

**Univerzitet u Beogradu  
Medicinski Fakultet**

**Dragan D. Cvetković**

**Uporedna analiza efikasnosti protokola  
kardioplegije u prevenciji oštećenja srčanog  
mišića tokom koronarne hirurgije**

**Doktorska disertacija**

**Beograd, 2019.god.**

**University of Belgrade  
School of Medicine**

**Dragan D. Cvetkovic**

**Comparative Analysis of the Efficacy of  
Cardioplegia Protocol in the Prevention of  
Myocardial Damage During Coronary Surgery**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2019.**

**Mentor:**

Prof. Dr Arsen Ristić, kardiolog  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Komentor:**

Prof. dr Dejan Oprić, patolog  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Članovi Komisije:**

Prof. dr Dragutin Savić, vaskularni hirurg  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. Siniša Pavlović, kardiolog  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Prof. dr Biljana Miličić, anesteziolog  
Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Datum odbrane:**

## ZAHVALNICA

Želim da se zahvalim svima koji su svojim zalaganjem i podrškom pomogli da sprovedem istraživanje i završim doktorsku disertaciju. Naročito bih istakao doprinos doktora Filipa Vučićevića, medicinskih sestara iz Jedinice intenzivnog lečenja i dr sc Snežane Jovičić iz biohemijske laboratorije.

Posebnu zahvalnost dugujem Dr *Gernot Kohler*-u, vlasniku farmaceutske kompanije iz Nemačke, koji mi je svojom donacijom rastvora *Custodiol*-a omogućio ovo istraživanje.

Ogromnu zahvalnost dugujem dr sc med Mladenu Kočici, mom "mentoru iz senke", za ideju i pomoć oko osmišljavanja studije, kao i pružanju iskrene podrške tokom trajanja istraživanja..

Zahvaljujem se Doc Jeleni Trifković sa Hemijskog fakulteta u Beogradu, kao i Prof dr Biljani Miličić sa Stomatološkog fakulteta u Beogradu, za statističku obradu podataka i pomoć prilikom tumačenja rezultata.

Takođe se zahvajujem dr sc med Ljiljani Šoškić sa Klinike za kardiohirurgiju Kliničkog centra Srbije za nesebičnu pomoć i savete tokom trajanja istraživanja i izrade disertacije.

Naročitu zahvalnost dugujem mom izvoru snage, mojoj porodici na podršci, ljubavi i razumevanju koju mi stalno pružaju.

## Uporedna analiza efikasnosti protokola kardioplegije u prevenciji oštećenja srčanog mišića tokom koronarne hirurgije

### REZIME:

**UVOD:** *Custodiol* je hiperpolarizirajući kardioplegični rastvor koji je korišćen, u našoj nacionalnoj kardiohirurškoj praksi, isključivo kao rastvor za očuvanje organa u hirurgiji transplantacije srca. Zbog svojih brojnih prednosti u odnosu na standardne, depolarizirajuće rastvore, *Custodiol* je postao kardioplegija izbora za sve druge ne-transplantacione kardiohirurške procedure, u većini kardiohirurških centara u svetu.

**CILJEVI:** Svrha studije je procena zaštite miokarda rastvorom *Custodiola* u poređenju sa modifikovanom *St. Thomas* kardioplegijom u hirurgiji aortokoronarnog bajpasa .

**METOD:** Prospektivna, randomizirana četvoromesečna studija obuhvatila je 110 uzastopnih odraslih pacijenata koji su podvrgnuti primarnoj, izolovanoj, elektivnoj operaciji aortokoronarnog bajpasa koja je zahtevala kardiopulmonalni bajpas (KPB). Pacijenti koji su ispunili kriterijume studije bili su randomizirani u dve grupe na osnovu tipa kardioplegije koja se primenjuje tokom operacije: A) modifikovana *St. Thomas* grupa (*St. Thomas M*, n= 54) B) *Custodiol* grupa (n= 50). Šest pacijenata je isključeno iz studije nakon randomizacije. Primenjena operativna tehnika se sastojala iz standardnog protokola opšte anestezije, medijalne sternotomije i korišćenje ekstrakorporealne cirkulacije u uslovima blage sistemske hipotermije (32-34°C). Protekcija miokarda je postignuta davanjem anterogradne, hladne, kristaloidne kardioplegije (4-8°C) pomoću jednog od sledećih rastvora: *St. Thomas M* koji je inicijalno davan u dozi od 1000 mL tokom 3-5 minuta sa dozama održavanja od 200 mL tokom 2 min na svakih 20 min nakon toga *Custodiol* je davan kao jednokratna doza od 20mL/kg tokom 6-8 min.

Procena stepena miokardne protekcije vršena je praćenjem sledećih parametara: intraoperativnih (spontana uspostava srčanog ritma nakon deklemanja aorte, maksimalno smanjenje srednjeg arterijskog pritiska nakon inicijalne doze kardioplegije); biohemijskih (vrednosti kardiospecifičnih enzima 6 sati posle operacije); ehokardiografskih (promena ejekcione frakcije leve komore (LVEF) 24 sata nakon operacije); kliničkim (inotropna potpora, infarkt miokarda (IM), atrijska fibrilacija(AF)); smrtnost.

**REZULTATI:** Preoperativne i intraoperativne karakteristike bile su slične, osim značajno dužeg vremena klemovanja u *Custodiol* grupi ( $49,1 \pm 19,0$  minuta vs  $41,0 \pm 12,9$  minuta;  $p=0.022$ ). *Custodiol* grupa pokazala je češću spontanu uspostavu srčanog ritma (31.5% vs 20.0%;  $p=0.267$ ) uz nižu učestalost AF (20.4% vs 28%,  $p=0.496$ ), MI (1.8% vs. 10.0%;  $p=0.075$ ) i inotropne podrške (9,0% vs 12,0%,  $p=0.651$ ), ali bez statističke značajnosti. Vrednosti Troponina I ( $5,0 \pm 3,92 \mu\text{g/L}$  vs  $4,5 \pm 3,39 \mu\text{g/L}$ ;  $p=0.755$ ), hsTroponina T ( $833 \pm 569 \text{ng/L}$  vs  $806 \pm 446 \text{ng/L}$ ;  $p=0.876$ ) i kreatin kinaze-MB ( $26,9 \pm 15,4 \mu\text{g/L}$  vs  $28,5 \pm 24,2 \mu\text{g/L}$ ;  $p=0,646$ ) su bile slične 6 sati nakon operacije. U obe gupe nastalo je slično smanjenje EF (0,81% vs 1,26%;  $p=0,891$ ) bez smrtnog ishoda unutar 30 dana nakon operacije.

**ZAKLJUČCI:** *Custodiol* ima sličan kardioprotektivni efekat u poređenju sa *St. Thomas M* kardioplegijom kod aortokoronarnog bajpasa. Usled dužeg vremena klemovanja aorte uz istovremen trend manje učestalosti IM, AF i inotropne podrške u grupi sa *Custadiol-om*, studija na većem broju pacijenata mogla bi otkriti prednosti *Custadiol-a* u miokardnoj protekciji.

**KLJUČNE REČI:**

Custodiol, Kardioplegija, Miokardna protekcija, Aortokoronarni bajpas

**NAUČNA OBLAST:** Medicina

**UŽA NAUČNA OBLAST:** Kardiohirurgija

## **Comparative Analysis of the Efficacy of Cardioplegia Protocol in the Prevention of Myocardial Damage During Coronary Surgery**

### **SUMMARY:**

**BACKGROUND:** Custodiol is hyperpolarizing cardioplegic solution which has been used in our national cardiac surgical practice exclusively as an organ preserving solution for the heart transplant surgery. Due to its numerous advantages over the standard, depolarizing solutions, Custodiol became the first choice solution for all other, non-transplant cardiac surgical procedures, in the most cardiac surgical centres worldwide.

**OBJECTIVES:** This study evaluate myocardial protection of Custodiol compared to modified St. Thomas cardioplegia in coronary artery bypass surgery.

**METHODS:** A prospective randomized four-month study included 110 consecutive adult patients who underwent primary, isolated, elective coronary artery bypass grafting requiring cardiopulmonary bypass (CPB). Patients who met the criteria of the study were randomized into two groups based on the type of cardioplegia administered during surgery: A) modified St. Thomas group (St. Thomas M, n=54) B) Custodiol group (n=50). Six patients were subsequently excluded from the study after randomization. Operations were performed using a standard general anesthesia protocol, median sternotomy approach, utilizing extracorporeal circulation with mild systemic hypothermia (32 to 34°C). Cardiac protection was achieved as antegrade cold crystalloid cardioplegia (4-8°C) by one of the following study solution: St. Thomas M induction dose were 1000 mL over 3-5 min with maintenance doses of 200 mL over 2 min every 20 min thereafter. Custodiol was delivered as one single dose of 20mL/kg over 6-8 min. This study compared the following parameters of myocardial protection between two cardioplegic solutions: intraoperative (spontaneous rhythm restoration post cross-clamp, maximal drop of mean arterial pressure after inical dose of cardioplegia); biochemical( cardiac specific enzyme level 6 hours post surgery); echocardiographic (change in Left Ventricular Ejection Fraction - LVEF from baseline at 24 hours post surgery);clinical (inotropic support, myocardial infarction(PMI), atrial fibrillation(AF)); mortality.

**RESULTS:** Preoperative and intraoperative characteristics were similar except significant longer crossclamp time in Custodiol group (49,1±19,0minutes vs 41,0±12,9minutes; p= 0.022). Custodiol group showed more often return to spontaneous rhythm (31.5% vs 20.0%; p= 0.267) and less frequently AF (20.4% vs 28%; p= 0.496), MI (1.8% vs. 10.0%; p= 0.075) and inotropic support (9.0% vs 12.0%; p= 0.651), but without statistical significance. There was nonsignificant difference in Troponin I (5,0±3,92µg/L vs 4,5±3,39µg/L; p= 0.755), high-sensitive Troponin T (833±569ng/L vs 806±446ng/L; p=0.876) and Creatine Kinase-MB (26,9±15,4µg/L vs 28,5 ±24,2µg/L; p= 0,646) level 6 hours post surgery. EF reduction was comparable (0,81% vs 1,26%; p= 0.891) without 30-day mortality.

**CONCLUSIONS:** Custodiol has comparable cardioprotective effect to modified St.Thomas cardioplegia in CABG surgery. Due to longer crossclamp time with trend of less frequent MI, AF and inotropic support, a larger number of patients may uncover the benefits of Custodiol in the respect to myocardial protection.

**KEY WORDS:**

Custodiol, Cardioplegia, Myocardial Protection, Coronary Artery Bypass Grafting

**BROAD SCIENTIFIC FIELD:** Medicine

**SPECIFIC SCIENTIFIC FIELD:** Cardiac Surgery



# SADRŽAJ

<b>1. Uvod</b> .....	1
1.1. Protekcija miokarda u kardiohirurgiji.....	2
1.1.1. Istorijat protekcije miokarda .....	2
1.1.2. Perioperativno oštećenje miokrada.....	8
1.1.2.1. Fiziologija metabolizma miokarda .....	8
1.1.2.2. Etiologija peroperativnog oštećenja miokarda .....	13
1.1.2.3. Ishemijsko-reperfuziono oštećenje miokarda.....	14
1.1.2.4. Reverzibilna kontraktilna disfunkcija miokarda.....	18
1.1.3. Indikatori perioperativnog oštećenja miokarda.....	22
1.1.3.1. Definicija perioperativnog infarkta miokarda .....	26
1.1.4. Metode protekcije miokarda.....	28
1.1.4.1. Tehnika aortokoronarnog bajpasa na kucajućem srcu .....	29
1.1.4.2. Tehnika hipotermnog fibrilirajućeg srčanog zastoja.....	30
1.1.4.3. Tehnika hipotermnog kardioplegičnog srčanog zastoja.....	32
1.1.4.3.1. Prvi koncept protekcije miokarda .....	32
1.1.4.3.2. Drugi koncept protekcije miokarda.....	34
1.1.4.3.3. Treći koncept protekcije miokarda .....	38
1.1.4.3.4. Četvrti koncept protekcije miokarda.....	42
1.1.4.4. Tehnika ishemijskog kondicioniranja miokarda.....	45
1.2. Kardioplegija .....	47
1.2.1. Istorijat kardioplegije.....	47
1.2.2. Vrste kardioplegija .....	51
1.2.2.1. Kristaloidna kardioplegija .....	59
1.2.2.2. Krvna kardioplegija. ....	60
1.2.2.3. Kustodiol .....	64
<b>2. Ciljevi rada</b> .....	67
<b>3. Materijal i metode</b> .....	68
3.1. Pacijenti i dizajn studije.....	68
3.2. Klinička metodologija .....	71
3.3. Metodologija prikupljanja podataka.....	74
3.4. Obeležja posmatranja .....	77
3.5. Statistička analiza .....	79
<b>4. Rezultati</b> .....	81
4.1. Preoperativne karakteristike.....	82
4.1.1. Opšte karakteristike, faktori rizika i komorbiditet.....	82
4.1.2. Anatomske-funkcionalne karakteristike miokarda.....	87
4.1.3. Klinički status ispitanika i preoperativna terapija .....	92
4.2. Intraoperativne karakteristike .....	94
4.3. Postoperativne karakteristike .....	101
4.3.1. Opšti i biohemijski postoperativni parametri.....	101

4.3.2. Postoperativna kontraktilnost leve komore .....	105
4.3.3. Kardiospecifični enzimi .....	107
4.3.4. Postoperativne komplikacije .....	114
<b>5. Diskusija .....</b>	<b>118</b>
<b>6. Zaključci .....</b>	<b>126</b>
<b>7. Literatura .....</b>	<b>127</b>

# 1. Uvod

Bolesti srca i krvnih sudova su već decenijama unazad vodeći uzrok obolevanja i umiranja u svetu čineći oko 30% svih umrlih od čega dve trećine otpada na bolesti srca među kojima je ishemijska bolest vodeći uzrok mortaliteta. Hirurška revaskularizacija miokarda je za veliki broj bolesnika optimalan način lečenja koronarne bolesti.

Kardiohirurške procedure neizbežno uzrokuju određeni stepen oštećenja strukture i funkcije miokarda kumulativnim dejstvom različitih štetnih mehaničkih, farmakoloških i metaboličkih agenasa. Međutim, najznačajnije oštećenje srca je uzrokovano faktorima nastalih tokom ishemijsko-reperfuzione faze kardiohirurške operacije što dovodi do perioperativne disfunkcije srca. Nedakvatna perioperativna zaštita miokarda može dovesti do sindroma srčane insuficijencije koja je povezana sa povećanim morbiditetom i mortalitetom nakon operacija na srcu.

Miokardna protekcija podrazumeva različite metode i strategije koje se koriste sa ciljem sprečavanja, odnosno smanjenja ishemijsko-reperfuzionog oštećenja miokarda tokom operacije radi očuvanja postoperativne funkcije srca. Protekcija miokarda u standardnim kardiohirurškim operacijama, predstavlja jedan od najvažnijih faktora koji opredeljuju ishod intervencije jer se očuvanjem sistolne funkcije leve komore redukuju postoperativne komplikacije i mortalitet. Postoje brojne hemijske, fizičke, metaboličke i kombinovane strategije prevencije intraoperativnog oštećenja srčanog mišića, ali metoda kardioplegičnog srčanog zastoja predstavlja kamen temeljac zaštite miokarda u savremenoj kardiohirurgiji. Kardioplegija, kao metoda protekcije miokarda, u upotrebi je skoro pola veka, ali se danas još uvek traga za idealnim sastavom i načinom upotrebe kardioplegičnog rastvora. Unutar kardiohirurško-anestezioloških stručnih krugova jos uvek nema jasnih dokaza niti konsenzusa koji vid kardioplegija pruža najbolju zaštitu miokardu.

# 1.1. Protekcija miokarda u kardiohirurgiji

## 1.1.1. Istorijat protekcije miokarda

Prve kardiohirurške operacije su izvođenje još početkom 19. veka u pokušajima spasavanja života nakon ubodnih ili prostrelnih povreda grudnog koša. *Francisco Romero*, hirurg iz Barselone, je 1801. god. predstavio novu metodu lečenja perikardne efuzije - hiruršku drenažu perikarda putem perikardiostome kroz torakotomiju.<sup>1-3</sup> 1893. god. američki hirurg *Daniel H. Williams* je izveo prvu operaciju na otvorenom srcu kada je učinio reparaciju perikarda i uspešno zaustavio krvavljenje kod muškarca koji je zadobio ubodnu ranu u predelu srca.<sup>2,4</sup> Norveški hirurg *Axel Cappelan* je izveo prvu operaciju na srcu, u Oslu 1895.god., kada je kroz torakotomiju podvezao presečenu koronarnu arteriju kod mladića ubodenog u grudni koš. Pacijent je bio stabilan prvog dana nakon operacije, ali je preminuo trećeg postoperativnog dana zbog medijastinitisa.<sup>1,2</sup> Prvu uspešnu operaciju na samom srcu izveo je nemački hirurg *Ludwig Rehn* 1896. god. kada je ušio laceraciju desne komore, povredu uzrokovanu ubodnom ranom u grudni koš.<sup>5</sup> U narednih deset godina *Rehn* je izveo još 124 sličnih operacija sa mortalitetom od 60% što je bio pravi podvig za to vreme.<sup>1</sup> Nakon ovih prvobitnih procedura, do sredine 20.veka, operacije na „zatvorenom” srcu su postale uobičajene. Francuski hirurg *Theodore Tuffier* je 1912.god. uradio dilataciju aortne stenoze pomoću prsta.<sup>6</sup> Prvu uspešnu komisurotomiju reumatske mitralne stenoze izveo je *Elliott Cutler* 1923.<sup>7</sup> *Charles Hufnagel* je 1954. objavio rezultate operativnog lečenja 23 bolesnika sa aortnom insuficijencijom ugradnjom veštačkog zalistka u descedentnu aortu, 6 bolesnika je umrlo. Rezultati ovih operacija nisu bili zadovoljavajući i praćene su visokim mortalitetom jer su rađene na „slepo” bez otvaranja srca.<sup>8</sup>

Hipotermija je bila prva korišćenja metoda za rad na “otvorenom“ srcu. *Dr Wilfred G. Bigelow* sa Univerziteta u Torontu je u svom radu 1950 god. predložio metodu duboke sistemske hipotermije koja bi smanjivanjem metaboličkih potreba tkiva u organizmu dozvolila privremeno zaustavljanje srca i cirkulacije, odnosno omogućila hirurgu rad na „otvorenom” srcu: direktan uvid u unutrašnje strukture srca u beskrvnom i mirnom operativnom polju.<sup>9</sup> Koristeći metodu sistemske hipotermije (30°C) u cilju zaštite organa, *John Lewis* je 1952.god., izveo prvu operaciju na „otvorenom” srcu zatvorivši atrijalni septalni defekt kod petogodišnje devojčice.<sup>10</sup>

U sledećih nekoliko godina *Lewis* je sa saradnicima operisao 60 pacijenata sa atrijalnim septalnim defektom koristeći sistemsku hipotermiju samo sa okluzijom dotoka venske krvi bez ekstrakorporalne cirkulacije. I pored početnih uspeha hipotermije pri kardiohirurškim intervencijama, ova procedura je imala izvesna ograničenja. Hirurg je imao na raspolaganju svega desetak minuta za bezbedan rad. Metoda sistemske hipotermije za rad na „otvorenom” srcu je ubrzo zanemarena zbog uvođenja u kliničku praksu ekstrakorporalne cirkulacije koja je kontinuiranom perfuzijom vitalnih organa (mozga, srca, bubrega, pluća) omogućila hirurzima više vremena za izvođenje kompleksnih kardiohirurških procedura.<sup>1</sup>

*Dr John Gibbon* 1931.god., nakon što je bio svedok smrtnog ishoda bolesnika podvrgnutog operaciji plućne embolektomije bolesnika, dolazi na ideju da napravi mašinu koja bi mogla da uzima deoksigenisanu krv iz venskog sistema, da je oksigeniše i potom vrati u arterijski sistem bolesnika.<sup>11</sup> 1953., nakon dvadeset godina eksperimentalnog rada, *Dr Gibbon* je uspešno uradio zatvaranje atrijalnog septalnog defekta koristeći mašinu za ekstrakorporalnu cirkulaciju, čime je započela novo doba kardiohirurgije.<sup>12</sup> Ekstrakorporalna cirkulacija je omogućila kardiohirurzima da direktno pristupe strukturama unutar srca, odnosno rad na „otvorenom” srcu, što je dovelo do naglog razvoja kardiohirurgije. Kardiohirurške operacije su se izvodile na kucajućem srcu, uz kontinuirano perfundovanje srca i mozga, čime se obezbeđivalo vreme neophodno za izvođenje operativnog zahvata. U narednim godinama došlo je do ekspanzije kardiohirurgije, mnoge univerzitetske klinike širom sveta pokrenule su program operacija na „otvorenom” srcu uz primenu kardiopulmonalnog bajpasa, a samo nakon nešto više od deset godina, 1967.god., urađena je prva transplatacija srca.

Uvođenjem ekstrakorporealne cirkulacije započela je moderna era kardiohirurgije, rad na „otvorenom” srcu, i do sredine '70-ih godina operacije su se uglavnom izvodile u normotermiji na praznom, kucajućem srcu koje je bilo kontinuirano perfundovano. Međutim, uskoro su se pokazali prateći problemi. Anterogradni protok krvi iz koronarnog sinusa i plućnih vene, zajedno sa retrogradnim protokom iz plućne arterije, često su skrivali operativno polje, odnosno teško je bilo izvoditi operaciju na srcu koje se kontrahuje. Takođe, postojao je veliki rizik za nastanak smrtonosne vazdušne embolije tokom operacija na kucajućem srcu kada su otvorene srčane šupljine.<sup>13</sup> U cilju olakšanja hirurške procedure bilo je neophodno stvoriti beskrvno i mirno operativno polje uz istovremenu prevenciju nastanka vazdušne embolije.

Privremeno, reverzibilno elektromehaničko zaustavljanje srca i cirkulacije klemovanjem aorte, za vreme rada na otvorenom srcu, obezbedilo bi suvo i mirno operativno polje sa minimalnim rizikom za nastanak vazdušne embolije, ali bi povećalo rizik za nastanak ishemijskog oštećenja srčanog mišića i mozga. Ovo je stvorilo potrebu da se pronađu načini da se miokard i mozak zaštite od hipoksičnog oštećenja tokom srčanog zastoja.<sup>1</sup> Strategije miokardne protekcije su trebale da zaštite srce od akutnog globalnog ishemičkog oštećenja nakon klemovanja aorte, odnosno da ga zaštite od pratećeg akutnog globalnog reperfuzionog oštećenja nakon deklemovanja aorte. Elektivno izazivana fibrilacije miokarda je bila jedna od prvih metoda sprečavanja vazdušne embolije prilikom operacija na otvorenom srcu koju je uveo *Senning* 1952.god.<sup>13</sup> Tehniku retrogradne perfuzije miokarda kroz koronarni sinus, radi zaštite miokarda od ishemičkog oštećenja, prvi je primenio *Lillehei* 1956. tokom operacija na aortnom zalistku kada je bilo neophodno klemovati aortu.<sup>14</sup>

Metoda duboke sistemske hipotermije, kao način čuvanja vitalnih organe od ishemičkog oštećenja tokom cirkulatornog zastoja, već je bila korišćena za operacije na „otvorenom” srcu i pre kliničke upotrebe mašine za kardiopulmonalni bajpas. *Bigelow* je eksperimentalno pokazao da hipotermija organizma izazvana površinskim hlađenjem tela na 28°C dozvoljava rad u cirkulatornom zastoju oko petnaest minuta bez rezidualnih oštećenja vitalnih organa.<sup>9</sup> *Lewis* je uveo za operacije na „otvorenom” srcu metodu sistemske hipotermije sa okluzijom dotoka venske krvi u srce, koja je bivala uspešno primenjivana pedesetih godina prošlog veka, ali je sa pojavom ekstrakorporalne cirkulacije zapostavljena.<sup>1,10</sup> Mašine za ekstrakorporalnu cirkulaciju toga doba, tehnološki nesavršene, delovale su veoma traumatično na ćelijske elemente krvi i faktore koagulacije, naročito pri visokom protoku, što je skraćivalo vreme bezbednog trajanja kardiopulmonalnog bajpasa. *Sealy* je pedesetih godina prošlog veka pokazao jasnu prednost kombinacije ekstrakorporalne cirkulacije sa hipotermijom, koju je tada indukovao površinskim hlađenjem tela. Hipotermija je dozvoljavala manji protok i time bi se produžilo vreme trajanja kardiopulmonalnog bajpasa.<sup>15</sup>

Međutim, ovakva procedura je zahtevala puno vremena zbog sporog površinskog hlađenja/zagreivanja i na ovaj način izazvana hipotermija nije bila kontrolisana i uvek predvidljiva. *Brown* sa saradnicima mašini za ekstrakorporalnu cirkulaciju dodaje izmenjivač toplote i hipotermija organizma, kao i zagreivanje, sada se postiže putem kardiopulmonalnog bajpasa menjanjem temperature krvi. Hipotermija je sada precizno kontrolisana, smanjuje metaboličke potrebe tkiva, dozvoljava niži protok na mašini za ekstrakorporalnu cirkulaciju i time smanjuje trauma labilnih elemenat krvi.

Sada se brzo može postići duboka hipotermija (do 20°C) koja dozvoljava rad na „otvorenom” srcu, uz mirno i beskrvno operative polje, preko sat vremena bez ireverzibilnih oštećenja vitalnih organa.<sup>16</sup> Duboka sistemska hipotermija deluje protektivno i na mozak te dozvoljava i privremeni cirkulatorni zastoj. Metoda hipotermnog cirkulatornog zastoja počinje šezdesetih godina dvadesetog veka da se primenjuje rutinski prvo u pedijatrijskoj kardiohurgiji, a potom kod odraslih u hirurgiji luka aorte.<sup>1,17</sup> Koncept kombinovanja sistemske hipotermije sa kardiopulmonalnim bajpasom ubrzo je prihvaćen širom sveta, a danas u savremenoj kardiohirurgiji predstavlja osnov protekcije vitalnih organa tokom operacija na srcu.

Protektivna metoda hemijskog srčanog zastoja počinje nakratko da se koristi krajem pedesetih godina prošlog veka nakon što je *Denis Melrose* 1958. opisao i klinički uspešno primenio metodu krvne kardioplegije pomoću kalijum citrata. Međutim zbog toksičkog dejstva na miokard visokih koncentracija kalijuma u *Melrose*-ovom rastvoru, koje su pratili loši klinički rezultati, vrlo brzo je došlo do napuštanja koncepta hemijske zaštite miokarda.<sup>18</sup> U narednom petnaestogodišnjem periodu, tokom 60-ih i 70-ih godina prošlog veka, isporobavane su druge nekardioplegijske metode protekcije miokarda, a među hirurzima preovladavala je maksima: „*operisati što brže i raditi što hladnije*”.<sup>1</sup> Metodu intermitentnog klemovanja aorte u sistemske hipotermiji (na 27-30°C) je koristio veliki broj hirurga. Aorta je klemovana tokom šivenja anastomoze, kada je srce bilo prazno i zaštićeno sistemskom hipotermijom do 20 min, a srce je reperfundovano 1 minut na svaka 3-5 minuta kleme, deklemovanjem aorte nakon završetka svake anastomoze. Nedostatak ove metode je kumulativno oštećenje miokarda tokom perioda ishemije koje može dovesti do nekroze miokarda i povećan rizik od embolizacija usled ponovljenih traume aorte klemom.<sup>19</sup> Uz kardiopulmonalni bajpas i sistemske hipo/normotermiju, sa ili bez selektivne hipotermije srca, kardiohirurške procedure su se izvodile na kucajućem ili fibrilirajućem srcu, sa ili bez intermitentnog klemovanja aorte, odnosno kontinuirane anterogradne koronarne perfuzije. Kontinuirana selektivna perfuzija koronarnih arterija može dovesti do jatrogenih povreda koronarnih arterija ili njihove embolizacije, onemogućava „suvo” operativno polje i povećava hemolizu usled povećane količine aspirirane krvi.<sup>1,20</sup>

*Gerald Buckberg* je pokazao da nefiziološka koronarna perfuzija kao metoda protekcije, čak i kada su koronarne arterije potpuno prohodne, može uzrokovati subendokardnu ishemiju i nekrozu miokarda, što je kasnije dovelo do napuštanja ove metode.<sup>1,21</sup>

*Denton Cooley* je tokom 60-ih godina prošlog veka, zbog tehničkih nedostataka kontinuirane koronarne perfuzije, počeo da koristi jednostavnu tehniku intremitentnog klemovanja aorte koja uzrokuje normotermijski srčani zastoj („*arrest*“), za koji se smatralo da je bezbedan u trajanju do 45 minuta.<sup>22</sup> Međutim, ova metoda će ubrzo biti napuštena jer su mnogi pokazali da dovodi do subendokardne nekroze miokarda i sistemske acidoze. Sam *Cooley* je uveo termin „kamenno srce“ koje je označavalo malo, tvrdo, spastično srce, zaustavljeno u sistoli, nastalo kao posledica prolongiranog srčanog zastoja u normotermiji.<sup>23</sup>

Istovremeno sa upotrebom selektivne koronarne perfuzije, *Shumway* je 1959. uveo metodu protekcije miokarda topikalnom hipotermijom srca ispiranjem perikarda hladnim (4°C) fiziološkim rastvorom tokom klemovanja aorte (uz kardiopulmonalni bajpas sa umerenom sistemskom hipotermijom)<sup>24</sup>, a *Hufnagel* koristiti ledenu kašu.<sup>25</sup> Topikalno hlađenje srca je uzrokovalo srčani zastoj i smanjenjem metaboličkih potreba miokarda za kiseonikom je povećalo njegovu toleranciju na ishemiju. Glavni nedostaci ove metode su nemogućnost ravnomernog hlađenja miokarda, relativno kratko trajanje bezbednog srčanog zastoja – do 70 minuta i „potopljeno“ operativno polje. *Shumway*-va strategija selektivne hipotermije pokazala je odlične kliničke rezultate u protekciji miokarda te se održala i u savremenoj kardiohirurgiji.<sup>26</sup>

Ponovno „rođenje“ koncepta hemijske protekcije miokarda događa se sredinom sedamdesetih godina prošlog veka kada su radovi *Gay* i *Eber*-a pokazali da je srčani zastoj izazvan nižom koncentracijom kalijuma bezbedan. Takođe, pokazali su da kardioplegijski srčani zastoj znatno više redukuje metabolizam i potrošnju kiseonika u miokardu od dotadašnje upotrebe hipotermije i ekstrakorporalne cirkulacije za rad na fibrilirajućem ili kucajućem srcu.<sup>18,27</sup> Ubrzo je koncept kombinacije ekstrakorporalne cirkulacije, hipotermije i kardioplegije prihvaćen širom sveta te i danas predstavlja osnovnu metodu protekcije tokom operacija na srcu.

Pored najčešće korišćenje metode hipotermnog kardioplegičnog srčanog zastoja u zaštiti miokarda od ishemijskog oštećenja, treba pomenuti još dve tehnike protekcije miokarda koje se koriste u savremenoj kardiohirurgiji: tehnika koronarnog bajpasa na kucajućem srcu i tehnika hipotermnog fibrilirajućeg srčanog zastoja.

Tehnika aortokoronarnog bajpasa na kucajućem srcu, takozvana „*off-pump*“ tehnika, je savremena metoda hirurške revaskularizacije miokarda koja se između ostalog upotrebljava kod lošeg miokarda jer se smatra da dovodi do manjeg introperativnog oštećenja srčanog mišića.



*Goetz* je sa saradnicima uradio prvu revaskularizaciju srca 1961. godine kada je desnu koronarnu arteriju graftovao bezšavnom tehnikom desnom unutrašnjom torkalnom arterijom.<sup>28</sup> *Kolessov* je 1964. prvi put standardnom tehnikom šivenja anastomizirao levu descendentnu koronarnu arteriju sa levom unutrašnjom torkalanom arterijom.<sup>29</sup> Obe procedure su izvedene na kucajućem srcu bez upotrebe kardiopulmonalnog bajpasa. Međutim, narednih dvadeset godina hirurgija na kucajućem srcu je napuštena u korist hirurgije sa upotrebom ekstrakorporalne cirkulacije i protekcije miokarda kardioplegijom. Južnoamerički hirurzi, *Benetti*<sup>30</sup> iz Argentine i *Buffolo*<sup>31</sup> iz Brazila, su sredinom '80-ih objavili svoje rezultate aortokoronarnog bajpasa na kucajućem srcu nakon čega je ova tehnika zaživela u kardiohirurgiji. Uvođenjem '90-ih godina uređaja za lokalnu imobilizaciju područja srca na kome će se kreirati anastomoza (*Borst*)<sup>32</sup>, kao i upotrebe intraluminalnog šanta u prevenciji regionalne ishemije tokom hirurškog rada (*Rivetti*)<sup>33</sup> omogućena je bezbedna i precizna hirurgija koronarnih arterija i na najnepristupačnijim regionima srca. „*Off-pump*” tehnika je izbegavajući negativne efekte upotrebe ekstrakorporalne cirkulacije mogla da dovede do smanjenja perioperativnog morbiditeta i dužine hospitalizacije bolesnika te je postala popularna da bi danas dostigla svoj plato od oko 15-20% svih hirurških revaskularizacija miokarda.<sup>34</sup>

*Akins*<sup>35</sup> i *Antunes*<sup>36</sup> publikovali su veliku seriju bolesnika operisanih tehnikom ishemijskog, hipotermnog, fibrilirajućeg srčanog zastoja, bez kardioplegije koja se sastojala iz: kardiopulmonalnog bajpasa, sistemske hipotermije, sa ili bez topikalne hipotermije, elektivna ventrikularna fibrilacija, vent leve komore, bez ili sa intermitentnom okluzijom aorte. Ova tehnika je imala impresivne rezultate, uporedive sa upotrebom kardioplegijom, i može se koristiti kao alternativni metod protekcije miokarda kada okluzija aorte ili davanje kardioplegije nije poželjno.

Obe navedene metode protekcije miokarda imaju uporedive rezultate sa standardnom tehnikom upotrebe kardioplegije, ali uz potencijalne prednosti, te mogu biti uspešno primenjene u određenim indikacijama.

Treba još pomenuti noviju metodu miokardne protekcije koja se može primeniti u sinergizmu sa prethodno opisanim načinima zaštite miokarda. Ishemijsko kondicioniranje miokarda, prvi put opisano od strane *Murry-a*<sup>37</sup> 1986., predstavlja endogeni kardioprotektivni fenomen zasnovan na činjenici da miokard ima sposobnost da sam sebe zaštiti od ishemijsko-reperfuzionog oštećenja.

Yellon<sup>38</sup> je 1993. 68 po prvi put klinički primenio kondicioniranje tako što je klemovanjem i deklemovanjem aorte izlagao miokard kratkim neizmeničnim epizodama blage ishemije i reperfuzije i time povećao njegovu otpornost na prolongiranu, globalnu ishemijsko-reperfuzionu trauma tokom izvođenja same kardiohirurške procedure. Pokazano je i da izazivanje krakotrajnih ciklusa ishemije-reperfuzije na skeletnim mišićima ekstermiteta takođe povećava otpornost miokarda prema ishemijsko-reperfuzionom oštećenju, takozvano udaljeno kondicioniranje miokarda, što je klinički lakše primenjivo. Postoje oprečna mišljenja o korisnosti ove metode u kliničkoj kardiohirurškoj praksi.<sup>39</sup>

U svetu se danas uradi oko million kardiohirurških procedura koje su zahvaljujući upotrebi ekstrakorporalne cirkulacije i savremenih metoda protekcije postale rutinske operacije sa niskim mortalitetom, a veliki broj njih je moguće izvesti kao minimalno invazivne procedure.

## **1.1.2. Perioperativno oštećenje miokrada**

### **1.1.2.1. Fiziologija metabolizma miokarda**

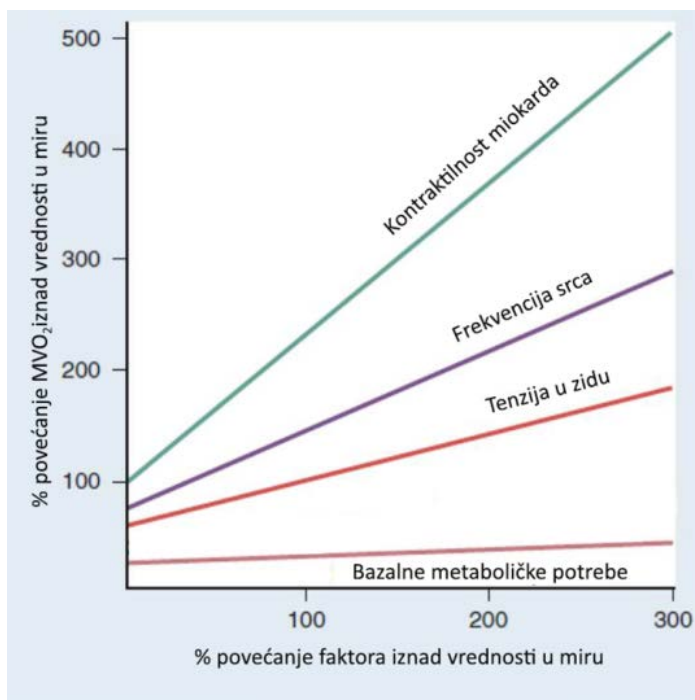
Miokard ima visoku potrošnju energije pod normalnim okolnostima i zahteva konstantno snabdevanje kiseonikom. Dostava kiseonika do miokarda zavisi od protoka krvi do miokarda i raspoloživog kiseonika u krvi (proporcionalan koncentraciji hemoglobina u krvi, parcijalnog pritiska kiseonika u krvi i njenom saturacijom kiseonikom). Koronarni protok zavisi od transmuralnog gradijenta, što je razlika između dijastolnog pritiska u aorti i intraventrikularnog pritiska na kraju dijastole, i otpora u koronarnim arterijama. Miokard dobija krv najvećim delom tokom dijastole, jer u fazi sistole dolazi do smanjenja protoka zbog velike kompresije na krvne sudove što je najizraženije u subendokardu (ostali slojevi miokarda mogu da primaju delimično krv i tokom sistole). Protok krvi do miokarda se kontroliše autoregulacijom (vazodilatacija koronarnih arterija) kojom se usklađuje sa potrebama miokarda, ali samo u autoregulatonom opsegu koronarnog perfuzionog pritiska od 60-140 mmHg (minimalna vrednost koronarnog pritiska pri kome se autoregulacijom održava adekvatni protok krvi kroz miokard je 40 mmHg za subepikardni, odnosno 70 mmHg za subendokardni miokard). Nakon maksimalne vazodilatacije koronarnog krvotoka, dalje protok je određen samo perfuzionim pritiskom (dijastolni aortni pritisak-dijastolni pritisak leve komore) i trajanjem dijastole.<sup>40-42</sup>

Stepen metabolizma i potrošnje kiseonika su direktno srazmerni:<sup>43-45</sup>

- frekvenciji srčanog rada,
- jačini kontraktilnosti miokarda
- intramuralnom pritisku miokarda (tenzija u zidu miokarda) koji se povećava srazmerno „*pre-load*“-u (punjene komora, volumen/pritisak u komori na kraju dijastole) i „*after-load*“-u (sistemske sistolni pritisak, odnosno sistemska vaskularna rezistencija). Zidni stres (tenzija u zidu miokarda) je jednaka proizvodu intraventrikularnog pritiska i njenom radijusu podeljenom sa debljinom zida.

Bazalna potrošnja kiseonika u miokardu je mala, oko 20% ukupne potrošnje. Glavni faktori potrošnje kiseonika u miokardu su: kontraktilnost (jačina kontrakcija) miokarda, frekvencija rada srca i intramiokardni pritisak (sistolni intraventrikularni pritisak x prečnik komor/debljina zida). (Grafikon 1)<sup>44</sup>

**Grafikon 1. Faktori potrošnje O<sub>2</sub> u miokardu**



Smanjenje koronarnog protoka se dešava kod:

- tahikardije,
- sistemske hipotenzije ili koronarne bolesti (u miru već troši i smanjuje koronarnu rezervu),
- povećanja intramiokardnog pritiska - povećan intraventrikularni endijastolni pritisak volumenom (mitralna/aortna insuficijencija, ventrikularna distenzija) ili pritiskom (aortna stenoza, sistemska hipertenzija, ventrikularna fibrilacija),
- povećanog koronarnog vaskularnog otpora (unutrašnja regulacija-adrenergička stimulacija, lokalni metaboliti i endotelni faktori ili spoljašnja kompresija kod povećanog intramuralnog pritiska-preopterećenje, kontraktilnost, povećana frekvencija).<sup>43-45</sup>

Ishemija miokarda se javlja kada je dopremanje kiseonika prekoračena potražnjom, a infarkt se javlja kada se to dešava u dužem vremenskom periodu. (Tabela 1)

**Tabela 1. Ishemija miokarda kao metabolički disbalans**

<b>Miokardna ishemija: dopremanje O<sub>2</sub>/potrošnja O<sub>2</sub></b>	
Dopremanje O <sub>2</sub>	Potrošnja O <sub>2</sub>
Frekvencija srca ↓	Frekvencija srca ↑
O <sub>2</sub> u krvi	Kontraktilnost miokarda
- Hgb, Sat%, PaO <sub>2</sub>	Intramiokardni pritisak
Koronarni protok	- postopterećenje → SAP
- CPP= DAP-LVEDP - CVR	- preopterećenje → LVEDP
Hgb-hemoglobin, Sat%-saturacija, PaO <sub>2</sub> -parcijalni pritisak kiseonika, CPR-koronarni perfuzioni pritisak, DAP dijastolni arterijski pritisak, SAP-sistolni arterijski pritisak, LVEDP -pritisak u levoj komori na kraju dijastole, CVR-koronarni vaskularni otpor	

Aproksimativno dopremanje i potrošnju kiseonika, na osnovu gornje tabele, možemo grubo da predstavimo sledećim formulama:

$$\text{Potrošnja O}_2 = \text{frekvencija srca} \times \text{kontraktilnost miokarda} \times \text{SAP} \times \text{LVEDP}$$

$$\text{Dopremanje O}_2 = \frac{\text{CPP(DAP-LVEDP)} \times (\text{količina O}_2 \text{ u krvi)}}{\text{CVR}} \times \text{trajanje dijastole}$$

Subendokardijum prima nutritivni protok krvi prvenstveno tokom diastole jer je intramiokardni pritisak je najveći u ovom sloju (intramiokardni krvni sudovi su pritisnuti tokom sistole) koji uz to ima manju autoregulatornu koronarnu rezervu i zato je veoma osetljiv na varijacije u protoku krvotoka, odnosno najosetljiviji je na ishemiju. Koronarna bolest i hipertrofija miokarda dodatno smanjuju toleranciju na ishemiju bolesti (u miru već troše i time smanjuje koronarnu rezervu). Subendokardna ishemija se javlja kada koronarni pritisak (u kliničkim uslovima aproksimativno se uzima srednji arterijski pritisak) padne ispod 40 mmHg pri frekvenciji 100/min, odnosno ispod 60 mmHg pri frekvenciji 200/min. Kada je koronarni perfuzioni pritisak nedovoljan ishemiju prvo pretrpi unutrašnja trećina miokarda, a postojanje koncentrične hipertrofije miokarda znatno povećava rizik za njen nastanak. Subendokardno ishemijsko oštećenje miokarda leve komore je najčešći uzrok postoperativne srčane insuficijencije.<sup>42,43,46</sup>

Srce zavisi od neprekidnog napajanja kiseonikom radi održavanja pune funkcije. Adenozin trifosfat (ATP) se pravi brzinom od 36 molova po molu glukoze u prisustvu kiseonika. U anaerobnim uslovima, proizvodnja ATP pada na 2 mola ATP po molu glukoze uz akumulaciju laktat i vodonika u tkivu, što dodatno inhibira glikolizu i druge ćelijske funkcije.<sup>42,43</sup>

Potrošnja kiseonika u miokardu zavisi od režima srčanog rada i temperature. U odnosu na normalno kucajuće srce prazno kucajuće srce (na totalnom KPB i/ili ventovano) smanjuje potrošnju kiseonika za 30-60%. Potrošnja kiseonika kod srca u kardioplegijskom zastoju se dalje smanjuje za 50% u odnosu na prazno kucajuće srce, odnosno troši samo 10% kiseonika od potrošnje punog kucajućeg srca. Hipotermija u rasponu od 36<sup>0</sup>C -22<sup>0</sup>C dodatno linearno redukuje potrošnju kiseonika, za 50% /10<sup>0</sup>C, a ispod 22<sup>0</sup>C nema daljeg efekta na smanjene potrošnje kiseonika.<sup>47,48</sup> (Tabela 2.)

**Tabela 2. Metabolizam miokarda u funkciji temperature i režima rada<sup>49</sup>**

Potrošnja kiseonika u miokardu u zavisnosti od temperature i režima rada				
Režim rada	Potrošnja kiseonika (ml/100mg/min)			
	37°C	32°C	28°C	22°C
Kucajuće (prazno, perfundovano)	5.5	5.0	4.0	2.9
Fibrilirajuće (prazno, perfundovano)	6.5	3.8	3.0	2.0
Kardioplegijski zastoj (prazno, kardioplegija, klemovano)	1.8	0.8	0.6	0.3
Kucajuće (puno, perfundovano)	9.0	-	-	-

Fibrilirajuće prazno srce u normotermiji troši 75% O<sub>2</sub> u odnosu na normalnu potrošnju punog kucajućeg srca, ali prema *Krukenkamp*-u ova potrošnja iako veća nije značajno različita u odnosu na potrošnju praznog kucajućeg srca (asihrone kontrakcije su brze i povećavaju intramiokardni pritisak te povećavaju metabolizam i vaskularni otpor).<sup>50</sup> U normalnom praznom miokardu sa porastom potrošnje kiseonika u fibrilaciji povećava se protok smanjenjem vaskularnog otpora i ne nastaje metaboličko, histohemijsko niti funkcionalno oštećenje miokarda. Ishemija nastaje samo kod pada perfuzionionog pritiska na 50 mmHg. Kod hipertrofisanih srca kompromitovan je subendokardni protok tokom fibrilacije, zbog povećanog vaskularnog otpora, sa nastankom suendokardne ishemije i oštećenjem kontraktlnosti. Ishemija fibrilirajućeg srca nastaje kod hipertrofisanog miokarda, distenzije komore i pada perfuzionionog pritiska na 50 mmHg. Hipotermija smanjuje potrošnju kiseonika kod fibrilirajućeg srca (koja je manja, ali ne značajno, nego kod kucajućeg praznog), ali ako padne perfuzioni pritisak ispod 50 mmHg takođe nastaje subendokardna ishemija.<sup>51,52</sup>

U normotermijskim uslovima kod nehipertrofičnog miokarda bez koronarne bolesti, kada je srce prazno (totalni KPB ili LA vent) i adekvatno perfundovano nema razlike u metaboličkim i kontraktlnim karakteristikama između praznog kucajućeg srca i fibrilirajućeg praznog srca.

Subendokardna ishemija može nastati u normotermiji kod hipetrofisanog srca ili fibrilirajućeg srca ili prisutne koronarne bolesti ili kod normalnog, praznog kucajućeg srca na 28°C kada perfuzioni pritisak padne na 50 mm Hg.<sup>50-52</sup>

Ovo je osnov za korišćenje ventrikularne fibrilacije kao metodi miokardne protekcije bez kardioplegičnog zastoja srca. Intermitenta, hipotermijska ventrikularna fibrilacija praznog i perfundovanog srca, tokom ekstrakorporalnog krvotoka, bezbedna je i obezbeđuje hirurgu relativno mirno operativno polje.

### **1.1.2.2. Etiologija perioperativnog oštećenja miokarda**

Kardiohirurška intervencija dovodi do kumulativnog oštećenje miokarda uzrokovanog štetnim mehaničkim i farmakološkim faktorima, ali najznačajnije oštećenje srca je uzrokovano faktorima nastalih tokom faze ishemije (period privremenog prekida koronarne cirkulacije) i prateće faze reperfuzije miokarda (period restauracije koronarnog protoka) tokom kardiohirurške operacije. Termin oštećenje miokarda podrazumeva reverzibilno ili ireverzibilno oštećenje funkcije i strukture miokarda koje može biti uzrokovano mehaničkim, infektivnim, toksičnim i metaboličkim uzrocima.<sup>53</sup>

Perioperativno oštećenje i infarkt miokarda nastaju usled /kao posledica.<sup>53-55</sup>

1. Primarna ishemija miokarda zbog disfunkcije grafta ( uvrnut, presavijen ili kratak graft, spazam grafta, okluzija grafta, subtotalna stenoza anastomoza grafta...) ili distalne mikroembolizacije/ tromboze koronarnih arterija.

2. Neishemijsko oštećenje miokarda:

a. Mehaničko-fizičko oštećenje

- hirurška incizija miokarda uzrokuje nekrozu, oštećuje krvne sudove i remeti geometriju miokarda
- gruba manipulacija srca može uzrokovati kontuzije i laceracije miokarda
- distenzija komore usled povećanog intrakomornog volumena ili pritiska
- defibrilacija srca
- topikalna hipotermija

b. Farmakološko oštećenje miokarda – usled toksičnog dejstva pojedinih sastojaka kardioplegije datih u višku ili neodgovarajuće ( $K^+$  i  $Ca^{2+}$  u većim koncentracijama, glukoze tokom ishemije...) i neadekvatnog korišćenja pojedinih lekova ( sulfonil ureja, amjodaron, preuranjena/preterana upotreba inotropa...)

c. Oštećenje miokarda izazvano sistemskim inflamatornim odgovorom tokom kardiopulmonalnog bajpasa: kontakt ćelijskih elemenata sa organizmu stranom površinom sistema za vantelesni krvotok aktiviraju i pojačavaju lokalni i sistemski inflamatorni odgovor organizma koji inače nastaje zbog hirurške traume, hipotermije, ishemije-reperfuzije

organa/miokarda i endotoksemije usled translokacije toksina iz creva (hipoperfuzija creva dovodi do oštećenja mukozne barijere i prodora toksina iz creva u cirkulaciju).

Sistemska inflamacija uzrokuje masivno, akutno aktiviranje određenih mehanizama odbrane uz lučenje velikog broja medijatora (citokina, citotoksina, vazoaktivnih susptanci, hemokina, reaktivne kiseonične radikale, faktore koagulacije i fibrinolitičkog sistema koji uzrokuju potrošnu koagulopatiju i mikroembolizacije), tokom i nakon operacije srca, što dovodi do oštećenja i privremene disfunkcije svakog organa, pa i smanjenja srčane funkcije.

d. Oštećenje miokarda zbog hipoksije (teška anemija, teška respiratorna insuficijencija, cirkulatorni šok, hipertrofija miokarda)

e. Neadekvatna protekcija miokarda kardioplegijom usled neadekvatne aplikacije kardioplegije, nemogućnosti njene ravnomerne distribucije kod koronarne bolesti ili hipertrofije miokarda, protektivnih karakteristika samog kardioplegičnog rastvora...

3. Ishemijsko-reperfuziono oštećenje nastalo kao posledica prekida koronarne cirkulacije, ishemije miokarda i nakon toga restitucije koronarnog protoka.

### **1.1.2.3. Ishemijsko-reperfuziono oštećenje miokarda**

U patogenezi ishemijsko-reperfuzionog oštećenja je uključeno više puteva: poremećaj jonskih pumpi, inflamacija, endotelna disfunkcija i reaktivni slobodni kiseonični radikali.

U toku kardioplegijskog zastoja srca, usled prekida njegove native cirkulacije, nastupa ishemija i hipoksija te u ćeliji dolazi do pada ATP-a i započinje anaerobni metabolizam sa nakupljanjem kiselih produkata. Anaerobna glikoliza dovodi do porasta laktata i acidoze koju ćelija koriguje aktivacijom pada  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  pumpe sa izbacivanjem  $\text{H}^+$  iz ćelije u zamenu za  $\text{Na}^+$ . Povećanje ekstracelularnog jona  $\text{Na}^+$  u ćeliji aktivira  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  pumpu sarkoplazamatskog retikuluma sa reverzinom kretanjem  $\text{Na}^+$  van ćelije i ubacivanjem  $\text{Ca}^{2+}$  unutar ćelije. Povećanje intraćelijske osmolarnosti zbog kretanja jona dovodi do edema ćelije unutar koje sada postoji acidoza i višak  $\text{Ca}^{2+}$ . Reperfuzija dovodi do dodatnog oštećenja ćelije usled naglog priliva kiseonika i brze korekcije pH.  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$  pumpa nastavlja da radi u reverznom modusa dodatnim nakupljanjem kalcijuma u citosolu ćelije i dovodi do hiperkontraktilne disfunkcije miocita, daljeg smanjenja ATP-a i smanjena reaktivnosti miofibrila na  $\text{Ca}^{2+}$ .

