



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Nikola B. Mladenović

**Biomarkeri fibroze miokarda, nekroze miokarda,
hemodinamskog stresa i inflamacije kod bolesnika
koji se podvrgavaju hirurškoj revaskularizaciji
miokarda**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2024.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Nikola B. Mladenović

**Biomarkers of myocardial fibrosis, myocardial
necrosis, hemodynamic stress and inflammation in
patients undergoing coronary artery bypass
grafting**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2024.

Mentor:

Prof. dr Milan Pavlović

Prof. dr Lazar Velicki

Članovi komisije:

Prof. dr Marina Deljanin Ilić, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

Prof. dr Milan Pavlović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

Prof. dr Lazar Velicki, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu

Prof. dr Goran Koraćević, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

Prof. dr Radmila Veličković Radovanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Nišu

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor:	<p>Prof. dr Milan Pavlović</p> <p>specijalista interne medicine, subspecijalista kardiolog, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu</p> <p>Prof. Dr Lazar Velicki</p> <p>specijalista opšte hirurgije, subspecijalista kardiohirurg, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu</p>
Naslov:	<p>Biomarkeri fibroze miokarda, nekroze miokarda, hemodinamskog stresa i inflamacije kod bolesnika koji se podvrgavaju hirurškoj revaskularizaciji miokarda</p>
Rezime:	<p>Koronarna bolest pripada najrasprostranjenijim oboljenjima kardiovaskularnog sistema. Posledično dolazi do razvoja ishemijske kardiomiopatije, infarkta miokarda, fibroze miokarda kao i vavlularnih bolesti. Zbrinjavanje koronarne bolesti može biti konzervativn i invazivno. Invazivni terapijski pristupi su perkutane koronarne intervencije i hirurška revaskularizacija miokarda koje su u mnogome doprinele u produžavanju života i poboljšavanju kvaliteta života. Fibroza miokarda je između ostalog i posledica koronarne bolesti koja je direktno povezana sa kvalitetom života i preživljavanjem. Jedan od novijih biomarkera koji se može koristiti za procenu fibroze miokarda je galektin-3, mada još uvek nije u rutinskoj primeni. Na fibrozu miokarda utiče i hemodinamski stres koji se direktno može posmatrati kroz biomarker NT-proBNP, pored toga bitan uticaj imaju markeri inflamacije i nekroze miokarda. U ovoj studiji je ispitivan galektin-3 uz komparaciju sa vrednostima NT-proBNP-a, C-reaktivnog proteina (CRP) i kreatin kinaza MB (CK-MB) kod koronarne bolesti zbrinute hirurškom revaskularizacijom miokarda. Učestvovalo je 110 bolesnika čije su vrednosti biomarkera praćene preoperativno i u dva navrata postoperativno. Labaratorijska obrada makera je vršena Elisa metodom. Praćen je međusobni odnos navedenih biomarkera, kao i kretanje u odnosu na komplikacije koje su beležene tokom postoperativnog perioda u smislu poremećaja srčanog ritma, perioperativnog infarkta miokarda, centralne vaskulrne ishemijske kao i uticaj spironolaktone na njihovo kretanje i ukupnu povezanost. Rezultati koji su dobijeni su signifikantni u pravcu nivoa galektina-3 kao markera čije rano postoperativno smanjenje povezano sa poremećajem srčanog ritma u vidu atrijalne fibrilacije sa apsolutnim komorski odgovorom. Takođe se registruje da bolesnici koji su preoperativno u terapiji</p>

koristili spironolakton statistički značajno manje imaju pojavu srčane aritmije. Nisu nađene značajne korelacije između nivoa galektina-3 i ostalih biomarkera.

Naučna oblast:	Medicina
Naučna disciplina:	Interna medicina, kardiologija
Ključne reči:	Hirurška revaskularizacija miokarda, galektin-3, NT-proBNP, CRP, CK-MB, fibroza miokarda, atrijalna fibrilacija
UDK:	616.127-005.8-089 (043.3)
CERIF klasifikacija:	B 530 Kardiovaskularni sistem
Tip licence Kreativne zajednice:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral
Supervisor:

Prof. dr Milan Pavlović

specialist in internal medicine, subspecialist cardiologist, full professor at the Faculty of Medicine, University of Niš

Prof. Dr Lazar Velicki

general surgery specialist, cardiac surgeon subspecialist,
associate professor of the Faculty of Medicine, University of Novi Sad

Title:

Biomarkers of myocardial fibrosis, myocardial necrosis, hemodynamic stress and inflammation in patients undergoing coronary artery bypass grafting

Abstract:

Coronary heart disease is one of the most widespread diseases of the cardiovascular system. As a result, ischemic cardiomyopathy, myocardial infarction, myocardial fibrosis and valvular diseases develop. Treatment of coronary artery disease can be conservative and invasive. Invasive therapeutic approaches are percutaneous coronary interventions and surgical revascularization of the myocardium, which have greatly contributed to prolonging life and improving the quality of life. Myocardial fibrosis is, among other things, a consequence of coronary disease, which is directly related to quality of life and survival. One of the newer biomarkers that can be used to assess myocardial fibrosis is galectin-3, although it is not yet in routine use. Myocardial fibrosis is also influenced by hemodynamic stress, which can be directly observed through the biomarker NT-proBNP, and markers of inflammation and necrosis of the myocardium also have a significant impact. In this study, galectin-3 was investigated and compared with the values of NT-proBNP, C-reactive protein (CRP) and creatine kinase MB (CK-MB) in coronary disease treated by surgical myocardial revascularization. 110 patients participated, whose biomarker values were monitored preoperatively and on two occasions postoperatively. The laboratory processing of the markers was carried out using the Elisa method. The mutual relationship of the mentioned biomarkers was monitored, as well as the movement in relation to the complications recorded during the postoperative period in terms of heart rhythm disorders, perioperative myocardial infarction, central vascular ischemia, as well as the influence of spironolactone on their movement and overall connection. The results obtained are significant in the direction of the level of galectin-3 as a marker whose early postoperative decrease is associated with heart rhythm disturbances in the form of atrial fibrillation with absolute ventricular response. It is also registered that patients who preoperatively used spironolactone in their therapy had a statistically significantly lower incidence

of cardiac arrhythmia. No significant correlations were found between galectin-3 levels and other biomarkers.

Scientific Field: Medicine

Scientific Discipline: Internal medicine, cardiology

Key Words: Surgical myocardial revascularization, galectin-3, NT-proBNP, CRP, CK-MB, myocardial fibrosis, atrial fibrillation

UDC: 616.127-005.8-089 (043.3)

CERIF Classification: **B 530 Cardiovascular system**

Creative Commons License Type: **CC BY-NC-ND**

Ovaj rad posvećen je
mom fakultetu, mom gradu,
mnogobrojnoj porodici i svim prijateljima

Zahvalnica

Prof. dr Milanu Pavloviću sa Klinike za kardiologiju, Univerzitetskog kliničkog centra Niš, mentoru i saradniku, za kreiranje ove teme, za sve savete, strpljenje i usmeravanja prilikom izrade ovog rada.

Prof. dr Lazaru Velickom sa Klinike za kardiovaskularnu hirurgiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, mentoru, kolegi i prijatelju, na nesebičnom zalaganju, za istrajnost, usmeravanje, savetovanje i zajednički rad prilikom stvaranja i realizacije ovog istraživanja. Pre svega na nesebičnom deljenju svog znanja i iskustva.

Prof. Aleksandru Redžeku sa Klinike za kardiovaskularnu hirurgiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine na maksimalnoj podršci tokom istraživanja i realizaciji ove doktorske teze.

Prof. Valentini Nikolić sa katedre za Farmakologiju sa toksikologijom Medicinskog fakulteta u Nišu, Univerziteta u Nišu na nesebičnom savetovanju i usmeravanju.

Medicinskom fakultetu u Nišu, zahvaljujem se na finansiranju istraživanja, čiji su rezultati prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji kroz sredstva internog projekta broj INT-MF53 odobrenom pod nazivom „Biomarkeri fibroze miokarda, nekroze miokarda, hemodinamskog stresa i inflamacije kod bolesnika koji se podvrgavaju hirurškoj revaskularizaciji miokarda” rukovodioca prof. dr Milana Pavlovića.

Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica za odobrenje istraživanja unutar ustanove i prikupljanju materijala.

Kolegama i saradnicima biohemijske laboratorije Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine na čelu sa Magistrom Bosić na saradnji i angažovanju prilikom istraživanja.

Kolegama i saradnicima istraživačke laboratorije Medicinskog fakulteta u Nišu na saradnji prilikom obrade materijala koji su osnova ovog istraživanja.

Dr Oliveri Rankov iz Urgentnog centra, Univerzitetskog kliničkog centra Vojvodine na nesebičnoj podeli svog znanja i iskustva prilikom izrade doktorske teze.

Svojim roditeljima Bojanu, Jeleni i bratu Iliji na maksimalnoj podršci u svim životnim situacijama pa tako i ovom bitnom životnom delu i stepeniku moje karijere.

Na prvom mestu svojoj supruzi Aleksandri koja je imala strpljenja, razumevanja i vremena za sva moja odsustva prilikom izrade ovog istraživanja u svim segmentima i bez koje sigurno ne bih uspeo.

Iz sveg srca svojoj ćerki Vasilisi koja je u svakom trenutku moj „vetar u leđima“ i neiscrpna snaga za ceo život i sva dela.

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	KORONARNA BOLEST SRCA.....	1
1.1.1.	ISTORIJAT	1
1.1.2.	EPIDEMIOLOGIJA.....	2
1.1.3.	ATEROSKLEROZA	4
1.2.	AKUTNA I HRONIČNA KORONARNA BOLEST SRCA.....	8
1.3.	BIOMARKERI.....	11
1.3.1.	KREATIN KINAZA IZOENZIM MB (CK-MB).....	12
1.3.2.	LEČENJE KORONARNE BOLESTI	14
1.3.3.	PERKUTANA KORONARNA INTERVENCIJA	15
1.3.4.	HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA	20
1.3.5.	POSTINFARKTNO REMODELOVANJE MIOKARDA	22
1.3.6.	N-TERMINALNI PRO B-TIP NATRIURETSKI PEPTID (NT-Pro BNP)	24
1.3.7.	GALEKTIN-3	27
1.3.8.	C-REAKTIVNI PROTEIN	30
1.4.	ATRIJALNA FIBRILACIJA	32
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	35
3.	HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA.....	36
4.	MATERIJAL I METODE	37
4.1.	UZORAK.....	37
4.2.	KRITERIJUMI ZA UKLJUČIVANJE U STUDIJU.....	38
4.3.	KRITERIJUMI ZA NEUKLJUČIVANJE	38
4.4.	KRITERIJUMI ZA ISKLJUČIVANJE	39
4.5.	ANALIZA BIOMARKERA	39
4.5.1.	N-TERMINALNI B-TIP NATRIURETSKI PEPTID (NT-proBNP)	40
4.5.2.	GALEKTIN-3	40
4.5.3.	C-REAKTIVNI PROTEIN (CRP)	40
4.5.4.	KREATIN KINAZA MB IZOENZIM (CK-MB).....	41
4.6.	OPERATIVNA TEHNIKA	41
4.7.	STATISTIČKA OBRADA PODATAKA	42
5.	REZULTATI.....	43
5.1.	OPŠTI PODACI O ISPITIVANIM PACIJENTIMA	43

5.2.	LABORATORIJSKI PARAMETRI ISPITIVANIH PACIJENATA	44
5.3.	EKOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI KOD ISPITANIKA	45
5.3.1.	Ejekciona frakcija leve komore kod ispitanika	45
5.3.2.	Dijastolna disfunkcija kod ispitanika	46
5.3.3.	Veličina leve pretkomore i leve komore u dijastoli kod ispitanika.....	46
5.4.	KARAKTERISTIKE ISPITANIKA NA PRIJEMU U ODNOSU NA VRSTU INTERVENCIJE	47
5.5.	KARAKTERISTIKE SPROVEDENE PROCEDURE	49
5.6.	PARAMETRI INFLAMATORNIH MARKERA I KARDIOSPECIFIČNIH ENZIMA NA PRIJEMU, PRVOG I SEDMOG POSTOPERATIVNOG DANA.....	51
5.7.	UTICAJ PREOPERATIVNIH KARAKTERISTIKA ISPITANIKA NA VREDNOSTI MERENIH BIOMARKERA.	57
5.7.1.	Uticaj starosnog doba, pola, BMI i merenih biomarkera kod ispitanika	57
5.7.2.	Povezanost parametara srčane funkcije i merenih biomarkera kod ispitanika	58
5.7.3.	Povezanost perioperativnog perioda i biohemijskih parametara kod ispitanika	61
5.7.4.	Povezanost biohemijskih markera i operativnog toka	64
5.7.5.	Povezanost biohemijskih markera i atrijske fibrilacije (AF) – dijagnostifikovane pre intervencije ili nastale de novo	66
5.7.6.	Faktori koji utiču na vrednost merenih biomarkera u postoperativnom periodu	72
6.	DISKUSIJA	78
7.	ZAKLJUČAK	95
8.	LITERATURA	98
9.	BOGRAFIJA	113

1. UVOD

1.1. KORONARNA BOLEST SRCA

1.1.1. ISTORIJAT

Prvi epidemiološki podaci o ishemijskoj bolesti srca opisani su 1970. godine, dok su njeni prvi simptomi opisani još u starom Egiptu. Nepoznati egipatski lekar zabeležio je neke njene bitne karakteristike kao što su nepredvidljivost, osećaj nelagodnosti i bol u grudima. Takođe je zabeležio da kada se javi bol u grudima, smrt nije daleko (1). Ateroskleroza, koja je osnovni patološki supstrat ishemijske bolesti srca, opisana je deskriptivno još pre više od 3200 godina kao zadebljanja „krvnih žila“, što je pronađeno u iskopinama egipatskih mumija iz XVIII dinastije egipatskih faraona, koji su živeli 1224. godine pre nove ere (pre n.e.), (2).

Mahariši Sušruta, drevni indijski lekar i učitelj, još je 500. pre n.e prepoznavao i opisao organ u ljudskom organizmu koji pokreće „vitalne tečnosti u organizmu kroz kanale“. Takođe se smatra prvim lekarom koji je uočio da tegobe (bol iza grudne kosti, danas poznat kao bol tipičan za ishemijski bol) potiču od istog organa i nazvao ih Hritshoola. Detaljno ih je opisao u svom čuvenom traktatu „*Suśruta Samhita*“ (3). Prvo detaljnije objašnjenje kliničkog sindroma ishemijske bolesti srca potiče iz 17. veka, kada je Edvard Hajd, engleski književnik, grof Klarendona, opisao tegobe svog oca koje je imao nakon napora kao „bol u levoj ruci koji ga je toliko mučio da bi on pobledeo“ (4). Prvi opis koronarnog sindroma zvanično je objavio patoanatom Đovani Batista Morgani 1761. godine u delu „O sedištu i uzrocima bolesti“. Morgani je već 1707. secirao leš jednog bolesnika koji je umro nakon stenokardičnog napada, ali je opažanja o ovom slučaju objavio tek 1761. godine (5). U tom periodu, a po ugledu na Morganija, počeli su i drugi lekari i patolozi tog vremena posebnu pažnju da obraćaju na naglo nastale smrti, pre svega mlađih ljudi, da opisuju i pronalaze patološki supstrat naglo nastale smrti. Lekar William Haberdan prvi je, pored bola u sredogruđu i dispnee, opisao i paroksizmalno stezanje u grudima kao jedan od bitnih simptoma akutnog oboljenja srca i, po prvi put, na Kraljevskom koledžu lekara 21. jula 1768. godine, nazvao taj simptom angina pectoris (6). Taj događaj smatra se presudnim datumom za detaljnije, preciznije i opširnije ispitivanje koronarne bolesti. Tokom 18. i 19. veka Alan Burn je objavio da je sindrom angine pectoris samo klinička slika opstrukcije koronarnih krvnih sudova (7), dok Herman Notnagel opisuje vazomotorni oblik angine pectoris, od koje je i sam bolovao.

Naredni, 19. vek, doprineo je početku lečenja napada prouzrokovanih anginom pectoris, te je Tomas Brunton 1876. godine u terapiji savetovao amilnitrat, dok je samo dve godine kasnije, Vilijan Murel

započeo sa do danas neprevaziđenim nitroglicerinom, kao lekom prvog izbora u lečenju tegoba koje nastaju usled ove bolesti (8).

Dvadeseti vek karakteriše detaljnije medikamentozno lečenje angine pektoris, kao i koronarne bolesti srca, ali i početak invazivnog lečenja koronarne bolesti srca. Tako je 1974. godine Andreas Grincig, začetnik angioplastike, inicijalno na perifernim krvnim sudovima u lokalnoj anesteziji kod čoveka, ali i na animalnom modelu, uradio prvu uspešnu dilataciju stenoziranog krvnog suda (9). Dalja njegova stremljenja sa doktorima Milerom i Hanaom 1977. godine, inicijalno u San Francisku, a potom u Cirihu, dovode do prvog elektivnog aortno-koronarnog premošćavanja, a potom i prve koronarne angioplastike. Smatra se da je istorijski datum 16. septembar 1977. godine, kada je doktor Grincig, zajedno sa svojim timom, uradio prvu koronarnu angioplastiku i prvu samostalnu perkutanu koronarnu intervenciju (8). Krajem 20. veka dolazi do epohalnih istraživanja i napretka u interventnoj kardiologiji i kardiohirurgiji. Tako su 1987. godine Ulrich Sigvar i Žak Puel po prvi put u istoriji kardiologije implantirali prvi intrakoronarni stent, te od tada započinje širom sveta era perkutane koronarne intervencije.

1.1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Epidemiologija bolesti srca i krvnih sudova predstavlja jednu od najbitnijih oblasti epidemiološke nauke i prakse današnjice zbog ključnog udela ove bolesti u sveobuhvatnom morbiditetu i mortalitetu svetskog stanovništva. Na prelazu iz prethodnog u današnji vek svedoci smo takozvane epidemiološke tranzicije, u kojoj kardiovaskularni bolesnici postaju glavni medicinski i javnozdravstveni problem. Dok je početkom 20. veka mortalitet od kardiovaskularnih bolesti iznosio manje od 10% svetske populacije, početkom 21. veka kardiovaskularne bolesti postale su vodeći uzrok smrtnosti, te mortalitet iznosi oko 30%. Prema poslednjim istraživanjima, mortalitet se procenjuje na blizu 40% u visoko razvijenim i na oko 28% u nisko i srednje razvijenim zemljama (10). U visoko razvijenim zemljama procenjuje se da je kod 43% bolesnika uzrok smrti koronarna bolest (9).

Od šesdesetih i ranih sedamdesetih godina prošlog veka, od kada je broj obolelih od koronarne bolesti veoma velik i epidemiološki značajan, ovo oboljenje postaje jedna velika, ako ne i najveća pretnja stanovništvu po incidenciji, morbiditetu i mortalitetu. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), kardiovaskularne bolesti danas zauzimaju prvo mesto po učestalosti, ali i po stepenu mortaliteta i morbiteta (10). Tako da se sa sigurnošću može reći da su kardiovaskularne bolesti srca najveći i najopasniji „ubica“ današnjice. Razlog za ovako veliku incidenciju i prevalenciju kardiovaskularnih bolesti današnjice leži u savremenom načinu života koji podrazumeva sedetarni

način života, nedostatak fizičke aktivnosti, epidemiju gojaznosti i dijabetesa, smanjen unos vlakana, kao i sve veći značaj virusnih i inflamatornih bolesti koji su uzrok hronične inflamacije krvnih sudova (10).

Svetske tranzicije, poput ekonomskih, demografskih i socijalnih, u značajnoj meri utiču kako na opšte zdravlje populacije, tako i na promene u porastu incidencije i prevalencije koronarne bolesti među populacijom. Produženje životnog veka svetske populacije dovodi do promene starosnog profila svetskog stanovništva. Procenjuje se da će se narednih godina populacija ljudi starijih od 65 godina uvećavati više nego bilo koja druga starosna grupa u svim regionima sveta. U 2002. godini ona je činila 7% od ukupnog stanovništva, a predviđa se da će se taj broj utrostručiti do 2050. godine (11). Poslednjih decenija prošlog veka kardiovaskularne bolesti su bile vodeći uzrok smrti u razvijenim zemljama, a od 2001. godine postaju vodeći uzrok smrti i u zemljama u razvoju (11,12). U tim zemljama dolazi do globalnog preokreta obolevanja od zaraznih bolesti ka masovnom obolevanju od nezaraznih bolesti. Produžen je životni vek, poboljšani su uslovi života. Ekonomski momenat je povoljno uticao na smanjenje mortaliteta od bolesti uzrokovanih infektivnim agensima i nedovoljnom uhranjenošću (11).

Jedna od misija SZO kada su masovne nezarazne bolesti u pitanju su promene načina života opšte populacije u cilju smanjenja rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti.

Danas postoje tri osnovne komplementarne strategije koje imaju za cilj da redukuju morbiditet i mortalitet od koronarne bolesti. Prvo, primarnom prevencijom javnog zdravlja mogu se smanjiti faktori rizika. To podrazumeva: kontrolu populacije kroz preventivne i sistematske preglede, edukativne kampanje, kampanje protiv pušenja i promovisanje zdravih stilova života. Druga strategija podrazumeva identifikovanje podgrupa u opštoj populaciji koje će imati najviše benefita po zdravlje od primene preventivnih mera, kao što je prevencija arterijske hipertenzije i povišenog holesterola. Treća strategija zahteva veća finansijska sredstva i usmerena je na metode i na prevenciju sekundarnih faktora rizika kod onih individua koje već imaju manifestovanu koronarnu bolest, a sve u cilju sprečavanja ponovnog nastanka novog akutnog kardiovaskularnog incidenta ili sprečavanja komplikacija. Za sada su samo visoko razvijene zemlje sa visokim standardom i dobrom zdravstvenom prosvetnošću populacije o značaju preventivnih mera u mogućnosti da sprovedu sve tri strategije simultano. S obzirom na prisutnu značajno razvijenu primarnu prevenciju, veliku terapijsku mogućnost i razvijenu sekundarnu prevenciju, nivo mortaliteta od koronarnih bolesti u svetu blago opada i to pretežno u razvijenim zemljama, i pored činjenice da je znatno veći procenat starije populacije u ovim zemljama. Tendencija sekundarne prevencije je da spreči ponovni nastanak akutne koronarne bolesti i/ili akutni infarkt miokarda uz minimalne sekvele. Pedesetih godina smrtni ishod kod osoba sa akutnim infarktom miokarda javljao se kod trećine obolelih, dok je danas ta

smrtnost prepolovljena, iako su bolesnici stariji i imaju teži oblik koronarne bolesti. U svetlu tog napretka, prisutna je i dalje zabrinjavajuća činjenica da bolest napada muškarce u najboljim životnim godinama, tokom četvrte i pete decenije života, dok se kod žena javlja znatno kasnije, u proseku 10 godina kasnije u odnosu na muškarce. Ishemijska bolest predstavlja najčešći uzrok smrti kod osoba starijih od 45 godina, a kod muškaraca nakon 35 godina života. U odnosu na sve uzroke kardiovaskularnih bolesti, oko 80% pripada koronarnoj (ishemijskoj) bolesti srca (12). Ishemijska bolest srca je od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) definisana kao "oštećenje srca, akutno ili hronično, koje nastaje zbog smanjenja ili prestanka dotoka krvi u srčani mišić, kao posledica patoloških promena u koronarnim arterijama" (10). Nastaje usled neadekvatnog odnosa između potrebe i snabdevenosti srčanog mišića krvlju.

1.1.3. ATEROSKLEROZA

Osnova za koronarnu bolest srca leži u poremećaju vaskularizacije samog srčanog mišića, odnosno u njegovoj globalnoj ili parcijalnoj nedovoljnoj „uhranjenosti“. Patofiziološki supstrat za nastanak koronarne bolesti je uznapredovala ateroskleroza. Po Lucariniju i Picanu u istraživanju „Stres ehokardiografsko ispitivanje dipiridamolom kod hipertenzivnih bolesnika“ ishemija miokarda može da nastane na tri načina: 1) zbog suženja epikardijalnog dela koronarne cirkulacije; 2) zbog hipertrofije miokarda koja nije praćena povećanjem cirkulacije i 3) zbog promena u mikrocirkulaciji. U patogenezi ishemije miokarda može da bude uključen samo jedan mehanizam ili kombinacija dva, pa i sva tri mehanizma. Ateroskleroza, kao prvenstveno degenerativno oboljenje krvnih sudova, sa svojim komplikacijama, vodeći je uzročnik koronarne bolesti srca (13). Robbins i Grundy su definisali aterosklerozu na sledeći način: "U osnovi ovog poremećaja je stvaranje fokalnih, uzdignutih plakova koji se sastoje iz fibrozno masnog materijala ili zadebljanja koja se nazivaju ateromi i koji se nalaze u intimi i unutrašnjem delu medije arterije". Napredovanjem ovog poremećaja, ateromi podležu različitim komplikacijama: kalcifikaciji, unutrašnjem krvarenju, ulceraciji i ponekad se na njih nadovezuje proces tromboze (14). U preko 95% slučajeva, koronarna bolest je uzrokovana aterosklerotičnim promenama na koronarnim arterijama. Drugi, daleko ređi uzroci ovog oboljenja su sifilis, različiti oblici arteritisa, embolija koronarnih arterija, oboljenja vezivnog tkiva (sistemski lupus eritematodes). Najređi uzrok je spazam koronarnih arterija kao razlog ishemije miokarda (15). Ateroskleroza kao degenerativni proces, neposredno je vezan za proces starenja i incidencija je direktno proporcionalna. Javlja se sve češće kod bolesnika u podmaklim godinama. Ipak, pojava ateroskleroze nije neizbežna, jer postoji izvestan procenat osamdesetogodišnjaka koji imaju minimalne ili nemaju uopšte aterosklerotične promene na krvnim sudovima (15). Sam proces

ateroskleroze počinje vrlo rano, već početkom druge decenije života. U ovom periodu, nastale aterosklerotične lezije su rane i klinički neme, potencijalno reverzibilne. Ispitivanja vršena u ratu u Koreji pokazala su da su početni znaci ateroskleroze koronarnih arterija pronađeni kod 75% mladih vojnika poginulih u borbi (15). Progresivne lezije najčešće se uočavaju u punom razvoju bolesti tokom četvrte i pete decenije života ili kasnije (15).

Patohistološkim ispitivanjem od tri sloja arterijskog krvnog suda, proces ateroskleroze inicijalno pogađa intimu, prvenstveno endotel. Endotel se sastoji od jednoćelijskog sloja ćelija sa specifičnim i složenim biohemijskim karakteristikama. Endotel je organ koji ima izuzetnu važnost u regulaciji vaskularnog metabolizma i tonusa arterija, kao i u stvaranju i održavanju stepena koagulabilnosti krvi. U intimi je moguća pojava "nagomilanih" glatko-mišićnih ćelija. Pojedini delovi endotela u kojima dolazi do nagomilavanja glatkomišićnih ćelija stvaraju se ekscentrična adaptivna intimalna zadebljanja i obično su upravo to predilekciona mesta za pojavu aterosklerotičnih promena, uključujući i mesta grananja arterija (15). Remodelovanje arterije, atrofija medije iza aterosklerotične ploče, tromboza lumena, periadventicijalni infiltrati sastavljeni od limfocita i plazmocita su sekundarni fenomeni. Ranije je ateroskleroza smatrana degenerativnom bolešću, ali su godine istraživanja i ispitivanja od nedavno menjale taj stav, te se sve više pominju imunološke promene, zapaljenje i genetska osnova u patogenezi ateroskleroze. Učestalost aterosklerotičnih lezija je veća u predelu većih arterijskih krvnih sudova, poput abdominalne aorte, koronarnih arterija, femoropoplitealnih i unutrašnjih karotidnih arterija. Hemodinamski stres, koji je prisutan na račvanju ovih arterija i turbulentni protok krvi mogu mehanički izazvati disfunkciju endotela, a dalji odgovor može biti različit, u zavisnosti od stepena oštećenja.

Najranija patološka promena u smislu razvoja ateroskleroze je zadebljanje subendotelne intime. Oštećene ćelije endotela ili fenotipski izmenjene glatko-mišićne ćelije intime proizvode adhezivne molekule. Započinje kritična faza vezivanja monocita cirkulišuće krvi za endotel. Ti monociti postaju deo subintime i diferenciraju se u pravcu makrofaga. U isto vreme, u slučaju povišene koncentracije LDL (*low density lipoprotein* – male gustine) holesterola u cirkulišućoj krvi, dolazi do njegovog taloženja u subintimi i vezivanja za proteoglikane. LDL holesterol nije podložan oksidaciji, ali vezivanjem za proteoglikane matriksa subintime, postaje podložan oksidaciji. Produkti oksidisanog LDL holesterola koji se oslobađaju u subintimi pokreću inflamatornu kaskadnu reakciju. Makrofazi subintime uklanjaju oksidisane molekule LDL holesterola (16). Stapanjem holesterolskih kapljica u okviru citoplazme makrofaga nastaju "penaste ćelije". U ovoj ranoj fazi, penaste ćelije su u mogućnosti da transportuju molekule holesterola nazad na površinu endotela, posle čega se oni dalje vezuju za cirkulišuće HDL (*high density lipoprotein* – velike gustine) molekule i transportuju u jetru,

što predstavlja tzv. reverzibilni holesterolski transport (17). Međutim, dugotrajnije delovanje stimulusa aktivira penaste ćelije u subintimi, u vidu depoa holesterola, koji vremenom podležu apoptozi, kada se oslobađaju lipidi u ekstracelularnu subintimu, te se formiraju acelarne naslage lipida. Apoptoza, fenotipska alteracija glatko-mišićnih ćelija, ćelijska proliferacija, zadebljanje adventicije vodi ka formiranju aterosklerotične pločice. To je prva i najkarakterističnija lezija uznapredovale ateroskleroze. Sastoji se od lipidima bogate ekscentrično zadebljale intime. Površinu plaka, okrenutu lumenu, pokriva fibrozna traka. Centralni deo plaka ispunjen je žitkim, kašastim sadržajem, koji nastaje povećanjem i stapanjem malih kolekcija ekstracelularnih lipida. Vremenom se u plaku povećava sadržaj vezivnog tkiva, pretežno kolagena. Rastuća fibrolipidna ploča je odličan supstrat za razvoj akutnih trombotičnih komplikacija. Relativan odnos veličine jezgra plaka, kao i količina vezivnog tkiva, bitna je za prognozu plaka. Veliko ekscentrično lipidno jezgro i tanka fibrozna kapa visoko su rizični za rupturu plaka, lokalnu trombozu i nastanak akutnog infarkta miokarda. U zrelim plakovima, zastupljene su u različitom odnosu dve glavne komponente plaka: mekana – lipidima bogata ateromatozna kaša i čvrsta – bogata kolagenim tkivom (18). Fibrozna komponenta je obično daleko voluminoznija, stabilizuje plak i štiti ga od disrupcije. Ateromatozna kaša destabilizuje plak i čini ga podložnim rupturi (18). Glavne determinante vulnerabilnosti plaka su veličina plaka i sastav ateromatozne srži, debljina fibrozne kape i postojanje lokalne akutne inflamacije (18). Predilekciono mesto za rupturu plaka je rubni predeo, gde je fibrozna kapa najtanja (19). Dezintegracija fibrozne kape praćena je naglim izlaganjem visoko trombogene kaše protoku krvi. Na mestu rupture plaka javlja se iznenadna tromboza, koja dovodi do okluzije krvnog suda i akutnog infarkta miokarda. Sklonost ka rupturi plaka umnogome zavisi i od koncentracije makrofaga na obodu istanjene fibrozne kape (20). Zreli plakovi mogu kalcifikovati, pri čemu mineralni depoziti zamenjuju izumrle ćelije i ekstracelularne lipide. Čak i u odsustvu rupture plaka, napredovanjem ateroskleroze, sve više dolazi do sužavanja lumena krvnog suda, remeti se protok krvi i raste rizik od daljeg oštećenja endotela, čime se zatvara začarani krug. Suženjem krvnog suda dolazi do tkivne hipoksije, a smanjenjem elastičnosti krvnog suda, dolazi do povećanja arterijskog pritiska i nove disfunkcije endotela. Napredovanjem suženja lumena koronarnog krvnog suda preko 60%, a po nekima već preko 50%, smatraju se hemodinamski značajnim i svakim daljim porastom progrediraju i anginozne tegobe u vidu stabilne i nestabilne angine pectoris. Utvrđeno je da plakovi bogati lipidima, a sa tankom fibroznom trakom, bez obzira na stepen stenoze koji izazivaju, pre prskaju od onih koji dovode do većeg stepena suženja krvnog suda, ali imaju deblju fibrozu kapu (20). Debljina fibrozne kape manja od 65 mikrona čini plak nestabilnim i rizičnijim za rupturu. Smatra se da je plak sa tankom fibroznom kapom i većim lipidnim bazenom nastabilan ili vulnerabilan plak. Ima veći potencijal za rupturu i posledičnu trombozu krvnog suda (20). Dalja progresija ateroskleroze zavisi

od razvoja dinamičke ravnoteže. Ona može da se razvija u pravcu dalje progresije, ali i regresije plaka. U ovoj fazi razvoja plaka moguće je uticati na smer dinamičke ravnoteže odgovarajućim tretmanom. Nova otkrića imunih i inflamatornih kaskada u patogenezi ateroskleroze su to omogućila. Upotreba određenih lekova: imunosupresiva (*Sirolimus* se koristi u lekom obliterisanim stentovima), inhibitora ciklooksigenaze 2 (inhibitorno dejstvo na oksidativne enzime, čime se prekida kaskadni proces), statina (lekovi koji imaju i antiinflamatorni efekat kao i dokazani efekat u stabilizaciji plaka po principu zadebljanja fibrozne kape), vakcina protiv već oksidovanih čestica LDL holesterola, značajno će usporiti progresiju ateroskleroze i pojavu njenih komplikacija (18).

Komitet za vaskularne lezije Američkog udruženja za srce (21) dao je predlog histopatološke klasifikacije ateroskleroze: **Tip I** i **tip II** spadaju u rane lezije, gde dolazi do patološkog zadebljanja intime i subintimalnog nagomilavanja makrofaga, a potom i fenotipske alteracije glatko-mišićnih ćelija. Pojavljuju se penaste ćelije (*foam cells*). **Tip III** karakteriše se povećanjem volumena glatko-mišićnih ćelija i okolnog veziva i pojavom ekstracelularnih lipida. Ova lezija se naziva preateromom i prelazni je oblik između rane i kasne faze. **Tip IV** je lezija aterom, sadrži značajan lipidni matriks, pokriven tankom fibroznom kapom prema lumenu krvnog suda. **Tip V** je lezija opisana kao fibroaterom. Karakteriše se izrazitom fibroznom komponentom sa širokom fibroznom trakom. **Tip VI** je lezija koja predstavlja komplikaciju ateromatoznog plaka. Na površini plaka dolazi do defekta različite veličine i dubine, uključujući i potpunu rupturu plaka, što dovodi do razvoja lokalne tromboze. Lezije **tipa VII** pokazuju intenzivnu kalcifikaciju, a **tipa VIII** izrazitu fibrozu. Ove lezije nastaju zaceljivanjem komplikovanih lezija tipa VI (21).



Slika 1. : Slikovni prikaz uznapredovale ateroskleroze arterijskog krvnog suda sa delimičnom opstrukcijom protoka

Preuzeto i modifikovano sa internet stranice: (<https://www.halodoc.com/kesehatan/aterosklerosis>)

1.2. AKUTNA I HRONIČNA KORONARNA BOLEST SRCA

Prema vremenu nastanka i trajanja bolesti, koronarna bolest srca može biti akutna i hronična. Akutna koronarna bolest srca, koja uključuje akutni koronarni sindrom i naglu srčanu smrt, manifestuje se iznenadnom redukcijom ili naglim prestankom snabdevanja krvlju dela srčanog mišića, nastalog kao posledica stvaranja tromba u koronarnim krvnim sudovima ili kao posledica rupture plaka (22, 23). Lečenje akutne koronarne bolesti srca podrazumeva brzu i promptnu procenu rizika, neodložnu primenu reperfuzione terapije i započinjanje antitrombotične terapije (23). Hronična koronarna bolest srca (ili drugačije nazvana hronični koronarni sindrom) podrazumeva stabilnu anginu pektoris, tihu ishemijsku, koje su nastale kao rezultat postojanja i progresivnog razvoja aterosklerotskog plaka. Lečenje hronične koronarne bolesti srca fokusira se na oslobađanje simptoma, modifikaciju faktora rizika i prevenciju dalje progresije bolesti. Promena stila života i primena zdravih navika, farmakoterapija i procedure revaskularizacije miokarda dovode do smanjenja mogućnosti dalje progresije svih vrsta hronične koronarne bolesti srca. Blagovremena intervencija kod akutne koronarne bolesti poboljšava ishod lečenja, ima za cilj što manji stepen oštećenja miokarda i prevenira komplikacije, prvenstveno akutni infarkt miokarda. Nasuprot tome, hronična koronarna bolest srca

ima za cilj smanjenje simptoma bolesti, poboljšanje kvaliteta života i prevenciju nastajanja ili ponovnog javljanja ishemijskog događaja (24).

Iskustvo stečeno poslednjih godina iz kliničkih studija sa velikim brojem koronarnih bolesnika omogućilo je bolje razumevanje patofiziološkog mehanizma, a istovremeno je uslovalo novu podelu koronarne bolesti na akutni i hronični klinički oblik. Termin akutni koronarni sindrom (AKS) je izraz koji se poslednjih godina upotrebljava kao dijagnoza za akutnu koronarnu bolest prvih sati ili dana od početka simptoma bolesti. Postoji i mišljenje da je klasifikacija koronarne bolesti na određene tipove u odnosu na težinu oboljenja proizvoljna i nezadovoljavajuća. Kliničke manifestacije oboljenja stapaju se međusobno i predstavljaju raznolik spektar progresivne ishemije, nekroze, fibroze i disfunkcije leve komore. Svaka od kliničkih manifestacija može da bude prva manifestacija bolesti, a čovek tokom vremena može imati različite manifestacije.

Pacijent može da bude kritično bolestan u jednoj fazi bolesti, a nekoliko meseci kasnije da bude sposoban za punu aktivnost sa drugim manifestacijama bolesti ili bez njih. Stoga, sa ishemijskom bolesti srca bolesnik može da ispoljava ili da se kod njega razvije jedna od sledećih pojava (24):

- asimptomatska koronarna bolest,
- naprasna smrt,
- angina pectoris (pri naporu i usled spazma, *Prinzmetalova*),
- nestabilna angina pectoris,
- srčana insuficijencija,
- srčane aritmije,
- akutni infarkt miokarda.

Prve tegobe nastale usled koronarne bolesti vezane su za anginu pectoris koja može biti stabilna ili nestabilna, a kao najrizičnija i najznačajnija posledica ateroskleroze jeste infarkt miokarda. Akutni infarkt miokarda nastaje kao posledica naglo nastalog pucanja fibrozne kape plaka i izlivanjem sadržaja lipidnog bazena u krvotok, sa posledičnom delimičnom ili kompletnom opstrukcijom lumena koronarne arterije. Pored većih koronarnih krvnih sudova, bolešću mogu biti zahvaćeni i mali arterijski koronarni krvni sudovi koji spadaju u domen mikrocirkulacije srca, gde se takođe javljaju klinički simptomi anginoznog tipa i koji takođe vremenom rezultiraju razvojem ishemijske kardiomiopatije (24). Ishemijska kardiomiopatija podrazumeva funkcionalnu slabost srca kao posledicu gubitka ili oštećenja srčanog tkiva više od 20% usled akutne ili hronične ishemije. Ishemijska bolest srca koja traje duže vremena dovodi do izmene arhitekture srca, a samim tim do poremećaja sistolne i dijasistolne funkcije kao i vaskularnog aparata (24, 25).

Akutni infarkt miokarda posleđično se karakteriše nastankom ireverzibilne ishemije koja progredira do nekroze miokarda. Veličina nekroze u direktnoj je korelaciji sa funkcijom leve komore i prognozom: veći infarkt dovodi do većeg smanjenja srčane funkcije i lošije prognoze. Ukoliko polje nekroze iznosi ispod 10% ukupne mase miokarda leve komore, klinička slika infarkta je blaga, komplikacije su retke, a prognoza je uglavnom dobra. Međutim, pri okluziji arterije od koje zavisi cirkulacija za veliki deo miokarda, razvija se velika nekroza, deo miokarda koji ne funkcioniše je toliki da se javljaju znaci srčane slabosti, klinička slika je teža, sa komplikacijama i većim mortalitetom u akutnoj fazi infarkta. Kod većih koronarnih krvnih sudova i u domenu mikrocirkulacije srca javljaju se klinički simptomi anginoznog tipa, koji takođe vremenom rezultiraju razvojem ishemijske kardiomiopatije (26, 27).

Kod akutnog infarkta miokarda prvo se javlja oštećenje dijastolne funkcije leve komore što povećava pritisak punjenja komore. Sledi oštećenje sistolne funkcije u obliku smanjenja udarnog volumena i istisne frakcije. Tako dolazi do pada pritiska u aorti i smanjenja perfuzionog pritiska u koronarnom krvotoku, što opet pogoršava regionalnu ishemiju. Opisani patofiziološki događaji, pre svega u infarktnom, ali i u zdravom miokardu, koji dovode do popuštanja miokarda leve komore, danas se zovu remodelovanje leve komore, tj. preoblikovanje leve komore, iz normalnog oblika elipse, preko sfere, do najgore moguće geometrije, oblika valjka.

SZO je definisala akutni infarkt miokarda kao skup od minimum dva ispunjena kriterijuma od sledećih: tipični stenokardični bolovi, povećanje koncentracije CK-MB (kreatin-kinaza izoenzim MB), i troponina u serumu, postojanje tipičnih EKG (elektrokardiografskih) promena i ehokardiografskih poremećaja na nivou segmentne kinetike (28). Dijagnoza akutnog infarkta miokarda postavlja se na osnovu karakterističnih promena u kliničkoj slici, elektrokardiogramu i biohemijskim nalazima. Takođe se dijagnoza može postaviti raznim invazivnim i neinvazivnim dijagnostičkim procedurama (ehokardiografski, kompjuterizovanom tomografijom koronarnih krvnih sudova i klasičnom invazivnom koronarografijom).

Klinički anginozni bol kod akutnog infarkta miokarda je izuzetno jak i traje nekoliko sati.

Lokalizovan je iza centralnog dela grudne kosti i/ili epigastrijuma i kod trećine bolesnika širi se prema ramenima, a ređe prema abdomenu (nikada ispod umbilikusa), prema leđima, vilici i vratu. Bol je tipičan, u vidu stezanja, pritiskanja i probadanja u grudnom košu. Često se uz ove tipične simptome javljaju i znojenje, malaksalost, mučnina, povraćanje, omaglica, gušenje, preznojavanje hladnim znojem i uznemirenost. Bol može, ali ne mora da započinje u toku fizičkog napora ili emocionalnog stresa. Najčešće se javlja u toku ranih jutarnjih časova. Oko 15% do 20% infarkta razvija se bez bolova. Učestalost infarkta pri kojima se bol ne javlja veća je kod žena, kod bolesnika sa dijabetesom, a povećava se u podmaklom životnom dobu. Kod starijih ljudi, infarkt miokarda može se javiti kao

iznenada nastalo otežano disanje koje može dovesti do plućnog edema. Bol nastaje zbog nadražaja nervnih završetaka u ishemičnom ili lezijom zahvaćenom, ali ne i nekrotičnom miokardu. Bol često prestaje naglo i potpuno kada se uspostavi protok kroz arteriju odgovornu za infarkt, odnosno kada se obezbedi snabdevanje krvi do područja zahvaćenog infarktom (29). Vaskularni uzroci grudnog bola, a da to nije akutni infarkt miokarda, su disekcija aorte i plućna embolija. U tipičnom objektivnom nalazu bolesnika sa akutnim srčanim udarom nalazi se anginozni status u kojem je bolesnik izrazito bleđ, uznemiren, obliven hladnim znojem. U ranim fazama infarkta mnogi bolesnici imaju normalnu frekvencu srca i normalan krvni pritisak. Ipak, simptomatologija se ponekad razlikuje u odnosu na lokalizaciju infarkta, tako da oko četvrtina bolesnika sa infarktom prednjeg zida leve komore u toku prvog sata od nastanka infarkta ima manifestacije, hiperaktivnosti simpatičkog nervnog sistema (tahikardija ili hipertenzija). Oko polovine bolesnika sa infarktom donjeg zida, odnosno inferiornim infarktom, pokazuje znake parasimpatičke hiperaktivnosti (bradikardija i/ili hipotenzija). Kod oko četvrtine bolesnika sa infarktom prednjeg zida, prvih nekoliko dana bolesti pojavljuje se abnormalno sistolno pulsiranje u periapikalnoj regiji koje je uzrokovano diskinetičnim izbočenjima. Ovo abnormalno pulsiranje u kasnijim fazama razvoja bolesti može i nestati. Volumen karotidnog pulsa je smanjen, pa tako ukazuje na smanjeni udarni volumen. Arterijski krvni pritisak je varijabilan, kod većine bolesnika sa transmuralnim infarktom, sistolni pritisak se smanjuje za oko 10 mmHg do 15 mmHg, u odnosu na preinfarktno stanje (30).

