



UNIVERZITET U NIŠU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Mladen D. Golubović**

**PARAMETRI PROCENE RAZVOJA RANIH  
KARDIOVASKULARNIH KOMPLIKACIJA  
KOD REKONSTRUKCIJA VELIKIH  
ARTERIJSKIH KRVNIH SUDOVA**

Doktorska disertacija

Niš, 2018.



UNIVERSITY OF NIŠ

MEDICAL FACULTY

**Mladan D. Golubović**

**PARAMETERS IN THE ESTIMATION OF  
DEVELOPMENT OF EARLY CARDIOVASCULAR  
COMPLICATIONS AFTER THE  
RECONSTRUCTION OF LARGE ARTERIAL  
BLOOD VESSELS**

Doctoral dissertation

Niš, 2018.

## Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor:	Prof. dr Zoran Perišić, vanredni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu
Naslov:	Parametri procene razvoja ranih kardiovaskularnih komplikacija kod rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova
Rezime:	<p>Uvod: Preoperativna procena rizika za nastanak kardiovaskularnih komplikacija (KV) je esencijalna komponenta kod bolesnika kojima je indikovana otvorena hirurška revaskularizacija velikih arterijskih krvnih sudova. Cilj ovog rada je da ispita da li su biomarkeri boljeg prognostičkog kapaciteta od kliničkih skorova i da li analizom njihovih kombinacija možemo dobiti model koji može da indentifikuje bolesnike koji su u povećanom riziku za nastanak KV komplikacija tokom 90 dana nakon hirurške intervencije.</p> <p>Materijal i metode: Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna, observaciona studija koja je uključila 122 bolesnika tokom 2017. godine na Klinici za kardiohirurgiju, Kliničkog centra u Nišu. Primarni cilj praćenja bolesnika je razvoj kardiovaskularnih komplikacija (iznenadna srčana smrt, infarkt miokarda, edem pluća, maligni poremećaji ritma, nestabilna angina pectoris, akutna srčana dekompenzacija). Bolesnici kod kojih je došlo do pojave kardiovaskularnih događaja predstavljali su kliničku grupu dok svi bolesnici kod kojih su izostale kardiovaskularne komplikacije predstavljaju kontrolnu grupu. Na ovaj način dizajnom studije je predviđena "nested case control" studija.</p> <p>Rezultati: U prvih tri meseca 29 pacijenata (23,8%) je imalo 50 kardioloških komplikacija. Preoperativne vrednosti N-terminal natriuretskog peptide (NT pro-BNP) je statistički značajno veća kod ispitanika koji su razvili kardiološke komplikacije u prvih tri meseca. Pacijenti koji imaju vrednosti Revidiranog Kardiološkog Rizik skora (RCRI) <math>\geq 3</math> imaju statistički značajno kraće vreme do pojave kardioloških komplikacija u prvom mesecu u odnosu na ostale pacijente. Najbolju diskriminativnu sposobnost za kardiološke komplikacije u prvih tri meseca ima kombinacija visoko-senzitivnog troponina I (cTnI), NT-proBNP-a i Vascular Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity (V-POSSUM). Ovaj model ima visoku senzitivnost i specifičnost kada je u pitanju procena kardioloških komplikacija u prvih 90 dana.</p> <p>Zaključak: Na osnovu rezultata eksperimentalnog i kliničkog dela studije zaključuje se da je za potencijalnu kratkoročnu procenu kardioloških komplikacija najbolja zajednička primena kliničkih skorova (RCRI, V-POSSUM) i biomarkera (NTproBNP, cTnI). Primenom ovih markera pacijenti se mogu klasifikovati u određene kategorije rizika, odnosno može se u određenom stepenu primeniti personalizovani pristup pacijentu.</p>
Naučna oblast:	Medicina
Naučna disciplina:	Anesteziologija , reanimatologija i intenzivna terapija
Ključne reči:	procena rizika, kardiovaskularne komplikacije, klinički skorovi, biomarkeri.
UDK:	616.13-089.168-06:616-089.5
CERIF klasifikacija:	B 590
Tip licence Kreativne zajednice:	CC BY-NC-ND

## Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Prof. dr Zoran Perišić, Associate Professor, Medical school, University of Niš
Title:	Parameters in the estimation of development of early cardiovascular complications after the reconstruction of large arterial blood vessels
Abstract:	<p><b>Introduction:</b> Preoperative risk assessment for the development of cardiovascular complications (CV) is an essential component in patients with open surgical revascularization of multiple arterial vessels. The aim of this paper is to examine whether biomarkers are of better prognostic capacity than clinical scores and whether by analyzing their combinations we can get a model that can identify patients who are at increased risk of developing CV complications during 90days after surgery.</p> <p><b>Material and methods:</b> The study was conducted as a prospective, observational study involving 122 patients in 2017 at the Clinic for Cardiac Surgery at the Clinical Center in Niš. The primary goal of monitoring patients is the development of cardiovascular complications (sudden cardiac death, myocardial infarction, lung edema, rhythm malignancies, unstable angina pectoris, acute cardiac decompensation). Patients with cardiovascular events were a clinical group, while all patients with cardiovascular complications were a control group. In this way, the design of the study envisages a "nested case control" study.</p> <p><b>Results:</b> In the first three months, 29 patients (23.8%) had 50 cardiac complications. Preoperative N-terminal natriuretic peptide (NT pro-BNP) was statistically significantly higher in subjects who developed cardiac complications in the first three months. Patients who have the Revised Cardiologic Risk Ratio (RCRI) values <math>\geq 3</math> have a statistically significantly shorter time to develop cardiac complications in the first month compared to other patients. The best discriminatory ability for cardiac complications in the first three months has a combination of highly sensitive troponin I (cTnI), NTproBNP and Vascular Physiological and Operative Severity Score for the morphidity and morbidity (V-POSSUM). This model has high sensitivity and specificity when it comes to assessment of cardiac complications in the first three months.</p> <p><b>Conclusion:</b> Based on the results of the experimental and clinical part of the study, it is concluded that the potential short-term assessment of cardiac complications is the best joint application of clinical scores (RCRI, V-POSSUM and biochemical parameters NTproBNP, cTnI). By applying these markers, patients can be classified into certain risk categories, or a personalized approach to the patient can be applied to a certain extent.</p>
Scientific Field:	Medicine
Scientific Discipline:	Anesthesiology, reanimatology and intensive care
Key Words:	risk estimation, cardiovascular complication, clinical scores, biomarkers.
UDC:	616.13-089.168-06:616-089.5
CERIF Classification:	B 590
Creative Commons License Type:	CC BY-NC-ND

**Mentor:** Prof. dr Zoran Perišić, Vanredni profesor, Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

**Članovi komisije:**

1. Prof. dr Zoran Perišić, Vanredni profesor, Klinika za Kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu - Mentor i član komisije
2. Prof. dr Nebojša Lađević, Vanredni profesor, Klinika za Anesteziju i intenzivnu terapiju, Klinički centar Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu-član komisije
3. Prof. dr Svetlana Pavlović, Vanredni profesor, Klinika za Anesteziologiju i intenzivnu terapiju, Klinički centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu- predsednik komisije

*Zahvaljujem se:*

*Svim svojim prijateljima, kolegama i saradnicima, na zalaganju i svesrdnoj pomoći tokom izrade ove teze, i*

*Mojoj porodici na spremnosti da me podrži u mojim stremljenjima.*

# S A D R Ź A J

<b>1. Uvod.....</b>	<b>10</b>
1.1 Patogeneza vaskularne bolesti.....	10
1.2 Klasifikacija i faze aterosklerotičnih-trombotičnih lezija.....	11
1.3 Najčešće zahvaćene arterije i posledične kliničke manifestacije ateroskleroze.....	11
1.4 Patogeneza vaskularne bolesti Aorte.....	12
1.5 Aterosklerotična periferna arterijska bolest.....	13
1.6 Patogeneza karotidne bolesti.....	15
1.7 Uloga kardiospecifičnih enzima u prognozi nastanka ranih kardiovaskularnih komplikacija kod rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova.....	16
1.7.1 Kardiospecifični enzimi kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca kod rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova.....	17
1.7.2 Kreatin kinaza (CK) i izoenzim CK-MB.....	18
1.7.3 Srčani troponini.....	19
1.7.4 NT-proBNP – kadiospecifični biomarker bolesnika sa srčanom insuficijencijom kod bolesnika kod rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova.....	21
1.7.5 Visokosenzitivni C-reaktivni protein (hs CRP).....	23
1.8 Uloga kliničkih skorova u prognozi nastanka ranih kardiovaskularnih komplikacija kod rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova.....	24
1.8.1 Revidirani Kardiološki Rizik Skor (RCRI).....	24
1.8.2 Vaskularna fiziološka procena i procena rizika operacije za nastanak morbiditeta i mortaliteta – „The Vascular Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity (V-POSSUM).....	26
1.8.3 Glazgov aneurizma skor (GAS).....	27
1.9 Rane kardiovaskularne komplikacije kod rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova.....	28
1.9.1 Infarkt miokarda.....	28
1.9.2 Poremećaji srčanog ritma.....	28
1.9.3 Srčana slabost.....	29
1.9.4 Akutna srčana dekompenzacija – Kardiogeni šok.....	30
1.9.5 Plućni tromboembolizam.....	30

<b>2. Cilj istraživanja.....</b>	<b>32</b>
<b>3. Materijal i metod.....</b>	<b>35</b>
3.1 Preoperativni period.....	35
3.2 ASA Klasifikacija.....	36
3.3 NYHA Klasifikacija.....	36
3.4 CCS Klasifikacija.....	37
3.5 Operativni period.....	38
3.6 Postoperativni period.....	39
3.7 Statistička analiza.....	39
<b>4. Rezultati rada.....</b>	<b>41</b>
4.1 Rezultati u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija nakon mesec dana.....	43
4.2 Rezultati u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih tri meseca.....	54
<b>5. Diskusija.....</b>	<b>69</b>
<b>6. Zaključak.....</b>	<b>82</b>
<b>7. Literatura.....</b>	<b>84</b>
<b>8. Biografija.....</b>	<b>97</b>



## Skraćenice

PAB – Periferna arterijska bolest

KV - Kardiovaskularne

LDL – Lipoprotein male gustine

HDL – Lipoprotein velike gustine

CT – Kompjuterizovana tomografija

TIA – Tranzitorni ishemički atak

CVI – Cerebrovaskularni inzult

MU – Moždani udar

DM – Diabetes mellitus

EKG – Elektrokardiografija

ESC – Evropsko Udruženje Kardiologa

ACC – Američko Udruženje Kardiologa

ASA – Američko Udruženje Anesteziologa

CCS – Kanadsko Kardiovaskularno Udruženje

CK – Kreatin kinaza

CK-MB – Miokardni izoenzim kreatin kinaze

LDH – Laktat dehidrogenaza

ATP – Adenozin tri-fosfat

cTnI – Srčani troponin I

cTnT – Srčani troponin T

NT-proBNP – N terminalni pro-moždani natriuretski peptid

ANP – Atrijalni natriuretski peptid

CNP – C tip natriuretskog peptida

ACTH – Adrenokortikotropni hormon

hsCRP – Visokosenzitivni C reaktivni protein

IL – Interleukin

TNF- $\alpha$  – Tumor nekrotični faktor  $\alpha$

ELISA – Enzyme-linked immunosorbent assay

RCRI – Revidirani Srčani Rizik Skor

V-POSSUM - The Vascular Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity

GAS – Glasgow aneurysma score

AAA – Aneurizma abdominalne aorte

AUC – Površina ispod krivulje

MACE – Major Adverse Cardiac Events

SI – Srčana insuficijencija

EF – Ejekciona frakcija

NSQIP - National Surgical Quality Improvement Program

NYHA – Njujorška klasifikacija srčane slabosti

PCWP – Pulmonary Capillary Wedge Pressure

PTE – Plućni tromboembolizam

IM – Infarkt miokarda

ROC - Receiver Operating Characteristic

PCI – Perkutana koronarna intervencija

CABG – Coronary artery by-pass graft

P-SEP – Presepsin

JIL – Jedinica intenzivnog lečenja

FP – Femoropoplitealni

Ao – Aotra

ACE – Angiotenzin konvertujućii enzim

KCPR – Kardiocerebropulmonalna reanimacija

## **1. Uvod**

Savremena vaskularna hirurgija je poslednjih godina uspešno odolela mnogim izazovima, unapređenjem hirurških i endovaskularnih tehnika, osavremenjivanjem dijagnostičkih metoda kao i multidisciplinarnom pristupu bolesniku u perioperativnom periodu od strane anesteziologa, kardiologa i transfuziologa. Povećanje incidence bolesnika sa vaskularnim bolestima kojima je potrebno hirurško lečenje kao i povećanje incidence bolesnika sa propratnim bolestima i među njima sve većeg broja bolesnika starijeg životnog doba zahtevaju detaljnu preoperativnu multidisciplinarnu pripremu i individualnu procenu bolesnika kako bi unapredili rano otkrivanje i tretman ranih kardiovaskularnih komplikacija i poboljšali ishod lečenja kod ovih bolesnika.

Kardiovaskularne bolesti su najčešći uzrok perioperativnog morbiditeta i mortaliteta. Iznenađna srčana smrt, infarkt miokarda, edem pluća, maligni poremećaji srčanog ritma i plućna embolija su najznačajniji uzroci perioperativnog mortaliteta.

### **1.1 Patogeneza vaskularne bolesti**

Aterotrombotska bolest srca i krvnih sudova je u telu opšte raširena i zahvata srce (koronarne arterije), mozak (karotidne, vertebralne i cerebralne arterije) i periferne arterije. Shodno tome, većina činilaca rizika koji deluju na jedno arterijsko korito delovaće, manje više, i na druge delove vaskularnog korita. Zbog toga nije iznenađujuće da pojava jedne aterosklerotske kardiovaskularne bolesti povećava verovatnoću od razvoja druge.

Ateroskleroza je opisni naziv za zadebljala i otvrdla oštećenja srednjih i velikih mišićnih elastičnih arterija. Aterosklerotične lezije su bogate mastima, nasuprot arteriosklerozi koja predstavlja osnovni izraz i pojam za zadebljane i krute arterije svih veličina.

U aterosklerozi promene započinju u unutrašnjem sloju arterije (intimi) i tu se u daljem toku najvećim delom i odvijaju. Promene su uobičajeno postavljene van središta i ukoliko su komplikovane trombozom mogu sasvim da zatvore arteriju i naprave ishemijsku ili nekrozu sa poznatim kliničkim ishodima, kao što su infarkt srčanog mišića, moždani infarkt ili gangrena ekstremiteta (1).

## **1.2 Klasifikacija i faze aterosklerotičnih-trombotičnih lezija**

Napredovanje aterosklerotskog plaka u bilo kom delu arterijskog korita može da se podeli u pet faza. U fazi 1 su prisutne male promene, koje se često nalaze u osoba mlađih od 30 godina i koje mogu progredirati u toku narednih godina. Histološki gledano, promene tipa 1 čine penaste ćelije nastale od makrofaga, koji sadrže u sebi masne kapljice. Promene tipa 2 sadrže i makrofage i glatke mišićne ćelije sa vanćelijskim lipidnim naslagama. Promena tipa 3 sadrže glatko mišićne ćelije okružene vanćelijskim vezivom, fibrile i masne naslage.

U fazi 2, osetljivi lipidima bogati plakovi skloni su prskanju zbog svog velikog sadržaja lipida. Promene se morfološki svstavaju kao jedna od dve varijante. Kod tipa 4 plak se sastoji od sraslih ćelijskih promena sa velikim delom vanćelijskih lipida pomešanih sa fibroznim tkivom, dok 5a plakovi poseduju vanćelijsko lipidno jezgro pokriveno tankom fibroznom kapom. Faza 2 može napredovati u akutnu fazu 3 ili 4, i bilo koja od ovih može napredovati u fibrotičnu fazu 5. Faze 3 i 4 sastoje se od akutno komplikovanih lezija tipa 6. Kidanje tipa 4 ili 5a lezija vodi do obrazovanja prizidnih tromba, koji ne zatvaraju arteriju potpuno (faza 3), ili do zapušujućeg tromba (faza 4) koji može proisteći u akutni koronarni sindrom ili akutni događaj na mozgu ili ekstremitetu koji ishranjuje opstruisana arterija.

Promene u obliku rasprsnutog plaka i u stvrdnjavanju tromba vezivnim tkivom mogu voditi do više zatvarajućih i fibrotičkih vrsta 5b ili 5c lezija faze 5. Ove lezije mogu proizvesti anginu infarkt miokarda ili, ukoliko su prethodna suženja arterije i ishemija stvorili zaštitni kolateralni krvotok, mogu sasvim zatvoriti arteriju bez simptoma (2).

## **1.3 Najčešće zahvaćene arterije i posledične kliničke manifestacije ateroskleroze**

Aorta je veoma često zahvaćena procesom ateroskleroze sa najtežim promenama u trbušnom delu, distalno od račve renalnih arterija. Obično se u tom delu javljaju aneurizme, a u distalnom delu ispred račve na ilijačne arterije teške lezije sa trombozom, što daje sliku Leriche-ovog sindroma. Arterije donjih ekstremiteta pokazuju opstruktivne promene, naročito kod obolelih od dijabetesa sa klaudikacijom i gangrenom noge.

Koronarne arterije su veoma često izmenjene, što se klinički manifestuje u vidu različitih oblika ishemijske bolesti srca.

Karotidne arterije sa izraženim suženjem lumena izazivaju ishemijske atake i infarkt mozga.

#### **1.4. Patogeneza vaskularne bolesti aorte**

Lokalizovano proširenje lumena arterija naziva se aneurizmom. Ako se u takvom proširenju nalaze svi slojevi zida arterije, radi se o pravoj aneurizmi. Lažna aneurizma (pseudo aneurizma, „pulzirajući hematoma“) je, u stvari, hematoma koji komunicira sa lumenom arterije. Oko hematoma stvara se vezivna čaura, a njegov unutrašnji deo se endotelizuje, tako da se u zidu lažne aneurizme ne nalaze uočajena tri sloja arterija. Aneurizme mogu obuhvatiti bilo koji deo aorte, ali su aneurizme trbušne aorte mnogo češće od aneurizmi grudne aorte. Aneurizme trbušne aorte su četiri do pet puta češće u muškaraca nego u žena i imaju učestalost pojavljivanja od najmanje 3% u osoba starijih od 50 godina.

##### *Etiologija*

Glavni uzrok aneurizme trbušne aorte nalazi se u aterosklerozi. Deo aorte ispod odvajanja bubrežnih arterija je pod veoma jakim uticajem aterosklerotičnog zahvatanja, te je stoga i uobičajeno mesto za stvaranje aneurizme. Način pomoću kojeg ateroskleroza vodi ka povećanju aneurizmi ostaje nejasan. Sadašnji podaci ukazuju da aterosklerotično zadebljanje aortne intime smanjuje dovod kiseonika i hranljivih materija iz intime ka mediji, što za uzvrat prouzrokuje propadanje rastegljivih činilaca medije i slabljenja aortnog zida. Kako u tom slučaju zid počinje da se širi, pritisak na zid prema Laplas-ovom zakonu povećava (3) (pritisak je srazmeran proizvodu pritiska i poluprečnika), a iz ovoga proizilazi dalje širenje aneurizme. Pored aterosklerotičnih činilaca, čini se da postoji i nasledna sklonost ka razvoju aneurizmi trbušne aorte (28% rođaka prvog kolena je među onima koji mogu da obole od aneurizme trbušne aorte).

##### *Klinička slika*

Većina bolesnika sa aneurizmom trbušne aorte je asimptomatska, te se otkrivaju slučajno, pri uobičajenom fizičkom pregledu ili diferencijalno-dijagnostičkim procedurama. Kada bolesnici sa aneurizmom trbušne aorte ose te tegobe, bol u hipogastrijumu ili bol u donjoj polovini leđa su najučestalije žalbe. Bol teži da postane stalan i razdirući, te može da traje satima ili danima. Aneurizma koja se uvećava može u svom neposrednom okruženju izazvati mnoštvo posledica, usled pritiska koje vrši na okolne medijastinalne organe, izazivajući tegobe kao što su kašalj, otežano disanje, gušenje, ili teškoće pri gutanju.

### *Dijagnoza*

Pri fizičkom pregledu aneurizma trbušne aorte može da se napipa mada gojaznost može prkriti čak i velike aneurizme. Konačna dijagnoza aneurizme aorte se uspostavlja radiološkim pregledima. Aneurizma trbušne aorte se može otkriti i njena veličina izmeriti ultrazvukom trbuha ili kompjuterizovanom tomografijom.

Aneurizme trbušne aorte koje su manje od 4 cm imaju do 2% šanse od rapture., dok one šire od 5 cm imaju 22% verovatnoće i opsnosti od rapture u toku 2 godine. Ukupna smrtnost kod bolesnika sa rupturom aneurizme trbušne aorte je 80%, uključujući i smrtnost od 50% čak i kod onih koji stignu do bolnice.

### *Lečenje*

Cilj lečenja bolesnika sa aneurizmom aorte jeste da se smanji opasnost od daljeg širenja i eventualne rapture. Aneurizme treba pomno pratiti redovnim snimanjem da bi se otkrilo napredujuće uvećanje koje bi moglo da ukaže na potrebu hirurškog zahvata. Aneurizme koje izazivaju tegobe zbog samog širenja aneurizme, komplikacije na samom krvnom sudu ili zbog pritiska na okolna tkiva trebalo bi da budu hirurški lečene. Veličina aneurizmi je glavni pokazatelj za hirurško lečenje asimptomatskih bolesnika. Aneurizme trbušne aorte veće od 6 cm morale bi se hirurški lečiti isto kao i one veće od 5 cm kod bolesnika pogodnih za hirurško lečenje. Trbušne aneurizme veće od 4 cm moraju biti praćene svakih 6 meseci (4).

Hirurški zahvat sastoji se od umetanja veštačkog protetskog cevastog kalema (grafta).

## **1.5. Aterosklerotična periferna arterijska bolest**

Periferna arterijska bolest predstavljena aterosklerotičnom okluzijom arterijskog krvotoka nogu, obično je deo sistemske ateroskleroze koja utiče na druge cirkulacijske sisteme. Bolest se može ispoljiti intermitentnim klaudikacijama, teškom hroničnom ishemijom nogu i smanjenjem perfuzije mišića kože i nogu.

### *Etiologija*

Periferna arterijska bolest (PAB) je prouzrokovana aterosklerozom i ima etiologiju i patogenezu sličnu aterosklerozi u drugim cirkulacijskim sistemima. Nasuprot koronarnoj bolesti srca, žene imaju istu sklonost za razvoj periferne arterijske bolesti kao i muškarci. Bolesnici sa šećernom bolešću tip 2 imaju četvorostruko veću verovatnoću za perifernu

arterijsku bolest, dok im je verovatnoća od infarkta miokarda ili moždanog udara povećana dva puta. Ipak, težina periferne arterijske bolesti nije u neposrednoj saglasnosti sa nadzorom glikemije, već je u većem stepenu povezana sa postojanjem drugih drugih kardiovaskularnih čimilaca rizika, pored šećerne bolesti. Povećanje ukupnog holesterola za 10 mg/dl povećava verovatnoću za perifernu arterijsku bolest za 10%. Mada je povišen nivo LDL (lipoproteini male gustine) holesterola snažno povezan sa razvojem koronarne bolesti, smanjenje HDL (lipoproteini visoke gustine), holesterola i povišenje nivoa triglicerida su češće povezani sa PAB. Pušenje cigareta je povezano sa 3-4 puta povećanom verovatnoćom za PAB. Kao i u koronarnoj bolesti, verovatnoća za PAB je dvostuko veća u bolesnika sa hipertenzijom. Bolesnici sa hiperkoagulabilnim stanjem takođe mogu imati i periferne arterijske tromboze, naročito mlađi bolesnici (5).

#### *Incidencija i prevalencija*

Incidencija intermitentnih klaudikacija kod muškaraca kreće se od 6 na 10000 u dobu 30 do 44 godine, do 61 na 10000 u dobu 65-74 godine. Kod žena je duplo manja incidence u dobu 30-44 godine, dok je približno ista u dobu 65-74 godine. Kardiovaskularna smrtnost u bolesnika sa PAB je šest puta veća nego u odgovarajućoj uporednoj grupi bolesnika i gotovo isključivo je posledica infarkta srca ili moždanog udara (6).

#### *Klinička slika*

Hronična arterijska insuficijencija donjih ekstremiteta dovodi do dve veoma svojstvene vrste bola, intermitentne klaudikacije i ishemijskog bola u mirovanju, često sa ulceracijom ili gangrenom. Klaudikacije su uzrokovane reverzibilnom mišićnom ishemijom i karakterišu se paralizom i bolom afektiranog mišića. Nelagodnost se razvija tokom napora i stalno se povećava tokom hoda. Nelagodnost brzo nestaje tokom odmora.

Ishemični bol je težak oblik bola koji difuzno zahvata stopalo niže od tarzalnih kostiju, iako može biti smešten u blizini ishemijske ulceracije ili gangrenoznog prsta.

#### *Dijagnoza*

Dupleks ultazvuk se koristi za otkrivanje stenoza i određivanja protoka u delu arterije. Invazivna arteriografija indikovana je samo tada kada se bolesnik razmatra za angioplastiku ili vaskularnu operaciju.

## *Lečenje*

Lečenje bolesnika sa PAB može da bude medikamentozno ili hirurško. Medikamentozno lečenje ima za cilj da smanji kardiovaskularni morbiditet i mortalitet lečenjem sistemske arteroskleroze i da poboljša funkcionalno stanje, da smanji klaudikacije i pojavu teške ishemije nogu.

Hirurgija (7) se u načelu primenjuje za lečenje teške hronične ishemije nogu. Kod aortoilijačnih operacija (8) se ugrađuju protetski materijali. (7) Aortoilijačna hirurgija ima prosečnu smrtnost 3% i morbiditet 8%. U bolesnika sa femoropoplitealnom bolešću najbolji graft je venski graft od vene saphena-e magna-e. Femoropoplitealna hirurgija sa venskim bajpasom ima smrtnost 2%, morbiditet 5-10%, a petogodišnju prohodnost grafta 70-80%. Upotreba protetskih materijala smanjuje petogodišnju prohodnost grafta na 50%.

U bolesnika koji su predviđeni za vaskularnu ili aortnu hirurgiju potrebno je uraditi dodatno kardiološko ispitivanje jer je opasnost od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u ovih bolesnika i 30%. Postoji nekoliko kliničkih pravila koja razdvajaju bolesnike u grupe sa niskim ili visokim rizikom. Npr. bolesnici sa PAB i sa tri ili više sledećih činilaca su u visokom riziku od operacije: Q zupci u elektrokardiogramu (ili istorija prethodno preležanog infarkta miokarda), bolesnici sa znacima srčane insuficijencije, angina pektoris, šećerna bolest, stariji od 70 godina.

## **1.6. Patogeneza karotidne bolesti**

### *Etiologija*

Karotidna bolest dovodi do cerebralne ishemije svojim: embolegenim potencijalom (sa pojavom komplikovanih aterosklerotskih lezija kao što su intramuralna hemoragija, egzulceracija i prizidna tromboza) i efektom na krvni protok (sa stenozom visokog stepena koja kompromituje protok do kritičnog stepena – ishemije mozga. Ateroskleroza je uzrok moždane ishemije u više od 95% slučajeva (8). Prema kliničkom ispoljavanju, cerebrovaskularne bolesti mogu biti asimptomatske i simptomatske. Asimptomatske bolesti se ne manifestuju kliničkim znacima i simptomima, i neurološki nalaz je uredan. U oko 20% bolesnika sa asimptomatskom karotidnom stenozom mogu da se vizuelizuju infarktna ognjišta (kompjuterizovana tomografija (CT) endokranijuma pokazuje pozitivan nalaz na ishemiju). Simptomatični bolesnici imaju epizode tranzitornih ishemijskih ataka (TIA),

prolaznog gubitka vida (amaurosis fugax) ili ishemijskog moždanog udara (MU) u prethodnih šest meseci. Kod bolesnika sa dijabetes melitusom (DM) rizik nastanka moždanog udara je 2-5 puta veći. Simptomatska koronarna i cerebrovaskularna bolest su udružene u oko 25-37% bolesnika, a nakon preležanog moždanog udara nalaz ishemijske miokarda postoji kod preko 50% bolesnika (9).

#### *Klinička slika*

Karotidna okluzivna bolest se odlikuje širokim spektrom kliničkih manifestacija. Ona može biti asimptomatska ili simptomatska. Simptomatologija zavisi od područja vaskularizacije embolizovanog krvnog suda i razvijenosti kolateralne cirkulacije.

#### *Dijagnoza*

Inicijalna dijagnostička metoda kod sumnje na bolest karotidnih arterija je neinvazivni duplex ultrazvučni pregled. Ovim pregledom moguće je odrediti stepen suženja karotidne arterije kao i morfologiju plaka. Ova metoda ima senzitivnost od 97% i specifičnost od 89% u otkrivanju suženja većih od 70%, dok je senzitivnost metode manja za suženja manja od 50%. U slučaju kritičnih stenoza karotidne arterije, kada ultrazvučni nalaz može pogrešno da prikaže okluziju karotidne arterije (što je kontraindikacija za operaciju), angiografija karotidnih arterija ima prednost jer daje precizne informacije o stenozu, kolateralnom krvotoku kao i o aterosklerozi luka aorte i intrakranijalnih krvnih sudova.

#### *Lečenje*

Lečenje karotidne bolesti može biti medikamentno ili hirurško. Medikamentozno lečenje podrazumeva primenu antiagregacionih lekova kao što su acetilsalicilna kiselina, dipiridamol, klopido­grel ili tiklopidin, a hirurško lečenje podrazumeva primenu neke od metoda karotidne endarterektomije, klasičnu ili everzionu, interpoziciju grafta ili plasiranje endovaskularnog stenta.

### **1.7 Uloga kardiospecifičnih enzima u prognozi razvoja ranih kardiovaskularnih komplikacija kod rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova**

Srčane bolesti (ishemijska bolest srca, srčana insuficijencija, poremećaji ritma, kongenitalne i valvularne bolesti) se svakodnevno sreću u anesteziološkoj praksi kod bolesnika predviđenih za rekonstrukciju velikih arterijskih krvnih sudova i predstavljaju razlog razvoja



kardiovaskularnih komplikacija u peri i post operativnom periodu. Identifikaciju bolesnika sa rizikom za razvoj ovih komplikacija pored ustaljenih kliničkih rizik skorova omogućava i upotreba kardiospecifičnih biomarkera, kod kojih je nivo preoperativnih vrednosti povezan sa incidencom nastanka morbiditeta i mortaliteta (10-14).

### **1.7.1 Kardiospecifični enzimi kod bolesnika sa ishemijskom bolešću srca kod rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova**

Ishemija je stanje koje nastaje usled nedovoljnog snabdebanja organa krvlju i kiseonikom. Iako postoje brojni uzroci ishemije, najčešći uzrok je ateroskleroza koronarnih arterija. Ateroskleroza je hronično inflamatorno stanje arterija koje najčešće počinje u mladosti i razvija se tokom života. U osnovi ateroskleroze je plak sačinjen od holesterola i nekrotičnih apoptotičnih ćelija. Kliničko ispoljavanje bolesti (zavisno od stepena suženja arterija i aktivnosti plaka) javlja se u vidu stabilne angine ili akutnog koronarnog sindroma (nestabilne angine pectoris i akutnog infarkta miokarda). Nestabilna angina pectoris nastaje kao posledica nestabilnog plaka koji dovodi do reverzibilnog oštećenja ćelija miokarda, dok je infarkt miokarda udružen sa nekrozom ćelija.

