

# Postreanimacijski sindrom

---

Radić, Taša

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:105:030301>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-12**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

Taša Radić

## Postreanimacijski sindrom

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za Anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom prof. dr. sc. Slobodana Mihaljevića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

AED, automatski vanjski defibrilator (*Automated External Defibrillator*)

AHA, *American Heart Association*

APC, anktiviran protein C

AP-1, aktivirajući protein-1

BLS, osnovno održavanje života (*Basic Life Support*)

Ca<sup>2+</sup>, kalcij

CARS, sindrom ranog kompenzacijskog protuupalnog odgovora (*Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*)

CBFV, srednja brzina protoka krvi (*Cerebral blood flow velocity*)

CLR, *C-type lecitin receptors*

COX-2, ciklooksigenaza-2 (*Cyclooxygenase-2*)

CPR, kardiopulmonalna reanimacija (*Cardiopulmonary Resuscitation*)

CRP, C-reaktivni protein

CT, kompjuterska tomografija

CVS, centralna venska saturacija

CVT, centralni venski tlak

CXCL4, *Platelet Factor 4*

EKG, elektrokardiogram

EMLM Am-1, molekula adhezije endotela-leukocita (*Endothelial-leukocyte adhesion molecule*)

ERC, Europsko društvo za reanimatologiju (*European Resuscitation Council*)

ESR, brzina sedimentacije eritrocita (*Erythrocyte sedimentation rate*)

ET<sub>CO2</sub>, end-tidal P<sub>CO2</sub>

P<sub>CO2</sub>, parcijalni tlak ugljikova dioksida

P<sub>O2</sub>, parcijalni tlak kisika

EuReCa, Europski registar srčanih zastoja (*European Registry of Cardiac Arrest*)

fIX, fX, fXI, fXII, faktori koagulacije 9, 10, 11, 12

GUK, glukoza u krvi

HIF-1, hipoksijski inducirani faktor-1

HMS, hitna medicinska služba

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, vodikov peroksid

ICAM-1, molekula međustanične adhezije-1 (*Intercellular adhesion molecule-1*)

IHCA, bolnički srčani zastoj (*In-Hospital Cardiac Arrest*)

IL, interleukin

IL-R, interleukin receptor

IL-1ra, specifični antagonist IL-1 receptora

IRF3, *Interferon regulatory factor 3*

IRI, ishemijsko-reperfuzijska ozljeda (*Ischemia-reperfusion injury*)

JAK, Janus kinaza

JIL, jedinica intenzivnog liječenja

K<sup>+</sup>, kalij

MAP, *mean arterial pressure*

MAPK, protein kinaza aktiviranu mitogenom

MASP, *MBL-associated serine protease*

mL, mililitar

mmHg, milimetara žive

mmol/L, milimola po litri

MMP, metaloproteinaze matriksa (*Matrix metalloproteinase*)

MODS, sindrom višestruke disfunkcije organa, (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*)

MR, magnetska rezonancija

MyD88, *Myeloid differentiation factor-88*

Na<sup>+</sup>, natrij

NF-κB, nuklearni faktor kapa-B

NLR, *NOD-like receptors*

NO, dušikov oksid

NOS, sintaze dušikovog oksida (*Nitric oxide synthase*)

CNOS, konstitutivna NOS

INOS, inducibilna NOS

ENOS, endotelna NOS

O<sub>2</sub>, kisik

O<sub>2</sub><sup>-</sup>, superoksidni anion

OH•, hidroksilni radikal

OHCA, izvanbolnički srčani zastoji (*Out-of-Hospital Cardiac Arrest*)

PAi-1, inhibitor aktivatora plazminogena-1 (*Plasminogen activator inhibitor-1*)

PCT, prokalcitonin (*Procalcitonin*)

PEA, električna aktivnost bez pulsa (*Pulseless Electrical Activity*)

PGE2, prostaglandina E2

PMN, polimorfonuklearni neutrofil

PRR, receptori za prepoznavanje uzoraka (*Pattern-recognition receptors*)

PRS, postreanimacijski sindrom

PSGL-1, P-selektinski glikoproteinski ligand-1

RBC, eritrociti (*Red blood cells*)

RLR, *Retinoic acid-inducible gene (RIG)-I-like receptors*

RMD, reverzibilna srčana disfunkcija (*Reversible myocardial dysfunction*)

ROS, reaktivne vrste kisika (*Reactive oxygen species*)

ROSC, povrat spontane cirkulacije (*Return of Spontan Circulation*)

RTG, rendgenska snimka

SAD, Sjedinjene Američke Države

SCA, iznenadni srčani zastoj (*Sudden Cardiac Arrest*)

SSSR, Savez Sovjetskih Socijalističkih Republika

STAT, pretvarač signala i aktivator transkripcijskih puteva (*Signal Transducer and Activator of Transcription Protein*)

TF, put tkivnog faktora

TIMP, tkivni inhibitori metaloproteinaza

TLR, *Toll-like receptor*

TNF- $\alpha$ , faktor nekroze tumora alfa

TNFR, TNF receptor VF, ventikularna fibrilacija

tt, tjelesna težina

TXA2, tromboksan A2

UZV, ultrazvuk

VCAM-1, molekula adhezije vaskularne stanice-1 (*Vascular cell adhesion molecule-1*)

VEGF, faktor rasta vaskularnog endotela (*Vascular endothelial growth factor*)

WBC, leukociti (*White blood cells*)

WPW, Wolff-Parkinson-White sindrom



# SADRŽAJ

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| SAŽETAK .....                                         | I  |
| SUMMARY .....                                         | II |
| 1. Uvod .....                                         | 1  |
| 2. Povijest .....                                     | 2  |
| 3. Etiologija .....                                   | 4  |
| 4. Epidemiologija .....                               | 6  |
| 5. Patofiziologija .....                              | 8  |
| 5.1. Sindrom sistemskog upalnog odgovora (SIRS) ..... | 8  |
| 5.1.1. Ishemijski i reperfuzijski sindrom .....       | 11 |
| 5.1.2. Upalni odgovor .....                           | 16 |
| 5.1.3. Aktivacija koagulacije .....                   | 22 |
| 5.1.4. Disfunkcija miokarda .....                     | 24 |
| 5.1.5. Insuficijencija nadbubrega .....               | 25 |
| 6. Klinička slika .....                               | 27 |
| 7. Dijagnostika .....                                 | 29 |
| 8. Terapija .....                                     | 31 |
| 9. Zaključak .....                                    | 33 |
| 10. Zahvale .....                                     | 34 |
| 11. Literatura .....                                  | 35 |
| 12. Životopis .....                                   | 40 |

## SAŽETAK

### Postreanimacijski sindrom

Taša Radić

Postreanimacijska faza nastaje nakon uspješne kardiopulmonalne reanimacije koja se manifestira povratom spontane cirkulacije (ROSC). Postreanimacijski sindrom prvi put je spomenut 1960. godine na Institutu za opću reanimatologiju Sovjetske akademije za Medicinske znanosti u Moskvi. Vladimir A. Negovsky, otac reanimatologije, opisuje različita patološka stanja koja se razvijaju nakon uspješne kardiopulmonarne reanimacije (CPR). Najčešći uzroci iznenadnog srčanog zastoja (SCA) su: bolesti koronarnih arterija, srčani udar, kardiomiopatije, bolesti srčanih zalistaka, kongenitalne srčane deformacije i problemi u provođenju živčanih impulsa. Rizikni faktori koji pridonose razvoju koronarnih bolesti su: pušenje, konzumacija alkohola i droga, hipertenzija, dijabetes, pretilost, starost, muški spol i dr. Postreanimacijski sindrom (PRS) je jedna vrsta sindroma sustavnog upalnog odgovora (SIRS). Etiopatogenetski put SIRS-a u PRS-u je vezan uz *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMP), molekule koje se vežu na receptore za prepoznavanje uzoraka (PRR). U ovom obliku SIRS-a dolazi do upalnog odgovora, koagulopatije, disfunkcije miokarda i nadbubrežne žlijezde te ishemijsko-reperfuzijske ozljede (IRI). U IRI-ju dolazi do oštećenja tkiva uzrokovanom hipoksijom. Stanice prelaze na anaerobno stanično disanje u kojem se proizvodi manje ATP-a te dolazi do disbalansa ionskog gradijenta na staničnim membranama. Nastaje endotoksemija uzrokovana citokinskim molekulama, eikozanoidima i aktivacijom komplemenata. Klinički se takvi pacijenti prezentiraju hemodinamski nestabilnima te im je potrebna velika nadoknada volumena. Također može se razviti povišena temperatura koja se tretira terapijskom hipotermijom. Ostale mjere liječenja su *support-ne*.

**Ključne riječi:** postreanimacijski sindrom, kardiopulmonarna reanimacija, iznenadni srčani zastoj, povrat spontane cirkulacije, sindrom sustavnog upalnog odgovora, ishemijsko-reperfuzijska ozljeda, endotoksemija

## SUMMARY

### Postresuscitation syndrome

Taša Radić

The postresuscitation phase occurs after successful cardiopulmonary resuscitation (CPR), which is manifested by the return of spontaneous circulation (ROSC). Postresuscitation syndrome (PRS) was first mentioned in 1960 at the Institute of General Reanimation of the Soviet Academy of Medical Sciences in Moscow. Vladimir A. Negovsky, the father of resuscitation, describes the various pathological conditions that develop after successful CPR. The most common causes of sudden cardiac arrest (SCA) are: coronary artery disease, heart attack, cardiomyopathies, heart valve disease, congenital heart deformities and problems in conduction of nerve impulses. Risk factors that contribute to the development of coronary diseases are: smoking, alcohol, drug consumption, hypertension, diabetes, obesity, old age, male gender, etc. PRS is a type of systemic inflammatory response syndrome (SIRS). The etiopathogenetic pathway of SIRS in PRS is related to Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMP), molecules that bind to pattern recognition receptors (PRR). In this form of SIRS, there is an inflammatory response, coagulopathy, myocardial and adrenal dysfunction, and ischemia-reperfusion injury (IRI). In IRI, tissue damage is caused by hypoxia. Cells switch to anaerobic cellular respiration, in which less ATP is produced and an imbalance of the ionic gradient on the cell membranes occurs. Endotoxemia occurs caused by cytokine molecules, eicosanoids and complement activation. Clinically, such patients present as hemodynamically unstable and require a large volume replacement. An elevated temperature can also develop, which is treated with therapeutic hypothermia. Other treatment measures are supportive.

**Key words:** post-resuscitation syndrome, cardiopulmonary resuscitation, sudden cardiac arrest, return of spontaneous circulation, systemic inflammatory response syndrome, ischemia-reperfusion injury, endotoxemia

## 1. Uvod

Reanimatologija je vrlo zahtjevna grana medicine koja spada u područje rada današnjih anesteziologa. Održavanje na životu pacijenta kojem su vitalni parametri ugroženi izrazit je izazov za svakog doktora. Jedna od zavidnih vještina je stabilizacija pacijenta nakon uspješne reanimacije. Ona usko povezuje više grana medicine kao što su hitna, intenzivna, internistička i anesteziološka. Vladimir A. Negovsky ('Otac reanimatologije') je 60-ih godina prošlog stoljeća osnovao ovu granu medicine, istraživao načine oživljavanja te patofiziološke procese iza nje. Nakon uspješne reanimacije dolazi period koji nije toliko poznat javnosti kao ni krugovima zdravstvenih radnika. Iako se u Europi uspije kardiopulmonarno reanimirati oko polovina pacijenata, preživljenje nakon toga je u prosjeku 8% (16). Razlog tome je pojava postreanimacijskog sindroma kao jednog složenog patofiziološkog oblika SIRS-a. Tijelo reagira generaliziranim upalnim odgovorom koja ima autodestruktivne posljedice po organizam. Povrat spontane cirkulacije također igra važnu ulogu u nastanku postreanimacijskog sindroma. Reperfuzijska ozljeda djeluje kontraproduktivno na ishemijski oštećena tkiva. Zbog hipoksije stanice prelaze na anareobno stanično disanje, manje se proizvode energetske molekule ATP-a, gubi se ionski gradijent te stanica bubri. Također se inducira ekspresija niza transkripcijskih faktora koji povišuju koncentracije upalnih parametara. Zbog intenzivnog istraživanja i pronalaženja novih modernih pristupa liječenja dotičnog sindroma, predstoje obećavajući su rezultati. Na kraju je važno naglasiti da je najbitnija komponenta edukacija zdravstvenih radnika. Treba se osvjestiti činjenica da reanimacija pacijenta nije jednostavna i brza. Intervencija nije gotova nakon uspostave ROSC-a jer tek tada dolazi najzahtjevniji dio. Pravodobno prepoznavanje i liječenje istog može dovesti do poboljšanja stope preživljenja.

U sljedećim poglavljima naglasak će biti stavljen na učestalosti i razlozima nastanka, patofiziološkim događajima, kliničkom prepoznavanju i dijagnostici te liječenju postreanimacijskog sindroma.

## 2. Povijest

Izraz postreanimacijski sindrom prvi put je spomenuo Vladimir Alexandrovitch Negovsky 1960. godine na Institutu za opću reanimatologiju Sovjetske akademije za medicinske znanosti u Moskvi. On se smatra ocem reanimatologije te njegova smrt 2003. godine označava kraj formativnog perioda moderne znanosti o reanimatologiji. Akademik Negovsky rođen je 1909. godine u gradiću Kozelets u Ukrajini. Diplomirao je 1933. godine na Drugom državnom medicinskom Institutu u Moskvi. 1936. godine narodni komesar SSSR-a mu dopušta izgradnju laboratorija u kojem će proučavati smrt i oživljavanje. Prvi takav laboratorij na svijetu bio je pod njegovim vodstvom na Institutu za neurokirurgiju u Moskvi.