U nekrotičnom miokardu oslobađaju se velike količine ćelijskih enzima koji predstavljaju neke od značajnih faktora za dokazivanje akutnog infarkta miokarda. Ti enzimi se detektuju laboratorijski uz pomoć biomarkera.

1.3. BIOMARKERI

Biomarkeri su pokazatelji fizioloških i patofizioloških procesa u organizmu kao i učinka primenjene terapije (31).

Istorijski gledano biomarkeri datiraju još od 1848. godine, kada je Henry Bence Jones, engleski lekar, detektovao imunoglobuline u serumu i mokraći kod većine pacijenata (oko 75%) koji su болоvali od određenih bolesti, a pogotovu od multiplog mijeloma poznat kao *Bence Jones* protein (31). Od tada, veliki broj je detektovan, mnogi od njih su našli svakodnevnu upotrebu za dokazivanje brojnih oboljenja, a brojni drugi biomarkeri su tek u fazi ispitivanja i čekaju svoje mesto u kliničkoj praksi. Idealni biomarkeri imaju visoku osetljivost, povišeno oslobađanje prilikom oštećenja tkiva, brzo izlučivanje u cirkulaciju, dug poluživot nakon izlučivanja, dobru specifičnost, prisustvo u cirkulaciji u određenoj koncentraciji i kada nema oštećenja tkiva ili nemogućnost da se registruju u cirkulaciji

kada nema oboljenja. Takođe, dobar biomarker mora da ispunjava i pozitivne analitičke sposobnosti kao i kliničke karakteristike u smislu reakcije na terapiju, dostupnosti i preciznosti.

Uz pomoć biomarkera, u svakodnevnoj kliničkoj praksi, određuje se potencijalni rizik od oboljenja, prisustvo bolesti, stejdžing bolesti, terapijski efekat lečenja i eventualni rizik od recidiva, a sve to sa ciljem da poboljšamo krajnji ishod: blagovremeno postavljanje dijagnoze, utvrđivanje terapijskog efekta lečenja, postizanje remisije bolesti ili izlečenje bolesti.

Biomarkeri se određuju uz pomoć laboratorijske opreme i uređaja uz korišćenje reagensa pri adekvatno propisanoj tehnici izvođenja. Nisu strogo specifični za određene laboratorije u kojoj se rade i ponovljivi su. Za dokazivanje određenog patološkog stanja i bolesti može se koristiti jedan specifičan biomarker i/ili u kombinaciji sa drugim biomarkerima radi preciznije dijagnostike i tumačenja rezultata lečenja (32).

Biomarkeri predstavljaju pomoćni alat u procesu dijagnostike i lečenja, ali ne i potpunu zamenu za osnovne dijagnostičke procedure i klinički pregled (33, 34, 35).

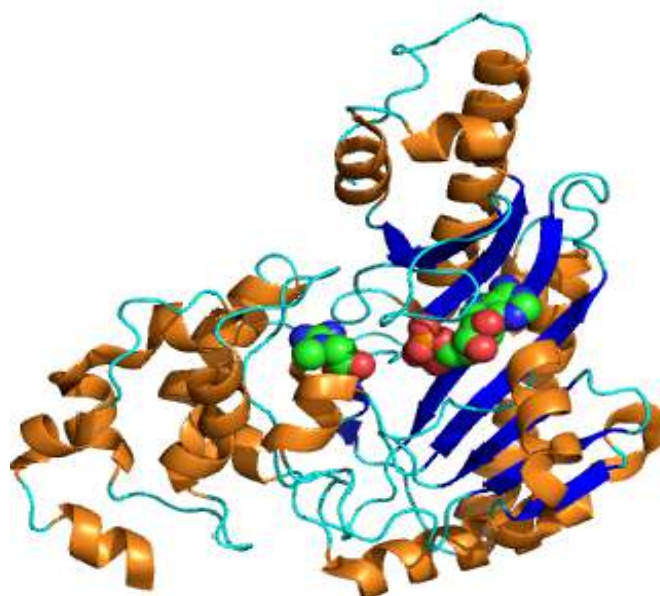
Najzastupljeniji biomarkeri kardiovaskularnog sistema su biomarkeri nekroze miokarda: kreatin kinaza MB izoenzim (CKMB), troponin (troponin I i High sensitive troponin (HS troponin)), dok su markeri hemodinamskog stresa N-terminalni pro B-tip natriuretski peptid (NT-proBNP) i inflamatorni marker C-reaktivni protein (CRP) pomoćni i bitni u daljem praćenju i lečenju koronarne bolesti srca.

Svaki od navedenih biomarkera, a i drugih biomarkera, indikovani su samo kada njihovo određivanje može uticati na klinički tok i postavljanje krajnje dijagnoze (33, 34, 35).

1.3.1. KREATIN KINAZA IZOENZIM MB (CK-MB)

Kreatin fosfokinaza (CK) i njen izoenzim CK-MB (Slika 2.) beleže značajan porast unutar 6 do 24 sata i obično se vraćaju u normalu za 48 do 72 sata, sa izuzetkom većih infarkta, kada je klirens povišen 7 do 14 dana (31). Maksimalna vrednost enzima CK registruje se otprilike oko 24 sata od početka infarkta, dok kod bolesnika koji su imali uspešnu reperfuziju (fibrinolizu ili perkutanu koronarnu intervenciju) pik nastaje ranije. Iako je porast serumske CK senzitivni marker za dijagnozu infarkta, postoje i lažno pozitivni rezultati kod bolesnika sa oboljenjem mišića, alkoholnom intoksikacijom, dijabetesom, traumom skeletnih mišića, posle konvulzija, plućne embolije, intramuskularne injekcije i drugo. Postoje tri izoenzima CK, od kojih je jedino CK-MB visoko senzitivnan za miokard.

Kreatin kinaza MB izoenzim spada u grupu ranih biohemijskih markera akutnog infarkta miokarda, što znači da se pojavljuje u krvi u prvih šest sati od pojave tegoba. Prvi dokazi o pojavi značajnog povećanja koncentracije CK u krvi kod infarkta miokarda objavljeni su od strane Drajfuzi i saradnika 1960. godine (36). U periodu sedamdesetih godina počelo je određivanje CK i CK-MB-a kao markera za postavljanje dijagnoze akutnog infarkta miokarda. Svetska zdravstvena organizacija 1979. godine zvanično priznaje metodu određivanja CK i CK-MB-a u dijagnozi akutnog infarkta miokarda (36). U to vreme, jedini problem bilo je dobijanje lažno pozitivnih rezultata nakon hirurških intervencija, bez akutnog oštećenja miokarda. U periodu osamdesetih godina pojavljuje se imunološki test za određivanje CK-MB-a sa anti CK-M i anti CK-B antitelima, da bi se poboljšanje u preciznosti postiglo uvođenjem testa monoklonalnim antitelima specifičnih za MB dimer 1981. godine koji se više nisu menjali. Studijom iz 1998. godine potvrđena je tačnost CK-MB-a u akutnom infarktu miokarda od 97% u prvih šest sati od pojave simptoma. Testovi koji se danas koriste imaju visoku specifičnost i senzitivnost kao i kratak vremenski period za dobijanje rezultata. CK-MB se oslobađa u prvih 3 – 6 sati od pojave tegoba, maksimalne vrednosti dostiže u roku od 24 časa, a vraćanje u referentne vrednosti kroz 72 časa (37). Takođe, pored mogućnosti postavljanja dijagnoze infarkta miokarda, može se dijagnostifikovati veličina infarkta miokarda shodno vremenskom postizanju maksimalnih vrednosti CK-MB-a u krvi, što je dalo pozitivnu koleraciju (38). Radi preciznijeg dijagnostifikovanja bitno je blagovremeno uzeti uzorak krvi od nastanka prvih tegoba kao i moguće serijsko uzimanje na 6, 12, 24 i 48 sati. Vrednost ovog enzima je i u tome što se njegov enzimski profil može koristiti sa većom senzitivnošću od EKG nalaza kod različitih tipova infakta miokarda.



Slika 2. : Kristalni prikaz humanog moždanog tipa kreatin kinaze

Preuzeto i modifikovano sa internest stranice: (https://sr.wikipedia.org/wiki/Kreatin_kinaza)

CK-MB ima ulogu u katalizaciji prenosa fosfata, kreatin-fosfata i adenozin-difosfata, odnosno kreatina i adenozin-trifosfata (39). Merenjem katalitičke aktivnosti ili merenjem mase imunohemijskom metodom dobija se koncentracija CK-MB-a. Katalitička uloga kreatin kinaze je u stvaranju energije za metabolizam ćelije (40). Dakle, kreatin kinaza obezbeđuje adenozin-trifosfat za mišićnu kontrakciju na ćelijskom nivou i transport supstrata u ćeliju (40). Nalazi se u ćelijskoj citoplazmi i mitohondrijama. Najveća koncentracija kreatin kinaze je u poprečno- prugastim mišićima, gastrointestinalnom traktu, mozgu i mišiću srca (41). Sastavljena je od dve subjedinice, mišićne i moždane. Inače, postoje tri dimerna oblika izoenzima, shodno distributivnim organima: CK-MM u skeletnim mišićima, CK-MB u srčanom mišiću i CK-BB u mozgu. U ovoj situaciji, ukupni porast CK, uz porast izoenzima MB, karakterističan je za oštećenje srčanog mišića. Referentne vrednosti za CK-MB su do 25 U/L. Nakon kardiohirurške intervencije klinički se toleriše i do četiri puta veća gornja granica nakon koje bi se uz ehokardiografske znake i EKG znake tretiralo kao perioperativni infarkt miokarda.

U plazmi se troponin povećava za tri do četiri sata od nastanka bola kod 50% pacijenata, a porast vrednosti može da traje i nekoliko dana. Kod bolesnika sa sumnjom na infarkt miokarda značajno je određivanje kardiospecifičnih troponina: troponin-T i troponin-I. U cirkulaciji se duže održava troponin - T i to 10 do 14 dana, dok se troponin I zadržava 7 do 10 dana. Bolesnici koji imaju uspešnu revaskularizaciju infarktne arterije pokazuju brzo oslobađanje troponina T, što može biti koristan pokazatelj reperfuzije (31).

1.3.2. LEČENJE KORONARNE BOLESTI

Lečenje koronarne bolesti nikada nije definitivno i svedeno je na usporavanje progresije koronarne bolesti ili privremeno poboljšanje. U prvom redu smanjenje rizika od koronarne bolesti zasniva se na promenama životnog stila, povećanje fizičke aktivnosti, smanjenje stresa, unos manje količine koncentrovanih ugljenih hidrata, smanjenje unosa zasićenih masnih kiselina, veći unos omega masnih kiselina. Terapija koronarne bolesti srca zavisi od kliničke slike i stepena suženja koronarnih krvnih sudova, individualna je i zavisi od toga da li je pacijent asimptomatski ili već postoji razvoj angine pectoris ili infarkta miokarda. Terapija može biti medikamentozna (konzervativna) i invazivna (perkutana koronarna intervencija ili hirurška), odnosno kombinovana. Kardiohirurška revaskularizacija miokarda i perkutana koronarna intervencija su vrste intervencija koje su indikovane kod uznapredovale koronarne bolesti.

Medikamentozno lečenje akutnog infarkta miokarda zavisi od njegove veličine. Sa idejom da se nakon pojave prvih simptoma bolesti, primenom adekvatne terapije, spreči dalje širenje i

napredovanje nekroze, a time ograniči infarkt na što manje područje mišića, primenjuje se reperfuziona terapija. Terapija je uspešnija ukoliko se primenjuje što ranije.

Trombolitička terapija se primenjuje u poslednje četiri decenije. Patofiziološku osnovu ove reperfuzione metode čini liza svežeg tromba koji okludira koronarnu arteriju. Cilj primene trombolitičke terapije je ponovno uspostavljanje koronarnog protoka i zaustavljanje procesa nekroze. U slučaju okluzije koronarnog suda, proces nekroze započinje u roku od 20 minuta i širi se od endokarda ka epikardu. Za šest sati prisutna je 70% transmuralna nekroza, sa malim napretkom nekroze od 6. do 24. časa (42). Proces retko može biti usporen ako su prisutne razvijene kolaterale. Najbolji rezultati se postižu ako se terapijska reperfuzija ostvari nakon prvog sata, ali dobar efekat ostaje i nakon dva do šest sati (42). Dovodi do značajnog očuvanja vitalnosti tkiva i funkcionalnog oporavka ishemijskog miokarda. Bolesnici koji na vreme dobiju trombolitičku terapiju imaju manju infarktnu površinu, jer je nekroza manja, te je manje komplikacija, a samim tim je i preživljavanje bolje, kao i manji procenat komplikacija.

Streptokinaza je prvi primenjeni trombolitički lek kojim je započeta revolucionarna reperfuziona terapija. Potom su u praksi korišćeni i drugi trombolitici: tkivni plazminogen aktivator, urokinaza, stafilokinaza, retaplaza i dr. Danas četiri leka čine standardnu trombolitičku terapiju: streptokinaza, aktiliza, reteplaza i tenektoplaza. Svaki od ovih lekova je idealan lek za pravog pacijenta (41). Doze i način primene zavise od tipa trombolitika. Reperfuzija se postiže kod 36% do 79% bolesnika sa akutnim infarktom miokarda, a uspešnost više zavisi od vremena kada je data terapija u odnosu na početak bola, a manje od leka koji je primenjen (42, 43).

Trombolitički lekovi nose značajan rizik od komplikacija, zbog čega je važno pridržavati se preporuka o indikacijama i kontraindikacijama pri njihovoj primeni.

Prema preporukama Evropskog (ESC) i Američkog udruženja kardiologa (ACC-AHA) primena trombolitičke terapije indikovana je kod infarkta sa elevacijom ST segmenta u elektrokardiogramu (STEMI) (40, 44).

1.3.3. PERKUTANA KORONARNA INTERVENCIJA

Lečenje koronarne bolesti doživelo je značajne promene tokom prethodnih decenija. Uvođenje selektivne koronarne angiografije 1958. godine od strane Sonesa doprinelo je boljem razumevanju patofiziologije koronarnih arterija (47). Nakon toga, 1964. godine, Dotter i Judkins izvršili su prvu intraluminalnu angioplastiku perifernih arterija. Andreas Gruentzing je 16. septembra 1977. godine izvršio prvu perkutanu transluminalnu koronarnu angioplastiku (PTCA), a potom je 1986. godine Puel u Tuluzu prvi ugradio koronarni stent (48, 49). Daljom ekspanzijom tehnologije i

farmakoterapije perkutana revaskularizacija se do 1994. godine izjednačila po broju procedura sa kardiohirurgijom (49). Zahvaljujući postepenom uvođenju drugih metoda perkutane koronarne revaskularizacije, koronarnih stentova i stentova obloženih lekovima, poboljšan je primarni i dugoročni uspeh i bezbednost perkutanih koronarnih intervencija (PCI). Danas je broj koronarnih bolesnika koji se leči PCI procedurama trostruko veći od broja kardiohirurških revaskularizacija. Oni uključuju kompleksnu interakciju balona (dilatacija) i zida krvnog suda (karakteristike plaka i naknadni odgovor zida na barotraumu) (50). Dilatacija arterije angioplastikom je kontrolisana lezija izražena u traumi zida koronarne arterije, uzrokovana visokim pritiskom u balonu koji se koristi za disrupciju aterosklerotskog plaka i istežanje zida krvnog suda. Fisura plaka, istežanje medije i adventicije i separacija ateroma od medije, odgovorni su za otvaranje novog puta krvotoku i povećanje lumena krvnog suda (50). Neposredni neželjeni efekti ove barotraume su česta pojava elastičnog sužavanja arterije (rana restenoza), nakon uspešne procedure i prisustva vidljivih disekcija zida arterije sa pratećom okluzijom (50). Dugoročni odgovor krvnog suda na barotraumu je značajno negativno remodelovanje arterije, uz manje izraženu neointimalnu hiperplaziju i formiranje ekstracelularnog matriksa, što rezultira pojavom restenoze (51). Restenoza se obično javlja u prvih šest meseci nakon uspešne dilatacije (51). Može se definisati angiografski i klinički. Angiografska restenoza predstavlja suženje veće od 50% dijametra suda na mestu prethodne intervencije (51). Klinička restenoza predstavlja ponovnu pojavu anginoznih tegoba, uz dokazanu ishemiju u zoni tretiranog krvnog suda na neinvazivnim testovima (51). Prediktori restenoza su: dužina suženja, lokalizacija suženja u proksimalnom segmentu koronarnog suda, bifurkaciona lezija, hronična okluzija, mali finalni dijametar postignut procedurama (50, 51). Primenom moderne opreme i savremenih balona, primarni angiografski uspeh PTCA danas prelazi 90% (angiografski uspeh je definisan kao vizuelno procenjen rezidualni dijametar suženja arterije manji od 50%. U 10% procedura je neuspešna, zbog nemogućnosti da se kroz suženje arterije plasira žica-vodič ili balon kateter, nemogućnosti da se suženje proširi ili zbog akutne okluzije krvnog suda (52).

Primenom PTCA mogu se eliminisati anginozne tegobe gotovo kod svih bolesnika. Rizik urgentne operacije bajpasa, proceduralnog infarkta ili smrti još uvek je oko 5%, a učestalost restenoza, koja zahteva ponovnu proceduru ili bajpas hirurgiju, prelazi 30% (52). Angiografske karakteristike koronarne stenoze predstavljaju najznačajniji parametar primarnog uspeha procedure i rizika od pojave komplikacija. Karakteristike suženja koje nisu pogodne za PTCA su: dugačka stenoza, angulirane, ekscentrične, kalcifikovane, locirane na ostijumu arterija ili na bifurkacijama, kao i lezije sa vidljivim prisustvom tromba (50, 52). PTCA ima značajno manji primarni uspeh kod hronično okludiranih arterija (oko 70%). Kod njih se nakon uspešne primarne rekanalizacije restenoza ponovo javlja kod polovine bolesnika, a kod trećine se manifestuje ponovnom totalnom okluzijom. Bolesnici

sa značajnim suženjima na venskim graftovima bajpasa su visoko rizični za PTCA, zbog čestih proceduralnih komplikacija i visokog procenta restenoze (53, 54, 55).

Nakon preliminarnog korišćenja u perifernim arterijama, prvi put je stent ugrađen u koronarnu arteriju 1986. godine (47). Pojava intrakoronarnih metalnih stentova (BMS) značajno je smanjila akutne ishemijske komplikacije balon angioplastike i učestalost restenoza. Eliminirana su dva osnovna problema: elastično sužavanje arterije kao odgovor na barotraumu i fiksiranje disekcija nastalih u zidu arterije (54). Međutim, stentovi su značajno povećali cenu intervencija i otvorili novi problem restenoze unutar stenta, za koji se još uvek traži optimalno rešenje. Kod balon angioplastike, restenoza pretežno nastaje usled negativnog remodelovanja krvnog suda. Pojava restenoza nakon ugradnje stenta je rezultat prevashodno neointimalne proliferacije, kao odgovor na traumu zida. Smanjenje učestalosti restenoza za 30% nakon ugradnje stenta u odnosu na konvencionalnu PTCA nije rezultat manje neointimalne proliferacije (koja je čak veća kod stentova), već, pre svega, većeg proceduralnog dijametra lumena krvnog suda i eliminisanja akutnog elastičnog sužavanja arterije (54). Nedavno publikovane metaanalize ukazuju na dve značajne činjenice: 1) rutinska ugradnja stentova ne dovodi do značajnog smanjenja mortaliteta, AIM i hirurških revaskularizacija u odnosu na balon angioplastiku sa provizornom ugradnjom stenta kod bolesnika sa koronarnom bolesti; 2) rutinska primena koronarnih BMS-a dovodi do značajnog smanjenja učestalosti angiografske restenoze za 30% i potrebe za ponovnom intervencijom u oko 50% (52). BMS su učinili značajan napredak u PCI procedurama, ali su i dalje bili povezani sa relativno visokim procentom *in stent* restenoza oko 20% i učestalom potrebom za reintervencijom (52). Skorašnja pojava stentova obloženih lekovima (DES) predstavlja značajan korak ka eliminisanju *in stent* restenoze. Nastali su kao odgovor na učestale *in stent* restenoze BMS-a. Uvedeni su u kliničku praksu 2003. godine. Za oblaganje stenta koriste se različiti citotoksični, citostatički, antiinflamatorni i antiproliferativni lekovi (56, 57). Lek je utopljen u tanak polimer na površini stenta, odakle se polako otpušta u zid krvnog suda tokom nekoliko meseci nakon ugradnje stenta. Na taj način, lek postiže terapijsku koncentraciju lokalno, u tkivu krvnog suda, ne detektuje se sistemski i nema neželjenih sistemskih efekata. Nakon ugradnje DES-a i početnog snažnog efekta, nastaje period smanjene efikasnosti leka, usled smanjenog lokalnog prisustva leka. Kod *Sirolimus* obloženog stenta, 63% leka se oslobodi u toku prvih 14 dana. U tom periodu, lek lokalno u zidu arterije dostiže maksimalnu koncentraciju od 160 µg (57). U toku narednih 14 dana, lokalna koncentracija leka se smanjuje za 50%. U daljem toku, lokalna koncentracija leka je sve manja, a time je i zaštitni efekat sve slabiji (57, 58). Prvi stent obložen lekom je *Sirolimus-eluting* stent, a ripamicin, makroidni antibiotik sa potentnim imunosupresivnim dejstvom i antiproliferativnim efektom na glatko-mišićne ćelije, lek je upotrebljen za njegovo oblaganje (98). Skorašnja metaanaliza 38 randomizovanih kliničkih studija koje su obuhvatile više od 18.000

bolesnika i direktno poredile stentove obložene lekom - DES i metalne neobložene stentove - BMS, pokazala je sledeće: 1) u periodu praćenja do četiri godine nakon revaskularizacije nema razlike u mortalitetu i učestalosti infarkta miokarda između dve grupe bolesnika; 2) nema razlike u ukupnoj učestalosti tromboze stenta između dva tipa stenta, ali je učestalost kasnih tromboza stenta (nakon 30 dana od procedure) nešto viša kod stentova sa lekom; 3) dugoročno, stentovi sa lekom značajno smanjuju potrebu za ponovnom intervencijom u odnosu na obične stentove, 30% do 70%, zavisno od tipa suženja (58). SIRIUS, velika multicentrična studija, objavila je značajnu redukciju *in stent* restenoza nakon godinu dana od implantacije Sirolimus obloženih stentova, u odnosu na kontrolnu grupu BMS, sa 21% na 5,8%, pri čemu je procenat reintervencija značajno redukovan sa 16,6% na 4,1 (98). Sem prednosti koje stentovi sa lekom imaju, u odnosu na obične BMS, treba spomenuti i njihove nedostatke. To su, pre svega, njihova manja efikasnost od one koju očekujemo u izrazito kompleksnim tipovima suženja, poput bifurkacija, angulacija ili totalnih okluzija, ali i kod kompleksnih bolesnika, poput onih sa dijabetesom ili višesudovnom bolešću (59). Na drugom mestu je cena DES-a koja je pet puta veća u odnosu na cenu BMS-a. Gunn i saradnici su izračunali da je cena ukupnog lečenja PCI sa DES-om skuplja za 256%, u odnosu na PCI sa BMS-om, pri tome su razmatrani i ukalkulisani veći broj reintervencija PCI procedura sa BMS-om. (98) Treći nedostatak je pomeranje, odnosno malpozicija stanta. RAVEL studija je potvrdila superiornost Sirolimus obloženog stenta u odnosu na kontrolnu grupu (BMS), u pogledu značajnog smanjenja *in stent* restenoza. Nakon prve godine, procenat restenoza bio je 1%, nakon tri 6,2%, a nakon pet godina 11,3%. Međutim, RAVEL studija je konstatovala visok stepen malpozicije DES-a od 21% u odnosu na kontrolnu grupu BMS-a 4% (98).

Značajan limitirajući faktor za široku upotrebu stantova je njihova tromboza: akutna – u prva 24 sata, subakutna – od drugog do tridesetog dana i kasna – nakon tridesetog dana, koja se kod dve trećine bolesnika manifestuje AIM-om ili fatalnim ishodom (55). Istraživanja Colomba i Barragana pokazala su da su preduslovi eliminisanja tromboze stenta optimalna ekspanzija stenta uz potpuno pokrivanje lezije i primena kombinovane agresivne antiagregacione terapije, sa aspirinom i tiklopidinom (ili klopidogrelom) (55). Ove nalaze je nakon toga potvrdilo više randomiziranih studija. Bolesnici sa BMS-om bi trebalo da uzimaju ovu terapiju najmanje mesec dana, a bolesnici sa DES-om 12 meseci. Značajan prediktor pojave tromboze stenta sa lekom u prvih 12 meseci nakon ugradnje je prerani prestanak uzimanja dvojne antiagregacione terapije, koji je najčešće prisutan zbog potrebe za nesrčanom operacijom. Optimalna medikamentozna terapija za ove bolesnike još uvek nije precizno definisana, ali se predlaže da se nastavi sa uzimanjem aspirina i za vreme operacije, jer je većinu intervencija moguće bezbedno uraditi i pod terapijom aspirinom (60). Rizik tromboze stenta se značajno smanjuje nakon reendotelizacije krvnog suda, pa se intenzivna antiagregaciona terapija

nakon ugradnje običnog stenta može obustaviti nakon mesec dana (61). Poseban problem predstavlja pojava kasnih tromboza stentova obloženih lekom, pa je jedna od mera preventive protiv ove komplikacije i produženo uzimanje dvojne antiagregacione terapije (aspirin i klopidogrel) u periodu od najmanje 12 meseci nakon procedure, a kod bolesnika sa manjim rizikom od krvarenja i duže. Zbog toga je današnji stav da se bolesnicima kod kojih se očekuje hirurška intervencija u bliskoj budućnosti ne ugrađuju stentovi obloženi lekom (62, 63). Jedna studija je objavila da 4,4% bolesnika sa implantiranim DES-om ima ozbiljnu nesrčanu operaciju u toku naredne godine od intervencije (36% su ortopedske operacije, 31% abdominalne, a u oko 20% vaskularne operacije) (63). Rizik od naprasne smrti i AIM-a izazvanih trombozom stenta je sve manji kako protiče vreme od PCI intervencije. U ranom periodu nakon implantacije DES-a, u slučaju prekida dvojne antiagregacione terapije, u 50% dolazi do tromboze stenta i neželjenog efekta (63). Rizik značajno opada tokom prvih šest meseci, ali je prisutan i tokom drugih šest meseci, pa čak i nakon godinu dana, ali je manji (63). Cilj terapije bolesnika sa koronarnom bolešću je eliminisanje simptoma angine pektoris i smanjenje rizika od smrti ili nefatalnog infarkta miokarda. Trenutne indikacije za PCI pokrivaju širok spektar bolesnika sa koronarnom bolešću, od stabilne angine i neme ishemijske miokarda do bolesnika sa nestabilnom anginom i infarktom miokarda bez elevacije NSTEMI i sa elevacijom ST segmenta STEMI (64, 65, 66).

Nepodeljeno je mišljenje da je perkutana koronarna intervencija (PCI) najbolji izbor reperfuzione terapije kod AIM-a unutar 12 sati od početka simptoma. Prednosti primarne PCI-a su višestruke u odnosu na fibrinolitičku terapiju. Osnovni mehanizam smanjenja mortaliteta PCI-a u odnosu na fibrinolitičku terapiju je: brža reperfuzija i veći procenat uspešne rekanalizacije infarktne arterije sa uspostavljanjem normalnog TIMI-3 koronarnog protoka (67). Kod PCI-a iznosi 90% do 95%, kod streptokinaze 30% do 40% (67). Primena PCI-a može da bude primarna, kada se primenjuje unutar 12 sati od početka bola kao prva i jedina reperfuziona terapija (63). PCI u kombinaciji sa farmakološkom reperfuzijom – facilitated PCI, nije pokazala neke prednosti, pa se ne preporučuje. Kao spašavajuća, PCI se primenjuje posle rane neuspešne farmakološke reperfuzije (kada prođe manje od 8 sati nakon njene primene). Urgentna višesudovna PCI se preporučuje kod bolesnika sa kardiogenim šokom, kao komplikacijom infarkta miokarda, uz primenu aortne balon pumpe, čak i nakon 12 do 36 sati od početka bola u grudima (63). Odložena PCI predstavlja rutinsku elektivnu PCI unutar 24 časa od primenjene trombolitičke terapije. Nezavisno od prisustva angine i/ili ishemijske (prognostička PCI) smanjuje pojavu nove ishemijske i poboljšava oporavak miokarda. Nakon studija SIAM III, GRACIJA-1 i CAPITAL-AMI, koje su pokazale manje neželjenih srčanih događaja (prevažodno reinfarkta) kod rutinske koronarografije (i PCI kada je potrebno) unutar 24 časa od trombolize, prognostička PCI, koja je ranije smatrana kontraindиковanom, dobija preporuku za

upotrebu. Kasna PCI kod bolesnika koji nisu dobili trombolitičku terapiju unutar 12 sati od početka bola u grudima nije pokazala značajnije smanjenje veličine infarkta prema dosadašnjim studijama i ne nalazi se u preporukama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje bolesnika sa STEMI. Ukoliko je bolesnik primljen u bolnicu između 12 i 48 sati od pojave simptoma, prema važećim preporukama, takođe može biti lečen PCI-om u slučaju hemodinamske ili električne nestabilnosti, dok se za bolesnike primljene nakon 48 sati predlaže neinvazivno testiranje pre donošenja odluke o eventualnoj koronarografiji (68, 69).

Uspešnost reperfuzije, odnosno uspostavljanje ponovne prolaznosti infarktne koronarne arterije, gradira se preko TIMI protoka: TIMI-0 – arterija je okludirana, nema protoka, TIMI-1 – slab prolaz kontrasta kroz arteriju, ne dolazi do kraja arterije, TIMI-2 – kontrast dolazi do kraja arterije, ali je nedovoljan protok, TIMI-3 – normalan protok u arteriji (70).

1.3.4. HIRURŠKA REVASKULARIZACIJA MIOKARDA

Prvu hiruršku revaskularizaciju srčanog mišića 1967. godine uradio je V. J. Kolessov iz Rusije. Objavio je seriju od šest bolesnika kod kojih je implantirao levu *a. thoracicu internu (LIMA) na LAD*, na kucajućem srcu, kroz levu torakotomiju. Potom je Favoloro 1968. godine uradio prvi venski aortnokoronarni bajpas uz upotrebu mašine za vantelesni krvotok. Povoljan efekat ovog načina lečenja u smislu izostanka angine i boljih srednjoročnih rezultata bili su stimulus za prihvatanje ove metode lečenja. Uobičajena operativna procedura podrazumeva primenu ekstrakorporalne cirkulacije (Slika 3.) i rad na mirnom i obeskrvljenom srcu (Slika 4.). Krvna ili kristaloidna kalijumom obogaćena kardioplegija, uz primenu umerene hipotermije, obezbeđuje adekvatnu zaštitu miokarda. Za proceduru izvođenja bajpasa koriste se vene i arterije pacijenta. Od vena se koristi najčešće *v. saphena magna*, dok se korišćenje *v. saphene parvae* i vena ruku izbegava, zbog znatno slabije srednjoročne prolaznosti ovih graftova. Od arterija, najčešće se koristi *a. thoracica interna (leva LIMA i desna RIMA)*, dok se desna gastroepiploična i radijalna arterija manje koriste. *A. thoracica interna* i desna gastroepiploična arterija koriste se u *in situ* poziciji, dok se radijalna arterija, kao i vena koristi kao slobodan graft. Arterijski graftovi imaju znatno bolju udaljenu prohodnost (*leva a. mamaria interna – LIMA*), 92% - 95% posle pet godina, 80% posle deset godina. Rane angiografske kontrole konstatuju u 5% - 8% značajan angiografski defekt ovih graftova, prilikom izlaska iz bolnice, što je rezultat tehničke greške (71). Superiornost arterijskog grafta manifestuje se značajnim smanjenjem rizika od neželjenog događaja (naprasna smrt, AIM, rekurentna angina, potreba za reoperacijom). Neointimalna hiperplazija i tromboza izražene su u malom procentu, a ateroskleroza je lokalizovana i retka. Operativni mortalitet je od početka revaskularizacije u stalnom padu, sada se

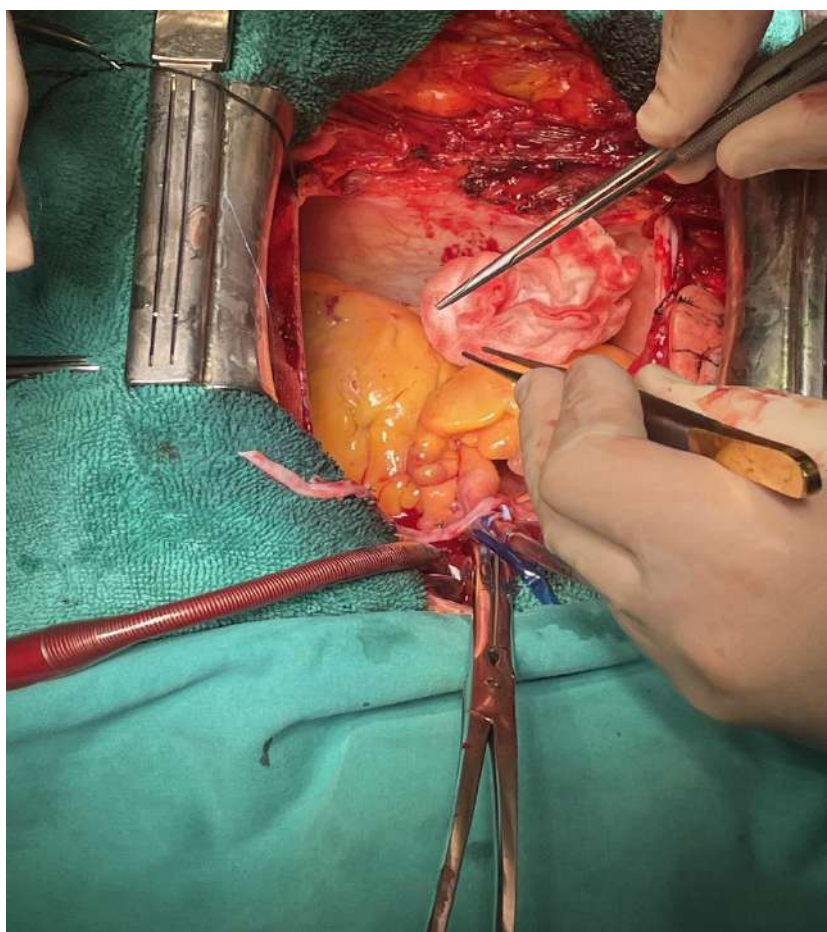
kreće između 1% - 4% (72). Na velikom uzorku, u SAD-u, konstatovan je mortalitet 2,3% - 3,2% (72). Pokazalo se da na uspešnost lečenja utiču: urgentnost operacije, starost pacijenta, prethodna koronarna operacija, stenoza glavnog stabla, loša ejekciona frakcija leve komore (EF) (72). Preživljavanje od 10 i 15 godina posle hirurške revaskularizacije, navedeno je u CASS studiji (*Coronary Artery Surgery Study*) i iznosi 74% i 56 % (73). U poslednjoj deceniji kardiohirurzi su suočeni sa značajnim porastom broja visoko rizičnih koronarnih bolesnika. U aktuelnoj situaciji, promenila se uloga konvencionalne hirurške tehnike kao zlatnog standarda. Razloga ima više: napredak medikamentozne terapije, nagli razvoj interventnih PCI procedura, bolesnici su stariji i bolesniji, sa većim udruženim komorbiditetom. U tretmanu ove grupe bolesnika glavni cilj je postići optimalni efekat lečenja, uz prihvatljiv mortalitet i morbiditet. U ovom slučaju, konvencionalna tehnika je rizična i udružena je sa većim mortalitetom i brojem postoperativnih komplikacija. Glavni razlog je negativan efekat ekstrakorporalne cirkulacije (EKC) i velika trauma.



*Slika 3. : Prikaz mašine za ekstrakorporalnu cirkulaciju
(lična arhiva)*

Usledio je novi napredak u koronarnoj hirurgiji. Korišćeni su manje invazivni pristupi (mini torakotomije), a operacije su vršene sve češće, bez upotrebe ekstrakorporalne cirkulacije (*off pump*). Manje incizije obezbeđuju bolji estetski efekat, bolju stabilnost grudnog koša, manju incidenciju

infekcija, brži oporavak i vraćanje normalnim životnim aktivnostima. *Off pump* tehnika razvila se u želji da se izbegne mortalitet i morbiditet vezan za manipulaciju aortom, globalnu miokardnu ishemiju i sistemski inflamatorni odgovor usled EKC. Prednosti *off pump* procedure su: manji sistemski inflamatorni odgovor, izostanak aktivacije sistema komplementa i fibrinolize, održavanje pulzativnog toka krvi, smanjena učestalost tromboembolija, manja cena, manji (potreba za nadoknadom krvnih derivata) utrošak krvi, bolja protekcija srca i brži oporavak. Procedura ima svoje mesto, naročito kod starijih, nefroloških i neuroloških bolesnika, zatim kod bolesnika sa lošom EF leve komore. Danas se oko 20% revaskularizacija obavlja *off pump* tehnikom (73).



*Slika 4. : Prikaz operativnog polja hirurške revaskularizacije miokarda
(lična arhiva)*

1.3.5. POSTINFARKTNO REMODELOVANJE MIOKARDA

Remodelovanje predstavlja proces zamene infarktne područja miokarda ožiljnim tkivom (82). Patofiziološki mehanizam remodelovanja miokarda nakon akutnog infarkta miokarda jesu promene u dimenziji, obliku i debljini leve komore, i to ne samo područja koje je zahvatilo infarkt, već i deo miokarda pored tog područja, dovodeći do dilatacije, hipertrofije i stvaranja kolagenog ožiljka, što se

naziva ventrikularno remodelovanje. Pored veličine i lokalizacije infarkta miokarda, veoma bitnu ulogu u remodelovanju imaju i povećani pritisci punjenja leve komore, koji dovode do povećanja stresa u zidu miokarda i lokalnom području širenja miokarda. Takođe, u zavisnosti od toga koja je koronarna arterija zahvaćena infarktoma, zavisi i koliko će područje remodelovanja biti, kao i da li će i u kojoj meri doći do ventrikularne dilatacije (83).

U procesu remodelovanja miokarda učestvuju miokardiociti, ali i ekstracelularni matriks i mikrocirkulacija. Kardiomiociti se kontrahuju, dok ekstracelularni matriks predstavlja elastičnu sredinu koja je otporna na stres, a po sastavu je kolagen tip I i III.

Nakon infarkta miokarda, dolazi do hemotakse makrofaga, neutrofilnih neutrofila i monocita, koji potom šalju brojne signale i neurohumoralne aktivacije, te aktiviranje simpatičkog nervnog sistema i RAS sistema, ali i oslobađanje natriuretskog peptida (86). Vremenski, rano postinfarktno remodelovanje počinje već nekoliko sati od nastanka infarkta miokarda, a traje u narednim nedeljama i mesecima.

Prema vremenu nastanka, rano remodelovanje dešava se do 72 sata nakon infarkta miokarda, kada u tom periodu dolazi do dilatacije istanjenja infarktne zone, koja kasnije rezultira miokardnom nekrozom. U tom periodu dolazi do razgradnje kolagena delovanjem matriks metaloproteinaze koju oslobađaju neutrofilni granulociti. Posledica ovog procesa je dijastolno i sistolno opterećenje leve komore, što za posledicu ima dodatno opterećenje miokardiocita kako bi se obezbedio adekvatan udarni volumen. Istovremeno dolazi do aktivacije simpatičkog nervnog sistema, stvaranja kateholamina i aktivacije RAAS sistema i povećano stvaranje natriuretskog peptida (ANP i BNP). Sve ovo za posledicu ima hiperkinetske pokrete okolnog tkiva. Sa druge strane, povećano stvaranje BNP-a dovodi do smanjenja sistemske vaskularne rezistencije, smanjenje intravaskularnog volumena i veće ventrikularno punjenje. Veća površina miokarda zahvaćenog infarktoma miokarda preduslov je za veću mogućnost nastanka srčane slabosti, postinfarktne aneurizme i rupture miokarda, a samim tim i za povećanu stopu mortaliteta.

Pod kasnim remodelovanjem podrazumeva se čitav sled mehanizama koji nisu direktno vezani za infarktno područje, kao i dilataciju leve komore u cilju održavanja udarnog volumena i hipertrofiju miokardiocita. Dilatacija leve komore podrazumeva promenu u čitavoj geometriji leve komore, koja iz elipsoidnog prelazi vremenom u sferični oblik, a posledica toga je dilatacija mitralnog anulusa i razvoj mitralne regurgitacije, te srčane slabosti.

Srčana insuficijencija se definiše kao klinički sindrom nastao zbog poremećaja strukture ili funkcije srca, koji se karakteriše nemogućnošću zadovoljenja potrebe organizma za kiseonikom. Smanjenje kontraktilne sposobnosti srca je razlog za pojavu različitih kompenzatornih mehanizama i poremećaja, koji mogu biti hemodinamski, bubrežni, hormonalni i neurogeni (75). Uzroci nastanka

srčane insuficijencije su bolesti miokarda, kardiomiopatije, miokarditis, stenoza pulmonalnih i aortnih zalistaka, urođene srčane mane, hipertenzija, aortna i mitralna insuficijencija i anemija. Srčana insuficijencija može biti akutna i hronična, sistolna i dijastolna, insuficijencija levog i/ili desnog srca, srčana insuficijencija tipa hipoperfuzije i kongestije i insuficijencija sa malim i visokim minutnim volumenom. Da bi se postavila dijagnoza srčane insuficijencije neophodan je biomarker koji ima visoku senzitivnost i specifičnost, nizak koeficijent varijacije i mogućnost da adekvatno odrazi patofiziološke promene (76). Prema listi preporuka evropskih i američkih kardiologa, troponin i BNP pružaju adekvatne informacije kod postavljanja dijagnoze i prognoze (77, 78). Najčešće monitorisan biomarker srčane slabosti je pro-BNP.