Poremećaj homeostaze i nakupljanje kalcijuma u ćeliju takođe uzrokuje povećanu propustljivost mitohondrijalne membrane sa oslobađenjem reaktivnih kiseoničnih radikala, proteaza i faktora apoptoze koji izazivaju ćelijsku smrt.



Posle reperfuzije i hiperoksije ćelija biva izložena višku kiseonika koga ne može da iskoristi te nastaju reaktivni slobodni kiseonični radikali. Slobodni kiseonični radikali su visoko reaktivni koji pokretanjem lipidne peroksidacije mogu oštetiti homeostatske mehanizme, kao i samu ćeliju, te na taj način dovesti do oštećenja ishemičkog tkiva tokom reperfuzije. Oni takođe oštećuju mitohondrijalnu membranu i funkciju. Stvaranje slobodnih kiseoničnih radikala izaziva inflamatornu reakciju sa oslobađanjem citotoksina koji dalje oštećuju ćeliju. Disfunkcija endotela uzrokuje poremećaj lučenja vazokativnih supstanci i imunomodulatora. Vazodilatatorni agensi dilatiraju arteriole u periodu ishemije, a tokom reperfuzije dolazi do nekontrolisane hiperemije kroz dilatirano vaskularno korito srca zbog poremećaja autoregulacije protoka. Usled hipoksičnog oštećenja kapilara povećana je njihova permeabilnosti te dolazi do transudacije tečnosti u intersticijum i edema srčanog mišića. Edem miokarda uzrokuje kontraktilnu disfunkciju, smanjuje komplijansu komora sa dijastolnom disfunkcijom i vrši opstrukciju mikrocirkulacije. Azot monoksid (NO) je potentni vazodilatator koji deluje protektivno tokom ishemije, ali paradoksalno u visokoj koncentraciji potencira stvaranje toksičnih reaktivnih kiseoničnih radikala. Oslobodeni citokini, komplement i hemokini aktiviraju imuni sistem i inflamatorni odgovor sa migracijom leukocita koji daljim lučenjem različitih kardiotoksičnih supstanci direktno oštećuju miokard. Neutrofili bivaju znatno aktivirani tek u fazi reperfuzije kada se vezuju za endotel, oslobađaju kiseonične radikale, citokine i druge toksične agense koji dalje oštećuju endotel sa vaskularnom dilatacijom i povećenom permeabilnošću. Pored toga dolazi do aktivacije trombocita koji se zajedno sa leukocitima vezuju za oštećeni endotel, nastaju mikroembolizacije sa okluzijom mikrocirkulacije te uprkos reperfuziji postoji potpuni nedostatak perfuzije tkiva - "no-reflow" fenomen.<sup>56-58</sup>

Ishemijsko oštećenje miokarda se klinički manifestuje oštećenom srčanom funkcijom. Okluzija koronarnih arterija uzrokuje ishemijsko oštećenje miokarda kada prvobitno nastaju reverzibilne promene bez nekroze miocita već dolazi do ultrastrukturnih, metaboličkih i biohemijskih promena praćene poremećajem funkcije miokarda. Ukoliko okluzija koronarne arterije traje duže od 15-20 min nastaju ireverzibilne promene u miokardu praćene nekrozom miocita i vaskularnih endotelnih ćelija. Težina i trajanje postishemijskih promena zavise od dužine i inteziteta ishemije kao i stanja miokarda u trenutku nastanka ishemije. Stepem oštećenja miokarda uvek je veća u unutrašnjoj trećini miokarda leve komore.

U slučaju kratkotrajne ili blage ishemije ne dolazi do nekroze miokarda, odnosno miociti ostaju vijabilni ali uz reverzibilnu i prolongiranu smanjenu kontraktilnu funkciju.

Nakon ovakve reverzibilne ishemije funkcionalne karakteristike miokarda ostaju poremećene danima pre potpunog oporavka. Prolongirana i teška ishemija uzrokuje nekrozu miokarda, infarkt miokarda, dovodeći do trajnog gubitka kontraktilne funkcije miokarda. Miokardna nekroza napreduje od subendokardijuma prema subepikardijumu te je potrebno 3-6 sati da nastane kompletna nekroza miokarda u zoni perfuzije okludirane koronarne arterije zavisno od postojanja kolateralne cirkulacije i osetljivosti miocita, te hitno obnavljanje epikardijalnog toka ima za cilj spasavanje preostalog vijabilnog miokarda. Uprkos korisnim efektima reperfuzije, proces smrti ćelije može se nastaviti tokom prvih sati reperfuzije usled mikrovaskularne opstrukcije sa potpunim nedostatkom perfuzije tkiva, uprkos uspešnoj epikardijalnoj reperfuziji.<sup>59,60</sup> Potrebno je da prođe 6h od nastanka ishemije da bi se nekroza miokarda mogla videti standardnim makroskopskim ili mikroskopskim patoanatomiskim pregledom. Patoanatomskim pregledom infarkt miokarda se prema veličini deli na fokalni (vidljiv samo mikroskopski), mali (do 10% leve komore zahvaćeno), srednji (10 do 30%) i veliki (preko 30%). Prema morfološkim promenama se deli na akutni (6h do 7 dana), zaceljujući (7 do 28 dana), zaceljen (preko 28 dana). Kliničke, laboratorijske i EKG promene u akutnom infarktu ne moraju vremenski da odgovoraju patoanatomiskim promenama.<sup>61,62</sup>

Perioperativno oštećenje i infarkt miokarda su uglavnom posledica ishemijskog događaja nastalog usled oštećenja funkcije grafta, okluzije native koronarne arterije ili neadekvatne protekcije miokarda. Ishemijsko-reperfuziono oštećenje, nastalo kao posledica prekida i naknadne obnove koronarnog krvotoka koje prati većinu kardiohirurških procedura, uz neadekvatnu protekciju je najčešći mehanizam povrede miokarda.

Perioperativno oštećenje miokarda je praćeno povišenim postoperativnom mortalitetom i morbiditetom bolesnika, a klinički se manifestuje kao:<sup>49,63,64</sup>

1. Smrtni ishod. Postoperativni mortalitet nakon elektivnog aortokoronarnog bajpasa je 2-3%.
2. Infarkt miokarda čija učestalost prema literaturnim podacima varira od 3% do 30% zbog različitih dijagnostičkih kriterijuma koje se koriste (biomarkeri, EKG, EHO, MR...) i praćen je smanjenim kratkoročnim i dugoročnim preživljavanjem.
3. Postoperativni sindrom malog minutnog volumena srca koji se definiše kao srčana insuficijencija, sa srčanim indeksom-CI  $<1.5-2 \text{ l/min/m}^2$ , koja zahteva prolongiranu ( $\geq 24 \text{ h}$ ) ili značajnu potpurnu terapiju inotropima/vazopresorima ( $\geq 2$  leka), intra-aortnu balon pumpu ili hiruršku re-eksploraciju.

4. Intraoperativni mogući pokazatelji neadekvatne miokardne protekcije:

- Novonastale ishemijske EKG promene ili ventrikularne aritmije u fazi reperfuzije.
- Potreba za defibrilacijom srca u fazi reperfuzije.
- Neuspešno odvajanje od kardiopulmonalnog bajpasa u odsutvu sistemskih faktora (hiperkalemija, acidoza, anemija) ili potreba za značajnom inotropnom potporom/inta-aortnom balon pompom radi odvajanje od ekstrakorporalne cirkulacije.
- Količina inotropne potpore potrebna za odvajanje od kardiopulmonalnog bajpasa je pokazatelj (ne)adekvatnosti protekcije miokarda.

5. Ehokardiografsko postojanje postoperativnog poremećaja u regionalnoj pokretljivosti miokarda komore, uzrokovano bilo ireverzibilnim infarktomiokarda bilo reverzibilnim “ošamućenjem miokarda”, je pokazatelj neadekvatne intraoperativne protekcije miokarda. 19

6. Postoperativno smanjenje ejskcionne frakcije na otpustu bolesnika  $\geq 5\%$  u odnosu na preoperativnu vrednost.

Stanja koja povećavaju učestalost nastanka i veličinu perioperativnog oštećenja miokarda su<sup>49,63,64</sup>:

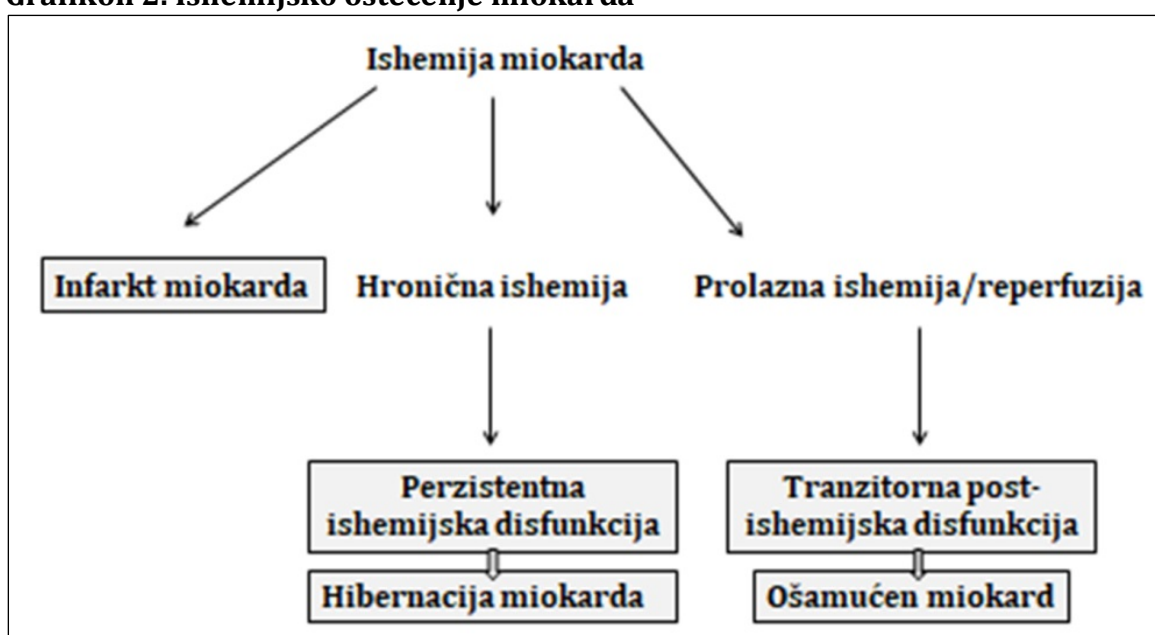
a) karakteristike pacijenta: životna dob, ženski pol, bubrežna insuficijencija, anemija-Hgb  $\leq 120\text{g/l}$ , preoperativno povišene vrednosti cTn, akutni infarkt miokarda unutar sedam dana od operacije, nestabilna angina pektorisa, stenoza glavnog stabla ili višesudovna koronarna bolest, loše regulisana hiperglikemija, hipertrofija miokarda

b) hirurški faktori: vreme trajanja kardiopulmonalnog bajpasa, broj distalnih anastomoza, koronarna endarterektomija, nekompletna revaskularizacija, loš kvalitet graftova, broj intraoperativnih defibrilacija, neadekvatna protekcija miokarda, i perioperativna upotreba intra-aortne balon pumpe.

#### 1.1.2.4. Reverzibilna kontraktilna disfunkcija miokarda

Postoperativni sindrom srčane insuficijencije, „*low-cardiac-output*“ sindrom, je najčešće uzrokovan subendokardnim ishemijskim oštećenjem unutrašnje trećine miokarda leve komore. Ovo oštećenje je uglavnom posledica neadekvatne intraoperativne protekcije miokarda, a ne neadekvatne hirurške tehnike. Pojava novog poremećaja segmentne (ređe globalne) kinetike leve komore, bilo zbog infarkta miokarda ili „ošamućena“ miokarda, pokazatelj je neadekvatne protekcije miokarda tokom operacije. U najvećem procentu se radi o reverzibilnom ishemijskom oštećenju, a ređe o infarktu miokarda.<sup>65</sup> (Grafikon 2)

Grafikon 2. Ishemijsko oštećenje miokarda



Reverzibilna kontraktilna disfunkcija miokarda koja prati ishemijsku i reperfuziju može biti (Tabela 3):

1. Postishemijska disfunkcija miokarda - „ošamućen“ miokard. Termin „*Myocardial Stunning*“ - „ošamućen“ miokard uveli su Braunwald i Kloner 1982. sledećom definicijom: „Disfunkcija miokarda koja perzistira nakon reperfuzije uprkos odsustvu ireverzibilnog oštećenja.“<sup>66</sup>

Prolongirana, reverzibilna kontraktilna disfunkcija miokarda koja nastaje posle kratkotrajnog perioda ishemijske i nakon toga reperfuzije uprkos obnovi normalnog koronarnog protoka i odsustvu ireverzibilnih promena, odnosno očuvanosti vijabilnosti miokarda.

Kontraktilna disfunkcija miokarda je reverzibilna bez obzira koliko je teška i potpuno se oporavlja nakon određenog vremena, odnosno može trajati od nekoliko dana do nekoliko nedelja, mada se može povratiti pod uticajem intropnih lekova.<sup>65,66</sup>

Ošamućen miokard se javlja u sledećim kliničkim situacijama prolazne ishemije praćene reperfuzijom:

- Akutna regionalna ishemija miokarda kod koronarne bolesti usled tromboze i/ili vazospazma koronarne arterije koja se klinički manifestuje anginom pektoris (kratkorojna ishemija do 20 minuta, potpuno reverzibilne promene) ili subendokardnim infarktom miokarda (ishemija u trajanju od 20 min do 120-180 min, delimično ireverzibilne promene) sa praćenom spontanom ili interventnom reperfuzijom miokarda (popuštanje vazospazma, tromboliza, revaskularizacija miokarda) kada subepikardni slojevi ostaju vijabilni, ali disfunkcionalni: mešavina ireverzibilne nekroze subendokardnog i reverzibilnog ošamućenja subepikardnog miokarda. Treba napomenuti da kratki periodi okluzije praćeni reperfuzijom mogu imati kumulativni efekat i uzrokovati nekrozu miokarda, što se dešava kod pacijenata sa epizodama ponovljene angine. „Ošamućeni“, vijabilni miokard je cilj rane revaskularizacije miokarda radi ograničenja veličine infarkta<sup>59,65,66</sup>

- Globalna ishemija miokarda tokom kardioplegičnog srčanog zastoja u kardiohirurgiji koja je praćena ranom reperfuzijom nakon skidanja aortne klemene. „Ošamućen“ miokard usled neadekvatne intraoperativne protekcije je najčešći uzrok perioperativne disfunkcije miokarda u kardiohirurgiji i javlja se sa visokom učestalošću od oko 60%.<sup>66</sup>

Razlozi sporog oporavka funkcije miokarda nakon kratkotrajne ishemije i reperfuzije su višestruki: istrošene energetske rezerve ATP u miokardu; oštećene miokarda citoskičnim kiseoničnim slobodnim radikalima koji se stvaraju tokom perioda ishemije/reperfuzije; poremećaj homeostaze kalcijuma na nivou  $Ca^{2+}$  pumpe i jonskih kanala sarkoplazamatskog retikuluma te dolazi do nakupljanja kalcijuma u ćeliji dovodeći do kontraktilne disfunkcije miocita; smanjena senzitivnost i reaktivnost miofilenata na  $Ca^{2+}$ .<sup>59,65</sup>

2. „Hibernirani“ miokard je *Rahimtoola*<sup>67</sup> 1985. definisao kao: „Uporna disfunkcija miokarda u miru udružena sa ishemijom srca“. „Hibernirani“ miokard je stanje perzistentne kontraktilne disfunkcije usled hronično smanjenog koronarnog protoka usled koronarne bolesti, ali uz očuvanu vijabilnost miokarda. Kontraktilna disfunkcija hiberniranog miokarda se detektuje u periodima bez anginoznih tegoba.

Ovo je adaptivni proces miokarda na smanjen koronarni protok pomoću kojeg miokard smanjuje potrošnju kiseonika te se prilagođava njegovom nedostatku u dužem periodu kao ne bi nastale metaboličke, odnosno ireverzibilne ishemičke promene. Nakon uspostavljanja koronarnog protoka dolazi do potpune obnove kontraktilne disfunkcije.<sup>60,67</sup>

3. Tiha ishemija miokarda usled koronarne bolesti, ali bez simptoma i/ili EKG promena, najčešće subendokardne lokalizacije.

**Tabela 3. Uzroci reverzibilne kontraktilne disfunkcije miokarda**

	Ošamućeni miokard	Tiha ishemija	Hibernacija miokarda
<b>Kontraktilna funkcija</b> <i>EHO</i>	Smanjena	Smanjena	Smanjena
<b>Reverzibilnost- vijabilnost</b> <i>Stres EHO-kontraktilnost</i>	Potpuna, <i>sporija</i> Popravlja se	Potpuna, <i>brza</i> Popravlja se	Potpuna Popravlja se
<b>Koronarni protok</b> <i>PET scan</i>	Normalan	Smanjen	Smanjen
<b>Metabolička aktivnost</b> <i>FDG uptake vijabilnog miokarda</i>	Normalna Normalan/Smanjen	Smanjena Normalan/Povećan	Smanjena Normalan/Povećan

*EHO –ehokardiografija; PET scan -pozitron emisiona tomografija; FDG(fluorodeoksiglukoza) uptake- preuzimanje glukoze*

„Ošamućen“ i hibernirani miokard karakteriše reverzibilna kontraktilna disfunkcija vijabilnog miokarda koja se može oporaviti nakon reperfuzije/revaskularizacije u odnosu na trajno oštećenu kontraktilnu funkciju miokarda nakon nekroze i fibroze miokarda. Ošamućen i hibernirani miokard imaju očuvanu metaboličku i funkcionalnu(kontraktilnu) rezervu te na inotropnu stimulaciju (dobutamin...) povećavaju kontraktilnost.<sup>66,67</sup>

„Ošamućen“ miokarda nastaje nakon kratkotrajne ishemije miokarda, koja nije dovoljna da izazove njegovu nekrozu, praćenu reperfuzijom. Karakteriše ga prolongirana, reverzibilna, kontraktilna disfunkcija miokarda, uprkos obnovljenom normalnom koronarnom protoku i metabolizmu miokarda.<sup>66</sup> Hibernirani miokard karakteriše prolongirana, reverzibilna, kontraktilna disfunkcija miokarda usled hronične ishemije i hipoperfuzije vijabilnog miokarda koji nakon revaskularizacije sa obnovom protoka i perfuzije restauriše svoju kontraktilnu funkciju. Ako je miokard dugo u stanju hronične blage ishemije, hibernirani miokard može napredovati u fibrozu sa nastankom ireverzibilne postihemične disfunkcije leve komore i nastankom ishemijske kardiomiopatije.<sup>60,67</sup>

Klinički je nekad teško razlikovati šta je uzrok reverzibilnom regionalnom poremećaju kinetike miokarda (hipokinezija, diskinezija, akinezija) jer „ošamućene“, hibernacija i tiha ishemija (koronarna bolest praćena ishemijom miokarda, ali bez simptoma pektoralne angine) često koegzistiraju ili prate jedna drugu.

*Heyndrickx*<sup>68</sup> je prvi opisao pojam „ošamućenog“ miokarda 1975., nakon kratkotrajne okluzije koronarne arterije kod pasa. „Ošamućen“ miokard je postishemijska prolazna disfunkcija leve komore i uobičajen je uzrok postoperativnog novonastalog poremećaja regionalne ili globalne kontraktilnosti zidova leve komore. Rana postoperativna disfunkcija funkcije leve komore se konstatatno javlja nakon kardiohirurške operacije, najčešće usled „ošamućena“ miokarda zbog ishemičko-reperfuzionog oštećenja i neadekvatne protekcije, ali težina kontraktilne disfunkcije varira između studija.

U većini studija dolazi do značajnog postoperativnog smanjenja funkcije leve komore (EF,CI,UV) kod 90%-100% operisanih bolesnika u prvih 1-6 h nakon operacije sa potpunim oporavkom unutar 48-72h. Ove razlike potiču od karakteristika ispitivane populacije(nisko rizični-preoperativna dobra EF,elektivni ili visokorizični-niska preoperativna EF i hitni), postoperativne terapije,metoda intraoperativne protekcije (kardioplegija - kristaloidna/krvna, anterogradna/retrogradna, kontinuirana/interminantna, hladna/topla; normotermija, stepen hipotermije; sa ili bez KPB-a; vrste operacije...).<sup>69-71</sup>

*Ballantyne* i saradnici<sup>72</sup> su opisali ekstremni slučaj postoperativne depresije kontraktilnosti leve komore kada je bolesnik nakon aortokoronarnog bajpasa sa preoperativnom EF od 50%, nakon 100 min aortne kleme, postoperativno zahtevao mehaničku potporu cirkulacije. Radionuklidna ventrikulografija je pokazala EF od samo 6% 12 h nakon operacije koja se nije menjala sledećih 60h. Sedmog postoperativnog dana EF se popravila na 28% i osmog dana je dostigla 38%.<sup>30</sup> Pacijent je preživio jer se radilo o teškom, ali najvećim delom reverzibilnom oštećenju miokarda. „Ošamućen“ miokard može biti potencijalno životno ugrožavajuće stanje u slučajevima teškog oštećenja miokarda praćenog srčanom insuficijencijom i hemodinamskom nestabilnošću koja zahteva značajnu inotropnu potporu ili mehaničku potporu cirkulacije (intra-aortna balon pumpa, ECMO-ekstrakorporalna membranska oksigenacija, mehaničke pumpe za podršku komora ) do oporavka miokarda. Cirkulatorna podrška u vidu kombinacija mehaničke podrške i administracija inotropnih agenasa često održava pacijenta dok se performanse leve komore ne poboljšaju dovoljno da održi cirkulaciju.

Uvek treba voditi računa i o drugim faktorima koji utiču na funkciju leve komore. Indeksi srčane funkcije (EF,CI,UV) zavise od temperature tela, cirkulatornog volumena (*pre-load*) i perifernog otpora (*after-load*): smanjuju se sa hipotermijom, hipovolemijom i povećanjem sistemske vaskularne rezistencije. Potreba za ovako dugotrajnu podršku ne isključuje uspešan dugoročni povratak ventrikularne funkcije dokle god je nekroza miokarda ograničena.<sup>70-72</sup>

### 1.1.3. Indikatori perioperativnog oštećenja miokarda

Perioperativno oštećenje i infarkt miokarda su uglavnom posledica ishemijskog događaja nastalog usled oštećenja funkcije grafta, okluzije native koronarne arterije ili neadekvatne protekcije miokarda i praćenu su sa povišenim postoperativnom mortalitetom i morbiditet bolesnika.

1. **Klinički pokazatelji:** smrt, infarkt miokarda, srčana insuficijencija i hemodinamska nestabilnost.<sup>64</sup>

2. **Biomarkeri nekroze miokarda u serumu.**<sup>53,73</sup>

a) standardni troponin I i T (cTnT i cTnI), koji se nalaze u slobodan u citosolu, ali je i deo strukturnih proteina miocita, te se prvobitno oslobađa u ranoj fazi koju prati prolongirano oslobađanje tokom kasne faze oštećenja miocita.

b) serumsko kreatinin kinaza MB izoenzim- CK-MB, merena u ukupnoj količini, koja se nalazi u slobodna citosolu miocita te se oslobađa u ranoj fazi oštećenja miokarda.

Standardni Tn (cTn) i CK-MB pojavljuju se 4-6 h nakon oštećenja miokarda (nakon puštanja kleme, odnosno nakon ishemijsko-reperfusionog oštećenja), pik/maksimum vrednosti dostižu nakon 24-48h i vraćaju se na normalnu vrednost nakon 7-10 dana Tn, odnosno nakon 48-72h CK-MB. Treba pomenuti i kardionspecifičnu laktat dehidrogenazu-LDH koja se pojavljuje 24-48 nakon oštećenja miokarda, pik dostiže nakon 72h i vraća se na refertne vrednosti nakon 5-10 dana.

c) rani markeri nekroze miocita su: mioglobin koji nije kardiospecifičan jer ga ima u skeletnim mišićima i kardiospecifični enzimi (visokospecifični troponin-hsTn, CK-MB izoform i srčani tip protein vezujućih masnih kiselina- hFABP) pojavljuju se u serumu u prvih 1- 2h od oštećenja miokarda, dostižu maksimalne vrednosti unutar 4-10h i vraćaju se na bazalne vrednosti nakon 24h od oštećenja miokarda.

Vrednosti biomarkera nekroze miokarda su direktno proporcionalne veličini perioperativnog oštećenja miokarda te imaju prediktivnu vrednost za procenu postoperativnog morbiditeta i mortaliteta u kardiohirurgiji. U tom smislu najznačajniji su zbog svoje visoke specifičnosti i senzitivnosti za nekrozu miokarda vrednosti troponina, naročito standardnog troponina koji je najviše ispitivan i čija validnost je dokazana u velikom broju studija.

Standardni troponin je specifičan marker oštećenja miokarda koji se koristi da detektuje, karakteriše i kvantifikuje stepen perioperativnog oštećenja miokarda u koronarnoj hirurgiji. Nezavisno od mehanizma nastanka oštećenja miokarda, kada nastane nekroza miocita, cTn se oslobađa iz citosola u cirkulaciju i uvek je povišen.



Mehanizmi perioperativnog oštećenja miokarda su: neizbežna intraoperativna hirurška trauma (manipulacija srcem, disekcija miokarda, kanulacija defibrilacija srca...), ishemijsko oštećenje usled neadekvatne protekcije i reperfuziono oštećenje intraoperativno, a postoperativno akutni infarkt miokarda usled okluzije grafta ili koronarne arterije.<sup>74-76</sup> (Tabela 4.) Umereno postoperativno povećanje troponina preko gornje referentne vrednosti, kod bolesnika koji su podvrgnuti aortokoronarnom bajpasu, se pojavljuje u preko 95% slučajeva unutar 24h nakon operacije. Kinetika oslobađanja troponina kod perioperativnog oštećenja miokarda, bez obzira na uzrok, je slična kao i akutnom infarktu miokarda.<sup>77</sup> Pokazano je da su povećane postoperativne vrednosti cTn nezavistan prognostički faktor za nastanak postoperativnih kardiovaskularnih komplikacija: srčane insuficijencija i hemodinamska nestabilnost/šok, potreba za vazopresorima i inotropima, trajanje mehaničke ventilacije, dužina boravka u intenzivnoj nezi i produžen oporavak, rani/kasni mortalitet, odnosno preživljavanja i kvaliteta života nakon kardiohirurške operacije. Optimalna gornja granična ("*cut-off*") vrednost cTn, koja bi pokazivala postojanje klinički značajne nekroze miokarda (perioperativni infarkt miokarda), odnosno koja bi identifikovala bolesnike kod kojih postoji povećan rizik za nastanak postoperativnih komplikacija nije jasno utvrđena. U literaturi "*cut-off*" vrednost varira od 10x do 15x veća od gornje referentne vrednosti u trenutku dolaska u jedinicu intenzivne nege i/ili unutar prvih 18-24h (npr, za cTnI varira 8.5- 40 ng/mL, a za cTnT 0.5 - 1.6 ng/mL). Identifikacija optimalnog "*cut-off*" je ključna da bi se izbegla pogrešna dijagnoza postoperativnog infarkta miokarda.<sup>76-78</sup> Takođe, postoji direktna srazmerna povezanost između postoperativnih koncentracija cTn i kvaliteta kardioprotektivnih mera, odnosno može se koristiti za procenu bezbednosti korišćene kardioplegije.

Uzorci krvi za testiranje cTn i CK-MB se uzimaju preoperativno na prijemu u bolnicu, potom 6-8h nakon operacije/dolaska u ICU (aortne kleme) kao i 12-24h nakon operacije/dolaska u ICU (aortne kleme).<sup>76,78</sup>

**Tabela 4. Varijable koje utiču na perioperativne vrednosti cTn<sup>74</sup>**

Varijable	cTn promena
Životna dob	↑
Bubrežna insuficijencija	↑
Akutni infarkt miokarda unutar sedam dana od operacije	↑
Broj distalnih anastomoza	↑
Stenoza glavnog stabla	
Trajanje aortne klemme	↑
Trajanje kardiopulmonalanog bajpasa	↑
Broj intraoperativnih defibrilacija	↑
Perioperativna upotreba intra-aortne balon pumpe	↑
Viša intraoperativna temperatura srca	↓
Operacije na kucajućem srcu	↓
Topla kardioplegija	↓
Dezofluran, sefofluran anestetici	↓

**3. Elektrokardiografija – EKG promene:** pokazatelji ishemije miokarda (ST-T segment promene: ST depresija/elevacija, promenjen T talas) i pokazatelji nekroze miokarda (novonastali Q talas ili blok leve grane). Blok leve grane čini nejasnim Q talas i može biti praćen ST elevacijom te na taj način može da maskira EKG znake nekroze miokarda. Treba naglasiti da ne razvijaju svi pacijenti sa nekrozom miokarda EKG promene: infarkt miokarda bez nastanka Q talasa- “*non Q*” infarkt ili bez nastanka elevacije ST segmenta- “*non STEMI*” infarkt.<sup>79</sup>

#### **4. Imidžing tehnike**

Postojanje novonastalog poremećaja u segmentnoj pokretljivosti i/ili perfuziji, odnosno vijabilnosti miokarda ukazuje na nastanak akutnog ishemijskog oštećenja miokarda.

1. Ehokardiografija se može raditi u stanju mirovanja kada detektuje poremećaje u regionalnoj pokretljivosti zidova miokarda, odnosno lokalizaciju i veličinu oštećenja miokarda. Ehokardiografski pregled u uslovima opterećenja miokarda (stres test), fizičkim naporom ili dejstvom dobutamina, daje informacije o vijabilnosti miokarda i rezidualnoj funkciji leve komora nakon infarkta miokarda.

Oštećenje miokarda mora da uključuje > 20% debljine njegovog zida da bi se ehokardiografski registrovale segmentni ispadi u kinetici (akinezija, diskinezija ili hipokinezija) koji treba da budu novonastali odnosno za dva stepena veći od preoperativnih, ali se ne može razlikovati ishemija od infarkta miokarda.

Ehokardiografski registrovana postoperativna disfunkcija komore je češće uzrokovana reverzibilnim ishemijskim “ošamućenjem” miokarda nego ireverzibilnom nekrozom miokarda.<sup>59,79</sup>

2. Radionuklidne tehnike procenjuju perfuziju, metabolizam i regionalnu funkciju miokarda: *MUGA* skan- radionuklidna ventrikulografija i angiografija, *SPECT/PET* skan – miokardna perfuziona tomografija, *MPS*-miokardna perfuziona scintigrafija. Radionuklidne tehnike se mogu takođe raditi u miru ili pod opterećenjem (stres test fiziškim opterećenjem ili vazodilatatornim lekovima) kada se procenjuje veličina oštećenja i vijabilnost miokarda. Radionuklidne tehnike omogućuju direktnu procenu vijabilnosti miokarda, ali kao i ehokardiografija ne mogu da razlikuju ishemijsku od infarkta miokarda. Perfuzioni defekt u radionuklidnoj tehnici može biti uzrokovan ili akutnim infarktom miokarda ili nekim od stanja uzrokovanih ishemijskom miokarda (stari infarkt, akutna ishemija, stuning ili hibernacija).<sup>59,80</sup>

3. MR- magnetna rezonanca srca. MR srca je neinvazivna, nejonizujuća metoda za identifikaciju, kvantifikaciju i karakterizaciju miokardnog oštećenja. MR srca omogućava najprecizniju procenu oštećenja miokarda: lokalizaciju i veličinu čak i malih oštećenja, odnosno može da razlikuje nekrozu od ishemijske miokarda. MR procenjuje perfuziju i pokretljivost miokarda u miru pomoću gadolinijum kontrasta ili uslovima opterećenja miokarda pod dejstvom dobutamina, odnosno pod dejstvom vazodilatatora. Detektuje disfunkcionalne segmente miokarda te razlikuje nevijabilne (infarktom ireverzibilno oštećene) od vijabilnih (reverzibilno ishemijskom oštećenih) segmenta miokarda. Takođe, može da razlikuje transmuralne od subendokardnih infarkta miokarda, kao i difuzno ishemijsko-reperfuziono ireverzibilno oštećenje miokarda. Ograničenje ove metode se ogleda u činjenici da je potrebno da postoji više od 5% fokalnog oštećenja miokarda u posmatranoj regiji da bi se ono detektovalo. Postojanje perioperativnog infarkta, nakon revaskularizacije miokarda, na MRI trostruko povećava rizik za nastanak glavnih kardiovaskularnih komplikacija (smrt, reinfarkt miokarda, maligne ventrikularne aritmije, nestabilna angina, srčana insuficijencija koja zahteva hospitalizaciju).<sup>59,80</sup>

4. Leva ventrikulografija je invazivna metoda koja se može primeniti tokom angiografije koronarnih krvnih sudova radi procene pokretljivosti/EF srca (u miru) i vijabilnosti (stres test dobutaminom) pojedinih zidova miokarda. Ova metoda je danas zamenjena neinvazivnim i preciznijim napred nabrojanim dijagnostikama.<sup>59,80</sup>

### 1.1.3.1. Definicija perioperativnog infarkta miokarda

Infarkt miokarda nakon aortokoronarnog bajpasa se definiše pomoću tri tipa kriterijuma.<sup>54,80</sup>

1. EKG promene. Pojava stalnog Q talasa je siguran pokazatelj infarkta miokarda. Izostajanje Q talasa uz postojanje elektrokardiografskih znakova ishemije, bloka leve grane ili elevacija/depresija ST segmenta koje prate odgovarajuće laboratorijski i/ili ehokardiografski znaci takođe ukazuju na akutni infarkt miokarda.

2. Biomarkeri nekroze miokarda sa sledećim vremenskim pikom koncentracije u krvi nakon infarkta miokarda: 4h- mioglobin, hsTn, CK-MB izoform i hFABP; 24h- cTn i CK-MB; 72h-LDH. Studije pokazuju različite značajne vrednosti biomarkera. Najčešće korišćeni biomarkeri su cTn i CK-MB.

3. Imidžing pokazatelji. Postojanje novonastalog poremećaja u segmetnoj pokretljivosti miokarda (ehokardiografski, angiografski) i/ili perfuziji, odnosno vijabilnosti miokarda (radionuklidne metode) ukazuje na nastanak akutnog ishemijskog oštećenja miokarda koje može biti ireverzibilni infarkt ili reverzibilno ošamućenje miokarda. Magnetna rezonanca miokarda procenjuje pokretljivost i perfuziju miokarda te može da diferencira ishemiju od nekroze miokarda.

Dijagnoza akutnog infarkta miokarda na aortokoronarnog bajpasa se postavlja na osnovu povišenih vrednosti biomarkera nekroze miokarda (brz rast/ postepenog pad cTn ili brz rast/brz pad CK-MB) koje prati bar još jedan pokazatelj: EKG ishemije miokarda i/ili imidžing pokazatelji gubitka vijabilnosti miokarda ili poremećaja njegove kinetike.

Kriterijume za akutni, nedavni ili infarkt miokarda u razvoju, prema korigovanoj Trećoj univerzalnoj definiciji infarkta miokarda nakon aortokoronarnog bajpasa iz 2012., su:<sup>54</sup>

1. Elevacija cTn  $>10 \times 99$  percentila gornje referentne vrednosti(URL), kod pacijenata sa normalnim preoperativnim vrednostima cTn( $<1 \times 99$  percentila od URL), u toku prvih 48 h nakon operacije, koja je praćena sa jednim od sledećih znakova: a) EKG- novonastali Q talas ili blok leve grane ili b) imidžing dijagnostikom pokazan novonastali gubitak vijabilnosti miokarda, odnosno poremećaj regionalne pokretljivosti miokarda ili c) angiografski pokazana novonastala okluzija grafta ili native koronarne arterije

2. Izolovana elevacija cTnI  $\geq 20 \times$  URL ili cTnT  $\geq 7 \times$  URL kod pacijenata sa normalnim preoperativnim vrednostima cTn u toku prvih 48 h nakon operacije može ukazivati na prognostički značajno perioperativno oštećenje miokarda, naročito u prisustvu patoloških EKG promena (QRS i ST segmenta) ili novih segmetnih ispada u kinetici miokarda, i zahteva

dalju kliničku evaluaciju u smislu dokazivanja ili isključivanja infarkta miokarda. Elevacija cTn ispod ove vrednosti takođe može biti klinički značajna za morbiditet bolesnika, ali je od malog značaja za postoperativni mortalitet.

3. CK-MB se danas retko koristi za dijagnostiku perioperativnog infarkta nakon hirurške revaskularizacije miokarda zbog veće senzitivnosti i specifičnosti cTn. Međutim, u nedostatku cTn, izolovana elevacija CKMB  $> 10 \times$ URL pik unutar 24 h nakon operacije, odnosno elevacija CKMB  $> 5 \times$ URL praćena EKG znacima ili imidžing pokazateljima ishemije miokarda ima značajnu prognostičku vrednost za povećanje ranog i kasnog mortaliteta nakon aortokoronarnog bajpasa.<sup>54,80</sup>

Udruženje za kardiovaskularnu angiografiju i intervencije (*The Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*) na osnovu metanalize literaturnih podataka predložilo je 2013. novu definiciju za dijagnozu klinički značajnog infarkta miokarda nakon revaskularizacije miokarda. Kod pacijenata sa normalnim preoperativnim vrednostima cTn i CK-MB kriterijumi za perioperativni infarkt miokarda su:<sup>81</sup>

Izolovan porast cTn  $\geq 70 \times$  URL lokalne laboratorije (CKMB  $\geq 10 \times$ ) unutar 48h ili cTn  $\geq 35 \times$  URL lokalne laboratorije (CKMB  $\geq 5 \times$ ) unutar 48h uz postojanje novonastalog Q talas ili novog perzistentnog bloka leve grane u dva uzastopna EKG odvoda.

Procena veličine i značajnosti perioperativnog oštećenja/ infarkta koja će biti udružena sa povećanim mortalitetom nakon hirurške revaskularizacije miokarda, odnosno "cut-off" vrednosti biomarkera nekroze miokarda još nije definitivno ustanovljena. Stratifikacija rizika za nastanak komplikacija nakon kardiohirurške intervencije pomoću jednokratnog merenja vrednosti serumskih biomarkera važna je zbog odluke razmatranja nastanka postoperativnih komplikacija i o eventualnom preduzimanju daljih dijagnostičkih i terapijskih procedura. Kada se dijagnostikuje perioperativni infarkt miokarda treba identifikovati pacijente sa novonastalom okluzijom grafta ili native koronarne arterije jer ova grupa bolesnika može imati koristi od hitne revaskularizacije koja se indikuje u zavisnosti od mnogih faktora (koronarne anatomije, vijabilnosti miokarda, starosti i komorbiditeta bolesnika, kliničkog stanja bolesnika...).

### 1.1.4. Metode protekcije miokarda

Metoda hipotermnog kardioplegičnog srčanog zastoja je primarna tehnika protekcije miokarda u savremenoj kardiohirurgiji, ali treba pomenuti još dve nekardioplegijske tehnike miokardne protekcije koje imaju uporedive rezultate sa standardnom tehnikom i mogu biti uspešno primenjene u određenim indikacijama.:

- Tehnika aortokoronarnog bajpasa na kucajućem srcu
- Tehnika hipotermnog fibrilirajućeg srčanog zastoja

Istovremeno sa napred navedenim tehnikama protekcije ishemijsko kondicioniranje miokarda se može sinergistički sprovoditi kao dopunska metoda protekcije.<sup>82,83</sup>

Kardiohirurške procedure se sprovode radi očuvanja ili obnove srčane funkcije kod bolesnog srca. Ishemijski zastoj srca obezbeđuje optimalne uslove za izvođenje kardiohirurških procedura u vidu beskrvnog i mirnog operativnog polja, ali uzrokuje globalnu ishemijsku miokarda. Srčani mišić uvek pretrpi određen stepen oštećenja tokom kardiohirurških intervencija koja u najvećoj meri nastaju usled ishemijske i prateće reperfuzione traume miokarda. Miokardna disfunkcija se javlja u 50-90% slučajeva nakon aortokoronarnog bajpasa tokom prvih nekoliko sati nakon operacije koja je maksimalna nakon 4h da bi potpuno oporavila nakon 8-24h posle operacije. Ishemijsko-reperfuziona oštećenja srčanog mišića mogu biti globalna ili lokalna te dovode do njegovog reverzibilnog "ošamućenja" ili/i ireverzibilne nekroze uzrokujući ventrikularnu disfunkciju koje su glavni uzrok postoperativnog srčanog morbiditeta i mortaliteta.

Subendokardno oštećenje miokarda leve komore različitog stepena (od histohemijskih do makroskopski vidljivih promena), se nalazi na autopsijskom nalazu kod 90% bolesnika umrlih nakon kardiohirurške intervencije. Može da se razvije i u odsustvu opstrukcije koronarnih arterija, odnosno i u delovima miokarda koji su revaskularizovani uz postojeću prohodnost graftova. Uzrok je multifaktorijalno, kumulativno oštećenje miokarda usled preoperativnog, intraoperativnog i postoperativnog disbalans između energetske potrebe i snabdevanja miokarda energijom/kiseonikom.<sup>83,84</sup>

Kliničke manifestacije nakon teškog oštećenja su nemogućnost odvajanja od EKK (zbog malignih aritmija ili teške insuficijencije srca ili ishemijske kontrakture - kameno srce), sindrom srčane insuficijencije kod umerenog oštećenja koje zahteva mehaničku ili značajnu farmakološku inotropnu potporu tokom ili neposredno nakon operacije. Blago oštećenje uzrokuje srčanu insuficijenciju na kraju hospitalizacije ili neposredno po otpuštanju iz bolnice.

Ponekad bolesniku znaci srčane insuficijencije mogu da se razviju mesecima ili godinama nakon operacije usled kasnije miokardne fibroze.<sup>46,64</sup>

Perioperativna zaštita miokarda ima za cilj da omogući hirurgu optimalno vreme za rad i dobar uvid u obolele strukture srca uz istovremeno očuvanje srčane funkcije, odnosno bez rezultujućeg strukturalnog, metaboličkog ili funkcionalnog oštećenja srčanog mišića. Ovo je moguće postići smanjivanjem srčanog metabolizma uz optimiziranje odnosa snabdevanja i potražnje energije u miokardu tokom i nakon inicijalne ishemije miokarda.

#### **1.1.4.1. Tehnika aortokoronarnog bajpasa na kucajućem srcu**

Konvecionalna hirurška revaskularizacija miokarda („*on-pump*” tehnika) uz upotrebu kardiopulmonalnog bajpasa i kardioplegijskog srčanog zastoja je standardni tretman kod bolesnika sa dijabetesom i višesudovnom koronarnom bolešću jer značajno poboljšava preživljavanje i kvalitet života u odnosu na perkutane koronarne revaskularizacije. Kardiopulmonalni bajpas je udružen sa hipotermijom, hemodilucijom, antikoagulacijom i sistemskim antiinflamatornim odgovorom. Zbog upotrebe ekstrakorporalne cirkulacije, ishemijskog srčanog zastoja, kanulacije i klemovanja aorte povećava se rizika za nastanak sledećih postoperativnih komplikacija: cerebrovaskularnog inzulta; perioperativnog oštećenje miokarda, bubrega i pluća sa nastankom srčane, respiratorne ili bubrežne insuficijencije različitog stepena; postoperativne koagulopatije praćene povećanim krvavljenjem.

Sa druge strane „*on-pump*” tehnika omogućava optimalne uslove za šivenje anastomoze što se može odraziti na kompletnosti revaskularizacije miokarda, odnosno na prohodnost graftova. „*On-pump*” tehnika praćena je sa perioperativnim mortalitetom od približno 2%, uz združenu učestalost ranih velikih postoperativnih komplikacija (infarkt miokarda, šlog, akutna bubrežna insuficijencija sa dijalizom, revizija hemostaze) od oko 5-9%.<sup>34,85</sup>

Aortokoronarni bajpas na kucajućem srcu („*off-pump*” tehnika) karakteriše rad na kucajućem srcu u normotermiji bez upotrebe kardiopulmonalnog bajpasa. „*Off-pump*” tehnika teži da poboljša postoperativni ishod izbegavajući faktore koji povećavaju postoperativni morbiditet kod konvecionalne koronarne hirurgije, naročito kod selektovane grupe visoko rizičnih bolesnika. Upotreba savremenih uređaja za lokalnu imobilizaciju područja srca na kome će se kreirati anastomoza i intraluminalnog šanta u prevenciji regionalne ishemije tokom hirurškog rada omogućava bezbednu i preciznu hirurgiju koronarnih arterija na svim regionima srca.

Mali, intramiokardni ili difuzno oboleli ciljni krvni sudovi ograničavaju upotrebu „*off-pump*” tehnike.

Povremeno, tokom operacije, neophodna je konverzija na konvencionalnu tehniku uz korišćenje kardiopulmonalnog bajpasa zbog hemodinamske nestabilnosti, neadekvatnog izlaganje ciljanog krvnog suda ili globalne ventrikularne ishemije. Pacijenti koji zahtevaju konverziju imaju veći rizik od komplikacija ili smrti.<sup>34,85</sup>

Randomizirane studije pokazuju da su obe tehnike komparabilne u smislu mortaliteta, perioperativnog šloga i infarkta miokarda, kao i dugoročnog preživljavanja.<sup>86-88</sup> Pacijenti operisani „off-pump” tehnikom češće su nekompletno revaskularizovani, odnosno imaju manje koronarnih anastomoza i imaju veću učestalost ponovnih revaskularizacija miokarda unutar mesec dana.<sup>86-90</sup> Neke studije sugerišu smanjenu prohodnost venskih graftova kod „off-pump” tehnike uz komparabilnu prohodnost arterijskih graftova unutar 12 meseci, ali u dugotrajnom praćenju nema razlike u prohodnosti graftova.<sup>88</sup> Takođe, „off-pump” tehnika smanjuje postoperativno krvavljenje i potrebe za transfuzijama, redukuje učestalost akutne bubrežne insuficijencije i respiratornih komplikacija, ali ne smanjuje učestalost dijaliza.<sup>86-90</sup>

„Off-pump” i „on-pump” su komplementarne tehnike hirurške revaskularizacije miokarda sa odličnim rezultatima i malim rizikom za nastanak smrti, šloga ili infarkta miokarda, ali svaka ima prednosti i nedostatke kod određene subpopulacije koronarnih pacijenata. „On-pump” ostaje „zlatni” standard za hiruršku revaskularizaciju miokarda, ali „off-pump” tehnika može biti indikovana kod visoko rizičnih bolesnika sa istom bezbedošću kao i „on-pump” tehnika, ali sa potencijalom da smanji perioperativni morbiditet i mortalitet kod ove grupe bolesnika. „Off-pump” možda ima prednosti kod visokorizičnih bolesnika (teška disfunkcija leve komore,  $\geq 85$  godina starosti, gojaznost, hronična okluzivna bolest pluća, hronična bubrežna insuficijencija, periferna okluzivna bolest), a indikovana je kod teško kalcifikovane aorte. „Off-pump” hirurgija je privlačna zbog svojih teoretskih i praktičnih prednosti te je postala popularna da bi danas dostigla svoj plato od oko 15-20% svih hirurških revaskularizacija miokarda.<sup>85-88</sup>

#### **1.1.4.2. Tehnika hipotermnog fibrilirajućeg srčanog zastoja**

Metoda kardiopulmonalnog bajpasa bez kardioplegijskog srčanog zastoja se može primenjivati na dva načina: na praznom kucajućem ili fibrilirajućem srcu u normo ili hipotermiji, sa ili bez klemovanja aorte. Blaga hipotermija pruža bolju protekciju miokarda, a fibrilirajuće srce omogućava mirnije i preglednije operativno polje.

Hipotermija sa fibrilatornim arrestom tokom kardiopulmonalnog bajpasa je jedan od prvih sistema miokardne protekcije koji je i danas veoma koristan, u određenim situacijama.



Činjenica da u hipotermijskim uslovima kod nehipertrofičnog miokarda bez koronarne bolesti nema razlike u metaboličkim karakteristikama između praznog kucajućeg srca i fibrilirajućeg praznog srca je osnov za korišćenje ventrikularne fibrilacije kao metode miokardne protekcije.<sup>40,50</sup> Ako hoćemo da izbegnemo klemovanje aorte hipotermija mora biti duboka da bi srce fibriliralo, a sa klemovanjem aorte koristi se blaga hipotermija i inicijalno izazivanje fibrilacije električnim stimulusom koje se dalje održavaju ishemijom miokarda. U oba slučaja srce mora biti prazno. Ovu tehniku ne treba koristiti kod hipertrofičnog miokarda jer je tu subendokardni protok kompromitovan tokom fibrilacija.<sup>50</sup> Intermitentno puštanje kleme uzorkuje ishemijsko kondicioniranje miokarda čime se smanjuje reperfuziono oštećenje miokarda, ali se povećava riziki za nastanak tromboembolijskih komplikacija. Ovaj sistem podrazumeva hlađenje srca bez primene hemijske kardioplegije. Srce se hladi u sklopu sistemskog hlađenja bolesnika (toplotnim izmenjivačem u sklopu oksigenatora u sistemu za kardiopulmonalni bajpas) sa ili bez lokalne hipotermije (protočni sistem za lokalno hlađenje ili aplikacija fiziološkog rastvora u vidu tečnosti ili ledene kaše u perikardnu kesu). Sistemskim hlađenjem tela bolesnika ili do temperature 20-25°C kada srce počinje spontano da fibrilira te se tada ne klemuje aorta<sup>35</sup> ili do temperature 30-32°C sa intermitentnim klemovanjem aorte uz električnim stimulusom izazvanu fibrilaciju.<sup>36</sup> Hipotermija pruža kardioprotekciju u trajanju oko 15 min tokom globalne ishemije i smanjuje amplitude fibrilacija

Pored adekvatnog snižavanja temperature miokarda, u sklopu ovog sistema protekcije, bitno je i obezbediti volumno rasterećenje – dekompresiju srčanih šupljina, a naročito leve komore. Tehnički, to se postiže upotrebom aktivnih drenažnih sistema – ventova. Ventovi za dekompresiju leve komore se najčešće postavljaju kroz gornju desnu plućnu venu u levu komoru i u bulbus aorte. Korišćenjem ventova se može izvršiti dekompresija uz održavanje pozitivnog intrakavitarnog pritiska, do 5mmHg, čime se sprečava aspiracija vazduha u srčane šupljine, a time i teškoće vezane za njegovu kompletnu evakuaciju, kao i rizik od eventualnih gasnih embolizacija, nakon odvajanja bolesnika od kardiopulmonalni bajpasa. Treći važan preduslov za uspešno korišćenje ovog sistema miokardne protekcije je održavanje adekvatne koronarne perfuzije. Smatra se da minimalni perfuzioni pritisak, kojim se obezbeđuje dovoljna količina O<sub>2</sub> i nutricijenata za ohlađeni, fibrilirajući miokard, treba da iznosi 80mmHg.

U ovim uslovima intermitenta, hipotermijska ventrikularna fibrilacija praznog srca, tokom ekstrakorporalnog krvotoka, bezbedna je i obezbeđuje hirurgu relativno mirno operativno polje.<sup>35,36,91</sup>

Pored aortokoronarnog bajpasa fibrilirajući miokard omogućava rad unutar levog srce bez bojazni za nastanak vazdušne embolije (hirurgija mitralne i trikuspidalne valvule, zatvaranje atrijalnog i ventrikularnog septalnog defekta). Rad na fibrilirajućem srce treba izbegavati kod hipertrofičnog miokarda. Ova metoda se koristi uglavnom kod nekomplikovanog aortokoronarnog bajpasa ili u slučaju potrebe da se koriguje distalna anastomoza bez ponovnog kardioplegičkog zastoja. Noviji sistemi su potisnuli hipotemiju sa fibrilatornim arrestom kao jedini sistem miokardne protekcije, međutim, ova metoda se danas često i uspešno koristi kao uvod u složenije sisteme zaštite miokarda.

### **1.1.4.3. Tehnika hipotermnog kardioplegičkog srčanog zastoja**

Posmatrano sa hirurškog aspekta najoptimalne uslove za rad pruža srčani zastoj srca, to znači da je srce mirno, sa tonusom miokarda svedenim na minimum i prazno, kako bi operativno polje bilo suvo, beskrvno. Pravilna strategija zaštite miokarda podrazumeva sve perioperativno preduzete mere koje se primenjuju pre/intra/postoperativno sa ciljem da se smanji oštećenje miokarda tokom operacije radi očuvanja funkcije leve komore u cilju smanjenja postoperativnog morbiditeta i mortaliteta. Hirurg, anesteziolog, kardiolog i perfuzionista moraju da zaštite miokard od bilo kakvog oštećenja pre i u toku uvođenja bolesnika u opštu anesteziju, pre uspostavljanja kardiopulmonalnog bajpasa, kao i tokom perioda reperfuzije i prekida kardiopulmonalnog bajpasa. Radi realizacije ovih zahteva, razrađena su četiri koncepta kojih se treba pridržavati.