Dijagnoza ishemijske bolesti srca postavlja se na osnovu sledećih kriterijuma: kliničke slike, EKG promena i vrednosti kardiospecifičnih enzima. Kada miociti postanu nekrotični, dolazi do oštećenja membrane i difuzije intraćelijskih makromolekula u srčani intersticijum, a potom u srčanu cirkulaciju i limfotok a kasnije postaju detektabilni u perifernoj cirkulaciji.

Nakon pojave simptoma akutnog infarkta miokarda nastaje tzv „dijagnostički prozor“ za koje vreme se kardiospecifični enzimi oslobađaju iz tkiva miokarda i počinju da rastu u krvi. Ovo vreme je jedinstveno za svaki marker i ponekad varira između osoba, pa je definisan tipičan profil za svaki biomarker.

Klinička interpretacija vrednosti kardijačnih markera zahteva da se uzimanje uzoraka i analiza biomarkera obavlja u odgovarajućim intervalima. Po preporukama ESC/ACC (Evropsko udruženje kardiologa i Američko udruženje kardiologa) (15) predlaže se uzimanje serijskih uzoraka i to: prilikom pregleda, nakon 6-9 sati i posle 12-24 sata, ukoliko su raniji uzorci bili negativni. Serumski markeri srčane nekroze su proteini koji se oslobađaju u krv u velikim količinama iz nekrotičnog tkiva. Step en oslobađanja zavisi od njihove lokalizacije u ćeliji, molekulske mase i lokalne cirkulacije. Istorijски gledano, Galen je 1975. godine prvi

opisao korišćenje CK, LDH i njihovih izoenzima u dijagnostici akutnog infarkta miokarda. Nakon toga 1980. postaju dostupne metode za CK-MB i LDH, a 1985. se uvode izoforme CK-MB, da bi veliki značaj bio uvođenje imunoeseja za troponine 1992. godine (16).

### **1.7.2 Kreatin kinaza (CK) i izoenzim CK-MB**

Kreatin kinaza (CK) katalizira prenos energijom bogate fosfatne veze sa adenzin trifosfata na kreatin. S'obzirom na jasnu povezanost sa energijskim metabolizmom nužnim za kontraktilnost, ovaj je enzim prisutan u svim mišićnim ćelijama. Proteinski molekul CK se sastoji od dve subjedinice, a u cirkulaciji se mogu naći tri zasebna izoenzima. Struktura sa dve M subjedinice (MM) karakteristična je za skeletne mišiće, MB izoenzim u najvećoj meri se nalazi u miokardu, dok je BB izoenzim sastavni deo glatkih mišića mozga. Porast aktivnosti CK javlja se pre promene aktivnosti drugih enzima koji su karakteristični za akutni infarkt miokarda i zapaža se nakon 3-6 sati od pojave retrosternalnog bola, a maksimalne vrednosti dostižu u periodu od 16 do 30 sati. Enzim CK je relativno male molekulske mase i može da se filtrira u bubrezima. Normalizuje se 2-4 dana od početka bolesti.

Izoenzim CK-MB počinje da raste 2-6 sati od nastanka infarkta, maksimalne vrednosti dostiže tokom 12-16 sati, a normalizuje se 36 sati od početka bolesti. Prosečan porast koncentracije CK-MB-a nakon akutnog infarkta miokarda je 10-20 puta u odnosu na gornju granicu. Koncentracija CK-MB izoenzima brže opada u serumu nego ukupna aktivnost CK zbog kraćeg poluživota ovog izoenzima u odnosu na CK-MM . Senzitivnost i specifičnost CK-MB za akutni infarkt miokarda su >90% unutar 7-18 sati. Najveću dijagnostičku specifičnost i senzitivnost CK-MB ima između 8-12 sati od prezentacije bolesti. Senzitivnost je loša kad je ukupna CK vrlo visoka, a specifičnost je loša kada je ukupna CK vrednost koncentracije niska. Referentne vrednosti su: 24-195 U/L za CK i 0-25 U/L za CK-MB.

Merenje aktivnosti CK-MB je indirektno, koristi se metoda imuno-inhibicije sa antitelima na CK-M subjedinicu, koja potpuno inhibišu CK sa M subjedinicama, pa se određuje aktivnost CK-B koja nije inhibirana antitelima. U savremenoj laboratorijskoj dijagnostici moguće je direktno merenje koncentracije enzima CK, odnosno određivanje CK-MB mass, Senzitivnost CK-MB mass je preko 96% između 4 i 8 sati nakon infarkta (17).

### 1.7.3 Srčani troponini

Troponini su proteini koji sa kalcijumom i tropomiozinom regulišu mišićnu kontrakciju i igraju vitalnu ulogu u dijagnostici i proceni rizika kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom. Nalaze se u vidu troponiskog kompleksa koji je vezan za tropomiozinske filamente mišića.

Tropomiozin je linearni protein izgrađen iz dva polipeptidna lanca koji se vezuju za žlebove aktinskih filamenata. Troponinski kompleks se sastoji iz tri proteina: Troponina C (kalcijum vezujuće komponente), troponina I (inhibitorne komponente) i troponina T (troponin vezujuće komponente). Troponin T je vezan za tropomiozin u nivou aktinskih filamenata. Troponinski kompleks je primarno lokalizovan u miofibrilima (94-97%), ali se malim delom nalazi u obliku citoplazmatske frakcije. Troponin I je vezan za aktinske filamente i zajedno sa troponin T-tropomiozin kompleksom inhibiše interakciju aktinskih filamenata i „glave“ miozina 2. Međutim, pri nastanku akcionog potencijala ovaj stimuliše oslobađanje kalcijuma iz endoplazmatskog retikuluma koji se vezuje za troponin C. Vezivanje kalcijuma dovodi do konformacionih promena tropomiozin-troponin kompleksa i ostalim dvema komponentama troponina uklanja inhibitorni efekat vezivanja miozina za aktin. Ekspozicijom miozin-vezujućeg mesta na aktinskim filamentima omogućava se vezivanje miozinske glave za aktinske filamente i u prisustvu ATP-a dolazi do mišićne kontrakcije.

Troponin C se nalazi u humanom srčanom i skeletnim mišićima. Međutim, postoje srčano-specifične izoforme cTnI i cTnT, čija se aminokiselinska sekvenca razlikuje od izoformi skeletnih mišića, koje su kodirane različitim genima. Postoje tri izoforme troponina I, od kojih je za jednu dokazano da se ne eksprimira niti u normalnim niti regenerišućim ili obolelim skeletnim mišićima. Srčana izoforma troponina I ima samo 60% sličnosti sa skeletnom i sadrži dodatne aminokiseline na N-terminalnom kraju. Strukturne razlike troponina i skeletnih mišića i miocita omogućavaju specifičnost njihovog određivanja (16).

Zato se može reći da troponini imaju skoro apsolutnu miokardnu tkivnu specifičnost. Kinetika oslobađanja oba troponina nakon infarkta slična je kinetici CK-MB-a, a ostaju uvećani u krvi 4-10 dana nakon infarkta. Vrlo niske vrednosti kod bolesnika koji nemaju srčanu bolest omogućavaju korišćenje nižih vrednosti za detekciju akutnog infarkta miokarda. Kardiospecifičnost troponina omogućava razlikovanje bolesti mišića sa povišenim vrednostima CK-MB.

Troponin I se normalno u serumu ne detektuje. Zato vrlo mali porast reflektuje mikronekrozu miokarda, usled čega postaje surogat miokardne nekroze. Biohemijski indikatori za detekciju miokardne nekroze su:

1. Maksimalna koncentracija troponina I koja je veća od 99-procentualne vrednosti kontrolne grupe bar jedanput u toku prva 24 sata nakon pojave bola u grudima;
2. Maksimalna vrednost CK-MB koja je veća od 99-procentualne vrednosti referentne kontrolne grupe u dva sukcesivna uzorka ili maksimalna vrednost dva puta veća od gornje granice normalnih vrednosti. Vrednosti CK-MB moraju da rastu i padaju, vrednosti koje ostaju povećane i ne menjaju se nikada, nisu posledica akutnog koronarnog događaja.

Mada troponin I ima manju molekulsku masu od troponina C i CK-MB, njegovo oslobađanje i korišćenje kao ranog indikatora akutnog koronarnog događaja, slično je troponinu T i CK-MB. Pa ipak, njegovo održavanje ima prednost nad ostala dva biomarkera jer ostaje u serumu 3-7 dana nakon infarkta. Stoga troponin I i CK-MB imaju sličnu dijagnostičku senzitivnost u toku 48-72 sata, ali troponin I ima bolju senzitivnost 72-96 sati nakon akutnog koronarnog događaja. Suprotno CK-MB i ukupnoj koncentraciji CK, troponin I nije povećan kod bolesnika sa oštećenjem skeletnih mišića, kao što su akutno oštećenje skeletnih mišića tokom maratonske trke, hronična miopatija kod Duchenn-ove mišićne distrofije ili hronične bubrežne insuficijencije u pacijenata na programima dijalize.

Vreme poluživota troponina I iznosi 2-4 sata. Kod bolesnika sa akutnim koronarnim događajem počinje da raste u krvi 2-8 sati nakon pojave bolova. U serumu može biti prisutan u tri oblika: slobodan, u dvojediničnom kompleksu (cTnI-cTnC) i u trojediničnom kompleksu (cTnI-cTnC-cTnT). Veoma je značajan za evaluaciju bolesnika sa bolom u grudima, zbog čega je uključen u trijas (mioglobin, CK-MB, troponin I) koji se preporučuje za ranu dijagnostiku akutnog koronarnog događaja (18).

Od 2,8-4,1% troponina I se nalazi u citozolu ćelija u obliku slobodnih subjedinic. Zato se tokom akutnog koronarnog događaja troponin I oslobađa bifazno sa inicijalnim izlučivanjem slobodnog oblika iz citozolskog pula i produženim izlučivanjem usled oštećenja kontraktilnog aparata. Zato su uspostavljene dve „cut off“ koncentracije za interpretaciju rezultata.

Prva vrednost se nalazi na gornjoj granici normalnih vrednosti (za troponin I -0,04 ng/ml- „Axym, Abbot“ i 0,028 ng/ml – Architect, Abbot) koja se sreće kod 99% zdravih ispitanika i

koja omogućava otkrivanje minornih oštećenja miokarda. Druga vrednost (za troponin I – 0,4 ng/ml- „Axym, Abbot“ i 0,30 ng/ml Architect, Abbot) koristi se za detekciju ireverzibilnih oštećenja, odnosno razlikovanje nestabilne angine pectoris od akutnog infarkta miokarda.

Treba napomenuti da postoji i neishemijska elevacija troponina koja se sreće kod sledećih bolesti: miokarditis, kod primene kardiotsičnih lekova, kontuzija miokarda, hronična insuficijencija srca ili disfunkcija leve komore, kardiofrekventna ablacija, koronarni bajpas, hronična obstruktivna bolest pluća, plućna embolija, sepsa i renalna insuficijencija.

Prema preporukama Evropskog i Američkog udruženja kardiologa povećane vrednosti iznad 99-procentualne normalne vrednosti uz prihvatljivu preciznost (10% CV) daju informacije za indentifikaciju bolesnika sa rizikom za buduće događaje ili smrtni ishod.

Korišćenje preoperativnih vrednost ovih enzima za prognozu KV komplikacija i mortalite dokazana je u prethodnim istraživanjima, a takođe i njihova prednost u odnosu na kliničke rizik skorove. (19-21)

#### **1.7.4 NT-proBNP – kadiospecifični biomarker bolesnika sa srčanom insuficijencijom kod bolesnika pri rekonstrukciji velikih arterijskih krvnih sudova**

Srčana insuficijencijaje zajednički imenilac mnogih kardiovaskularnih bolesti. Ona predstavlja slabost srca da svojom funkcijom obezbedi dovoljno krvi za potrebe organizma. Mogu je izazvati: koronarna bolest, srčani udar, kardiomiopatija, hipertenzija, kongenitalna srčana oboljenja, alkoholizam i zloupotreba lekova. Karakteriše je: disfunkcija leve komore, povećana retencija natrijuma i vode, otoci na nogama, smanjena funkcionalna sposobnost, povećana neurohumoralna aktivacija, povećan mortalitet.

Najosetljiviji biohemijski marker za potvrđivanje srčane insuficijencije kod suspektnih bolesnika je B-tip natriuretskog peptida. On je član porodice natriuretskih peptide među kojima su: tip A (ANP- atrijalni natriuretični peptid), koji se oslobađa iz pretkomora srca (komora srca i bubrega), tip B (BNP), koji se oslobađa iz komora (delom iz pretkomora) i tip C (CNP), koji se sintetise u endotelu krvnih sudova, ali se može sintetisati i u kostima, mozgu i srcu. Oni predstavljaju endokrine/parakrine faktore koji snižavaju krvni pritisak, inhibišu hipertrofiju srca i stimulišu rast dugih kostiju. Ovi peptidi pokazuju visok stepen homologije prstena molekula koji je izgrađen iz 17 aminokiselina, iako su natriuretski peptidi kodirani različitim genima. (22)

Humani BNP se sintetizira kao pre pro peptid od 134 amino-kiseline (pre pro BNP), koji na N – terminalnom kraju sadrži signalni peptid od 26 amino-kiselina. U miocitima srca endoproteaze razlažu pre pro-BNP na mestu signalne sekvence i oslobađaju protein sastavljen od 108 amino-kiselina (pro-BNP). Dejstvom proteolitičkog enzima furina, iz pomenutog propeptida nastaje biološki aktivan C-terminalni fragment od 32 amino-kiseline (BNP) i N-terminalni fragment (NT pro-BNP) od 76 amino-kiselina. Oba produkta mogu se meriti u cirkulaciji (23).

Postoje brojne razlike u kinetici ova dva peptida: BNP je aktivan molekul a NT-proBNP inaktivan; BNP se uklanja iz cirkulacije neutralnim peptidazama, dok se NTproBNP filtrira u glomerulima; poluživot BNP je 20 minuta, što omogućava brze rezultate kod praćenja tretmana bolesnika, dok je poluživot NT pro-BNP 60-120 minuta; BNP se manje menja sa godinama i manje je zavistan od renalne funkcije, dok se kod testiranja NT pro-BNP mora pratiti klirens kreatinina da bi se korektno interpretirali rezultati; BNP je senzitivniji na akutne promene u toku bolesti jer se hemodinamika može reflektovati svaka 2 sata, NT pro-BNP se hemodinamski može reflektovati svakih 12 sati. (24)

Kao hormoni natriuretski peptidi ispoljavaju centralne i periferne efekte. Periferni efekti obuhvataju: natriurezu, vazodilataciju, inhibiciju renin-angiotenzin sistema i sinteze aldosterona i antimitogene efekte na endotelne, glatko-mišićne ćelije i ćelije miokarda. Centralni efekti takođe doprinose hipotenziji, a ogledaju se u: inhibiciji osećaja žeđi i potrebe za solju, antipresornim efektima i inhibiciji oslobađanja vazopresina i ACTH, kao i antisimpatikusnim efektima. U bubrezima, natriuretski peptidi uzrokuju dilataciju aferentne arteriole i vazokonstrikciju eferentne u glomerulima, povećavajući brzinu glomerularne filtracije. U sabirnim kanalčićima smanjuju reapsorpciju natrijuma, čime inhibišu sekreciju renina, angiotenzina 2 i aldosterona. Iz svega navedenog proizilazi da su natriuretski peptidi važni regulatori krvnog pritiska i homeostaze vode i elektrolita u organizmu.

Dijagnostički značaj natriuretskih peptida ogleda se u tome da su oni markeri izbora za postavljanje dijagnoze i procenu rizika kod bolesnika sa srčanim oštećenjima. Peptid BNP se smatra nezavisnim markerom hronične srčane insuficijencije. Rekombinantni BNP je odobren lek za lečenje akutne dekompenzacije zastoje srčane funkcije. Vrednosti BNP niže od 100pg/ml i vrednosti NT pro-BNP niže od 300 pg/ml sigurno isključuju srčanu insuficijenciju, dok je vrednosti BNP veće od 500 pg/ml potvrđuju. Utvrđeno je da kod mladih zdravih osoba u 90% slučajeva BNP ispod 25 pg/ml, a NT pro-BNP do 70 pg/ml. Tri

dobro dizajnirane studije su pokazale da vrednosti BNP veće od 80 pg/ml imaju senzitivnost 93-98% u dijagnostikovanju srčane insuficijencije kod simptomatičnih bolesnika i negativnu prediktivnu vrednost 92-98%. Vrednosti između 100 i 500 pg/ml tumače se u sklopu kliničke slike.

Povećane koncentracije BNP mogu se detektovati i kod asimptomatskih bolesnika sa disfunkcijom leve komore. Ovaj peptid je povećan i kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa poremećenom funkcijom leve komore srca i pokazao se superiornijim od ANP u indentifikaciji sistolne funkcije leve komore. Nakon akutnog infarkta miokarda, BNP dostiže pik oko 16 sati od početka bola, a zatim pada. Koncentracija BNP u plazmi 3 dana posle infarkta jedini je nezavistan prediktor mortaliteta. Smatra se da su BNP i NT pro-BNP (2-4 dana nakon akutnog koronarnog događaja) najbolji pokazatelji ventrikularne funkcije, odnosno najbolji prediktori prognoze. (25) U kliničkoj praksi se koriste: za skrining srčane insuficijencije kod simptomatičnih ili visokorizičnih osoba, za indentifikaciju bolesnika za dalje ispitivanje, markeri su izbora za dijagnozu disfunkcije leve komore, za procenu težine i ishoda bolesnika sa srčanom insuficijencijom, za indentifikaciju plućne embolije; povećan BNP je nezavistan prediktor težine srčane insuficijencije i smrtnosti bolesnika.

Vrednosti BNP i NT pro-BNP povećavaju se sa starošću osobe, veće su kod žena nego kod muškaraca iste starosti, dok su kod gojaznih osoba vrednosti BNP niže nego kod bolesnika sa normalnim bodi mas indeksom. Povećane vrednosti BNP mogu se sresti kod bolesnika sa plućnom hipertenzijom (300-500 pg/ml) usled povećane produkcije u desnoj komori srca, u slučaju bubrežne insuficijencije, kod bolesnika sa plućnim srcem, opstruktivnom bolešću srca pluća ili astmom, akutnom dispnejom, hipertireozom, Kušingovim sindromom, primarnim hiperaldosteronizmom, dijabetesom, cirozom jetre sa ascitesom, amiloidozom, sepsom i subarahnoidnom hemoragijom. (26-28).

Uloga nivoa preoperativnih vrednosti za prognozu nastanka kardiovaskularnih komplikacija u vaskularnoj hirurgiji je predmet istraživanja poslednjih godina (10-14).

### **1.7.5 Visokosenzitivni C-reaktivni protein (CRP)**

Visokosenzitivni CRP (hsCRP) je pentamerni protein (29) otkriven pre više od 70 godina (30). Kroz istoriju je korišćen za dijagnozu i monitoring aktivne inflamacije i infekcije. Kao odgovor na oštećenje tkiva ili infekciju, hepatociti bivaju stimulisani od strane citokina,

naročito interleukina (IL) 1, IL 6 i alfa faktora nekroze tumora (TNF- $\alpha$ ), za sintezu CRP-a. U prisustvu kalcijuma, CRP se veže za polisaharide mnogih bakterija što rezultira aktivacijom sistema komplementa i napredovanja procesa fagocitoze i opsonizacije. (31-33) U početnoj inflamaciji i virusnim infekcijama, vrednost CRP-a se povećava do 10-50 mg/L. Međutim, u aktivnoj inflamaciji ili bakterijskoj infekciji, koncentracija CRP-a je između 50 i 200 mg/L. Više koncentracije se nalaze u pacijenata sa teškim infekcijama.

Tradicionalni CRP testovi ne mogu precizno izmeriti koncentracije CRP-a manje od 5 mg/L. Upotrebom visokosenzitivnih tehnika za merenje koncentracija CRP-a, uz pomoć monoklonalnih i poliklonalnih antitela (ELISA), moguće je detektovati koncentracije i do 0,15 mg/L.

#### *CRP kao marker periferne vaskularne bolesti*

U toku je naučna debata o merenju bazičnih koncentracija CRP-a, koje su podložne dnevnim varijacijama kod prisustva odgovarajućih uticajnih faktora kao što su: gojaznost (34), infekcije, HRT i pušenje (35). Hs CRP treba koristiti u metabolički stabilnih pacijenata bez očiglednog inflamatornog ili infektivnog procesa. Centar za Kontrolu i Prevenciju Bolesti (CDC) i Američko Udruženje za Srce preporučuje dva merenja u intervalu od najmanje dve nedelje, naročito ukoliko su koncentracije veće od 10 mg/L. Predlaže se podela na tri grupe rizika: 1) grupa niskog rizika sa CRP koncentracijama manjim od 1 mg/L; 2) grupa srednjeg rizika sa CRP koncentracijama između 1-3 mg/L; 3) visokorizična grupa gde je CRP koncentracija viša od 3 mg/L<sup>47</sup>.

Nedavno je hronična inflamacija okarakterisana kao komponenta u nastanku i razvoju procesa ateroskleroze, a CRP kao marker kardiovaskularnog rizika (36-39).

Novije studije su pokazale da visoko-normalne vrednosti (<5 mg/L) mogu da predvide buduće kardiovaskularne događaje (36-40).

## **1.8 Uloga kliničkih skorova u prognozi nastanka ranih kardiovaskularnih komplikacija kod rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova**

### **1.8.1 Revidirani kardiološki rizik skor (RCRI)**

Već 40 godina istraživači analiziraju perioperativni srčani rizik i način za njegovu najbolju procenu. Ispravna procena rizika je vodič u perioperativnom rukovođenju, uključujući i



odabir hirurške i anesteziološke tehnike i intenzitet postoperativne nege. S obzirom na povećane troškove lečenja i starost populacije, poboljšavanje tačnosti rizika smatra se danas izuzetnim ciljem, ne samo u razvijenim zemljama nego i u našim zdravstvenim centrima zauzima mesto prilikom preoperativne pripreme bolesnika. Nedavno su razvijeni scoring sistemi za procenu rizika od strane Eagle-a i Lee-a (41,42).

Oba sistema koriste multivarijantne analize za identifikaciju preoperativnih kliničkih faktora, prediktora perioperativnih srčanih događaja. Oba su oslonjena na 6 sličnih faktora rizika, iako rezultat Eagle sistema procene uključuje i nalaze skeniranja miokardna talijumom kod pacijenata primremanih za veliku vaskularnu hirurgiju. Zbog ograničene mogućnosti skeniranja talijumom i troškova, revidirani indeks srčanog rizika (RCRI, tabela 1), koji je 1999. godine razvio Lee i ostali, postao je najčešće korišćeni model procene rizika u ne-kardijalnoj hirurgiji. Ovaj indeks rizika dodeljuje po jedan poen za prisustvo 6 nezavisnih faktora rizika za glavne srčane komplikacije kod pacijenta pripremanih za veliku elektivnu hirurgiju. Incidenca glavnih neželjenih kardioloških događaja kod pacijenata sa 0, 1, 2 ili 3 faktora rizika bila su 0,4%, 0,9%, 7% i 11%.

**Tabela 1. Revidirani indeks srčanog rizika (RCRI)**

<b>Visoko rizična hirurgija:</b>	<b>Ne (0)</b>	<b>Da (+1)</b>
<b>Intraperitonealne, intratorakalne ili supraingvinalne vaskularne procedure</b>		
<b>Ishemijske bolesti srca</b>	<b>Ne (0)</b>	<b>Da (+1)</b>
<b>Kongestivna srčana insuficijencija</b>	<b>Ne (0)</b>	<b>Da (+1)</b>
<b>Cerebrovaskularna bolest</b>	<b>Ne (0)</b>	<b>Da (+1)</b>
<b>Insulinska terapija šećerne bolesti</b>	<b>Ne (0)</b>	<b>Da (+1)</b>
<b>Preoperativni nivo kreatinina iznad 2 mg/dl</b>	<b>Ne (0)</b>	<b>Da (+1)</b>

Ishemijska bolest srca definisana glavnim srčanim komplikacijama uključujući bilo koji od sledećih: istoriju miokardnog infarkta, istoriju pozitivnog testa opterećenja, aktuelnu žalbu na

bol u grudima koja se smatra posledicom ishemije miokarda, upotrebu terapije nitratima ili EKG sa patološkim Q talasima.

Kongestivna srčana insuficijencija je definisana kao prisustvo bilo kojeg od sledećih: istorija kongestivne srčane insuficijencije, plućni edem ili paroksizmalna noćna dispneja; fizički pregled koji pokazuje bilateralne plućne pukote ili S3 galop; ili radiografski snimak pluća koji prikazuje plućnu vaskularnu redistribuciju.

Cerebrovaskularna bolest je definisana kao istorija tranzitornog ishemičnog napada ili moždanog udara. Preostala procena specifičnog kliničkog rizika pacijenta vrši se pomoću Lee „RCRI“ sistema, prilagođenog da isključi vrstu operacije koja je inkorporirana na drugom mestu u algoritmu. Pacijenti su zatim podeljeni u grupe na osnovu broja kliničkih faktora rizika (onih revidiranog indeksa rizika za srce bez isključivanja operacija visokog rizika) i hirurškog rizika.

Pacijenti su kategorisani na osnovu „RCRI“ u četiri grupe povećanog rizika:

1. pacijenti sa 0 faktora rizika (kod kojih postoji 0,4% šanse za razvoj kardiovaskularnih komplikacija);
2. pacijenti sa 1 faktorom rizika (kod kojih postoji 0,9% šanse za razvoj kardiovaskularnih komplikacija);
3. pacijenti sa 2 faktora rizika (kod kojih postoji 6,6% šanse za razvoj kardiovaskularnih komplikacija);
4. pacijenti sa faktorima rizika od 3+ (kod kojih postoji 11% šanse za razvoj kardiovaskularnih komplikacija).

Hirurška intervencija koja je bila predmet istrživanja resekcija aneurizme abdominalne aorte se smatra visoko rizičnom, pa svi pacijenti koji su primljeni u ovu proceduru imali su ocenu 1 i stoga se ne mogu staviti u najnižu rizičnu grupu koristeći „RCRI“.

### **1.8.2 Vaskularna fiziološka procena i procena rizika operacije za nastanak morbiditeta i mortaliteta – „The Vascular Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity (V-POSSUM)“**

V-POSSUM, kao što je ranije opisano, je vaskularna hirurška modifikacija POSSUM -a u kojoj su originalni pronalazači pregledali 62 fizioloških parametara i koristili višestruku

analizu kako bi identifikovali najmoćnije prediktore mortaliteta. To je dovelo do smanjenja sa 62 na 12 fizioloških i 6 operativnih parametara. U preoperativnom periodu mogu se prikupiti samo 12 fizioloških parametara. Dvanaest fizioloških parametara obuhvataju starost, dokaze o srčanim oboljenjima (kategorizirani na osnovu trenutnih kardioloških lekova i na kliničkim dokazima srčane insuficijencije), dokazi plućne bolesti (kategorizirani na osnovu ozbiljnosti dispneje ili dokaza o konsolidaciji parenhima pluća), preoperativne promene EKG tipa srčane frekvencije, ektopije, Q-talasa i promena ST segmenta), sistolni krvni pritisak, srčana frekvencija u mirovanju, procena Glazgov koma skale i serumski nivo hemoglobina, broj leukocita, nivo uree, natrijuma i kalijuma u krvi. U današnje vreme, vreme interneta, vrlo lako je odrediti vrednosti ovog skora koji je dostupan onlajn na internet strani „[www.riskprediction.org.uk](http://www.riskprediction.org.uk)“ . Unošenjem gore navedenih parametara u kalkulator dobijaju se rezultati izraženi u procentima za nastanak kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Upotrebom V-POSSUM skora (V-POSSUM) može se pouzdano proceniti rani mortalitet nakon operacija rupturiranih aneurizmi abdominalne aorte (43). U 473 pacijenata podvrgnutih operativnom lečenju elektivnih i rupturiranih aneurizmi aorte, fiziološki model V-POSSUM skora dao je dobru procenu tridesetodnevog mortaliteta (44).

### **1.8.3 Glazgov aneurizma skor (GAS)**

Glazgov aneurizma skor je nastao 1994 godine metodom logističke regresije na populaciji od 500 pacijenata podvrgnutih reparaciji aneurizme abdominalne aorte (AAA) u periodu između 1980 i 1990 godine. Određuje preoperativni šok, miokardnu disfunkciju, bubrežno oštećenje i cerebrovaskularnu bolest kao značajne determinante postoperativnog ishoda (45). Ubrzo nakon prvobitnog predstavljanja, GAS je uspešno proveren prediktivni metod ishoda lečenja kod pacijenata podvrgnutim elektivnim ili urgentnim reparacijama AAA (46). Nakon toga GAS je proveren 2003 godine koristeći podatke 403 pacijenata operisanih u jednom centru i još jednom upotrebom „Finnvask“ (Finnvasc) baze podataka (47,48). Površina ispod krivulje (AUC) za rani mortalitet je bila 0,80 (95% interval poverenja-(CI 0,71-0,90) u manjoj grupi. Analizom podataka iz „Finnvask“ baze podataka dobijena je niža prediktivna vrednost GAS za mortalitet nego ranija studija jer je površina ispod krivulje bila samo 0,668 ( $p < 0,0001$ ). Ovo je bila jedina studija koja je pokazala da je GAS nepouzdan u ovoj proceni. Nakon toga su holandski i istraživači iz Ujedinjenog Kraljevstva pokazali da je GAS pouzdan model za predikciju mortaliteta (44,49).

## **1.9 Rane kardiovaskularne komplikacije kod rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova**

### **1.9.1 Infarkt miokarda**

Akutna aterosklerotska lezija koronarnih arterija sa formiranim trombom predstavlja osnovni uzrok delimično ili potpunog, trajnog ili prolaznog prekida perfuzije miokarda (50). Klinička dijagnoza akutnog infarkta miokarda se postavlja na osnovu najmanje jedne vrednosti iznad 99-og percentila za višu referentnu vrednost srčanog biomarkera uz dokaz o ishemiji i prisustva najmanje jednog od pomenutih simptoma ili znakova bolesti: simptoma ishemije, novih promena na ST segmentu i T talasu ili razvoju Q zupca na EKG-u ili novi gubici vijabilnog miokarda ili novi poremećaji kontraktilnosti identifikovani imidžing tehnikama (51).