Za vrijeme Drugog svjetskog rata Negovsky je osnovao reanimacijski tim prve crte bojišnice. Postignuo je brojne uspješne reanimacije u vojnika koji su prvenstveno bili klinički mrtvi zbog hipovolemije. Njegov je laboratorij 1948. godine postao neovisan od uprave Sovjetskog saveza te se preimenovao u Istraživački laboratorij opće reanimatologije. Od 1991. godine postao je Institut za reanimatologiju Ruske akademije medicinskih znanosti.

Negovsky se smatrao patofiziologom i neuropatologom. U početku je vršio istraživanja na psima te je bio zagovaratelj reanimacije intraarterijskim transfuzijama krvi. Njegove ostale inovativne ideje i procedure su se razvijale pod političkom direktivom te su mnoge od njih ostale nezapažene u očima Zapada, uglavnom zbog jezika, pisma i političke barijere. Jedan od primjera je upotreba vanjske masaže srca na životinjama u njegovom laboratoriju 40-ih godina prošlog stoljeća, gotovo desetljeće prije ponovnog otkrića KPR-a u Baltimoru. 1943. godine prezentirao je svoje teze doktorata o 'patofiziologiji i obratu smrti'. 1961. godine predložio je termin 'reanimatologija' (od *re*, lat. opet i *anima*, lat. život, duša). 1994. mu je ERC dodijelio titulu počasnog člana društva.

Negovsky je uspio razviti novu granu medicine u Sovjetskom savezu te je trenirao i mentorirao nekoliko generacija 'reanimatologa' u komunističkim državama. To su redom bili doktori anesteziologije, vanbolničke hitne medicine i ostalih specijalizacija intenzivne medicine koji su postali subspecijalisti reanimatologije. U svakoj bolnici bivšeg Saveza na čelu dotičnih odjela bili su njegovi učenici. Nakon što se povukao s

mjesta direktora Instituta kojeg je vodio više od pola stoljeća, regularno je dolazio u svoj ured i ostao u kontaktu s kolegama diljem svijeta.

Unatoč političkim okolnostima bio je cijenjen od strane kolega sa Zapada i Istoka. Negovsky se prvi put upoznao s Peter Safarom 1962. godine na Prvom europskom anesteziološkom kongresu u Beču. Safar je bio predsjednik Anesteziologije i intenzivne medicine na Sveučilištu u Pittsburghu iz Pennsylvanije. On je prvi put došao u Negovskyjev laboratorij 1963. godine. Institucije dvoje znanstvenika ostale su u dobrim odnosima unatoč zbivanjima tokom Hladnog rata. 90-ih godina su zajedno bili 3 puta nominirani za Nobelovu nagradu. (1)



**Slika 1.** Vladimir Negovsky (lijevo), Peter Safar (desno) i neurokirurg Hugh Rosomoff (centar) 25. listopada 1963. godine u posjeti Istraživačkom laboratoriju opće reanimatologije Akademije medicinskih znanosti SSSR-a. Preuzeto s interneta:

<https://www.resuscitationjournal.com/article/S0300-9572%2801%2900356-2/fulltext>

datum: 05.06.2022.

### 3. Etiologija

Postreanimacijski sindrom nastaje nakon uspješne reanimacije i povrata spontane cirkulacije. Najčešći uzrok izvođenja KPR-a je iznenadni srčani zastoj (*Sudden cardiac arrest*, SCA). SCA obično nastaje zbog poremećaja provođenja električnih impulsa u miokardu. U odraslih je najčešći ritam za vrijeme SCA ventrikularna fibrilacija, dok je u djece asistolija. Brzi, nepravilni električni impulsi u provodnim živčanim vlaknima su razlog neefikasnoj VF, zbog koje srce treperi i ne može uspješno izbacivati krv te dolazi do poremećaja cirkulacije. SCA rijetko može nastati kod ljudi koji nemaju postojeće srčane bolesti. Životno ugrožavajuće aritmije se također mogu pojaviti kod nedijagnosticiranih srčanih bolesnika. Najčešće zahvaća ljude u 30-im i 40-im godinama života.

Jedan od najčešćih uzroka SCA je bolest koronarnih žila. Arterije imaju sve manji stupanj prohodnosti zbog razvoja aterosklerotskih plakova. Time se smanjuje protok krvi u srce i povećava mogućnost iznenadne opstrukcije ili tromboembolije. Srčani udar nastaje kao komplikacija bolesti koronarnih žila. Time bi se moglo terminalno oštetiti tkivo, stvoriti ožiljak i promijeniti EKG zapis koji pridonosi riziku za drugu epizodu. Najopasnije kardiomiopatije su dilatacijska i hipertrofična kod kojih srce zbog proširenih komora ili zadebljanih stijenki ne može u dovoljnoj količini istiskivati krv u cirkulaciju. Kod valvularnih bolesti dolazi do prolaska krvi između komora i/ili žila u dijastoli, tj. suženja tih otvora koje neposredno dovode do dilatacije komora, odnosno zadebljanja miokarda. Kongenitalne bolesti i ostali srčani defekti kao uzrok SCA se najčešće pojavljuju u djece i adolescenata. Odrasli ljudi koji su imali korektivne kirurške zahvate još uvijek imaju povećan rizik razvoju SCA. Problemi provođenja električnih impulsa (npr. Brugada, WPW ili prolongiran QT sindrom) češće dovode do aritmija koje mogu biti životno ugrožavajuće.

Budući da su bolesti koronarnih arterija u 80% slučajeva uzrok SCA valja naglasiti njihove najvažnije rizične faktore. Loše životne navike kao pušenje, konzumacija alkohola, neregulirani visoki krvni tlak, povišene razine kolesterola u krvi, pretilost te neaktivni stil života pridonose u najvećem postotku razvoju ove bolesti. Pozitivna obiteljska anamneza i dijabetes su također jedni od najčešćih faktora na koje osoba ne može direktno utjecati. Od ostalih rizika treba spomenuti starost, muški spol, konzumacija ilegalnih droga (npr. kokain, amfetamin), nutritivnu neravnotežu (npr. niska razina natrija ili magnezija), opstruktivnu *sleep* apneju,

zatajenje srca, akutni miokarditis, hipovolemijski šok te kroničnu bubrežnu bolest. (2)  
(3) (4)



## 4. Epidemiologija

SCA je treći vodeći uzrok smrti u Europi. Godišnja incidencija izvanbolničkih srčanih zastoja je između 67 i 170 na 100 000 stanovnika (5), odnosno ukupno 350 000 ljudi (6). Osoblje HMS započinje ili nastavlja vanbolničku reanimaciju u 50 do 60% slučajeva. U ostalim slučajevima ne provode KPR zbog odluke u kojoj je uspješnost zahvata nemjerljiva (6). Prema istraživanju Salcido i suradnika, u 35 do 61% slučajeva se pojavljuje ROSC kod OHCA nakon intervencije HMS (13). Prema drugom, neposredno preživljenje je od 41 do 44% (12), a prema trećem 40 do 50% (14). Ne prežive svi stabilizirani pacijenti dolazak HMS u bolnicu ili otpust iz nje. Od prethodno inicijalno reanimiranih pacijenata tek četvrtina doživi otpust (6).

U Europi je tijekom listopada 2014. godine nastao projekt '*EuReCa ONE*'. Njime se htjelo prikupiti i obraditi epidemiološke podatke srčanog zastoja na razini Europske Unije. Kroz istraživanje se otkriva da više od polovine OHCA pacijenata dobiva KPR prije dolaska HMS (15). Nakon prvog projekta uslijedio je '*EuReCa TWO*', s više podataka koji su se duže i sistematičnije obrađivali. Kada KPR izvode slučajni prolaznici, stopa preživljenja varira od zemlje do zemlje. Prosjek preživljenja u Europi je 58%, u rasponu od 13 do 82%. Pojava ROSC-a nakon reanimacije je 33%, u varijaciji od 8% do 42%. Do povrata cirkulacije je došlo u 58% šokabilnih te u 26% nešokabilnih ritmova. Stopa preživljenja SCA-pacijenata nakon otpusta iz bolnice je bio 8%, u varijaciji od 0 do 18% (16). Korištenje AED u Europi je i dalje nisko. Prosječno se koriste u 28% slučajeva, u rasponu od 12 do 59% (17).

U Velikoj Britaniji preživi manje od 10% ljudi nad kojima se vršio pokušaj KPR. Ovaj postotak se povećava i do 50% ako je slučajan prolaznik educiran za prepoznavanje takve situacije. Brzo uočavanje znakova SCA, pravodobno reagiranje i početak reanimacije uz korištenje AED-a uvelike povišuje šanse preživljenja (7).

American Heart Association procjenjuje da bi se godišnje moglo spasiti od 100 000 do 200 000 života ako bi se KPR započela dovoljno brzo i pravilno (8). U SAD-u se godišnje dogodi oko 356 461 OHCA od kojih su skoro 90% smrtnog ishoda (9). Najčešće lokacije nastanka OHCA su stambene jedinice (70%), javna mjesta (18,8%) te domovi za starije (11, 2%) (10). 7 od 10 OHCA se dogodi u kućnim uvjetima gdje mnogi ljudi žive sami. Budući da je u tim slučajevima smanjena šansa asistencije

KPR-a, brojke umrlih u SAD-u su i dalje visoke (9). Oko 70% stanovništva SAD-a bi protiv svoje volje započelo KPR. Ova odbojnost se tumači slabim samopouzdanjem laika u vlastite vještine BLS-a. Dio ispitanika nije u potpunosti educiran dok su ostatku potrebni sati ponavljanja i relicenciranja. Smatra se da bi se certifikat trebalo obnavljati svake 2 godine, inače se vještine reanimacije zaborave. Na samo 46% OHCA-slučajeva prolaznici izvode KPR od kojih 45% preživi zbog intervencije istih (9).

Postoji neravnomjerna distribucija izvođenja KPR u odnosu na spol. Žene se rjeđe reanimiraju na javnom mjestu, dok ta neravnomjernost ne postoji u kućnim uvjetima. U javnosti muškarcima se prilazi u 45%, a ženama 39% slučajeva u namjeri da ih se reanimira. Ova diskrepancija tumači se različitosti u anatomiji te kulturološkim uvjetovanjima. Žene imaju dojke zbog kojih prolaznici osjećaju nelagodu u manevriranju pokreta reanimacije. Ne žele skidati robu unesrećene za postavljanje AED-a jer je društveno uvjetovano skrivanje ženskih prsa. Time su šanse za preživljenje muškaraca 23% više naspram žena (9). Na afroamerikancima se također rjeđe vrši KPR. Oni imaju dvostuko manje šanse preživljenja od bijelaca (9).

Kroz povijest je stopa preživljenja u onkoloških bolesnika bila ispod 2%. Meta-analizom od 42 studije se pokazuje da je stopa preživjelih bolesnika 6,7% koji su doživjeli otpust iz zdravstvene ustanove. Više je njih bilo otpušteno iz bolničkih odjela nego JIL-a. KPR hospitaliziranih pacijenata se asocijacira s lošijim ishodom budući da je uzrok SCA uznapredovala kronična ili terminalana bolest, a ne akutni reverzibilni kardiopulmonalni događaj (12). PEA je bila najčešći EKG zapis kod koje se dogodio ponovni srčani zastoj (13).

Mnogi laici precjenjuju uspješnost KPR-a. Oko polovine sudionika smatra da postupak u prosjeku od 19 do 75% ima pozitivan ishod. Glavni izvor ovakvog stajališta su mediji, poglavito televizija. Ona je u više od 95% slučajeva izvor informacija (11).

## 5. Patofiziologija

Postreanimacijski sindrom je složen patofiziološki proces u kojem je najizraženija upalna komponenta. On nastaje tek nakon uspješe kardiopulmonalne reanimacije, odnosno povrata spontane cirkulacije. To je specijalna vrsta sindroma sistemskog upalnog odgovora. Zbog prestanka dotoka krvi, hranjive tvari i kisik ne opskrbljuju tkiva određeni vremenski period. Nakon povratka cirkulacije dolazi do procesa reperfuzije i reoksigenacije. Uz navedene procese postreanimacijski sindrom izazivaju i druge pojave kao hipoksija, mikroinfarkti i oštećenje neurona. On može obuhvaćati multipla organska oštećenja pa i multiorgansko zatajenje. Najvažniji uzrok ekstrakerebelarnih oštećenja je endotoksemija koja nastaje zbog toksičnih tvari koje oslobađaju oštećene stanice te se raspodjeljuju po tijelu reperfuzijom. Zatajenje jetre i bubrega kao najvažniji detoksikacijskih organa pojačava dotični proces (6).

