoa laktat dehidrogenaze između umrlih i preživelih bolesnika

4.5.6. Mokraćna kiselina (acidum uricum)

Povećane preoperativne vrednosti mokraćne kiseline i smrtni ishod nisu bili povezani ($p = 0,162$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima mokraćne kiseline (žene $<360 \mu\text{mol/L}$, muškarci $<420 \mu\text{mol/L}$), smrtni ishod registrovan je u 2,4% slučajeva (11/465), a u grupi bolesnika koji su imali vrednosti (žene $>360 \mu\text{mol/L}$, muškarci $>420 \mu\text{mol/L}$), zabeležen je u 4,6% slučajeva (11/238). Rezultati su prikazani u tabeli 10.

Tabela 10. Preoperativne vrednosti nivoa mokraćne kiseline i mortalitet

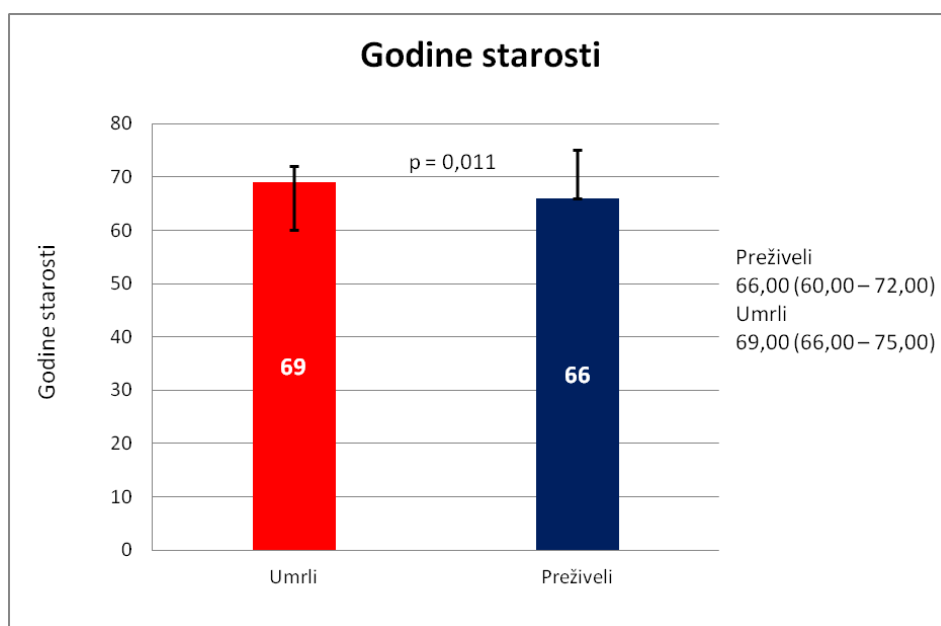
VREDNOSTI Mokraćna kiselina	SMRTNI ISHOD		
	NE	DA	UKUPNO
Žene $< 360 \mu\text{mol/L}$ Muškarci $< 420 \mu\text{mol/L}$	454 (97,6%)	11 (2,4%)	465 (100.0%)
Žene $> 360 \mu\text{mol/L}$ Muškarci $> 420 \mu\text{mol/L}$	227 (95,4%)	11 (4,6%)	238 (100.0%)

Ukupno	681 (96,1%)	22 (3,1%)	703 (100.0%)
p = 0,162			

Razlika srednjih vrednosti nivoa mokraćne kiseline između umrlih i preživelih bolesnika nije bila statistički značajna ($p = 0,300$).

4.5.7. Godine starosti i mortalitet posle operacije na srcu kod bolesnika sa oslabljenom ejakcionom frakcijom leve komore

Upoređivanjem srednjih vrednosti godina života bolesnika sa smrtnim ishodom nakon operacije na srcu i onih koji nisu imali smrtni ishod, dobijeni su sledeći rezultati: medijana godina starosti umrlih bolesnika bila je 69,00 (66,00 – 75,00). Medijana godina starosti preživelih bolesnika pacijenata je 66,00 (60,00 – 72,00). Razlika medijana godina života između umrlih i preživelih bila je statistički značajna ($p = 0,011$). Rezultati su prikazani u grafikonu 11.

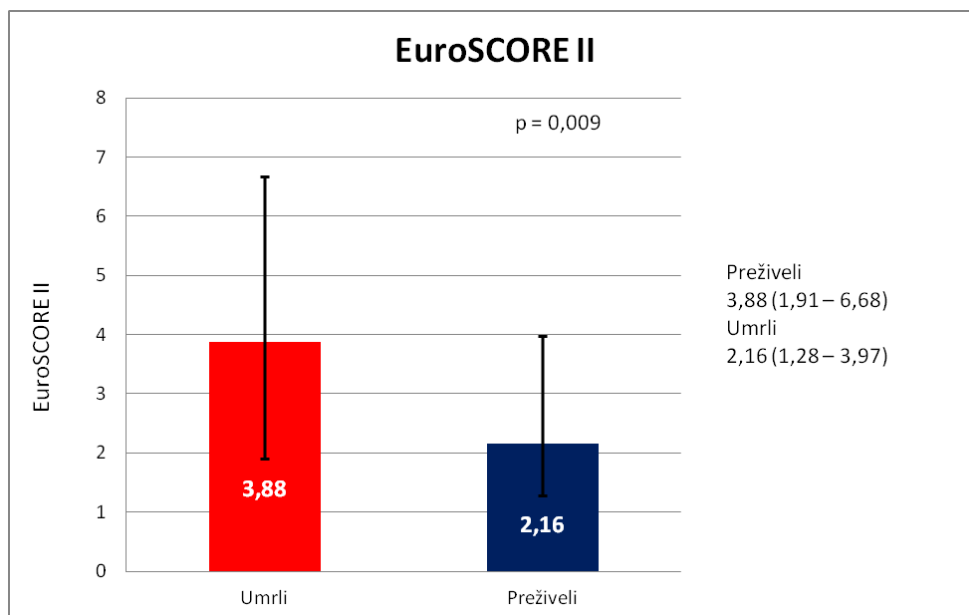


Grafikon 11. Razlika medijana godina starosti između umrlih i preživelih bolesnika

Starost preko 65 godina i smrtni ishod su povezani ($p = 0,028$). Postoperativni mortalitet kod starijih od 65 godina bio je 4,7% a kod bolesnika ispod 65 godina bio je 1,5%.

4.5.8. EuroSCORE II i mortalitet posle operacije na srcu kod bolesnika sa oslabljenom ejakcionom frakcijom leve komore

Upoređivanjem srednjih vrednosti EuroSCORE II bolesnika sa smrtnim ishodom nakon operacije na srcu i onih koji nisu imali smrtni ishod, dobijeni su sledeći rezultati: medijana EuroSCORE II bolesnika sa smrtnim ishodom bila je 3,88 (1,91 – 6,68). Medijana EuroSCORE II bolesnika koji nisu imali smrtni ishod bila je 2,16 (1,28 – 3,97). Razlika medijana EuroSCORE II između umrlih i preživelih bila je statistički značajna (**p = 0,009**). Rezultati su prikazani u grafikonu 12.



Grafikon 12. Razlika medijana EuroSCORE II između umrlih i preživelih bolesnika

Upoređivanjem razlika srednjih vrednosti, svih ostalih ispitivanih varijabli, bolesnika sa smrtnim ishodom i bolesnika koji su preživeli, nisu registrovane statistički značajne razlike.

4. 5.9. Kreiranje Modela za postoperativni mortalitet – binarna logistička regresija

Model za procenu operativnog rizika u odnosu na mortalitet je kreiran pomoću univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije.

Univarijantna binarna logistička regresiona analiza pokazala je da na smrtni ishod utiču: **godine starosti** ($p = 0,009$), **povišene preoperativne vrednosti troponina I** ($p = 0,010$), **povišene preoperativne vrednosti N-terminalnog proBNP** ($p < 0,0005$), **povišene preoperativne vrednosti C-reaktivnog proteina** ($p = 0,002$), **povišene preoperativne vrednosti laktat dehidrogenaze** ($p = 0,011$) i **vrednost EuroSCORE II** ($p = 0,048$).

Multivarijantna binarna logistička regresiona analiza pokazala je da su nezavisni prediktori postoperativnog mortaliteta kod bolesnika sa oslabljenom ejakcionom frakcijom leve komore sledeći: **godine starosti** ($r = 0,018$) i **povišene preoperativne vrednosti N-terminalnog proBNP** ($r < 0,0005$).

Količnik rizika za godine starosti je 1,075 (1,013 – 1,142), što znači da svaka godina više povećava rizik od smrtnog ishoda za 7,5%.

Starost preko 65 godina i smrtni ishod su povezani ($p = 0,028$). Postoperativni mortalitet kod starijih od 65 godina bio je 4,7% a kod bolesnika ispod 65 godina bio je 1,5%.

Binarna logistička regresija pokazuje da starost iznad 65 godina utiče na smrtni ishod ($p = 0,022$). Odds ratio (OR) je 3,244 (1,183 – 8,892), odnosno stariji od 65 godina imaju oko tri puta veći rizik od smrtnog ishoda.

Količnik rizika za NT-proBNP je 1,011 (1,005 – 1,016), što znači da ako se NT-proBNP poveća za 100, rizik od smrtnog ishoda povećava se za 1,1%.

U tabeli 11. prikazani su rezultati univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije, a u tabeli 12. faktori rizika i koeficijenti multivarijantne logističke regresije koji ulaze u sastav Modela za predviđanje mortaliteta posle operacije na srcu kod bolesnika sa oslabljenom ejakcionom frakcijom leve komore.

Tabela 11. Univarijantna i multivarijantna binarna logistička regresiona analiza

	Univarijantna binarna regresija		Multivarijantna binarna regresija	
	Količnik rizika	p	Količnik rizika	p
Godine	1,081 (1,020 – 1,146)	0,009	1,075 (1,013 – 1,142)	0,018
Troponin I	1,005 (0,005 – 1,009)	0,010		
NT-proBNP	1,081 (1,020 – 1,146)	< 0,0005	1,011 (1,005 – 1,016)	< 0,0005
C-reaktivni protein	1,021 (1,008 – 1,035)	0,002		
Laktat dehidrogenaza	2,002 (1,001 – 1,004)	0,011		
EuroSCORE II	1,075 (1,001 – 1,156)	0,048		

NT-proBNP = *N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid*; EuroSCORE II = *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*

Tabela 12. Faktori rizika i koeficijenti multivarijantne logističke regresije

Parametar	β	Odds ratio (95% interval poverenja)	p
Godine starosti	0,073	1,075 (1,013 – 1,142)	0.018
NT-proBNP x 100	0,011	1,011 (1,005 – 1,016)	< 0,0005
Konstanta	- 8,852		< 0,0005

NT-proBNP = *N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid*

Model koji bi mogao da bude marker za mortalitet posle operacije na srcu kod bolesnika sa smanjenom ejekcionom frakcijom leve komore

Nova promenljiva Model napravljena je na sledeći način:

$$\text{Model} = e^{\text{sum}}(1 + e^{\text{sum}}) \cdot 100,$$

gde je

$$\text{Sum} = 0.073 \cdot \text{godine} + 0.011 \cdot \text{NT-proBNP}_{100} - 8.852.$$

Izračunava se vrednost promenljive Model za svakog bolesnika. Ta vrednost predstavlja verovatnoću postoperativnog smrtnog ishoda (predviđeni ili očekivani mortalitet) izraženu u procentima.

4.5.10. Testiranje na uzorku za pravljenje modela za sve operisane bolesnike sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore

Stvarni mortalitet bio je 3,1% a očekivani 3,25%. Razlika između mortaliteta koji je ostvaren i predviđenog mortaliteta nije bila statistički značajna ($p = 0,850$).

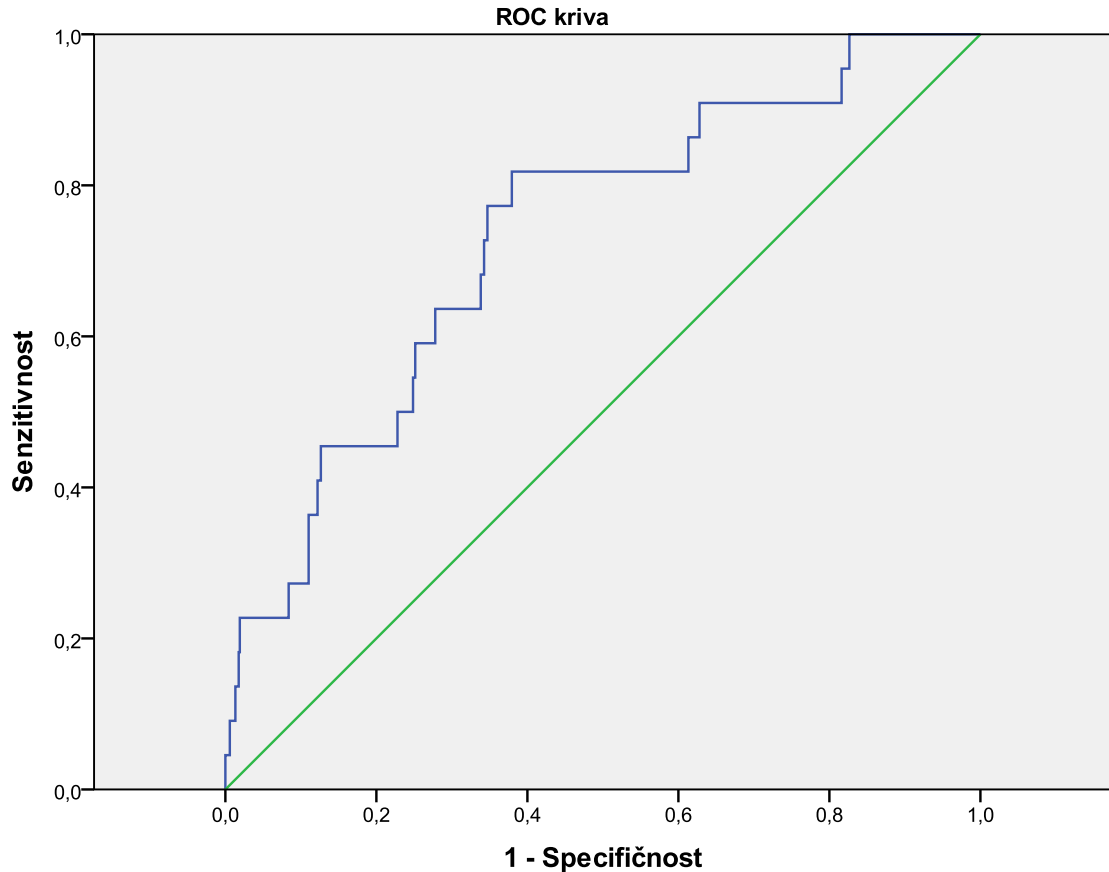
Vrednost Hosmer-Lemešov (*Hosmer-Lemeshow*) testa za kreirani Model iznosi 0,108 ($p > 0,05$), što ukazuje da se očekivani i stvarni procenat mortaliteta posle operacije na srcu, kod bolesnika sa oslabljenom funkcijom leve komore, ne razlikuju značajno, odnosno da je predikcija nastanka mortaliteta pouzdana.

Da li neka od neprekidnih varijabli može da ukaže na nepovoljan ishod lečenja ispitano je pomoću ROC (ROC - *receiver operating characteristic*) krivih, pri čemu su određeni optimalan presek, senzitivnost i specifičnost odgovarajuće varijable. Dobijeni Model je dobar marker za predikciju ishoda posle operacije na srcu, kod bolesnika sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore (površina ispod krive = 0,732, $p < 0,0005$). Vrednost graničnog preseka (*cut-off*) je 3,00. Senzitivnost je 0,682 a specifičnost 0,657. Rezultati su prikazani u tabeli 13. i grafikonu 13.

Tabela 13. Testiranje na uzorku za pravljenje modela za sve operisane bolesnike sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore.

	AUC	p	<i>Cut-off</i>	Senzitivnost	Specifičnost
Svi bolesnici	0,732	< 0,0005	3,00	0,682	0,657

AUC = vrednost površine ispod ROC (*receiver operating characteristic*) krive; Cut-off = vrednost graničnog preseka



Grafikon 13. Model - ROC (receiver operating characteristic) kriva za sve operisane bolesnike sa oslabljenom ejakcionom frakcijom leve komore.

4.5.11. Primeri za predikciju ishoda posle operacije na srcu, kod bolesnika sa oslabljenom ejakcionom frakcijom leve komore

Primer broj 1 - redni broj bolesnika 1.

Bolesnik je star 60 godina i ima vrednost NT-proBNP 743 pg/ml. Model predviđa verovatnoću mortaliteta od 1,22%. Kod ovog bolesnika nije došlo do smrtnog ishoda

Primer broj 2 - redni broj bolesnika 15

Bolesnik je star 64 godine i ima vrednost NT-proBNP 22040 pg/ml. Model predviđa verovatnoću mortaliteta od 14,7%. Kod ovog bolesnika nije došlo do smrtnog ishoda.

Primer broj 3 - redni broj bolesnika 189.

Bolesnik je star 69 godina i ima vrednost NT-proBNP 20980 pg/ml. Model predviđa verovatnoću mortaliteta od 18,14%. Kod ovog bolesnika došlo je do smrtnog ishoda.

Primer broj 4 - redni broj bolesnika 436.

Bolesnik je star 75 godina i ima vrednost NT-proBNP 25000 pg/ml. Model predviđa verovatnoću mortaliteta od 34,82%. Kod ovog bolesnika došlo je do smrtnog ishoda.

Primer broj 5 - redni broj bolesnika 699.

Bolesnik je star 48 godina i ima vrednost NT-proBNP 0,48 pg/ml. Model predviđa verovatnoću mortaliteta od 0,482%. Kod ovog bolesnika nije došlo do smrtnog ishoda.

Primeri za predikciju ishoda posle operacije na srcu kod bolesnika sa oslabljenom ejakcionom frakcijom leve komore prikazani su u tabeli 14.

Tabela 14. *Primeri predikcije ishoda posle operacije na srcu kod bolesnika sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore*

Redni broj bolesnika	Godine	Vrednost NT-proBNP pg/ml	Model - predviđeni mortalitet %	Smrtni ishod
1	60	743	1,22	ne
15	64	22040	14,7	ne
189	69	20980	18,14	da
536	75	25000	34,82	da
699	48	176	0,48	ne

NT-proBNP= *N- terminalni pro B -tip natriuretski peptid*

4.5.12. Podela bolesnika na manje rizične i više rizične, u odnosu na mortalitet i testiranje na uzorku za pravljenje modela za obe grupe

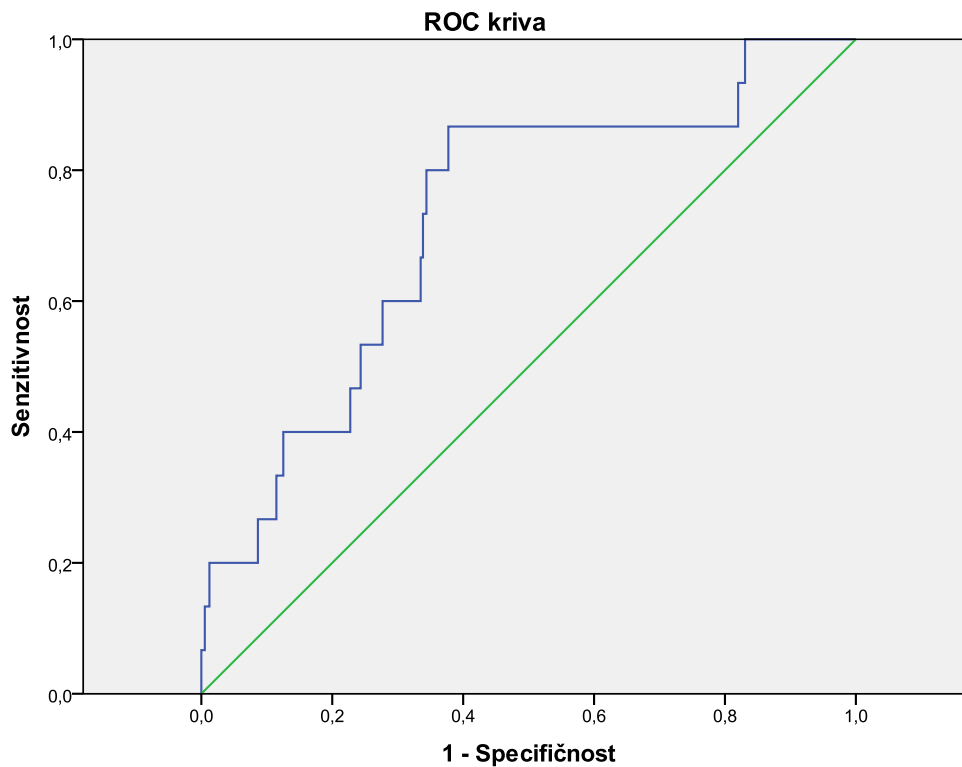
Testiranjem Modela podelom na manje rizične i više rizične bolesnike, u odnosu na visinu ejekcione frakcije leve komore (manje rizični = EF > 30%; više rizični = EF ≤ 30%), pokazalo se da je Model dobar marker za predviđanje smrtnog ishoda posle operacije na srcu, u obe grupe.

Kod bolesnika sa ejekcionom frakcijom EF > 30% vrednosti su bile sledeće: area = 0,724; p = 0,003; vrednost graničnog preseka = 2,99; senzitivnost = 0,733; specifičnost = 0.339 (tabela 15 i grafikon 14).