Pre pojave visokosenzitivnih troponinskih testova, veliki broj pacijenata sa miokardnim infarktom je lečen od nestabilne angine pektoris, s obzirom da se koristila miokardna kreatin kinaza kao srčani marker (52). Operacije na velikim arterijskim krvnim sudovima pripadaju grupi velikih nesrčanih operativnih procedura visokog rizika za rani (tridesetodnevni) mortalitet (>5%) (53). Preoperativna koronarografija u 1000 pacijenata pripremljenih za veliku vaskularnu hirurgiju pokazala je svega kod 8,5% normalne koronarne arterije dok je kod 60% njih imalo značajne (>70%) koronarne lezije (54). O stepenu srčanog rizika velike vaskularne hirurgije govori podatak da vulnerabilni plakovi sa velikim rizikom za formiranje tromba mogu biti na koronarnim arterijama bez značajnih stenoza (55).

Ishemija miokarda je posledica poremećaja između dotoka i potreba tkiva za kiseonikom. Od velikog broja uticajnih faktora (poremećaji balansa telesnih tečnosti, bol, kateholamini, hipotermija, poremećaji koagulacije, respiratorna insuficijencija) verovatno su najznačajniji anemija, hipervolemija i tahikardija zbog negativnog uticaja na oba kraka kiseoničnog balansa. Smatra se da perioperativna i postoperativna kontrola srčane frekvencije i arterijskog krvnog pritiska može smanjiti incidencu miokardne ishemije (56).

### **1.9.2 Poremećaji srčanog ritma**

Preoperativno ispitivanje pacijenata u vaskularnoj hirurgiji treba da obuhvati i anamnezu o prethodnim značajnim poremećajima srčanog ritma. Bitno je razgraničiti da li je aritmija permanentna ili paroksizmalna, jer je u poslednjem slučaju važno evidentirati i postojanje

precipitirajućih faktora, hemodinamske ugroženosti pacijenta i efikasne terapije. Paroksizmalne aritmije mogu biti pretkomorske i komorske. U većine kritično obolelih pacijenata postoji kardiološki supstrat sa pojavu pretkomorskih poremećaja ritma, međutim mnogi metabolički poremećaji kao hipoksemija, elektrolitni poremećaji, kateholamini i dr. povećavaju rizik od pojave ovih poremećaja. Preoperativna atrijalna fibrilacija povećava rizik od velikih neželjenih srčanih događaja – MACE (Major Adverse Cardiac Events) u nekardiohirurških pacijenata (57). Potrebno je evidentirati medikamentnu terapiju ili prisustvo ugrađenog srčanog elektronskog uređaja, pejsmejкера ili kardioverter-defibrilatora, njihovu lokaciju, podatke o poslednjim kontrolama, podatke o odgovoru na poremećaje ritma i na magnetno polje.

### **1.9.3 Srčana slabost**

Preoperativna priprema pacijenata sa srčanom insuficijencijom (SI) treba da razjasni simptome i prirodu komorske disfunkcije. Stara podela srčane slabosti bila je na sistolnu i dijastolnu, koja se nalazi u polovine pacijenata. Danas poslednja označava kao SI sa očuvanom ejakcionom frakcijom (EF), a sistolna kao SI sa redukovanom EF (58). Preživljavanje pacijenata je značajno bolje u pacijenata sa očuvanom EF, ali je apsolutan mortalitet u ovih pacijenata i dalje visok (59). SI predstavlja jedan od šest preoperativnih faktora Li-jevog skora u kome je SI prepoznata po fizikalnom nalazu (bilateralni pukoti, S3 galop), radiografske promene (plućna vaskularna redistribucija), anamnestički podaci o SI, plućni edem i paroksizmalna noćna dispneja (42).

Kohortna studija koja je koristila podatke iz NSQIP registra je pokazala da je u pacijenata sa novonastalom ili uznapredovalom SI povećan rizik za tridesetodnevni mortalitet i morbiditet (60).

Prognostički značaj asimptomatske leve komorske disfunkcije je manje jasan. U studiji koja je obuhvatila 47% pacijenata pripremanih za vaskularnu hirurgiju pokazala je da EF manja od 30% nosi rizik za kratkoročni mortalitet, miokardni infarkt i postoperativnom SI (61).

Važno je dokumentovati promene u simptomima SI, uključujući paroksizmalnu noćnu dispneju, ortopneju edem donjih ekstremiteta. Potrebno je proceniti medikamentoznu terapiju zbog lekova koji mogu da utiču na perioperativni tok. Funkcionalna ograničenja mogu se verifikovati NYHA klasifikacijom (62).

#### **1.9.4 Kardiogeni šok – Akutna srčana dekompenzacija**

Kardiogeni šok je sindrom smanjenog minutnog volumena srca koji je osnovni razlog tkivne hipoksije u prisustvu adekvatnog intravaskularnog volumena. Hemodinamski dijagnostički kriterijumi su: sistolna hipotenzija < 90 mm Hg najmanje 30 minuta, srčani indeks < 2,2 L/min/m<sup>2</sup> i plućni kapilarni okluzioni pritisak (PCWP – Pulmonary Capillary Wedge Pressure) > 15 mm Hg (63). U više od tri četvrtine pacijenata sa kardiogenim šokom uzrok je levostrana srčana insuficijencija i u istom broju se razvija u prvih 24 časa od bolničkog prijema sa srednjim vremenom od 7 sati (64). Faktori rizika su stariji pacijenti, dijabetes, raniji miokardni infarkt, niska frakcija ejekcije, povišeni srčani enzimi, periferna vaskularna i cerebro-vaskularna bolest (65,66). Većina pacijenata imaju višesudovnu koronarnu bolest te nedostaje kompenzatorni mehanizam hiperkinezije neishemičnih zona miokarda.

Kompenzatorni mehanizmi pogoršavaju kliničko stanje pacijenta kada se razvije kardiogeni šok. Tahikardija smanjuje trajanje perfuzije miokarda, a zajedno sa hiperkontraktilnošću povećava kiseoničnu potrošnju. Retencija tečnosti i ishemijom narušena dijasolna funkcija koju pogoršava tahikardija, dovode još većeg smanjenja koronarnog perfuzionog pritiska kao i plućne kongestije i hipoksemije (67).

#### **1.9.5 Plućni tromboembolizam**

Plućni tromboembolizam (PTE) i duboka venska tromboza su različite manifestacije iste bolesti koja se može prezentovati kao različiti stepeni disfunkcije desne komore sa različitim nivoom hemodinamske ugroženosti pacijenta. Veliki PTE je svako stanje sa značajnim hemodinamskim poremećajem, jer predstavlja prediktor preživljavanja (68). Prosečna incidenca u jedinicama intenzivnog lečenja je 13 % dok je u prosečno 3 % pacijenata osnovni uzrok ili značajni činilac u nastanku smrtnog ishoda (69).

Sredinom devetnaestog veka Virhov je predložio još uvek aktuelnu trijadu faktora rizika u nastanku duboke venske tromboze koja je obuhvatala: stazu krvi, abnormalnosti vaskularnog zida i hiperkoagulabilnost (70). Faktori rizika za nastanak PTE koji su povezani sa hospitalizacijom u okviru jedinica intenzivnog lečenja su: mehanička ventilacija pluća, imobilnost, femoralni venski kateteri, nedostatak profilakse PTE, sedativi i relaksanti (71).

Za razliku od ostalih plućnih arterijskih embolija, kod PTE je dovoljna dvostruko manja obliteracija plućnog vaskularnog stabla (30 %) da bi došlo do pojave značajne plućne

hipertenzije, što potencira značaj vazokonstriktornih supstanci (tromboksan A2 i serotonin) u patofiziologiji PTE (72).

## 2. Cilj istraživanja

Glavni cilj ovog istraživanja je da se utvrdi prognostički značaj preoperativnog određivanja nivoa NT-proBNP-a, visoko senzitivnog Troponina I, kreatin kinaze MB izoenzima i visoko senzitivnog CRP-a za nastanak ranog perioperativnog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika kojima je urađena rekonstrukcija velikih krvnih sudova uz komparaciju sa scoring sistemima Glasgow aneurysm scor (GAS), Vascular - physiological and operative severity score for enumeration of mortality score (V-POSSUM), Lee's revised cardiac risk index (RCRI).

Ujedno biće procenjena i komparirana njihova prediktivna vrednost u odnosu na prisustvo prethodnih kardiovaskularnih oboljenja i funkcionalni kapacitet kardiovaskularnog sistema.

*Specifični ciljevi ovog istraživanja su:*

1. Određivanje bazalnih (preoperativnih) nivoa NT-proBNP u plazmi.
2. Određivanje bazalnih (preoperativnih) nivoa hs TnI u plazmi.
3. Određivanje bazalnih (preoperativnih) nivoa CK-MB u plazmi.
4. Određivanje bazalnih (preoperativnih) nivoa CK-MB u plazmi.
5. Određivanje perioperativnog morbiditeta i mortaliteta korišćenjem „online“ softverskog kalkulatora za Vascular - physiological and operative severity score for enumeration of mortality score (V-POSSUM) dostupnog na internet adresi: [riskprediction.org.uk](http://riskprediction.org.uk).
6. Određivanje perioperativnog morbiditeta i mortaliteta korišćenjem „online“ softverskog kalkulatora za Glasgow aneurysm scor (GAS), dostupnog na internet adresi: [anzjsurg.com](http://anzjsurg.com).
7. Određivanje perioperativnog morbiditeta i mortaliteta korišćenjem „online“ softverskog kalkulatora za Lee's revised cardiac risk index (RCRI), dostupnog na internet adresi: [mdcalc.com](http://mdcalc.com).



8. Utvrditi incidencu kardiovaskularnih komplikacija poput: akutnog infarkta miokarda, srčanog zastoja i/ili ventrikularne fibrilacije, potrebe za kardiopulmonalnom resuscitacijom, srčane dekompenzacije, edema pluća i plućne embolije.
9. Utvrditi broj postoperativnih bolničkih dana provedenih u jedinici intenzivnog lečenja.
10. Određivanje specifičnosti, senzitivnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i površine ispod krivulje (area under curve AUC) za NT-proBNP kao pojedinačnog prognostičkog biomarkera perioperativnog morbiditeta i mortaliteta kod hirurških rekonstrukcija na velikim arterijskim krvnim sudovima.
11. Određivanje specifičnosti, senzitivnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i površine ispod krivulje (area under curve AUC) za hs TnI kao pojedinačnog prognostičkog biomarkera perioperativnog morbiditeta i mortaliteta kod hirurških rekonstrukcija na velikim arterijskim krvnim sudovima.
12. Određivanje specifičnosti, senzitivnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i površine ispod krivulje (area under curve AUC) za hs CRP kao pojedinačnog prognostičkog biomarkera perioperativnog morbiditeta i mortaliteta kod hirurških rekonstrukcija na velikim arterijskim krvnim sudovima.
13. Određivanje specifičnosti, senzitivnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i površine ispod krivulje (area under curve AUC) za CK-MB izoenzima kao pojedinačnog prognostičkog biomarkera perioperativnog morbiditeta i mortaliteta kod hirurških rekonstrukcija na velikim arterijskim krvnim sudovima.
14. Određivanje specifičnosti, senzitivnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i površine ispod krivulje (area under curve AUC) za Vascular - physiological and operative severity score for enumeration of mortality score (V-POSSUM) kao pojedinačnog prognostičkog kliničkog kalkulatora procene perioperativnog morbiditeta i mortaliteta kod hirurških rekonstrukcija na velikim arterijskim krvnim sudovima.
15. Određivanje specifičnosti, senzitivnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i površine ispod krivulje (area under curve AUC) za Glasgow aneurysm score (GAS) kao pojedinačnog prognostičkog kliničkog kalkulatora procene perioperativnog morbiditeta i mortaliteta kod hirurških rekonstrukcija na velikim arterijskim krvnim sudovima.

16. Određivanje specifičnosti, senzitivnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i površine ispod krivulje (area under curve AUC) za Lee's revised cardiac risk index (RCRI) kao pojedinačnog prognostičkog kliničkog kalkulatora procene perioperativnog morbiditeta i mortaliteta kod hirurških rekonstrukcija na velikim arterijskim krvnim sudovima.

17. Određivanje specifičnosti, senzitivnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti i površine ispod krivulje (area under curve AUC) za njihove međusobne kombinacije kao grupnog prognostičkog kliničkog kalkulatora procene perioperativnog morbiditeta i mortaliteta kod hirurških rekonstrukcija na velikim arterijskim krvnim sudovima.

### *2.1 Hipoteza*

Klinički skorovi (GAS, V-POSSUM i RCRI) imaju bolji prognostički potencijal za nastanak kardiovaskularnih komplikacija nakon hirurških rekonstrukcija velikih arterijskih krvnih sudova u odnosu na cirkulišuće biomarkere (N- terminalni deo natruretičnog peptida, visoko senzitivnog troponina I, visoko senzitivnog C reaktivnog proteina i kreatin kinaze MB izoenzima).

### **3. Materijal i metode**

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna opservaciona studija koja je sprovedena na 122 bolesnika kod kojih je planirana hirurška rekonstrukcija velikih krvnih sudova, na Klinici za Kardiovaskularnu i transplantacionu hirurgiju, Kliničkog centra u Nišu, tokom 2017. godine. Analizirani su bolesnici kod kojih je urađena hirurška rekonstrukcija infrarenalnog segmenta abdominalne aorte, hirurška rekonstrukcija karotidne arterije kao i periferna infraingvinalna vaskularna rekonstrukcija, u opštoj endotrahealnoj balansiranoj anesteziji, uz korišćenje standardnog monitoringa za ovakav vid operacija. Iz studije su isključeni bolesnici kod kojih je urađena hitna hirurška procedura, bolesnici sa akutnim koronarnim događajem, akutnom srčanom dekompenzacijom, sistemskim i hroničnim inflamatornim oboljenjima kao i drugim oboljenjima koja bi mogla da utiču na preoperativne vrednosti praćenih biomarkera. Ispitivanjem nisu obuhvaćeni bolesnici koji ne mogu da razumeju i potpišu saglasnost za učestvovanje u istraživanju.

Primarni cilj praćenja bolesnika je razvoj kardiovaskularnih komplikacija (iznenadna srčana smrt, infarkt miokarda, edem pluća, maligni poremećaji ritma, nestabilna angina pectoris, akutna srčana dekompenzacija). Bolesnici kod kojih je došlo do pojave kardiovaskularnih događaja predstavljali su kliničku grupu dok svi bolesnici kod kojih su izostale kardiovaskularne komplikacije predstavljaju kontrolnu grupu. Na ovaj način dizajnom studije je predviđena "nested case control" studija u sklopu koje će biti izdvojena subgrupa bolesnika sa prethodnim kardiovaskularnim oboljenjem.

#### **3.1 Preoperativni period**

Svi bolesnicima uključenim u istraživanje sprovedena je preoperativna procena kardiovaskularnog sistema kroz urađeni ehokardiografski pregled i EKG nalaz uz saglasnost kardiologa za predloženu intervenciju.

Anamnestički podaci su obuhvatili podatke dobijene direktno od bolesnika ili iz medicinske dokumentacije a vezane za prethodna kardiovaskularna oboljenja (preležani IM, angina pectoris, poremećaje srčanog ritma, valvularna oboljenja, CVI), kao i za druge komorbiditete.

### 3.2 ASA Klasifikacija

U sklopu pripreme bolesnika kod rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova, neophodna je evaluacija opšteg stanja na osnovu anamnestičkih podataka, fizikalnog pregleda, laboratorijskih analiza (krvna grupa, krvna slika, koagulacioni status, „Multiplate“ testova), elektrokardiograma, rentgenskih snimaka, a i drugih analiza i dijagnostičkih postupaka po potrebi. S'obzirom da se radi o planiranim (a ne hitnim) operacijama, prisustvo pratećih oboljenja (koja mogu povećati operativni rizik) nas obavezuje na lečenje istih ili dovođenje hroničnih oboljenja u „stabilno stanje“. Ovo često nije lak zadatak, s obzirom da vreme odlaganja operacije nije neograničeno, pa je potreban timski rad i dobra procena odnosa rizik-korist. Američka Asocijacija Anesteziologa dala je klasifikaciju (American Society of Anesthesiologist – ASA Classification) kojom se procenjuje operativni rizik za bolesnike na osnovu njihovog opšteg stanja (73,74). Po toj klasifikaciji postoji šest riziko grupa od kojih svaka predviđa i perioperativni mortalitet, i to:

ASA I – Bolesnik je bez pratećih oboljenja i faktora rizika (zdrav), osim aktuelnog hirurškog oboljenja (perioperativni mortalitet 0,06-0,08%);

ASA II- Lak ili umeren sistemski poremećaj (perioperativni mortalitet 0,27-0,4%);

ASA III- Težak sistemski poremećaj koji je pod kontrolom (perioperativni mortalitet 1,8-4,3%);

ASA IV- Dekompenzovani bolesnici (perioperativni mortalitet 7,8-23%);

ASA V- Moribundni bolesnici, kod kojih je operacija deo reanimacije, sa mortalitetom preko 50%.

ASA VI- Bolesnik kod koga je verifikovana moždana smrt i koji je kandidat za eksplantaciju organa.

### 3.3 NYHA Klasifikacija

Kod bolesnika sa kardiovaskularnom bolešću težinu simptoma procenjujemo, na osnovu klasifikacije koju je sastavila Američka grupa kardiologa (62) (NYHA -New York Heart Association), pri čemu su u prvoj grupi bolesnici bez ograničenja telesne aktivnosti, a najteži slučajevi pripadaju četvrtoj grupi - bolesnici sa značajnim ograničenjem telesne aktivnosti (do tegoba dolazi i mirovanju).

*NYHA klasifikacija je zasnovana na težini simptoma i fizičke aktivnosti:*

Klasa I - Bolesnik nema ograničenja fizičke aktivnosti, uobičajno fizičko opterećenje ne dovodi do zamora, gušenja ili palpitacija (lupanja srca).

Klasa II - Postoji manje ograničenje fizičke aktivnosti, bolesnik se oseća dobro kada miruje ali uobičajene aktivnosti izazivaju zamor, gušenje ili palpitacije.

Klasa III - Bolesnik ima značajna ograničenja fizičke aktivnosti, oseća se dobro u mirovanju, ali male uobičajene fizičke aktivnosti dovode do simptoma (tegoba).

Klasa IV - Pri najmanjoj fizičkoj aktivnosti javljaju se tegobe ili su simptomi srčane slabosti prisutni u mirovanju, a pogoršavaju se pri najmanjem fizičkom naporu.

### 3.4 CCS Klasifikacija

Kanadsko Kardiovaskularno Udruženje (CCS) je pre više od 30 godina dalo klasifikaciju angine pectoris prema nivoima fizičkih ograničenja pri kojima nastaje anginozni bol (tabela 2). Angina pectoris je prema težini simptoma podeljena u četiri klase (75). Ograničenjem ove klasifikacije smatraju se „tvrdnje anginozni bol u miru“ i „nemogućnost obavljanja bilo koje fizičke aktivnosti i bez anginoznih bolova“ koje su neadekvatne i zbunjujuće, a pripisane klasi IV. Takođe, nisu svi pacijenti podjednako tolerantni na epizode miokardne ishemije zbog čega postoji ograničenje u upotrebi ove klasifikacije u donošenju odluke za dalje lečenje (medikamentozno ili hirurško i medikamentozno).

**Tabela 2. Kanadska klasifikacija angine pectoris.**

<b>Klasa I</b>	<b>Uobičajna fizička aktivnost, kao što je pešačenje ili penjanje uz stepenice, ne dovodi do nastanka angine. Angina se javlja pri teškom, brzom ili prolongiranom fizičkom naporu na poslu ili rekreaciji.</b>
<b>Klasa II</b>	<b>Blago ograničenje uobičajnih aktivnosti. Angina nastaje pri brzom pešačenju ili penjanju uz stepenice, hodanju uzbrdo, pešačenju ili penjanju nakon jela ili na hladnoći i vetru, pri emotivnom stresu ili u prvih par sati nakon buđenja. Angina nastaje pri pešačenju više od dva bloka po ravnom ili penjanju uz stepenice više od jednog sprata pri normalom hodu i u normalnim uslovima.</b>
<b>Klasa III</b>	<b>Značajno ograničenje uobičajnih aktivnosti. Angina nastaje pri pešačenju jednog ili dva bloka po ravnom ili penjanju uz stepenice do jednog sprata pri normalnom hodu i u normalnim uslovima.</b>
<b>Klasa IV</b>	<b>Nemogućnost obavljanja bilo kakve fizičke aktivnosti bez anginoznih bolova – angina može nastati i u miru.</b>

Uzorkovanje krvi je izvedeno unutar 7 dana pre operacije iz antekubitalne vene u serumske „Vacutainer“ epruvete za preoperativne analize, dok su vrednosti visoko senzitivnog troponina I bile praćene prva tri dana nakon operacije, a kod bolesnika kod kojih su evidentirani klinički i elektrokardiografski znaci akutnog koronarnog sindroma, analize sprovedene na 12 sati.

Preoperativne analize iz pune krvi sprovedene su na aparatu „PATHFAST“ za NT pro-BNP (pg/ml) i hs Troponin I (ng/ml) metodom hemiluminscencije, na odeljenju Tranfuziologije Klinike za Kardiovaskularnu i transplantacionu hirurgiju, Kliničkog centra u Nišu, nakon čega su uzorci centrifugirani a serum zamrznut na  $-80^{\circ}$ , do sledećih serija analiza za CK-MB (U/L) i hsCRP (mg/L) koje će biti urađene na aparatu Beckman Coulter AU 680 analyzer (Beckman Coulter Inc., Brea, USA); metodom imunoturbidimetrije u Centru za biohemiju, Kliničkog centra u Nišu.

Na osnovu informacija preoperativne evaluacije su preračunavani Glasgow aneurysm score (GAS), Vascular - physiological and operative severity score for enumeration of mortality score (V-POSSUM) i Lee's revised cardiac risk index (RCRI), korišćenjem „online“ softverskih kalkulatora dostupnih na sledećim linkovima: [riskprediction.org.uk](http://riskprediction.org.uk), [anzjsurg.com](http://anzjsurg.com), [mdcalc.com](http://mdcalc.com).

### **3.5 Operativni period**

Svi bolesnici uključeni u istraživanje su operisani u opštoj endotrahealnoj balansiranoj anesteziji po protokolu naše klinike. Svi bolesnici su bili premedicirani intramuskularnom primenom midazolama 5 mg, i atropina 0,5 ml 60 min pre uvoda u opštu anesteziju.

Izbor tehnike anestezije za svakog bolesnika (opšta intravenska ili inhalaciona) se zasnivao na afinitetu ordinirajućeg anesteziologa. Uvod u anesteziju sproveden je, nakon preoksigenacije u trajanju od 3 minuta, intravenskom primenom fentanila (1 - 3  $\mu$ g/kg) i hipnotičkih doza propofola (0,5 - 2,0 mg/kg). Po nastanku hipnoze, primenjena je intubaciona doza nedepolarizujućeg mišićnog relaksanta srednje dugog delovanja, rokuronijuma u dozi od 0,6 - 1,0 mg/kg a disajni put je obezbeđen endotrahealnom intubacijom.

Opšta anestezija je održavana potentnim inhalacionim anestetikom sevofluranom.

Tokom anestezije kod svih bolesnika je korišćen monitoring kardiovaskularnog sistema (petokanalni EKG, direktno – invazivno merenje arterijskog krvnog pritiska preko intraarterijske kanile), monitoring diureze i monitoring respiratornog sistema (ostvareni disajni volumen, minutna ventilacija, maksimalni inspiratorni i prosečni pritisak u disajnim putevima, koncentracija kiseonika, i sevoflurana u udahnutom i izdahnutom gasu, kao i koncentracija ugljen-dioksida u izdahnutom gasu (kapnometrija) i pulsna oksimetrija za praćenje saturacije hemoglobina kiseonikom periferne krvi). Gasne analize arterijske krvi sprovedene su pre i nakon uvoda u anesteziju.

Bolesnici su ekstubirani u operacionoj sali ili u jedinici intenzivnog lečenja (JIL) nakon što su bili ispunjeni anesteziološki kriterijumi za ekstubaciju i ukoliko nije bilo neurološkog deficita. Pre ekstubacije rezidualni neuromišićni blok uklanjan je antiholinesteraznim lekom - neostigminom u dozi 1,5 mg u kombinaciji sa atropinom 0,6 ml IV.

### **3.6 Postoperativni period**

Tokom hospitalnog perioda-7 dana postoperativno, praćene su rane postoperativne KV komplikacije: razvoj akutne srčane dekompenzacije, pojava atrijalne fibrilacije, razvoj plućne embolije, edema pluća, akutnog IM, pojava malignih ventrikularnih poremećaja ritma (ventrikularna tahikardija, flater i fibrilacija), srčanog zastoja. Tokom posthospitalnog perioda u trajanju od 90 dana nastavljeno je praćenje KV komplikacija, na taj način što su bolesnici telefonski pozivani radi evidentiranja KV komplikacija i mortaliteta i tokom kontrolnog pregleda (30. dana i 90. dana) nakon operacije. Kod preminulih bolesnika podaci su evidentirani od nadležnih zdravstvenih službi i medicinske dokumentacije.

### **3.7 Statistička analiza**

Dobijeni podaci su unešeni u bazu podataka, sređeni tabelarno i prikazani grafički. U sklopu deskriptivne statistike podaci su predstavljeni u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije, medijane i interkvartilne razlike, minimalne i maksimalne vrednosti, ili u vidu apsolutnih ili relativnih brojeva. Testiranje normalnosti podataka je vrešeno Kolmogorov-Smirnov testom. Za upoređivanje dve grupe podataka, ukoliko je zadovoljena normalna distribucija korišćen je t-test, ukoliko distribucija podataka nije normalna korišćen je Mann-Whitney-jev U test. Za poređenje tri ili više grupa podataka, ukoliko je zadovoljena normalna

distribucija korišćena je ANOVA, a kao post hoc analiza korišćen je Tukey-ev test. Ukoliko nije zadovoljena normalna distribucija pri poređenju tri i više grupa podataka korišćen je Kruskal-Wallis-ov test, u tom slučaju kao post hoc analiza korišćen je Mann-Whitney-jev U test. Za poređenje atributivnih obeležja korišćen je Hi-kvadrat test, odnosno Fisher-ov test egzaktne verovatnoće. Analiza preživljavanja (engl. survival analysis) je analiza određenog događaja (npr. smrti) tokom vremena uz evidenciju trenutka kada je došlo do određenog događaja, a da je pri tome dobro definisano početno vreme praćenja. Da bi se analiza preživljavanja mogla izvesti neophodno je beležiti tačno vreme događaja u ovom slučaju tačno vreme pojave kardiovaskularnih komplikacija. U analizi preživljavanja je formirana Kaplan-Mejerova kriva preživljavanja u odnosu na ispitivane varijable. Log rank testom je upoređivano prosečno vreme do pojave kardiovaskularnih komplikacija. Cox-ova regresiona analiza je korišćena radi određivanja rizik količnika (engl. Hazard Ratio – HR) za svaki od ispitivanih faktora rizika. Zatim su ispitanici na osnovu vrednosti NT pro-BNP i vrednosti cTnI podeljeni u dve grupe: vrednosti gornjeg kvartila i ostali. Radi procene diskriminacije modela korišćena je ROC analiza. Za konstruisanje ROC krive za više varijabli logističkom regresionom analizom je formirana jednistvena varijabla na osnovu verovatnoća više pojedinačnih varijabli. Poređenje više ROC kriva vršeno je De Long-ovim testom. Statistička obrada podataka koja obuhvata metode deskriptivne statistike, Kaplan-Mejerove krive, Koksovu regresionu analizu i ROC analizu je sprovedena u programskom paketu SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago Il, USA). Za poređenje ROC krive korišćen je programski paket MedCalc verzija 18. Statistička značajnost je utvrđena za p vrednost manju od 0,05.



## 4. Rezultati

U istraživanje je uključeno 122 bolesnika (94 muškarca – 77,0%, 28 žena – 23,0%), prosečne starosti 67,03±4,50 godina (Min 48, Max 84 godine) (Tabela 3).

**Tabela 3. Kliničke karakteristike u ispitivanoj populaciji**

Karakteristika	Broj	%
Atrijalna fibrilacija	6	4,9
Rani moždani udar	32	26,2
Ishemijska bolest srca	26	21,3
Kardiomiopatija	12	9,8
Prior PCI	7	5,7
Prethodni IM	21	17,2
Prethodni CABG	2	1,6
Hipertenzija	104	85,2
DM	38	31,1
DMID	19	15,6
Hiperlipidemija	31	25,4
Pušenje	49	40,2
Pozitivna porodična anamneza	49	40,2
<b>NYHA</b>		
NYHA1	20	16,4
NYHA2	68	55,7
NYHA3	34	27,9
<b>Angina pectoris</b>		
CCS1	28	23,0
CCS2	77	63,1
CCS3	17	13,9

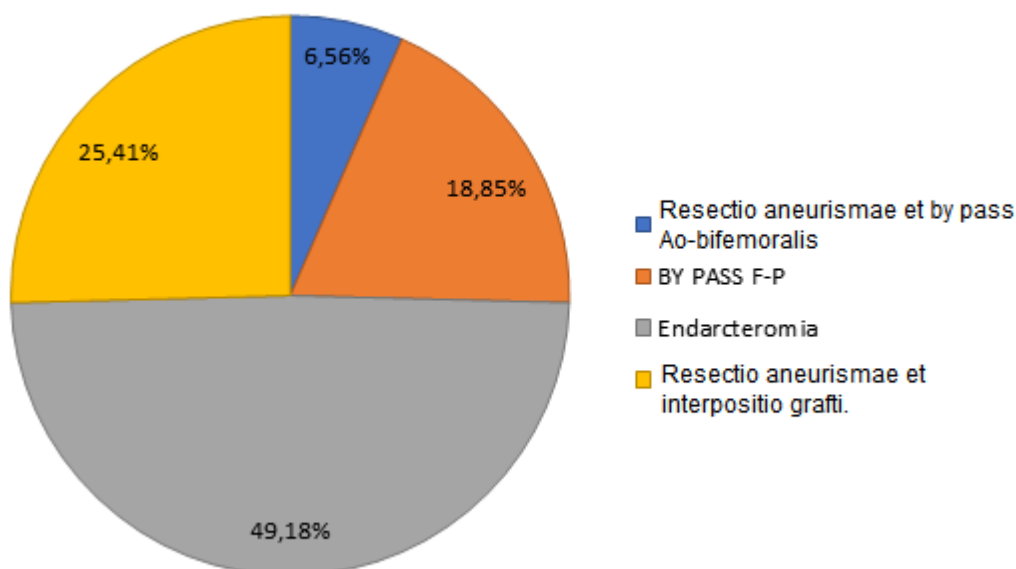
Većina ispitivane populacije je bila na terapiji: beta blokatorima (73,8%), ACE inhibitorima (70,5%) i antitrombocitinoj terapiji (64,8%) (Tabela 4).

**Tabela 4. Primenjivana terapija u ispitivanoj populaciji**

Terapij	Broj	%
Beta blokator	90	73,8
ACE inhibitor	86	70,5
Blokator kalcijumovih kanala	30	25,0
Antitr	79	64,8
Statini	57	46,7
Diuretici	9	7,4
Nitrati	4	3,3

U ispitivanoj populaciji kod 8 bolesnika je rađena otvorena rekonstrukcija aorte (BY-PASS aorto- bifemoralis (6,56%)), kod 23 pacijenta je rađena otvorena rekonstrukcija infraingvinalnih arterija (BY-PASS F-P (18,85%)), kod 60 bolesnika je rađena otvorena

hirurška rekonstrukcija karotidne arterije (49,18%) i kod 31. bolesnika je rađena resekcija aneurizme infrarenalnog segmenta aorte i interpozicija grafta (25,41%) (Grafikon 1).