Što je dulji vremenski interval od zastoja cirkulacije do njenog povratka manje su šanse za preživljenjem. Ako se uspije uspostaviti ROSC unutar 4 minute, oštećenja mozga nisu vjerojatne te su šanse za preživljenjem visoke. Od 4 do 6 minuta do nastanka ROSC-a mogu se dogoditi moždana oštećenja i počinju znakovi moždane smrti. Moždana oštećenja su vrlo vjerojatna od 6 do 10 minuta čekanja do nastanka ROSC-a te bi osoba bi mogla imati trajna oštećenja nakon reanimacije. Moždana smrt se očekuje kada nije uspostavljen ROSC duže od 10 minuta. Osoba ima vrlo male šanse doći svijesti i preživjeti (9).

### 5.1. Sindrom sistemskog upalnog odgovora (SIRS)

SIRS je pretjerana obrambena reakcija tijela na štetni stresor. To može biti infekcija, trauma, kirurški zahvat, akutna upala, ishemija ili reperfuzija, malignitet i sl. Ovim mehanizmom organizam pokušava lokalizirati i odstraniti endogeni ili egzogeni štetni izvor. SIRS uključuje oslobađanje reaktanata akutne faze, koji su izravni posrednici autonomnih, endokrinih, hematoloških i imunoloških promjena. Njegova je svrha obrambena, no neregulirana citokinska oluja može uzrokovati masivnu upalnu kaskadu. Ona može voditi do povratne ili nepovratne disfunkcije organa, sindroma višestruke disfunkcije organa (MODS) i smrti. SIRS sa suspektnim izvorom infekcije je sepsa (18).

SIRS se može dijagnosticirati ako su zadovoljeni barem 2 od ovih kriterija:

1. Tjelesna temperatura  $> 38$  ili  $< 36$  C°
2. Broj otkucaja srca  $> 90$  u minuti
3. Frekvencija disanja  $> 20$  u minuti ili  $P_{CO_2} < 32$  mmHg
4. Broj leukocita  $> 12000$  ili  $< 4000$  po mikrolitru, tj. preko 10% nezrelih oblika

Na molekularnoj razini postoje 2 etiopatogenetska puta SIRS-a:

1. *Damage Associated Molecular Pattern* (DAMP)
2. *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMP)

Primjeri uzročnika za DAMP su: akutna ishemija krajnjeg organa, opekline, traume, akutna aspiracija, akutni pankreatitis, intoksikacije, akutna egzacerbacija autoimunog vaskulitisa, hipersenzitivnost na lijek, intestinalna ishemija na lijek, hematološki malignitet, multiformni eritem. Primjeri uzročnika za PAMP su: bakterijska infekcija, viralni sindrom nalik na influenzu, diseminirana gljivična infekcija kod imunokompromitiranih, sindrom toksičnog šoka.

Upala potaknuta infektivnim ili neinfektivnim podražajima postavlja složenu interakciju humoralnog i staničnog imunološkog odgovora, citokina i puta komplementa. Do pojave SIRS-a dolazi na kraju kada se ravnoteža između proupalnih i protuupalnih kaskada prevrne prema prvom. (18)

Roger Bone opisao je razvoj kaskade sepse koja se sastoji od 5 stadija. Do nje dolazi ako se na odgovarajući način ne suprotstavi kompenzacijskim protuupalnim odgovorom ili se ne ublaži primarni etiološki čimbenik. Ona započinje lokalnom upalom pa se razvija SIRS, a završava s pojavom MODS-a. Iz toga se može zaključiti da skoro svi septični pacijenti imaju SIRS, ali svi SIRS-pacijenti nisu septični. Jedan od primjera ove iznimke je i postreanimacijski sindrom (19). Budući da je kaskada napisana za patofiziološki razvoj sepse s poznatim infektološkim uzrokom, prvi stadij se ne poklapa s neinfektološkom etiologijom u stvaranju SIRS-a kod postreanimacijskog sindroma. Ostatak opisa je usko povezan u razvoju ostalih patofizioloških mehanizama koji su svojstveni svim vrstama upala.

Prva faza definirana je lokalnom upalom na mjestu ozljede. Lokalna reakcija ima za cilj obuzdati ozljedu i ograničiti širenje. Imunološke stanice na mjestu otpuštaju citokine koji zauzvrat stimuliraju retikuloendotelni sustav potičući popravak rane kroz upalu. Vazodilatacija je izazvana NO, prostaciklinima (*rubor*) i poremećajem

endotelnih tijesnih spojeva. Time se omogućuje marginacija i prijenos leukocita u prostor zahvaćanog tkiva. Propuštanje stanica i tekućine bogate proteinima u ekstravaskularni prostor uzrokuje oticanje (*tumor*) i toplinu (*calor*). Upalni medijatori utječu na lokalne somatosenzorne živce uzrokujući bol (*dolor*) i gubitak funkcije (*functio laesa*). Gubitkom funkcije se omogućuje da se dio tijela popravi za vrijeme njegova mirovanja. U 2. stadiju je karakterističan sindrom ranog kompenzacijskog protuupalnog odgovora (*Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*, CARS) u pokušaju održavanja imunološke ravnoteže. Dolazi do stimulacije faktora rasta i regrutacije makrofaga i trombocita. Razina proupalnih medijatora smanjuje kako bi se održala homeostaza. Za vrijeme 3. faze dolazi do preokreta prema proupalnom SIRS-u što rezultira progresivnom endotelnom disfunkcijom, aktivacijom puta koagulacije i koagulopatijom. Dolazi do mikrotromboze krajnjih organa s progresivnim povećanjem propusnosti kapilara. Sve navedeno na kraju dovodi do gubitka integriteta cirkulacije. Za 4. stadij je tipično prevladavanje CARS-a nad SIRS-om što rezultira stanjem relativne imunosupresije. Osoba postaje osjetljiva na sekundarne ili bolničke infekcije te se time nastavlja kaskada sepse. U 5. stadiju se manifestira MODS s trajnom disregulacijom odgovora SIRS-a i CARS-a (19).

Na staničnoj razini, neinfektivni štetni podražaji, infektivni agens, endotoksin ili egzotoksini nastali infekcijom, aktiviraju mnoštvo stanica uključujući neutrofile, makrofage, mastocite, trombocite i endotelne stanice. Rani odgovor posredovan ovim upalnim stanicama uključuje tri glavna puta:

1. Aktivacija IL-1 i TNF- $\alpha$
2. Aktivacija puta prostaglandina i leukotriena
3. Aktivacija C3a – C5a puta komplementa.

Interleukin 1 i faktor nekroze tumora alfa su rani posrednici unutar prvog sata. Njihova je uloga od iznimne važnosti u naginjanju ljestvice prema proupalnom smjeru.

Njihova djelovanja mogu se općenito podijeliti u tri kategorije:

1. Propagacija citokinskog puta
2. Promjena koagulacije koja uzrokuje mikrocirkulacijske abnormalnosti
3. Oslobođanje hormona stresa (18).

Patofiziološki mehanizmi koji će se u daljnim poglavljima detaljnije obraditi i koji igraju važnu ulogu u stvaranju SIRS-a su ishemijski i reperfuzijski sindrom, upalni odgovor, koagulopatija, disfunkcija miokarda te adrenalna disfunkcija (20).

#### 5.1.1. Ishemijski i reperfuzijski sindrom

Ishemija je ograničenje opskrbe krvlju bilo kojeg tkiva, mišićne skupine ili organa u tijelu koji je uzrokovan manjkom kisika koji je potreban za stanični metabolizam. Ona je općenito uzrokovana problemima s krvnim žilama, s posljedičnim oštećenjem ili disfunkcijom tkiva, tj. hipoksijom i mikrovaskularnom disfunkcijom (21). Produžena ishemija tkiva rezultirat će teškim oštećenjima organa. Reperfuzija je obnavljanje primarno zaustavljenog protoka krvi u organ ili tkivo. Reperfuzijska ozljeda, koja se naziva i ishemijsko-reperfuzijska ozljeda (IRI) ili ozljeda reoksigenacije, je oštećenje tkiva uzrokovano kada se opskrba krvlju vrati u tkivo nakon razdoblja ishemije ili nedostatka kisika. Nedostatak kisika i hranjivih tvari iz krvi tijekom ishemijskog razdoblja stvara stanje u kojem obnova cirkulacije rezultira upalom i oksidativnim oštećenjem kroz indukciju oksidativnog stresa (22). Reperfuzijska ozljeda je povezana s reperfuzijom i revaskularizacijom te može biti opasnija od ishemijske. Ona je izvor velike zabrinutosti u pacijenata koji su uspješno reanimirani jer se takva ozljeda događa na razini cijelog tijela (20).

IRI se definira kao paradoksalno pogoršanje stanične disfunkcije i smrt nakon obnavljanja protoka krvi u prethodno ishemijska tkiva. Ponovno uspostavljanje krvotoka ključno je za spašavanje ishemijskog tkiva. Međutim, sama reperfuzija paradoksalno uzrokuje daljnja oštećenja, ugrožavajući funkciju i održivost organa. IRI se javlja u širokom rasponu organa uključujući srce, pluća, bubrege, crijeva, skeletne mišiće i mozak te može zahvatiti ne samo ishemijski organ, već može izazvati i sistemsko oštećenje udaljenih organa, što potencijalno dovodi do MODS-a. (23)

Za vrijeme ishemične faze, hipoksija igra glavnu ulogu u oštećenju tkiva. Manjak kisika sprječava vršenje oksidativne fosforilacije u mitohondrijima. Zbog toga, kao jedini izvor proizvodnje ATP-a ostaje anaerobni put. Nedostatak proizvodnje ATP-a uzrokuje kvar ionskih pumpi ovisnih o ATP-u ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$  pumpe), a transmembranski ionski gradijent se gubi. Posljedično, sadržaj citosolnog natrija raste, povlačeći sa sobom volumen vode kako bi pokušao održati osmotsku

ravnotežu što rezultira bubrenjem stanica. Kako bi se održala ionska ravnoteža, ioni kalija izlaze iz stanice u intersticij. Kalcij se oslobađa iz mitohondrija u citoplazmu i u izvanstanične prostore, čime se aktiviraju mitohondrijske citosolne proteaze ovisne o kalciju (kalpain), koji zatim pretvara stanični enzim ksantin dehidrogenazu u ksantin oksidazu. Fosfolipaze se također aktiviraju tijekom ishemije, razgrađujući membranske lipide i povećavajući razinu cirkulirajućih masnih kiselina. (23)

Ishemija inducira ekspresiju velikog broja gena, koji igraju glavnu ulogu u odgovoru tkiva na ishemijsko oštećenje. Dotični geni bili su uvelike uključeni u proizvodnju energije, uključujući stanično disanje i oksidaciju masnih kiselina. Hipoksija također aktivira niz gena, posebno transkripcijskih čimbenika, uključujući aktivirajući protein-1 (AP-1), hipoksijski inducibilni faktor-1 (HIF-1) i nuklearni faktor-kappaB (NF-kb). HIF-1 aktivira transkripciju drugih gena kao što su faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF), eritropoetin i transporter glukoze-1, koji svi igraju ulogu u adaptivnim odgovorima stanica na hipoksiju. Ekspresija HIF-1 i ciklooksigenaze-2 (COX-2) također se induciraju u plućima štakora podvrgnutih hemoragijskom šoku. COX-2 može potaknuti upalni odgovor kroz brzu i pretjeranu proizvodnju dušikovog oksida i prostaglandina, pridonoseći oštećenju organa. Aktivacija NF-kb događa se i tijekom ishemijske i reperfuzijske faze. (23)

Glavne reaktivne vrste kisika (ROS) igraju ulogu u oštećenju tkiva tijekom IRI-ja. Neki od primjera ROS-a su: peroksid, superoksid, hidroksilni radikal i alfa-kisik (24). Reaktivne vrste kisika imaju destruktivnu ulogu u posredovanju oštećenja tkiva tijekom IRI. Tijekom ishemije, razgradnjom ATP-a nastaje hipoksantin. Nakon što je ishemijsko tkivo reperfuzirano, dotok molekularnog kisika katalizira ksantin oksidazu da razgradi hipoksantin do mokraćne kiseline i na taj način oslobađa visoko reaktivni superoksidni anion ( $O_2^-$ ). Superoksid se zatim pretvara u vodikov peroksid ( $H_2O_2$ ) i hidroksilni radikal ( $OH^\bullet$ ). Glavna posljedica proizvodnje hidroksilnih radikala je peroksidacija lipidnih struktura staničnih membrana što rezultira proizvodnjom i sustavnim oslobađanjem proupalnih eikozanoida, narušavanjem propusnosti stanice i konačno staničnom smrću. Tijekom IRI, ROS također aktivira endotelne stanice, podižući aktivnost faktora transkripcije, NF- $\kappa$ B. Jednom aktivirana, endotelna stanica proizvodi E-selektin, molekulu adhezije vaskularne stanice-1 (VCAM-1), molekulu međustanične adhezije-1 (ICAM-1), molekulu adhezije endotela-leukocita (EMLM1 Am-1), inhibitor aktivatora plazminogena-1 (PAi-1), tkivni faktor i interleukin-8. Ove

adhezijske molekule doprinose važnim interakcijama između neutrofila i endotela. Superoksidni anioni mogu se otkriti unutar ishemijskog mišića, kao i u venskom efluentu reperfuziranih udova, što ukazuje na dodatnu ulogu superoksida u izazivanju oštećenja udaljenih organa tijekom reperfuzijske ozljede skeletnih mišića. Ksantin oksidaza se nalazi unutar različitim tipovima stanica, što ukazuje na raširenu distribuciju i različitu osjetljivost na IRI posredovan oksidansima. Inhibicija aktivnosti ksantin oksidaze, primjenom alopurinola prije ishemije, smanjuje proizvodnju superoksida i stoga smanjuje ozbiljnost reperfuzijske ozljede na životinjskim modelima koji koriste tkiva kao skeletne mišiće, mozak i crijeva. Rezultati na ljudima također su obećavajući. (23)

