

# Usporedba sevofluranske anestezije i TIVA-e s obzirom na hemodinamske i biokemijske pokazatelje funkcije srca nakon velikih abdominalnih operacija

---

Kopić, Jasminka

Doctoral thesis / Disertacija

2008

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:105:594083>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-28**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Jasminka Kopic**

**Usporedba sevofluranske anestezije i  
TIVA-e s obzirom na hemodinamske i  
biokemijske pokazatelje funkcije srca  
nakon velikih abdominalnih operacija**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2008.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Jasminka Kopic**

**Usporedba sevofluranske anestezije i  
TIVA-e s obzirom na hemodinamske i  
biokemijske pokazatelje funkcije srca  
nakon velikih abdominalnih operacija**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2008.**

Disertacija je izrađena u Općoj bolnici “Dr. Josip Benčević”,  
Slavonski Brod

**Voditelj rada: Prof. dr. sc. Višnja Majerić Kogler**

Zahvaljujem se kolegama liječnicima, sestrama i tehničarima Odjela za anesteziju, reanimaciju i intenzivno liječenje na stručnoj i prijateljskoj podršci tijekom izrade ovog rada. U dijelu istraživanja koji se provodio u operacijskoj sali osobito značajnu podršku mi je svojim znanjem, iskustvom i dobronamjernošću pružala anesteziološka tehničarka Terezija Miroslavić na čemu sam joj beskrajno zahvalna.

Uprava Opće bolnice "Dr. Josip Benčević" mi je pružila bezrezervnu podršku s punim razumijevanjem za financijske i tehničke potrebe ovog rada, na čemu se iskreno zahvaljujem.

Prof. dr. sc. Višnja Majerić Kogler je svojom stručnom i nadasve ljudskom pomoći i savjetom podržala svaku moju stručnu i znanstvenu aktivnost. Zbog pomoći i podrške ovom istraživanju, ali još više zbog toga što je meni, kao i mnogim kolegama anesteziolozima profesorica već dugi niz godina istinski učitelj i prijatelj, iskreno hvala.

Žao mi je što moja majka nije dočekala dovršetak ovoga rada jer mu se, kao i svakoj drugoj korisnoj aktivnosti, jako veselila. Svu svoju životnu energiju i ljubav utkala je u podršku meni i mojoj djeci i na tome joj vječna hvala.

Moji sinovi Martin i Matej oduvijek su neupitno i nesebično podržavali i poštovali svaki moj rad, a njihova odgovornost i pozitivan stav spram života su istinska vrijednost. Bogata vedrina njihove mladosti i mudrost njihove iskrenosti su mi trajna inspiracija i potvrda smisla.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Pregled dosadašnjih istraživanja i spoznaja .....	3
1.1.1. Ishemijski događaji i poremećaj funkcije srca u perioperacijskom razdoblju.....	3
1.1.2. Ishemijsko prekondicioniranje .....	6
1.1.3. Prekondicioniranje inhalacijskim anestetikom .....	11
1.2. Dosadašnje spoznaje o molekularnom mehanizmu prekondicioniranja .....	17
2. HIPOTEZA.....	21
3. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	22
4. METODE ISTRAŽIVANJA .....	23
4.1. Bolesnici .....	23
4.2. Anestezija .....	26
4.3. Mjerenje hemodinamskih pokazatelja funkcije srca.....	26
4.4. Biokemijski pokazatelji ishemijske i/ili nekroze i disfunkcije srca .....	28
4.5. Statistička raščlamba.....	30
4.6. Plan istraživanja .....	30
5. REZULTATI .....	32
5.1. Usporedivost skupina .....	32
5.2. Statistička analiza biokemijskih pokazatelja ishemijske na početku operacije, 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon početka operacije .....	34
5.3. Statistička analiza hemodinamskih i biokemijskih pokazatelja funkcije srca na početku operacije, 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon početka operacije.....	38
5.4. Statistička analiza HSP-a 70 među ispitanicima.....	46
5.5. Statistička analiza ishoda liječenja .....	47

6. RASPRAVA .....	50
7. ZAKLJUČCI .....	58
8. SAŽETAK .....	59
9. SUMMARY .....	61
10. LITERATURA .....	63
11. ŽIVOTOPIS.....	71

## POPIS OZNAKA I KRATICA

TIVA	totalna intravenska anestezija (Total Intravenous Anaesthesia)
PiCCO	minutni volumen srca iz pulsnoaga vala (Pulse Contour Cardiac Output)
ASA	Američko društvo anesteziologa (American Society of Anesthesiologists)
CKMb	kreatin kinaza Mb izoenzim
LVEDP	tlak u lijevoj klijetki na kraju dijastole (left ventricular end-diastolic pressure)
ATP	adenozin- trifosfat
TIA	prolazna ishemija (transient ischemic attacks)
LVEF	izbačajni udio lijeve klijetke (left ventricular ejection fraction)
LV	lijeva klijetka (left ventricul)
TEE	transezofagijska ehokardiografija (transesophageal echocardiography)
PECAM	molekula adhezije trombocita na endotel (platelet/endothelial cell adhesion molecule)
PKC	protein C kinaza
TK	tirozin kinaza
MAPK	mitogen aktivirajuća protein kinaza
HSF 1	čimbenik prijepisa proteina toplinskog šoka ( heat shock transcription factor)
HSP	protein toplinskog šoka (heat shock protein)
CI	indeks minutnog volumena srca (cardiac index)
CFI	indeks funkcije srca (cardiac function index)
BNP	natriuretski peptid mozga (brain natriuretic peptid)



## 1. UVOD

Velike abdominalne operacije, kojima su najčešće podvrgnuti bolesnici starije životne dobi, često s pridruženim kroničnim bolestima predstavljaju veliki stres za organizam u cijelosti. Tijekom samog zahvata, te u neposrednom poslijeoperacijskom tijeku dolazi do značajne aktivacije neurohumoralnog odgovora na kirurški stres, koji se sastoji od pojačanog lučenja kateholamina, kortizola, angiotenzina II, antidiuretskog hormona, hormona rasta, glukagona, adrenokortikotropnih hormona, te smanjenog lučenja inzulina i testosterona. To uzrokuje cijeli niz biokemijskih promjena u organizmu.

Sama operacija zbog dugotrajne otvorenosti velikog tjelesnog prostora izaziva značajan gubitak tjelesne tekućine hlapljenjem, a zbog navedenog neurohumoralnog odgovora na stres dolazi do značajnih pomaka tekućine između pojedinih tjelesnih odjeljaka. To može u kratkom vremenskom razdoblju prouzročiti velike promjene unutar cirkulacijskog sustava. Te promjene se mogu odnositi na intravaskularni volumen krvi i na stisnutost krvnih žila. Rezultat tih brzih promjena unutar srčanožilnog sustava može u konačnici izazvati kako morfološke promjene unutar mišićnih stanica srca, tako i poremećaj funkcije srca. Promjene na mišiću srca mogu nastati zbog poremećene prokrvljenosti uzrokovane promjenama na krvnim žilama srca koje bolesnik ima od ranije, a koje su česte u starijih bolesnika, nesklada dostave kisika i često povećanih potreba mišića srca za kisikom u perioperacijskom razdoblju te zbog izravnog djelovanja promijenjenih biokemijskih uvjeta u organizmu u uvjetima perioperacijskog stresa. Ti promijenjeni biokemijski uvjeti su pokretač odgovora endotelnih stanica krvnih žila, koji doprinosi povećanju nesklada između mogućnosti dostave kisika i potreba za dostavom kisika stanicama srca.

Velike studije su pokazale da se u skupini bolesnika starijih od 70 godina, podvrgnutih velikim torakalnim, abdominalnim i vaskularnim zahvatima, javlja značajan perioperacijski pobol izazvan poremećenom funkcijom srca. Osobito značajan, neovisan čimbenik rizika je starija životna dob (1). Za razliku od kirurških zahvata na srcu i velikim krvnim žilama, gdje se u perioperacijskom razdoblju redovito vrši trajan i intenzivan nadzor funkcije

srca različitim invazivnim i manje invazivnim sredstvima nadzora (Swan-Ganz kateter, PiCCO, transezofagijski ultrazvuk...), kod drugih operacijskih zahvata nadzor funkcije srca se uglavnom svodi na trajni EKG nadzor, neinvazivno ili invazivno mjerenje krvnoga tlaka te procjenu funkcije srca na temelju kliničkog stanja bolesnika. Stvarna učestalost ishemijske bolesti srca, s posljedičnim nekrozama, za koju se navodi da je u oko 20% slučajeva "tiha" ishemija, kao i učestalost poremećene funkcije srca, zbog najčešće nedostatnog nadzora funkcije srca kod "nekardijalne kirurgije" nije poznata. Poznata je perioperacijska učestalost infarkta miokarda, kao velikog, klinički prepoznatog zbivanja u perioperacijskom razdoblju, koji se prema izvješćima praćenja velikih skupina bolesnika kreće u širokom rasponu od 0,03% do 30%. Njegova učestalost ovisi o definiciji praćenih skupina bolesnika, dobi, preoperacijskom stanju, ali i vrsti operacijskih zahvata (1).

Prekondicionirajući učinak inhalacijskih anestetika sevoflurana i izoflurana u zadnjih se nekoliko godina intenzivno proučavao u pretkliničkim studijama, a u kliničkoj praksi je pokazan njihov povoljni učinak na manjim skupinama bolesnika podvrgnutim operaciji srca, većinom operaciji ugradnje prenosnica radi koronarne bolesti. Prekondicionirajući učinak inhalacijskih anestetika u "nekardijalnim operacijama" još nije izučavan. To će biti predmetom budućih studija, među kojima je i ova doktorska tema.

U Općoj bolnici "Dr. Josip Benčević" godišnje se u prosjeku izvrši 70 planiranih operacija kolorektalnog karcinoma. Unaprjeđenje kirurškog, anesteziološkog, onkološkog i rehabilitacijskog postupka predstavlja izazov za sve članove tima koji skrbi za te bolesnike. Tekkis i suradnici su u velikoj nacionalnoj studiji za Veliku Britaniju i Irsku, učinjenoj na 8077 bolesnika ustanovili ukupnu smrtnost nakon kolorektalne kirurgije od 7,5%. Neovisni pretkazatelji smrtnog ishoda su bili: dob, ASA stupanj, Duke's stadij, hitnoća zahvata i mogućnost ekscizije karcinoma (2). Unutar ASA stupnja kao neovisnog čimbenika smrtnog ishoda nalazi se značajan broj bolesnika s preoperacijskim kardijalnim pobolom.