#### **1.1.4.3.1. Prvi koncept protekcije miokarda**

Prvi koncept protekcije miokarda podrazumeva adekvatnu pripremu bolesnika u preoperativnom periodu, odnosno pripremu bolesnika pre uvođenja u opštu anesteziju i pre uspostavljanja kardiopulmonalnog bajpasa.

Preoperativna priprema ima za cilj da uspostavi najbolji mogući odnos snabdevanja/potražnje O<sub>2</sub> i što veće energetske zalihe u miokardu, a sastoji se od:

- metaboličke pripreme
- hemodinamske pripreme
- farmakološke pripreme.

**Metabolička priprema.** Bolesnik najčešće ulazi u operacionu salu u stanju stresa, sa energetskim nutritivnim deficitom i hipovolemijom.

Metabolička priprema podrazumeva prevenciju ovakvog stanja. Poboljšanjem energetskog bilansa, odnosno povećavanjem rezervi glikogena u tkivima, omogućava se miokardu da bolje toleriše period ishemijskog arresta.

Preoperativnom sedacijom (smanjenjeno oslobađanje stress hormona), adekvatnom hidratacijom, uz energetska substituciju glukoza-insulin-kalijumom (GIK), smanjuje se oštećenje miokarda tokom kardiopulmonalnog bajpasa, a stabilizovanjem ćelijske membrane miocita preveniraju se maligni poremećaji ritma. Perioperativno davanje GIK infuzije uz strogu kontrolu glikemije smanjuje sistemski inflamatorni odgovor i poboljšava energetska efikasnost miokarda te značajno redukuje oštećenje miokarda tokom operacije i poboljšava hemodinamske performanse kod bolesnika. Ovaj efekat GIK rastvora je najizraženiji kod dijabetičara.<sup>92</sup>

**Hemodinamska priprema.** Uvođenje bolesnika u opštu anesteziju i inicijacija kardiopulmonalnog bajpasa, mogu u izvesnim okolnostima da uzrokuju ozbiljna oštećenja miokarda. Pokazano je, na primer, da hipertenzija i tahikardija tokom uvoda u opštu anesteziju, u 18% bolesnika uzrokuju teže hipoksično oštećenje miokarda, što se naročito odnosi na bolesnike sa koronarnom bolešću i one sa izrazitom miokardnom hipertrofijom. Ne manje značajan momenat predstavlja i otpočinjanje kardiopulmonalnog bajpasa. Kritični momenti, koji mogu u ovoj fazi da ugroze miokard su: nizak srednji arterijski pritisak (ispod 60 mmHg), hemodilucija, pojava komorne fibrilacije i prekomerna distenzija komornog miokarda.<sup>40,49</sup>

U cilju prevencije ishemičnog oštećenja miokarda u ovoj fazi neophodno je preduzeti sledeće mere:

- održavati stabilan srednji arterijski pritisak u opsegu 60-100 mmHg
- sprečiti pojavu komorne fibrilacije
- sprečiti prekomernu distenziju srca
- otpočeti sistemsko i lokalno hlađenje tek kada hirurk završi pripreme za kardioplegični zastoj srca.

U stanjima izrazite hemodinamske i elektrofiziološke nestabilnosti, kada je nemoguće obezbediti navedene optimalne uslove, srce treba što pre uvesti u kardioplegični zastoj.

**Farmakološka priprema.** Primena određenih lekova tokom uvoda u opštu anesteziju i inicijacije kardiopulmonalnog bajpasa može, u izvesnim okolnostima, da bude od velike koristi za intra i postoperativni status miokarda. U ovoj fazi  $F_i O_2$  se održava na povećanim vrednostima (50-100%) i uz istovremenu primenu vazodilatatora smanjujemo koronarni vaskularni otpor te se time poboljšava snabdevanje miokarda kiseonikom. Vazodilatatori smanjuju „pre-load“ i „after-load“ miokarda i time redukuju njegove energetske zahteve.

Poznato je, na primer, da hipertrofični miokard izuzetno loše toleriše period ishemijskog zastoja.

Primenom  $\beta$  blokatora (propranolol, esmolol), koji smanjuju metabolički utrošak kiseonika (imaju negativno inotropno i hronotropno dejstvo) i omogućavaju popunjavanje energetskih depoa pre uspostavljanja srčanog zastoja, moguće je povećati ishemijsku toleranciju u hipertrofičnom miokardu.<sup>93</sup> Ove lekove treba dati odmah po uspostavljanju kardiopulmonalnog bajpasa svim bolesnicima sa miokardnom hipertrofijom, kao i onima kod kojih je srčana frekvencija po inicijaciji kardiopulmonalnog bajpasa veća od 90/min. Pored  $\beta$  blokatora, toleranciju ishemije mogu da poboljšaju i neki lekovi iz grupe blokatora  $\text{Ca}^{2+}$  kanala (nifedipin, diltiazem, verapamil), odnosno  $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{Na}^+$  kanala (lidoflazin).<sup>94</sup> Ispitivani su brojni farmakološki agensi (adenosin, nikorandil, piridoksal 5 fosfat...) koji mogu imati kardioprotektivno dejstvo, ali zbog oprečnih rezultata nisu uvedeni u kliničku praksu. Najpoznatija je *EXPEDETION* studija koja je dokazala kardioprotektivno dejstvo preoperativne primene *cardiporide* (inhibitora  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATP pumpe koji sprečava nakupljanje  $\text{Ca}^{2+}$  u ćeliju tokom reperfuzije) u smislu smanjena perioperativnog infarkta miokarda kod bolesnika podvrgnutih aortokornanrom bajpasu. Međutim, pokazalo se da je *cardiporide* imao neželjeno neurtoksično dejstvo i nije više korišćen u kardioprotekciji.<sup>95</sup> Pojedine lekove ako je moguće treba isključiti pre operacije jer imaju štetno dejstvo tokom ishemije miokarda: amjodaron, 6 meseci pre operacije, jer povećava rizik za nastanak hepatične, plućne i srčane disfunkcije nakon operacije; digitalis jer povećava koncentraciju  $\text{Ca}^{2+}$  u ćeliji tokom ishemije te potencira reperfuziono oštećenje; sulfonilureju jer inhibira prekondicioniranje miokarda.

#### **1.1.4.3.2. Drugi koncept protekcije miokarda-intraoperativna protekcija**

Ovaj koncept razmatra intraoperativnu zaštitu miokarda tokom kardiopulmonalnog bajpasa primenom različitih metoda kojima se vrši redukcija metaboličkih potreba uz adekvatno dopremanje kiseonika. Način vođenja anestezije i kardiopulmonalnog bajpasa značajno utiče na odnos dopremanja i potrošnje kiseonika tokom operativnog zahvata.

**Anestezija.** Inhalacioni anestetici (dezofluran, izofluran, sevofluran) deluju kardiodepresivno i vazodilatatorno na koronarne krvne sudove. Na ovaj način smanjuju potrošnju kiseonika i povećavaju koronarni protok u miokardu tokom kardiohirurške operacije što ima kardioprotektivni efekat. Postoperativno je bolja srčana funkcija, manje su potrebe za inotropnom potporom i niži je nivo serumskog TnI u poređenju sa intravenskim anestheticima. Opiodni analgetici takođe ima kardioprotektivni efekat i treba ih koristiti zajedno sa inhalacionim anestheticima.

Propofol je najbolji intravenski anestetik u smislu kardioprotekcije jer smanjuje postishemijsku disfunkciju miokarda tako što u fazi reperfuzije smanjuje aktivnost neutrofila i nakupljanje jona  $Ca^{2+}$ , kao i stvaranje reaktivnih radikala kiseonika.<sup>96</sup>

**Kardiopulmonalni bajpas.** Kardiopulmonalnu bajpas (KPB) je metod perfuzije celog tela u kome mašina za vantelesni krvotok preuzima funkciju srca i pluća. KPB omogućava srčani zastoj tokom kojeg pruža cirkulatornu potporu i protekciju vitalnih organa. Parametre KBP-a treba prilagoditi svakom bolesniku u zavisnosti od starosne dobi, telesne površine, stepena hipotermije i dubine anestezije.

Perfuzija sa blagom hipotermijom ( $32-34^{\circ}C$ ) se najčešće koristi, a normotermičnu perfuziju danas primenjuje mali broj hirurga. Protok tokom KPB-a se uglavnom određuje prema telesnoj temperaturi bolesnika (Tabela 5.) i pri blagoj hipotermiji kreće se  $2.0-2.4 L/min/m^2$  što približno odgovara srčanom indeksu pacijenta u miru. U toku sistemskog hlađenja temperaturna razlika između tela bolesnika i krvi iz ekstrakorporalne cirkulacije ne sme da bude veća od  $10^{\circ}C$ . Minimalni perfuzioni pritisak (srednji arterijski pritisak) kod pacijenata mlađih od 50 godina treba da bude 50 mmHg jer to predstavlja donju granicu na kojoj se održava moždana autoregulacija. Kod pacijenata starijih od 50 godina, minimalan perfuzioni pritisak treba da bude jednak broju njihovih godina (na.pr. za osobu od 60 godina, 60 mmHg). Kod hipertrofičnog miokarda, minimalan perfuzioni pritisak treba da bude veći od 80 mmHg. Pritisak tokom KPB-a treba održavati shodno gore navednim kriterijumima, povećavajući protok, ali treba izbegavati da bude preko 100 mmHg.. Ukoliko povećanjem protoka ne postignemo željeni nivo pritiska, potrebno je primeniti vazokonstriktore - phenyleprhine ili noradrenalin. Pritisak se može sniziti smanjenjem protoka. Srce treba održavati prazno tako da LVEDP bude  $< 15$  mmHg tokom hipotermnog kardioplegijskog zastoja. U slučaju pojave ventrikularnih fibrilacija neophodna je brza konverzija da se spreči nepotrebna potrošnja kiseonika. Laktati u krvi su indikator mikrocirkulatorne perfuzije i trebalo bi da budu niži od 5 mmol/l.

KPB usled hemodilucije uzrokuje pad hematokrita za 20-35% u odnosu na početni što dovodi do smanjenja sistemske vaskularne rezistencije, pada srednjeg arterijskog pritiska i smanjenog dopremanja kiseonika. Hemoglobin treba održavati 70-100 g/l uz hematokrit 20-25% tokom KPB-a zato što manji viskozitet krvi povećava dopremanje kiseonika u tkiva uprkos smanjenju kapaciteta krvi za njegovo prenošenje.

Acido-bazna ravnoteža se koriguje prema  $\alpha$ -stat protokolu tako da pH bude oko 7.4 uz SvO<sub>2</sub>  $\geq$  65% (pCO<sub>2</sub> = 40mmHg) na 37<sup>0</sup>C, ali su aktuelne vrednosti u hipotermiji više za pH i niže za CO<sub>2</sub>. Pokazano je da  $\alpha$ -stat protokol u umerenoj hipotermiji ima bolju neuroprotekciju.<sup>97</sup>

**Tabela 5. Temperatura i protok tokom KPB-a**

Temperatura (°C)	Protok (L/min/m <sup>2</sup> )
37	2.4
34	2.2
32	2.0
28	1.8
26	1.6
24	1.4
22	1.2
20	1.0
18	0.8

Smanjenje metabolizma u mirujućem srcu, tokom kardiohirurške intervencije, je osnovni postulat dobre miokardne protekcije. To je moguće postići na dva načina:

- hipotermijom i
- hemijskim kardioplegijskim srčanim zastojem.

**Hipotermija.** Perioperativno održavanje odgovarajuće temperature tokom hirurške revaskularizacije miokarda ima veliki uticaj na postoperativni ishod. Hipotermija dvostruko redukuje intenzitet metaboličkih procesa u miokardu na svakih 10<sup>0</sup>C smanjenja temperature i time čuva rezerve ATP-a tokom ishemije.<sup>47</sup> U hipotermiji se smanjuje stvaranje slobodnih radikala kiseonika uz očuvanje endotela i mikrovaskularnog protoka.<sup>98</sup> Povećan afinitet hemoglobina za kiseonik u hipotermiji je kompenzovan njegovom povećanom rastvorljivošću u krvi te se održava njegova dostupnost tokom hipotermije. Pokazano je da hipotermija miokarda, tokom kardiopulmonalnog bajpasa i srčanog zastoja, ima kardioprotektivni efekat jer smanjuje ishemijsko-reperfuziono oštećenje miokarda.

Hipotermija omogućava sniženje protoka KPB-a čime se smanjuje oštećenje krvi u ekstrakorporalnom kolu i sistemski inflamatorni odgovor, kao i nekoronarni kolateralni krvotok koji zagreva srce i remeti vidljivost operativnog polja. Hipotermija omogućava bezbedni cirkulatorni zastoj 3-5min/37<sup>0</sup>C, 10-15min/28<sup>0</sup>C i 45-60min/18<sup>0</sup>C, a blaga sistemska hipotermija ima neuroprotektivno dejstvo tokom KPB-a, a betbedno vreme cirkulatorn.<sup>98-100</sup>

U kardiohirurškim uslovima, temperatura miokarda se održava na više načina:

- sistemskim hlađenjem bolesnika - blaga sistemska hipotermija: 32-34<sup>0</sup>C,
- lokalnim hlađenjem srca irigacijom hladnom tečnošću ili ledenom kašom oko srca
- perfuzijom hladne krvi ili kardioplegičnog rastvora kroz koronarne arterije.

Perfuziona metoda se pokazala kao najefikasniji pojedinačni način za postizanje hipotermije miokarda. Loše strane ove metode su najbolje uočljive kod bolesnika sa okluzivnim promenama na koronarnim arterijama, gde zbog hipoperfuzije distalno od okluzije, nije moguće postići ni odgovarajuće hlađenje miokarda. Kod dugotrajnijih procedura na srcu, primenu hladne (4-10<sup>0</sup>C) kardioplegične solucije treba ponavljati na svakih 20 minuta, kako bi se temperatura miokarda stalno održavala u poželjnom opsegu 10-15<sup>0</sup>C. Nekoronarni kolateralni protok iz perikardnih krvnih sudova zagreva srce, ali to se sprečava ventovanjem srca. Topikalnim hlađenjem se sprečava i zagrevanje zadnjeg zida komore koja se zagreva usled direktnog kontakta sa descedentnom aortom. Kardioplegija se može davati anterogradno - kroz ostijume koronarnih arterija i/ili retrogradno - kroz ostijum koronarnog sinusa.

Hipotermija izolovano pojačava kontraktilnost miokarda, povećava koronarni vaskularni otpor i time smanjuje koronarnu rezervu, usporava rad srca, povećava intramiokardnu tenziju usled edema što skraćuje dijasolu uprkos bradikardiji. Takođe, sistemska hipotermija aktivira simpatikus te nastaje drhtanje, tahikardija, povećava se plućni i sistemski vaskularni otpor uz pad „pre-load“-a i rasta „after-load“-a što sve zajedno sa izolovanim efektom hipotermije na srce povećava potrošnju kiseonika i može uzrokovati ishemiju miokarda u perioperativnom periodu. Czer<sup>101</sup> je pokazao da su srčani indeks i udarni volume najniži odmah nakon operacije usled postojeće hipotermije i povećane sistemske vaskularne rezistencije.<sup>100</sup> Hipotermija uzrokuje koagulopatiju i suprimira imuni odgovor te povećava rizik od krvavljenja i od nastanka infekcija. Postoperativna hipotermija sa temperaturom nižom od 36<sup>0</sup>C može da poveća rizik od nastanka komplikacija.<sup>102</sup>

Zbog svega nabrojanog preoperativno, a naročito postoperativno treba održavati normotermiju od 36-37<sup>0</sup>C. Hipertermija preko 37<sup>0</sup>C, nakon KPB-a, može da ošteti mozak te je treba izbegavati u postoperativnom periodu.<sup>99,100</sup>

**Kardioplegijski srčani zastoj.** Elektromehanički zastoj srca je najefikasniji način za redukciju miokardnog metabolizma. Potrošnja kiseonika, na 37<sup>0</sup>C, u hemijski zaustavljenom srcu je tri do pet puta manja od potrošnje u praznom, kucajućem srcu, odnosno troši samo 10% kiseonika od potrošnje punog kucajućeg srca.<sup>47,48</sup>

Hemijski zastoj srca se postiže kardioplegijskim rastvorom i kada se simultano doda hipotermija miokarda na 20°C potrošnja kiseonika se smanji za skoro 95%. Srčani zastoj treba da bude kontrolisan i reverzibilan uz protekciju miokarda od ishemičkog oštećenja. U cilju postizanja hemijskog zastoja srca, najčešće se koriste rastvori sa visokim koncentracijama kalijuma (20-30 mmol/L). Više koncentracije kalijuma se ne primenjuju zbog toksičnog efekta na endotel koronarnih arterija. Niže koncentracije se mogu upotrebiti, ali je onda i potrošnja kiseonika u miokardu veća. Miokardna protekcija se postiže dodavanjem različitih aditiva u rastvor kardioplegije koji omogućavaju željeni način zaštite miokarda.<sup>102</sup>

#### 1.1.4.3.3. Treći koncept protekcije miokarda

Ovaj koncept se odnosi na metabolizam miokarda i učinak kardioplegične solucije tokom perioda ishemijskog arresta. Kardioplegijski rastvor indukuje srčani zastoj u dijastoli time što menja membranski akcioni potencijal miocita i/ili njihovu interakciju sa jonima kalcijuma na sledeći način:

1. sprečavanjem prenošenja akcionog potencijala depolarizacijom ili hiperpolarizacijom ćelijske membrane miocita

a) depolarizacijom membrane povećanom ekstracelularnom koncentracijom jona  $K^+$

b) hiperpolarizacijom membrane:

- blokadom  $Na^+$  kanala (lidokain, prokain, esmolol)

- smanjenom ekstracelularnom koncentracijom jona  $Na^+$

- otvaranjem  $K_{ATP}^+$  kanala (adenozin)

2. sprečavanjem aktivacije miocita  $Ca^{2+}$

- rastvor sa niskom ili bez ekstracelularnog jona  $Ca^{2+}$

- blokatorima L-tipa  $Ca^{2+}$  kanala (visoka koncentracija  $Mg^{2+}$ , verapamil, diltiazem, esmolol)

- direktnom inhibicijom miocita za reakciju sa jonom  $Ca^{2+}$  (2,3 butanedion monoksim).<sup>98,103</sup>

U kliničkoj praksi se koriste samo hiperkalemijski modifikovani *St. Thomas-ov, del Nido-ov* i *Bretschneide-ov* rastvor bez obzira na eksperimentalne rezultate istraživanja koja su sprovedenja sa ciljem uspostavljanja alternativnog koncepta indukcije srčanog zastoja. Bez obzira koju kardioplegičnu soluciju primenjujemo u kliničkoj praksi, ona mora da zadovolji sledeće uslove:

1. Brz i efikasan srčani zastoj u dijastoli. Brzo uvođenje u srčani zastoj sprečava gubitak ATP-a prilikom „agonalnih“ kontrakcija srca, a miokardni metabolizam tokom ishemijskog zastoja treba da je znatno redukovano. U slučaju hiperkalemične kardioplegije ovo se postiže većom koncentracijom  $K^+$  (20-30 mmol/L), a koncentracija  $K^+$  veća od 30 mmol/L je toksična.



2. Protektivno dejstvo na miokard. Kardioplegija treba da omogući miokardnu protekciju tokom globalne ishemije miokarda, ali i tokom reperfuzione traume, odnosno da spreči nastanak ili produblјivanje oštećenja srca tokom ishemijskog i reperfuzionog intervala (da spreči gubitak ATP i metabolita iz miocita, da spreči razvoj intracelularnog/intersticijskog edema, da održava odgovarajući acido-bazni status).
3. Reverzibilno dejstvo na srce. Kardioplegijski efekat treba da prestane brzo nakon puštanja kleme i ispiranja rastvora iz koronarne cirkulacije, odnosno da se srčana funkcija brzo uspostavi.
4. Kardioplegijski efekat ne treba da bude dozno zavistan
5. Netoksičnost. Kardioplegijski rastvor treba da ima kratak poluživot i da nije citotoksičan, odnosno bez toksičnih efekata na druge organe nakon prekida kardiopulmonalnog bajpasa.<sup>56,98,103</sup>

**Strategija protekcije kardioplegijom ishemijskog oštećenja, (Tabela 6).** Kardioplegična solucija mora da deluje preventivno i ne sme mnogo da se razlikuje od telesnih tešnosti (plazme, intersticijske, intracelularne), da ne bi zbog fenomena ispiranja, tokom „*arrest*“-a, došlo do prevelike biohemijske fluktuacije u miocitima, a time i do njihovog oštećenja. Protektivno dejstvo kardioplegije se postiže asistolijom i hipotermijom čime je energetska potrošnja ATP-a svedena na minimum.<sup>47,48</sup> Hipotermija poboljšava postishemijski funkcionalni oporavak miokarda, ali može da ima i potencijalno štetno dejstvo u smislu edema ćelije, oštećenja ćelijske membrane i funkcije receptora od koji zavisi farmakoterapija. Normotermična kardioplegija (37<sup>0</sup>C) prevazilazi štetna dejstva hipotermije, ali ako se daje diskontinuirano ne pruža adekvantnu zaštitu miokardu tokom ishemije.<sup>104,105</sup> U cilju iskorišćenja prednosti različitih temperatura kardioplegije *Rosenkranz* je uveo koncept kombinovanog davanja kardioplegije u fazi indukcije: u inicijalnoj fazi se daje topla kardioplegija koja optimizuje metabolizam u smislu većeg preuzimanja kiseonika koji će kasnije omogućiti bolju nadoknadu kiseoničnog duga tokom ishemije. Takođe, omogućava očuvanje funkcije receptora membrane miocita koji su neophodni za interakciju sa farmakoprotektivnim susptancama u kardioplegiji. Nakon toga u fazi održavanja se intermitetno daje hladna kardioplegija (4<sup>0</sup>C-10<sup>0</sup>C) na svakih 20 minuta u cilju minimalizovanja metabolizma u miokardu. Primenom hladnog kardioplegičnog rastvora temperatura miokarda se stalno održava u poželjnom opsegu 10<sup>0</sup>C-15<sup>0</sup>C, a nivo hipotermije može da se dalje kontroliše lokalnom primenom hladne vode ili leda.

Intermitentno davanje kardioplegije (na svakih 20 minuta) smanjuje kiseonični dug miokarda tokom perioda ishemije, vrši ispiranje kiselih produkata anaerobnog metabolizma koji ga inhibiraju i sprečava zagrevanje miokarda ispiranjem nekoronarnog kolateralnog krvotoka. Ovakva dualna temperaturna strategija davanja kardioplegije može dovesti do bolje postkardioplegične obnovu funkcije miokarda u poređenju sa hipotermnom strategijom.<sup>106</sup>

Miokardni metabolizam je tokom ishemijskog „*arrest*“-a znatno redukovano, ali se u izvesnoj meri ipak odvija u izmenjenim, anaerobnim uslovima ali se u izvesnoj meri ipak odvija u izmenjenim, anaerobnim uslovima. Ovakav metabolizam je uzrok potencijalno opasnog porasta tkivnog aciditeta, usled nakupljanja mlečne kiseline i H<sup>+</sup> jona. Acidoza remeti enzimsku aktivnost i metabolizam u miokardu. U cilju regulacije acido-baznog statusa, kardioplegična solucija bi trebalo da sadrži i neki od puferskih sistema. Pufferi ili normalizuju ili stvaraju alkalni tkivni pH zavisno od temperature radi poboljšanja metabolizma. Najčešće se kao pufferi koriste: bikarbonati, trihidroksimetil-aminometan (THAM), histidin i krv.<sup>107,108</sup> Strategija optimalnog pH nije usaglašena, jer neki radovi pokazuju da acidoza može delovati protektivno na miokard usled sprečavanja akumulacije kalcijuma.<sup>109</sup> Da bi se izbegla primena rastvora sa ekstremno visokim pH vrednostima, neki autori preporučuju njeno uravnotežavanje solubilnim CO<sub>2</sub>. Zbog boljeg transporta kroz ćelijsku membranu i mogućnosti intra i ekstracelularnog puferovanja, THAM i histidin imaju izvesnu komparativnu prednost u odnosu na bikarbonate<sup>110</sup>. Alternativnu metodu, koja favorizuje aerobni metabolizam tokom ishemijskog „*arrest*“-a, neki autori preporučuju primenu oksigenisane kardioplegične solucije (krv ili kristalodni rastvor kiseonika), obogaćene glukozom. To se posebno odnosi na koronarne bolesnike, kod kojih nisu svi delovi miokarda podjednako zaštićeni tokom arresta. Oksigenacija ishemijskog miokarda je važna zbog održavanja oksidativnog metabolizma i optimalnog nivoa proizvodnje ATP-a. Tkivna oksigenacija može biti olakšana davanjem intermitentnih infuzija kardioplegijskog rastvora, što smanjuje kiseonik dug koji je nastao od poslednje infuzije, a koji takođe ispira kisele metabolite nagomilane između infuzija.<sup>111,112</sup> Međutim, postoje i radovi koji pokazuju da oksigenisana kardioplegija ne pruža bolju protekciju od standardne primene kristalodine kardioplegije.<sup>113</sup>

Sledeći način protekcije miokarda tokom ishemije je snabdevanje miocita metaboličkim supstratima kako bi se poboljšao anaerobni metabolizam između infuzije kardioplegijskog rastvora, odnosno aerobni metabolizam tokom reperfuzije. Glukoza je jedan takav dodatak koji povećava svoju dostupnost, u prisustvu insulina i kalijuma, za glikolizu u anaerobnim uslovima.

Međutim, kada postoji potpuna odsutnost koronarnog protoka, odnosno kiseonika, postoji opasnost od nakupljana laktata i pogoršavanja acidoze. Dodavanje kardioplegičnom rastvoru aminokiselina (glutamat i aspartat), koje su intermedijeri Krebsovog ciklusa i gube se tokom ishemije, rezultira poboljšanim kardioplegičnim oksidativnim metabolizmom tokom ishemije te boljim postishemičnim oporavkom srca. Povećano stvaranje ATP-a se ne dešava samo tokom intermitentnih infuzija oksigenirane kardioplegije, već i nakon reperfuzije kada je kiseonik prisutan u velikoj količini.<sup>114,115</sup> Sprečavanje akumulacije jona  $Ca^{2+}$  u ćeliji, koji je odgovoran za funkcionalno oštećenje miokarda, predominantno se događa tokom perioda reperfuzije, ali započinje u fazi ishemije miokarda. Kardioplegija treba da je hipokalcemična i/ili da ima antagoniste  $Ca^{2+}$  da bi se smanjilo njegovo nakupljanje u ćeliji.

**Tabela 6. Strategija kardioplegijske redukcije ishemičkog oštećenja**

<b>Princip</b>	<b>Mehanizam</b>
<b>Redukcija potražnje/potrošnje <math>O_2</math></b>	Hipotermija Asistolija Perfuzija kontinuirana
<b>Anaerobni metabolizam</b>	Krv Oksigenisana kristaloidna kardioplegija
<b>Metabolički supstrat energetskog ciklusa</b>	Glukoza Aminokiseline: glutamat, aspartat
<b>Korekcija acidoze</b>	Hipotermija (Rozenalov efekat) Puferi: trometamin, histidine, bikarbonati, krv
<b>Optimizacija metabolizma</b>	Indukcija - topla kardioplegija Održavanje - hladna kardioplegija Reperfuzija - topla kardioplegija Intermitentna aplikacija
<b>Redukcija nakupljanja <math>Ca^{2+}</math></b>	Hipokalcemija Helati(citrati) Antagonisti ( $Mg^{2+}$ ) Blokada $Ca^{2+}$ kanala(adenozin)
<b>Redukcija edema</b>	Hiperosmolarnost: manitol, glukoza, KCl Umeren pritisak perfuzije: 50mmHg

#### 1.1.4.3.4. Četvrti koncept protekcije miokarda

**Strategija protekcije reperfuzionog oštećenja.** U složenom algoritmu miokardne protekcije tokom kardiohirurških operacija sa KPB-om, ovaj koncept se odnosi na završnu fazu - reperfuziju i postepeni oporavak ishemičnog miokarda. Period postepenog zagrevanja i reperfuzije je izuzetno važan i ukoliko se ne sprovede na adekvatan način, može da dovede do ozbiljnih oštećenja, u ovoj fazi, izrazito vulnerabilnog miokarda. Ako bi se miokard, nakon perioda ishemijskog zastoja, reperfundovao krvlju nemodifikovanog sastava, suočili bi se sa rizikom nastanka težih formi ishemijsko-reperfuzionih oštećenja, opisanih kao sindrom „ošamućenog miokarda”, sa ireverzibilnom akumulacijom  $\text{Ca}^{2+}$  jona, edemom, nekrozom i izumiranjem miocita. (Tabela 7.)

*Buckberg*<sup>116</sup> je sa saradnicima osamdesetih godina u seriji svojih radova pokazao da se reperfuziono oštećenje miokarda može smanjiti modifikacijom sastava reperfuzata i načinom reperfuzije (temperature, pritisak).

Koncept kontrolisane reperfuzije koji smanjuje reperfuziono oštećenje podrazumeva period inicijalne reperfuzije (prvih 5-10 minuta nakon revaskularizacije) koji karakteriše sledeće:<sup>116</sup>

1. Postepena reperfuzija je bolja od nagle smanjuje jer smanjuje edem miocita i sprečava nagli priliv kiseonika koje miokard oštećen ishemijom nema kapacitet da iskoristi te time se smanjuje stvaranje slobodnih kiseoničnih radikala. Da bi reperfuzija bila postepena kardioplegija se daje pod malim pritiskom ( $\leq 50\text{mmHg}$ ).<sup>117</sup>

2. Minimiziranje potrebe miokarda za kiseonikom tokom KPB-a koje u inicijalnoj fazi reperfuzije (prvih 5-10 minuta) treba da budu slične kao tokom perioda ishemije. Ovo se postiže ventovanjem leve komore i održavanjem srčanog zastoja minimalnom dozom  $\text{K}^+$  (10 mmol/L) da bi se kiseonik dopremljen krvlju trošio na reperativne procese, a ne na elektromehanički rad srca. Nakon što srce proradi treba ga održavati praznim narednih 20-ak minuta tokom reperfuzije jer mu to smanjuje potrošnju kiseonika za oko 50%.<sup>56,107</sup> Optimalno vreme reperfuzije je 15-30 minuta nakon puštanja kleme tokom kojeg ne treba koristiti inotropne lekove jer prerana upotreba  $\text{Ca}^{2+}$  i inotropnih lekova podstiče oštećenje miokarda te otežava funkcionalni oporavak.

3. Perfuzat treba da ima sledeće karakteristike:

a) da bude alkalni i promptno neutrališe acidozu nastalu tokom ishemije, jer dodatno sniženje pH u ovoj fazi može ireverzibilno da ošteti miokard;<sup>118</sup>

b) da smanji nakupljanje  $\text{Ca}^{2+}$  u ćeliji do oporavka energetski zavisnih transportnih sistema miocitne membrane.

U tom cilju perfuzat treba da je hipokalcemičan (kristalodina kardioplegija) ili da sadrži helate  $\text{Ca}^{2+}$  u vidu citrata (citrata-fosfat-dekstroza u krvnoj kardioplegiji). Pored toga može se dodati  $\text{Mg}^{2+}$  koji deluje kao kalcijumski antagonist jer blokira kalcijumske kanale. Hiponatremija i inhibitori  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  pumpe smanjuju razmenu jona kroz izmenjivačke  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  kanale i time sprečavaju nakupljanje kalcijuma. Faramakološki blokatori L-tipa kalcijumskih kanala (dilitazem, verapamil) su malo efektivni u sprečavanju akumulacije  $\text{Ca}^{2+}$  u ćeliju;<sup>56,107</sup>

c) da je hiperosmolaran radi smanjenja edema ćelije. Pored reperfuzije pod malim pritiskom dodavanje hiperosmotskih supstanci (manitol, glukoza, albumin) takođe ima antiedematozni efekat;<sup>107,119</sup>

d) da je topao zbog obnavljanja metaboličkih procesa u srcu i da sadrži povišenu koncentraciju  $\text{O}_2$  u cilju favorizovanja aerobnog metabolizma;

e) da neutrališe štetno dejstvo slobodnih kiseoničnih i hidroksilnih radikala, koji se u ovoj fazi pojačano stvaraju nakon aktivacije neutrofila ili iz endotela dejstvom ksantin oksidaznog sistema. Stvaranje reaktivnih kiseoničnih radikala se kupira primenom inhibicijom njihove produkcije (ksantin oksidaze, superoksid dizmutaze, katalaza, azot monoksid) ili njihovim neutralisanjem i uklanjanjem (manitol, alopurinol);<sup>56</sup>

f) da redukuje sistemski, a posebno lokalni inflamatorni odgovor, koji nastaje kao posledica ekscitativnog oslobađanja citokina i aktivacije leukocita. Neutrofili imaju centralnu ulogu u oštećenju endotela, mikrovaskularnog korita i miocita. Iz perfuzata se mogu ukloniti leukociti pomoću filtera i mogu se koristiti inhibitori leukocita (adenozin, azot monoksid, inhibitori komplemента, specifična antitela).<sup>120</sup> Nove kardiohirurške tehnike: minimalno invazivne procedure, „*off-pump*“ hirurgija, minimiziran ekstrakorporalan cirkularni sistem izazivaju znatno blaži sistemski inflamatorni odgovor.<sup>53</sup> Takođe, uspešno je inhibiran inflamatorni odgovor sa aprotininom, kortikosteroidima, pentoksifilinom, inhibitori ciklo-oksigenaze, natrijum-nitroprusid-om (kao donorom azot monoksida), ali nije bilo značajnih kliničkih dokaza njihovog efekta na protekciju miokarda.<sup>121</sup>

**Tabela 7. Strategija kardioplegijske redukcije reperfuzionog oštećenja**

<b>Princip</b>	<b>Mehanizam</b>
<b>Dopremanje O<sub>2</sub></b>	Krv (Hct = 0.20-0.25)
<b>Normotermija</b>	36.5-37°C
<b>Redukcija metabolizma miokarda</b>	Inicijalno održavanje „ <i>arresta</i> “-a Prazno srce (vent leve komore)
<b>Prevenција akumulacije Ca<sup>2+</sup></b>	Hipokalcemija (≤0.5mmol/l) Helati (citрати) Antagonisti (Mg <sup>2+</sup> ) Blokada Ca <sup>2+</sup> kanala (adenozin)
<b>Antiedematozni efekat</b>	Perfuzioni pritisak nizak (≤50mmHg) Hiperosmolarnost (glukoza, manitol, albumin)
<b>Inhibicija slobodnih radikala kiseonika</b>	Perfuzioni pritisak nizak (≤50mmHg) Inhibicija produkcije (superoksid dismutaza, ksantin oksidaza, katalaza) Čistači (alopurinol, azot monoksid, manitol)
<b>Antileukocitni efekat</b>	Filteri za depleciju leukocita Inhibitori leukocita (adenozin, azot monoksid, antitela)
<b>Korekcija acidoze</b>	Puferi: trometamin, histidine, bikarbonati, krv
<b>Metabolički supstrati</b>	Aminokiseline (aspartata, glutamat) GIK (glukoza, insulin, kalijum)

Nakon odvajanja bolesnika od kardiopulmonalnog bajpasa kardioprotektivne mere se nastavljaju u postoperativnom periodu u jedinici intenzivne nege kada treba usaglasiti odnos potrošnje i dopremanja kiseonika:

1. Redukcija potrošnje kiseonika

- izbegavati prekomerno funkcionalno opterećenje srca optimizacijom srčanog ritma i frekvence, „*afterload*“-a (redukcija sistemskog vaskularnog otpora), „*preload*“-a i kontraktilnosti srca.

- korekcija hipotermije uz izbegavanje hipotermije-temperaturu tela treba održavati 36-37°C

- adekvatna plućna protektivna ventilaciona strategija

2. Povećana oksigenacija optimizacijom svih faktora koji utiču na snabdevanje i dopremanje kiseonika krvlju (SatO<sub>2</sub>, Hgb, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>)

3. Analgezija i sedacija bolesnika uz obezbeđivanje metaboličkog supstrata (infuzija glukoze, insulina i kalijuma)

#### 1.1.4.4. Tehnika ishemijskog kondicioniranja miokarda

Ishemijsko kondicioniranje miokarda je neuobičajena strategija protekcije miokarda koja smanjuje ishemijsko-reperfuziono oštećenje miokarda i može se kombinovati sa standardnim tehnikama protekcije. Endogeni kardioprotektivni fenomen miokarda predstavlja sposobnost srčanog mišića da sam sebe zaštiti od ishemijsko-reperfuzionog oštećenja. Izlaganje miokarda kratkim, blagima ciklusima ishemije-reperfuzije povećava njegovu otpornost na teže i dugotrajnije ishemijsko-reperfuziono oštećenje. Termin kondicioniran miokarda opisuje srčani mišić kome je povećana otpornost na ishemijsko oštećenje ako je bio izložen neizmeničnim kratkotrajnim epizodama blage ishemije i reperfuzije. Kondicioni stimulus može biti primenjen pre, tokom ili posle očekivane teže ishemijsko-reperfuzione trauma kada govorimo o pre/per/postkondicioniranju miokarda.<sup>39</sup> Mehanizam zaštite miokarda kondicioniranjem je složen i uključuje aktivaciju membranskih receptora, posredstvom autokida koji se oslobađaju tokom kratkotrajnih ciklusa ishemije-reperfuzije, čime se pokreću različiti signalni putevi koji inhibiraju nagomilavanje neutrofila, redukuju stvaranje reaktivnih kiseoničnih radikala, smanjuju oštećenje endotela uzrokujući očuvanje funkcije mitohondrija, inhibiranjem povećane permeabilnosti mitohondrijalne membrane, te time održavaju produkciju ATP i sprečavaju ćelijsku smrt.<sup>37,39</sup> Ishemijsko kondicioniranje miokarda se postiže kratkotrajnim klemovanjem i deklemovanjem aorte (dva do tri puta u trajanju od 30 sekundi do 3 minuta, neposredno pre klemovanja ili posle deklemovanja aorte koje prati kardiohiruršku proceduru) čime se izazivaju ciklusi globalne ishemije i reperfuzije koji dovode do očuvanja rezervi ATP u miokardu te se smanjuje perioperativno oštećenje miokarda. Preishemijski stimulus se mora primeniti unutar 60 min od trenutka očekivane teže ishemije miokarda i primarno štiti srce naredna 2-3 sata.<sup>122,123</sup>

Zhao<sup>124</sup> je 2003.godine eksperimentalno pokazao da ponavljanje ishemijskog stimulusa tokom perioda reperfuzije smanjuje oštećenje miokarda uvodeći termin postkondicioniranja. Kliničku primenu i mehanizme postkondicioniranja, u vidu postepene rane reperfuzije, koji smanjuju ishemijsko-reperfuziono oštećenje miokarda opisao je Vinten-Johansen 2005. godine.<sup>125</sup> Protokol ishemijskog kondicioniranja miokarda je invazivna procedura koji zahteva direktnu aplikaciju kardioprotektivnog stimulusa na srce, odnosno višestruko klemovanje/deklemovanje aorte što znatno povećava rizik za nastanak tromboembolijskih komplikacija te je upotreba kondicioniranja ograničena.<sup>39</sup> Usled toga, u kliničku praksu je uvedeno takozvano udaljeno ishemijsko kondicioniranje miokarda.

Pokazano je da izazivanje kratkotrajnih ciklusa ishemije-reperfuzije na skeletnim mišićima ekstermiteta, naduvavanjem i izduvavanjem manžetne, takođe povećava otpornost miokarda prema ishemijsko-reperfuzionom oštećenju što je klinički lakše primenjivo.<sup>126</sup> Udaljeno ishemijsko kondicioniranje se ne primenjuje rutinski jer klinički ne postoje čvrsti dokazi da ima korisne efekte na kratkoročne i dugoročne postoperativne ishode u kardiohirurgiji, ali je moguće da njegova primena u akutnom infarktu miokarda ograničava nekrozu srčanog mišića.<sup>127</sup> Ishemijsko kondicioniranje miokarda je značajnije kod „*off-pump*“ hirurgije gde se ne koriste druge kardioprotektivne metode, kao i kod hipertrofirisanog miokarda i koronarne bolesti gde kardioprotekcija može biti suboptimalna.<sup>40</sup>

Postoperativni sindrom srčane insuficijencije, „*low-cardiac output*“ sindrom, je najčešće uzorkovan neadekvatnom protekcijom miokarda, a ne neadekvatnom hirurškom tehnikom. Zaštita miokarda tokom operacija na otvorenom srcu, predstavlja jedan od najvažnijih zadataka, u čijoj realizaciji timski učestvuju hirurg, anesteziolog i perfuzionista. Osnovni cilj ove procedure je da se očuva preoperativni status miokarda, uz omogućavanje što konformnijeg hirurškog rada. U doba moderne kardiohirurgije sa korišćenjem kardiopulmonalnog bajpasa, hipotermija i kardioplegija su primarne tehnike protekcije od ishemijskog oštećenja srčanog mišića, odnosno svih tkiva u organizmu. Pored toga postoje i druge metode protekcije miokarda, kao što su tehnika hipotermnog fibrilirajućeg srčanog zastoja ili tehnika koronarnog bajpasa na kucajućem srcu, koje imaju dobre rezultate i potencijalne prednosti te mogu biti uspešno primenjene u određenim indikacijama. Imajući sve ovo u vidu, hirurg mora za svakog bolesnika da odabere ne samo odgovarajuću operativnu tehniku, već i metodu miokardne protekcije kojom će obezbediti dovoljno dug i bezbedan period vremena za planirani hirurški rad. Protektivne metode su dovele do značajnog pada perioperativnog mortaliteta i morbiditeta u kardiohirurgiji.



## 1.2. Kardioplegija

Kardioplegija kao metoda protekcije miokarda predstavlja „zlatni“ standard u savremenoj kardiohirurgiji. Krvna ili kristaloidna kardioplegija, optimalan elektrolitni sastav kardioplegije, dodavanje različitih aditiva, idealna temperatura i osmolalnost kardioplegije, kao i tehnika njenog davanja, a sa ciljem očuvanja energijom bogatih fosfata u miokardu i njegove protekcije od ishemijskog oštećenja, ostali su kontroverzni i dalje se proučavaju.

### 1.2.1. Istorijat kardioplegije

Osnovni farmakološko-fiziološki principi na kojima je zasnovana kardioplegija datiraju sa kraja XIX i početka XX veka kada su radovi fiziologa ustanovili dejstvo pojedinih jona na rad srca:  $\text{Na}^+$  je odgovoran za spontan ritmičan rad srca,  $\text{Ca}^{2+}$  pojačava kontrakcije miokarda i  $\text{K}^+$  usporava ritam i smanjuje kontraktilnost srca.<sup>128</sup>

Pojam kardioplegija u doslovnom značenju srčani zastoј uveo je američki hirurđ *Conrad Lam* 1955. koji je uz prvobitno koristio ispitivao intraventrikularnu aplikaciju KCl za izazivanje reverzibilnog srčanog zastoјa, kako bi olakšao operacije na „otvorenom“ srcu u hipotermiji, ali je zbog učestalih pojava ventrikularnih fibrilacija odustao od ovog agensa u kliničkoј upotrebi.<sup>129</sup> U svom daljnjem radu počinje da koristi kardiopulmonalni bajpas i i na seriji od 88 operisanih bolesnika pokazuje uspešnost i bezbednost acetil- holin za izazivanje elektivnog srčanog zastoјa tokom kardiomiotomija.<sup>130</sup> Acetil-holin nije zaživeo kao kardioplegično sredstvo jer je proizvodio suviše kratak srčani zastoј i kao takav nije bio praktičan za rutinsku upotrebu u kardiohirurgiji.<sup>131</sup>

Istovremeno sa *Lam*-om, ali u Engleskoј, u želji da tokom kardiopulmonalnog bajpasa obezbedi mirno i beskrvno operativno polje tokom kardiohirurških procedura bez rizika za nastanak vazdušne embolije, *Denis Melrose* je 1955. objavio prvu eksperimentalnu studiju koja opisuje metodu krvne kardioplegije za hemijski srčani zastoј pomoću kalijum citrata,<sup>132</sup> a 1958. *Melrose* i *Gerbode* objavljuju seriju od 34 kardiohirurških bolesnika gde je korišćen kalijum citrat za nastanak srčanog zastoјa.<sup>133</sup> *Melrose* je pokušavao da prema potrebi zaustavi rad srca i nakon toga srce pokrene, ali bez ishemijskog oštećenja miokarda tokom tako izazvanog srčanog zastoјa. *Cross* i saradnici su u cilju produžavanja kalijumom indukovanoг srčanog zastoјa anterogradno perfundovali koronarne arterije hladnom krvlju, izazivajući lokalnu hipotermiju miokarda sa smanjenjem potrošnje kiseonika.<sup>134</sup>

*Sealy* je takođe krajem pedesetih godina XX veka, uporedo sa korišćenjem sistemske hipotermije, modifikovao *Melrose-ov* rastvor dodavši magnezijumom i neostigminom radi sprečavanja ventrikularne fibrilacije. Rastvor je po prvi put nazvan kardioplegija. Kardioplegični rastvor je koristio radi izazivanja elektivnog srčanog zastoja uporedno sa hipotermijom i time je uveo originalnu strategiju kombinacije ekstrakorporalne cirkulacije, hipotermije i kardioplegije tokom operacija na „otvorenom” srcu.<sup>135,136</sup>

Na žalost, ubrzo se pokazalo da *Melrose-ov* rastvor ima toksično dejstvo na miokard praćeno razočaravajućim kliničkim rezultatima u smislu loše postoperativne funkcije srca i pojave upornih ventrikularnih fibrilacija (Alleni Lillehei 1957.<sup>137</sup>, Waldhausen 1960<sup>138</sup>). Ovi rezultati su doveli do napuštanja *Melrose-ove* metode i zapostavljanja koncepta hemijske zaštite miokarda krajem 50-ih godina i time usporili primenu kardioplegije u narednih petnaest godina sve do sredine 70-ih godina prošlog veka. U međuvremenu, tokom 60-ih i 70-ih godina, korišćenje su nekardioplegijske metode protekcije miokarda. Kardiohirurške procedure su se izvodile na kucajućem ili fibrilirajućem srcu, uz kontinuiranu koronarnu perfuziju sa upotrebom kardiopulmonalnog bajpasa i sistemske hipo/normotermiju, odnosno sa ili bez dodatne lokalne hipotermije srca.<sup>136,139</sup>

Nakon loših kliničkih rezultata *Melrose-ovog* koncepta upotrebe kardioplegičnog rastvora u kardiohirurgiji, metoda hemijske kardioplegije u protekciji miokarda biva zapostavljena sve do sredine 70-ih godina XX veka. Uprkos tome, u nekoliko centara u Nemačkoj, nastavljena su intezivna istraživanja od strane *Hoelscher-a*, *Bretschneider-a* i *Kirsch-a* o sastavu kardioplegičkog rastvora sa optimalnim kardioprotetivnim učinkom. Rezultati ovih istraživanja su dokazali efikasnost i bezbednost kardioplegijskih rastvora u protekciji miokarda te ih time ponovo uveli u kardiohirurgiju.<sup>131</sup> *Hoelscher*<sup>140</sup> je 1967. prvobitno pokazao da kardiotoksičan efekat *Melrose-ov* rastvora potiče od hiperosmolalnosti i jona citrata, ali je *Tyers*<sup>141</sup> je kasnije dokazao da je za nekrozu miokarda odgovorna visoka koncentracija  $K^+$  (>250mM/L) u *Melrose-ovoj* kardioplegiji, kao i u *Lam-ovom* kardioplegičnom rastvoru (>650mM/L). *Kirsch*<sup>142</sup> 1972. uvodi  $Mg^{2+}$  u kardioplegiju jer je koristeći rastvor kardioplegije sa magnezijum-aspartatom i prokain-hidrohloridom izazvao bezbedan srčani zastoj, u normotermijskim uslovima, u trajanju do 80 minuta.

*Gay* i *Ebert*<sup>143</sup>, kao i *Tyers*<sup>144</sup>, su pokazali da je kardioplegija sa nižom koncentracijom  $K^+$  (25mM/L) bezbedna, odnosno da srčani zastoj izazvan kardioplegijom sa  $K^+$  znatno više redukuje metabolizam i potrošnju kiseonika u miokardu nego stanja fibrilirajućeg, kucajućeg ili mirnog srca.

Ova saznanja su 1976. godine dovela do nastanka kristaloidne „ekstracelularne“, hiperkalemijske kardioplegije koju je razvio *Hearse* u bolnici St Thomas u Londonu i stoga je dobila naziva „*St. Thomas*“ kardioplegija.<sup>145</sup> Atribut „ekstracelularna“ kardioplegija je dobila prema koncentraciji  $\text{Na}^+$  koji je bio sličan njegovoj koncentraciji ( $> 110\text{mM/L}$ ) u ekstraćelijskom prostoru u organizmu. 1977. *Braimbridge* i *Hearse* su rezultatima prve kliničke serije sa upotrebom hladne „*St. Thomas*“ kardioplegije pokazali njenu superiornost u protekciji miokarda u odnosu na metodu kontinuirane koronarne perfuzije na kucajućem srcu.<sup>146</sup> U svojim daljim radovima postavali su osnovna načela kardioplegijske zaštite miokarda uključujući efekte i optimalne nivoe hipotermije, koncentracije kalijuma, kalcijuma, glukoze i osmolalnosti. Njihovo istraživanje je rezultiralo u nastanku nove, poboljšane verzije prvobitne „*St. Thomas*“ br.1 kardioplegije 1981.godine, a glavna razlika se sastojala u manjoj koncentraciji  $\text{Ca}^{2+}$  (1.2 vs. 2.4 mM/L) i  $\text{K}^+$  (16 vs. 20 mM/L), odnosno u dodavanju bikarbonatskog pufera radi postizanja baznog pH (7.8 vs. pH 6.5) i smanjena osmolalnosti (300 vs. 320 mOsm/L). „*St. Thomas*“ br.2 kardioplegija je imala bolje rezultate u protekciji miokarda od „*St. Thomas*“ br.1 kardioplegije te se i danas koristi pod komercijalnom nazivom *Plegisol*<sup>®</sup>.<sup>147</sup>

*Benson Roe* je 1977. objavio sjajne rezultate svog četvorogodišnjeg iskustva u protekciji miokarda sa hipotermnim ( $0-4^{\circ}\text{C}$ ) kalijumskim (20mM/L) kardioplegičnim rastvorom: bezbedni srčani zastoj je trajao do 208 min, a od 204 operisanih bolesnika tokom hospitalizacije umrlo je njih 11, od kojih samo 2 bolesnika zbog poremećene srčne funkcije.<sup>148</sup>

Uporedo sa ispitivanjem i razvijanjem kalijumske „ekstracelularne“ kardioplegije tragalo se i za drugim konceptima kardioplegijske zaštite miokarda. *Hans Bretschneider*, nemački fiziolog sa Univerziteta u *Göttingen*-u, istraživao je mogućnost da kardioplegičan rastvor očuvanjem rezervi energetske bogatih fosfata u miokardu vrši njegovu protekciju od ishemijskog oštećenja. U tom smislu 1964. godine razvio je takozvani „intracelularni“ tip kristaloidne kardioplegije u hipotermnim uslovima, koju je karakterisala niska koncentracija  $\text{Na}^+$  (15 mM/L, slična koncentraciji unutar ćelija), bez  $\text{Ca}^{2+}$  ili u tragovima, normalan ili umereno povećan  $\text{K}^+$  (5-10 mM/L) i  $\text{Mg}^{2+}$  (1-9mM/L), potom prokain kao stabilizator ćelijske membrane i manitol radi antiedematoznog efekta hiperosmolalnosti.

Ovakav rastvor se primenjivao hladan ( $4^{\circ}\text{C}$ ), jednokratno i uzrokovao je hiperpolarizaciju miocita, odnosno nedepolarizirajući srčani zastoj u dijastoli, Kasnije su u rastvor dodate aminokiseline: histidin kao organski pufer, triptofan kao stabilizator ćelijske membrane i ketoglutarat.<sup>149</sup>

*Søndergaard*<sup>150</sup> je 1975. prvi put klinički upotrebio *Bretschneider* kardioplegiju u hipotermnim uslovima, kada je pokazao njenu superiornost u protekciji miokarda u odnosu na do data korišćenju metodu koronarne perfuzije (operisao je 100 aortnih valvula sa klemovanom aortom 80-120 min i mortalitetom od 6%). *Søndergaard* je kardioplegiju davao u dve faze:

- inicijalno je u fazi hlađena davao mešavinu krvi, glukoze, manitola i prokaina da bi miokarda držao oksigenisanim i srce uveo brzo u „*arrest*“.
- sekundarno bi davao infuziju čiste, hladne, kristalodine kardioplegije

Na ovaj način *Søndergaard* je bio među prvima koji su koristili neki vid krvne kardioplegije i zatim je ona u mnogim centrima postala standardna kardioplegija.