ROS pokreću lipidnu peroksidaciju staničnih membrana, oslobađajući arahidonsku kiselinu, glavni supstrat za proizvodnju prostaglandina, tromboksana i leukotriena. Ovi derivati arahidonske kiseline zajednički su poznati kao eikozanoidi i igraju glavnu ulogu u patofiziologiji IRI. Prostaglandini, sintetizirani iz arahidonske kiseline putem ciklooksigenaznog puta, imaju zaštitni vazodilatacijski učinak u IRI. Međutim, budući da su prostaglandini kratkotrajne molekule, njihovo brzo iscrpljivanje potom dovodi do neinhibirane vazokonstrikcije, smanjenog lokalnog protoka krvi i pogoršanja ishemije. Potencijal prostaglandina za poboljšanje stupnja metaboličkog poremećaja i poremećaja tkiva nakon IRI-a dokazan je u različitim tkivima. Tromboksan A<sub>2</sub> u plazmi, također sintetiziran iz arahidonske kiseline, povećava se u roku od nekoliko minuta nakon IRI skeletnih mišića, čime potiče vazokonstrikciju i agregaciju trombocita. Ti se događaji podudaraju s brzim porastom tlaka u plućnoj arteriji i naknadnim povećanjem plućne mikrovaskularne permeabilnosti, što je u korelaciji sa sekvestracijom polimorfonuklearnih stanica u plućima. Leukotrieni se također sintetiziraju iz arahidonske kiseline kroz aktivaciju 5-lipoksigenaze i sudjeluju u upalnoj kaskadi IRI. Leukotrieni dovode do lokalnih i sistemskih ozljeda svojim izravnim proupalnim djelovanjem na endotelne i glatke mišićne stanice te neizravno svojim djelovanjem na neutrofile. Leukotrieni C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> i E<sub>4</sub> modificiraju endotelni citoskelet, što dovodi do povećane vaskularne propusnosti i također pojačava kontrakciju glatkih mišića, što dovodi do vazokonstrikcije. Pluća proizvode leukotriene nakon udaljene IRI. Izravni učinci leukotriena na plućne mikrožile dovode do povećane propusnosti, prolazne plućne hipertenzije i aktivacije endotela za proizvodnju tromboksana, što rezultira dodatnom vazokonstrikcijom. Leukotrien B<sub>4</sub>,



koji oslobađaju aktivirani neutrofili, dovodi do daljnjeg nakupljanja plućnih neutrofila. (23)

Dušikov oksid je signalna molekula sintetizirana iz L-arginina pomoću enzima sintaze dušikovog oksida (NOS) od kojih postoje tri vrste, konstitutivna (CNOS), inducibilna (iNOS) i endotelna (eNOS). Početni porast razine NO u prvih 15 minuta ishemijske faze posljedica je prolazne aktivacije eNOS-a. To je praćeno tijekom rane reperfuzije općim opadanjem endotelne funkcije i gubitkom funkcionalnog eNOS-a, tako da opada proizvodnja NO, zajedno s povećanom proizvodnjom reaktivnih vrsta kisika. NO dobiven iz eNOS-a također je neophodan za održavanje vaskularnog tonusa. Smanjenje razine eNOS-a koje se javlja u IRI može predisponirati vazokonstrikciji, uobičajena reakcija koja se može vidjeti kod IRI-ja. Drugi porast proizvodnje NO uvelike je posljedica regulacije iNOS-a izazvane citokinom nakon otprilike tri sata reperfuzije. Patofiziološka uloga NO u reperfuzijskoj ozljedi je promjenjiva, ovisi o prirodi njegovog stvaranja i čini se da je specifična za tkivo. U nekim slučajevima, NO djeluje kao antioksidans, a u drugim se kombinira sa superoksidnim anionom kako bi tvorio peroksinitritni radikal, snažan promotor peroksidacije lipida, a time i poremećaja stanične membrane. IRI miokarda dobro je proučavan, s paradoksalnim rezultatima, gdje je utvrđeno da niske doze NO djeluju zaštitne, a visoke štetne. (23)

Endotelin je snažni peptidni vazokonstriktor koji proizvodi vaskularni endotel. Hipoksija, faktori rasta, angiotenzin II i noradrenalin stimuliraju njihovu proizvodnju što rezultira vazokonstrikcijom posredovanom  $Ca^{2+}$ . Endotelin-1 je povišen nakon IRI skeletnih mišića tijekom faze ishemije i reperfuzije i posreduje kapilarnu vazokonstrikciju, agregaciju neutrofila i neutrofilno-endotelne interakcije. Inhibitori endotelina-1 (bosentan i tezosan) inhibiraju infiltraciju neutrofila, povećavaju funkcionalnu gustoću kapilara, mikrovaskularnu perfuziju, a time i vitalnost i funkciju tkiva nakon IRI. Ovi inhibitori nisu u širokoj kliničkoj upotrebi. (23)

Metaloproteinaze matriksa (MMP) su obitelj enzima ovisnih o cinku koji imaju sposobnost razgradnje komponenti izvanstaničnog matriksa. Zajedno sa svojim inhibitorima, tkivnim inhibitorima metaloproteinaza (TIMP), oni su glavni fiziološki regulatori ekstracelularnog matriksa. MMP su blisko uključeni u sve procese koji zahtijevaju razgradnju ili sintezu ekstracelularnog matriksa i utvrđene su važne uloge

ovih enzima u zacjeljivanju rana, parodontalnoj bolesti, metastazama raka, vaskularnim bolestima (razvoj aneurizmi i aterosklerotskih plakova) te reperfuzijskih ozljeda. Povišene vrijednosti MMP-2 i MMP-9 otkrivene su nakon plućne, jetrene i srčane IRI. MMP su također povišeni nakon cerebralne IRI. (23)

Destrukcija tkiva koja je rezultat IRI-ja može biti posljedica nekrotične ili apoptotske smrti stanice. Apoptoza ili programirana stanična smrt je aktivan proces karakteriziran nizom genski usmjerenih događaja koji dovode do karakteristične stanične morfologije, kontrolirane fragmentacije DNA i na kraju smrti stanice. Oksidativni stres i proizvodnja ROS-a potaknut će apoptozu, čije se karakteristike mogu prepoznati nakon cerebralnog IRI-ja. Slično, bubrežni i srčani IRI rezultiraju uočljivim apoptozama u oštećenom tkivu. Čini se da ona igra temeljnu ulogu u staničnom oštećenju do kojeg dolazi tijekom IRI u brojnim tkivima. Međutim, uloga apoptoze u IRI skeletnih mišića ostaje kontroverzna. (23)

*No reflow* fenomen je neuspjeh mikrovaskularne perfuzije, nakon obnavljanja protoka u prethodno ishemijsko tkivo. Uzrok ovog fenomena nije u potpunosti razjašnjen, ali je višefaktorski. Citokini i aktivirani neutrofili djeluju sinergistički kako bi proizveli disfunkciju mikrovaskularne barijere. Posljedično povećanje propusnosti dovodi do izlučivanja tekućine i proteina, povećavajući intersticijski tlak i snižavajući intravaskularni tlak. Osim toga, CD18-ovisni leukociti proizvode djelomičnu okluziju postkapilarnih venula, što dodatno doprinosi *no reflow*. Deplecija neutrofila praktički ukida fenomen u miokardu, mozgu i skeletnim mišićima, potvrđujući vitalnu ulogu neutrofila u *no reflow*. (23)

Važno je napomenuti da za vrijeme reperfuzijske faze, ROSC može dovesti do daljnjih oštećenja. Ovaj fenomen se zove paradoks kisika (*oxygen paradox*). (20) G.E. Meadows i suradnici su pokušali definirati uzrok ove pojave. U njemu su ispitanici po jednom od protokola prvo inhalirali 8% O<sub>2</sub>, a onda 100% O<sub>2</sub> tijekom 5 minuta. Između ostalih parametara mjerna je srednja brzina protoka krvi (*Cerebral blood flow velocity, CBFV*) u desnoj srednjoj cerebralnoj arteriji preko transkranijalnog Doppler ultrazvuka. Tijekom hipoksije povećala se ventilacija prouzročivši pad ET<sub>CO2</sub>. Unatoč padu P<sub>CO2</sub>, nizak P<sub>O2</sub> je povećao CBFV. Kada su ispitanici počeli inhalirati 100% O<sub>2</sub>, CBFV je pao ispod kontrolne razine. Tijekom tog razdoblja ET<sub>CO2</sub> je ostao ispod kontrolne razine. Smanjenje CBFV značajno korelira s

padom  $ET_{CO_2}$ . Time se zaključuje da nizak arterijski  $P_{CO_2}$  tijekom udisanja kisika koji prouzročuje cerebralnu vazokonstrikciju. Ovo može biti važan događaj u uzrokovanju paradoksa kisika. (25)

Patofiziologija upalnog odgovora citokinima, aktivacija komplementa i aktivacija endotela s neutrofilima komponente su IRI-ja koji će se opisati u zasebnim poglavljima.

### 5.1.2. Upalni odgovor

Upala je biološki odgovor imunološkog sustava koji može biti potaknut raznim čimbenicima, uključujući patogene, oštećene stanice i otrovne spojeve. Ovi čimbenici mogu potaknuti akutne i/ili kronične upalne odgovore u srcu, gušterači, jetri, bubrezima, plućima, mozgu, crijevnom traktu i reproduktivnom sustavu, što može dovesti do oštećenja tkiva ili bolesti. I infektivni i neinfektivni agensi i oštećenja stanica aktiviraju upalne stanice i pokreću signalne putove upale, najčešće NF- $\kappa$ B, MAPK i JAK-STAT. (26)

Mikrobne strukture poznate kao PAMP-ovi mogu potaknuti upalni odgovor aktivacijom receptora za prepoznavanje uzoraka kodiranih zametnom linijom (*Pattern-recognition receptors*, PRR) izraženih u imunološkim i neimunim stanicama. Neki PRR-ovi također prepoznaju endogene signale aktivirane tijekom oštećenja tkiva ili stanica i poznati su kao DAMP-ovi. DAMP je biomolekula domaćina koje mogu inicirati i održavati neinfektivni upalni odgovor. Poremećene stanice također mogu regrutirati urođene upalne stanice u odsutnosti patogena oslobađanjem DAMP-ova. (26)

Klase PRR obitelji uključuju Toll-like receptore (TLR), lektinske receptore C-tipa (CLR), receptore slične retinojskoj kiselini (RIG)-I-like receptore (RLR) i NOD-like receptore (NLR). TLR su obitelj visoko konzerviranih PRR koji sudjeluju u aktivaciji upalnog odgovora. Prijenos PAMP-ova i DAMP-ova posredovan je mijeloidnim faktorom diferencijacije-88 (MyD88) zajedno s TLR-ima. Signalizacijom putem TLR-a aktivira se intracelularna signalna kaskada koja dovodi do nuklearne translokacije transkripcijskih čimbenika, kao što su aktivatorski protein-1 i NF- $\kappa$ B ili interferonski

regulatorni faktor 3 (IRF3). DAMP i PAMP dijele receptore, kao što je TLR4, što ukazuje na sličnosti između infektivnih i neinfektivnih upalnih odgovora. (26)

Upalni putovi utječu na patogenezu niza akutnih bolesti i uključuju uobičajene upalne medijatore i regulatorne putove. Upalni podražaji aktiviraju unutarstanične signalne putove koji zatim aktiviraju proizvodnju upalnih medijatora. Primarni upalni podražaji, uključujući mikrobne produkte i citokine kao što su interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6) i faktor nekroze tumora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), posreduju upalu interakcijom s TLR-ima, IL-1 receptor (IL-1R), IL-6 receptor (IL-6R) i TNF receptor (TNFR). Aktivacija receptora pokreće važne intracelularne signalne putove, uključujući protein kinazu aktiviranu mitogenom (MAPK), nuklearni faktor kapa-B (NF- $\kappa$ B) i Janus kinazu (JAK) - pretvarač signala i aktivator transkripcijskih (STAT) puteva. (26)

Citokinima nazivamo veliku klasu signalnih molekula koja može na tipičan način inducirati branu ili reparacijske mehanizme. To su hormonima slične molekule u koje ubrajamo interferone, interleukine i hematopoetske faktore rasta. (6) Citokini su mali izlučeni proteini koje oslobađaju stanice imaju specifičan učinak na interakcije i komunikacije između stanica. Citokin je opći naziv; drugi nazivi uključuju limfokin (citokini koje stvaraju limfociti), monokin (citokini koje stvaraju monociti), kemokin (citokini s kemotaktičkim djelovanjem) i interleukin (citokini koje stvara jedan leukocit i djeluju na druge leukocite). Citokini mogu djelovati na stanice koje ih luče (autokrino djelovanje), na obližnje stanice (parakrino djelovanje), ili u nekim slučajevima na udaljene stanice (endokrino djelovanje). Postoje i proupalni citokini i protuupalni citokini. Proupalne citokine proizvode pretežno aktivirani makrofagi i uključeni su u regulaciju upalnih reakcija. Postoje brojni dokazi da su određeni proupalni citokini kao što su IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$  uključeni u proces patološke boli. (27)