## **1.1. Pregled dosadašnjih istraživanja i spoznaja**

### ***1.1.1. Ishemijski događaji i poremećaj funkcije srca u perioperacijskom razdoblju***

Najčešći uzrok smrti u prvih 30 dana nakon operacije su različite vrste poremećaja funkcije srca. 60% bolesnika koji su umrli tijekom prvih 30 poslijeoperacijskih dana imali su poznatu koronarnu bolest od ranije (3). Nepovoljni perioperacijski događaji vezani uz funkciju srca su: nagla srčana smrt, perioperacijski infarkt miokarda, "tiha ishemija", kongestivno zatajenje srca i aritmije.

Perioperacijski ishemijski događaji, odnosno dijagnoza perioperacijskog infarkta u dosadašnjim smjernicama nadležnih društava do sada nisu precizno definirani. Prema novoj definiciji Europskog i Američkog kardiološkog društva iz 2000. god. dijagnostički kriteriji za infarkt miokarda su karakterističan porast i pad serumske koncentracije troponina i/ili kreatin kinaze (CK)-Mb u kontekstu spontanih ishemijskih simptoma ili zahvata na koronarnim arterijama. Kriteriji za perioperacijski infarkt kod nekardijalnih zahvata u ovom dokumentu nisu definirani. Zahvaljujući uvođenju određivanja troponina u rutinsku kliničku praksu postalo je moguće ustanoviti i minimalne nekroze mišića srca (masa zahvaćenog tkiva miokarda manja od 1 g). Dosadašnje studije su pokazale da bilo koja količina nekroze mišića srca ustanovljena porastom troponina upućuje na lošiji klinički ishod, bilo da je riječ o spontanom ishemijskom događaju ili događaju vezanom uz zahvat na koronarnim krvnim žilama (4). Primjenom nove definicije infarkta miokarda, temeljene na određivanju troponina, čime se registrira i najmanja nekroza miokardnih stanica, porastao je broj bolesnika s dijagnozom miokardnog infarkta za oko 40%. Taj porast se uglavnom odnosi na bolesnike čija je dijagnoza ranije bila klasificirana kao akutni koronarni sindrom bez ST elevacije (5). Ashton i suradnici su u skupini od 1487 bolesnika podvrgnutih planiranom torakalnom, vaskularnom, abdominalnom, urološkom ili ortopedskom zahvatu, a starijih od 40 godina, ustanovili ukupnu učestalost perioperacijskog infarkta od 1,7 %. Među bolesnicima s

ranije poznatom koronarnom bolešću incidencija poslijeoperacijskog infarkta je bila 4,1%. Neovisni čimbenici perioperacijskog infarkta miokarda su bili: životna dob viša od 75 godina, klinički znaci zatajenja srca pri preoperacijskom pregledu, koronarna bolest i planirana vaskularna operacija (6).

Patofiziologija perioperacijskog infarkta je različita u odnosu na patofiziologiju infarkta u uobičajenim uvjetima. Ruptura plaka u koronarnoj arteriji na koji se lijepe trombociti oblikujući trombus, je početni događaj infarkta miokarda u uobičajenim životnim okolnostima. U većine bolesnika uzrok perioperacijskog infarkta je dugotrajan nesrazmjer između dostave i potreba stanica srca za kisikom. Dostava kisika može biti smanjena zbog anemije, hipotenzije, smanjenog volumena krvi u krvnim žilama, dok je potreba za kisikom povećana zbog tahikardije i hipertenzije prouzročene bolom, kirurškom stimulacijom, aktivacijom simpatičkog nervnog sustava, plitkom anestezijom (7). Perioperacijski infarkt se najčešće javlja od prvog do četvrtog dana nakon kirurškog zahvata, kada se gube pozitivni učinci anestezije, a dolaze do izražaja poslijeoperacijska bol i pomaci tekućina. Perioperacijski nadzor je najintenzivniji na dan operacije, tako da i obično manje intenzivan nadzor u poslijeoperacijskom razdoblju doprinosi nesrazmjeru potreba za kisikom i ostvarene dostave kisika. Ova različitost patofiziologije perioperacijskog infarkta u odnosu na infarkt u uobičajenim životnim okolnostima je dovela do spoznaje da se na kardijalni perioperacijski pobol može povoljno djelovati usklađivanjem potreba za kisikom i njegove dostave tijekom perioperacijskog razdoblja. To je moguće postići na dva načina: 1. smanjenjem potrebe za kisikom, prvenstveno uzrokovanih poslijeoperacijskom boli te aktivacijom simpatičkog nervnog sustava primjenom kontinuirane analgezije i beta-blokatora; 2. optimiziranjem dostave kisika održavanjem cirkulirajućeg volumena, popravljanjem anemije ukoliko je prisutna, djelovanjem na minutni volumen srca, održavanjem uredne napetosti krvnih žila. Na ova dva načina se može održati uredna prokrvljenost tkiva a time i uredna dostava kisika. Za sve naprijed navedeno je neophodno izabrati prikladan perioperacijski hemodinamski nadzor i sukladno izmjerenim vrijednostima uskladiti potrebu za kisikom i njegovu

dostavu. Ovakav pristup je u današnje vrijeme prihvaćen kao vrijedniji način smanjenja perioperacijskih poremećaja funkcije srca od ranijeg pristupa kojim se nastojalo preoperacijski identificirati bolesnike povišenog rizika za kardijalni pobol i na njega djelovati preoperacijskim zahvatima kao što je npr. postavljanje stenta u slučaju okluzije koronarnih krvnih žila (8). Važno je istaknuti da je perioperacijski infarkt često bez kliničkih simptoma i bez jasnih EKG promjena.

Raby i suradnici su ustanovili da su bolesnici s kardijalnim komplikacijama nakon nekardijalnih operacija u odnosu na bolesnike bez kardijalnih komplikacija imali: veće vršne vrijednosti frekvencije srca (106/min prema 99/min), više epizoda ishemije (6 ishemijskih epizoda prema 3 ishemijske epizode), dulje ukupno trajanje ishemije (136 min prema 53 min) tijekom perioperacijskog razdoblja (9).

Ishemija mišićnih stanica srca, bilo da je uzrokovana nesrazmjerom dostave i potrebe za kisikom ili opstrukcijom koronarne arterije uzrokuje poremećeno sistoličko skraćanje ishemičnog tkiva. Također je pokazano da ishemija u području lijeve klijetke uzrokuje porast čvrstoće ishemične stijenke, ali i neishemičnih odjeljaka tkiva što rezultira porastom LVEDP (tlak u lijevoj klijetki na kraju dijastole), smanjujući koronarni protok krvi čime se krug poremećaja zatvara (10). Braunwald i Kloner su 1982. godine ustanovili pojam miokardnog stunning-a (nesrazmjer kontraktilnosti s prokrvljenošću) da bi opisali produljen poremećaj funkcije srca i nakon što je ishemični miokard revaskulariziran (11). Taj poremećaj funkcije može trajati i nekoliko dana nakon ishemije, kada je protok kroz koronarne krvne žile uredan, i nema vidljivog staničnog oštećenja. Za vrijeme perioperacijskog razdoblja značajan broj bolesnika doživi kraća ili dulja razdoblja ishemije tkiva srca, od kojih se neke uoče klinički, a neke su "tihe ishemije" koje mogu dugo trajati neprepoznate pa ih se i ne liječi (12). Smatra se da su ove neuočene dugotrajne ishemije čest uzrok miokardnog stunning-a, s posljedičnim poremećajem funkcije srca i nepovoljnim perioperacijskim događajima (13).

Važnost akutnog zatajenja srca, kao neovisnog čimbenika poslijeoperacijske smrtnosti, je istaknuta od više autora. Hernandez i suradnici su ustanovili da bolesnici s koronarnom bolešću, ali bez znakova zatajenja funkcije srca imaju

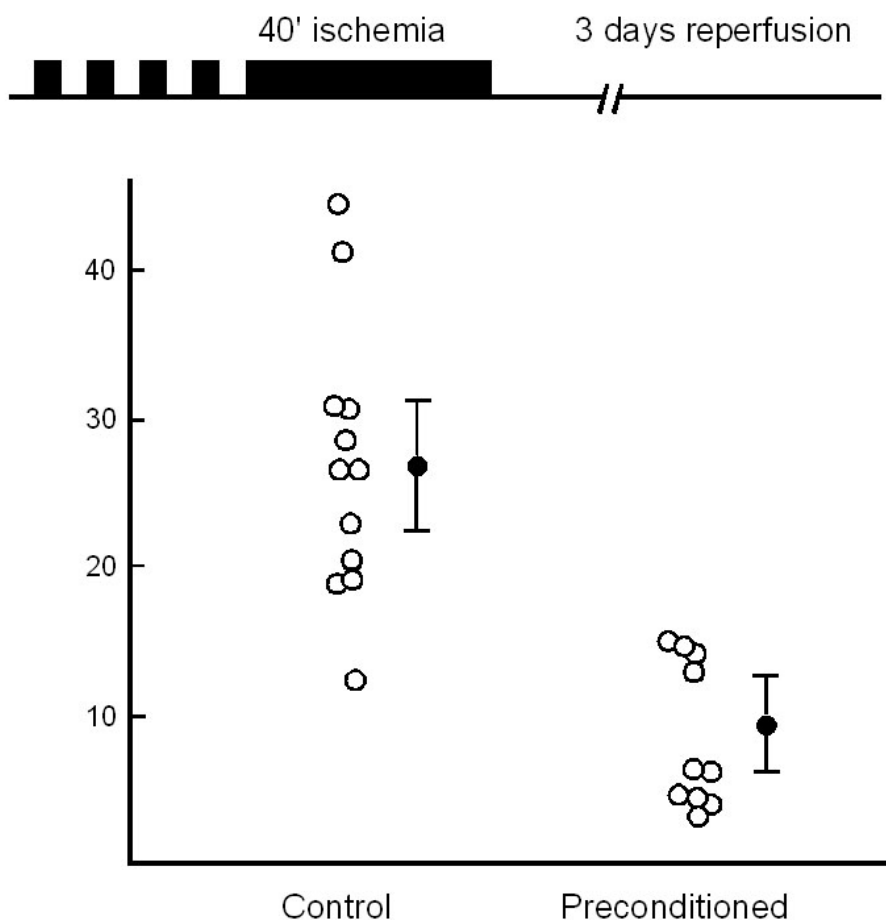
podjednaku tridesetodnevnu smrtnost u odnosu na opću populaciju. Za razliku od njih bolesnici starije životne dobi sa zatajenjem funkcije srca u anamnezi još uvijek imaju značajan poslijeoperacijski pobol i smrtnost (14).