**Grafikon 1. Vrste intervencija u ispitivanoj populaciji**

U ispitivanoj populaciji su praćeni osnovni biohemijski parametri i vrednosti NT pro-BNP, cTnI i hsCRP i njihove prosečne vrednosti i minimalne i maksimalne vrednosti su u Tabeli 5.

**Tabela 5. Osnovni biohemijski parametri u ispitivanoj populaciji**

Parametar	$\bar{X} \pm SD$	MIN	MAX
Hemoglobin	16.35±17.33	10.00	130.00
Kreatinin	96.76±27.76	56.40	236.00
Leukociti	8.09±2.42	3.00	17.00
Trombociti	233.11±78.20	17.00	552.00
Urea	6.53±2.18	2.00	16.00
CRP	6.58±12.67	0.00	105.00
LDL	3.01±1.00	1.00	5.80
EF	54.99±7.25	38.00	76.00
HDL	1.10±0.26	0.52	2.00
CK	107.93±115.51	1.08	982.00
hsCRP	3.28±15.16	0	129.00
NT-proBNP	400.25±860.82	2.00	6682.00
CK-MB	27.14±47.64	0	488.00
cTnI	0.002±0.005	0.000	0.030
P-SEP	327.61±819.62	102.00	6502

$\bar{X} \pm SD$  – aritmetička sredina ± standardna devijacija, MIN - minimalna vrednost, MAX – maksimalna vrednost

#### 4.1 Rezultati u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih mesec dana

Tabela 6. Kardiološke komplikacije u prvih mesec dana

U prvih mesec dana	Broj	%
Infarkt miokarda-fatal	1	5,9
Ventrikularni poremećaji ritma	4	23,5
KPCR	1	5,9
Dekompenzovano srčano oštećenje	5	29,4
Nova epizoda atrijalne fibrilacije	6	35,3
<b>Ukupno</b>	<b>17</b>	<b>100,0</b>

U prvih 30 dana 13 bolesnika (10,7%) je imalo 17 kardioloških komplikacija (Tabela 6). Najčešća komplikacije nova epizoda atrijalne fibrilacije (35,3%). U prvih mesec dana 10 bolesnika je imalo jednu kardiološku komplikaciju (76,9%), dve komplikacije su imala dva bolesnika (15,4%), a tri komplikacije je imao jedan bolesnik (7,7%). Jedan bolesnik je preminuo kao posledica infarkta miokarda. Nije bilo bolesnika koji su razvili plućnu emboliju.

Pojava kardioloških komplikacija (Tabela 7) u prvih mesec dana je ujednačena u odnosu na starost ( $p=0,182$ ), pol ( $p=0,736$ ), pojavu atrijalnih fibrilacija ( $p=1,000$ ), raniji moždani udar ( $p=0,544$ ), ishemijska bolest srca ( $p=0,601$ ), kardiomiopatija ( $p=0,229$ ), prior pci ( $p=1,000$ ), prethodni im ( $p=1,000$ ), prethodni CABG ( $p=0,797$ ), hipertenzija ( $p=0,946$ ), dm ( $p=0,775$ ), dmid ( $p=0,700$ ), hiperlipidemija ( $p=0,895$ ), pušenje ( $p=0,868$ ), pozitivna porodična anamneza ( $p=0,895$ ).

Kod bolesnika sa kardiološkim komplikacijama dominira NYHA 3 (61,5%), a kod bolesnika koji nisu razvili kardiološke komplikacije u prvih mesec dana dominira NYHA 2 ( $p=0,58,7\%$ ). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji NYHA stadijuma u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih mesec dana ( $p=0,026$ ).

Stadijumu CCS2 i CCS3 su statistički značajno češći kod ispitanika koji su razvili kardiološke komplikacije u prvih mesec dana u odnosu na ostale (100,0% vs 74,3%,  $p=0,024$ ). Prosečan broj dana u JIL je statistički značajno veći kod bolesnika koji su razvili kardiološke komplikacije u prvih mesec dana.

**Tabela 7. Demografske i kliničke karakteristike u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih mesec dana**

Parametar	KVS komplikacije		Ostali		p-vrednost <sup>1</sup>
	Broj	%	Broj	%	
Starost†	69.08±5.47		66.79±6.59		0.182
<b>Pol</b>					
Muški	11	84.6	83	76.1	0.736
Ženski	2	15.4	26	23.9	
Atrijalna fibrilacija	1	7.7	5	4.6	1.000
Raniji moždani udar	2	15.4	30	27.5	0.544
Ishemijska bolest srca	4	30.8	22	20.2	0.601
Kardiomiopatija	3	23.1	9	8.3	0.229
Prior PCI	1	7.7	6	5.5	1.000
Prethodni IM	2	15.4	19	17.4	1.000
Prethodni CABG	0	0	2	1.8	0.797*
Hipertenzija	11	84.6	93	85.3	0.946
DM	5	38.5	33	30.3	0.775
DMID	3	23.1	16	14.7	0.700
Hiperlipidemija	4	30.8	27	24.8	0.895
Pušenje	6	46.2	43	39.4	0.868
Pozitivna porodična anamneza	5	38.5	44	40.4	0.895
<b>NYHA</b>					
NYHA1	1	7.7	19	17.4	0.026
NYHA2	4	30.8	64	58.7	
NYHA3	8	61.5	26	23.9	
<b>Angina pectoris</b>					
CCS1	0	0	28	25.7	0.024
CCS2	10	76.9	67	61.5	
CCS3	3	23.1	14	12.8	
Broj dana u JIL†	2,77±1,09		1,87±1,40		0,008 <sup>3</sup>

† aritmetička sredina±standardna devijacija, <sup>1</sup> Hi-kvadrat test, <sup>2</sup> t test, <sup>3</sup> Mann-Whitney test

Primenjivana terapije je ujednačena u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija (Tabela 8). Kod bolesnika koji su razvili kardiološke komplikacije najčešće se primenjuju ACE inhibitori (84,6%), odnosno beta blokatori (76,9%). U grupi ostalih bolesnika najčešće se primenjuju beta blokatori (73,4%), odnosno ACE inhibitori (68,8%).

**Tabela 8. Terapija u odnosu na kardiološke komplikacije**

Terapija	KVS komplikacije		Ostali		p <sup>1</sup>
	Broj	%	Broj	%	
Beta blokator	10	76,9	80	73,4	1.000
ACE inhibitor	11	84.6	75	68.8	0.390
BlokatorCA	3	23.1	27	25.2	1.000
Antitr	8	61.5	71	65.1	0.797
Statini	5	38.5	52	47.7	0.736
Diuretici	1	7.7	8	7.3	0.963
Nitrati	1	7.7	3	2.8	0.903

<sup>1</sup> Hi-kvadrat test,

Osnovni biokemijski parametri su ujednačeni u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih mesec dana (Tabela 9).

**Tabela 9. Osnovni biokemijski parametri u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih mesec dana**

Parameter†	Kardioloske komplikacije	Ostali	p <sup>1</sup>
<b>Hemoglobin</b>	13.54±1.66	16.69±18.31	0.721
<b>Kreatinin</b>	101.69±39.61	96.17±26.18	0.924
<b>Leukociti</b>	7.85±1.77	8.12±2.49	0.810
<b>Trombociti</b>	243.77±111.01	231.84±73.94	0.803
<b>Urea</b>	7.54±3.62	6.41±1.94	0.730
<b>CRP</b>	4.31±3.52	6.85±13.34	0.852
<b>LDL</b>	3.08±0.79	3.00±1.03	0.739
<b>EF</b>	52.54±7.11	55.28±7.25	0.101 <sup>2</sup>
<b>HDL</b>	1.08±0.29	1.10±0.25	0.346
<b>CK</b>	125.85±112.65	105.79±116.17	0.259
<b>P-SEP</b>	226.31±156.74	340.03±866.44	0.446

† aritmetička sredina±standardna devijacija, <sup>1</sup> Mann-Whitney test, <sup>2</sup> t test,

Koncentracija hsCRP je statistički značajno manja kod ispitanika koji su razvili kardiološke komplikacije u prvih mesec dana (p=0,009). Koncentracija NT pro-BNP je statistički značajno veća kod ispitanika koji su razvili kardiološke komplikacije u prvih mesec dana (p=0,001). CK-MB je statistički značajno veća kod ispitanika koji su razvili kardiološke komplikacije u prvih mesec dana (p=0,018). Koncentracija cTnI je statistički značajno veća kod ispitanika koji nisu razvili kardiološke komplikacije u prvih mesec dana (p<0,001) (Tabela 10).

**Tabela 10. Vrednosti ispitivanih prediktora u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih mesec dana**

Parameter†	Kardioloske komplikacije	Ostali	p <sup>1</sup>
<b>hsCRP</b>	2.69±2.29	3.35±16.0	0.009
<b>NTproBNP</b>	1111.08±1829.32	315.47±624.75	0.001
<b>CK-MB</b>	33.77±22.46	26.34±49.84	0.018
<b>cTnI</b>	0.00±0.00	0.003±0.005	<0.001
<b>P-SEP</b>	226.31±156.74	340.03±866.44	0.446

† aritmetička sredina±standardna devijacija, <sup>1</sup> Mann-Whitney test,

Distribucija ASA skora i RCRI skora su ujednačene u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih mesec dana (p=0,526, odnosno p=0,424) (Tabela 11).

**Tabela 11. Distribucija ASA i RCRI skora u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih mesec dana**

Parameter	Kardioloske komplikacije		Ostali		p <sup>1</sup>
	Broj	%	Broj	%	
<b>ASA</b>					
2	6	46,2	65	59,6	0,526
3	7	53,8	44	40,4	
<b>RCRI</b>					
1	6	46,2	54	49,5	0,424
2	3	23,1	41	37,6	
3	3	23,1	9	8,3	
4	1	7,7	3	2,8	
5	0	0,0	2	1,8	

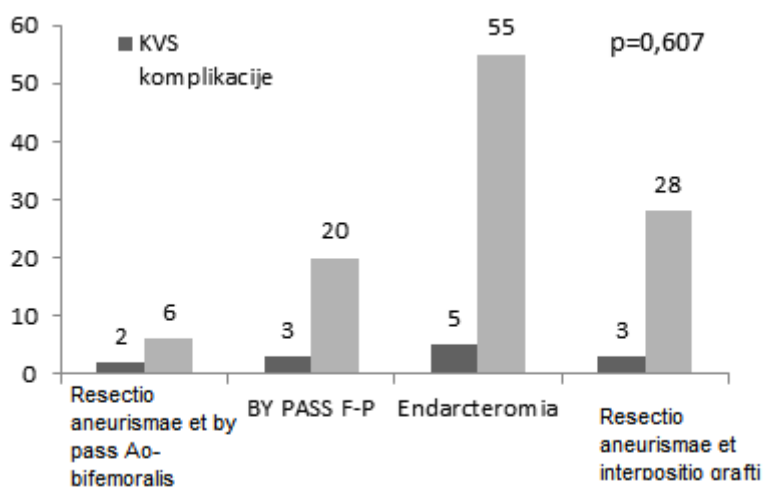
<sup>1</sup> Hi-kvadrat test,

Distribucija različitih intervencija je ujednačena u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija (Tabela 12) u prvih mesec dana (p=0,607). U obe ispitivane grupe najviše je urađeno otvorenih hirurških rekonstrukcija karotidne arterije (endarterektomija) (38,5%, odnosno 50,5%) (Grafikon 2).

**Tabela 12. Vrsta intervencije u odnosu na kardiološke komplikacije**

Vrsta intervencije	KVS komplikacije		Ostali		p <sup>1</sup>
	Broj	%	Broj	%	
By pass Ao- bifemoralis	2	15,4	6	5,5	0,607
By pass F-P	3	23,1	20	18,3	
Endarteromia	5	38,5	55	50,5	
By pass Ao-biiliacalis	3	23,1	28	25,7	

<sup>1</sup> Hi-kvadrat test,



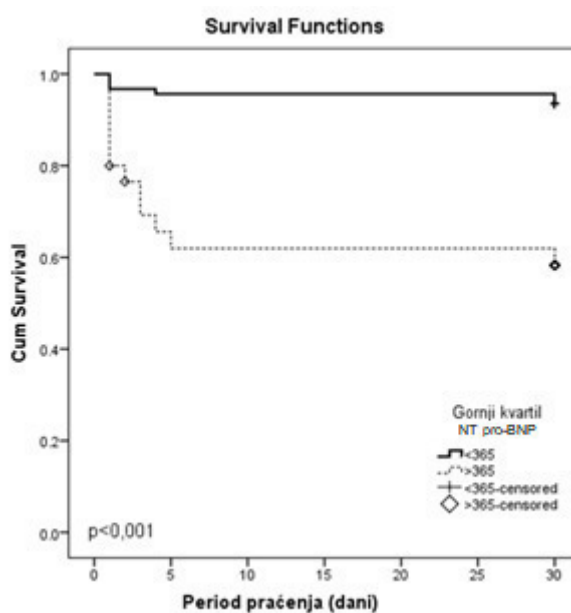
**Grafikon 2. Vrsta intervencije u odnosu na prisustvo kardioloških komplikacija u prvih mesec dana**

Analiza Kaplan-Meier-ove krive je pokazala da bolesnici sa vrednostima NT pro-BNP u gornjem kvartilu odnosno  $\geq 365$  imaju statistički značajno kraće vreme do pojave kardioloških komplikacija u prvom mesecu u odnosu na ostale bolesnike ( $p < 0,001$ ) (Tabela 13, Grafikon 3). Bolesnici koji imaju RCRI skor  $\geq 3$  imaju statistički značajno kraće vreme do pojave kardioloških komplikacija u prvom mesecu u odnosu na ostale ( $p = 0,016$ ) (Tabela 13, Grafikon 4). Ispitanici koji imaju vrednost procene morbiditeta V-POSSUM skora  $> 27$  imaju statistički značajno kraće vreme do pojave kardioloških komplikacija u prvom mesecu u odnosu na ostale bolesnike ( $p = 0,026$ ) (Tabela 13, Grafikon 5).

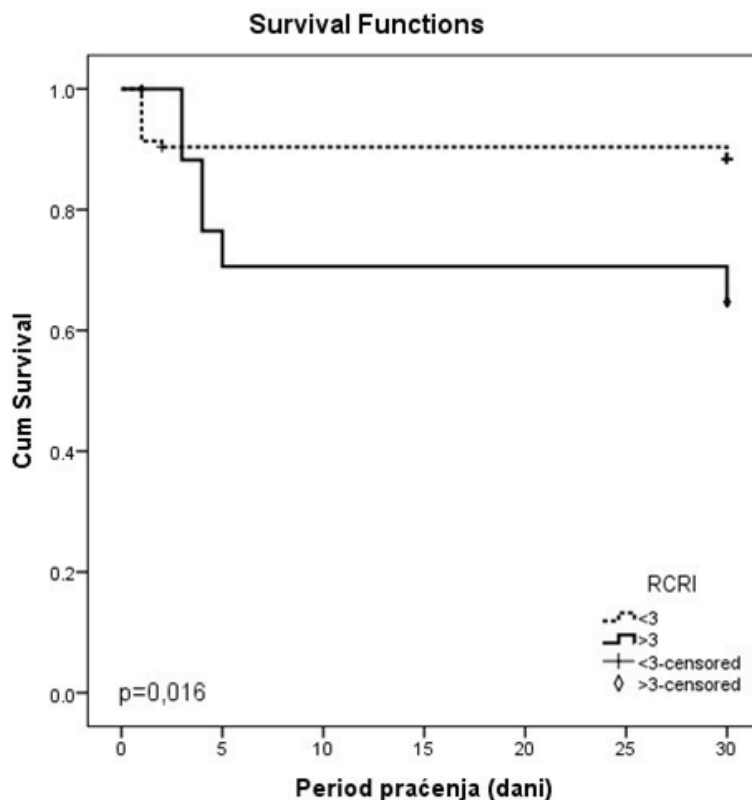
**Tabela 13. Parametri Kaplan-Meier-ova kriva praćenje do pojave kardioloških komplikacija u prvom mesecu u odnosu na ispitivane parametre**

Parametar	Prosečno preživljavanje	SE	p-vrednost <sup>†</sup>
<b>NT pro-BNP</b>			
<365	28,77	0,65	<0,001
$\geq 365$	19,40	2,64	
<b>RCRI</b>			
<3	27,22	0,87	0,016
$\geq 3$	22,29	3,17	
<b>V-POSSUM</b>			
$\leq 27$	27,38	0,94	0,026
$> 27$	24,32	2,03	

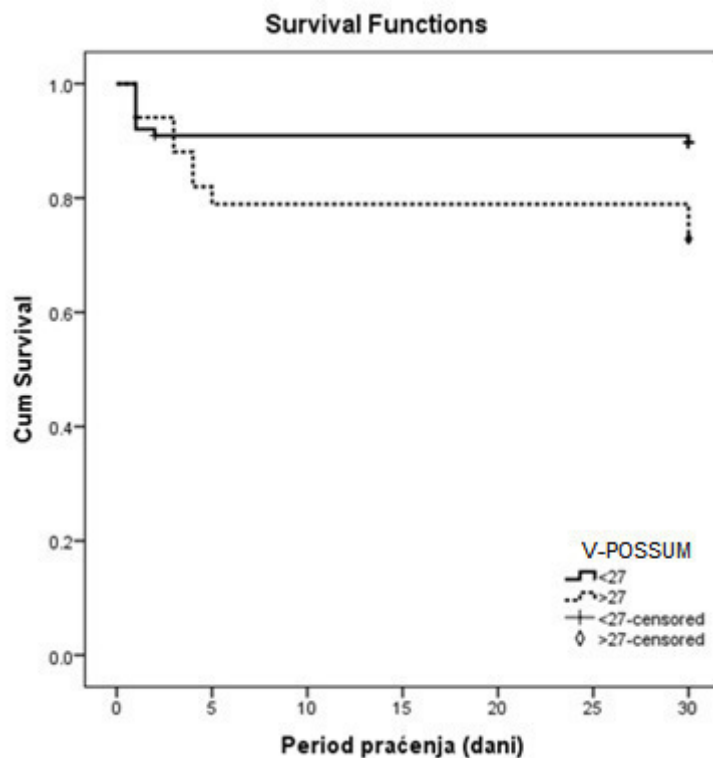
<sup>†</sup> - log rank test, SE – standardna greška



**Grafikon 3. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja kod kardioloških komplikacija u prvom mesecu u odnosu na vrednosti gornjeg kvartila NT pro-BNP ( $> 365$ ).**



Grafikon 4. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja kod kardioloških komplikacija u prvom mesecu u odnosu na vrednosti  $RCRI \geq 3$



Grafikon 5. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja kod kardioloških komplikacija u prvom mesecu u odnosu na vrednosti  $V-POSSUM > 27$



U ispitivanoj populaciji se pokazalo da je su nezavisni prediktori kardioloških komplikacija u prvom mesecu: dijabetes mellitus (HR 2,964, p=0,022), NYHA 3 (HR 8,836, p=0,036), psychology score (HR 1,151, 0,002), morbidity (HR 1,026, p=0,022), broj dana ležanja u JIL (HR 2,064, p<0,001), NT pro-BNP (HR 4,427, p<0,001), gornji kvartil NT pro-BNP (HR 7,620, p<0,001) (Tabela 14).

**Tabela 14. Prediktori za kardiološke komplikacije u prvih mesec dana – univarijantna Cox regresiona analiza**

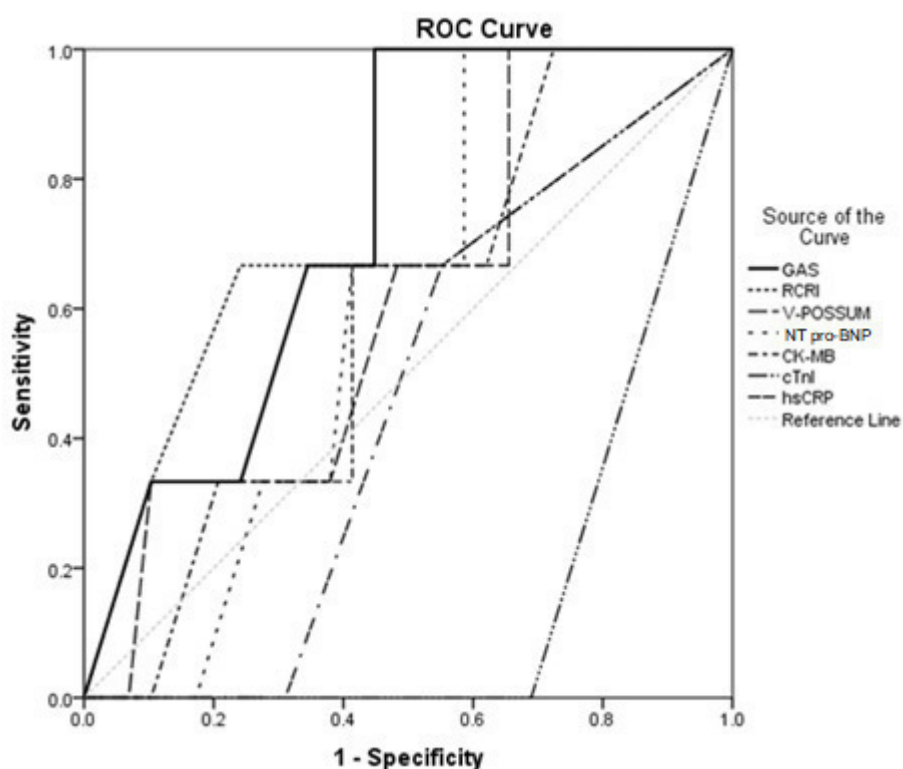
<b>Prediktor</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
<b>Starost</b>	1.021	0.950-1.097	0.568
<b>Muski pol</b>	1.051	0.346-3.193	0.930
<b>Atrilajalna fibrilacija</b>	0.046	0.000-656.46	0.528
<b>Hipertenzija</b>	0.873	0.253-3.015	0.830
<b>DM</b>	2.964	1.169-7.517	0.022
<b>Hiperlipidemija</b>	0.815	0.268-2.475	0.717
<b>Pusenje</b>	1.889	0.745-4.786	0.180
<b>Pozitivna porodicna anamneza</b>	2.422	0.939-6.249	0.067
<b>NYHA</b>			
<b>NYHA2</b>	1.182	0.132-10.571	0.881
<b>NYHA3</b>	8.836	1.154-67.631	0.036
<b>BMI</b>	0.961	0.807-1.146	0.660
<b>V-POSSUM</b>			
<b>Psychology score</b>	1.151	1.051-1.260	0.002
<b>Operative severe score</b>	1.024	0.856-1.225	0.791
<b>Morbidity</b>	1.026	1.004-1.049	0.022
<b>Mortality</b>	1.158	0.991-1.354	0.065
<b>GAS</b>	1.022	0.962-1.086	0.481
<b>RCRI</b>	1.412	0.931-2.139	0.104
<b>Broj dana u JIL</b>	2.064	1.536-2.772	<0.001
<b>hsCRP</b>	0.994	0.954-1.036	0.783
<b>CK-MB</b>	1,004	0,999-1,008	0,146
<b>cTnI</b>			
<b>C-PEP</b>	1.000	0.997-1.002	0.656
<b>logNT pro-BNP</b>	4,427	2,016-9,720	<0,001
<b>Gornji kvartil <math>\geq 365</math></b>	7,620	2,845-20,412	<0,001

HR – rizik količnik, 95%CI – 95% interval poverenja

Analiza ROC krive pojedinačnih markera (Tabela 15, Grafikon 6) je pokazala da kada su u pitanju kardiološke komplikacije u prvih mesec dana nijedan ispitivani marker nije pokazao statistički značajnu diskriminativnu sposobnost.

**Tabela 15. Analiza ROC krive pojedinačnih parametara**

Kombinacije biomarkera	SEN	SPEC	AUC	SE	95% CI	p
<b>GAS</b>	100.0	44.8	0.736	0.116	0.509-0.962	0.185
<b>RCRI</b>	66.7	75.9	0.667	0.195	0.284-1.000	0.349
<b>VPOSSUM</b>	66.7	51.7	0.609	0.152	0.312-0.906	0.539
<b>NT pro-BNP</b>	100.0	41.4	0.598	0.116	0.370-0.826	0.116
<b>CK-MB</b>	66.7	58.6	0.586	0.142	0.308-0.865	0.628
<b>cTnI</b>	0	0	0.155	0.077	0.004-0.306	0.052
<b>hsCRP</b>	66.7	44.8	0.454	0.132	0.195-0.713	0.796



**Grafikon 6. ROC kriva za pojedinačne ispitivane markere**

Upoređujući kombinacije skorova i markera (Tabela 16, Grafikon 7), RCRI u kombinaciji sa cTnI se pokazalo da ima najbolju diskriminativnu vrednost (AUC 0,885,  $p < 0,001$ ). Dodavanjem V-POSSUM na RCRI+cTnI dobija se dobija još bolja diskriminativna sposobnost u odnosu na kombinaciju markera (AUC 0,924,  $p < 0,001$ ). Dodavanjem NT pro-BNP na RCRI+cTnI+V-POSSUM dobija se model sa najboljom diskriminativnom sposobnosti (AUC 0,933,  $p < 0,001$ ).

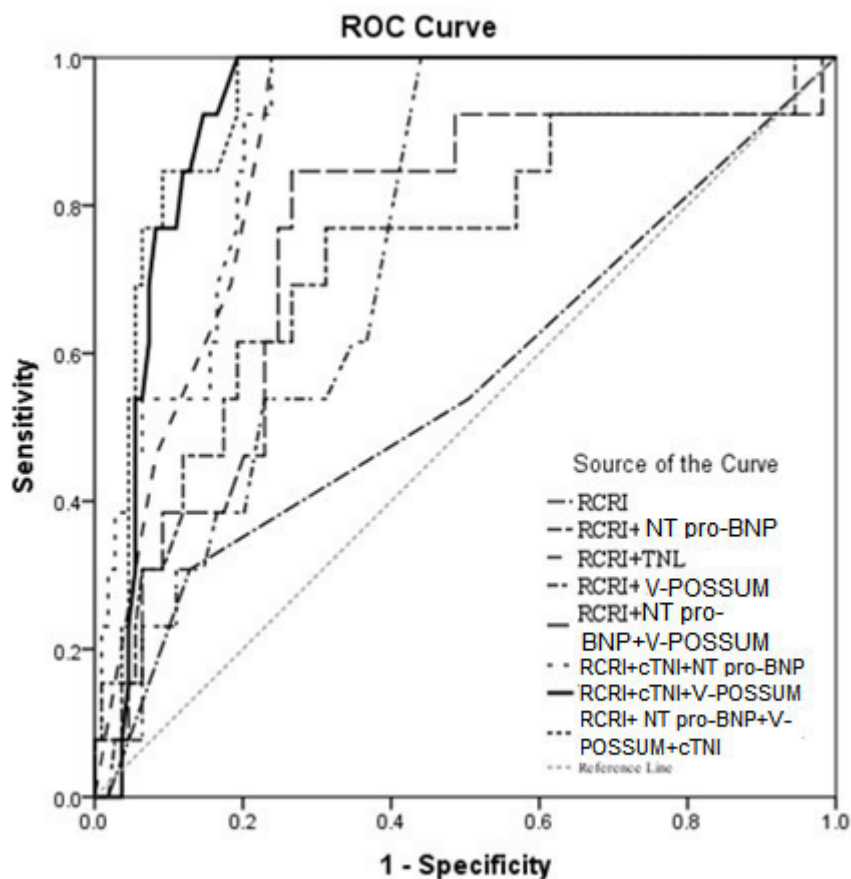
Komparacija ROC kriva različitih kombinacija je pokazala da postoji statistički značajna razlika između sledećih kombinacija: RCRI+cTnI vs RCRI+V-POSSUM ( $\Delta AUC = 0,131$ ,

p=0,007), RCRI + V-POSSUM vs RCRI + NT pro-BNP + V-POSSUM + cTnI ( $\Delta AUC=0,179$ ,  $p<0,001$ ), RCRI + V-POSSUM vs RCRI + cTnI + NT pro-BNP ( $\Delta AUC=0,145$ ,  $p=0,005$ ), RCRI + V-POSSUM vs RCRI + cTnI + V-POSSUM ( $\Delta AUC=0,170$ ,  $p<0,001$ ), RCRI + NT pro-BNP + V-POSSUM vs RCRI + NT pro-BNP + V-POSSUM + cTnI ( $\Delta AUC=0,175$ ,  $p=0,008$ ), RCRI + NT pro-BNP + V-POSSUM vs RCRI + cTnI + V-POSSUM ( $\Delta AUC=0,165$ ,  $p=0,026$ ). Između ostalih kombinacija ne postoji statistički značajna razlika.

