

Utjecaj dužine trajanja izvantjelesnog krvotoka na porast vrijednosti laktata u poslijeoperacijskom razdoblju kod kardiokirurških pacijenata

Sirovica, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:424181>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-15**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Maja Sirovica

**Utjecaj dužine trajanja izvantjelesnog krvotoka
na porast vrijednosti laktata u
poslijeoperacijskom razdoblju kod
kardiokirurških pacijenata**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022

Ovaj diplomski rad izrađen je na Odjelu za anesteziologiju i intenzivno liječenje kardiokirurških i vaskularnih bolesnika Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Višnje Ivančan, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021/2022.

Popis i objašnjenje kratica

EKC	ekstrakorporalna cirkulacija
CO ₂	ugljičkov dioksid
ACT	engl. <i>activated clotting time</i>
SIRS	engl. <i>systemic inflammatory response syndrome</i>
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
NAD ⁺	nikotinamid adenin dinukleotid
NADH	nikotinamid adenin dinukleotid vodik
H ⁺	vodikov kation
DO ₂	dostava kisika tkivima
VO ₂	potrošnja kisika u tkivima

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod	1
1.1. Izvantjelesni krvotok	2
1.1.1. Dijelovi uređaja za izvantjelesni krvotok.....	2
1.1.2. Priprema izvantjelesnog krvotoka	6
1.1.3. Nadzor pacijenta tijekom trajanja izvantjelesnog krvotoka	6
1.1.4. Odvajanje pacijenta od izvantjelesnog krvotoka	7
1.1.5. Komplikacije.....	7
1.2. Laktati.....	8
1.3. Metabolizam u poslijeoperacijskom razdoblju.....	9
2. Hipoteza	11
3. Ciljevi rada	11
4. Materijali i metode	12
4.1. Materijali	12
4.2. Metode	12
4.2.1. Statistička obrada podataka.....	12
5. Rezultati	13
6. Rasprava	24
7. Zaključak	27
8. Zahvale	28
9. Literatura	29
10. Životopis	34

Sažetak

Utjecaj dužine trajanja izvantjelesnog krvotoka na porast vrijednosti laktata u poslijeoperacijskom razdoblju kod kardiokirurških pacijenata

Maja Sirovica

Uvod: Izvantjelesni krvotok označava izmjenu plinova u krvi izvan tijela i održavanje protoka krvi unutar tijela pomoću mehaničke crpke. Hiperlaktatemija nakon operacije javlja se u značajnom broju kardiokirurških bolesnika.

Ciljevi rada: Ciljevi ovog istraživanja bili su ispitati povezanosti trajanja izvantjelesnog krvotoka, trajanja aortne klembe, dobi i spola s porastom vrijednosti laktata u poslijeoperacijskom razdoblju.

Materijal i metode: U ovoj retrospektivnoj presječnoj studiji bilo je uključeno 100 bolesnika koji su boravili na Odjelu za anesteziologiju i intenzivno liječenje kardiokirurških i vaskularnih bolesnika. 68 ih je bilo muškog spola, a 32 ženskog spola. Medijan dobi bolesnika bio je 64 god. (0-86). Prikupljeni su podaci o dobi, spolu, trajanju izvantjelesnog krvotoka, trajanju aortne klembe i vrijednostima laktata prije indukcije, neposredno po odvajanju od EKC-a te 6, 12 i 24 sata nakon prijema u JIL. Za statističku obradu podataka korišteni su programi Microsoft Excel 2013 i IBM SPSS Statistics.

Rezultati: Analizom podataka pronađene su tek slabe korelacije između dužine trajanja izvantjelesnog krvotoka i vrijednosti laktata nakon odvajanja od EKC-a ($r_s=0,382$, $p<0,001$; $r_s=0,374$, $p<0,001$; $r_s=0,427$, $p<0,001$; $r_s=0,327$, $p=0,001$). Ista slaba povezanost pronađena je i između trajanja aortne klembe i vrijednosti laktata nakon odvajanja od EKC-a ($r_s=0,349$, $p<0,001$; $r_s=0,325$, $p=0,001$; $r_s=0,397$, $p<0,001$; $r_s=0,326$, $p=0,002$). Između dobi i vrijednosti laktata jedina statistički značajna korelacija bila je ona između dobi i vrijednosti laktata 12 sati nakon prijema u JIL ($r_s=0,227$, $p=0,023$). U muških su bolesnika analizirane korelacije isto bile slabe, a u ženskih većina ih nije bila statistički značajna.

Zaključak: Trajanje izvantjelesnog krvotoka odnosno trajanje aortne klembe tek je slabo povezano s vrijednostima laktata nakon odvajanja od EKC-a. Dob i spol u naših bolesnika nisu utjecali na stvaranje laktata.

Ključne riječi: izvantjelesni krvotok, laktat, poslijeoperacijsko razdoblje

Summary

The effect of extracorporeal circulation duration on postoperative lactate level increase in cardiac surgery patients

Maja Sirovica

Introduction: Extracorporeal circulation (ECC) signifies extracorporeal blood gas exchange and maintenance of corporeal circulation with the help of a pump. Hyperlactatemia after cardiac surgery develops in a significant number of patients.

Aims: The aims of this study were to study the connection between extracorporeal circulation duration, aortic cross-clamping duration, age and sex and postoperative lactate level increase.

Materials and methods: This retrospective cross-sectional study included 100 patients who stayed in the Department of Anesthesiology and Intensive Care of Cardiac Surgery and Vascular Patients. 68 of them were male, and 32 were female. Median age was 64 years (0-86). The data was gathered on age, sex, extracorporeal circulation duration, aortic cross-clamping duration and lactate levels before the induction of anesthesia, immediately after weaning from ECC and 6, 12 and 24 hours after the admission to the intensive care unit (ICU). Microsoft Excel 2013 and IBM SPSS Statistics were used for the statistical analysis.

Results: Data analysis showed only weak correlations between extracorporeal circulation duration and lactate levels after weaning from ECC ($r_s=0,382$, $p<0,001$; $r_s=0,374$, $p<0,001$; $r_s=0,427$, $p<0,001$; $r_s=0,327$, $p=0,001$). The same weak correlations were found between aortic cross-clamping duration and lactate levels after weaning from ECC ($r_s=0,349$, $p<0,001$; $r_s=0,325$, $p=0,001$; $r_s=0,397$, $p<0,001$; $r_s=0,326$, $p=0,002$). Between age and lactate levels the only statistically significant correlation was found between age and lactate levels 12 hours after the admission to the ICU. In male patients weak correlation was also found, and in female patients the majority of correlations were not statistically significant.

Conclusion: The duration of extracorporeal circulation, that is, the aortic cross-clamping duration, is only weakly related to lactate levels after weaning from ECC. Age and sex did not affect lactate production in our patients.

Keywords: extracorporeal circulation, lactate, postoperative period

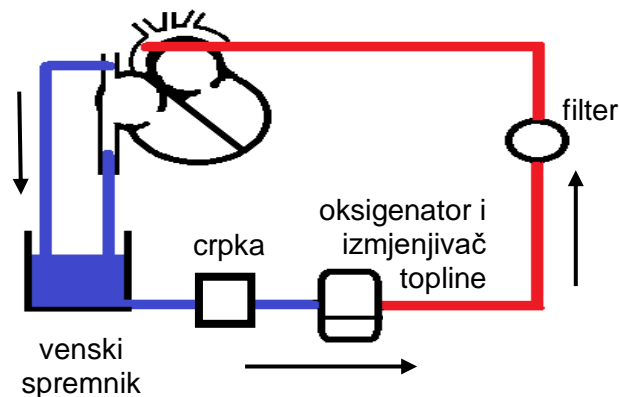
1. Uvod

Izvantjelesni krvotok omogućio je razvoj moderne kardiokirurgije, a označava izmjenu plinova u krvi izvan tijela i održavanje protoka krvi unutar tijela pomoću mehaničke crpke. Poslijeoperacijsko razdoblje karakterizirano je brojnim metaboličkim promjenama. (1) U 14-20% bolesnika se nakon odvajanja od EKC-a razvija hiperlaktatemija (vrijednost laktata $>2,0$ mmol/L) (2). Laktat je konjugirana baza mliječne kiseline koja nastaje u anaerobnim uvjetima od pirogroždane kiseline (3). Do povećanog stvaranja mliječne kiseline dolazi i u slučajevima povećanog unosa glukoze u stanice te posljedične ubrzanog glikolize i povećanog stvaranja pirogroždane kiseline.

Hiperlaktatemija u poslijeoperacijskom razdoblju povezana je s povećanom stopom morbiditeta i mortaliteta (4). *Naik i sur.* (5) navode da se u bolesnika s hiperlaktatemijom češće javlja fibrilacija atriya, veća je potreba za primjenom inotropa te je dulji boravak u jedinici intenzivnog liječenja i bolnici. *Svenmarker i sur.* (6) opisali su povećani rizik od bubrežnog zatajenja, infekcija te komplikacija vezanih uz dišni i krvožilni sustav kod pacijenata s hiperlaktatemijom po odvajanju od EKC-a. *Ranucci i sur.* (7) u svome istraživanju pronašli su da mortalitet unutar 30 dana nakon operacije raste s 1,4% na 7,2% odnosno 20,9% ovisno o razini hiperlaktatemije po prijemu u jedinicu intenzivnog liječenja.

1.1. Izvantjelesni krvotok

John Gibbon je sa suradnikom Walterom Dennisom u periodu od 1935. do 1954. godine razvio uređaj za izvantjelesni krvotok (1), a 1953. godine izveo je i prvu uspješnu operaciju u kojoj je korišten taj uređaj: popravak urođenog atrijskog septalnog defekta (8).