Kristalodina kardioplegija, sa različitim komponentama koje izazivaju srčani zastoj i pomoćnim aditivima, zajedno sa hipotermijom je ubrzo opšte prihvaćena kao protektivna metoda za indukovanje brzog i elektivnog srčanog zastoja u kardiohirurgiji i bila je dominantna sve do početka osamdesetih godina prošlog veka.<sup>151</sup>

*Gerald Buckberg, Follette* i saradnici sa Kalifornijskog univerziteta su utvrdili da krv kao sredstvo za prenošenje rastvora kardioplegije ima brojne prednosti: povećana dostava kiseonika, efikasno održavanje pH puferima krvi, prisustvo čistača slobodnih radikala u krvi, idealan onkotski pritisak, manje reperfuziono oštećenje miokarda, kao i druge prednosti „koje se ne mogu izmeriti“ prema rečima samog *Buckberg-a*.<sup>136</sup> Krvna kardioplegija se karakterisala hiperkalemijom za izazivanje/održavanje srčanog zastoja, hipokalcemijom radi sprečavanja oštećenja miocita, tris-om(trometamin) kao puferom, aminokiselinama (glutamat i aspartat) koje su olakšavale aerobni metabolizam i hiperosmolalnošću radi antiedematoznog efekta. Takođe, ukazali su na prednosti intermitentnog davanja kardioplegije radi ispiranja nekoronarne kolateralne perfuzije miokarda. U svom radu iz 1978. pokazali su eksperimentalnim i kliničkim studijama da hipotremna, intermitentna krvna kardioplegija omogućava bolju protekciju miokarda od bilo normotermijske ili hipotermne, kontinuirana ili intermitentne koronarne perfuzije bez kardioplegije.<sup>152</sup> U svom daljem radu *Buckberg* je sa saradnicima osamdesetih godina, u seriji svojih radova, pokazao da se reperfuziono oštećenje miokarda može smanjiti modifikacijom sastava reperfuzata i načinom njegove aplikacije.<sup>116</sup>

*Wechsler*<sup>153</sup> 1980. godine, predstavlja koncept tople krvne kardioplegije, a *Lichstenstein* i *Salerno*<sup>154</sup> 1991. godine razvijaju novi pristup miokardnoj protekciji sa ishemijskim zastojem srca u normotermiji uz kontinuiranu perfuziju tople krvne kardioplegije.

*Calafiore* je 1995. predložio koncept mikrolegije koji je podrazumevao da se za kardioplegiju koristi čista oksigenisana normotermijska krv sa koncentrovanim agensima za nastanak „*arrest*“-a ( $K^+$ ) i drugim kardioprotektivnim aditivima kao alternative standardnoj krvnoj kardioplegiji kako bi se izbegla hemodilucija i time pojačali korisni efekti krvi kao nosioca kardioplegije.<sup>155</sup> Krvna kardioplegija je od sredine 80-ih godina XX veka postala omiljen metod protekcije miokarda u Americi uz varijacije u temperaturi (hladna, umerena, topla) i načinu aplikacije (intermitentna ili kontinuirana, anterogradna ili retrogradna).

Anterogradna kardioplegija ne može da obezbedi uniformnu protekciju miokarda iza stenotičnih lezija koronarnih arterija, naročito subendokardnih delova srčanog mišića i kod hipertrofije miokarda. Metoda retrogradne kardioplegije, preko koronarnog sinusa, omogućava adekvatnu zaštitu miokarda levog srca i u prisustvu stenoza koronarnih arterija, ali ne i protekciju desnog srca.<sup>131</sup> *Lillehei*<sup>156</sup> je još 1956. davao kardioplegiju retrogradnim putem u aortnoj hirurgiji, ali je metoda retrogradne kardioplegije u rutinsku kliničku upotrebu uvedena 1978. od strane *Solorzano*-a,<sup>157</sup> od kada se za protekciju miokarda koristi u kombinaciji sa anterogradnom kardioplegijom.

## 1.2.2. Vrste kardioplegija

Kardioplegija je rastvor koji se aplikuje u koronarne arterije i izaziva elektrkomehanički zastoj srca u cilju omogućavanja mirnog i beskrvnog operativnog polja, kao i radi protekcije miokarda od ishemijsko-reperfuzionog oštećenja. Kardioplegija je u upotrebi skoro pola veka i najčešće se koristi simultano sa hipotermijom kao metoda protekcije miokarda. Srce u proseku može da toleriše oko 4 sata aortne klemme (ishemije) kada je protekcija dobra. (Tabela 8.) Uprkos kardioprotektivnim metodama miokard uvek pretrpi određen stepen ishemičko-reperfuzionog oštećenja sa perioperativnom disfunkcijom. Perioperativni morbiditet i mortalitet je srazmeran dužini trajanja aortne klemme, Srčana disfunkcija se manifestuje kao: infarkt miokarda; poremećajima sprovođenja i aritmijama; smanjenom kontraktilnošću; produženim oporavkom kontraktilne funkcije; sindromom srčane insuficijencije; smrću.<sup>158,159</sup>

Postoje tri faze aplikacije kardioplegije:<sup>158,159</sup>

- Faza indukcije podrazumeva efikasno zaustavljanje srca, nastajanje električne tišine sa brзом relaksacijom srca u dijastoli kako bi se smanjio utrošak energije srca - „*arrest*“.
- Faza održavanja podrazumeva zaštitu srca od ishemijskog oštećenja tokom arteficialno izazvanog aresta - protekcija.

- Faza reperfuzije treba da omogući brz oporavak srca nakon perioda ishemije odnosno da spreči reperfuziono oštećenje srca - reverzibilnost.

**Tabela 8. Principi i sastav kardioplegije**

Princip	Sastojak
Brz dijastoli „ <i>arrest</i> “	K <sup>+</sup> 20-25 mM/L
Puferi: pH 7.30-7.60 (25°C)	Histidin, bikarbonati, krv, trometamin
Redukcija nivoa Ca <sup>2+</sup>	Hipokalcemija (0.015-0.5 mM/L) Helati (citrate-fosfat-dekstroza)
Homogena distribucija	Anterogradna ± retrogradna aplikacija
Temperatura	Hladna vs umerena vs topla (4-10°C) vs (20-32°C) vs (37°C)
<b>Aditivi kardioprotektivni</b>	O <sub>2</sub> -krv
-antiedematozni efekat	Manitol, glukoza, albimin
-antioksidanti	Aminokiseline glutamat i aspartat
-metabolički supstrat	Glukoza + Insulin
-stabilizatori membrane	Mg <sup>2+</sup>
-smanjenje nakupljanja Ca <sup>2+</sup>	Adenozin Lidokain

Kardioplegični rastvori se mogu podeliti prema:

1. Sastavu

- kristaloidne kardioplegije: „ekstracelularne“ (elektrolitni sastav je sličan sastavu u serumu) i „intracelularne“ (elektrolitni sastav je sličan sastavu unutar ćelije) ;
- krvne kardioplegije:

- standardna krvna kardioplegija predstavlja davanje smešu kristaloidne kardioplegije i krvi koje se prilikom aplikacije pomešaju u različitim proporcijama (kardioplegija:krv = 1:4, 1:8);
- mikroplegija podrazumeva da se za kardioplegiju koristi čista oksigenisana normotermijska krv sa dodatkom agensa koji će zaustaviti srce, ali i drugim kardioprotektivnim aditivima, kako bi se izbegla hemodilucija i time pojačali korisni efekti krvi kao nosioca kardioplegije.

2. Mehanizmu izazivanja srčanog zastoja, odnosno sprečavanja prenošenja akcionog potencijala

- depolarizacijom ćelijske membrane miocita membrane njen mirovni potencijal (-80mV) postaje pozitivniji. Depolarizirajući srčani zastoj se postiže povećanom ekstracelularnom koncentracijom jona K<sup>+</sup>, koja u inicijalnoj fazi treba da bude visoka (20-30 mM/L) radi brzog uvođenja srca u „*arrest*“, a u sledećoj fazi održavanja koncentracija se smanjuje na 10 mM/L koja je dovoljna za održavanje zastoja.

Ovako izazvan „*arrest*“ je pouzdan, dokazan i detaljno proučen tokom dugogodišnjeg rada kroz mnogobrojne eksperimentalne i kliničke studije. Međutim, nedostatak hiperkalemijskog zastoja je što prolongirana depolarizacija uzrokuje koronarnu vazokonstrikciju, akumulaciju  $\text{Na}^+$  i edem ćelije, oštećenje endotela, otvaranje sporih kanala  $\text{Ca}^{2+}$  sa njegovom akumulacijom i smanjenjem ATP unutar ćelije što dovodi do oštećenja miocita tokom reperfuzije. Ovo dovodi do postoperativnih aritmija i kontraktilne disfunkcije miokarda;<sup>160,161</sup>

b) hiperpolarizacijom ćelijske membrane miocita membrane njen mirovni potencijal postaje negativniji i ovo se može postići na više načina: blokadom  $\text{Na}^+$  kanala- lidokain, koji ne može samostalno da uzrokuje bezbedan „*arrest*“ u dozama koje nisu toksične, ali se dodaje kao aditiv u niskoj koncentraciji ~ 0.3 mM/L; otvaranjem  $\text{K}_{\text{ATP}}^+$  kanala - adozin koji takođe ne može samostalno da uzrokuje bezbedan „*arrest*“ zbog kratkog poluživota (10 s) i dodaje se kao aditiv u kardioplegijama; smanjenom ekstracelularnom koncentracijom jona  $\text{Na}^+$  što predstavlja osnovu *Bretschneider*-ove kardioplegije. Polarizirajući srčani zastoj je neka vrsta prirodne hibernacije miokarda gde se membranski potencijal održava oko vrednosti mirovnog potencijala što sprečava otvaranje voltažno zavisnih jonskih kanala: brzih  $\text{Na}^+$  kanala koji su odgovorni za inicijalnu fazu akcionog potencijala čime se sprečava kontrakcija srca, sporih  $\text{Ca}^{2+}$  kanala i izmenjivačkih kanala  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  i  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  čime se sprečava akumulacija kalcijuma unutar ćelije, vazokonstrikcija, oštećene endotela, edem ćelije, manje se troši ATP-a, odnosno sprečavaju se postoperativne kontraktilne disfunkcija miokarda i aritmije. Ova vrsta srčanog zastoja ima bolji kardioprotektivni efekat u normotermiji.<sup>160-162</sup>

3. Temperaturi: hladna ( $4-10^{\circ}\text{C}$ ), mlaka ( $27-30^{\circ}\text{C}$ ) i topla ( $37^{\circ}\text{C}$ ).

Hipotermija znatno redukuje metaboličke procese u miokardu, smanjuje stvaranje slobodnih radikala i akumulaciju  $\text{Ca}^{2+}$  uz očuvanje endotela i mikrovaskularnog protoka.

Pokazano je da hipotermija miokarda ima kardioprotektivni efekat jer smanjuje ishemijsko-reperfuziono oštećenje miokarda i poboljšava postishemijski funkcionalni oporavak miokarda.

Perfuziona metoda se pokazala kao najefikasniji pojedinačni način za postizanje hipotermije miokarda. Hladna kardioplegična solucija se obično ponavlja na svakih 20 minuta, kako bi se temperatura miokarda stalno održavala u poželjnom opsegu  $10-15^{\circ}\text{C}$ . Koronarna bolest, nekoronarni kolateralni protok i kontakt srca sa descendentnom aortom remeti odgovarajuće hlađenje miokarda te se topikalnim hlađenjem srca (irigacija hladnom tečnošću, ledena kaša ili gaze oko srca) i ventovanjem leve komore hipotermija može da se dalje kontroliše.<sup>98-100</sup>

Hipotermija može da ima štetno dejstvo na miokard u smislu edema ćelije, oštećenja ćelijske membrane i funkcije receptora od kojih zavisi farmakoterapija što može uzrokovati usporeni postoperativni funkcionalni oporavak miokarda. Normotermična kardioplegija (37<sup>0</sup>C) prevazilazi štetna dejstva hipotermije, ali ako se daje diskontinuirano ne pruža adekvantnu zaštitu miokardu tokom ishemije.<sup>104,163</sup> Hipotermija nije neophodna za miokardnu protekciju jer 80-90% metabolizma srca potiče od elektromehaničke aktivnosti te će sam srčani zastoj znatno smanjiti energetske potrebe miokarda, dok ih hipotermija dodatno smanjuje za 5-7%, te je za ovakve metaboličke potrebe miokarda dovoljna mala količina krvi da ih zadovolji. Normotermijska krvna kardioplegija perfunduje srce tokom ishemije sa oksigenisanom krvlju koje sada ima aeroban metabolizam što promovise reparativne procese i na ovaj način se izbegava se ishemijsko-reperfuziono oštećenje. Takođe, izbegavaju se štetni efekti hipotermije. Teoretski ovo bi omogućilo bolju protekciju miokarda i duže vreme klemovanja aorte. U kliničkoj praksi ovaj vid protekcije ima nedostatke. Perfuzija mora biti kontinuirana što kod anterogradne perfuzije može poremetiti vidljivost operativnog polja te je nekad neophodno periodično prekidati (i do 15 min) što može uzrokovati kumulativno ishemijsko oštećenje miokarda. Ovome treba pridodati neadekvatnu dostavu krvi kod kornorane bolesti koja takođe može da uzrokuje dalje ishemijsko oštećenje miokarda. Retrogradna perfuzija donekle može da kompenzuje ovaj nedostatak, ali je nesigurna zbog venskog šatnovanja koje može biti značajno. Hipertrofisani miokard ima veće metaboličke potrebe te je osetljiviji na periode ishemije. Usled kontinuiranog davanja kardioplegije može nastati hiperkalemija. Normotermijski KPB je povezan sistemskom vazodilatacijom što otežava održavanje adekvatnog perfuzionog pritiska te su veće potrebe za vazokonstriktorima. Mozak je osetljiviji na ishemijsko oštećenje u normotermiji te su moguća češća neurološka oštećenja.<sup>163-166</sup>

Nekoliko randomiziranih kliničkih studija nije pokazalo značajne prednosti ni jedne od tehnika.<sup>165,166</sup> Rešnje može biti ili u kombinaciji različitih temperatura ili upotreba umerene hipotermije. *Hayashida* je u svojim radovima pokazao da umereno hladna krvna kardioplegija (29<sup>0</sup>C) sa blagom sistemskom hipotermijom (32<sup>0</sup>C) pruža bolju kardioprotekciju od tople ili hladne krvne kardioplegije tako što dovoljno redukuje metaboličke potrebe i odmah dozvoljava oporavak srčane funkcije, a deluje i neuroprotektivno.<sup>164,167,168</sup> Kombinovanim davanjem kardioplegije tako što se u fazi indukcije aplikuje topla krvna kardioplegija, a zatim se u fazi održavanja nastavlja sa intermitentnom hladnom krvnom kardioplegijom čime se postiže iskorišćenje prednosti i izbegavanja nedostataka različitih temperatura kardioplegije.<sup>163</sup>



#### 4. Načinu aplikacije:

##### a) mesto davanja

- anterogradna - kroz koren aorte, kroz venski graft, direktno u koronarni ostijum;
- retrogradna kroz koronarni sinus;

Kardioplegija se može davati anterogradnim ili retrogradnim putem, a može se koristiti kombinovana tehnika aplikacije anterogradnim/retrogradnim putem, simultano ili naizmenično. U Americi 60% kardiohirurga primenjuje kombinovanu tehniku. Studije su pokazale da bezbedno vreme trajanja klemovanja aorte iznosi 4h sa ravnomernom distribucijom kardioplegije, odnosno oko 30 minuta kada nije obezbeđena distribucija kardioplegije iza stenozne koronarnih arterija. Kardioplegija da bi imala efekat treba da dospe u dovoljnoj količini u sve delove miokarda što nije moguće anterogradnom aplikacijom kod hipertrofanog miokarda i teške koronarne bolesti, naročito u slučajevima totalne arterijske vaskularizacije kada nije moguće dati kardioplegiju kroz venske graftove. Retrogradna kardioplegije prevazilazi ova ograničenja. Takođe, retrogradna perfuzija poboljšava subendokardnu perfuziju što je naročito značajno kod hipertrofanog miokarda. Venska drenaža miokarda uglavnom ide u desnu pretkomoru kroz koronarni sinus, ali manji deo kardijalnih vena se drenira preko venskovenških šantova, prednje kardijalne vene ili tebežjanovih vena direktno u komore, naročito desna polovina srca. Usled ovoga nutritivni protok retrogradnom kardioplegijom je redukovana 30-80% protoka kardioplegije uglavnom na račun desne komore (manjim delom I zadnjeg zida leve komore) te zbog hipoperfuzije desnog srca kardioplegijom ona nema optimalnu kardioprotekciju. Sa druge strane anterogradni protok je 90% nutritivan i obezbeđuje bolju perfuziju i protekciju desne komore.

169-172

##### **Anterogradna:**<sup>169,171-174</sup>

- najčešće korišćena tehnika zbog brze administracije, brzog „*arrest*“-a i uglavnom efektivna;
- daje se intermitentno kroz koren aorte, kroz venske graftove ili direktno kroz koronarne ostijume. Postoji rizik da se prilikom direktne koronarne perfuzije povredi intima koronarnih arterija ili „*jet*“ lezija endotela sa nastankom akutne embolizacije aterosklerotskim debrisom ili disekcije, a kasnije ostijalne stenozne koronarne arterije;
- perfuzioni pritisak od 70–100 mmHg omogućava ravnomernu distribuciju kardioplegije bez rizika da nastane oštećenje endotela i edem miokarda. Veći pritisak je nekad neophodan kod koronarne bolesti (130mmHg); u fazi reperfuzije potreban je nizak pritisak  $\leq 50$  mmHg;

- okluzivne promene koronarnih arterija i hipertrofisan miokard onemogućavaju ravnomernu perfuziju i adekvatnu protekciju leve komore. Kod „*left main*“ stenoza, kada se koristi unutrašnja torakalna arterija, korito prednje leve descendentne arterije može ostati nezaštićeno zbog malperfuzije kardioplegije;
- opasnost od dilatacije leve komore kod aortne insuficijencije te je neophodno ventovanje leve komore.

**Retrogradna:** <sup>169,171-174</sup>

- tehnika koja se koristi kod teške koronarne bolesti, „*left main*“ stenoza, aortne regurgitacije i hipertrofije miokarda (mitralna bolest i aortna stenoza) jer omogućava homogenu i bolju subendokardnu perfuziju leve komore bez njene distenzije. Na ovaj način se izbegava direktna aplikacija kroz koronarne ostijume;
- daje se kroz koronarni sinus sa boljom je vizuelizacijom koronarnih anastomoza nego kod anterogradne perfuzije te dozvoljava kontinuiranu kardioplegičnu perfuziju kod normotermijske kardioplegije. Hladna kardioplegija se daje intermitentno;
- može se aplikovati naizmenično i simultano sa anterogradnom perfuzijom. Kanulacija koronarnog sinusa može biti tehnički zahtevna i mogućim malpozicijama katetera tokom procedure;
- perfuzioni pritisak mora biti  $\leq 50$  mmHg zbog rizika od rupture koronarnog sinusa, povrede venskog sistema, perivaskularnog krvavljenja i edema miokarda. Ako je perfuzioni pritisak  $< 40$  mmHg slabija je perfuzija subendokarda;
- može biti pogodna kod akutne aortne disekcije tip A sa zahvatanjem koronarnih arterija kada nije moguća anterogradna perfuzije;
- smanjuje incidencu koronarne vazdušne embolije i može se koristiti za ispiranje debrisa, vazduha i drugih embolusa iz koronarnih arterija, naročito kod reoperacija i hirurgije mitralne valvule;
- obezbeđuje bolje regionalno hlađenje leve i desne komore kod hladne kardioplegije;
- delimično direktna drenaža kroz tebezijanove vene u desnu komoru dovodi do regionalne hipoperfuzije i slabije protekcije desne komore, delimično i zadnjeg zida leve komore;
- kontraindikacija za retrogradnu perfuziju je perzistentna leva gornja šuplja vena i nepokriven ostijum koronarnog sinusa.

Kombinacija obe tehnike, naizmenično ili simultano, daje bolju perzervaciju miokarda naročito kod teške koronarne bolesti, hipertrofisanog miokarda i valvularne hirurgije, ali se preporučuje kod svih bolesnika.<sup>171,175</sup>

b) učestalost davanja: jednokratna, intermitentna i kontinuirana <sup>40</sup>

- Kontinuirana aplikacija se primenjuje kod normotermijske kardioplegije. Topla krvna kardioplegija zahteva konstantno snabdevanje miokarda kiseonikom i stoga stalnu infuziju kardioplegije. Mogući su povremeni kratki prekidi (<10-15 min) radi bolje vizeulizacije operativnog polja. Kontinuirano davanje kardioplegije uzrokuje znatnu hemodiluciju i nosi rizik za nastanak hiperkalemije. Mikroplegija prevazilazi ove nedostake kontinuirane krvne kardioplegije. <sup>163</sup>
- Intermitentno davanje kardioplegije je neophodno kod hladne kardioplegije. Hladna/tepidna kardioplegija dozvoljava intermitentno davanje kardioplegije koje kod krvne kardioplegije predstavlja period reperfuzije pa je treba davati pod manjim pritiskom. Intermitentna reinfuzije sprečavaju zagrevanje ispiranjem nekoronarnog kolateralnog krvotoka i obezbeđuje nove metaboličke supstrate. Kod kristaloidne kardioplegije ima dodatne prednosti jer ispira laktate i krajnje metaboličke proizvode glikolize čime pospešuje nastavak glikolize i koriguje acidozu. <sup>165</sup>
- Jednokratna doza kardioplegije se pokazala kao bezbedna i efikasna kod *del Nido* kardioplegije u trajanju od 90 minuta, odnosno kod *Custodiola* u trajanju od 180 minuta. <sup>158</sup>
- Kombinovano davanje krvne kardioplegije je najuobičajeniji način: inicijalni uvod toplom kardioplegijom, intermitentno anterogradno/retrogradno davanje hladne kardioplegije i na kraju neposredno pre skidanja kleme topla kardioplegija sa ili bez kardioplegijskog agensa. <sup>163</sup>

Kardioplegijski rastvori nisu standardizovani i postoji samo nekoliko komercijalnih rastvora. Svaki hirurški tim prema sopstvenim preferencijama, a u skladu sa literatirnim podacima, ima svoj recept za kardioplegiju sa ciljem da optimalizuje negativne efekte ishemije. Standardno korišćeni aditivi najčešći u današnjoj kardiohirurškoj praksi, za koje se pokazalo da smanjuju ishemijsko-reperfuziono oštećenje miokarda i poboljšavaju postoperativni funkcionalni oporavak miokarda, su sledeći (Tabela 9.) :

- Adenozin (otvara  $K_{ATP+}$ ),
- Lidokain (blokira brze  $Na^+$  kanale) i
- Magnezijum( endogeni antagonist  $Ca^{2+}$ ) imaju zajedničko dejstvo: negativan inotropan , hronotropan i dromotropno efekat; antiaritmogeno; koronarni vazodilatator; antiinflamatorno i antiagregaciono dejstvo;

- Kalcijum neophodno je da bude prisutan u kardioplegiji bar u tragovima da bi sprečio nastanak "*calcium paradox*": kardioplegija bez kalcijuma može dovesti do gubitka kalcijuma iz ćelije te u fazi reperfuzije dolazi do nakupljanja kalcijuma u ćeliju i njenog oštećenja;
- Blokatori Ca<sup>2+</sup> kanala stabilizuju ćelijsku membranu, sprečavaju akumulaciju kalcijuma povećavaju nivo ATP-a u ćeliji;
- Koenzim Q je čistač kiseoničnih radikala;
- Glukoza je metabolički supstrat koji se daje sa Insulinom radi boljeg iskorišćenja, optimalne doze su 8-20 mM/L u zavisnosti da li je u pitanju hipo ili normotermija.
- Glutamat i Aspartat su aminokiseline prekursori u Krebsovom ciklusu te olakšavaju metaboličke procese u ishemiji i stvaranje ATP-a;
- Mannitol je osmotksi agens i čistač slobodnih radikala;
- Metilprednizon je kortikosteroid koji stabilizuje ćelijsku membranu i smanjuje edem ćelije;
- Nitroglicerini koronarni i sistemski vazodilatatori;
- Kiseonik koji je neophodan za održavanje aerobnog metabolizma;
- Tam, Histidine, Bicarbonate su puferi koji optimalizuju pH. <sup>158-160,176</sup>

### 1.2.2.1. Kristaloidna kardioplegija

Kristaloidna kardioplegija je u upotrebi je preko 40 godina, a *St. Thomas* ekstracelularna kardioplegija je najduže u upotrebi, kao i njene mnogobrojnije modifikacije nastale dodavanjem različitim kardioprotektivnim aditivima prema izboru hirurga. Kristaloidna kardioplegija se primenjuje hladna (4°C), antrogradno/retrogradno, u uslovima sistemske i topikalne hipotermije, intermitetno na 20 minuta. Kardioplegijski agens je K<sup>+</sup> u dozi od 20-30mM/L, a moguće je i oksigenisati. *Custodiol* i *del Nido* kristaloidne kardioplegije su danas vrlo popularne zbog komfora koje pružaju hirurgu jer nakon jednokratnog davanja omogućavaju bezbedan srčani zastoj 180min., odnosno 90 min., a po kardioprotektivnom efektu su komparabilne sa krvnim kardioplegijama. Hladna kristaloidna kardioplegija ima više protektivnih komponenata:

- hemijsku - izaziva zastoj srca u dijastoli (hiperkalemijom)
- hipotermiju - smanjuje metaboličke zahteve srca
- osmotsku - smanjuje postishemijski edem ćelija
- specifičnu - aditivima koji smanjuju ishemijsko i reperfuziono oštećenje miokarda

Kristaloidne kardioplegije se međusobno znatno razlikuju po svom sastavu i načinu aplikacije i danas postoje mnogobrojne varijacije jer su u praksi uglavnom napravljene prema preferencijama hirurga odnosno ustanove u kojima se primenjuju. Ipak, postoje glavni principi koji se moraju poštovati prilikom pravljenja ekstracelularnog kristaloidnog kardioplegičnog rastvora koji treba da bude:

- alkalni rastvor radi neutralizacije kiselih produkata metabolizma (pH od 7,4 do 9)
- hiperosmolaran rastvor radi smanjenja postishemijskog edema (od 290 do 580 mosml/L)
- hiperkalemičan rastvor radi izazivanja elektromehaniškog srčanog zastoja (K<sup>+</sup> od 10 do 30 mmol/L) i
- poželjno je da sadrži Ca<sup>2+</sup> bar u tragovima radi sprečavanja kalcijumskog paradoksa (Ca<sup>2+</sup> od 0 do 1,2 mmol/L)

Na ovaj način spravljena kardioplegija treba da bude fizičko-hemijski stabilna i apirogena, a u nju se mogu dodavati različiti aditivi koji omogućavaju metabolizam srca tokom ishemije ili štite srce od reperfuzionog oštećenja nakon uspostavljanja koronarne cirkulacije (manitol, glukoza, histidin, Mg<sup>2+</sup>, adenzin, triptofan...) što je stvar preferencije hirurga odnosno anesteziologa, tako da se danas u kardiohirurgiji koristi veliki broj kastomiziranih institucionalnih kardioplegija, kao i nekoliko komercijalnih rastvora.<sup>176-178</sup>

### 1.2.2.2. Krvna kardioplegija

Krvna kardioplegija se pravi mešanjem krvi i kristaloida u različitim odnosima (krv:kristaloid = 1:1 do 9:1), ali je najčešći odnos 4:1 sa hematokritom oko 0.20. Krv ima sledeće prednosti: sadrži hemoglobin i ima visok kapacitet za prenošenje kiseonika; ima veliki puferski kapacitet; ima čistače slobodnih radikala; ima metaboličke supstrate-glukozu, aspartat, glutamat; ima optimalni koloidni pritisak i smanjuje edem ćelije. Može se aplikovati kao hladna/ topla u uslovima sistemske hipotermije/ normotermije, anterogradno/retrogradno. Shodno literaturnim podacima čini se da je najoptimalnija upotreba na sledeći način:

- Indukcija (~3-5 min.) sa toplom kardioplegijom i sa koncentracijom  $K^+$  od 20-30mM/L radi brzog nastanka zastoja, minimizira energetske potrebe uz davanje kiseonika i metaboličkih supstrata kako bi se sprečio pad ATP čime obezbeđuje bolju nadoknadu kiseoničnog duga tokom ishemije. Istovremeno obezbeđuje delovanje drugih kardioprotektivnih farmakoloških supstanci očuvanjem funkcije membranskih receptora.
- Dijastolni srčani zastoj se održava intermitentnim davanjem( na ~20, 15-30 min.) hladne ili tepidne kardioplegije sa koncentracijom  $K^+$  od 8-10 mM/L. Kontrolisana reperfuzija pre skidanja klem 3-5 min, reperfuzioni pritisak treba da je < 50 mmHg, sa niskim  $Ca^{2+}$ , blago hiperosmolarna ~380mM/L, sa glutamatom i aspartatom.
- Terminalni „hot-shot“ se na kraju kratkotrajno aplikuje(~3 min.) po skidanju aortne klem infuzijom tople hiperkalemične kardioplegije radi održavanja elektromehaničkog zastoja sa dopremanjem kiseonika i metaboličkih supstrata kako bi se energija trošila na reperativne procese, a ne na elektromehanički rad.

Krvna kardioplegija, topla ili tepidna, se takođe može davati i kontinuirano kao što je prethodno diskutovano.<sup>158,163-165</sup>

Pored standardne krvne kardioplegije danas se koristi i miniplegija. *Menasché* navodi da nerazređena krvna kardioplegija čuva sve prednosti krvne kardioplegije, a izbegava loše efekte hemodilucije. Mikroplegija podrazumeva da se za kardioplegiju koristi čista oksigenisana normotermijska krv sa koncentrovanim agensima za nastanak „arrest“-a ( $K^+$ ) i drugim kardioprotektivnim aditivima u maloj zapremini fiziološkog rastvora kao alternative standardnoj krvnoj kardioplegiji kako bi se izbegla hemodilucija, a sačuvali korisni efekti krvi kao nosioca kardioplegije.

Izbegavanjem hemodilucije i višeg hematokrita (Hct 0.25) veći puferski kapacitet, smanjuje edem miokarda, bolja kontrola K<sup>+</sup>i glucose.<sup>179,180</sup> Mikroplegija može da uzrokuje koronarnu endotelnu disfunkciju što predstavlja predispoziciju za postoperativnu disfunkciju srca.<sup>181</sup> Krvna kardioplegija ispod 20<sup>0</sup>C znatno smanjuje svoja protektivna svojstva. Hipotermija dovodi do rasta viskoznost krvi što na temperaturi nižoj od 10<sup>0</sup>C može dovesti do okluzije kapilarne mreže i smanjena perfuzije miokarda te je potrebna hemodilucija da bi se ovo izbeglo.<sup>179</sup> Sa druge strane normotermija uzrokuje vazodilataciju sa padom perfuzionog pritiska. Umereno hladna krvna kardioplegija (~30<sup>0</sup>C) smanjuje metabolizam miokarda 2-3x u odnosu na 37<sup>0</sup>C, ne mora da se dodatno razređuje, a pruža bolju kardioprotekciju nego hladna ili topla kardioplegija.<sup>167,168</sup> S obzirom na napred navedeno mikroplegija sa umerenom hipotermijom potencijalno ima bolja kardioprotektivna svojstva od standardne krvne kardioplegije, ali za sada ne postoje klinički značajni dokazi u vidu multicentričnih randomiziranih studija.<sup>179</sup>

Kardioplegijski rastvori nisu standardizovani i postoje samo nekoliko komercijalnih rastvora. Svaki hirurški tim prema sopstvenim preferencijama, a u skladu sa literatirnim podacima, ima svoj recept za kardioplegiju sa ciljem da optimalizuje negativne efekte ishemije. Standardno korišćeni aditivi najčešći u današnjoj kardiohirurškoj praksi, za koje se pokazalo da smanjuju ishemijsko-reperfuziono oštećenje miokarda i poboljšavaju postoperativni funkcionalni oporavak miokarda, su sledeći (Tabela 9.) :

- Adenozin (otvara K<sub>ATP+</sub>),
- Lidokain ( blokira brze Na<sup>+</sup>kanale) i
- Magnezijum( endogeni antagonist Ca<sup>2+</sup>) imaju zajedničko dejstvo: negativan inotropan , hronotropan i dromotropno efekat; antiaritmogeno; koronarni vazodilatator; antiinflamatorno i antiagregaciono dejstvo;
- Kalcijum neophodno je da bude prisutan u kardioplegiji bar u tragovima da bi sprečio nastanak "*calcium paradox*": kardioplegija bez kalcijuma može dovesti do gubitka kalcijuma iz ćelije te u fazi reperfuzije dolazi do nakupljanja kalcijuma u ćeliju i njenog oštećenja;
- Blokatori Ca<sup>2+</sup> kanala stabilizuju ćelijsku membranu, sprečavaju akumulaciju kalcijuma povećavaju nivo ATP-a u ćeliji;
- Koenzim Q je čistač kiseoničnih radikala;
- Glukoza je metabolički supstrat koji se daje sa Insulinom radi boljeg iskorišćenja, optimalne doze su 8-20 mM/L u zavisnosti da li je u pitanju hipo ili normotermija.

- Glutamat i Aspartat su aminokiseline prekursori u Krebsovom ciklusu te olakšavaju metaboličke procese u ishemiji i stvaranje ATP-a;
- Mannitol je osmotksi agens i čistač slobodnih radikala;
- Metilprednizon kortikosteroid koji stabilizuje ćelijsku membranu i smanjuje edem ćelije;
- Nitroglicerol koronarni i sistemski vazodilatator;
- Kiseonik koji je neophodan za održavanje aerobnog metabolizma;
- Tam, Histidine, Bicarbonate su puferi koju optimalizuju pH. <sup>158-160,176</sup>

Nedavno je u klinički praksu uvedena nova vrsta hiperpolarizirajućeg kardioplegijskog agensa koji se može koristiti i sa kristaloidnom i sa krvnom kardioplegijom. Adenozin-lidokain-magnezijum (ALM) kardioplegija sadrži adenozin (1 mM/L -10Mm/L), lidokain (0.3-0.5) i Mg(16mM/L) smanjuje ishemijsko-reperfuziono oštećenje miokarda i popravlja postoperativnu funkciju srca. Adenozin (otvara  $K_{ATP+}$ ), Lidokain (blokira brze  $Na^+$ kanale) i Magnezijum( endogeni antagonist  $Ca^{2+}$ ) imaju zajedničko sinergističko dejstvo: negativan inotropan, hronotropan i dromotropno efekat; antiaritmogeno; koronarni vazodilatator; antiinflamatorno i antiagregaciono dejstvo. Novi kocept polarizirajućeg srčanog zastoja pomoću ALM kardioplegije je u kliničkoj upotrebi i pokazao se da je bezbedan je i efikasan u krvnom i kristaloidnom hiperaklemijskom i normokalemijskom rastvoru, a koristi se i u normokalemičnom rastvoru sa mikroplegijom. Pokazano je da ALM rastvor pored toga što deluje kao kardioplegijski agens ima protektivni efekat na organizam od aritmija, srčanog zastoja, šoka i sepse. <sup>158-160, 182,183</sup>

Danas se još uvek traga za idealnim sastavom i načinom upotrebe kardioplegičnog rastvora i bez obzira na eksperimentalne rezultate istraživanja alternativnog koncepta indukcije srčanog zastoja u kliničkoj praksi su najčešće u upotrebi *St. Thomas* kardioplegija i njene modifikacije, *Custodiol- Bretschneider* kardioplegija, *Del Nido* kardioplegija i krvna kardioplegija (standardna i mikroplegija). Bez obzira koju kardioplegičnu soluciju primenjujemo ona mora da zadovolji sledeće uslove: brz i efikasan srčani zastoj u dijastoli i miokardna protekciju tokom globalne ishemije miokarda i reperfuzione traume( Tabel 9).<sup>181-</sup>



**Tabela 9. Sastav standardnih kardioplegija u upotrebi**

Sastojak (mM/L)	Bretschneider	St.Thomas Hospital	del Nido 1krv:4kardioplegija	Krvna 4krv:1kardioplegija uvod→održavanje
Na <sup>+</sup>	15	120	145	144
K <sup>+</sup>	9	16	24	20-25→10
Mg <sup>2+</sup>	4	16	7	5
Ca <sup>2+</sup>	0.015	1.2	0.4	0.50→0.25
Glukoza/Insulin	/	/	1	>0.2/2.5 IU
Citrat-fosfat-dekstroza	/	/	/	0.3
Manitol	30	/	14	60?
Lidokain	/	/	0.36	/
NHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	/	10	/	/
Histidin	198	/	/	/
Trometamin(THAM)	/	/	/	0.3 M/L
pH(25°C)	7.20	7.8	7.4	7.6
Triptofan	2	/	/	/
Ketoglutarat	1	/	/	/
Glutamat/Aspartat	/	/	/	12/12
Osmolarnost(mOsm/L)	310	304	375	~380
Hematokrit	/	/	~6	~25

### 1.2.2.3. Kustodiol

*Bretschneider*-ov *histidine-tryptophan-ketoglutarate* rastvor (HTK), poznat pod nazivom *Custodiol* (*Custodiol HTK, Kohler Chemie GmbH, Bensheim, Nemačka*), je intracelularna, hiperpolarizirajuća kristaloidna kardioplegija namenjena za protekciju miokarda od ishemijskog oštećenja tokom kardiohiruških operacija, kao i za zaštitu od ishemijskog oštećenja bubrega, jetre, pankreasa i srca u transplantacionoj hirurgiji.<sup>187</sup> *Bretschneider* je u Nemačkoj, tokom šezdestih i sedamdesetih godina prošlog veka, istraživao kardioplegične rastvore i njihov potencijal da zaštite miokard od ishemijskog oštećenja tako što će sačuvati fosfate bogate energijom u miokardu. U početku je razvio intracelularnu kristaloidnu kardioplegiju sa niskim koncentracijama  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$ , a kasnije su dodate aminokiseline. Histidin-triptofan-ketoglutaratni rastvor *Bretschneider* je formulisao 1975. i u kliničku praksu uveo 1977., koji se od tada koristi širom sveta u preko 700.000 operacija na otvorenom srcu.<sup>187-190</sup> Efikasnost i bezbednost *Custodiol*-a u adultnoj i dečijoj kardiohirurgiji, kao i u transplatacionoj hirurgiji, potvrđena je brojnim eksperimentalnim i kliničkim studijama.

*Custodiol* ima jasnu prednost nad ostalim vrstama kardioplegije, naročito kod minimalno invazivnih i tehnički složenih kardiohiruških procedura, jer nakon davanja jednokratne doza nudi miokardijalnu zaštitu za period duži od 2 sata 6-8 čime obezbeđuje izvođenje u kontinuitetu kompleksnih i dugotrajnih kardohiruških operacija sa minimalnim prekidima, te time olakšava rad hirurga i skraćuje vreme klemovanja aorte, kao i trajanje kardiopulmonalnog bajpasa. *Bretschneider*-ov metod je „veliki volumen, jedna doza infuzije“.<sup>191,192</sup>

*Custodiol* po sastavu spada u kristaloidne, intracelularne kardioplegije zbog koncentracija elektrolita koje su slične koncentracijama unutar ćelija. Glavne komponente HTK kardioplegije su niske koncentracije elektrolita (natrijuma, kalcijuma, magnezijuma), zatim aminokiseline histidin, triptofan i  $\alpha$ -ketoglutarat uz šećerni alkohol manitol. Sastav *Custodiol*-a je prikazan u Tabeli 9. Usled niske koncentracije natrijuma u ekstracelularnom prostoru HTK uzrokuje hiperpolarizaciju plazma membrane miocita dovodeći do srčanog zastoja u diastoli. Konvencionalne ekstracelularne kardioplegije imaju visoku koncentraciju kalijuma, natrijuma i magnezijuma te uzrokuju srčani arrest depolarizacijom plazma membrane miocita. Hiperpolarizirajući rastvori imaju prednost jer smanjuju potrošnju ATP i time je olakšano ponovno uspostavljanje srčane radnje na kraju operacije.<sup>160</sup>

*Bretschneider*-ov rastvor sadrži jone  $\text{Ca}^{2+}$  samo u tragovima (0.015 mmol/L) čime se sprečava kontrakcija miocita, čak i u prisustvu akcionog potencijala. *Aoki* je eksperimentalno pokazao da prisustvo fizioloških koncentracija jona  $\text{Ca}^{2+}$  u odnosu na hipokalcemiju, tokom hipotermije i ishemije, povećava potrošnju kiseonika u miokardu i uz povećanu vaskularnu rezistenciju u koronarnim arterijama pogoršava funkciju leve komore. Takođe, prisustvo kalcijuma u tragovima sprečava "kalcijumski paradox" u fazi reperfuzije.<sup>193-195</sup>

Histidin smanjuje oštećenje miokarda tokom perioda ishemije/reperfuzije, odnosno poboljšava koronarni protok i kontraktilnost miokarda tokom reperfuzije. Histidin je potentni pufer visokog puferskog kapaciteta koji deluje kao temperaturno zavisni puferski sistem i najvažnija je aminokiselina odgovorna za intracelularni puferski kapacitet. Histidin deluje pod hipotermičkim uslovima: na  $25^{\circ}\text{C}$  održava pH na 7.02-7.20, na  $4^{\circ}\text{C}$ , održava pH vrednost oko 7.40 što znači da je histidin efikasan u širokom temperaturnom opsegu, kao i da je optimalna temperatura rastvora  $4^{\circ}\text{C}$  pošto održava fiziološki pH.

Pored održavanja ekstracelularnog pH, njegova osobina da prolazi ćelijsku membranu i ulazi u miokardijalnu ćeliju, čini ga idealnim i za održavanje intracelularnog pH u fiziološkom opsegu tokom ishemije.<sup>189,194,195</sup> U miokardu tokom ishemije dolazi do razvoja acidoze uz inhibiciju procesa glikolize i stvaranja adenozin-trifosfata (ATP).

U ishemijskom uslovima, kao i u ranoj fazi reperfuzije, anaerobna glikoliza je jedini metabolički put za sintezu energijom bogatih fosfata-ATP, ali uz nastanak acidoze u miokardu sa nakupljanjem laktata kao krajnim metaboličkim produktima. Acidoza inhibira ulazak glukoze u ćeliju, kao i enzime glikolize, te dalja glikoliza biva inhibirana. Veliki puferski kapacitet histidina sprečava acidozu uzrokovanu akumulacijom anaerobnih metabolita tokom ishemičnog perioda i time omogućuje proces anaerobne glikolize sa stvaranjem energijom bogatih fosfata (ATP) koji su nepohodni za uspešnu reperfuziju miokarda i postishemijski oporavak miokarda. Histidin pored toga što puferuje anjone vodonika olakšava i odstranjenju laktata iz citosola miocita čime dodatno pospešuje glikolizu u uslovima ishemije/rane reperfuzije, odnosno omogućava stvaranje i akumulaciju ATP čime poboljšava oporavak kontraktilne funkcije miokarda u fazi reperfuzije. Ostali korisni efekti histidina se u njegovoj sposobnosti da prolazi ćelijsku membranu i vezuje jone  $\text{Ca}^{2+}$  koji se nakupljaju u citosolu tokom faze ishemije, a koji mogu da uzrokuju kontrakturu miokarda. Histidin je i čistač slobodnih radikala nastalih tokom reperfuzije, kao i manitol koji je istovremeno odgovoran i za blagu hiperosmolalnost rastvora čime se smanjuje edem ćelije.

Takođe, histidin reguliše permeabilnost ćelijske membrane povećavajući antiedematozni efekat manitola i inhibira matriks metaloproteinaze koji su odgovorni za oštećenje miokarda.<sup>189,195</sup>  $\alpha$ -Ketoglutarat je intermedijer u Krebsovom ciklusu i prekursor nikotinamid adenin dinukleotida (NAD) te povećava proizvodnju ATP u aerobnim uslovima nakon reperfuzije, a takođe inhibira stvaranje laktata tokom glikolize u anaerobnim uslovima. Triptofan stabilizuje ćelijsku membranu čime sprečava ulazak histidina u ćeliju što povećava puferski kapacitet istom. Usled napred navedenog i visoke koncentracije čistača slobodnih radikala znatno je manja opasnost od nastanka ishemijsko-reperfuzionih oštećenja miokarda. HTK je hiperosmolalni rastvor - osmolalnost rastvora je 310 mOsm/kg.<sup>190,192,195</sup>

**Tabela 10. Sastav *Custodiol* kardioplegije**

<b>CUSTODIOL</b>	
<b>Komponenta</b>	<b>Količina</b>
<b>Na<sup>+</sup></b>	15 mmol/L
<b>K<sup>+</sup></b>	9 mmol/L
<b>Mg<sup>2+</sup></b>	4 mmol/L
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	0.015 mmol/L
<b>Histidin</b>	198 mmol/L
<b>Triptofan</b>	2 mmol/L
<b>Ketoglutarat</b>	1 mmol/L
<b>Manitol</b>	30 mmol/L
<b>pH(25 °C)</b>	7.02-7.20
<b>Osmolalnost</b>	310 mOsm/ kg

## 2. Ciljevi rada

Poređenje efikasnosti i bezbednosti dve intraoperativne strategije miokardne protekcije, standardne sa davanjem *modifikovanog* „*St.Thomas M*“ kardioplegičnog rastvora i nove sa davanjem „*Custodiol*“ kardioplegičnog rastvora, vršiće se merenjem i praćenjem sledećih parametara:

1. Intraoperativnih parametara miokardne protekcije:
  - uspostavljanje srčane akcije nakon ishemijskog aresta (spontano, defibrilacija)
  - maksimalni pad srednjeg arterijskog pritiska tokom davanja inicijalne doze kardioplegije
2. Postoperativnih parametara miokardne protekcije
  - biohemijski parametri - nivo kardiospecifičnih enzima (troponin cTn i kreatinin kinaza CK-MB) preoperativno-bazalna vrednost i postoperativno u jedinici intenzivnog lečenja -JIL (6h, 24h i 48h nakon operacije)
  - klinički parametri (infarkt miokarda, inotropna potpora, atrijalna fibrilacija)
  - ehokardiografski parametri (TTE - EF-LV preoperativno i 24h posle dolaska u JIL-a)
3. Ispitivanjem uticaja tipa korišćene kardioplegije za protekciju miokarda, na ishod lečenja kod pacijenata podvrgnutih aortokoronarnom bajpasu, praćenjem:
  - mortaliteta intrahospitalnog i unutar 30 dana nakon operacije
  - morbiditeta (dužina boravka u JIL-a, dužina hospitalizacije, trajanje mehaničke ventilacije, duboke sternalne infekcije i sepsa, reoperacije, šlog, akutno oštećenje bubrega).

## 3. Materijal i metode

### 3.1. Pacijenti i dizajn studije

**Vreme i mesto istraživanja.** Istraživanje je sprovedeno na Klinici za kardiohirurgiju KCS-e u Beogradu, u periodu od 15.02.2018. godine do 15.06.2018. godine.

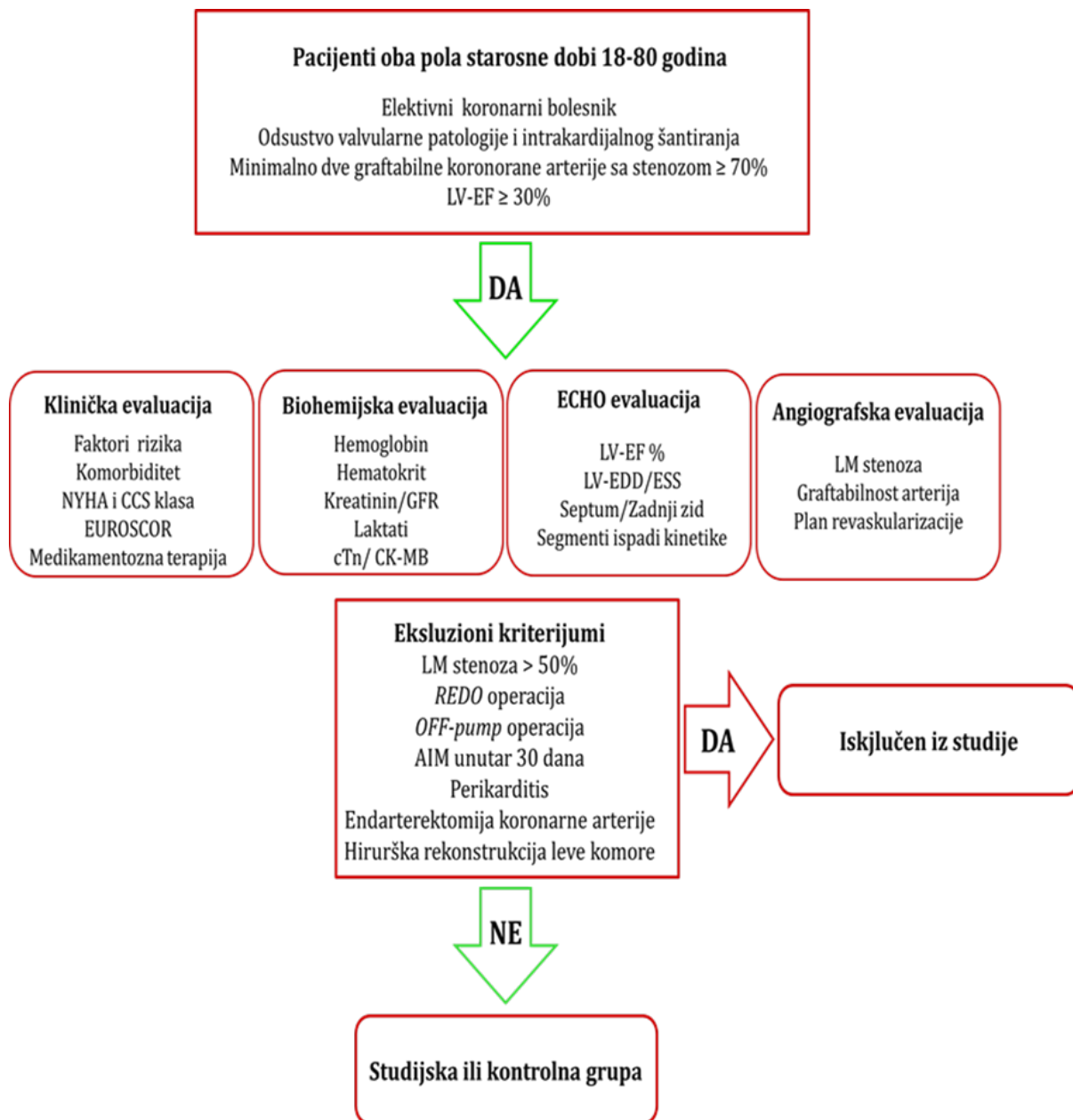
**Jedinice posmatranja.** Prospektivna randomizirana studija je obuhvatila 110 konsekutivnih pacijenata kojima je planirana primarna elektivna izolovana hirurška revaskularizacija miokarda u uslovima ekstrakorporalnog krvotoka (EKK). Dovoljan broj jedinica posmatranja izračunat je na osnovu primarnog cilja postoperativnih vrednosti kardiospecifičnih enzima kao jednog od indikatora miokardne prezervacije. Uzimajući razliku od 50% u vrednostima kardiospecifičnih enzima (cTn i CK-MB) između grupa kao značajnu, a shodno rezultatima prethodnih studija, da bi se dobila moć studije od 80% za nivo statističke značajnosti od 5% (tj. nivo greške 0.05), procenjena je minimalna veličina uzorka od 80 bolesnika (po 40 u svakoj grupi).<sup>196,197</sup>

Pacijenti su prethodno anamnestički ispitani i klinički pregledani uz analizu medicinske dokumentacije da bi se utvrdilo da li ispunjavaju dole navedene uslove za ulazak u studiju, a nakon odabira bolesnika po napred navedenim kriterijumima oni su metodom slučajnog izbora podeljeni u dve grupe: studijska grupa u kojoj su bolesnici dobijali „*Custodiol®-HTK*“ (*Custodiol*) kardioplegiju i kontrolna grupa u kojoj su bolesnici dobijali *modifikovanu „St. Thomas“* (*St. Thomas M*) kardioplegiju. Iz studije je isključeno ukupno 6 bolesnika nakon randomizacije (1 bolesnik zbog akutnog infarkta miokarda neposredno pre uvoda u anesteziju, 3 bolesnika zbog greške u protokolu prilikom davanja kardioplegije, 1 bolesnik zbog uradjene endarterektomije koronarne arterije, 1 bolesnik zbog hirurške rekonstrukcije leve komore) tako da je u studiju ušlo 104 ispitanika: 54 u *Custodiol* grupi i 50 u *St. Thomas M* grupi. Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta ustanove uz pristanak ispitanika koji su prethodno informisani o prirodi istraživanja. Studija je sprovedena u skladu sa etičkim principima sadržanim u *Helsinškoj deklaraciji* o pravima bolesnika odnosno sprovedena je po principima dobre kliničke prakse (GCP). (Grafikon 3)

**Kriterijumi za ulazak u studiju:** bolesnici oba pola stariji od 18 godina; elektivni koronarni bolesnik; angiografski dokazano postojanje minimalno dve graftabilne koronarne arterije sa stenozom  $\geq 70\%$  ;  $LV-EF \geq 30\%$ ; *ECHO* verifikovano odsustvo značajne valvularne patologije, aneurizme leve komore. kao i intrakardijalno šantiranje (postojanja defekata inter-artijalnog i inter-ventrikularnog septum). (Grafikon 3)

**Kriterijumi za isključivanje iz studije:** nedavni infarkt miokarda (unutar 30 dana od operacije); *REDO* procedure-reoperacije; urgentna operacija (unutar 6h od prijema u bolnicu); *OPCABG*- "off-pump" hirurška revaskularizacija miokarda - na kucajućem srcu; *LM* stenoza  $> 50\%$ ; prisustvo aktivne miokardne ishemije preoperativno (EKG znaci uz vrednosti troponina iznad gornje referentne vrednosti); perikarditis; bubrežna insuficijencija (serum kreatinin  $> 200 \mu\text{mol/L}$ ); graftovanje samo jedne ili endarterektomija koronarne arterije; hirurška rekonstrukcija leve komore; teška hronična obstruktivna bolest pluća ( $FEV1\%$  od predviđene manji od  $50\%$ ), preoperativne vrednosti hemoglobina (Hb) manje od  $100 \text{ g/l}$  i hematokrit (Hct) manji od  $0.30$ . (Grafikon 3)

### Grafikon 3. Dizajn studije





## 3.2. Klinička metodologija

Anestezija se obavlja prema standardnom protokolu Klinike za kardiohirurgiju KCS-e. Operacije su izvođene u uslovima opšte endotrahealne anestezije. Bolesnici su premedicirani sa Lorazepamom u dozi od 4 mg per os 1.5 h pre početka operacije. Za uvod u anesteziju korišćen je midazolam (*formidal*) u dozi od 0.1mg/kg, hipnomidat (*etomidat*) u dozi od 0.2mg/kg, sufentanilom (*sufenta*) u dozi od 1µg/kg i rokuronijumom bromid (*esmeron*) u dozi od 0.6mg/kg. Pacijenti su ventilirani pod pozitivnim pritiskom pri čemu je korišćena smeša gasova kiseonika O<sub>2</sub> i vazduha uz FiO<sub>2</sub> od 0.3 do 0.5. Za održavanje anestezije korišćen je sevofluranom (*sevoran*) u dozi od 0.6-1vol%, analgezija se održavala infuzijom sufentanila (*sufenta*) u dozi od 0.02-0.05 µg/kg/min, a za održavanje mišićne relaksacije korišćen je rokuronijumbromid u dozi od 8 -10 µg/kg/min.