1.3.6. N-TERMINALNI PRO B-TIP NATRIURETSKI PEPTID (NT-Pro BNP)

Zlatni standard predstavljaju natriuretski peptidi. Postoje tri vrste natriuretskih peptida: tip A, B i C. Kada dođe do opterećenja komora pritiskom i volumenom, oslobađa se B tip. ANP i BNP se sintetišu u ćelijama miokarda, cirkulišu kao hormoni i u različitim tkivima se ponašaju tako da izazivaju vazodilataciju, natriurezu i diurezu (79). ANP se izlučuje iz pretkomora, BNP iz komora, ali u patološkim stanjima se oba mogu sintetisati u komorama. ANP se čuva u granulama, sintetiše se i oslobađa egzocitozom usled stimulusa kao što je rastezanje pretkomora (80). Nivo natriuretskih peptida se povećava, osim u srčanoj insuficijenciji i u atrijalnoj fibrilaciji, plućnoj emboliji, akutnoj miokardnoj ishemiji, bubrežnoj insuficijenciji, sepsi, ali i u kasnom životnom dobu (81, 82).

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

Neke studije su pokazale da određivanje BNP-a, pored dijagnostičkog, ima i prediktivni značaj (85, 86). Produkcija BNP-a kod zdravih ljudi je mala, sa nivoom od oko 10 pg/ml (87). Više od polovine bolesnika sa srčanom insuficijencijom ima smanjenu ejectionu frakciju leve komore. Preporuke za postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije su da se pacijentu uradi ehokardiogram, EKG, biohemijske analize – natrijum, kalijum, jonizovani kalcijum, urea, kreatinin, transaminaze, bilirubini, hormoni štitaste žlezde, krvna slika i natriuretski peptidi –BNP ili NT-proBNP. Nivo natriuretskih peptida u krvi raste sa starenjem i to treba imati u vidu. Isto tako, ukoliko je nivo natriuretskih peptida u granicama referentnih vrednosti, to isključuje postojanje značajnog srčanog oboljenja (88). Danas, *cut-off* tačka za isključenje srčane insuficijencije, ukoliko se određuje nivo NT-proBNP-a u krvi, je 125 pg/ml, a ako se radi o bolesnicima sa akutnim početkom ili pogoršanjem simptoma, *cut-off* tačka za isključenje je 300 pg/ml (89). Hant (*Hunt PJ*) i saradnici su još 1997.

našli značajnu korelaciju između starosti i nivoa NT-proBNP-a kod bolesnika sa ejakcionom frakcijom leve komore $\leq 45\%$ (90). Kod starijih bolesnika, određivanje nivoa BNP-a daje korisne prognostičke informacije u smislu predviđanja smrtnosti u ukupnoj populaciji kod bolesnika sa poznatim kardiovaskularnim poremećajima. Kod bolesnika bez poznatog kardiovaskularnog poremećaja BNP je bio značajan i nezavisan prediktor mortaliteta (91).

Za postavljanje dijagnoze smanjene funkcije leve komore određivanje nivoa natriuretskih peptida može biti korisno. Tumačenje nivoa BNP-a može pružiti korist kod skrininga sistemske funkcije leve komore u opštoj populaciji, naročito ako je to usmereno na osobe sa visokim rizikom (92). Postavljanje dijagnoze srčane insuficijencije može biti komplikovano, naročito kod bolesnika sa blagim simptomima. Jedno istraživanje je pokazalo da je određivanje nivoa BNP-a pokazalo veliku preciznost za postavljanje dijagnoze dijastolne srčane insuficijencije (93).

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

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

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

Dve grupe oboljenja dovode do srčane slabosti: povećan krvni pritisak i stenoza aortnog otvora, infarkt miokarda i različite kardiomiopatije. Posledica svega navedenog je hipertrofija miokarda, kada se smanjuje snaga kontrakcije i moć relaksacije srčanog mišića. Promene u organizmu koje tom prilikom nastaju su poremećaji periferne vaskularne funkcije, promena volumena krvi i

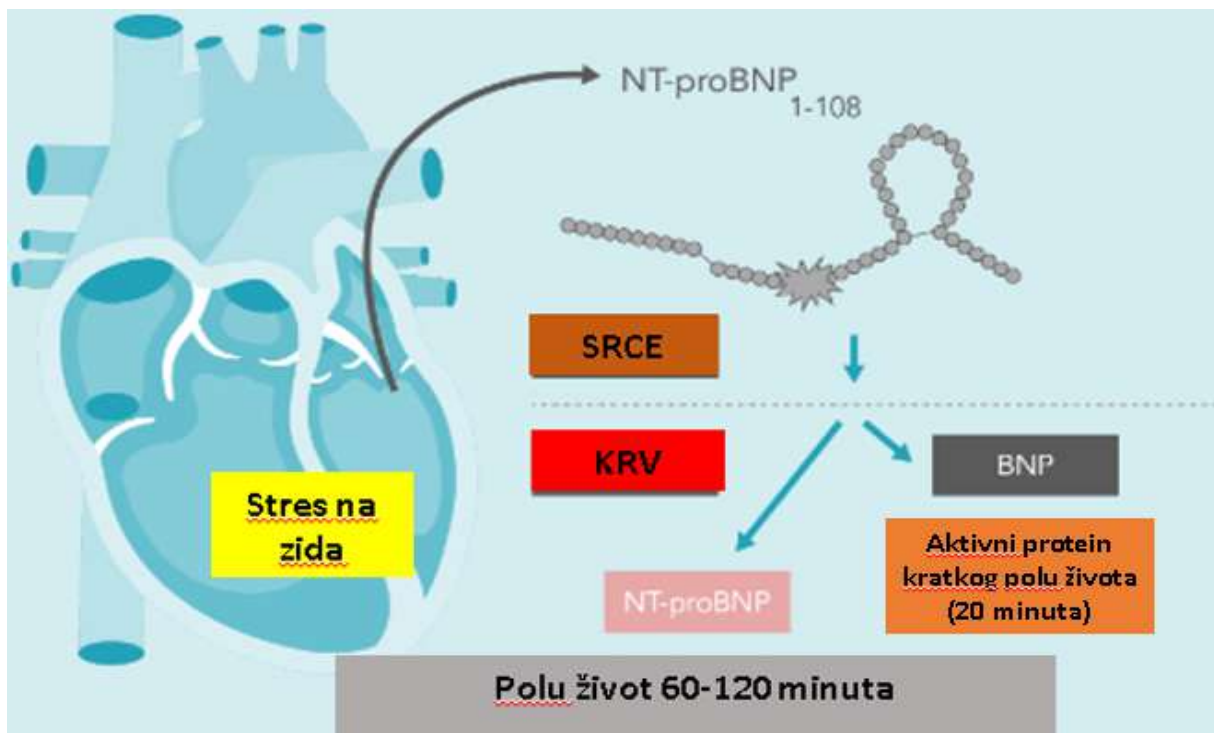
neurohormonalnog statusa organizma. Srčana slabost je u stvari nemogućnost srca da održi sistolni volumen krvi. Srčana slabost se deli na sistolnu, dijastolnu i kombinovanu srčanu slabost.

Informacije o promeni arterijskog pritiska, volumena krvi i njenog hemijskog sastava dobijaju se preko specifičnih baroreceptora, receptora iz pretkomora i hemoreceptora. Te informacije se prenose u kardioregulatorni centar produžene moždine (97). Kardiovaskularni centri, koji se nalaze u hipotalamusu, pokreću mehanizme za odbranu i aktiviraju neurovegetativni sistem koji inhibira baroreceptore. Aktivacija simpatikusa i renin-angiotenzin-aldosteron sistema pogoršava funkcionisanje miokarda i dolazi do takozvanog začaranog kruga. Prekid ovakvog stanja je cilj lečenja srčane insuficijencije (98).

Opterećenje volumenom ili preopterećenje pritiskom indukuje sintezu pre-pro BNP-a u miokardu komora (Slika 5.). Pre-proBNP se cepa do proBNP-a (1-108), a on na BNP (1-32) koji je aktivan i na NT-proBNP koji je neaktivan. Oslobođanje BNP-a ima za posledicu relaksaciju miokarda kao regulatorni odgovor na povećanje zapremine komore tako što se protivi vazokonstrukciji, zadržavanju natrijuma i antidiuretičnom efektu aktiviranog renin-angiotenzin-aldosteron sistema (99). Klinička ispitivanja su fokusirana na korist od određivanja nivoa natriuretskih peptida u smislu postavljanja dijagnoze srčane insuficijencije i disfunkcije leve komore. Nivoi natriuretskih peptida imaju prognostički značaj i nakon akutnog koronarnog sindroma (100, 101).

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

natriuretski peptid učestvuje u homeostazi tečnosti tako što deluje na centralni nervni sistem i periferna tkiva. Deluje diuretički, izaziva natriurezu i vazodilataciju.



Slika 5. : Šematski prikaz aktivacije NT-proBNP-a

Preuzeto i modifikovano sa internet stranice: (<https://premalabs.uk/nt-probnp-test-kit/>)

1.3.7. GALEKTIN-3

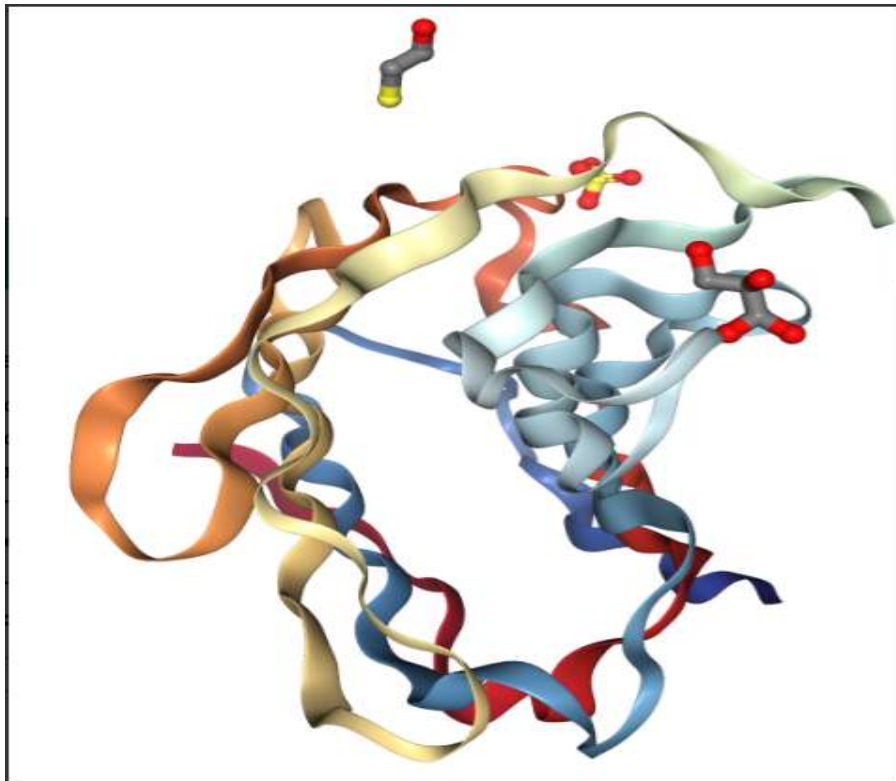
Još jedan, u skorije vreme sve više ispitivan biomarker remodelovanja miokarda i marker fibroze miokarda je galektin-3.

Strukturno jedinstven i najistraživaniji član porodice galektina predstavlja galektin-3, protein od 30 kDa, koji je poseban po specifičnom vezanju β -galaktozidnih struktura. Za vezivanje β -galaktozida odgovorna je evolucijski konzervirana sekvenca od 130 amino-kiselina, opisana kao "domen koji veže šećere" ili C-terminalni domen karakterističan za sve galektine. Na osnovu broja i organizacije C-terminalnog domena, galektini su svrstani u tri podgrupe: prototipna podgrupa, himerna i podgrupa „uzastopno ponavljajućeg niza“. Galektin-3 pripada himernoj podgrupi i ima samo jedan domen koji vezuje ugljeno-hidratnu komponentu (*carbohydrate recognition domain*, CRD), ali je jedinstven po tome što sadrži dugački N-terminalni domen, bogat prolinom i glicinom, što mu olakšava vezivanje sa β -galaktozidom (Slika 6.). Smatra se da svoje najznačajnije fiziološke uloge ostvaruje u međusobnom ćelijskom kontaktu, u interakciji ćelija sa ekstracelularnim matriksom, aktivaciji makrofaga, angiogenezi, metastazama i programiranoj ćelijskoj smrti (105, 106).

Galektin-3 se može naći u brojnim tkivima kao što su digestivni i urogenitalni trakt, pluća, krv, bubrezi i srce. Čelije koje predominantno sintetišu i sekretuju galektin-3 su makrofagi, ali se može stvarati i u različitim tipovima ćelija mijeloidne loze (neutrofili, eozinofili, monociti, mastociti, dendritske ćelije), kao i u fibroblastima, endotelnim i epitelnim ćelijama. Galektin-3 može biti lociran intracelularno, u samoj citoplazmi, u nukleusu i ćelijskim membranama, a može se naći i ekstracelularno, nakon oslobađanja iz ćelija različitim stimulusima (interferon- γ), u fiziološkim i patofiziološkim uslovima (107). Kao produkt makrofaga, galektin-3 predstavlja glavni faktor fibrogeneze, nakon oštećenja različitih organa u uslovima akutne ili hronične inflamacije. U akutnoj inflamaciji, kao odgovor na proinflamatorne citokine (IL-4), deo makrofaga će se diferencirati sa posebnim fenotipom (M2). Ovaj fenotip se karakteriše povećanjem broja receptora za manozu, koji je važan za proizvodnju i funkcionalnu sposobnost galektina-3. Nakon što je sintetisan, galektin-3 se uglavnom oslobađa tokom diferencijacije monocita i sazrevanja makrofaga i uključen je u značajne procese tokom akutnog inflamatornog odgovora (adhezija i hemotaks neutrofila i monocita, opsonizacija apoptotskih neutrofila i aktivacija mastocita) (108). Patofiziološki efekat galektina-3 podrazumeva transformaciju neaktivnih fibroblasta u aktivne miofibroblaste, koji sintetišu i sekretuju proteine ekstracelularnog matriksa: kolagen 40 (tip I i III), fibronektin i transformišući faktor rasta β (TGF- β), što finalno dovodi do razvoja fibroze (109). U eksperimentalnim uslovima dokazano je da se ovakav proces odvija i na nivou kardiomiocita, u uslovima delovanja štetnih noksi (infarkt miokarda, virusi), što dovodi do fibrogeneze i posledičnog remodelovanja srca. U patofiziološkom smislu, odgovor na oštećenje miokarda podrazumeva regrutovanje imunskih ćelija unutar miokardnog tkiva i proizvodnju signalnih proteina iz lokalnih pericita, mastocita i makrofaga. Patogenetski, ovo dovodi do aktivacije rezidualnih fibroblasta i deponovanja prokolagena u ekstracelularni matriks (108). Dokazano je da je na nivou miokarda aldosteron glavni induktor sekrecije galektina-3, usled aktivacije simpatičkog nervnog sistema i sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Galektin-3, u takvim uslovima, deluje kao parakrini signal za fibroblaste i pomaže u prevođenju signala za TGF- β , koji, usled povećanja ciklina D1, dovodi do proliferacije i aktivacije miofibroblasta i taloženja kolagena. Ovim mehanizmom, aldosteron posredno, preko galektina-3, ispoljava svoj proliferativni i profibrotski efekat (109, 110) (Slika 11). U prilog profibroznog delovanja galektina-3 govori i podatak da je na eksperimentalnom modelu redukovan stepen patološkog remodelovanja, fibroze i sistolne slabosti srca, nakon aplikacije oralnog galektin-3 inhibitora (111). Takođe je dokazano da je kod eksperimentalnih pacova, nakon četvoronedeljne infuzije rastvora galektina-3 (41), došlo do značajnog remodelovanja srca, fibroze, a samim tim i do redukcije ejeckione frakcije do 22% i pojave perikardnog izliva (112). Ista studija dokazala je i da administracija farmakoloških sredstava sa antifibroznim i antiproliferativnim efektima, sličnim

delovanju ACE inhibitora, dovodi do neutralizacije delovanja galektina-3, preko aktivacije TGF- β puta. Kod pacova sa hipertenzijom, blokadom ekspresije gena za galektin-3 ne dolazi do razvoja fibroze miokarda, bez obzira na postojeći stimulus, dok je kod kontrolne grupe, sa očuvanom produkcijom galektina-3, došlo do remodelovanja leve komore i razvoja hipertrofije (109). Rezultati eksperimentalnih, ali i velikih kliničkih studija, potvrđuju da se koncentracija galektina-3 u plazmi može smatrati markerom fibroze, a da su njegove povišene vrednosti u pozitivnoj vezi sa opštim mortalitetom. Kod bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom povećanje koncentracije galektina-3 u plazmi predstavlja značajan prediktor lošeg ishoda bolesti. Dokazano je i da je galektin-3 prediktor opšteg mortaliteta kod pacijenata sa redukovanom ejakcionom frakcijom i NYHA klasom III i IV i da je u značajnoj nezavisnoj korelaciji sa ehokardiografskim parametrima remodelovanja leve komore (108, 109). Takođe je dokumentovano da galektin-3 predstavlja prognostički marker kod pacijenata sa srčanom, ali i bubrežnom slabošću, kao i da može da ukaže na stepen razvoja srčane slabosti. Osim kod pacijenata sa redukovanom ejakcionom frakcijom, dokumentovano je da se galektin-3 može koristiti i kod onih sa očuvanom ejakcionom frakcijom, ali i kod asimptomatskih pacijenata koji su izloženi većem riziku za razvoj srčane slabosti, te na taj način blagovremeno identifikovani i podvrgnuti lečenju (113). Pojedini autori daju prednost određivanju galektina-3 kod pacijenata sa očuvanom ejakcionom frakcijom u odnosu na one sa redukovanom, jer je dokazano da galektin-3 stoji u nezavisnoj vezi sa parametrima dijastolne disfunkcije. Limitiranost kliničke primene galektina-3 ogleda se u nedovoljnoj tkivnoj specifičnosti, jer osim u remodelovanju miokarda, učestvuje i u bubrežnoj, hepaticnoj, vaskularnoj i plućnoj fibrozi. Blokada sinteze galektina-3 ili primena lekova (antagonisti aldosteronskih receptora i ACE inhibitori) koji onemogućavaju njegovo delovanje, umanjuju formiranje fibroze u svim ovim organima u kojima je galektin-3 ekspresiran (114-117). Galektin-3 je dokazani biomarker fibroze koji se može koristiti sa ciljem procene ishoda bolesti, ponavljanih hospitalizacija, opšteg i kardiovaskularnog mortaliteta, kao i u cilju procene efikasnosti lečenja. Nedavna istraživanja, sa druge strane, otvaraju nove mogućnosti, u kojima bi specifično targetiranje ovog biomarkera bilo jedno od mogućih načina lečenja ili modifikacije srčane slabosti.

U sklopu srčanog remodelovanja, bilo kao posledica jasnog primarnog oboljenja ili nepoznatog idiopatskog porekla, važno mesto imaju lokalni i generalizovani inflamatorni događaji, te u sklopu toga, najispitiviji biomarker inflamacije je C-reaktivni protein (CRP).



Slika 6. : Prikaz kristalne strukture galektina-3

Preuzeto i modificovano sa internet stranice: (<https://www.sinobiological.com/resource/galectin-3-igals3/proteins>)

1.3.8. C-REAKTIVNI PROTEIN

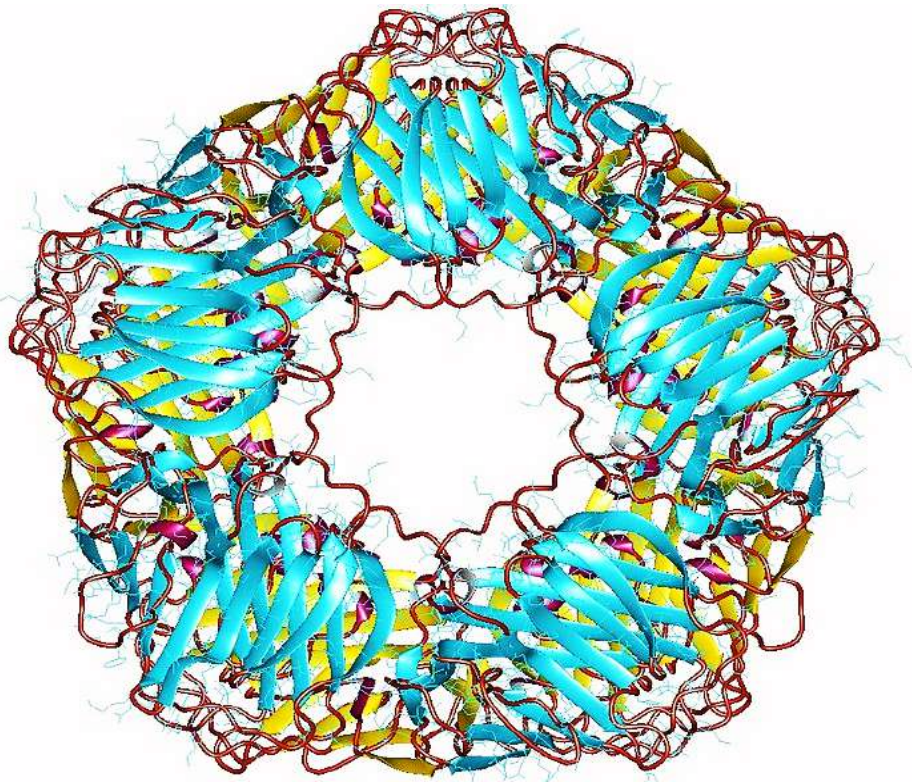
C-reaktivni protein (CRP) je jedan od najznačajnijih markera inflamacije među inflamatornim markerima (Slika 7.). Pripada grupi proteina plazme u akutnoj fazi zapaljenja. U veoma kratkom vremenu, već unutar prvih šest sati nakon početka inflamatornog procesa, u organizmu dostiže značajno povećanje koncentracije u krvi. Njegova sinteza počinje na nivou jetre u hepatocitima, kao odgovor na interleukin-6 i u adipocitima (115). Referentne vrednosti su ispod 5 mg/l. Porast njegove koncentracije zavisi od brojnih faktora kao što su: bakterijska i virusna infekcija, mehaničke povrede, period nakon hirurške intervencije, kod akutnog koronarnog događaja, maligniteta, konzumiranja duvana, povišenog krvnog pritiska, hiperlipidemije, zbog čega se smatra nespecifičnim markerom (116). Njegova koncentracija u krvi može dostići i hiljadu puta povišenu vrednost u odnosu na referentne vrednosti. Nakon infekcije, njegova koncentracija raste u prvih šest sati, a maksimalne vrednosti dostiže unutar 48 sati. Poluživot CRP-a iznosi 19 sati. Na osnovu dosadašnjih istraživanja, ustanovljene su podele koncentracije CRP-a u krvi na nivou manjih lokalnih inflamacija i virusnih infekcija 10 mg/l – 50 mg/l; bakterijske infekcije kada je u rangu 50 mg/l – 200 mg/l, dok kod teških infekcija iznosi preko 200 mg/l. Na osnovu toga, može se koristiti kao pomoćno sredstvo u postavljanju dijagnoze kao i za praćenje uspešnosti terapijskog postupka. On spada u snažne

aktivatore sistema komplementa klasičnog tipa. Po nastajanju infekcije, dolazi do ubrzanje i povećane sinteze unutar hepatocita i adipocita kao posledica stimulacije interleukina-6, faktora tumora nekroze alfa i interleukina 1 beta (51). CRP se vezuje za nukleinske kiseline, fosforinholin, fosfatidil-holin, a na prvom mestu za polisaharide bakterija, uz direktno delovanje kalcijumovog jona. Takođe, postoje i specifična vezivanja bez posredovanja kalcijumovih jona za protamin, heparin i histone, kao i za lipoproteine i liposome sa implantacijom u LDL i VLDL (*Low Density Lipoprotein, Very Low Density Lipoprotein*) (52). Pored navedenih stanja, CRP je našao mesto i kod akutnog koronarnog događaja, što je prisutno u mnogim novijim istraživanjima u svrhu predviđanja mortaliteta kod akutnog koronarnog događaja. U te svrhe koristi se oblik visokosenzitivnog CRP-a (hs-CRP) koji se spominje u Američkom udruženju za srce (*American Heart Association*) za rizik od oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti, što podrazumeva nivo koncentracije kod ispitanika ispod 1mg/l, što pripada grupi sa niskim rizikom. Koncentracija u intervalu 1 mg/l – 3 mg/l pripada grupi sa prosečnim rizikom i koncentracija od preko 3 mg/l pripada grupi sa visokim rizikom za dobijanje kardiovaskularnih bolesti (118).

Na promene bazalnih vrednosti CRP-a utiču biološki i analitički faktori. Među biološkim faktorima su starost, trudnoća, pušenje, kontraceptivna terapija, boravak na višim nadmorskim visinama; dok se među analitičkim uvrstavaju hiperlipidemija i povećani reumatoidni faktori. Snižene bazalne vrednosti CRP-a može dati terapija statinima i acetyl-salicilnom kiselinom.

Prve zapise o CRP-u nalazimo na Rokfelerovom Institutu u Sjedinjenim Američkim Državama 1930. godine, kada su William Tillett i Thomas Francis detektovali njegovo prisustvo u krvi kod bolesnika u akutnom zapaljenskom procesu da bi njegov značajniji porast registrovali 1943. godine kod bolesnika sa izolovanom streptokoknom pneumonijom (*Streptococcus pneumonia*) i tada je nazvan „proteinom akutne faze“ (54). U periodu, otkrića njegovo prisustvo se smatralo patogenim do osamdesetih godina kada su Jolan Volanakis i saradnici identifikovali CRP kao derivat jetre, neglikolizirani kružni pentraksin, koji je sastavljen iz pet identičnih subjedinića pentamerne simetrije. Frederik de Beer, Bred Ben i Wayne Alexander su 1982. godine opisali porast koncentracije CRP-a u koronarnoj bolesti.

Rađeno je više zvaničnih i nezvaničnih istraživanja koja su pokazala da je CRP unutar svojih normalnih vrednosti direktno proporcionalno povezan sa rizikom u razvoju koronarne bolesti srca, što je u ovom slučaju osnova za razvoj remodelovanja srca, sniženje srčane funkcije i poremećaje srčanog ritma, koji pak ne moraju biti uvek povezani sa remodelovanjem srca i koronarnom bolešću. Kao najzastupljeniji poremećaj srčanog ritma u ovoj grupi bolesnika je svakako atrijalna fibrilacija.



Slika 7. :Prikaz kompjuterski generisane strukture C-reaktivnog proteina (CRP)

Preuzeto i modifikovano sa internet stranice: (<https://bioanalytics.tcu.edu/product/c-reactive-protein/>)

1.4. ATRIJALNA FIBRILACIJA

Atrijalna fibrilacija (AF) predstavlja najzastupljeniji dugotrajni poremećaj srčanog ritma. U osnovi AF-a je supraventrikularna aritmija (treperenje pretkomora) koja predstavlja nekordinisanu aktivnost pretkomora sa njenim posledničnim mehaničkim poremećajem (118). Prevalencija AF-a procenjena je na oko 0,4% - 1% ukupnog stanovništva, a broj obolelih od AF povećava se sa starenjem i zastupljenija je kod muškaraca (118). Porast prevalencije u populaciji posledica je produženja životnog veka populacije, ali i preciznije i naprednije dijagnostike AF-a (50). Potencijalni rizik za AF raste na 25% kod populacije starije od 40 godina (119).

Najčešći razlog pojave AF-a je fibroza pretkomora, a samim tim i redukcija mišićne mase u pretkomorama. Najčešći razlozi koji dovode do pretkomorske fibroze zasnovani su na genetskom deficitu, raznim inflamatornim procesima, kao i postojanjem autoimunih oboljenja. Kao uzrok AF-a navodi se i dilatacija pretkomora koja može biti posledica fibroze miokarda pretkomora, valvularnih bolesti srca, ishemijske bolesti srca, dilatativne kardiomiopatije. Iako dilatacija pretkomora izaziva najčešće kratkotrajnu i reverzibilnu AF, neretko prisutna dilatacija pretkomora posledica je dugotrajne AF. U literaturi se navode dve teorije o mehanizmu nastanka AF-a. Prva je fokalna,

zasnovana na osnovu registrovanih fokusa oko utoka plućnih vena, dok se druga teorija objašnjava višestrukim manjim talasima koji se nezavisno jedan od drugih, sa različitih mesta, sprovode kroz mišićni sloj pretkomora neuređenim kretanjem.

Za vreme AF-a uspostavlja se električno remodelovanje pretkomora sa kraćim refraktornim periodom na nivou pretkomora, što prouzrokuje trajnu AF (118, 120, 121). Blagovremeno dijagnostifikovanje AF-a i adekvatno njeno zbrinjavanje bitno je zbog povezanosti AF-a sa posledičnim srčanim popuštanjem, moždanim udarom, demencijom, povećanim mortalitetom, smanjenjem kvaliteta života (121). Za dijagnostifikovanje AF-a potreban je zapis EKG-a od najmanje 30 sekundi AF-a, na osnovu kojeg se registruje nepravilan RR interval, nedostatak P talasa ispred QRS kompleksa i frekvencija atrijske veća od 300/min (118). Dijagnostifikovanje AF-a je legitimno i uz pomoć intrakardijalnog detektovanja preko implantirang elektrostimulatora koji beleži srčani ritam softverskim putem. AF se može klasifikovati u pet formi: novonastala, paroksizmalna, perzistentna, dugotrajna perzistentna i permanentna (122, 123). Na osnovu simptoma, može se podeliti na asimptomatsku i simptomatsku. Obe vrste AF-a nose podjednak rizik od nastanka krvnog ugruška i posledičnih komplikacija. U stručnoj literaturi registrovano je da se spontana konverzija AF-a u sinusni ritam unutar prvih 48 sati javlja u 0% do 48% slučajeva, dok u slučajevima kod kojih AF traje duže od sedam dana, spontana konverzija je gotovo nemoguća (124). Iz tih razloga, kad god je to moguće, savetuje se pokušaj kardioverzije u cilju konverzije ritma iz AF-a u sinusni ritam. U većini studija se došlo do zaključka da se uspešnost kardioverzije vezuje za dužinu trajanja AF-a, pa je tako uspešnost kardioverzije unutar 48 sati od pojave AF-a skoro 95%, dok se procenat uspešnosti smanjuje kod bolesnika sa prisutnom AF dužom od 48 sati. U slučaju kada ne postoji mogućnost kardioverzije, kod AF-a koja traje duže od nedelju dana medikamentozna kardioverzija je uspešna u 70% slučajeva (125). Zbog nepravilnog rada pretkomora u odnosu na komore dolazi do nepravilnog toka krvi, te posledičnog formiranja trombnih masa koje mogu izazvati zakrećenje krvnog suda, koji se najčešće dešava u vidu moždanog udara. Zbog toga je bitno da se bolesniku sa registrovanom AF što pre uvede adekvatna antikoagulantna terapija u cilju prevencije i smanjenja rizika od moždanog udara i rizikom od krvarenja. Kod bolesnika AF se može konvertovati u sinusni ritam na više načina: kateterskom ablacijom, elektrokonverzijom, medikamentoznom terapijom (125). Elektrokonverzija je individualna shodno hemodinamskom statusu bolesnika, antikoagulantnoj terapiji i urađenom imidžing metodom. U medikamentoznu terapiju spadaju antiaritmici Ic klase ukoliko nema strukturnih i koronarnih bolesti srca, klasa II – beta blokatori, klasa III – amiodaron u skladu sa komorbiditetima, klasa IV – nedihidropiridinski kalcijumski antagonisti i glikozidi digitalisa digoksin. U slučaju nemogućnosti konvertovanja u sinusni ritam ili održavanja sinusnog ritma, poželjno je održati kontrolu komorske

frekvence u AF. Kontrola frekvence se pokazala kao legitimna jer je dokazano da se na taj način smanjuje rizik od komplikacija kao što su srčano opuštanje, tromboze, moždani udar (122). Kontrola komorske frekvence može biti umerena (u mirovanju manje od 100/min) ili striktna (u mirovanju manje od 80/min, a pri umerenom naporu manje od 100/min). Naučno je dokazano da nema bitnih razlika u preživljavanju, hospitalizaciji i komplikacijama u odnosu na ova dva tipa kontrole srčane frekvence (123).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- 1.** Napraviti komparaciju vrednosti serumskog galektina-3 pre hirurške intervencije sa njegovim vrednostima u ranom i kasnom postoperativnom periodu.
- 2.** Napraviti korelaciju vrednosti serumskog galektina-3 sa vrednostima drugih biomarkera (CMKB, CRP i NT-proBNP) kako pre hirurškog lečenja, tako i u ranom i kasnom postoperativnom periodu.
- 3.** Korelirati vrednosti serumskog galektina-3 sa pojavom postoperativnih komplikacija (infarkt miokarda, cerebrovaskularni ishemijski događaji, fibrilacija pretkomora, produžen boravak u jedinici intenzivne nege).

3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA

1. Nivo galektina-3 u serumu niži je u ranom i kasnom postoperativnom periodu u odnosu na njegove vrednosti pre intervencije.
2. Galektin-3 nakon kardiohirurške intervencije, bilo da se radi o revaskularizaciji miokarda i/ili o kombinovanoj intervenciji, ima negativnu korelaciju sa vrednostima CRP-a i CKMB-a, dok je u pozitivnoj korelaciji sa vrednostima NT-proBNP nakon intervencije.
3. Pad vrednosti galektina-3 nakon kardiohirurške intervencije u negativnoj je korelaciji sa pojavom *de novo* atrijalne fibrilacije.

4. MATERIJAL I METODE

4.1. UZORAK

U istraživanje je uključeno 110 pacijenata kod kojih je dijagnostifikovana koronarna bolest srca, a od strane kardiološko-kardiohirurškog konzilijuma Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine im je inditifikovana hirurška revaskularizacija srca. Svi pacijenti su pre intervencije hospitalizovani na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine na Klinici za kardiovaskularnu hirurgiju u periodu od 20. 01. 2020. godine do 20. 03. 2020. godine.

Kod svih bolesnika urađena je standardna preoperativna priprema koja je obuhvatala:

- otvaranje istorije bolesti;
- klinički pregled;
- elektrokardiografski pregled (standardni dvanaestokanalni elektrokardiogram);
- ehokardiografski pregled. Transtorakalna ehokardiografija rađena je kod svih bolesnika, a transezofagealni ehokardiografski pregled samo po indikaciji kardiologa;
- rentgenografiju pluća i srca;
- laboratorijske analize (krvna grupa, Rh-faktor, kompletna krvna slika, biohemijske analize, virusološke analize);
- dopler arterijskih krvnih sudova vrata;
- ultrazvučni pregled abdomena;
- koronarografiju;
- određivanje preoperativnih vrednosti markera inflamacije i kardiospecifičnih enzima i biomarkera: kreatin kinaze-MB, N-terminalnog pro-B tipa natriuretskog peptida, C-reaktivnog protein, galektin-3;
- mišljenje specijaliste interne medicine za operativno lečenje i procena operativnog i periperativnog rizika;
- stomatološku pripremu;
- pulmološku pripremu;
- psihološku pripremu;
- propisanu medikamentoznu terapiju.

Svim pacijentima koji se učestvovali u istraživanju uzeti su uzorci krvi za praćenje markera inflamacije i kardiospecifične enzime i biomarkera iz kubitalne vene u preoperativnom periodu, prvog postoperativnog dana i sedmog postoperativnog dana.

Uzorci krvi delimično su obrađivani u laboratoriji biohemije Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine (C-reaktivni protein, keratin-kinaza-MB); dok su nalazi galektina-3 i N-terminalnog pro-B tipa natriuretskog peptida rađeni u istraživačkoj biohemijskoj laboratoriji Medicinskog fakulteta u Nišu. Uzorci krvi koji su obrađivani u Istraživačkoj biohemijskoj laboratoriji Medicinskog fakulteta u Nišu su, nakon adekvatne laboratorijske obrade u biohemijskoj laboratoriji Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodina (centrifugiranje i izolovanje seruma), u adekvatnim uslovima, prema protokolu za čuvanje i skladištenje biološkog materijala, smrzavane i transportovane u laboratoriju Medicinskog fakulteta u Nišu, gde je, nakon adekvatne pripreme, urađena analiza.

4.2. KRITERIJUMI ZA UKLJUČIVANJE U STUDIJU

U istraživanje su uključeni pacijenti:

- oba pola;
- starosti od 18 do 85 godina;
- kojima je indikovana hirurška revaskularizacija srca, kao i kombinovana kardiohirurška intervencija koja podrazumeva hiruršku revaskularizaciju miokarda i zamenu aortnog zalistka;
- kojima je objašnjen postupak lečenja, kao i mogućnost učešća u istraživanju, koje je pacijent razumeo i uz dobrovoljnu saglasnost potpisao učešće.

4.3. KRITERIJUMI ZA NEUKLJUČIVANJE

U istraživanje nisu uključeni pacijenti:

- sa disekcijom aorte;
- kod kojih je potvrđena insuficijencija ili stenoza mitralnog i trikuspidnog zalistka umereno teškog i teškog stepena;
- sa sniženom srčanom sistolnom funkcijom leve komore ispod 35%;
- kod kojih je potvrđen malignitet;
- kod kojih je potvrđena sistemska zapaljenska bolest;
- sa narušenom bubrežnom funkcijom: JGF ispod 30ml/min;

- starosti < 18 godina i > 85 godina;
- trudnice ili dojilje;
- koji su odbili učestvovanje u istraživanju ili ako je postojao bilo koji drugi objektivni razlog koji sprečava ili otežava njihovo učešće;
- zavisnici od duvana;
- zavisnici od alkohola;
- zavisnici od narkotika;
- koji zahtevaju hitne kardiohirurške intervencije.

4.4. KRITERIJUMI ZA ISKLJUČIVANJE

Kriterijumi za isključivanje podrazumevaju postojanje medicinskog ili nemedicinskog razloga koji bi na osnovu mišljenja istraživača uticao na relevantnost istraživanja kao i lična želja bolesnika za isključivanje iz istraživanja.

4.5. ANALIZA BIOMARKERA

Prilikom prijema na hospitalno lečenje radi operativnog kardiohirurškog zahvata na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, na Klinici za kardiohirurgiju, svakom pacijentu je uziman uzorak krvi iz kubitalne vene. Iz istog uzorka, deo krvi je uziman za laboratorijsku obradu C-reaktivnog proteina (CRP) i kreatin-kinaze-MB (CK-MB) u laboratoriji za biohemiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine; dok je deo uzorka krvi za galektin-3 i N-terminalnog pro-B tipa natriuretskog peptida centrifugiran, kako bi se izolovao serum, koji je potom adekvatno pripremljen (zamrzavan po adekvatnim uslovima i na određenoj, propisanoj temperaturi -20 ± 6 stepeni Celzijusa) radi adekvatnog transporta u laboratoriju Medicinskog fakulteta u Nišu, gde je urađena obrada materijala.

Isti postupak je ponavljan prvog i sedmog postoperativnog dana i to u dve epruvete. Krv iz jedne epruvete obrađena je u biohemijskoj laboratoriji Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, a druga u laboratoriji Medicinskog fakulteta u Nišu.

Sve epruvete u svim uzetim uzorcima adekvatno su numerisane po pacijentu i ciljanom danu uzorkovanja. Rezultati su prikazani tabelarno, nakon čega su adekvatno statistički obrađeni.

4.5.1. N-TERMINALNI B-TIP NATRIURETSKI PEPTID (NT-proBNP)

Test za određivanje koncentracija NT-ProBNP-a izvodi se sendvič tehnologijom imuno-sorbentnog testa vezanog za enzim. Antitela za hvatanje su prethodno obeležena na ploči sa 96 ćelija. A-antitelo konjugovano sa biotinom korišćeno je kao antitelo za detekciju. Standardni uzorci za ispitivanje i detekciono antitelo konjugovano sa biotinom naknadno su dodati u ćelije i ispirani puferom za ispiranje. Dodat je HRP streptavidin, a nevezani konjugati su ispirani puferom za ispiranje TMB-a. Supstrati su korišćeni za vizualizaciju HRP enzimske reakcije. TMB je katalizovan od strane HRP-a da bi se dobio proizvod plave boje koja se promeni u žutu nakon dodavanja kiselog rastvora za zaustavljanje. Gustina žute boje je proporcionalna ciljnoj količini uzorka uhvaćenog u ploči. Nakon toga se očitavanje vrši na spektrometru SpectraMax iD3, a nakon toga se matematički izračunavala ciljna koncentracija. Po protokolu proizvođača "Fine Test Human NT-proBNP ELISA Kit" detekcioni analitički limit bio je od 20 pg/ml do 25000 pg/ml. U skladu sa starošću pacijenata, limit za povišene vrednosti bio je od 125 pg/ml za mlađe od 75 godina i 450 pg/ml za starije od 75 godina.

4.5.2. GALEKTIN-3

Test za određivanje koncentracije galektina-3 izvodi se sendvič tehnologijom imuno-sorbentnog testa vezanog za enzim. Antitela za hvatanje prethodno su obeležena na ploči sa 96 ćelija. A-antitelo konjugovano sa biotinom korišćeno je kao antitelo za detekciju. Standardni uzorci za ispitivanje i detekciono antitelo konjugovano sa biotinom su naknadno dodati u ćelije i ispirani puferom za ispiranje. Dodat je HRP streptavidin, a nevezani konjugati ispirani su puferom za ispiranje TMB-a. Supstrati su korišćeni za vizualizaciju HRP enzimske reakcije. TMB je katalizovan od strane HRP-a da bi se proizveo proizvod plave boje koja se promeni u žutu nakon dodavanja kiselog rastvora za zaustavljanje. Gustina žute boje je proporcionalna ciljnoj količini uzorka uhvaćenog u ploči. Nakon toga se očitavanje vrši na spektrometru SpectraMax iD3, a zatim se matematički izračunavala ciljna koncentracija. Po protokolu "Fine Test GAL3 ELISA Kit", za referentne vrednosti su uzeti standardi proizvođača od 0,156 ng/ml do 10 ng/ml.

4.5.3. C-REAKTIVNI PROTEIN (CRP)

C-reaktivni protein (CRP) se određuje metodom krajnje tačke, imunoturbidimetrijski, na osnovu merenja nerastvorenih kompleksa antigen-antitelo iz materijala humanog seruma. Određivanje je vršeno na biohemijском analizatoru Dimension EXL 200 firme Simens. Vrednosti jednake ili veće od 5 mg/l smatrane su povećanim vrednostima.

4.5.4. KREATIN KINAZA MB IZOENZIM (CK-MB)

Kreatin kinaza BM (CKMB) je sastavljen od subjedinice CK-M i CK-B. Kompletna inhibicija subjedinica CK-M i aktivnosti CK-MM od kompleksa CKMB vrši se posebnim poliklonalnim antitelima za CK-M subjedinicu. Određuje se CK-B aktivnost koja predstavlja polovinu aktivnosti CKMB koja se potom izračunava. CK-B aktivnost je određivna iz humanog seruma na biohemijском analizatoru Dimension EXL 200 proizvođača Simens. Povećana vrednost se smatrala jednaka ili veća od 25U/L.

4.6. OPERATIVNA TEHNIKA

Kardiohirurške operacije su vršene standardizovanim tehnikama na otvorenom srcu uz pomoć ekstrakorporalne cirkulacije (EKC). Svim pacijentima su u neposrednoj preoperativnoj pripremi tokom uvoda u anesteziju plasirani centralni venski kateteri, arterijska linija, Swan-Ganz kateter. Perioperativno i intraoperativno su kontinuirano standardno monitorisani. Svi bolesnici su endotrahealno intubirani jednolumenskim endotrahealnim tubusom radi sprovođenja mehaničke ventilacije. U slučaju kardiološke i/ili kardiohirurške indikacije, kod pojedinih bolesnika je u operacionoj sali pre incizije kože rađen transezofagealni ehokardiografski pregled.