**Tabela 16. Diskriminativna sposobnost različitih kombinacija biomarkera i kliničkih skorova**

	<b>Kombinacije biomarkera i kliničkih skorova</b>	<b>SEN</b>	<b>SPEC</b>	<b>AUC</b>	<b>SE</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>
	RCRI	30.8	87.2	0.557	0.092	0.376-0.738	0.502
<b>1</b>	RCRI+NT pro-BNP	76.9	68.8	0.735	0.079	0.581-0.889	0.006
<b>2</b>	RCRI+cTnI	100.0	76.1	0.885	0.032	0.822-0.947	0.000
<b>8</b>	RCRI+V-POSSUM	53.8	77.1	0.754	0.051	0.654-0.855	0.003
<b>9</b>	RCRI+NT pro-BNP+V-POSSUM	84.6	72.5	0.758	0.073	0.615-0.902	0.002
<b>12</b>	RCRI+cTnI+NT pro-BNP	92.3	79.8	0.899	0.031	0.837-0.960	0.000
<b>13</b>	RCRI+cTnI+V-POSSUM	100.0	80.7	0.924	0.024	0.876-0.972	0.000
<b>10</b>	RCRI+NT pro-BNP+V-POSSUM+cTnI	100.0	80.7	0.933	0.024	0.886-0.980	0.000

**SEN – Senzitivnost modela, SPEC – Specifičnost modela, AUC – površina ispod ROC krive, SE – standardna greška, 95%CI – 95% interval poverenja,**



**Grafikon 7. ROC kriva različitih kombinacija biomarkera u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih mesec dana**

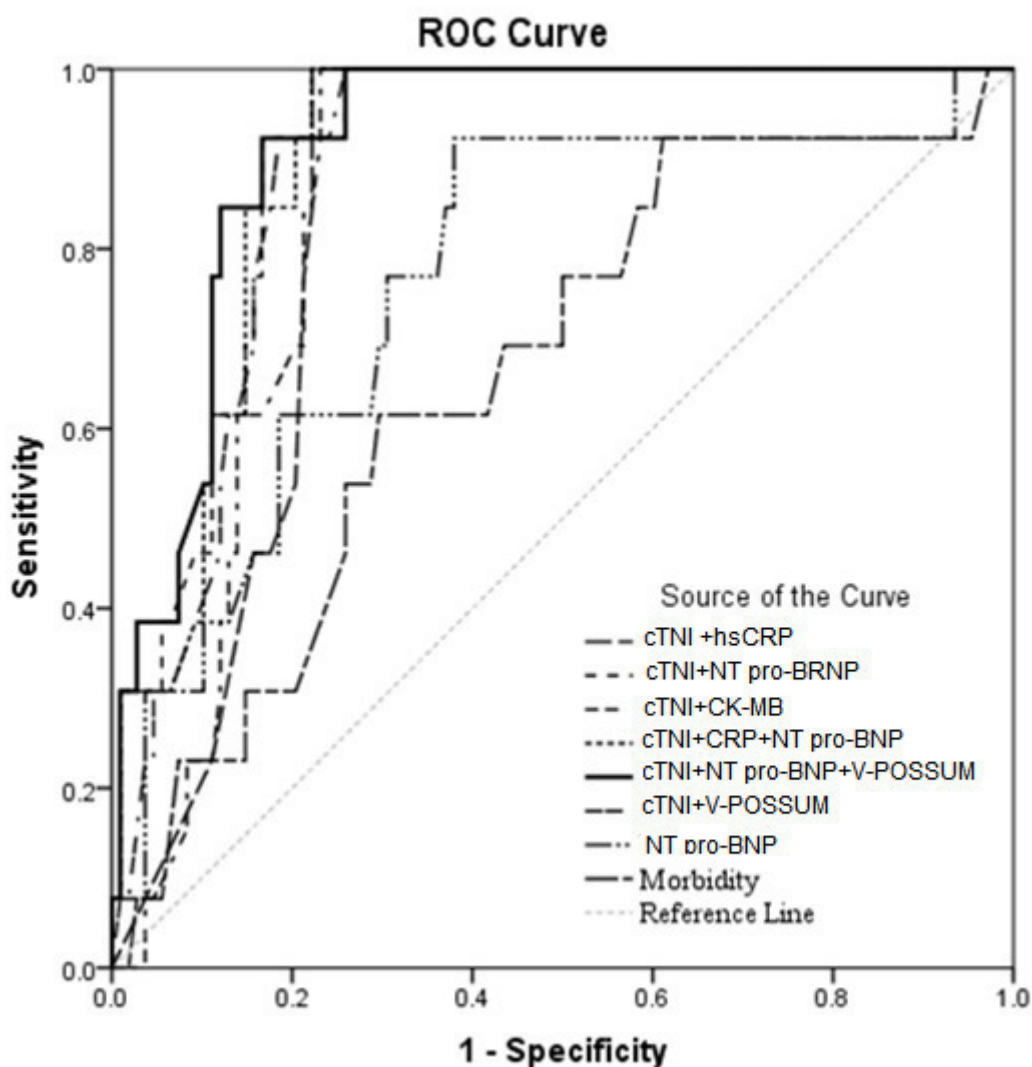
Sve kombinacije biomarkera imaju dobru i statistički značajnu diskriminativnu sposobnost  $AUC > 0,8$  (Tabela 17, Grafikon 8). Najbolja diskriminativna sposobnost kardioloških komplikacija u prvih mesec dana se postiže pomoću cTnI+NT pro-BNP+V-POSSUM ( $AUC 0,916$ ,  $p < 0,001$ ). Poređenje ROC kriva je pokazalo da dodovanja cTnI na NT pro-BNP statistički značajno poboljšava diskriminativnu sposobnost modela ( $\Delta AUC 0,132$ ,  $p = 0,016$ ), odnosno model cTnI+hs CRP + NT pro-BNP ima statistički značajno bolju diskriminativnu sposobnost u odnosu na NT pro-BNP ( $\Delta AUC 0,132$ ,  $p = 0,020$ ), odnosno model cTnI+NT pro-BNP+V-POSSUM ima statistički značajno bolju diskriminativnu sposobnost u odnosu na model cTnI+hs CRP ( $\Delta AUC 0,073$ ,  $p = 0,045$ ).

Sledeći modeli modelu imaju statistički značajno bolju diskriminativnu sposobnost u odnosu na pojedinačnu diskriminativnu sposobnost V-POSSUM: cTnI + hsCRP ( $\Delta AUC 0,182$ ,  $p = 0,028$ ), cTnI + NT pro-BNP ( $\Delta AUC 0,240$ ,  $p = 0,002$ ), cTnI + CRP + NT pro-BNP ( $\Delta AUC 0,239$ ,  $p = 0,003$ ), cTnI + NT pro-BNP + V-POSSUM ( $\Delta AUC 0,254$ ,  $p < 0,001$ ), cTnI + V-POSSUM ( $\Delta AUC 0,228$ ,  $p < 0,001$ )

**Tabela 17. ROC kriva za kardiološke komplikacije u prvih mesec dana**

Kombinacije biomarkera I kliničkih skorova	Senzitivnost	Specificnost	AUC	SE	95% CI	p
NTpro-BNP	76.9	69.4	0.769	0.071	0.630-0,907	<0,001
V-POSSUM	61.5	70.4	0.663	0.077	0.511-0,814	0.056
<b>4</b> cTnI+hsCRP	100.0	77.8	0.843	0.035	0.773-0,912	<0,001
<b>5</b> cTnI+NT pro-BNP	92.3	83.3	0.901	0.030	0.842-0,960	<0,001
<b>3</b> cTnI+CK-MB	100.0	76.9	0.854	0.034	0.788-0,920	<0,001
<b>16</b> cTnI+V-POSSUM	92.3	81.5	0.889	0.031	0.829-0,949	<0,001
<b>6</b> cTnI+CRP+NT pro-BNP	84.6	85.2	0.901	0.030	0.842-0,959	<0,001
<b>7</b> cTnI+NT pro-BNP+V-POSSUM	92.3	83.3	0.916	0.028	0.861-0,970	<0,001

AUC – površina ispod ROC krive, SE – standardna greška, 95%CI – 95% interval poverenja,



**Grafikon 8. Diskriminativna sposobnost različitih kombinacija biomarkera**

## 4.2 Rezultati u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih tri meseca

U prvih tri meseca 29 bolesnika (23,8%) je imalo 50 kardioloških komplikacija. U prvih tri meseca jednu kardiološku komplikaciju je imalo 16 bolesnika (55,2%), dve komplikacije je imalo 8 bolesnika (27,6%), tri komplikacije je imalo tri bolesnika (10,3%) i po jedan bolesnik su imali po pet i šest kardioloških komplikacija (po 3,4%) (Tabela 18). Jedan bolesnik je preminuo kao posledica infarkta miokarda. Nije bilo bolesnika koji su razvili plućnu emboliju.

**Tabela 18. Kardiološke komplikacije u prvih tri meseca**

U prvih tri meseca	Broj	%
<b>Infarkt miokarda- non fatal</b>	3	6,0
<b>Ventrikularni poremećaji ritma</b>	5	10,0
<b>KPCR</b>	2	4,0
<b>Dekompenzovano srčano oštećenje</b>	19	38,0
<b>Nova epizoda atrijalne fibrilacije</b>	16	32,0
<b>Edem pluća</b>	1	2,0
<b>Moždani udar</b>	1	2,0
<b>Neurološke komplikacije</b>	1	2,0
<b>Iznenadna smrt</b>	1	2,0
<b>Ukupno</b>	50	100,0

Pojava kardioloških komplikacija u prvih tri meseca (Tabela 19) je ujednačena u odnosu na starost ( $p=0,135$ ), pol ( $p=0,110$ ), pojavu atrijalnih fibrilacija ( $p=0,291$ ), raniji moždani udar ( $p=0,308$ ), kardiomiopatija ( $p=0,059$ ), prior PCI ( $p=1,000$ ), prethodni IM ( $p=0,158$ ), prethodni CABG ( $p=0,697$ ), hipertenzija ( $p=1,000$ ), hiperlipidemija ( $p=1,000$ ), pušenje ( $p=0,712$ ), pozitivna porodična anamneza ( $p=0,422$ ). Ishemijska bolest srca je statistički značajno češća kod pacijenata koji su imali kardiološke komplikacije u prvih tri meseca (37,9% vs 16,1%,  $p=0,025$ ). Učestalost DM i DMID je statistički značajno češća kod pacijenata koji su u prvih tri meseca ima KVS komplikacije (51,7% vs 24,7%,  $p=0,012$ , odnosno 34,5% vs 9,7%,  $p=0,003$ ).

Kod bolesnika sa kardiološkim komplikacijama dominira NYHA 3 (58,6%), a kod bolesnika koji nisu razvili kardiološke komplikacije u prvih tri meseca dominira NYHA 2 (62,4%). Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji NYHA stadijuma u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih tri meseca ( $p < 0,001$ ).

Stadijumu CCS2 i CCS3 su statistički značajno češći kod ispitanika koji su razvili kardiološke komplikacije u prvih tri meseca u odnosu na ostale (100,0% vs 69,9%,  $p < 0,001$ ). Prosečan broj dana koje su proveli u JIL je statistički značajno veći kod bolesnika koji su razvili kardiološke komplikacije u prvih tri meseca u odnosu na one koji nisu razvili ove komplikacije ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 19. Demografske i kliničke karakteristike u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih tri meseca**

Parametar	KVS komplikacije		Ostali		p <sup>1</sup>
	Broj	%	Broj	%	
Starost †	68,55±6,03		66,56±6,59		0,135 <sup>2</sup>
<b>Pol</b>					
Muški	26	89,7	68	73,1	0,110
Ženski	3	10,3	25	26,9	
Atrijalna fibrilacija	3	10,3	3	3,2	0,291
Raniji moždani udar	5	17,2	27	29,0	0,308
Ishemijska bolest srca	11	37,9	15	16,1	0,025
Kardiomiopatija	6	20,7	6	6,5	0,059
Prior PCI	2	6,9	5	5,4	1,000
Prethodni IM	8	27,6	13	14,0	0,158
Prethodni CABG	1	3,4	1	1,1	0,697
Hipertenzija	25	86,2	79	84,9	1,000
DM	15	51,7	23	24,7	0,012
DMID	10	34,5	9	9,7	0,003
Hiperlipidemija	7	24,1	24	25,8	1,000
Pušenje	13	44,8	36	38,7	0,712
Pozitivna porodična anamneza	14	48,3	35	37,6	0,422
<b>NYHA</b>					
NYHA1	2	6,9	18	19,4	<0,001
NYHA2	10	34,5	58	62,4	
NYHA3	17	58,6	17	18,3	
<b>Angina pectoris</b>					
CCS1	0	0	28	30,1	<0,001
CCS2	21	72,4	56	60,2	
CCS3	8	27,6	9	9,7	
Broj dana u JIL	2,86±1,53		1,69±1,23		<0,001 <sup>3</sup>
BMI	25,76±1,96		25,89±2,87		0,785 <sup>2</sup>

† aritmetička sredina±standardna devijacija, <sup>1</sup> Hi-kvadrat test, <sup>2</sup> t test, <sup>3</sup> Mann-Whitney test

Većina primenjivane terapije je ujednačena u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija (Tabela 20). Kod bolesnika koji su razvili KVS komplikacije najčešće se primenjuju ACE inhibitori (82,8%) i antitrombocita terapija (82,8%), odnosno beta blokatori (79,3%). U grupi ostalih bolesnika najčešće se primenjuju beta blokatori (72,0%), odnosno ACE inhibitori (68,8%). Primena blokatora Ca kanala i antitrombocitne terapije je statistički značajno češća kod bolesnika koji su razvili KVS komplikacije u odnosu na ostale bolesnike ( $p=0,036$ , odnosno  $p=0,036$ ).

**Tabela 20. Terapija u odnosu na kardiološke komplikacije**

Terapija	KVS komplikacije		Ostali		p <sup>1</sup>
	Broj	%	Broj	%	
<b>Beta blokator</b>	23	79,3	67	72,0	0,593
<b>ACE inhibitor</b>	24	82,8	62	66,7	0,154
<b>BlokatorCA</b>	12	41,4	18	19,8	0,036
<b>Antitrombocitni lekovi</b>	24	82,8	55	59,1	0,036
<b>Statini</b>	12	41,4	45	48,4	0,655
<b>Diuretici</b>	3	10,3	6	6,5	0,769
<b>Nitrati</b>	2	6,9	2	2,2	0,512

<sup>1</sup> Hi-kvadrat test,

Osnovni biohemijski paramteri su ujednačeni u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih tri meseca, osim broja trombocita i ejskione frakcije (Tabela 21). Broj trombocita je statistički značajno manji kod ispitanika sa KVS komplikacijama u prva tri meseca ( $p=0,048$ ). Prosečna vrednost EF je statistički značajno manja kod ispitanika sa KVS komplikacija ( $p<0,001$ ).



**Tabela 21. Osnovni biohemijski parametri u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih tri meseca**

Parameter †	Kardioloske komplikacije	Ostali	p <sup>1</sup>
<b>Hemoglobin</b>	13,52±1,84	17,24±19,76	0,483
<b>Kreatinin</b>	105,03±32,26	94,18±25,84	0,088
<b>Leukociti</b>	7,86±2,57	8,16±2,38	0,363
<b>Trombociti</b>	214,10±94,68	239,04±71,87	0,048
<b>Urea</b>	7,03±2,61	6,40±2,02	0,266
<b>CRP</b>	7,89±19,20	6,17±9,91	0,583
<b>LDL</b>	3,14±0,97	2,97±1,02	0,704
<b>EF</b>	50,45±6,87	56,41±6,80	<0,001
<b>HDL</b>	1,07±0,26	1,11±0,25	0,087
<b>CK</b>	128,38±141,16	101,56±106,35	0,478
<b>P-SEP</b>	236,41±147,86	356,99±938,19	0,792

† aritmetička sredina±standardna devijacija, <sup>1</sup> Mann-Whitney test,

Koncentracija hs CRP je statistički značajno manja kod ispitanika koji su razvili kardiološke komplikacije u prvih tri meseca (p=0,001). Koncentracija NT pro-BNP je statistički značajno veća kod ispitanika koji su razvili kardiološke komplikacije u prvih tri meseca (p<0,001). CK-MB je statistički značajno veća kod ispitanika koji su razvili kardiološke komplikacije u prvih tri meseca (p<0,001). Koncentracija cTnI je statistički značajno veća kod ispitanika koji nisu razvili kardiološke komplikacije u prvih tri meseca (p<0,001) (Tabela 22).

**Tabela 22. Vrednosti ispitivanih prediktora u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih tri meseca**

Parameter †	Kardioloske komplikacije	Ostali	p <sup>1</sup>
<b>hsCRP</b>	2.69±3,22	3,46±17,29	0,001
<b>NT pro-BNP</b>	862,59±13505,93	256,08±575,12	<0,001
<b>CK-MB</b>	54,14±87,81	18,63±17,78	<0,001
<b>cTnI</b>	0.00±0.00	0.003±0.004	<0,001

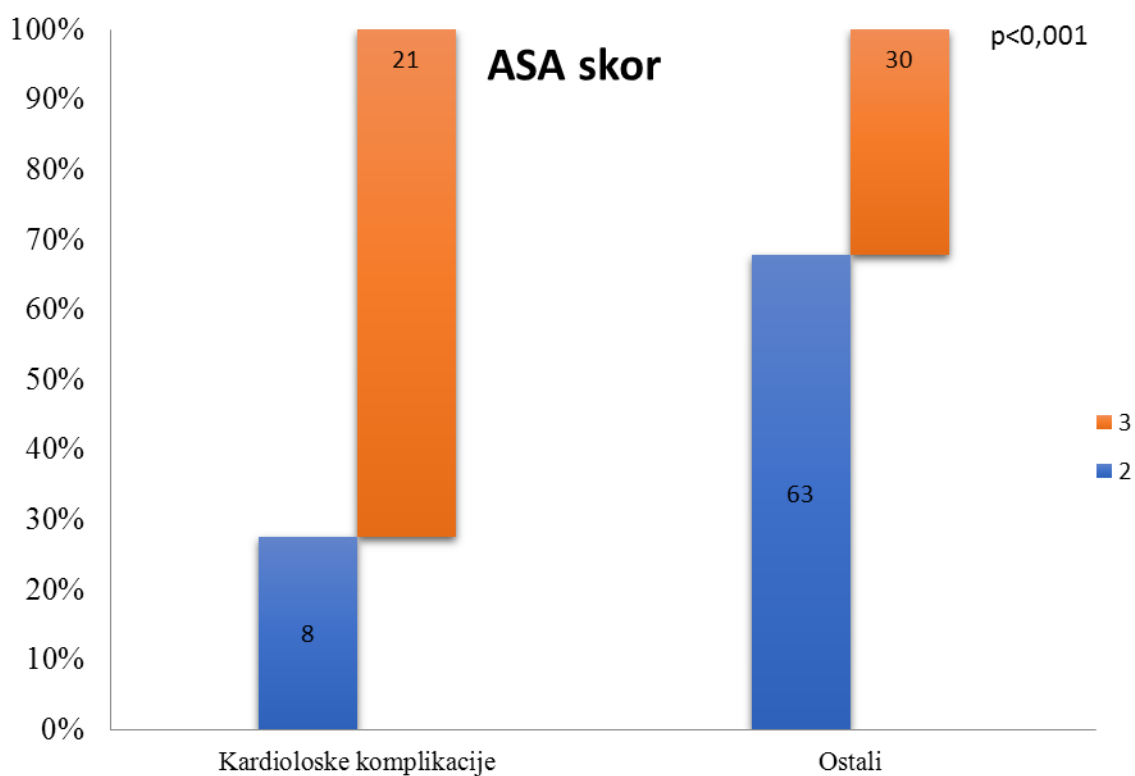
† aritmetička sredina±standardna devijacija, <sup>1</sup> Mann-Whitney test,

U grupi pacijenata sa KVS komplikacija u prva tri meseca dominiraju bolesnici ASA skor 3 (72,4%), a kod ostalih pacijenata dominira ASA skor 2 (67,7%). Distribucija ASA skora se statistički značajno razlikuje u odnosu na pojavu KVS komplikacija u prvih tri meseca (p<0,001) (Tabela 23, Grafikon 9). Kod pacijenata sa KVS komplikacija u prva tri meseca najčešći su RCRI skor 2 i 3 (58,6%), a kod ostalih bolesnika najčešći je RCRI skor 1 – 55,9%. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u RCRI skoru u odnosu na pojavu KVS komplikacija (p<0,001) (Tabela 23, Grafikon 10).

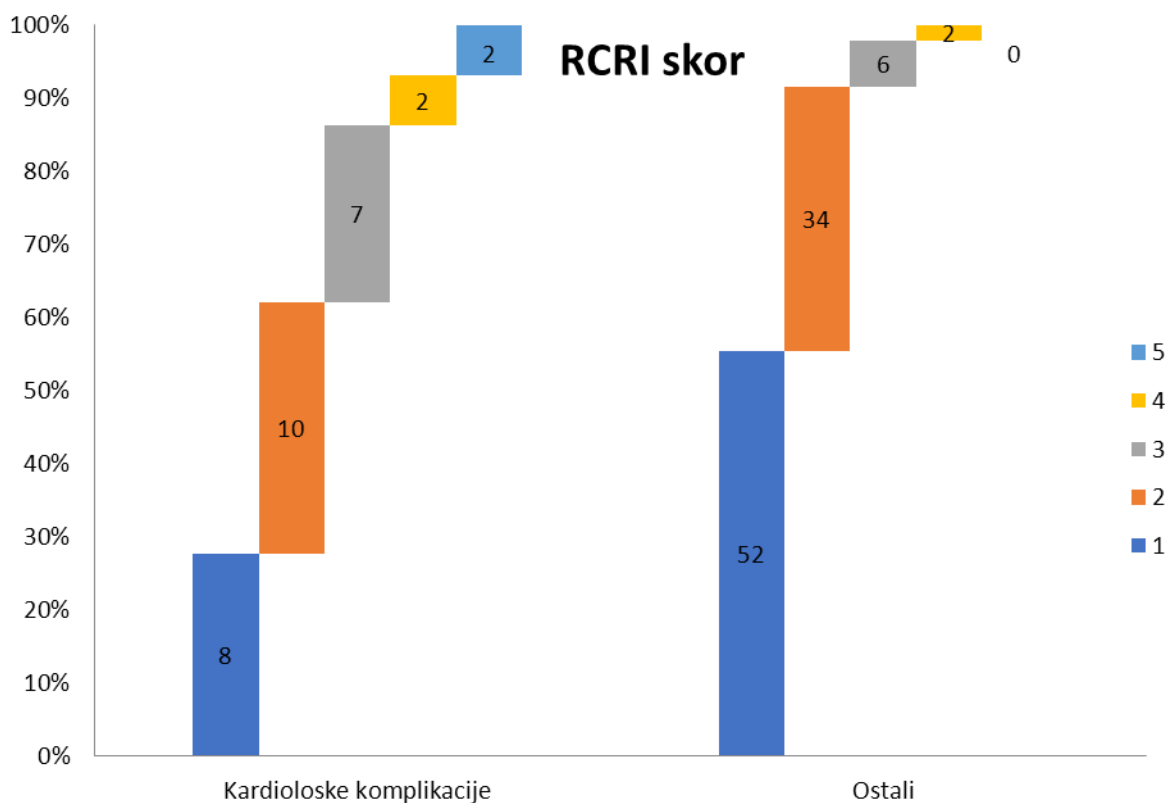
**Tabela 23. Distribucija ASA i RCRI skora u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih tri meseca**

Parameter	Kardioloske komplikacije		Ostali		p <sup>1</sup>
	Broj	%	Broj	%	
<b>ASA</b>					
2	8	27,6	63	67,7	<0,001
3	21	72,4	30	32,3	
<b>RCRI</b>					
1	8	27,6	52	55,9	0,001
2	10	34,5	34	36,6	
3	7	24,1	6	5,4	
4	2	6,9	2	2,2	
5	2	6,9	0	0,0	

<sup>1</sup> Hi-kvadrat test,



**Grafikon 9. ASA skor u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih tri meseca**



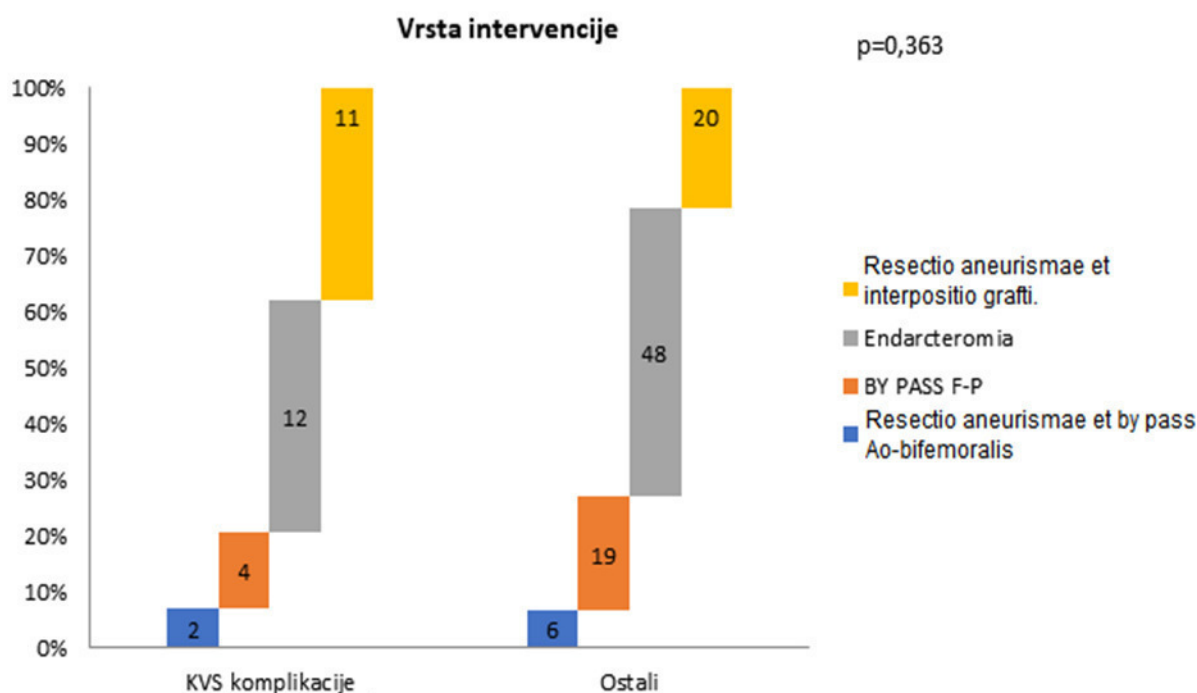
**Grafikon 10. RCRI skor u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih tri meseca**

Distribucija različitih intervencija je ujednačena u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih tri meseca ( $p=0,363$ ). U obe ispitivane grupe najviše je urađeno otvorene hirurške rekonstrukcije karotidne arterije (41,4%, odnosno 51,6%) (Tabela 24, Grafikon 11).

**Tabela 24. Vrsta intervencije u odnosu na kardiološke komplikacije**

Terapija	KVS komplikacije		Ostali		p <sup>1</sup> st
	Broj	%	Broj	%	
By pass Ao- bifemoralis	2	6,9	6	6,5	0,363
By pass F-P	4	13,8	19	20,4	
Endarterectomia	12	41,4	48	51,6	
By pass Ao-iliacalis	11	37,9	20	21,5	

<sup>1</sup> Hi-kvadrat test,



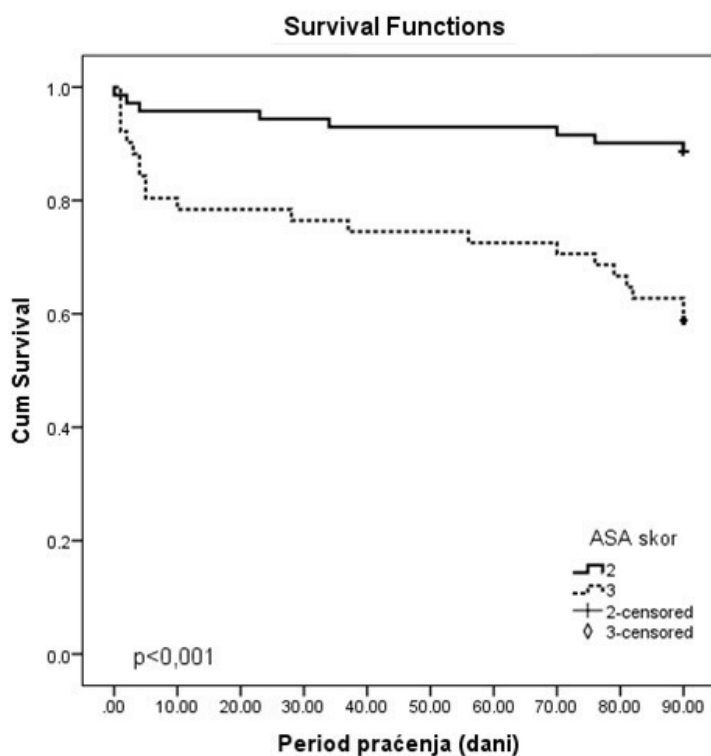
**Grafikon 11. Vrsta intervencije u odnosu na prisustvo kardioloških komplikacija u prvih tri meseca**

Period do pojave KVS komplikacije u prvih tri meseca je ujednačen u odnosu na pol (p=0,075). Bolesnici koji imaju ASA skor 3 imaju statistički značajno kraće vreme do pojave kardioloških komplikacija u prvom mesecu u odnosu na ostale pacijente (p<0,001) (Tabela 25, Grafikon 12). Statistički najkraći period do pojave KVS u periodu praćenja su imali bolesnici sa NYHA 3 klasifikacijom (p<0,001) (Tabela 25, Grafikon 13). Analiza Kaplan-Meier-ove krive je pokazala da ispitanici sa vrednostima NT pro-BNP u gornjem kvartilu odnosno  $\geq 365$  imaju statistički značajno kraće vreme do pojave kardioloških komplikacija u prvom mesecu u odnosu na ostale (p<0,001) (Tabela 25, Grafikon 14). Bolenici koji su imali vrednost RCRI skora  $\geq 3$  imaju statistički značajno kraće vreme do pojave kardioloških komplikacija u prvom mesecu u odnosu na ostale (p<0,001) (Tabela 25, Grafikon 15). Ispitanici koji su imali vrednost procene morbiditeta V-POSSUM skora >27 imaju statistički značajno kraće vreme do pojave kardioloških komplikacija u prvom mesecu u odnosu na ostale ispitanike koji nisu razvili KV komplikacije (p=0,026) (Tabela 25, Grafikon 16).