Ispitanici su sistemski dobijali traneksamičnu kiselinu nakon uvoda u anesteziiju u dozi od 30mg/kg. Kontinuirano se vrši praćenje arterijskog pritiska invazivnim merenjem pritiska u arteriji radijalis; pulsa i srčanog ritma putem EKG monitora i to obično u odvodima DII i V<sub>5</sub>; CVP-a kroz dvolumenski centralni venski kateter u desnoj unutrašnjoj jugularnoj veni i prema potrebi Swan–Ganz kateterom; prati se acidobazni, elektrolitni i hematološki status uzimanjem serije uzoraka arterijske krvi iz radijalne arterije.

Primenjena operativna tehnika se sastoji iz medijalne sternotomije i standardnog, parcijalnog kardiopulmonalnog bajpas-a (KPB), pri čemu se kao arterijski pristup koristi ascedentna aorta, dok se venska drenaža uspostavlja kanulacijom desne pretkomore dvostepenom kanilom. Leva unutrašnja torakalna arterija je korišćena kao graft za prednju descendentnu granu leve koronarne arterije, a safenski venski graft (ili radijalna arterija ili desna unutrašnja torakalna arterija) se koristio za ostale koronarne anastomoze. Antikoagulacija se postiže inicijalnom dozom heparina od 4 mg/kg ( ili 400 IJ/kg ) pre kanulacije, a monitoring se postiže serijskim merenjem aktiviranog tromboplastinskog vremena ( ACT se meri pre heparinizacije, 5 min nakon davanja heparina, na 30 min tokom EKK i 15 min nakon davanja protamina) koje se održava preko 480s tokom KPB-a uz dodavanje heparina po potrebi. U toku KPB koristi se roler puma i membranski oksigenator, a primarni rastvor ( priming) sastoji se iz 1500 ml Ringer laktata, 125 ml 20% manitola, 5000IJ heparina i 500 mg traneksamične kiseline. KPB se odvija u uslovima umerene sistemske hipotermije (32°C do 34°C merene u nazofaringsu) sa protokom između 2.0 - 2.4 L/m<sup>2</sup>/min uz održavanje srednjeg arterijskog pritiska oko 60 mmHg (50-80mmHg).

U toku vantelesnog krvotoka vrši se održavanje hemoglobina cirkulišućeg volumena iznad 80 g/L i hematokrita ne manjeg od 0.25, koristi se  $\alpha$ -stat shema acidobaznog statusa uz održavanje optimalnog acidobaznog i elektrolitnog statusa.

Protekcija miokarda se postiže anterogradnom hladnom (4-8<sup>0</sup>C) intermitentnom kristaloidnom kardioplegijom, modifikovanom *St. Thomas (St.Thomas M)* ili *Custodiol*-om, uz lokalno hlađenje srca ledenom kašom:

- *St. Thomas M* (Tabela 11) kardioplegija se inicijalno daje 1000 ml dok srce ne stane (EKG tišina ili vizuelno od strane kardiohirurga), a nakon toga se na svakih 20 minuta dodaje još 200 ml ili ranije ako srce proradi. Kardioplegija je davana pod perfuzionim pritiskom od 50-80 mmHg uz ukupno trajanje 3-5 minuta. Kroz venske graftove se nakon ušivanja distalne anastomoze daje kroz svaki graft dodaje još 50 ml kardioplegije.

**Tabela 11. Sastav *St. Thomas M* kardioplegije**

St. Thomas M kardioplegija	
Na	147 mM/L
K <sup>+</sup>	20 mM/L
Mg <sup>2+</sup>	16 mM/L
Ca <sup>2+</sup>	2 mM/L
Cl <sup>-</sup>	203 mM/L
NHCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	10 mM/L
Osmolarity	388 mOsm/L
pH(25 <sup>0</sup> C)	~7.8

- *Custodiol* (Tabela 12) kardioplegija se davala jednokratno u ukupnoj dozi od 20 ml/kg sa inicijalnim perfuzionim pritiskom od 80-100 mmHg dok srce ne stane (EKG tišina ili vizuelno od strane kardiohirurga), a nakon postizanja srčanog zastoja pod perfuzionim pritiskom od 40-60 mmHg. Kardioplegija je davana u ukupnoj trajanju od 6-8 minuta. Kardioplegija je ponavljanja nakon 180 minuta ili ranije ako srce proradi.

**Tabela 12. Sastav *Custodiol* kardioplegije**

<b>Custodiol kardioplegija</b>	
<b>Na<sup>+</sup></b>	<b>15 mM/L</b>
<b>K<sup>+</sup></b>	<b>9 mM/L</b>
<b>Mg<sup>2+</sup></b>	<b>4 mM/L</b>
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	<b>0.015 mM/L</b>
<b>Histidin</b>	<b>198 mM/L</b>
<b>Triptofan</b>	<b>2 mM/L</b>
<b>Ketoglutarat</b>	<b>1 mM/L</b>
<b>Manitol</b>	<b>30 mM/L</b>
<b>Osmolality</b>	<b>310 mOsm/ kg</b>
<b>pH(25 °C)</b>	<b>7.02-7.20</b>

Zagrevanje bolesnika započinje tokom šivenja poslednje distalne anastomoze. Tokom operacije se vrši intraoperativno spašavanje krvi uz autotransfuziju. Heparin se neutrališe početnom dozom protamina od 0.8 mg na 1mg datog heparina uz proveru vrednosti ACT koji treba da se vrati na pocetnu vrednost (normalno je ACT manji od 140s) i ako je potrebno protamin se dodaje. Grudna duplja se obavezno drenira medijastinalnim drenom, a u slučaju otvaranja pleuralne šupljine ista se takođe drenira.

### 3.3. Metodologija prikupljanja podataka

Poređenje efikasnosti miokardne protekcije davanjem postojećeg modifikovanog *St.Thomas M* kardioplegičnog rastvora i novog *Custodiol®-HTK* kardioplegičnog rastvora vršiće se merenjem i praćenjem sledećih parametara:

#### 1. Intraoperativnih parametara miokardne protekcije

- Uspostavljanje srčane akcije nakon ishemijskog aresta (spontano, defibrilacija)
- Maksimalni pad srednjeg arterijskog pritiska tokom davanja inicijalne doze kardioplegije

#### 2. Postoperativnih parametara miokardne protekcije

- biohemijski parametri - nivo kardiospecifičnih enzima (troponin cTn i kreatinin kinaza CK-MB) preoperativno-bazalna vrednost i postoperativno u jedinici intenzivnog lečenja -JIL (6h, 24h i 48h nakon operacije)
- klinički parametri (infarkt miokarda, inotropna potpora, atrijalna fibrilacija)
- ehokardiografski parametri (TTE - EF-LV preoperativno i 24h posle dolaska u JIL-a)

3. Mortalitet i postoperativnih parametara morbiditeta (dužina boravka u JIL-a, dužina hospitalizacije, trajanje mehaničke ventilacije, intrahospitalna smrtnost i mortalitet nakon 30 dana, duboke sternalne infekcije i sepsa, reoperacije, šlog, akutno oštećenje bubrega).

U skladu sa napred navedenim pratićemo i porediti:

**Primarne ishode** - uključuje indikatore prezervacije miokarda:

- cTnI nivo u serumu 6h i 24 nakon dolaska u JIL-a
- CK-MB nivo u serumu 6h i 24 nakon dolaska u JIL-a
- hs cTnT nivo u serumu 6h i 24h nakon dolaska u JIL-a
- Promene u LV-EF po TTE 24h nakon dolaska u JIL-a

**Sekundarne ishode:**

- Surogat za primarne ishode protekcije miokarda:
  - Vreme potrebno za nastanak elektromehaničkog srčanog zastoja nakon početka davanja kardioplegije
  - Uspostavljanje sinusnog srčanog ritma spontano ili defibrilacijom nakon ishemijskog zastoja
  - Minimalni arterijski pritisak tokom davanja inicijalne doze kardioplegije
  - Inotropna potpora cirkulacije unutar 48h nakon dolaska u JIL-a

- Biohemijski markeri miokardnog oštećenja u serumu:
  - cTnI nivo 6h i 48h nakon dolaska u JIL-a
  - CK-MB nivo 6h, 24h i 48h sati nakon dolaska u JIL-a
  - hs cTnT nivo 3h, 12h, 24h i 48h nakon dolaska u JIL-a
- Postoperativne komplikacije
  - Mortalitet intrahospitalni i nakon 30 dana
  - Trajanje mehaničke potpore ventilacije unutar 48h nakon dolaska u JIL-a
  - Vazopresorna potpora cirkulacije unutar 48 h nakon dolaska u JIL-a
  - Atrijalna fibrilacija/flater novonastala unutar 48 h nakon dolaska u JIL-a ( bolesnici kojima je registrovana jedna ili više epizoda AF bez prethodne istorije AF preoperativno)
  - Dužina boravka u JIL-a i prolongiran boravak u JIL-a (duži od 3 dana) tokom hospitalizacije.
  - Dužina hospitalizacije i prolongirana hospitalizacija (duža od 10 dana)
  - Infarkt miokarda unutar prvih 48 h nakon dolaska u JIL-a
  - Duboke infekcije rane na sternumu ili sepsa tokom hospitalizacije
  - Akutno oštećenje bubrežne funkcije unutar 48h nakon dolaska u JIL-a
  - Šlog tokom hospitalizacije
  - Reoperacija unutar 48h nakon dolaska u JIL-a
  - Postoperativna drenaža unutar 48h nakon dolaska u JIL-a
  - Količina transfuzija eritrocita unutar 48h nakon dolaska u JIL-a

Biohemijske analize krvi (hemoglobin, hematorkit, serumski laktati i serumski kreatinin) su uzimane preoperativno, neposredno po dolasku u JIL-a, 24h i 48h nakon dolaska u JIL-a.

12-kanalni elektrokardiogram (EKG) je rutinski snimam jedanputa dnevno u prvih 48h nakon operacije (0 kada stigne u JIL, 24 i 48h postoperativno) i upoređivan sa preoperativnim EKG-om. EKG je pored navedenih vremena ponavljan prema kliničkim inikacijama. Bolesnici su tokom boravka, prvih 48h, u JIL kontinuirano praćeni EKG-om telemetrijski na monitoru.

Vrednosti enzima cTnI i CK-MB u serumu određivani su metodom elektrohemiluminiscentnog imunoeseja na *Beckman Coulter Access 2* imunoesej analizatoru (*Beckman Coulter Inc, Brea, USA*). Gornja referentna vrednost (99 percentila) za cTnI je 0.04 μg/L (0.03–0.05 μg/L, 95% CI), a za CK-MB muškarci 7.2 μg/L / žene 3.4 μg/L.

Vrednosti enzima hscTnT u serumu određivani su metodom elektrohemiluminiscentnog imunoeseja na *Roche Cobas 6000* imunoesej analizatoru (*Roche Diagnostics, Mannheim, Germany*). Gornja referentna vrednost (99 percentila sa 10% CV) za hscTnT je 14 ng/L.

## Definicje i kriterijumi oboljenja

- Kriterijumi za perioperativni infarkt miokarda:

Povećanje cTnI  $> 3.1\mu\text{g/L}$ <sup>198</sup> unutar 48 sati nakon operacije kod pacijenata sa normalnim preoperativnim vrednostima cTnI koje je praćeno bar sa jednim od sledećih znakova:

1. EKG- novonastali patološki Q talas ( $\geq 0.04$  s -1mm) ili  $\geq 25\%$  od visine R- talasa ili novonastali perzistentni blok leve u dva uzastopna EKG odvoda.

3. Ehokardiografski novonastali postoperativni poremećaj regionalne pokretljivosti miokarda (hipo ili akinezija) leve ili desne komore. Ehokardiografsko ispitivanje rađeno je preoperativno i prvog postoperativnog dana (24h nakon operacije) od strane dva iskusna kardiologa specijalizovana za ehokardiografiju, a ponavljano je i prema kliničkim indikacijama.

- EF je procenjivana biplane metodom po Simpson-u. Segmenti ispadi u kontraktilnosti leve komore su analizirani vizuelnom metodom. Ehokardiografski pregled je rađen preoperativno i 1-og postoperativnog dana (24h nakon operacije). Septum je izuzet iz analize. Postoperativni poremećaji u kinetici su označeni kao: akinezija, diskinezija i hipokinezija. Debljina zida leve komore veća od 11 mm je korišćenja kao pokazatelj hipertrofije leve komore.
- Perioperativno oštećenje miokarda koje je značajno definisano je kao izolovano povećanje cTnI  $> 8,5\mu\text{g/L}$  24 h nakon operacije.<sup>197,199,200</sup>
- Akutno oštećenje bubrega je definisano kao dvostruko povećanje preoprativnih vrednosti serumskog kreatinina i/ili smanjenje GFR za 50%, odnosno apsolutno povećanje serumskog kreatinina preko  $300\mu\text{mol/L}$ .

### 3.4. Obeležja posmatranja

Na kliničkom materijalu od 104 jedinica posmatranja praćeno je ukupno 65 obeležja posmatranja podeljenih u 3 grupe. Protokol praćenja je bio identičan za obe grupe bolesnika a obuhvatao je:

#### 1. Preoperativni parametri

- a. Demografsko- antropometrijski (pol,starost, telesna visina, telesna težina, BMI)
- b. Faktori rizika i komorbiditet (dijabetes, hipertenzija, dislipidemija, pušenje, porodična anamneza koronarne bolesti pozitivna, periferna okluzivna bolest, karotidna bolest, preoperativna AF, HOBP, prethodni infarkt miokarda -STEMI/NSTEMI, NYHA klasa (*New York Heart Association*) srćane slabosti, CSS klasa (*Canadian Cardiovascular Society*) angine pektoris, EuroScor II II, prethodni PCI).
- c. Labaratorijske analize (serumski kreatinina i GFR, laktati, Hgb, Hct, cTnI, hscTnT, CK-MB).
- d. Ehokardiografski parametri (LV-EF, LV-EDD, LV-ESS, debljina septuma i donjeg zida, segmetni ispadi kinetike)
- e. Medikamentoza terapija ( $\beta$  blokeri, ACE inhibitori, aspirin, statini, nitrati, preductal, diuretici).

#### 2. Intraoperativni parametri

Minimalni arterijski pritisak tokom davanja inicijalne doze kardioplegije, vreme proteklo od pocetka davanja kardioplegije do srćanog zastoja, EKK trajanje, AK trajanje, kolićina kardioplegije, uspostavljanje srćane akcije-spontano / defibrilacija, broj distalnih anastomoza, vrsta graftova.

#### 3. Postoperativni parametri

- a. Labaratorijske analize:cTnI(6h,24h,48h), CK-MB(6h,24h,48h), hscTnT(0h,3h,6h,24h,48h), kreatinin(0h,24h,48h), hemoglobin(0h,24h,48h), hematokrit(0h,24h,48h), laktati (0h,24h,48h)
- b. Ehokardiografski parametri 24h nakon dolaska u JIL-a (LV-EF, segmetni ispadi kinetike)
- c. Dužina boravka u JIL-a (u satima ili do 48h, preko 48h), mehanićka ventilacija trajanje(unutar 48h, do 24h, preko 24h), hospitalizacija trajanje( do 7 dana, preko 7 dana), transfuzije eritrocita (unutar 48h u JIL-a), kolićina izdrenirane krvi (unutar 48h u JIL-a),
- e. Komplikacije (unutar 48h od dolaska u JIL-a): Aritmije postoperativne de novo (AF,VF), akutno oštećenje bubrega, perioperativni infarkt miokarda(unutar 48h), šlog, vazopresorna /inotropna potpora > 60 (30)min (unutar 48h u JIL-a)-dužina trajanja

f. Komplikacije (tokom hospitalizacije): Mortalitet svih uzroka/kardiovaskularni intrahospitalni mortalitet + unutar 30 dana), infekcija (sepsa, duboka infekcija rane, ventilatorom uzrokovana pneumonija), revizija.



### 3.5. Statistička analiza

Analiza prikupljenih podataka rađena je statističkom evaluacijom, uz pomoć različitih modela deskriptivne i analitičke statistike, uz računarsku podršku i korišćen je statistički programski paket *SPSS for Windows version 20.0* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

Deskriptivna statistika je primenjena za početno prikazivanje rezultata. Numeričke neprekidne promenljive su prikazane merama centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana) i merama varijabiliteta (standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrednost). Kategorijske promenljive, nominalne i ordinalne varijable, izražene su raspodelom učestalosti njihovih kategorija, odnosno apsolutnim i relativnim brojevima. Prikaz dobijenih rezultata dat je tabelarno i grafički. Kategorijske varijable su grafički prikazane kao udeo pojedinog obeležja posmatranja u odgovarajućoj kardioplegiji pomoću štapičastog grafika, dok je raspodela vrednosti neprekidnih promenljivih prikazana kao pravougaoni dijagram (*box-plot* grafik).

Za poređenje atributivnih obeležja posmatranja korišćen je *Pirson-ov*  $\chi^2$  – test.

Izbor testova za analizu numeričkih obeležja posmatranja zavisio je od prirode njihove raspodele koja je ispitivana korišćenjem *Koglmorov-Smirnov-og* testa. Statistička značajnost razlike pojedinih parametara posmatranja u odnosu na različite kardioplegije utvrđena je primenom parametrijskih (*t-test*) i neparametrijskih ( $\chi^2$  – test, *Mann-Whitney U-test*) testova. Parametrijski test je primenjen kod veličina koje podležu normalnoj raspodeli, dok su kod neparametrijskih testova zadovoljeni uslovi slučajnosti uzoraka i nezavisnosti opservacija. Testiranje razlike između različitih vremena merenja sadržaja hemoglobina i hematokrita vršeno je jednofaktorskom analizom varijansi (ANOVA), dok je u slučaju troponina vršeno Kruskal-Wallis testom. U slučaju potvrđene statističke značajnosti razlike u sadržaju pomenutih parametara u zavisnosti od vremena dalje su primenjeni Fisher-ov test najmanje značajne razlike (Fisher's Least Significant Difference), odnosno Kruskal-Walis Z-test (Kruskal-Wallis Multiple Comparison Z-test) u cilju utvrđivanja seta podataka koji se međusobno značajno razlikuju.

*Pearson*  $\chi^2$  testom testirali smo međuzavisnost između dvo- i višekategorijalnog ishoda (zavisna varijabla je nominalnog ili ordinalnog tipa) i dvo- ili višekategorijalnih pojedinačnih kovarijabli koje mogu biti potencijalni prediktori ishoda (nezavisna varijabla takođe je nominalnog/ordinalnog tipa). Registrovana je vrednost testa i nivo asimptotske značajnosti za postojanje međuzavisnosti testiranog obeležja i ishoda.

Asimptotska značajnost pretpostavlja da je broj ispitanika dovoljno velik i ravnomerno distribuiran. Granična vrednost za prihvatanje hipoteze o postojanju međuzavisnosti između testiranih varijabli postavljena je na  $p < 0.05$ .

Primenom ***t* - testa nezavisnih uzoraka** testirana je: (1) međuzavisnost između dvokategorijalnog ishoda (zavisna varijabla je nominalnog tipa) i kontinualnih pojedinačnih kovarijabli koje mogu biti potencijalni prediktori ishoda (nezavisna varijabla je intervalnog ili omernog tipa); (2) međuzavisnost između kontinualnog ishoda (zavisna varijabla je intervalnog/omernog tipa) i dvokategorijalnih pojedinačnih obeležja koja mogu biti potencijalni prediktori ishoda (nezavisna varijabla je nominalnog tipa). Procedura testa podrazumeva upoređivanje srednjih vrednosti dve grupe ispitanika. Registrovana je vrednost testa (*t*) i nivo značajnosti za postojanje međuzavisnosti testiranog prediktora i ishoda. Granična vrednost za prihvatanje hipoteze o postojanju međuzavisnosti između testiranih varijabli postavljena je na  $p < 0.05$ . U slučaju da su se podaci ponašali po tipu raspodele različitom od normalne korišćen je ***Mann Whitney U test***.

Logistička regresiona analiza omogućava ispitivanje modela za predikciju kategorijskih ishoda. Ove analize imaju za cilj da izdvajaju prediktore, odnosno da ocene njihov uticaj (prediktivnu moć) u nastanku komplikacija. Prediktori (nezavisni faktori) podrazumevaju parametre koji se u prvom koraku ispituju univarijantnim regresionim modelom. Faktori koji se izdvoje statistički značajnim pokazuju zajednički (zavisan) uticaj na pojavu komplikacija. Drugi korak je analiza multivarijantnim modelom u kojem se određuju nezavisni faktori, odnosno prediktori koji mogu samostalno da utiču na nastanak komplikacija. Primenom logističke regresione analize izdvajani su prediktori, odnosno nezavisni faktori razlike između ispitanika podvrgnutih različitom vrstom kardioplegijskog rastvora, *Custodiol* ili *modifikovna St. Thomas*, sa ciljem da se definiše razlika u efikasnosti primene posmatrane dve kardioplegije.

## 4. Rezultati

### 4.1. Preoperativne karakteristike

Analiza homogenosti ispitivanih grupa ispitanika na kojima je primenjena različita kardioplegija, *Custodiol* ili modifikovana *St Thomas*, po opštim karakteristikama, komorbiditetu i faktorima rizika, prikazana je u Tabelama 13- 18.

#### 4.1.1. Opšte karakteristike, faktori rizika i komorbiditet

Posmatrajući demografske i antropometrijske karakteristike pacijenata potvrđeno je nepostojanje statistički značajne razlike u starosnoj dobi između posmatranih grupa pacijenata koji su primali jedan od kardioplegijskih rastvora (Tabela 13).

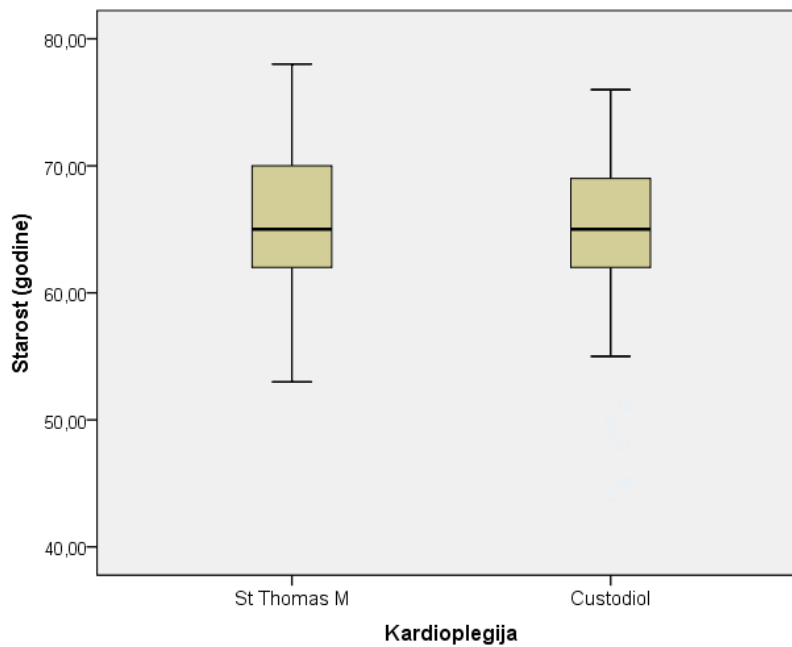
**Tabela 13. Demografske i antropometrijske karakteristike pacijenata**

Posmatrane karakteristike	Kardioplegija		Značajnost* ( <i>p</i> )
	Custodiol	St.Thomas M	
<b>Broj ispitanika</b>	54	50	
<b>Starost</b> (godine) ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	64,5 $\pm$ 6,5 (65; 44 – 76)	65,3 $\pm$ 6,3 (65; 53 – 78)	0,546 <sup>a</sup>
<b>Pol n (%)</b>	<b>Muškarci</b>	40 (74,1%)	0,121 <sup>b</sup>
	<b>Žene</b>	14 (25,9%)	
<b>Telesna visina</b> (cm) ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	1,71 $\pm$ 0,08 (1,72; 1,53 – 1,87)	1,73 $\pm$ 0,07 (1,72; 1,57 – 1,90)	0,071 <sup>a</sup>
<b>Telesna težina</b> (kg) ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	83,4 $\pm$ 13,6 (82,0; 55 – 123)	82,0 $\pm$ 12,5 (80,0; 55 – 123)	0,509 <sup>a</sup>
<b>BSA</b> (m <sup>2</sup> ) ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	28,7 $\pm$ 4,1 (27,9; 21,3 – 40,9)	27,3 $\pm$ 4,0 (27,1; 20,7 – 41,7)	0,098 <sup>a</sup>
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> ) ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	1,95 $\pm$ 0,18 (1,94; 1,50 – 2,50)	1,96 $\pm$ 0,14 (1,96; 1,64 – 2,40)	0,970 <sup>a</sup>

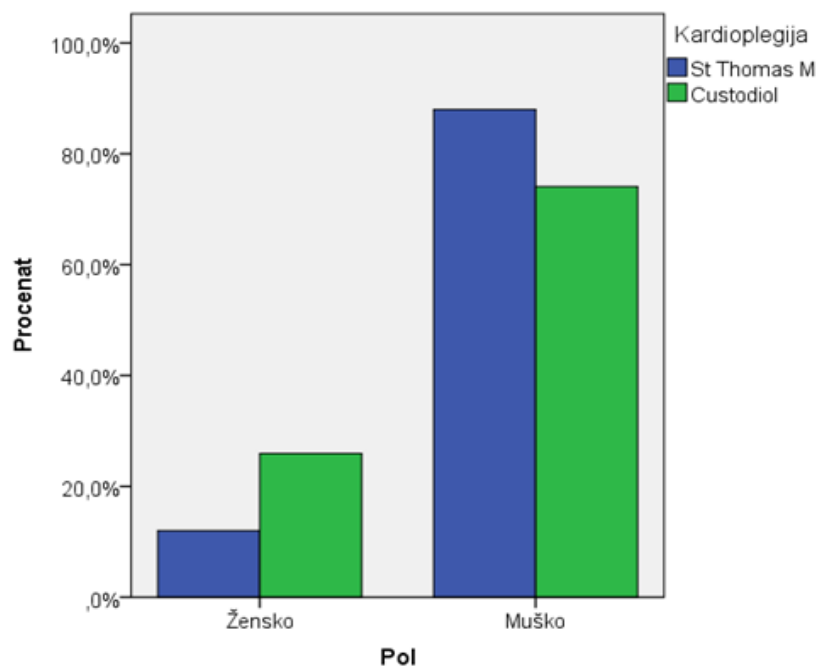
\* statistička značajnost na nivou poverenja od 95%: <sup>a</sup>*t* – test, <sup>b</sup> $\chi^2$  – test;  $\bar{x}$  – srednja vrednost, sd – standardna devijacija,  $\tilde{x}$  – medijana; BSA – telesna površina, *Du Bois* formula; BMI – indeks telesne mase

Prosečna starost ispitanika iznosila je oko 65 godina (Grafikon 4). Učestalost ispitanika različitog pola nije se statistički značajno razlikovala između posmatranih grupa. U obe grupe muškarci su bili zastupljeniji od žena (Grafikon 5).

**Grafikon 4. Starosna dob**

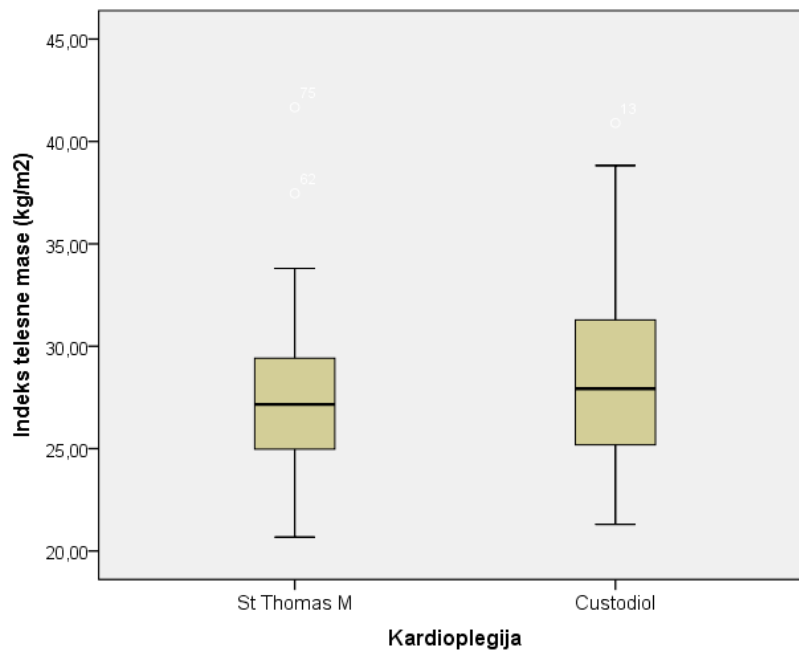


**Grafikon 5. Pol ispitanika**

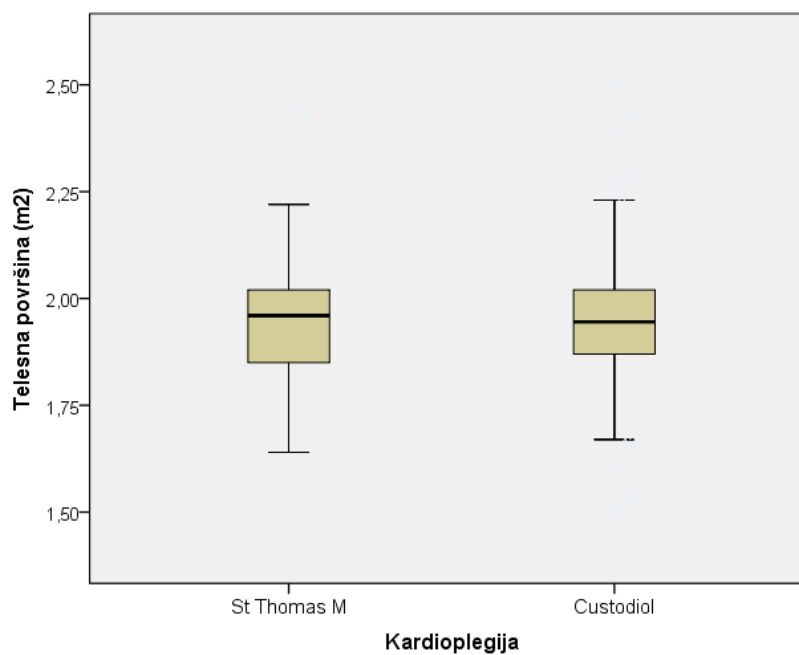


Homogenost grupa potvrđena je i na osnovu parametara telesna visina i težina, telesna površina i indeks telesne mase ( $P > 0,05$ ) Prosečna visina ispitanika je iznosila 1,72 m, težina približno 83 kg, dok su vrednosti indeksa telesne mase ((BMI: Grafikon 6) i telesne površine (BSA: Grafikon 7) u proseku iznosile 28 m<sup>2</sup> i 1,95 kg/m<sup>2</sup>, redom.

**Grafikon 6. Indeks telesne mase**



**Grafikon 7. Telesna površina**



Kod pacijenata je anamnestički i laboratorijski utvrđeno eventualno prisustvo faktora rizika za ishemijsku bolest srca. Distribucija pacijenata prema obeležjima posmatranja za pušenje hipertenziju, diabetes mellitus i dislipidemiju nije pokazala postojanje statistički značajne razlike između grupa bolesnika koji su dobijali *Custodiol*, odnosno modifikovanu *St. Thomas* kardioplegiju (Tabela 14).

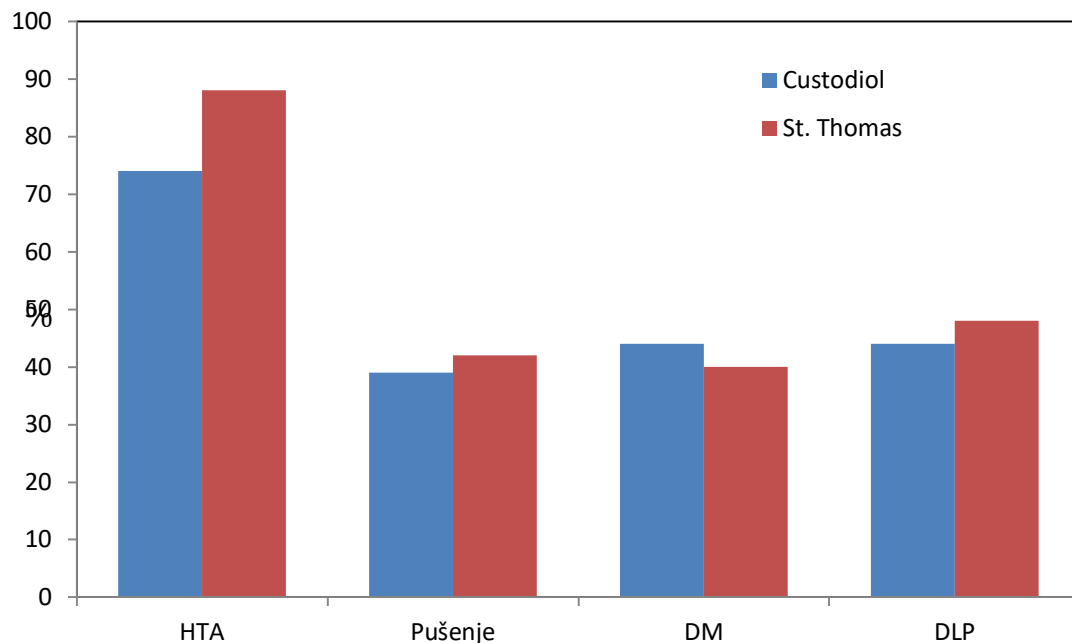
**Tabela 14. Faktori rizika i komorbiditet pacijenata**

Preoperativne karakteristike	Kardioplegija		Značajnost* (p)
	Custodiol	St.Thomas M	
Broj ispitanika N	54	50	
Hipertenzija n (%)	Da	49 (90,7%)	0,799 <sup>b</sup>
	Ne	5 (9,3%)	
Pušenje n (%)	Da	21 (38,9%)	0,902 <sup>b</sup>
	Ne	33 (61,1%)	
DM n(%)	Da	24 (44,4%)	0,795 <sup>b</sup>
	Ne	30 (55,6%)	
DM n(%) insulin zavisni	Da	4 (7,4%)	0,066 <sup>b</sup>
	Ne	50 (92,6%)	
Dislipidemija n (%)	Da	24 (44,4%)	0,868 <sup>b</sup>
	Ne	30 (55,6%)	
HOBP n(%) (FEV1s<80%)	Da	3 (5,6%)	0,630 <sup>b</sup>
	Ne	51 (94,4%)	
HBI n(%) (GFR<60mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Da	8 (14,8%)	0,862 <sup>b</sup>
	Ne	46 (85,2%)	
PVB n(%)	Da	5 (9,3%)	1,000 <sup>b</sup>
	Ne	49 (90,7%)	
KB n(%)	Da	5 (9,3%)	1,000 <sup>b</sup>
	Ne	49 (90,7%)	
IM	Da	38 (70,4%)	0,289 <sup>b</sup>
	Ne	16 (29,6%)	
EuroScor II (%) ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	1,15 ± 0,73 (0,91; 0,09 – 4,52)	1,14 ± 0,48 (1,11; 0,50 – 2,16)	0,452 <sup>a</sup>

\*statistička značajnost na nivou poverenja od 95%: <sup>a</sup>t – test, <sup>b</sup> $\chi^2$  – test, <sup>c</sup>Mann-Whitney U-test;  $\bar{x}$  – srednja vrednost, sd – standardna devijacija,  $\tilde{x}$  – medijana. DM-Dijabetes mellitus; PVB-periferna arterijska bolest; KB-karotidna bolest; IM-infarkt miokarda; HOBP-hronična obstruktivna bolest pluća; FEV1s- forsirani eksiratorni volumen u 1 sekundi HBI- hronična bubrežna insufijencija; GFR- glomerularna filtracijaPušenje- aktivni pušači unutar 30 dana pre operacije; EuroScor II- procena rizika intraopearativnog mortaliteta.

Hipertenzija (HTA) je ispitanika obe grupe bila dominantni faktor rizika prisutan kod preko 75% bolesnika, a aktivnih pušača koji su nastavili sa pušenjem unutar 30 dana do operacije bilo je u obe grupe oko 40%. Šećerna bolest (DM) je bila zastupljena u oko 40% bolesnika u obe analizirane grupe, a od toga je petina pacijenata u grupi sa primenjenom modifikovanom *St. Thomas* kardioplegijom bila insulin zavisna. (Grafikon 8) U *Custodiol* grupi preko 90% dijabetičara je bolest kontrolisana oralnom terapijom. Dislipidemija (DLP) je u obe grupe bila prisutna kod skoro polovine bolesnika.(Grafikon 8)

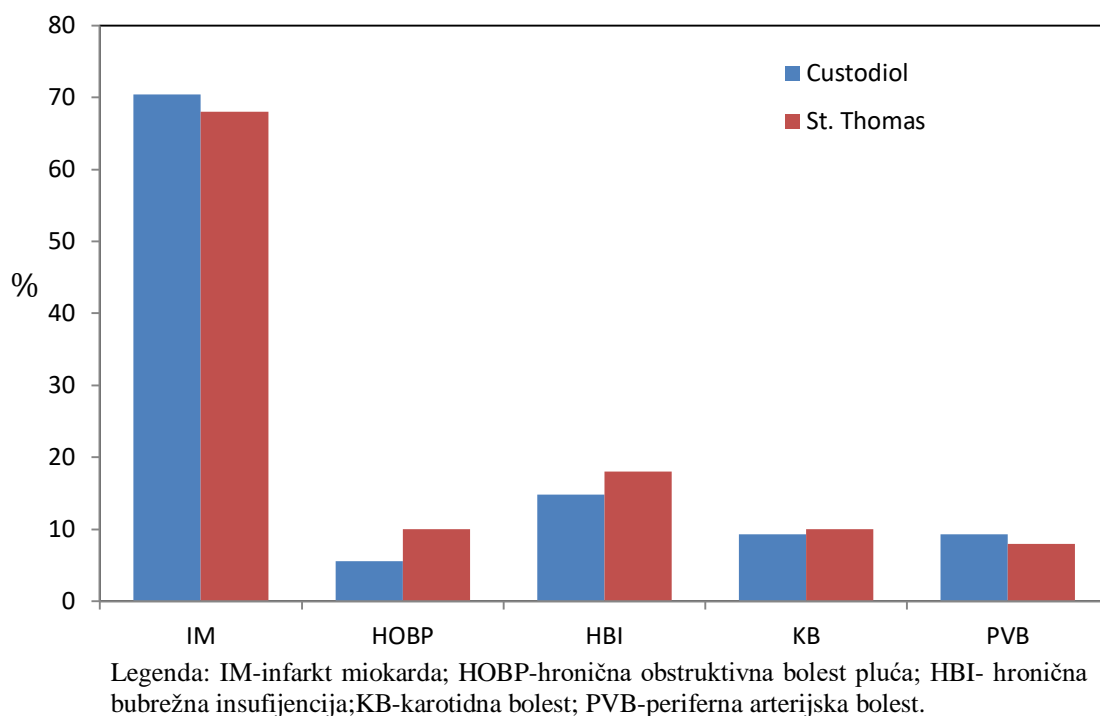
**Grafikon 8. Faktori rizika**



Legenda: HTA-hipertenzija; DM-Diabetes mellitus; DLP-dislipidemija

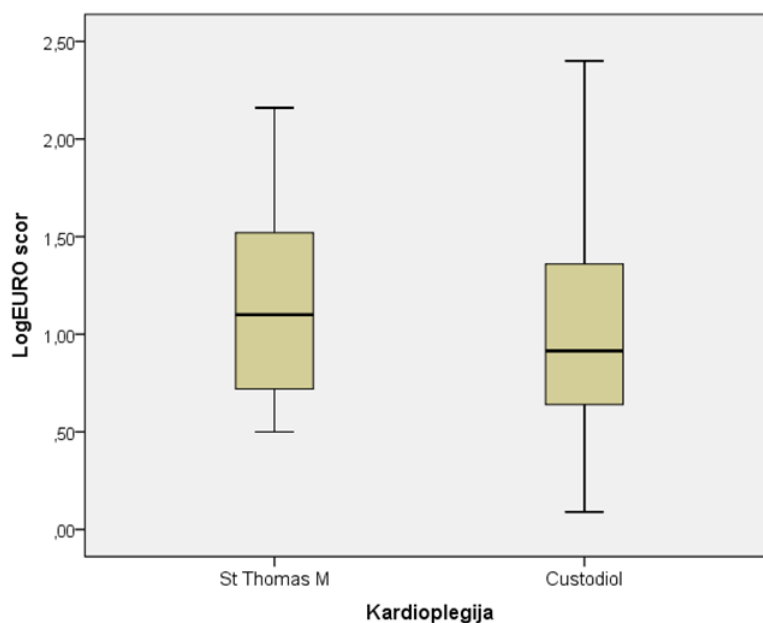
Distribucija učestalosti komorbiditeta je bila slična između studijskih grupa ispitanika i takođe je prikazana u Tabeli 14. Prethodni infarkt miokarda (IM) se izdvojio kao vodeći komorbiditet te je skoro dve trećine pacijenata iz obe grupe prethodno preživelo jedan ili dva srčanih udara (Grafikon 9). Pacijenti su u niskom procentu, u manje od 10% slučajeva, bolovali od hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP) definisanu kao FEV1s manji od 80% (Grafikon 9). Približno 16% pacijenata u svakoj grupi je imalo bar blago oštećenje bubrega (HBI), odnosno prema *American Kidney Fund* glomerulna filtracija je bila manja od  $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ , (Grafikon 9). Pridruženu karotidnu bolest (KB), definisanu ili kao prethodno operisanu karotidnu arteriju ili kao postojanje hemodinamski značajne stenozе nad istom, imalo je oko 10% pacijenata u studijskim grupama (Grafikon 9). Periferna vaskularna bolest (PVB) je bila prisutna skoro u istom procentu kao i karotidna bolest, približno oko 10% u obe grupe bolesnika (Grafikon 9).

**Grafikon 9. Komorbiditet**



Preoperativna procena očekivanog intraoperativnog mortaliteta pomoću kalkulatora *EuroScor II* je bila niska, nešto iznad 1%, što je u skladu sa činjenicom da je većina ispitanika spadala u kategoriju srednje teških i lakih bolesnika u odnosu na stepen srčane insuficijencije i angine pektoris (Tabela 14, Grafikon 10).

**Grafikon 10. Procena operativnog rizika - *EuroScor II***



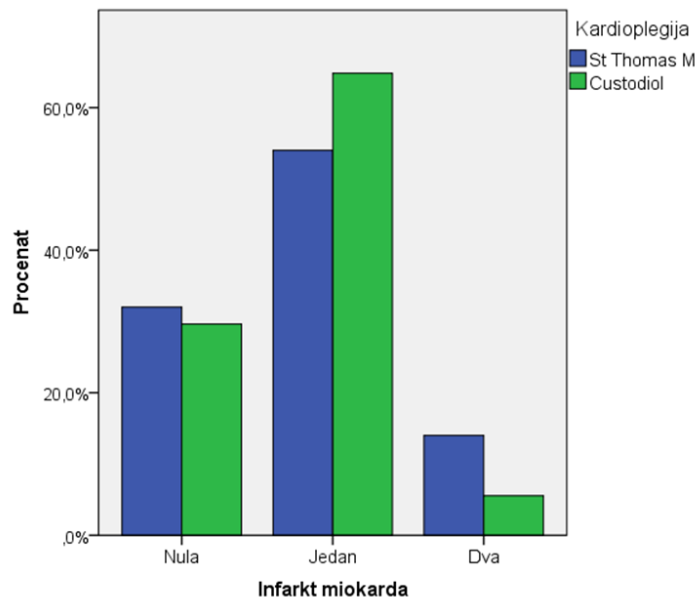


## 4.1.2. Anatomsko-funkcionalne karakteristike miokarda

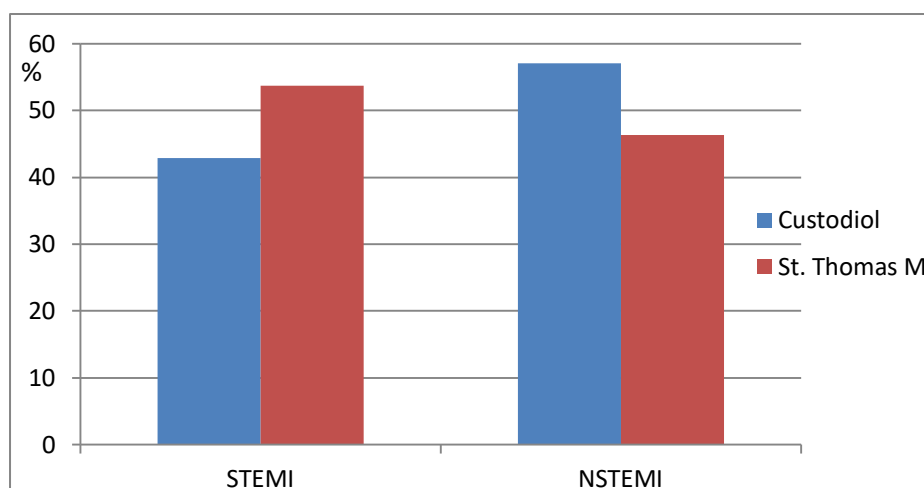
Distribucija pacijenata u odnosu na vrstu miokardne ishemije, ukupan broj i vrstu infarkta miokarda, primarnu nehiruršku revaskularizaciju miokarda i angiografske karakteristike koronarne cirkulacije detaljno ilustruje preoperativni koronarno ishemijski status pacijenata uključenih u studiju kod kojih nije postojala međugrupna statistički značajna razlika (Tabela 15). Većina bolesnika je preoperativno preživela infarkt miokarda, oko 70% u obe analizirane grupe, a najčešće su prethodno doživeli jedan infarkt miokarda uz podjednaku zastupljenost infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta (STEMI), odnosno bez elevacije ST segmenta (NSTEMI).

S obzirom na ekskluzione kriterijume nije bilo svežih infarkta miokarda unutar 30 dana preoperativno. (Grafikon 11 i 12)

**Grafikon 11. Preoperativni infarkt miokarda**



**Grafikon 12. STEMI i NSTEMI**



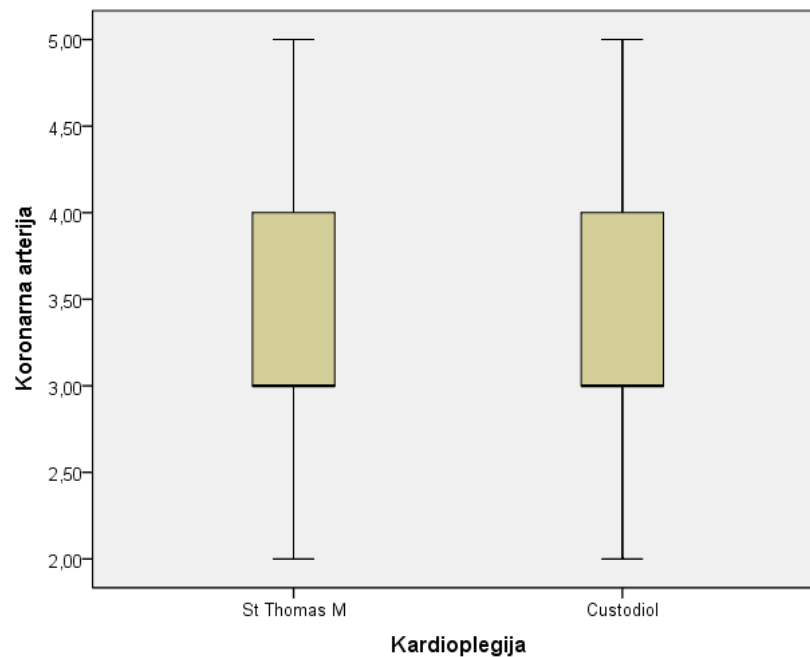
**Tabela 15. Preoperativne anatomsko-funkcionalne karakteristike miokarda**

Preoperativne karakteristike	Kardioplegija		Značajnost* (p)
	Custodiol	St.Thomas M	
<b>Broj ispitanika N</b>	54	50	
<b>IM</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	0,76 ± 0,08 (1,00; 0 – 2)	0,82 ± 0,66 (1,00; 0 – 2)	0,709 <sup>c</sup>
<b>N(%)</b>	<b>0</b> 16(29,6%)	16(32,0%)	0,480 <sup>b</sup>
	<b>1</b> 34(63,0%)	27(54,0%)	
	<b>2</b> 4(7,4%)	7(14,0%)	
<b>STEMI n(%)</b>	18(42,9%)	22(53,7%)	0,302 <sup>b</sup>
<b>NSTEMI n(%)</b>	24(57,1%)	19(46,3%)	0,348 <sup>b</sup>
<b>Koronarne arterije ≥ 70%</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	3,37 ± 0,83 (3; 2 – 5)	3,14 ± 0,83 (3; 2 – 5)	0,192 <sup>c</sup>
<b>SYNTAX scor</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	29,8 ± 9,4 (29,0; 14,0 – 54,0)	29,1 ± 8,8 (28,0 12,0 – 49,5)	0,713 <sup>c</sup>
<b>PCI (%)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	14 (26,4%) 39 (73,6%)	12 (24,0%) 38 (76,0%)	0,956 <sup>b</sup>
<b>LV-EF preoperativna (%)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	57,9 ± 7,9 (58,0; 34,0 – 72,0)	55,2 ± 8,1 (56,0; 37,0 – 70,0)	0,100 <sup>a</sup>
<b>LV-EDD (mm)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	52,0 ± 4,0 (52,0; 50,0 – 62,0)	52,0 ± 8,0 (54,0; 47,0 – 66,0)	0,027 <sup>a*</sup>
<b>LV-ESD (mm)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	33,0 ± 5,0 (33; 34 – 50)	35 ± 7 (34; 31 – 55)	0,019 <sup>a*</sup>
<b>Septum (mm)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	10 ± 1 (10; 8 – 14)	10 ± 1 (10; 8 – 12)	0,716 <sup>a</sup>
<b>LV-Zadnji zid (mm)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	10 ± 1 (10; 7,0 – 12,0)	10 ± 1 (10; 7 – 12)	0,231 <sup>a</sup>
<b>Hipertrofija miokarda</b> (septum/zadnji zid > 11mm) n (%)	<b>Da</b> 10 (18,5%) <b>Ne</b> 44 (81,5%)	3 (6,0%) 47 (94,0%)	0,103 <sup>b</sup>
<b>EKG n (%)</b>	<b>AF</b> 11 (20,4%) <b>SR</b> 43 (79,6%)	6 (12,0%) 44 (88,0%)	0,375 <sup>b</sup>

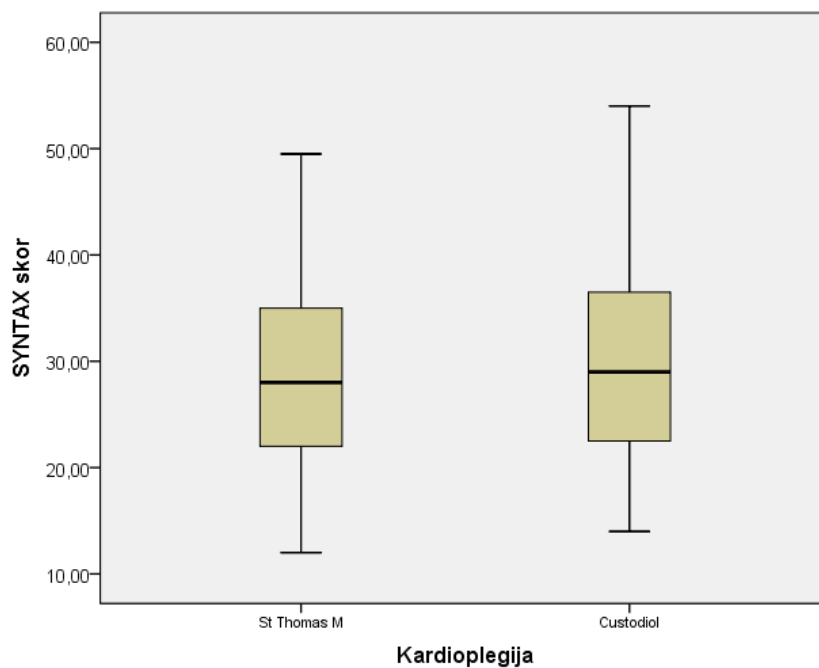
\*statistička značajnost na nivou poverenja od 95%: <sup>a</sup>t – test, <sup>b</sup>χ<sup>2</sup> – test, <sup>c</sup>Mann-Whitney U-test;  $\bar{x}$  – srednja vrednost, sd – standardna devijacija,  $\tilde{x}$  – medijana. IM-infarkt miokarda; 0,1,2-broj IM; STEMI- IM sa elevacijom ST segmenta; NSTEMI-IM bez elevacije ST segmenta; PCI-Perkutana koronarna intervencija; LV-EF- ejectionna frakcija leve komore; LV-EDD- end-dijastolni dijametar leve komore; LV-ESD- end-sistolni dijametar levekomore; AF-atrijalna fibrilacija; SR-sinusni ritam. N-broj bolesnika; n-broj IM.