Medijalnom sternotomijom vršen je standardni hirurški pristup. Termokauterom se diseciraju substernalna meka tkiva, a timično tkivo se ligira i preseca. Otvora se perikard, nakon čega se ivice perikarda fiksiraju za zid grudnog koša. U isto vreme su za operaciju hirurške revaskularizacije i kombinovane hirurgije (zamena aortnog zalistka i hirurška revaskularizacija) vađeni venski graftovi iz donjih ekstremiteta radi aortokoronarnog premošćavanja. U slučaju kardiohirurške indikacije, rađena je revaskularizacija prednje silazne koronarne arterije; tehnika je sprovedena arterijskim krvnim sudom leve unutrašnje koronarne arterije (*arteria mammaria interna sinistra, LIMA*); u ređim slučajevima, za revaskularizaciju desnog koronarnog krvnog suda korišćen je arterijski krvni sud desne unutrašnje grudne arterije (*arteria mammaria interna dextra, RIMA*), pretežno venski graft. Za revaskularizaciju cirkumfleksne koronarne arterije uvek se koristio venski graft. Kanulacija za vantelesnu cirkulaciju vršena je na ascendentnom nivou aorte plasiranjem aortne kanile i kanulacijom desne pretkomore jednolumenskom kanilom, eventualno dvostrukom kanulacijom u obe šuplje vene. Sprovodila se antikoagulantna terapija sa 300 ij/kg heparinom, sa ponavljanjem po potrebi, radi održavanja ACT-a (*activated clotting time*) preko 480 sekundi. Po završetku operacije, dejstvo heparina se prekidalo protaminom. Većinski se hirurški tretman vršio u normotermiji, u retkim slučajevima u hipotermiji. U slučaju kombinovanog kardiohirurškog zahvata, kada se uz hiruršku

revaskularizaciju radila zamena aortnog zalistka, pristupalo se otvaranju početnog dela aorte, nakon čega se uklanjao nativni zalistak, na čije se mesto postavljao mehanički ili biološki aortni zalistak standardnom operativnom tehnikom. Nakon završene revaskularizacije i eventualne zamene aortnog zalistka, zatvaraju se pristupna mesta, uklanjaju fiksacije, pokreće rad srca, vrši dekanulacija uz zatvaranje ulaznih mesta radi prekida ekstrakorporalne cirkulacije, skidaju fiksacije, zatvara grudni koš fiksiranjem grudne kosti, potom, šivenjem kože i potkože standardnom metodom. U slučaju rada revaskularizacije koronarnih arterija na kucajućem srcu bez ekstrakorporalne cirkulacije (*off pump* metodom), srce se parcijalno stabilizuje vakuumskim stabilizatorom (*Octopus 3 proizvođača Medtronic Minneapolis, USA*).

4.7. STATISTIČKA OBRADA PODATAKA

Statistička analiza podataka izvršena je upotrebom programskog paketa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences -SPSS 25.0; Chicago, IL, USA*). Povezanost koncentracije ispitivanih biomarkera i karakteristika uključenih pacijenata i sprovedenih intervencija ispitivana je korišćenjem parametrijskih (Studentov t-test) i neparametrijskih testova (Man-Vitnijev U-test, χ^2 -test). Korelacija između kontinuiranih varijabli procenjuje se na osnovu Spirmanovog koeficijenta korelacija. Rezultati su predstavljeni kao srednje vrednosti sa standardnom devijacijom ili medijanom sa interkvartilnim opsegom (u zavisnosti od normalnosti raspodele), za kontinuirane promenjive, ili kao apsolutni broj sa frekvencom za kvalitativne promenjive. Normalnost distribucije određivana je na osnovu skupa osobina raspodele (asimetrija, spljoštenost, prisustvo ekstremnih vrednosti, *Shapiro-Wilk* test). Nezavisni prediktori zavisnih varijabli su identifikovani pomoću modela linearne regresije, ali i binarne logističke regresije. Na osnovu analize ROC krive (*receiver operating characteristic*, ROC), utvrđene su optimalne *cut-off* vrednosti i diskriminatorna sposobnost histoskora. Prag značajnosti $p < 0,05$ smatran je statistički značajnim.

5. REZULTATI

Istraživanje je sprovedeno na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine na Klinici za kardiovaskularnu hirurgiju u periodu od 20. 01. 2020. godine do 20. 03. 2020. godine. Istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 110 pacijenata, od kojih je bilo 88 muškaraca (80,0%) i 22 žene (20,0%). Prosečna starost čitave grupe ispitanika iznosila je $66,92 \pm 7,87$ godina, dok je prosečna starost muškaraca iznosila $66,6429 \pm 8,04$ godine, za razliku od ženske populacije koja je u proseku bila nešto starija i iznosila je $68,05 \pm 7,22$. U ispitivanoj grupi nije postojala statistički značajna razlika u godinama ispitanika ($p = 0,455$).

Apriori smo izračunali da je potrebna veličina uzorka 54 za snagu studije od 80% i verovatnoću greške tipa I od 0,05, koji na osnovu rezultata pronađenih u literaturi (*Erdem K, et al. The plazma galectin-3 nivo*) ima visoku specifičnost i senzitivnost za predviđanje postoperativne atrijalne fibrilacije nakon operacije koronarne prenosnice (*Evropski pregled za medicinske i farmakološke nauke 2022; 26: 9072-9078*). *Post hoc* analiza je pokazala da bi se ista snaga, kroz naše rezultate kao ulazne parametre, dobila sa uzorkom od 90 pacijenata, što je broj ispod naše stvarne veličine uzorka.

5.1. OPŠTI PODACI O ISPITIVANIM PACIJENTIMA

Starosno doba ispitanika

TABELA 1. Starosno doba ispitanika

	Starosno doba (godine)	t	p
Ukupni uzorak	$66,92 \pm 7,87$		
Muškarci (n = 88)	$66,64 \pm 8,04$	0,750	0,455
Žene (n = 22)	$68,05 \pm 7,22$		

Prosečna telesna uhranjenost ukupnog uzorka ispitanika iznosila je $28,28 \pm 3,56$ kg/m². Ispitivana muška populacija imala je statistički nesignifikantno veću vrednost BMI ($28,42 \pm 3,57$ kg/m²) u poređenju sa ženskom populacijom ($27,7 \pm 3,52$ kg/m²), ali je razlika statistički nesignifikantna ($p = 0,416$).

BMI (*body mass index*) ispitanika

Tabela 2. BMI ispitanika

	BMI (kg/m ²)	t	p
Ukupni uzorak	28,28 ± 3,56		
Muškarci (n = 88)	28,42 ± 3,57	0,816	0,416
Žene (n = 22)	27,73 ± 3,52		

5.2. LABORATORIJSKI PARAMETRI ISPITIVANIH PACIJENATA

U ispitivanoj populaciji laboratorijski su verifikovani i monitorisani sledeći parametri: broj leukocita, vrednosti CRP-a, CKMB-a, galektina-3 i NT-proBNP. U ispitivanoj populaciji nije zabeležena značajna statistička razlika u monitorisanim parametrima među polovima, što je i prikazano u Tabeli 5.

Tabela 5. Laboratorijski parametri ispitanika

Laboratorijski parametri	Le (10 ⁹ /l)	CRP (mg/l)	CKMB (U/l)	Galektin-3 (ng/ml)	proBNP (pg/ml)
Ukupni uzorak	7,38 (±1,84)	2,4 (±1,0)	12,0 (± 9,0)	0,7 (± 1,2)	131,5 (± 99,8)
Muškarci (n = 88)	7,36 (±1,74)	2,2 (±0,6)	13,0 (± 8,5)	0,7 (±1,12)	127,5 (± 100,1)
Žene (n = 22)	7,50 (± 2,212)	2,7 (± 1,9)	12,5 (± 10,0)	0,8 (± 1,08)	135,4 (± 99,8)
t	0,314	0,912	0,588	0,222	1,08
p	0,754	0,362	0,557	0,824	0,280

Prosečna vrednost leukocita u ukupnom uzorku ispitanika iznosila je $7,38 \pm 1,84 \times 10^9/l$. U muškoj populaciji broj leukocita iznosio je $7,36 \pm 1,74 \times 10^9/l$, dok je kod žena $7,50 \pm 2,212 \times 10^9/l$. Nije uočena statistički značajna razlika među polovima u vrednosti leukocita.

Prosečna vrednost CRP-a u ukupnom uzorku ispitanika iznosila je $2,4 \pm 1,0$ mg/l. U muškoj populaciji vrednost CRP-a iznosila je $2,2 \pm 0,6$ mg/l, dok kod žena $2,7 \pm 1,9$ mg/l. Nije uočena statistički značajna razlika među polovima u vrednosti CRP-a.

Što se tiče kardiospecifičnih enzima, u ispitivanoj populaciji kontrolisani su CKMB, galektin- 3 i NT-pro BNP.

Prosečna vrednost CKMB-a u ukupnom uzorku ispitanika iznosila je $12,0 \pm 9,0$ U/l. U muškoj populaciji vrednost CKMB-a iznosila je $13,0 \pm 8,5$ U/l, dok je kod žena $12,5 \pm 10,0$ U/l. Nije uočena statistički značajna razlika među polovima u vrednosti CKMB-a.

Prosečna vrednost galektina-3 u ukupnom uzorku ispitanika iznosila je $0,7 \pm 1,2$ ng/ml. U muškoj populaciji vrednost galektina-3 iznosila je $0,7 \pm 1,12$ ng/ml, dok je kod žena iznosila $0,8 \pm 1,08$ ng/ml. Nije uočena statistički značajna razlika među polovima u vrednosti galektina-3.

Prosečna vrednost NT-proBNP-a u ukupnom uzorku ispitanika iznosila je $131,5 \pm 99,8$ pg/ml. U muškoj populaciji vrednost proBNP-a iznosila je $127,5 \pm 100,1$ pg/ml, dok je kod žena $135,4 \pm 99,8$ pg/ml. Nije uočena statistički značajna razlika među polovima u vrednosti proBNP-a.

U ispitivanoj populaciji nije zabeležena značajna statistička razlika u monitorisanim kardiospecifičnim enzimima među polovima, što je i prikazano u Tabeli 5.

5.3. EHOKARDIOGRAFSKI PARAMETRI KOD ISPITANIKA

U ispitivanoj populaciji monitorisani su sledeći ehokardiografski parametri: EFLK (ejekciona frakcija leve komore), dijastolna disfunkcija, veličina leve komore i leve pretkomore.

5.3.1. Ejekciona frakcija leve komore kod ispitanika

Ejekciona frakcija leve komore ispitanika u ukupnom uzorku iznosila je $51,15 \pm 9,77\%$, dok među polovima nije uočena statistički signifikantna razlika i iznosila je prosečno kod muškaraca $50,95 \pm 10,00\%$, dok je kod žena bila nešto viša, $51,91 \pm 8,92\%$.

Tabela 3. Ejekciona frakcija leve komore kod ispitanika

	EFLK (%)	t	p
Ukupni uzorak	$51,15 \pm 9,77$		
Muškarci (n = 88)	$50,95 \pm 10,00$	0,408	0,684
Žene (n = 22)	$51,91 \pm 8,92$		

5.3.2. Dijastolna disfunkcija kod ispitanika

Dijastolna disfunkcija merena je kod svih ispitanika i prikazana je u Tabeli 3 u odnosu na stepen dijastolne disfunkcije u čitavom uzorku i među polovima.

Tabela 4. Dijastolna disfunkcija kod ispitanika

Dijastolna disfunkcija	Normalna	I	II	III
Ukupni uzorak	20 (22%)	63 (57,3%)	23 (20,9%)	2 (1,8%)
Muškarci (n = 88)	16 (18,2%)	50 (56,8%)	20 (22,7%)	2 (2,3%)
Žene (n = 22)	6 (27,3%)	13 (59,1%)	3 (13,6%)	0 (0,0%)

U ukupnom uzorku ispitanika 20 (22%) nije imalo dijastolnu disfunkciju, dok je 63 (57,3%) imalo I stepen dijastolne disfunkcije, 23 (20,9%) drugi stepen, dok su dva ispitanika (1,8%) imala III stepen dijastolne disfunkcije. Među polovima nije postojala statistički značajna razlika u broju ispitanika u različitim stepenima dijastolne disfunkcije, što je prikazano u Tabeli 4.

5.3.3. Veličina leve pretkomore i leve komore u dijastoli kod ispitanika

Tabela 6. Veličine leve pretkomore i komore kod ispitanika

	Leva pretkomora (cm)	Leva komora (cm)
Ukupni uzorak	3,99 ± 0,45	5,1 ± 0,8
Muškarci (n = 88)	4,01 ± 0,48	5,1 ± 0,7
Žene (n = 22)	3,91 ± 0,31	5,0 ± 0,76
t	0,934	0,404
p	0,353	0,686

Prosečna vrednost leve pretkomore u ukupnom uzorku iznosila je 3,99 ± 0,45 cm, dok je kod muškaraca 4,01 ± 0,48, kod žena je 3,91 ± 0,31 cm. Nije uočena statistički značajna razlika među polovima u veličini leve pretkomore.

Prosečna vrednost leve komore u ukupnom uzorku iznosila je 5,1 ± 0,8 cm, kod muškaraca 5,1 ± 0,7, a kod žena 5,0 ± 0,76 cm. Nije uočena statistički značajna razlika među polovima u veličini leve komore.

U ispitivanom uzorku praćena je upotreba spironolaktona u terapiji; 65 (59,1%) ispitanika uzimalo je spironolakton, od toga 34 (43,6%) muškaraca i 11 (55,0%) žena. Statistićka razlika među polovima nije znaćajna i iznosi $t = 0,438$, $p = 0,453$.

Na prijemu u Kliniku za atrijalnu fibrilaciju bilo je ukupno sedam (6,4%) ispitanika, od toga šest (6,8%) muškaraca i jedna (4,5%) žena, što je statistićki znaćajna razlika među polovima.

Intervencija na koronarnim arterijama (bajpas) izvedena je na 75 pacijenata (68,2%), dok je kombinovana intervencija bila izvedena kod 35 pacijenata (31,8%), i to dve procedure kod 33 pacijenta (30,0%), a tri procedure kod samo dva pacijenta (1,8%). Postoperativno lećenje je trajalo prosećno sedam dana.

5.4. KARAKTERISTIKE ISPITANIKA NA PRIJEMU U ODNOSU NA VRSTU INTERVENCIJE

Nakon prethodno prikazanih rezultata ispitivane populacije, u odnosu na podelu među polovima, shodno odluci kardiološko-kardiohiruršskog konzilijuma, ispitanici su podeljeni prema vrsti intervencije koja je planirana da se uradi kod svakog ispitanika ponaosob, a na osnovu ranije uraćenih laboratorijskih, radioloških i kardioloških ispitivanja. U Tabeli 7 prikazani su ispitivani parametri u ukupnom uzorku, kao i u grupama ispitanika u odnosu na vrstu kardiohirurške intervencije koja je uraćena kod ispitanika.

Od ukupno 110 ispitanika koji su ispitivani u ovoj studiji, 75 ispitanika (68,2%) podvrglo se kardiohirurškoj revaskularizaciji miokarda (CABG), dok se 35 ispitanika (32,8) podvrglo kombinovanoj kardiohirurškoj intervenciji, hirurškoj revaskularizaciji miokarda i zameni aortnog zalistka.

Tabela 7. Karakteristike pacijenata na prijemu u odnosu na vrstu intervencije

		Ukupno ispitanika za intervencije	Koronarna	Kombinovana	t	p
Starost (god.)		66,92 (± 7,87)	65,87 ± 7,41	69,17 ± 8,44	2,083	0,040
Pol (muški)		22	16 (21,3%)	6 (17,1%)	0,065	0,799
BMI (kg/m ²)		28,28 ± 3,56	28,52 ± 3,66	27,77 ± 3,34	1,028	0,306
EFLK (%)		51,15 ± 9,77	50,31 ± 9,36	52,94 ± 10,50	1,323	0,189
Dijastolna disfunkcija	Normalna	22 (20,0%)	16 (21,3%)	6 (17,1%)	6,105	0,107
	I	63 (7,3%)	47 (62,7%)	16 (45,7%)		
	II	23 (20,9 %)	11 (14,7%)	12 (34,2%)		
	III	2 (1,8%)	1 (1,3%)	1 (2,9%)		
Leukociti (1×10 ⁹ /ml)		7,38 (+/-1,84)	7,50 ± 1,79	7,13 ± 1,94	0,977	0,331
CRP (mg/l)		2,4 (± 1,0)	2,1 (± 1,1)	3,8 (± 1,07)	2,240	0,025
CKMB (U/l)		12,0 (± 9,0)	13,0 (± 9,2)	13,0 (± 8,9)	0,357	0,721
Galektin-3(ng/ml)		0,7 (± 0,6)	0,7 (± 0,64)	0,8 (± 0,74)	1,348	0,178
NT-ProBNP (pg/ml)		131,5(± 99,7)	127,5 (+/100,4)	160,2(± 101,4)	0,532	0,595
LP (cm)		3,99 (± 0,45)	3,99 ± 0,44	3,98 ± 0,48	0,112	0,911
LK u dijastoli (cm)		5,1 (± 0,45)	5,2 (± 0,64)	4,9 (± 0,42)	1,437	0,151
Spironolakton (da)		65 (59,1%)	38 (54,3%)	7 (25,0%)	5,778	0,013
AF na prijemu (da)		7 (6,4%)	3 (4,0%)	4 (11,4%)	1,139	0,206

Ispitanici kod kojih je planirana i urađena koronarna hirurgija statistički su značajno mlađi (65,87 ± 7,41 god) u odnosu na ispitanike kod kojih je planirana i urađena kombinovana kardiohirurška intervencija (69,17 ± 8,44 god) (p = 0,040).

U odnosu na vrstu intervencija koja je sprovedena u grupama ispitanika, nije uočena statistički značajna razlika u telesnoj kompoziciji izraženoj prema BMI indeksu (p = 0,306). Prosečan BMI u grupi ispitanika kod kojih je sprovedena koronarna hirurgija iznosio je 28,52 ± 3,66 kg/m², dok je u grupi sa kombinovanom hirurgijom BMI iznosio 27,77 ± 3,34 kg/m².

Razlika u EFLK među ispitivanim grupama nije imala statističku značajnost. Prosečna EFLK u grupi ispitanika kod kojih je sprovedena koronarna hirurgija prosečno je iznosila 50,31 ± 9,36 %, dok je u grupi sa kombinovanom hirurgijom EFLK iznosila 52,94 ± 10,50%.

Što se tiče monitorisanih laboratorijskih parametara inflamacije u vrednosti leukocita, nije uočena statistički značajna razlika između dve grupe ispitanika sa različitim intervencijama (p = 0,331), dok je razlika u vrednostima CRP-a statistički značajno viša kod ispitanika sa kombinovanom

kardiološkom intervencijom ($p = 0,025$). Vrednost leukocita u grupi sa koronarnom hirurgijom iznosila je $52,94 \pm 10,50 \times 10^9/\text{ml}$, dok je u grupi sa kombinovanom hirurgijom iznosila $7,13 \pm 1,94 \times 10^9/\text{ml}$. Vrednost CRP-a u grupi sa koronarnom hirurgijom iznosila je $2,1 (\pm 1,1) \text{ mg/l}$, dok je u grupi sa kombinovanom hirurgijom iznosila $3,8 (\pm 1,07) \text{ mg/l}$.

Između ispitivanih kardiospecifičnih enzima NT-proBNP i galektina-3 nije uočena statistički značajna razlika u odnosu na planiranu i izvedenu intervenciju među ispitanicima. Prosečna vrednost pro NT-proBNP-a u grupi ispitanika kod kojih je sprovedena koronarna hirurgija bila je niža u odnosu na kombinovanu grupu i prosečno je iznosila $127,5 \pm 100,4 \text{ pg/ml}$, dok je u grupi sa kombinovanom intervencijom NT-proBNP iznosio $160,2 \pm 101,4 \text{ pg/ml}$, ali ova razlika nema statističku značajnost ($p = 0,595$). Vrednost galaktina-3 u grupi sa koronarnom hirurgijom iznosila je $0,7 (\pm 0,64) \text{ ng/ml}$, dok je u grupi sa kombinovanom hirurgijom iznosila $0,8 (\pm 0,74) \text{ ng/ml}$. I ova razlika nema statističku značajnost ($p = 0,178$).

U odnosu na dve ispitivane intervencije nije uočena razlika u veličini leve pretkomore i komore ($p = 0,911$ i $p = 0,151$).

Učestalost elektrofiziološke verifikovane atrijalne fibrilacije na prijemu ispitanika nije bila statistički značajna između dve vrste planirane intervencije ($p = 0,206$).

Ispitanici kod kojih je urađena koronarna hirurgija značajno učestalije su u terapiji imali spironolakton u poređenju sa grupom kod koje je urađena kombinovana hirurgija ($p = 0,013$).

5.5. KARAKTERISTIKE SPROVEDENE PROCEDURE

Tabela 8. Karakteristike sprovedenih procedura, peri- i postoperativne karakteristike ispitanika u odnosu na vrstu intervencije

	Ukupan uzorak	Koronarna (n = 75)	Kombinovana (n = 35)	t	p
Postoperativno lečenje (dan)	7,0	7,0	8,0	2,049	0,040
ICU (intezivna nega lečenja) (u satima)	26,0	24,0	46,0	3,293	0,001
EuroSCOREII	1,4	1,1	2,4	4,306	0,000
Srčani zastoj (min.)	$66,64 \pm 25,51$	$56,24 \pm 16,55$	$89,26 \pm 27,09$	6,566	0,000
EKC (min.)	69,0	64,0	103,5	6,170	0,001
AF na otpustu (da)	52 (47,3%)	35 (46,7%)	17 (48,6%)	0,000	1,000
Perioperativni IM (da)	6 (5,5%)	2 (2,7%)	4 (11,4%)	2,057	0,080
Bubrežna insuficijencija (da)	2 (1,8%)	2 (2,7%)	0 (0,0%)	0,044	1,000

Kod ispitanika kod kojih je sprovedena kombinovana kardiohirurška intervencija uočeno je statistički značajno duže postoperativno lečenje ($p = 0,040$), značajno duže vreme provedeno u jedinici intenzivnog lečenja ($p = 0,001$), statistički značajno veće vrednosti EuroSCORE II ($p = 0,0000$), statistički značajno duži srčani zastoji ($p = 0,000$) i statistički znatno duži period na ekstrakorporalnoj cirkulaciji ($p = 0,001$). Između dve intervencije nije uočena statistički značajna razlika u odnosu na pojavu atrijalne fibrilacije na otpustu ($p = 1,000$), učestalosti perioperativnog akutnog infarkta miokarda ($p = 0,080$), kao ni u odnosu na učestalost bubrežne insuficijencije ($p = 1,000$).

U grupi sa koronarnom hirurgijom od ukupno 75 ispitanika, 59 (67,0%) je bilo muškog pola, a 16 (72,7%) ženskog pola. U grupi sa kombinovanom hirurškom intervencijom 29 (33,0%) je bilo muškaraca, a 6 (27,3%) žena.

Tabela 9. Karakteristike sprovedene procedure, peri- i postoperativne karakteristike ispitanika u odnosu na pol ispitanika

		Ukupna broj ispitanika	Muški pol	Ženski pol	t ili Z ili χ^2 (p)	p
Tip operacije	Koronarna	75	59 (67,0%)	16 (72,7%)	0,065	0,799
	Kombinovana	35	29 (33,0%)	6 (27,3%)		
Postoperativno lečenje (dan)		7,0	8,0	7,0	0,265	0,791
ICU (h)		26,0	27,0	24,5	0,464	0,642
EuroSCOREII		1,4	1,4	2,1	1,910	0,056
Srčani zastoj (min.)		66,64 ± 25,51	68,03 ± 26,94	61,18 ± 18,44	1,402	0,168
EKC (min.)		69,0	69,0	68,5	0,767	0,791
AF na otpustu (da)		52 (47,3%)	41 (46,6%)	11 (50,0%)	0,002	0,815
Perioperativni IM (da)		6(5,5%)	6 (6,8%)	0 (0,0%)	0,540	0,598
Bubrežna insuficijencija (da)		2(1,8%)	2 (2,3%)	0 (0,0%)	0,000	1,000

U navedenoj tabeli prikazano je da u odnosu na pol nije uočena statistički značajna razlika u odnosu na vreme postoperativnog lečenja ($p = 0,791$), vreme provedeno u jedinici intenzivnog lečenja ($p = 0,642$), vrednosti EuroSCORE II ($p = 0,0,56$), vreme srčanog zastoja od intervencije ($p = 0,168$), dužinu trajanja ekstrakorporalne cirkulacije ($p = 0,791$), pojavu atrijalne fibrilacije na otpustu ($p =$

0,815), pojavu perioperativnog akutnog infarkta miokarda ($p = 0,596$) i pojavu bubrežne insuficijencije ($p = 1,000$).

5.6. PARAMETRI INFLAMATORNIH MARKERA I KARDIOSPECIFIČNIH ENZIMA NA PRIJEMU, PRVOG I SEDMOG POSTOPERATIVNOG DANA

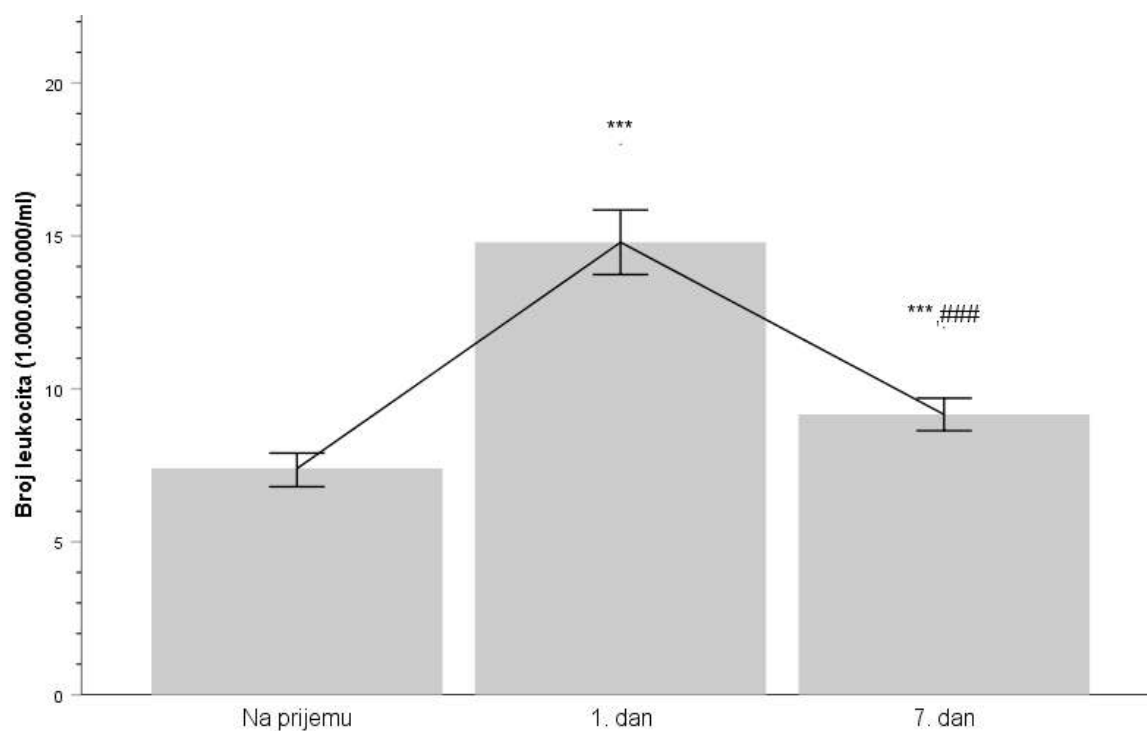
Kod ispitanika kod kojih je sprovedena neka od intervencija, na prijemu, kao i prvog i sedmog postoperativnog dana, mereni su parametri inflamacije: broj leukocita, vrednosti CRP-a, kao i kardiospecifični enzimi CKM, galektin-3 i NT-proBNP.

U narednoj Tabeli 10. prikazane su vrednosti inflamatornih markera i kardiospecifičnih enzima, kao i kretanje njihovih vrednosti u različitom vremenu pre i postoperativnog toka lečenja.

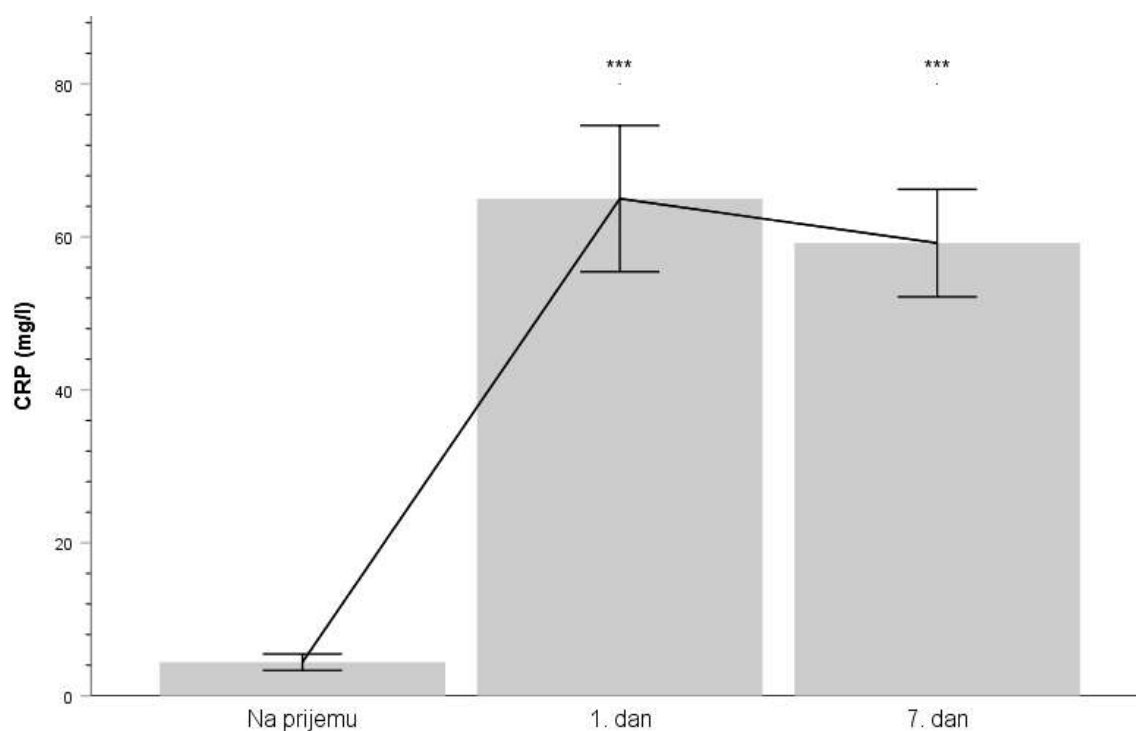
Tabela 10. Vrednosti broja leukocita, CRP-a, CKMB-a, galektina-3 i NT-proBNP-a kod ispitanika na prijemu, prvog i sedmog postoperativnog dana

	Na prijemu	1. dan	7. dan	p
Leukociti ($1 \times 10^9/\text{ml}$)	$7,38 \pm 1,84$	$14,79 \pm 5,57$	$9,16 \pm 2,80$	0,000
CRP (mg/l)	$4,38 \pm 5,62$	$65,01 \pm 50,38$	$59,20 \pm 37,02$	0,000
CKMB (U/l)	$14,24 \pm 7,25$	$47,14 \pm 78,26$	$13,65 \pm 7,76$	0,000
Galektin-3 (ng/ml)	$0,97 \pm 1,20$	$0,94 \pm 1,31$	$0,53 \pm 0,50$ 0,4 (0,4-0,6)	0,000
NT-ProBNP (pg/ml)	$218,58 \pm 434,75$	$138,83 \pm 86,34$	$147,05 \pm 166,59$	0,000

Broj leukocita na prijemu prosečno je iznosio $7,38 \pm 1,84 \times 10^9/\text{ml}$ (Slika 1). Postoperativno (prvi dan) dolazilo je do statistički značajnog porasta broja leukocita ($p < 0,001$), a zatim do smanjenja između prvog i sedmog dana postoperativno ($p < 0,001$). Ipak, sedmog dana je broj bio značajno viši u odnosu na bazalne vrednosti na prijemu ($p < 0,001$).

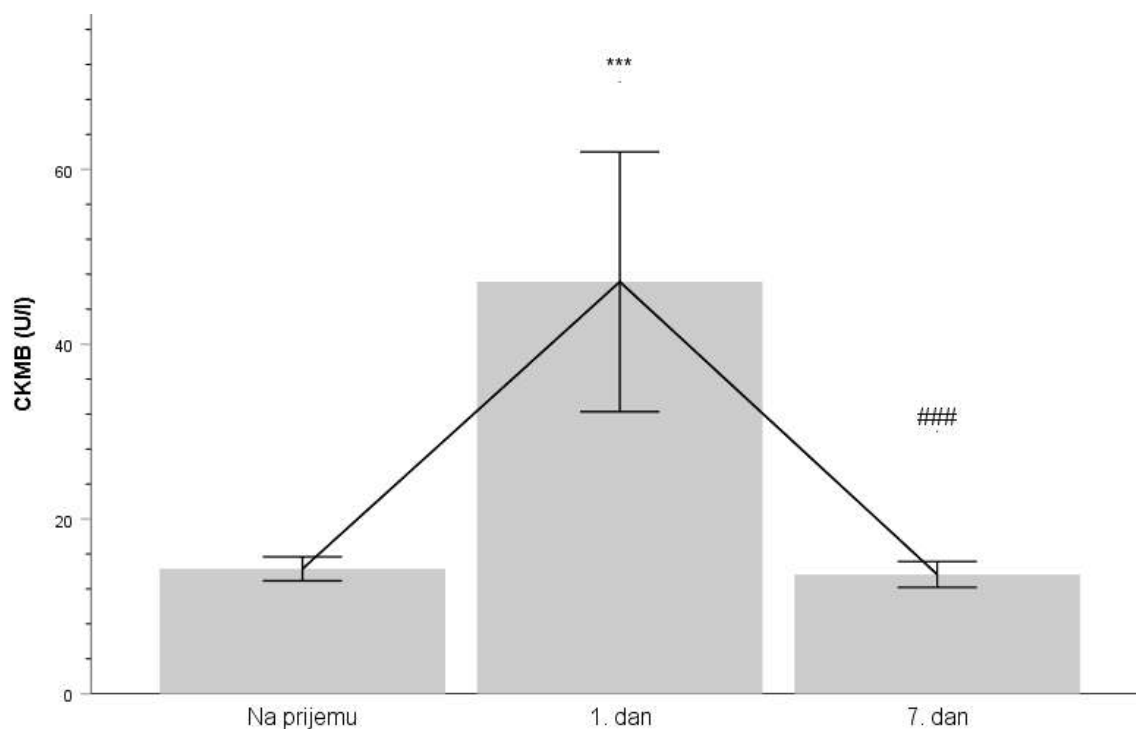


Grafikon 1. Vrednosti leukocita na prijemu, prvog i sedmog postoperativnog dana kod ispitanika (***) $p < 0,001$ vs. na prijemu, ### $p < 0,001$ vs. prvi dan)



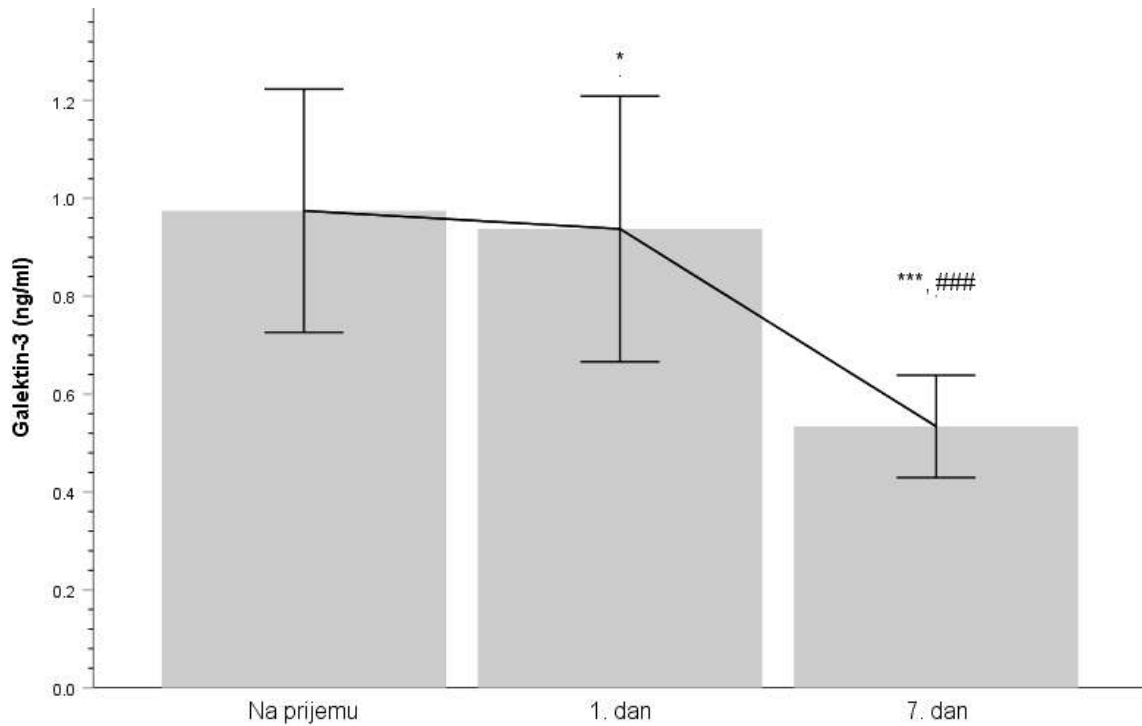
Grafikon 2. Vrednosti CRP-a na prijemu, prvog i sedmog postoperativnog dana kod ispitanika (***) $p < 0,001$ vs. na prijemu)

Koncentracija CRP-a na prijemu ispitanika prosečno je iznosila $4,38 \pm 5,62$ mg/l (Slika 2). Postoperativno (prvi dan) dolazilo je do statistički značajnog porasta koncentracije CRP-a ($p < 0,001$), a zatim se njegoa vrednost održavala na sličnom nivou do sedmog dana ($p = 0,486$). Obe postoperativne vrednosti CRP-a značajno su više u odnosu na bazalne vrednosti ($p < 0,001$).



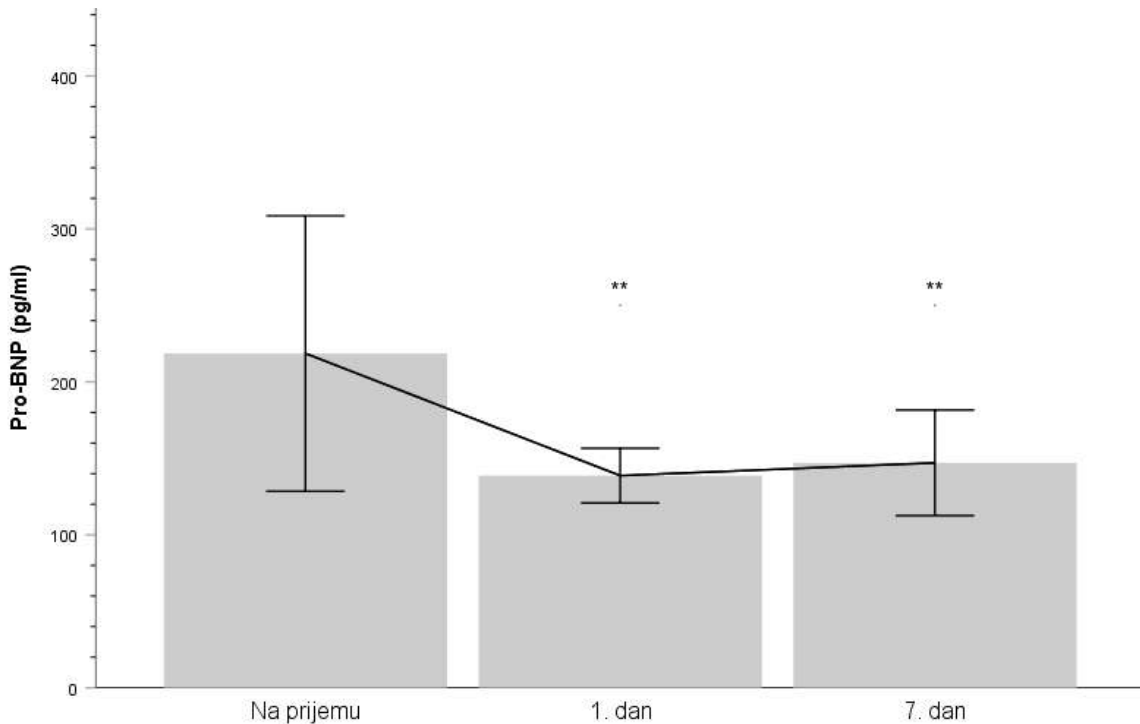
Grafikon 3. Vrednosti koncentracije CKMB-a na prijemu, prvog i sedmog postoperativnog dana kod ispitanika (**p < 0,001 vs. na prijemu, ###p < 0,001 vs. prvi dan)

Vrednosti koncentracije CKMB-a na prijemu prosečno su iznosile $14,24 \pm 7,25$ U/l (Grafikon 3). Postoperativno (prvi dan) dolazilo je do statistički značajnog porasta CKMB-a ($p < 0,001$), a zatim do njegovog smanjenja između prvog i sedmog dana postoperativno ($p < 0,001$), kada se vraća na vrednosti slične početnim ($p = 0,588$).



Grafikon 4. Vrednosti galektina-3 na prijemu, prvog i sedmog postoperativnog dana kod ispitanika (* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ vs. na prijemu, ### $p < 0,001$ vs. prvi dan)

Koncentracija galektina-3 na prijemu je prosečno iznosila $0,97 \pm 1,20$ ng/ml (Slika 4). Postoperativno (prvi dan) dolazilo je do statistički značajnog pada koncentracije ($Z = 2,078$, $p < 0,05$), a zatim do daljeg smanjenja između prvog i sedmog dana postoperativno ($p < 0,001$), statistički značajno i u odnosu na izmerene vrednosti na prijemu ($p < 0,001$).



Grafikon 5. Vrednosti NT-Pro-BNP-a na prijemu, prvog i sedmog postoperativnog dana kod ispitanika (**p < 0,01 vs. na prijemu)

Vrednosti koncentracije NT-pro-BNP-a na prijemu prosečno su iznosile $218,58 \pm 434,75$ pg/ml (Slika 5). Postoperativno (prvi dan) dolazilo je do statistički značajnog pada koncentracije ($p < 0,01$), a zatim se koncentracija održavala na sličnom nivou između prvog i sedmog dana postoperativno ($p = 0,280$), što su statistički značajno niže vrednosti u odnosu na vrednosti NT-proBNP-a na prijemu ($p < 0,01$).

Na osnovu Spirmanovog koeficijenta korelacije (Tabela 4) utvrđena je pozitivna korelacija ($p < 0,05$) između tri različita merenja svakog od biomarkera, osim u slučajevima koncentracije CKMB na prijemu i prvog dana, odnosno NT-pro-BNP na prijemu i sedmog dana, za koje vrednosti koeficijenta korelacije nisu bile statistički značajne.

Broj leukocita na prijemu je pozitivno korelirao sa vrednostima CRP-a na prijemu ($p < 0,05$) i galektina-3 sedmog dana ($p < 0,05$), dok je broj leukocita prvog i sedmog dana bio u pozitivnoj korelaciji sa galektinom-3 prvog i sedmog dana ($p < 0,05$). Koncentracije CRP-a na prijemu i sedmog dana bile su u pozitivnoj korelaciji sa aktivnošću CKMB-a sedmog dana ($p < 0,05$). Osim toga, CRP prvog dana bio je u pozitivnoj korelaciji sa koncentracijama NT-pro-BNP-a prvog i sedmog dana ($p < 0,05$), a CRP sedmog dana sa NT-pro-BNP prvog dana ($p < 0,05$). Nisu utvrđene statistički značajne korelacije između izmerenih vrednosti CKMB-a, galektina-3 i NT-proBNP-a.