### **1.1.2. Ishemijsko prekondicioniranje**

Poznato je kako stanice posjeduju vlastiti unutarnji sustav pomoću kojega kratkotrajno izlaganje stanica ishemiji uzrokuje snažnu zaštitu, odnosno bolje toleriranje štetnih učinaka slijedeće dugotrajne ishemije. Taj unutarnji zaštitni mehanizam stanice je prisutan u svim tkivima s velikom potrošnjom energije, a pretpostavlja se da se razvio tijekom evolucije kao prilagodba stanice na povremena kratkotrajna uskraćivanja dostave tvari i energenata neophodnih za njezino preživljavanje. Ovaj zaštitni mehanizam se zove «prekondicioniranje», a aktivirati ga mogu kratkotrajna ishemija, oksidativni stres, kratkotrajna promjena temperature, neki lijekovi, inhalacijski anestetici. Mogućnost poticanja prekondicioniranja različitim utjecajima iz okoliša kao i prekondicioniranje različitih organa doveli su do gledišta da je prekondicioniranje dio temeljne stanične prilagodbe na stres.

1986. god. Reimer i suradnici su u seriji pokusa na srcu pasa studirali utjecaj potrošnje ATP-a na razvoj letalne ishemijske ozljede. Njihovi pokusi su uključivali četiri kratke ishemijske epizode, pretpostavljajući da će svaka ishemijska epizoda pridonijeti kumulativnom smanjenju ATP-a. Na svoje iznenađenje uočili su da nakon početne ishemije sljedeće nisu dovodile do pada razine ATP-a, čak štoviše, 6 od 7 promatranih pasa nije doživjelo infarkt miokarda (15). Rezultati ovog pokusa su istu grupu autora motivirali za daljnje proučavanje uočene pojave. Tako su Murry i suradnici iste godine postavili hipotezu da je uočeno očuvanje ATP-a rezultat smanjene potrošnje energije za vrijeme dugotrajne ishemije, što je posljedica brze pojave zaštitne prilagodbe miocita na ishemiju, izazvane prethodnim izlaganjem srca kratkotrajnim ishemijama. Hipotezu su testirali tako da su okludirali koronarnu arteriju u trajanju od 5 minuta, nakon čega je slijedila reperfuzija u trajanju od 5 minuta. Epizode okluzije s reperfuzijom su ponovljene 4 puta. Nakon toga

je slijedila okluzija koronarne arterije u trajanju od 40 minuta. Rezultati navedenog pokusa su pokazali da je skupina pasa podvrgnutih kratkotrajnim ishemijama prije dugotrajne ishemije imala značajno manju površinu infarkta miokarda koja je prosječno iznosila svega 25% veličine infarkta kontrolne skupine (slika 1) (16).



**Slika 1.** Veličina infarkta skupine pasa prekondicioniranih sa 4 kratke ishemije u odnosu na kontrolnu skupinu pasa

Kloner i suradnici su u TIMI 4 studiji iz 1995. godine (primarno namijenjena analizi utjecaja različitih oblika trombolitičke terapije na ishod infarkta miokarda) studirali i utjecaj prethodnih napadaja angine pectoris na ishod bolesnika s akutnim infarktomiokarda. Rezultati studije su pokazali da je kod bolesnika kod kojih je infarktu miokarda prethodila angina pectoris unutar 48 sati rjeđa učestalost smrtnog ishoda (3% prema 6%) i da imaju manju

učestalost kardiogenog šoka nakon infarkta (1% prema 6%). Navedena studija je također pokazala povoljan utjecaj prethodne angine pectoris na ishod nakon infarkta u bilo kojem vremenskom razdoblju, a ne samo u zadnjih 48 sati prije nastanka infarkta miokarda (17).

Značenje ove biološke pojave se studiralo s obzirom na njezinu kliničku vrijednost i iskoristivost. Tako su Yellon i suradnici testirali, može li naizmjenično križno zatvaranje aorte tijekom operacije premosnica koronarnih krvnih žila prekondicionirati, zaštititi srce. Završni cilj je bilo mjerenje ATP-a u bioptičkim uzorcima mišića srca. Opazili su da je skupina bolesnika prekondicionirana s trominutnim razdobljima naizmjeničnog križnog zatvaranja imala veću koncentraciju ATP-a u bioptičkom uzorku srca nakon desetominutne ishemije u odnosu na kontrolnu skupinu (18). Na taj način su izravno potvrdili postojanje fenomena prekondicioniranja (učinkom na smanjenje potrošnje ATP-a u uvjetima uskraćene dostave kisika) u kliničkim uvjetima i njezinu iskoristivost u konkretnim kliničkim situacijama.

Pojava prekondicionirajuće prilagodbe se pokazala i na stanicama mozga (19), jetre (20), bubrega (21). Nakon kratkotrajne ishemije, dugotrajna ishemija je izazvala za 70 % manji infarkt tkiva mozga u odnosu na kontrolnu skupinu štakora, kod koje dugotrajnoj ishemiji nije prethodila kratkotrajna ishemija. Moncayo i suradnici su ustanovili da je od 2490 bolesnika s CVI (cerebrovaskularnim inzultom) 293 ili 12% bolesnika imalo TIA-e (tranzitorne ishemijske atake), koje su prethodile inzultu. Bolesnici s prethodnim TIA-ima su imali lakšu kliničku sliku i manju težinu poremećaja svijesti od bolesnika bez prethodne TIA-e. Bolesnici s prethodnom TIA-om su također imali bolji ishod liječenja u odnosu na bolesnike bez TIA-e (67% prema 58%) (22).

Rad Stenzel-Poora i suradnika je pokazao da prekondicioniranje kratkotrajnim ishemijama izaziva smanjen izražaj onih gena koji se prepisuju kao odgovor na ishemičnu ozljedu. To rezultira reprogramiranjem odgovora na ishemičnu ozljedu a u konačnici stišavanjem staničnog korištenja energije. Slične se promjene u genskom izražaju sreću i u stanju hibernacije, te to upućuje na postojanje jedinstvenog unutarnjeg genskog programa fiziološke prilagodbe na ograničenu dostavu kisika koje omogućava preživljavanje



stanice u nepovoljnim uvjetima (19).

U svim navedenim pokusima je pokazano da jedna ili više kratkotrajnih epizoda ishemije, koje prethode dugotrajnoj ishemiji, odgađaju razvoj infarkta. Taj učinak se očituje ukoliko dugotrajna ishemija traje 30-90 minuta, ali ukoliko ishemija traje dulje od 3 sata prekondicionirajući učinak kratkotrajnih ishemija se ne očituje (23). Također se uočilo da je razvoj nekroze stanica odgođen, ali ne i u cijelosti spriječen.

Ovize i suradnici su pokazali da ishemijsko prekondicioniranje ne štiti kontraktilnu funkciju srca tijekom reverzibilnog ishemijskog inzulta, niti ublažava stunning u prvim satima revaskularizacije. To upućuje na zaključak da su prekondicioniranje i stunning posredovani različitim mehanizmima (24). Poznato je kako postoji rana faza prekondicioniranja koja počinje ubrzo nakon djelovanja aktivirajućeg poticaja i nestaje nakon 2-3 sata, te kasna faza zaštite koja počinje 20-24 sata nakon aktivirajućeg poticaja i traje 2-3 dana (25). Kuzuya i suradnici su proučavali prekondicionirajući učinak kratkotrajnih ishemija s obzirom na vrijeme u kojem se očituje zaštitni učinak. Srca pasa su izložili četirima kratkotrajnim okluzijama od po 5 minuta, nakon kojih su izazvali dugotrajnu ishemiju od 90 minuta odmah nakon prekondicioniranja, 3 sata, 12 sati te 24 sata nakon prekondicioniranja. Rezultati su pokazali da je ishemija odmah kao i ona 24 sata nakon prekondicioniranja izazvala značajno manju veličinu infarkta u odnosu na infarkt kontrolne skupine pasa. Ishemija izazvana 3 i 12 sati nakon prekondicioniranja izazvala je infarkt čija se veličina nije značajno razlikovala u odnosu na infarkt kontrolne skupine (26).

Ishemija izaziva oslobađanje tvari koje zaposjedanjem receptora na staničnoj membrani dovode do aktiviranja složenih prijenosnih lanaca poruka, koje djelovanjem na zadnje izvršitelje posreduju zaštitu stanice u budućim nepovoljnim okolnostima (27). Rano i kasno prekondicioniranje ishemijom se smatraju važnim prirodnim zaštitnim mehanizmom bolesnika s koronarnom bolesti. Ghosh i suradnici su studirali pojavu ishemijskog prekondicioniranja u miokardu dijabetičara i bolesnika sa zatajenjem funkcije srca testirajući tezu da je mogućnost prekondicioniranja osobina zdravog srca. Uzeli su atrijsko tkivo tijekom operacija premosnica ili zamjene zalistaka kod nedijabetičara,

dijabetičara kontroliranih dijetom, inzulin-ovisnih dijabetičara, inzulin-neovisnih dijabetičara na terapiji blokatorima  $K_{ATP}$  kanala, bolesnika s LVEF (izbačajni udio lijeve klijetke)  $>50\%$ , bolesnika s LVEF 30-50% i bolesnika s LVEF  $<30\%$ . Tkiva bolesnika iz navedenih skupina su izložili ishemiji tijekom 90 minuta, ishemiji tijekom 90 minuta kojoj je prethodilo prekondicioniranje petominutnom ishemijom i petominutnom reperfuzijom, diazoxidu (otvara mitohondrijske  $K_{ATP}$  kanale) 10 minuta prije dugotrajne ishemije od 90 minuta, glibenclamidu 10 minuta prije prekondicioniranja kratkotrajnom ishemijom i aerobnoj kontroli. Rezultati su pokazali da je dugotrajna ishemija izazvala podjednaku ozljedu u svim uzorcima tkiva, neovisno o prethodnim bolestima. Prekondicioniranje kratkotrajnom ishemijom je spriječilo nepovoljan utjecaj dugotrajne ishemije u svim skupinama, osim u skupinama dijabetičara, i inzulin ovisnih i inzulin neovisnih, te u bolesnika s LVEF $<30\%$ . Diazoxid je izazvao učinak sličan prekondicioniranju u svim skupinama, osim kod inzulin ovisnih i inzulin neovisnih dijabetičara. Rezultati navedene studije su pokazali izostanak prekondicionirajućeg učinka kratkotrajnom ishemijom kod dijabetičara, najvjerojatnije uvjetovanu poremećenom funkcijom mitohondrijskog  $K_{ATP}$  kanala, te izostanak prekondicionirajućeg učinka kod bolesnika s lošom funkcijom srca (LVEF $<30\%$ ) (28).