Tabela 15. *Testiranje na uzorku za pravljenje modela: operisani bolesnici sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore EF > 30%*

	AUC	p	Cut-off	Senzitivnost	Specifičnost
EF > 30%	0,724	0,003	2,99	0,733	0,339

EF = *ejekciona frakcija*; AUC = *vrednost površine ispod ROC (receiver operating characteristic) krive*; Cut-off = *vrednost graničnog preseka*



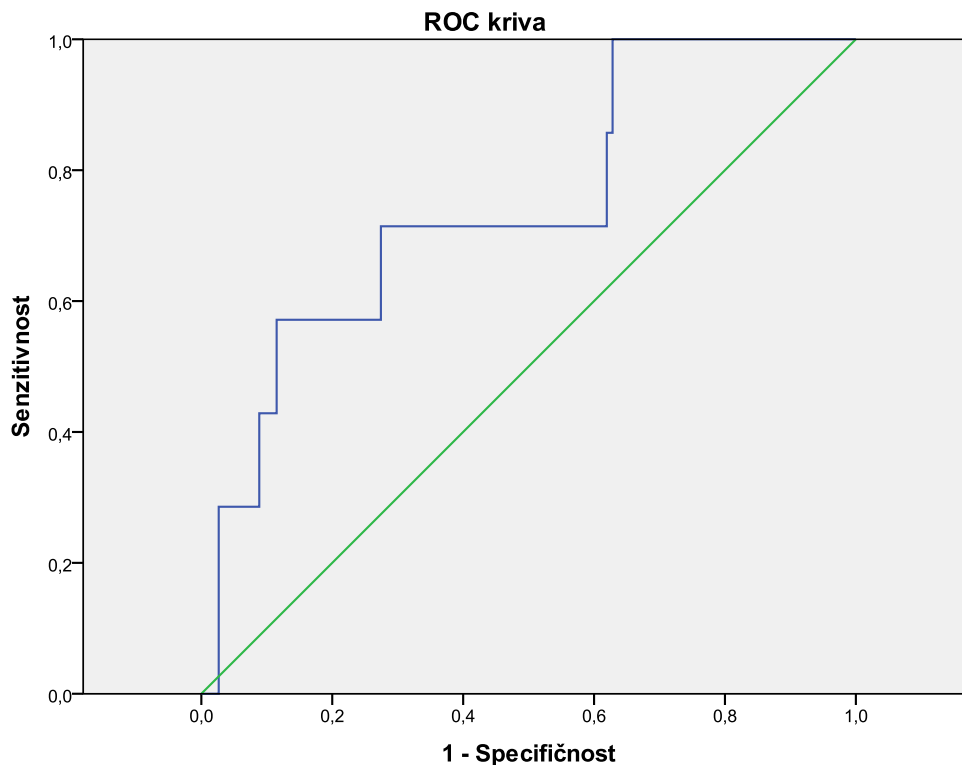
Grafikon 14. Model - ROC (receiver operating characteristic) kriva za operisane bolesnike sa oslabljenom ejakcijom frakcijom leve komore višom od 30%

Kod bolesnika sa ejakcijom frakcijom - $EF \leq 30\%$ vrednosti su bile sledeće: area = 0,746; $p = 0,029$; vrednost graničnog preseka = 3,60; senzitivnost = 0,714; specifičnost = 0,274 (tabela 16 i grafikon 15).

Tabela 16. Testiranje na uzorku za pravljenje modela: operisani bolesnici sa oslabljenom ejakcijom frakcijom leve komore $EF \leq 30\%$

	AUC	p	Cut-off	Senzitivnost	Specifičnost
$EF \leq 30\%$	0,746	0,029	3,66	0,714	0,374

EF = ejakciona frakcija; AUC = vrednost površine ispod ROC (receiver operating characteristic) krive; Cut-off = vrednost graničnog preseka



Grafikon 15. Model - ROC (receiver operating characteristic) kriva za operisane bolesnike sa oslabljenom ejekcijom frakcijom leve komore - nižom ili jednakom 30%

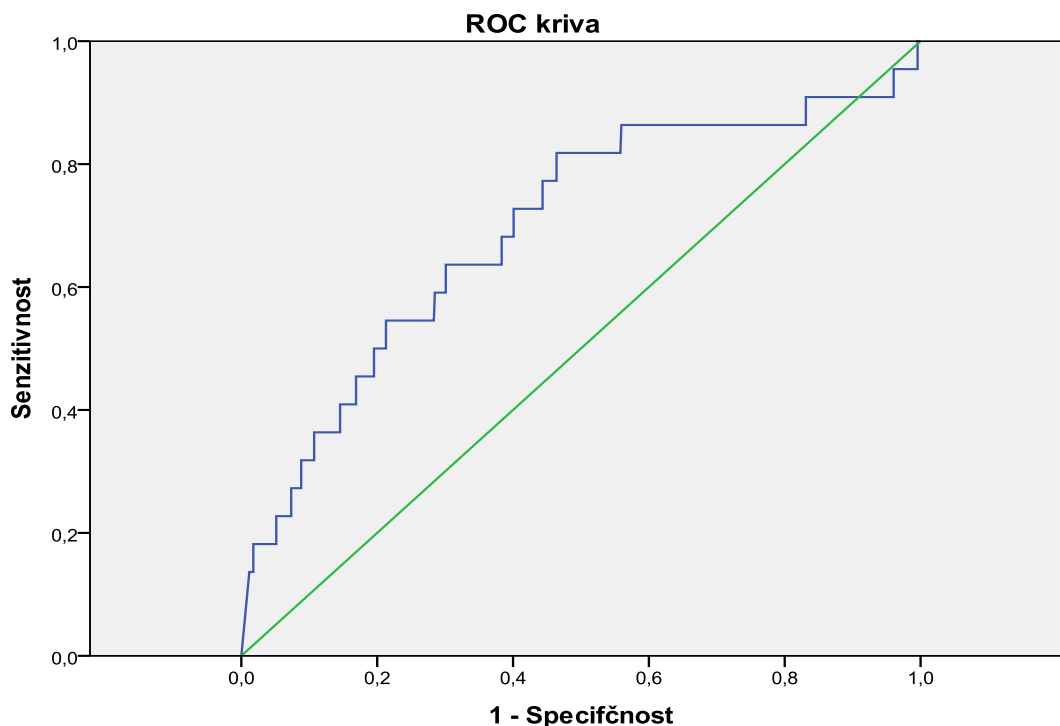
4.5.13. NT-proBNP kao marker za razdvajanje manje rizičnih od više rizičnih bolesnika sa oslabljenom ejekcijom frakcijom leve komore

Promenljiva NT-proBNP može da bude dobar marker u predikciji smrtnog ishoda posle operacije na srcu kod bolesnika sa oslabljenom ejekcijom frakcijom leve komore (area = 0,700; $p < 0,0005$; vrednost graničnog preseka = 2407 pg/ml; senzitivnost = 0,682; specifičnost = 0,617). Rezultati su prikazan u tabeli 17 i grafikonu 16).

Tabela 17. NT-proBNP kao marker za razdvajanje manje rizičnih od više rizičnih bolesnika sa oslabljenom ejekcijom frakcijom leve komore

	AUC	p	Cut-off	Senzitivnost	Specifičnost
NT-proBNP	0,700	<0,0005	2407	0,682	0,617

NT-proBNP= N- terminalni pro B- tip natriuretski peptid; AUC = vrednost površine ispod ROC (receiver operating characteristic) krive; Cut-off = vrednost graničnog preseka



Grafikon 16. *NT-proBNP - ROC (receiver operating characteristic) kriva za sve operisane bolesnike sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore*

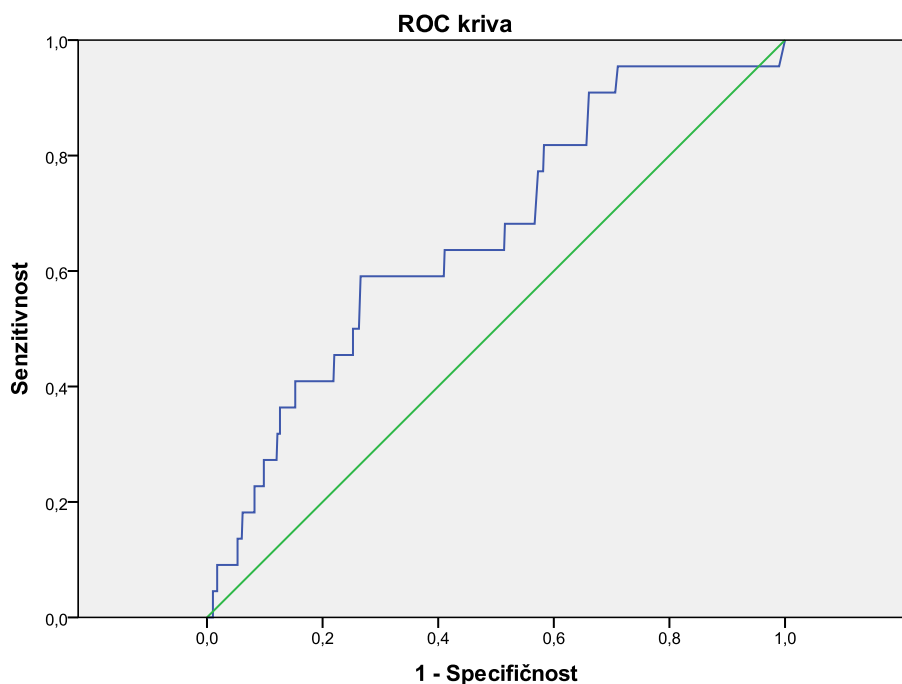
4.5.14. EuroSCORE II kao marker za razdvajanje manje rizičnih od više rizičnih bolesnika sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore

Model EuroSCORE II se pokazao kao slabiji marker za predikciju ishoda posle operacije na srcu kod bolesnika sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore (AUC = 0,664; p = 0,009; vrednost graničnog preseka = 3,77; senzitivnost = 0,591; specifičnost = 0,266). Rezultati su prikazani u tabeli 18 i grafikonu 17.

Tabela 18. *EuroSCORE II kao marker za razdvajanje manje rizičnih od više rizičnih bolesnika sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore*

	AUC	p	Cut-off	Senzitivnost	Specifičnost
<i>EuroSCORE II</i>	0,664	0,009	3,77	0,591	0,266

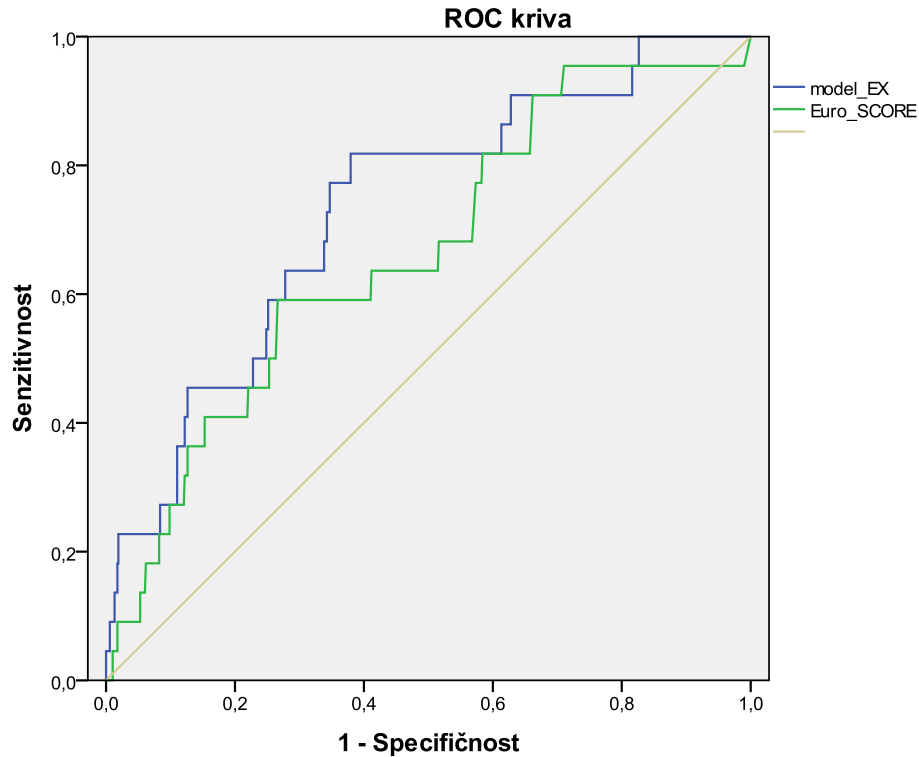
EuroSCORE II = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; AUC = vrednost površine ispod ROC (receiver operating characteristic) krive; Cut-off = vrednost graničnog preseka



Grafikon 17. Model EuroSCORE II - ROC (receiver operating characteristic) kriva za operisane bolesnike sa oslabljenom ejakcijom frakcijom leve komore

4.5.15. Kombinacija našeg Modela i EuroSCORE II u predikciji ishoda manje i više rizičnih bolesnika sa oslabljenom ejakcijom frakcijom leve komore

Kao što je prikazano u tabeli 13 i grafikonu 13 kreirani Model se pokazao kao dobar marker za predikciju ishoda posle operacije na srcu, kod bolesnika sa oslabljenom ejakcijom frakcijom leve komore (AUC = 0,732, $p < 0,0005$), a EuroSCORE II se pokazao kao slab marker (AUC = 0,664, $p = 0,009$). EuroSCORE II je doprineo poboljšanju kreiranog Modela, tako što su od njegovih relevantnih faktora rizika, samo godine starosti bolesnika, postale sastavni deo Modela kreiranog u ovoj tezi. Grafikon 18 prikazuje obe ROC krive.



Model EX = *Kreirani Model*; EuroSCORE II = *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*

Grafikon 17. *Kreirani Model i i EuroSCORE II - ROC (receiver operating characteristic) krive za sve operisane bolesnike sa oslabljenom ejakcijom frakcijom leve komore*

4.6. Povezanost vrednosti biomarkera sa postoperativnim infarktom miokarda kod bolesnika sa oslabljenom ejakcijom frakcijom leve komore

U narednom delu analiziran je uticaj nivoa svih ispitivanih biomarkera pojedinačno, na infarkt miokarda kao ishod posle operacije na srcu kod bolesnika sa oslabljenom ejakcijom frakcijom leve komore.

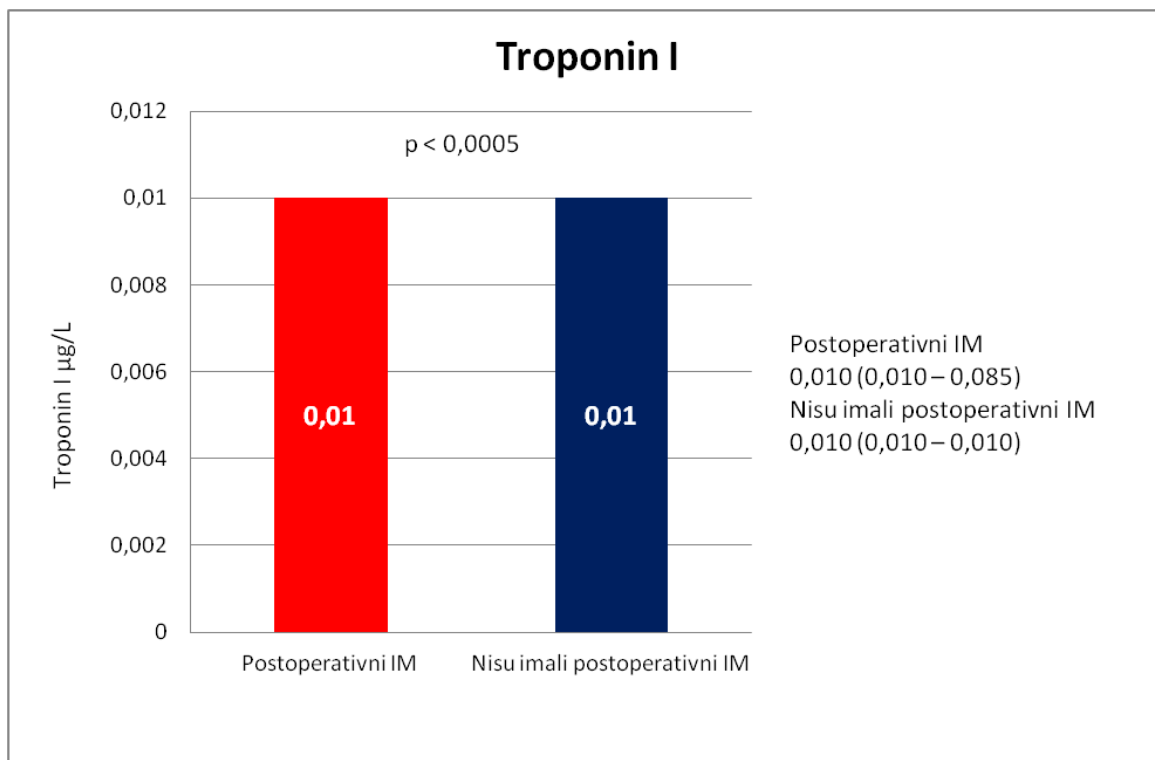
4.6.1. Troponin I

Preoperativna vrednost nivoa troponina I veća od 0,01 µg/L i postoperativni infarkt miokarda bili su povezani (**p = 0,001**). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima troponina I manjim ili jednakim 0,01 µg/L infarkt miokarda je registrovan kod 6,3% bolesnika (37/585), a u grupi bolesnika koji su imali vrednosti troponina I veće od 0,01 µg/L u 16,2% slučajeva (19/117). Rezultati su prikazani u tabeli 19.

Tabela 19. Preoperativne vrednosti nivoa troponina I i postoperativni infarkt miokarda

VREDNOSTI TROPONINA I	POSTOPERATIVNI INFARKT MIOKARDA		
	NE	DA	UKUPNO
Manje i jednako 0,01 µg/L	548 (93,7%)	37 (6,3%)	585 (100.0%)
Više od 0,01µg/L	98 (83,8%)	19 (16,2%)	117 (100.0%)
Ukupno	646 (90,7%)	56 (9,3%)	702 (100.0%)
p = 0,001			

Razlika medijana preoperativnih vrednosti nivoa troponina I između bolesnika bez postoperativnog infarkta miokarda i onih koji su ga imali bila je statistički značajna (**p < 0,0005**). Medijana troponina I bolesnika kod kojih je zabeležen infarkt miokarda posle operacije bila je **0,010 µg/L (0,010 – 0,085)**, a medijana troponina I bez postoperativnog infarkta miokarda bila je **0,010 µg/L (0,010 – 0,010)**. Rezultati su prikazani u grafikonu 18.



Grafikon 18. Razlika medijana preoperativnog nivoa troponina I između bolesnika sa postoperativnim infarktomiokarda i bez postoperativnog infarkta miokarda

4.6.2. Kreatin kinaza (CK)

Povećane preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze (CK) i postoperativni infarkt miokarda nisu bili povezani ($p = 0,397$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima CK (žene < 150 U/L, muškarci < 200 U/L), infarkt miokarda registrovan je u 7,7% slučajeva (51/664), a u grupi bolesnika koji su imali vrednosti CK (žene ≥ 150 U/L, muškarci ≥ 200 U/L) zabeležen je kod 12,8% bolesnika (5/39). Rezultati su prikazani u tabeli 20.

Tabela 20. Preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze i postoperativni infarkt miokarda

VREDNOSTI CK	POSTOPERATIVNI INFARKT MIOKARDA		
	NE	DA	UKUPNO
Žene < 150 U/L Muškarci < 200 U/L	613 (92,3%)	51 (7,7%)	664 (100.0%)
Žene ≥ 150 U/L Muškarci ≥ 200 U/L	34 (87,2%)	5 (12,8%)	39 (100.0%)
Ukupno	647 (96,9%)	56 (8,0%)	703 (100.0%)
p = 0,397			

CK = kreatin kinaza

4.6.2.1. Kreatin kinaza MB izoenzim (CKMB)

Povećane preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze MB izoenzima (CKMB) i postoperativni infarkt miokarda nisu bili povezani ($p = 0,754$). U uzorku bolesnika sa vrednostima CKMB manjim od 25 U/L, postoperativni infarkt miokarda registrovan je kod 7,8% bolesnika (49/630), a u grupi bolesnika koji su imali vrednosti CKMB veće i jednake 25 U/L, zabeležen je u 9,6% slučajeva (7/73). Rezultati su prikazani u tabeli 21.

Tabela 21. Preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze MB izoenzima i postoperativni infarkt miokarda

VREDNOSTI CKMB	POSTOPERATIVNI INFARKT MIOKARDA		
	NE	DA	UKUPNO
Manje od 25 U/L	581 (92,2%)	49 (7,8%)	630 (100.0%)
Više i jednako 25 U/L	66 (90,4%)	7 (9,6%)	73 (100.0%)
Ukupno	647 (92,0%)	56 (8,0%)	703 (100.0%)
p = 0,754			

CKMB = kreatin kinaza MB izoenzim

4.6.2.2. Kreatin kinaza MB izoenzim maseni (CKMBmass)

Povećane preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze MB izoenzima masenog i postoperativni infarkt miokarda nisu bili povezani ($p = 0,146$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima CKMBmass manjim od 5,1 ng/ml infarkt miokarda registrovan je u 7,6% slučajeva (51/673), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti CKMBmass veće ili jednake 5,1 ng/ml zabeležen je kod 16,7% bolesnika (5/30). Rezultati su prikazani u tabeli 22.