Tabela 11. Spirmanov koeficijent korelacije između izmerenih vrednosti biomarkera

	Le			CRP			CKMB			Gal-3			Pro-BNP		
	0	1	7	0	1	7	0	1	7	0	1	7	0	1	7
Le(0)	1.000	0,620***	0,600***	0,236*	-0,118	0,100	0,082	0,022	0,041	0,059	0,157	0,214*	-0,113	-0,025	-0,015
Le(1)	0,620***	1.000	0,654***	0,064	-0,115	-0,043	0,096	0,094	0,110	0,029	0,317***	0,272**	-0,256*	-0,052	0,039
Le(7)	0,600***	0,654***	1.000	0,123	0,064	0,169	0,143	0,052	0,026	-0,004	0,248*	0,316**	-0,156	0,140	0,136
CRP(0)	0,236*	0,064	0,123	1.000	0,226*	0,376***	0,077	0,119	0,233*	0,099	0,145	0,095	-0,091	0,144	0,086
CRP(1)	-0,118	-0,115	0,064	0,226*	1.000	0,242*	0,035	0,052	0,058	-0,027	0,059	-0,060	-0,041	0,312**	0,211*
CRP(7)	0,100	-0,043	0,169	0,376***	0,242*	1.000	0,033	0,109	0,227*	-0,047	-0,067	-0,016	-0,075	0,250*	0,018
CKMB(0)	0,082	0,096	0,143	0,077	0,035	0,033	1.000	0,032	0,263**	-0,105	-0,148	0,051	0,147	0,076	-0,027
CKMB(1)	0,022	0,094	0,052	0,119	0,052	0,109	0,032	1.000	0,216*	-0,127	-0,049	-0,104	-0,143	-0,080	0,045
CKMB(7)	0,041	0,110	0,026	0,233*	0,058	0,227*	0,263**	0,216*	1.000	-0,072	0,051	0,105	0,025	0,073	0,101
Gal-3(0)	0,059	0,029	-0,004	0,099	-0,027	-0,047	-0,105	-0,127	-0,072	1.000	0,235*	0,392***	0,114	-0,089	-0,136
Gal-3(1)	0,157	0,317**	0,248*	0,145	0,059	-0,067	-0,148	-0,049	0,051	0,235*	1.000	0,476***	-0,160	0,105	0,102
Gal-3(7)	0,214*	0,272**	0,316**	0,095	-0,060	-0,016	0,051	-0,104	0,105	0,392**	0,476***	1.000	0,053	0,055	0,159
NTproBNP (0)	-0,113	-0,256*	-0,156	-0,091	-0,041	-0,075	0,147	-0,143	0,025	0,114	-0,160	0,053	1.000	0,335***	0,159
NTproBNP (1)	-0,025	-0,052	0,140	0,144	0,312**	0,250*	0,076	-0,080	0,073	-0,089	0,105	0,055	0,335***	1.000	0,369***
NTproBNP (7)	-0,015	0,039	0,136	0,086	0,211*	0,018	-0,027	0,045	0,101	-0,136	0,102	0,159	0,159	0,369***	1.000

*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001

S obzirom na značajnu korelaciju uzastopnih merenja istog biomarkera, u daljem istraživanju biće posmatrane i apsolutna i relativna promena vrednosti biomarkera između tački merenja (Tabela 12).

Tabela 12. Apsolutna i relativna promena merenih markera između tri tačke merenja

	1. vs. 0, dan	7. vs. 1. dan	7. vs. 0, dan	p
Razlika u broju leukocita (1×10^9 /ml)	7,41 ± 4,95	-5,63 ± 4,39	1,78 ± 2,39	0,000
Odnos broja leukocita	2,03 ± 0,72	0,66 ± 0,19	1,27 ± 0,34	0,000
Razlika CRP (mg/l)	60,61 ± 49,30	-5,81 ± 50,84	54,80 ± 35,81	0,000
Odnos CRP	38,62 ± 58,75	7,47 ± 65,51	30,27 ± 30,77	0,000
Razlika CKMB (U/l)	32,85 ± 79,06	-33,49 ± 78,28	-0,64 ± 8,71	0,000
Odnos CKMB	4,31 ± 9,01	0,52 ± 0,36	1,08 ± 0,61	0,000
Razlika galektina-3 (ng/ml)	-0,04 ± 1,78	-0,40 ± 1,38	-0,44 ± 0,86	0,000
Odnos galektina-3	1,31 ± 2,13	0,82 ± 1,08	0,69 ± 0,62	0,000
Razlika NTpro-BNP (pg/ml)	-79,87 ± 424,16	8,34 ± 165,24	-71,53 ± 382,05	0,002
Odnos NTpro-BNP	1,44 ± 3,33	1,24 ± 1,35	1,32 ± 2,58	0,004

Broj leukocita je prosečno od prijema do prvog dana rastao za 7×10^9 /ml, odnosno, povećavao se skoro dva puta, a zatim se do sedmog dana smanjivao za 6×10^9 /ml, odnosno 1,7 puta, do nešto viših vrednosti u odnosu na vrednosti na prijemu.

Vrednosti CRP-a su po prijemu rasle za 44 mg/l, odnosno 21 put, a zatim se nakon prvog dana smanjivale za oko 2 mg/l, odnosno ostajale prosečno nepromenjene.

Aktivnost CKMB-a je od prijema do prvog dana rasla za 13 U/l (prosečno dva puta), a zatim opadala za 12 U/l, odnosno, smanjivala se prosečno dva puta, dostižući sedmog dana vrednosti na prijemu. Koncentracija galektina-3 blago se smanjivala od prijema do prvog dana za 0,1 ng/ml, odnosno 1,1 puta, a zatim se pad vrednosti nastavio do sedmog dana za 0,2 ng/ml (1,4 puta u odnosu na prvi dan).

Što se tiče koncentracije NT-pro-BNP-a, odmah po prijemu uočen je pad koncentracije prosečno za 32 pg/ml, odnosno, smanjivao se 1,4 puta, a zatim se pad nastavio do sedmog dana za 18 pg/ml, odnosno 1,2 puta.

5.7. UTICAJ PREOPERATIVNIH KARAKTERISTIKA ISPITANIKA NA VREDNOSTI MERENIH BIOMARKERA

5.7.1. Uticaj starosnog doba, pola, BMI i merenih biomarkera kod ispitanika

U Tabelama 13, 14, i 15 prikazane su povezanosti starosti ispitanika, pola i BMI u odnosu na vrednosti određivanih biomarkera, kao i povezanost starosti, pola i BMI u odnosu na razliku i odnose među vrednostima ispitivanih biomarkera.

Tabela 13. Povezanost starosti, pola i BMI sa određivanim biomarkerima

	Le			CRP			CKMB			Gal-3			NT-ProBNP		
	0	1	7	0	1	7	0	1	7	0	1	7	0	1	7
Starost (ρ)	-0,252**	-0,034	0,122	-0,094	-0,003	-0,138	0,040	0,117	-0,133	-0,112	-0,121	-0,108	0,117	-0,117	-0,032
Pol (Z)	0,591	0,034	0,023	0,912	0,042	1,363	0,588	0,989	1,055	0,222	1,529	0,420	1,080	0,164	0,714
BMI (ρ)	-0,037	0,038	0,092	0,042	-0,026	-0,093	-0,048	-0,013	0,032	-0,048	-0,004	-0,042	0,011	0,148	-0,032
Gojaznost (Z)	1,745	0,241	1,207	1,166	0,720	0,161	0,388	0,190	0,187	0,730	0,902	1,707	1,605	1,075	1,261

** $p < 0,01$

Tabela 14. Povezanost starosti, pola i BMI sa razlikom u određivanim biomarkerima između dve merenja

	Le			CRP			CKMB			Gal-3			NT-ProBNP		
	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0
Starost (ρ)	-0,040	0,040	0,072	0,031	-0,158	-0,126	0,053	-0,034	0,023	-0,030	0,098	-0,007	-0,002	0,110	0,067
Pol (Z)	0,400	0,121	0,480	0,121	0,785	1,404	0,283	0,181	0,729	1,143	0,222	0,950	1,80	0,227	1,138
BMI (ρ)	-0,011	-0,046	-0,125	0,051	-0,088	0,028	0,051	0,047	0,031	-0,029	-0,005	-0,011	-0,046	-0,125	0,051
Gojaznost (Z)	0,505	0,761	0,004	0,918	0,636	0,12	0,790	0,370	0,260	0,367	0,121	0,321	0,772	0,279	0,512

Tabela 15. Povezanost starosti, pola i BMI sa odnosom u određivanim biomarkerima između dve merenja

	Le			CRP			CKMB			Gal-3			NT-ProBNP		
	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0
Starost (ρ)	0,098	-0,039	0,109	0,045	-0,156	-0,017	-0,013	0,011	0,016	0,098	-0,039	0,109	0,045	-0,156	-0,017
Pol (Z)	0,600	0,479	0,438	1,185	0,808	1,778	0,023	0,185	0,396	0,979	0,058	1,278	1,066	0,600	0,479
BMI (ρ)	-0,037	0,094	0,035	-0,057	0,013	-0,072	-0,115	0,040	-0,073	-0,037	0,094	0,035	-0,057	0,013	-0,072
Gojaznost (Z)	1,240	0,907	0,252	1,426	0,929	1,309	0,709	0,146	0,132	0,247	0,391	0,228	0,712	1,240	0,907

Nije utvrđena statistički značajna povezanost pola pacijenata, kao ni BMI, odnosno gojaznosti (BMI > 25 kg/m²), ni sa jednim od merenih biomarkera. Godine života su bile u slaboj negativnoj korelaciji sa brojem leukocita na prijemu ($p < 0,01$) (Tabela 14). Međutim, nije utvrđena statistički značajna povezanost ni sa apsolutnom ili relativnom promenom u određivanim markerima (Tabele 13-15).

5.7.2. Povezanost parametara srčane funkcije i merenih biomarkera kod ispitanika

U Tabelama 16–18 prikazane su povezanosti merenih biomarkera sa preoperativnim parametrima srčane funkcije. Srčana funkcija je procenjivana na osnovu ejectione frakcije leve komore, dijastolne funkcije leve komre, veličine leve pretkomore i dimenzija leve komore u dijastoli. Ukupno 61 pacijent (55,5%) imao je sniženu EFLK, 88 pacijenata (80,0%) dijastolnu disfunkciju, 52 pacijenta (47,3%) uvećanu levu pretkomoru, a 23 pacijenta (20,9%) uvećanu levu komoru u dijastoli. Ejectiona frakcija leve komore pacijenata bila je u slaboj negativnoj korelaciji sa brojem leukocita prvog ($p < 0,05$) i sedmog dana ($p < 0,05$), kao i vrednostima CKMB na prijemu ($p < 0,01$), odnosno pacijenti sa sniženom ejectionom frakcijom leve komore imali su značajno više vrednosti CKMB-a na prijemu (14,0 U/l vs. 11,0 U/l, $p < 0,01$). Osim toga, preoperativna ejectiona frakcija leve komre bila je u slaboj negativnoj korelaciji sa koncentracijom NT-pro-BNP sedmog dana ($p < 0,05$), dok su pacijenti sa smanjenom ejectionom frakcijom leve komore imali značajno više vrednosti NT-pro-BNP-a prvog dana (135,4 pg/ml vs. 92,1 pg/ml, $p < 0,05$). Viši stepen dijastolne disfunkcije bio je povezan sa većom koncentracijom CKMB-a sedmog dana ($p < 0,01$). Veličina leve komore u dijastoli bila je u slaboj pozitivnoj korelaciji sa brojem leukocita ($p < 0,05$) i koncentracijom galektina-3 sedmog dana ($p < 0,05$), odnosno pacijenti sa uvećanom levom komorom u dijastoli imali su značajno više koncentracije galektina-3 prvog dana ng/ml vs. 0,6 ng/ml, $p < 0,05$) i sedmog dana (0,5 ng/ml vs. 0,4ng/ml, $p < 0,05$).

Tabela 16. Povezanost parametara srčane funkcije sa određivanim biomarkerima

	Le			CRP			CKMB			Gal-3			NT-ProBNP		
	0	1	7	0	1	7	0	1	7	0	1	7	0	1	7
EFLK (p)	-0,218*	-0,196*	-0,280**	-0,084	0,000	-0,081	-0,250**	-0,068	0,038	0,139	-0,116	-0,162	-0,071	-0,181	-0,229*
EF<55% (Z)	1,275	1,094	1,916	0,638	0,192	0,274	2,667**	0,472	1,379	1,083	1,094	0,747	0,176	2,072*	1,947
Dijastolna funkcija (p)	0,150	0,130	0,088	0,009	-0,097	0,172	0,113	0,117	0,272**	-0,063	0,011	0,026	0,013	-0,002	0,067
LA (p)	0,026	-0,060	-0,023	-0,002	0,110	0,088	-0,089	-0,102	-0,039	-0,112	-0,095	0,006	0,015	-0,010	0,010
LA<4mm/3,8mm (Z)	0,880	0,018	0,322	0,803	1,093	0,671	1,077	1,109	0,189	0,922	0,551	0,508	0,727	0,398	0,430
LVIId (p)	0,178	0,030	0,204*	-0,141	0,125	-0,029	-0,020	-0,144	0,087	0,139	0,055	0,225*	0,061	-0,136	-0,015
LVIId>5,8mm/5,2mm (Z)	1,426	0,596	0,654	0,364	1,325	0,804	0,545	1,144	1,846	0,236	2,389*	2,460*	0,402	1,047	1,193

*p < 0,05; **p < 0,01

Posmatrajući samo apsolutne promene u vrednostima biomarkera, uočena je negativna korelacija ejeckione frakcije leve komore sa promenom u broju leukocita 0–7. dana (p < 0,05) i promenom u koncentraciji galektina-3 prvog dana (p < 0,05), a pozitivnu korelaciju sa promenom u aktivnosti CKMB-a 0–7. dana (p < 0,01). Osim toga, kod pacijenata sa sniženom ejeckionom frakcijom leve komore dolazilo je do većeg pada u CKMB od prijema do sedmog dana (-2,0 vs. 2,0 U/l, p < 0,001), kao i manjeg pada koncentracije galektina-3 prvog dana (0,0 ng/ml vs. -0,2 ng/ml, (p < 0,05). Stepenn dijastolne disfunkcije bio je u pozitivnoj korelaciji sa porastom CRP-a od prijema do sedmog dana (p < 0,05). Veličina leve komore u dijastoli je negativno korelirala sa sniženjem CKMB-a od prvog do sedmog dana (p < 0,05), a pacijenti sa uvećanom levom komorom imali su znatno veće sniženje CRP-a od prvog do sedmog dana (-16,7 mg/l vs. 0,3 mg/l, p < 0,05), kao i manje sniženje galektina-3 od prijema do sedmog dana (-0,1 ng/ml vs. -0,3 ng/ml (p < 0,05).

Tabela 17. Povezanost parametara srčane funkcije sa razlikom u određivanim biomarkerima između dva merenja

	Le			CRP			CKMB			Gal-3			NT-ProBNP		
	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0
EFLK (p)	-0,128	0,020	-0,191*	0,008	-0,132	-0,068	0,094	0,076	0,259**	-0,246*	0,020	-0,202	0,018	-0,086	-0,108
EFLK<55% (Z)	0,716	0,055	1,767	0,088	0,201	0,411	1,200	1,283	3,376***	2,095*	0,610	1,407	0,582	0,344	1,176
Dijastolna funkcija (p)	0,067	-0,097	-0,007	-0,075	0,152	0,196*	0,040	0,058	0,096	0,043	-0,010	0,066	-0,080	0,027	-0,008
LA (p)	-0,094	0,027	-0,032	0,089	0,014	0,066	-0,040	0,105	0,054	0,071	0,091	0,148	-0,026	-0,025	-0,033
LA<4mm/3,8mm (Z)	0,510	0,601	0,984	0,726	0,194	0,413	0,301	1,033	0,651	1,176	0,344	1,293	0,051	0,680	0,160
LVIId (p)	-0,052	0,086	0,112	0,179	-0,167	-0,006	-0,143	0,192*	0,063	-0,146	0,133	-0,008	-0,172	0,101	-0,087
LVIId>5,8mm/5,2mm (Z)	0,117	0,502	1,125	1,582	2,174*	0,751	0,193	0,106	0,741	1,021	0,518	2,037*	0,614	1,771	0,825

*p < 0,05; **p < 0,01

Kada su u pitanju relativni odnosi izmerenih biomarkera, ejekciona frakcija leve komore je bila u slaboj pozitivnoj korelaciji sa promenom CKMB-a od prijema do sedmog dana ($p < 0,01$), a u negativnoj korelaciji sa promenom galektina-3 prvog dana ($p < 0,05$) i sedmog dana ($p < 0,05$) u odnosu na bazalne vrednosti na prijemu. Pacijenti sa sniženom ejekcionom frakcijom leve komore imali su veći relativni pad CKMB-a 0–7 dana (0,8 vs. 1,1, $p < 0,001$) i manji pad galektina-3 0–1. dana (1,0 vs. 0,8, $p < 0,05$). Veličina leve komore u dijastoli je pozitivno korelirala sa porastom CRP-a u prvom danu ($p < 0,05$) i negativno sa padom CKMB-a od prvog do sedmog dana ($p < 0,05$). Kod pacijenata sa uvećanom levom komorom dolazilo je do većeg pada CRP-a 1–7. dana (0,6 vs. 1,0, $p < 0,05$) i manjeg pada galektina-3 0–7. dana (0,8 vs. 0,5, $p < 0,05$).

Tabela 18. Povezanost parametara srčane funkcije sa odnosom u određivanim biomarkerima između dva merenja

	Le			CRP			CKMB			Gal-3			NT-ProBNP		
	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0
EFLK (ρ)	-0,053	-0,062	-0,160	0,111	-0,092	0,055	0,169	0,060	0,255**	-0,262*	-0,023	-0,221*	-0,017	-0,113	-0,121
EFLK<55% (Z)	0,335	0,469	1,486	0,804	0,372	1,127	1,806	1,465	3,498***	2,306*	0,195	1,571	0,946	0,590	1,391
Dijastolna funkcija (ρ)	0,042	-0,104	-0,020	-0,017	0,172	0,069	-0,014	0,139	0,111	0,047	0,016	0,081	-0,050	0,062	0,008
LA (ρ)	-0,106	0,010	-0,036	0,021	0,030	0,034	-0,049	0,075	0,054	0,073	0,044	0,137	-0,031	0,004	-0,014
LA<4mm/3,8mm (Z)	0,944	0,516	1,069	0,704	0,322	0,711	0,325	0,829	0,744	1,066	0,305	1,160	0,059	0,266	0,047
LVID (ρ)	-0,152	0,145	0,095	0,247**	-0,165	0,127	-0,143	0,209*	0,056	-0,104	0,172	0,033	-0,170	0,064	-0,118
LVID>5,8mm/5,2mm (Z)	0,551	1,034	1,034	1,057	2,204*	0,057	0,185	0,563	0,816	1,303	1,132	2,399*	0,689	1,781	0,865

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Tabela 19. Povezanost broja leukocita, CRP-a, CKMB-a, galektina-3 i NT-pro-BNP-a sa terapijom spironolaktonom

	Le			CRP			CKMB			Gal-3			NT-ProBNP		
	0	1	7	0	1	7	0	1	7	0	1	7	0	1	7
Spironolakton (Z)	1,380	1,174	1,975*	0,456	0,645	0,087	2,736**	0,080	0,432	0,838	0,154	1,351	1,071	1,865	2,265*
	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0
Spironolakton (Z)	0,649	0,268	1,881	0,489	0,464	0,018	1,834	0,123	2,920**	1,221	0,885	1,323	0,577	0,715	0,379
	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0
Spironolakton (Z)	0,022	0,844	1,486	0,196	0,138	0,152	2,272*	0,134	2,660**	1,458	1,169	1,624	0,130	0,822	0,881

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Farmakoterapijski, uključeni ispitanici razlikovali su se po upotrebi spironolaktona (Tabela 19). Oni koji su koristili spironolakton imali su viši broj leukocita sedmog dana ($9,8 \times 10^9/\text{ml}$ vs. $8,3 \times 10^9/\text{ml}$, p

< 0,05), zatim viši CKMB na prijemu (14,0U/l vs. 11,0U/l, $p < 0,01$), zapravo, u odnosu na te vrednosti veći apsolutni pad CKMB-a tokom jedne nedelje (-2,5 U/l vs. 1,0U/l, $p < 0,01$) i manji relativni porast u prvom danu (1,6 vs. 2,3, $p < 0,05$) i prvih nedelju dana postoperativno (0,8) vs. 1,1, $p < 0,01$). Osim toga, upotreba spironolaktona je povezana sa višim vrednostima NT-pro-BNP-a sedmog dana (123,6 pg/ml vs. 76,3 pg/ml, $p < 0,05$).

5.7.3. Povezanost perioperativnog perioda i biohemijskih parametara kod ispitanika

5.7.3.1. Vrednosti leukocita pri prijemu, prvog i sedmog dana od intervencije

Na osnovu tipa operacije, ispitanici su podeljeni u dve grupe: koronarna i kombinovana (ispitanici kojima je pored bajpasa urađena zamena aortnog zalistka) (Tabele 20). Utvrđeno je da su pacijenti kod kojih je rađena samo koronarna intervencija, imali više vrednosti leukocita prvog dana ($p < 0,05$), odnosno veći apsolutni porast broja leukocita prvog dana ($p < 0,05$).

Tabela 20. Tip operacije i broj leukocita

	Koronarna	Kombinovana	Z (p) ili χ^2 (p)	p
0. dan (1×10^9 /ml)	7,5 (6,3–8,8)	6,6 (5,6–8,9)	1,017	0,309
1. dan (1×10^9 /ml)	15,0 (12,0–17,4)	13,0 (10,0–14,9)	2,352	0,019
7. dan (1×10^9 /ml)	9,1 (7,5–11,3)	7,8 (6,6–9,6)	1,848	0,065
0. dan $>10 \times 10^9$ /ml	3 (4,0%)	2 (5,7%)	0,000	0,652
1. dan $>10 \times 10^9$ /ml	66 (88,0%)	25 (73,5%)	2,581	0,092
7. dan $>10 \times 10^9$ /ml	29 (38,7%)	7 (20,6%)	2,688	0,080
1-0 (1×10^9 /ml)	7,2 (5,2–9,8)	5,8 (3,8–8,1)	2,335	0,020
7-1 (1×10^9 /ml)	-5,2 (-8,0–3,6)	-3,9 (-7,4–1,9)	1,877	0,060
7-0 (1×10^9 /ml)	1,7 (0,4–3,2)	1,2 (0,0–2,6)	1,138	0,255
1/0	2,0 (1,7–2,3)	1,8 (1,6–2,1)	1,913	0,056
7/1	0,6 (0,5–0,8)	0,7 (0,5–0,8)	0,880	0,379
7/0	1,2 (1,0–1,4)	1,4 (1,0–1,4)	0,726	0,468

5.7.3.2. Vrednosti CRP-a pri prijemu, prvog i sedmog dana od intervencije

Ispitanici podvrgnuti kombinovanoj intervenciji imali su više bazalne vrednosti CRP-a ($p < 0,05$), odnosno veći broj ispitanika imao je povišene vrednosti CRP-a pre intervencije ($p < 0,01$). Prvog dana nakon operacije, kod ovih ispitanika utvrđene su više vrednosti CRP-a ($p < 0,001$), odnosno veći apsolutni porast vrednosti u odnosu na 0. dan ($p < 0,01$), ali ne i razlika u relativnom porastu koncentracije CRP-a prvog dana ($p = 0,671$), ukazujući da razlike u vrednostima CRP-a pre intervencije većim delom utiču na vrednosti u postoperativnom toku (Tabela 21).

Tabela 21. Tip operacije i vrednost CRP-a

	Koronarna	Kombinovana	Z	p
0. dan (mg/l)	2,1 (1,0–4,2)	3,8 (1,4–7,7)	2,240	0,025
1. dan (mg/l)	46,5 (31,7–62,6)	66,6 (44,6–112,4)	3,319	0,001
7. dan (mg/l)	49,6 (29,2–68,5)	52,2 (34,8–101,1)	1,531	0,126
0. dan >5mg/l	13 (17,3%)	15 (42,9%)	6,903	0,009
1. dan >5mg/l	74 (98,7%)	34 (100,0%)	0,000	1,000
7. dan >5mg/l	75 (100,0%)	34 (100,0%)	0,000	1,000
1-0 (mg/l)	40,8 (29,9–60,7)	61,2 (38,6–105,0)	3,038	0,002
7-1 (mg/l)	0,3 (-16,8–22,1)	-18,2 (-59,2–18,8)	1,874	0,061
7-0 (mg/l)	42,1 (27,4–66,0)	49,1 (31,9–99,1)	1,390	0,165
1/0	20,3 (11,3–46,2)	20,9 (10,2–35,8)	0,425	0,671
7/1	1,0 (0,6–1,5)	0,7 (0,4–1,5)	1,602	0,109
7/0	21,9 (11,4–45,7)	16,3 (9,4–29,8)	1,269	0,204

5.7.3.3. Vrednosti CKMB-a pri prijemu, prvog i sedmog dana od intervencije

Prvog dana (Tabela 15) nakon kombinovane intervencije, uočene su više vrednosti CKMB-a ($p < 0,001$) u odnosu na pacijente sa samo koronarnom operacijom, odnosno veća je bila učestalost pacijenata sa povišenim CKMB-om iznad normalnih vrednosti ($p < 0,05$). Prvog dana, u ovoj grupi je uočen veći, apsolutni ($p < 0,01$) i relativni porast vrednosti ($p < 0,01$). Međutim, između prvog i sedmog dana, u ovoj grupi je došlo do većeg apsolutnog pada CKMB-a ($p < 0,05$), što može biti posledica većih inicijalnih vrednosti, jer nije uočena razlika u relativnoj promeni CKMB-a od prvog do sedmog dana između dve grupe ($p = 0,162$).

Tabela 22. Tip operacije i vrednosti CKMB-a

	Koronarna	Kombinovana	Z	p
0. dan (U/l)	13,0 (9,0–17,0)	13,0 (10,0–19,0)	0,357	0,721
1. dan (U/l)	23,0 (17,0–34,0)	35,0 (23,8–51,0)	3,196	0,001
7. dan (U/l)	12,0 (8,0–15,0)	14,0 (9,8–17,5)	1,760	0,078
0. dan >25U/l	7 (9,3%)	0 (0,0%)	2,098	0,095
1. dan >25U/l	34 (45,3%)	24 (70,6%)	5,022	0,022
7. dan >25U/l	5 (6,7%)	3 (8,8%)	0,000	0,703
1-0 (U/l)	11,0 (3,0–19,0)	21,5 (9,5–36,2)	3,101	0,002
7-1 (U/l)	-11,0 (-21,0–4,0)	-17,5 (-38,8–8,7)	2,320	0,020
7-0 (U/l)	0,0 (-6,0–4,0)	-0,5 (-4,0–7,0)	0,753	0,451
1/0	2,0 (1,2–2,8)	2,8 (1,7–4,4)	2,587	0,010
7/1	0,5 (0,2–0,8)	0,4 (0,2–0,6)	1,400	0,162
7/0	1,0 (6,0–1,4)	1,0 (0,8–1,6)	1,014	0,311

5.7.3.4. Vrednosti galektina-3 pri prijemu, prvog i sedmog dana od intervencije

Između dve grupe ispitanika po tipu operacije (Tabela 16) nije bilo statistički značajne razlike u izmerenim koncentracijama galektina-3 pri prijemu, prvog i sedmog dana od intervencije. Međutim,

prvog dana nakon kombinovane intervencije kod pacijenata je došlo do većeg pada koncentracije galektina-3 ($p < 0,05$). Slično, u odnosu na bazalne vrednosti, do većeg pada koncentracija u prvih nedelju dana nakon intervencije dolazilo je kod pacijenata nakon kombinovane intervencije ($p < 0,05$).

Tabela 23. Tip operacije i vrednosti galektina-3

	Koronarna	Kombinovana	Z	p
0. dan (ng/ml)	0,7 (0,5–0,9)	0,8 (0,6–1,1)	1,348	0,178
1. dan (ng/ml)	0,7 (0,5–0,9)	0,6 (0,5–0,7)	1,145	0,252
7. dan (ng/ml)	0,4 (0,4–0,6)	0,4 (0,3–0,5)	1,227	0,220
0. dan >10 ng/ml	1 (1,5%)	0 (0,0%)	0,000	1,000
1. dan >10 ng/ml	1 (1,5%)	0 (0,0%)	0,000	1,000
7. dan >10 ng/ml	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,000	1,000
1-0 (ng/ml)	0,0 (-0,3–0,1)	-0,2 (-0,6–0,0)	2,246	0,025
7-1 (ng/ml)	-0,2 (-0,4–0,1)	-0,2 (-0,3–0,1)	0,780	0,435
7-0 (ng/ml)	-0,2 (-0,5–0,1)	-0,4 (-0,6–0,2)	2,020	0,043
1/0 (ng/ml)	1,0 (0,6–1,3)	0,7 (0,6–1,0)	2,220	0,026
7/1 (ng/ml)	0,6 (0,5–0,8)	0,7 (0,6–0,8)	0,772	0,440
7/0 (ng/ml)	0,6 (0,4–0,9)	0,5 (0,3–0,7)	1,986	0,047

5.7.3.5. Vrednosti proBNP-a pri prijemu, prvog i sedmog dana od intervencije

Nisu utvrđene statistički značajne povezanosti između tipa operacije i izmerenih koncentracija NT-proBNP-a (Tabela 24).

Tabela 24. Tip operacije i vrednosti pro-BNP-a

	Koronarna	Kombinovana	Z	p
0. dan (pg/ml)	127,5 (83,2–195,5)	160,2 (99,8–225,1)	1,132	0,258
1. dan (pg/ml)	111,8 (74,8–178,8)	105,9 (85,7–190,6)	0,208	0,835
7. dan (pg/ml)	92,1 (56,6–159,1)	100,0 (56,2–242,8)	0,429	0,668
0. dan >125 pg/ml ili 450 pg/ml	32 (48,5%)	11 (42,3%)	0,092	0,640
1. dan >125 pg/ml ili 450 pg/ml	27 (40,9%)	9 (34,6%)	0,102	0,641
7. dan >125 pg/ml ili 450 pg/ml	23 (34,8%)	9 (34,6%)	0,000	1,000
1-0 (pg/ml)	-31,0 (-87,7–55,2)	-33,3 (-89,7–4,9)	0,676	0,499
7-1 (pg/ml)	-17,7 (-72,9–32,5)	-19,5 (-40,2–77,8)	0,724	0,469
7-0 (pg/ml)	-31,5 (-85,7–41,6)	-43,3 (-127,1–71,9)	0,139	0,890
1/0	0,7 (0,5–1,7)	0,7 (0,5–1,0)	0,529	0,597
7/1	0,8 (0,5–1,3)	0,8 (0,6–1,6)	0,520	0,603
7/0	0,7 (0,4–1,4)	0,6 (0,3–1,5)	0,208	0,835

5.7.4. Povezanost biohemijskih markera i operativnog toka

U tabelama 25–27 prikazana je povezanost između ispitivanih biomarkera i operativnog toka, odnosno, povezanosti biomarkera sa pojavom akutnog infarkta miokarda, vremenom koje je ispitanik proveo u jedinici intenzivnog lečenja, vrednostima EuroSCORE II, dužinom srčanog zastoja, vremenom trajanja ekstrakorporalne cirkulacije i dužinom trajanja postoperativnog hospitalnog lečenja.

Perioperativni infarkt miokarda dijagnostifikovan je kod šest pacijenata (5,5%). Njegova pojava povezana je sa nižim preoperativnim vrednostima NT-proBNP-a ($p < 0,05$), kao i manjim apsolutnim padom (ili čak sa povećanjem) vrednosti NT-proBNP-a u prvih nedelju dana nakon intervencije ($p < 0,05$). Prvog dana nakon intervencije kod ovih pacijenata je izmerena viša vrednost CKMB-a ($p < 0,001$). Prvog dana nakon intervencije, ukoliko se javio perioperativni IM, dolazilo je do značajno većeg, apsolutnog i relativnog porasta CKMB-a ($p < 0,001$), a zatim, nakon prvog dana, do značajno manjeg pada vrednosti do sedmog dana ($p < 0,001$) u poređenju sa pacijentima koji nisu imali postoperativno akutni infarkt miokarda.

Pacijenti su prosečno zadržavani u jedinici intenzivne nege 26 sati (23–49 sati). Dužina lečenja u jedinici intenzivne nege bila je u slaboj pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom NT-proBNP-a prvog dana ($p < 0,05$), kao i vrednostima broja leukocita, CRP-a i CKMB-a sedmog dana ($p < 0,05$). Osim toga, duže lečenje bilo je povezano sa većim porastom broja leukocita i CRP-a u prvih nedelju dana nakon intervencije ($p < 0,01$ i $p < 0,05$).

Prosečna vrednost EuroSCORE II iznosila je 1,4 (0,9–2,5). Vrednost je pozitivno korelirala sa vrednostima CRP-a i CKMB-a u sva tri merenja ($p < 0,05$), kao i sa većim apsolutnim i relativnim porastom broja leukocita prvog dana ($p < 0,05$) i u prvoj nedelji nakon intervencije ($p < 0,05$).

Dužina trajanja srčanog zastoja (prosečno $66,64 \pm 25,51$ minuta) pozitivno je korelirala sa koncentracijama CRP-a i CKMB-a prvog dana ($p < 0,05$ i $p < 0,001$), kao i NT-proBNP-a sedmog dana ($p < 0,01$). Takođe, kod pacijenata sa dužim zastojem srčanog rada tokom operacije, dolazilo je do većeg porasta CRP-a prvog dana ($p < 0,05$) i većeg porasta CKMB-a prvog dana ($p < 0,001$), a zatim manjeg smanjenja do sedmog dana ($p < 0,001$), kao i do porasta NT-proBNP-a nakon prvog dana ($p < 0,01$).

Dužina trajanja ekstrakorporalne cirkulacije, koja je iznosila 69,0 (54,8–88,2) minuta, bila je u pozitivnoj korelaciji sa vrednostima CRP-a ($p < 0,01$) i CKMB-a prvog dana ($p < 0,001$), kao i NT-proBNP-a sedmog dana ($p < 0,01$). Takođe, kod pacijenata sa dužim trajanjem ekstrakorporalnog krvotoka, dolazilo je do većeg porasta CRP-a prvog dana ($p < 0,05$) i većeg porasta CKMB-a prvog dana ($p < 0,001$), a zatim manjeg smanjenja CKMB-a do sedmog dana ($p < 0,001$), ali većeg rasta broja leukocita ($p < 0,05$) i NT-proBNP-a nakon prvog dana ($p < 0,01$).

Lečenje nakon operacije trajalo je 7,0 (7,0–9,0) dana. Duže je trajalo kod pacijenata sa većim inicijalnim vrednostima CRP-a ($p < 0,05$), NT-proBNP-a prvog dana ($p < 0,05$), kao i vrednostima broja leukocita ($p < 0,01$) i CRP-a sedmog dana ($p < 0,05$). Osim toga, bila je u pozitivnoj korelaciji sa porastom broja leukocita i CRP-a u prvoj nedelji nakon intervencije ($p < 0,05$).

Tabela 25. Operativni tok i koncentracije biomarkera

	Le			CRP			CKMB			Gal-3			NT-ProBNP		
	0	1	7	0	1	7	0	1	7	0	1	7	0	1	7
IM (da)	0,869	0,492	0,140	1,080	0,937	0,810	0,613	4,067***	0,919	1,264	0,574	0,326	2,489*	1,178	0,986
ICU (h)	0,032	-0,052	0,225*	0,041	0,185	0,220*	0,012	0,137	0,196*	-0,162	-0,099	0,080	0,131	0,234*	0,186
EuroSCOREII	0,029	-0,077	0,154	0,193*	0,215*	0,200*	0,265**	0,330**	0,232**	0,055	-0,095	0,068	0,204	0,255*	0,170
Srčani zastoj (min.)	-0,124	-0,105	0,002	-0,085	0,211*	0,031	0,036	0,394***	-0,027	0,028	-0,105	-0,063	0,171	0,062	0,238*
EKC (min.)	-0,151	-0,133	-0,021	-0,067	0,246*	0,033	0,023	0,414***	0,006	0,012	-0,091	-0,053	0,163	0,068	0,232**
Postoperativno lečenje (dan)	0,177	-0,026	0,252**	0,235*	0,158	0,250*	0,129	0,164	0,129	0,087	0,053	0,110	0,041	0,206*	0,046

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Tabela 26. Operativni tok i razlika koncentracije biomarkera između dva merenja

	Le			CRP			CKMB			Gal-3			NT-ProBNP		
	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0	1-0	7-1	7-0
IM (da)	0,345	0,970	1,017	0,917	0,797	0,704	4,067***	4,068***	0,924	0,632	0,468	1,015	0,929	0,900	2,001*
ICU (h)	0,034	-0,127	0,269**	0,181	0,083	0,221*	0,133	-0,037	0,162	-0,160	0,137	-0,123	0,005	0,020	-0,020
EuroSCORE II	-0,118	0,251**	0,220*	0,182	0,033	0,160	0,174	-0,176	-0,041	-0,098	0,152	-0,072	-0,056	-0,030	-0,055
Srčani zastoj (min.)	-0,047	0,175	0,117	0,220*	-0,120	0,040	0,362***	-0,408***	-0,080	-0,109	0,026	-0,117	-0,130	0,314**	0,094
EKC (min.)	-0,073	0,199*	0,113	0,255*	-0,137	0,040	0,387***	-0,416***	-0,041	-0,073	0,015	-0,091	-0,116	0,289**	0,087
Postoperativno lečenje (dan)	-0,116	0,221*	0,150	0,146	0,109	0,225*	0,107	-0,127	-0,020	-0,027	-0,003	-0,046	0,087	-0,031	0,018

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Tabela 27. Operativni tok i odnos određivanih biomarkera između dva merenja

	Le			CRP			CKMB			Gal-3			NT-ProBNP		
	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0	1/0	7/1	7/0
IM (da)	0,080	0,877	0,784	1,076	0,332	0,664	4,079***	4,079***	1,249	0,670	0,191	0,823	0,383	1,570	1,915
ICU (h)	0,023	0,177	0,267**	0,019	0,074	0,085	0,146	0,014	0,188	-0,154	0,141	-0,094	0,020	0,026	0,012
EuroSCOREII	-0,115	0,263**	0,218*	-0,135	0,023	-0,088	0,052	-0,060	-0,022	-0,110	0,171	-0,060	0,009	0,007	0,008
Srčani zastoj (min.)	0,005	0,128	0,159	0,153	-0,141	0,133	0,288**	-0,350***	-0,056	-0,107	0,026	-0,123	-0,096	0,281**	0,111
EKC (min.)	-0,013	0,140	0,155	0,153	-0,162	0,114	0,314***	-0,345***	-0,013	-0,071	0,021	-0,085	-0,092	0,270**	0,119
Postoperativno lečenje (dan)	-0,191*	0,297**	0,143	-0,129	0,057	-0,118	0,061	-0,061	-0,024	-0,027	0,035	0,002	0,103	-0,039	0,001

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

5.7.5. Povezanost bihemijskih markera i atrijalne fibrilacije (AF) – dijagnostifikovane pre intervencije ili nastale de novo

Na prijemu je samo sedam pacijenata (6,4%) imalo AF, dok je na otpustu potvrđena kod 52 pacijenta (47,3%). *De novo* AF je dijagnostifikovana kod 45 pacijenata (40,9%). Nisu utvrđene statistički značajne razlike u pre, peri- i postoperativnim karakteristikama pacijenata sa i bez prethodno postojeće AF (starosno doba, pol, BMI, ejectiona frakcija leve komore, dijastolna disfunkcija, veličina leve komore u dijastoli i pretkomore, primena spironolaktone u terapiji). Takođe, nije utvrđena statistički značajna povezanost između prethodne AF i broja leukocita, CRP-a, CKMB-a, galektina-3 i NT-proBNP-a merenih na prijemu i postoperativno (Tabele 28-33).