Istraživanje iskoristivosti prekondicioniranja ishemijom u kliničkim uvjetima predstavlja izuzetno zahtjevan zadatak. Neophodno je definirati skupine bolesnika, vrste postupaka kod kojih se ova pojava može očitovati, kao i definirati završni cilj kojim bi se pratili klinički učinci ishemijskog prekondicioniranja. Mogući završni klinički ciljevi su: utjecaj na funkciju lijevog ventrikla, utjecaj na postishemijski stunning, potreba za inotropnom potporom, učestalost klinički uočljivog infarkta miokarda, učestalost zatajenja funkcije srca, postoperacijska smrtnost (23). Proučavanje ishemijskog prekondicioniranja u sustavu bazične znanosti je pobudilo razumljivo zanimanje i za kliničku iskoristivost ove pojave. Izravan prijenos zaključaka bazičnih istraživanja u kliničku praksu je opasan i puno puta razočaravajući pothvat. Stoga su neophodne daljnje kliničke studije s jasno definiranim skupinama bolesnika, metodama rada i završnim ciljevima da bi se klinička vrijednost ove pojave točno i precizno ustanovila.

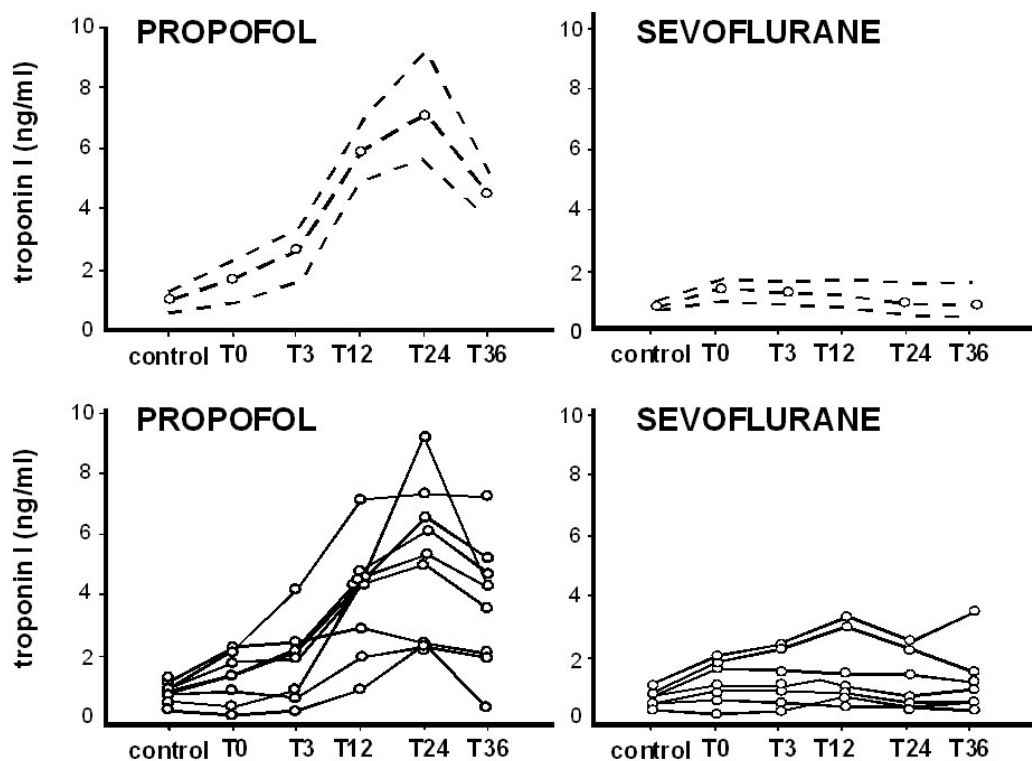
### 1.1.3. Prekondicioniranje inhalacijskim anestetikom

Rad Blanda i Lowensteina iz 1976. godine po prvi puta je pokazao povoljno djelovanje inhalacijskog anestetika na miokard pasa izvrnutih ishemiji (29). Od tada su brojni radovi na eksperimentalnim životinjskim modelima, ali i u kliničkoj praksi pokazali prekondicionirajući učinak inhalacijskih anestetika, istovrstan u svojoj naravi učinku prethodnih kratkotrajnih ishemija. On se sastoji od smanjenja veličine infarkta, smanjenja post-ishemijske kontraktilne disfunkcije srca te smanjenja endotelne disfunkcije nakon ishemije. Za izazivanje ovih učinaka, koji traju dugo nakon što je prestala primjena inhalacijskog anestetika, očigledno je odgovoran dugotrajan učinak primijenjenog anestetika na unutarstanični prijenos signala i sintezu proteina (30). U pokusu na zečevima kod kojih je umjetno izazvana okluzija koronarnih krvnih žila pokazano je da sevofluran otvaranjem ATP osjetljivih K kanala, što je istovrsno mehanizmu ranog ishemijskog prekondicioniranja, povećava učinak kasnog prekondicioniranja prethodnom umjetno izazvanom ishemijom (31).

Većina kliničkih studija o prekondicionirajućem učinku inhalacijskih anestetika se radila pri operacijama premosnica krvnih žila srca. Tako su 1999. godine Belhomme i suradnici na skupini od 20 bolesnika podvrgnutih planiranoj operaciji premosnica krvnih žila srca studirali učinak isoflurana na poslijeoperacijsku razinu troponina, CK-Mb i ecto-5 nucleotida, koji je pokazatelj aktivacije protein kinaze C i sudjeluje u proizvodnji adenosina, a koji su posrednici procesa prekondicioniranja. Bolesnici koji su u razdoblju prije zatvaranja aorte udisali isofluran u trajanju od 5 minuta, nakon čega je slijedilo desetominutno ispiranje anestetika, imali su značajno povećanje aktivnosti ecto-5 nucleotida u odnosu na kontrolnu skupinu te značajno smanjenu razinu troponina I, dok je razina Ck-Mb bila slična u obje skupine (32).

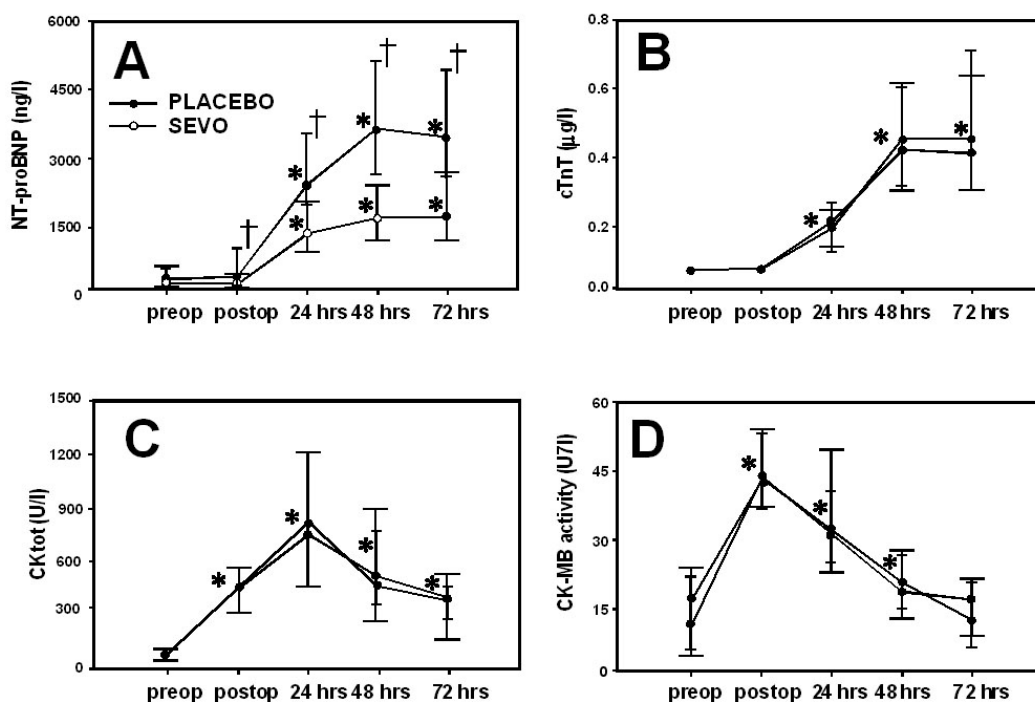
De Hert i suradnici su na 20 bolesnika podvrgnutih operaciji srčanih premosnica studirali utjecaj sevoflurana i propofola na poslijeoperacijsku funkciju srca te razinu serumskog troponina i pokazali značajno nižu koncentraciju troponina I kao i bolju funkciju LV u sevofluranskoj skupini

(slika 2) (33).



**Slika 2.** Utjecaj propofola i sevoflurana na poslijeoperacijsku razinu troponina I kod operacije premosnica srca

Julier i suradnici su na skupini od 72 bolesnika podvrgnutih operaciji premosnica krvnih žila srca pokazali da je primjena sevoflurana u prvih 10 minuta operacije u dozi od 4 vol % dovela do znatno niže razine natriuretskog peptida poslije operacije. U sevofluranskoj skupini bolesnika nađena je naglašena translokacija protein kinaze C izoformi, što je dokazano imunohistokemijskom metodom u uzorcima atrijskog tkiva, i smatra se pokazateljem procesa prekondicioniranja (slika 3) (34).