Tabela 22. Preoperativne vrednosti nivoa CKMBmass i postoperativni infarkt miokarda

VREDNOSTI CKMB	POSTOPERATIVNI INFARKT MIOKARDA		
	NE	DA	UKUPNO
Manje od 5,1 ng/ml	622 (92,4%)	51 (7,6%)	673 (100.0%)
Više i jednako 5,1 ng/ml	25 (83,3%)	5 (16,7%)	30 (100.0%)
Ukupno	647 (92,0%)	56 (8,0%)	703 (100.0%)
$p = 0,146$			

CKMB mass = *kreatin kinaza MB izoenzim maseni*

4.6.3. N- terminalni pro B -tip natriuretski peptid (NT- proBNP)

Povećane preoperativne vrednosti NT- proBNP i postoperativni infarkt miokarda nisu bili povezani ($p = 0,192$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima nivoa NT-proBNP nižim od 125 pg/ml za mlađe od 75 godina, i nižim od 450 pg/ml za starije od 75 godina, postoperativni infarkt miokarda registrovan je kod 17,4% bolesnika (4/23), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti nivoa NT-proBNP veće ili jednake 125 pg/ml za mlađe od 75 godina, i veće ili jednake 450 pg/ml za starije od 75 godina, zabeležen je u 7,6% slučajeva (52/680). Rezultati su prikazani u tabeli 23.

Tabela 23. Preoperativne vrednosti nivoa NT-proBNP i postoperativni infarkt miokarda

VREDNOSTI NT-proBNP	POSTOPERATIVNI INFARKT MIOKARDA		
	NE	DA	UKUPNO
<125 pg/ml < 75 g. <450 pg/ml > 75 g.	19 (82,6%)	4 (17,4%)	23 (100.0%)
>125 pg/ml < 75 g. >450 pg/ml > 75 g.	628 (92,4%)	52 (7,6%)	680 (100.0%)
Ukupno	647 (92,0%)	56 (8,6%)	703 (100.0%)
p = 0,192			

NT-proBNP = *N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid*

4.6.4. C-reaktivni protein

Povećane preoperativne vrednosti nivoa C-reaktivnog proteina (CRP) i postoperativni infarkt miokarda nisu bili povezani ($p = 0,316$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima nivoa CRP nižim od 5 mg/l postoperativni infarkt miokarda registrovan je kod 7,0% bolesnika (30/427), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti CRP veće ili jednake 5 mg/l zabeležen je u 9,4% slučajeva (26/276). Rezultati su prikazani u tabeli 24.

Tabela 24. Preoperativne vrednosti nivoa C-reaktivnog proteina i postoperativni infarkt miokarda

VREDNOSTI CRP	POSTOPERATIVNI INFARKT MIOKARDA		
	NE	DA	UKUPNO
Manje od 5 mg/l	397 (93,0%)	30 (7,0%)	427 (100.0%)
Više i jednako 5 mg/l	250 (90,6%)	26 (9,4%)	276 (100.0%)
Ukupno	647 (92,0%)	56 (8,0%)	703 (100.0%)
p = 0,316			

CRP = *C-reaktivni protein*

4.6.5. Laktat dehidrogenaza (LDH)

Povećane preoperativne vrednosti nivoa laktat dehidrogenaze (LDH) i postoperativni infarkt miokarda nisu bili povezani ($p = 0,057$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima ispod 456 U/L postoperativni infarkt miokarda registrovan je kod 7,6% bolesnika (52/684), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti LDH više ili jednako 456 U/L, zabeležen je u 21,1% slučajeva (4/19). Rezultati su prikazani u tabeli 25.

Tabela 25. Preoperativne vrednosti nivoa laktat dehidrogenaze i postoperativni infarkt miokarda

VREDNOSTI LDH	POSTOPERATIVNI INFARKT MIOKARDA		
	NE	DA	UKUPNO
Ispod 456 U/L	632 (92,4%)	52 (7,6%)	684 (100.0%)
Više ili jednako 456 U/L	15 (78,9)	4 (21,1%)	19 (100.0%)
Ukupno	647 (92,0%)	56 (8,0%)	703 (100.0%)
p = 0,057			

LDH = laktat dehidrogenaza

4.6.6. Mokraćna kiselina (acidum uricum)

Povećane preoperativne vrednosti mokraćne kiseline i postoperativni infarkt miokarda nisu bili povezani ($p = 0,189$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima mokraćne kiseline (žene $<360 \mu\text{mol/L}$, muškarci $<420 \mu\text{mol/L}$), postoperativni infarkt miokarda registrovan je kod 9,0% bolesnika (42/465), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti (žene $>360 \mu\text{mol/L}$, muškarci $>420 \mu\text{mol/L}$), zabeležen je u 5,9% slučajeva (14/238). Rezultati su prikazani u tabeli 26.

Tabela 26. Preoperativne vrednosti nivoa mokraćne kiseline i postoperativni infarkt miokarda

VREDNOSTI Mokraćna kiselina	POSTOPERATIVNI INFARKT MIOKARDA		
	NE	DA	UKUPNO
Žene < 360 $\mu\text{mol/L}$ Muškarci < 420 $\mu\text{mol/L}$	423 (91,0%)	42 (9,0%)	465 (100.0%)
Žene > 360 $\mu\text{mol/L}$ Muškarci > 420 $\mu\text{mol/L}$	224 (94,1%)	14 (5,9%)	238 (100.0%)
Ukupno	647 (92,0%)	56 (8,0%)	703 (100.0%)
p = 0,189			

4.6.7. Binarna logistička regresija

Univarijantna binarna logistička regresija pokazuje da na pojavu postoperativnog infarkta miokarda utiču ejakciona frakcija ($p = 0,039$), povišene preoperativne vrednosti troponina I ($p = 0,008$), povišene preoperativne vrednosti CKMBmass ($p = 0,002$) i povišene preoperativne vrednosti LDH ($p = 0,049$).

Multivarijantna binarna logistička regresija pokazuje da na pojavu postoperativnog infarkta miokarda utiče povišena vrednost preoperativnog troponina I ($p = 0,012$). Količnik rizika za troponin I je 1,006 (1,001 – 1,011). Ovo znači da ako se troponin I poveća za 0,01, rizik od postoperativnog infarkta miokarda povećava se za 0,6%.

Vrednost troponina I je slab marker za predviđanje postoperativnog infarkta miokarda (area = 0,603, $p = 0,010$).

4.7. Povezanost preoperativnih vrednosti biomarkera sa postoperativnim cerebrovaskularnim incidentom kod bolesnika sa oslabljenom ejakcionom frakcijom leve komore

U narednom delu analiziran je uticaj preoperativnih nivoa svih biomarkera, pojedinačno, na cerebrovaskularni incident kao ishod posle operacije na srcu, kod bolesnika sa oslabljenom ejakcionom frakcijom leve komore.

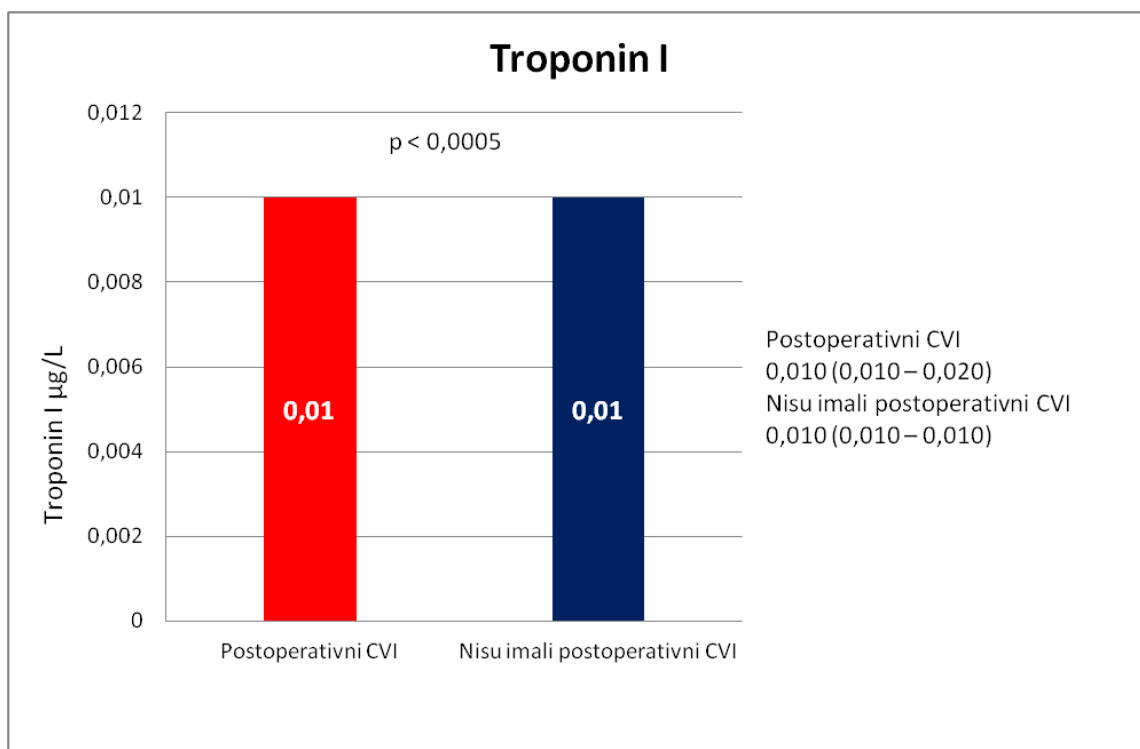
4.7.1. Troponin I

Preoperativna vrednost troponina I veća od 0,01 µg/L i postoperativni cerebrovaskularni incident bili su povezani (**p < 0,005**). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima troponina I manjim ili jednakim 0,01 µg/L, cerebrovaskularni incident registrovan je kod 7,4% bolesnika (43/585), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativnu vrednost troponina I veće od 0,01µg/L u 18,8% slučajeva (22/117). Rezultati su prikazani u tabeli 27.

Tabela 27. Preoperativne vrednosti troponina I i postoperativni cerebrovaskularni incident

VREDNOSTI TROPONINA I	POSTOPERATIVNI CEREBROVASKULARNI INCIDENT		
	NE	DA	UKUPNO
Manje i jednako 0,01 µg/L	542 (92,6,8%)	43 (7,4,2%)	585 (100.0%)
Više od 0,01 µg/L	95 (81,2%)	22 (18,8%)	117 (100.0%)
Ukupno	637 (90,7%)	65 (9,3%)	702 (100.0%)
p < 0,005			

Razlika medijana nivoa preoperativnog troponina I između bolesnika bez postoperativnog cerebrovaskularnog incidenta i onih koji su ga imali bila je statistički značajna (**p < 0,0005**). Medijana preoperativnog troponina I bolesnika kod kojih je zabeležen cerebrovaskularni incident posle operacije bila je **0,010 µg/L (0,010 – 0,020)**, a medijana preoperativnog troponina I bez postoperativnog cerebrovaskularnog incidenta bila je **0,010 µg/L (0,010 – 0,010)**. Rezultati su prikazani u grafikonu 19.



CVI = *cerebrovaskularni incident*

Grafikon 19. Razlika medijana preoperativnog nivoa troponina I između bolesnika sa postoperativnim cerebrovaskularnim incidentom i bez njega

4.7.2. Kreatin kinaza (CK)

Povećane preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze (CK) i postoperativni cerebrovaskularni incident nisu bili povezani ($p = 1,000$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima CK (žene <150 U/L, muškarci <200 U/L), postoperativni cerebrovaskularni incident registrovan je kod 9,3% bolesnika (62/664), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti CK (žene ≥ 150 U/L, muškarci ≥ 200 U/L). zabeležen je kod 7,7% bolesnika (3/39). Rezultati su prikazani u tabeli 28.

Tabela 28. Preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze i postoperativni cerebrovaskularni incident

VREDNOSTI CK	POSTOPERATIVNI CEREBROVASKULARNI INCIDENT		
	NE	DA	UKUPNO
Žene < 150 U/L Muškarci < 200 U/L	602 (90,7%)	62 (9,3%)	664 (100.0%)
Žene ≥ 150 U/L Muškarci ≥ 200 U/L	36 (92,3%)	3 (7,7%)	39 (100.0%)
Ukupno	638 (90,8%)	65 (9,2%)	703 (100.0%)
p = 1,000			

CK = kreatin kinaza

4.7.2.1. Kreatin kinaza MB izoenzim (CKMB)

Povećane vrednosti preoperativnog nivoa kreatin kinaze MB izoenzima (CKMB) i postoperativni cerebrovaskularni incident nisu bili povezani ($p = 0,135$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima CKMB manjim od 25 U/L, postoperativni cerebrovaskularni incident registrovan je u 9,8% slučajeva (62/630), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti CKMB veće i jednake 25 U/L, zabeležen je kod 4,1% bolesnika (3/73). Rezultati su prikazani u tabeli 29.

Tabela 29. Preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze MB izoenzima i postoperativni cerebrovaskularni incident

VREDNOSTI CKMB	POSTOPERATIVNI CEREBROVASKULARNI INCIDENT		
	NE	DA	UKUPNO
Manje od 25 U/L	568 (90,2%)	62 (9,8%)	630 (100.0%)
Više i jednako 25 U/L	70 (95,9%)	3 (4,1%)	73 (100.0%)
Ukupno	638 (90,8%)	65 (9,2%)	703 (100.0%)
p = 0,135			

CKMB = kreatin kinaza MB izoenzim

4.7.2.3. Kreatin kinaza MB izoenzim maseni (CKMBmass)

Povećane preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze MB izoenzim maseni (CKMBmass) i postoperativni cerebrovaskularni incident nisu bili povezani ($p = 0,751$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima CKMBmass manjim od 5,1 ng/ml, postoperativni cerebrovaskularni incident registrovan je kod 9,2% bolesnika (62/673), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti CKMBmass veće ili jednake 5,1 ng/ml zabeležen je u 10,0% slučajeva (3/30). Rezultati su prikazani u tabeli 30.

Tabela 30. Preoperativne vrednosti nivoa CKMBmass i postoperativni cerebrovaskularni incident

VREDNOSTI CKMB mass	POSTOPERATIVNI CEREBROVASKULARNI INCIDENT		
	NE	DA	UKUPNO
Manje od 5,1 ng/ml	611 (90,8%)	62 (9,2%)	673 (100.0%)
Više i jednako 5,1 ng/ml	27 (90,%)	3 (10,0%)	30 (100.0%)
Ukupno	638 (90,8%)	65 (9,2%)	703 (100.0%)
p = 0,751			

CKMBmass = kreatin kinaza MB izoenzim maseni

4.7.3. N- terminalni pro B-tip natriuretski peptid (NT-proBNP)

Povećane preoperativne vrednosti NT-proBNP i postoperativni cerebrovaskularni incident nisu bili povezani ($p = 0,714$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima nivoa NT-proBNP nižim od 125 pg/ml, za mlađe od 75 godina, i nižim od 450 pg/ml za starije od 75 godina, postoperativni cerebrovaskularni incident registrovan je u 4,3% slučajeva (1/23), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti nivoa NT-proBNP veće ili jednake 125 pg/ml, za mlađe od 75 godina i veće ili jednake 450 pg/ml za starije od 75 godina, zabeležen je postoperativni infarkt miokarda u 9,4% slučajeva (64/680). Rezultati su prikazani u tabeli 31.

Tabela 31. Preoperativne vrednosti nivoa NT-proBNP i postoperativni cerebrovaskularni incident

VREDNOSTI NT-proBNP	POSTOPERATIVNI CEREBROVASKULARNI INCIDENT		
	NE	DA	UKUPNO
<125 pg/ml < 75 g. <450 pg/ml > 75 g.	22 (96,7%)	1 (4,3%)	23 (100.0%)
>125 pg/ml < 75 g. >450 pg/ml > 75 g.	616 (90,6%)	64 (9,4%)	680 (100.0%)
Ukupno	638 (90,8%)	65 (9,2%)	703 (100.0%)
p = 0,714			

NT-proBNP = *N- terminalni pro B-tip natriuretski peptid*

4.7.4 C-reaktivni protein

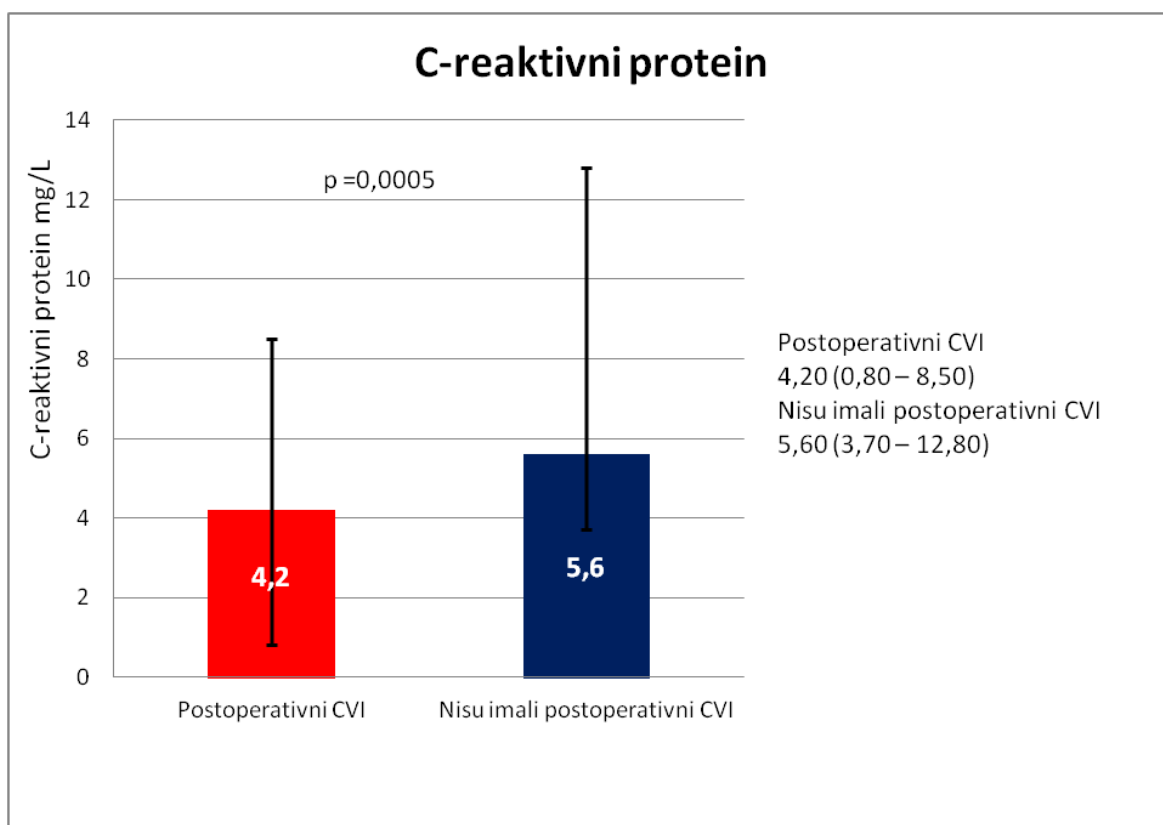
Povećane preoperativne vrednosti nivoa C-reaktivnog proteina (CRP) i postoperativni cerebrovaskularni incident bili su povezani ($p = 0,003$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima nivoa CRP nižim od 5 mg/l postoperativni cerebrovaskularni incident registrovan je u 6,6% slučajeva (28/427), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti CRP veće ili jednake 5 mg/l zabeležen je u 13,4% slučajeva (37/276). Rezultati su prikazani u tabeli 32.

Tabela 32. Preoperativne vrednosti nivoa C-reaktivnog proteina i postoperativni cerebrovaskularni incident

VREDNOSTI CRP	POSTOPERATIVNI CEREBROVASKULARNI INCIDENT		
	NE	DA	UKUPNO
Manje od 5 mg/l	399 (93,4%)	28 (6,6%)	427 (100.0%)
Više i jednako 5 mg/l	239 (86,6%)	37 (13,4%)	276 (100.0%)
Ukupno	647 (92,0%)	56 (8,0%)	703 (100.0%)
p = 0,003			

CRP = *C-reaktivni protein*

Razlika medijana preoperativnih vrednosti nivoa C-reaktivnog proteina između bolesnika bez postoperativnog cerebrovaskularnog incidenta i onih koji su ga imali bila je statistički značajna ($p = 0,0005$). Medijana preoperativnog nivoa C-reaktivnog proteina bolesnika kod kojih je zabeležen cerebrovaskularni incident posle operacije bila je 4,20 mg/l (0,80–8,50), a medijana preoperativnog nivoa C-reaktivnog proteina bez postoperativnog cerebrovaskularnog incidenta bila je 5,60 mg/l (3,70–12,80). Rezultati su prikazani u grafikonu 20.



CVI = *cerebrovaskularni incident*

Grafikon 20. Razlika medijana preoperativnih nivoa C-reaktivnog proteina između bolesnika sa postoperativnim cerebrovaskularnim incidentom i bez njega

4.7.5. Laktat dehidrogenaza (LDH)

Povećane preoperativne vrednosti nivoa laktat dehidrogenaze (LDH) i postoperativni cerebrovaskularni incident nisu bili povezani ($p = 0,406$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima ispod 456 U/L postoperativni cerebrovaskularni incident registrovan je u 9,1% slučajeva (62/684), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti LDH više ili jednake 456 U/L, zabeležen je kod 15,8% bolesnika (3/19). Rezultati su prikazani u tabeli 33.

Tabela 33. Vrednosti preoperativnog nivoa laktat dehidrogenaze i postoperativni cerebrovaskularni incident

VREDNOST LDH	POSTOPERATIVNI CEREBROVASKULARNI INCIDENT		
	NE	DA	UKUPNO
Ispod 456 U/L	622 (90,9%)	62 (9,1%)	684 (100.0%)
Više ili jednako 456 U/L	16 (84,2%)	3 (15,8%)	19 (100.0%)
Ukupno	638 (90,8%)	65 (9,2%)	703 (100.0%)
p = 0,406			

LDH = laktat dehidrogenaza

4.7.6. Mokraćna kiselina (acidum uricum)

Povećane preoperativne vrednosti mokraćne kiseline i postoperativni cerebrovaskularni incident nisu bili povezani ($p = 1,000$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima mokraćne kiseline (žene $< 360 \mu\text{mol/L}$, muškarci $< 420 \mu\text{mol/L}$), postoperativni cerebrovaskularni incident registrovan je u 9,2% slučajeva (43/465), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti (žene $> 360 \mu\text{mol/L}$, muškarci $> 420 \mu\text{mol/L}$), zabeležen je kod 9,2% bolesnika (22/238). Rezultati su prikazani u tabeli 34.