Tabela 28. Atrijalna fibrilacija na prijemu ispitanika

		AF (da)	AF (ne)	t	p
Starost (god.)		71,00±8,64	66,64±7,78	1,425	0,157*
Pol (muški)		1 (14,3%)	21 (20,4%)	0,000	1,000***
BMI (kg/m ²)		28,43±5,29	28,27±3,45	0,112	0,911*
Gojaznost (da)		4 (57,1%)	82 (79,6%)	0,846	0,174***
EFLK (%)		48,29±11,97	51,34±9,64	0,799	0,426*
EFLK<55% (da)		5 (71,4%)	56 (54,4%)	0,236	0,458***
Dijastolna disfunkcija	Normalna	0 (0,0%)	22 (21,4%)	3,53	0,340***
	I	4 (57,1%)	59 (57,3%)		
	II	3 (42,9%)	20 (19,4%)		
	III	0 (0,0%)	2 (1,9%)		
LP (cm)		3,74±0,28	4,01±0,46	1,496	0,137*
LP>4mm/3,8mm		1 (14,3%)	51 (49,5%)	2,003	0,117***
LK u dijastoli (cm)		5,2 (4,7-5,5)	5,1 (4,6-5,6)	0,209	0,835**
LK u dijastoli >5,8cm/5,2cm		2 (28,6%)	21 (20,4%)	0,001	0,635***
Spironolakton (da)		3 (50,0%)	42 (45,7%)	0,043	1,000***
Tip operacije	Koronarna	3 (42,9%)	72 (69,9%)	2,675	0,263***
	Kombinovana (2)	4 (57,1%)	29 (28,2%)		
	Kombinovana (3)	0 (0,0%)	2 (1,9%)		
Postoperativno lečenje (dan)		9,0 (9,0-10,0)	7,0 (7,0-9,0)	1,718	0,086**
ICU (h)		26,0 (23,0-49,0)	27,0 (23,0-49,0)	0,252	0,801**
EuroSCOREII		2,6 (1,4-4,1)	1,5 (0,9-2,6)	1,675	0,094**
Srčani zastoj (min.)		70,71±27,05	66,36±25,52	0,435	0,664*
EKC (min.)		69,0 (59,0-114,0)	69,0 (56,0-95,0)	0,512	0,609**
Perioperativni IM (da)		0 (0,0%)	6 (5,8%)	0,000	1,000***
Bubrežna insuficijencija (da)		0 (0,0%)	2 (1,9%)	0,000	1,000***

Tabela 29. Povezanost atrijalne fibrilacije na prijemu i broja leukocita

	AF (da)	AF (ne)	Z	p
0. dan ($1 \times 10^9/\text{ml}$)	6,6 (5,6–8,9)	7,5 (6,1–8,8)	0,606	0,544*
1. dan ($1 \times 10^9/\text{ml}$)	14,0 (10,4–19,7)	14,0 (11,1–17,0)	0,012	0,990*
7. dan ($1 \times 10^9/\text{ml}$)	8,4 (7,3–12,4)	8,9 (7,2–10,7)	0,235	0,814*
0. dan $>10 \times 10^9/\text{ml}$	0 (0,0%)	5 (4,9%)	0,000	1,000**
1. dan $>10 \times 10^9/\text{ml}$	6 (85,7%)	85 (83,3%)	0,000	1,000**
7. dan $>10 \times 10^9/\text{ml}$	3 (42,9%)	33 (32,4%)	0,024	0,628**
1-0 ($1 \times 10^9/\text{ml}$)	6,7 (4,8–10,4)	7,0 (4,4–8,7)	0,445	0,656**
7-1 ($1 \times 10^9/\text{ml}$)	-6,2 (-6,5–3,1)	-4,9 (-7,8–3,1)	0,569	0,570*
7-0 ($1 \times 10^9/\text{ml}$)	1,7 (0,7–4,3)	1,5 (0,2–3,0)	0,012	0,990*
1/0	2,0 (1,9–2,2)	1,9 (1,6–2,2)	0,204	0,838*
7/1	0,6 (0,6–0,7)	0,6 (0,5–0,7)	0,810	0,418*
7/0	1,3 (1,1–1,5)	1,2 (1,0–1,4)	0,803	0,422*

Tabela 30. Povezanost atrijalne fibrilacije na prijemu i vrednosti CRP-a

	AF (da)	AF (ne)	Z	p
0. dan (mg/l)	5,5 (0,9–8,8)	2,4 (1,1–5,0)	0,674	0,500
1. dan (mg/l)	50,5 (38,2–68,4)	50,6 (35,5–74,2)	0,396	0,692
7. dan (mg/l)	31,8 (28,7–53,2)	51,4 (32,4–72,2)	1,267	0,205
0. dan $>5\text{mg/l}$	4 (57,1%)	24 (23,3%)	2,374	0,068
1. dan $>5\text{mg/l}$	7 (100,0%)	102 (100,0%)	0,000	1,000
7. dan $>5\text{mg/l}$	7 (100,0%)	101 (100,0%)	0,000	1,000
1-0 (mg/l)	41,6 (37,7–66,2)	44,7 (32,0–67,9)	0,383	0,702
7-1 (mg/l)	28,2 (22,9–47,7)	48,2 (29,4–69,6)	1,780	0,075
7-0 (mg/l)	-18,7 (-39,3–9,5)	-1,6 (-22,0–23,9)	1,354	0,176
1/0	28,8 (6,6–44,2)	20,4 (11,2–45,7)	0,111	0,911
7/1	0,6 (0,4–0,8)	1,0 (0,6–1,5)	1,768	0,077
7/0	11,3 (7,9–21,2)	19,4 (11,7–43,7)	1,557	0,119

Tabela 31. Povezanost atrijalne fibrilacije na prijemu i vrednosti CKMB-a

	AF (da)	AF (ne)	Z	p
0. dan (U/l)	15,0 (11,0–25,0)	12,0 (9,0–18,0)	1,147	0,251
1. dan (U/l)	27,0 (20,0–35,0)	26,5 (18,0–40,0)	0,185	0,853
7. dan (U/l)	15,0 (7,0–18,0)	12,0 (9,0–16,0)	0,793	0,428
0. dan $>25\text{U/l}$	1 (14,3%)	6 (5,8%)	0,008	0,377
1. dan $>25\text{U/l}$	4 (57,1%)	54 (52,9%)	0,000	1,000
7. dan $>25\text{U/l}$	1 (14,3%)	7 (6,9%)	0,000	0,423
1-0 (U/l)	13,0 (-,0–16,0)	13,0 (5,0–25,0)	1,026	0,305
7-1 (U/l)	-11,0 (-16,0–8,0)	-13,5 (-27,5–5,8)	0,414	0,679
7-0 (U/l)	-8,0 (-12,0–8,0)	0,0 (-5,0–4,0)	0,687	0,492
1/0	1,5 (0,9–2,5)	2,2 (1,3–3,3)	1,125	0,261
7/1	0,6 (0,4–0,7)	0,4 (0,2–0,7)	0,655	0,512
7/0	0,6 (0,4–1,9)	1,0 (0,6–1,4)	0,470	0,638

Tabela 32. Povezanost atrijalne fibrilacije na prijemu i vrednosti galektina-3

	AF (da)	AF (ne)	Z	p
0. dan (ng/ml)	1,1 (0,7–1,6)	0,7 (0,5–0,9)	1,771	0,077
1. dan (ng/ml)	0,6 (0,5–1,1)	0,6 (0,5–0,8)	0,150	0,881
7. dan (ng/ml)	0,6 (0,5–0,7)	0,4 (0,4–0,6)	1,59	0,110
0. dan >10ng/ml	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0,000	1,000
1. dan >10ng/ml	0 (0,0%)	1 (1,2%)	0,000	1,000
7. dan >10ng/ml	6 (100,0%)	86 (100,0%)	0,000	1,000
1-0 (ng/ml)	-0,4 (-1,0–0,1)	0,0 (-0,3–0,1)	1,297	0,195
7-1 (ng/ml)	-0,2 (-0,5–0,2)	-0,2 (-0,4–0,1)	0,648	0,517
7-0 (ng/ml)	-0,6 (-1,0–0,2)	-0,3 (-0,5–0,1)	1,170	0,242
1/0 (ng/ml)	0,6 (0,4–1,1)	0,9 (0,6–1,2)	1,455	0,16
7/1 (ng/ml)	0,7 (0,6–1,3)	0,7 (0,5–0,8)	0,949	0,343
7/0 (ng/ml)	0,5 (0,3–0,8)	0,6 (0,4–0,8)	0,633	0,527

Tabela 33. Povezanost atrijalne fibrilacije na prijemu i vrednosti NT-proBNP-a

	AF (da)	AF (ne)	Z	p
0. dan (pg/ml)	135,2 (113,9–207,3)	129,5 (88,8–201,4)	0,30	0,704
1. dan (pg/ml)	132,0 (65,9–249,7)	109,8 (79,8–175,8)	0,198	0,843
7. dan (pg/ml)	70,4 (47,3–208,3)	96,0 (57,2–160,1)	0,514	0,607
0. dan >125pg/ml ili 450pg/ml	2 (33,3%)	41 (47,7%)	0,066	0,681
1. dan >125pg/ml ili 450pg/ml	2 (33,3%)	34 (39,5%)	0,000	1,000
7. dan >125pg/ml ili 450pg/ml	2 (33,3%)	30 (34,9%)	0,000	1,000
1-0 (pg/ml)	-2,2 (-49,5–32,5)	-33,3 (-93,6–37,4)	0,688	0,491
7-1 (pg/ml)	-21,4 (-71,8–35,5)	-15,8 (-59,1–45,3)	0,158	0,874
7-0 (pg/ml)	-46,8 (-85,5–27,6)	-35,5 (-110,3–43,3)	0,016	0,987
1/0	0,9 (0,6–1,2)	0,7 (0,5–1,4)	0,506	0,613
7/1	0,8 (0,5–1,3)	0,8 (0,5–1,4)	0,443	0,658
7/0	0,6 (0,4–1,1)	0,6 (0,4–1,5)	0,348	0,728

U narednim tabelama ispitivana je povezanost *de novo* AF sa karakteristikama pacijenata i sprovedene operacije, kao i ispitivanim biomarkerima. Novonastala AF bila je manje učestala kod pacijenata koji su koristili spironolakton ($p < 0,05$) i mlađih pacijenata ($p < 0,05$). Pacijenti sa novonastalom AF imali su veće relativno smanjenje koncentracije galektina-3 u odnosu na bazalne vrednosti ($p < 0,05$) (Tabele 34-39).

Tabela 34. Novonastala atrijska fibrilacija

		AF (da)	AF (ne)	t	p
Starost (god.)		68,89 ± 6,84	65,55 ± 5,29	2,225	0,028*
Pol (muški)		35 (77,8%)	53 (81,5%)	0,059	0,636***
BMI (kg/m ²)		28,13 ± 3,43	28,38 ± 3,67	0,363	0,251*
Gojaznost (da)		35 (77,8%)	51 (78,5%)	0,000	1,000***
EFLK (%)		52,98 ± 9,15	49,88 ± 10,04	1,650	0,102*
EFLK < 55% (da)		21 (46,7%)	40 (61,5%)	1,817	0,172***
Dijastolna disfunkcija	Normalna	12 (26,7%)	10 (15,4%)	2,324	0,508***
	I	24 (53,3%)	39 (60,0%)		
	II	8 (17,8%)	15 (23,1%)		
	III	1 (2,2%)	1 (1,5%)		
LP (cm)		3,94 ± 0,43	4,02 ± 0,47	0,917	0,361*
LP > 4mm/3,8mm		21 (46,7%)	31 (47,7%)	0,000	1,000***
LK u dijastoli (cm)		5,2 (4,7-5,5)	5,1 (4,6-5,6)	0,457	0,648**
LK u dijastoli > 5,8cm/5,2cm		9 (20,0%)	14 (21,5%)	0,000	1,000***
Spironolakton (da)		12 (30,8%)	33 (55,9%)	5,016	0,022***
Tip operacije	Koronarna	32 (71,1%)	43 (66,2%)	1,512	0,470***
	Kombinovana (2)	13 (28,9%)	20 (30,8%)		
	Kombinovana (3)	0 (0,0%)	2 (3,1%)		
Postoperativno lečenje (dan)		9,0 (8,0-10,0)	7,0 (7,0-9,0)	1,659	0,097**
ICU (h)		26,0 (23,0-49,0)	27,0 (23,0-49,0)	1,130	0,258**
EuroSCOREII		2,6 (1,4-4,1)	1,5 (0,9-2,6)	0,296	0,767**
Srčani zastoj (min.)		69,05 ± 28,68	64,98 ± 23,17	0,812	0,419*
EKC (min.)		69,0 (59,0-114,0)	69,0 (56,0-95,0)	0,144	0,886**
Perioperativni IM (da)		4 (8,9%)	2 (3,1%)	0,797	0,224***
Bubrežna insuficijencija (da)		1 (2,2%)	1 (1,5%)	0,000	1,000

Tabela 35. Novonastala atrijska fibrilacija i broj leukocita

	AF (da)	AF (ne)	Z	p
0. dan (1×10 ⁹ /ml)	7,8 (6,3-9,0)	7,3 (5,8-8,6)	1,186	0,236
1. dan (1×10 ⁹ /ml)	15,2 (12,1-17,5)	13,6 (10,8-16,8)	1,286	0,198
7. dan (1×10 ⁹ /ml)	9,2 (7,7-11,4)	8,4 (6,8-10,4)	1,326	0,185
0. dan > 10×10 ⁹ /ml	2 (4,4%)	3 (4,6%)	0,000	1,000
1. dan > 10×10 ⁹ /ml	39 (86,7%)	52 (81,3%)	0,238	0,602
7. dan > 10×10 ⁹ /ml	16 (25,6%)	20 (31,3%)	0,070	0,682
1-0 (1×10 ⁹ /ml)	7,4 (5,2-8,7)	6,5 (4,0-8,7)	0,948	0,343
7-1 (1×10 ⁹ /ml)	-4,9 (-8,0-3,5)	-4,8 (-7,7-3,0)	0,360	0,719
7-0 (1×10 ⁹ /ml)	1,8 (0,2-3,2)	1,2 (0,3-2,9)	0,751	0,453
1/0	1,9 (1,7-2,2)	1,9 (1,6-2,2)	0,194	0,846
7/1	0,7 (0,5-0,7)	0,6 (0,5-0,7)	0,329	0,742
7/0	1,3 (1,0-1,4)	1,2 (1,0-1,4)	0,535	0,592

Tabela 36. Novonastala atrijalna fibrilacija i vrednost CRP-a

	AF (da)	AF (ne)	t	p
0. dan (mg/l)	2,6 (1,2–5,0)	2,3 (1,0–6,1)	0,049	0,961
1. dan (mg/l)	4,3 (33,4–67,2)	52,2 (37,2–74,8)	0,843	0,399
7. dan (mg/l)	45,3 (27,3–73,2)	52,2 (33,4–71,9)	1,062	0,288
0. dan >5mg/l	10 (22,2%)	18 (27,7%)	0,181	0,657
1. dan >5mg/l	45 (100,0%)	63 (98,4%)	0,000	1,000
7. dan >5mg/l	45 (100,0%)	64 (100,0%)	0,000	1,000
1-0 (mg/l)	42,2 (29,1–64,9)	47,4 (32,7–68,4)3	0,797	0,425
7-1 (mg/l)	-2,0 (-17,6–26,6)	-2,4 (-24,6–20,0)	0,840	0,401
7-0 (mg/l)	38,0 (26,0–70,0)	50,0 (31,2–68,7)	0,917	0,359
1/0	19,8 (10,8–37,7)	21,6 (11,1–46,2)	0,449	0,653
7/1	1,0 (0,6–1,6)	1,0 (0,6–1,5)	0,246	0,806
7/0	19,2 (11,3–36,6)	18,8 (11,0–45,2)	0,049	0,961

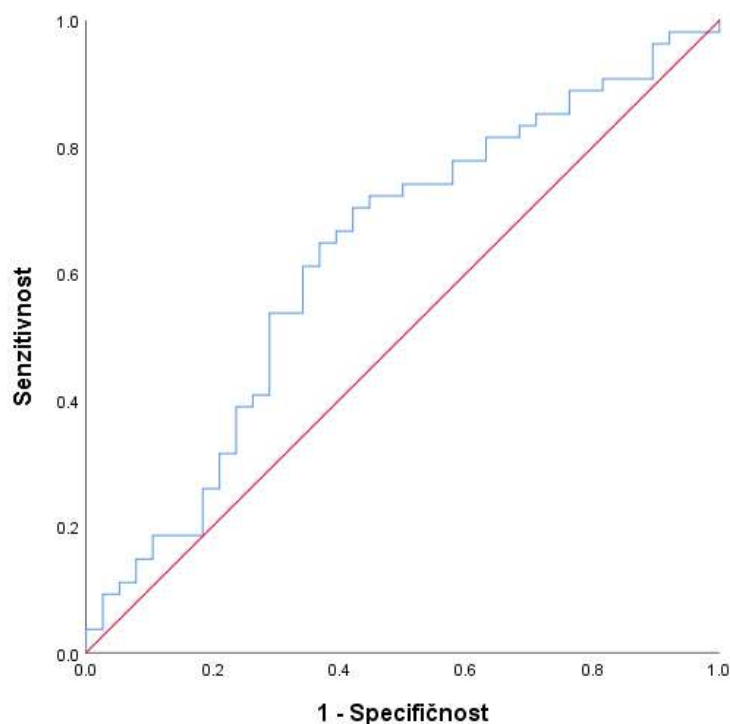
Tabela 37. Novonastala atrijalna fibrilacija i vrednost CKMB-a

	AF (da)	AF (ne)	Z	p
0. dan (U/l)	1,0 (8,5–18,0)	120 (10,0–18,0)	0,475	0,635
1. dan (U/l)	27,0 (21,0–42,0)	25,0 (1,2–36,5)	1,308	0,191
7. dan (U/l)	12,0 (9,5–16,0)	12,0 (8,2–16,8)	0,065	0,948
0. dan >25U/l	2 (4,4%)	5 (7,7%)	0,083	0,698
1. dan >25U/l	27 (60,0%)	31 (48,4%)	0,992	0,249
7. dan >25U/l	3 (6,7%)	5 (7,8%)	0,000	1,000
1-0 (U/l)	15,0 (8,0–25,0)	11,5 (2,0–21,8)	1,545	0,122
7-1 (U/l)	-16,0 (-32,0–6,0)	-11,5 (-24,5–4,2)	1,247	0,212
7-0 (U/l)	1,0 (-5,5–4,5)	-1,0 (-5,8–4,0)	0,807	0,420
1/0	2,3 (1,6–3,7)	2,1 (1,1–3,2)	1,502	0,133
7/1	0,5 (0,2–0,6)	0,4 (0,3–0,7)	1,096	0,273
7/0	1,1 (0,6–1,5)	0,9 (0,6–1,4)	0,868	0,385

Tabela 38. Novonastala atrijalna fibrilacija i vrednost galektina-3

	AF (da)	AF (ne)	Z	p
0. dan (ng/ml)	0,8 (0,5–1,2)	0,7 (0,5–0,9)	0,860	0,390
1. dan (ng/ml)	0,6 (0,5–0,8)	0,6 (0,5–0,9)	0,952	0,341
7. dan (ng/ml)	0,4 (0,3–0,5)	0,4 (0,4–0,6)	0,956	0,339
0. dan >10ng/ml	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0,000	1,000
1. dan >10ng/ml	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0,000	1,000
7. dan >10ng/ml	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,000	1,000
1-0 (ng/ml)	-0,2 (-0,4–0,1)	0,0 (-0,3–0,1)	1,816	0,069
7-1 (ng/ml)	-0,2 (-0,4–0,1)	-0,2 (-0,4–0,1)	0,559	0,576
7-0 (ng/ml)	-0,3 (-0,7–0,1)	-0,2 (-0,5–0,1)	1,174	0,241
1/0 (ng/ml)	0,7 (0,6–1,1)	1,0 (0,7–1,3)	2,062	0,039
7/1 (ng/ml)	0,6 (0,5–0,8)	0,7 (0,5–0,8)	0,091	0,927
7/0 (ng/ml)	0,5 (0,3–0,9)	0,6 (0,5–0,8)	1,713	0,087

Promena galektina-3 prvog dana po prijemu ima statistički značajnu prediktivnu vrednost u predviđanju nastanka *de novo* AF (AUC = 0,627 $p < 0,05$). Optimalna granična vrednost je 0,83 (senzitivnost 70,4%, specifičnost 57,9%) – pacijenti kod kojih dođe do smanjenja koncentracije galektina-3 prvog dana za više od 17% imaju veći rizik za razvoj AF.



Grafikon 6. ROC kriva koncentracije galektina-3 prvog dana kao prediktor *de novo* atrijalne fibrilacije

Tabela 39. Novonastala atrijalna fibrilacija i vrednost proBNP-a

	AF (da)	AF (ne)	Z	p
0. dan (pg/ml)	127,5 (82,2–186,7)	139,4 (100,0–214,2)	1,237	0,216
1. dan (pg/ml)	100,0 (71,8–143,3)	125,6 (83,2–186,7)	1,182	0,237
7. dan (pg/ml)	76,3 (52,7–142,3)	113,8 (60,6–161,0)	1,325	0,185
0. dan >125pg/ml ili 450pg/ml	16 (42,1%)	27 (50,0%)	0,286	0,527
1. dan >125pg/ml ili 450pg/ml	11 (28,9%)	25 (46,3%)	2,137	0,129
7. dan >125pg/ml ili 450pg/ml	11 (28,9%)	21 (38,9%)	0,583	0,378
1-0 (pg/ml)	-28,2 (-110,3–51,2)	-35,5 (-73,9–29,6)	0,230	0,818
7-1 (pg/ml)	-18,4 (-50,7–33,5)	-17,7 (86,7–51,2)	0,048	0,962
7-0 (pg/ml)	-49,1 (-101,2–59,1)	-31,5 (-127,1–30,9)	0,539	0,590
1/0	0,7 (0,4–1,6)	0,7 (0,5–1,2)	0,341	0,733
7/1	0,8 (0,6–1,2)	0,9 (0,4–1,5)	0,301	0,763
7/0	0,6 (0,3–1,9)	0,7 (0,4–1,2)	0,004	0,997

5.7.6. Faktori koji utiču na vrednost merenih biomarkera u postoperativnom periodu

S obzirom na prethodno utvrđene korelacije između pojedinačnih merenja svakog od biomarkera, tokom izrade modela standardne linearne regresije, model je korigovan bazalnim vrednostima, kako bi se isključio njihov uticaj. Univarijantnom linearnom regresionom analizom, kao potencijalni prediktori većeg broja leukocita prvog postoperativnog dana izdvojeni su koronarna operacija i duže trajanje lečenja u jedinici intenzivnog lečenja. Multivarijantni model ($F = 18,182$, $p < 0,001$) objašnjava 32,3% varijanse zavisne promenljive. Obe promenljive, samo koronarna hirurgija i duže trajanje lečenja u jedinici intenzivnog lečenja nezavisni su prediktori većeg broja leukocita prvog dana (Tabela 40).

Tabela 40. Standardna linearna regresija broja leukocita prvog dana

	Univarijantna		Multivarijantna	
	B (CI95% za B)	p	B (CI95% za B)	p
Broj leukocita na prijemu	1,457 (0,950–1,963)	0,000	1,409 (0,933–1,885)	0,000
Kombinovana operacija (vs. koronarna)	-2,406 (-4,652—0,161)	0,036	-2,169 (-4,063—0,275)	0,025
Dužina ICU (h)	0,028 (0,009–0,048)	0,004	0,030 (0,014–0,047)	0,000

Kao potencijalni prediktori broja leukocita sedmog dana, univarijantnom linearnom regresijom izdvojeni su manja EFLK, veće dimenzije leve komore u dijastoli, korišćenje spironolaktona, duže trajanje lečenja u intenzivnoj nezi i postoperativnog lečenja, kao i veći EuroScoreII. Multivarijantni model ($F = 13,567$, $p < 0,001$) objašnjava 48,1% varijanse broja leukocita sedmog dana, a kao statistički značajne prediktore većeg broja leukocita sedmog dana određuju veće dimenzije leve komore u dijastoli ($p < 0,05$) i veći EuroScoreII ($p < 0,05$) (Tabela 41).

Tabela 41. Standardna linearna regresija broja leukocita sedmog dana

	Univarijantna		Multivarijantna	
	B (CI95% za B)	p	B (CI95% za B)	p
EFLK (%)	-0,081 (-0,134—0,028)	0,003	0,007 (-0,063–0,077)	0,836
LK u dijastoli (cm)	0,811 (0,095–1,526)	0,027	0,566 (0,010–1,122)	0,027
Broj leukocita na prijemu	0,811 (0,566–1,056)	0,000		
Broj leukocita 1. dan	0,316 (0,241–0,390)	0,000	0,346 (0,256–0,435)	0,000
Spironolakton (da)	1,150 (0,070–2,231)	0,037	0,793 (-0,460–2,046)	0,212
Dužina ICU (h)	0,018 (0,008–0,027)	0,000	0,000 (-0,011–0,012)	0,961
Postoperativna dužina lečenja (dan)	0,252 (0,127–0,377)	0,000	0,141 (-0,017–0,299)	0,080
EuroScoreII	0,440 (0,037–0,843)	0,033	0,515 (0,084–0,946)	0,020

Multivarijantnom linearnom regresijom utvrđeno je da veće koncentracije CRP-a prvog postoperativnog dana nezavisno predviđaju kombinovani tip intervencije ($p < 0,01$) i veća dimenzija leve komore u dijastoli ($p < 0,05$) sa udelom od 15,1% ($F = 7,426$, $p < 0,001$) (Tabela 42).

Tabela 42. Standardna linearna regresija CRP-a prvog postoperativnog dana

	Univarijantna		Multivarijantna	
	B (CI95% za B)	p	B (CI95% za B)	p
CRP na prijemu	38,829 (18,130–59,527)	0,000	1,969 (0,383–3,555)	0,015
LK u dijastoli (cm)	12,995 (0,038–25,953)	0,049	15,746 (3,575–27,918)	0,012
Kombinovana operacija (vs. Koronarna)	30,669 (10,776–50,562)	0,003	29,718 (10,428–49,008)	0,003

Univarijantnom analizom, kao potencijalni prediktori CRP-a sedmog postoperativnog dana izdvojeni su (Tabela 43): veći stepen dijastolne disfunkcije, duže lečenje u intenzivnoj nezi, duže postoperativno lečenje i veći EuroScoreII. Kao nezavisni prediktori, u multivarijantnom modelu ($F = 10,870$, $p < 0,001$) koji objašnjava 31,6% varijanse zavisne promenljive, statistički značajna je bila samo dužina postoperativnog lečenja ($p < 0,01$).

Tabela 43. Standardna linearna regresija CRP-a sedmog postoperativnog dana

	Univarijantna		Multivarijantna	
	B (CI95% za B)	p	B (CI95% za B)	p
CRP na prijemu	1,885 (0,681–3,088)	0,002		
CRP 1. dan	0,261 (0,129–0,392)	0,000	0,213 (0,095–0,332)	0,001
Dijastolna funkcija	10,765 (0,737–20,793)	0,036	5,599 (-3,244–14,442)	0,212
Dužina ICU (h)	0,242 (0,118–0,365)	0,000	-0,020 (-0,194–0,154)	0,819
Postoperativno lečenje (dan)	4,434 (2,877–5,991)	0,000	3,896 (1,468–6,323)	0,002
EuroScoreII	8,855 (3,601–14,109)	0,001	2,989 (2,076–8,055)	0,245

Univarijantnom linearnom regresijom utvrđeno je da veće koncentracije CKMB-a prvog postoperativnog dana mogu predvideti (Tabela 44): prethodni perioperativni IM, kao i duže trajanje srčanog zastoja i EKC-a tokom operacije. U multivarijantnom modelu ($F = 89,211$, $p < 0,001$), koji objašnjava čak 76,9% varijanse koncentracije CRP-a prvog dana, jedini nezavisni prediktori su perioperativni IM ($p < 0,001$) i veće trajanje EKC-a ($p < 0,05$).

Tabela 44. Standardna linearna regresija CKMB-a prvog postoperativnog dana

	Univarijantna		Multivarijantna	
	B (CI95% za B)	p	B (CI95% za B)	p
CKMB na prijemu	-0,696 (-2,759–1,366)	0,505	-0,097 (-1,102–30,708)	0,848
Perioperativni IM (da)	297,927 (265,908–329,946)	0,000	288,783 (256,355–321,211)	0,000
Dužina srčanog zastoja (min.)	0,959 (0,381–1,538)	0,001	0,385 (-1,129–1,898)	0,504
EKC (min.)	0,847 (0,331–1,364)	0,002	0,021 (-1,329–1,371)	0,031

Jedini potencijalni prediktor CKMB sedmog dana je stepen dijastolne disfunkcije, koji ostaje nezavisni prediktor ($p < 0,05$) i u konačnom modelu ($F=8,791$), $p < 0,001$) nakon korekcije bazalnim vrednostima CKMB (Tabela 45).

Tabela 45. Standardna linearna regresija CKMB-a sedmog dana

	Univarijantna		Multivarijantna	
	B (CI95% za B)	p	B (CI95% za B)	p
CKMB na prijemu	0,352 (0,159-0,546)	0,000	0,326 (0,133-0,518)	0,001
Dijastolna funkcija	2,534 (0,442-4,626)	0,018	2,076 (0,060-4,093)	0,044

Metodom standardne linearne regresije nije utvrđen nijedan statistički značajan nezavisni prediktor koncentracija galektina-3 u postoperativnom periodu.

Jedini potencijalni prediktori pro-BNP-a prvog dana su: dužina lečenja u intenzivnoj nezi i postoperativnog lečenja, kao i EuroScoreII, ali je jedino dužina lečenja u intenzivnoj nezi ostala nezavisni prediktor ($p < 0,01$) i u konačnom modelu ($F=6,292$, $p < 0,001$) nakon korekcije bazalnim vrednostima NT-proBNP (Tabela 46).

Tabela 46. Standardna linearna regresija NT-proBNP-a prvog dana

	Univarijantna		Multivarijantna	
	B (CI95% za B)	p	B (CI95% za B)	p
NT-ProBNP na prijemu	0,044 (0,003–0,084)	0,035	0,024 (-0,015–0,063)	0,218
ICU (h)	0,704 (0,400–1,008)	0,000	0,664 (0,206–1,122)	0,005
Postoperativno lečenje (dan)	6,954 (2,645–11,264)	0,002	-1,633 (-8,046–4,781)	0,614
EuroScoreII	23,969 (7,697–40,241)	0,004	12,200 (-5,241–29,642)	0,168

Jedini potencijalni prediktor NT-proBNP-a sedmog postoperativnog dana su dužina lečenja u intenzivnoj nezi i EuroScoreII, ali kao nezavisni prediktor u konačnom modelu ($F = 12,732$) ($p < 0,001$), nakon korekcije bazalnim vrednostima CKM-a, samo je EuroScoreII ($p < 0,05$) (Tabela 47).

Tabela 47. Standardna linearna regresija NT-proBNP-a sedmog postoperativnog dana

	Univarijantna		Multivarijantna	
	B (CI95% za B)	p	B (CI95% za B)	p
NT-ProBNP na prijemu	0,182 (0,117–0,257)	0,000	0,163 (0,093–0,234)	0,000
NT-ProBNP 1. dan	0,530 (0,141–0,918)	0,008		
ICU (h)	0,717 (0,082–1,351)	0,027	0,195 (-0,406–0,796)	0,520
EuroScoreII	54,749 (23,925–85,573)	0,001	36,854 (6,538–67,172)	0,018

Klinički ishodi postoperativnog toka

Metodom binarne logističke regresije utvrdili smo prediktore kliničkih ishoda kao što su: novonastala AF, lečenje duže od sedam dana i boravak u intenzivnoj nezi duži od dva dana.

Novonastala AF dijagnostifikovana je kod 45 pacijenata (40,9%). Univarijantom binarnom logističkom regresionom analizom, kao potencijalni prediktori novonastale AF, izdvojene su sledeće nezavisne promenljive: veća starost pacijenata, odsustvo spironolaktona u prethodnoj terapiji i duže trajanje lečenja u jedinici intenzivne nege. U multivarijantnom modelu ($\chi^2 = 17,278$, $p < 0,001$), koji objašnjava 16,2% - 21,9% varijanse pojave *de novo* AF, jedini nezavisni prediktor je izdvojena veća dužina lečenja u jedinici intenzivne nege ($p < 0,05$), pri čemu svakih dodatnih šest sati povećava rizik za 10%.

Tabela 48. Binarna logistička regresija novonastale AF

	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR (CI95% za OR)	p	OR (CI95% za OR)	p
Starost (godine)	1,058 (1,005 – 1,114)	0,031	1,052 (0,986 – 1,122)	0,124
Spironolakton (da)	0,350 (0,149 – 0,821)	0,016	0,423 (0,169 – 1,063)	0,067
ICU (h)	1,015 (1,004 – 1,027)	0,009	1,016 (1,002 – 1,030)	0,021

U multivarijantnom modelu ($\chi^2 = 8,600$, $p < 0,05$), koji objašnjava 8,4% - 11,4% varijanse novonastale AF, jedini nezavisni prediktor je odsustvo korišćenja spironolaktona u prethodnom periodu ($p < 0,05$), gde upotreba spironolaktona smanjuje rizik od novonastale AF 2,4 puta.

Tabela 49. Binarna logistička regresija novonastale AF

	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR (CI95% za OR)	p	OR (CI95% za OR)	p
Starost (godine)	1,058 (1,005–1,114)	0,031	1,050 (0,987–1,117)	0,120
Spironolakton (da)	0,350 (0,149–0,821)	0,016	0,413 (0,171–0,997)	0,049

Postoperativno lečenje prosečno je trajalo osam (7–9) dana. Ukupno 56 pacijenata (50,9%) lečeno je duže od sedam dana. Kao potencijalni prediktori dužeg postoperativnog lečenja (> 7 dana) izdvojeni

su: manja ejakciona frakcija leve komore, veći stepen dijastolne disfunkcije, veći broj leukocita na prijemu i sedmog postoperativnog dana, veće vrednosti CRP-a sedmog dana, kombinovani tip operacije, veći EuroSCORE II, duže trajanje ekstrakorporalne cirkulacije i duže lečenje u jedinici intenzivne nege. U multivarijantni model ($\chi^2 = 33,830$, $p < 0,000$), koji objašnjava 27,3% - 36,4% varijanse zavisne promenljive, uključeni su svi navedeni parametri osim broja leukocita na prijemu, s obzirom na manju prediktivnu vrednost u odnosu na broj leukocita sedmog dana. Jedini statistički značajan nezavisni prediktor je duže trajanje lečenja u jedinici intenzivne nege ($p < 0,005$).

Tabela 50. Binarna logistička regresija postoperativnog lečenja dužeg od sedam dana

	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR (CI95% za OR)	p	OR (CI95% za OR)	p
EFLK (%)	0,943 (0,904–0,984)	0,006	0,963 (0,907–1,023)	0,221
Dijastolna disfunkcija	1,801 (1,016–3,191)	0,044	1,091 (0,538–2,213)	0,809
Broj leukocita na prijemu	1,299 (1,043–1,618)	0,020		
Broj leukocita sedmog dana	1,218 (1,046–1,418)	0,011	1,173 (0,955–1,441)	0,128
CRP sedmog dana	1,016 (1,004–1,029)	0,009	1,008 (0,994–1,022)	0,290
Tip operacije (kombinovana)	2,439 (1,060–5,615)	0,036	2,189 (0,529–9,057)	0,279
Dužina ICU (h)	1,033 (1,010–1,056)	0,004	1,020 (1,000–1,041)	0,047
EuroSCOREII	2,175 (1,448–3,267)	0,000	1,449 (0,883–2,378)	0,142
EKC (min.)	1,015 (1,001–1,030)	0,042	0,995 (0,971–1,019)	0,653

Lečenje u jedinici intenzivne nege prosečno je trajalo 26 (23–49) časova. Od ukupnog broja pacijenata, 30 (27,3%) je bilo na intenzivnoj nezi duže od 48 sati. Potencijalni prediktori dužeg lečenja u jedinici intenzivne nege su: manja ejakciona frakcija leve komore, veće vrednosti galektina-3 na prijemu i NT-proBNP-a prvog dana, kombinovani tip intervencije, veći EuroSCOREII, duže trajanje srčanog zastoja i ekstrakorporalne cirkulacije, kao i novonastala AF. U multivarijantnom modelu ($\chi^2 = 32,193$, $p < 0,000$) koji objašnjava 30,1%-43,8% varijanse u promeni dužine boravka u intenzivnoj nezi, kao nezavisni prediktori su izdvojeni: veća koncentracija galektina-3 na prijemu ($p < 0,05$) i veća koncentracija NT-proBNP-a prvog dana ($p < 0,05$).

Tabela 51. Binarna logistička regresija dužine lečenja u jedinici intenzivne nege duže od 48 časova

	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR (CI95% za OR)	p	OR (CI95% za OR)	p
EFLK (%)	0,951 (0,910–0,994)	0,025	0,940 (0,864–1,022)	0,148
Galektin-3 na prijemu	2,913 (1,147–7,397)	0,025	4,134 (1,169–14,618)	0,028
NT-ProBNP 1. dana	1,007 (1,001–1,012)	0,015	1,007 (1,001–1,014)	0,033
Novonastala AF (da)	2,429 (1,032–5,716)	0,042	3,057 (0,871–10,732)	0,081
Tip operacije (kombinovana)	2,458 (1,027–5,887)	0,043	1,414 (0,233–8,573)	0,706
EuroSCOREII	1,624 (1,178–2,239)	0,003	1,272 (0,639–2,534)	0,493
EKC (min.)	1,025 (1,009–1,041)	0,003	1,025 (0,897–1,173)	0,713
Dužina srčanog zastoja (min.)	1,026 (1,008–1,044)	0,004	1,002 (0,871–1,152)	0,978

U multivarijantnom modelu ($\chi^2 = 29,033$, $p < 0,000$), koji objašnjava 27,6% - 40,2% varijansi u promeni dužine intenzivne nege, kao nezavisni prediktori su izdvojeni: veća koncentracija galektina-3 na prijemu ($p < 0,05$) i veća koncentracija NT-proBNP-a prvog dana ($p < 0,05$).

Tabela 52. Binarna logistička regresija dužine trajanja lečenja u jedinici intenzivne nege više od 48 časova

	Univarijantna		Multivarijantna	
	OR (CI95% za OR)	p	OR (CI95% za OR)	p
EFLK (%)	0,951 (0,910–0,994)	0,025	0,959 (0,887–1,037)	0,296
Galektin-3 na prijemu	2,913 (1,147–7,397)	0,025	4,567 (1,224–17,032)	0,024
NT-ProBNP 1. dana	1,007 (1,001–1,012)	0,015	1,007 (1,000–1,014)	0,036
Tip operacije (kombinovana)	2,458 (1,027–5,887)	0,043	1,097 (0,198–1,037)	0,296
EuroSCOREII	1,624 (1,178–2,239)	0,003	1,242 (0,640–2,411)	0,522
EKC (min.)	1,025 (1,009–1,041)	0,003	1,035 (0,914–1,173)	0,586
Dužina srčanog zastoja (min.)	1,026 (1,008–1,044)	0,004	0,996 (0,875–1,134)	0,952

6. DISKUSIJA

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su grupa oboljenja koja se karakteriše oštećenjima srca i krvnih sudova. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije, opterećenje bolestima iz ove grupe je u globalnom porastu, te se prema podacima ove organizacije procenjuje da oko 18 miliona ljudi umre svake godine usled posledica kardiovaskularnih bolesti, što čini 31% ukupno umrlih godišnje. Prema SZO u kardiovaskularne bolesti spadaju: koronarna bolest srca, cerebrovaskularna bolest, reumatske bolesti srca, reumatska groznica, periferna arterijska bolest, urođene srčane mane, duboka venska tromboza. Najveća stopa smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, oko 75%, beleži se u nerazvijenim i u zemljama u razvoju, i to najčešće kod osoba starijih od 70 godina (126). Za četiri od pet smrti usled kardiovaskularnih bolesti odgovorni su akutni infarkt miokarda (srčani udar) i cerebrovaskularni insult (moždani udar). Najčešći i najvažniji faktori rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti srca su: pušenje, nepravilna ishrana bogata mastima i ugljenim hidratima, sedantan način života, smanjena fizička aktivnost, kao i preterana upotreba alkohola. Najbitnije promene u organizmu do kojih dovode ovi faktori rizika su povećanje arterijskog pritiska, povećanje nivoa glukoze u krvi i povećanje lipida u krvi. Povećanje učestalosti kardiovaskularnih bolesti posledica je i povećanja stope gojaznosti u opštoj populaciji. Naime, gojaznost je vodeći uzrok smrti kod odraslih, ali i sve veći problem u dečijem i adolescentnom periodu, te se smatra najozbiljnijim zdravstvenim problemom u 21.veku (126). U SAD se procenjuje da gojaznost izaziva oko 11.909 do 365.000 smrti godišnje, dok se jedan milion (7,7%) smrti u Evropi povezuje sa gojaznošću (127, 128). U proseku, gojaznost smanjuje životni vek za dve do četiri godine, dok teška gojaznost smanjuje životni vek i do 10 godina (129). Gojaznost na kardiovaskularni sistem ima dvojaki efekat: prvi je direktan: povećava opterećenje kardiovaskularnog sistema, ubrzava aterosklerozu krvnih sudova zbog alimentarnog povećanog unosa lipida, povećava arterijski krvni pritisak. Indirektno, gojaznost putem pojave insulinske rezistencije i/ili šećerne bolesti, pojavom sleep apnee, ubrzanjem inflamacije u organizmu, kao i činjenica da je gojaznost protrombozno stanje, povećava mogućnost nastanka koronarne bolesti srca i/ili srčane insuficijencije.

Koronarna bolest srca predstavlja najčešći uzrok kardiovaskularnih bolesti. Koronarna bolest srca ili ishemijska bolest srca nastaje u 95% slučajeva kao posledica uznapredovale ateroskleroze krvnih sudova srca. Ateroskleroza je fiziološki proces na krvnim sudovima u čitavom organizmu, a počinje u detinjstvu, oko 10. godine starosti. Osnov za nastanak ateroskleroze je stvaranje naslaga masti na površini krvnih sudova. Iako je ateroskleroza fiziološki fenomen, ubrzana ateroskleroza se smatra patofiziologijom. Ateroskleroza je difuzno oboljenje arterijskih krvnih sudova koje zahvata sva

vaskularna korita i karakteriše se zadebljanjem i otvrdnućen arterijskog zida. Primarno nastaje u intimi arterijskog zida, gde dolazi do akumulacije ekstracelularnih i intracelularnih lipida, nakon čega se aktivira monocitno/makrofagni sistem. Aktivacijom monocitno/makrofagnog sistema, u reakciji sa lipidima, stvaraju se “foam” ili penaste ćelije, koje dalje dovode do proliferacije glatkih mišićnih ćelija i akumulacije vezivno-tkivnih proteina. Ova kaskada događaja, ukoliko traje dovoljno dugo, dovodi do stvaranja ateroma, odnosno plaka koji se sastoji od lipidnog jezgra okruženog vezivnim tkivom. Osnovni uslov za stvaranje ateroma je oštećenje endotela koronarnih krvnih sudova. Endotelna disfunkcija pokreće dalje čitav niz sukcesivnih reakcija koje dovode do aterosklerotske lezije. Čitava ova kaskada događaja na nivou koronarne arterije dovodi do signifikatnog suženja koronarnih arterija i do pojave simptoma koronarne bolesti srca. Naime, u slučaju ubrzane ateroskleroze, dolazi do preranog suženja krvnog suda. Što se tiče koronarnih krvnih sudova, promer koronarnih arterija je mali, i iznosi u proseku 3 mm – 5 mm za levu koronarnu arteriju, dok su dijametri prednje descendente arterije 1,2 mm – 4,7 mm, a leve cirkumference 1,7 mm – 4,7 mm. Ovi “mali” promeri koronarnih krvnih sudova u slučaju ubrzane ateroskleroze mogu lako biti suženi ili čak okludirani. Kod ubrzane ateroskleroze stvaranje plaka, ubrzavanje endotelne disfunkcije, protrombogeno stanje organizma dovodi do preranog suženja i/ili eventualne ruptуре plaka, koje se u cirkulaciji manifestuje potpunom okluzijom zahvaćenog mesta na koronarnom krvnom sudu i potpunom okluzijom zahvaćene koronarne arterije. Distalno od mesta okluzije koronarne arterije nema cirkulacije, te deo miokarda koji ishranjuje zahvaćena koronarna arterija ostaje potpuno bez ishrane. Klinički, potpuna okluzija koronarne arterije karakteriše se naglo nastalim jakim bolom u sredogruđu, preznojavanjem, otežanim disanjem, gušenjem, osećajem slabosti i malaksalosti. Kod bolesnika sa dugogodišnjom šećernom bolešću, zbog periferne neuropatije, bol kao simptom akutnog koronarnog incidenta može izostati.

Pored specifičnih znakova na EKG-u, za dokazivanje akutnog infarkta miokarda u velikoj meri su od pomoći laboratorijski verifikovani kardiospecifični enzimi.

CKMB je izoenzim enzima kreatin kinaze. Enzim kreatin kinaza (CK) katalizuje reverzibilnu reakciju fosforilacije kreatina u fosfokreatin, pri čemu se oslobađa energija koju koriste poprečno-prugasti mišić i miociti za kontrakciju. CK je dimer izgrađen od dve monomerne jedinice. Danas su poznata tri monomera ovog enzima koja se označavaju kao M, B i Mi. Iz monomera M i B nastaju tri citoplazmatična izoenzima, koji imaju istu molekulsku težinu, katalizuju istu reakciju, ali imaju različitu molekulsku strukturu i lokalizovani su u različitim organima. Četvrti izoenzim je lokalizovan u mitohondrijama. Ovi izoenzimi su: CK-MM (mišićni) primarno se nalazi u skeletnim mišićima; CK-BB (moždani) primarno se nalazi u centralnom nervnom sistemu, ali ga ima i u

gastrointestinalnom traktu i uterusu; CK-MB (miokardijalni) je lokalizovan na miofibrilama srčanog mišića i CK-Mi (mitohondrijalni) koji se nalazi u mitohondrijama ćelija i odgovoran je za transport ATP-a iz mitohondrija u citoplazmu.

Ranije je najznačajnija klinička primena određivanja aktivnosti ukupnog CK bila zajedno sa aktivnošću CK-MB izoenzima kod postavljanja dijagnoze akutnog infarkta miokarda. U novije vreme je ovo napušteno i savetuje se određivanje izoenzima CK/CK-MB za dokazivanje akutnog infarkta miokarda, ali i praćenje toka miokarda nakon akutnog infarkta miokarda i za otkrivanje rizika za reinfarkt kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda.

Povećane vrednosti ovog izoenzima povezane su sa oštećenjem ćelija miokarda karakterističnim za infarkt. Vrednosti CK-MB kod oštećenja miokarda rastu od tri do osam sati nakon prvog bola u grudima, pik dostižu nakon 12 do 24 sata i vraćaju se na bazalne vrednosti nakon 24 do 48 sati. Samo serijsko određivanje ovog izoenzima ima značaja u dijagnozi infarkta miokarda, jer pokazuje karakterističnu šemu rasta i pada koncentracije. Ako nakon inicijalnog porasta ne dolazi do pada aktivnosti ovog enzima, ili nakon pada aktivnosti CK-MB dođe do njegovog ponovnog porasta, to ukazuje na mogućnost reinfarkta. Aktivnost CK-MB uvek se određuje zajedno sa aktivnošću CK. Posle infarkta miokarda povećava se aktivnost CK i CK-MB, ali ovo povećanje ne ide paralelno. Maksimalno povećanje vrednosti CK-MB se javlja nešto ranije. Kod tipičnog infarkta miokarda vrednosti CK-MB iznose više od 8% ukupnog CK, uglavnom su između 10% i 30%. CK-MB može biti povećan i kod: operacije srčanih zalistaka, postavljanja bajpasa, reparacije kongenitalnih defekata. Ovo povećanje vrednosti ne pokazuje karakterističnu šemu rasta i pada koncentracija koja se javlja kod akutnog infarkta miokarda. Kod ovih pacijenata se CK-MB određuje radi praćenja pojave infarkta miokarda kao komplikacije.