Slika 1. Shema izvantjelesnog krvotoka

1.1.1. Dijelovi uređaja za izvantjelesni krvotok

Osnovni dijelovi svakog uređaja za izvantjelesni krvotok su venska kanilacija, venski spremnik, crpka, oksigenator i izmjenjivač topline, arterijska kanilacija i filter u arterijskoj liniji. Osnovnom sustavu može biti pridružen sustav za davanje kardioplegijske otopine, linije za uzimanje krvnih uzoraka, poseban sustav za selektivnu antegradnu odnosno retrogradnu cerebralnu perfuziju mozga itd. (1) (8)

Venska i arterijska kanilacija, venski spremnik

Kanile povezuju krvožilni sustav pacijenta s uređajem za EKC. Građene su od polivinilklorida, a unutar stijenki nalaze se žice koja sprječavaju presavijanje. Venska kanila skuplja vensku krv, a može se postaviti u desnu pretkljetku ili se jedna može postaviti u gornju šuplju venu, a druga u donju šuplju venu. Dvije kanile u pravilu se postavljaju za operacije na otvorenom srcu, a jedna za operacije na zatvorenom. Arterijska kanila, koja vraća oksigeniranu krv u tijelo bolesnika, najčešće se postavlja u distalni dio uzlazne aorte, a može se postaviti i u proksimalni dio uzlazne aorte, distalni dio luka aorte, brahiocefalični trunkus, aksilarnu ili femoralnu arteriju. (8) (9)

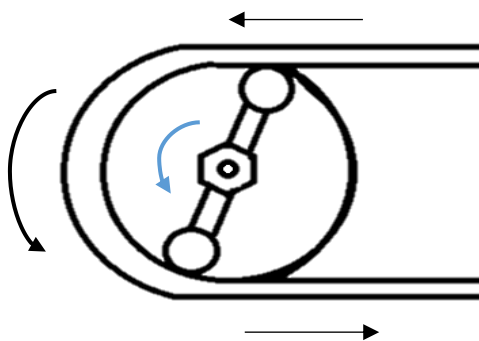
Venski spremnik skuplja krv koja će kasnije proći kroz oksigenator. Obično se nalazi 40 do 70 cm ispod razine srca te venska krv pod utjecajem gravitacije ulazi u njega. Krv uklonjena sukcijom iz kirurškog polja bilo kardiotomijskom crpkom bilo ventom također se skuplja u venski spremnik. Razlikujemo otvorene i zatvorene venske spremnike. Otvoreni spremnik omogućava pasivno uklanjanje zračnih embolusa, a moguće je i dodavanje vakuumske sustava za bolju drenažu krvi. Zatvoreni spremnici imaju ograničeni kapacitet, no to ujedno znači da krv dolazi u doticaj s puno manjom površinom te je time aktivacija imunološkog sustava manja. (8) (9)

Crpka

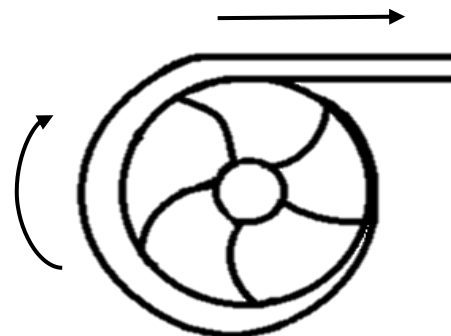
Crpka je u izvantjelesnom krvotoku zaslužna za održavanje krvotoka unutar tijela bolesnika. U uređajima za EKC koriste se valjkaste (Slika 2.) i centrifugalne (Slika 3.) crpke.

Valjkasta crpka građena je od dva valjka koja se nalaze jedan nasuprot drugom na rotirajućoj osovini. (10) Valjci pritišću polukružnu cijev u kojoj se nalazi krv te zbog toga mogu uzrokovati hemolizu, a mogu nastati i mikroembolusi zbog stvaranja negativnog tlaka. Valjkaste crpke nisu osjetljive na tlačno opterećenje (engl. *afterload*). (8)

Centrifugalna crpka može biti građena od lopatica ili naslaganih konusa. Prilikom rotacije lopatica odnosno konusa dolazi do stvaranja negativnog tlaka na jednom kraju pumpe, a pozitivnog na drugom kraju pumpe. (9) Centrifugalne crpke su za razliku od valjkastih osjetljive na tlačno opterećenje, no protok u njima je neturbulentan i s je time gotovo atraumatski za krvne stanice (8) (10). Iz tog razloga se centrifugalne crpke koriste kao sustavne crpke, a valjkaste crpke za sukciju ili u sustavu za kardioplegiju (8).



Slika 2. Shema valjkaste crpke



Slika 3. Shema centrifugalne crpke

Oksigenator i izmjenjivač topline

U oksigenatoru uređaja za izvantjelesni krvotok događa se izmjena plinova u krvi. John Gibbon je u svojim uređajima direktno izlagao krv kisiku (11), a povijesno su puštani i mjehurići zraka u krv (*bubble* oksigenatori) (10). Posljedica takvog direktnog izlaganja krvi kisiku bila je aktivacija komponenata krvi i imunološkog sustava, a ona se smanjila razvojem membranskog oksigenatora u osamdesetim godinama prošlog stoljeća (11).

Razlikujemo *sheet* i *hollow-fibre* membranske oksigenatore (10).

Sheet membranski oksigenatori mogu biti konfigurirani kao tanka polipropilenska membrana s mikroporama ili kao spiralna silikonska membrana. Mikropore u polipropilenskoj membrani veličine su od 0,05 do 0,3 μm i dok se ne stvori tanki sloj proteina postoji izravni dodir krvi i kisika. (10) U slučaju dugog trajanja EKC-a dolazi do gubitka hidrofobnosti mikropora što uzrokuje istjecanja plazme, a posljedica je smanjena izmjena plinova (12). Silikonske membrane smatraju se pravim membranama i u njima ne dolazi do istjecanja plazme (10).

Hollow-fibre membranski oksigenatori građeni su od polipropilenskog ili polimetilpentenskog materijala s mikroporama. U ovoj vrsti oksigenatora omjer površine i volumena eritrocita je visok što omogućava učinkovitu difuziju (10), a svaki put kad krv dođe u doticaj s jednim od vlakana dolazi do disrupcije laminarnog toka i miješanja krvi (11).

Izmjena plinova u oksigenatoru je po pitanju fizikalnih procesa konvekcije, difuzije i kemijskih reakcija jednaka onoj u plućima, no manje je učinkovita. Jedan od razloga je manja površina na kojoj je moguća izmjena plinova u oksigenatoru: 1,7-3,5 m^2 u oksigenatoru naspram 70-100 m^2 u plućima. (10) Drugi razlog je što, za razliku od pluća, eritrociti kroz oksigenator ne prolaze jedan po jedan pa se zbog toga stvara granični, dobro oksigenirani sloj eritrocita, koje je bliži stijenci oksigenatora, i slabije oksigenirani sloj eritrocita, koji se nalazi u središtu struje krvi. Zbog toga miješanje krvi u *hollow-fibre* membranskim oksigenatorima pospješuje oksigenaciju. (11)

Oksigenator je obično spojen na 100% kisik. Količina kisika koja će biti isporučena krvi putem membranskog oksigenatora ovisi o površini membrane, protoku krvi te kapacitetu krvi da veže kisik. Kapacitet krvi da veže kisik ovisi o količini hemoglobina u krvi i saturiranosti krvi kisikom prije prolaska kroz oksigenator. Količina uklonjenog CO_2 određena je gradijentom između parcijalnog tlaka CO_2 u krvi i količine CO_2 u

zraku. (11) U membranskim oksigenatorima gradijent tlaka CO₂ je niži od gradijenta tlaka kisika, no istovremeno je permeabilnost materijala, od kojeg su građeni membranski oksigenatori, veća za CO₂ (10). Varijabla koja određuje gradijent tlaka CO₂ u membranskom oksigenatoru je protok plina kroz oksigenator (11).

Izmjenjivač topline integriran je u oksigenator, a krv prolazi kroz njega prije ulaska u oksigenator. Uloga izmjenjivača topline je smanjiti otpuštanje zračnih embolusa koji nastaju prilikom promjene temperature oksigenirane krvi. (9)

Filter u arterijskoj liniji

Uloga filtera u uređaju za izvantjelesni krvotok je odstranjenje zračnih embolusa odnosno masnih embolusa, fibrina ili kontaminacije skupljenih sukcijom krvi iz kirurškog polja (10). Čestice moraju biti veće od 20 do 40 μm kako bi bile odstranjene (9). Moguće je i provođenje hemofiltracije čime se uklanja višak tekućine i postiže hemokonzracija te uklanjaju upalni medijatori (10).

Kardioplegija

Tijekom operacija na otvorenom srcu potrebno je klemanje aorte (9). Klema se postavlja na ascendentnu aortu iznad koronarnih ušća, a ispod aortne kanile (10). Time srce ostaje bez oksigenirane krvi, a posljedica je ishemija srčanog mišića. Kardioplegija djeluje protektivno na stanice srčanog mišića uzrokujući zastoj srca u dijasboli čime se smanjuje metabolizam i time potreba za kisikom. (9) Razlikujemo hladnu kristaloidnu te toplu i hladnu krvnu kardioplegijsku otopinu. Prednost krvne kardioplegijske otopine je istovremena dostava kisika, koja u slučaju hladne krvne kardioplegije može biti smanjena zbog pomaka disocijacijske krivulje oksihemoglobina u lijevo. Glavni agens u kardioplegijskoj otopini je kalij u koncentraciji od 20 mmol/L. Kalij uzrokuje redukciju membranskog potencijala i inaktivaciju brzih natrijskih kanala. (10) Bikarbonat, manitol, magnezij, kalcij, adenozin, prokain, glukoza i glutamat mogu biti dodani otopini (9). Otopina se aplicira retrogradno u koronarni sinus ili anterogradno u bulbus aorte (8). Retrogradna aplikacija može rezultirati neadekvatnom zaštitom desnog ventrikula (9). Kardioplegija se može davati kontinuirano ili intermitentno (svakih 15 do 30 min.). Intermitentno davanje kardioplegijske otopine osigurava preglednije kirurško polje. (10)

1.1.2. Priprema izvantjelesnog krvotoka

Prije spajanja bolesnika na uređaj za EKC, potrebno je iz uređaja ukloniti zrak. To se postiže punjenjem uređaja s mješavinom kristaloidne i koloidne otopine tj. *priming* otopinom. Njoj se dodaje heparin 3-4 i.j./mL (9), a mogu se dodati i manitol ili natrijev bikarbonat (10). Nakon spajanja bolesnika na uređaj dolazi do miješanja krvi i *priming* otopine što rezultira hemodilucijom koja olakšava protok krvi tijekom hipotermije. Minimalna dopustiva vrijednost hematokrita u odraslih iznosi 21%-24%, a u djece 28%-30%. U slučaju nižih vrijednosti hematokrita potrebna je transfuzija krvi. (9)

Prije postavljanja arterijske kanile bolesnik se heparinizira s 300-400 i.j./kg (8). Nakon 3 minute vrijednost ACT-a mora biti veća od 480 s (9).