Tabela 34. Vrednosti preoperativnog nivoa mokraćne kiseline i postoperativni cerebrovaskularni incident

VREDNOSTI Mokraćna kiselina	POSTOPERATIVNI CEREBROVASKULARNI INCIDENT		
	NE	DA	UKUPNO
Žene $< 360 \mu\text{mol/L}$ Muškarci $< 420 \mu\text{mol/L}$	422 (90,8%)	43 (9,2%)	465 (100.0%)
Žene $> 360 \mu\text{mol/L}$ Muškarci $> 420 \mu\text{mol/L}$	216 (90,8%)	22 (9,2%)	238 (100.0%)
Ukupno	638 (90,8%)	65 (9,2%)	703 (100.0%)
p = 1,000			

4.7.7. Binarna logistička regresija

Binarna logistička regresija pokazuje da na pojavu postoperativnog cerebrovaskularnog incidenta ne utiče nijedna od ispitivanih varijabli.

4.8. Povezanost preoperativnih vrednosti biomarkera sa postoperativnim značajnim neželjenim kardijalnim i cerebrovaskularnim događajima kod bolesnika sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore

U narednom delu analiziran je uticaj preoperativnog nivoa svih biomarkera, pojedinačno, na značajne neželjene kardijalne i cerebrovaskularne događaje - *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events* (MACCE) kao ishod posle operacije na srcu, kod bolesnika sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore.

4.8.1. Troponin I

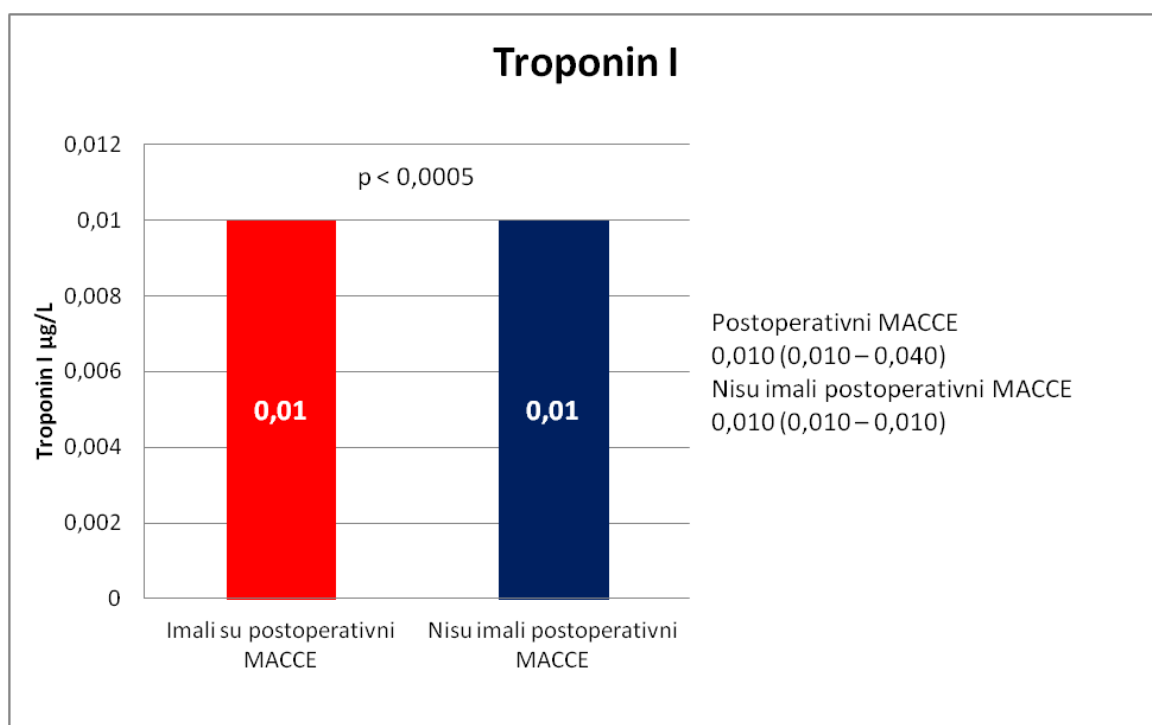
Preoperativna vrednost Troponina I veća od 0,01 µg/L i MACCE bili su povezani ($p < 0,005$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima troponina I manjim ili jednakim 0,01 µg/L MACCE su registrovani u 14,4% slučajeva (84/585), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti troponina I veće od 0,01 µg/L u 39,3% slučajeva (46 /117). Rezultati su prikazani u tabeli 35.

Tabela 35. Preoperativne vrednosti troponina I i postoperativni MACCE

VREDNOSTI TROPONINA I	MACCE		
	NE	DA	UKUPNO
Manje i jednako 0,01 µg/L	501 (85,6%)	84 (14,4%)	585 (100.0%)
Više od 0,01 µg/L	71 (60,7%)	46 (39,3%)	117 (100.0%)
Ukupno	572 (81,5%)	130 (18,5%)	702 (100.0%)
p < 0,005			

MACCE = *Major adverse cardiac and cerebrovascular events*

Razlika medijana preoperativnog nivoa troponina I između bolesnika bez postoperativnih MACCE i onih koji su imali MACCE bila je statistički značajna ($p < 0,0005$). Srednja vrednost (medijana) preoperativnog troponina I bolesnika kod kojih su zabeleženi MACCE bila je 0,010 $\mu\text{g/L}$ (0,010 – 0,040), a srednja vrednost (medijana) preoperativnog troponina I bez MACCE bila je 0,010 $\mu\text{g/L}$ (0,010 – 0,010). Rezultati su prikazani u grafikonu 21.



MACCE = *Major adverse cardiac and cerebrovascular events*

Grafikon 21. Razlika medijana preoperativnog nivoa troponina I između bolesnika sa postoperativnim MACCE i bez MACCE

4.8.2. Kreatin kinaza (CK)

Povećane preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze (CK) i postoperativni MACCE nisu bili povezani ($p = 0,908$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima CK (žene < 150 U/L, muškarci < 200 U/L), postoperativni MACCE registrovani su u 18,4% slučajeva (122/664), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti CK (žene ≥ 150 U/L, muškarci ≥ 200 U/L) zabeležen je kod 20,5% bolesnika (8/39). Rezultati su prikazani u tabeli 36.

Tabela 36. Preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze i postoperativni MACCE

VREDNOSTI CK	MACCE		
	NE	DA	UKUPNO
Žene < 150 U/L Muškarci < 200 U/L	542 (81,6%)	122 (18,4%)	664 (100.0%)
Žene ≥ 150 U/L Muškarci ≥ 200 U/L	31 (79,5%)	8 (20,5%)	39 (100.0%)
Ukupno	573 (81,5%)	130 (18,5%)	703 (100.0%)
p = 0,908			

MACCE = *Major adverse cardiac and cerebrovascular events*; CK = *kreatin kinaza*

4.8.2.1. Kreatin kinaza MB izoenzim (CKMB)

Povećane preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze MB izoenzima (CKMB) i postoperativni MACCE nisu bili povezani ($p = 0,524$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima CKMB manjim od 25 U/L, MACCE su registrovani u 18,9% slučajeva (119/630), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativnu vrednosti CKMB veće i jednake 25 U/L, zabeleženi su kod 15,1% bolesnika (11/73). Rezultati su prikazani u tabeli 37.

Tabela 37. Preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze MB izoenzima i postoperativni MACCE

VREDNOSTI CKMB	MACCE		
	NE	DA	UKUPNO
Manje od 25 U/L	511 (81,1%)	119 (18,9%)	630 (100.0%)
Više i jednako 25 U/L	62 (84,9%)	11 (15,1%)	73 (100.0%)
Ukupno	573 (81,5%)	130 (18,5%)	703 (100.0%)
p = 0,524			

CKMB = *kreatin kinaza MB izoenzim*; MACCE = *Major adverse cardiac and cerebrovascular events*

4.8.2.2. Kreatin kinaza MB izoenzim maseni

Povećane preoperativne vrednosti nivoa keratin kinaze MB izoenzim maseni (CKMBmass) i postoperativni MACCE nisu bili povezani ($p = 0,156$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima CKMBmass manjim od 5,1 ng/ml postoperativni MACCE registrovani su u 18,0% slučajeva (121/673), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti CKMBmass veće ili jednake 5,1 ng/ml zabeleženi su u 30,0% slučajeva (9/30). Rezultati su prikazani u tabeli 38.

Tabela 38. Preoperativne vrednosti nivoa kreatin kinaze MB izoenzim maseni i postoperativni MACCE

VREDNOSTI CKMB	MACCE		
	NE	DA	UKUPNO
Manje od 5,1 ng/ml	552 (82,0%)	121 (18,0%)	673 (100,0%)
Više i jednako 5,1 ng/ml	21 (70,0%)	9 (30,0%)	30 (100,0%)
Ukupno	573 (81,5%)	130 (18,5%)	703 (100,0%)
p = 0,156			

MACCE = *Major adverse cardiac and cerebrovascular events*; CKMBmass = *kreatin kinaza MB izoenzim maseni*

4.8.3. N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid (NT-proBNP)

Povećane preoperativne vrednosti NT-proBNP i postoperativni MACCE nisu bili povezani ($p = 0,893$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima nivoa NT-proBNP nižim od 125 pg/ml, za mlađe od 75 godina, i nižim od 450 pg/ml za starije od 75 godina, postoperativni MACCE registrovani su u 21,7% slučajeva (5/23), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti nivoa NT-proBNP veće ili jednake 125 pg/ml, za mlađe od 75 godina i veće ili jednake 450 pg/ml, za starije od 75 godina, zabeleženi su u 18,4% slučajeva (125/680). Rezultati su prikazani u tabeli 39.

Tabela 39. Preoperativne vrednosti nivoa NT-pro BNP i postoperativni MACCE

VREDNOSTI NT-proBNP	MACCE		
	NE	DA	UKUPNO
<125 pg/ml < 75 g. <450 pg/ml > 75 g.	18 (78,3%)	5 (21,7%)	23 (100.0%)
>125 pg/ml < 75 g. >450 pg/ml > 75 g.	555 (81,6%)	125 (18,4%)	680 (100.0%)
Ukupno	573 (81,5%)	130 (18,5%)	703 (100.0%)
p = 0,893			

MACCE = *Major adverse cardiac and cerebrovascular events*; NT-proBNP = *N-terminalni-pro B- tip natriuretski peptid*

4.8.4. C-reaktivni protein (CRP)

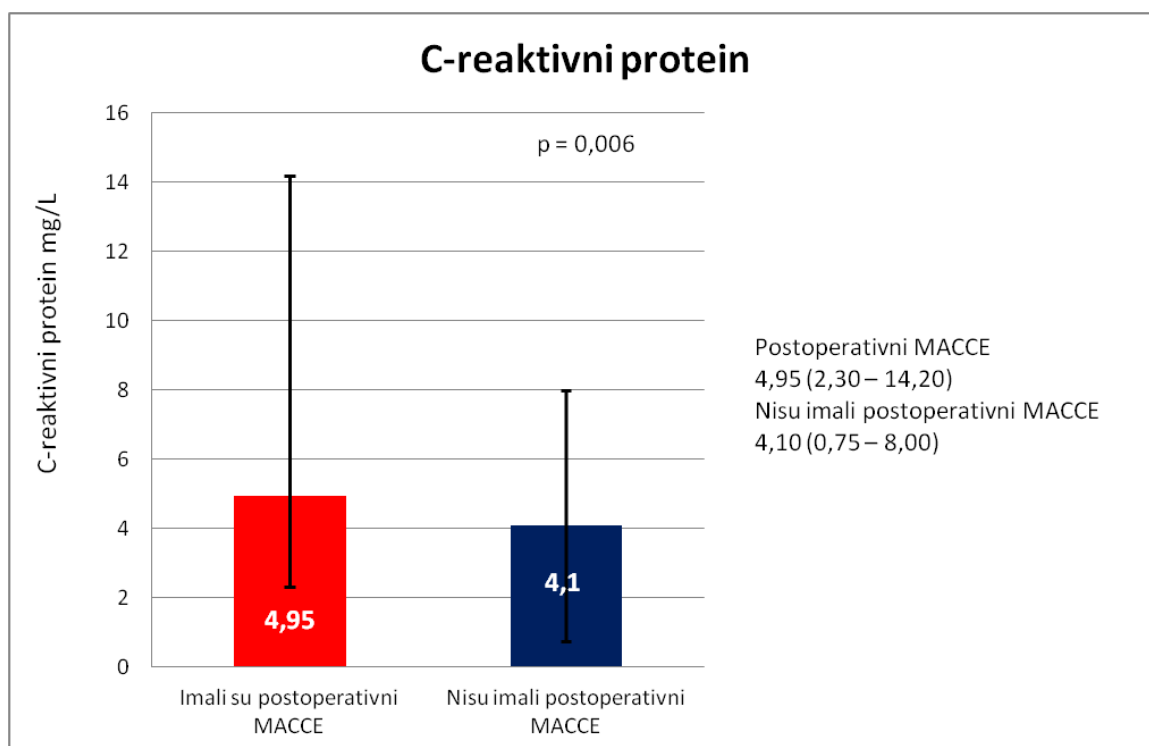
Povećane preoperativne vrednosti nivoa C-reaktivnog proteina (CRP) i postoperativni MACCE bili su povezani (**p = 0,013**). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima nivoa CRP nižim od 5 mg/l postoperativni MACCE registrovani su u 15,5% slučajeva (66/427), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti CRP veće ili jednake 5 mg/l zabeleženi su kod 23,2% bolesnika (64/276). Rezultati su prikazani u tabeli 40.

Tabela 40. Preoperativne vrednosti nivoa C-reaktivnog proteina i postoperativni MACCE

VREDNOSTI CRP	MACCE		
	NE	DA	UKUPNO
Manje od 5 mg/l	361 (84,5%)	66 (15,5%)	427 (100.0%)
Više i jednako 5 mg/l	212 (76,8%)	64 (23,2%)	276 (100.0%)
Ukupno	573 (81,5%)	130 (18,5%)	703 (100.0%)
p = 0,013			

MACCE = *Major adverse cardiac and cerebrovascular events*; CRP = *C- reaktivni protein*

Razlika medijana preoperativnih vrednosti nivoa C-reaktivnog proteina između bolesnika bez postoperativnih MACCE i onih koji su ih imali bila je statistički značajna ($p = 0,006$). Srednja preoperativna vrednost (medijana) C-reaktivnog proteina bolesnika kod kojih su zabeleženi MACCE posle operacije bila je 4,95 mg/l (2,30–14,20), a srednja preoperativna vrednost (medijana) C-reaktivnog proteina bez postoperativnih MACCE bila je 4,10 mg/l (0,75–8,00). Rezultati su prikazani u grafikonu 22.



MACCE = *Major adverse cardiac and cerebrovascular events*

Grafikon 22. Razlika medijana nivoa C-reaktivnog proteina između bolesnika sa MACCE i bez MACCE

4.8.5. Laktat dehidrogenaza (LDH)

Povećane preoperativne vrednosti nivoa laktat dehidrogenaze (LDH) i MACCE bili su povezani ($p = 0,017$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima ispod 456 U/L postoperativni MACCE registrovani su u 17,8% slučajeva (122/684), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti LDH više ili jednako 456 U/L, zabeleženi su kod 42,1% bolesnika (8/19). Rezultati su prikazani u tabeli 41.

Tabela 41. Preoperativne vrednosti nivoa laktat dehidrogenaze i postoperativni MACCE

VREDNOSTI LDH	MACCE		
	NE	DA	UKUPNO
Ispod 456 U/L	562 (82,2%)	122 (17,8%)	684 (100.0%)
Više ili jednako 456 U/L	11 (57,9%)	8 (42,1%)	19 (100.0%)
Ukupno	573 (81,5%)	130 (18,5%)	703 (100.0%)
p = 0,017			

MACCE = Major adverse cardiac and cerebrovascular events; LDH = laktat dehidrogenaza

4.8.6. Mokraćna kiselina

Povećane preoperativne vrednosti mokraćne kiseline i postoperativni MACCE nisu bili povezani ($p = 0,354$). U uzorku bolesnika sa preoperativnim vrednostima mokraćne kiseline (žene $< 360 \mu\text{mol/L}$, muškarci $< 420 \mu\text{mol/L}$), postoperativni MACCE registrovani su u 19,6% slučajeva (91/465), a u grupi bolesnika koji su imali preoperativne vrednosti (žene $> 360 \mu\text{mol/L}$, muškarci $> 420 \mu\text{mol/L}$), zabeleženi su kod 16,4% bolesnika (39/238). Rezultati su prikazani u tabeli 43.

Tabela 43. Preoperativne vrednosti nivoa mokraćne kiseline i postoperativni MACCE

VREDNOSTI Mokraćne kiseline	MACCE		
	NE	DA	UKUPNO
Žene $< 360 \mu\text{mol/L}$ Muškarci $< 420 \mu\text{mol/L}$	374 (80,4%)	91 (19,6%)	465 (100.0%)
Žene $> 360 \mu\text{mol/L}$ Muškarci $> 420 \mu\text{mol/L}$	199 (83,6%)	39 (16,4%)	238 (100.0%)
Ukupno	573 (81,5%)	130 (18,5%)	703 (100.0%)

p = 0,354

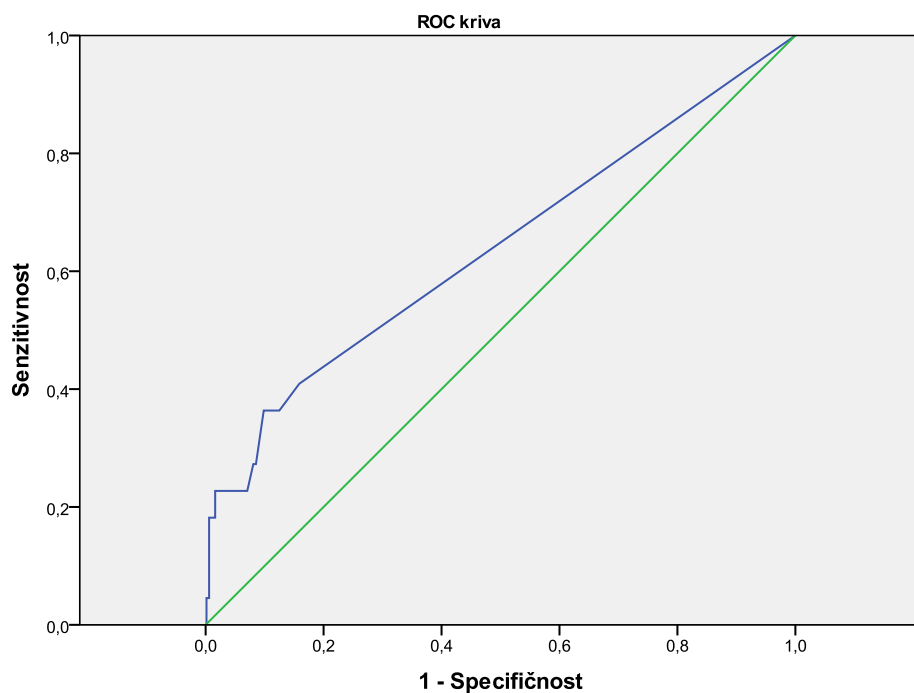
4.8.7. Binarna logistička regresija

Univarijantna binarna logistička regresija pokazuje da na pojavu značajnih neželjenih kardijalnih i cerebrovaskularnih događaja - *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events* (MACCE) utiču **povišena preoperativna vrednost troponina I ($p < 0,0005$)**, **povišena preoperativna vrednost CKMBmas ($p = 0,005$)**, **povišena preoperativna vrednost CRP ($p = 0,004$)** i **povišena preoperativna vrednost LDH ($p = 0,038$)**.

Multivarijantna binarna logistička regresija pokazuje da na postoperativne značajne neželjene kardijalne i cerebrovaskularne događaje utiče **povišena preoperativna vrednost troponina I ($p < 0,0005$)**.

Količnik rizika za troponin I je 1,066 (1,036 – 1,097), što znači da troponin I veći za 0,01 povećava rizik od pojave značajnih neželjenih kardijalnih i cerebrovaskularnih događaja za 6,6%.

Preoperativna vrednost troponina I predstavlja slab marker za pojavu značajnih neželjenih kardijalnih i cerebrovaskularnih događaja (smrtni ishod, infarkt miokarda, cerebrovaskularni incident) - MACCE (area = 0,618, $p < 0,0005$). Rezultat je prikazan u grafikonu 23.