Većina bolesnika je imala značajnu kompleksnu trosudovnu koronarnu bolest (stenoza  $\geq 70\%$ ) (Grafikon 13) sa visokim SYNTAX scorom od oko 30 koji ukazuje na anatomsku difuznost koronarne bolesti kod ispitanika (Grafikon 14). Nije bilo pacijenata sa hemodinamski značajnom stenozom glavnog stabla (LM stenoza  $\geq 50\%$ ) jer takvi bolesnici nisu bili uključeni u studiju.

**Grafikon 13. Kompleksnost koronarne bolesti**

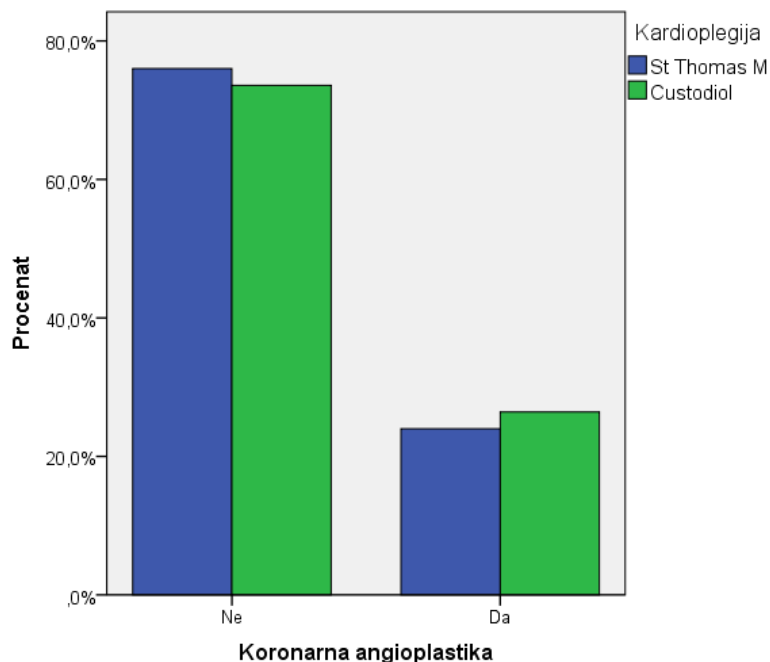


**Grafikon 14. Difuznost koronarne bolesti**



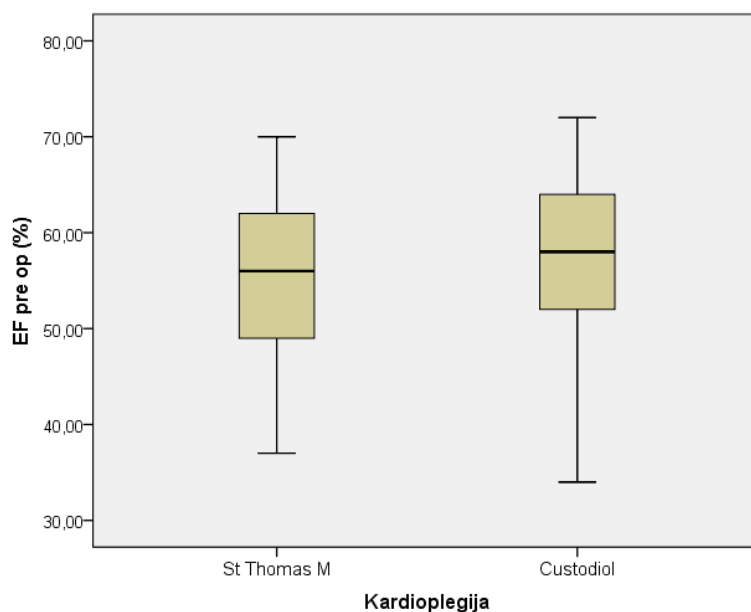
Primarna nehirurška revaskularizacija miokarda (koronarna angioplastika – PCI) je prethodno rađena kod jedne četvrtine pacijenata u obe grupe.

**Grafikon 15. Primarna koronarna angioplastika**



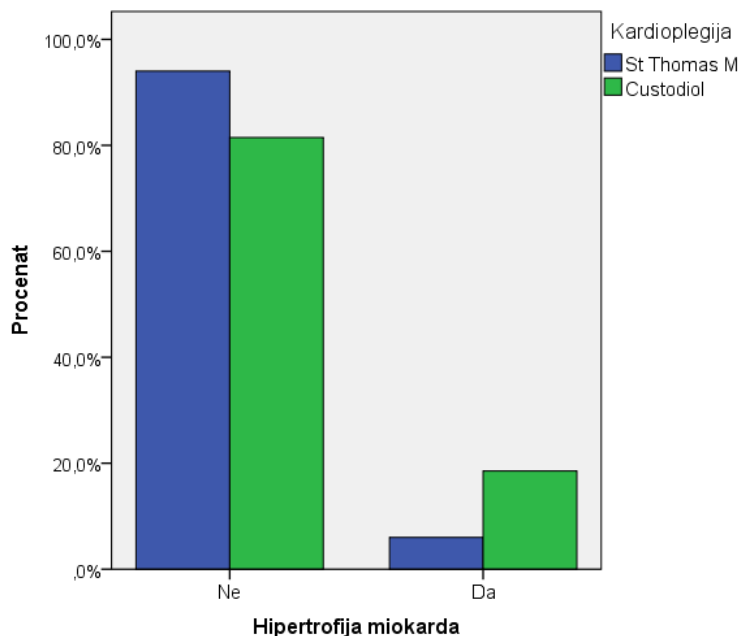
Preoperativni ehokardiografski parametri ukazuju na sličnost između dve grupe primenjenih tretmana (Tabela 15), sa izuzetkom parametara veličine leve komore, end-dijastolni (EDD) i end-sistolni (ESD) dijametar, kod kojih je potvrđeno postojanje razlike bez kliničkog značaja, ali statistički značajne. Preoperativna LV-EF od preko 55%, kod pacijenata iz obe ispitivane grupe, ukazuje na očuvanost kontraktilne funkcije srca. (Grafikon 16)

**Grafikon 16. Preoperativna kontraktilnost srca**



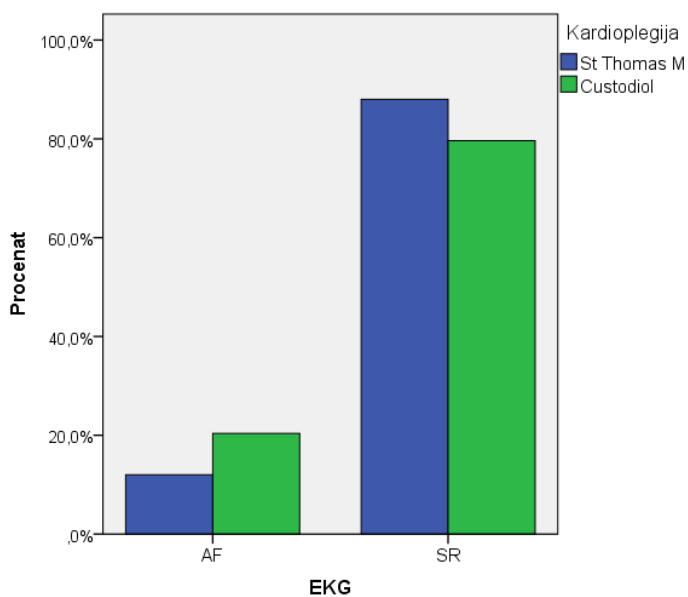
Hipertrofija zida leve komore je kod tri puta većeg broja bolesnika bila zastupljena u grupi ispitanika sa primenjenim *Custodiol*-om (18.5% vs 6.0%; ), ali bez statističke značajnosti ( $\chi^2$ -test,  $p=0,103$ ).

**Grafikon 17. Hipertrofija miokarda**



Preoperativno sinusni ritam srčanog rada je bio prisutan kod većine bolesnika u obe studijske grupe, ali učestalost atrijalne fibrilacije je kod pacijenata sa *Custodiol* primenjenom kardioplegijom bila skoro duplo veća nego u grupi bolesnika sa modifikovanom *St. Thomas* kardioplegijom (*St. Thomas M* grupa) (20,4% vs 12,0%:  $\chi^2$ -test,  $p=0.375$ ), ali ta razlika nije dostigla statičku značajnost (Tabela 3).

**Grafikon 18. Preoperativni srčani ritam**



### 4.1.3. Klinički status ispitanika i preoperativna terapija

Prisustvo i težina srčane slabosti (NYHA klasifikacija), odnosno angine pectoris (CCS klasifikacija) utvrđeni su i gradirani kod svih pacijenata u studiji. Distribucija pacijenata prema navedenim kriterijumima prikazana je na Tabeli 16.

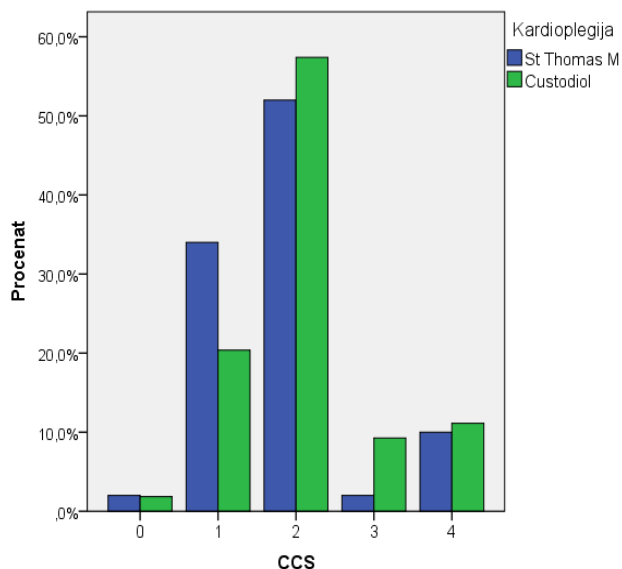
**Tabela 16. Preoperativni klinički status**

	CCS				NYHA			
	1	2	3	4	1	2	3	4
<b>Custodiol</b>	12	31	5	6	26	25	3	0
<b>n(%)</b>	(22,2%)	(57,4%)	(9,3%)	(11,1%)	(48,1%)	(46,3%)	(5,6%)	(0%)
<b>St ThomasM</b>	18	26	1	5	20	26	4	0
<b>n(%)</b>	(36,0%)	(52,0%)	(2,0%)	(10,0%)	(40,0%)	(52,0%)	(8,0%)	(0%)
<b>Značajnost* (p)</b>	0,236 <sup>a</sup>				0,673 <sup>a</sup>			

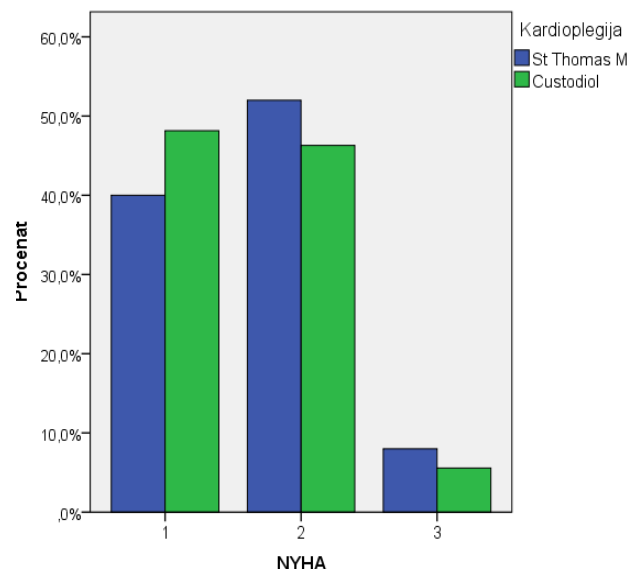
\*statistička značajnost na nivou poverenja od 95%: <sup>a</sup> $\chi^2$  – test.NYHA(*New York Heart Association*)- klasifikacija srčane insuficijencije; CCS(*Canadian Cardiovascular Society*)- klasifikacija angine pectoris

Prema podacima iz Tabele 16, vidi se da većina pacijenata, iz obe studijske grupe, spada u grupu srednje teških bolesnika sa koronarnom bolešću koji imaju tegobe samo prilikom povećanog fizičkog napora, (Grafikon 19). Takođe, u obe ispitivane grupe radi se o klinički lakšim bolesnicima u početnim stadijumima srčane slabosti koji ili nemaju uopšte ograničenje fizičke aktivnosti ili isto postoji samo prilikom fizičkih naprezanja, (Grafikon 20).

**Grafikon 19. Angina pectoris**



**Grafikon 20. Srčana insuficijencija**



Distribucija pacijenata u skladu sa preoperativnom medikamentoznom terapijom prikazana je u Tabeli 17.

**Tabela 17. Preoperativna terapija**

Lek	Kardioplegija		Značajnost* (p)	
	Custodiol	St. Thomas M		
<b>Broj ispitanika N</b>	54	50		
<b>β-blokator</b>	<b>Da</b>	46 (85,2%)	44 (88,0%)	0,894 <sup>a</sup>
n (%)	<b>Ne</b>	8 (14,8%)	6 (12,0%)	
<b>ACEI/ARB</b>	<b>Da</b>	51 (94,4%)	46 (92,0%)	0,916 <sup>a</sup>
n (%)	<b>Ne</b>	3 (5,6%)	4 (8,0%)	
<b>Statini</b>	<b>Da</b>	42 (77,8%)	44 (88,0%)	0,264 <sup>a</sup>
n (%)	<b>Ne</b>	12 (22,2%)	6 (12,0%)	
<b>Diuretici</b>	<b>Da</b>	10 (18,5%)	7 (14,0%)	0,721 <sup>a</sup>
n (%)	<b>Ne</b>	44 (81,5%)	43 (86,0%)	
<b>Preductal</b>	<b>Da</b>	5 (9,3%)	15 (30,0%)	0,015 <sup>a*</sup>
n (%)	<b>Ne</b>	49 (90,7%)	35 (70,0%)	
<b>Aspirin</b>	<b>Da</b>	54 (100,0%)	49 (98,0%)	0,969 <sup>a</sup>
n (%)	<b>Ne</b>	0 (0%)	1 (2,0%)	

\*statistička značajnost na nivou poverenja od 95%:  $\chi^2$  – test

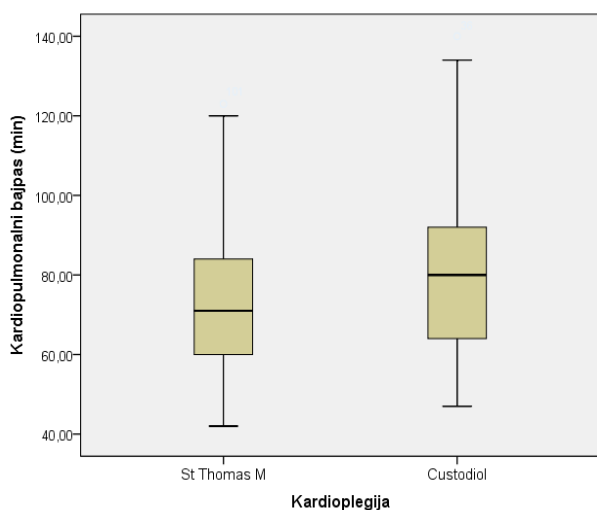
ACEI-angiotenzin konvertujući enzim.inhibitor; ARB-angiotenzin receptor blokator

Većina pacijenata u obe ispitivane grupe je preoperativno medikamentozno lečena u skladu sa standardima i preporukama za tretman ishemijske bolesti srca. Međutim, pacijenti u grupi sa modifikovanom *St. Thomas* kardioplegijom su u tri puta veće broju nego u Custodiol grupi preoperativno uzimali predulctal (30,0% vs 9,3%:  $\chi^2$ -test, p=0.015), lek za koji se smatra da ima pozitivan efekat na prezervaciju miokarda tokom i posle aortokoronanrog bajpasa.

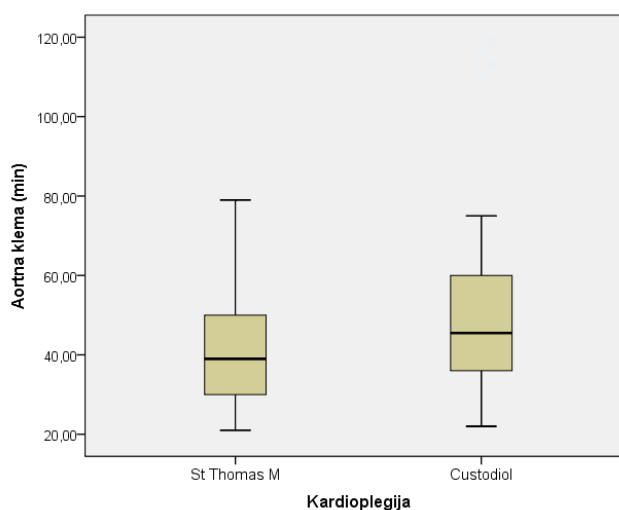
## 4.2. Intraoperativne karakteristike

U Tabeli 18, prikazani su podaci vezani za najvažnije intraoperativne parametre. Prosečno trajanje totalne aortne kleme (AKK) i kardiopulmonalnog bajpasa (KPB) bili su relativno kratki što je u skladu sa prosečnim brojem upotrebljenih graftova. Dužina trajanja ekstrakorporalnog krvotoka (Grafikon 21), u proseku je bila za oko 10 min duža u *Custodiol* grupi u odnosu na *St. Thomas M* grupu ispitanika, sa trendom ka statističkoj značajnosti (82 min vs 74 min; *Mann-Whitney U*-test, 0.075). Totalno trajanje AKK je bilo duže u grupi bolesnika sa *Custodiol*-om u odnosu na grupu bolesnika sa primenjenom modifikovanom *St. Thomas* kardioplegijom i ta razlika je dostigla statističku značajnost (49 min vs 41 min: *Mann-Whitney U*-test,  $p=0,022$ ). (Grafikon 22)

**Grafikon 21. Kardiopulmonalni bajpas**



**Grafikon 22. Aortna klema**





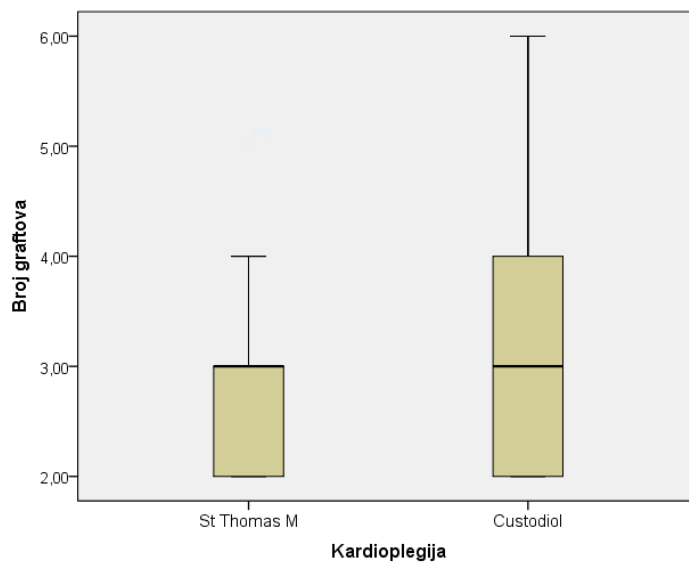
**Tabela 18. Intraoperativni parametri**

Posmatrane karakteristike	Kardioplegija		Značajnost* (p)
	Custodiol	St. Thomas M	
<b>Broj ispitanika N</b>	54	50	
<b>KPB</b> (min) ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	82,2 ± 23,7 (80,0; 47,0 – 169,0)	74,5 ± 18,5 (70,5; 42,0 – 123,0)	0,075 <sup>a</sup>
<b>Aortna klema</b> (min) ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	49,1 ± 19,0 (45,5; 22,0 – 116,0)	41,0 ± 12,9 (39,0; 21,0 – 79,0)	0,022 <sup>a*</sup>
<b>Broj distalnih anastomoza</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	2,9 ± 0,9 (3; 2 – 6)	2,8 ± 0,7 (3; 2 – 5)	0,593 <sup>a</sup>
<b>Broj venskih graftova</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	1,9 ± 0,9 (2; 0 – 5)	1,7 ± 0,8 (2; 0 – 4)	0,282 <sup>a</sup>
<b>LITA</b> <b>Da</b> n (%) <b>Ne</b>	52 (96,3%) 2 (3,7%)	49 (98,0%) 1 (2,0%)	1,000 <sup>b</sup>
<b>RITA</b> <b>Da</b> n (%) <b>Ne</b>	1 (1,9%) 53 (98,1%)	1 (2,0%) 49 (98,0%)	1,000 <sup>b</sup>
<b>AR</b> <b>Da</b> n (%) <b>Ne</b>	0 (0%) 54 (100,0%)	1 (2,0%) 49 (98,0%)	0,969 <sup>b</sup>
<b>Količina kardioplegije</b> (mL) ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	1666,7 ± 267,6 (1600; 1000 – 2500)	1306,0 ± 251,2 (1300; 1050 – 2150)	0,000 <sup>a*</sup>
<b>MAP1</b> (mm Hg) ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	75,1 ± 9,8 (75,5; 48,0 – 90,0)	80,4 ± 7,7 (80,0; 66,0 – 100,0)	0,008 <sup>a*</sup>
<b>MAP2</b> (mm Hg) ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	45,0 ± 8,9 (43,0; 27,0 – 65,0)	53,0 ± 9,2 (54,0; 37,0 – 73,0)	0,000 <sup>a*</sup>
<b>ΔMAP= MAP1-MAP2</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	30,1 ± 10,2 (30,0; 12,0 – 50,0)	27,4 ± 8,3 (28,5; 14,0 – 45,0)	0,211 <sup>a</sup>
<b>t</b> (s) ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	59,3 ± 21,3 (58,5; 25,0 – 122,0)	59,7 ± 30,0 (48,5; 20,0 – 150,0)	0,388 <sup>a</sup>
<b>Srčana akcija</b> <b>DC</b> n (%) <b>SP</b>	37 (68,5%) 17 (31,5%)	40 (80,0%) 10 (20,0%)	0,267 <sup>b</sup>
<b>Defibrilacija broj</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	0,89 ± 0,83 (1; 0 – 4)	1,38 ± 1,21 (1; 0 – 5)	0,019 <sup>a</sup>

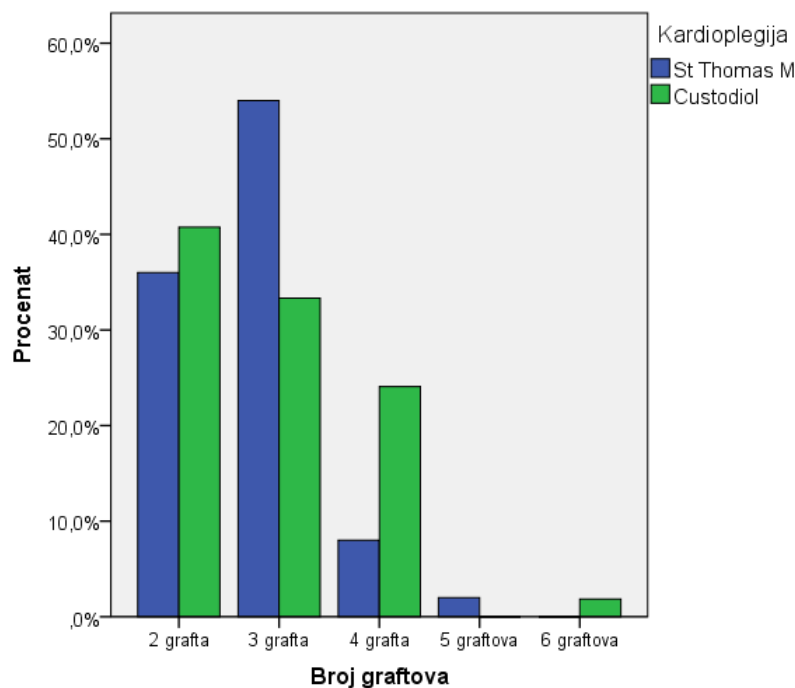
\* statistička značajnost na nivou poverenja od 95%: <sup>a</sup>Mann-Whitney U-test, <sup>b</sup> $\chi^2$  – test;  $\bar{x}$  – srednja vrednost, sd – standardna devijacija,  $\tilde{x}$  – medijana. KPB- kardiopulmonalni bajpas; LITA- leva unutrašnja torakalna arterija, RITA- desna unutrašnja torakalna arterija; AR- radijalna arterija; MAP1- srednji arterijski pritisak neposredno pre kleme; MAP2- minimalni srednji arterijski pritisak tokom davanja kardioplegije; t-vreme proteklo od početka davanja kardioplegije do nastanka srčanog zastoja; DC-elektrokonverzija; SP-spontano

Ukupan broj graftova nije se statistički značajno razlikovao između posmatranih grupa ispitanika, odnosno u obe analizirane grupe prosečno su urađene 3 distalne anastomoze (*Mann-Whitney U*-test,  $p= 0,593$ ) (Grafikon 23), Tabela 18. U *Custodiol* grupi kod najvećeg broja bolesnika (41%) urađen je dvostruki aortokoronarni bajpas, a skoro četvrtina bolesnika dobila je četvorostruki bajpas. Kod bolesnika sa korišćenom modifikovanom *St. Thomas* kardioplegijom kod više od pola ispitanika (54%) urađen je trostruki bajpas, a kod nešto više od trećine bolesnika urađen je dvostruki aortokoronarni bajpas (Grafikon 24).

**Grafikon 23. Prosečan broj bajpaseva po bolesniku**

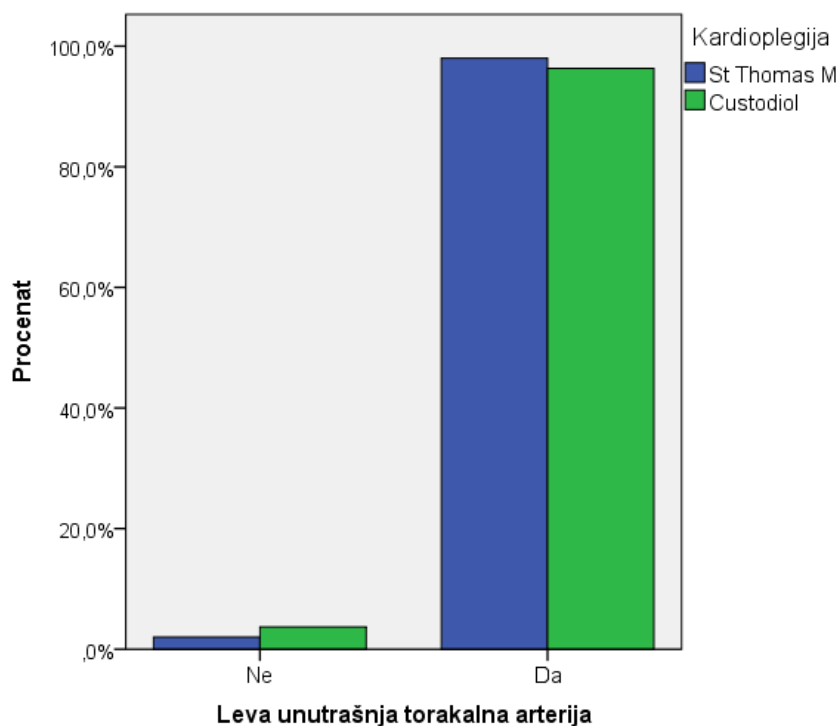


**Grafikon 24. Raspodela učestalosti vrste revaskularizacije**



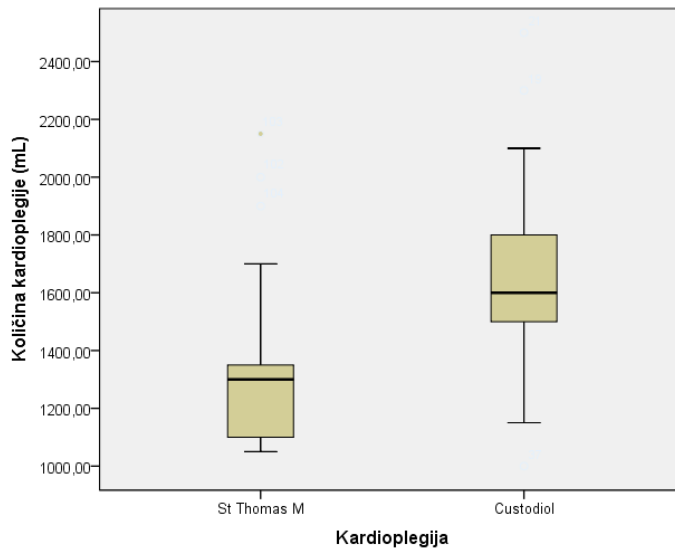
Leva unutrašnja torakalna arterija (LITA) je korišćena kod skoro svih bolesnika iz obe studijske grupe sa učestalošću od preko 95% bez statistički značajne razlike. U *Custodiol* grupi LITA nije upotrebljena kod dva ispitanika zbog jatrogene povrede arterije, odnosno lošeg protoka kroz graft. U *St. Thomas M* grupi takođe zbog jatrogene povrede arterije nije iskoršćena jedna LITA (Grafikon 25). Desna unutrašnja torakalna arterija (RITA) je upotrebljena samo kod jednog bolesnika u svakoj analiziranoj grupi tokom totalne arterijske revaskularizacije miokarda, a kod istog bolesnika u *St. Thomas M* grupi korišćena je i radijalna arterija (AR) (Grafikon 25). (Tabela 18)

**Grafikon 25. Unutrašnja torakalna arterija**



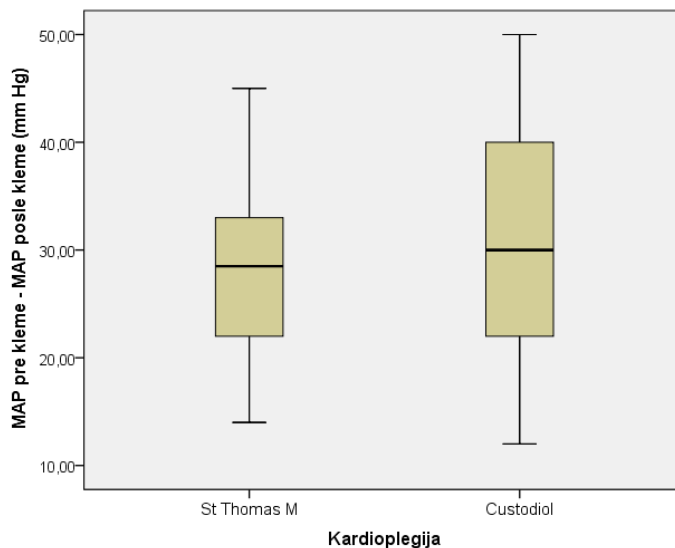
Ukupna količina kardioplegije date bolesniku tokom operacije je za oko 300 mL bila veća u *Custodiol* grupi u odnosu na *St. Thomas M* grupu ispitanika i ta razlika je dostigla statističku značajnost (1667 vs 1306; Mann-Whitney U-test  $p < 0.001$ ), ali bez značajnog uticaja na povećanu hemodiluciju što se vidi iz količina transfuzija i vrednosti postoperativnog hemoglobina. (Tabela 18; Grafikon 26)

**Grafikon 26. Zapremina aplicirane kardioplegije**



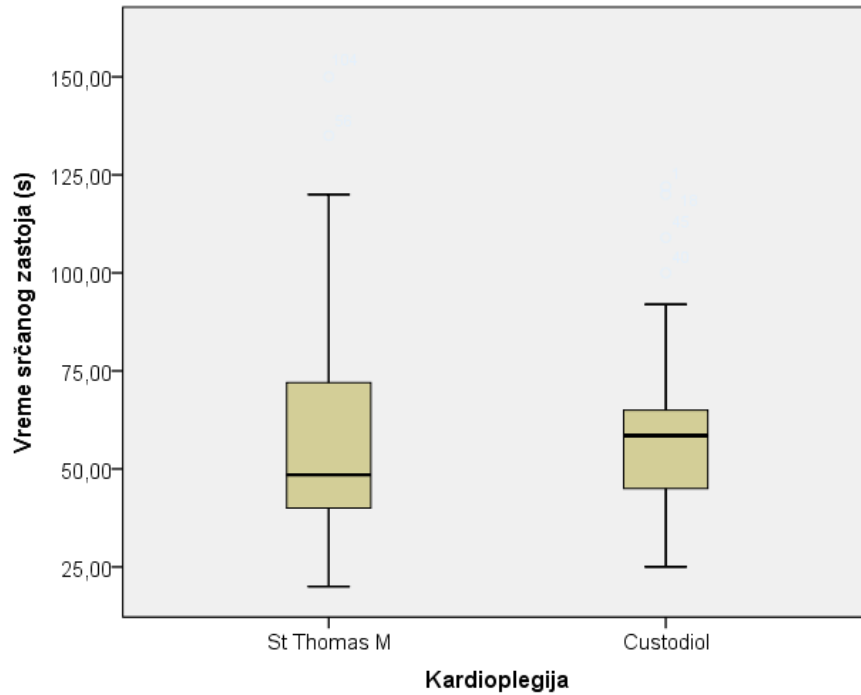
Srednji arterijski pritisak (MAP) pre klemovanja aorte i nakon toga tokom davanja kardioplegije je pokazao statističku značajnost između analiziranih grupa uz razliku od 5 mmHg koja nije bila od kliničkog značaja. Maksimalni pad MAP-a tokom davanja kardioplegije, važan parametar jer može produbiti intraoperativnu ishemiju miokarda, je u obe grupe bio sličan i iznosio je oko 30mmHg (*Mann-Whitney U-test*,  $p = 0.211$ ). (Tabela 18., Grafikon 27)

**Grafikon 27. Intraoperativni srednji arterijski pritisak**



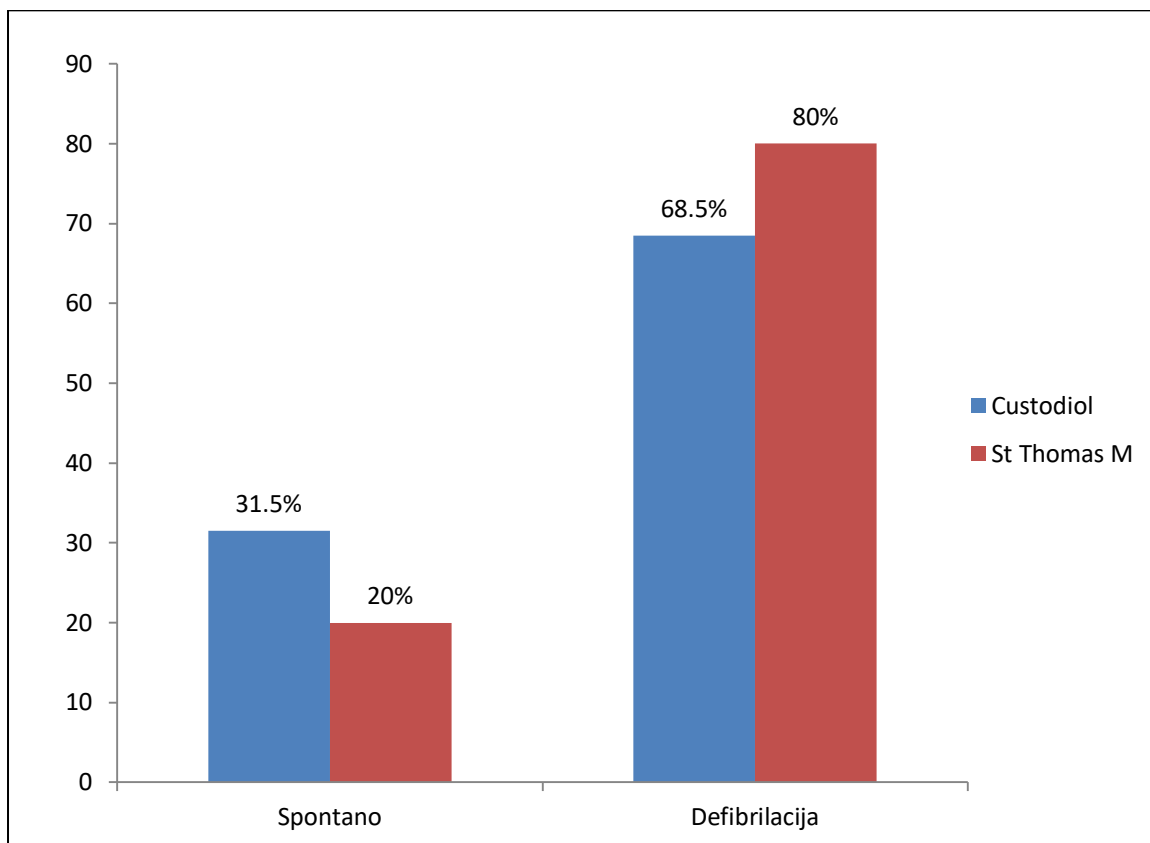
Skraćivanje perioda potrebnog da se izazove srčani zastoј tokom davanja početne doze kardioplegijskog rastvora smanjuje intraoperativnu ishemiju miokarda. U obe analizirane grupe ovo vreme je bilo skoro identično i iznosilo je oko 60 s (*Mann-Whitney U-test*,  $p=0,388$ ). (Tabela 18, Grafikon 28)

**Grafikon 28. Brzina nastanka srčanog zastoja**



Nakon deklemovanja aorte i perioda ishemijskog srčanog zastoja nastaje reperfuzija miokarda i uspostava srčane aktivnosti. Srčani ritam može biti uspostavljen spontano ili srce počinje da fibrilira te je neophodna elektrokonverzija defibrilatorom (DC). Spontano uspostavljane srčanog ritma se smatra jednim od indikatora dobre miokardne protekcije. U analiziranim grupama ispitanika uspostava srčane aktivnosti je češće zahtevala elektrokonverziju, mada je spontana uspostava srčanje radnje bila češća u *Custadiol* grupi u poređenju sa *St.Thomas M* grupom, ali bez statističke značajnosti (31,5% vs 20,0%;  $\chi^2$ -test,  $p= 0.267$  ). U proseku je bila potrebna jedna DC konverzija za uspostavu srčanje radnje. (Tabela 18, Grafikon 29)

**Grafikon 29. Uspostava srčane aktivnosti**



## 4.3. Postoperativne karakteristike

### 4.3.1. Opšti i biohemijski postoperativni parametri

Tabela 19. Postoperativni biohemijski parametri

Posmatrane karakteristike	Kardioplegija		Značajnost* (P)
	Custodiol	St. Thomas M	
<b>Broj ispitanika</b>	54	50	
<b>Hemoglobin (g/L)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))			
<b>preoperativno</b>	132,7 ± 12,2 (134,0; 103,0 – 158,0)	133,8 ± 11,8 (131,5; 105,0 – 156,0)	0,984 <sup>a</sup>
<b>24h</b>	111,5 ± 12,5 (112,0; 86,0 – 138,0)	109,5 ± 12,7 (109,0; 88,0 – 142,0)	0,383 <sup>a</sup>
<b>48h</b>	103,3 ± 10,6 (102,0; 84,0 – 134,0)	99,0 ± 9,4 (98,0; 82,0 – 122,0)	0,030 <sup>a*</sup>
<b>Značajnost* (P)</b>	0,000 <sup>c*</sup>	0,000 <sup>c*</sup>	
<b>Hematorkit (%)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))			
<b>preoperativno</b>	38,6 ± 3,7 (39,0; 30,0 – 47,0)	39,2 ± 3,6 (38,5; 32,0 – 47,0)	0,712 <sup>a</sup>
<b>24h</b>	32,7 ± 3,7 (33,0; 25,0 – 40,0)	32,8 ± 4,1 (33,0; 25,0 – 44,0)	0,919 <sup>a</sup>
<b>48h</b>	30,6 ± 3,5 (30,0; 24,0 – 39,0)	29,6 ± 3,0 (29,0; 25,0 – 37,0)	0,140 <sup>a</sup>
<b>Značajnost* (P)</b>	0,000 <sup>c*</sup>	0,000 <sup>c*</sup>	
<b>Kreatinin (mM/L)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))			
<b>preoperativno</b>	85,8 ± 16,9 (83,0; 56,0 – 132,0)	87,6 ± 16,8 (83,5; 62,0 – 142,0)	0,609 <sup>b</sup>
<b>24h</b>	82,5 ± 29,6 (75,0; 48,0 – 230,0)	90,7 ± 26,7 (83,0; 55,0 – 177,0)	0,030 <sup>b*</sup>
<b>48h</b>	71,5 ± 23,5 (67,0; 44,0 – 196,0)	76,9 ± 25,5 (68,0; 45,0 – 184,0)	0,251 <sup>b</sup>
<b>Laktati (mM/L)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))			
<b>preoperativno</b>	1,42 ± 0,60 (1,35; 0,50 – 3,30)	1,30 ± 0,55 (1,15; 0,60 – 3,30)	0,301 <sup>b</sup>
<b>24h</b>	1,75 ± 0,72 (1,70; 0,60 – 4,00)	1,50 ± 0,74 (1,30; 0,50 – 3,90)	0,044 <sup>b*</sup>
<b>48h</b>	1,30 ± 0,70 (1,30; 0,70 – 2,60)	1,33 ± 0,68 (1,15; 0,50 – 3,50)	0,153 <sup>b</sup>

\*statistička značajnost na nivou poverenja od 95%: <sup>a</sup>t – test; <sup>b</sup>Mann-Whitney U-test; <sup>c</sup>ANOVA(+Fisher's LSD Multiple Comparison test);  $\bar{x}$  – srednja vrednost, sd – standardna devijacija,  $\tilde{x}$  – medijana.

Biohemijski parametri koje prate stanje pacijenata nakon operacije, nivo hemoglobina (Hgb), hematokrit (Hct), kreatinin i laktati, mereni su pre operacije, 24h i 48h nakon prijema u jedinicu intenzivnog lečenja (JIL).

Unutar grupnim poređenjem vrednosti Hgb i Hct statistički značajna razlika između posmatranih vremena merenja uočena je u obe analizirane grupe. Kod oba tipa kardioplegijskog rastvora statistički značajan pad nivoa Hgb i Hct uočen je tokom prvih 24 h nakon operacije i nastavlja se u periodu od 24h do 48h, što je donekle očekivani rezultat s obzirom da kristaloidne kardioplegije uzrokuju hemodiluciju kod bolesnika. Poređenjem između grupa nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima Hct ni u jednom od posmatranih vremena merenja. Vrednosti Hgb nisu se statistički značajno razlikovale između posmatranih grupa ispitanika preoperativno i 24h postoperativno, dok su statistički značajno niže vrednosti Hgb izmerene 48h nakon operacije u *St.Thomas M* grupi. Sa kliničkog aspekta ova razlika nije bila od značaja (103 vs 99 g/l). (Tabela 19)

U pogledu kreatinina i laktata u krvi unutar grupnim poređenjem nije uočena statistički značajna razlika u njihovim vrednostima ni u jednom od posmatranih vremena merenja. Poređenjem između grupa uočen je statistički značajan porast kreatinina uz istovremen pad laktata u *St.Thomas M* grupi ispitanika 24h nakon operacije. U ostalim vremenima merenja, preoperativno i 48h postoperativno, nije bilo statistiki značajne razlika između analiziranih grupa ni u jednom od navednih parametara. Nivo laktata je u obe grupe, u svim vremenima merenja, sve vreme bio u granicama referentnih vrednosti ( niži od 2mM/L). (Tabela 19)



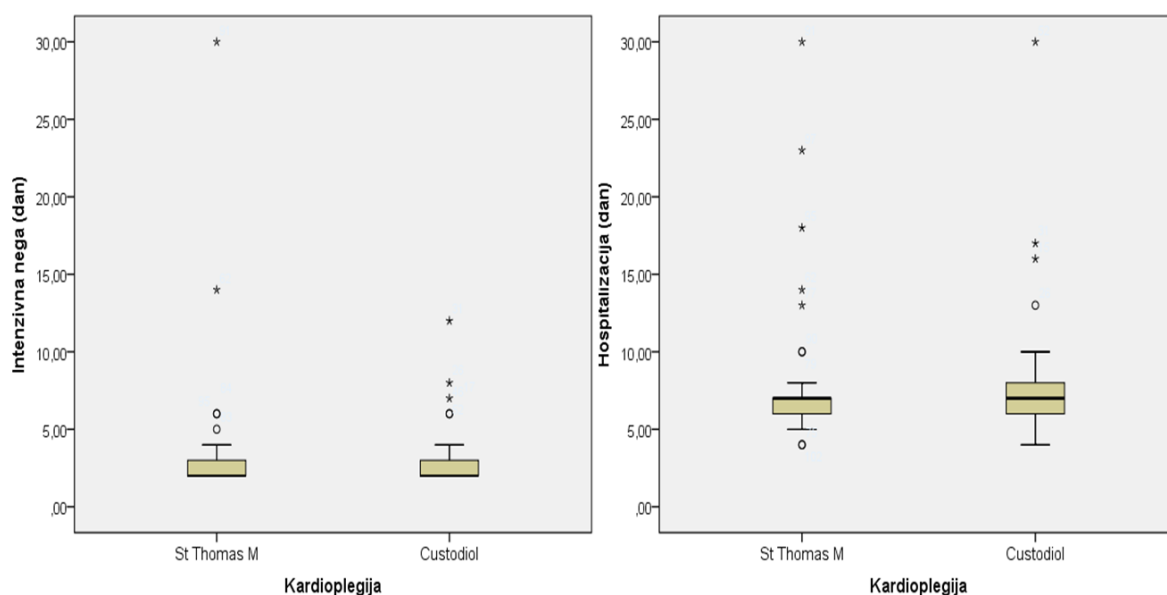
**Tabela 20. Postoperativni parametri**

Posmatrane karakteristike	Kardioplegija		Značajno st* (p)
	Custodiol	St.Thomas M	
<b>Broj ispitanika</b>	54	50	
<b>Vazopresori n (%)</b>	<b>Da</b>	31 (57,4%)	0,334 <sup>b</sup>
	<b>Ne</b>	23 (42,6%)	
<b>Inotropi n (%)</b>	<b>Da</b>	5 (9,3%)	0,893 <sup>b</sup>
	<b>Ne</b>	49 (90,7%)	
<b>Intenzivna nega (dan)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	2,76 ± 1,84 (2,00; 2,00 – 12,00)	3,36 ± 4,29 (2,00; 2,00 – 30,00)	0,395 <sup>a</sup>
<b>Hospitalizacija (dan)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	7,72 ± 3,86 (7; 4 – 30)	7,96 ± 4,53 (7; 4 – 30)	0,811 <sup>a</sup>
<b>Transfuzija eritrocita (mL)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	247,6 ± 345,3 (237,5; 0 – 1570,0)	342,8 ± 413,7 (255,0; 0 – 1615,0)	0,260 <sup>a</sup>

\*statistička značajnost na nivou poverenja od 95%: <sup>a</sup>Mann-Whitney U-test, <sup>b</sup> $\chi^2$  – test;  $\bar{x}$  – srednja vrednost, sd – standardna devijacija,  $\tilde{x}$  – medijana.

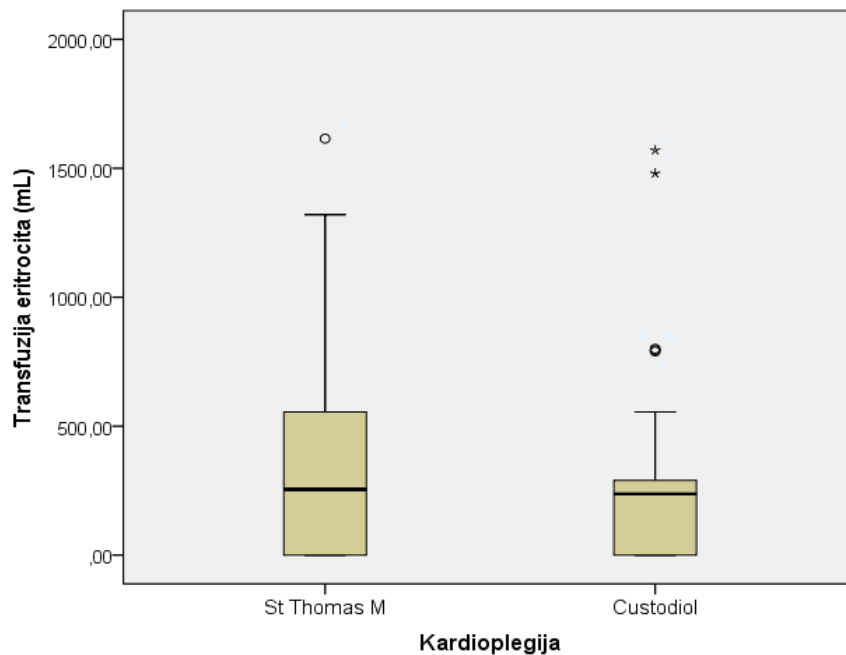
Dužina boravka u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) je prosečno iznosila 3 dana u obe analizirane grupe, što je duže od očekivane vrednosti od 2 dana, i spada u produženo lečenje u JIL-a. Prosečan broj dana tokom kojih su pacijenti hospitalizovani je sličan za obe grupa i bio je 8 dana (Tabela 20, Grafikon 30).

**Grafikon 30. Dužina boravka u JIL-a i hospitalizacija**



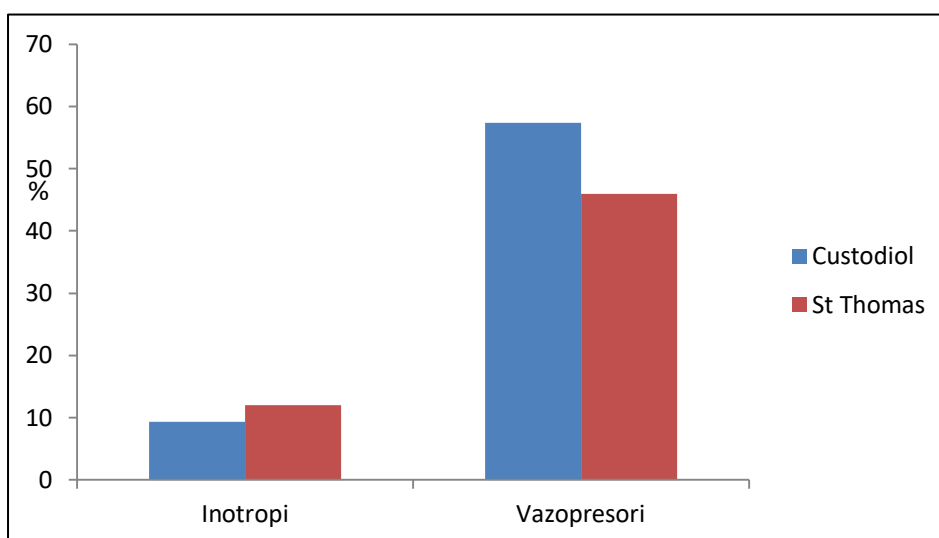
Pacijenati iz *St.Thomas M* grupe su u proseku primili za oko 100 mL veću količinu transfuzije krvi, ali ta razlika nije statistički značajna (Tabela 20, Grafikon 31).