1.1.3. Nadzor pacijenta tijekom trajanja izvantjelesnog krvotoka

Tijekom trajanja izvantjelesnog krvotoka prati se oksigenacija, arterijski perfuzijski tlak, centralni venski tlak, EKG, saturacija miješane venske krvi, temperatura, acidobazni status, količina urina te periodično i ACT (10). Perfuzijski tlak održava se između 50 i 70 mmHg, saturacija miješane venske krvi (koja nam govori o isporuci kisika tkivima) održava se na vrijednosti iznad 70%, a ACT mora biti veći od 480 s (9).

Temperatura

Izvantjelesni krvotok može biti provođen u stanju normotermije ili hipotermije. Hipotermija podrazumijeva održavanje nazofaringealne temperature bolesnika na 25-32°C, a u slučaju zahtjevnijih operacija moguće je održavanje temperature na 15-22°C. Snižavanjem temperature smanjuju se metaboličke potrebe organizma te raste tolerancija organa na ishemiju. Q_{10} faktor nam govori za koliko se procesi u organizmu mijenjaju promjenom temperature za 10°C. U odraslih on iznosi 2,6, a u djece 3,65. (10)

Acidobazni status

Hlađenjem organizma pada parcijalni tlak CO_2 što rezultira alkalozom (9). Odgovarajući pH se može održavati na dva načina: *alpha-stat* ili *pH-stat* strategijom. U *alpha-stat*-u vrijednost pH se ne korigira s obzirom na tjelesnu temperaturu. (8) Ova strategija se temelji na spoznaji da se promjenom temperature mijenja ionizacija α -imidazolnog prstena histidina i time ostaje očuvana njegova uloga unutarstaničnog

pufera. (13) (9) U *pH-stat* strategiji vrijednost pH se korigira prema temperaturi tijela te se u oksigenator dodaje CO₂ zbog korekcije alkalozije (9). Dodavanjem CO₂ dolazi do vazodilatacije krvnih žila u mozgu i posljedičnog gubitka autoregulacije. S druge strane, u *alpha-stat*-u autoregulacija je održana. (10)

U djece se preporučuje *pH-stat* strategija jer je u njih češća hipoperfuzija mozga. U odraslih se primjenjuje *alpha-stat* strategija osim u slučaju dubinskog hlađenja pacijenta (na 15-22°C) kada se tijekom hlađenja primjenjuje *pH-stat*, a tijekom operacije *alpha-stat*. (14) (9)

1.1.4. Odvajanje pacijenta od izvantjelesnog krvotoka

Prvi korak prilikom odvajanja bolesnika od uređaja za EKC je zagrijavanje bolesnika. Prebrzo zagrijavanje može dovesti do perfuzijske ozljede mozga i zbog toga razlika između temperature grijača i venske krvi ne smije biti veća od 10°. Vazodilatatori mogu pomoći da zagrijavanje bude homogenije tj. da se smanji temperaturna razlika između periferije i središta tijela. (9)

Nakon otvorenih operacija srca potrebno je ukloniti zrak iz srca. Zatim se procjenjuje puls, ritam i kontraktilnost srca. Ukoliko su oni zadovoljavajući, započinje mehanička ventilacija, a perfuzionist smanjuje venski priljev u uređaj, puni srce krvlju te smanjuje protok kroz crpku uređaja. (9) Cilj je postizanje zadovoljavajućeg tlaka punjenja. Nakon odvajanja od uređaja, heparinizacija se konvertira protaminom. (10)

1.1.5. Komplikacije

Krvarenje je komplikacija koja može nastati i kod arterijske i kod venske kanilacije. Venska kanilacija može uzrokovati aritmije te oštećenje stijenke pretklijetke odnosno šupljih vena, a malpozicija kanila dovest će do smanjenog dotoka venske krvi u uređaj. (8) Prilikom arterijske kanilacije može doći do otrgnuća plaka ili disekcije aorte, a malpozicija kanile uzrokovat će selektivnu cerebralnu perfuziju (9).

Nakon spajanja bolesnika na uređaj za EKC pumpanje iz praznog venskog spremnika uzrokovat će zračnu emboliju (9). Tijekom operacije, stvaranje ugrušaka u oksigenatoru smanjit će prijenos kisika (11). Tijekom odvajanja pacijenta od uređaja može doći do poremećaja srčanog ritma ili hipotenzije. Uzrok hipotenzije može biti

hipovolemija, ventrikularna disfunkcija ili niska sistemska vaskularna rezistencija. Davanje protamina također može uzrokovati hipotenziju, ali i anafilaksiju ili pulmonalnu hipertenzivnu krizu. (9)

Komplikacije su moguće i nakon odvajanja bolesnika od uređaja. Izvantjelesni krvotok uzrokuje aktivaciju koagulacijske kaskade i imunološkog sustava. Zbog doticaja krvi i umjetne površine, ishemijsko-reperfuzijske ozljede, endotoksina i operacijske traume dolazi do sindroma sustavnog upalnog odgovora (SIRS). Tijekom SIRS-a dolazi do oslobađanja komplementa, citokina, endotoksina i dušikova oksida. (9) SIRS će se prezentirati koagulopatijom i nastankom mikroembolusa te vazodilatacijom i pomakom tekućine u intersticij (8).

Posljedice na mozak mogu biti u rasponu od kognitivne disfunkcije do moždanog udara, koji se javlja u 2,5% slučajeva (8). Imunosni odgovor i hipotenzija mogu uzrokovati akutnu bubrežnu ozljedu. Zbog klemanja aorte može doći do subkliničke ozljede miokarda. Tijekom anestezije dolazi do stvaranja atelektaza i smanjenje mukocilijarne aktivnosti što može uzrokovati akutni respiratorni distres sindrom. Stvaranja dušikova oksida i nedostatak vazopresina uzrokovat će vazoplegiju. (9)

1.2. Laktati

Laktat ($\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CO}_2^-$) je konjugirana baze mliječne kiseline. Javlja se u dva izomerna oblika: levo (*L*) i dekstro (*D*). U čovjekovom tijelu *L*-laktat je dominantan te se prilikom analize krvi mjeri njegova koncentracija. (4)

U ljudskom tijelu laktati nastaju jedino iz pirogroždane kiseline (4). Pirogroždana kiselina je uz NADH i H^+ konačni produkt glikolize koja je prvi korak u oslobađanju energije iz molekule glukoze. U drugom koraku enzim piruvat dehidrogenaza pretvara piruvat (konjugiranu bazu pirogroždane kiseline) u acetil-koenzim A koji ulazi u ciklus limunske kiseline (Krebsov ciklus). (3) Za ulazak svake sljedeće molekule glukoze u glikolizu i ciklus limunske kiseline potrebna je reoksidacija molekule NADH u molekulu NAD^+ . U aerobnim uvjetima to se odvija u mitohondriju tijekom oksidativne fosforilacije putem enzima NADH-koenzim Q oksidoreduktaze. U anaerobnim uvjetima reoksidacija NADH molekule postiže se redukcijom piruvata u laktat putem enzima

laktat dehidrogenaze. (15) Anaerobni metabolizam započinje kada omjer dostave kisika tkivima (DO_2) i potrošnje kisika (VO_2) padne ispod 2:1 (u fiziološkim uvjetima on iznosi 5:1) (11). U eritrocitima glikoliza zbog nedostatka mitohondrija uvijek završava stvaranjem laktata (15).

Osim u anaerobnim uvjetima hiperlaktatemija može biti nastati i zbog povećane glikolize u stanjima stresa (16). Višak stvorenog piruvata, koji je ne biva iskorišten u ciklusu limunske kiseline, pretvara se u laktat. Mišićno tkivo glavni je izvor tako nastalog laktata, a stimulirano je adrenalinom. (17) Nitroprusid, salicilati, metformin, antivirusni, salbutamol, dijabetička ketoacidoza, manjak tiamina i maligne bolesti također mogu uzrokovati povećanje glikolize (2, 4, 18, 19). Ovaj tip hiperlaktatemije često je praćen hiperglikemijom (4).

Cohen i *Woods* su s obzirom na prisutnost kisika hiperlaktatemiju podijelili u dva tipa: tip A i tip B. Tip A označava hiperlaktatemiju nastalu zbog manjka kisika. Tip B se dijeli u tri podtipa: B1 – uzrok je smanjeno uklanjanje laktata, B2 – uzrok su lijekovi ili toksini i B3 – uzrok su poremećaji metabolizma. (20) Način razlikovanja tip A i tip B hiperlaktatemije je omjer laktat/piruvat (L/P) koji u fiziološkim uvjetima iznosi 10:1. U tipu A taj omjer raste, a u tipu B zbog istovremene visoke koncentracije piruvata omjer ostaje relativno nepromijenjen. (4)

U prisutnosti kisika laktat se ponovno pretvara u piruvat. Tri četvrtine nastalog piruvata ulazi u Corijev ciklus i pretvara se u glukozu, a ostatak ulazi u ciklus limunske kiseline. (3) 60% ovih reakcija zbiva se u jetri, a 40% u bubrezima, srcu i mišićima (4). Kisik koji se iskoristi za stvaranje energije potrebne za glukoneogenezu (Corijev ciklus) naziva se dugom kisika (15).

1.3. Metabolizam u poslijeoperacijskom razdoblju

Odgovor organizma na operaciju je aktivacija neuroendokrinih procesa što je uzrokuje metaboličke promjene. Odgovor dijelimo u dvije faze: *ebb* i *flow*.

Ebb faza traje prvih nekoliko sati nakon operacije. Neuroendokrini odgovor uzrokuje hiperglikemiju te uspostavlja cirkulatorni volumen i time tkivnu perfuziju. Uspostavljanjem tkivne perfuzije započinje proces cijeljenja te *flow* faza.

Flow faza može trajati danima ili tjednima. Karakterizirana je u početku katabolizmom, negativnom bilancom dušika, hiperglikemijom i porastom tjelesne temperature. Anabolička faza započinje kada se korigira deficit volumena, smiri bol i uspostavi dobra oksigenacija. Ponovno se sintetiziraju bjelančevine i masti, a kako je dnevna sinteza bjelančevina 3-5 puta manja od dnevne razgradnje bjelančevina anabolička faza traje dulje od kataboličke.

Brojne anaboličke reakcije zahtijevaju povećanu potrošnju energije te zbog toga govorimo o hipermetabolizmu. U hipermetabolizmu dolazi do povećanja ukupne potrošnje kisika (VO_2), minutnog volumena i brzine metabolizma. Kod elektivnih operacija potrošnja energije raste za oko 10%. Masti su u ovom razdoblju temeljni izvor energije zbog malih zaliha ugljikohidrata i bjelančevina.