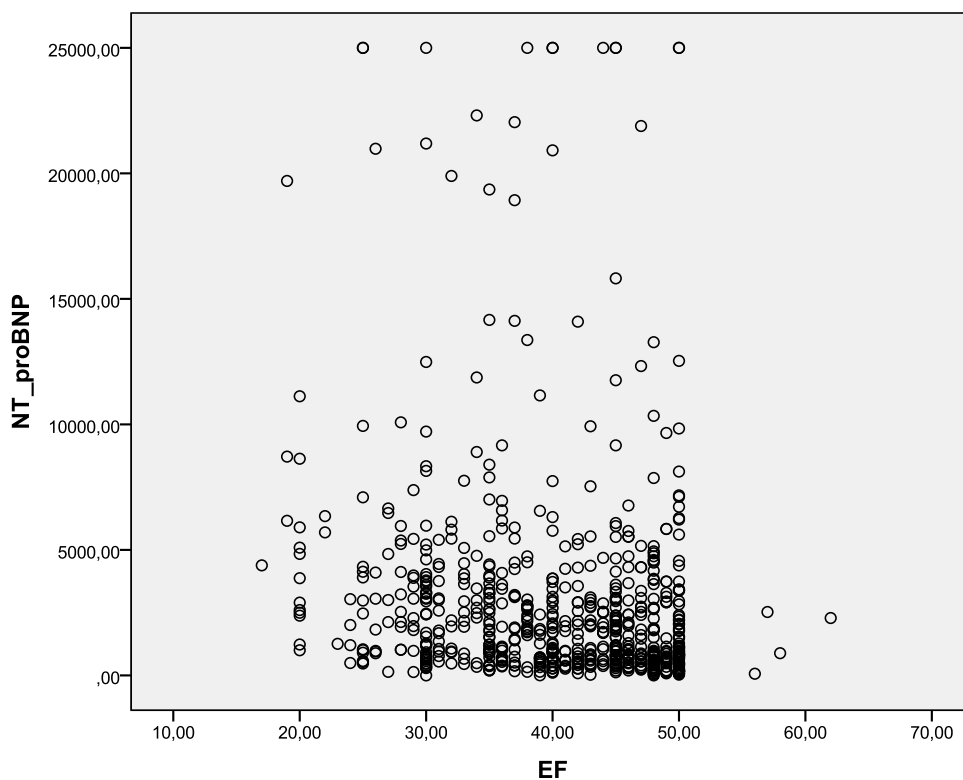
MACCE = *Major adverse cardiac and cerebrovascular events*

Grafikon 23. Troponin - ROC (receiver operating characteristic) kriva za operisane bolesnike sa oslabljenom ejekcionom frakcijom leve komore u odnosu na MACCE

4.9. Korelacije

Ispitivanjem povezanosti potencijalnih faktora rizika utvrđeno je sledeće:

Ejekciona frakcija bila je u negativnoj korelaciji sa preoperativnim nivoom NT-proBNP ($r = -0,244$, $p < 0,0005$). Rezultat je prikazan u grafikonu 24. Sa ostalim varijablama nije u korelaciji.



Grafikon 24. Korelacija preoperativnih vrednosti ejekcione frakcije i preoperativnih vrednosti NT-proBNP

EF = Ejekciona frakcija; NT-pro BNP = N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid

Godine starosti i NT-proBNP su u pozitivnoj korelaciji ($r = 0,239$, $p < 0,0005$).

Godine starosti i EuroSCORE II su u pozitivnoj korelaciji ($r = 0,367$, $p < 0,0005$).

Godine starosti i CKMBmass su u vrlo slaboj pozitivnoj korelaciji ($r = 0,088$, $p = 0,019$).

Troponin I i NT-proBNP su u pozitivnoj korelaciji ($r = 0,230$, $p < 0,0005$).

Troponin I i EuroSCORE II su u vrlo slaboj pozitivnoj korelaciji ($r = 0,085$, $p = 0,024$).

Troponin I i CKMBmass su u pozitivnoj korelaciji ($r = 0,203$, $p < 0,0005$).

NT-proBNP je u pozitivnoj korelaciji sa troponinom I ($r = 0,230$, $p < 0,0005$).

NT-proBNP je u vrlo slaboj pozitivnoj korelaciji sa CRP ($r = 0,089$, $p = 0,019$).

NT-proBNP je u pozitivnoj korelaciji sa LDH ($r = 0,274$, $p < 0,0005$).

NT-proBNP i EuroSCORE II su u pozitivnoj korelaciji ($r = 0,393$, $p < 0,0005$).

CKMBmass i NT-proBNP su u vrlo slaboj pozitivnoj korelaciji ($r = 0,092$, $p = 0,015$).

CKMBmass i EuroSCORE II su u vrlo slaboj pozitivnoj korelaciji ($r = 0,079$, $p = 0,036$).

CKMBmass i CRP su u vrlo slaboj negativnoj korelaciji ($r = -0,080$, $p = 0,034$).

5. DISKUSIJA

Bolesnici sa oštećenom sistolnom funkcijom leve komore, ejectionom frakcijom nižom ili jednakom 50%, predstavljaju značajan terapijsko-dijagnostički problem u kardiohirurgiji. To se odnosi, kako na preoperativnu pripremu, tako i na operativnu taktiku, tehniku i postoperativni tretman. Stopa njihovog postoperativnog mortaliteta je povećana i postoji povišen rizik od postoperativnih komplikacija (133). U postoperativnom periodu, kod takvih bolesnika, često dolazi do potrebe za inotropnom podrškom, do razvoja akutne bubrežne insuficijencije, respiratorne slabosti, pneumonije, atrijske fibrilacije, moždanog udara i drugih komplikacija (134, 135, 136).

Snižena ejectiona frakcija je, sama za sebe, prediktor lošijeg ishoda posle operacije na srcu i uključena je u sve postojeće sisteme za evaluaciju operativnog rizika u kardiohirurgiji (137, 138). Rezultati Hamada (*Hamad*) i saradnika, u studiji koja je obuhvatila više od 10.000 bolesnika, u Holandiji, kojima je rađena hirurška revaskularizacija miokarda, pokazali su da je ejectiona frakcija ispod 50% prediktor postoperativnog mortaliteta (139). Drugi radovi potvrdili su, takođe, da je snižena ejectiona frakcija nezavisni faktor za povećan postoperativni mortalitet. (140, 141).

Napredak u kardiohirurgiji, kao i precizna preoperativna evaluacija i stratifikacija bolesnika s obraćanjem posebne pažnje na optimalnu pripremu za operaciju, uticali su na značajno poboljšanje rezultata operativnog lečenja ovih bolesnika, tako da rezultati postaju bolji od očekivanih po modelima stratifikacije rizika. To zahteva stalno ažuriranje postojećih prediktivnih sistema, razmatranjem novih preoperativnih parametara, kao potencijalnih relevantnih faktora rizika (10). Rizik za svakog bolesnika pojedinačno mora se utvrditi i korišćenjem nekog od modela za evaluaciju operativnog rizika u kardiohirurgiji. U svetu se koriste mnogi modeli, ali se smatra da su najprecizniji EuroSCORE i STS sistem (10). Na osnovu njih mogu se identifikovati bolesnici sa povišenim operativnim rizikom. Većina faktora rizika ne može se promeniti preoperativno, ali se težina nekog od njih može korigovati, tako da se, u toku pripreme za operaciju, mogu postići izvesna poboljšanja. Na primer, u vrednosti EuroSCORE II očekivani rizik od postoperativnog mortaliteta iznosi 16% za bolesnika koji ima 75 godina, dijabetes melitus, ejectionu frakciju 35%, raniju operaciju na srcu, a vrednost kreatinina 150 μ mol/L. Ako se pre operacije poboljša funkcija bubrega i vrednost kreatinina smanji na 120 μ mol/L, to bi koristeći formulu za EuroSCORE II, moglo smanjiti očekivani operativni rizik na 10%. Ne postoje publikovane studije koje bi potvrdile ovakvu pretpostavku,

ali može se očekivati da se poboljšanjem bubrežne funkcije, smanji potencijalni rizik od kardiohirurškog zahvata (142).

Bolesnici sa srčanom insuficijencijom imaju značajno češće komplikacije i višu stopu mortaliteta posle kardiohirurških intervencija. Veoma je važno obratiti posebnu pažnju na njih i dovesti ih, pre operacije, u optimalno kliničko stanje kako bi se operativni rizik smanjio. Postoje vodiči za kardiovaskularnu evaluaciju, lečenje i pripremu bolesnika pre nekardijalnih hirurških intervencija (143, 144).

Piket (*Pichette M.*) i saradnici analizirali su podatke iz najnovije literature i dali značajne preporuke za optimalizaciju stanja bolesnika sa srčanom insuficijencijom kojima je potrebna operacija na srcu. Neophodno je razmotriti nekoliko važnih faktora koji mogu uticati na krajnji ishod operacije. Ako postoji anemija, treba je korigovati. Ako su funkcije jetre i bubrega oslabljene, bilans tečnosti i nutritivni status poremećeni, moraju se preduzeti terapijske mere u cilju optimalizacije preoperativnog stanja. Medikamentozna, ili po potrebi mehanička podrška, moraju biti sprovedene. Neophodno je kontrolisati vrednosti kardijalnih biomarkera, naročito B-natriuretskog peptida i N-terminalnog proBNP, jer njihov nivo u plazmi, pre operacije, može biti značajan pokazatelj povišenog operativnog rizika (145). Što se tiče prognostičkog značaja preoperativnih vrednosti kardijalnih i drugih biomarkera, u odnosu na kardiohirurške bolesnike sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, ne postoji mnogo publikovanih radova. U jednoj multicentričnoj studiji Feldmana (*Feldmann*) i saradnika, potvrđeno je da su povišene vrednosti B-natriuretskog peptida povezane sa lošijim ishodom lečenja bolesnika bez obzira na to da li se radi o medikamentoznoj ili hirurškoj terapiji (146).

U studiji COPERNICUS koja je publikovana 2004. godine, dokazano je da su povišene vrednosti B-natriuretskog peptida i N-terminalnog proBNP snažni prediktori mortaliteta kod kardiohirurških bolesnika sa srčanom insuficijencijom (147). Slične rezultate, kada je u pitanju elektivna koronarna hirurgija, prikazao je Mičel (*Mitchell J.*) sa saradnicima (148). Holm (*Holm*) tvrdi da, kada je u pitanju kardiohirurška intervencija u akutnom koronarnom sindromu, vrednost N-terminalnog proBNP ima veći prognostički značaj od EuroSCORE II (149). Teško je odrediti granične vrednosti B-natriuretskog peptida i N-terminalnog proBNP koje bi, pre operacije, jasno determinisale bolesnike sa povišenim operativnim rizikom. Mišljenja o tome su različita. Neki autori preporučuju da je cilj dostići vrednost B-natriuretskog peptida ispod 300 pg/ml, a vrednost N-terminalnog proBNP ispod 1000 pg/ml (150, 151). Naravno, podrazumeva se da ove vrednosti ne treba razmatrati izolovano, jer mogu postojati i nekardijalni uzroci njihovog povećanja. Na primer, renalna insuficijencija ili poremećena funkcije jetre. Zbog toga, odluke o tretmanu

bolesnika treba uvek donositi na osnovu njihovog kompletnog kliničkog statusa i rezultata svih raspoloživih neinvazivnih dijagnostičkih procedura.

Predmet istraživanja ove doktorske disertacije bio je testiranje uloge kardijalnih biomarkera u matematičkom statističkom modelu za predviđanje operativnog rizika u kardiohirurgiji, odnosno postoperativnog mortaliteta bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, sa ejectionom frakcijom manjom ili jednakom 50%. Ciljevi su bili da se kreira model za predviđanje operativnog rizika kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, na osnovu preoperativnih vrednosti kardijalnih i drugih biomarkera i da se njegovom kombinacijom sa postojećim modelom EuroSCORE II formira novi model. Postavljene su hipoteze da je na osnovu preoperativnih vrednosti troponina I, kreatin kinaze, N-terminalnog pro-B tipa natriuretskog peptida, C-reaktivnog proteina, laktat dehidrogenaze i mokraćne kiseline, kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom funkcijom leve komore, moguće napraviti model za predviđanje operativnog rizika, koji će imati zadovoljavajuću senzitivnost i specifičnost i da će se kombinacijom postojećeg prediktivnog modela operativnog rizika, EuroSCORE II i novog modela dobiti model koji će imati bolju prediktivnu moć i veću senzitivnost i specifičnost od ova dva modela pojedinačno.

U disertaciji su obrađeni podaci o 704 kardiohirurška bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore. Bilo je 73% muškaraca i 27% žena, prosečne starosti 65,2 godina. U velikom broju drugih studija, koje se odnose na operacije stečenih oboljenja srca kod odraslih, populacija je bila slična (139, 142, 152). U radu Hamada (*Hamad MA*) i saradnika, prosečna starost bolesnika bila je $64,5 \pm 9.5$ godina i bilo je 23,8% bolesnika ženskog pola (139). U studiji Pierija (*Pieri M.*) i saradnika, koja je publikovana 2016. godine, analizirani su rezultati 781 kardiohirurškog bolesnika sa ejectionom frakcijom manjom i jednakom 40%. Studija je po broju bolesnika (781), prosečnoj starosti (65.4 ± 10.3) i polnoj distribuciji (ženski pol 24%) slična profilu bolesnika u ovoj tezi (142).

U ovom istraživanju, u odnosu na vrstu kardiohirurške intervencije, najčešća je bila koronarna hirurgija, što je u skladu sa podacima iz literature s obzirom na činjenicu da je revaskularizacija miokarda najčešća izvođena operacija na srcu, a da ishemijska kardiomiopatija predstavlja najčešći uzrok srčane insuficijencije, sa umerenom ili teško smanjenom ejectionom frakcijom leve komore (153, 154).

Srednja vrednost ejectione frakcije bolesnika koji su analizirani u ovoj tezi, bila je 40,2%. Postoperativni mortalitet registrovan je kod 3,1% bolesnika. Prema podacima iz literature

postoperativni mortalitet zavisi najviše od stepena oštećenja funkcije leve komore. Ukoliko se radi o najtežim koronarnim bolesnicima sa ejeckionom frakcijom manjom i jednakom 20%, postoperativni mortalitet je 4,6% - prema rezultatima baze podataka države Njujork (133). U drugim izveštajima autori beleže postoperativni mortalitet od oko 4,0%, kada se radi o koronarnim bolesnicima sa ejeckionom fracijom nižom od 30% i 40% (155, 156).

U navedenom radu Hamada (*Hamada MA*) i saradnika bolesnici su bili podeljeni u tri grupe: grupa 1. EF > 50% (n = 8204); grupa 2. EF = 35% do 50% (n = 1717); grupa 3. EF < 35% (n = 364). Postoperativni mortalitet bolesnika sa ejeckionom frakcijom većom od 50% bio je 1,6%, dok je kod onih sa EF 35-50% bio 3,7%. U trećoj grupi (EF < 35%) bio je 10,5% (139). Infarkt miokarda registrovan je u grupama 1 i 2 kod 2,9% bolesnika, a u grupi 3 kod 3,3% bolesnika (139). U ovoj tezi postoperativni infarkt miokarda registrovan je kod 8,0% bolesnika. Novija studija Pierija i saradnika, iz 2016. godine, analizira postoperativni ishod kod bolesnika sa ejeckionom frakcijom ispod 40 % i jedna je od retkih studija sa kojom se mogu uporediti neki rezultati iz ove disertacije. Srednja vrednost ejeckione frakcije kod njihovih ispitanika bila je niža ($33.9 \pm 6.1\%$) u odnosu na ispitanike u ovoj tezi ($40,16 \pm 8,13\%$). Uočava se razlika u postoperativnom mortalitetu (5,6% u odnosu na 3,1% u ovoj tezi). Ona je potpuno razumljiva, s obzirom na činjenicu da se u studiji navedenih autora radi o težim bolesnicima, sa većim stepenom oštećenja funkcije leve komore i nižom ejeckionom frakcijom. Isti autori identifikovali su ejeckionu frakciju ispod 40%, hirurgiju mitralnog zaliska, preoperativnu upotrebu intraaortne balon pumpe, hroničnu opstruktivnu bolest pluća i hroničnu bubrežnu insuficijenciju, kao nezavisne prediktore mortaliteta (142).

U ovoj disertaciji rezultati univarijantne binarne logističke regresione analize pokazali su da na postoperativni mortalitet utiču: godine starosti, povišene preoperativne vrednosti troponina I, povišene preoperativne vrednosti N-terminalnog proBNP, povišene preoperativne vrednosti C-reaktivnog proteina, povišene preoperativne vrednosti laktat dehidrogenaze i vrednost EuroSCORE II. Povišene vrednosti kreatin kinaze i mokraćne kiseline nisu uticale na postoperativni mortalitet.

Multivarijantna binarna logistička regresiona analiza pokazala je da su nezavisni prediktori postoperativnog mortaliteta kod bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, sa ejeckionom frakcijom nižom ili jednakom 50% - godine starosti i povišene preoperativne vrednosti N- terminalnog proBNP.

Osim postoperativnog mortaliteta u disertaciji je analizirana i povezanost preoperativnih vrednosti biomarkera sa postoperativnim infarktom miokarda, cerebrovaskularnim incidentom i značajnim neželjenim kardijalnim i cerebrovaskularnim događajima. Prema rezultatima, kod bolesnika sa ejectionom frakcijom leve komore nižom ili jednakom 50%, na pojavu postoperativnog infarkta miokarda uticali su: vrednost ejectione frakcije leve komore, povišene preoperativne vrednosti troponina I, povišene preoperativne vrednosti CKMBmas i povišene preoperativne vrednosti laktat dehidrogenaze. Multivarijantna binarna logistička regresija pokazala je da je na pojavu postoperativnog infarkta miokarda uticala povišena preoperativna vrednost troponina I. Količnik rizika za troponin I bio je 1,006 (1,001 – 1,011), što znači da ako se troponin I poveća za 0,01, rizik od postoperativnog infarkta miokarda povećava se za 0,6%. Vrednost preoperativnog troponina I bila je slab marker za predviđanje postoperativnog infarkta miokarda.

Na pojavu postoperativnog cerebrovaskularnog incidenta nije uticala nijedna od ispitivanih varijabli.

Na pojavu značajnih neželjenih kardijalnih i cerebrovaskularnih događaja uticali su: povišene preoperativne vrednosti troponina I, povišene preoperativne vrednosti CKMBmass, povišene preoperativne vrednosti C-reaktivnog proteina i povišene preoperativne vrednosti laktat dehidrogenaze. Multivarijantna binarna logistička regresija pokazala je da je na postoperativne značajne neželjene kardijalne i cerebrovaskularne događaje uticala povišena preoperativna vrednost troponina I. Količnik rizika za troponin bio je 1,066 (1,036 – 1,097), što znači da troponin I veći za 0,01 povećava rizik od pojave značajnih neželjenih kardijalnih i cerebrovaskularnih događaja za 6,6%. Vrednost preoperativnog troponina I bila je slab marker za pojavu značajnih neželjenih kardijalnih i cerebrovaskularnih događaja.

U literaturi ima malo radova koji su posvećeni povezanosti biomarkera sa specifičnom grupom kardiohirurških bolesnika sa oštećenom funkcijom leve komore, odnosno preoperativnom ejectionom frakcijom nižom ili jednakom 50%. Zbog toga će se u diskusiji koristiti dostupna literatura, koja se odnosi na sve bolesnike kod kojih su rađene kardiohirurške procedure (koronarna, valvularna i kombinovana hirurgija). U svakoj od tih studija bilo je i bolesnika sa preoperativnom ejectionom frakcijom nižom ili jednakom 50%.

U studiji Ejgela (*Eigel P*) i saradnika ispitivana je prediktivna vrednost troponina I za razvoj neželjenih događaja posle hirurške revaskularizacije miokarda u ekstrakorporalnoj cirkulaciji, definisanih kao postoperativni mortalitet i/ili infarkt miokarda. Ispitivanje je rađeno

na 540 bolesnika, od kojih je, za razliku od naše studije, njih oko 15% imalo ejakcionu frakciju leve komore $\leq 40\%$. Vrednost troponina I bila je određivana pre uvoda u anesteziju i intraoperativno, neposredno po završetku ekstrakorporalne cirkulacije i deklemovanja aorte. Srednja vrednost troponina I, pre uvoda u anesteziju, bila je 0,04 $\mu\text{g/l}$ za sve bolesnike, a 0,15 $\mu\text{g/l}$ u grupi bolesnika koji su imali smrtni ishod i/ili postoperativni infarkt miokarda. Razlika nije bila statistički značajna. Univarijantna i multivarijantna analiza pokazale su da vrednosti troponina I, pre uvoda u anesteziju, nisu imale prediktivnu vrednost u odnosu na posmatrane ishode hirurške intervencije. Autori smatraju da povišene preoperativne vrednosti troponina I mogu biti značajne u smislu prepoznavanja bolesnika koji bi mogli biti pod povećanim rizikom zbog eventualnih neprepoznatih manjih područja nekroze, ili reverzibilnih promena u miokardu. Na takve bolesnike trebalo bi obratiti posebnu pažnju u pogledu preoperativne stabilizacije, prilikom anestezije, protekcije miokarda i izbora hirurške tehnike revaskularizacije miokarda. Takođe, za njih je potrebno predvideti i eventualnu inotropnu medikamentoznu ili mehaničku podršku u toku intervencije. Po završetku vantelesnog krvotoka, srednja vrednost troponina I za sve bolesnike bila je 0,37 $\mu\text{g/l}$, a u grupi bolesnika koji su imali smrtni ishod i/ili postoperativni infarkt miokarda, bila je 0,91 $\mu\text{g/l}$ ($p < 0,001$). Postoperativni mortalitet bio je 1,1%, infarkt miokarda zabeležen je kod 3,5% bolesnika, a definisani neželjeni događaji registrovani su kod 3,9% bolesnika. ROC kriva je pokazala da vrednost troponina I po završetku ekstrakorporalne cirkulacije, veća od 0,495 $\mu\text{g/l}$ sa površinom ispod krive 0,83, predstavlja tačku preseka za predikciju postoperativnog mortaliteta i/ili infarkta miokarda (senzitivnost i specifičnost 76,2 %). Logističkom regresionom analizom utvrđeno je da je vrednost troponina I, po završetku vantelesnog krvotoka, značajan prediktor za razvoj definisanih neželjenih postoperativnih događaja. Ova činjenica je od velikog praktičnog značaja jer je često, odmah posle ekstrakorporalne cirkulacije, samo na osnovu intraoperativnog elektrokardiografskog monitoringa, zbog bloka grane Hisovog snopa, ritma pejsmejкера, hipertrofije komora, ili drugih razloga, teško identifikovati bolesnike sa povećanim rizikom (157).