**Grafikon 31. Transfuzija eritrocita**



Pacijenati koji su primali vazopresornu potporu duže od 60 min tokom boravka u JIL-a su registrovani. Učestalost ovakvih bolesnika je bila visoka u obe studijske grupe i iznosila je oko 50%. Inotropnu potporu je imalo približno 10% pacijenata u obe analizirane grupe zbog čega nije potvrđena statistička značajnost ove razlike (Tabela 20, Grafikon 32).

**Grafikon 32. Vazopresorna i inotropna potpora**



### 4.3.2. Postoperativna kontraktilnost leve komore

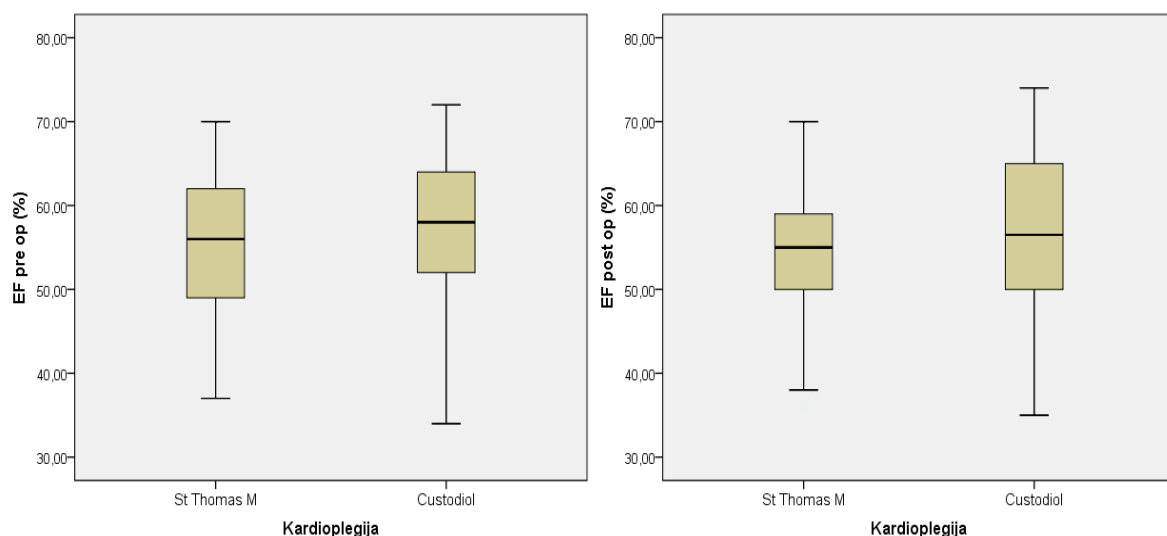
Tabela 21. Promene u globalnoj kontraktilnosti leve komore

Posmatrane karakteristike	Kardioplegija		Značajnost* (P)
	Custodiol	St.Thomas M	
<b>Broj ispitanika</b>	54	50	
<b>LV-EF preoperativno (%)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	57,9 ± 7,9 (58,0; 34,0 – 72,0)	55,2 ± 8,1 (56,0; 37,0 – 70,0)	0,100 <sup>a</sup>
<b>LV-EF postoperativno (%)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	57,0 ± 8,5 (56,5; 35,0 – 74,0)	54,0 ± 8,0 (55,0; 36,0 – 70,0)	0,073 <sup>a</sup>
<b>ΔLV-EF (%)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	-0,81 ± 4,3 (1,0; -7,0 – 11,0)	-1,16 ± 5,10 (0,0; -8,0 – 12,0)	0,896 <sup>a</sup>
<b>Značajnost* (P)</b>	0,656 <sup>a</sup>	0,462 <sup>a</sup>	

\*statistička značajnost na nivou poverenja od 95%: <sup>a</sup>t – test;  $\bar{x}$  – srednja vrednost, sd – standardna devijacija,  $\tilde{x}$  – medijana. LV-EF: eejkciona frakcija leve komore; ΔLV-EF: razlika u EF post i preoperativno.

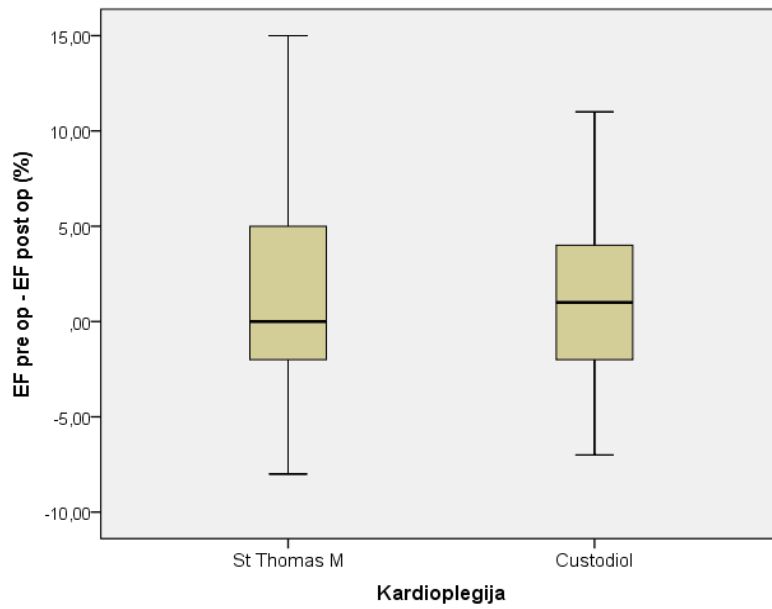
Kontraktilnost leve komore, važan pokazatelj miokardne protekcije, se ogleda u njenoj eejkcionoj frakciji (LV-EF). Preoperativne vrednosti u LV-EF se nisu statistički značajno razlikovale između analiziranih grupa. U ranom postoperativnom periodu, unutar 24h nakon kardiohirurške operacije, očekuje se pad u LV-EF usled neminovnog ishemijsko-reperfusionog oštećenja miokarda različitog stepena. Unutar grupnim pređenjem, postoperativni pad u LV-EF u obe analizirane grupe, nije uzrokovao značajnu promenu u pre i postoperativnim vrednostima LV-EF. Postoperativne vrednosti LV-EF se nisu statistički značajno razlikovale ni između anačiziranih grupa ispitanika.(Tabela 21, Grafikon 33)

Grafikon 33. Pre i post operativna LV-EF



Smanjenje u vrednosti ejectivesne frakcije, pre i posle operacije ( $\Delta$ LV-EF) bilo je izraženija u grupi pacijenata tretiranih *St.Thomas M* kardioplegijom pri čemu uočena razlika nije bila statistički značajna.

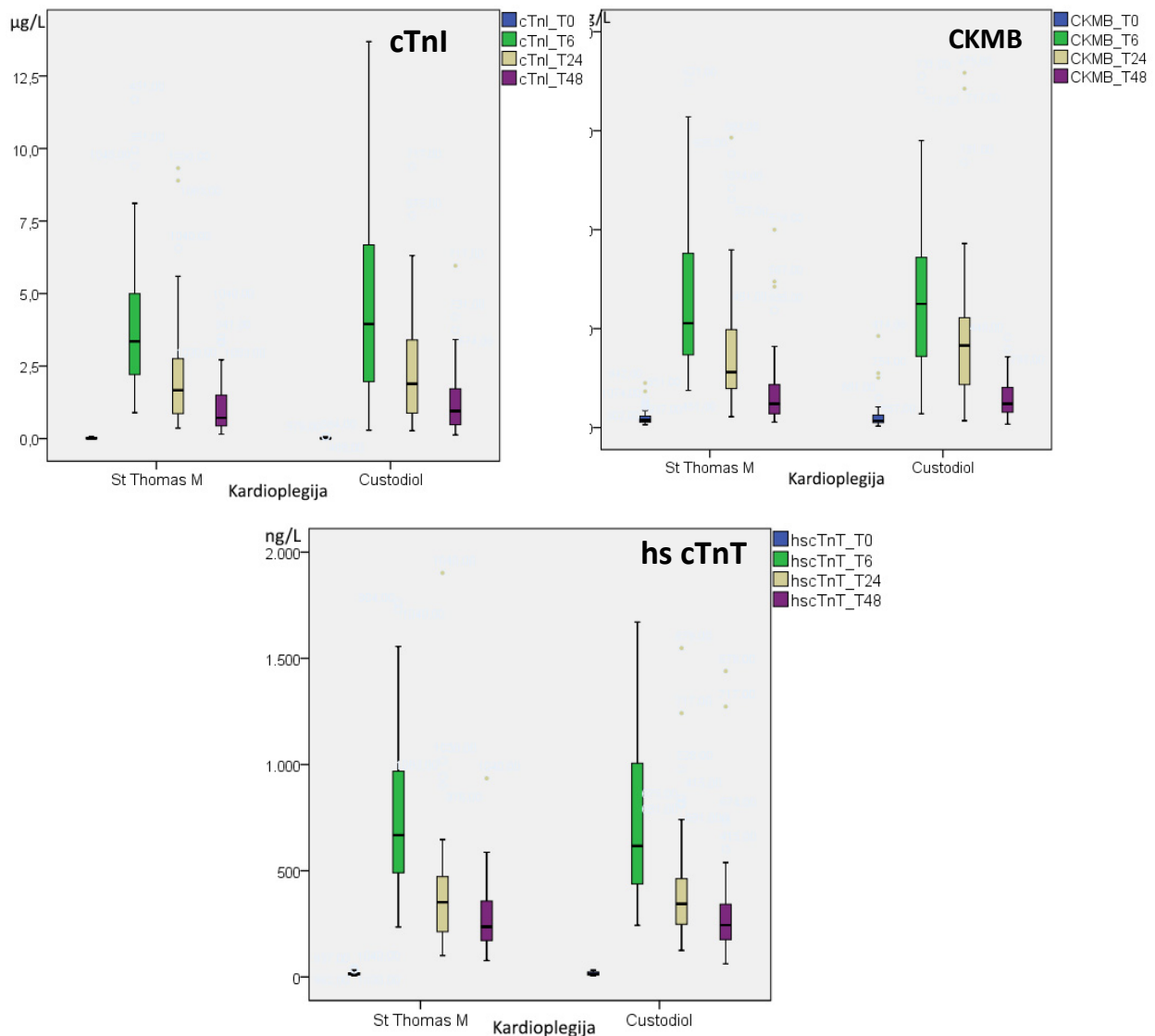
**Grafikon 34.  $\Delta$ LV-EF**



### 4.3.3. Kardiospecifični enzimi

Kardiospecifični enzimi troponin I (cTnI), visoko osetljiv tropinin t (hs cTnT) i kretinin kinaza izoforma MB (CKMB) su uzimani u tri vremena merenja: preoperativno (T<sub>0</sub>) i postoperativno 6 sati (T<sub>6</sub>), 24 sata (T<sub>24</sub>) i 48 sati (T<sub>48</sub>) nakon dolaska bolesnika u jedinicu intenzivnog lečenja (JIL). Kardiospecifični enzimi su specifični pokazatelji oštećenja miokarda i njihova vrednost je direktno srazmerna stepenu njegovog oštećenja. Posmatrajući raspodelu vrednosti neprekidnih promenljivih cTnI, hscTnT i CKMB, prikazanih kao pravougaoni dijagram (*box-plot* grafik) (Grafikon 35), uočava se veliki varijabilitet među podacima u okviru svakog vremenskog intervala merenja vrednosti enzima. Takođe, raspodele rezultata posmatranih promenljivih za različita vremena su veoma različite.

**Grafikon 35. Raspodela vrednosti cTnI, CKMB i hscTnT u zavisnosti od vremena**



Poređenjem između grupa nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima cTnI, hscTnT i CKMB ni u jednom od posmatranih vremena merenja, (Tabela 22).

**Tabela 22. Kardiospecifični enzimi: cTnI, hscTnT i CKMB**

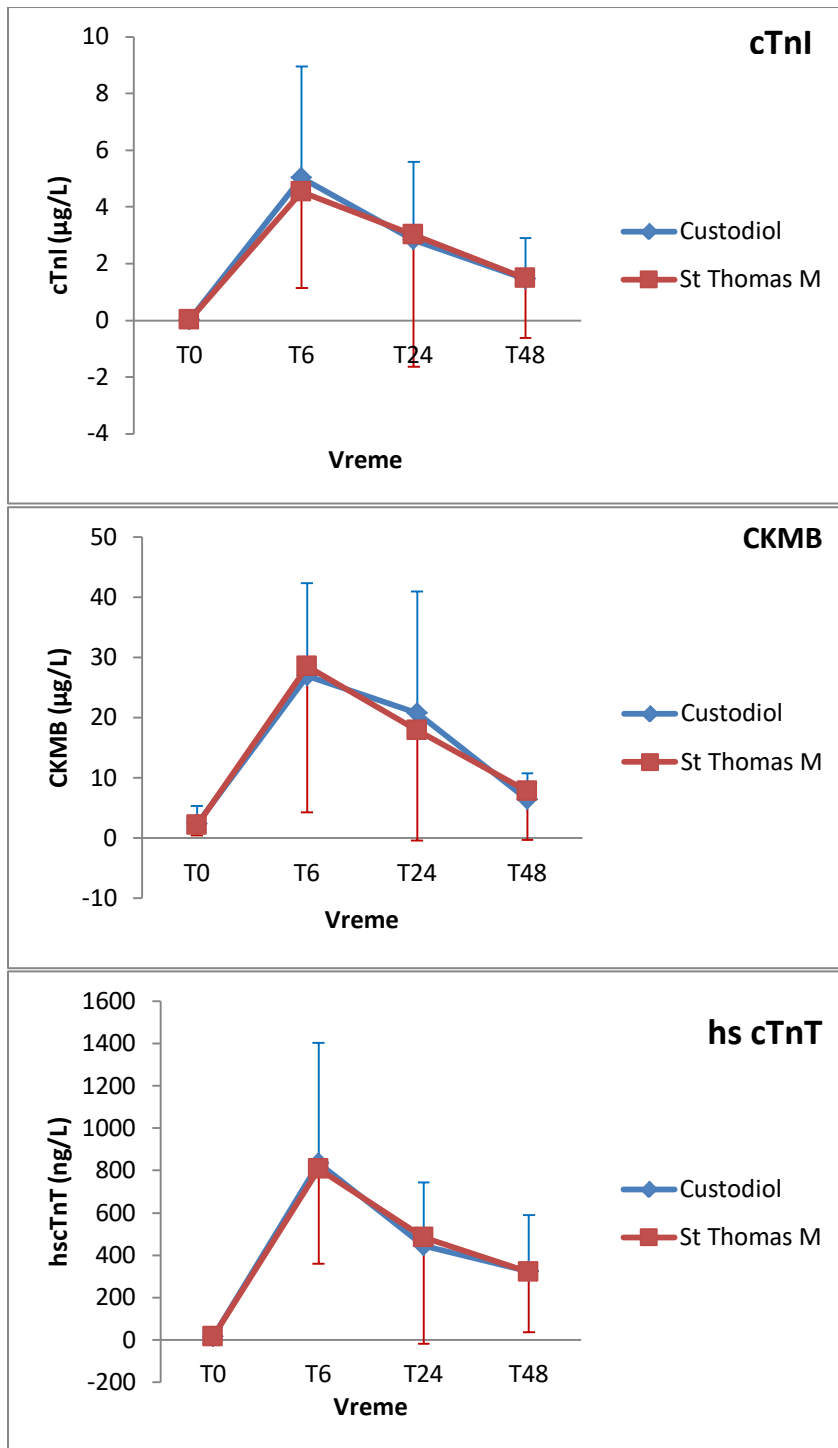
<b>cTnI (µg/L)</b>	<b>T<sub>0</sub></b>	<b>T<sub>6h</sub></b>	<b>T<sub>24h</sub></b>	<b>T<sub>48h</sub></b>
<b>Custodiol</b> $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max)	0,02 ± 0,02 (0,02;0,001–0,08)	5,04 ± 3,92 (4,02;0,29–19,33)	2,84 ± 2,74 (1,91;0,27–15,75)	1,46 ± 1,45 (0,97;0,13–7,72)
<b>St.Thomas M</b> $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max)	0,02 ± 0,02 (0,01;0,001–0,06)	4,53 ± 3,39 (3,57;0,89–20,29)	3,13 ± 4,68 (1,84;0,36–27,31)	1,49 ± 2,11 (0,73;0,15–11,07)
<b>Značajnost (p)*</b>	0,832	0,755	0,571	0,414
<b>CKMB (µg/L)</b>	<b>T<sub>0</sub></b>	<b>T<sub>6h</sub></b>	<b>T<sub>24h</sub></b>	<b>T<sub>48h</sub></b>
<b>Custodiol</b> $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max)	2,35 ± 3,00 (1,40;0,30–18,50)	26,9 ± 15,4 (25,1;2,8–71,0)	20,7 ± 20,2 (16,8;1,4–126,0)	6,36 ± 4,40 (4,90;0,70–18,20)
<b>St.Thomas M</b> $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max)	2,11 ± 1,70 (1,55;0,60–9,00)	28,5 ± 24,2 (21,3;7,5–154,9)	18,1 ± 18,3 (12,0;2,2–105,6)	7,73 ± 7,99 (5,00;1,10–40,00)
<b>Značajnost (p)*</b>	0,573	0,646	0,164	0,951
<b>hscTnT(ng/L)</b>	<b>T<sub>0</sub></b>	<b>T<sub>6h</sub></b>	<b>T<sub>24h</sub></b>	<b>T<sub>48h</sub></b>
<b>Custodiol</b> $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max)	16 ± 8 (14;4–32)	834 ± 569 (624;243–3598)	444 ± 299 (349;125–1548)	323 ± 267 (246;62–1440)
<b>St.Thomas M</b> $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max)	16 ± 8 (13;5–39)	806 ± 446 (678;235–2264)	504 ± 514 (374;101–2600)	321 ± 284 (246;77–1560)
<b>Značajnost (p)*</b>	0,817	0,876	0,868	0,938

\*statistička značajnost na nivou poverenja od 95%: *Mann-Whitney U Test*

Grafikoni vrednosti sva tri kardiospecifična enzima u analiziranim grupama (cTnI, CKMB i hscTnT) tokom vremena posmatranja ukazuju na isti trend među rezultatima. Sadržaj enzima dostiže najvišu vrednost šest sati posle operacije nakon čega počinje da opada. Potrebno je naglasiti da je smanjenje sadržaja troponina sporo i da ni nakon 48 sati ne dostiže preoperativne vrednosti, (Tabela 22, Grafikon 37). U *Custodiol* grupi je bila manja učestalost pacijenata sa cTnI preko 8,5 µg/L 24 sata nakon operacije nego u *St.Thomas M* grupi, ali razlika nije dostigla statističku značajnost (3,7% vs 8,0%;  $\chi^2$ -test, p=0,604).

Trend među podacima u zavisnosti od vrste primenjenog tretmana (*Custodiol* i *St.Thomas M*) je isti, pri čemu je varijabilitet u grupi ispitanika tretiranih *St.Thomas M* veći (veće vrednosti standardnih devijacija).

**Grafikon 37. Trend vrednosti kardiospecifičnih enzima 48 sati posle operacije**



*Kruskal-Wallis test* je neparametrijska alternativa jednofaktorskoj analizi varijanse različitih grupa. Primenjen je za poređenje rezultata neprekidnih promenljivih hscTnT, cTnI i CKMB u četiri grupe. Unutar grupnim poređenjem vrednosti kardiospecifična enzima u posmatranim vremenima merenja uočena je statistički značajna razlika u okviru obe ispitivane grupe na nivou sva tri enzima (cTnI, CKMB i hscTnT). U cilju utvrđivanja seta podataka koji u okviru svakog od parametara dovodi do odstupanja primenjen je *Kruskal-Wallis z-test* (Tabela 23). U obe analizirane grupe, kod sva tri enzima (cTnI, CKMB i hscTnT), potvrđena je statistički značajna razlika u njihovim vrednostima između svih vremena merenja.

**Tabela 23. Unutar grupno poređenje cTnI, CKMB i hscTnT u zavisnosti od vremena**

cTnI	Custodiol			St.Thomas M		
	T <sub>0</sub>	T <sub>6h</sub>	T <sub>24h</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>6h</sub>	T <sub>24h</sub>
T <sub>6h</sub>	0,000*			0,000*		
T <sub>24h</sub>	0,000*	0,000*		0,000*	0,000*	
T <sub>48h</sub>	0,016*	0,000*	0,023*	0,017*	0,000*	0,000*
CKMB	Custodiol			St.Thomas M		
	T <sub>0</sub>	T <sub>6h</sub>	T <sub>24h</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>6h</sub>	T <sub>24h</sub>
T <sub>6h</sub>	0,000*			0,000*		
T <sub>24h</sub>	0,000*	0,045*		0,000*	0,000*	
T <sub>48h</sub>	0,048*	0,000*	0,000*	0,050*	0,000*	0,000*
hscTnT	Custodiol			St.Thomas M		
	T <sub>0</sub>	T <sub>6h</sub>	T <sub>24h</sub>	T <sub>0</sub>	T <sub>6h</sub>	T <sub>24h</sub>
T <sub>6h</sub>	0,000*			0,000*		
T <sub>24h</sub>	0,000*	0,000*		0,000*	0,000*	
T <sub>48h</sub>	0,000*	0,000*	0,027*	0,000*	0,000*	0,007*

\* statistička značajnost na nivou poverenja od 95%: *Kruskal-Wallis Multiple-Comparison Z-Value Test*



**Tabela 24. Promene cTnI, CKMB i hscTnT u sukcesivnim vremenima merenja**

<b>cTnI (µg/L)</b>	<b>ΔT<sub>0</sub>- T<sub>6h</sub></b>	<b>ΔT<sub>6h</sub>- T<sub>24h</sub></b>	<b>ΔT<sub>24h</sub>- T<sub>48h</sub></b>
<b>Custodiol</b> $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max)	-5,02 ± 3,93 (-4,00;-19,31-(-0,29))	2,19 ± 3,68 (1,65;-5,84-14,00)	1,39 ± 1,43 (0,95;0,04-8,03)
<b>St.Thomas M</b> $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max)	-4,51 ± 3,38 (-3,57;-20,28-(-0,85))	1,39 ± 3,36 (1,53;-9,90-10,09)	1,64 ± 2,80 (0,82;0,19-17,33)
<b>Značajnost (p)*</b>	0,832	0,558	0,530
<b>CKMB (µg/L)</b>	<b>ΔT<sub>0</sub>- T<sub>6h</sub></b>	<b>ΔT<sub>6h</sub>- T<sub>24h</sub></b>	<b>ΔT<sub>24h</sub>- T<sub>48h</sub></b>
<b>Custodiol</b> $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max)	-24,5 ± 15,7 (-21,4;-70,0-(-1,8))	6,2 ± 15,4 (8,1;-73,6-31,7)	14,4 ± 18,1 (9,3;-4,8-109,7)
<b>St.Thomas M</b> $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max)	-26,4 ± 24,2 (-19,2;-153,3-(-4,6))	10,4 ± 14,9 (8,9;-41,9-49,3)	10,4 ± 16,9 (6,4;-32,9-86,3)
<b>Značajnost (p)*</b>	0,573	0,468	0,099
<b>hscTnT(ng/L)</b>	<b>ΔT<sub>0</sub>- T<sub>6h</sub></b>	<b>ΔT<sub>6h</sub>- T<sub>24h</sub></b>	<b>ΔT<sub>24h</sub>- T<sub>48h</sub></b>
<b>Custodiol</b> $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max)	-818 ± 570 (-618;-3580-(-233))	389 ± 469 (280;-369-2365)	121 ± 97 (104;-31-486)
<b>St.Thomas M</b> $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max)	-790 ± 446 (-661;-2250-(-208))	302 ± 379 (312;-610-1189)	183 ± 277 (80;-4-1228)
<b>Značajnost (p)*</b>	0,817	0,711	0,293

\* statistička značajnost na nivou poverenja od 95%: *Mann-Whitney U Test*

Porast vrednosti sva tri kardiopsecifična enzima 6 sati nakon dolaska u JIL-a, u odnosu na preoperativne vrednosti, nije se statistički značajno razlikovao između analiziranih grupa. U daljem postoperativnom toku dolazi oporavka miokarda, što je praćeno padom vrednosti kardiospecifičnih enzima (Tabela 22). Stepenn smanjenja ovih enzima 24 sata nakon operacije u odnosu na maksimalno dostignute vrednosti 6 sati nakon operacije nije se statistički značajno razlikovao među grupama.

Takođe, stepen daljeg smanjenja enzima 48 sati nakon operacije u odnosu na njihove vrednosti 24 sata nakon operacije se nije statistički značajno razlikovao među grupama, (Tabela 24). Ovo nam ukazuje na sličnu brzinu oporavka miokarda u *Custodiol* i *St Thomas M* grupi nakon intraoperativnog oštećenja.

Napred navedeni rezultati ukazuju da je nastalo slično oštećenje miokarda u obe grupe (*Custodiol* i *St.Thomas M*) bez obzira na vrstu primenjene kardioplegije za njegovu protekciju. Takođe, pokazalo se da je postoperativni oporavak miokarda sličan u *Custodiol* grupi i *St.Thomas M* grupi. (Tabela 22-24).

Poređenjem između grupa nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima cTnI, hscTnT i CKMB ni u jednom od posmatranih vremena merenja, (Tabela 22).

Grafikoni vrednosti sva tri kardiospecifična enzima u analiziranim grupama (cTnI, CKMB i hscTnT) tokom vremena posmatranja ukazuju na isti trend među rezultatima. Sadržaj enzima dostiže najvišu vrednost šest sati posle operacije nakon čega počinje da opada. Potrebno je naglasiti da je smanjenje sadržaja troponina sporo i da ni nakon 48 sati ne dostiže preoperativne vrednosti, (Tabela 22, Grafikon 37).

### 4.3.3. Postoperativne komplikacije

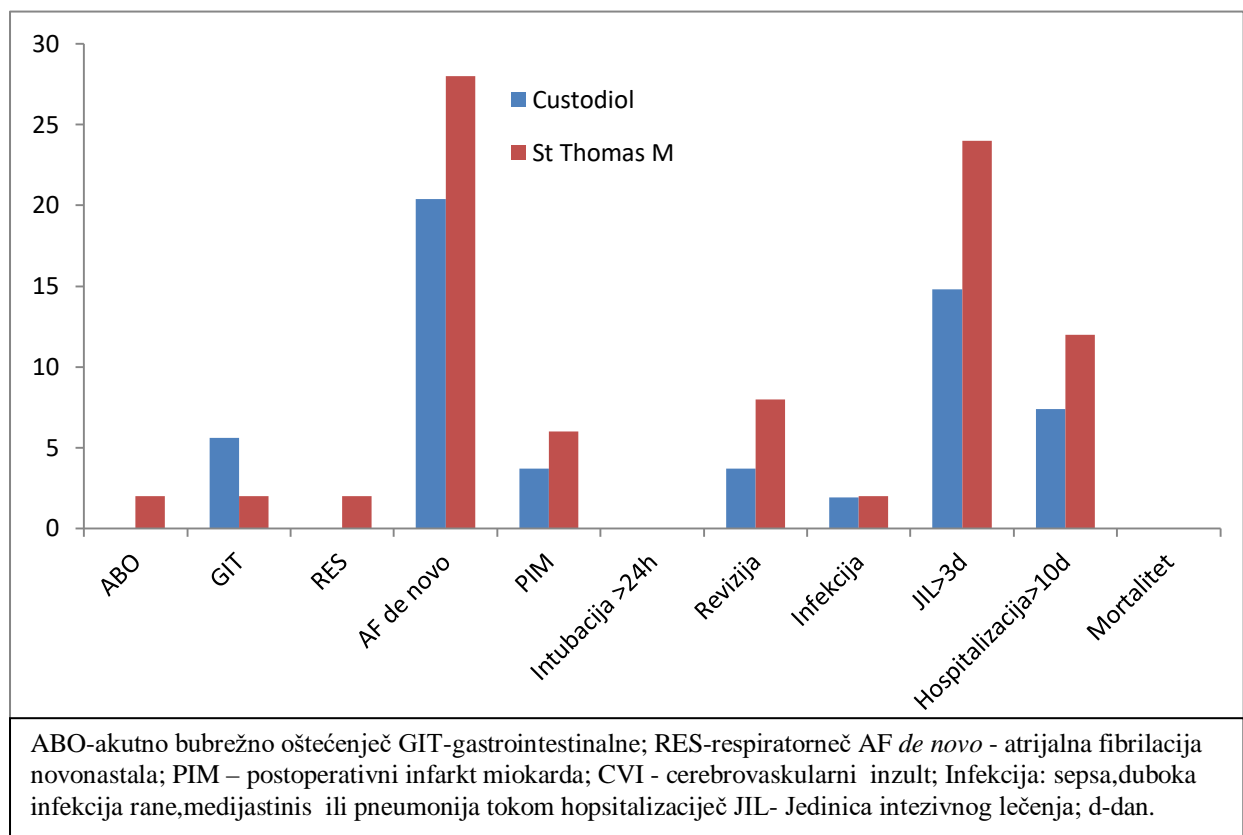
Tabela 25. Postoperativne komplikacije

Komplikacija	Kardioplegija		Značajnost* (p)
	Custodiol	St. Thomas M	
<b>Broj ispitanika</b>	54	50	
<b>Akutno oštećenje bubrega n (%)</b>	<b>Da</b>	0 (0%)	0,969 <sup>a</sup>
	<b>Ne</b>	54 (100,0%)	
<b>GIT n (%)</b>	<b>Da</b>	3 (5,6%)	0,666 <sup>a</sup>
	<b>Ne</b>	51 (94,4%)	
<b>RES n (%)</b>	<b>Da</b>	0 (0%)	
	<b>Ne</b>	54 (100%)	
<b>AF <i>de novo</i> n (%)</b>	<b>Da</b>	11 (20,4%)	0,496 <sup>a</sup>
	<b>Ne</b>	43 (79,6%)	
<b>Perioperativni IM n (%)</b>	<b>Da</b>	1 (1,8%)	0,075 <sup>b</sup>
	<b>Ne</b>	53 (98,2%)	
<b>Perioperativni CVI n (%)</b>	<b>Da</b>	0 (0%)	/
	<b>Ne</b>	54 (100,0%)	
<b>Mehanička ventilacija &gt;24h n (%)</b>	<b>Da</b>	0 (0%)	/
	<b>Ne</b>	54 (100,0%)	
<b>Revizija n (%)</b>	<b>Da</b>	2 (3,7%)	0,604 <sup>a</sup>
	<b>Ne</b>	52 (96,3%)	
<b>Infekcija n (%)</b>	<b>Da</b>	1 (1,9%)	1,000 <sup>a</sup>
	<b>Ne</b>	53 (98,1%)	
<b>Drenaža (mL)</b> ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min – max))	744,5 ± 470,4 (635,0; 230 – 2400,0)	848,3 ± 413,7 (710; 255 – 2525,0)	0,292 <sup>b</sup>
<b>Intenzivna nega &gt;3d n (%)</b>	<b>Da</b>	8 (14,8%)	0,348 <sup>a</sup>
	<b>Ne</b>	46 (85,2%)	
<b>Hospitalizacija &gt;10d n (%)</b>	<b>Da</b>	4 (7,4%)	0,645 <sup>a</sup>
	<b>Ne</b>	50 (92,6%)	
<b>Mortalitet unutar 30d n (%)</b>	<b>Živ</b>	54 (100,0%)	/
	<b>Umro</b>	0 (0%)	

\*statistička značajnost na nivou poverenja od 95%: <sup>a</sup> $\chi^2$  – test, <sup>b</sup>Mann-Whitney U-test,  $\bar{x}$  - srednja vrednost, sd - standardna devijacija,  $\tilde{x}$  - medijana. GIT-gastrointestinalne; AF *de novo* - atrijalna fibrilacija novonastala; IM - infarkt miokarda; CVI - cerebrovaskularni inzult; Infekcija: duboka infekcija rane na sternumu ili sepsa tokom hospitalizacije.

U Tabeli 25. prikazane su postoperativne komplikacije u obe grupe primenjenih različitih kardioplegijskih rastvora iz koje se vidi da nije postojala statički značajna razlika u učestalosti ni jedne od njih u poređenim *Custodiol* i *St.Thomas M* grupama. Akutno oštećenja bubrega, definisano kao postoperativni dvostruki porast vrednosti kreatinina u odnosu na bazalne vrednosti, kao i i respiratorne komplikacije, su bile redak događaj i pojavile su se samo kod jednog bolesnika u *St. Thomas M* grupi. Gastrointestinalne komplikacije, iako su bile učestalije, nisu zahtevale operativno lečenje i ogledale su se samo u postoperativnoj parezi creva. Novonastala postoperativna atrijalna fibrilacija (AF de novo) je bila češća u *St.Thomas M* grupi ali bez statističke značajnosti (28,0% vs 20,4%;  $\chi^2$ -test, p=0,496). Pojava periopeartivnog infarkta miokarda je bila 5 puta češća u *St.Thomas M* grupi ispitanika približavajući se statističkoj značajnosti (10,0% vs. 1,8%;  $\chi^2$ -test, p=0,075).

### Grafikon 38. Postoperativne komplikacije



Nije bilo pojave cerebrovaskularnog inzulita niti produžene mehaničke ventilacije (>24h) ni u jednoj od poređenih grupa. Hirurška revizija hemostaze je bila dvostruko učestalija u kod bolesnika u *St.Thomas M* grupi u odnosu na *Custodiol* grupu, ali bez statističke značajnosti (8% vs 3,7%;  $\chi^2$ -test, p=0,604).

U skladu sa prethodnim rezultatom, postoperativno krvavljenje je takođe bilo veće u *St.Thomas M* grupi bez statističke značajnosti. Infekcija dubokih struktura grudnog koša ili sepsa su bile prisutne kod samo jednog bolesnika iz obe grupe. Produžen boravak u JIL-a se smatrao boravak duži od 2 dana koji predstavlja očekivanu, prosečnu dužinu lečenja u JIL-a bolesnika kod kojih nema komplikacija. Produženo lečenje u JIL-a je bilo učestalije kod ispitanika u *St.Thomas M* grupi u odnosu na *Custodiol* grupu, ali bez statističke značajnosti (24,0% vs 14,8%;  $\chi^2$ -test,  $p=0,348$ ). Hospitalizacija je kod pacijenata iz obe ispitivane grupe u preko 85% bila kraća od 10 dana, odnosno nije prelazila očekivanu dužinu trajanja. Svi praćeni pacijenti su preživeli prvih 30 dana nakon operacije tako da nije bilo ni intrahospitalnog niti ranog mortaliteta. (Grafikon 38)

Kompozitna varijabla **Postoperativni Indikatori Miokardne Protekcije (PIMP)** uvedena je da obuhvati pojavu retkih klinički važnih ishoda koji ukazuju na kvalitet intraoperativne protekcije miokarda. PIMP, zbirna varijabla pokazatelja miokardne protekcije, definisana je kao pojava bar jednog od sledećih ishoda: postoperativni IM-a, atrijalna fibrilacija de novo, postoperativna inotropna podrška, produžen boravak u intenzivnoj nezi > 3 dana, produžena hospitalizacija > 10 dana, produžena mehanička ventilacija (MV) > 24 h, smrtni ishod unutar 30 dana od operacije, cTnI > 8,5  $\mu\text{g/L}$  24 sata posle operacije. Poređenje između grupa u smislu PIMP-a pokazalo je nižu učestalost u *Custodiol* grupi (37,0% vs 56,0%), što je bilo veoma blizu statistički značajnoj vrednosti ( $\chi^2$ -test,  $p = 0,053$ ).

Primenom logističke regresione analize identifikovali smo nezavisne prediktore perioperativnog infarkta miokarda i loše perioperativne miokardne protekcije. U prvom koraku univarijantnom regresionom analizom ispitivali smo sve preoperativne i intraoperativne varijable uz dodatak sledećih postoperativnih varijabli: kardiospecifični enzimi (cTnI, hscTnT i CKMB) u svim vremenima merenja, Hgb i Hct u svim vremenima merenja, akutno oštećenje bubrega, drenaža, revizija, transfuzija i infekcija. Univarijantnom logističkom regresijom faktori koji su se izdvojili kao statistički značajni ( $p < 0,1$ ) imaju zajednički (zavistan) uticaj na pojavu perioperativnog infarkta miokarda (Tabela 26), odnosno perioperativnih komplikacija usled loše miokardne protekcije (Tabela 27).

Analizom ovih faktora multivarijantnim modelom odredili smo nezavisne faktore, odnosno prediktore koji mogu samostalno da utiču na nastanak perioperativnog infarkta miokarda: vrednosti kardiospecifičnih enzima cTnI, hscTnT i CKMB merenih 6 sati i 24 sata nakon dolaska u JIL-a.

Analizom zavisnih faktora multivarijantnim modelom takođe smo odredili nezavisne faktore, odnosno prediktore koji mogu samostalno da utiču na nastanak perioperativnih komplikacija: vrednost cTnI i hscTnT 24 sata nakon dolaska u JIL-a. Sumiranjem napred navedenih nalaza možemo reći da povećane vrednosti troponina 24 sata nakon operacije ukazuju na povećani rizik za nastanak perioperativnog infarkta miokarda, kao i za nastanak ostalih komplikacija koje su posledica loše intraoperativne miokardne protekcije.

**Tabela 26. Logistička regresiona analiza: prediktori PIM-a**

Faktori izika	Univariantna analiza		Multivariantna analiza	
	OR (95% CI)	p vrednost	OR (95% CI)	p vrednost
Starost	0,884(0,782-0,999)	0,048	/	
Pol	0,450(0,076-2,649)	0,377	/	
Koronarne.art.>70%	2,426(0,863-6,816)	0,093	/	
Laktati 24h	0,083(0,008-0,872)	0,038	/	
<b>cTnI 6h</b>	<b>1,251(1,063-1,472)</b>	<b>0,007</b>	<b>1,405(1,069-1,846)</b>	<b>0,015*</b>
<b>cTnI 24h</b>	<b>1,438(1,131-1,829)</b>	<b>0,003</b>	<b>1,339(0,996-1,801)</b>	<b>0,053*</b>
cTnI 48h	1,775(1,242-2,537)	0,002	/	
<b>CKMB 6h</b>	<b>1,039(1,005-1,076)</b>	<b>0,026</b>	<b>1,047(1,000-1,096)</b>	<b>0,052*</b>
<b>CKMB 24h</b>	<b>1,048(1,016-1,080)</b>	<b>0,003</b>	<b>1,043(1,005-1,083)</b>	<b>0,027*</b>
CKMB 48h	1,086(0,996-1,184)	0,060	/	
hscTnT3	1,001(1,000-1,003)	0,045	/	
<b>hscTnT6</b>	<b>1,001(1,000-1,002)</b>	<b>0,044</b>	<b>1,002(1,000-1,003)</b>	<b>0,034*</b>
hscTnT12	1,002(1,000-1,003)	0,010	/	
<b>hscTnT24</b>	<b>1,003(1,001-1,005)</b>	<b>0,001</b>	<b>1,003(1,001-1,005)</b>	<b>0,012*</b>
hscTnT48	1,004(1,002-1,006)	0,001	/	

**Tabela 27. Logistička regresiona analiza: prediktori PIMP-a**

Faktori izika	Univariantna analiza		Multivariantna analiza	
	OR (95% CI)	<i>p</i> vrednost	OR (95% CI)	<i>p</i> vrednost
Starost	0,996(0,938-1,059)	0,909	/	
Pol	1,010(0,379-2,691)	0,985	/	
Custodiol	0,427(0,194-0,940)	0,034	/	
Kardioplegija količina	0,999(0,997-1,000)	0,053	/	
EDD	1,079(0,994-1,171)	0,068	/	
ESD	1,088(1,014-1,169)	0,020	/	
Hipetrofija	0,320(0,083-1,241)	0,100	/	
Drenaža	1,001(1,000-1,002)	0,058	/	
Revizija	6,667(0,751-59,211)	0,089	/	
<b>cTnI 24h</b>	<b>1,195(1,013-1,409)</b>	<b>0,034</b>	<b>1,218(1,007-1,472)</b>	<b>0,042*</b>
cTnI 48h	1,268(0,969-1,658)	0,083	/	
hscTnT 12h	1,001(1,000-1,002)	0,096	/	
<b>hscTnT 24h</b>	<b>1,001(1,000-1,003)</b>	<b>0,025</b>	<b>1,002(1,000-1,003)</b>	<b>0,044*</b>

## 5. Diskusija

Kardiohirurške procedure su uvek praćene određenim stepenom povrede srčanog mišića, koje je multifaktorijalno i kumulativno, ali ishemija i reperfuzija su vodeći uzroci intraoperativnog oštećenje miokarda. Strategije miokardne zaštite tokom srčane hirurgije imaju za cilj smanjenje ishemijsko-reperfuzionog oštećenja miokarda koje može izazvati infarkt miokarda, aritmije, ventrikularne disfunkcije i sindrom srčane insuficijencije. Atrijalna fibrilacija, potreba za inotropnom podrškom, akutno bubrežno oštećenje, produžen boravak u jedinici intenzivnog lečenja i smrt su najčešće posledice sindroma srčane insuficijencije. Kardiopulmonalni bajpas zajedno sa hipotermijom i kardioplegijskim srčanim zastojem bili su prekretnica u kardiohirurgiji, a danas su to primarne tehnike tj. zlatni standard intraoperativne zaštite miokarda tokom operacija na otvorenom srcu<sup>56,84,98</sup>.

Kardioplegija, kao metoda zaštite od miokarda, u upotrebi je gotovo pola veka. Kristaloidni kardioplegični rastvori mogu se podeliti prema elektrolitnom sastavu u dva tipa: ekstracelularnog i intracelularnog tipa. Ekstracelularni rastvori sadrže veću koncentraciju natrijuma, kalcijuma, magnezijuma i uzrokuju depolarizujući srčani zastoj. Intracelularni rastvori sadrže niske koncentracije natrijuma i kalcijuma te indukuju srčani zastoj hiperpolarizacijom. *St. Thomas Hospital*<sup>®</sup> rastvor i njegove modifikacije su najpoznatije i najduže korišćene ekstracelularne kristaloidne kardioplegije. *St. Thomas* kardioplegija bazirana na visokoj koncentraciji kalijuma često se koristi jer dovodi do brzog nastanka srčanog zastoja. Međutim, depolarizacioni hiperkalemični srčani zastoj povezan je sa intracelularnim preopterećenjem kalcijumom i natrijumom što uzrokuje edem ćelije, povećanu potrošnju energije i disfunkciju kardiomiocita<sup>158,201</sup>.

*Bretschneider*-ov histidin-triptofan-ketoglutaratni rastvor, poznat kao *Custodiol*<sup>®</sup> (*Custodiol HTK, Kohler Chemie GmbH, Bensheim, Nemačka*), primer je intracelularne kristaloidne kardioplegije. Rastvor *Custodiol*-a sa niskom koncentracijom natrijuma i kalcijuma indukuje srčani zastoj hiperpolarizacijom. Hiperpolarizacija održava membranski potencijal miokarda u blizini mirovnog potencijala membrane čime se smanjuju metaboličke potrebe i potrošnja ATP-a je svedena na minimum čime se poboljšavaju uslovi za ponovno uspostavljanje rada srca nakon srčanog zastoja. Niska koncentracija jona natrijuma koja uzrokuje hiperpolarizaciju u isto vreme smanjuje nastanak edema i oštećenja ćelija srčanog mišića.<sup>158,187,202,203</sup>



Međutim, niski nivo kalijuma u *Custadiol* rastvoru može biti nepovoljan zbog dužeg vremena za nastanak srčanog zastoja te se očekuje veće ishemjsko-reperfuziono oštećenje<sup>187</sup>. Visoka koncentracija histidina obezbeđuje veliki kapacitet puferskog delovanja, efikasnog i u hipotermičnim uslovima, čime se povećava efikasnost anaerobne glikolize tokom perioda ishemije. Takođe, *Custadiol* sadrži manitol, ketoglutarat i triptofan. Manitol, pored osnovnog onkotskog dejstva i smanjivanja celularnog edema, ima zajedno sa histidinom ulogu neutralisanja citotoksičnih slobodnih radikala. Ketoglutarat je međuproizvod u Krebsovom ciklusu koji povećava proizvodnju energije nakon reperfuzije, dok triptofan stabilizuje ćelijsku membranu. Svi prethodno nabrojani efekti imaju protektivno dejstvo na srčani mišić. Rastvor *Custadiol*-a se primenjuje u jednoj dozi i obezbeđuje 2-3 sata protekcije miokarda, što je prednost u odnosu na alternativna kardioplegična rešenja koja zahtevaju ponovnu administraciju rastvora na svakih 20-30 minuta.<sup>202,203,187</sup>

*Custadiol* se obično koristi za očuvanje organa kod transplantacije srca, ali njegova upotreba za zaštitu miokarda kod standardnih kardiohirurških procedura nije u rutinskoj upotrebi u velikom broju zemalja. U našoj nacionalnoj kardiohirurškoj praksi *Custadiol* se koristi isključivo u transplantacionoj hirurgiji srca, uz posebnu dozvolu za snabdevanje, jer još nije registrovana u Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS). Standardna strategija protekcije miokarda, sa modifikovanim ekstracelularnim *St.Thomas* kardioplegičkim rastvorom, korišćena je decenijama unazad u kardiohirurgiji odraslih bolesnika, i stoga je registrovana u ALIMS-u. Zbog svojih brojnih prednosti u odnosu na standardne depolarizujuće kardioplegije, *Custadiol* postaje primarni rastvor u proteksiji miokarda i za sve druge, ne-transplantne kardiohirurške zahvate, u većini kardiohirurških centara širom svijeta. Naša namera da započnemo novu strategiju miokardne protekcije, uz rutinsku primenu intracelularnog rastvora *Custadiol*-a i za ne-transplantirane kardiohirurške pacijente, proistekla je iz brojnih poznatih prednosti ovog rastvora.

Postoje mnogobrojne studije i meta-analize koje upoređuju efikasnost miokardne protekcije između krvnih i kristaloidnih kardioplegija u odnosu na kliničke (smrtnost i postoperativna komplikacija) i biohemijske (vrednost kardiospecifičnih enzima) ishode, ali nije dokazana superiornost nijedne od njih.

Unutar kardiohirurško-anestezioskopskih stručnih krugova još uvek nema jasnih dokaza niti konsenzusa koji vid kardioplegija pruža najbolju zaštitu miokardu. Idealna kompozicija i metoda korišćenja kardioplegičkog rastvora su još uvek otvorena pitanja<sup>187,204-206</sup>.

Antegradna, hladna, kristaloidna kardioplegija je najjednostavniji metod miokardne protekcije. Nedavno istraživanje *Ali*-ja i sar. o savremenim kardioplegijskim strategijama u zapadnim zemljama pokazalo je da su *St. Thomas Hospital* i *HTK-Bretschneider* rastvori najčešće korišćene kristaloidne kardioplegije u kardiohirurgiji<sup>207</sup>.

Naša studija je upoređivala dve strategije zaštite miokarda procenom efikasnosti i bezbednosti miokardne protekcije *Custodiol*-om u poređenju sa modifikovanom *St. Thomas* kardioplegijom kod operacija aortokoronarnog bajpasa u uslovima kardiopulmonalnog bajpasa. Razlika između ispitivanih grupa u odnosu na većinu prediktora perioperativne povrede miokarda<sup>54</sup> i postoperativnog povećanja vrednosti troponina<sup>74</sup> nije bila značajna osim u slučaju dužine trajanja aortne klembe i perioperativne terapije preduktalom, Tabela 28: starosna dob, ženski pol, vrednosti GFR-e, stenoza glavnog stabla ili hemodinamski značajna stenoza tri ili više koronarnih arterija, vrednost *EuroScore* -a, nedavni infarkt miokarda, preoperativna elevacija srčanih enzima, preoperativna poremećena funkcija leve komore (LK-EF), hipertrofija leve komore, trajanje AKK i KPB-a, ukupan broj distalnih anastomoza, temperatura hlađenja u toku operacije, broj intraoperativnih defibrilacija, terapija preduktalom. Pored statistički značajno dužeg vremena ishemije u *Custodiol* grupi postojao je i trend ka statički dužem vremenu kardiopulmonalnog bajpasa u istoj grupi. Istovremeno bolesnici iz *St. Thomas* grupe koristili su značajno češće Preduktal u perioperativnom periodu, lek za koji je dokazano da ima kardioprotektivni efekat<sup>208</sup> u kardiohirurgiji. Hipertrofični miokard, koji je znatno osetljiviji na ishemijsko oštećenje i teže ga je zaštititi, bio je češće zastupljen kod ispitanika u *Custodiol* grupi, mada bez statističke značajnosti<sup>54,74</sup>. Prethodno navedene razlike između analiziranih grupa mogle su imati negativan uticaj na ishode u *Custodiol* grupi.

Tabela 28. Faktori perioperativnog oštećenja miokarda

Karakteristike n(%) / ( $\bar{x} \pm sd$ ( $\tilde{x}$ , min-max))	Custodiol (N = 54)	St. Thomas M (N = 50)	P vrednost
<b>Prediktori perioperativnog oštećenja miokarda and postoperativne elevacije troponina<sup>54,74</sup></b>			
Starost (godine)	64,5±6,5(65;44-76)	65,3±6,3(65;53-78)	0,546 <sup>a</sup>
Ženski pol	14 (25,9%)	6 (12,0%)	0,121 <sup>b</sup>
LV-EF preoperativna(%)	57,9±7,9(58,0;34,0-72,0)	55,2±8,1(56,0;37,0-70,0)	0,100 <sup>a</sup>
LV Hipertrofija	10 (18,5%)	3 (6,0%)	0,103 <sup>b</sup>
Koronarne arterije>70%,No	3,37±0,83(3;2-5)	3,14±0,83(3;2-5)	0,192 <sup>c</sup>
HBI:GFR<60ml/min/1.73m <sup>2</sup>	8 (14,8%)	9 (18,0%)	0,862 <sup>b</sup>
Predictal	5 (9,3%)	15 (30,0%)	<b>0,015<sup>b*</sup></b>
EuroScore II(%)	1,15±0,73(0,92;0,09-4,52)	1,14±0,48(1,11;0,50-2,16)	0,452 <sup>a</sup>
KPB trajane (min)	82,2±23,7 (80,0;47,0-169,0)	74,5±18,5 (70,5;42,0-123,0)	0,075 <sup>a</sup>
AKK trajanje (min)	49,1 ± 19,0 (45,5;22,0-116,0)	41,0 ± 12,9 (39,0;21,0-79,0)	<b>0,022<sup>a*</sup></b>
Broj graftova	2,9±0,9(3;2-6)	2,7±0,8(3;2-3)	0,593 <sup>a</sup>
<b>Indikatori efikasnosti miokardne protekcije<sup>54,187</sup></b>			
Perioperativni IM, n (%)	1 (1,8%)	5 (10,0%)	0,075 <sup>b</sup>
Atrijalna Fibrilacija <i>de novo</i>	11 (20,4%)	14 (28,0%)	0,496 <sup>b</sup>
Inotropna potpora	5 (9,3%)	6 (12,0%)	0,893 <sup>b</sup>
cTnI >8,5 µg/L/24h	2 (3,7%)	4 (8,0%)	0,604 <sup>b</sup>
Produžena MV> 24h	0 (0%)	0 (0%)	/
Intezivna nega (dani)	2,8 ± 1,8(2,0;2,0-3,0)	3,4±4,3(2,0;2,0-3,0)	0,395 <sup>c</sup>
Intezivna nega >3dana	8(14,8%)	12(24,0%)	0,348 <sup>b</sup>
Hospitalizacija (dani)	7,7 ± 3,9(7,0;6,0-8,0)	8,0 ± 4,5(7,0;6,0-7,0)	0,811 <sup>c</sup>
Hospitalizacija>10dana	4 (7,4%)	6 (12,0%)	0,645 <sup>b</sup>
30-dnevna smrtnost	0 (0%)	0 (0,0%)	/
PIMP	20 (37,0%)	28 (56,0%)	0,053 <sup>b</sup>

\* statistička značajnost na nivou poverenja od 95%: <sup>a</sup>t – test, <sup>b</sup>χ<sup>2</sup> – test, <sup>c</sup>Mann-Whitney U-test; ;  $\bar{x}$  – srednja vrednost, sd – standardna devijacija,  $\tilde{x}$  – medijana; LV-leva komora; EF-ejekciona frakcija (po Simpson-u);HBI-hronična bubrežna insuficijencija;GFR-brzina glomerularne filtracije; Euro Scor II- European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; KPB- kardiopulmonalni bajpas;AKK-aotna klema; IM- infarkt miokarda;cTnI- troponin I; MV-mehanička ventilacija; PIMP – Postoperativni Indikatori Miokardne Protekcije

U literaturi koja se bavi kardioprotektivnim efektima *Custodiol*-a najveća je meta-analiza iz 2013. godine koju je sproveo *Edelman* sa saradnicima. Ova meta-analiza je uključila 22 studije koje su poredile *Custodiol* sa drugim konvencionalnim kristaloidnim ili krvnim kardioplegijama, u odnosu na protekciju miokarda, prateći tipične kliničke i biohemijske pokazatelje uspešnosti intraoperativne zaštite miokarda: smrtnost unutar 30 dana od operacije, infarkt miokarda, vrednosti kardiospecifičnih enzima, sindrom srčane insuficijencije, podrška inotropnim lekovima, ventrikularnu fibrilaciju nakon deklemovanja aorte i novonastalu aatrijalnu fibrilaciju<sup>187</sup>.