U slučaju nedostatka energije govorimo o hipoenergozi. Razlikujemo hipoksijsku i supstratnu hipoenergozu. Hipoksijska hipoenergoza nastaje zbog poremećaja tkivne perfuzije ili poremećaja difuzije kisika. Do poremećaja difuzije može doći uslijed intersticijskog edema. Posljedica je povećano stvaranje laktata. Supstratna hipoenergoza nastaje zbog nedovoljnog unosa hranjivih tvari (apsolutna) ili zbog povećanja metabolizma u mirovanju (relativna). (1)

2. Hipoteza

Tijekom operacija dolazi do pada potrošnje kisika (VO_2) u tkivima koje se pripisuje smanjenim metaboličkim potrebama organizma. Anestetici i intraoperacijska hipotermija usporavaju metabolizam, no porast laktata tijekom operacije ukazuje da se VO_2 smanjuje i na račun neadekvatne oksigenacije tkiva. Izgledno je da poslijeoperacijske vrijednosti laktata koreliraju s nedostatkom kisika tijekom operacije. (21) *Naik i sur.* (5) opisali su korelaciju između trajanja izvantjelesnog krvotoka odnosno trajanja aortne klemme i visokih vrijednosti laktata tijekom operacije. Zbog svega navedenog za očekivati je da će trajanje izvantjelesnog krvotoka imati značajan utjecaj na vrijednosti laktata po odvajanju od uređaja za EKC.

3. Ciljevi rada

Primarni cilj ovog istraživanja bio je ispitati povezanost između trajanja izvantjelesnog krvotoka i porasta vrijednosti laktata u poslijeoperacijskom razdoblju. Ispitana je i povezanost između trajanja aortne klemme i poslijeoperacijskih vrijednosti laktata te je analiziran utjecaj dobi i spola na njih.

4. Materijali i metode

4.1. Materijali

U ovoj retrospektivnoj presječnoj studiji bilo je uključeno 100 bolesnika koji su boravili na Odjelu za anesteziologiju i intenzivno liječenje kardiokirurških i vaskularnih bolesnika Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Zagreb, u razdoblju od 20. rujna 2021. do 15. siječnja 2022. godine. Od 100 bolesnika 68 ih je bilo muškog spola, a 32 ženskog spola. Prosječna dob bolesnika bila je 56,1 godina (SD 22,34), a medijan dobi bolesnika bio je 64 godina (0-86). U obzir su uzeti samo kardiokirurški bolesnici koji su tijekom operacije bili spojeni na uređaj za EKC te su na kraju operacije bili uspješno odvojeni od njega.

4.2. Metode

Iz bolničko informacijskog sustava prikupljeni su demografski podaci (dob i spol) te podaci o trajanju izvantjelesnog krvotoka i aortne kleme. Iz kartona bolesnika prikupljene su vrijednosti laktata prije indukcije i neposredno po odvajanju od EKC-a, a iz lista bolesnika prikupljene su vrijednosti laktata 6, 12 i 24 sata nakon prijema u jedinicu intenzivnog liječenja. Vrijednosti laktata dobivane su u sklopu rutinskih plinskih analiza arterijske krvi. U šestero bolesnika tijekom operacije nije klemena aorta, a dvoje bolesnika je zbog dobrog općeg stanja otpušteno na odjel prije nego što je prošlo 24 sata nakon prijema u JIL što je uzeto u obzir prilikom statističke analize.

4.2.1. Statistička obrada podataka

Za statističku obradu podataka korišteni su programi Microsoft Excel 2013 i IBM SPSS Statistics.

Varijable su analizirane deskriptivno te su izračunate frekvencija, aritmetička sredina, medijan te pripadajuće mjere raspršenja (standardna devijacija, minimum i maksimum) za svaku od njih. Spearmanov koeficijent korelacije ranga korišten je za određivanje odnosa između vrijednosti laktata i dobi, vrijednosti laktata i trajanja izvantjelesnog krvotoka odnosno vrijednosti laktata i trajanja aortne kleme. Dobivene vrijednosti koeficijenta korelacije su tumačene prema *Coltonu* (22).

Zadani interval pouzdanosti bio je 95%, a rezultat se smatrao statistički značajnim ako je p-vrijednost bila manja od 5% ($p < 0,05$).

5. Rezultati

Tablica 1. Bolesnici uključeni u istraživanje i njihove vrijednosti varijabli

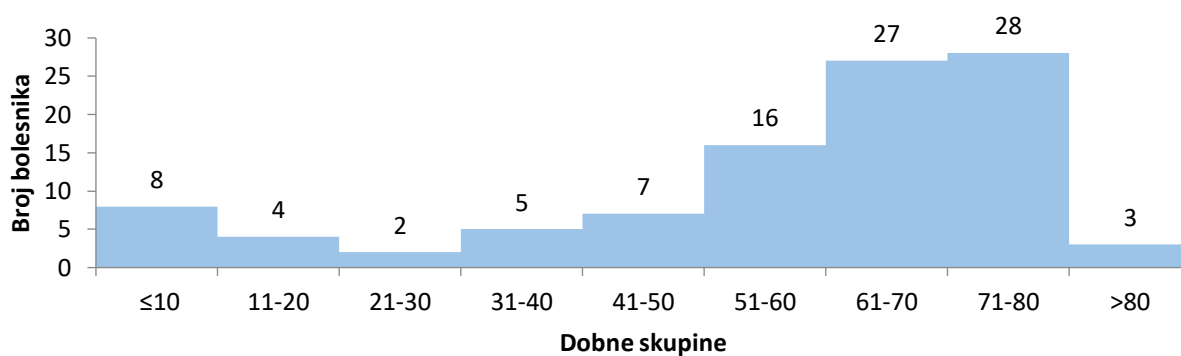
Pacijent	Spol	Dob (god.)	Trajanje izvantjelesnog krvotoka (min.)	Trajanje aortne kleme (min.)	Laktati - prije indukcije (mmol/L)	Laktati - neposredno po odvajanju od EKC-a (mmol/L)	Laktati - 6h nakon prijema u JIL (mmol/L)	Laktati - 12h nakon prijema u JIL (mmol/L)	Laktati - 24h nakon prijema u JIL (mmol/L)
1	M	53	92	65	0,7	0,9	1,2	1,0	0,4
2	Ž	18	180		0,8	5,5	1,5	0,8	0,5
3	Ž	73	75	45	0,6	0,9	1,4	0,9	0,5
4	Ž	73	81	54	0,8	0,9	0,8	0,5	0,6
5	M	64	64	22	1,1	1,2	0,8	0,6	0,6
6	Ž	19	67	43	0,9	1,5	1,7	0,9	0,6
7	M	64	42	21	1,2	2,0	7,2	1,0	0,6
8	M	64	140	92	1,4	1,9	2,7	1,4	0,6
9	Ž	52	61	42	0,8	1,4	1,4	2,2	0,6
10	M	71	66	44	0,9	1,2	0,9	0,6	0,7
11	Ž	19	96	70	0,8	2,6	1,6	0,9	0,7
12	M	62	105	60	0,7	1,0	1,0	1,0	0,7
13	Ž	41	119	49	0,7	1,9	1,7	1,1	0,7
14	M	58	101	79	2,7	1,3	2,0	1,2	0,7
15	Ž	60	168	132	1,9	1,0	1,5	1,6	0,7
16	M	37	113	63	1,0	1,0	1,0	0,9	0,8
17	M	50	152	120	1,2	1,9	1,0	0,9	0,8
18	M	55	91	61	1,1	1,0	1,3	1,1	0,8
19	M	70	73	49	1,3	1,1	1,0	1,2	0,8
20	M	1	190	127	0,9	1,2	1,1	1,3	0,8
21	M	64	147	91	2,4	1,3	1,5	1,3	0,8
22	M	70	160	60	0,9	1,0	1,8	1,3	0,8
23	M	69	136	106	1,2	1,7	4,2	1,6	0,8
24	M	61	167	128	1,9	2,0	2,8	2,5	0,8
25	Ž	72	76	45	1,2	0,9	1,1	1,2	0,9
26	M	47	217	100	1,2	1,6	3,5	1,9	0,9
27	M	51	154	130	0,8	1,6	2,4	2,4	0,9
28	M	64	83	64	1,2	1,8	4,2	2,6	0,9
29	M	31	75	57	0,6	1,2	0,9	0,5	1,0

30	Ž	69	73	55	0,7	0,8	0,8	0,9	1,0
31	M	66	106	83	0,8	0,7	0,9	1,1	1,0
32	M	65	108	92	1,1	1,0	1,8	1,5	1,0
33	M	75	243	174	1,3	2,5	2,9	1,6	1,0
34	Ž	80	200	137	1,1	1,0	0,9	1,9	1,0
35	M	75	170	130	1,3	1,6	2,5	1,9	1,0
36	Ž	65	317	230	2,9	5,6	3,9	2,6	1,0
37	M	63	163		1,3	4,1	8,6	6,7	1,0
38	M	73	104	81	1,4	2,1	11,2	7,2	1,0
39	M	37	86	63	0,7	1,4	0,6	0,4	1,1
40	M	66	123	92	1,0	0,9	1,1	0,9	1,1
41	M	71	103	57	1,3	1,1	1,1	1,3	1,1
42	Ž	74	68	38	0,8	1,1	2,4	1,3	1,1
43	M	66	75	57	2,0	1,6	1,2	1,6	1,1
44	Ž	68	101	78	1,4	1,1	3,8	1,6	1,1
45	M	65	213	81	0,9	0,8	1,4	1,7	1,1
46	Ž	0	185	131	1,4	2,5	2,1	1,8	1,1
47	M	1	182	144	1,1	1,4	2,7	1,9	1,1
48	M	23	61	41	0,8	1,8	5,4	2,0	1,1
49	Ž	71	121	95	1,5	1,7	2,4	2,2	1,1
50	M	55	104	85	0,7	0,9	5,0	3,1	1,1
51	M	64	79	53	0,9	0,9	1,1	1,1	1,2
52	Ž	57	133	104	0,9	1,1	1,2	1,1	1,2
53	M	59	49		1,3	2,2	2,8	1,3	1,2
54	Ž	67	78	56	1,5	1,6	2,0	2,4	1,2
55	M	70	105	69	0,7	2,6	3,5	4,9	1,2
56	M	45	100	74	0,5	0,9	0,9	1,0	1,3
57	Ž	74	97	70	1,0	1,1	1,1	1,1	1,3
58	M	73	69	51	1,1	1,0	1,4	1,1	1,3
59	Ž	0	200	133	0,9	1,3	1,1	1,2	1,3
60	M	62	106	85	0,8	1,2	3,4	1,5	1,3
61	M	0	201	130	0,9	1,9	3,2	1,7	1,3
62	M	81	204	172	1,2	2,2	5,5	2,1	1,3
63	Ž	73	226	168	0,7	1,3	3,2	2,4	1,3
64	M	53	119	99	1,2	1,1	2,1	1,3	1,4