Terapija akutnog infarkta podrazumeva medikamentozno lečenje, ali i prevoz bolesnika u najkraćem mogućem vremenu do najbližeg centra gde se može uraditi dodatna dijagnostika, odnosno kardiospecifični enzimi, za dokazivanje, ali i za praćenje funkcije miokarda nakon akutnog infarkta miokarda. Dijagnostička koronarografija je zlatni standard za monitoring, ali i blagovremeno i najadekvatnije lečenje akutnog infarkta miokarda i smanjenje ili sprečavanje posledica akutnog infarkta miokarda (130). Dijagnostička koronarografija radi se elektivno u slučaju procene kardiologa da je kod bolesnika prisutna koronarna bolest srca. Elektivna koronarografija služi za procenu postojanja koronarne bolesti srca, njene opštežnosti, odnosno da se njom vizualizuje postojanje suženja koronarnih arterija i u kojoj meri je na pojedinim koronarnim arterijama ona zastupljena. U

slučaju postojanja signifikantnog suženja i/ili okluzije koronarne arterije, u istom aktu se postavlja endovaskularni stent, jedan ili više, u zavisnosti od procene interventnog kardiologa.

Komplikacije elektivne koronarne angiografije javljaju se jednom ili dve na 1000 urađenih intervencija (131). Kao najčešće komplikacije koronarografije navode se: otok i infekcija mesta punkcije, alergijska reakcija na kontrast, povreda krvnog suda, što posledično može dovesti do značajnog krvarenja. U teže komplikacije navode se srčani zastoj, cerebrovaskularna ishemija, oštećenje bubrežne funkcije (131). Češće se javljaju komplikacije kod bolesnika koji su se prethodno podvrgli CABG proceduri (131).

U slučajevima da je procena interventnog tima kardiologa da se koronarnom angiografijom ne može postići zadovoljavajući efekat lečenja, ili da postoji rizik od intervencije, indikovana je kardiohirurška intervencija revaskularizacije miokarda. Ukoliko kod istog bolesnika postoji značajna stenoza aortnog zalistka, u istom aktu planira se i hirurška zamena aortnog zalistka.

Kao posledica nelečene ili dugotrajne neadekvatno lečene koronarne bolesti javlja se srčana insuficijencija. Srčana insuficijencija (SI) je i dalje veliki zdravstveni i ekonomski problem širom sveta, zbog svog hroničnog i progresivnog toka, koji nosi značajan morbiditet i mortalitet. Trenutno oko 26 miliona ljudi širom sveta živi sa SI, tako da je neki i opisuju kao globalnu pandemiju (132). Aproksimativno, 1%–2% odrasle populacije u zapadnim zemljama boluje od SI, a njena prevalencija raste sa godinama i iznosi preko 10% među osobama starijim od 70 godina (133). Kvalitet života ovih osoba je smanjen u različitom stepenu, a krajnji ishod je loš, sa stopom preživljavanja koja je gora od one kod karcinoma creva, dojke ili prostate (132). Nije manje značajan ni ekonomski efekat ove bolesti. Sveukupni ekonomski troškovi SI, mereni u 197 zemalja u 2012. godini, procenjeni su na 108 biliona dolara godišnje (134). Prevalencija SI je u porastu zbog starenja populacije, uspeha u odlaganju koronarnih događaja efikasnom primarnom i sekundarnom prevencijom, a posebno zbog uspeha savremene (medikamentozne i mehaničke terapije) u produžetku života pacijenata koji su imali koronarne, valvularne ili miokardne bolesti. Sa druge strane, veća učestalost pojave gojaznosti, arterijske hipertenzije i dijabetesa melitusa vodi razvoju srčane slabosti sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore kod mladih osoba. Srčana insuficijencija se definiše kao kompleksan klinički sindrom, koji nastaje zbog strukturnih ili funkcionalnih oštećenja komorskog punjenja ili istiskivanja krvi (132,135). U razvijenim zemljama uzrok je najčešće ishemijska bolest srca. Ostali uzroci su arterijska hipertenzija, valvularne mane, inflamatorna oboljenja srca, kao i ekstrakardijalni uzroci poput gojaznosti, šećerne bolesti, renalne disfunkcije, anemije, kardiotoksičnih lekova, hronične opstruktivne bolesti pluća, koji su takođe faktori rizika za pojavu i progresiju srčane insuficijencije.

Termini koji se koriste za opisivanje različitih tipova srčane insuficijencije često se preklapaju u svom značenju. Bolest je sama po sebi uglavnom hronična. Ako se hronično stabilno stanje pogorša, pacijent se može opisati kao „dekompenzovan“ i ovo se može desiti iznenada, „akutno“ ili sa postepenim intenziviranjem simptoma i znakova SI (133,135). Dekompencija, tj. manifestno pogoršanje simptoma i znakova perzistentne srčane insuficijencije, najčešća je forma koja dovodi do hospitalizacije, čak u oko 80% slučajeva i udružena je sa povećanim mortalitetom. Srčana insuficijencija je jedan od najčešćih uzroka hospitalizacije zbog svih kardiovaskularnih događaja. Tokom poslednje dve dekade, dužina hospitalizacije smanjila se u Evropi i Severnoj Americi. Bez obzira na to, veliki problem su brojni ponovljeni prijemi u bolnicu (sa procenjenim brojem od 2.6 miliona godišnje), što srčanu insuficijenciju čini jednom od vodećih bolesti odgovornih za velike nacionalne troškove zdravstvene zaštite (136). Podaci iz registara i studija, kao što je *Euro Heart Failure Survey II* i *ADHERE* registar u SAD, pokazali su da se 12,5% pacijenata hospitalizovanih sa srčanom insuficijencijom rehospitalizuje unutar mesec dana, a skoro polovina do 75% se rehospitalizuju bar jednom u toku 12 meseci. Procena kombinovanog ishoda smrti i rehospitalizacije unutar 60 dana od prijema varira od 30% do 50% (132).

Ključni proces koji vodi u srčane insuficijencije je kardijalno remodelovanje kao odgovor na hronične stresore tokom raznih bolesti. Značajnu ulogu u procesu remodelovanja ima nekoliko nezavisnih ili delimično zavisnih mehanizama, uključujući one koji regulišu hipertrofiju kardiomiocita s jedne strane i procese koji se događaju van miocita, npr. u vaskulaturi i ekstracelularnom matriksu, s druge strane. Starenje, šećerna bolesti i arterijska hipertenzija potpomažu progresiju bolesti stimulišući hipertrofiju zidova leve komore, endotelnu disfunkciju i vaskularnu bolest (137). Štaviše, razne vrste nekardijalne patologije, kao što su renalna disfunkcija, anemija i skeletna miopatija, mogu se razvijati udruženo sa remodelovanjem leve komore i doprinosti slabljenju njene funkcije. Srčana insuficijencija se javlja kao posledica ne samo srčanog oštećenja ili preopterećenja (volumenom ili pritiskom), već i kao rezultat složenog međusobnog delovanja genetskih, neurohumoralnih, inflamatornih i biohemijskih promena koje deluju na kardiomiocite, srčani intersticijum ili na obe komponente (138). U početku svi ovi mehanizmi su kompenzatorni, ali, neminovno, njihova dugotrajna aktivacija vodi do miokardnog i vaskularnog oštećenja. Stoga se već duže vreme srčana slabost smatra sistemskom bolešću, kod koje značajan udeo u patogenetskim mehanizmima imaju inflamacija i oksidativni stres (136). Kod pacijenata sa hroničnom srčanom insuficijencijom utvrđeno je da je oksidativni stres povišen i sistemski i lokalno u miokardu, prouzrokujući krajnje generalizovane strukturne i funkcionalne promene.

Uprkos značajnom poboljšanju terapije proteklih godina, srčana insuficijencija ostaje progresivna bolest. Stoga se sve veća pažnja poklanja pronalaženju biomarkera uključenih u patogenetske mehanizme ove bolesti koji će potencijalno voditi do brže dijagnoze, pravilne prognoze i mogućeg poboljšanja lečenja (138, 139). Biomarkeri kao što su natriuretski peptidi (proNP) poslednjih su se decenija pokazali kao korisno oruđe u poboljšanju dijagnoze, kao i proceni rizika i prognoze kod bolesnika sa srčanom slabošću. Merenje cirkulišućih natriuretskih peptida (*brain natriuretic peptid* – (BNP) i *N-terminal pro brain natriuretic peptid* (NT-proBNP)) postali su rutinski, standardni deo tekuće kliničke prakse u obradi pacijenata sa srčanom insuficijencijom (132,134). Ipak, oko 20% bolesnika sa dispneom ima vrednosti natriuretskih peptida u tzv. sivoj zoni, tj. iznad gornje granice za isključenje srčane insuficijencije, ali su suviše niske za njenu definitivnu dijagnozu. Primena natriuretskih peptida u dijagnostici srčane insuficijencije ima i dodatna ograničenja u vidu uticaja starosti i renalne disfunkcije koje treba uzeti u obzir prilikom tumačenja. Osim toga, proBNP se stvaraju u hipertrofičnom i oslabljenom srcu, tako da odlikavaju proces remodelovanja i njihov uticaj na kardijalnu funkciju. Zato njihovo određivanje doprinosi dijagnozi srčane slabosti. Dobri rezultati dobijeni primenom lekova u lečenju srčane insuficijencije udruženi su sa smanjenjem nivoa proBNP-a u plazmi, tako da pojačanje tretmana koji je usmeren na smanjenje proBNP-a, može poboljšati ishod bolesti. Ipak, upravo zbog sistemskih karakteristika srčane insuficijencije, traga se i za biomarkerima koji odlikavaju periferne abnormalnosti i stoga mogu da obezbede dodatne informacije kardijalno specifičnim biomarkerima, kao što su proBNP ili troponini u tzv. multimarker strategiji. Troponini (I i T i hsTn) 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. Smatraju se markerom nekroze miokarda kod akutnog koronarnog sindroma, ali njegova uloga u sindromu srčane slabosti je manje jasno definisana. U preporukama za srčanu insuficijenciju Američkog udruženja kardiologa pominju se kao korisni markeri u dodatnoj proceni rizika ili težine bolesti u akutnoj dekompenzaciji srčane insuficijencije (klasa IA) (135). Povišene vrednosti Tn u srčanoj slabosti zapažene su bez obzira na prisustvo koronarne bolesti ili tip srčane insuficijencije (HFpEF ili srčana slabost sa smanjenom sistolnom funkcijom leve komore (HFrEF)). Trenutno su u toku ispitivanja brojnih kardiovaskularnih biomarkera, ali je dug put za njihovo zvanično prihvatanje u kliničkoj praksi. Prema Morrow i de Lemos-u (140) postoje tri osnovna kriterijuma koja kardiovaskularni biomarker mora da ispunjava da bi bio klinički koristan. Prvo, tačna, ponavljana merenja moraju biti dostupna kliničaru po razumljivoj ceni; drugo, biomarker mora da obezbeđuje informaciju koja nije dostupna samo iz pažljive kliničke procene; i treće, poznavanje izmerenog nivoa bi trebalo da pomogne u donošenju medicinskih odluka. Mada relativno malo biomarkera zadovoljava sva tri kriterijuma, mnogi obezbeđuju važne informacije bilo o patogenezi srčane insuficijencije ili

identifikaciji subjekata koji su na povećanom riziku za srčanu insuficijenciju ili su pak od koristi za postavljanje njene dijagnoze, stratifikaciji rizika, ili u praćenju terapije. Još uvek je aktuelna Braunwald-ova specifična klasifikacija biomarkera iz 2008. godine, koja predlaže da mogu biti podeljeni u šest kategorija, sa sedmom grupom „novih“ biomarkera koji još nisu potpuno okarakterisani (89). Od novijih biomarkera u kliničkoj upotrebi su za sada zaživeli markeri miokardne fibroze (galektin-3 i ST2) za dodatnu stratifikaciju rizika pacijenata sa akutnom i hroničnom srčanom slabošću (za procenu smrti i hospitalizacija) (klasa IIb, nivo dokaza A i B) (86).

Biomarkeri novije generacije sST2, GDF-15, TGF-15, galektin-3 i miRNA za sada se ne koriste rutinski u kliničkoj praksi, ni pojedinačno niti u kombinaciji sa natriuretskim peptidima ili kliničkim parametrima, ali su brojne studije dokazale da se njihove vrednosti mogu dodati koncentracijama natriuretskih peptida prilikom postavljanja dijagnoze, stratifikacije rizika ili prognoze srčane slabosti (141). Multimarkerski pristup je superioran u odnosu na metodu određivanja pojedinačnih koncentracija biomarkera, ali su neophodna dalja prospektivna istraživanja da bi se utvrdila najbolja kombinacija. Za sada se rutinski koriste samo BNP, NT-proBNP i MR-proANP u dijagnozi srčane slabosti, prognozi i za praćenje efekata terapije. Procenjeno je da markeri remodelovanja mogu da imaju, ne samo prognostički značaj, već i značajnu ulogu u proceni najadekvatnijeg tretmana ovih pacijenata. Biomarkeri od kojih se na osnovu rezultata dobijenih u pretkliničkim studijama dosta očekuje, a ukazuju na proces remodelovanja miokarda su: solubilni supresor tumorigeneze 2 (sST2), galektin-3 i faktor diferencijacije rasta 15 (GDF-15).

Rezultati eksperimentalnih, ali i velikih kliničkih studija, potvrdili su da se koncentracija galektina-3 u plazmi može smatrati markerom fibroze, a da su njegove povišene vrednosti u pozitivnoj vezi sa opštim mortalitetom. Kod bolesnika sa hroničnom srčanom insuficijencijom povećanje koncentracije galektina-3 u plazmi predstavlja značajan prediktor lošeg ishoda bolesti. Dokazano je i da je galektin-3 prediktor opšteg mortaliteta kod pacijenata sa redukovanom ejeccionom frakcijom i NYHA klasom III i IV i da je u značajnoj nezavisnoj korelaciji sa ehokardiografskim parametrima remodelovanja leve komore (142,143). Takođe je dokumentovano da galektin-3 predstavlja prognostički marker kod pacijenata sa srčanom, ali i bubrežnom slabošću, kao i da može da ukaže na stepen razvoja srčane slabosti. Osim kod pacijenata sa redukovanom ejeccionom frakcijom, dokumentovano je da se galektin-3 može koristiti i kod onih sa očuvanom ejeccionom frakcijom, ali i kod asimptomatskih pacijenata koji su izloženi većem riziku za razvoj srčane slabosti, te na taj način blagovremeno identifikovani i podvrgnuti lečenju (143). Pojedini autori daju prednost određivanju galektina-3 kod pacijenata sa očuvanom ejeccionom frakcijom u odnosu na one sa redukovanom, jer je dokazano da galektin-3 stoji u nezavisnoj vezi sa parametrima dijastolne disfunkcije. Limitiranost kliničke

primene galektina-3 ogleda se u nedovoljnoj tkivnoj specifičnosti, jer osim u remodelovanju miokarda, učestvuje u bubrežnoj, hepatičnoj, vaskularnoj i plućnoj fibrozi. Blokada sinteze galektina-3 ili primena lekova (antagonisti aldosteronskih receptora i ACE inhibitori) koji onemogućavaju njegovo delovanje, umanjuju formiranje fibroze u svim ovim organima u kojima je galektin-3 eksprimiran (143-147). Galektin-3 je dokazani biomarker fibroze koji se može koristiti sa ciljem procene ishoda bolesti, ponavljanih hospitalizacija, opšteg i kardiovaskularnog mortaliteta, kao i u cilju procene efikasnosti lečenja. Nedavna istraživanja, sa druge strane, otvaraju nove mogućnosti u kojima bi specifično targetiranje ovog biomarkera bilo jedno od mogućih načina lečenja ili modifikacije srčane slabosti.

U našem istraživanju ispitivani su uticaji biomarkera fibroze i nekroze pre i nakon hirurške revaskularizacije miokarda. Prosečna starost ispitanika koji su učestvovali u ispitivanju bila je $66,92 \pm 7,87$ godina. Prema podacima SZO iz 2016. godine, kada su prikupljeni podaci iz 194 države članice, globalno starenje svetske populacije povećava znatno procenat obolelih od kardiovaskularnih bolesti. Oko 25% populacije starije od 75 godina ima bar neke od simptoma kardiovaskularnih bolesti (148). Takođe, prosečna starost osoba kod kojih je indikovana hirurška revaskularizacija miokarda stari, te je 1990. godine ona iznosila prosečno 55,8 godina, a 2007. godine 68,8 godina, od kojih je 9,8% činilo populaciju u osamdesetim godinama (149). U našem istraživanju uočavamo da su ispitanici kod kojih je sprovedena hirurška revaskularizacija miokarda bili statistički značajno stariji u poređenju sa osobama kod kojih je bilo dovoljno plasiranje stenta prilikom izvođenja koronarografije.

Od ukupno 110 ispitanika, u našem istraživanju učestvovalo je 88 muškaraca i 22 žene. U odnosu na vrstu intervencije, hirurška revaskularizacija miokarda (CABG) sprovedena je kod 75 ispitanika (68,2%), dok je kod 35 ispitanika izvođena kombinovana hirurgija (hirurška revaskularizacija miokarda i zamena aortnog zalistka). Ukoliko poredimo po polovima, CABG je urađena kod 59 muškaraca (67,0%), dok je bilo 16 žena. Zapažamo da je veći procenat žena kod kojih je sprovedena CABG, ali ova razlika nije bila statistički značajna. Naša studija sprovedena je kod žena u postmenopauzalnom periodu kada je u znatnoj meri opao pozitivan efekat estrogena na krvne sudove. Rizik od kardiovaskularnih bolesti se znatno razlikuje među polovima u generativnom periodu i ranom perimenopauzalnom periodu, kada je prevalencija oboljevanja znatno veća kod muškaraca, a prema radu Sumana i saradnika za čak sedam do deset puta (150). Naime, kod žena u generativnom periodu estrogen, koji utiče na metabolizam lipida, inflamatornih markera i faktora koagulacije, ali i na stimulisanje vazodilatacije preko α i β receptora na zidu krvnog suda, u značajnoj meri ima protektivno dejstvo na koronarne krvne sudove i na smanjen rizik od koronarne bolesti srca (151).

Deficit endogenog estrogena povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti za čak sedam puta kod mladih žena (103). Takođe kod žena u generativnom periodu i periodu perimenopauze sporije teče proces ateroskleroze, kao i vaskularne disfunkcije, što ima zaštitnički efekat na koronarne krvne sudove u poređenju sa muškarcima u istom dobu (153). Tek u menopauzalnom periodu, odnosno kod žena starijih od 60 godina, uočava se značajni par ovih protektivnih efekata na koronarne krvne sudove, te se ona polna razlika znatno smanjuje i oko osamdesete godine je skoro isti procenat rizika za kardiovaskularne incidente među polovima (154). Patofiziološki, naši podaci podudaraju se sa opisanim patofiziološkim promena koje se dešavaju kod oba pola u odnosu na starost naših ispitanika, te je i razlika među polovima opravdano statistički nesignifikatna.

Prosečna telesna težina naših ispitanika čitavog uzorka iznosila je $28,28 \pm 7,87$ kg/m². Telesna težina među polovima nije bila statistički značajna ($p = 0,416$). U poređenju sa vrstom intervencije koja je primenjena, u grupi kod kojih je indikovana CABG bila je statistički nesignifikatno veća u poređenju sa grupom kod koje je primenjena kombinovana hirurgija ($p = 0,306$). Naša grupa ispitanika, u proseku, nalazi se u grupi prekomerno uhranjenih ljudi.

Iako je telesna težina nezavisni faktor za nastanak kardiovaskularnih bolesti, kada je u pitanju opšti intervencijski ishod posle koronarne, a naročito nakon kardiohirurške intervencije, postoji takozvani *obesity paradox* (155). Naime, velika multicentrična studija *PROGRESS*, u kojoj je učestvovalo preko 8400 osoba nakon perkutane koronarne intervencije (PCI), pokazuje da osobe sa prekomernom telesnom težinom imaju manji postintervencijski mortalitet. Pokazano je da je bolja ejekciona frakcija leve komore (EF) nakon intervencije kod njih u poređenju sa normalno uhranjenim ili pothranjenim osobama. Takođe, kod prekomerno uhranjenih dokazana je manja učestalost srčane slabosti nakon intervencije, kraće zadržavanje u jedinicama intenzivnog lečenja i kraća dužina hospitalizacije u poređenju sa osobama normalnog ili manjeg BMI. Dokazano je da osobe sa telesnom težinom oko 30 kg/m² imaju statistički signifikatno manji MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*). Jedino je sa povećanjem telesne težine direktno proporcionalan stepen tehničkog uspeha procedura (156), ali i on je kod prekomerno uhranjenih znatno manji i sličan onima kod normalno uhranjenih u poređenju sa gojaznima.

Srčana funkcija je procenjivana na osnovu ejekcione frakcije (EF), dijastolne disfunkcije, veličine leve pretkomore i leve komore u dijastoli. Ejekciona frakcija leve komore pokazuje efikasnost leve komore i smatra se jednim od najbitnijih prediktora kliničkog toka i ishoda kardiovaskularne hirurgije (107). Niska EF povezana je sa postoperativnim komplikacijama kao što su: LCOS (*low*

cardiac output syndrome), potreba za inotropnom potporom, akutna bubrežna slabost, respiratorna insuficijencija, pneumonija, akutni ishemijski događaj, sepsa, infekcija rane i krvarenje (158).

U našem uzorku prosečno je ejekciona frakcija bila uredna i iznosila 51,15 +/- 9,77%. Ukupno je 61 pacijent (55,5%) imao sniženu EF, 88 ispitanika (88%) neki stepen dijastolne disfunkcije, 52 ispitanika (47,3%) uvećanu levu pretkomoru, a 23 pacijenta (20,9%) uvećanu levu komoru u dijastoli. Statistički nešto nižu, ali nesignifikantno nižu vrednost EF imali su muškarci u poređenju sa ženama. Grupa u kojoj je indikovana samo kardiohirurška revaskularizacija miokarda (CABG) imala je nesignifikatno veću EF u poređenju sa osobama kod kojih je izvedena kardiohirurška revaskularizacija miokarda uz zamenu aortnog zalistka. Vrednosti srčanih šupljina levog srca bile su u referentnim granicama u čitavoj grupi ispitanika i nije uočena statistički značajna razlika u njihovoj veličini, niti među polovima, niti među grupama u odnosu na tip planirane intervencije. Snižena EF preoperativno kod bolesnika je česta i povezana je sa lošim postoperativnim ishodom i sa povećanim mortalitetom. U zavisnosti od vrste kardiohirurške intervencije, niska EF leve komore povećava mortalitet nakon CABG, dok nema tolikog postoperativnog uticaja kod valvularnih i neokluzivnih kongenitalnih operacija (159). Ostali nezavisni faktori intrahospitalnog mortaliteta su: stariji od 65 godina, neelektivna operacija, kompleksnost hirurške procedure, podatak o ranijim kardiohirurškim operacijama, *CARE score* >3, *NYHA* > III i loša funkcija desnog srca (159). U našem istraživanju postoperativno nije zabeležen smrtni ishod. Prosečno su naši ispitanici imali 65 godina u grupi sa koronarnom intervencijom i 69 godina u grupi sa kombinovanom i valvularnom intervencijom. Naše intervencije su unapred planirane, svi bolesnici su adekvatno preoperativno pripremljeni za operativno lečenje i nisu imali smanjenu funkciju desnog srca. U jedinicama intenzivnog lečenja su adekvatno monitorisani i na svaku promenu ritma ili dugih kardioloških oboljenja se blagovremeno i adekvatno primenila terapija, te nije došlo do smrtnog ishoda.

Identifikovanje postoperativne infekcije posle kardiohirurškog zahvata predstavlja pravi izazov za kliničare. Najčešće korišćeni marker inflamacije koji se koristi u kliničkoj praksi su vrednost leukocita i C-reaktivnog proteina (CRP), dok se prokalcitonin ne koristi u širokoj praksi zbog nekoliko desetina veće cene od prethodna dva markera, a klinička vrednost, izuzev u slučaju sepe, nije puno značajnija. Dokazano je da se vrednost CRP-a i leukocita povećava nakon velikih hirurških zahvata (neurohirurški, veće operacije abdomena, kardiohirurške operacije), nezavisno od postojanja infekcije. Vrednosti ova dva parametra infekcije znatno su veći u slučaju da postoperativno postoji infekcija (160). Dijagnoza postoperativne infekcije posle kardiohirurške intervencije predstavlja izazov, pogotovo jer kardiopulmonarni bajpas i ekstrakorporalna cirkulacija mogu dovesti do tahikardije i hipotenzije i bez postojanja infekcije (161).

Svi ispitanici naše grupe su pre intervencije imali uredne vrednosti parametra inflamacije. Nije uočena značajna razlika između polova, niti u podgrupama sa različitim intervencijama, niti za vrednosti leukocita, niti za vrednosti CRP-a. Ovim je samo pokazano da je grupa planirano dobro odabrana, te je mogućnost infekcije pre hospitalizacije dobro isplanirana.

Vrednosti leukocita na prijemu svih ispitanika bile su uredne, potom su se u prvom danu nakon intervencije udvostručile ($p = 0,000$), dok su se sedmog postoperativnog dana značajno smanjile na referentne vrednosti, ali su ove vrednosti bile nešto više u odnosu na preoperativne vrednosti.

Vrednosti CRP-a preoperativno bile su u referentnom opsegu, da bi se prvog postoperativnog dana povećale za prosečno 15 puta ($p = 0,000$), a potom smanjivale do sedmog postoperativnog dana, ali i dalje iznad referentnih vrednosti.

Kinetika leukocita i CRP-a u znatnoj meri se menja tokom prve nedelje postoperativnog perioda nezavisno od postojanja infekcije. Ovo znatno povišenje vrednosti može se kod kardiohirurških operacija objasniti zbog vazoaktivnih lekova koji se koriste kod kardiopulmonalnog bajpasa i primene ekstrakorporalne cirkulacije. Vrednosti CRP-a rastu već prvog postoperativnog dana, dok vrednosti leukocita nešto sporije rastu i dostižu pik vrednosti drugog ili trećeg postoperativnog dana. Porast CRP-a ne mora biti striktno znak infekcije, već i rani znak disfunkcije organa i smrti nakon hirurškog zahvata (162). Potrebno je konsektivno merenje njegove vrednosti u ranom postoperativnom periodu u cilju pronalaženja adekvatnog uzroka njegovog povećanja. U literaturi se opisuje da je CRP dobar prognostički znak i da dobro korelira sa EuroSCORE i SOFA skorom (163). Rani postoperativni skok CRP-a kod osoba koje nemaju infekcije objašnjava se uticajem kardiopulmonalnog bajpasa. Poremećaj reperfuzije, ishemija, endotoksemija, kontakt krvnih elemenata sa površinom aparata za ekstrakorporalnu cirkulaciju tokom trajanja ekstrakorporalne cirkulacije i hirurška trauma *per se* imaju sinergistički inflamatorni efekat koji kliničaru zadaje velike muke u tumačenju vrednosti inflamatornih markera postoperativno (165). Nedostatak našeg istraživanja leži u činjenici da nije ispitivana incidencija infekcije rane ili sistemska infekcija kod ispitanika, te se povišene vrednosti proinflamatornih markera ne mogu do kraja interpretirati na adekvatan način.

Vrednosti CKMB-a prosečno su iznosile 12,0 U/l, nije uočena statistički značajna razlika niti među polovima, niti među podgrupama u odnosu na stepen intervencije u vrednostima CKMB-a, tako da je isključena mogućnost skorijeg akutnog koronarnog događaja pre planirane intervencije. Vrednosti CKMB-a prvog postoperativnog dana značajno se povećala za više od tri puta, dok su se narednih dana smanjivale vrednosti do sedmog postoperativnog dana, kada su se skoro poistovetile sa

preoperativnim vrednostima. U dostupnoj literaturi Ramsay i sar. proučene su vrednosti CKMB-a 30 dana nakon kardiohirurškog zahvata i primećeno je da se vrednost CKMB-a povećava do pet puta u ranom postoperativnom toku. Kod osoba kod kojih su vrednosti višestruko veće, čak za 20 puta veće od preoperativnih, u znatnoj meri je povećan rizik od razvoja značajne disfunkcije leve komore kao i povećan mortalitet. Skeletni mišići i tkivo pretkomora sadrži CKMB (166). Trauma ovog tkiva i njegova manipulacija tokom trajanja kardiohirurške intervencije može dovesti do povećanog oslobađanja CKMB-a. Iako je povećanje vrednosti CKMB-a indikator značajne nekroze miokarda kod kardiovaskularnih bolesnika koji nisu operisani, u ranom postoperativnom periodu njegovo povećanje može se uočiti i bez pojave novog akutnog ishemijskog koronarnog događaja. Osam sati nakon kardiohirurške intervencije prosečna vrednost CKMB-a može biti i preko četiri puta viša u odnosu na preoperativne vrednosti, a da se pri tom ne povećava postoperativni mortalitet (165). Ipak, ovo može biti i znak manjeg neishemijskog oštećenja miokarda, ili ishemijom i/ili reperfuzijom indikovanom miokardnom nekrozom manjeg stepena. Visok nivo CKMB-a rano postoperativno snažan je prediktor non Q infarkta miokarda (167). Pored CKMB-a, u ranom postoperativnom periodu bolesnicima se kontinuirano prati EKG i vitalni znaci, tako da se u slučaju pojave infarkta, pored povišenih vrednosti CKMB-a, uočavaju i EKG znaci akutnog infarkta miokarda. CKMB u tom slučaju služi i kao marker praćenja toka i opsežnosti infarkta miokarda u ranom postoperativnom periodu.

Galektin-3 pripada porodici lektina i uključen je u brojne fiziološke i patološke procese, od kojih su hronična inflamacija i fibroza ključni patogenetski mehanizmi koji utiču na funkciju srčanog mišića, odnosno miokardnih fibroblasta, a za posledicu dovode do nastanka ili progresije već postojeće srčane slabosti. Ove tvrdnje dokazane su na eksperimentalnom modelu, kada je u ćelijskoj kulturi miokardnih fibroblasta, nakon administracije egzogenog rekombinantnog galektina-3, značajno povećan stepen proliferacije fibroblasta, što je finalno dovelo do snažne produkcije kolagena i posledične hipertrofije miokarda (168). Za potpuno razumevanje patofiziologije i plejotropnosti galektina-3 značajno je otkriće da njegove funkcije zavise od toga gde je lociran u ćeliji, odnosno da li se nalazi u citoplazmi ili jedru, da li je eksprimiran na ćelijskoj membrani ili je sekretovan u ekstracelularni prostor (169). Citoplazmatska lokalizacija galektina-3 odgovorna je za preživljavanje ćelija. Ukoliko se nalazi u jedru, ima ulogu u genskoj transkripciji, dok je ekstracelularni galektin-3 zadužen za interćelijsku interakciju, između epitelnih ćelija i ekstracelularnog matriksa (169). Takođe je poznato da ekstracelularni galektin-3 funkcioniše kao modulator ćelijske diferencijacije, inflamacije, fibrogeneze i ćelijske odbrane (170, 171). Iz ovoga proističe zaključak da su aktivisani makrofagi i visoka koncentracija galektina-3 ključni patogenetski procesi tokom akumulacije i

aktivacije miofibroblasta i patološkog remodelovanja miokardnog tkiva. Iz tih razloga se galektin-3 smatra etabliranim biomarkerom fibroze i najperspektivnijim biomarkerom za praćenje progresije srčane insuficijencije.

Precizno dejstvo galektina-3 kao markera kliničkog ishoda nakon kardiohirurškog zahvata je još uvek u fazi ispitivanja. Dokazano je da je povišen nivo galektina-3 u značajnoj korelaciji sa povišenim rizikom od smrtnog ishoda kod kardijalno dekompenzovanih osoba i kod hronične srčane slabosti. Parker i saradnici su prikazali da povišene vrednosti galektina-3 pre intervencije predstavljaju značajan rizik od mortaliteta posle bajpasa (172). Galektin-3 je član porodice lektina uključen u brojne patofiziološke i patološke procese uključujući inflamaciju i fibrozu, što su osnovni patofiziološki mehanizmi u razvoju i progresiji srčane slabosti (173). Povišene vrednosti galektina-3 stimulišu oslobađanje različitih medijatora i promotera proliferacije kardiogenih fibroblasta, skladištenje kolagena i disfunkciju komora (174,175). Galektin -3 utiče na razvoj fibroze ne samo na u srcu, već i na tkivu jetre i bubrega (176), kao i kod bolesnika sa hipertrofičnim srcem kod aortne stenoze i kod bolesnika sa akutnom ili hroničnom srčanom slabosti (177).

U našem ispitivanju, nivo galektina-3 u čitavoj grupi ispitanika iznosila je 0,7 ng/ml. Nije uočena statistički značajna razlika u našoj ispitivanoj grupi u odnosu na pol, niti pre intervencije, u zavisnosti od vrste intervencije koja je planirana i urađena kod naših ispitanika. Ono što je upečatljivo signifikantno jeste činjenica da su vrednosti nivoa galektina-3 već prvog postoperativnog dana imale statistički značajan pad vrednosti. Ovaj trend pada nastavio se sve do naredne kontrole sedmog postoperativnog dana, kada su vrednosti iznosile svega 54% od preoperativne vrednosti. Sedmog postoperativnog dana svi pacijenti nakon intervencije imali su vrednosti galektina-3 u referentnom opsegu, bez obzira na vrstu intervencije koja je rađena. U oba postproceduralna merenja, vrednost galektina-3 statistički značajno je bila niža u poređenju sa preproceduralnim vrednostima. U našem istraživanju pokazano je da je posle kardiohirurške procedure znatno smanjena vrednost galektina-3, što je indikator znatnog smanjenja fibroze i inflamacije miokarda posle procedure, a što za krajnju posledicu ima smanjenu stopu razvoja fibroze miokarda i indirektno smanjenu učestalost malignih poremećaja srčanog ritma, usporeno ili odloženo remodelovanje srca i smanjen postoperativni mortalitet.

Do skoro su troponini i pro-BNP najviše ispitivani biomarkeri korišteni u dijagnozi, monitoringu i proceni mortaliteta kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i srčanom slabošću (178). Takođe su se pokazali kao dobri prognostički biomarkeri mortaliteta posle kardiohirurške intervencije. U novijoj literaturi sve više se u kliničkoj praksi ispituju ST2 i galektin-3 kao noviji,

bolji kardijalni biomarkeri kako za srčanu slabost, tako i za predikciju mortaliteta nakon kardiohirurške intervencije.

Tokom kardiohirurške intervencije dolazi do vazokonstrukcije koronarnih krvnih sudova, a takođe, određeni period traje ekstrakorporalna cirkulacija, te je očekivano da će se u tom periodu aktivirati kako imunološki, tako i inflamatorni odgovor organizma (179, 180). Aktivacija ova dva mehanizma u velikoj meri može uticati na povećanje postproceduralnog morbiditeta i mortaliteta. U studiji koja se bavila monitoringom sST2 i galektina-3 pre i nakon kardiohirurške intervencije pokazalo se da je galektin-3 dobar kardijalni biomarker kod hipertrofije miokarda i srčane slabosti, dok je sST2 osetljiviji pokazatelj oštećenja miokarda nakon akutnog infarkta (181). U hipertrofičnom miokardu makrofagi putem TGF-beta puta oslobađaju galektin-3, te na taj način indukuju fibrozu miokarda (182). Ograničenja detaljne funkcije galektina-3 na miokard otežava činjenica da on nije usko specifičan samo za tkivo srca, već da se oslobađa i u drugim organima poput: digestivnog trakta, bubrega i pluća. Takođe se opisuje njegova različita ekspresija ukoliko se nalazi u jedru ili citoplazmi miokardnog fibroblasta. U jednoj od prvih velikih studija (NNE studija) koje su pratile novi galektina-3 pre i nakon CABG sa zamenom zalistka, uočeno je značajno smanjenje vrednosti galektina-3 postproceduralno (183). Najveći pad zabeležen je u grupi koja se podvrgla elektivnoj kardiohirurškoj proceduri. Poredeći rezultate ove i našeg istraživanja mogu se izvesti isti zaključci. Nakon kardiohirurške operacije, u znatnoj meri se smanjuje nivo galektina-3, što za posledicu ima značajno odlaganje i/ili smanjenje inflamacije i pojave fibroze miokarda nakon otklanjanja uzroka oštećenja miokarda, a to je u ovom slučaju protrahovana ishemija miokarda koja vremenom dovodi do remodelovanja miokarda.

BNP (brain natriuretski peptid) je kardijalni hormon koji se oslobađa iz komornih miocita kao odgovor na ventrikularnu disfunkciju i zida komore (184). Povećano oslobađanje proBNP-a beleži se u slučajevima kada dolazi do rastezanja miocita, najčešće kao znak povećanog opterećenja volumenom leve pretkomore i komore. U preoperativnom periodu vrednost proBNP-a je povećana kod osoba sa aatrijalnom fibrilacijom, NYHA klasifikacijom (klasa III I IV), sniženom EF, povećanim plućnim pritiskom, LVEDD i preoperativnim vrednostima kreatinina. To sve govori da se povećanje vrednosti proBNP-a zapaža u svim stanjima kada je povećan kardijalni *afterload*, smanjen bubrežni klirens za proBNP, što kao osnovu ima povećano zadržavanje tečnosti (185). Rastezanjem zida leve komore povećava se rizik od nastanka AF, ali i pojava AF povećava rizik za povećanje vrednosti proBNP. U radu Hua Liu i saradnika pokazano je da su vrednosti proBNP-a preoperativno veće kod bolesnika kod kojih je indikovana valvularna kardiohirurška intervencija u poređenju sa vrednostima bolesnika kod kojih je indikovana CABG. Tokom hirurške intervencije

koja zahteva EKC vrednosti proBNP-a su niže od preoperativnih, dok odmah nakon operacije njegova vrednost raste. U ranom postoperativnom periodu adekvatan monitoring i ordiniranje adekvatne terapije, ali i praćenje stepena hidracije, u velikoj meri utiče na vrednosti proBNP-a. U slučaju znatnog porasta vrednosti indikator je kardijalne dekompenzacije, kada je potrebno ordinirati adekvatnu terapiju kako bi se sprečila kardijalna dekompenzacija u ranom postoperativnom toku. U našem radu zabeležene su vrednosti proBNP-a u referentnim granicama u našoj ispitivanoj grupi. Statistički nesignifikantno veću vrednost proBNP-a imale su žene u poređenju sa muškarcima ($p = 0,280$); kao i grupa kod koje je planirana hirurška revaskularizacija miokarda uz zamenu aortnog zaliska u poređenju sa grupom kod koje je urađena samo CABG ($p = 0,595$). Vrednosti proBNP-a statistički značajno su niže nakon obe intervencije nego u poređenju sa vrednostima pre intervencija, merene prvog i sedmog postproceduralnog dana ($p = 0,000$).

Od ukupno 110 ispitanika, njih 65 (59,1%) je pre planirane intervencije u terapiji koristilo spironolakton. Nešto češće su ga koristile žene, ali ova razlika nije bila statistički značajna. Značajno češća upotreba spironolaktona zabeležena je u grupi kod kojih je planirana CABG u poređenju sa grupom kod koje je planirana CABG i zamena aortnog zaliska. Poznato je da inhibitori renin-angiotenzin-aldosteron sistema imaju uticaja na remodelovanje leve komore posle hirurške intervencije, što za posledicu može imati poboljšanje sistolne i dijastolne funkcije postoperativno. Spironolakton se iz ovih razloga savetuje u postoperativnom periodu u svrhu remodelovanja leve komore koja započinje u ranom postoperativnom periodu, ali ima protrahovan efekat, te se u kasnom postoperativnom periodu beleže, prema literaturi, značajni i trajni efekti remodelovanja leve komore.

Atrijalna fibrilacija predstavlja jednu od najčešćih komplikacija kardiovaskularne hirurgije i javlja se nakon operacije kod skoro polovine operisanih bolesnika. Poznato je da galektin-3, marker kardijalne fibroze i remodelovanja, ima uticaja na nastanak novonastale atrijalne fibrilacije i kod neoperisanog srca, a i nakon kardiohirurške intervencije (136). Tačan mehanizam uticaja galektina-3 na nastanak AF nije još uvek definisan, ali je i u velikim studijama, poput NNE studije, uočeno da povišen nivo galektina-3 pre kardiohirurške intervencije predstavlja faktor rizika za postoperativni nastanak AF (186). Preoperativno niska EF takođe predstavlja faktor rizika, kao i hitna hirurška revaskularizacija miokarda. U našem istraživanju pacijenti prosečno nisu imali niske vrednosti EF, te rezultate nismo mogli adekvatno porediti sa ovom studijom. Takođe, naše istraživanje sprovedeno je na pacijentima kod kojih je planirana i urađena elektivna kardiohirurška procedura, te su u optimalnim uslovima operisani u svrhu što boljeg postoperativnog ishoda.

Atrijalnu fibrilaciju u našem istraživanju (AF) na prijemu imalo je svega sedam ispitanika, što čini ukupno 6,4% ispitanika, bez značajne razlike među polovima i u odnosu na intervenciju. Od ukupno

110 ispitanika, 52 (47,3%) je otpušteno sa dokazanom atrijalnom fibrilacijom; bez razlike u učestalosti među polovima, i među vrstama intervencije. *De novo* AF je dijagnostikovana kod 45 bolesnika (40,9%). Nisu uočene statistički značajne razlike u pre, peri- i postoperativnim karakteristikama pacijenata sa i bez prethodno postojeće AF. Vrednosti galektina-3 u svim merenim vremenima nisu imale bilo kakvu povezanost sa starom ili *de novo* AF. Jedino što je uočeno je da je *de novo* AF ređe uočena kod mlađih bolesnika ($p < 0,05$) i kod bolesnika koji su koristili spironolakton ($p < 0,05$). Nameće nam se pretpostavka da je kod mlađih bolesnika u kraćem periodu preoperativno nivo galektina-3 bio povišen, te je i njegov uticaj na remodelovanje i fibrozu miokarda bio kraći, što za posledicu može imati manji stepen opsežnosti fibroze miokarda i posledično manju mogućnost za nastanak AF. Galektin-3 je najadekvatniji biomarker kod hipertrofičnog miokarda. Povišen je kod srčane slabosti, naročito sa sniženom EF. Kako je spironolakton indikovano za ovu grupu pacijenata, a da je u našoj ispitivanoj grupi povezan sa ređim nastankom postoperativne AF, može se zaključiti da je komplikacija uzimanja ovog leka kod naših pacijenata značajna.

Bolesnici sa novonastalom AF imali su veće relativno smanjenje koncentracije galektina-3 u odnosu na bazalne vrednosti ($p < 0,05$). Promena koncentracije galektina-3 prvog postoperativnog dana ima statistički značajnu prediktivnu vrednost u predviđanju nastanka *de novo* AF ($p < 0,05$).

Galektin-3, marker inflamacije i fibroze miokarda, dovodi preko TGF- β puta do atrijalne fibroze, što igra fundamentalnu ulogu u patogenezi AF (187). U studijama koje su se bavile ovom tematikom uočeno je da viši nivo galektina-3 pre intervencije predstavlja značajan faktor rizika za nastanak *de novo* AF, dok u našem istraživanju nije dokazan uticaj preproceduralnog galektina-3 na nastanak AF. S obzirom da je ovo prva studija sa ovom tematikom kod nas i da je rađena na 110 pacijenata, potrebna su dodatna istraživanja na ovu temu u cilju detaljnijeg objašnjenja ovakvih rezultata. Studije Richtera i sar. pokazuju da je nivo galektina-3 meren dan pre kardiohirurške procedure nezavisni faktor rizika za nastanak postproceduralne AF (188). Takođe, pokazano je u ovoj studiji da je viši nivo galektina-3 zabeležen kod pacijenata sa šećernom bolešću, HOBP-om, hroničnom srčanom slabosti i bubrežnom insuficijencijom. Kako je poznato, galektin-3 se luči i u plućima i bubrežima, te se ne može detaljno pojasniti koji je stepen ukupnog nivoa galektina-3 kardijalnog porekla.