IL-1 je podijeljen na IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ . IL-1 $\beta$  je snažan proupalni citokin, induciran uglavnom limfocitima, makrofagima i monocitima kao odgovor na mikrobne molekule. Nakon virusne infekcije, eksprimiraju se receptori za prepoznavanje uzoraka (PPR) i receptori slični tollu (TLR) što zauzvrat dovodi do pojačane ekspresije IL-1 $\beta$ . IL-1 $\beta$  stimulira CD4<sup>+</sup> stanice i diferencira ih prema Th17 stanicama. Osim stimulativnog učinka obitelji IL-1, postoje i članovi (IL-1R, a i 2) koji mogu inhibirati ili potisnuti ekspresiju IL-1 citokina. IL-1Ra se luči iz neutrofila, makrofaga, monocita i hepatocita

s ciljem smanjenja upale. Međutim, ekspresija IL-Ra mora biti izražena do 1000 puta kako bi se učinkovito inhibirala ili suzbila ekspresija IL-1 $\beta$ . (28)

IL-6 je pleiotropni citokin koji ne utječe samo na imunološki sustav, već djeluje i u drugim biološkim sustavima i mnogim fiziološkim događajima, kao što je regulacija rasta stanica, kao i aktivacija gena, proliferacija, preživljavanje i diferencijacija. IL-6 proizvode različite vrste stanica uključujući monocite, fibroblaste i endotelne stanice. Nakon stimulacije, IL-6 luče mnoge dodatne vrste stanica uključujući makrofage, T stanice, B stanice, mastocite, glijalne stanice, eozinofile, keratinocite i granulocite. IL-6 stimulira nekoliko vrsta leukocita i proizvodnju proteina akutne faze u jetri. Osobito je važan za poticanje B-stanica da se diferenciraju u stanice koje stvaraju antitijela (plazma stanice). Vezanje IL-6 na njegov receptor pokreće stanične događaje uključujući aktivaciju JAK (Janus kinaza) kinaza i aktivaciju Ras-posredovane signalizacije. (28)

Poput ostalih Th1 proupalnih citokina, TNF- $\alpha$  ima važnu ulogu koja uključuje upalni odgovor kako lokalno tako i u cirkulaciji. TNF- $\alpha$  pokreće ekspresiju vaskularnih endotelnih stanica, kao i pojačava adhezijske molekule leukocita koje stimuliraju infiltraciju imunoloških stanica. Ima ključnu ulogu u ranom odgovoru na virusnu infekciju pojačavajući infiltraciju limfocita na mjesto infekcije. (28)

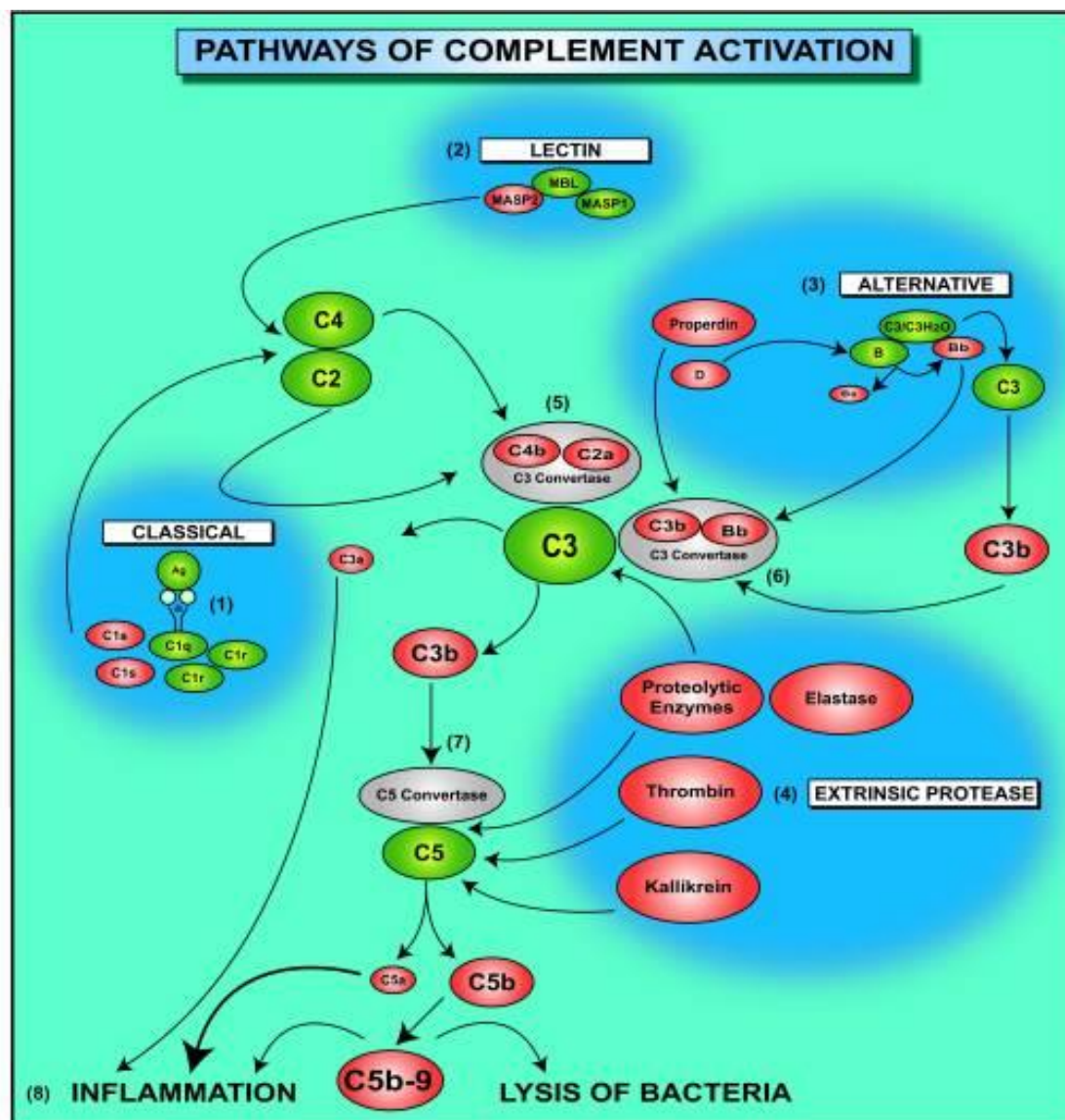
Prema istraživanju Adrie i suradnika, visok porast različitih citokina i topivih receptora javljaju se u krvotoku već 3 sata nakon srčanog zastoja. Nekoliko vrsta citokina pokazuju veće povišenje vrijednosti u umrlih naspram preživjelih. Razine citokina kao što su IL-6 i TNF-receptor 2 usko su povezani s laktatom, markerom za tkivnu hipoksiju, što ukazuje na blisku vezu između ishemije, reperfuzijskog sindroma i upalnog odgovora. Translokacija endotoksina kroz mjesta gastrointestinalne ishemije i oštećenja reperfuzije mogu objasniti povećane razine endotoksina u plazmi zabilježene unutar 2 dana nakon uspješne reanimacije. Međutim, nije pronađena korelacija između razine endotoksina u plazmi i smrtnosti. Topivi ICAM-1, VCAM-1, te P i E selektini povećani su tijekom i nakon kardiopulmonalne reanimacije, što ukazuje na aktivaciju neutrofila i naknadnu ozljedu endotela. Zanimljivo je da je hiporeaktivnost cirkulirajućih leukocita, procijenjena ex vivo, proučavana u bolesnika sa SIRS-om povezanim sa sepsom, traumom ili oporavkom od srčanog zastoja. Čini se da ovaj fenomen, poznat kao tolerancija endotoksina, utječe na monocite i

neutrofile, kao i na limfocite i da ovisi o signalu za aktiviranje. Može omogućiti zaštitu od ogromne disregulacije proupalnog procesa, ali, za razliku od toga, može izazvati imunološku paralizu (ili endogenu imunosupresiju) s povećanim rizikom od naknadnih nozokomijalnih infekcija. Uzrok ovog sindroma upalnog odgovora vjerojatno je ishemija i reperfuzijski sindrom odgovorni za endotoksemiju, kao i bakteremija kako je opisano u pasa i ljudi. Osim toga, želučana aspiracija je vrlo česta u bolesnika sa srčanim zastojem i, čak i kada je minimalna, može pridonijeti izazivanju upalnog odgovora. (20)

Ozljeda tkiva, primarni signal za pokretanje urođenog imunološkog odgovora i upale, pokreće nekoliko signalnih kaskada koje reguliraju promjene u mikrovaskularnom sustavu, uključujući aktivaciju komplementa. Komplement je skup proteina koji se nalazi u krvi i tjelesnim tekućinama te na površini stanica. Topive komponente komplementa čine proteolitičku kaskadu, čija aktivacija dovodi do stvaranja efektor komplementa koji ciljaju različite stanice uključene u imunološki odgovor. Receptori i regulatori vezani na membranu prenose signale od efektor komplementa do ciljnih stanica i ograničavaju aktivaciju komplementa na površine patogena i oštećene ili aktivirane stanice domaćina. Višestruke međusobne veze između proteina komplementa, imunoloških stanica i medijatora pružaju izvrstan mehanizam za zaštitu organizma od infekcija i potporu popravljanju oštećenih tkiva. (29)

Komplement se aktivira klasičnim, lektinskim ili alternativnim putovima koji konvergiraju na središnjoj molekuli sustava komplementa, C3. Osim toga, C3 i C5 se mogu cijepati, neovisno o konvertazama, proteolitičkim enzimima koji se oslobađaju iz leukocita trombinom ili kalikreinom. Enzimi koji cijepaju proteine komplementa, neovisno o konvertazama, grupirani su u ekstrinzički proteazni put. Vezivanje kompleksa C1 na komplekse antigen-antitijelo pokreće proteolitičko cijepanje komponenta komplementa pomoću C1s u klasičnom putu. C1s prvo cijepa C4, koji se veže na površinu bakterije, zatim cijepa C2, što dovodi do stvaranja kompleksa enzima C4b2a, C3 konvertaze klasičnog puta. Put lektina počinje vezanjem kompleksa MBL i proteaza 1 i 2 povezanih s lektinom koje vežu manozu (MASP1 i MASP2) na staničnu stijenu bakterije. MASP2 također dovodi do stvaranja C3 konvertaze C4b2a. Alternativni put se pokreće spontanom hidrolizom C3, što dovodi do stvaranja C3(H<sub>2</sub>O). C3(H<sub>2</sub>O) tvori kompleks s faktorom B, nakon čega slijedi

cijepanje faktora B unutar ovog kompleksa faktorom D. Konačni proizvod ovih enzimskih reakcija je kompleks C3(H<sub>2</sub>O)Bb. C3bBb kompleks ima sposobnost cijepanja C3 do C3b i C3a. Nakon što se taloži na površini stanica ili patogena, C3b veže više faktora B, a to vezanje postupno pojačava aktivacijsku kaskadu. Vezanje properdina stabilizira C3bBb kompleks, C3 konvertazu alternativnog puta. C3 konvertaze stvorene različitim putovima cijepaju C3 do C3a i C3b. C3b doprinosi stvaranju C5 konvertaze, koja cijepa C5 na a i b podjedinicu. C3a, C5a i C5b-9 kompleks su efektori komplementa koji doprinose upali. (Slika 3.) (29)

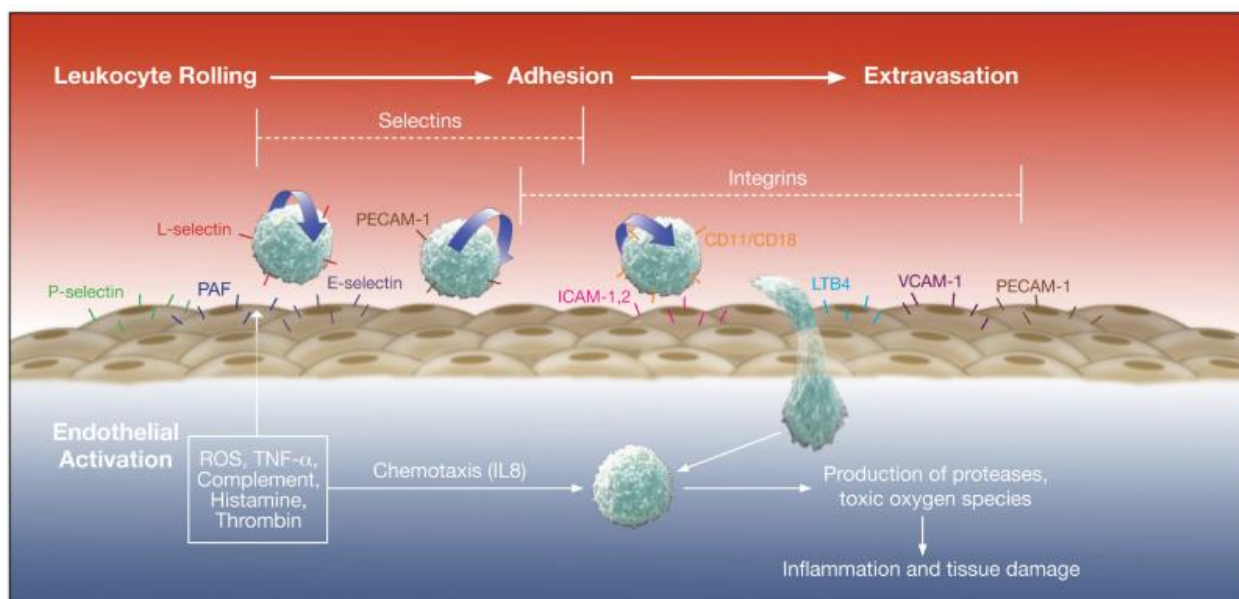


**Slika 2.** Putovi aktivacije komplementa. Preuzeto s interneta: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1959484/> datum: 23.06.2022.