65	Ž	76	91	62	0,7	0,8	1,7	1,6	1,4
66	M	67	242	194	2,1	2,3	4,1	2,5	1,4
67	M	59	47		1,7	1,4	1,7	1,4	1,5
68	M	71	80	58	1,3	0,9	1,4	1,5	1,5
69	Ž	81	102	66	1,3	0,9	1,8	1,7	1,5
70	M	60	138	105	0,8	1,1	1,9	1,8	1,5
71	Ž	0	152	112	0,5	2,6	2,9	1,9	1,5
72	M	59	81	62	1,7	1,6	2,1	2,2	1,5
73	Ž	62	113	68	2,2	1,4	3,0	2,3	1,5
74	Ž	71	120	81	1,5	1,7	3,0	3,6	1,5
75	Ž	52	215	146	1,2	1,4	1,9	1,8	1,6
76	M	48	159	110	1,8	1,4	1,3	1,9	1,6
77	Ž	86	97	73	0,8	1,5	2,4	2,3	1,6
78	M	15	116	116	1,1	2,5	3,9	7,3	1,6
79	M	57	119	90	2,2	1,2	1,7	1,6	1,7
80	Ž	36	168	63	1,8	3,4	2,8	2,4	1,7
81	Ž	71	97	55	1,9	1,5	3,4	4,3	1,7
82	M	0	150		0,8	0,8	1,1	1,0	1,8
83	M	76	206	148	1,0	1,5	3,9	2,3	1,8
84	M	74	215	78	1,4	1,5	7,4	2,6	1,8
85	M	77	119	87	2,8	1,4	4,1	2,8	2,0
86	Ž	72	58	39	0,6	0,9	1,4	5,5	2,0
87	M	54	165	79	1,4	2,7	5,7	4,2	2,1
88	M	74	132	96	0,8	0,9	0,9	1,3	2,2
89	M	68	95		2,1	3,0	2,9	2,6	2,4
90	M	74	195	117	1,4	1,6	4,6	3,7	2,4
91	M	40	211	101	2,9	4,3	2,5	3,2	2,5
92	M	47	203	108	2,1	5,7	4,3	3,8	2,5
93	M	79	171	145	0,7	1,7	2,5	5,3	2,5
94	M	70	240	51	1,3	5,9	12,2	6,6	2,8
95	M	74	248	96	1,4	5,1	13,7	6,0	3,1
96	M	0	212	168	0,7	1,6	1,6	1,2	3,4
97	M	46	160	135	1,0	4,8	8,9	7,0	4,8
98	M	76	246	171	0,6	2,0	4,0	4,7	6,1
99	Ž	26	41	18	0,8	1,5	1,9	0,6	

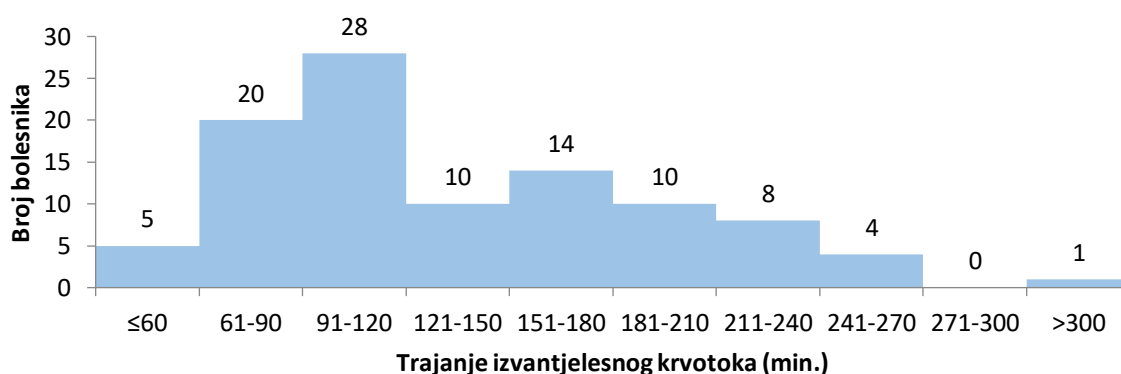
100	M	71	147	70	0,7	1,1	1,1	0,8	
-----	---	----	-----	----	-----	-----	-----	-----	--

71% bolesnika bilo je između 51 i 80 godina staro. Dobna skupina 71-80 godina broji najviše bolesnika – njih 28.



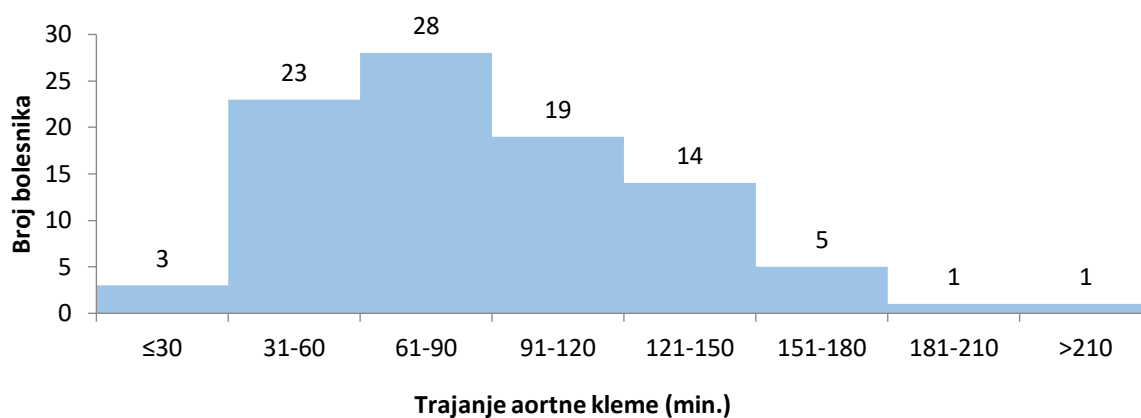
Slika 4. Dobne skupine

Prosječno trajanje izvantjelesnog krvotoka iznosilo je 133,1 minuta (SD 57,90), a medijan je bio 119 minuta (41-317). U 48% operacija izvantjelesni krvotok trajao je između 60 i 120 minuta. U 87% operacija izvantjelesni krvotok trajao je do 210 min.



Slika 5. Trajanje izvantjelesnog krvotoka

Prosječno trajanje kleme iznosilo je 89,3 minuta (SD 41,32), a medijan je bio 81 minuta (18-230). U 84% operacija kleva je bila na aorti između 30 i 150 minuta.



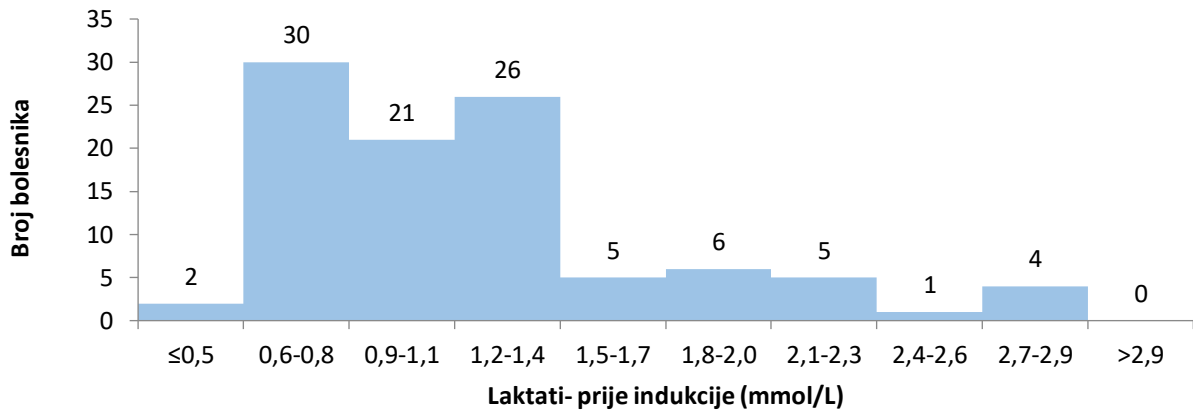
Slika 6. Trajanje aortne kleme

Razina laktata u prosjeku je rasla nakon odvajanja bolesnika od izvantjelesnog krvotoka s 1,2 mmol/L (SD 0,54) prije operacije na 1,8 mmol/L (SD 1,15) neposredno nakon odvajanja od EKC-a. Od prikupljenih vrijednosti prosječno su najviše bile one izmjerene u 6 sati nakon prijema u JIL – 2,8 mmol/L (SD 2,38). U 12 i 24 sata nakon prijema koncentracije laktata u krvi su se smanjivale: prvo na 2,1 mmol/L (SD 1,58) pa na 1,4 mmol/L (SD 0,83).

Tablica 2. Vrijednosti laktata

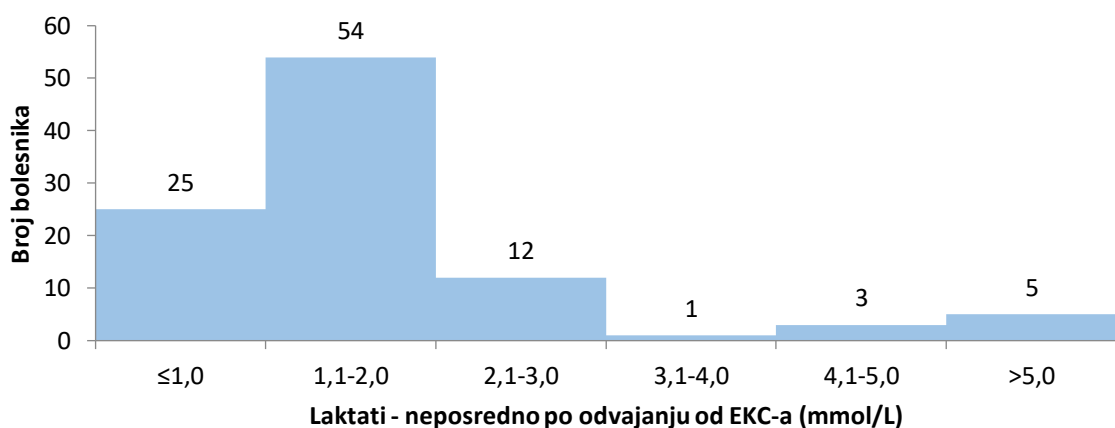
	Prije indukcije	Neposredno po odvajanju od EKC-a	6h nakon prijema u JIL	12h nakon prijema u JIL	24h nakon prijema u JIL
Srednja vrijednost ± SD (mmol/L)	1,2 ± 0,54	1,8 ± 1,15	2,8 ± 2,38	2,1 ± 1,58	1,4 ± 0,83

Medijan vrijednosti laktata prije indukcije bio je 1,1 mmol/L (0,5-2,9). U 77% bolesnika vrijednost laktata prije operacije iznosila je između 0,5 i 1,4 mmol/L. U 10% bolesnika vrijednost laktata bila je veća od 2,0 mmol/L.