Prognostičku vrednost preoperativnog i postoperativnog nivoa troponina I, u kardiohirurgiji, u kombinaciji sa EuroSCORE modelom ispitivali su Felahi (*Fellahi*) i saradnici, u seriji od 905 operisanih bolesnika (158). Kao ishodi posmatrani su značajni neželjeni događaji i hospitalni mortalitet. Hospitalni mortalitet bio je 3%, a neželjeni događaji zabeleženi su u 22% bolesnika. Analizirali su EuroSCORE model, sam za sebe i u kombinaciji sa preoperativnim i/ili postoperativnim vrednostima troponina I. Zaključili su da EuroSCORE nema dobru diskriminativnu moć (površina ispod ROC krive = 0,60), ali da se ona neznatno poboljšava ako

se uzmu u obzir samo preoperativne vrednosti troponina I (površina ispod ROC krive = 0,61), više se poboljšava ako se posmatraju samo postoperativne vrednosti troponina I (površina ispod ROC krive = 0,70), a najviše se poboljšava ako se uzimaju u obzir i preoperativne i postoperativne vrednosti ovog biomarkera (površina ispod ROC krive = 0,71).

U studiji u kojoj je analizirano 180 koronarnih bolesnika kojima je izvršena revaskularizacija miokarda, utvrđeno je da je vrednost troponina I veća od 12,9 µg/ml, 8 časova posle operacije, bila nezavisan prediktor postoperativnog infarkta miokarda (senzitivnost 100%; specifičnost 93,2%). Osim toga, registrovano je da su srednje vrednosti troponina I bile 3 puta više kod bolesnika sa smrtnim ishodom. Ipak, autori su zaključili da su povišene vrednosti troponina I, 8 časova posle intervencije, nezavisan prediktor samo u odnosu na infarkt miokarda, dok je EuroSCORE bio superiorniji kada se, kao ishod, posmatrao hospitalni mortalitet (159). Isto tako, postoje i istraživanja koja su pokazala da, iako se troponin I može smatrati značajnim markerom neposrednog oštećenja miokarda nakon koronarne hirurgije, maksimalne vrednosti ovog biomarkera nisu u vezi sa srednjeročnim preživljavanjem bolesnika (160).

Opisano je da troponin T može biti povećan u valvularnim bolestima i da može biti povezan sa lošijim ishodom kod bolesnika sa aortnom stenozom (161). U jednom radu novijeg datuma, posle analize rezultata u slučaju 5.318 operisanih kardiohirurških bolesnika (koronarna, valvularna i kombinovana hirurgija) potvrđeno je da je povećana vrednost troponina T prediktor hospitalnog mortaliteta (161). U kohorti sačinjenoj od 224 ispitanika koji su podvrgnuti različitim tipovima kardiohirurških zahvata, uključujući i koronarnu hirurgiju, zamenu ili reparaciju valvula i transplantaciju srca, različite varijabilne vrednosti troponina T su uočene, sa višim vrednostima ovog markera kod onih bolesnika koji su bili podvrgnuti koronarnoj hirurgiji – što implicira da je primarni mehanizam porasta troponina T povezan sa miokardnom ishemijom (160).

U literaturi se mogu naći rezultati ishoda kardiohirurških intervencija povezani sa postoperativnim vrednostima kreatin kinaze - MB frakcije. Na osnovu analize 5.967 operisanih koronarnih bolesnika mlađih od 65 godina, autori su zaključili da su faktori rizika od postoperativnog smrtnog ishoda: povišena postoperativna vrednost kreatin kinaze - MB frakcije, hitna operacija, funkcija leve komore, ženski pol i atrijalna fibrilacija (162). U radu Klatea (*Klatte K.*) i saradnika koji je zasnovan na analizi oko 3.000 operisanih koronarnih bolesnika, potvrđuje se da je povišena postoperativna vrednost kreatin kinaze - MB frakcije, povezana sa povećanom incidencijom postoperativnog mortaliteta (163). Slične rezultate objavljuju i drugi autori. U multivarijantnoj analizi preoperativnih i intraoperativnih faktora rizika, u slučaju 800

operisanih koronarnih bolesnika, zaključeno je da je postoperativna vrednost kreatin kinaze - MB frakcije od 100 ng/ml ili više - bolji prediktor neželjenog ishoda operacije nego pojava novog Q-talasa na elektrokardiogramu (164).

U studiji Gavarda (*Gavard*) i saradnika posmatrane su vrednosti kreatin kinaze - MB frakcije, u odnosu na šestomesečno preživljavanje u slučaju koronarnih bolesnika kojima je izvršena revaskularizacija miokarda i bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. Konstatovano je da su rezultati u obe grupe bili slični kada su vrednosti ovog biomarkera bile u granicama normalnih vrednosti. Poređenjem šestomesečnog preživljavanja u obe grupe, kod bolesnika koji su imali povišene vrednosti kreatin kinaze - MB frakcije došlo se do zaključka da su rezultati bili bolji kod operisanih bolesnika (165).

Autori su u slučaju kardiohirurških bolesnika analizirali vrednosti tri biomarkera: B-tipa natriuretskog peptida, troponina I i CK-MB, uzimajući bolesnicima uzorke krvi 24 časa pre operacije, 6, 24, 48 sati posle intervencije, i na kontrolnom pregledu posle mesec dana. Razmatrana je njihova povezanost sa dužinom boravka u jedinici intenzivnog lečenja i potrebom za inotropnu i respiratornu podršku. Preoperativne srednje vrednosti su bile sledeće: B-tipa natriuretskog peptida = $304,01 \pm 357,24$ pg/ml; troponina I = $0,03 \pm 0,01$ ng/ml i CK-MB = $0,99 \pm 0,29$ ng/ml. Šest sati od operacije vrednosti B-tipa natriuretskog peptida su se smanjile, a posle toga pokazivale su trend povećanja, do 24 časa posle intervencije. Preoperativne srednje vrednosti troponina I i CK-MB imale su trend povećanja do šestog postoperativnog sata, a zatim su pokazivale trend smanjenja. Bolesnici koji su pre operacije imali vrednosti B-tipa natriuretskog peptida veće od 200 pg/ml ostajali su duže u intenzivnoj jedinici. Zbog malog broja bolesnika (100 ispitanika), autori nisu bili u mogućnosti da analiziraju povezanost preoperativne vrednosti B-tipa natriuretskog peptida sa mortalitetom, ali su ustanovili da je ona prediktor povećane dužine trajanja inotropne i respiratorne podrške. Troponin I i CK-MB nisu imali uticaja na posmatrane ishode (166).

Interes za određivanje vrednosti laktat dehidrogenaze nakon kardiohirurških operacija datira od pre 40 godina. Specifičan profil porasta vrednosti ovog biomarkera nakon akutnog infarkta miokarda omogućavao je da zajedno sa ostalim markerima ukaže na ishemiju miokarda. Međutim, zbog niske senzitivnosti i specifičnosti, ovaj marker je zamenjen drugim markerima koji imaju veću diskriminativnu moć. Određivanje vrednosti laktat dehidrogenaze je ponovo aktuelizovano u modernoj kardiohirurgiji, pri čemu je određivanje vrednosti ovog biomarkera od ogromnog značaja za procenu postojanja tromboze veštačke srčane pumpe - *Ventricular Assist*

Device (VAD). Smatra se da je vrednost laktat dehidrogenaze najspecifičniji indikator tromboze VAD-a, te da je od većeg značaja trend povećanja vrednosti od same vrednosti (167).

Prognostičku vrednost nivoa B-tipa natriuretskog peptida i N-terminalnog pro BNP na ishod kardiohirurškog lečenja ispitivali su mnogi autori.

U radu Hatflesa (*Hutfless R.*) i saradnika ukazano je da povećane preoperativne vrednosti B-tipa natriuretskog peptida kardiohirurških bolesnika mogu biti korisne u predviđanju postoperativne potrebe za intraaortnom balon pumpom, produžene hospitalizacije i mortaliteta. Površine ispod ROC krive bile su: 0,70 za mortalitet i potrebu za intraaortnom balon pumpom, a 0,64 za produženu hospitalizaciju (168).

Ataran (*Attaran S.*) je, sa svojim saradnicima, potvrdio da su povećane preoperativne vrednosti B-tipa natriuretskog peptida prediktori postoperativne potrebe za inotropnom podrškom, produžene hospitalizacije i mortaliteta (1691).

Foks (*Fox A.*) i saradnici, analizirali su preoperativne vrednosti B-tipa natriuretskog peptida kod više od 1.000 elektivnih koronarnih bolesnika operisanih u 2 ustanove i zaključili da su one prediktori postoperativne ventrikularne disfunkcije, produžene hospitalizacije i mortaliteta. Prema njihovim rezultatima sistemi za evaluaciju operativnog rizika, koji su u rutinskoj upotrebi, mogli bi imati bolju prediktivnu moć ako bi se koristili zajedno sa preoperativnim nalazima ovog biomarkera (170).

Radovi drugih autora pokazali su da preoperativne vrednosti N-terminalnog pro BNP imaju prediktivni značaj u odnosu na potrebu za postoperativnom inotropnom podrškom, dužinu boravka u jedinici intenzivnog lečenja i mortalitet (171, 172)

U studiji koja je rađena u Brazilu, na više od 800 operisanih koronarnih bolesnika, analizirana je povezanost preoperativne vrednosti N-terminalnog pro BNP sa ishodom operacije. Rezultati su pokazali da je, osim godina starosti, preoperativne vrednosti kreatinina, periferne vaskularne bolesti i nivo N-terminalnog pro BNP povezan sa postoperativnim mortalitetom, a da je njegova vrednost veća od 430 ng/l dobar prediktor smrtnog ishoda (173).

Autori iz Poljske, u svojoj pilot studiji, razmatrali su dijagnostičku vrednost N-terminalnog pro BNP u kardiohirurgiji, kod 100 elektivnih koronarnih bolesnika sa ejekcionom frakcijom većom od 30%. Njihovi rezultati pokazali su da je njegova vrednost pre operacije bila u značajnoj korelaciji kako sa dužinom boravka u jedinici intenzivnog lečenja, tako i sa dužinom hospitalizacije. Osim toga utvrdili su da je nivo N-terminalnog pro BNP bio prediktor

respiratornih komplikacija i potrebe za postoperativnom inotropnom podrškom. U njihovoj seriji nije registrovan postoperativni mortalitet, a infarkt miokarda zabeležen je samo kod 2 bolesnika (2%). Preporučili su dalja istraživanja radi određivanja vrednosti graničnog preseka (*cut off*) koje bi mogle biti od značaja u preciznijem predviđanju ishoda posle kardiohirurške intervencije (152).

Mišljenja o tome da li je za predikciju nepovoljnog ishoda bolje koristiti preoperativne vrednosti B-tipa natriuretskog peptida i N-terminalnog pro BNP, intraoperativne nalaze prilikom uvoda u anesteziju, na kraju ekstrakorporalne cirkulacije, postoperativno na prijemu u intenzivnu jedinicu, ili prvi postoperativni dan - su različita. Felahi (*Fellahi J. L*) je ispitivao prognostički značaj preoperativnih i postoperativnih vrednosti B-tipa natriuretskog peptida kod 189 bolesnika podeljenih u dve grupe. U slučaju 100 bolesnika rađena je koronarna hirurgija, a kod 89 zamena aortnog zaliska. Merenja su vršena preoperativno, 24 časa od intervencije i petog postoperativnog dana. Ishod je posmatran u odnosu na značajne kardijalne događaje - *Major Adverce Cardiac Events (MACE)*, a prediktivna vrednost određivana je pomoću ROC krivih. Preoperativne vrednosti i vrednosti nivoa B-tipa natriuretskog peptida, 24 časa od intervencije, imale su dobru prediktivnu moć kod bolesnika sa zamenom aortnog zaliska. Površina ispod ROC krive bila je 0,78 za preoperativne vrednosti, a 0,76 za vrednosti 24 časa od operacije. Za bolesnike sa koronarnom hirurgijom prediktivna moć bila je lošija. Površina ispod ROC krive bila je 0,54 za preoperativne vrednosti 24 časa od operacije. Isti autor ukazuje na to da je preoperativna vrednost B-tipa natriuretskog peptida, u koronarnoj hirurgiji, precizniji pokazatelj predikcije ishoda od EuroSCORE. U ovoj studiji, preporuka je da bi trebalo preoperativno meriti nivoje više biomarkera (troponin I, B-tip natriuretski peptid, C-reaktivni protein) i u daljim studijama upoređivati kombinaciju preoperativnih vrednosti B-tipa natriuretskog peptida i postoperativnih vrednosti troponina I sa kliničkim skorovima rizika, kako bi se bolje identifikovali bolesnici sa povišenim rizikom i odredili oni biomarkeri koji mogu dati značajan doprinos u predikciji ishoda posle operacija na srcu (174).

Isti autor, u svom kasnijem radu iz 2011. godine, polazi od pretpostavke da je preoperativna vrednost nivoa B-tipa natriuretskog peptida bolji prediktor morbiditeta i mortaliteta posle operacije na srcu u odnosu na standardni aditivni EuroSCORE. Upoređivao je njihove prediktivne vrednosti koristeći logističku regresiju i ROC krive. Površina ispod ROC krive za aditivni EuroSCORE bila je 0,59, a za B-tip natriuretskog peptida 0,76. Logistička regresiona analiza pokazala je da je preoperativni nivo B-tipa natriuretskog peptida nezavisan prediktor morbiditeta i mortaliteta posle kardiohirurške intervencije. Na osnovu dobijenih

rezultata autori su potvrdili svoje pretpostavke i pokazali da je preoperativna vrednost B-tipa natriuretskog peptida precizniji prediktor postoperativnih komplikacija i mortaliteta u odnosu na standardni aditivni model EuroSCORE. Za ranu detekciju bolesnika sa povišenim rizikom preporučili su da presečna tačka (*cut-off*) bude vrednost BNP 317 pg/ml. Autori su dali sugestiju da se vrše dalja istraživanja prediktivne vrednosti obog biomarkera u kombinaciji sa različitim multifaktorijalnim skorovima u kardiohirurgiji (175).

Liton i Ho (*Litton E, Ho KM*) su, u preglednom članku, analizirali 22 studije sa ukupno 4.933 bolesnika pokušavajući da procene da li preoperativne vrednosti B-tipa natriuretskog peptida i N-terminalnog pro BNP mogu biti prediktori za sledeće ishode posle operacije na srcu: mortalitet, postoperativna atrijska fibrilacija i inotropna potpora intraaortnom balon pumpom (IABP). Iako su podaci iz analiziranih studija bili različiti, zaključili su da nivo natriuretskih peptida ima umerenu prediktivnu moć za postoperativni mortalitet i atrijsku fibrilaciju (površina ispod ROC krive bila je 0,61). Mnogo bolje su se pokazali u predikciji postoperativne upotrebe IABP (površina ispod ROC krive = 0,81). Njihova sugestija je da, iako postoje preoperativni skor sistemi kao EuroSCORE model, treba vršiti dalja istraživanja u pravcu poboljšavanja njihove prediktivne moći. Smatraju da bi dalje studije mogle odgovoriti na pitanje da li preoperativne vrednosti B-tipa natriuretskog peptida i N-terminalnog pro BNP mogu obezbediti dodatne, nezavisne, prediktivne informacije u odnosu na ishod posle operacije na srcu (176).

Objašnjenje za to da je standardni aditivni model EuroSCORE pokazao slabu prognostičku vrednost, moglo bi se, pre svega, naći u činjenici da je on kreiran više godina pre nego što su rađene studije o kardijalnim biomarkerima i da se profil kardiohirurških bolesnika vremenom promenio. Osim toga, došlo je do značajnog napretka u preoperativnoj pripremi, anesteziji, hirurškoj taktici i tehnici, medikamentoznoj terapiji i postoperativnom tretmanu, što je doprinelo opadanju prediktivne moći aditivnog modela EuroSCORE. Iz tih razloga je i kreiran novi model EuroSCORE II.

U vezi sa inovacijama u kardiohirurgiji, u odnosu na hiruršku tehniku i taktiku, novije je istraživanje Wanga (*Wang B*) i saradnika, koje je analiziralo povezanost preoperativnih vrednosti B-tipa natriuretskog peptida sa postoperativnom funkcijom srca koronarnih bolesnika operisanih na „kucajućem srcu”, ali u ekstrakorporalnoj cirkulaciji. Autori su ukazali na statistički značajnu razliku preoperativnih vrednosti B-tipa natriuretskog peptida, kod koronarnih bolesnika sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore (46 bolesnika) u odnosu na bolesnike sa ejekcionom frakcijom manjom od 50% (44 bolesnika). Nivo B-tipa natriuretskog peptida bio je značajno viši u grupi bolesnika sa ejekcionom frakcijom manjom od 50% i bio je u negativnoj

korelaciji sa visinom ejeckione frakcije ($r = 0,767$; $p < 0,05$). Funkcija srca analizirana je postoperativno merenjem ejeckione frakcije posle 6, 24 i 72 sata, kao i sedmog dana od operacije. Zaključili su da je B-tip natriuretskog peptida dobar prediktor postoperativne srčane funkcije (površina ispod ROC krive = 0,865), kod koronarnih bolesnika operisanih „na kucajućem srcu” u ekstrakorporalnoj cirkulaciji (177). Ovu kombinovanu hiruršku tehniku, kod koronarnih bolesnika sa oštećenom funkcijom srca, preporučuju i drugi autori (173).

Biomarkeri mogu imati veliki značaj u hirurgiji srčanih zalistaka. Naime, često postoji dilema - kada je optimalno vreme za valvularnu hirurgiju? Mišljenja o tome su podeljena. U slučaju oboljenja srčanih zalistaka, u uslovima povećanog dijastolnog volumena, dolazi do indukcije miocita koji vrše ekspresiju natriuretskih peptida. B-tip natriuretskog peptida i njegova N-terminalna forma se mogu monitorisati. Ponavljanjem uzoraka i merenjem vrednosti B-tipa natriuretskog peptida i N-terminalnog proBNP može se registrovati njihovo povećanje, što može biti korisno prilikom postavljanja indikacije za hirurgiju. Bolesnici sa komorbiditetima (bolest pluća, neurološka disfunkcija, ograničena pokretljivost), naročito ako su stariji, ne pokazuju uvek simptome koji su karakteristični za valvularnu bolest srca. To može dovesti do grešaka u odnosu na optimalnu medikamentoznu terapiju, ili postavljanje indikacije za operativno lečenje (181, 182). Ehokardiografija jeste metoda izbora za monitorisanje progresije valvularne bolesti srca, ali njena interpretacija zavisi od kvaliteta aparata i iskustva kardiologa. Zbog toga je važno monitorisanje bolesnika objektivnim laboratorijskim merenjem nivoa B-tipa natriuretskog peptida i njegove N-terminalne forme koja ima duži poluživot i 5-10 puta veće vrednosti u plazmi (178).

Najčešća srčana mana kod starijih bolesnika je aortna stenozna. Ona može predstavljati veliki dijagnostički problem zbog atipičnih simptoma i prisutnih komorbiditeta. U takvim slučajevima upotreba biomarkera, uz druge neinvazivne dijagnostičke procedure, veoma je korisna (179, 180).

U slučaju bolesnika sa aortnom stenozom i sniženom ejeckionom frakcijom leve komore, koji imaju manji protok i niži gradijent nad aortnim ušćem, takođe je teško odrediti pravo vreme za operaciju. I kod njih je neophodno preoperativno monitorisanje B-tipa natriuretskog peptida. Povećane vrednosti ovog biomarkera su pokazatelji da bolesnici pripadaju grupi povećanog rizika (181). Veber (*Weber*) je u svom radu pokazao da su nivoi natriuretskih peptida u pozitivnoj korelaciji sa stepenom aortne stenozne (182).

U multicentričnoj prospektivnoj studiji *Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis* (TOPAS) kod bolesnika sa vrednostima B-tipa natriuretskog peptida većim od 550 pg/ml, preživljavanje posle godinu dana bilo je $47\pm 9\%$, a kod onih sa vrednostima manjim od 550 pg/ml $97\pm 3\%$. Za ovako rizične bolesnike neki autori preporučuju da se umesto klasične hirurgije na otvorenom srcu, u ekstrakorporalnoj cirkulaciji, koristi manje invazivna tehnika perkutane implantacije aortnog zaliska - *Transcatheter Aortic Valve Implantion* - TAVI (183, 184).

Kod bolesnika sa aornom insuficijencijom nivo N-terminalnog proBNP povezan je sa stepenom aortne insuficijencije i funkcionim statusom bolesnika (185, 186). Praćenje nivoa B-tipa natriuretskog peptida je važno za određivanje termina operacije i kod mitralnih mana (187-189). Viši preoperativni nivo B-tipa natriuretskog peptida je prediktor lošijeg postoperativnog ishoda (190).

Na preoperativne vrednosti B-tipa natriuretskog peptida, a naročito N-terminalnog proBNP, utiču pol, starost, atrijalna fibrilacija, kardiovaskularni komorbiditeti i drugi komorbiditeti, bubrežna insuficijencija. Zbog toga postoji varijabilnost vrednosti presečne tačke (*cut-off*). Ipak, povećane vrednosti su prediktori lošeg ishoda u svim kardiovaskularnim bolestima (191).

Prema rezultatima ove disertacije, preoperativne vrednosti NT- pro BNP i vrednosti preoperativne ejakcione frakcije bile su u negativnoj korelaciji ($r = - 0,244$, $p < 0,0005$). Ostali ispitivani biomarkeri nisu bili u korelaciji sa ejakcionom frakcijom. Slične rezultate publikovali su i drugi autori. Sing (*Singh S*) i saradnici konstatovali su negativnu korelaciju ($r = - 0,42$; $p = 0,004$), kao i Vang (*Wang*) i koautori koji, takođe, prikazuju da je preoperativni nivo B-tipa natriuretskog peptida bio u negativnoj korelaciji sa visinom preoperativne ejakcione frakcije (166, 177).