Regrutiranje polimorfonuklearnih neutrofila (PMN) u upaljeno tkivo kao odgovor na ozljedu ili infekciju strogo je regulirano (30). Leukocitna adhezija je ključni korak u ozljedi vaskularnog endotela koji vodi do povećane mikrovaskularne propusnosti i tromboze (14). PMN se kotrljaju duž endotelne stijenke postkapilarnih venula i integriraju upalne signale. Aktivacija PMN selektinima i kemokinima prisutni na upaljenom endotelu reguliraju adhezivnost integrina. Vezanje aktiviranih integrina na njihove kontra-receptore na endotelnim stanicama inducira zaustavljanje neutrofila i čvrstu adheziju. Klasična kaskada regrutiranja PMN uključuje 'hvatanje', kotrljanje, sporo kotrljanje, zaustavljanje, jačanje nakon adhezije, puzanje i paracelularnu ili transcelularnu transmigraciju. Integrini nisu samo odgovorni za pričvršćivanje neutrofila na endotel, oni su također sposobni prenositi signale iz izvanstanične domene u stanicu (signalizacija izvana-unutra). Ovi signali jačaju prijanjanje, induciraju proizvodnju superoksida, respiratorni prasak i transmigraciju. Selektini su membranski glikoproteini tipa I. Obitelj uključuje tri molekule koje pokazuju različite obrasce ekspresije i funkcije. (30)

L-selektin je izražen na gotovo svim cirkulirajućim leukocitima i sudjeluje u vraćanju limfocita i regrutaciji leukocita na mjesta upale. Nakon aktivacije leukocita, L-selektin se može izlučiti proteolitičkim cijepanjem blizu površine stanice. Ekspresija E-selektina ograničena je na upaljene endotelne stanice i inducira se na razini transkripcije, budući da inhibitori transkripcije ili translacije inhibiraju ekspresiju E-selektina. P-selektin se induktivno eksprimira na aktiviranom endotelu i trombocitima. P-selektin se pohranjuje prethodno formiran u  $\alpha$ -granulama i Weibel-Palade tijelima trombocita i endotela. P-selektinski glikoproteinski ligand (PSGL)-1 je glikoprotein izražen na svim leukocitima. PSGL-1 može vezati L-, P- i E-selektin. Posttranslacijske modifikacije PSGL-1 važne su za optimalni kapacitet vezanja selektina. (30)





**Slika 3.** Cowled P, Fitridge R. Pathophysiology of Reperfusion Injury. [Internet] Marginacija neutrofila, adhezija na endotel i ekstravazacija. Preuzeto s interneta: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534267/figure/ch18f3/?report=objectonly> datum: 23.06.2022.

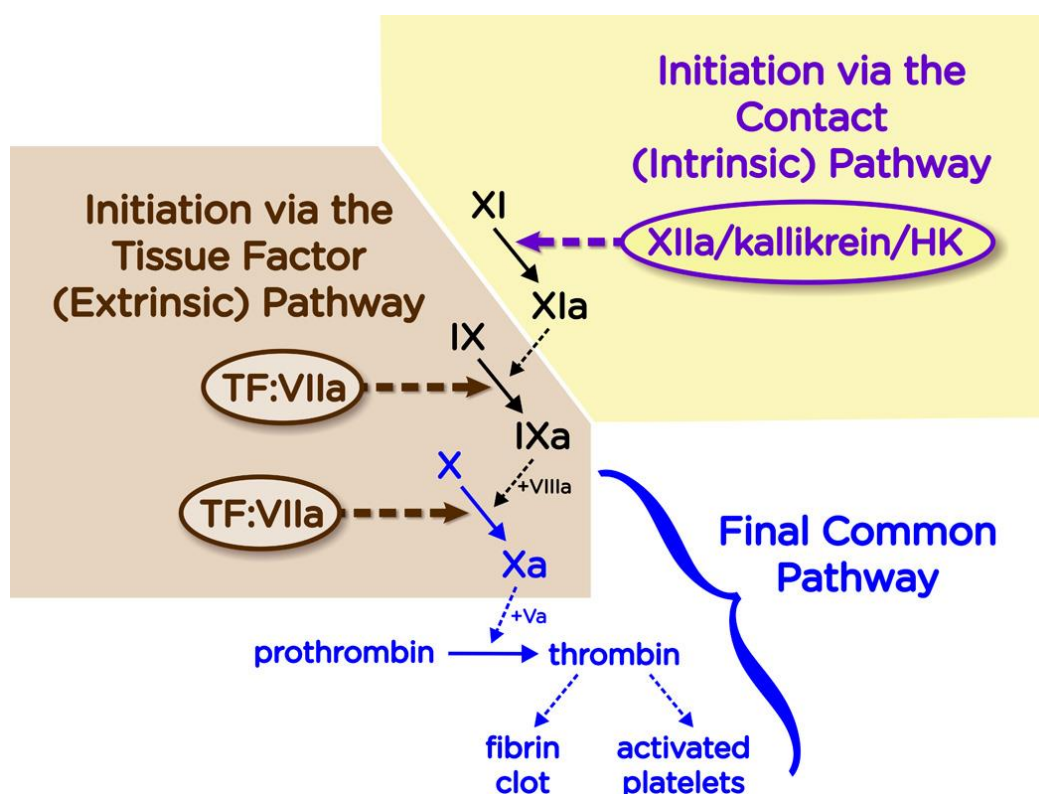
### 5.1.3. Aktivacija koagulacije

Nakon kardiocirkulacijskog zastoja aktivira se koagulacija. Koagulacija i upala su patofiziološki međusobno usko povezane. Međusobna reakcija trombocita i leukocita preko P-selektina vodi aktivaciji trombocita. Produkti koagulacije (npr. faktor Xa, fibrin) mogu biti inducirani u monocitima i endotelu. Nakon kardiocirkulacijskog zastoja nastaju reperfuzijske smetnje u mikrocirkulaciji. Dokazano je intravaskularno stvaranje fibrina poslije reanimacije u kapilarama pluća i bubrega. (6)

Ubrzo nakon početka oživljavanja dokazuju se kompleksi trombin-antitrombin (TAT) i fibrinski monomeri kao markeri koagulacije (6). TAT nastaje kao odgovor na visoku razinu trombina uzrokovanu koagulacijom nakon puknuća žile. Budući da se trombin brzo veže za antitrombin, TAT je korisna mjera za razinu trombina u krvi. Trombin može proći krvno-moždanu barijeru, uništavajući neurone i potencijalno uzrokujući cerebralne edeme (31). Monomeri fibrina nastaju cijepanjem fibrinogena trombinom. Mogu se mjeriti krvnim testovima i mogu poslužiti kao marker *in vivo*

fibrinogeneze i aktivacije koagulacije. Oni mogu biti korisni u procjeni hiperkoagulabilnosti (32).

Postoje dva glavna puta za pokretanje kaskade zgrušavanja krvi, poznata kao put tkivnog faktora (TF *pathway*) i kontaktni put (slika 5) (33). Masivnu aktivaciju koagulacije izazivaju hipoksija, staza krvnog protoka, oštećenje stanica endotela s ekspozicijom tromboplastina i visoka koncentracija endo- i egzogenih kateholamina (6). TF put se pokreće kada stanično-površinski kompleks TF i fVIIa (TF:VIIa) aktivira fIX i/ili fX ograničenom proteolizom. Kontaktni put se pokreće kada se fXII, PK i HK skupe na odgovarajućoj površini ili polimeru. To rezultira recipročnom aktivacijom fXII u fXIIa pomoću kalikreina i PK u kalikrein pomoću fXIIa. Rezultirajuća generacija fXIIa aktivira fXI u fXIa, koji zatim pretvara fIX u fIXa. Oba puta konvergiraju u proizvodnji fXa. Ovaj konačni zajednički put rezultira stvaranjem navale trombina, koji pretvara fibrinogen u fibrin i aktivira trombocite. (33) (slika 5)



**Slika 4.** Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. [Internet] Pregled kaskade zgrušavanja krvi. Preuzeto s interneta: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4826570/>

Aktivacija trombocita dokazana je povećanom koncentracijom čimbenika trombocita i tromboksana A2 (TXA2) (6). Trombocitni faktor 4 (PF4) mali je citokin koji pripada CXC obitelji kemokina koji je također poznat kao kemokin (C-X-C motiv) ligand 4 (CXCL4). Ovaj kemokin se oslobađa iz alfa-granula aktiviranih trombocita tijekom agregacije trombocita i potiče zgrušavanje krvi moderiranjem učinaka molekula sličnih heparinu. Zbog ovih uloga, predviđa se da igra ulogu u zacjeljivanju rana i upalama (35). Obično se nalazi u kompleksu s proteoglikanom. TXA2 je vrsta tromboksana koju proizvode aktivirane trombocite tijekom hemostaze i ima protrombotička svojstva: stimulira aktivaciju novih trombocita kao i povećava agregaciju trombocita. To se postiže aktivacijom receptora tromboksana, što rezultira promjenom oblika trombocita, aktivacijom integrina iznutra prema van i degranulacijom. Cirkulirajući fibrinogen veže ove receptore na susjednim trombocitima, dodatno jačajući ugrušak. Tromboksan A2 je također poznat vazokonstriktor i posebno je važan tijekom ozljeda tkiva i upala. Također se smatra odgovornim za Prinzmetalovu anginu. (34)

#### 5.1.4. Disfunkcija miokarda

Disfunkcija miokarda nakon srčanog zastoja uključuje pad minutnog i udarnog volumena te stvara ventrikularnu sistoličku, tj. dijastoličku disfunkciju. Oštećena sistolička funkcija lijeve klijetke zabilježena je u gotovo dvije trećine pacijenata oživljenih nakon srčanog zastoja (36). Prvenstveno je to posljedica postishemijskog funkcionalnog poremećaja miokarda (*myocardial stunning*), a manje strukturalnih oštećenja (6). Patofiziologija uključuje kardiovaskularnu ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu i kardiovaskularnu toksičnost od prekomjernih razina upalne aktivacije citokina i kateholamina. Slični mehanizmi javljaju se kod disfunkcije miokarda nakon kardiopulmonalne prenosnice, kod sepse i kod kardiomiopatije izazvane stresom (36).

*Myocardial stunning* je stanje reverzibilne srčane disfunkcije (*reversible myocardial dysfunction*, RMD) koja se može pojaviti u dijelu miokarda bez nekroze nakon kratkog prekida perfuzije, unatoč pravovremenom uspostavljanju normalnog koronarnog krvotoka (38). U ovoj situaciji, čak i nakon što je ishemija ublažena (npr. angioplastikom) i protok krvi u miokardu se vrati u normalu, funkcija miokarda je još

uvijek smanjena kroz nedefinirano vremensko razdoblje, obično nekoliko dana do tjedana. Ovo reverzibilno smanjenje funkcije srčane kontrakcije nakon reperfuzije nije objašnjeno oštećenjem tkiva ili smanjenim protokom krvi, već se misli da predstavlja 'neusklađenost' perfuzije i kontrakcije. *Myocardial stunning* prvi je put opisano u laboratorijskim pokusima na psima 1970-ih gdje su uočene abnormalnosti stijenke LV nakon okluzije koronarne arterije i naknadne reperfuzije. (37)

Dvije vodeće patofiziološke hipoteze impliciraju oštećenje slobodnim radikalima izazvano reperfuzijom i promijenjenim protokom kalcija što rezultira unutarstaničnom hiperkalcemijom i desenzibilizacijom miofilamenata. Nakon što nastupi potpuna ishemija, miokard se odmah prebacuje s aerobne na anaerobnu glikolizu što rezultira smanjenom sposobnošću proizvodnje fosfata visoke energije (npr. ATP, kreatinin fosfat). U ovoj točki, nedostatak energije i nakupljanje laktata rezultiraju prestankom kontrakcije unutar 60 sekundi od ishemije (tj. okluzije žile). Nakon toga slijedi razdoblje *myocardial stunning*, u kojem dolazi do reverzibilnog ishemijskog oštećenja. Otprilike 30 minuta nakon početka potpune ishemije oštećenje postaje ireverzibilno, čime završava *myocardial stunning*. Vjeruje se da stvaranje slobodnih radikala tijekom početnog razdoblja reperfuzije nakon ishemije pridonosi patogenezi istog. (37)

Poslije kardiocirkulacijskog zastoja nalazimo porast troponina u krvi kao izraz propasti kardiomiocita, bez postojanja infarkta miokarda. Nekroze su histološki atipične. Funkcija miokarda se opet normalizira unutar 24 sata. (6)

#### 5.1.5. Insuficijencija nadbubrega

Uzrok adrenalne disfunkcije može biti smanjena perfuzija kore nadbubrega ili direktna inhibicija sinteze kortizola upalnim citokinima. Postoji mogućnost utjecaja jatrogenim faktorima, npr. supresija hormona glukokortikosteroidnom terapijom, primjena etomidata ili fenitoina. (6)