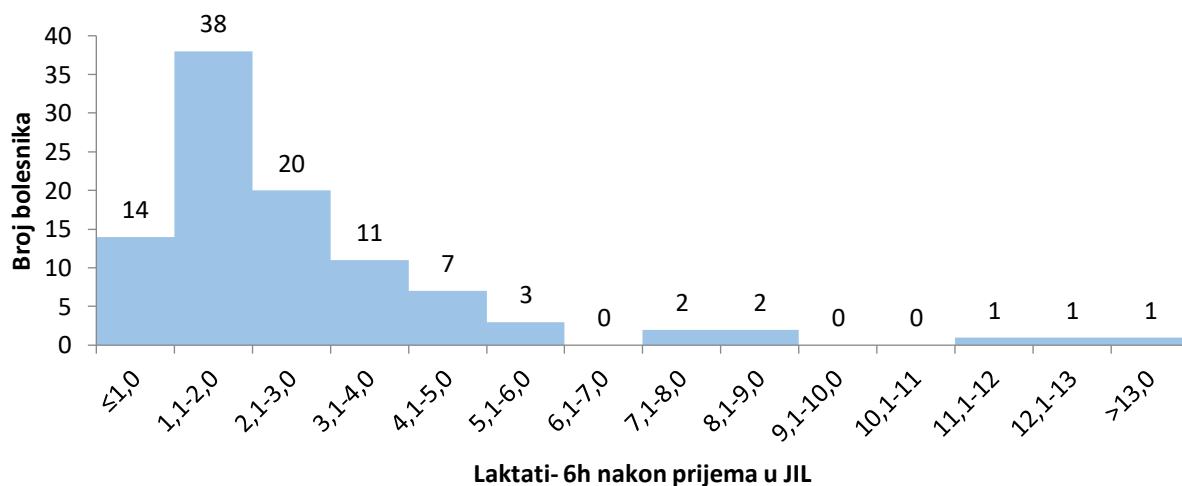
Slika 7. Vrijednosti laktata prije indukcije

Medijan vrijednosti laktata neposredno nakon odvajanja od izvantjelesnog krvotoka bio je 1,4 mmol/L (0,7-5,9). U 79% bolesnika vrijednost laktata iznosila je između 0 i 2 mmol/L. U 21% bolesnika vrijednost laktata bila je veća od 2,0 mmol/L.



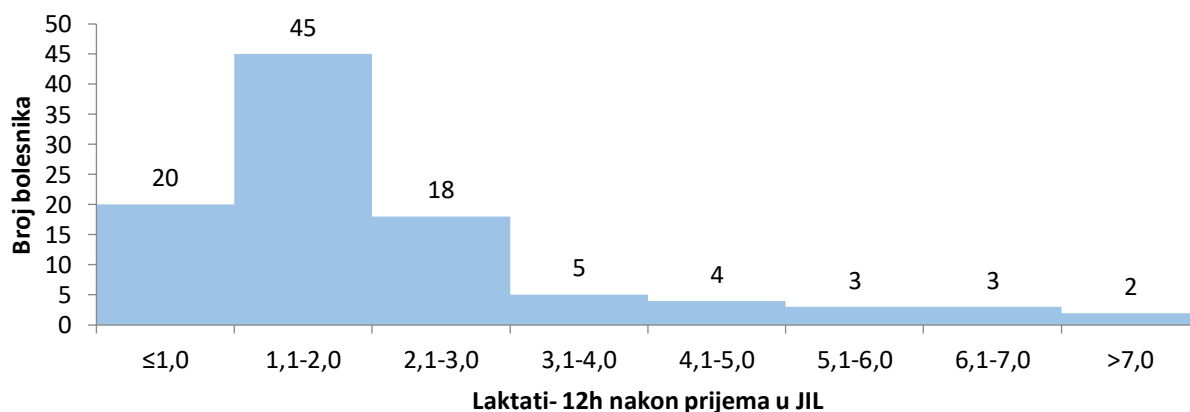
Slika 8. Vrijednosti laktata neposredno po odvajanju od EKC-a

Medijan vrijednosti laktata 6 sati nakon prijema u JIL bio je 1,95 mmol/L (0,6-13,7). U 72% bolesnika vrijednost laktata 6 sati nakon operacije iznosila je između 0 i 4 mmol/L, s time da je najveći broj bolesnika (njih 38) imao raspon vrijednosti laktata od 1,1 mmol/L do 2 mmol/L. U 48% bolesnika vrijednost laktata bila je veća od 2,0 mmol/L.



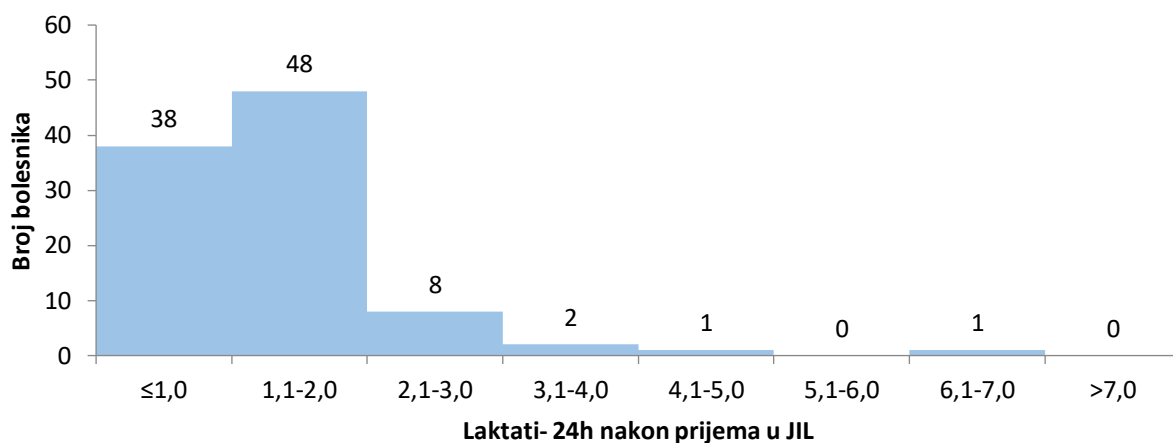
Slika 9. Vrijednosti laktata 6 sati nakon prijema u JIL

Medijan vrijednosti laktata 12 sati nakon prijema u JIL bio je 1,6 mmol/L (0,4-7,3). U 83% bolesnika vrijednost laktata 12 sati nakon operacije iznosila je između 0 i 3 mmol/L, s time da je najveći broj bolesnika (njih 45) imao raspon vrijednosti laktata od 1,1 mmol/L do 2 mmol/L. U 35% bolesnika vrijednost laktata bila je veća od 2,0 mmol/L.



Slika 10. Vrijednosti laktata 12 sati nakon prijema u JIL

Medijan vrijednosti laktata 24 sata nakon prijema u JIL bio je 1,1 mmol/L (0,4-6,1). U 86% bolesnika vrijednost laktata 24 sata nakon operacije iznosila je između 0 i 2 mmol/L. U 12% bolesnika vrijednost laktata bila je veća od 2,0 mmol/L.



Slika 11. Vrijednosti laktata 24 sata nakon prijema u JIL

Tablica 3. Korelacije između dobi i vrijednosti laktata nakon EKC-a

	Dob	p-vrijednost
Laktati - neposredno po odvajanju od EKC-a	-0,193	0,054
Laktati - 6h nakon prijema u JIL	0,112	0,266
Laktati - 12h nakon prijema u JIL	0,227	0,023
Laktati - 24h nakon prijema u JIL	0,148	0,147

Osim između dobi bolesnika i vrijednosti laktata 12 sati nakon prijema u JIL, gdje je dokazana izrazito slaba korelacija ($r_s = 0,227$, $p = 0,023$), između dobi bolesnika i vrijednosti laktata nakon EKC-a nisu dokazane statistički značajne korelacije ($p > 0,05$).

Tablica 4. Korelacije između trajanja izvantjelesnog krvotoka te trajanja aortane klembe i vrijednosti laktata nakon EKC-a

	Trajanje izvantjelesnog krvotoka	p-vrijednost	Trajanje aortne klembe	p-vrijednost
Laktati - neposredno po odvajanju od EKC-a	0,382	<0,001	0,349	<0,001
Laktati - 6h nakon prijema u JIL	0,374	<0,001	0,325	0,001
Laktati - 12h nakon prijema u JIL	0,427	<0,001	0,397	<0,001
Laktati - 24h nakon prijema u JIL	0,327	0,001	0,326	0,002

Analiza podataka pokazala je da postoji slaba povezanost između trajanja izvantjelesnog krvotoka i vrijednosti laktata neposredno nakon odvajanja od EKC-a ($r_s=0,382$, $p<0,001$), vrijednosti laktata 6 sati nakon prijema u JIL ($r_s=0,374$, $p<0,001$), vrijednosti laktata 12 sati nakon prijema u JIL ($r_s=0,427$, $p<0,001$) te vrijednosti laktata 24 sata nakon prijema u JIL ($r_s=0,327$, $p=0,001$). Između aortne klembe i vrijednosti laktata nakon EKC-a također su pronađene tek slabe korelacije.