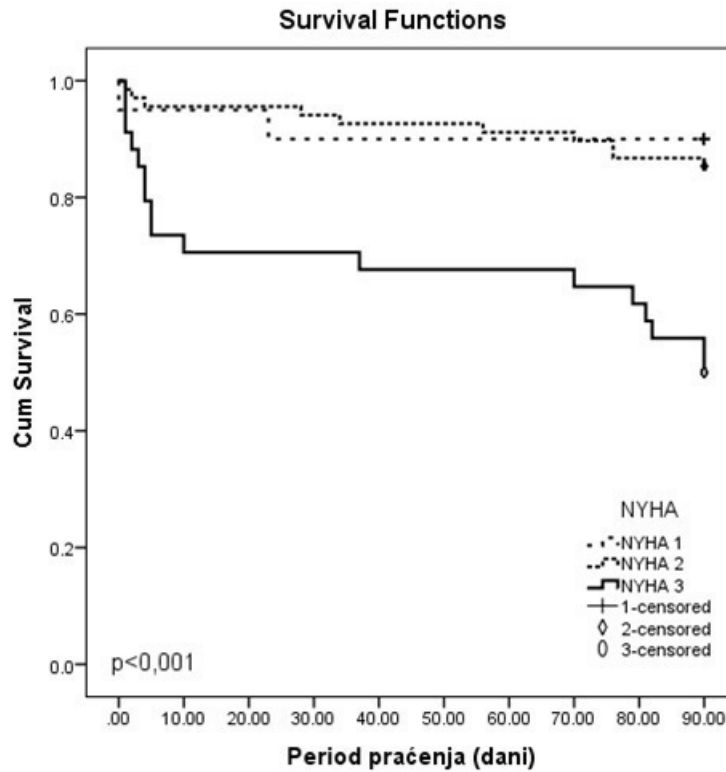
**Tabela 25. Parametri Kaplan-Meier-ova kriva praćenje do pojave kardioloških komplikacija u prvih tri meseca u odnosu na ispitivane parametre**

Parametar	Prosečno preživljavanje	SE	p-vrednost†
<b>Pol</b>			
Muški	75,09	3,19	0,075
Ženski	83,46	4,23	
<b>ASA skor</b>			
2	84,07	2,56	<0,001
3	67,18	5,11	
<b>NYHA</b>			
NYHA 1	82,15	5,33	<0,001
NYHA 2	83,19	2,63	
NYHA 3	61,62	6,83	
<b>NT pro-BNP</b>			
<365	84,06	2,12	<0,001
≥365	55,37	7,28	
<b>RCRI</b>			
<3	79,88	2,62	<0,001
≥3	60,39	9,39	
<b>V-POSSUM</b>			
≤27	82,88	2,49	<0,001
>27	61,82	6,60	

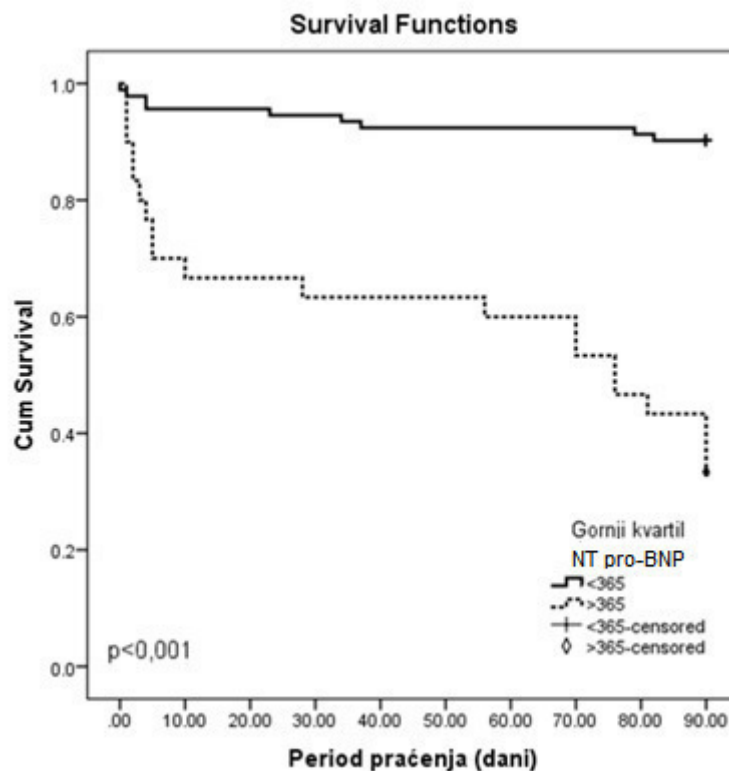
† - log rank test, SE – standardna greška



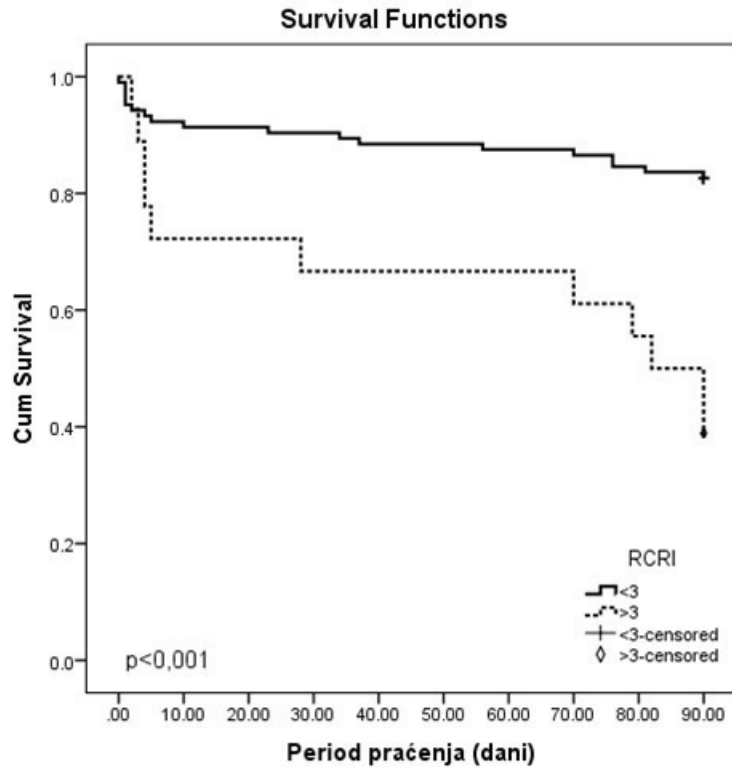
**Grafikon 12. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja kod kardioloških komplikacija u prvih tri meseca u u odnosu na vrednosti ASA skora**



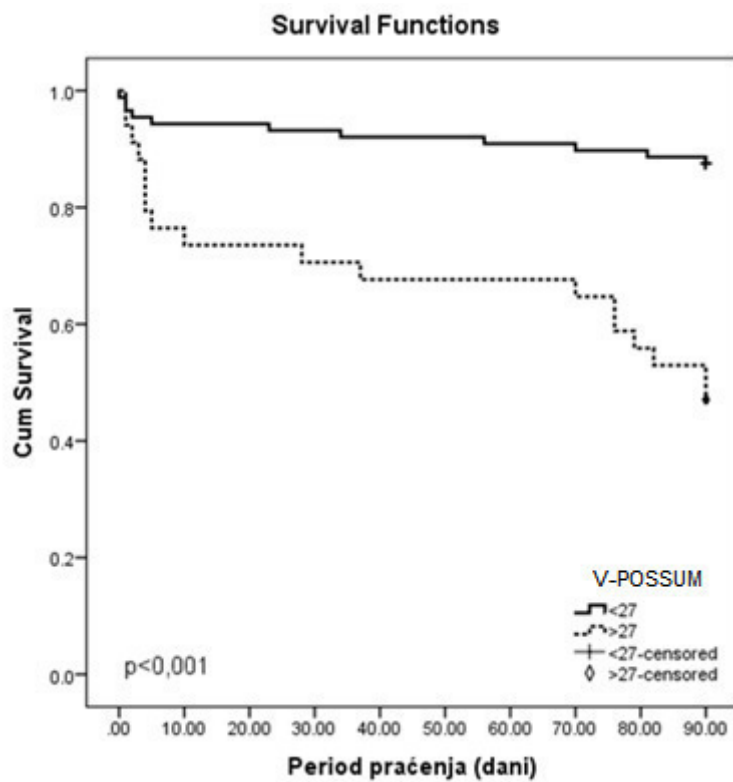
**Grafikon 13. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja kod kardioloških komplikacija u prvih tri meseca u odnosu na vrednosti NYHA klasifikaciju**



**Grafikon 14. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja kod kardioloških komplikacija u prvih tri meseca u odnosu na vrednosti gornjeg kvartila NT pro-BNP (>365).**



**Grafikon 15. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja kod kardioloških komplikacija u prvih tri meseca u odnosu na vrednosti RCRI $\geq$ 3**



**Grafikon 16. Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja kod kardioloških komplikacija u prvom tri meseca u odnosu na vrednosti V-POSSUM $>$ 27**

U ispitivanoj populaciji se pokazalo da je su nezavisni prediktori kardioloških komplikacija nakon 3 meseca: dijabetes mellitus (HR 2,490, p=0,014), NYHA 3 (HR 6,171, p=0,015), V-POSSUM-psihology score (HR 1,179, p<0,001), V-POSSUM-morbidity (HR 1,032, p<0,001), V-POSSUM-mortality (HR 1,193, p=0,003), broj dana ležanja u JIL (HR 1,668, p<0,001), CK-MB (HR 1,006, p=0,001), NT pro-BNP (HR 5,482, p<0,001), gornji kvartil NT pro-BNP (HR 9,661, p<0,001) (Tabela 26).

**Tabela 26. Prediktori za kardiološke komplikacije u prvih tri meseca – univarijantna Cox regresiona analiza**

<b>Prediktor</b>	<b>HR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p</b>
<b>Starost</b>	1,039	0,980-1,101	0,201
<b>Muski pol</b>	2,811	0,851-9,290	0,090
<b>Atrilajalna fibrilacija</b>	2,388	0,721-7,906	0,154
<b>Hipertenzija</b>	1,052	0,366-3,024	0,924
<b>DM</b>	2,490	1,201-5,160	0,014
<b>Hiperlipidemija</b>	0,918	0,392-2,150	0,845
<b>Pusenje</b>	1,290	0,620-2,682	0,496
<b>Pozitivna porodicna anamneza</b>	1,531	0,739-3,172	0,252
<b>NYHA</b>			
<b>NYHA2</b>	1,456	0,319-6,645	0,628
<b>NYHA3</b>	6,171	1,424-26,741	0,015
<b>BMI</b>	0,988	0,864-1,130	0,864
<b>V-POSSUM</b>			
<b>Psihology score</b>	1,179	1,098-1,266	<0,001
<b>Operative severe score</b>	1,020	0,882-1,180	0,789
<b>Morbidity</b>	1,032	1,015-1,050	<0,001
<b>Mortality</b>	1,193	1,062-1,339	0,003
<b>GAS</b>	1,055	0,995-1,118	0,073
<b>RCRI</b>	1,412	0,931-2,139	0,104
<b>Broj dana u JIL</b>	1,668	1,318-2,111	<0,001
<b>HsCRP</b>	0,997	0,971-1,024	0,833
<b>CK-MB</b>	1,006	1,002-1,009	0,001
<b>cTnI</b>			
<b>P-SEP</b>	1,000	0,999-1,001	0,564
<b>logNT pro-BNP</b>	5,482	2,953-10,176	<0,001
<b>Gornji kvartil <math>\geq 365</math></b>	9,661	4,386-21,332	<0,001

HR – rizik količnik, 95%CI – 95% interval poverenja

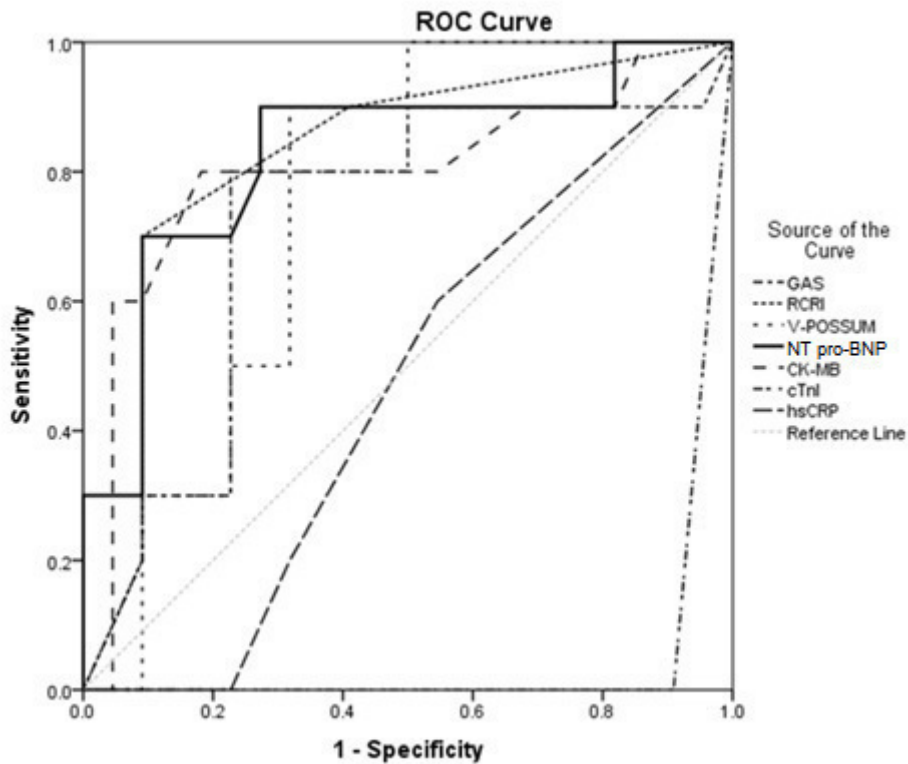
Analiza ROC krive pojedinačnih markera (Tabela 27, Grafikon 17) je pokazala da kada su u pitanju kardiološke komplikacije u prvih tri meseca najbolju diskriminativnu i statistički značajnu sposobnost ima RCRI (AUC 0.825, p=0,004) i CK-MB (AUC 0,800, p=0,007).



**Tabela 27. Analiza ROC krive pojedinačnih parametara u odnosu na kardiološke komplikacije u prva tri meseca**

Kombinacije biomarkera	SEN	SPEC	AUC	SE	95%CI	p
<b>GAS</b>	80.0	77.3	0.720	0.104	0.517-0.924	0.049
<b>RCRI</b>	70.0	90.9	0.825	0.083	0.661-0.989	0.004
<b>V-POSSUM</b>	90.0	68.2	0.750	0.085	0.583-0.917	0.085
<b>NT pro-BNP</b>	90.0	72.7	0.830	0.086	0.661-0.998	0.086
<b>CK-MB</b>	80.0	81.8	0.800	0.097	0.610-0.990	0.007
<b>cTnI</b>	0	0	0.045	0.038	0.000-0.119	<0.001
<b>hsCRP</b>	0.60	45.5	0.464	0.104	0.259-0.668	0.745

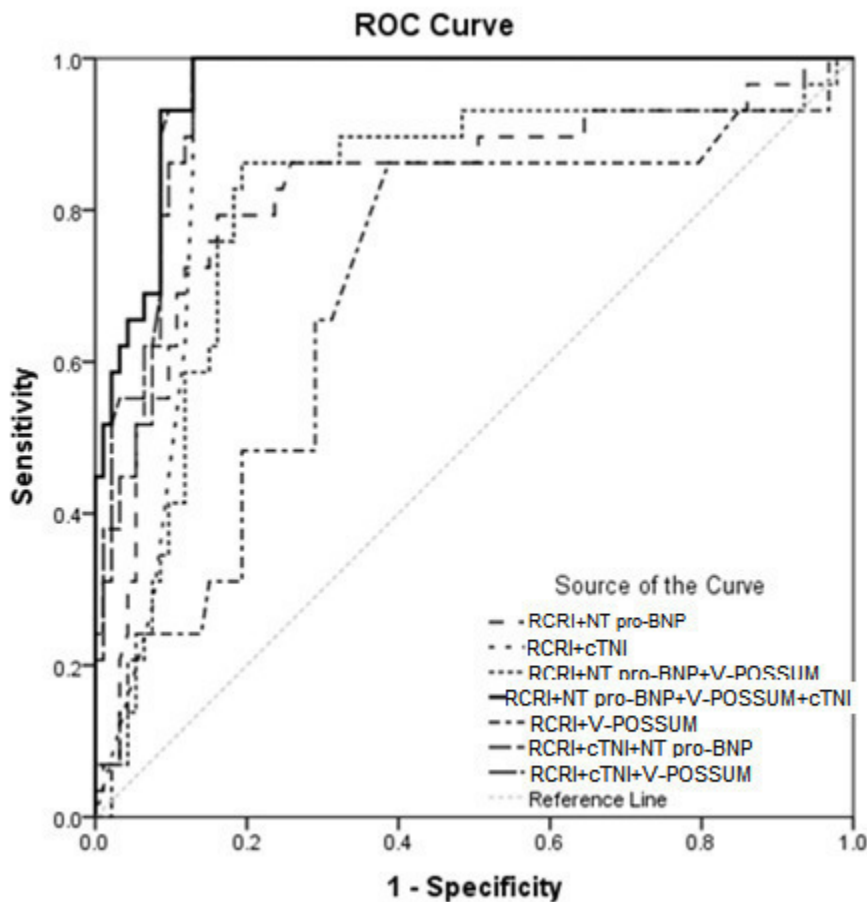
SEN – senzitivnost, SPEC - specifičnost, AUC – površina ispod krive, SE – standardna greška



**Grafikon 17. ROC kriva pojedinačnih parametara u odnosu na kardiološke komplikacije u prva tri meseca**

Upoređujući kombinacije kliničkih skorova i biomarkera (Tabela 28, Grafikon 18), RCRI u kombinaciji sa cTnI se pokazalo da ima najbolju diskriminativnu vrednost (AUC 0.909,  $p < 0,001$ ). Dodavanjem V-POSSUM na RCRI+cTnI dobija se dobija još bolja diskriminativna sposobnost u odnosu na kombinaciju markera (AUC 0,955,  $p < 0,001$ ). Dodavanjem NT pro-BNP na RCRI+cTnI+V-POSSUM dobija se model sa najboljom diskriminativnom sposobnosti (AUC 0,963,  $p < 0,001$ ). Komparacija ROC kriva različitih kombinacija je

pokazala da postoji statistički značajna razlika između sledećih kombinacija: RCRI+cTnI vs RCRI+V-POSSUM ( $\Delta AUC=0,206$ ,  $p=0,001$ ), RCRI + V-POSSUM vs RCRI+cTnI+NT pro-BNP ( $\Delta AUC=0,242$ ,  $p<0,001$ ), RCRI + V-POSSUM vs RCRI+cTnI+V-POSSUM ( $\Delta AUC=0,253$ ,  $p<0,001$ ), RCRI + V-POSSUM vs RCRI+NT pro-BNP+V-POSSUM+cTnI ( $\Delta AUC=0,261$ ,  $p<0,001$ ), RCRI + NT pro-BNP vs RCRI + cTnI + NT pro-BNP ( $\Delta AUC=0,115$ ,  $p=0,033$ ), RCRI + NT pro-BNP vs RCRI + cTnI + V-POSSUM ( $\Delta AUC=0,125$ ,  $p=0,020$ ), RCRI+cTnI vs RCRI+cTnI+V-POSSUM ( $\Delta AUC=0,046$ ,  $p=0,006$ ), RCRI+NT pro-BNP+V-POSSUM vs RCRI+cTnI+NT pro-BNP ( $\Delta AUC=0,129$ ,  $p=0,016$ ), RCRI+NT pro-BNP+V-POSSUM vs RCRI+cTnI+V-POSSUM ( $\Delta AUC=0,139$ ,  $p=0,006$ ), RCRI + NT pro-BNP + V-POSSUM vs RCRI + NT pro-BNP + V-POSSUM + cTnI ( $\Delta AUC=0,148$ ,  $p=0,003$ ), RCRI+NT pro-BNP+V-POSSUM+cTnI vs RCRI+NT pro-BNP ( $\Delta AUC=0,133$ ,  $p=0,010$ ), RCRI+NT pro-BNP+V-POSSUM+cTnI vs RCRI+cTnI ( $\Delta AUC=0,055$ ,  $p=0,003$ ), RCRI+NT pro-BNP+V-POSSUM+cTnI vs RCRI+cTnI+V-POSSUM ( $\Delta AUC=0,008$ ,  $p=0,044$ ).



**Grafikon 18. ROC kriva različitih kombinacija biomarkera i kliničkih skorova u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih tri meseca**

**Tabela 28. Diskriminativna sposobnost različitih kombinacija biomarkera**

	Kombinacije biomarkera i kliničkih skorova	Senzitivnost	Specifičnost	AUC	SE	95%CI	p
8	RCRI+V-POSSUM	65.5	71.0	0.702	0.057	0.590-0,814	<0,001
9	RCRI+NT pro-BNP+V-POSSUM	82.8	81.7	0.815	0.049	0.718-0,912	<0,001
1	RCRI+NT pro-BNP	79.3	83.9	0.830	0.049	0.733-0,927	<0,001
2	RCRI+cTnI	100.0	87.1	0.909	0.027	0.856-0,961	<0,001
12	RCRI+cTnI+NT pro-BNP	100.0	87.1	0.945	0.019	0.907-0,982	<0,001
13	RCRI+cTnI+V-POSSUM	93.1	90.3	0.955	0.017	0.922-0,988	<0,001
10	RCRI+NT pro-BNP+V-POSSUM+cTnI	100.0	87.1	0.963	0.014	0.935-0,992	<0,001

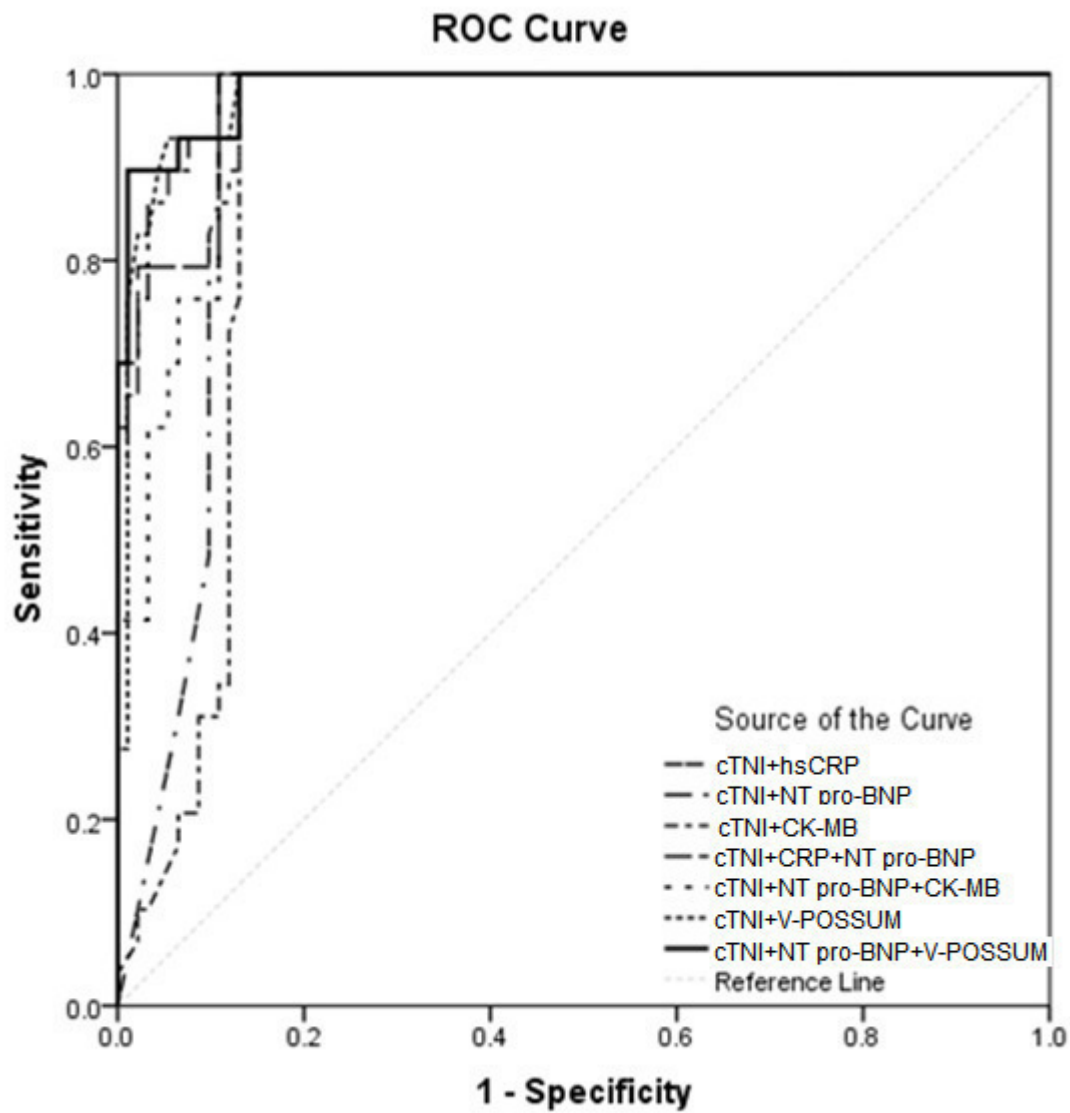
**AUC – površina ispod ROC krive, SE – standardna greška, 95%CI – 95% interval poverenja,**

Sve kombinacije biomarkera i kliničkih skorova imaju dobru i statistički značajnu diskriminativnu sposobnost  $AUC > 0,8$  (Tabela 29). Najbolja diskriminativna sposobnost kardioloških komplikacija u prvih tri meseca se postiže pomoću cTnI+NT pro-BNP+V-POSSUM ( $AUC 0,987$ ,  $p < 0,001$ ). Komparacija ROC kriva različitih kombinacija (Grafikon 19) je pokazala da postoji statistički značajna razlika između sledećih kombinacija: cTnI+CK-MB vs cTnI+NT pro-BNP+CK-MB ( $\Delta AUC = 0,057$ ,  $p = 0,003$ ), cTnI+CK-MB vs cTnI+hs CRP + NT pro-BNP ( $\Delta AUC = 0,074$ ,  $p = 0,003$ ), cTnI+CK-MB vs cTnI+V-POSSUM ( $\Delta AUC = 0,008$ ,  $p = 0,003$ ), cTnI+CK-MB vs cTnI+NT pro-BNP ( $\Delta AUC = 0,008$ ,  $p = 0,001$ ), cTnI+hs CRP vs cTnI+hs CRP+NT pro-BNP ( $\Delta AUC = 0,057$ ,  $p = 0,011$ ), cTnI+hs CRP vs cTnI+NT pro-BNP ( $\Delta AUC = 0,057$ ,  $p = 0,010$ ), cTnI + hs CRP vs cTnI + NT pro-BNP + CK-MB ( $\Delta AUC = 0,025$ ,  $p = 0,019$ ), cTnI + NT pro-BNP + V-POSSUM vs cTnI + hs CRP ( $\Delta AUC = 0,063$ ,  $p = 0,005$ ), cTnI + NT pro-BNP + V-POSSUM vs cTnI + NT pro-BNP + CK-MB ( $\Delta AUC = 0,030$ ,  $p = 0,032$ ).

**Tabela 29. ROC kriva za kardiološke komplikacije u prvih tri meseca**

	Kombinacije biomarkera	Senzitivnost	Specifičnost	AUC	SE	95%CI	p
3	cTnI+CK-MB	100.0	87.0	0.899	0.029	0.843-0,956	<0,001
4	cTnI+hs CRP	100.0	89.1	0.924	0.025	0.875-0,972	<0,001
11	cTnI+NT pro-BNP+CK-MB	100.0	87.0	0.956	0.016	0.924-0,988	<0,001
6	cTnI+hs CRP+NT pro-BNP	100.0	89.1	0.974	0.012	0.951-0,997	<0,001
16	cTnI+V-POSSUM	89.7	95.7	0.981	0.011	0.960-1,000	<0,001
5	cTnI+NT pro-BNP	86.2	95.7	0.981	0.010	0.962-1,000	<0,001
7	cTnI+NT pro-BNP+V-POSSUM	89.7	98.9	0.987	0.008	0.971-1,000	<0,001

**AUC – površina ispod ROC krive, SE – standardna greška, 95%CI – 95% interval poverenja,**



**Grafikon 19. Diskriminativna sposobnost različitih kombinacija biomarkera i kliničkih skorova u odnosu na pojavu KVS komplikacija u prvih tri meseca**

## 5. Diskusija

Naše istraživanje je pokazalo da je prilikom preoperativne procene rizika za nastanak ranih kardiovaskularnih komplikacija kod rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova a iz razloga da bi se detaljnijom preoperativnom pripremom i primenom adekvatnijeg intra i post operativnog menadžmenta, potrebno uzeti u obzir i analizu preoperativnih vrednosti ispitivanih biomarkera a ne oslanjati se samo na preoperativnu procenu baziranu na kliničke skorove koji su već u preporukama za procenu rizika.

Upoređujući naše rezultate sa svetskom literaturom, zaključuje se da je IM kao perioperativna KV komplikacija u istom procentu zastupljena kao u našem istraživanju, kada govorimo o rekonstrukciji velikih arterijskih krvnih sudova (76,77). Značaj indentifikacije bolesnika koji su u riziku od nastanka perioperativnog IM je u tome što je mortalitet kod ovakvih bolesnika do 25%. U oko 80% ovih bolesnika je IM asimptomatski odnosno NSTEMI što u nekim centrima otežava dijagnozu te je tim bolesnici lošija prognoza (78). Na našoj klinici postoji protokol upotrebe kardiospecifičnih biomarkera u postoperativnoj evaluaciji KV sistema, te je indentifikacija ovakvih bolesnika i mogućnost adekvatnog terapijskog delovanja u tim situacijama trenutna.

Kao što smo naveli, bolesnici kojima je indikovana hirurška revaskularizacija velikih arterijskih krvnih sudova su značajno ugroženiji od nastanka navedenih komplikacija u odnosu na bolesnike kojima je indikovana druga vrsta hirurgije iz razloga što je ateroskleroza generalizovana bolest, a oni bolesnici koji imaju aterosklerotične promene na krvnim sudovima koji se rekonstruišu, imaju takve promene i na drugim vitalnim organima.

Kardiovaskularne komplikacije kao što su disritmije, infarkt miokarda ili dekompenzovano srčano oštećenje spadaju u vodeće uzroke povećanja morbiditeta i mortalitea kod rekonstrukcija velikih arterijskih krvnih sudova (79-82). Ove intervencije su najviše povezane i sa miokardnim oštećenjem i srčanom dekompenzacijom iz razloga što perioperativnim pomeranjem tečnosti uzrokovanu hipotenzijom i gubitkom krvi dolazi do kompenzatorne tahikardije koja uslovljava povećane potrebe miokarda za kiseonikom, što za posledicu ima episode ishemije. U našem istraživanju prosečna starost bolesnika je  $67,03 \pm 4,50$  godina (Min 48, Max 84 godine), a upravo kod takvih bolesnika je aterosklerotična bolest je u podmaklom stepenu i u takvih bolesnika je veća incidenca morbiditeta i mortaliteta (83) što opravdava napore istraživača u pronalasku modela otkrivanja prediktora KV komplikacija kod ovakvih hirurških intervencija.

Učestalost ishemijske bolesti srca kod ovakvih intervencija je preko 50% (84), što pokazuje značaj indentifikacije bolesnika koji su u riziku od nastanka ranih KV komplikacija. Eksperti preporučuju preoperativnu revaskularizaciju (CABG) kod bolesnika sa nestabilnom anginom pectoris u cilju dugogodišnjeg preživljavanja (85-87).

Iz tog razloga je izuzetno bitno da prilikom preoperativne evaluacije ovih bolesnika pronađemo adekvatan model indentifikacije visoko rizičnih bolesnika kojima bi primenom adekvatnijeg perioperativnog menadžmenta smanjili incidencu nastanka KV komplikacija.

Analiza vrste KV komplikacija koje su zabeležene u našem istraživanju pokazuje da je incidenca pojave IM i iznenadne srčane smrti u saglasnosti sa rezultatima dobijenim u zapadnim zemljama, što potvrđuje kvalitet zdravstvenih usluga na našoj klinici. Mesta za dodatnu diskusiju i razlog pokretanja novih istraživanja a na osnovu zaključaka dobijenih iz naše studije je utvrđivanje povezanosti pojedinih biomarkera i nastanka atrijalne fibrilacije.

U našem istraživanju u prvih 90 dana nakon hirurške intervencije kod 16 bolesnika je zabeležena nova pojava atrijalne fibrilacije, koja danas predstavlja najčešći razlog nastanka dugoročnih KV komplikacija. Pravovremena dijagnoza i adekvatna antikoagulantna terapija smanjuje rizik od nastanka dodatnih komplikacija koje dodatno povećavaju morbiditet i mortalitet bolesnika.

Tokom 90 dana praćenja u našem istraživanju, samo kod jednog bolesnika smo notirali neurološku komplikaciju iako je polovina ispitanika bila na programu za karotidnu hirurgiju. Intraoperativni monitoring cerebralne cirkulacije i dobra hirurška tehnika, pored adekvatne preoperativne pripreme su po našem mišljenju, uslovile takav rezultat.

Kod bolesnika kojima je planirana otvorena hirurška revaskularizacija velikih arterijskih krvnih sudova, asimptomatsko uvećanje troponina je povezano sa 4 puta većom šansom za nastanak kardiovaskularnih komplikacija nakon 6 meseci (88). Rani mortalitet nakon perioperativnog infarkta miokarda je kao što smo napomenuli između 3,5% i 25% i proporcionalan je nivou povećanja troponina, naročito kod bolesnika kod kojih se održava ovo povećanje (89). Prema Američkom kardiološkom udruženju, ovakve intervencije spadaju u visokorizične operacije sa kardiovaskularnim komplikacijama preko 5% (90).