Akutni početak ishemije aktivira simpatički sustav i norepinefrin se oslobađa iz nadbubrežne žlijezde. Unatoč velikom povećanju endogenih kateholamina u plazmi, nadbubrežni krvotok ne samo da ostaje neadekvatan, već se nakon nekog vremena pogoršava zbog kontrakcije njegovih mikrožila. Adrenomedulin, vazodilatatorski

peptid, djelomično je odgovoran za ovaj fenomen jer prigušuje odgovore potaknute barorefleksom i ublažava simpatičke radnje. Nastala anoksija ima veliki utjecaj na funkciju nadbubrežne žlijezde koja je možda već ugrožena postojećim stanjima koja utječu na osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. (39)

Prengel i suradnici su otkrili da su koncentracije kateholamina u plazmi nakon ROSC-a u početku visoke, ali se postupno smanjuju tijekom neposrednog i ranog razdoblja nakon reanimacije. Jedno moguće objašnjenje za ovaj fenomen je da kada se ROSC oporavi, visoke koncentracije endogenih i egzogenih kateholamina počinju se metabolizirati. 'Ošamućene' nadbubrežne žlijezde ne uspijevaju sintetizirati i otpustiti te tvari ili ih otpuštaju u malim količinama zbog nekoliko razloga. Prvo, funkcija žlijezda ne ovisi samo o broju stanica koje su preživjele razdoblje ekstremne anoksije, već i o učinku postojećih stanja koja utječu na osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda. Drugo, IRI inaktivira nekoliko metaboličkih enzima i ozljeđuje stanice koje su preživjele. Treće, sinteza i oslobađanje mogu se smanjiti nakon smanjene regulacije staničnih receptora zbog povećanih koncentracija kateholamina u plazmi. Drugi razlog je povećana koncentracija adrenomedulina koji se izlučuje kao odgovor na povećanje epinefrina. (39)

Na insuficijenciju nadbubrežne žlijezde treba posumnjati u svakog oživljavanog bolesnika koji razvije nestabilan ili snižen krvni tlak nejasne etiologije ili ima hipotenziju koja nije otporna na reanimaciju tekućinom i vazopresore. Međutim, poremećaj se ne mora klinički očitovati i mora se otkriti biokemijskim dokazima abnormalnog adrenalnog odgovora. (39)

## 6. Klinička slika

Klinički se PRS može gledati iz više pravaca. Geppert navodi da su povišene razine citokina prijavljene nakon IRI-ja te mogu uzrokovati SIRS nakon uspješne KPR. 66% svih pacijenata nakon kardiocirkulacijskog zastoja ispunjavaju kriterije SIRS-a. (40).

Posebno očit problem za mnoge pacijente je stanje cirkulacije. Gotovo polovina pacijenata u postreanimacijskom tijeku prikazuje hemodinamsku nestabilnost osjetljivu na kateholamine. Ovo može izazivati više stvari: postishemijska disfunkcija miokarda, vazodilatacija, hipovolemija i postojeće bolesti (npr. infarkt miokarda). Dotični čimbenici su usko povezani sa sistemskom upalom. Hemodinamika se može tijekom 2 dana stabilizirati i pacijenti mogu biti bez kateholamina (41). S druge strane, hemodinamika je od velike važnosti za ishod poslije kardiocirkulacijskog zastoja. Nakon zastoja, autoregulacija cerebralnih krvnih žila je oslabljena ili je uopće nema u većine bolesnika. (14)

Većina pacijenata razvija upalnu reakciju nakon kardiocirkulatornog zastoja. IL-6 je pirogen koji je uglavnom povišen nakon srčanog zastoja. Epidemiološki su studije pokazale da je s povećanjem temperature lošiji ishod po pacijenta. Indukcija hipotermije dovodi do poboljšanja ishoda i većeg preživljenja pacijenata.(6)

Pacijent je nakon kardiocirkulacijskog zastoja u pravilu u hipoglikemiji. Razlog tomu bi moglo biti povećano stvaranje stres hormona. Glukokortikosteroidi i kateholamini induciraju glikogenolizu i glukoneogenezu te periferno iskorištavanje glukoze (inzulinska rezistencija) koju, s druge strane, potentira i TNF- $\alpha$ . SIRS pogoduje nastanku hiperglikemije, a ona stimulira upalu. Kod kardiocirkulacijskog zastoja povećan GUK ide s lošijim *outcome*-om. (6)

Poslije ovakvih teških stanja, organizam je osobito podložan infekcijama. 50 do 70% pacijenata nakon kardiopulmonarnog zastoja zadobije neki oblik infekcije. Ulazna vrata infekcijama su rane i mjesta punkcije (npr. dišni putevi). Moguć je prodor bakterija kroz ishemijska oštećenja intestinalne barijere. Glavni putevi zaraze su intravazalni kateter, endotrahealna intubacija ili aspiracija. Većina pacijenata poslije KPR se ventilira. In vitro je dokazana smanjena reaktivnost i disfunkcija leukocita. (6)

Lezija crijevne mukoze nakon ozljeda dovodi do velikih funkcionalnih oštećenja sa povećanom propustnošću mukozne barijere, dijareje i translokacije endotoksina i bakterija. Endotoksini i bakterije, čim dođu u krvotok, mogu pridonjeti oštećenju tkiva te multiploj disfunkciji organa. (42)

Globalna ishemija utječe na sve organske sustave, no ne reagiraju sva tkiva jednako. Veće oštećenje se može očekivati u organima koja imaju veću potrebu za potrošnjom kisika. Na prvom mjestu je mozak koji je jako osjetljiv na ishemiju. Također, postoje selektivno ranjive regije kao hipokampus, nucl. reticularis thalami i korteks (6). Brzo dolazi do manjka energetskog surstrata zbog uobičajeno velike potrošnje. Nastankom ROSC-a djelomično se zaustavlja proces oštećenja stanica zbog neadekvatnog funkcioniranja ionskih pumpi. (42)

Srce je također teško oštećeno pri SCA. U reanimiranih bolesnika, čak i bez prisutnosti infarkta miokarda, dolazi po povećanja troponina u krvi. Oni su izraz odumiranja kardiomiocita. Razina koncentracije troponina ovisi o trajanju srčanog zastoja. (42)

## 7. Dijagnostika

Budući da je PRS podvrsta SIRS-a, možemo ga diagnosticirati po 4 kriterija navedenih u poglavlju patofiziologije. Kako se radi o upali postoji puno biomarkera koji mogu ukazati na nju. Neki od najčešće korištenih upalnih markera su:

1. Krvna slika (RBC, WBC, hemoglobin, hematokrit, trombociti)
2. C-reaktivni protein (CRP)
3. Brzina sedimentacije eritrocita (ESR)
4. Prokalcitonin
5. Kalprotektin
6. Feritin
7. Fibrinogen. (43)

Koncentracije CRP-a pouzdani su rani pokazatelj aktivne sistemske upale jer mogu pomoći u razlikovanju upalnih od neupalnih stanja i odražavaju težinu upalnog inzulta. CRP se preporučuje umjesto ESR-a za otkrivanje upale akutne faze u bolesnika s nedijagnosticiranim stanjima jer je osjetljiviji i specifičniji od ESR-a. CRP ima uzak raspon normalnih vrijednosti, obično <3-10 mg/L u krvi, ali u bolesnika s infekcijama ili upalnim stanjima, razine mogu narasti nekoliko stotina puta. (44)

ESR je neizravno mjerenje koncentracije proteina u plazmi i na njega utječu brojna bolesna stanja. Budući da ESR ovisi o nekoliko proteina s različitim poluživotima, stopa raste i pada sporije nego koncentracije CRP-a. Nadalje, normalne vrijednosti ESR specifične su za dob i spol; stopa postojano raste s godinama i viša je u žena nego u muškaraca. Iako mjerenja CRP-a imaju jasnu prednost u odnosu na ESR vrijednosti. (44)

Otpuštanje PCT-a u cirkulaciju najčešće je izazvano bakterijskom infekcijom; međutim, povećanja također mogu biti posljedica drugih uzroka, uključujući tešku virusnu infekciju, pankreatitis, traumu tkiva i određene autoimune poremećaje. Nadalje, povišenja PCT-a obično nisu povezana s bakterijskom kolonizacijom, lokaliziranom bakterijskom infekcijom ili alergijskim odgovorom. U dijagnozi sepse, povišene razine PCT-a imaju visoku pozitivnu prediktivnu vrijednost, a normalne razine imaju visoku negativnu prediktivnu vrijednost. (44)



Od ostalih biomarkera u procesu istraživanja valja naglasiti istraživanje uzoraka cerebralnih mijelinskih lipida proučavan je na štakorima izloženim blagoj hipoksiji tijekom 30 minuta. Najizraženija promjena uključivala je značajno povećanje sadržaja estera kolesterola i lizofosfatidilkolina u mijelinskoj frakciji. (45)

Nadalje, protein S-100B može se koristiti kao novi biokemijski marker oštećenja moždanih stanica, mjeren jednostavnim testom krvi. S-100B pripada novoj generaciji molekularnih serumskih markera oštećenja mozga. Ti će markeri imati potencijal kao surogat marker ishoda ili parametri praćenja i za kliničke i za eksperimentalne postavke. (46)

Osim laboratorijske dijagnostike postoji ona slikovna (MR, CT, UZV, RTG) koja svojim specifičnim prikazima navodi na uspostavljanje daljnih pogoršanja ili poboljšanja kliničke slike.

## 8. Terapija

Neoviso od osnove bolesti, svi fiziološki parametri se moraju u pravilu normalizirati. Smjernice ERC-a naglašavaju održavanje normotonije, normoglikemije, normokapnije i normoksemije. Prvi korak kod cirkulacijski nestabilnog pacijenta je nadoknada volumena. Dokazano je da se, usprkos disfunkciji miokarda poslije kardiocirkulacijskog aresta, dobro podnose intravenski dane tekućine. Laurent u svojoj studiji kaže da je za cirkulacijsku stabilizaciju unutar 72 sata potrebno 8000 mL infuzije. Hipotermija kao vrsta terapije predstavlja upotrebu hladnih infuzija kod koje se treba infundirati 2000 mL u 30 minuta. Upotreba velikih količina tekućine u kratkom vremenu neposredno poslije kardiocirkulacijskog zastoja ne šteti. *'Early goal directed therapy'* je vrsta terapije koja se sastoji od niza algoritama. Ona počinje najranije moguće poslije postavljanja kliničke dijagnoze cirkulacijsko nestabilnog SIRS-a. Koraci u terapiji su:

1. Nadoknada volumena (cilj - CVT 8-13 mmHg)
2. Nitroglicerina ili noradrenalin (cilj - MAP 65-90 mmHg)
3. Optimiziranje opskrbe kisikom, transfuzijama eritrocita i dobutaminom (CVS >70%). (6)

Patološki porasla temperatura mora se korigirati na normotermiju te ako ne postoje kontraindikacije, treba uvesti terapijsku hipotermiju. Iako su ciljne vrijednosti GUK-a nepoznate, Van den Berghe opisuje bolje preživljenje kirurških pacijenata na intenzivnom liječenju sa striktno normoglikemijskim podešavanjem GUK-a. Također, opisane su visoke učestalosti hipoglikemije kao posljedica striktno terapije inzulinom. ERC preporučuje granicu GUK-a od 10 mmol/L. Plinske analize moraju biti u granicama normale. Treba izbjegavati hiperventilaciju koja izaziva cerebralnu vazokonstrikciju. (6)

ERC definira hipotermiju kao središnju temperaturu ispod 35°C. Postoje još srednja (35-32), moderatna (32-30) i teška hipotermija (<30). Na temperaturi ispod 30°C ne daju se medikamenti za KPR dok se ona ne povisi. Postoji klinička korist od hipotermije jer utječe na metabolizam neurona. Ona inhibira indukciju citokina IL-1, IL-6, IL-10 i TNF- $\alpha$  te adheziju molekula ICAM-1. Disfunkcija leukocita direktno je ovisna o temperaturi. Povećana imunosupresija uzrokovana hipotermijom vjerojatno pridonosi većem riziku od infekcija. Hipotermija djeluje pozitivno inotropno na

disfunkciju miokarda, a srce se bolje defibrilira kad je u hipotermiji. Terapija se može izvesti površinskim hlađenjem, endovaskularnim kateterom za hlađenje i hladnim infuzijama. (6)

Nakon KPR često dolazi do insuficijencije nadbubrega. U terapiji sepse se aplicira niska doza hidrokortizona. Terapija je kontroverzna i ne preporuča se za vrijeme reanimacije. (6)

Hemofiltracija je terapija otklanjanja upalnih medijatora iz krvi. Poboljšava se stopa preživljenja sa '*high-volume*' hemofiltracijom (200 mL/kg/tt/h). (6)

Na životinjskim modelima može se smanjiti veličina moždanog udara i infarkta miokarda uporabom TNF- $\alpha$  antagonista. U modelu štakora se primjenom monoklonalnih anti-P-selektin antitijela smanjila veličina infarkta kod fokalne cerebralne ishemije. Djelovanje aktiviranog proteina C (APC) je antiinflamatorno, antikoagulacijsko i antiapoptotičko. Davanjem APC-a smanjuje se mortalitet sepse za 19,4%. (6)

Generalizirana trombolitička terapija bi mogla imati pozitivan učinak kad ne postoji tromboembolijska patologija. U studijama s obećavajućim rezultatima korišteni su heparin i inhibitori agregacije trombocita. Još nema podataka o kliničkim studijama. (6)

## 9. Zaključak

Postreanimacijski sindrom vrlo je složen patofiziološko proces. Najveću ulogu u njegovom nastanku ima sistemski upalni odgovor i ishemijsko reperfuzijska ozljeda. Ova 2 složena procesa odgovorna su za razvoj biokemijske neravnoteže u organizmu. Hipoksija različito utječe na organske sustave. Oni organi s najvećom potrebom za kisikom imaju najveća oštećenja. Globalna ishemija mozga dovodi do poremećaja neuroloških funkcija. Ako ne dođe do povrata cirkulacije za 10 minuta od početka srčanog zastoja, stvaraju se nepovratne tkivne ozljede. Budući da je stopa preživljenja niska unatoč postreanimacijskoj skrbi i terapiji, javno zdravstvo bi se trebalo usmjeriti na promoviranje preventivnih mjera. Zdrav život, smanjena konzumacija alkohola i duhanskih proizvoda uvelike bi pomoglo u poboljšanju epidemioloških brojki. Laike bi se trebalo sustavno educirati BLS-u kako bi povišili šanse za preživljenjem dok na mjesto nesreće ne dođe HMS. Postreanimacijski sindrom je još uvijek nedovoljno istražen. Istraživanja na životinjama usmjerena na terapiju pokazuju obećavajuće rezultate (npr. antagonisti upalnih molekula). Budući da bi takvo liječenje bilo izuzetno skupo, trenutno se ona usmjerava na *support*-ne mjere. Hipotermijska terapija je najjednostavniji i najbitni oblik suzbijanja nastanka generalizirane upale ili barem smanjenje u njezinoj kvantiteti. Važno je educirati zdravstvene radnike na pravovremeno postavljanje sumnje i usmjerenoj dijagnostici.