Tablica 5. Korelacije između trajanja izvantjelesnog krvotoka te trajanja aortne kleme i vrijednosti laktata nakon EKC-a kod muškaraca

	Trajanje izvantjelesnog krvotoka	p-vrijednost	Trajanje aortne kleme	p-vrijednost
Laktati - neposredno po odvajanja od EKC-a	0,369	0,002	0,394	0,001
Laktati - 6h nakon prijema u JIL	0,406	<0,001	0,336	0,007
Laktati - 12h nakon prijema u JIL	0,484	<0,001	0,446	<0,001
Laktati - 24h nakon prijema u JIL	0,391	0,001	0,364	0,004

Kada su u pitanju samo muški bolesnici analizom podataka pronađene su slabe korelacije između trajanja izvantjelesnog krvotoka odnosno trajanja aortne kleme i vrijednosti laktata nakon EKC-a. U ženskih bolesnika jedina statistički značajna korelacija pronađena je između trajanja izvantjelesnog krvotoka i vrijednosti laktata neposredno po odvajanju od EKC-a ($r_s=0,384$, $p=0,03$).

Tablica 6. Korelacije između trajanja izvantjelesnog krvotoka te trajanja aortne kleme i vrijednosti nakon EKC-a kod žena

	Trajanje izvantjelesnog krvotoka	p-vrijednost	Trajanje aortne kleme	p-vrijednost
Laktati - neposredno po odvajanju od EKC-a	0,384	0,030	0,260	0,158
Laktati - 6h nakon prijema u JIL	0,288	0,110	0,257	0,163
Laktati - 12h nakon prijema u JIL	0,287	0,111	0,309	0,091
Laktati - 24h nakon prijema u JIL	0,183	0,325	0,218	0,247

Tablica 7. Korelacije između trajanja izvantjelesnog krvotoka te trajanja aortne kleme i promjena vrijednosti laktata nakon odvajanja od EKC-a naspram vrijednosti laktata prije indukcije

	Trajanje izvantjelesnog krvotoka	p-vrijednost	Trajanje aortne kleme	p-vrijednost
Δ_1	0,306	0,002	0,227	0,028
Δ_2	0,308	0,002	0,235	0,023
Δ_3	0,362	<0,001	0,277	0,007
Δ_4	0,156	0,125	0,122	0,249

Δ_1 - vrijednost laktata neposredno po odvajanju od EKC-a - vrijednost laktata prije indukcije

Δ_2 - vrijednost laktata 6h nakon prijema u JIL - vrijednost laktata prije indukcije

Δ_3 - vrijednost laktata 12h nakon prijema u JIL - vrijednost laktata prije indukcije

Δ_4 - vrijednost laktata 24h nakon prijema u JIL - vrijednost laktata prije indukcije

Promjena vrijednosti laktata neposredno po odvajanju od EKC-a naspram vrijednosti laktata prije indukcije slabo je povezana s trajanjem izvantjelesnog krvotoka ($r_s=0,306$, $p=0,002$) i trajanjem aortne kleme ($r_s=0,227$, $p=0,028$). Slaba povezanost postoji i između promjene vrijednosti laktata 6 sati nakon prijema u JIL te promjene vrijednosti laktata 12 sati nakon prijema u JIL naspram vrijednosti laktata prije indukcije i trajanja izvantjelesnog krvotoka ($r_s=0,308$, $p=0,002$; $r_s=0,235$, $p=0,023$) odnosno trajanja aortne kleme ($r_s=0,362$, $p<0,001$; $r_s=0,277$, $p=0,007$). Analizom podataka nije pronađena statistički značajna korelacija između promjene vrijednosti laktata 24 sata nakon prijema u JIL naspram vrijednosti laktata prije indukcije i trajanja izvantjelesnog krvotoka odnosno trajanja aortne kleme ($p>0,05$).

6. Rasprava

Prilikom praćenja bolesnika laktati služe kao globalni marker tkivne hipoperfuzije i neadekvatne oksigenacije tkiva, no porast laktata u poslijeoperacijskom razdoblju može biti uzrokovan i povećanom glikolizom u aerobnim uvjetima (23). Česti uzroci hiperlaktatemije u kardiokirurških bolesnika su smanjenja ejekcijska frakcija, kardiogeni i distributivni šok te prijemna adrenalina ili salbutamola. Rjeđi uzroci su zatajenje jetre, teška hipoksija i anemija, zatajenje bubrega, značajna hemoliza, masivna krvna transfuzija, maligna hipertermija, pankreatitis, Ringerov laktat te primjena propofola ili natrijeva nitroprusida. (2)

Od 100 pacijenata uključenih u ovo istraživanje u njih 55 je nakon odvajanja od izvantjelesnog krvotoka zabilježena hiperlaktatemija (vrijednost laktata > 2,0 mmol/L). Hiperlaktatemiju u kardiokirurških pacijenata možemo podijeliti na ranu i kasnu. Rana hiperlaktatemija razvija se tijekom trajanja izvantjelesnog krvotoka ili prije dolaska u JIL. Kasna hiperlaktatemija razvija se 4 do 24 sata nakon završetka operacije te spontano regredira nakon 12 do 24 sata. (2) Mikrodijalize tkiva tijekom izvantjelesnog krvotoka pokazale su da visoke vrijednosti laktata prati povećanje L/P omjera (24, 25). S druge strane kod visokih vrijednosti laktata poslije operacije omjer ostaje u granicama normale (26). Iz navedenog slijedi da je rana hiperlaktatemija pretežito tip A hiperlaktatemija, a kasna tip B. Tip B hiperlaktatemija smatra se benignijom od tipa A i njena pojava u poslijeoperacijskom razdoblju nije vezana uz povećanu stopu smrtnosti (2).

Istraživanja (6, 27, 28) su pokazala da su bolesnici, koji razvijaju hiperlaktatemiju tijekom operacije, dulje spojeni na izvantjelesni krvotok odnosno da dulje traje aortna klema. Osim trajanja EKC-a i kleme, *Svenmarker i sur.* (6) navode primjenu krvnih pripravaka, duboku hipotermiju, primjenu fenilefrina, milrinona ili noradrenalina te hitne ili kompleksne operacije kao faktore rizika za razvoj hiperlaktatemije tijekom operacije. Pronašli su i da su u bolesnika s hiperlaktatemijom dijabetes, anemija, smanjena ejekcijska frakcija i smanjena bubrežna funkcija bili zastupljeniji. *Ranucci i sur.* (27) naveli su vrijednosti kreatinina prije operacije, aktivni endokarditis i visoke vrijednosti glukoze kao rizične čimbenike za razvoj hiperlaktatemije tijekom EKC-a, a *Inoue i sur.* (28) navode hipotenziju na početku EKC-a kao rizični faktor.

Soliman i sur. (29) su u svome istraživanju dokazali da je primjena hemofiltracije tijekom cijele dužine trajanja EKC-a rizični faktor za razvoj hiperlaktatemije tijekom operacije. Objašnjenje leži u činjenici da hemokoncentracija tijekom hipotermije uzrokuje smanjenje tkivne perfuzije. S druge strane, *Ranucci i sur.* (7) prepoznali su povezanost niskih vrijednosti hematokrita i hiperlaktatemije po prijemu u JIL. Razlog je smanjena razina kisika u krvi.

Tijekom izvantjelesnog krvotoka zbog otpuštanja katekolamina i hipotermije dolazi do stvaranja arterijsko-venskih spojnica (30). Stvaranje spojnica će, kao i SIRS, uzrokovati zatajenje mikrocirkulacije i time smanjiti dostavu kisika tkivima što povećava stvaranje laktata (4). Vazoaktivne tvari smanjuju i splahnjički krvotok što se smatra bitnim čimbenikom u rastu vrijednosti laktata tijekom EKC-a (31).

Perner i sur. (32) mjerili su koncentracije laktata tijekom i nakon EKC-a u rektumu. Vrijednosti laktata bile su povišene i 4 sata nakon operacije. Mogući razlog kontinuirano visokih vrijednosti laktata je prosječni pad protoka krvi kroz jetru od 19% tijekom EKC-a (33). U jetri se metabolizira 60% stvorenog laktata (4) te je za očekivati da će smanjenje protoka krvi kroz nju smanjiti uklanjanje laktata iz krvotoka što bi značilo da će se laktati nastali tijekom EKC-a odraziti na vrijednosti laktata nakon EKC-a. Hemofiltracija, koja se može provesti, odstranit će tek 3% stvorenih laktata (34).

Tijekom zagrijavanja dolazi do nesrazmjera između VO_2 i DO_2 u gastrointestinalnom traktu što uzrokuje porast laktata nakon operacije (35). Nadalje, zagrijavanje povećava energetske potrebe organizma, no izgledno je da srce ne uspijeva odgovoriti na te potrebe (30).

Raper i sur. (36) su u svome istraživanju pronašli da su bolesnici, koji su u poslijeoperacijskom razdoblju razvili hiperlaktatemiju, dulje bili spojeni na izvantjelesni krvotok, no također je bila niža temperatura hipotermije, češće su davani vazopresorni lijekovi i češća je bila hiperglikemija. Hiperglikemija i vazopresorni lijekovi upućuju na tip B hiperlaktatemiju (4). S druge strane, *Takala i sur.* (37) predlažu da je poslijeoperacijska hiperlaktatemija zapravo odraz neadekvatne perfuzije hepatosplanhničke regije što bi značilo da se radi o tipu A hiperlaktatemiji.

Iz svega navedenog vidljivo je da na razvoj hiperlaktatemije nakon odvajanja od EKC-a mogu utjecati brojni čimbenici stoga je razumljivo da su rezultati ovog istraživanja pokazali tek slabu korelaciju između trajanja izvantjelesnog krvotoka te trajanja aortne

kleme i porasta vrijednosti laktata. U modernim uređajima za izvantjelesni krvotok centrifugalne crpke, membranski oksigenatori i hemofiltracija umanjili su posljedice izvantjelesnog krvotoka tako što su smanjili hemolizu, aktivaciju imunološkog sustava i koncentraciju upalnih čimbenika (8, 9, 11). Svaka nova spoznaja dovela je do modernizacije tehnike izvantjelesnog krvotoka i time smanjenja negativnog učinka na organizam.

Demers i sur. (31) navode da su njihovi pacijenti, koji su razvili hiperlaktatemiju tijekom EKC-a, u prosjeku bili stariji od onih koji nisu. S druge strane, u istraživanju *Svenmarkera i sur.* (6) pacijenti, koji su razvili hiperlaktatemiju, su bili mlađi. U ovome istraživanju, osim izrazito niske povezanosti dobi i vrijednosti laktata 12 sati nakon prijema u JIL, nije pronađena značajna povezanost dobi i vrijednosti laktata nakon EKC-a. Potencijalno objašnjenje zašto se starija dob bolesnika nije odrazila na vrijednosti laktata je smanjenje mišićne mase za 3-8% svakih 10 godina nakon 30. godine života (38). Mišićno tkivo glavni je izvor laktata prilikom ubrzane glikolize u poslijeoperacijskom razdoblju (17). Drugi mogući razlog je smanjeni rizik razvoja SIRS-a u starijih kardiokirurških bolesnika (39).