Različita su tumačenja pojma MACE (Mayor Adverse Cardiac Events) u literaturi, zavisno od istraživača, vrste hirurgije i praćenih kardiovaskularnih komplikacija. U našem istraživanju mi smo primenili široko tumačenje pojma MACE gde su uključene sledeće

kardiovaskularne komplikacije: infarkt miokarda, iznenadna srčana smrt, atrijalni i ventrikularni poremećaji srčanog ritma, akutno srčano popuštanje (kardiogeni šok), edem pluća i plućna embolija.

Patofiziologija perioperativnog IM može se objasniti kao odgovor na peroperativni hirurški stres reprezentovan kateholaminskim odgovorom povezanim sa hemodinamski stresom, sistemskom inflamacijom i hiperkoagulabilnošću (91,92). Kod bolesnika koji se podvrgavaju otvorenoj hirurškoj rekonstrukciji velikih arterijskih krvnih sudova, kompromitovana koronarna perfuzija i perioperativni stres mogu dovesti do prolongirane postoperativne disfunkcije i miokardne ishemije koja može negativno uticati na dugoročnu prognozu (77,93). Iz tog razloga dobra preoperativna priprema, procena rizika bazirana na korišćenju rizik skorova, a po izveštajima iz zadnjih desetak godina (94) i upotreba biomarkera su esencijalni.

Naš fokus je bio usaglašen sa poslednjim izveštajima iz svetske literature, kako bi pronašli najadekvatniji, najlakši i najjeftiniji način, da tokom preoperativne pripreme indentifikujemo bolesnike koji su u riziku od nastanka neželjenih kardiovaskularnih događaja.

Analiza ROC krive pojedinačnih parametara u našem istraživanju u odnosu na kardiološke komplikacije u prva tri meseca najbolju diskriminativnu i statistički značajnu sposobnost ima RCRI (AUC 0.825,  $p=0,004$ ) i CK-MB (AUC 0,800,  $p=0,007$ ). Značajno bolji rezultati idu u prilog da je kombinacija biomarkera i skora superiorniji model indentifikacije bolesnika koji su u riziku od nastanka kardiovaskularnih komplikacija prilikom rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova (cTnI+NT pro-BNP+V-POSSUM (AUC 0,987,  $p<0,001$ )). Treba naglasiti na osnovu naših rezultata, da na jednostavan način, na osnovu preoperativnih vrednosti troponina I i RCRI skora, možemo brzo indentifikovati bolesnike koji su u riziku jer se pokazalo da ima odličnu diskriminativnu vrednost (AUC 0.909,  $p<0,001$ ). Dodavanjem V-POSSUM na RCRI+cTnI dobija se dobija još bolja diskriminativna sposobnost u odnosu na kombinaciju markera (AUC 0,955,  $p<0,001$ ). Dodavanjem NT pro-BNP na RCRI+cTnI+V-POSSUM dobija se model sa najboljom diskriminativnom sposobnosti (AUC 0,963,  $p<0,001$ ).

Naša očekivanja su da će buduće studije indentifikovati neke nove biomarkere ili novodizajnirane kliničke skorove ili revidirati neke postojeće, koji bi odgovorili zahtevima i da imaju kapacitet za indentifikaciju visoko-rizičnih bolesnika koji zahtevaju opširniju preoperativnu pripremu i adekvatniji perioperativni menadžment.

Ono što mi nismo analizirali, a što bi trebalo neke nove studije da odgovore to je kolika je uloga neinvazivnih testova u poređenju sa biomarkerima i kliničkim skorovima. DECREASE I studija je pokazala da u vaskularnoj hirurgiji ima značajnu ulogu (95).

Brojni su potencijalni razlozi zašto bi preoperativni nivoi NT-pro BNP-a i BNP-a mogli biti bolji prognostičari postoperativnih kardiovaskularnih komplikacija. Razlog za to može biti u bržem otpuštanju ovih biomarkera od strane ventrikularnih miocita usled povećanja volumena punjenja i sledstvenog povećanja pritiska i miokardne ishemije u levoj komori (96,97), a to opravdava ulogu preoperativnih vrednosti ovog biomarkera za indentifikaciju bolesnika sa oštećenom levom komorom koji predstavljaju rizičnu grupu bolesnika za razvoj ranih kardiovaskularnih komplikacija, naročito u vaskularnoj hirurgiji.

Izveštaji koji potvrđuju superiornost analize preoperativnih vrednosti NT-pro BNP u odnosu na procenu rizika oslanjajući se na tradicionalne kardiološke rizik faktore prilikom rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova, idu u prilog naše tvrdnje da je stratifikacija rizika zasnovana samo na kliničkim skorovima, spremna za ozbiljnu reviziju što i naši rezultati dokazuju (98,99).

U meta analizi koja je obuhvatila analizu 15 publikacija i uključila 4856 bolesnika, utvrđena je povezanost preoperativnih vrednosti BNP/NT-pro BNP sa MACE (100). Slične rezultate su Rodseth i saradnici pronašli analizirajući MACE nakon 30 i 180 dana kod bolesnika u vaskularnoj hirurgiji.

Rodseth at al. su u svojoj studiji dokazali povezanost preoperativnih vrednosti ovog biomarkera sa postoperativnim kardiovaskularnim komplikacijama nakon 30 i 180 dana. U toj studiji studiji su takođe komparirali vrednosti ovog biomarkera sa dobutamin stres eho testom i utvrdili sličnu senzitivnost (83% v 85%) i specifičnost (73% v 70%), za nastanak kardiovaskularnih komplikacija nakon 30 dana (12).

Meta analize su pokazale da su bolesnici sa povišenim preoperativnim nivoom BNP/NT-pro BNP u povećanom riziku od nastanka MACE , što bi trebalo da bude jasan signal za širu upotrebu ovog biomarkera u preoperativnoj evaluaciji bolesnika kojima je indikovana hirurška rekonstrukcija velikih arterijskih krvnih sudova, a na osnovu navedenih studija se zaključuje da i oni bolesnici koji nisu anamnestički dali podatak o postojanju srčane bolesti a imaju povišene preoperativne vrednosti su u riziku od nastanka MACE (101,102). Smatramo da je izuzetno bitan deo preoperativne evaluacije, stratifikacija rizika za nastanak kardiovaskularnih komplikacija, naročito u vaskularnoj hirurgiji gde je operativni rizik



najveći kod hirurških rekonstrukcija aorte, a zatim periferna revaskularizacija i karotidna endarterektomija (103).

Analizom rezultata našeg istraživanja i upoređujući sa izveštajima drugih istraživača možemo predstaviti da su slične rezultate su u svojoj studiji dobili Biccard i saradnici. Njihova studija koja je obradila preko 900 bolesnika kojima je rađena elektivna vaskularna hirurška intervencija, pokazala je da jedino preoperativne vrednosti BNP-a i troponina I imaju kapacitet poboljšanja predikcije rizika u odnosu na RCRI skor (43). Korisnost upotrebe preoperativnih vrednosti BNP-a je dokazana u ranijim istraživanjima (44), a nedostatak sposobnosti RCRI skora u indentifikaciji rizičnih bolesnika za razvoj kardiovaskularnih komplikacija u vaskularnoj hirurgiji je takođe diskutovana (104,105).

U našem istraživanju preoperativne vrednosti NT-proBNP-a su pokazale dobar prognostički kapacitet za procenu razvoja ranih KV komplikacija. Naime, bolesnici koji su razvili KV komplikacije i nakon 30 i nakon 90 dana su imali više preoperativne vrednosti. Takođe smo pokazali da oni bolesnici koji imaju preoperativno povišene vrednosti ovog biomarkera imaju 4 puta više šansi da razviju neku KV komlikaciju od onih koji su preoperativno imali niže vrednosti, a 8 puta više šansi nakon 3 meseca.

Upotreba ovog biomarkera za dužu prognozu u literaturi je jako limitirana. U studiji gde je praćeno 400 vaskularnih bolesnika , utvrđena je povezanost preoperativnih vrednosti ovog biomarkera sa nastankom KV komplikacija nakon 30 dana i opštim mortalitetom nakon 6 meseci (21). Ova studija sugerise da bolesnici koji imaju visoke vrednosti kliničkih skorova a niže preoperativne vrednosti ovog biomarkera ne zahtevaju dodatno kardiološko testiranje. Istraživanja su pokazala da i bolesnici bez očigledne kardiološke bolesti a povećanim preoperativnim vrednostima ovog biomarkera su u riziku od nastanka kardiovaskularnih komplikacija kao što su disritmije i akutna dekompenzacija srca (106,107).

Ispitivanje povezanosti preoperativnih vrednosti BNP/NT-pro BNP i MACE nakon dužeg vremena praćenja su limitirana u literaturi. Studija iz 2009. koja je pratila preko 400 bolesnika u vaskularnoj hirurgiji , sa šestomesečnim presecima praćenja ovih bolesnika, pokazala je povezanost preoperativnih uvećanih vrednosti NT-pro BNP i MACE nakon 30 dana i povezanost sa šestomesečnim sveopštim mortalitetom (21). Ista studija izvodi zaključak da oni bolesnici koji su imali više vrednosti kliničkih skorova a niže vrednosti biomarkera, nisu kandidati za dodatnu preoperativnu pripremu i da su na manjem riziku od nastanka postoperativnih komplikacija. Upotreba RCRI skora za prognozu MACE je dosta

diskutovana, jer su mnoga istraživanja pokazala njegove nedostatke a bolji kapacitet drugih skorova (108). Sa druge strane stoji činjenica da je RCRI inkorporiran u preporukama Američkog Koledža Kardiologije (American College of Cardiology- ACC), Američke Asocijacije Srca (American Heart Association-AHA) (109) a takođe se nalazi i u preporukama najjemenitnijih Evropskih udruženja kardiologa (European Society of Cardiology) i anesteziologa (European Society of Anaesthesiology) (110).

Nedavno je pokazano kod 108.593 pacijenata predviđenih za različite nekardiohirurške intervencije da je RCRI davao procenu kardiovaskularnog mortaliteta, ali bi se mogao znatno poboljšati dodavanjem starosti i detaljnijom klasifikacijom tipa hirurške procedure (41). Ovo je posebno relevantno za operaciju AAA (Aneurizma Abdominalne Aorte) s obzirom da otvorena operacija abdominalne aorte nosi veći rizik od intraperitonealne ili intratorakalne hirurgije (111).

Veliko interesovanje istraživača je poslednjih godina o ulozi i izboru biomarkera i kliničkih skorova u preoperativnoj proceni bolesnika (43,44,103,104,112). I u našem istraživanju upotreba i analiza preoperativnih vrednosti biomarkera pokazuje kapacitet poboljšanja predikcije rizika za nastanak KV komplikacija u odnosu na RCRI skor.

Studija koja je analizirala prediktivno poboljšanje RCRI skora analizom preoperativnih vrednosti NT-proBNP-a i CRP-a, za razvoj ranih kardiovaskularnih komplikacija kod opsežnih nehirurških intervencija, gde je bilo uključeno i 530 bolesnika kojima je rađena hirurška rekonstrukcija velikih arterijskih krvnih sudova pokazala je značajno poboljšanje procene rizika ukoliko se pored skora koristi i analiza preoperativnih vrednosti navedenih biomarkera (44). Slične vrednosti ROC krivulje su zabeležene upoređujući njihove sa našim rezultatima (AUC za RCRI 0,592 vs 0,557 – nakon 30 dana , a 0,825 nakon 3 meseca u našem istraživanju).

Mi smo analizirali i upoređivali da li ukoliko kombinujemo biomarkere ili biomarkere sa kliničkim skorovima možemo lakše indentifikovati visoko rizične bolesnike za nastanak KV komplikacija i zaključili smo da dodavanjem markera na RCRI skor najbolju diskriminativnu sposobnost za kardiološke komplikacije u prvih mesec dana ima kombinacija RCRI+NT pro-BNP+V-POSSUM+cTnI. Ovaj model ima stoprocentu senzitivnost i vrlo visoku specifičnost kada je u pitanju procena kardioloških komplikacija u prvih mesec dana.

Upoređujući diskriminativnu sposobnost pojedinačnih markera u predikciji kardioloških komplikacija u prva tri meseca utvrđeno je da najbolju diskriminativnu sposobnost među njima ima RCRI sa visokom senzitivnošću i specifičnošću.

Dodavanjem markera na RCRI skor utvrđeno je da najbolju diskriminativnu sposobnost za kardiološke komplikacije u prvih tri meseca ima kombinacija RCRI+ +V-POSSUM+cTnI. Ovaj model ima visoku senzitivnost i specifičnost kada je u pitanju procena kardioloških komplikacija u prvih tri meseca.

Kombinacija analize preoperativnih vrednosti troponina I i RCRI skora u našem istraživanju je pokazala statističku značajnost i superiornost indentifikacije bolesnika u riziku od nastanka MACE (AUC- 0,885; 95% CI – 0,822-0,947 ;  $p < 0,001$ , nakon tromesečnog praćenja i AUC- 0,909 ; 95% CI – 0,856-0,961 ;  $p < 0,001$ ).

Što se tiče uloge preoperativnih vrednosti visoko senzitivnog troponina I u našem istraživanju, situacija je izuzetno neočekivana. Naime, koncentracija cTnI je statistički značajno veća bila kod ispitanika koji nisu razvili kardiološke komplikacije u prvih tri meseca i njegov individualni prognostički kapacitet je jako limitiran.

Nasuprot tome, u kombinaciji sa RCRI skorom je pokazao izuzetan prognostički kapacitet za prognozu nastanka KV komplikacija i nakon 30 i nakon 90 dana. Upoređujući kombinacije kliničkih skorova i biomarkera, RCRI u kombinaciji sa cTnI se pokazalo da ima najbolju diskriminativnu vrednost. Kombinacija analize vrednosti cTnI, drugih biomarkera i kliničkih skorova utvrđeno je da najbolju diskriminativnu sposobnost za kardiološke komplikacije u prvih tri meseca ima kombinacija cTnI+NTproBNP+V-POSSUM. Ovaj model ima visoku senzitivnost i specifičnost kada je u pitanju procena kardioloških komplikacija u prvih tri meseca.

To navodi na zaključak, da je potrebno evaluirati i usaglasiti nove metode koje bi se našle u preporukama. RCRI je dizajniran za predikciju MACE gde se pre svega misli na IM, edem pluća, ventrikularnu fibrilaciju, iznenadnu srčanu smrt i kompletan srčani blok. Ni RCRI ni ASA klasifikacija kao osnovni i najstariji prediktorni modeli nemaju u svom sastavu analizu bilo pre ili post operativne nivoe biomarkera, a mnoga istraživanja su pokazala da postoji jaka povezanost između njih i MACE (113-118).

Nedavno su eksperti prikazali ubedljive činjenice koje idu u prilog da je potrebna nova revizija RCRI (119,120).

Povećanje troponina najčešće reflektuje miocitnu nekrozu kada je već došlo do ozbiljnijeg oštećenja leve komore, što opravdava i naš rezultat inferiornosti troponina kao prognoza MACE u odnosu na natriuretičke peptide. Povišene preoperativne vrednosti troponina trebalo bi da daju informaciju koja je to granična vrednost koja bi ukazala na nastanak postoperativnih komplikacija prilikom rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova (121, 122). Problem je u tome što istraživači koriste različite testove indentifikacije vrednosti troponina koji su izgleda različite tačnosti pa daju različite rezultate. Nove generacije testova indentifikuju visoko senzitivni troponin koji tačno detektuju ranija oštećenja miokarda i imaju prognostički značaj kod bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom (123-125), stabilnom anginom pectoris (126) i srčanom slabošću (127). Borges i kolege su zaključili da je veća uloga troponina I kao prediktora MACE ukoliko se vrši analiza postoperativnih vrednosti, jer kod bolesnika koji su imali kao ranu komplikaciju IM, 12% njih je imalo povećanje prvog, a 77% trećeg postoperativnog dana (128).

Povećana incidenca asimptomatskog infarkta miokarda se javlja kod bolesnika sa karotidnom bolešću i kojima je indikovana endarterektomija unutrašnje karotidne arterije, gde 13% bolesnika ima povišene vrednosti troponina I (112). Upravo je kod takvih bolesnika jaka povezanost između povišenih vrednosti troponina I i dugoročnog preživljavanja (129).

Marson i saradnici su pratili dve i po godine 164 bolesnika koji su imali vaskularnu hiruršku intervenciju i zaključili su postoperativne vrednosti troponina jak i nezavistan prediktor mortaliteta (130). VISION II studija se takođe bavila povezanošću postoperativnih nivoa troponina sa tridesetodnevnom MACE. Iz ovoga se može zaključiti da je praćenje i analiza nivoa postoperativnog troponina bolji alat za prognozu postoperativnih neželjenih KV događaja od nivoa preoperativnog troponina.

Podaci o upotrebi kreatin kinaze (CK) MB izoenzima za procenu rizika nastanka KV komplikacija u vaskularnoj hirurgiji su jako limitirani. Najčešća njegova upotreba bazira se na proceni miokardnog oštećenja kod akutnog koronarnog sindroma. Čini se da sa interesovanjem naučne javnosti za upotrebu biomarkera u proceni postoperativnog morbiditeta i mortaliteta, fokus bačen na one biomarkere koji su takoreći novije generacije kao što su NT-pro BNP i cTni, a da je uloga CK MB-a marginalizovana. Naše istraživanje je na neki način probudilo ideju da i već postojeći biomarker može znatno doprineti u donošenju bitnih odluka u preoperativnom period, iako je nespecifičan i ne pokazuje samo miokardno oštećenje. U našem istraživanju preoperativne vrednosti CK MB su statistički značajno veće

kod ispitanika koji su razvili kardiološke komplikacije u prvih mesec dana ( $p=0,018$ ), a nakon 90 dana su još bolji rezultati. CK MB se izdvojio i kao nezavistan prediktor za nastanak KV komplikacija nakon 3 meseca (HR 1,006,  $p=0,001$ ). Ovaj biomarker je u našem istraživanju u odnosu na druge imao imao najbolju diskriminativnu i značajnu sposobnost za nastanak KV komplikacija nakon 90 dana.

Značaj upotrebe V-POSSUM skora za prognozu nastanka ranih KV komplikacija u vaskularnoj hirurgiji je već potvrđen (44), ali nije dovoljno eksploatisan. Pregledom literature nismo pronašli studije u kojima je analiziran zajedno sa analizom bilo pre ili post operativnih vrednosti biomarkera. Složenost i obimnost unosa podataka u online softver za procenu rizika možda predstavljaju njegovu manu u odnosu na dosta primenjivani RCRI. Iako je kompleksan u odnosu na RCRI, pokazuje jaku prediktivnu snagu u heterogenoj grupi hirurških bolesnika (131). U našoj studiji sve komponente ovog skora (fiziološka, morbiditet, mortalitet) su nezavisni prediktori KV komplikacija.

Analizirajući naše rezultate, zaključuje se da i V-POSSUM samostalno korišćen nema dovoljan prognostički potencijal za predviđanje ranih KV komplikacija nakon rekonstrukcije velikih arterijskih krvnih sudova, dok u kombinaciji sa biomarkerima ili biomarkerima i drugim skorovima ima jaku prediktivnu moć. Upoređujući kombinacije kliničkih skorova i biomarkera, RCRI u kombinaciji sa cTnI se pokazalo da ima odličnu diskriminativnu vrednost (AUC 0.909,  $p<0,001$ ). Dodavanjem V-POSSUM na RCRI+cTnI dobija se dobija još bolja diskriminativna sposobnost u odnosu na kombinaciju markera (AUC 0,955,  $p<0,001$ ). Dodavanjem NT pro-BNP na RCRI+cTnI+V-POSSUM dobija se model sa najboljom diskriminativnom sposobnosti (AUC 0,963,  $p<0,001$ ).

Slične podatke su objavili Bryce at al. u svom istraživanju koje je obuhvatilo procenu rizika nastanka KV komplikacija prilikom otvorene rekonstrukcije aorte. Analizirajući podatke dobijene ROC krivuljom zapaža se da smo slične rezultate dobili upoređujući V-POSSUM i GAS skor, dok je u našem istraživanju RCRI imao bolji rezultat (132). Oni su pored povezanosti ovih skorova sa nastankom MACE, ispitivali povezanost, odnosno predikciju skorova sa mortalitetom. V-POSSUM skor je pokazao superiornost u odnosu na druge ispitivane skorove. Ove tvrdnje idu u prilog mišljenja i ostalih autora da je V-POSSUM najpodesniji skor za stratifikaciju rizika u nesrčanoj hirurgiji (133), iz razloga što je potrebno dosta preoperativnih podataka uneti u on line kalkulator, čime se bolje oslikava fiziološka rezerva bolesnika. Čak je i preteča V-POSSUM skora, POSSUM skor pokazao dobru

predikciju mortaliteta kod srednje rizičnih bolesnika (134), dok je adaptacijom ovog skora I uključivanjem određenih inkluzionih podataka nastao V-POSSUM skor, koji je primenljiv za vaskularne hirurške bolesnike (135).

Niska senzitivnosti pri nižim vrednostima tradicionalnih CRP testova, bila je motiv za uvođenje hsCRP-a. To je rezultiralo preporukama o „cut-off” vrednostima hsCRP-a; <1, 1 do 3 i >3 mg/L tj., grupa niskog, srednjeg i visokog rizika za buduće kardiovaskularne događaje. Ako su CRP vrednosti više od 10 mg/L, preporučena su ponovljena merenja nakon dve nedelje, kako bi se isključilo prisustvo infekcije i utvrdila bazična vrednost hsCRP.

Razmatra se specifičnost CRP u predikciji periferne vaskularne bolesti (PVB), s obzirom da je ateroskleroza generalizovani proces i da pacijenti sa aterosklerozom mogu imati subkliničku ishemijsku bolest srca. Studija Physicians Health Study je pokazala jaku povezanost između hsCRP-a i PVB-a, nezavisno od drugih faktora, uključujući i srčano oboljenje (136).

Neke studije su pokazale da su povećani nivoi hs CRP povezani sa nastankom budućih kardiovaskularnih događaja kod bolesnika sa ili bez koronarne bolesti (137,138). Studija koja je upoređivala preoperativne vrednosti hs CRP i NT pro BNP za nastanak postoperativnih KV komplikacija u vaskularnoj hirurgiji, pokazala je da ovi markeri mogu da indentifikuju bolesnike koji su u riziku od nastanka ovih događaja, i koji bi zahtevali precizniju preoperativnu evaluaciju (139). Prethodna istraživanja koja su ispitivala ulogu CRP-a za procenu rizika su pokazala da ovaj biomarker nema jak prognostički kapacitet (140).

U našem istraživanju hs CRP nije pokazao značajan prognostički kapacitet. Koncentracija hs CRP je statistički značajno manja kod ispitanika koji su razvili kardiološke komplikacije u prvih tri meseca ( $p=0,001$ ). Objašnjenje za ovakav rezultat pronalazimo u tome da je oko 42% bolesnika koji su imali KV komplikacije u preoperativnom periodu koristila statine, a delimično i u tome da su svi bolesnici bili na antibiotskoj profilaksi od dana operacije.

Rezultati našeg istraživanja nisu nas uverili da je GAS skor koji ima prognostičke potencijale. Uzgred, GAS je identifikovan kao osrednji prediktor dugoročnog mortaliteta kada se primeni kod pacijenata iz DREAM studije (141). Neki istraživači smatraju da se ishod simptomatskih ali nerupturiranih aneurizmi može predvideti upotrebom GAS, gde se može iskoristiti u identifikaciji visokorizičnih grupa pacijenata koji možda ne bi imali benefit od hitne operacije (44,142). Jednostavnost i lakoća upotrebe je prednost GAS-a u odnosu na druge skorove. Nekoliko puta je proveravan i predstavlja prediktor hospitalnog mortaliteta prihvatljive

pouzdanosti u pacijenata nakon operacije AAA. Međutim, loše se pokazao kada je upoređen sa novijim modelima i pored prihvatljive AUC od 0,749 ( $r=0,01$ ). Nedostatak GAS-a je njegova nepouzdanost u identifikaciji pojedinačnih visokorizičnih pacijenata zbog nisko-pozitivne prediktivne vrednosti (143). Takođe je nepouzdan u predikciji morbiditeta.

Kao i u našim rezultatima slab prognostički potencijal GAS skora evidentiran je i u drugim studijama. Obrazloženje ovako slabog prognostičkog rezultata ovog skora možda se nalazi u tome da je ovaj skor nastao kao rezultat prospektivne kohortne studije koja je sprovedena u Glasgovu između 1980. i 1990. Godine uključujući bolesnike koji su imali i elektivne i hitne hirurške vaskularne intervencije (45). Uprkos brojnim validacijama u različitim populacijama (47-49,141,142), GAS je dosta kritikovan zato što nije dovoljno pouzdan u indentifikaciji visoko rizičnih bolesnika i nije pouzdan u predikciji morbiditeta , što predstavlja veliku manu u poređenju sa drugim kliničkim skorovima (144).

Kada analiziramo faktore rizika kod bolesnika uključenih u naše istraživanje da se zaključiti da kao u drugim istraživanjima (145,146) dijabetes predstavlja nezavistan prediktor KV komplikacija unutar 30 dana od operacije, dok naše istraživanje pokazuje da bolesnici koji imaju dijabetes imaju dva i po puta više šansi za nastanak KV komplikacija 90 dana nakon operacije. Podaci iz našeg istraživanja pokazuju da oni bolesnici koji su preoperativno imali nižu ejectionu frakciju imaju češće KV komplikacije. Zanimljiv je podatak koji smo dobili da oni bolesnici koji su razvili postoperativne komplikacije imaju niži broj trombocita.

Iako je naše istraživanje bazirano na evaluaciji prognostičkog kapaciteta kliničkih skorova, nismo izostavili analizu osnovnih klasifikacija za procenu funkcionalnog kapaciteta bolesnika kao što su ASA, NYHA i CCS klasifikacija.

ASA skor nastao je još 1941. godine i do danas predstavlja osnovni alat preoperativne procene bolesnika. Pored RCRI predstavlja najzastupljeniji i najlakši način procene. Kod elektivnih (planiranih) operacija, stepen rizika ne sme biti veći od ASA III, zato što i sama operacija (i anestezija), zavisno od vrste intervencije, iskustva hirurške i anesteziološke ekipe, kao i tehničke opremljenosti ustanove gde se izvodi intervencija (što nije uključeno u ASA skor. Ovu tezu dokazalo je i naše istraživanje, jer bolesnici koji imaju ASA skor 3 imaju statistički značajno kraće vreme do pojave kardioloških komplikacija tokom 90 dana u odnosu na ostale pacijente. Više od dve trećine bolesnika koji su razvili KV komplikacije tokom 90 dana nakon hirurške intervencije su bili trećeg stepena ASA klasifikacije.

Funkcionalna ograničenja mogu se verifikovati NYHA klasifikacijom (60). Bolesnici grupe NYHA III i NYHA IV već trpe od značajne srčane bolesti te su vrlo rizični za anesteziju, stoga je potrebno dobro proceniti rizike i koristi same operacije. Ako bolesnik pokazuje znakove srčanog popuštanja u mirovanju, preporučuje se odlaganje operacije (ako život nije ugrožen) dok se ne napravi potpuna internistička obrada i postizanje zadovoljavajuće funkcije srca. U našem istraživanju kod bolesnika koji su razvili KV komplikacije u prvih mesec dana dominiraju bolesnici koji su bili trećeg stepena NYHA klasifikacije, a kod bolesnika koji nisu razvili kardiološke komplikacije u prvih mesec dana dominiraju bolesnici koji su drugog stepena NYHA klasifikacije. Utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u distribuciji NYHA stadijuma u odnosu na pojavu kardioloških komplikacija u prvih mesec dana. Takođe je treći stepen NYHA klasifikacije nezavisni prediktor kardioloških komplikacija u prvom mesecu. Ovi rezultati su potvrđeni i analizom nakon 90 dana, gde zaključujemo da pored NT-pro BNP-a, treći stepen NYHA klasifikacije određen preoperativnom evaluacijom bolesnika predstavlja jak prediktor kardioloških komplikacija kako u prvih mesec dana, tako i u prvih tri meseca. U poređenju sa rezultatima drugih studija uočava se da i ona potvrđuju da je NYHA klasifikacija dobar prediktor KV komplikacija. Takođe je pokazana dobra korelacija između ove klasifikacije i natriuretičnog peptide u bolesnika sa srčanom slabošću (147). Upoređujući preoperativne vrednosti NYHA, ASA i CCS klasifikacije kod naših bolesnika zaključujemo da statistički najkraći period do pojave KVS u periodu praćenja su imali pacijenti sa NYHA 3 klasifikacijom.

Pored ASA i NYHA klasifikacije, preoperativno smo evaluirali a za tim i analizirali značaj upotrebe klasifikacije Kanadskog kardiovaskularnog udruženja. Bolesnici koji su imali CCS 2 i CCS 3 stadijum su statistički značajno češće razvijali kardiološke komplikacije u prvih tri meseca u odnosu na ostale bolesnike. Jednostavnost njene primene omogućili su široku upotrebu ove klasifikacije u proteklom periodu. ACRE studija, koja je obuhvatila 2849 pacijenata, je povezala težinu bolesti na osnovu CCS klasifikacije sa angiografskim nalazom o proširenosti koronarne bolesti, narušenom funkcijom leve komore, učestalošću koronarne angioplastike i hirurške revaskularizacije kao i nefatalnim infarktom miokarda i nespecifičnim mortalitetom (148).

U našem istraživanju klinički skorovi RCRI, GAS i V-POSSUM nisu povezani sa pojavom kardioloških komplikacija u prvih mesec dana. Vrednosti RCRI i V-POSSUM skora su povezane sa pojavom kardioloških komplikacija prvih tri meseca. Vrednosti GAS skora nisu statistički značajno povezane sa pojavom komplikacija u prvih tri meseca.



Vrednosti NTproBNP, CK-MB, hsCRP, cTnI su povezane sa pojavom kardioloških komplikacija kako u prvih mesec dana, tako i nakom tri meseca. Najjači prediktor kardioloških komplikacija kako u prvih mesec dana, tako i u prvih tri meseca su NT pro-BNP i NYHA 3. Upoređujući diskriminativnu sposobnost pojedinačnih markera u predikciji kardioloških komplikacija u prvih mesec dana utvrđeno je da nijedan od ispitivanih markera nema statistički značajno dobru diskriminativnu sposobnost.

Analizirajući naše rezultate o upotrebi kliničkih skorova u proceni rizika i upoređivajući ih sa rezultatima drugih istraživača složićemo se sa konstatacijom Suttona i kolega (149), da procena rizika za nastanak KV komplikacija upotrebom kliničkih skorova treba da bude tačna, brza, laka za upotrebu, da uključuje što manji broj varijabli koje su dostupne za svakog bolesnika i na različitim geografskim podnebljima, da su primenljiva u zdravstvenim sistemima i da su ekonomski isplativa. Pojedinačna primena kliničkih skorova ili biohemijskih parametara u modelima za procenu kardioloških komplikacija ne dostiže kriterijume koji su vezani za kalibraciju ili diskriminaciju modela. Za potvrdu testiranih modela potrebne su studije sa dužim periodom praćenja i sa većim brojem događaja, odnosno sa većim brojem kardioloških komplikacija, osim toga potrebna je i eksterna validacija prediktivnog modela.