## 10. Zahvale

Posebne zahvale upućujem svom mentoru prof. dr. sc. Slobodanu Mihaljeviću na njegovom vremenu, razumijevanju, jednostavnim dogovorima te brzim rješavanjem mojih nedoumica.

Zahvaljujem svojoj obitelji što su uvijek bili uz mene i bodrili me kad su znali da mi je teško, zmanu i kolegi Domagoju na memovima i pomoći oko faksa, Ivi i Legićima na svakom tonu i koncertu te mojim curama što su mi uljepšale studentske dane.

## 11. Literatura

1. Klain M. Obituary Vladimir Alexandrovitch Negovsky. Elsevier: Res. 2003; 59: 7-9. Dostupno na: [https://www.resuscitationjournal.com/article/S0300-9572\(03\)00321-6/pdf](https://www.resuscitationjournal.com/article/S0300-9572(03)00321-6/pdf)
2. Mayo Clinic. Sudden cardiac arrest. (Nov 2021). Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/sudden-cardiac-arrest/symptoms-causes/syc-20350634>
3. Cleveland Clinic. Sudden Cardiac Death (Sudden Cardiac Arrest). (Jun 2022). Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17522-sudden-cardiac-death-sudden-cardiac-arrest>
4. British Heart Foundation. Cardiac arrest. (Nov 2019). Dostupno na: <https://www.bhf.org.uk/informationsupport/conditions/cardiac-arrest>
5. Gräsner JT, Herlitz J, Tjelmeland IBM, Wnent J, Masterson S, Lilja G, i sur. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe. Elsevier: Res. 2021; 161: 61-79. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300957221000605>
6. Mihaljević S, Čačić M. Kardiopulmonalna reanimacija. 1. izdanje. Zagreb: Fotosoft d.o.o.; 2016.
7. Resuscitation Council UK. FAQs: Basic Life Support (CRP). (Oct 2015). Dostupno na: <https://www.resus.org.uk/home/faqs/faqs-basic-life-support-cpr>
8. American CPR Training. CPR Facts. (2015). Dostupno na: <https://americancpr.com/cprfacts.html>
9. ProCPR by ProTrainings. CPR Facts and Stats – What is the CPR Success Rate?. (Apr 2022). Dostupno na: <https://www.procpr.org/blog/training/cpr-facts-and-stats>
10. American Heart Association: CPR & First Aid: Emergency Cardiovascular Care. CPR Facts & Stats: How CPR is changing (and saving) lives. (2022). Dostupno na: <https://cpr.heart.org/en/resources/cpr-facts-and-stats>
11. Bandolin NS, Huang W, Beckett L, Wintemute G. Perspectives of emergency department attendees on outcomes of resuscitation efforts: origins and impact on cardiopulmonary resuscitation preference. Emerg Med J. 2020 Oct;37(10):611-616. doi: 10.1136/emermed-2018-208084. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661063.

12. Ramenofsky DH, Weissman DE. Palliative Care: Network of Wisconsin [Internet]. Wisconsin: David H Ramenofsky. 2015 Jul – [pristupljeno 02.06.2022.]. Dostupno na: <https://www.mypcnow.org/fast-fact/cpr-survival-in-the-hospital-setting/>
13. Salcido DD, Stephenson AM, Condle JP, Callaway CW, Menegazzi JJ. Incidence of rearrest after return of spontaneous circulation in out-of-hospital cardiac arrest. *Prehosp Emerg Care*. 2010 Oct-Dec;14(4):413-8. doi: 10.3109/10903127.2010.497902. PMID: 20809686; PMCID: PMC3226713.
14. Schneider, A. & Albertsmeier, Markus & Böttiger, B.W. & Teschendorf, Peter. (2012). Postreanimationssyndrom. *Der Anaesthesist*. 61. 10.1007/s00101-012-2002-8.
15. Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, i sur. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*. 2016 Aug;105:188-95. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.06.004. Epub 2016 Jun 16. Erratum in: *Resuscitation*. 2016 Dec;109 :145-146. PMID: 27321577.
16. Gräsner JT, Wnent J, Herlitz J, Perkins GD, Lefering R, Tjelmeland I, i sur. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe - Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation*. 2020 Mar 1;148:218-226. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.12.042. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32027980.
17. Baldi E, Grieco NB, Ristagno G, Alihodžić H, Canon V, Birkun A, i sur. The Automated External Defibrillator: Heterogeneity of Legislation, Mapping and Use across Europe. New Insights from the ENSURE Study. *J Clin Med*. 2021 Oct 28;10(21):5018. doi: 10.3390/jcm10215018. PMID: 34768537; PMCID: PMC8585055.
18. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. 2021 Jul 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31613449.
19. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest*. 1997 Jul;112(1):235-43.
20. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr*

- Opin Crit Care. 2004 Jun;10(3):208-12. doi: 10.1097/01.ccx.0000126090.06275.fe. PMID: 15166838.
21. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Ischemia; [ažurirano 21.06.2022; pristupljeno 22.06.2022.]. Dostupno na: <https://en.wikipedia.org/wiki/Ischemia>
22. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Reperfusion injury; [ažurirano 16.12.2021; pristupljeno 22.06.2022.]. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Reperfusion\\_injury](https://en.wikipedia.org/wiki/Reperfusion_injury)
23. Cowled P, Fitridge R. Pathophysiology of Reperfusion Injury. In: Fitridge R, Thompson M, editors. Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011. 18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534267/>
24. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Reactive oxygen species; [ažurirano 04.06.2022; pristupljeno 22.06.2022.]. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Reactive\\_oxygen\\_species](https://en.wikipedia.org/wiki/Reactive_oxygen_species)
25. Meadows GE, Imms FJ, Ernsting J. Communications: A potential explanation of the oxygen paradox. J Physiol. 2002; 539P, S099. Dostupno na: <https://www.physoc.org/abstracts/a-potential-explanation-of-the-oxygen-paradox/>
26. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J i sur. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget. 2017 Dec 14;9(6):7204-7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208. PMID: 29467962; PMCID: PMC5805548.
27. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. Int Anesthesiol Clin. 2007 Spring;45(2):27-37. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e. PMID: 17426506; PMCID: PMC2785020.
28. Thermo Fisher Scientific. Pro-Inflammatory Cytokines Overview. Retrived from: <https://www.thermofisher.com/hr/en/home/life-science/cell-analysis/cell-analysis-learning-center/immunology-at-work/proinflammatory-cytokines-overview.html>
29. Markiewski MM, Lambris JD. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. Am J Pathol. 2007



- Sep;171(3):715-27. doi: 10.2353/ajpath.2007.070166. Epub 2007 Jul 19. PMID: 17640961; PMCID: PMC1959484.
30. Zarbock A, Ley K. Neutrophil adhesion and activation under flow. *Microcirculation*. 2009 Jan;16(1):31-42. doi: 10.1080/10739680802350104. PMID: 19037827; PMCID: PMC2851240.
  31. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Thrombin–antithrombin complex; [ažurirano 18.03.2022; pristupljeno 25.06.2022.]. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Thrombin%E2%80%93antithrombin\\_complex](https://en.wikipedia.org/wiki/Thrombin%E2%80%93antithrombin_complex)
  32. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Fibrin monomer; [ažurirano 18.03.2022; pristupljeno 25.06.2022.]. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Fibrin\\_monomer](https://en.wikipedia.org/wiki/Fibrin_monomer)
  33. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2015;50(4):326-36. doi: 10.3109/10409238.2015.1050550. Epub 2015 May 28. PMID: 26018600; PMCID: PMC4826570.
  34. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Thromboxane A<sub>2</sub>; [ažurirano 28.11.2021; pristupljeno 25.06.2022.]. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Thromboxane\\_A2](https://en.wikipedia.org/wiki/Thromboxane_A2)
  35. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Platelet factor 4; [ažurirano 18.03.2022; pristupljeno 26.06.2022.]. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Platelet\\_factor\\_4](https://en.wikipedia.org/wiki/Platelet_factor_4)
  36. Jacob C. Jentzer, Meshe D. Chonde, Cameron DeZfulian, "Myocardial Dysfunction and Shock after Cardiac Arrest", *BioMed Research International*, vol. 2015, Article ID 314796, 14 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/314796>
  37. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Myocardial stunning; [ažurirano 29.10.2021; pristupljeno 26.06.2022.]. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Myocardial\\_stunning](https://en.wikipedia.org/wiki/Myocardial_stunning)
  38. Ruiz-Bailén M, Aguayo de Hoyos E, Ruiz-Navarro S, Díaz-Castellanos MA, Rucabado-Aguilar L, Gómez-Jiménez FJ i sur. Reversible myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2005 Aug;66(2):175-81. doi: 10.1016/j.resuscitation.2005.01.012. PMID: 16053943.

39. Chalkias A, Xanthos T. Post-cardiac arrest syndrome: Mechanisms and evaluation of adrenal insufficiency. *World J Crit Care Med.* 2012 Feb 4;1(1):4-9. doi: 10.5492/wjccm.v1.i1.4. PMID: 24701395; PMCID: PMC3956066.
40. Geppert A, Zorn G, Karth GD, Haumer M, Gwechenberger M, Koller-Strametz J, Heinz G, Huber K, Siostrzonek P. Soluble selectins and the systemic inflammatory response syndrome after successful cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2000 Jul;28(7):2360-5. doi: 10.1097/00003246-200007000-00030. PMID: 10921565.
41. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, Joly LM, Spaulding C, Bourgeois B, Cariou A, Rozenberg A, Carli P, Weber S, Dhainaut JF. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Dec 18;40(12):2110-6. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02594-9. PMID: 12505221.
42. Deranged Physiology. Post-cardiac arrest syndrome ('Post-Resuscitation Syndrome'). (16.Jun). Dostupno na:  
<https://derangedphysiology.com/main/required-reading/cardiac-arrest-and-resuscitation/Chapter%20211/post-cardiac-arrest-syndrome-post-resuscitation-syndrome>
43. Very Well Health. How Inflammatory Biomarkers Help You and Your Doctor Manage Inflammation. (26.Oct). Dostupno na:  
<https://www.verywellhealth.com/inflammatory-biomarkers-5205270>
44. Inflammatory Markers. ARUP Consult®. Retrieved July 06, 2022,  
<https://arupconsult.com/content/inflammatory-markers>
45. Wender M, Adamczewska-Goncerzewicz Z, Stanisławska J, Pankrac J, Talkowska D, Grochowalska A. Myelin lipids of the rat brain in experimental hypoxia. *Exp Pathol.* 1988;33(1):59-63. doi: 10.1016/s0232-1513(88)80058-6. PMID: 3384068.
46. Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, Lang J, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V. Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci.* 2003;21(3-4):159-69. PMID: 14530578.

## 12. Životopis

**Ime i prezime:** Taša Radić

**Datum rođenja:** 25.06.1997.

**Mjesto rođenja:** Pula, Istra

### OBRAZOVANJE:

**2016. – 2022.** – Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

**2012. – 2016.** – Gimnazija Pula, opći smjer

**2004. – 2012.** – Osnovna škola Stoja, Pula

### IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI:

**2016. – 2022.** – Pjevački zbor studenata Medicinskog fakulteta "Lege artis"

**2020. – 2022.** – njemački jezik, Centar za strane jezike Filozofskog fakulteta  
Sveučilišta u Zagrebu

**Jezici:** aktivna upotreba engleskog i njemačkog jezika, konverzijski talijanski

**Vještine:** vozačka dozvola kategorije B, skijanje, pjevanje i crtanje