Rezultati disertacije pokazali su da su godine starosti i povišene preoperativne vrednosti N-terminalnog proBNP nezavisni prediktori postoperativnog mortaliteta.

Količnik rizika za godine starosti je 1,075 (1,013 – 1,142), što znači da svaka godina više povećava rizik od smrtnog ishoda za 7,5%. U jednoj od prvih studija koje su bile posvećene pokušajima stratifikacije rizika u kardiohirurgiji, Kan (*Khan*) je sa saradnicima podelio sve operisane bolesnike u dve grupe u odnosu na starost od 65 godina i posmatrao uticaj starosti kao faktora rizika na postoperativni mortalitet koronarnih bolesnika. Postoperativni mortalitet kod starijih od 65 godina bio je 7,5%, a kod mlađih od 65 godina 1,8%, što je bilo značajno više (2).

Od tada, u svim dosad kreiranim modelima za evaluaciju rezultata i predikciju mortaliteta posle operacije na srcu godine starosti su relevantan faktor rizika (10).

Količnik rizika za NT-proBNP bio je 1,011 (1,005 – 1,016), što znači da ako se NT-proBNP poveća za 100, rizik od smrtnog ishoda povećava se za 1,1%. U ovoj disertaciji, preoperativna vrednost N-terminalnog proBNP, kod bolesnika sa ejectionom frakcijom manjom ili jednakom 50%, pokazala se kao dobar marker u predikciji smrtnog ishoda posle operacije na srcu. Vrednost graničnog preseka bila je 2.407 pg/ml. Ostvaren rezultat pokazuje da je postignut prvi cilj i potvrđena prva hipoteza. Naime, iako nije formiran prediktivni model kombinacijom više biomarkera, na osnovu samo jednog od njih (N-terminalni proBNP) moguće je, pomoću njegove preoperativne vrednosti, predviđanje operativnog rizika, koji će imati zadovoljavajuću senzitivnost i specifičnost.

U istoj grupi bolesnika model EuroSCORE II pokazao se kao slabiji marker za predikciju postoperativnog mortaliteta sa vrednošću graničnog preseka od 3,77.

U studiju koju je sproveo Eliasdotir (*Eliásdóttir SB.*) sa svojim saradnicima, bilo je uključeno 135 kardiohirurških bolesnika. Analizirana je povezanost preoperativnih vrednosti N-terminalnog proBNP sa ishodom, u odnosu na postoperativni mortalitet do 28 dana od intervencije, dužinu boravka u jedinici intenzivne nege, potrebu za inotropnom podrškom, razvoj bubrežne insuficijencije, kao i povezanost ovog biomarkera sa klasičnim modelom EuroSCORE i ejectionom frakcijom. Preoperativne vrednosti N-terminalnog proBNP bile su značajno više ((3118 ng/l vs. 705 ng/l; $P < 0.001$) kod bolesnika sa smrtnim ishodom. Postojala je dobra korelacija između vrednosti N-terminalnog proBNP i EuroSCORE ($r = 0.658$; $p < 0.001$). Površina ispod ROC krive, za predviđanje mortaliteta, bila je 0.829 za N-terminalni proBNP, 0.814 za EuroSCORE i 0,328 za ejectionu frakciju, što je ukazalo na to da je preoperativna vrednost N-terminalni proBNP imala prediktivnu moć sličnu EuroSCORE, a daleko bolju od preoperativne ejectione frakcije (174).

U radu Katbertsona (*Cuthbertson BH.*) i saradnika, analizirane su preoperativne vrednosti N-terminalnog pro BNP kod 1.010 kardiohirurških bolesnika. Srednja vrednost bila je 624 ng/ l, kod 29 bolesnika sa postoperativnim smrtnim ishodom posle 30 dana, a srednja vrednost bolesnika koji su posle tog perioda bili živi iznosila je 279 ng /l ($p=0.001$). Vrednosti N-terminalnog proBNP bile su nezavisni prediktori mortaliteta i kada su bile uključene u regresione modele kao što su aditivni EuroSCORE i model po Parsonneu (*Parsonnet*). Autori smatraju da je nivo NT-proBNP dobar prediktor ranog postoperativnog ishoda i da je nezavisan od

konvencionalnih modela za predikciju operativnog lečenja u kardiohirurgiji. Njihova preporuka je da se preoperativne vrednosti natriuretskih peptida kombinuju sa prediktivnim modelima koji su u upotrebi, kako bi se identifikovali oni bolesnici koji zahtevaju optimalniji preoperativni tretman (171).

U radu Perazinija (*Perazzini*) i saradnika poređen je prediktivni značaj nivoa preoperativnog nivoa B-tipa natriuretskog peptida i logističkog modela EuroSCORE, u odnosu na postoperativni mortalitet, kod 144 bolesnika sa simptomatskom aortnom stenozom i zamenom aortnog zaliska u ekstrakorporalnoj cirkulaciji. Utvrđeno je da je veću prediktivnu vrednost imao povećan nivo B-tipa natriuretskog peptida (192).

U radu autora iz Brazila, kod 809 koronarnih bolesnika analizirane su preoperativne vrednosti N-terminalnog proBNP, dan uoči operacije, i njihova povezanost sa mortalitetom posle operacije. Utvrđeno je da je vrednost veća od 430 ng/l značajna u predikciji hospitalnog mortaliteta, koji je definisan kao smrtni ishod do 30 dana od datuma intervencije. Osim toga, autori su pokazali da godine starosti, preoperativna vrednost kreatina i periferna vaskularna bolest, koji su inače sastavni deo EuroSCORE, takođe značajno utiču na hospitalni mortalitet. Njihov zaključak je da N-terminalni proBNP ima klinički značaj, jer preoperativno utvrđivanje vrednosti ovog biomarkera, zajedno sa korišćenjem EuroSCORE II, može doprineti preciznijoj identifikaciji koronarnih bolesnika sa povišenim operativnim rizikom (173).

Holm (*Holm J*) i saradnici ispitivali su da li vrednost N-terminalnog proBNP, kao prediktora postoperativne srčane insuficijencije, može da pruži dodatne informacije u odnosu na prognozu ishoda posle hirurške revaskularizacije miokarda, odnosno da li može biti koristan postojećem modelu stratifikacije rizika, EuroSCORE II, i doprineti boljoj identifikaciji bolesnika sa povišenim operativnim rizikom. Analizirali su rezultate kod 365 operisanih koronarnih bolesnika i utvrdili da je preoperativna vrednost N-terminalnog proBNP ≥ 1028 ng/l povezana sa povećanom incidencijom postoperativnog mortaliteta, bubrežne insuficijencije, cerebrovaskularnih incidenata i povećanom dužinom boravka u jedinici intenzivnog lečenja. Od 282 bolesnika koji su imali vrednost preoperativnog N-terminalnog proBNP nižu od 1028 ng /l, umro je samo jedan, iako su mnogi od njih, po EuroSCORE II, bili veoma rizični. Zaključili su da ovaj biomarker može dati korisne informacije u odnosu na predikciju ishoda, naročito kod bolesnika sa visokim rizikom, koji se predviđa aktuelnim modelom stratifikacije (149).

Najznačajniji rezultat disertacije jeste kreiranje novog modela koji bi mogao da bude dobar za predikciju postoperativnog mortaliteta kod bolesnika sa ejakcionom frakcijom manjom

ili jednakom 50%. Model se sastoji iz 2 faktora rizika: godine starosti i preoperativna vrednost N-terminalnog proBNP. Hosmer Lemešov test i ROC kriva pokazali su njegovu preciznost i dobru diskriminativnu moć. U tom smislu pokazao se boljim od N-terminalnog proBNP i od EuroSCORE II, koji je doprineo poboljšanju kreiranog modela, tako što su od njegovih relevantnih faktora rizika, samo godine starosti bolesnika, postale sastavni deo modela kreiranog u ovoj tezi. Ono što je veoma važno jeste činjenica da je testiranje modela podelom na manje rizične i više rizične bolesnike, u odnosu na visinu ejeckione frakcije leve komore (manje rizični = $EF > 30\%$; više rizični = $EF \leq 30\%$), pokazalo da je model dobar marker za predviđanje smrtnog ishoda posle operacije na srcu, u obe grupe. Ovaj rezultat dokazuje da je postignut drugi cilj i potvrđena druga hipoteza. Naime, kombinacijom preoperativne vrednosti NT-pro BNP i samo jednog od relevantnih faktora rizika, koji su sastavni deo EuroScore II, kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, dobijen je model koji ima bolju prediktivnu moć i veću senzitivnost i specifičnost.

Najvažnije karakteristike dobrog modela za stratifikaciju rizika i predikciju rezultata operativnog lečenja u kardiohirurgiji, jesu preciznost u predviđanju posmatranog ishoda i dobra moć diskriminacije, odnosno sposobnost razlikovanja bolesnika sa nižim i višim rizikom u odnosu na određen događaj (smrtni ishod, postoperativne komplikacije, dužina boravka u jedinici intenzivnog lečenja, dužina hospitalizacije). Osim toga, važno je da model ima svoju snagu, odnosno da sa što manje faktora rizika daje što precizniju predikciju. Ako u sastav modela ulazi veliki broj faktora rizika (varijabli), povećana je verovatnoća grešaka u prikupljanju, kodiranju i unošenju podataka. Takođe, postoji verovatnoća pojave međuzavisnosti faktora rizika (17). U modelu koji je kreiran u ovoj disertaciji su samo dva faktora rizika (2 varijable) godine starosti i preoperativna vrednost NT-pro BNP iz plazme. Sličan njemu je model u čiji sastav ulaze 3 faktora rizika: godine starosti, preoperativna vrednost kreatinina, vrednost ejeckione frakcije. To je model ACEF (*Age, Creatinin, Ejection fraction*), koji je kreirao Ranuči (*Ranucci*) za elektivne kardiohirurške bolesnike (193). Kasnija studija Di Dede (*Di Deda*) i saradnika, poredila je njegovu preciznost i moć diskriminacije sa Euro SCORE II. Pokazalo se da nije bilo značajne razlike među modelima (31).

Džon Mičel (*John Mitchell J.*) i saradnici zaključuju da preoperativna vrednost B-tipa natriuretskog peptida, može biti korisna u predikciji postoperativne kardijalne funkcije i neželjenih komplikacija (194). U svom radu, prikazujući kliničke primere, postavljaju pitanja i traže odgovore na njih. Na primer, ako se radi o koronarnom bolesniku koji je predviđen za elektivnu hirurgiju, ima 75 godina, arterijsku hipertenziju, hroničnu srčanu insuficijenciju sa

ejekcionom frakcijom od 40% i preoperativnu vrednost B-tipa natriuretskog peptida, veću od 500 pg/ml, da li to možda znači da je na suboptimalnoj medikamentoznoj terapiji, ili je u fazi akutne dekompenzacije? Ako je operacija predviđena za 1 dan, da li je treba odložiti i, koliko je to moguće, poboljšati funkciju srca odgovarajućom medikamentoznom terapijom?

Možda bi model, kreiran u ovoj disertaciji, mogao doprineti da se da deo odgovora na ovo i druga pitanja iz kliničke prakse. U svakom slučaju, treba očekivati da se model uvede u rutinsku upotrebu. Razlozi za to su višestruki, a samo dva su dovoljna da se očekivanja ispune. Kao prvo, činjenica je da je namenjen specifičnoj grupi kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom funkcijom leve komore, za koje postojeći modeli nisu dali dobre rezultate. Drugo, sastoji se od samo dva relevantna faktora rizika i vrlo je jednostavan za upotrebu, što nije karakteristično za sve prediktivne modele u kardiohirurgiji.

Primena modela potvrdila bi značaj natriuretskih peptida - koji se oslobađaju iz miokarda kao odgovor na pojačan pritisak punjenja komora, dilataciju komora ili hipoksiju - ne samo kao biomarkera za srčanu insuficijenciju, akutni koronarni sindrom, infarkt miokarda i druge bolesti srca, nego i u stratifikaciji rizika kardiohirurških bolesnika, naročito onih sa oštećenom funkcijom leve komore.

6. ZAKLJUČCI

1. Nezavisni prediktor postoperativnog infarkta miokarda i značajnih neželjenih kardijalnih i cerebrovaskularnih događaja, kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, ejeccionom frakcijom manjom ili jednakom 50%, jeste povišena preoperativna vrednost troponina I.

2. Vrednost preoperativnog troponina I je slab marker za predviđanje postoperativnog infarkta miokarda i značajnih neželjenih kardijalnih i cerebrovaskularnih događaja, kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, ejeccionom frakcijom manjom ili jednakom 50%.

3. Na pojavu postoperativnog cerebrovaskularnog incidenta, kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, ejeccionom frakcijom manjom ili jednakom 50%, ne utiče nijedna od ispitivanih varijabli.

4. Nezavisni prediktori postoperativnog mortaliteta kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, ejeccionom frakcijom manjom ili jednakom 50%, na osnovu kojih je moguće kreirati prediktivni model, jesu godine starosti i povišene preoperativne vrednosti NT-proBNP.

5. Kreirani model je dobar marker za predikciju ishoda posle operacije na srcu, kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, ejeccionom frakcijom manjom ili jednakom 50%,

6. Povišena preoperativna vrednost NT- proBNP može da bude dobar marker u predikciji smrtnog ishoda posle operacije na srcu kod bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, ejeccionom frakcijom manjom ili jednakom 50%,

7. Model EuroSCORE II se pokazao kao slabiji marker za predikciju ishoda posle operacije na srcu kod kardiohirurških bolesnika sa oslabljenom sistolnom funkcijom leve komore, ejeccionom frakcijom manjom ili jednakom 50%,

8. Testiranjem kreiranog modela, podelom na manje rizične i više rizične bolesnike, u odnosu na visinu ejeccione frakcije leve komore, pokazalo se da je model dobar marker za predviđanje smrtnog ishoda posle operacije na srcu, u obe grupe.

7. LITERATURA

1. Mihajlović B. Stratifikacija rizika i predviđanje ishoda operativnog lečenja u kardiohirurgiji. *Med Pregl.* 2011;64(3-4):133-6.
2. Khan SS, Kupfer JM, Matloff JM, Tsai TP, Nessim S. Interaction of age and preoperative risk factors in predicting operative mortality for coronary bypass surgery. *Circulation.* 1992;86(5 Suppl):S186-90.
3. Daly LE, Lonergan M, Graham I. Predicting operative mortality after coronary artery bypass surgery in males. *Q J Med.* 1993;86(12):771-8.
4. Tu JV, Jaglai SB, Naylor CD. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario. *Circulation.* 1995;91(3):677-84.
5. Ferraris VA, Edwards FH, Shahian DM, Ferraris SP. Risk stratification and comorbidity. In: Cohn LH, editor. *Cardiac surgery in the adult.* 3rd ed. Boston: McGraww-Hill Professional; 2007. p. 199-246.
6. Clark RE, Edwards FH, Schwartz M. Profile of preoperative characteristics of patients having CABG over the past decade. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(6):1863-5.
7. Clark RE. The Society of Thoracic Surgeons National Database status report. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:20-6.
8. Clark RE. Calculating risk and outcome: The Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:2-5.
9. Crawford FA Jr, Anderson RP, Clark RE, Grover FL, Kouchoukos NT, Waldhausen JA, et al. Volume requirements for cardiac surgery credentialing: a critical examination. The Ad Hoc Committee on Cardiac Surgery Credentialing of The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(1):12-6.
10. Nilsson J, Algotsson L, Høglund P, Luhrs C, Brandt J. Comparison of 19 pre-operative risk stratification models in open-heart surgery. *Eur Heart J.* 2006;27(7):867-74.
11. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19 030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;15(6):816-22.

12. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(1):9-13.
13. Nashef SA, Roques F, Michel P, Cortina J, Faichney A, Gams E, et al. Coronary surgery in Europe: comparison of the national subsets of the European system for cardiac operative risk evaluation database. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(4):396-9.
14. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, et al. Validation of European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(1):101-5.
15. Yap CH, Mohajeri M, Ihle BU, Wilson AC, Goyal S, Yii M. Validation of Euroscore model in an Australian patient population. *ANZ J Surg.* 2005;75(7):508-12.
16. Nićin S, Jakovljević Đ, Mihajlović B. Razvoj metoda stratifikacije rizika u kardiohirurgiji. In: Nićin S, editor. *Stratifikacija rizika u kardiohirurgiji.* Sremska Kamenica: Institut za kardiovaskularne bolesti; 2003.
17. Velicki L. Evaluacija prediktivne vrednosti EuroSCORE kao modela stratifikacije rizika u kardiohirurgiji [dissertation]. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2011.
18. Michel P, Roques F, Nashef SA. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(5):684-7.
19. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003;24(9):881-2.
20. Karthik S, Srinivasan AK, Grayson AD, Jackson M, Sharpe DA, Keenan DJ, et al. Limitations of additive EuroSCORE for measuring risk stratified mortality in combined coronary and valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(2):318-22.
21. Di GG, Rabozzi R, Chiappini B, Tamagnini G. Absolute and relative risk prediction in patients candidate to isolated aortic valve replacement: should we change our mind? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(2):255-60.
22. Biancari F, Kangasniemi OP, Aliasim MM, Rasinaho E, Satomaa A, Tiozzo V, et al. Changing risk of patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;8(1):40-4.
23. Gummert JF, Funkat A, Osswald B, Beckmann A, Schiller W, Krian A, et al. EuroSCORE overestimates the risk of cardiac surgery: results from the national registry of the German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Clin Res Cardiol.* 2009;98(6):363-9.

24. Ranucci M, Castelvechchio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Accuracy, calibration and clinical performance of the EuroSCORE: can we reduce the number of variables? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(3):724-9.
25. Siregar S, Groenwold RH, de Heer F, Bots ML, van der Graaf Y, van Herwerden LA. Performance of the original EuroSCORE. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):746-54.
26. Mihajlović B, Nićin S, Čemerlić-Ađić N, Pavlović K, Dodić S, Velicki L, et al. Trendovi faktora rizika u koronarnoj hirurgiji. *Srp Arh Celok Lek.* 2010;138(9-10):570-6.
27. Mihajlović B, Nićin S, Kovačević P, Šušak S, Velicki L, Kovačević D, et al. Ocena rezultata u koronarnoj hirurgiji primenom modela EuroSCORE. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139(1-2):25-9.
28. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44.
29. Nashef SA. The New EuroSCORE Project. *Kardiol Pol.* 2010;68(1):128-9.
30. Mihajlović B. Regionalni model za procenu jednogodišnjeg operativnog rizika u kardiohirurgiji [dissertation]. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2016.
31. Di Dedda U, Pelissero G, Agnelli B, De Vincentiis C, Castelvechchio S, Ranucci M. Accuracy, calibration and clinical performance of the new EuroSCORE II risk stratification system. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(1):27-32.
32. Howell NJ, Head SJ, Freemantle N, van der Meulen TA, Senanayake E, Menon A, et al. The new EuroSCORE II does not improve prediction of mortality in high-risk patients under-going cardiac surgery: a collaborative analysis of two European centres. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(6):1006-11.
33. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *Eur Heart J.* 2013;34(1):22-9.
34. Sergeant P, Wouters L, Dekeyser L, Flameng W, Suy R. Is the outcome of coronary artery bypass graft surgery predictable in patients with severe ventricular function impairment? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;27(5):618-21.
35. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, Van Den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation.* 1981;63(2):285-92.

36. Alderman EL, Fisher LD, Litwio P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation*. 1983;68(4):785-95
37. Granton J, Cheng D. Risk stratification models for cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;12(3):167-74.
38. Naylor S. Biomarkers: current perspectives and future prospects. *Expert Rev Mol Diagn*. 2003;3(5):525-9.
39. Baynes J, Dominiczak MH. *Medical biochemistry*. 4th. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2014.
40. Dati F, Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Mair J, Wu AH. Proposals from IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage (C-SMCD): strategies and concepts on standardization of cardiac marker assays. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999;230:113-23.
41. McLean AS, Huang SJ. Cardiac biomarkers in the intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2012;2:8.
42. Dolci A, Panteghini M. The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. *Clin Chim Acta*. 2006;369(2):179-87.
43. Schulte PA, Perera FP. Validation. In: Schulte PA, Perera FP, editors. *Molecular epidemiology: principles and practices*. San Diego, CA: Academic Press; 1993. p. 79-107.
44. Halim SA, Newby LK, Ohman EM. Biomarkers in cardiovascular clinical trials: past, present, future. *Clin Chem*. 2012;58(1):45-53.
45. Schuetz P, Aujesky D, Müller C, Müller B. Biomarker-guided personalised emergency medicine for all-hope for another hype? *Swiss Med Wkly*. 2015;145:14079.
46. Fedock CA. The lost art of clinical skills. *Am J Med*. 2007;120(4):374-8 .
47. Sun X, Jia Z. A brief review of biomarkers for preventing and treating cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012;3(4):251-4.
48. Kelley WE, Januzzi JL, Christenson RH. Increases of cardiac troponin in conditions other than acute coronary syndrome and heart failure. *Clin Chem*. 2009;55(12):2098-112.
49. Van Geene Y, van Swieten HA, Noyez L. Cardiac troponin I levels after cardiac surgery as predictor for in-hospital mortality. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(3):413-6.
50. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Task force for the redefinition of myocardial infarction: universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525-38.