U prilog našim tvrdnjama je i tekuća multicentrična studija MET-REPAIR organizovana od strane Evropskog Udruženja Anesteziologa koja se bavi reevaluacijom perioperativnog kardiološkog rizika upotrebom preoperativnih vrednosti biomarkera (NT pro-BNP-a) i kliničkog skora.

S'obzirom da je ova studija pokrenuta nakon odobrenja Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Nišu, smatramo da će rezultati našeg istraživanja biti predmet interesovanja kolega koji se ovom oblašću bave.

## 6. Zaključak

Analizom dobijenih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci:

- Učestalost kardioloških komplikacija u prvih mesec dana je 10,7%, a u prva tri meseca 23,8%. Najčešća komplikacija u prvih tri meseca je dekompenzovano srčano oštećenje i nova epizoda atrijalne fibrilacije.
- Klinički skorovi Revised Cardiac Risk Index (RCRI), Glasgow Aneurism Score (GAS) i The Vascular Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity (V-POSSUM) nisu povezani sa pojavom kardioloških komplikacija u prvih mesec dana. Vrednosti RCRI i V-POSSUM skora su povezane sa pojavom kardioloških komplikacija prvih tri meseca. Vrednosti GAS skora nisu statistički značajno povezane sa pojavom komplikacija u prvih tri meseca.
- Preoperativne vrednosti NT pro-BNP, CK-MB, hsCRP, cTnI su povezane sa pojavom kardioloških komplikacija kako u prvih mesec dana, tako i nakon tri meseca. Najjači prediktor kardioloških komplikacija kako u prvih mesec dana, tako i u prvih tri meseca su NT pro-BNP i NYHA 3.
- Upoređujući diskriminativnu sposobnost pojedinačnih markera u predikciji kardioloških komplikacija u prvih mesec dana utvrđeno je da nijedan od ispitivanih markera nema statistički značajno dobru diskriminativnu sposobnost.
- Upoređujući diskriminativnu sposobnost kliničkih skorova utvrđeno je da najveći prognostički potencijal ima RCRI sa visokom senzitivnošću i specifičnošću.
- Dodavanjem markera na RCRI skor utvrđeno je da najbolju diskriminativnu sposobnost za kardiološke komplikacije u prvih mesec dana ima kombinacija RCRI+NT pro-BNP+V-POSSUM+cTnI. Ovaj model ima stoprocentu senzitivnost i vrlo visoku specifičnost kada je u pitanju procena kardioloških komplikacija u prvih mesec dana.
- Dodavanjem markera na cTnI skor utvrđeno je da najbolju diskriminativnu sposobnost za kardiološke komplikacije u prvih mesec dana ima kombinacija cTnI+NTproBNP+V-POSSUM. Ovaj model ima stoprocentu senzitivnost i visoku specifičnost kada je u pitanju procena kardioloških komplikacija u prvih mesec dana.
- Dodavanjem markera na RCRI skor utvrđeno je da najbolju diskriminativnu sposobnost za kardiološke komplikacije u prvih tri meseca ima kombinacija RCRI+ +V-POSSUM+cTnI. Ovaj model ima visoku senzitivnost i specifičnost kada je u pitanju procena kardioloških komplikacija u prvih tri meseca.

- Kombinacija analize vrednosti cTnI, drugih biomarkera i kliničkih skorova utvrđeno je da najbolju diskriminativnu sposobnost za kardiološke komplikacije u prvih tri meseca ima kombinacija cTnI+NTproBNP+V-POSSUM. Ovaj model ima visoku senzitivnost i specifičnost kada je u pitanju procena kardioloških komplikacija u prvih tri meseca.

Pojedinačna primena kliničkih skorova ili biohemijskih parametara u modelima za procenu kardioloških komplikacija ne dostiže kriterijume koji su vezani za kalibraciju ili diskriminaciju modela. Na osnovu rezultata eksperimentalnog i kliničkog dela studije zaključuje se da je potencijalnu kratkoročnu procenu kardioloških komplikacija najbolja zajednička primena kliničkih skorova (RCRI, V-POSSUM i biohemijskih parametara NT pro-BNP, cTnI). Primenom ovih markera pacijenti se mogu klasifikovati u određene kategorije rizika, odnosno može se u određenom stepenu primeniti personalizovani pristup pacijentu. Za potvrdu testiranih modela potrebne su studije sa dužim periodom praćenja i sa većim brojem događaja, odnosno sa većim brojem kardioloških komplikacija, osim toga potrebna je i eksterna validacija prediktivnog modela.

## 7. Literatura

1. Ross. R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1998. 340:115-126.
2. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062-72.
3. Cooley DA, Carmichael MJ. Abdominal aortic aneurysm. *Circulation*, 1984.
4. Isselbacher EM, Eagle KA, De Sanctis RW. Diseases of aorta. In Braunwald (ed): *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular medicine*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1997:1546-81.
5. Hiatt WR, Hirch AT, Regensteiner JG, et al. Clinical trials for claudication, Assessment of exercise performance, functional status, and clinical end points. *Circulation*. 1995; 92: 614-25.
6. Hunink MGM, Wong JB, Donaldson MC, et al. Revascularisation for femoropopliteal disease: A decision and cost effectiveness analysis. 1995; *JAMA*: 165-72.
7. Nehler MR, Hiatt WR: Exercise therapy for claudication. *Ann Vasc Surg* 1999; 13: 109-16.
8. Radak Đ. Karotidna hirurgija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 2012.
9. Erickson K, Cole D. Carotid artery disease: stenting vs endarterectomy. *British journal of anaesthesia* 2010; 105: 34-49.
10. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003; 108(14):1664-72.
11. Norris EJ, Beattie C, Perler BA, Martinez EA, Meinert CL, Anderson GF et al. Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. *Anesthesiology*. 2001 ; 95(5):1054-67.
12. Rodseth RN, Padayachee L, Biccard BM. A meta-analysis of the utility of preoperative brain natriuretic peptide in predicting early and intermediate-term mortality and major adverse cardiac events in vascular surgical patients. *Anaesthesia* 2008; 63: 1226–33.
13. Biccard BM, Naidoo P. The role of brain natriuretic peptide in prognostication and reclassification of risk in patients undergoing vascular surgery. *Anaesthesia* 2011; 66: 379–85.

14. Mueller T, Dieplinger B, Poelz W, Endler G, Wagner OF, Haltmayer M. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide as predictor of mortality in patients with symptomatic peripheral arterial disease: 5-year follow-up data from the Linz Peripheral Arterial Disease Study. *Clin Chem* 2009; 55: 68-77.
15. Bryce G, Payne C, Gibson S, Byrne D, Delles C, McClure J, et al. B-type natriuretic peptide predicts postoperative cardiac events and mortality after elective open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2013; 57: 345-53.
16. Majkic-Singh N. Od tradicionalnih enzima do srčanih markera. U: Majkic-Singh N ur. Srčani markeri- primena u dijagnostici i IFCC standardizacija. Institut za medicinsku biohemiju, Klinički Centar Srbije, Beograd, 2003: 13-28.
17. Gaw A, Murphy MJ, Cowan RA, O'Reilly D St J, Stewart MJ, Shepherd J. *Clinical biochemistry*, Third edition, Elsevier Limited, Edinburgh, 2004.
18. Babun L, Jaffe S. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005; 173: 1191-202.
19. Nagele P, Brown F, Gage BF, et al. High-sensitivity cardiac troponin T in prediction and diagnosis of myocardial infarction and long-term mortality after noncardiac surgery. *Am Heart J* 2013; 166: 325–32.
20. Weber M, Luchner A, Seeberger M, et al. Incremental value of high-sensitive troponin T in addition to the Revised Cardiac Index for peri-operative risk stratification in noncardiac surgery. *Eur Heart J* 2013; 34:853–62.
21. Schouten O, Hoeks SE, Goei D, Bax JJ, Verhagen HJM, Poldermans D. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a predictor of perioperative and long-term outcome after vascular surgery. *J Vasc Surg* 2009; 49: 435-42.
22. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-59.
23. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2357-68.
24. Cardarelli R, Lumicao TG. B-type natriuretic peptide: A review of its diagnostic, prognostic and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. *J Am Board Fam Pract.* 2003; 16: 327-33.
25. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsamura T, at al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.*1993; 88: 82-91.
26. Doust J. Review: ECG, BNP and terminal NT-pro BNP are more sensitive than specific for chronic left ventricular systolic dysfunction. *Evid Based Med* 2006; 11:117.

27. Jelic D, Lee JW, Jelic D, Savoy-Moore RT, Rosman HS. Utility of B-type natriuretic peptide and terminal pro B-type natriuretic peptide in evaluation of respiratory failure in critically ill patients. *Chest*. 2005; 128: 288-95.
28. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med*. 2004; 350: 647-54.
29. T. Khreiss, L. József, L.A. Potempa, J.G. Filep. Conformational rearrangement in C-reactive protein is required for proinflammatory actions on human endothelial cells *Circulation*. 2004; 109: 2016-22.
30. Edward T.H. Yeh. CRP as a mediator of disease. *Circulation*, 109 (Suppl I) (2004), pp. II-1-II-14.
31. R.P. Tracy, L.H. Kuller, B.M. Psaty, M. Cushman, E.N. Meilahn, N. Smith C-reactive protein and incidence of cardiovascular disease in older women: the rural health promotion project and the cardiovascular health study. *Circulation*. 1996; 93: 622.
32. G. Liuzzo, L.M. Biasucci, J.R. Gallimore, R.L. Grillo, A.G. Rebuzzi, M.B. Pepys, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid. A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994; 331: 417-24.
33. T.B. Ledue, N. Rifai. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem*. 2003; 49: 1258-71.
34. E.S. Ford, W.H. Giles, A.H. Mokdad, G.L. Myers. Distribution and correlates of C-reactive protein concentrations among adult US women. *Clin Chem*. 2004; 50 : 574-81.
35. M. Roivainen, M. Viik-Kajander, T. Palosuo, P. Toivanen, M. Leinonen, P. Saikku, et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2000; 101: 252-7.
36. T.A. Pearson, G.A. Mensah, W.R. Alexander, J.L. Anderson, R.O. Cannon, M. Criqui, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107: 499-511.
37. N. Rifai, P.M. Ridker. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem*. 2001; 47: 403-11.
38. D.A. Morrow, P.M. Ridker. High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP): a novel risk marker in cardiovascular disease. *Prev Cardiol*. 1999; 1: 13-1641.

39. J. Danesh, P. Whincup, M. Walker, L. Lennon, A. Thomson, P. Appleby, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000; 321: 199-204.
40. P.M. Ridker, C.H. Hennekens, J.E. Buring, N. Rifai. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836-43.
41. Eagle KA, Coley CM, Newell JB et al. Combining clinical and thallium data optimises preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. *Ann Intern Med*. 1989; 110: 859-66.
42. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM et al. Derivation and prospective validation of a simple index of prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-9.
43. Harris JR, Forbes TL, Steiner SH, Lawlor DK, Derose G, Harris KA. Risk-adjusted analysis of early mortality after ruptured abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2005; 42(3): 387-91.
44. Tang TY, Walsh SR, Prytherch DR, Wijewardena C, Gaunt ME, Varty K, Boyle JR. POSSUM Models in Open Abdominal Aortic Aneurysm Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007; 34(5): 499-504.
45. Samy AK, Murray G, MacBain G. Glasgow aneurysm score. *Cardiovasc Surg* 1994; 2(1): 41-4.
46. Samy AK, Murray G, MacBain G. Prospective evaluation of the Glasgow Aneurysm Score. *J R Coll Surg Edinb*. 1996; 41(2): 105-7.
47. Biancari F, Leo E, Ylonen K, Vaarala MH, Rainio P, Juvonen T. Value of the Glasgow Aneurysm Score in predicting the immediate and long-term outcome after elective open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2003; 90(7): 838-44.
48. Biancari F, Heikkinen M, Lepantalo M, Salenius JP. Glasgow Aneurysm Score in patients undergoing elective open repair of abdominal aortic aneurysm: a Finnvasc study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26(6): 612-7.
49. Hirzalla O, Emous M, Ubbink DT, Legemate D. External validation of the Glasgow Aneurysm Score to predict outcome in elective open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2006; 44(4): 712-6.
50. Fuster V. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1992; 326: 242-9.

51. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al: Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126: 2020-35.
52. Roger VL, Killian JM, Weston SA, et al: Redefinition of myocardial infarction: Prospective evaluation in the community. *Circulation* 2006; 114: 790-7.
53. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *European Heart Journal* 2014; 35: 2383-431.
54. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF 3rd, Graor RA, Dewolfe VG, Maljovec LC. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg.* 1984; 199(2): 223-33.
55. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation.* 2003; 108(14): 1664-72.
56. Norris EJ, Beattie C, Perler BA, Martinez EA, Meinert CL, Anderson GF et al. Double-masked randomized trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. *Anesthesiology.* 2001; 95(5): 1054-67.
57. McAlister FA, Jacka M, Graham M, et al. The prediction of postoperative stroke or death in patients with preoperative atrial fibrillation undergoing non-cardiac surgery: a VISION sub-study. *J Thromb.* 2015; 13: 1768–75.
58. Udelson JE. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2011;124: 540-3.
59. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012; 33: 1750–7.
60. Maile MD, Engoren MC, Tremper KKJ, et al. Worsening preoperative heart failure is associated with mortality and noncardiac complications, but not myocardial infarction after noncardiac surgery: a retrospective cohort study. *Anesth Analg.* 2014; 119: 522-32.
61. Healy KO, Waksmonski CA, Altman RK, et al. Perioperative outcome and long-term mortality for heart failure patients undergoing intermediate- and high-risk noncardiac surgery: impact of left ventricular ejection fraction. *Congest Heart Fail.* 2010; 16: 45-9.



62. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels, 9th ed Boston, MA: Little, Brown & Co; 1994.
63. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJC: Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. I. N Engl J Med 1976; 295: 1356-62.
64. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, et al: Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality. Results of an International Registry. Circulation 1995; 91: 873-81.
65. Hands ME, Rutherford JD, Muller JE, et al: The in-hospital development of cardiogenic shock after myocardial infarction: Incidence, predictors of occurrence, outcome and prognostic factors. The MILIS Study Group. J Am Coll Cardiol 1989;14: 40-6.
66. Leor J, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, et al: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission: Incidence, risk factors, and outcome. SPRINT Study Group. Am J Med 1993; 94: 265-73.
67. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE: Cardiogenic shock. Ann Intern Med 1999; 131: 47-59.
68. Wood KE: Major pulmonary embolism: Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. Chest 2002; 121: 877-905.
69. McLeod AG, Geerts W: Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. Crit Care Clin 2011; 27: 768-80.
70. Virchow RLK: Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen. In Thrombose and Emboli. Berlin, Buchhandlung GH-G, 1862.
71. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al: The use of continuous intravenous sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. Chest 1998;114: 541-8.
72. Stratmann G, Gregory GA: Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. Anesth Analg 2003; 97: 341-54.
73. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL., Jr ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. Anesthesiology. 1978; 49: 239-43.
74. Kinoshita M, Morioka N, Yabuuchi M, et al. New surgical scoring system to predict postoperative mortality. J Anesth. 2017; 31(2): 198-205.
75. Campeau L. Grading of angina pectoris. Circulation. 1976; 54: 522-3.

76. Abraham N, Lemech L, Sandroussi C, Sullivan D, May J. A prospective study of subclinical myocardial damage in endovascular versus open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2005; 41: 377-80; discussion 380-1.
77. Le Manach Y, Perel A, Coriat P, Godet G, Bertrand M, Riou B. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 2005; 102: 885-91.
78. Patterson BO, Holt PJ, Hinchliffe R, Loftus IM, Thompson MM. Predicting risk in elective abdominal aortic aneurysm repair: a systematic review of current evidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36(6): 637-45.
79. Mackey WC, O'Donnell TF Jr, Callow AD. Cardiac risk in patients undergoing carotid endarterectomy: impact on perioperative and long-term mortality. *J Vasc Surg*. 1990; 11: 226–33.
80. Krupski WC, Layug EL, Reilly LM, et al. Comparison of cardiac morbidity rates between aortic and infrainguinal operations: two-year follow-up. Study of Perioperative Ischemia Research Group. *J Vasc Surg*. 1993; 18: 609–15.
81. L'Italien GJ, Cambria RP, Cutler BS, et al. Comparative early and late cardiac morbidity among patients requiring different vascular surgery procedures. *J Vasc Surg*. 1995; 21: 935–44.
82. Devereaux PJ, Goldman L, Yusuf S, et al. Surveillance and prevention of major perioperative ischemic cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review. *CMAJ*. 2005; 173: 779–88.
83. Partridge JS, Harari D, Dhesi JK (2012) Frailty in the older surgical patient: a review. *Age Ageing* 41:142–147.
84. Hertzner NR, Young JR, Kramer JR, et al. Routine coronary angiography prior to elective aortic reconstruction: results of selective myocardial revascularization in patients with peripheral vascular disease. *Arch Surg*. 1979; 114(11): 1336-44.
85. American College of Physicians. Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 1997; 127(4): 309-12.
86. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 542-53.

87. Hertzner NR, Young JR, Bevern EG, et al. Late results of coronary bypass in patients with peripheral vascular disease. II. Fiveyear survival according to sex, hypertension, and diabetes. *Cleve Clin J Med*. 1987; 54(1): 15-23.
88. Raby KE, Goldman L, Cook EF, et al. Long-term prognosis of myocardial ischemia detected by Holter monitoring in peripheral vascular disease. *Am J Cardiol*. 1990; 66(19): 1309-13.
89. Kim LJ, Martinez EA, Faraday N, et al. Cardiac troponin I predicts short-term mortality in vascular surgery patients. *Circulation*. 2002; 106(18): 2366-71.
90. Eagle KA, Brundage BH, Chaitman BR, et al. Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27(4): 910-48.
91. Poldermans D, Hoeks SE, Feringa HH. Pre-operative risk assessment and risk reduction before surgery. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1913–24.
92. Schouten O, Bax JJ, Poldermans D. Preoperative cardiac risk assessment in vascular surgery patients: seeing beyond the perioperative period. *Eur Heart J* 2008; 29: 283–4.
93. Landesberg G, Mosseri M, Zahger D, Wolf Y, Perouansky M, Anner H, Drenger B, Hasin Y, Berlatzky Y, Weissman C: Myocardial infarction after vascular surgery: The role of prolonged stress-induced, ST depression-type ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1839–45.
94. Eagle KA, Berger PB, Calkins H, Chaitman BR, Ewy GA, Fleischmann KE, Fleisher LA, Froehlich JB, Gusberg RJ, Leppo JA: ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:542–53.
95. Boersma E, Poldermans D, Bax JJ, Steyerberg EW, Thomson IR, Banga JD, et al. Predictors of cardiac events after major vascular surgery: Role of clinical characteristics, dobutamine echocardiography, and beta blocker therapy. *JAMA* 2001; 285: 1865-73.
96. Rodseth RN. B type natriuretic peptide—a diagnostic breakthrough in peri-operative cardiac risk assessment? *Anaesthesia*. 2009; 64: 165–78.
97. Struthers A, Lang C. The potential to improve primary prevention in the future by using BNP/N-BNP as an indicator of silent pancardiac’ target organ damage: BNP/N-BNP

could become for the heart what microalbuminuria is for the kidney. *European Heart Journal* 2007; 28: 1678–82.

98. Feringa HH, Bax JJ, Elhendy A, de Jonge R, Lindemans J, Schouten O, van den Meiracker AH, Boersma E, Schinkel AF, Kertai MD, van Sambeek MR, Poldermans D: Association of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with postoperative cardiac events in patients undergoing surgery for abdominal aortic aneurysm or leg bypass. *Am J Cardiol* 2006; 98:111–5.

99. Feringa HH, Schouten O, Dunkelgrun M, Bax JJ, Boersma E, Elhendy A, Jonge R, Karagiannis SE, Vidakovic R, Poldermans D: Plasma N-terminal pro-Btype natriuretic peptide as long-term prognostic marker after major vascular surgery. *Heart* 2006; 93: 226–31.

100. Ryding AD, Kumar S, Worthington AM, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in non cardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2009; 111: 311–9.

101. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655–63.

102. Castellanos LR, Bhalla V, Isakson S, et al. B-type natriuretic peptide and impedance cardiography at the time of routine echocardiography predict subsequent heart failure events. *J Cardiac Fail* 2009; 15: 41–7.

103. Simons J, Baril DT, Goodney PP, et al. The effect of post-operative myocardial ischemia on long term survival after vascular surgery. *J Vasc Surg* 2013; 58: 1600–8.

104. Biccadd BM, Naidoo P and K. de Vasconcellos. What is the best pre-operative risk stratification tool for major adverse cardiac events following elective vascular surgery? A prospective observational cohort study evaluating pre-operative myocardial ischaemia monitoring and biomarker analysis. *Anaesthesia* 2012, 67, 389–95.

105. Rodseth RN, Lurati Buse GA, Bolliger D, et al. The predictive ability of pre-operative B-type natriuretic peptide in vascular patients for major adverse cardiac events an individual patient data meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58: 522–9.

106. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350:655–63.

107. Castellanos LR, Bhalla V, Isakson S, et al. B-type natriuretic peptide and impedance cardiography at the time of routine echocardiography predict subsequent heart failure events. *J Cardiac Fail* 2009;15: 41–7.

108. Bertges DJ, Goodney PP, Zhao Y, et al; Vascular Study Group of New England: The Vascular Study Group of New England Cardiac Risk Index (VSG-CRI) predicts cardiac

complications more accurately than the Revised Cardiac Risk Index in vascular surgery patients. *J Vasc Surg* 2010; 52: 674–83.

109. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC / AHA 2007 guidelines on peri-operative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *Circulation* 2007; 116: 1971–96.

110. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and peri-operative cardiac management in non-cardiac surgery. *European Heart Journal* 2009; 30: 2769–812.

111. Jeffrey CC, Kunsman J, Cullen DJ, Brewster DC. A prospective evaluation of cardiac risk index. *Anesthesiology* 1983; 58: 462-7.

112. Davies MJ, Murell GC, Cronin KD, Meads AC, Dawson A. Carotid endarterectomy under cervical plexus block – a prospective clinical audit. *Anaesth Intensive Care*. 1990;18: 219-23.

113. Devereaux PJ, Biccard BM, Sigamani A, et al. Association of Postoperative High-Sensitivity Troponin Levels With Myocardial Injury and 30-Day Mortality Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2017 Apr 25;317(16): 1642-51.

114. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, et al; Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study I. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012; 307: 2295–304.

115. van Waes JA, Nathoe HM, de Graaff JC, et al; Cardiac Health After Surgery (CHASE) Investigators. Myocardial injury after noncardiac surgery and its association with short-term mortality. *Circulation*. 2013; 127: 2264–71.

116. Levy M, Heels-Ansdell D, Hiralal R, et al. Prognostic value of troponin and creatine kinase muscle and brain isoenzyme measurement after noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2011; 114: 796–806.

117. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, et al. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 1547–54.

118. Beattie WS, Karkouti K, Tait G, et al. Use of clinically based troponin underestimates the cardiac injury in non-cardiac surgery: a single-centre cohort study in 51,701 consecutive patients. *Can J Anaesth*. 2012; 59: 1013–22.

119. London MJ. From Durban to Boston, a “modest proposal” to improve perioperative cardiovascular risk stratification. *Anesth Analg*. 2015; 120: 515–8.

120. Biccard B. Proposed research plan for the derivation of a new Cardiac Risk Index. *Anesth Analg*. 2015; 120: 543–53.
121. P. C. Haggart, D. J. Adam, P. F. Ludman, and A.W. Bradbury, “Comparison of cardiac troponin I and creatine kinase ratios in the detection of myocardial injury after aortic surgery,” *British Journal of Surgery*. 2001; 88(9): 1196–00.
122. L. J. Kim, E. A. Martinez, N. Faraday et al., “Cardiac troponin I predicts short-term mortality in vascular surgery patients,” *Circulation*. 2002; 106(18): 2366–71.
123. F. S. Apple, L. A. Pearce, S. W. Smith, J. M. Kaczmarek, and M. M. Murakami, “Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events,” *Clinical Chemistry*. 2009; 55(5): 930–37.
124. T. Reichlin, W Hochholzer, S. Bassetti et al., “Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays,” *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361(9): 858–67.
125. T. Keller, T. Zeller, D. Peetz et al., “Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction,” *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361(9): 868–77.
126. T. Omland, J. A. De Lemos, M. S. Sabatine et al., “A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease,” *The New England Journal of Medicine*. 2009; 361(26): 2538–47.
127. T. Tsutamoto, C. Kawahara, K. Nishiyama et al., “Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure,” *American Heart Journal*. 2010; 159(1): 63–7.
128. Biccard BM, Rodseth RN. The pathophysiology of peri-operative myocardial infarction. *Anaesthesia* 2010; 65: 733–41.
129. Much WAC, White IWC, Donen N, et al. Haemodynamic instability and myocardial ischaemia during carotid endarterectomy: A comparison of propofol and isoflurane. *Can J Anaesth*. 1995; 42:60.
130. Marston N, Brenes J, Garcia S, et al. Peak postoperative troponin levels outperform preoperative cardiac risk indices as predictors of long-term mortality after vascular surgery troponins and postoperative outcomes. *J Crit Care* 2012; 27: 66–72.
131. Patterson BO, Holt PJ, Hinchliffe R, Loftus IM, Thompson MM. Predicting risk in elective abdominal aortic aneurysm repair: a systematic review of current evidence. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36(6): 637-45.

132. Bryce GJ, Payne CJ, Gibson SC, Kingsmore Db, Byrne DS, Delles C. Risk Stratification Scores in Elective Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair: Are They Suitable for Preoperative Decision Making? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2012; 44: 55-61.
133. Jones HJ, de Cossart L. Risk scoring in surgical patients. *Br J Surg* 1999; 86: 149-57.
134. Shuhaiber JH, Hankins M, Robless P, Whitehead SM. Comparison of POSSUM with P-POSSUM for prediction of mortality in infrarenal abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 2002; 16: 736-41.
135. Prytherch DR, Ridler BM, Beard JD, Earnshaw JJ. Audit and Research Committee TVSSoGBaI. A model for national outcome audit in vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 21: 477-83.
136. P.M. Ridker, C.H. Hennekens, J.E. Buring, N. Rifai. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836-843.
137. P.M. Ridker, M.J. Stampfer, N. Rifai. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001; 285: 2481-5.
138. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973–9.
139. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1460–5.
140. Van der Meer IM, de Maat MP, Kiliaan AJ, et al. The value of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1323–8.
141. Hirzalla O, Emous M, Ubbink DT, Legemate D. External validation of the Glasgow Aneurysm Score to predict outcome in elective open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2006; 44(4): 712-6.
142. Baas AF, Janssen KJ, Prinssen M, Buskens E, Blankensteijn JD. The Glasgow Aneurysm Score as a tool to predict 30-day and 2- year mortality in the patients from the Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management trial. *J Vasc Surg* 2008; 47(2): 277-81.

143. Antonello M, Lepidi S, Kechagias A, Frigatti P, Tripepi A, Biancari F, et al. Glasgow aneurysm score predicts the outcome after emergency open repair of symptomatic, unruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33(3): 272-6.
144. Nesi F, Leo E, Biancari F, Bartolucci R, Rainio P, Satta J, et al. Preoperative risk stratification in patients undergoing elective infrarenal aortic aneurysm surgery: evaluation of five risk scoring methods. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004;28: 52-8.
145. Tu JV, Wang H, Bowyer B, Green L, Fang J, Kucey D. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy observations from the ontario carotid endarterectomy registry. *Stroke* 2003; 34: 2568-73.
146. Kragsterman B, Logason K, Ahari A, Troëng T, Parsson H, Bergqvist D. Risk factors for complications after carotid endarterectomy—a population-based study. *European journal of vascular and endovascular surgery* 2004; 28: 98-103.
147. von Haehling S, Filippatos GS, Papassotiriou J, Cicoira M, Jankowska EA, Doehner W, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a novel predictor of mortality in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(5): 484-91.
148. Hemingway H, Fitzpatrick NK, Gnani S, et al. Prospective validity of measuring angina severity with Canadian Cardiovascular Society class: The ACRE study. *Can J Cardiol*. 2004; 20: 305–9.
149. Sutton R, Bann S, Brooks M, Sarin S. The surgical risk scale as an improved tool for risk-adjusted analysis in comparative surgical audit. *Br J Surg* 2002; 89: 763-8.



## 8. BIOGRAFIJA

Dr Mladan Golubović je rođen 20. aprila 1980. godine u Nišu. Srednju medicinsku školu “dr Milenko Hadžić” u Nišu završio je 1999. godine i te iste godine je upisao Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu. Medicinski fakultet je završio 2008. godine sa prosečnom ocenom 8,54. Od 2010. godine stalno je zaposlen na Klinici za anesteziju i intenzivno lečenje, Kliničkog centra u Nišu. Specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne terapije je započeo 2011. godine, a specijalistički ispit je položio sa odličnom ocenom 2015. godine. Autor je i koautor više radova objavljenih u stručnim domaćim i međunarodnim časopisima, a svoje radove je prezentovao na domaćim i međunarodnim evropskim i svetskim stručnim sastancima.

Tokom pohađanja doktorskih akademskih studija završio je program Molekularna medicina, a nakon dobijanja specijalizacije i program Klinička medicina Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu. U to vreme je volonterski učestvovao u izvođenju praktične nastave na predmetu Medicinska statistika informatika.

U toku specijalističkog staža usavršavao se na Mercy Hospital Centre Chicago, USA, kao i u eminentnim kardiohirurškim ustanovama u našoj zemlji.

Kao istraživač učestvuje u MET REPAIR studiji u organizaciji Evropskog udruženja anesteziologa.

## Изјава 1.

### ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом: :  
"Параметри процене развоја раних кардиоваскуларних компликација код  
реконструкције великих артеријских крвних судова"

која је одбрањена на Медицинском факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:

Млађан Д. Голубовић  
(Име, средње слово и презиме)

**Изјава 2.**

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ЕЛЕКТРОНСКОГ И ШТАМПАНОГ ОБЛИКА ДОКТОРСKE  
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Наслов дисертације: "Параметри процене развоја раних кардиоваскуларних компликација код реконструкције великих артеријских крвних судова"

Изјављујем да је електронски облик моје докторске дисертације, коју сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**, истоветан штампаном облику.

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:

Млађан Д. Голубовић  
(Име, средње слово и презиме)

### Изјава 3:

#### ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

"Параметри процене развоја раних кардиоваскуларних компликација код реконструкције великих артеријских крвних судова"

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство **(CC BY)**
2. Ауторство – некомерцијално **(CC BY-NC)**
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде **(CC BY-NC-ND)**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима **(CC BY-NC-SA)**
5. Ауторство – без прераде **(CC BY-ND)**
6. Ауторство – делити под истим условима **(CC BY-SA)<sup>1</sup>**

У Нишу, \_\_\_\_\_

Потпис аутора дисертације:

Млађан Д. Голубовић  
(Име, средње слово и презиме)

---

<sup>1</sup> Аутор дисертације обавезан је да изабере и означи (заокружи) само једну од шест понуђених лиценци; опис лиценци дат је у наставку текста.