Demers i sur. (31) također su prepoznali ženski spol kao faktor rizika za razvoj poslijeoperacijske hiperlaktatemije. *Naik i sur.* (5) navode da su u žena bile više vrijednosti laktata tijekom operacije. U ovome istraživanju u muških ispitanika dokazana tek slaba korelacija između trajanja EKC-a odnosno aortne kleme i vrijednosti laktata nakon odvajanja od EKC-a, a u ženskih većina dobivenih korelacija nije bila statistički značajna. Ova minimalna razlika između muškarca i žena može se objasniti istraživanjem *Zhanga i sur.* (40) u kojem između muškaraca i žena nije nađena razlika u metaboliziranju laktata.

7. Zaključak

Trajanje izvantjelesnog krvotoka slabo je povezano s vrijednostima laktata nakon odvajanja od EKC-a odnosno s promjenom vrijednosti laktata naspram vrijednosti laktata prije indukcije.

Trajanje aortne kleme također je slabo povezano s vrijednostima laktata nakon odvajanja od EKC-a odnosno s promjenom vrijednosti laktata naspram vrijednosti laktata prije indukcije.

Nije dokazan utjecaj dobi i spola na vrijednosti laktata.

Porast vrijednosti laktata u poslijeoperacijskom razdoblju mogu biti odraz neadekvatne oksigenacije tkiva tijekom ili nakon operacije ili samo posljedica promjena metabolizma nakon operacije. Razni čimbenici mogu utjecati na razvoj hiperlaktatemije nakon odvajanja od EKC-a.

8. Zahvale

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Višnji Ivančan na povjerenju, susretljivosti i pomoći oko odabira teme i osmišljavanja istraživanja.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji i prijateljima na podršci tijekom svih šest godina studiranja.

9. Literatura

1. Šoša T, Ajduk M, Aljinović Ratković N, Anić D, Anić A, Antabak A, i sur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007.
2. O'Connor E, Fraser JF. The Interpretation of Perioperative Lactate Abnormalities in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40(4): 598–603. doi: 10.1177/0310057X1204000404
3. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija - udžbenik. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. Str. 860.
4. Minton J, Sidebotham DA. Hyperlactatemia and Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2017;49(1): 7–15.
5. Naik R, George G, Karupiah S, Philip M. Hyperlactatemia in patients undergoing adult cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: Causative factors and its effect on surgical outcome. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(4): 668–75. doi: 10.4103/0971-9784.191579
6. Svenmarker S, Häggmark S, Östman M. What is a normal lactate level during cardiopulmonary bypass? *Scand Cardiovasc J*. 2006;40(5): 305–11. doi: 10.1080/14017430600900261
7. Ranucci M, Carboni G, Cotza M, Bianchi P, Di Dedda U, Aloisio T, i sur. Hemodilution on Cardiopulmonary Bypass as a Determinant of Early Postoperative Hyperlactatemia. *PLoS One* [Internet]. 2015 [pristupljeno 21.5.2022];10(5): e0126939. Dostupno na: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0126939>
8. Kvesić A, Paladino J, Stanec Z, Gilja I, Vučkov Š, Brekalo Z, i sur. Kirurgija. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. Str. 579-83.
9. Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth*. 2017;61(9): 760–7. doi: 10.4103/ija.IJA_379_17

10. Machin D, Allsager C. Principles of cardiopulmonary bypass. *BJA Educ.* 2006;6(5): 176–81. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkl043
11. Bartlett RH. Physiology of Extracorporeal Gas Exchange. *Compr Physiol.* 2020;10(3): 879–91. doi:10.1002/cphy.c190006
12. Tamari Y, Tortolani AJ, Lee-Sensiba KJ. Bloodless testing for microporous membrane oxygenator failure: a preliminary study. *Int J Artif Organs.* 1991;14(3): 154–60.
13. Wang T, Jackson DC. How and why pH changes with body temperature: the α -stat hypothesis. *J Exp Biol.* 2016;219(8): 1090–2. doi: 10.1242/jeb.139220
14. Abdul Aziz KA, Meduoye A. Is pH-stat or alpha-stat the best technique to follow in patients undergoing deep hypothermic circulatory arrest? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(2): 271–82. doi: 10.1510/icvts.2009.214130
15. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. *Harper's illustrated biochemistry.* 31th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
16. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet.* 1999;354(9177): 505–8. doi: 10.1016/S0140-6736(98)91132-1
17. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care.* 2006;12(4): 315–21. doi: 10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15
18. Campbell CH. The severe lacticacidosis of thiamine deficiency: acute pernicious or fulminating beriberi. *Lancet.* 1984;2(8400): 446–9. doi: 10.1016/s0140-6736(84)92918-0
19. Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA, Pui CH, Behm FG, Sandlund JT. Lactic acidosis: a metabolic complication of hematologic malignancies: case report and review of the literature. *Cancer.* 2001;92(9): 2237–46. doi: 10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2237::aid-cncr1569>3.0.co;2-9

20. Redant S, Hussein H, Mugisha A, Attou R, Bels DD, Honore PM, i sur. Differentiating hyperlactatemia type A from type B: How does the lactate/pyruvate ratio help? *J Transl Int Med*. 2019;7(2): 43–45. doi: 10.2478/jtim-2019-0010
21. Waxman K, Nolan LS, Shoemaker WC. Sequential perioperative lactate determination. Physiological and clinical implications. *Crit Care Med*. 1982;10(2): 96–9. doi: 10.1097/00003246-198202000-00005
22. Colton T. *Statistics in medicine*. Boston: Little, Brown and Company; 1974.
23. Sabiston DC, Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, Aarons CB, i sur.. *Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice*. 20. izdanje. Philadelphia: Elsevier; 2017. Str. 102.
24. Pojar M, Mand'ák J, Cibíček N, Lonský V, Dominik J, Palička V, i sur. Peripheral tissue metabolism during off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: the microdialysis study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(5): 899–905. doi: 10.1016/j.ejcts.2008.01.039
25. Pöling J, Rees W, Klaus S, Bahlmann L, Hübner N, Mantovani V, i sur. Myocardial metabolic monitoring with the microdialysis technique during and after open heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(3): 341–6. doi: 10.1111/j.1399-6576.2006.01241.x. [Epub ahead of print]
26. Hosein RBM, Morris KP, Brawn WJ, Barron DJ. Use of tissue microdialysis to investigate hyperlactataemia following paediatric cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7(3): 384–8. doi: 10.1510/icvts.2007.166264
27. Ranucci M, De Toffol B, Isgro G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care*. 2006;10(6): R167. doi: 10.1186/cc5113
28. Inoue S, Kuro M, Furuya H. What factors are associated with hyperlactatemia after cardiac surgery characterized by well-maintained oxygen delivery and a normal postoperative course? A retrospective study. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18(9): 576–84. doi: 10.1097/00003643-200109000-00004

29. Soliman R, Fouad E, Belghith M, Abdelmageed T. Conventional hemofiltration during cardiopulmonary bypass increases the serum lactate level in adult cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2016;19(1): 45–51. doi: 10.4103/0971-9784.173019
30. Fiaccadori E, Vezzani A, Coffrini E, Guariglia A, Ronda N, Tortorella G, et al. Cell metabolism in patients undergoing major valvular heart surgery: Relationship with intra and postoperative hemodynamics, oxygen transport, and oxygen utilization patterns. *Crit Care Med.* 1989;17(12): 1286–92. doi: 10.1097/00003246-198912000-00008
31. Demers P, Elkouri S, Martineau R, Couturier A, Cartier R. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(6): 2082–6. doi: 10.1016/S0003-4975(00)02160-3
32. Perner A, Jørgensen VL, Poulsen TD, Steinbrüchel D, Larsen B, Andersen LW. Increased concentrations of L-lactate in the rectal lumen in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2005;95(6): 764–8. doi: 10.1093/bja/aei248
33. Hampton WW, Schirmer WJ, Haybron DM, Fry DE. Effective Hepatic Blood Flow During Cardiopulmonary Bypass. *Arch Surg.* 1989;124(4): 458-9. doi: 10.1001/archsurg.1989.01410040068015
34. Levraut J, Ciebiera JP, Jambou P, Ichai C, Labib Y, Grimaud D. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1997;25(1): 58–62. doi: 10.1097/00003246-199701000-00013
35. Landow L. Splanchnic lactate production in cardiac surgery patients. *Crit Care Med.* 1993;21(2 Suppl): S84-91. doi: 10.1097/00003246-199302001-00015
36. Raper RF, Cameron G, Walker D, Bowey CJ. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1997;25(1): 46–51. doi: 10.1097/00003246-199701000-00011
37. Takala J, Uusaro A, Parviainen I, Ruokonen E. Lactate metabolism and regional lactate exchange after cardiac surgery. *New Horiz.* 1996;4(4): 483–92.

38. Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(4): 405–10. doi: 10.1097/01.mco.0000134362.76653.b2
39. Dieleman JM, Peelen LM, Coulson TG, Tran L, Reid CM, Smith JA, et al. Age and other perioperative risk factors for postoperative systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2017;119(4): 637–44. doi: 10.1093/bja/aex239
40. Zhang JQ, Ji LL. Gender Differences in Peak Blood Lactate Concentration and Lactate Removal. *Ann Sports Med Res*. 2016;3(7): 1088.

10. Životopis

Rođena sam 18. rujna 1997. godine u Zagrebu. U razdoblju od 2006. do 2012. god. pohađala sam Glazbenu školu Bonar. Nakon osnovne škole upisala sam V. gimnaziju u Zagrebu, koju sam završila 2016. godine. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam akademske godine 2016./2017. Od 2017. do 2019. god. bila sam demonstratorica na Katedri za anatomiju i kliničku anatomiju, a od 2019. do 2020. god. na Katedri za patofiziologiju. Od 2018. god. članica sam udruge CroMSIC, a u akademskoj godini 2019./2020. obnašala sam dužnost asistenta u Odboru za javno zdravlje. Od 2020. god. članica sam Sekcije za anesteziologiju i reanimatologiju. Izvrsno se služim engleskim i njemačkim, a u slobodno vrijeme pohađam satove španjolskog jezika.