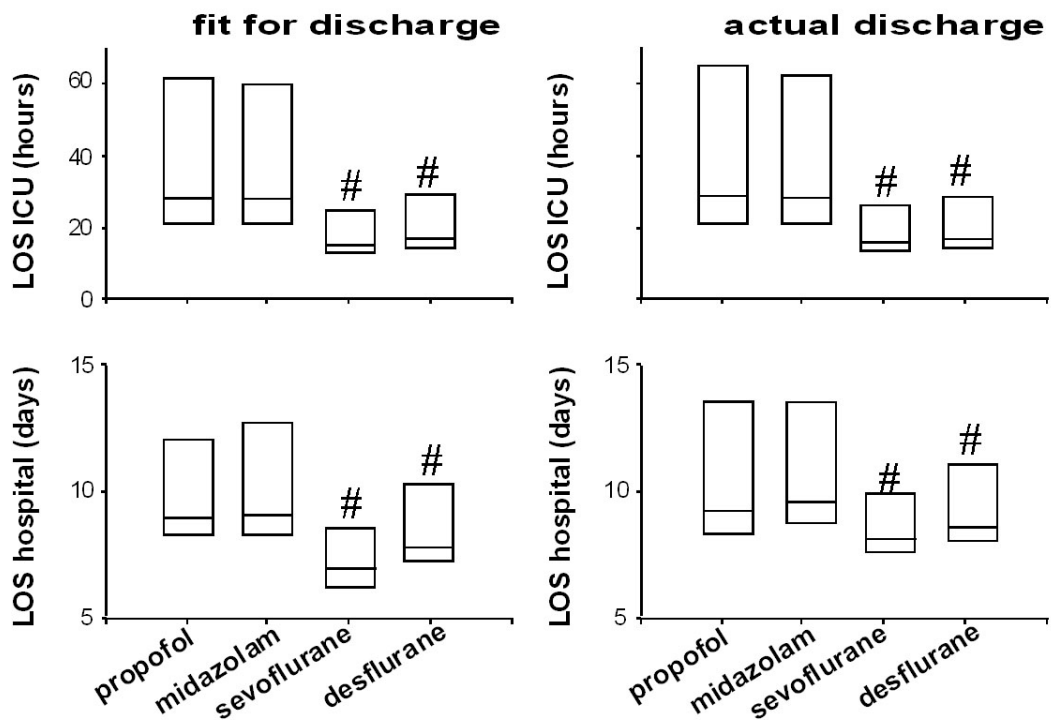


**Slika 3.** Utjecaj sevoflurana na poslijeoperacijsku razinu BNP-a, troponina, CK i CKMb kod operacija premosnica krvnih žila srca

Na skupini od 45 bolesnika starijih od 70 godina s ejectiveskom frakcijom manjom od 50% podvrgnutih operaciji premosnica krvnih žila srca pokazalo se da sevofluran i desfluran imaju povoljno djelovanje na postoperacijsku funkciju lijevog ventrikla, kao i niže vrijednosti troponina I, u odnosu na bolesnike anestezirane propofolom (35). Bein i suradnici su na skupini od 52 bolesnika uspoređivali utjecaj sevoflurana u odnosu na propofol na funkciju LV tijekom minimalno invazivne operacije premosnica srca. Funkciju srca su nadzirali s TEE (transezofagijskim ultrazvukom) i pokazali da su bolesnici anestezirani sevofluranom imali bolju funkciju srca tijekom kratkog razdoblja ishemije za vrijeme operacije (36).

De Hert i suradnici su testirali tezu ovisnosti prekondicionirajućeg učinka inhalacijskog anestetika o trenutku i trajanju primjene tako da su uspoređivali 4 skupine bolesnika, s po 50 bolesnika u svakoj. Jedna je skupina anestezirana propofolom, druga sevofluranom od sternotomije do početka kardiopulmonalnog bypassa (SEVO pre grupa), treća sevofluranom nakon

završetka anastomoza do kraja operacije (SEVO post grupa), četvrta sevofluranom tijekom cijele operacije (SEVO tijekom cijele operacije grupa). Rezultati su pokazali da je razina troponina I bila značajno niža u bolesnika koji su sevofluran dobivali tijekom cijele operacije i da je u njih udarni volumen srca bio nepromijenjen tijekom cijele operacije, za razliku od propofolske grupe u kojoj su bolesnici nakon učinjenog bypassa imali prolazno smanjenje udarnog volumena. U SEVO pre i SEVO post grupi bolesnici su također imali prolazano sniženje udarnog volumena, ali s bržim povratima na početne vrijednosti u odnosu na propofolsku skupinu. Rezultati navedene studije ukazuju da je prekondicioniranje najučinkovitije ukoliko se inhalacijski anestetik primjenjuje tijekom cijele operacije (37). DeHert i suradnici su na 320 bolesnika podvrgnutih operaciji premosnica krvnih žila srca studirali utjecaj izbora anestetika na razinu troponina I, potrebu za inotropnom potporom, te duljinu boravka u JIL-u i bolnici. Postoperacijska razina troponina I te potreba za inotropnom potporom su bili niži u skupinama bolesnika anesteziranih sevofluranom i desfluranom u odnosu na bolesnike anestezirane midazolamom i propofolom. Skupine bolesnika anesteziranih volatilnim anestheticima su također imale kraću duljinu boravka u JIL-u i kraće ukupno trajanje liječenja (slika 4) (38).



**Slika 4.** Utjecaj izbora anestetika na duljinu boravka u JIL-u i ukupno trajanje liječenja

Garcia i suradnici su studirali utjecaj primjene sevoflurana tijekom operacije prenosnica krvnih žila srca na kasni poslijeoperacijski pobol. 72 bolesnika su randomizirali u dvije skupine; u prvoj su primijenili sevofluran tijekom 10 minuta u koncentraciji od 4 vol% dok je druga bila placebo skupina. Poslijeoperacijski su pratili nepovoljne događaje vezane uz funkciju srca tijekom 12 mjeseci te mjerili razinu PECAM-I/CD31 molekule (molekula adhezije trombocita na endotel) u uzorku atrijskog tkiva uzetog za vrijeme operacije. Rezultati su pokazali smanjenu učestalost kasnih nepovoljnih događaja vezanih uz funkciju srca tijekom 12 mjeseci nakon operacije u sevofluranskoj skupini u odnosu na placebo (3% prema 17 %). Također su ustanovili smanjenu razinu PECAM-I molekule u uzorku atrijskog tkiva, što može protumačiti manju učestalost reokluzija u sevofluranskoj skupini (39).

Kowalski i suradnici su 1997. godine u pokusu na kontroliranoj ishemiji podvrgnutom srcu svinja pokazali da inhalacijski anestetici halotan, isofluran i

sevofluran smanjuju postishemijsku adheziju neutrofila te na taj način smanjuju negativni učinak ishemijsko-reperfuzijske ozljede. Mehanizam tog djelovanja nije razjašnjen, ali kako u procesu adhezije sudjeluju membranski proteini, pretpostavlja se da inhalacijski anestetici interferiraju sa sintezom proteina koji sudjeluju u procesu adhezije neutrofila (40). U pokusu na kulturi stanica glatkih mišića krvožilja štakora te kulturi stanica ljudskog endotela je pokazano da 30 minutno izlaganje stanične kulture 1,5 vol % isoflurana smanjuje citokinima izazvanu smrt stanica. Također se ustanovilo da se isofluran treba primijeniti najviše dva sata prije ili za vrijeme izlaganja stanica citokinima kako bi se očitovao njegov zaštitni učinak (41).

Za razliku od do sada navedenih studija, koje su pokazale zaštitni učinak inhalacijskih anestetika na funkciju srca izloženog umjetno izazvanoj ili spontanoj ishemiji tijekom kardijalnih operacija, postoje i studije s drugačijim rezultatima. Tako su Serita i suradnici istraživali hoće li izlaganje sevofluranu koncentracije 2 vol % u trajanju od 15 minuta prije kratkotrajne ishemije, koja izaziva poremećaj funkcije miokarda («stunned myocardium»), ostvariti zaštitni učinak u kucajućem srcu zdravih i septičnih zamoraca. Rezultati su pokazali da je skupina septičnih zamoraca tretiranih sevofluranom imala više vrijednosti minutnog volumena srca i manju učestalost aritmija nakon umjetno izazvane ishemije, u odnosu na septične zamorce bez tretmana sevofluranom. Nasuprot rezultatima većine dosadašnjih studija, ovaj zaštitni učinak sevoflurana se nije očitovao na srcu zdravih zamoraca (42). Pouzet i suradnici su na 20 bolesnika podvrgnutih operaciji srčanih prenosnica studirali utjecaj sevoflurana na aktivaciju kaskade kinaza uključenih u mehanizam prekondicioniranja. Tako su mjerili razinu PKC (protein C kinaze), TK (tirozin kinaze) i MAPK (mitogen aktivirajuće protein kinaze) u uzorku tkiva atrijske uzetog prije početka te 10 minuta nakon kardiopulmonalnog bypassa. Tijekom prva dva poslijeoperacijska dana su mjerili serumsku razinu troponina I. Rezultati su pokazali značajno povećanje razine kinaza u atrijskom tkivu nakon kardiopulmonalnog bypassa, ali je to povećanje bilo podjednako i u sevofluranskoj skupini i u kontrolnoj skupini. Vršne poslijeoperacijske vrijednosti troponina I nisu se statistički značajno razlikovale. Rezultati navedene studije sugeriraju da kardiopulmonalni



bypass potiče aktivaciju kaskade proteinskih kinaza koje su uključene u proces prekondicioniranja mehanizmom otvaranja kalijevih kanala. Izravno otvaranje kalijevih kanala sevofluranom nije dovelo do daljnjeg povećanja aktivacije kinaza niti do smanjenja pokazatelja nekroze mišićnih stanica srca (43).