U pogledu 30-dnevnog mortaliteta meta-analiza devet studija, koje su obuhvatile preko 900 bolesnika u svakoj grupi, nije otkrila razliku između *Custodiol* grupe i grupa sa drugim konvencionalnim kardioplegijama koje su imale sličnu stopu smrtnosti od oko 2,65%. U našoj studiji nije bilo smrtnih ishoda unutar 30 dana od operacije, što se može donekle objasniti niskim preoperativnim vrednostima *EuroScor* II i relativno niskim postoperativnim vrednostima srčanih enzima što ukazuje na retka velika oštećenja miokarda.

Spontani oporavak srčanog ritma nakon ishemijskog zastoja koristi se kao jedan od indikatora uspešnosti intraoperativne zaštite miokarda i prema literaturnim podacima kreće se u rasponu od 10% do 99%<sup>209</sup>. Meta-analiza *Edelman*-a pokazala je statistički značajno veću stopu ventrikularne fibrilacije u *Custodiol* grupi (20,1% vs. 9,7%) u šest od osam studija koje su pratile ovaj ishod<sup>187</sup>. Međutim, u našoj studiji učestalost spontane restauracije srčanog ritma bila je veća u *Custodiol* grupi 31,5%, u odnosu na 20,0% u *St Thomas* grupi, ali razlika nije bila statistički značajna, ( $p = 0,267$ ).

Meta-analizom je otkiveno da u pet studija koje su pratile incidencu perioperativnog infarkta miokarda, sa ukupno preko 650 bolesnika u svakoj grupi, nije bilo statistički značajne razlike među grupama (*Custodiol* 2,81% vs. 1,62%, RR 1,72, 95% CI, 0,82-3,60,  $p=0,15$ ). U našoj studiji učestalost postoperativnog infarkta miokarda je bila pet puta češća u *St.Thomas* grupi (10,0% vs. 1,8%) sa trendom ka statističkoj značajnosti ( $p = 0.075$ ).

Dalje, u našoj studiji nije pronađena statistička značajna razlika između dve analizirane grupe u učestalostima postoperativne novonastale aatrijalne fibrilacije, kao ni u incidenci sindroma srčane insuficijencije sa inotropnom potporom što je u saglasnosti sa rezultatima *Edelman*-ove meta-analize<sup>187</sup>.

Pet studija iz meta-analize je pratilo vrednosti kardiospecifičnih enzima (cTnI,CKMB) koje se nisu razlikovale između *Custodiol* grupe i grupa sa konvecionalnom kardioplegijom uz slično trajanje aortne kleme od oko 60 minuta.<sup>187</sup>

Trajanje aortne kleme u našoj studiji bilo je ispod 50 minuta u obe grupe uz statistički značajno duže trajanje u *Custodiol* grupi (49 minuta vs 41 minut,  $p=0,022$ ) sa uporedivim vrednostima sva tri kardiospecifična praćena enzima (cTnI, hscTnT i CKMB) između grupa.

U do sada dostupnoj literaturi postoji samo nekoliko studija koje su upoređivale protekciju miokarda *Bretschneider-HTK* i *St. Thomas* kardioplegijom<sup>210-214</sup>. Ove studije nisu pokazale statističku značajnu razliku između ove dve analizirane grupe u pogledu mortaliteta ispitanika, ali njihovi zaključci o zaštiti miokarda u odnosu na ostale tipične indikatore miokardne protekcije prethodno navedene (Tabela 28) variraju na način koji ukazuje da prednosti *HTK* kardioplegije postaju izraženije sa dužim trajanjem aortne kleme.

U studiji *Arslan*-a i saradnika<sup>210</sup>, koja je uključila elektivne i izolovane koronarne bolesnike, aortna klema je trajala manje od 40 minuta i jedina statistička značajna razlika koja je utvrđena između grupa bilo je duže vreme potrebno za nastanak srčanog zastoja u *HTK* grupi, 63 sekundi vs. 54 sekundi u *St. Thomas* grupi ( $p=0,044$ ), što može uzrokovati veće ishemijsko-reperfuziono oštećenje miokarda u *HTK* grupi<sup>187,210</sup>. Mortalitet, dužina hopsitalizacije, dužina ležanja u JIL-a, učestalost inotropne potpore i vrednosti kardiospecifičnih enzima se nisu razlikovali između ove dve grupe. U našoj studiji vreme potrebno za nastanak srčanog zastoja bilo je oko 60 sekundi u obe grupe, dok je trajanje aortne kleme bilo kraće od 50 minuta u obe grupe.

*Demmi* i saradnici<sup>211</sup> su u svojoj studiji, takođe kod elektivnih i izolovanih koronarnih bolesnika, pokazali statistički značajnu nižu stopu defibrilacije posle aortne kleme u *HTK* grupi (64% vs. 91%,  $p<0,01$ ) uz znatno više vrednosti cTnI 6 sati nakon operacije u istoj grupi (20.3  $\mu\text{g/L}$  vs. 16,7  $\mu\text{g/L}$ ,  $p=0,01$ ). U radu nema informacije o dužini trajanja aortne kleme. Mortalitet, dužina ležanja u bolnici i JIL-a, vrednosti CKMB i učestalost inotropne potpore se nisu značajno razlikovale u ove dve ispitivane grupe. U našoj studiji nije bilo statistički značajne razlike između grupa u pogledu spontane restauracije srčanog ritma nakon deklemovanja aorte (*Custodiol* 31,5% vs 20,0% *St.Thomas*,  $p=0,267$ ).

*Hamed* i saradnici<sup>212</sup> u svom radu na pedijatrijskoj populaciji poredili su tri vrste kardioplegije (*HTK*, krvnu i *St.Thomas*) sa sličnim vremenom trajanja aortne kleme u sve tri grupe od oko 60 minuta. Pokazali su da je grupa dece sa krvnom kardioplegijom imala najduže, a *HTK* grupa najkraće, vreme trajanja mehaničke ventilacije i dužine ležanja u JIL-a. Postoperativne vrednosti cTnI 6 h nakon operacije bile su slične među grupama, ali vrednosti cTnI 24 h nakon operacije bile su najniže u *St.Thomas* grupi. Ovaj rad je pokazao da je *St. Thomas* kardioplegija uporediva sa *HTK* i krvnom kardioplegijom u smislu protekcije miokarda u pedijatrijskoj kardiohirurgiji.

*Carega* i saradnici<sup>213</sup> su pokazali poboljšanu zaštitu miokarda u elektivnoj kardiohirurgiji odraslih sa *HTK* u poređenju *St.Thomas* kardioplegijom u odnosu na sve praćene pokazatelje oštećenja miokarda (učestalost aritmija i inotropne potpore, dužina ležanja u JIL-a) kod ishemijskog vremena miokarda dužeg od 60 minuta. *Lin* je sa saradnicima<sup>214</sup> pokazao superiornost *HTK* kardioplegije nad *St.Thomas* kardioplegijom u kompleksnoj pedijatrijskoj kardiohirurgiji, sa ishemijskim vremenom preko 150 minuta, u pogledu mortaliteta i morbiditeta. U našoj studiji trajanje aortne kleme bilo je između 40-50 minuta i značajno je duže trajala u *Custodiol* grupi, ali je su pokazatelji miokardne protekcije bili uporedivi između grupa.

Troponin i CKMB se rutinski koriste za procenu stepena oštećenja miokarda u kardiohirurgiji. Troponin I se pokazao kao najosetljiviji biohemijski marker intraoperativnog oštećenja miokarda i stoga je važan indikator kvaliteta miokardne zaštite<sup>74,215</sup>. Pokazalo se da kod nekomplikovanih kardiohirurških procedura praćenih manjim, reverzibilnim oštećenjem miokarda postoji rano povećanje cTnI koji postiže maksimalne vrednosti oko 6 sati posle operacije, nakon čega sledi naglo smanjenje njegovih vrednosti te nakon 24 sata ima znatno niže koncentracije u krvi. Kada postoji veće, ireverzibilno oštećenje srčanog mišića dinamika oslobađanja cTnI je drugačija u smislu da on postiže maksimalne vrednosti 24 sata nakon operacije. Nepovoljan ishod u smislu učestalijih prethodno navedenih postoperativnih pokazatelja loše miokardne protekcije (tabela 27) nakon kardiohirurških operacija može se očekivati kada je pik cTnI > 8,5 µg/L 24 sata nakon operacije<sup>215-217</sup>. Postoperativne vrednosti srčanih enzima u našoj studiji, unutar 48 sata nakon operacije, dostigle su maksimalne vrednosti 6 sati nakon dolaska u JIL-a u obe ispitivane grupe što ukazuje na manje perioperativne oštećenje miokarda. Ovaj rezultat je u skladu sa rezultatima dinamike oslobađanja kardiospecifičnih enzima u prethodno navedenim studijama *Arslan-a*<sup>210</sup>, *Demmy-ija*<sup>211</sup> i *Hamed-a*<sup>212</sup>.

Kombinovana varijabla PIMP koja je uključila više pojedinačnih indikatora loše miokardne protekcije pokazala je nižu učestalost u *Custodiol* grupi (37,0% vs 56,0%) na samoj granici statističke značajnosti ( $p = 0,053$ ).

Na osnovu prethodno navedenih rezultata naše studije može se zaključiti da je metoda kardioplegijske protekcije miokarda *Custodiol*-om sigurna i efikasna, kao i konvencionalna metoda protekcije *St.Thomas* kardioplegijom. Znatno manja učestalost infarkta miokarda i kombinovanog ishoda PIMP, sa trendom ka statističkoj značajnosti, uprkos statistički značajno dužem vremenu ishemije miokarda u *Custodiol* grupi, mogla bi da ukazuje na prednosti *Custodiol*-a u miokardnoj protekciji, čak i kod operacija sa kraćim ishemijskim vremenom.

## 6. Zaključci

U skladu sa primarnim ciljevima, zaključci ove studije su sledeći:

1. Vrednosti kardiospecifičnih enzima (cTnI, hscTnT i CKMB), kao biohemijskih pokazatelja oštećenja miokarda, odnosno indikatora protekcije miokarda, nisu se razlikovali između dve grupe.
2. *Custodiol* ima sličan kardioprotektivni efekat u poređenju sa modifikovanom *St. Thomas* kardioplegijom kod hirurgije aortokoronarnog bajpasa.
3. *Custodiol*, kao hiperpolarizujuća kardioplegija, može efikasno i bezbedno da se koristi kao metoda miokardne protekcije kod konvecionalnih kardiohirurških procedura (pored transplantacione hirurgije) u svakodnevnoj kardiohirurškoj praksi
4. *Custodiol* nije pokazao statističku značajnu prednost u protekciji miokarda u odnosu na standardnu modifikovanu *St. Thomas* kardioplegiju kod kardiohirurških procedura sa relativno kratkim ishemijskim vremenom do 50 minuta.
5. Klinički pokazatelji intraoperativnog oštećenja miokarda pojedinačno gledani, a naročito njihova kumulativna pojava, imali su trend manje učestalosti u *Custodiol* grupi uprkos dužem vremenu ishemije miokarda u istoj grupi. Studija na većem broju pacijenata mogla bi otkriti jasne prednosti *Custadiol*-a u miokardnoj protekciji.
6. Puni benefit korišćenja *Custodiol*-a može se očekivati u komplikovanijim i dugotrajnijim kardiohirurškim zahvatima, kakvih je sve više u rutinskoj praksi.



## 7. Literatura

1. Stephenson LW, Baciewicz FA Jr. History of Cardiac Surgery. In: Cohn LH, editor. Cardiac Surgery in Adult. 3rd ed. New York(NY): The McGraw-Hill Companies; 2008. p. 3-20
2. Alexi-Meskishvili V, Böttcher W. Suturing of penetrating wounds to the heart in the nineteenth century: the beginnings of heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2011;92(5):1926-31.
3. Aris A. Francisco Romero the first heart surgeon. *Ann Thorac Surg* 1997;64(3):870.
4. Williams DH: Stab wound of the heart, pericardium. Suture of the pericardium. Recovery. Patient alive three years afterward. *Med Rec* 1897:1.
5. Rehn L. On penetrating cardiac injuries and cardiac suturing. *Arch Klin Chir* 1897;55:315.
6. Tuffier T. Etat actuel de la chirurgie intrathoracique. *Surgery* 1914;2:249.
7. Cutler EC, Levine SA. Cardiomy and valvulotomy for mitral stenosis. *Boston Med Surg J* 1923;188:1023.
8. Hufnagel CA, Harvey WP, Rabil PJ, Mcdermott TF. Surgical correction of aortic insufficiency. *Surgery* 1954 May;35(5):673-83.
9. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg* 1950;132:849-66.
10. Lewis FJ, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia: experimental accomplishments and the report of one successful case. *Surgery* 1953;33:52-9.
11. Gibbon JH. Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery. *Arch Surg* 1937;34:1105.
12. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Med* 1954;37:171-80.
13. Senning Å. Ventricular fibrillation during extracorporeal circulation. Used as a method to prevent air-embolism and to facilitate intracardiac operations. *Acta Chir Scand* 1952;171(suppl):1.

14. Lillehei CW, DeWall RA, Gott VL, Gott VL, Varco RL. The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion. *Dis Chest* 1956;30: 123-32.
15. Sealy WC, Brown IW Jr , Young WG Jr, Stephen CR, Harris JS, Merritt D. Hypothermia, low flow extracorporeal circulation and controlled cardiac arrest for open heart surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1957;104(4):441-50.
16. Brown IW Jr, Smith WW, Young WG Jr, Sealy WC. Experimental and clinical studies of controlled hypothermia rapidly produced and corrected by, a blood heat exchanger during extra corporeal circulation. *J Thorac Surg* 1958;36:497-505.
17. Drew CE, Anderson IM. Profound hypothermia in cardiac surgery: report of three cases. *Lancet* 1959;1:748-50.
18. Shiroishi MS. Myocardial protection: the rebirth of potassium-based cardioplegia. *Tex Heart Inst J* 1999;26(1):71–86.
19. Flameng W. Intermittent ischemia. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 5:107-13.
20. Ramsey HW, De la Torre A, Linhart JW, Wheat MWJr. Complications of coronary artery perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54:714-8.
21. Buckberg GD, Towers B, Paglia DE, Mulder DG, MaloneyJV. Subendocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;64:669-84.
22. Messmer BJ, Hallman GL, Liotta D, Martin C, Cooley DA. Aortic valve replacement: new techniques, hydrodynamics, and clinical results. *Surgery* 1970;68:1026-37.
23. Cooley DA, Reul GJ, Wukasch DC. Ischemic contracture of the heart: "stone heart". *Am J Cardiol* 1972;29:575-7.
24. Shumway NE, Lower RR, Stofer RC. Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest. *Surg Gyn Obst* 1959;109:750-4.
25. Hufnagel CA, Conrad PW, Schanno J, Pifarre R. Profound cardiac hypothermia. *Ann Surg* 1961; 153:790.
26. Hurley EJ, Lower RR, Dong E Jr, Pillsbury RC, Shumway NE. Clinical experience with local hypothermia in elective cardiac arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964;47:50-65.
27. Gay WA, Ebert PA. Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium induced cardioplegia. *Surgery* 1973;74:284 -90.
28. Goetz RH, Rohman M, Haller JD, Dee R, Rosenak SS. Internal mammary-coronary artery anastomosis. A nonsuture method employing tantalum rings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;41:378-86.

29. Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54(4):535-44.
30. Benetti FJ. Direct coronary artery surgery with saphenous vein bypass without either cardiopulmonary bypass or cardiac arrest. *J Cardiovasc Surg* 1985;26:217-22.
31. Buffolo E, Andrade JC, Succi J, Leão LE, Gallucci C. Direct myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985;33(1):26-9.
32. Borst C, Jansen EWL, Tulleken CAF, Grondeman PF, Beck HJM, van Dongen JWF, et al. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass and without interruption of native coronary flow using a novel anastomosis site restraining device ("Octopus"). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1356-64.
33. Rivetti LA, Gandra SM. Initial experience using an intraluminal shunt during revascularization of the beating heart. *Ann Thorac Surg* 1997;63(6):1742-7.
34. Al-Sabti H, Krishnan KV. Beating Heart Surgery - Current Concept. *Oman Med J* 2008;23(4): 233-35.
35. Akins CW. Non-cardioplegic myocardial preservation for coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:174-81.
36. Antunes MJ, Bernardo JB, Oliveira JM, Fernandes LE, Andrade CM. Coronary artery bypass surgery with intermittent aortic cross-clamping. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1992;6:189-94.
37. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74(5):1124-36.
38. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet*. 1993; 342(8866):276-7.
39. Candilio L, Hausenloya D. Is there a role for ischaemic conditioning in cardiac surgery? *F1000Res* 2017; 6: 563-72.
40. Entwistle JWC III, Wechsler AS. Intraoperative Myocardial Protection. In Hensley FA Jr, Martin DE, Gravlee GP, editors. *A Practical Approach to Cardiac Anesthesia*, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 604-25.
41. Schelbert HR. Anatomy and physiology of coronary blood flow. *J Nucl Cardiol* 2010;17(4): 545-54.
42. O'Brien ERM, Hibbert B, Nathan HJ. Coronary Physiology and Atherosclerosis. In Joel L. Kaplan JL, Reich DL, Savino JL, editors. *Kaplan's Cardiac Anesthesia: The Echo Era*, 6th edition. St Louis(MO):Elsevier Sunders;2011. p.132-56.

43. Sarnoff SJ, Braunwald e, Welch GH Jr, Case RB, Stainsby WN,Macruz R. Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time index. *Am J Physiol* 1958; 192(1):148-56.
44. Marcus ML. Metabolic regulation of coronary blood flow. In Marcus ML, editor. *The coronary circulation in health and disease*. New York: McGraw-Hill;1983.p.65–92.
45. Braunwald E. Myocardial oxygen consumption: the quest for its determinants and some clinical fallout. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(5B):45B-48B.
46. Buckberg GD. Left ventricular subendocardial necrosis. *Ann Thorac Surg* 1977;24(4):379-93.
47. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73(1):87-94.
48. Mosca SM, Escudero E, Gelpi RJ, Kosoglov AT, Rinaldi GJ, Cingolani HE. Myocardial flow distribution. II : Empty beating heart, ventricular fibrillation and cardiac arrest. *Arch Int Physiol Biochim* 1981;89(4):357-64.
49. Grocott HP, Stafford-Smith M, Christina T, Mangano M. Cardiopulmonary Bypass Management and Organ Protection. In Joel L. Kaplan JL,Reich DL, Savino JL, editors. *Kaplan's Cardiac Anesthesia: The Echo Era*, 6th edition. St Louis(MO):Elsevier Sunders;2011. p.858.
50. Krukenkamp IB, Levitsky S. Myocardial oxygen consumption after fibrillation in the nonhypertrophied porcine ventricle. *Ann Thorac Surg* 1991;52(4):949-54.
51. Buckberg GD, Hottenrott,CE. Ventricular Fibrillation: Its Effect on Myocardial Flow, Distribution, and Perfomance. *Ann Thorac Surg* 1975;20(1):76-85.
52. Hottenrott CE, Towers B, Kurkji HJ, Maloneyet JV, Buckberg GD. The hazard of ventricular fibrillation in hypertrophied ventricles during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66:742-53.
53. Hausenloy DJ, Boston-Griffiths E, Yellon DM. Cardioprotection during cardiac surgery. *Cardiovasc Res* 2012;94(2):253-65.
54. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Jh Bunge J, et al. ESC JointWorking Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2017;38(31):2392-407.

55. Raja SG, Dreyfus GD. Modulation of systemic inflammatory response after cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005;13:382-95.
56. Vinten-Johansen J, Thourani VH. Myocardial protection: An overview. *J Extra Corpor Technol* 2000;32(1): 38-48.
57. Turer AT, Hill JA. Pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2010;106(3):360-8.
58. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia–reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest.* 2013;123(1):92–100.
59. Florian A, Jurcut R, Gingham C, Bogaert J. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Ischemic Heart Disease: A Clinical Review. *J Med Life* 2011.4(4):330-45.
60. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible Ischemic Left Ventricular Dysfunction: Evidence for the "Hibernating Myocardium". *J Am Coll Cardiol* 1986;8(6):1467-70.
61. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912;59:2015.
62. Fox KA, Birkhead J, Wilcox R, Knight C, Barth J. British cardiac society working group on the definition of myocardial infarction. *Heart* 2004;90:603-9.
63. Yau JM, Alexander JH, Hafley G, Mahaffey KW, Mack MJ, Kouchoukos N, et al. Impact of perioperative myocardial infarction on angiographic and clinical outcomes following coronary artery bypass grafting (from PROject of Ex-vivo Vein graft Engineering via Transfection [PREVENT] IV). *Am J Cardiol* 2008;102(5):546-51.
64. Birjiniuk V. Patient outcomes in the assessment of myocardial injury following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;72(6):S2208-12.
65. Bolli R. Myocardial "stunning" in man. *Circulation* 1992;86(6):1671-91.
66. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982 Dec;66(6):1146-9.
67. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-21.
68. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, VatnerSF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975;56:978-85.
69. Mangano DT. Biventricular function after myocardial revascularization in humans: Deterioration and recovery patterns during the first 24 hours. *Anesthesiology* 1985;62:571-77.

70. Roberts AJ, Spies M, Sanders JH, Moran JM, Wilkinson CJ, Lichtenthal PR, et al. Serial assessment of left ventricular performance following coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:69-84.
71. Reduto LA, Lawrie GM, Reid JW, Whissenand HH, Noon GP, Kanon D, et al. Sequential postoperative assessment of left ventricular performance with gated cardiac blood pool imaging following aortocoronary bypass surgery. *Am Heart J* 1981;101:59-66
72. Ballantyne CM, Verani MS, Short HD, Hyatt C, Noon GP. Delayed recovery of severely "stunned" myocardium with the support of a left ventricular assist device after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:710-12.
73. Al-Hadi HA, Fox KA. Cardiac Markers in the Early Diagnosis and Management of Patients with Acute Coronary Syndrome. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2009;9(3):231-46.
74. Januzzi Jr JL. Troponin Testing After Cardiac Surgery. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2009;1(3):22-32.
75. Fellahi JL, Leger P, Philippe E, Arthaud M, Riou B, Gandjbakhch I, et al. Pericardial cardiac troponin I release after coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1999;89:829-34.
76. Neshar N, Alghamdi AA, Singh SK, Sever JY, Christakis GT, Goldman BS, et al. Troponin after cardiac surgery: a predictor or a phenomenon? *Ann Thorac Surg* 2008;85(4):1348-54.
77. Cosgrave J, Foley B, Ho E, Bennett K, McGovern E, Tolan M, et al. Troponin T elevation after coronary bypass surgery: clinical relevance and correlation with perioperative variables. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006;7(9):669-74.
78. Lurati Buse GA, Koller MT, Grapow M, Bolliger D, Seeberger M, Filipovic M. The prognostic value of troponin release after adult cardiac surgery - a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:399-406.
79. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(20):2525-38.
80. Rahimi K, Banning AP, Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD, Channon KM, et al. Prognostic value of coronary revascularisation-related myocardial injury: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart* 2009;95(23):1937-43.

81. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1563-70.
82. Sir Keogh BE. Myocardial preservation. In: Ohri SK, Tang A, Stephenson LW, editors. *Key Topics in Cardiac Surgery*. 1st ed. Abingdon(UK): The Taylor & Francis Group; 2005. p.79-86.
83. Scott T, Swanevelder J. Perioperative myocardial protection. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2009;9(3):97-101.
84. Mentzer RM Jr. Myocardial protection in heart surgery. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011;16(3-4):290-7.
85. Fudulu D, Benedetto U, Pecchinenda GG, Chivasso P, Bruno VD, Rapetto F, et al. Current Outcomes of Off-Pump versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: Evidence from Randomized Controlled Trials. *J Thorac Dis* 2016; 8(Suppl 10): S758–S771.
86. Diegeler A, Börgermann J, Kappert U, Breuer M, Böning A, Ursulescu A, et al. Off-Pump versus On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *N Engl J Med* 2013; 368:1189-198.
87. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. On-pump versus Off-Pump Coronary-Artery Bypass Surgery. *N Engl J Med* 2009;361:1827-37.
88. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, et al. Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med* 2016; 375:2359-368.
89. Puskas JD, Martin J, Cheng DC, Benussi S, Bonatti JO, Diegeler A, et al. ISMICS Consensus Conference and Statements of Randomized Controlled Trials of Off-Pump Versus Conventional Coronary Artery Bypass Surgery. *Innovations (Phila)* 2015;10(4):219-29.
90. Deppe AC, Arbash W, Kuhn EW, Slottosch I, Scherner M, Liakopoulos OJ, et al. Current Evidence of Coronary Artery Bypass Grafting Off-pump versus On-pump: a Systematic Review with Meta-analysis of over 16,900 patients Investigated in Randomized Controlled Trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1031-41; discussion 1041.

91. Raco L, Mills E, Millner RJ. Isolated myocardial revascularization with intermittent aortic cross-clamping: experience with 800 cases. *Ann Thorac Surg* 2005;73:1436-440.
92. Fan Y, Zhang AM, Xiao YB, Weng YG, Hetzer R. Glucose-insulin-potassium therapy in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40(1):192-9.
93. Magee PG, Gardner TJ, Flaherty JT, Bulkley BH, Goldman RA, Gott VL. Improved myocardial protection with propranolol during induced ischemia. *Circulation* 1980;62(suppl I):149-56.
94. Naylor W.G., Ferrari R., Williams A. Protective effect of pretreatment with verapamil, nifedipine and propranolol on mitochondrial function in the ischemic and reperfused myocardium. *Am J Cardiol*, 1980;46:242-48.
95. Mentzer RM, Jr, Bartels C, Bolli R, Boyce S, Buckberg GD, Chaitman B, et al. Sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide to reduce the risk of ischemic cardiac events in patients undergoing coronary artery bypass grafting: results of the EXPEDITION study. *Ann Thorac Surg* 2008;85(4):1261-270.
96. Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006;97:127-36.
97. Cook DJ. Optimal Conditions for Cardiopulmonary Bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2001. 5(4): 265-72.
98. Malbouisson LMS, Santos LM, Auler Jr JOC, Carmona MJC. Myocardial protection in cardiac surgery. *Rev Bras Anesthesiol* 2005;55(5):558-74.
99. Kanemoto S, Matsubara M, Noma M, Leshnower BG, Parish LM, Jackson BM, et al. Mild hypothermia to limit myocardial ischemia-reperfusion injury: importance of timing. *Ann Thorac Surg* 2009;87(1):157-63.
100. Campos JM, Paniagua P. Hypothermia during cardiac surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008;22(4):695-709.
101. Czer L, Hamer A, Murphy F, Bussell J, Chaux A, Bateman T, Matloff J, Gray RJ: Transient hemodynamic dysfunction after myocardial revascularization: Temperature dependence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:226-234
102. Insler SR, O'Connor MS, Leventhal MJ, Nelson DR, Starr NJ. Association between postoperative hypothermia and adverse outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2000;70(1):175-81.
103. Fallouh HB, Kentish JC, Chambers DJ. Targeting for cardioplegia: arresting agents and their safety. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9(2):220-6.



104. Rosenfeldt FL, Hearse DJ, Cankovic-Darracotts S. The protective effects of hypothermia and chemical cardioplegia during ischemic arrest in the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:29–38.
105. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemia. The development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation* 1976;54:193–202.
106. Rosenkranz ER, Vinten-Johansen J, Buckberg GD, Okamoto F, Edwards H, Bugyi H. Benefits of normothermic induction of blood cardioplegia in energy-depleted hearts, with maintenance of arrest by multidose cold blood cardioplegic infusions. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1982;84:667–77.
107. Follette DM, Fey K, Buckberg GD, Helly JJ Jr, Steed DL, Foglia RP, et al. Reducing postischemic damage by temporary modification of reperfusate calcium, potassium, pH, and osmolarity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:221–38.
108. del Nido PJ, Wilson GJ, Mickle DA, Bush BG, Rebeyka IM, Klement P, et al. The role of cardioplegic solution buffering in myocardial protection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:689-99.
109. Bernard M, Menasche P, Canioni P, Fontanarava E, Grousset C, Piwnica A, Cozzone P. Influence of pH of cardioplegic solutions on intracellular pH, high-energy phosphates, and postarrest performance. Protective effects of acidotic, glutamate-containing cardioplegic perfusates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:235-42.
110. Buckberg G.D. A proposed “solution” to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1979;77:809-815.
111. Handy JR Jr, Dorman BH, Cavallo MJ, Hinton RB, Roy RC, Crawford FA, Spinale FG. Direct effects of oxygenated crystalloid or blood cardioplegia on isolated myocyte contractile function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(4):1064-72.
112. Doherty NE 3rd, Turocy JF, Geffin GA, O’Keefe DD, Titus JS, Daggett WM. Benefits of glucose and oxygen in multidose cold cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992;103(2):219- 29.
113. Gerrish SP, Goiti JJ, Hunsley JE. A comparison of blood, crystalloid and oxygenated crystalloid cardioplegia solutions on myoglobin and creatine kinase release following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988;2(6):438-41.

114. Rosenkranz ER, Okamoto F, Buckberg GD, Robertson JM, Vinten-Johansen J, Bugyi HI. Safety of prolonged aortic clamping with blood cardioplegia. III. Aspartate enrichment of glutamate-blood cardioplegia in energydepleted hearts after ischemic and reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:428–35.
115. Reed MK, Barak C, Malloy CR, Maniscalco SP, Jessen ME. Effects of glutamate and aspartate on myocardial substrate oxidation during potassium arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(6):1651-60.
116. Rosenkranz ER, Buckberg GD. Myocardial protection during surgical coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1983;1(5):1235-46.
117. Sato H, Zhao Z-Q, Jordan JE, Williams MW, Sarvotham SS, Vinten-Johansen J. Gradual restoration of reperfusion reduces coronary artery endothelial injury and myocardial infarction. *FASEB J* 1995;9:A421
118. Kitakaze M, Weisfeldt ML, Marban E. Acidosis during early reperfusion prevents myocardial stunning in perfused ferret hearts. *J Clin Invest* 1988;82:920-27.
119. Garcia-Dorado D, Oliveras J. Myocardial oedema: A preventable cause of reperfusion injury? *Cardiovasc Res* 1993;27:1555–63.
120. Mullane K. Neutrophil and endothelial changes in reperfusion injury. *Trends Cardiovasc Med* 1991;1:282-89.
121. Asimakopoulos G, Gourlay T. A review of anti-inflammatory strategies in cardiac surgery. *Perfusion* 2003;18(1): 7–12.
122. Walsh SR, Tang TY, Kullar P, Jenkins DP, Dutka DP, Gaunt ME. Ischaemic preconditioning during cardiac surgery: systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes in randomised clinical trials. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(5):985–94.
123. Luo W, Li B, Chen R, Huang R, Lin G. Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(2):203–8.
124. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285(2):H579-88.
125. Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Zatta AJ, Kin H, Halkos ME, Kerendi F. Postconditioning a new link in nature's armor against myocardial ischemia–reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2005;100:295–310
126. Candilio L, Malik A, Hausenloy DJ. Protection of organs other than the heart by remote ischemic conditioning. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013;14(3):193–205.

127. Remote Preconditioning Trialists' Group: Healy DA, Khan WA, Wong CS, Moloney MC, Grace PA, Coffey JC, et al. Remote preconditioning and major clinical complications following adult cardiovascular surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;176(1):20-31.
128. Baetjer AM, McDonald CH. The relation of the sodium, potassium, and calcium ions to the heart rhythmicity. *Am J Physiol* 1931-32;99:666-80
129. Lam CR, Geoghegan T, Lepore A. Induced cardiac arrest for intracardiac surgical procedures; an experimental study. *J Thorac Surg* 1955;30:620.
130. Lam CR, Gahagan T, Sergeant C, Green E. Clinical experience with induced cardiac arrest during intracardiac surgical procedures. *Ann Surg* 1957;146: 439-49.
131. Cordell AR. Milestones in the development of cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995;60(3):793-6.
132. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker JBE. Elective cardiac arrest. *Lancet* 1955;2:21-2.
133. Gerbode F, Melrose D. The use of potassium arrest in open cardiac surgery. *Am J Surg* 1958;96:221-7.
134. Cross FS, Jones RD, Berne RM. Localized cardiac hypothermia as an adjunct to elective cardiac arrest. *Surg Forum* 1957;8:355-9.
135. Sealy WC, Young WG Jr, Brown IW Jr, Lesage A, Callaway HA Jr, Harris JS, et al. Potassium, magnesium and neostigmine for controlled cardioplegia. *Arch Surg* 1958;77:33- 8.
136. Shiroishi MS. Myocardial protection: the rebirth of potassium-based cardioplegia. *Tex Heart Inst J* 1999;26(1):71-86.
137. Allen P, Lillehei CW. Use of induced cardiac arrest in open heart surgery. Results in seventy patients. *Minnesota Med* 1957;40:672-6.
138. Waldhausen JA, Braunwald NS, Bloodwell RD, Cornell WP, Morrow AG. Left ventricular function following elective cardiac arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960;39:799-807
139. Bloomer WE, Anderson RM. Improved coronary perfusion cannulas and flowmeter as aids to coronary artery perfusion in open-heart surgery. *Surgery* 1962;52:430-
140. Hoelscher B. Studies by electron microscope on the effects of magnesium chlorideprocaine amide or potassium citrate on the myocardium in induced arrest. *J Cardiovasc Surg.* 1967;8:163-66.

141. Tyers GFO, Todd GJ, Niebauer IM. The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia. *Surgery* 1975;78: 45-53.
142. Kirsch U, Rodewald G, Kalmar P. Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972;63:121-30.
143. Gay WA, Ebert PA. Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium induced cardioplegia. *Surgery* 1973;74:284 -90.
144. Todd GJ, Tyers GF. Potassium-induced arrest of the heart: effect of low potassium concentration. *Surg Forum* 1975;26:255-6.
145. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation* 1976;54:193-202.
146. Braimbridge MW, Chayen J, Bitensky L, Hearse DJ, Jynge P, Cankovic-Darracott S. Cold cardioplegia or continuous coronary perfusion? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:900-6.
147. Ledingham SJM, Braimbridge MV, Hearse DJ. The St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. A comparison of the efficacy of two formulations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:240-6
148. Roe BB, Hutchinson JC, Fishman NH, Ulyot DJ, Smith DL. Myocardial protection with cold, ischemic, potassium induced cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73:366 -74
149. Bretschneider HJ, Hubner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spieckermann PG. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. *J Cardiovasc Surg* 1975;16:241-60.
150. SØndergaard T, Berg E, Staffeldt I, Szczepanski K. Cardioplegic cardiac arrest in aortic surgery. *J Cardiovasc Surg* 1975;16:288-90.
151. Nelson R, Fey K, Follette DM. Critical importance of intermittent infusion of cardioplegic solution during aortic crossclamping. *Surg Forum* 1976;26:241-3.
152. Follette DM, Mulder DG, Maloney JV, Buckberg GD. Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. Experimental and clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;76:604-19.
153. Peyton R.B., VanTright P., Pellom G.L., Jones R.N., Sink J.D., Wechsler A.S. Improved tolerance to ischemia in hypertrophied myocardium by preischemic enhancement of adenosine triphosphate. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1982;84:11-15.

- 154.Lichtenstein SV, Abel JG, Panos A, Slutsky AS, Salerno TA. Warm heart surgery: experiences with cross-clamp times. *Ann Thorac Surg* 1991;52(4):1009-13.
- 155.Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995:398-402
- 156.Lillehei CW, DeWall RA, Gott VL, Gott VL,Varco RL. The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion. *Dis Chest* 1956;30: 123-32.
- 157.Solorzano J, Taitelbaum G, Chiu RC. Retrograde coronary sinus perfusion for myocardial protection during cardiopulmonary bypass.*Ann Thorac Surg* 1978;25:201-8.
- 158.Gunnes S, Jynge P. Fundamentals of the Past: Cardioplegia: The First Period Revisited. In: Podesser BK, Chambers DJ, editors. *New Solutions for the Heart*. Wien: Springer-Verlag; 2011. p.15-40.
- 159.Bojar RM. Myocardial Protection. In: Bojar RM,editor. *Manual of Perioperative Care in Adult Cardiac Surgery*. 5th ed. Oxford (UK): Wiley-Blackwell; 2010. p.265-72.
- 160.Oliveira MAB, Godoy MF, Braile DM, Lima-oliveira APM. Polarizing cardioplegic solution: state of the art. *Braz J Cardiovasc Surg* 2005;20(1):69-74.
- 161.Dobson GP. Membrane polarity: a target for myocardial protection and reduced inflammation in adult and pediatric cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:1213-217.
- 162.Onorati F, Santini F, Dandale R, Ucci G, Pechlivanidis K, Menon T, et al. “Polarizing” microplegia improves cardiac cycle efficiency after CABG for unstable angina. *Int J Cardiol* 2013;167(6):2739-46.
- 163.Buckberg GD. Normothermic blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*1994;107(3):860-67.
- 164.Hayashida N, Ikonomidis JS, Weisel RD, Shirai T, Ivanov J, Carson SM, et al. The optimal cardioplegic temperature. *Ann Thorac Surg* 1994;58(4):961-71.
- 165.Yau TM, Ikonomidis JS, Weisel RD, Mickle DA, Hayashida N, Ivanov J, et al. Which techniques of cardioplegia prevent ischemia? *Ann Thorac Surg*. 1993;56(5):1020-8.
- 166.Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT, et al. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994;57:298-304.
- 167.Hayashida N, Weisel RD, Shirai T, Ikonomidis JS, Ivanov J, Carson SM, et al.Tepid antegrade and retrograde cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995;59(3):723-9.

168. Kaukoranta P, Lepojarvi M, Nissinen J, Raatikainen P, Peuhkurinen KJ. Normothermic versus mild hypothermic retrograde blood cardioplegia: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1087-93.
169. Sanjay OP, Srikrishna SV, Prashanth P, Kajrekar P, Vincent V. Antegrade versus antegrade with retrograde delivery of cardioplegic solution in myocardial revascularisation. A clinical study in patients with triple vessel coronary artery disease. *Ann Card Anaesth.* 2003;6(2):143-8.
170. Partington MT, Ascar C, Buckberg GD, Julia P, Kofsky ER, Bugyi H. Studies of retrograde cardioplegia. I. Capillary blood flow distribution to myocardial supplied by open and occluded arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97(4):605-12.
171. Buckberg GD, Beyersdorf F, Allen BS. Integrated myocardial management in valvular heart disease. *J Heart Valve Dis* 1995;4:S198–212.
172. Becker H, Vinten-Johansen J, Buckberg GD, Follette DM, Robertson JM. Critical importance of ensuring cardioplegic delivery with coronary stenoses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:507–15.
173. Ihnken K, Morita K, Buckberg GD, Aharon A, Laks H, Panos AL, et al. The safety of simultaneous arterial and coronary sinus perfusion: experimental background and initial clinical results. *J Card Surg.* 1994;9(1):15-25.
174. Noyez L, van Son JA, van der Werf T, Knape JT, Gimbrère J, van Asten WN, et al. Retrograde versus antegrade delivery of cardioplegic solution in myocardial revascularization. A clinical trial in patients with three-vessel coronary artery disease who underwent myocardial revascularization with extensive use of the internal mammary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105(5):854-63.
175. Radmehr H, Soleimani A, Tatari H, Salehi M. Does combined antegrade-retrograde cardioplegia have any superiority over antegrade cardioplegia? *Heart Lung Circ* 2008;17:475-7.
176. Cohen G, Borger MA, Weisel RD, Rao V. Intraoperative myocardial protection: current trends and future perspectives. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1995–2001.
177. Gay WA. Crystalloid potassium cardioplegia: concepts and early studies. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1285–96.
178. Ishikawa S, Ueda K, Neya K, Abe K, Kugawa S, Kawasaki A, et al. Effects of original crystalloid cardioplegia followed by additional blood cardioplegia: treatments for prolonged cardiac arrest. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2010;16(5):335-9.

- 179.Menasché P.Blood cardioplegia: do we still need to dilute? *Ann Thorac Surg* 1996;62(4):957-60.
- 180.Albacker TB, Chaturvedi R, Al Kindi AH, Al-Habib H, Al-Atassi T, de Varennes B, et al. The effect of using microplegia on perioperative morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9(1):56-60.
- 181.24Gong B, Ji B , Sun Y , Wang G , Liu J , Zheng Z. Is microplegia really superior to standard blood cardioplegia? The results from a meta-analysis.*Perfusion* 2015;30(5):375-82.
- 182.Dobson GP, Letson HL. Adenosine, lidocaine, and Mg<sup>2+</sup> (ALM): From cardiac surgery to combat casualty care -Teaching old drugs new tricks. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016 Jan;80(1):135-45.
- 183.Øvrum E, Tangen G, Tølløfsrud S, Øystese R, Ringdal MA, Istad R. Cold blood cardioplegia versus cold crystalloid cardioplegia: a prospective randomized study of 1440 patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Dec;128(6):860-5.
- 184.Mick SL , Robich MP, Houghtaling PL, Gillinov AM, Soltesz EG, Johnston DR,et al.del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(2):626-34.
- 185.28Fan Y, Zhang AM, Xiao YB, Weng YG, Hetzer R.Warm versus cold cardioplegia for heart surgery: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37(4):912-9.
- 186.Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, Gillinov AM, Soltesz EG, Johnston DR, et al. del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149(2):626-34.
- 187.Edelman JJ, Seco M, Dunne B, Matzelle SJ, Murphy M, Joshi P, et al. Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg* 2013;2(6):717-28.
- 188.Bretschneider HJ, Hübner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spieckermann PG. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. *J Cardiovasc Surg* 1975;16(3):241-60.
- 189.Bretschneider HJ. Myocardial protection. *Thorac Cardiovasc Surg* 1980;28:295-302.

190. Braathen B, Jeppsson A, Schersten H, Hagen OM, Vengen O, Rexius H, et al. One single dose of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution gives equally good myocardial protection in elective mitral valve surgery as repetitive cold blood cardioplegia: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(4):995-1001.
191. Careaga G, Salazar D, Teñleiz S, Sañchez O, Borrayo G, Argüero R. Clinical impact of histidine-ketoglutarate-tryptophan (HTK) cardioplegic solution on the perioperative period in open heart surgery patients. *Arch Med Res*. 2001;32:296-99.
192. Viana FF, Shi WY, Hayward PA, Larobina ME, Liskaser F, Matalanis G. Custodiol versus blood cardioplegia in complex cardiac operations: an Australian experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 Mar;43(3):526-31.
193. Aoki M, Nomura F, Kawata H, Mayer JE Jr. Effect of calcium and preischemic hypothermia on recovery of myocardial function after cardioplegic ischemia in neonatal lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105(2):207-12.
194. Fallouh HB, Kentish JC, Chambers DJ. Targeting for cardioplegia: arresting agents and their safety. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(2):220-6.
195. Ohkado A, Cao-Danh H, Sommers RE, del Nido PJ. Evaluation of highly buffered, low calcium solution for long term preservation of the heart: comparison with University of Wisconsin solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:762-71.
196. Braathen B, Tønnessen T. Cold blood cardioplegia reduces the increase in cardiac enzyme levels compared with cold crystalloid cardioplegia in patients undergoing aortic valve replacement for isolated aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139(4):874-80.
197. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, et al. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2006;114(14):1468-75.
198. Onorati F, De Feo M, Mastroberto P, Cristodoro L, Pezzo F, Renzulli A, et al. Determinants and prognosis of myocardial damage after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005;79(3):837-45.
199. Fellahi JL, Hedoire F, Le Manach Y, Monier E, Guillou L, Riou B. Determination of the threshold of cardiac troponin I associated with an adverse postoperative outcome after cardiac surgery: a comparative study between coronary artery bypass graft, valve surgery, and combined cardiac surgery. *Crit Care* 2007;11(5):R106.



- 200.Salamonsen RF, Schneider HG, Bailey M, Taylor AJ. Cardiac troponin I concentrations, but not electrocardiographic results, predict an extended hospital stay after coronary artery bypass graft surgery. *Clin Chem*. 2005;51(1):40-6.
- 201.Demmy TL, Haggerty SP, Boley TM, Curtis JJ. Lack of cardioplegia uniformity in clinical myocardial preservation. *Ann Thorac Surg* 1994;57(3):648-51.
- 202.Angeli E, Lueck S, Gargiulo GD. Different strategies of myocardial protection: the age of perfectionism. *J Thorac Dis* 2018;10(3):1211-13
- 203.Preusse CJ. Custodiol cardioplegia: a single dose hyperpolarizing solution. *J Extra Corpor Technol* 2016;48:P15-20.
- 204.Pizano A, Montes FR, Carreño M, Echeverri D, Umaña JP. Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution versus Blood Cardioplegia in Cardiac Surgery: A Propensity-Score Matched Analysis. *Heart Surg Forum* 2018;21(3):E158-E164.
- 205.Chen CL, Zheng H, Guo H. Comparison of the cardioprotection between crystalloid and blood cardioplegia in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2013 Jan 1;51(1):71-6.
- 206.Sá MP, Rueda FG, Ferraz PE, Chalegre ST, Vasconcelos FP, Lima RC. Is there any difference between blood and crystalloid cardioplegia for myocardial protection during cardiac surgery? A meta-analysis of 5576 patients from 36 randomized trials. *Perfusion*. 2012 Nov;27(6):535-46.
- 207.Ali JM, Miles LF, Abu-Omar Y, Galhardo C, Falter F. Global Cardioplegia Practices: Results from the Global Cardiopulmonary Bypass Survey. *J Extra Corpor Technol* 2018;50(2):83-93.
- 208.Dézi CA. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. *Am J Ther* 2016;23(3):e871-9.
- 209.Elwatidy AM, Fadal MA, Bukhari EA, Aljubair KA, Syed A, Ashmeg AK, et al. Antegrade crystalloid cardioplegia vs antegrade/retrograde cold and tepid blood cardioplegia in CABG. *Ann Thorac Surg* 1999;68(2):447-53.
- 210.Arslan A, Sezgin A, Gultekin B, Ozkan S, Akay T, Uguz E, et al. Low-Dose Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution for Myocardial Protection. *Transplantation Proceedings*. 2005 October; 37(7):3219-22. Limitation 42 pts isolated elective CABG
- 211.Demmy TL, Molina JE, Ward HB, Gorton ME, Kouchoukos NT, Schmaltz RA et al. Custodiol versus Plegisol: A phase 3 multicentre myocardial protection study. *Int J Angiol* 2008;17(3):149-53.

- 212.Hamed MA, Ghaffar AA. Comparative Study between Three Solutions for Cardioplegia in Pediatric Cardiac Surgery: Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) Solution, Blood Cardioplegia and Crystalloid (St. Thomas) Cardioplegia. *J Anesth Clin Res* 2018; 9(4):1-6.
- 213.Careaga G, Salazar D, Tellez S, Sanchez O, Borrayo G, Arguero R. Clinical impact of histidine-ketoglutarate-tryptophan (HTK) cardioplegic solution on the perioperative period in open heart surgery patients. *Arch Med Res* 2001;32(4):296-9.
- 214.Lin YZ , Huang JB , Li XW , Tang XM , Lu WJ , Wen ZK , et al. Clinical comparative analysis of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and St. Thomas crystalloid cardioplegia: A 12-year study from a single institution. *Exp Ther Med* 2017;14(3):2677-82.
- 215.Holmvang L, Jurlander B, Rasmussen C, Thiis JJ, Grande P, Clemmensen P. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2002;121(1):103-11.
- 216.Benoit MO1, Paris M, Silleran J, Fiemeyer A, Moatti N. Cardiac troponin I: its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2001 Oct;29(10):1880-6.
- 217.Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G, et al. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation.* 2006;114(14):1468-75.

## **Biografija autora**

Dr Dragan Cvetković rođen je u Velikoj Plani 06.04.1968. godine. Osnovnu školu i srednje usmereno obrazovanje matematičko-programerskog smera završio je u Smederevskoj Palanci kao nosilac Vukove diplome. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu završio je 1996. godine kada je diplomirao sa prosečnom ocenom 9.74 i odbranio diplomski rad sa temom „Receptorom posredovana endocitoza“ sa ocenom 10. U toku studija nagrađivan je za izuzetan uspeh i bio je stipendista Republičke fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka, kao i stipendista Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije. Stručno zvanje specijaliste opšte hirurgije na Medicinskom fakultetu, Univerziteta u Beogradu stiče 2004. godine nakon položenog specijalistički ispita sa odličnim uspehom. Magistrirao je na Katedri za vaskularnu hirurgiju sa angiologijom Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu 2010. godine odbranjenom magistarskom tezom pod nazivom “Uticaj preoperativne upotrebe niske doze aspirina na postoperativno krvavljenje posle hirurške revaskularizacije miokarda u uslovima vantelesnog krvotoka“. Stručno zvanje subspecijaliste kardiohirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu stiče 2011. godine nakon položenog usmenog subspecijalistički ispita sa ocenom 10 i odbrane rad uže specijalizacije pod nazivom “Tehnika otvorene distalne anastomoze u dubokom hipotermnom cirkulatornom arestu kod hirurgije akutne disekcije aorte tip A“. 2014. godine je stekao akademsko zvanje Menadžera u zdravstvu na Specijalističkim akademskim studijima Fakulteta organizacionih nauka Univerziteta u Beogradu kada je odbranio završni specijalistički akademski rad pod nazivom “Strateško planiranje usluga na modelu Nacionalnog kardiohirurškog centra“. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije mu je 2015. godine dodelilo zvanje Primarijusa dodeljeno od strane. Izabran je 2011. godine za Kliničkog asistenta na Katedri za kardiohirurgiju i Katedri za opštu hirurgiju sa anesteziologijom Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U toku svog dosadašnjeg lekarskog rada bavio se različitim aspektima kardiovaskularne medicine. U periodu od 1997. do 2001. godine radio je u Pejsmejker centru Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije u Beogradu i nakon toga prelazi na Kliniku za vaskularnu hirurgiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije u Beogradu gde boravi do kraja 2006. godine. Od 2007. godine radi na Klinici za kardiohirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu gde se na mestu načelnika Odeljenja intenzivne nege nalazi od 2013. godine do danas.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Dragan D. Cvetković

broj upisa \_\_\_\_\_

Izjavljujem

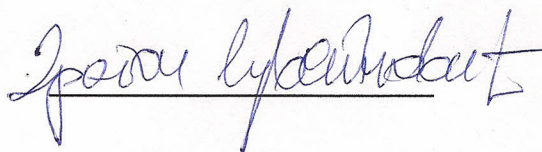
da je doktorska disertacija pod naslovom

**„Uporedna analiza efikasnosti protokola kardioplegije u prevenciji  
oštećenja srčanog mišića tokom koronarne hirurgije“**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 09.04.2019.



Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora **Dragan D. Cvetković**

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada

**„Uporedna analiza efikasnosti protokola kardioplegije u prevenciji  
oštećenja srčanog mišića tokom koronarne hirurgije“**

Mentor: **Prof. dr Arsen Ristić**

Komentor: **Prof.dr Dejan Oprić**

Potpisani: **Dragan D. Cvetković**

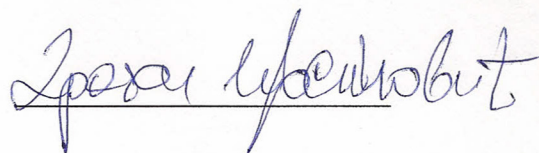
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 09.04.2019.



Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**„Uporedna analiza efikasnosti protokola kardioplegije u prevenciji oštećenja srčanog mišića tokom koronarne hirurgije“**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

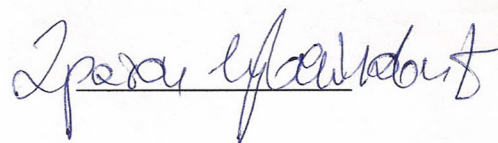
5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 09.04.2019.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.