51. Ćirić Zdravković S, Petrović Nagorni S, Pavlović M, Radosavljević M, Krstić N, Branković D, et al. Markeri miokardne nekroze i markeri inflamacije u proceni akutnog koronarnog sindroma (AKS). Niš: Klinika za kardiovaskularne bolesti; 2006.
52. Ladenson JH. Troponin I, The Story. *Clin Chem.* 2010;56(3):482-3.
53. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116:2634-53.
54. Chan D, Ng LL. Biomarkers in acute myocardial infarction. *BMC Med.* 2010;8:34.
55. Tanindi A, Cemri M. Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:597-603.
56. Zumrutdal A, Bakinen O, Ucan H, Atalay HV, Bodur H. Relationship between uremic myopathy and false-positive cardiac troponin T test. *Nephron.* 2000;86(4):522-3.
57. Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamaji M, Fujii M, Yamamoto T, et al. Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure. *Am Heart J.* 2010;159(1):63-7.
58. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J.* 2003;145(5):821-5.
59. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):2004-9.
60. Middleton N, George K, Whyte G, Gaze D, Collinsom P, Shave R. Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(22):1813-4.
61. Neumayr G, Pfister R, Mitterbauer G, Maurer A, Gaenzler H, Sturm W, et al. Effect of the „Race Across The Alps“ in elite cyclists on plasma cardiac troponins I and T. *Am J Cardiol.* 2002;89(4):484-6.
62. Redfearn DP, Ratib K, Marshall HJ, Griffith MJ. Supraventricular tachycardia promotes release of troponin I in patients with normal coronary arteries. *Int J Cardiol.* 2005;102(3):521-2.
63. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(3):959-69.

64. Agewall S, Löwbeer C. The new definition of myocardial infarction - can we use it? *Clin Cardiol.* 2005;28(2):77-80.
65. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:691-9.
66. Lang H, Wurzburg U. Creatine kinase, an enzyme of many forms. *Clin Chem.* 1982;28(7):1439-47.
67. Achar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of acute coronary syndrome. *Am Fam Physician.* 2005;72(1):119-26.
68. Roberts R, Gowda KS, Ludbrook PA, Sobel BE. Specificity of elevated serum MB creatine phosphokinase activity in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1975;36(4):433-8.
69. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J.* 2008;38(2):101-13.
70. Dreyfus JC, Schapira G, Rasnais J, Scebat L. Le creatine-kinase serique dans le diagnostic de l'infarctus myocardique. *Rev Fr Etud Clin Biol.* 1960;5:386-90.
71. Roe CR, Limbird LE, Wagner GS, Nerenberg ST. Combined isoenzyme analysis in the diagnosis of myocardial injury: application of electrophoretic methods for the detection and quantitation of creatine phosphokinase MB isoenzyme. *J Lab Clin Med.* 1972;80(4):577-90.
72. Adams JE 3rd, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Dávila-Román VG, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med.* 1994;330(10):670-4.
73. Vaidya HC, Maynard Y, Dietzler DN, Ladenson JH. Direct measurement of creatine kinase-MB activity in serum after extraction with a monoclonal antibody specific to the MB isoenzyme. *Clin Chem.* 1986;32(4):657-63.
74. Zimmerman J, From R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation.* 1999;99(13):1671-7.
75. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the

- European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
76. Morrow DA, De Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation*. 2007;115(8):949-52.
 77. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: executive summary. *Circulation*. 2013;128(16):1810-52.
 78. McMurray JV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
 79. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: natriuretic peptide receptors. *J Hypertens*. 1992;10(10):1111-4.
 80. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1993;87(2):464-9.
 81. Manola S, Pavlovic N, Radeljic V, Delic Brkljacic D, Pintaric H, Stambuk K, et al. B-type natriuretic peptide as predictor of heart failure in patients with acute ST elevation myocardial infarction, single-vessel disease, and complete revascularization: follow-up study. *Croat Med J*. 2009;50(5):449-54.
 82. Pouleur AC. Which biomarkers do clinicians need for diagnosis and management of heart failure with reduced ejection fraction? *Clin Chim Acta*. 2015;443:9-16.
 83. Ben-Dor I, Haim M, Rechavia E, Murninkas D, Harell D, Porter A, et al. Serum NT-proBNP concentrations in the early phase do not predict the severity of systolic or diastolic left ventricular dysfunction among patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Angiology*. 2007;57(6):686-93.
 84. Al-Meslmani BM, Fahoum SK, Shamia MG. N-terminal probrain natriuretic peptide et echocardiography in patients with systolic heart failure. *Saudi Med J*. 2005;26(11):1695-8.
 85. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345(14):1014-21.

86. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):327-33.
87. Gaggin HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(12):2442-50.
88. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med.* 2004;164(18):1978-84.
89. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.
90. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol.* 1997;47(3):287-96.
91. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Kazuwa N, Saito Y. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart.* 1997;77:264-7.
92. Mc Donagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet.* 1998;351(9095):9-13.
93. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Castro A, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Evaluation of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *Cardiology.* 2000;93(1-2):19-25.
94. Weber M, Luchner A, Seeberger M, Mueller C, Liebetrau C, Schlitt A, et al. Incremental value of high sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for perioperative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2013;34(11):853-62.
95. Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K, et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart.* 2003;89(2):150-4.
96. Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol.* 2015;7(4):204-14.
97. Zanutto BS, Valentinuzzi ME, Segura ET. Neural set point for the control of arterial pressure: role of the nucleus tractus solitarius. *Biomed Eng Online.* 2010;9:4.
98. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2011;13(1):18-28.

99. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest*. 1995;96(3):1280-7.
100. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA*. 2002;288(10):1252-9.
101. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet*. 1998;351(9095):9-13.
102. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004;350(7):655-63.
103. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. 2006 May;151(5):999-1005.
104. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hilderbrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA*. 2005;293(13):1609-16.
105. Chen HH. Heart failure: a state of brain natriuretic peptide deficiency or resistance or both! *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(10):1089-91.
106. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):933-89.
107. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. The value of natriuretic peptides NT-pro-BNP and BNP for the assessment of left-ventricular volume and function. A prospective study of 150 patients. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;127(49):2605-9.

108. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*. 2000;355(9210):1126-30.
109. Yoshihiko S, Teruyo O, Masato F, Ken-ichi O, Hiroko F, Teruo T. Application of NT-proBNP and BNP measurement in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Failure*. 2004;6(3):295-300.
110. Richards M, Troughton RW. NT-proBNP in heart failure: therapy decisions and monitoring. *Eur J Heart Fail*. 2004;6(3):351-4.
111. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(19):1921-9.
112. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalobal M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. *Eur Heart J*. 2006;27(3):330-7.
113. Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann N Y Acad Sci*. 1982;389:235-50.
114. De Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J*. 1982;47(3):239-43.
115. Araújo JP, Lourenço P, Azevedo A, Friões F, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, et al. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review. *J Card Fail*. 2009;15(3):256-66.
116. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet*. 1981;1(8221):653-7.
117. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to CRP and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol*. 1983;34:141-212.
118. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem*. 2003;49(8):1258-71.
119. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836-43.

120. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-age men: results from the Monica (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99(2):237-42.
121. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol*. 1998;31(7):1460-5.
122. Tietz NW. *Osnovi kliničke hemije*. Beograd: Velarta; 1997. p. 396.
123. Heil W, Ehrhardt V. Reference ranges for adults and children: Pre-analytical considerations. *Manheim: Roche Diagnostics*; 2008. p. 54.
124. Ali F, Naqvi SA, Bismillah M, Wajid N. Comparative analysis of biochemical parameters in diabetic and non-diabetic acute myocardial infarction patients. *Indian Heart J*. 2016;68(3):325-31.
125. Živančević-Simonović S. *Opšta patološka fiziologija*. Kragujevac: Medicinski fakultet; 2002. p. 378-9.
126. Heil W, Ehrhardt V. Reference ranges for adults and children: Pre analytical considerations. *Manheim: Roche Diagnostics*; 2008. p. 70-1.
127. Burton BJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(3): 287-99.
128. Brude IR, Drevon CA, Hjermann I, Seljeflot I, Lund-Katz S, Saarem K, et al. Peroxidation of LDL from combined- hyperlipidemic male smokers supplied with omega-3 fatty acids and antioxidants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):2576-88.
129. Kang DH, Ha SK. Uric acid puzzle: dual role as antioxidant and pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press*. 2014;12(1):1-6.
130. Yang Y, Zhou Y, Cheng S, Sun JL, Yao H, Ma L. Effect of uric acid on mitochondrial function and oxidative stress in hepatocytes. *Gen Mol Res*. 2016;15(2):15028644.
131. Sun Y, Yu X, Zhi Y, Geng S, Li H, Liu T, et al. A cross sectional analysis of the relationship between uric acid and coronary atherosclerosis in patients with suspected coronary artery disease in China. *BMC Cardiovasc Dis*. 2014;14(1):101.

132. Stojaković N. Povezanost nivoa preoperativnog rizika kardiohirurških bolesnika i aktivnosti medicinskih sestara Jedinice intenzivnog lečenja. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 2016.
133. Topkara VK, Cheema FH, Kesavaramanujam S, Mercado ML, Cheema AF, Namerow PB, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):S1344-50.
134. Landoni G, Bove T, Crivellari M, Poli D, Fochi O, Marchetti C, et al. Acute renal failure after isolated CABG surgery: 6 years of experience. *Minerva Anesthesiol*. 2007;73(11):559-65.
135. Allou N, Bronchard R, Guglielminotti J, Dilly MP, Provenchere S, Lucet JC, et al. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery and development of a preoperative risk score. *Crit Care Med*. 2014;42(5):1150-6.
136. Mariscalco G, Biancari F, Zanobini M, Cottini M, Piffaretti G, Saccocci M, et al. Bedside tool for predicting the risk of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery: the POAF score. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):752.
137. Zubiato P, Kay JH, Mendez AM. Myocardial revascularization for the patient with drastic impairment of function of the left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977;73(1):84-6.
138. Christakis GT, Weisel RD, Fremes SE, Ivanov J, David TE, Goldman BS, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with poor ventricular function. *Cardiovascular Surgeons of the University of Toronto. J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103(6):1083-91.
139. Hamad MA, van Straten AH, Schönberger JP, ter Woorst JF, de Wolf AM, Martens EJ, et al. Preoperative ejection fraction as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5:29.
140. Trachiotis GD, Weintraub WS, Johnston TS, Jones EL, Guyton RA, Craver JM. Coronary artery bypass grafting in patients with advanced left ventricular dysfunction. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(5):1632-9.
141. Bouchart F, Tabley A, Litzler PY, Haas-Hubscher C, Bessou JP, Soyer R. Myocardial revascularization in patients with severe ischemic left ventricular dysfunction. Long term follow-up in 141 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20(6):1157-62.
142. Pieri M, Belletti A, Monaco F, Pisano A, Musu M, Dalessandro V, et al. Outcome of cardiac surgery in patients with low preoperative ejection fraction. *BMC Anesthesiol*. 2016;16(1):97.

143. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:77-137.
144. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014;35(35):2383-431.
145. Pichette M, Liskovski M, Ducharme A. Preoperative optimization of the heart failure patient undergoing cardiac surgery. *Can J Cardiol.* 2017;33(1):72-9.
146. Feldman AM, Mann DL, She L, Bristow MR, Maisel AS, McNamara DM, et al. Prognostic significance of biomarkers in predicting outcome in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: results of the biomarker substudy of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure trials. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):461-72.
147. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial. *Circulation.* 2004;110(13):1780-6.
148. Mitchell J, Webb ST. Is natriuretic peptide a marker for adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(3):467-72.
149. Holm J, Vidlund M, Vanky F, Friberg O, Hakanson E, Walther S, et al. EuroSCORE II and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk evaluation: an observational longitudinal study in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anesth.* 2014;113(1):75-82.
150. Michtalik HJ, Yeh HC, Campbell CY, Haq N, Park H, Clarke W, et al. Acute changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide during hospitalization and risk of readmission and mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2011;107(8):1191-5.
151. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Frioies F, Ferreira S, Ferreira A. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation.* 2004;110(15):2168-74.

152. Krzych ŁJ, Szurlej D, Kołodziej T, Machej L, Węglarzy A, Błach A, et al. Diagnostic accuracy of pre-operative NT-proBNP level in predicting short-term outcomes in coronary surgery: a pilot study. *Kardiol Pol.* 2011;69(11):1121-7.
153. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2-isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1 Suppl):S23-42.
154. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.
155. Ascione R, Narayan P, Rogers CA, Lim KH, Capoun R, Angelini GD. Early and midterm clinical outcome in patients with severe left ventricular dysfunction undergoing coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(3):793-9.
156. Soliman Hamad MA, Peels K, Van Straten A, Van Zundert A, Schönberger J. Coronary artery bypass surgery in patients with impaired left ventricular function. Predictors of hospital outcome. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2007;58(1):37-44.
157. Eigel P, van Ingen G, Wagenpfeil S. Predictive value of perioperative cardiac troponin I for adverse outcome in coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(3):544-9.
158. Fellahi JL, Le Manach Y, Daccache G, Riou B, Gérard JL, Hanouz JL. Combination of EuroSCORE and cardiac troponin I improves the prediction of adverse outcome after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 2011;114(2):330-9.
159. Simon C, Capuano F, Roscitano A, Benedetto U, Comito C, Sinatra R. Cardiac troponin I vs EuroSCORE: myocardial infarction and hospital mortality. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2008;16(2):97-102.
160. Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, Newell JB, Kathiresan S, Servoss SJ, et al. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(9):1518-23.
161. Rosjo H, Anreassen J, Edvardsen T, Omland T. Prognostic usefulness of circulating high-sensitivity troponin T in aortic stenosis and relation to echocardiographic indexes of cardiac function and anatomy. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):88-91.

162. Mediratta N, Chalmers J, Pullan M, McShane J, Shaw M, Poullis M. In-hospital mortality and long-term survival after coronary artery bypass surgery in young patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;43(5):1014-21.
163. Klatte K, Chaitman BR, Theroux P, Gavard JA, Stocke K, Boyce S, et al. Increased mortality after coronary artery bypass graft surgery is associated with increased levels of postoperative creatine kinase-myocardial band isoenzyme release: Results from the GUARDIAN trial. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(4):1070-7.
164. Ramsay J, Shernan S, Fitch J, Finnegan P, Todaro T, Filloon T, et al. Increased creatine kinase MB level predicts postoperative mortality after cardiac surgery independent of new Q waves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(2):300-6.
165. Gavard JA, Chaitman BR, Sakai S, Stocke K, Danchin N, Erhardt L, et al. Prognostic significance of elevated creatine kinase MB after coronary bypass surgery and after an acute coronary syndrome: results from the GUARDIAN trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(3):807-13.
166. Singh S, Kapoor A, Agarwal SK, Pande S, Sinha A, Rai H. Differential release kinetics of cardiac biomarkers in patients undergoing valve replacement surgery. *J Card Surg.* 2014;29(2):134-40.
167. Shah P, Mehta VM, Cowger JA. Lactate dehydrogenase is superior to serum-free hemoglobin as a marker of pump thrombosis in left ventricular assist devices. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:665.
168. Hutfless R, Kazanegra R, Madini M, Bhalla MA, Tulu-Tata A, Chen A, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1873-9.
169. Attaran S, Sherwood R, Desai J, Langworthy R, Mhandu P, John L, et al. Brain natriuretic peptide a predictive marker in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;9(4):662-6.
170. Fox A, Shernan SK, Collard CD, Liu KY, Aranki SF, De Santis SM, et al. Preoperative B-type natriuretic peptide is an independent predictor of ventricular dysfunction and mortality after primary coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;136(2):452-60.
171. Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Gibson PH, McNeilly JD, Jeffrey RR, et al. N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth.* 2009;103(5):647-53.

172. Eliasdottir SB, Klemenzson G, Torfason B, Valsson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(2):182-7.
173. Schachner T, Wiedemann D, Fetz H, Laufer G, Kocher A, Bonaros N. Influence of preoperative serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide on postoperative outcome and survival rate of coronary artery bypass patients. *Clinics.* 2010;65(12):1239-45.
174. Fellahi JL, Daccache G, Makroum Y, Masseti M, Gerard JL, Hanouz JL. The prognostic value of B-type natriuretic peptide after cardiac surgery: a comparative study between coronary artery bypass graft surgery and aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anaesth.* 2004;26(4):624-30.
175. Fellahi JL, DacCache G, Rubes D, Masseti M, Gerard JL, Hanouz JL. Does preoperative B-type natriuretic peptide better predict adverse outcome and prolonged length of stay than the standard European System for Cardiac Operative Risk Evaluation after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anaesth.* 2011;25(2):256-62.
176. Litton E, Ho KM. The use of pre-operative brain natriuretic peptides as a predictor of adverse outcomes after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(3):525-34.
177. Wang B, Cheng Z, Ge Z, Peng B, Zhao Z, Quan X. Level of perioperative B-type natriuretic peptide associates with heart function after on-pump coronary artery bypass graft surgery on a beating heart. *Pak J Med Sci.* 2015;31(2):379-82.
178. Bergler-Klein J, Gyöngyösi M, Maurer G. The role of biomarkers in valvular heart disease: focus on natriuretic peptides. *Can J Cardiol.* 2014;30(9):1027-34.
179. Steadman CD, Rey S, Ng LL, McCann GP. Natriuretic peptides in common valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(19):2034-48.
180. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2012;33:2451-96.
181. Bartko PE¹, Heinze G, Graf S, Clavel MA, Khorsand A, Bergler-Klein J, et al. Two-dimensional strain for the assessment of left ventricular function in low flow-low gradient aortic stenosis, relationship to hemodynamics and outcome: a substudy of the multicenter TOPAS study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(2):268-76.

182. Weber M, Arnold R, Rau M, Elsaesser A, Brandt R, Mitrovic V, et al. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J*. 2005;26(10):1023-30.
183. Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P, Burwash IG, Dumesnil JG, Blais C, et al. B-type natriuretic peptide in low flow, low gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome: results from the multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study. *Circulation*. 2007;115(22):2848-55.
184. Clavel MA, Webb JG, Rodés-Cabau J, Masson JB, Dumont E, De Laroche R, et al. Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation*. 2010;122(19):1928-36.
185. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi ML, Arias AM, Krauss JG, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of B-type natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(16):1705-14.
186. Gabriel RS, Kerr AJ, Sharma V, Zeng IS, Stewart RA. B-type natriuretic peptide and left ventricular dysfunction on exercise echocardiography in patients with chronic aortic regurgitation. *Heart*. 2008;94(7):897-902.
187. Klaar U, Gabriel H, Bergler-Klein J, Pernicka E, Heger M, Mascherbauer J, et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in asymptomatic organic mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(2):163-9.
188. Pizarro R, Bazzino OO, Oberti PF, Falconi M, Achilli F, Arias A, et al. Prospective validation of the prognostic usefulness of brain natriuretic peptide in asymptomatic patients with chronic severe mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(12):1099-106.
189. Sharma V, Stewart RA, Zeng IS, Rafael C, Kerr AJ. Comparison of atrial and brain natriuretic peptide for the assessment of mitral stenosis. *Heart Lung Circ*. 2011;20(8):517-24.
190. Hwang IC, Kim YJ, Kim KH, Lee SP, Kim HK, Sohn DW, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with chronic mitral regurgitation undergoing surgery: mid-term follow up results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(1):1-6.
191. Mahadavan N, Nguyen TH, Horowitz JD. Brain natriuretic peptide: a biomarker for all cardiac disease? *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(2):160-6.

192. Pedrazzini GB, Masson S, Latini R, Klersy C, Rossi MG, Pasotti E, et al. Comparison of brain natriuretic peptide plasma levels versus logistic EuroSCORE in predicting inhospital and late postoperative mortality in patients undergoing aortic valve replacement for symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):749-54.
193. Ranucci M, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Pelissero G. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation.* 2009;119(24):3053-61.
194. Mitchell J, Webb ST. Is brain natriuretic peptide a marker for adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(3):467-72.

8. SPISAK SKRAĆENICA

STS - Society of Thoracic Surgeons

STS NCD - National Cardiac Database

EuroSCORE - European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

IKVBV - Klinika za kardiohirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine

NYHA - New York Heart Association

CCS - Canadian Cardiovascular Society

EF - e젝ciona frakcija

BNP - moždani natriuretski peptid

CK - kreatin kinaza

CKMB - kreatin kinaza MB izoenzim

CKMB mass - kreatin kinaza (CK) MB izoenzim maseni

NT-proBNP - N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid

CRP - C-reaktivni protein

hsCRP – visokosenzitivni CRP

LDH - laktat dehidrogenaza

Acidum uricum - mokraćna kiselina

ROS - reactive oxygen species

ATP - adenzin trifosfat

CK-MM - kreatin kinaza mišićna subjedinica

CK-BB - kreatin kinaza moždana subjedinica

EKG - elektrokardiogram

HBDH - hidroksibutirat dehidrogenaza

AST - aspartat aminotransferaza

ANP - atrijalni natriuretski peptid

EFLK - e젝ciona, istisna, frakcija leve komore

IL-6 - interleukin-6

IL-1 β - interleukin-1beta

LDL - Low Density Lipoprotein

VLDL - Very low density lipoprotein

NADH - Nikotinamid adenin dinukleotid

Na,K-EDTA - natrijum, kalijum etilendiamintetrasirćetna kiselina

γ -GT - gama glutamil transferaza

HPFT - hipoksantin guanin fosforibozil transferaza

DNK - dezoksiribonukleinska kiselina

TTE - transtorakalni ehokardiografski pregled

LVIDd - unutrašnji dijametar leve komore u dijastoli

IVST - debljina interventrikularnog septuma

PWD - debljina zadnjeg zida miokarda leve komore

Lvmass - masa miokarda leve komore

ESVLV - endsistolni volumen

EDVLV - enddijastolni volumen

ELFA - Enzyme Linked Fluorescant Assay

ADP - adenzin difosfat

LIMA - arteria mammaria interna

ACT - activated clotting time

CVI - cerebrovaskularni incident

MACCE - Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events

ROC - receiver operating characteristic

VAD - Ventricular Assist Device

IABP - intra-aortna balon pumpa

TAVI - Transcatheter Aortic Valve Implantation