Univarijantnom binarnom logističkom regresionom analizom, kao potencijalni prediktori novonastale AF, izdvojene su sledeće nezavisne promenljive: veća starost bolesnika, odsustvo spironolaktona u terapiji i duže trajanje lečenja u jedinici intenzivnog lečenja. Isti rezultati dobijeni su i u studiji Richtera i sar.

Postoperativno lečenje trajalo je u proseku sedam dana, statistički nesignifikantno kod muškaraca u poređenju sa ženama ($p = 0,7919$), i nakon hirurške revaskularizacije u poređenju sa ispitanicima koji

su se podvrgli CABG uz zamenu aortnog zalistka ($p = 0,040$). Dužina lečenja nakon operacije zabeležena je kod ispitanika kod kojih su pre intervencije zabeležene veće vrednosti CRP-a i proBNP-a ($p < 0,05$ i $p < 0,05$), ali i kod ispitanika koji su sedmog postoperativnog dana imali veće vrednosti leukocita i CRP-a ($p < 0,01$ i $p < 0,05$).

Prosečno su bolesnici proveli 26 sati u jedinici intenzivne nege, muškarci su statistički znatno duže boravili, u proseku 27 sati, dok su žene boravile prosečno 24,5 sati, ali ova razlika nije bila statistički značajna. Kao što je i očekivano, grupa kod koje je rađena kombinovana hirurgija statistički je znatno duže provela u jedinicama intenzivnog lečenja, i to prosečno 46 sati, u poređenju sa grupom sa CABG, koja je provela prosečno 24 sata. Ova razlika je statistički veoma signifikantna ($p = 0,001$). Dužina lečenja u jedinici intenzivnog lečenja bila je u slaboj korelaciji sa koncentracijom proBNP-a merenom prvog postoperativnog dana ($p < 0,05$), kao i vrednostima leukocita i CRP-a ($p < 0,05$). Osim toga, duže lečenje u jedinici intenzivnog lečenja povezano je sa većim porastom broja leukocita i CRP-a u prvih nedelju dana nakon intervencije ($p < 0,01$ i $p < 0,05$). Ukupno je 56 bolesnika (50,9%) lečeno duže od sedam dana. Kao potencijalni prediktori dužeg postoperativnog lečenja (duže od 7 dana) izdvojeni su: manja EF, veći stepen dijastolne disfunkcije, veći broj leukocita pre intervencije i sedmog postoperativnog dana, veće vrednosti CRP-a sedmog postoperativnog dana, kombinovani tip operacije, veći EuroSCORE II, duže trajanje EKC-a i duže lečenje u jedinici intenzivnog lečenja.

EuroSCORE II predstavlja model kojim se procenjuje rizik od hospitalnog mortaliteta nakon hirurške revaskularizacije miokarda (156). U našem istraživanju, prosečan EuroSCORE II iznosi 1,4; prosečan Euro SCORE II kod naših muškaraca iznosi 1,4, dok žena iznosi 2,1; ova razlika jeste uočljiva, ali nije i statistički signifikantna ($p = 0,056$), ali je zato EuroSCORE II signifikatno veći kod kombinovane hirurgije u poređenju sa vrednostima kod CABG ($p = 0,000$). Srčani zastoj zabeležen je u proseku $66,64 \pm 25,51$ minut; znatno duže je beležen kod kombinovane hirurgije i to u proseku oko 56 minuta, u poređenju sa srčanim zastojem kod hirurške revaskularizacije miokarda ($p = 0,000$). Ekstrakorporalna cirkulacija prosečno je trajala 69 minuta, bez razlike među polovima, dok je statistički značajno duže trajala kod kombinovane hirurgije ($p = 0,001$).

Zabeleženo je ukupno šest perioperativnih akutnih infarkta miokarda (5,5%); bez razlike u učestalosti među polovima; iako je češće zabeležen nakon hirurške revaskularizacije miokarda. Ova razlika na našem uzorku nije bila statistički značajna.

7. ZAKLJUČAK

1. Prosečna starost bolesnika u našem istraživanju iznosila je 66,92 godine; žene su bile statistički nesignifikantno starije od muškaraca. Bolesnici kod kojih je planirana i urađena kombinovana kardiohirurška intervencija bili su stariji u poređenju sa bolesnicima kod kojih je sprovedena hirurška revaskularizacija miokarda, ali ova razlika nije bila statistički značajna.
2. Od ukupno 110 bolesnika koji su učestvovali u istraživanju, 80% su činili muškarci. Nije uočena značajna razlika među polovima u odnosu na tip intervencije.
3. Ispitivana populacija bila je prosečno u grupi prekomerno uhranjenih, statistički nesignifikantno su bili više uhranjeni muškarci i grupa koja se podvrgla hirurškoj revaskularizaciji miokarda.
4. Nije uočena statistički značajna povezanost godina života, pola bolesnika i stepena uhranjenosti ni sa jednim od merenih vrednosti biomarkera.
5. Ejekciona frakcija leve komore nije se statistički znatno razlikovala u odnosu na polove niti na vrstu intervencije.
6. Vrednosti leukocita pre intervencije nisu se statistički značajno razlikovale među polovima, kao ni u odnosu na vrstu intervencije. Postoperativno statistički značajno se vrednost leukocita povećala prvog dana nakon intervencije, a potom je vrednost statistički nesignifikantno opadala do sedmog postoperativnog dana.
7. Vrednosti CRP-a pre intervencije nisu se statistički značajno razlikovale među polovima; grupa kod koje je sprovedena kombinovana hirurgija imala je statistički značajno više vrednosti CRP-a. Vrednosti CRP-a nakon intervencije statistički je značajno porasla prvog postoperativnog dana, nakon čega dolazi do blagog pada vrednosti sedmog postoperativnog dana.
8. Vrednosti CKMB-a na prijemu nisu se značajno razlikovale među polovima, kao ni u odnosu na vrstu planirane intervencije. Prvog postoperativnog dana beleži se statistički značajno povećanje vrednosti, koje se nakon tog perioda statistički značajno smanjuje do sedmog postoperativnog dana, do početnih preproceduralnih vrednosti.
9. Vrednosti galektina-3 i NT-proBNP-a pre intervencije bile su nesignifikantno različite među polovima i među vrstama intervencije. U ranom postoperativnom toku beleži se statistički značajan pad vrednosti i kod serumskog galektina-3 i kod NT-proBNP-a prvog i sedmog postoperativnog dana. Između dve grupe bolesnika u odnosu na vrstu intervencije, nije uočena statistički značajna razlika u izmerenim koncentracijama galektina-3 i NT-proBNP-a prvog i sedmog postoperativnog dana.
10. Ejekciona frakcija leve komore je u statistički značajnoj negativnoj korelaciji sa promenom galektina-3 u postoperativnom periodu, merena prvog i sedmog postoperativnog dana.
11. Dimenzije leve pretkomore i leve komore nisu se značajno razlikovale među polovima niti u odnosu na vrstu planirane intervencije.
12. Od ukupno 65 bolesnika koji su koristili spironolakton pre intervencije, statistički značajno češće su ga koristili pre planirane kombinovane intervencije u poređenju sa bolesnicima kod kojih je sprovedena koronarna hirurgija; dok značajne razlike među polovima nije bilo.

13. Pre intervencije, svega sedam bolesnika je imalo fibrilaciju pretkomora, bez razlike u učestalosti među polovima i u odnosu na vrstu intervencije. Nije uočena statistički značajna povezanost između prethodno postojeće fibrilacije pretkomora i broja leukocita, CRP-a, CKMB-a, galektina 3 i NT-proBNP-a merenih na prijemu i postoperativno.
14. Postoperativno lečenje značajno duže je trajao u grupi sa kombinovanom intervencijom, dok nije uočena značajna razlika među polovima. Duže postoperativno lečenje trajalo je kod bolesnika sa većim inicijalnim vrednostima CRP-a, NT-proBNP-a prvog dana i vrednostima broja leukocita i CRP-a u prvoj nedelji nakon intervencije. Kao potencijalni prediktor dužeg postoperativnog lečenja izdvojeni su: manja EF, veći stepen dijastolne disfunkcije, kombinovani tip operacije, veći EuroSCORE II, duže vreme trajanja EKC i duže lečenje u jedinici intenzivnog lečenja. Jedini statistički značajan nezavisni prediktor je veća dužina trajanja lečenja u jedinici intenzivnog lečenja.
15. Prosečna dužina hospitalizacije u jedinici intenzivnog lečenja trajala je 26 sati, dok je statistički značajno duže trajala u grupi sa kombinovanom intervencijom u poređenju sa grupom kod koje je planirana koronarna hirurgija; nije uočena razlika u dužini lečenja u jedinici intenzivnog lečenja među polovima. Dužina lečenja u jedinicama intenzivnog lečenja bila je u slaboj pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom NT-proBNP-a prvog postoperativnog dana, kao i sa vrednostima leukocita, CRP-a i CKMB-a. Takođe, duže lečenje bilo je povezano sa većim porastom broja leukocita i CRP-a u prvih nedelju dana nakon intervencije. Potencijalni prediktori dužeg lečenja u jedinici intenzivnog lečenja su: manja, EF, veće vrednosti galektina-3 na prijemu i vrednosti NT-proBNP-a prvog postoperativnog dana, kombinovani tip operacije, veći EuroSCORE II, duže trajanje srčanog zastoja I EKC-a, kao i novonastala AF.
16. EuroSCORE II bio je statistički znatno viši u grupi sa kombinovanom intervencijom, u poređenju sa grupom sa koronarnom hirurgijom, dok nije uočena bitna razlika među polovima u vrednosti EuroSCORE II.
17. Srčani zastoj značajno je kraći u grupi sa koronarnom hirurgijom, dok se kraće vreme beleži kod žena, ali ova razlika nije statistički značajna u poređenju sa vremenom koje je zabeleženo kod muškaraca.
18. Bolesnici koji su podvrgnuti kombinovanoj intervenciji statistički značajno su duže bili na ekstrakorporalnoj cirkulaciji u poređenju sa bolesnicima sa koronarnom hirurgijom; dok nije uočena razlika u dužini ekstrakorporalne cirkulacije među polovima.
19. Nakon intervencije, kod 52 bolesnika je zabeležena fibrilacija pretkomora, bez razlike među polovima i u odnosu na vrstu intervencije. Novonastala fibrilacija pretkomora je dijagnostikovana kod 45 bolesnika. Nisu utvrđene statistički značajne razlike u pre, peri- i postoperativnim karakteristikama bolesnika sa i bez prethodno postojeće fibrilacije pretkomora. Novonastala fibrilacija pretkomora bila je statistički značajno manje učestala kod bolesnika koji su koristili spironolakton i kod mlađih bolesnika. Bolesnici sa novonastalom fibrilacijom pretkomora imali su statistički značajno veće relativno smanjenje koncentracije galektina-3 u odnosu na njegove vrednosti pre intervencije. Iz ovoga se da zaključiti da promena galektina-3 prvog postoperativnog dana ima značajnu prediktivnu vrednost za nastanak *de novo* fibrilacije pretkomora. U univarijantnoj binarnoj logističkoj regresionoj analizi kao potencijalni prediktori novonastale AF izdvojene su sledeće nezavisne promenjive: veća starost, odsustvo spironolaktona u prethodnoj terapiji i duže trajanje lečenja u jedinici intenzivnog lečenja. U multivarijantnom modelu koji objašnjava 16,2% - 21,9% varijanse pojave *de novo* AF, jedini izdvojeni nezavisni prediktor je veća dužina lečenja u jedinici intenzivnog lečenja, pri čemu se za

svakih dodatnih šest sati provedenih u jedinici intenzivnog lečenja povećava rizik za nastanak *de novo* AF za 10%.

20. Akutni infarkt miokarda perioperativno zabeležen je kod ukupno šest bolesnika; statistički značajno češće kod muškaraca; češće nakon kombinovane intervencije, ali bez statističke značajnosti u odnosu na vrstu intervencije. Pojava perioperativnog infarkta miokarda statistički je značajno povezana sa nižim postoperativnim vrednostima NT-proBNP-a u prvih nedelju dana nakon intervencije.
21. Bubrežna insuficijencija zabeležena je kod ukupno dva bolesnika, oba kod muškaraca i nakon koronarne hirurgije.
22. Preoperativne vrednosti Galektina-3 i NT-proBNP nisu povezani sa razvojem POAF (postoperativna atrijalna fibrilacija) nakon kardiohirurške intervencije.
23. Novonastala AF bila je manje učestala kod pacijenata koji su koristili spironolakton i mlađih pacijenata. Pacijenti sa novonastalom AF imali su veće relativno smanjenje koncentracije galektina-3 u odnosu na bazalne vrednosti.
24. Smanjenje nivoa Galektina-3 prvog postoperativnog dana za preko 17% dovodi do povećanog rizika od razvoj POAF .

8. LITERATURA

1. Vasiljević Z. Ishemijska bolest srca i principi terapije. Kažić T, Zdravković : Klinička kardiovaskularna farmakologija III izdanje. 1997: 201-31.
2. Ostojić M, Kanjuh V. Medikamenti u primarnoj i sekundarnoj prevenciji. Arh. farm.2000;(1-2):27-30.
3. Dwivedi, Girish Dwivedi, Shridhar „History of Medicine: Sushruta – the Clinician – Teacher par Excellence”. 2007
4. Clarendon E. The Life of Edward, Earl of Clarendon. Oxford at the Clarendon Press; 1827:18.
5. Ventura, Hector O. Giovanni Battista Morgagni and the foundation of modern medicine. Clinical Cardiology. 2000: 23 (10): 792-4.
6. Jay V. The legacy of William Heberden. Arch Pathol Lab Med. Dec 2000;124(12):1750-1.
7. Kligfield P. The early pathophysiological understanding of angina pectoris. Am J Cardiol. 1982;50:1433–1435.
8. Fye, W. Bruce. „T. Lauder Brunton and Amyl Nitrite: A Victorian Vasodilator” 1986; 74 (2): 222—229.
9. Barton M, Gruntzig J, Husmann M. Ballon Angioplasty – The legacy of Andreas Gruntzig. Front Cardiovasc Med. 2014:1-15
10. Benjamin S, Cooper R, et al. Magnitude of the prevention problem: opportunities and challenges. I Am Coll Cardiol 2002; 40, 4: 587-603.
11. Maksimović T. Hirurgija udžbenik za student medicine, Cibid 2008;16:427-474.
12. World Health Organization and Centers for Disease Control. The Global Burden of Disease Update 2004. WHO, 2005.
13. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, et al, Registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-second official adult heart transplant report-2005, J Heart Lung Transplant 2005;24:945.
14. Grundy SM: Cholesterol and coronary heart disease. A new era. JAMA 256 1986; (20):2849-2858.
15. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R et al: ACC/AHA 2004 Guideline update for coronary artery bypass graft surgery: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. (Committee to Revise the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery), Circulation 2004;110:340.
16. Rozanski A, Blumenthal JA , Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. Circulation;1999; 99:2192–217.
17. Tatić V, Kanjuh V, Rafajlovski S, Kostić K, Šušćević D. Značaj inflamacije u destabilizaciji i rupture arteriosklerotičnog plaka. Vojnosanit Pregl 2005; 62(9): 649 – 53.
18. Rozanski A, Blumenthal JA , Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. Circulation 1999;99:2192–217.
19. Đinđić B, Janković R, savić T, Bojanić V. Antilipemična terapija i problem niskog holesterola. Acta Medica Medianae 2004; 43(1): 43-7

20. Guz de Backer et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Society on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart* 2003; 24: 1601-10.
21. Alberti KG, Zimmet PZ, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
22. Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Expert panel on detection, evaluating and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285: 2485-97.
23. Lancellotti P, Cosyns B. Highlights of *acta cardiologica*. *Acta Cardiol.* 2022;77(6):469–470.
24. Lancellotti P, Petitjean H, Nchimi A, et al. Special issue on ischemic heart disease. *Acta Cardiol.* 2023;78(1):1–4.
25. Minten L, Dubois C, Desmet W, et al. Economical aspects of coronary angiography for diagnostic purposes: a Belgian perspective. *Acta Cardiol.* 2023;79(1):41–45.
26. Marcus ML, Chilian WM, Kanatsuka H, Dellsperger KC, Eastham CL, Lamping KG. Understanding the coronary circulation through studies at the microvascular level. *Circulation.* 1990 Jul;82(1):1–7.
27. Gerdes AM, Kellerman SE, Moore JA, Muffly KE, Clark LC, Reaves PY, et al. Structural remodeling of cardiac myocytes in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 1992 Aug;86(2):426–30.
28. Boerman E., Mercado N. et al.: Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003;361:840-860.
29. Stefanović B., Vasiljević Z. i sar.: Klinička slika i terapija akutnog infarkta miokarda sa elevacijom ST segmenta. *Acta Clinica* 2006;6(1):72-93
30. Harison TR, Ivančević Ž.: Principi interne medicine. CD izdanje. Placebo, Split.1997
31. Naylor S. Biomarkers: current perspectives and future prospects. *Expert Rev Mol Diagn.* 2003;3(5):525-9.
32. Halim SA, Newby LK, Ohman EM. Biomarkers in cardiovascular clinical trials: past, present, future. *Clin Chem.* 2012;58(1):45-53.
33. Schuetz P, Aujesky D, Müller C, Müller B. Biomarker-guided personalised emergency medicine for all-hope for another hype? *Swiss Med Wkly.* 2015;145:14079.
34. Fedock CA. The lost art of clinical skills. *Am J Med.* 2007;120(4):374-8 .
35. Sun X, Jia Z. A brief review of biomarkers for preventing and treating cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Dis Res.* 2012;3(4):251-4.
36. Dreyfus JC, Schapira G, Rasnais J, Scebat L. Le creatine-kinase serique dans le diagnostic de l'infarctus myocardique. *Rev Fr Etud Clin Biol.* 1960;5:386-90.
37. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:691-9.
38. Lang H, Wurzburg U. Creatine kinase, an enzyme of many forms. *Clin Chem.* 1982;28(7):1439-47.
39. Achar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of acute coronary syndrome. *Am Fam Physician.* 2005;72(1):119-26.

40. Roberts R, Gowda KS, Ludbrook PA, Sobel BE. Specificity of elevated serum MB creatine phosphokinase activity in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1975;36(4):433-8.
41. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. *Intern Med J*. 2008;38(2):101
42. Deepak L Bhat, Marcus D. Flather: *Acute Coronary Syndromes*. Remedica Publishing 2004
43. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(8):804-47.
44. Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial--PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003;24(1):94-104.
45. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367(9510):579-88.
46. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators: Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI), *N Engl J Med*, 1996; 335(4):217.
Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1(8058):263 - 94
47. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1(8058):263
48. Brown ML, Sundt TM, Gersh BJ: Indication for revascularization, In: LH Cohn (ed) «Cardiac Surgery in the Adults», Third ed, Mc Graw Hill, New York, 2008, pp 551-572
49. Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Leon MB. Axial plaque redistribution as a mechanism of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996;77(5):427-30.
50. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996;94(1):35-43.
51. Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. A hierarchical bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138(10):777-86.
52. Grech ED. ABC of interventional cardiology: Percutaneous coronary intervention. II: The procedure. *Bmj* 2003;326:1137-40
53. Mintz GS, Popma JJ, Hong MK, et al. Intravascular ultrasound to discern device-specific effects and mechanisms of restenosis. *Am J Cardiol* 1996;78(3 A):18-22.
54. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama* 2005;293(17):2126-30.
55. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349(14):1315-23.
56. Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350(3):221-31.
57. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9591):937-48.

58. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358(4):331-41
59. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369(9562):667-78.
60. Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. *Lancet* 2007;369(9562):667-78
61. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European
62. Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(8):804-47.
63. King SB, 3rd, Smith SC, Jr., Hirshfeld JW, Jr., et al. 2007 focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(2):172-209.
64. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356(15):1503-16.
65. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24(1):28-66.
66. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;343(6):385-91.
67. Hausleiter J, Kastrati A, Mehilli J, et al. Impact of acute myocardial infarct location on myocardial salvage after stenting or thrombolysis (results from the STOPAMI 1 and 2 trials): Stent versus Thrombolysis for Occluded coronary arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2003;91(3):341-3.
68. Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al. Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9310):920-5.
69. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361(9351):13-20.
70. Stone GW. Angioplasty strategies in ST-segment-elevation myocardial infarction: part I: primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008;118(5):538-51
71. Đukić P, Velinović M, Mikić A: Hirurgija koronarnih arterija, *Kardiologija* 2011;15:902-908.
72. Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS, et al: Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1990; 82:1629.
73. Steptoe A. Psychosocial factors in the aetiology of coronary heart disease. *Heart J* 1999;82:258–259.
74. Hockman JS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation* 1982;65(7):1446–50.

75. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161–72.
76. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2981–8.
77. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.
78. Morrow DA, De Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation.* 2007;115(8):949-52.
79. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: executive summary. *Circulation.* 2013;128(16):1810-52.
80. McMurray JV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.
81. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: natriuretic peptide receptors. *J Hypertens.* 1992;10(10):1111-4.
82. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1993;87(2):464-9.
83. Manola S, Pavlovic N, Radeljic V, Delic Brkljacic D, Pintaric H, Stambuk K, et al. B-type natriuretic peptide as predictor of heart failure in patients with acute ST elevation myocardial infarction, single-vessel disease, and complete revascularization: follow-up study. *Croat Med J.* 2009;50(5):449-54.
84. Pouleur AC. Which biomarkers do clinicians need for diagnosis and management of heart failure with reduced ejection fraction? *Clin Chim Acta.* 2015;443:9-16.
85. Ben-Dor I, Haim M, Rechavia E, Murninkas D, Harell D, Porter A, et al. Serum NT-proBNP concentrations in the early phase do not predict the severity of systolic or diastolic left ventricular dysfunction among patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Angiology.* 2007;57(6):686-93.
86. Al-Meslmani BM, Fahoum SK, Shamia MG. N-terminal probrain natriuretic peptide et echocardiography in patients with systolic heart failure. *Saudi Med J.* 2005;26(11):1695-8.
87. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345(14):1014-21.
88. Galvani M, Ferrini D, Ottani F. Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):327-33.
89. Gaggin HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(12):2442-50.

90. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med.* 2004;164(18):1978-84.
91. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787-847.
92. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol.* 1997;47(3):287-96.
93. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Kazuwa N, Saito Y. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart.* 1997;77:264-7.
94. Mc Donagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet.* 1998;351(9095):9-13.
95. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Castro A, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Evaluation of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *Cardiology.* 2000;93(1-2):19-25.
96. Weber M, Luchner A, Seeberger M, Mueller C, Liebetrau C, Schlitt A, et al. Incremental value of high sensitive troponin T in addition to the revised cardiac index for perioperative risk stratification in non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2013;34(11):853-62.
97. Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K, et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart.* 2003;89(2):150-4.
98. Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol.* 2015;7(4):204-14.
99. Zanutto BS, Valentinuzzi ME, Segura ET. Neural set point for the control of arterial pressure: role of the nucleus tractus solitarius. *Biomed Eng Online.* 2010;9:4.
100. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2011;13(1):18-28.
101. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest.* 1995;96(3):1280-7.
102. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, et al. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA.* 2002;288(10):1252-9.
103. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet.* 1998;351(9095):9-13.
104. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004;350(7):655-63.
105. Barondes SH, Cooper D, Gitt MA, Leffler H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem* 1994; 269(33):20807-20810.

106. Bošnjak I, Selthofer-Relatić K, Včev A. Prognostic value of galectin-3 in patients with heart failure. *Dis Markers* 2015; 2015
107. Kang HG, Kim D-H, Kim S-J, Cho Y, Jung J, Jang W, et al. Galectin-3 supports stemness in ovarian cancer stem cells by activation of the Notch1 intracellular domain. *Oncotarget* 2016; 7(42):68229.
108. Liu F-T, Hsu DK, Zuberi RI, Kuwabara I, Chi EY, Henderson Jr WR. Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages. *The American journal of pathology* 1995; 147(4):1016
109. Filipe MD, Meijers WC, van der Velde AR, de Boer RA. Galectin-3 and heart failure: prognosis, prediction & clinical utility. *Clin Chim Acta* 2015; 443:48-56.
110. De Boer RA, Van Der Velde AR, Mueller C, Van Veldhuisen DJ, Anker SD, Peacock WF, et al. Galectin-3: a modifiable risk factor in heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014; 28(3):237-246.
111. Liu Y-H, D'Ambrosio M, Liao T-d, Peng H, Rhaleb N-E, Sharma U, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2009; 296(2):H404-H412.
112. Sharma UC, Pokharel S, Van Brakel TJ, Van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004; 110(19):3121-3128.
113. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011; 43(1):60-68.
114. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *The American journal of pathology* 2008; 172(2):288-298.
115. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2006; 103(13):5060-5065.
116. Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, de Boer RA, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33(1):67-75.
117. Farnworth SL, Henderson NC, MacKinnon AC, Atkinson KM, Wilkinson T, Dhaliwal K, et al. Galectin-3 reduces the severity of pneumococcal pneumonia by augmenting neutrophil function. *The American journal of pathology* 2008; 172(2):395-405.
118. Bradić Ž, Ivanović B, Marković D, Tutuš V, Stojanović M, Šoškić L. Pathophysiological basis of atrial fibrillation relevant to the treatment and prevention of complications. *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy*. 2013;35(5–6):289–94.
119. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*. 2010 Oct;12(10):1360–420.
120. Tsai CF, Tai CT, Hsieh MH, Lin WS, Yu WC, Ueng KC, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the superior vena cava: electrophysiological characteristics and results of radiofrequency ablation. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):67–74.

121. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jun 7;45(11):1832–9.
122. Mihajlović M, Simić J, Marinković M, Mujović N, Prostran M, Potpara T. Review of the guidelines of the European society of cardiology 2020 for the diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Galenika Med J*. 2022;1(1):93–104.
123. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–962.
124. Zoran Čeperković. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation with quinidine. *Timočki medicinski glasnik*. 2005;30(2):57–63
125. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1363–73.
126. Barness LA, Opitz JM, Gilbert-Barness E (December 2007). „Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects”. *Am. J. Med. Genet. A* 143A (24): 3016-34.
127. Haslam DW, James WP (2005). „Obesity”. *Lancet* 366 (9492): 1197-209.
128. Tsigosa Constantine; Hainer, Vojtech; Basdevant, Arnaud; Finer, Nick; Fried, Martin; Mathus-Vliegen, Elisabeth; Micic, Dragan; Maislos, Maximo i dr.. (April 2008). „Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines”. *The European Journal of Obesity* 1 (2): 106-16.
129. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P i dr.. (March 2009). „Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies”. *Lancet* 373 (9669): 1083-96
130. Morteza Tavakol, MD, Salman Ashraf, MD, and Sorin J. Brener, MD. Risks and Complications of Coronary Angiography: A Comprehensive Review. *Glob J Health Sci*. 2012 Jan; 4(1): 65–93.
131. Perin Celebi, Mohamad Fahed Barakat, Omar Chehab, Nicholas Aveyard. Complication rate of coronary angiography in patients with prior coronary artery bypass grafting. *BMJ Case report; Heart* 2017;103(Suppl 5):A1–A162
132. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S, Jaarsma T, Krum H, Rastogi V, Rohde LE, Samal UC, Shimokawa H, Budi Siswanto B, Sliwa K, Filippatos G. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Fail*. 2014 Sep;1(1):4-25. doi: 10.1002/ehf2.12005. PMID: 28834669.
133. McMurray V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
134. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour, Francis DP. The annual economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* 2014;171:368-376.
135. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of

Cardiology Foundation/American Heart Association TaskForce on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:e240–e327.

136. Lala RI, Puschita M, Darabantiu D, Pilat L. Galectin-3 in heart failure pathology-“another brick in the wall”? *Acta cardiol* 2015;70:323-331.
137. Wollert K, Kempf T. Growth differentiation factor 15 in heart failure: An update. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:337-345.
138. Greenberg B, Kahn AM. Clinical assessment of heart failure. In: Braunwald’s Heart Disease. 9th ed. Bonow RO, Mann D, Zipes D, Libby P (ed). Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012, p. 505-516.
139. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005;365:1877–1889.
140. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115:949-952.
141. Bošnjak I, Selthofer-Relatić K, Včev A. Prognostic value of galectin-3 in patients with heart failure. *Dis Markers* 2015; 2015.
142. Filipe MD, Meijers WC, van der Velde AR, de Boer RA. Galectin-3 and heart failure: prognosis, prediction & clinical utility. *Clin Chim Acta* 2015; 443:48-56.
143. de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011; 43(1):60-68.
144. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *The American journal of pathology* 2008; 172(2):288-298.
145. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2006; 103(13):5060-5065.
146. Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, de Boer RA, et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33(1):67-75.
147. Farnworth SL, Henderson NC, MacKinnon AC, Atkinson KM, Wilkinson T, Dhaliwal K, et al. Galectin-3 reduces the severity of pneumococcal pneumonia by augmenting neutrophil function. *The American journal of pathology* 2008; 172(2):395-405
148. National Center for Health Statistics, Vital Statistics of the United States US Government Printing Office, vol. 2, Washington, DC, USA, 1992.
149. Friedrich I, Simm A, Kötting J, et al. Cardiac surgery in the elderly patient. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:416-22.
150. Satyam Suman , Jakkula Pravalika , Pulluru Manjula , Umar Farooq Gender and CVD- Does It Really Matters? *Curr Probl Cardiol.* 2023 May;48(5)
151. Murphy E. Estrogen signaling and cardiovascular disease. *Circ Res* 2011;109:687-694
152. Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:413-9.

153. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1561-75.
154. Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J* 2008;29:932-40.
155. Bahadir Simsek, Spyridon Kostantinis, Judit Karacsonyi, et al. Body Mass Index and Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention Outcomes: Is Overweight the New Normal?. *J INVASIVE CARDIOL* 2023;35(3):E126-E127
156. Samer A M Nashef¹, François Roques, Linda D Sharples, Johan Nilsson, Christopher Smith, Antony R Goldstone, Ulf Lockowandt. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Apr;41(4):734-44; discussion 744-5
157. Marwick TH. Ejection fraction pros and cons. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(19):2360–2379.
158. Topkara VK, Cheema FH, Kesavaramanujam S, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction. *Circulation*. 2005;112
159. Juni Kurniawaty,¹ Budi Yuli Setianto,¹ Supomo,¹ Yunita Widyastuti,¹ and Cindy E Boom². The Effect of Low Preoperative Ejection Fraction on Mortality After Cardiac Surgery in Indonesia. *Vasc Health Risk Manag*. 2022; 18: 131–137.
160. Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, et al. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:4168–77
161. Zhang B, Liang J, Zhang Z. Role of biomarkers in management of complications after cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2015;56:671–80
162. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, Silva CB, Pereira HA, Serufo JC, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: A randomized trial. *Crit Care Med*. 2013;41:2336–43
163. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Mélot C, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. 2003;123:2043–9.
164. Davidson J, Tong S, Hauck A, Lawson DS, da Cruz E, Kaufman J. Kinetics of procalcitonin and C-reactive protein and the relationship to postoperative infection in young infants undergoing cardiovascular surgery. *Pediatr Res*. 2013;74:413–9.
165. Allan CK, Newburger JW, McGrath E, Elder J, Psoinos C, Laussen PC, et al. The relationship between inflammatory activation and clinical outcome after infant cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2010;111:1244–51.
166. J.S. Tsung, S.S. Tsung. Creatine kinase isoenzymes in extracts of various human skeletal muscles. *Clin Chem*, 32 (1986), pp. 1568-1570
167. James Ramsay, Stanton Shernan, Jane Fitch, Paul Finnegan, Thomas Todaro, Thomas Filloon, Nancy A. Nussmeier. Increased creatine kinase MB level predicts postoperative mortality after cardiac surgery independent of new Q waves. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2005;129(2):300-306
168. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *The American journal of pathology* 2008; 172(2):288-298.

169. Dong R, Zhang M, Hu Q, Zheng S, Soh A, Zheng Y, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy. *Int J Mol Med* 2018; 41(2):599-614.
170. Chen S-C, Kuo P-L. The role of galectin-3 in the kidneys. *International journal of molecular sciences* 2016; 17(4):565
171. Devin M. Parker, Sherry L. Owens, Niveditta Ramkumar, Donald Likosky, Anthony W. DiScipio, David J. Malenka, Todd A. MacKenzie, and Jeremiah R. Brown. Galectin-3 as a Predictor of Long-term Survival after Isolated Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2020 Jan; 109(1): 132–138.
172. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, Cigarroa JE, Disesa VJ, Hiratzka LF, Hutter AM Jr., Jessen ME, Keeley EC, Lahey SJ, Lange RA, London MJ, Mack MJ, Patel MR, Puskas JD, Sabik JF, Selnes O, Shahian DM, Trost JC and Winniford MD. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;124:e652–735
173. Amin HZ, Amin LZ and Wijaya IP. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul medical (1957).* 2017;90:129–132.
174. Bansal N, Katz R, Seliger S, DeFilippi C, Sarnak MJ, Delaney JA, Christenson R, de Boer IH, Kestenbaum B, Robinson-Cohen C, Ix JH and Shlipak MG. Galectin-3 and Soluble ST2 and Kidney Function Decline in Older Adults: The Cardiovascular Health Study (CHS). *Am J Kidney Dis.* 2016;67:994–6.
175. Lok DJ, Lok SI, Bruggink-Andre de la Porte PW, Badings E, Lipsic E, van Wijngaarden J, de Boer RA, van Veldhuisen DJ and van der Meer P. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society.* 2013;102:103–10.
176. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr., Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, Martinez A, Crijns HJ, MacRae CA, Menheere PP and Pinto YM. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1217–24.
177. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K: Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation.* 1994, 90: 195-203.
178. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2017;23(8):628-51.
179. Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(9):1748-57.
180. Jacobs JPA, Owens SL, Parker DM, et al. The association between novel biomarkers and 1-year readmission or mortality after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2018;106(4):1122-8.
181. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002;106 (23):2961-6.

182. Suthahar N, Meijers WC, Sillje HHW, et al. Galectin-3 activation and inhibition in heart failure and cardiovascular disease: an update. *Theranostics* 2018;8(3):593-609.
183. Dipal M. Patel, MD, PhD, Heather Thiessen-Philbrook, BMath, MMath, et al. Association of plasma-soluble ST2 and galectin-3 with cardiovascular events and mortality following cardiac surgery. *Am Heart Journal*. 2020;220:253-263
184. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F: The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N- terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart*. 2003, 89: 745-751.
185. Heijman J, Algalarrondo, et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation: a critical analysis. *Cardiovascular research* 2016;109(4):467–79.
186. Polineni S, Parker DM, Alam SS, et al. Predictive ability of novel cardiac biomarkers ST2, Galectin-3, and NT-ProBNP before cardiac surgery. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008371.
187. Clementy Nicolas, Piver, et al. Galectin-3 in atrial fibrillation: mechanisms and therapeutic implications. *International Journal of Molecular Sciences* 2018;19(4):976.
188. Bernhard Richter, MD, Lorenz Koller, MD, PhD, Felix Hofer, MD, Niema Kazem, MD, Andreas Hammer et al. Galectin-3 is an independent predictor postoperative atrial fibrillation and survival after elective cardiac surgery. *Heart Rhythm Society*. 2022;19(11): 1547-5271

SPISAK SKRAĆENICA

SZO - Svetska Zdravstvena Organizacija

LDL - Low Density Lipoprotein, lipoprotein niske gustine

VLDL - Very Low Density Lipoprotein, lipoprotein veoma niske gustine

HDL - High Density Lipoprotein, lipoprotein visoke gustine

AKS - Akutni Koronarni Sindrom

CK-MB - Creatine Kinase MB, kreatin kinaza MB

EKG - Elektrokardiogram

HS troponin - High Sensitive troponin, visoko senzitivni troponin

NT-proBNP - N terminal pro b-type natriuretic peptide, N terminalni pro b- tip natriuretskog peptida

CRP - C-reactive proteine. C reaktivni protein

CK - Creatine Kinase, kreatin kinaza

CK-M - Creatine Kinase M-type , kreatin kinaza M tip

CK-B - Creatine Kinase B-type, kreatin kinaza B tip

ESC - European Societe od Cardiology, Evropsko udruženje kardiologa

ACC - AHA American Heart Association, Američko udruženje kardiologa

STEMI - ST Elevation Myocardial Infarction, infarkt miokarda sa ST elevacijom

PTCA - Perkutana Transluminalna Koronarna Angioplastika

PCI - Perkutana Koronarna Intervencija

BMS - Bare Metal Stent

AIM - Akutni Infarkt Miokarda

DES - Drug Eluting Stent, lekom obložen stent

TIMI - Thrombolysis in Myocardial Infarction, tromboliza u infarktu miokarda

LIMA - Left Artery Mamaria Interna , leva mamarijska arterija

RIMA - Right Arteria Mammaria Interna, desna mamarijska arterija

LAD - Left Anterior Descending artery, prednje silazna koronarna arterija

SAD - Sjedinjene Američke Države

EF - Ejekciona Frakcija

EKC - Ekstra Korporalna Cirkulacija

RAS - Renin Angiotenzin Sistem

ANP - Atrial Natriuretic Peptide, pretkomorski natriuretski peptid

BNP - B-type Natriuretic Peptide, natriuretski peptid tip B

CRD - Carbohydrate Recognition Domain, prepoznatljiv segment za karbohidrat

IL-4 - Interleukin 4

TGF- β - Transforming Growth Factor β , promenljivi faktor rasta β

ACE - Angiotensin Converting Enzyme , angiotenzin konvertujući enzim

AF - Atrijalna Fibrilacija

POAF - Post Operativna Atrijalna Fibrilacija

JGF - Jačina Glomerulske Filtracije

ACT - Activated Clotting Time, vreme aktivnog zgrušavanja

SPSS - Statistical Package for Social Sciences, paket statističke obrade za socijalne nauke

ROC - Receiver Operating Characteristics

Le - Leukociti

EFLK - Ejekciona Frakcija Leve Komore

CABG - Coronary Artery Bypass, hirurška revaskularizacija miokarda

LP - Leva Pretkomora

LK - Leva Komora

IM - Infarkt Miokarda

Gal-3 - Galektin 3

LA - Left Atrium, leva pretkomora

LVID - Left Ventricular end-diastolic Diameter, dimenzija leve komore na kraju dijastole

ATP - Adenozin Tri Fosfat

SI - Srčana Insuficijencija

HfpEF - Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, srčana slabost sa očuvanom ejekcionom frakcijom

HfrEF - Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, srčana slabost sa sniženom ejekcionom frakcijom

sST2 - Soluble Suppression of Tumorigenicity 2

GDF-15 - Growth Differentiation Factor 15

TGF-15 - Transforming Growth Factor 15

NYHA - New York Heart Association, Njujorško srčano udruženje

MACE - Major Adverse Cardiovascular Event, veliki kardiovaskularni događaji

LCOS - Low Cardiac Output Syndrome, sindrom snižene istisne frakcije

SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

LVEDD - Left Ventricular End-Diastolic Diameter, dimenzija leve komore na kraju dijastole

9. BIOGRAFIJA

Nikola Mladenović rođen je 17.5.1989. godine u Nišu. Nakon završene gimnazije 2008. godine, upisao je Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, a diplomirao je na studijskom programu Integrisane akademske studije medicine u predviđenom roku, 08.07. 2014. godine, sa prosečnom ocenom 9,40.

Doktorske akademske studije upisao je školske 2014/15. godine i položio programom predviđene ispite sa prosečnom ocenom 10.

U toku studija bio je stipendista Republike Srbije, kao i učesnik u brojnim studentskim kongresima domaćeg i međunarodnog tipa.

Kao student doktorskih studija, dr Nikola Mladenović proveo je 9 meseci u Zavodu za hitnu medicinsku pomoć, Niš u svrhu stručnog usavršavanja.

Nakon toga, nastavio je stručno usavršavanje na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici na klinici za kardiovaskularnu hirurgiju. Radni odnos na neodređeno vreme zasnovao je na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica 2016. godine. Specijalizaciju iz Interne medicine upisao je na Medicinskom fakultetu, univerzitet Novi Sad 2016. godine i zvanje specijaliste Interne medicine stekao je 4.11.2021. godine. Supspecijalističke studije iz oblasti Kardiologija upisao je na Medicinskom fakultetu, Univerziteta Novi Sad 2022. godine i položio ispit januara 2024. godine, a sada je u procesu izrade završnog rada.

Danas radi na Klinici za kardiovaskularnu hirurgiju, Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine u Sremskoj Kamenici kao lekar specijalista Interne medicine. Septembra 2023. godine izabran je u zvanje asistentna na katedri za Opštu medicinu i gerijatriju na Medicinskom fakultetu, Univerziteta Novi Sad. Objavio je 11 naučnih radova, od toga 6 radova u časopisima na SCI listi. U jednom od radova na SCI listi je prvi autor. Takođe je i prvi autor u jednom radu u časopisu od nacionalnog značaja.

Prošao je više edukacija na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica iz ehokardiografije, ergometrije, Holter monitoringa, ECMO mehaničke cirkulatorne potpore, praćenje bolesnika sa mehaničkom cirkulatornom potporom L-VAD, Intra aortna balon pumpa, aparata sa praćenje hemodinamskog statusa CardiaQ, a sada je u procesu edukacije iz Interventne kardiologije. Govori, piše i čita engleski jezik.

Izjava 1.

IZJAVA O AUTORSTVU

Izjavljujem da je doktorska disertacija, pod naslovom

Biomarkeri fibroze miokarda, nekroze miokarda, hemodinamskog stresa i inflamacije kod bolesnika koji se podvrgavaju hirurškoj revaskularizaciji miokarda

koja je odbranjena na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu:

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da ovu disertaciju, ni u celini, niti u delovima, nisam prijavljivao/la na drugim fakultetima, niti univerzitetima;
- da nisam povredio/la autorska prava, niti zloupotrebio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci, koji su u vezi sa autorstvom i dobijanjem akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada, i to u katalogu Biblioteke, Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Nišu, kao i u publikacijama Univerziteta u Nišu.

U Nišu, _____

Potpis autora disertacije:



dr Nikola B. Mladenović

Izjava 2.

**IZJAVA O ISTOVETNOSTI ELEKTRONSKOG I ŠTAMPANOG OBLIKA
DOKTORSKE DISERTACIJE**

Naslov disertacije:

Biomarkeri fibroze miokarda, nekroze miokarda hemodinamskog stresa i inflamacije kod bolesnika koji su podvrgavaju hirurškoj revaskularizaciji miokarda

Izjavljujem da je elektronski oblik moje doktorske disertacije, koju sam predao/la za unošenje u **Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu**, istovetan štampanom obliku.

U Nišu, _____

Potpis autora disertacije:



dr Nikola B. Mladenović

Izjava 3.

IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Nikola Tesla“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu unese moju doktorsku disertaciju, pod naslovom:

Biomarkeri fibroze miokarda, nekroze miokarda hemodinamskog stresa i inflamacije kod bolesnika koji su podvrgavaju hirurškoj revaskularizaciji miokarda

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

Moju doktorsku disertaciju, unetu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu, mogu koristiti svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons), za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo **(CC BY)**

2. Autorstvo – nekomercijalno **(CC BY-NC)**

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade **(CC BY-NC-ND)**

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima **(CC BY-NC-SA)**

5. Autorstvo – bez prerade **(CC BY-ND)**

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima **(CC BY-SA)**

U Nišu, _____

Potpis autora disertacije:



dr Nikola B. Mladenović