## **1.2. Dosadašnje spoznaje o molekularnom mehanizmu prekondicioniranja**

Kratkotrajna ishemija, kao i izlaganje inhalacijskim anestheticima, izaziva oslobađanje adenzina koji se veže na adenzinske receptore A1 i A3. Pokazalo se kako se prekondicionirajući učinak povećava primjenom adenzina (44), a sprječava blokiranjem adenzinskih receptora (45). Za proizvodnju adenzina je važna 5-nukleotidaza, a pokazalo se da njezina inhibicija također sprječava prekondicioniranje (46). U pokusu na zečjem srcu se pokazalo da intrakoronarna infuzija adenzina ima isti učinak kao i prekondicioniranje kratkotrajnom ishemijom, a oboje je izazvalo značajno smanjenje zone infarkta nakon tridesetominutne ishemije u odnosu na kontrolnu skupinu (47). Vezanje adenzina na receptore potiče G protein vezani proces koji povećava aktivnost protein kinaze C (PKC). Aktivirana PKC pojačava prekondicionirajući stimulus i pomoću fosforilacije ATP-a stabilizira stanje otvorenosti kalijevih ATP ovisnih kanala.

Fiziološki se  $K_{ATP}$  kanali otvaraju kada se smanje unutarstanične zalihe ATP-a, omogućavajući izlazak K iz stanice, obnavljajući tako membranski potencijal mirovanja te smanjujući aktivnost stanice. Ti kanali imaju važnu ulogu u reguliranju tonusa glatkih mišića uzrokujući hiperpolarizaciju i relaksaciju u uvjetima smanjene proizvodnje ATP-a zbog smanjene dostave kisika. U srcu, u normalnim uvjetima, ovi kanali nisu aktivni, ali je u uvjetima aktivacije PKC njihova osjetljivost na inhibiciju ATP-om smanjena. Kada je aktivnost  $K_{ATP}$  kanala povećana, trajanje akcijskog potencijala u srcu se skraćuje, javlja se blagi negativni inotropni učinak te značajna zaštita od budućih stanja ishemije ili hipoksije. Prekondicioniranje se također može

izazvati aktiviranjem različitih receptora (za endotelinskih,  $\delta$ -opijatnih,  $\alpha$ -adrenergičkih) koji povećavaju aktivnost PKC, kao i lijekovima koji otvaraju  $K_{ATP}$  kanale (nicorandil, cromakalim).  $K_{ATP}$  kanali se osim na staničnoj membrani nalaze i na membrani mitohondrija, gdje po svemu sudeći reguliraju volumen mitohondrija, kao i električni i protonski gradijent koji pojačava sintezu ATP-a (48).

Otvorenost K kanala ima citoprotektivno djelovanje smanjujući količinu kalcijevog iona u citosolu i u mitohondrijima (49). In vivo studija sugerirala je kako stimulacija ATP osjetljivih K kanala ili stimulacija protein C kinaze mehanizam, kako ishemičnog prekondicioniranja, tako i prekondicioniranja inhalacijskim anestetikom (50). Povećanje aktivnosti ATP-osjetljivih K kanala izaziva skraćanje trajanja akcijskog potencijala, uz blagi negativni inotropni učinak te značajnu zaštitu od sljedećeg ishemičnog ili hipoksičnog oštećenja. Otvoreni ATP-osjetljivi K kanali u kompleksu sa PKC izazivaju fosforilaciju protein kinaze p38, koja dalje izaziva sintezu HSP (proteina toplinskog šoka) (27). Lučenje proteina toplinskog šoka je biološki proces prisutan u svim stanicama, zadržan kroz evoluciju u istom obliku od bakterijske do ljudske stanice, i predstavlja temeljni unutarnji mehanizam zaštite stanice od nepovoljnih utjecaja iz okoliša, kao što su toplina, smanjena dostava kisika, toksične tvari. Ta zaštita stanice je rezultat djelovanja proteina toplinskog šoka na sprječavanje odmotavanja i krivog zamotavanja staničnih proteina. Stresno stanje, kao što je na primjer visoka temperatura, neki otrovi, ishemija/reperfuzija izaziva aktivaciju specifičnog prijepisnog činitelja (heat shock transcription factor 1-HSF 1) koji onda izaziva genski prijepis i lučenje proteina toplinskog šoka (HSP). Smatra se da stresom izazvan izražaj HSP-a, posredovanog sa HSF 1, igra ključnu ulogu i u procesu ishemijskog prekondicioniranja. Postoji više vrsta proteina toplinskog šoka, od kojih su neki stalno prisutni u stanici, dok se drugi sintetiziraju nakon genske ekspresije uvjetovane stresnim podražajem. HSP 70 je najpoznatiji i najbolje istražen u skupini stresom potaknutih proteina toplinskog šoka. (51). Čak je ustanovljeno da stresom izazvana razina izlučenog HSP-a korelira s razinom zaštite u slučaju kasnijeg težeg stresa. Ovaj zaštitni učinak nastaje zbog djelovanja proteina toplinskog šoka na proces zamotavanja i popravka te

razgradnje oštećenih proteina sprječavanjem apoptoze stanica, kao i očuvanjem integriteta staničnog skeleta, što pomaže preživljavanje oštećene stanice, ali ju i čini otpornijom na kasnije nepovoljne utjecaje (52).

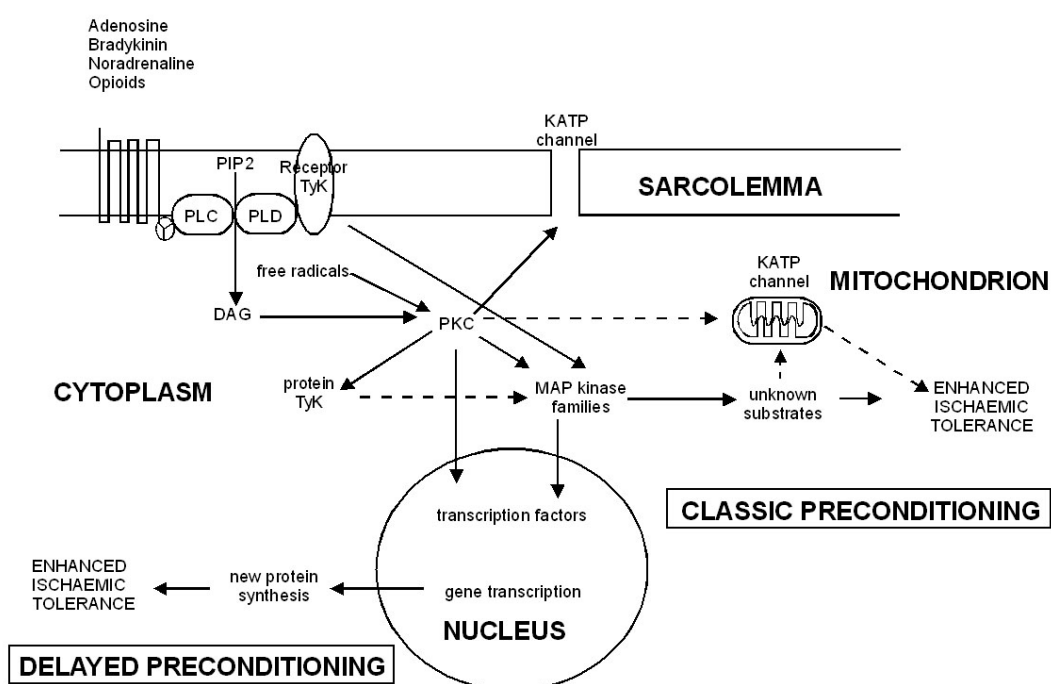
Ovaj učinak je osim in vitro, te na laboratorijskim životinjama, u novije vrijeme istraživani i na ljudima. Tako su Dybdahl i suradnici na 24 bolesnika s akutnim infarktom miokarda istraživali dinamiku lučenja HSP-a kao i odnos lučenja HSP-a i upalnih citokina. Pokazali su da bolesnici s akutnim infarktom miokarda imaju znatno višu razinu HSP-a u odnosu na bolesnike s anginom pectoris i kako porast razine HSP-a korelira s porastom pokazatelja upale i oštećenja miokarda, a to su CKMb, troponin, IL-6 i IL-8. Zaključak istraživanja je da se HSP 70 brzo otpušta u cirkulaciju nakon akutnog infarkta miokarda, što sugerira da je HSP 70 pokazatelj miokardijalnog oštećenja, a i da HSP 70 ima moguću ulogu u upalnom odgovoru nakon akutnog infarkta miokarda (53).

U pokusu na zečevima Marber i suradnici su pokazali kako prekondicioniranje 5 minutnom ishemijom, kao i 15 minutno izlaganje temperaturi od 42 C, izaziva značajan porast HSP 72 u srčanom mišiću i da smanjuje veličinu infarkta izazvanog kasnijom 30 minutnom ishemijom u odnosu na kontrolnu skupinu koja nije bila prekondicionirana. Veličina infarkta, izražena postotkom volumena rizika je u tretiranih životinja iznosila 28,8%, za razliku od 52 % u kontrolnih životinja (54). Postoje neke naznake da translokacija HSP-a s njegovim vezanjem na miofibrile, zajedno s razgradnjom kontraktilnih proteina kao što je troponin I, može biti uključena u patofiziologiju miokardnog stunning-a (55).

Pokazano je također da se učinci prekondicioniranja, osim u mišićnim stanicama srca, očituju i u endotelnim stanicama srčanih krvnih žila. Glavna osobitost zaštite endotela kratkotrajnom prethodnom ishemijom ili inhalacijskim anestetikom je proizvodnja dušičnog oksida. Dušični oksid posreduje vazodilataciju, ali i sprječava migraciju i adheziju leukocita u reperfundiranim područjima (56).

U izučavanju promjena u genskoj ekspresiji izazvanoj prekondicioniranjem, na modelu ishemiji izloženog mozga miševa, Stenzel-Poore i suradnici su pokazali da 60 minutna ishemija izaziva povećani genski izražaj kod 86%

promatranih gena, a da pre kondicioniranje 15 minutnom ishemijom prije 60 minutne ishemije rezultira smanjenim genskim izražajem kod 77 % promatranih gena. Iz toga su zaključili da pre kondicioniranje izaziva promjene u genskom prijepisu koje dovode do supresije metaboličkog i imunskog odgovora na stres, smanjenja aktivnosti ionskih kanala te se na taj način reprogramira odgovor na ishemičnu ozljedu (19). Umanjen prijepisni genski odgovor na ishemijsku ozljedu rezultira ekonomičnijom potrošnjom energije i većom otpornošću stanice na nepovoljne uvjete.



**Slika 5.** Molekularni mehanizam pre kondicioniranja (Cardiovasc Res 1998; 37: 21-33 )

## **2. HIPOTEZA**

Moja hipoteza je da će skupina bolesnika anesteziranih balansiranom anestezijom uz inhalacijski anestetik sevofluran imati manju učestalost ishemije i poremećene funkcije srca nakon velikog operacijskog zahvata na abdomenu u odnosu na skupinu bolesnika anesteziranu sa TIVA-om (totalnom intravenskom anestezijom). Očekujem smanjene vrijednosti biokemijskih pokazatelja ishemije i poremećene funkcije srca, kao i bolje hemodinamske pokazatelje funkcije srca zbog prekondicionirajućeg učinka sevoflurana. Sukladno tome očekujem bolji ishod liječenja (kraći boravak u JIL-u i u bolnici te manju smrtnost) u toj skupini bolesnika.

### 3. CILJ ISTRAŽIVANJA

1. Ustanoviti učestalost ishemije i/ili nekroze mišića srca na temelju biokemijskih pokazatelja - Troponina I i CKMb u perioperacijskom razdoblju velikih abdominalnih operacija
2. Ustanoviti učestalost poremećene funkcije srca na temelju BNP (brain natriuretic peptid) te hemodinamskih pokazatelja (CI-indeks minutnog volumena srca i CFI-indeks funkcije srca) u perioperacijskom razdoblju velikih abdominalnih operacija
3. Ustanoviti sintetizira li se HSP70 (protein toplinskog šoka), koji je jedan od posrednika prekondicioniranja, u perioperacijskom razdoblju velikih abdominalnih operacija
4. Ustanoviti postoji li vremenski obrazac pojave ishemije i/ili poremećene funkcije srca tijekom perioperacijskog razoblja
5. Ustanoviti postoje li razlike u učestalosti ishemije, poremećene funkcije srca i razine HSP70 između dvije ispitivane skupine
6. Ustanoviti hoće li se u skupini bolesnika podvrgnutih abdominalnoj operaciji očitovati prekondicionirajući učinak sevoflurana koji je uočen kod kardiokirurških bolesnika

## 4. METODE ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je vršeno u Općoj bolnici “Dr. Josip Benčević” u Slavonskom Brodu na skupini kirurških bolesnika podvrgnutih laparotomiji s resekcijom crijeva radi neoplazme debelog crijeva. Taj kirurški zahvat je dio redovnog operacijskog programa Odjela za kirurgiju naše bolnice. Hemodinamska mjerenja i uzimanje uzoraka krvi za biokemijsku analizu su se vršila za vrijeme operacije u operacijskoj sali, te poslijeoperacijski u Jedinici intenzivnog liječenja. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Opće bolnice “Dr. Josip Benčević” i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Svim ispitanicima se objasnio način i svrha ispitivanja usmeno i putem laicima razumljivog pisanog obrasca. Ispitanici su svoj pristanak potvrdili potpisom obrasca pismenog pristanka.

### 4.1. Bolesnici

Istraživanje se provelo na skupini od 80 bolesnika, koji su bili primljeni na Kirurški odjel Opće bolnice “Dr. Josip Benčević” tijekom 2006. i u prvih šest mjeseci 2007. godine, radi planiranog operacijskog zahvata laparotomije s resekcijom debelog crijeva radi neoplazme. Prilikom preanestezijskog pregleda, dan uoči operacije, bolesnici su upoznati s navedenim istraživanjem, usmeno i putem pisane obavijesti objašnjeni su im postupci koji će se provoditi te su uključivani u istraživanje oni bolesnici koji su dali pristanak. Metodom slučajnog odabira (izvlačenje papirića od strane suradnika na poslu) razvrstavani su u SEVO (balansirana anestezija uz sevofluran) ili TIVA (totalna intravenska anestezija) skupinu. Skupina se sastojala od 51 (63,75%) muškarca i 29 (36,25%) žena. SEVO skupinu je činilo 42 ili 52,5% ispitanika, od čega 29 (69%) muškaraca i 13 (31%) žena. Aritmetička sredina dobi ispitanika u SEVO skupini je bila 66,55 godina sa standardnom devijacijom 9,88. TIVA skupinu je činilo 38 ili 47,5% ispitanika, od čega 22 (57,9%) muškarca i 16 (42,1%) žena. Aritmetička sredina dobi ispitanika u TIVA skupini je bila 66,87 godina sa standardnom devijacijom

11,22.

Za preoperacijsku procjenu rizika nastanka komplikacija na srcu se upotrijebio revidirani index rizika komplikacija na srcu za nekardijalnu kirurgiju po Lee-u (57). Taj index procjene kardijalnog rizika za nekardijalne zahvate od više autora preporučan je zbog svoje jednostavnosti, kliničke primjenjivosti te dobrog dizajna studije (7). Prema njemu su ocjenjivani slijedeći podaci: 1. kirurgija visokog rizika (definirana kao intraperitonealne, intratorakalne ili supraingvinalne vaskularne rekonstrukcije), 2. anamneza ishemijske bolesti srca, zatajenja srca ili cerebrovaskularne bolesti, 3. preoperacijska terapija inzulinom, 4. preoperacijski serumski kreatinin > 2.0 mg/dL, i to s ocjenom 0 ili 1 za svaki podatak. Zbroj bodova pokazuje razinu perioperacijskog rizika od nastanka kardijalnih komplikacija te se prema njemu bolesnici mogu podijeliti u 4 skupine: I- skupina malog rizika (0 bodova), II-skupina umjerenog rizika (1 bod), III-skupina visokog rizika (2 boda) i IV-skupina vrlo visokog rizika (3 i više bodova). Za svakog bolesnika se ispunila tablica indexa rizika od nastanka kardijalnih komplikacija sa zbrojem bodova te rezultirajućom skupinom rizika (tablica 1).



**Tablica 1.** Index rizika poremećaja funkcije srca po Lee-u

<b>KIRURGIJA VISOKOG RIZIKA</b>		<b>0</b>	<b>1</b>
torakalne, intraperitonealne, supraingvinalne vaskularne operacije			
<b>ANAMNEZA ISHEMIJSKE BOLESTI SRCA</b>		<b>0</b>	<b>1</b>
infarkt miokarda, pozitivan nalaz ergometrije, angina pectoris, terapija nitratima, patološki Q zubac u EKG-u			
<b>ANAMNEZA ZATAJENJA SRCA</b>		<b>0</b>	<b>1</b>
dekompenzacije srca, plućni edem, noćna dispnoa, ausk. obostrane krepitacije, S3 galop, znaci zastoja na Rtg-u pluća i srca			
<b>ANAMNEZA CEREBROVASKULARNE BOLESTI</b>		<b>0</b>	<b>1</b>
prolazne ishemijske atake, cerebrovaskularni inzult			
<b>PREOPERACIJSKA TERAPIJA INZULINOM</b>		<b>0</b>	<b>1</b>
<b>KREATININ U SERUMU &gt; 2 MG/dL (&gt;177µmol/L)</b>		<b>0</b>	<b>1</b>
<b>ZBROJ BODOVA</b>			
<b>RAZINA RIZIKA</b>	0 bodova	I (mali rizik)	
	1 bod	II (umjereni rizik)	
	2 boda	III (visoki rizik)	
	3 i više	IV (vrlo visoki rizik)	

Niski rizik (skupina I) je imalo 46 (57,5%) bolesnika, umjereni rizik (skupina II) je imalo 28 (35%) bolesnika, visoki rizik (skupina III) je imalo 6 (7,5%) bolesnika. U SEVO skupini je 20 (47,6%) bolesnika bilo niskog rizika, 18 (42,9%) umjerenog rizika i 4 (9,5%) visokog rizika za nastanak kardijalnih komplikacija. U TIVA skupini je 26 (68,4%) bolesnika bilo niskog rizika, 10

(26,3%) umjerenog rizika i 2 (5,3%) visokog rizika za nastanak kardijalnih komplikacija. Aritmetička sredina indexa rizika u SEVO skupini je bila 1,62, standardna devijacija 0,66 i medijan indexa rizika 2. Aritmetička sredina indexa rizika u TIVA skupini je bila 1,37, standardna devijacija 0,58 i medijan indexa rizika 1. Premda nema statističke značajnosti u odnosu na index kardijalnog rizika ( $p= 0,650$ ), iz srednjih vrijednosti i medijana je vidljivo da je u SEVO skupini bilo više bolesnika s većim kardijalnim rizikom.

#### **4.2. Anestezija**

Premedikacija je bila jednaka za sve bolesnike a sastojala se od 5 mg midazolama i.m. primijenjenog pola sata prije dolaska u operacijsku salu. Uvod u anesteziju je bio istovrstan u obje ispitivane skupine i sastojao se od midazolama 0,06 mg/kg, hypnomidata 0,3 mg/kg, i mišićnog relaksansa rocuroniuma 0,5 mg/kg. SEVO skupina je bila anestezirana balansiranom tehnikom primjene inhalacijskog anestetika sevoflurana u koncentraciji 1,5-2 vol %, uz alfentanyl 0,5-3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  i mišićni relaksans vecuronium 1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . TIVA skupina je anestezirana tehnikom totalne intravenske anestezije, i to kontinuiranom infuzijom midazolama 0,05-0,1 mg/kg/sat, alfentanyla 0,5-3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , uz mišićni relaksans vecuronium 1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Doziranje anestetika se vršilo prema uobičajenim pokazateljima dubine kirurške anestezije, a to su krvni tlak, puls, prisutnost znojenja. Svim bolesnicima su se tijekom anestezije trajno nadzirali slijedeći pokazatelji: invazivno mjeren krvni tlak, puls, EKG, SpO<sub>2</sub>, diureza, što predstavlja uobičajeni anesteziološki nadzor.

#### **4.3. Mjerenje hemodinamskih pokazatelja funkcije srca**

Dan prije operacije bolesnicima se uveo centralni venski kateter i to u desnu v. jugularis internu ili v. subclaviu. Položaj katetera se potvrdio rtg snimkom grudnoga koša. Odmah po uvodu u anesteziju u a. brachialis uvodio se PiCCO termodilucijski arterijski kateter, 22 G-5F, koji se sastoji od lumena i

pretvarača za mjerenje arterijskog tlaka i temperaturnog senzora PULSIOCATH PV 2014L16. Na centralni venski kateter se spojio priključak s temperaturnim senzorom, a na arterijski kateter se spojio sistem s pretvaračem za mjerenje invazivnog krvnog tlaka i priključak s temperaturnim senzorom. Arterijski i venski priključci su se zatim spojili s pripadajućim utičnicama na PiCCO aparatu.

Hemodinamska mjerenja su se vršila PiCCO (Pulsion Medical Systems) aparatom koji ujedinijuje tehniku transpulmonalne termodilucije i analizu arterijske pulsne konture. Transpulmonalna termodilucijska tehnika zahtijeva centralnu vensku liniju i arterijski kateter koji je postavljen u jednu od većih sistemskih arterija (a. femoralis ili a. brachialis) za dobivanje hemodinamskih pokazatelja i to: CI (indeks minutnog volumena srca), koji je pokazatelj izbačajnog volumena srca, i CFI (indeks funkcije srca), koji je pokazatelj kontraktilne funkcije mišića srca (58). Raspon fizioloških vrijednosti je za CI 3,0-5,0 L/min/m<sup>2</sup>, za CFI 4,5-6,5 1/min. Izmjerena vrijednost <3 L/min/m<sup>2</sup> za CI i/ili <4,5 1/min za CFI se smatrala hemodinamskim pokazateljem disfunkcije srca.

Mjerenja su se vršila na sljedeći način: prvo su u sustav aparata unijeti podaci o bolesniku (tjelesna težina, visina, centralni venski tlak), zatim se izvršilo kalibriranje, nakon čega se pokazala krivulja arterijskog tlaka. Odabirom termodilucijske funkcije na aparatu se priredilo mjerenje koje se sastojalo od brzog injiciranja bolusa od 15 ml fiziološke otopine ohlađene na <8°C. Učinjena su 3 mjerenja te je kao vrijednost pojedinog parametra odabrana srednja vrijednost iz 3 mjerenja. Hemodinamski pokazatelji dobiveni PiCCO termodilucijskom metodom su pouzdani kao i oni dobiveni konvencionalnom bolus termodilucijskom metodom sa Swan-Ganzovim kateterom uvedenim u plućnu arteriju, a tehnika je manje invazivna i vremenski manje zahtjevna te time pristupačnija za svakodnevni klinički nadzor u operacijskoj sali (59,60). Prvo mjerenje CI i CFI je bilo učinjeno odmah po uvođenju arterijske linije, na početku operacije. Drugo mjerenje je vršeno 4 sata nakon početka operacijskog zahvata. Treće mjerenje je vršeno u JIL-u, 12 sati nakon prvog mjerenja. Četvrto mjerenje je vršeno 24 sata nakon prvog mjerenja.

#### **4.4. Biokemijski pokazatelji ishemije i/ili nekroze i disfunkcije srca**

Kao pokazatelji ishemije i/ili nekroze mišićnih stanica srca je upotrijebljen Troponin I i CKMb, a kao biokemijski pokazatelj disfunkcije srca je upotrijebljen BNP. HSP70 je korišten kao nespecifični pokazatelj stanične prilagodbe na stres, a njegove povišene vrijednosti mogu ukazivati i na proces prekondicioniranja.

Za određivanje Troponina I se koristio AxSYM Troponin-I ADV, Abbott test, koji rabi tehnologiju sitnočestičnog enzimskog imunoseja. Pouzdanost testa je 95% u rasponu koncentracija 0,27 ng/mL-4,00 ng/mL. Prema WHO kriterijima vrijednosti iznad 0,40 ng/mL znače infarkt srca. Troponin je podjedinica troponinskog kompleksa pridružena tankim aktinskim nitima mišićnih stanica. Povišena vrijednost Troponina I se pojavljuje u serumu bolesnika 4-6 sati nakon ishemije i/ili nekroze mišića srca, doseže najveću vrijednost 8-28 sati nakon ishemije i ostaje povišena 3-10 dana nakon ishemije. Povišena vrijednost Troponina I je pouzdaniji pokazatelj oštećenja mišićnih stanica srca od ostalih testova, osobito u okolnostima ozljede skeletnih mišića zbog kirurškog zahvata, traume, pretjerane tjelovježbe ili mišićne bolesti (61, 62, 63). Međutim, pokazano je da povišene vrijednosti troponina I mogu imati i bolesnici sa sepsom, plućnom embolijom, bubrežnim zatajenjem i moždanim udarom. Na skupini 58 kritičnih bolesnika se pokazalo kako je povišenu vrijednosti Troponina I imalo 55% bolesnika, a bez prisutnosti kliničkih znakova akutnog koronarnog sindroma. Ti su bolesnici imali i smanjenu funkciju lijeve klijetke, povišene vrijednosti TNF- $\alpha$  i IL-6 te je smrtnost u toj grupi bila značajno veća u odnosu na smrtnost bolesnika bez povišenja troponina I (22,4% prema 5,2%) (64).

Za određivanje CKMb se koristila refleksometrijska metoda Vitros CKMb slides, Vitros Chemistry, koja je metoda suhe kemije. Normalne vrijednosti u ovom testu su u rasponu 0-24 U/L, s pouzdanošću testa od 98%. CKMb doseže svoju najveću vrijednost 12-24 sata nakon ishemije srčanog mišića i vraća se u normalni raspon 48-72 sata nakon ishemije (65).

Za određivanje BNP se koristio mikročestični enzimatski imunosej, AxSYM

BNP Assay, Abbott. Vrijednosti iznad 100 pg/mL su smatrane biokemijskim pokazateljem srčane disfunkcije. Osjetljivost testa je 78,5%, a pouzdanost 92,2%. BNP se sintetizira, pohranjuje i otpušta u tkivu atrijskog tlaka. Povišenje razine BNP-a je pokazatelj kongestivnog srčanog zatajenja, ali se javlja i kod infarkta miokarda i bubrežnog zatajenja (66). Povećanje vrijednosti BNP-a prati pogoršanje funkcije srca i koristi se kao prognostički faktor tijeka i ishoda zatajenja srca (67), a i kao pokazatelj uspješnosti terapije zatajenja srca (68). Koristan je kao rani pokazatelj disfunkcije srca kod bolesnika u Jedinicama intenzivnog liječenja, gdje oko 30% bolesnika ima neki od oblika disfunkcije srca (69).

Koncentracija HSP70 u serumu određena je imunokemijskom metodom tzv. ELISA testom (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA, kat. Br. DY11663E).

Princip određivanja temelji se na imunokemijskoj reakciji između HSP70 iz seruma i protutijela prema HSP70 koja su se imobilizirala na stijenkama jažica mikrotitarske pločice. Nakon ispiranja u jažicu su se dodala tzv. detekcijska protutijela koja prepoznaju HSP70 vezan na imobilizirana anti-HSP70 protutijela. Detekcijska protutijela su označena biotinom. Nakon inkubacije i ispiranja dodao se streptavidin konjugiran s peroksidazom hrena. Streptavidin se specifično veže na biotin (njime su označena detekcijska protutijela), a konjugirana peroksidaza katalizira razgradnju vodikovog peroksida i oslobađanje kisika koji oksidira tetrametilbenzidin u obojeni plavi produkt.

Količina nastalog plavog produkta proporcionalna je količina HSP70 iz seruma koji se vezao na imobilizirana protutijela.

Svi uzorci i svaki standard su određeni u duplikatu i izračunala se srednja vrijednost apsorpcije koja je umanjena za apsorpciju slijepe probe. Kalibracijska krivulja se generirala iz podataka o apsorpciji standardnih uzoraka, iz nje potom očitala koncentracije HSP70 u svakom uzorku.

Standardni uzorci dobili su se uzastopnim razrjeđivanjem standardne otopine rekombinantnog humanog HSP70 koncentracije 205 ng/ml u otopini za razrjeđivanje II tako da obuhvaćaju područje koncentracija od 100 do 10 000 pg/ml.

Heat shock protein (HSP70) je protein do čije ekspresije dolazi u stanjima

izloženosti stanica ili organizma stresu: hipertermiji, hipoksiji, ishemiji, upali, toksičnom djelovanju. On je neophodan za preživljavanje, održavanje homeostaze i oporavak stanice u uvjetima stresa. Pokazano je da povećanje razine HSP70 nakon traume korelira s preživljavanjem (70).

#### **4.5. Statistička raščlamba**

Podaci će biti predstavljeni osnovnim mjerama sredine i raspršenja. Normalnost raspodjele promatranih obilježja ocijenit će se histogramom frekvencija i testirati Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Na temelju dobivenih rezultata ocjene normalnosti, odabrat će se odgovarajući test za ispitivanje razlika promatranih obilježja. Za ocjenu značajnosti rezultata testiranja bit će odabrana razina značajnosti 0,05 (rezultati za koje je vjerojatnost manja od 0,05 smatrat će se značajnim).

#### **4.6. Plan istraživanja**

Svi bolesnici su prethodno bili preanestezijski pregledani, te je ispunjen anestezijski upitnik koji se redovno rabi prilikom preanestezijskog pregleda u Općoj bolnici "Dr Josip Benčević". Anestezijski upitnik sadrži: ime bolesnika, dob, prethodne bolesti, kronične bolesti, lijekovi koje bolesnik uzima, alergijske reakcije, navike (alkohol, pušenje, opojne droge), sadašnja bolest zbog koje bolesnik ide na operacijski zahvat. U upitnik su također upisane vrijednost krvnoga tlaka, frekvencija pulsa, tjelesna težina bolesnika te se prilažu nalazi: KKS, elektroliti, GUK, urea, kreatinin, bilirubin, alkalna fosfataza, AST, ALT,  $\gamma$ GT, PV, APTV. Također je upisan nalaz EKG-a te Rtg pluća i srca. U slučaju indikacije dijagnostički se postupak proširio drugim potrebnim pretragama. Za svakog bolesnika također se ispunila tablica indexa rizika poremećaja funkcije srca, te izrazila razina rizika I-IV.

Tijekom preoperacijskog pregleda bolesnici su u usmenom i pisanom obliku bili upoznati s istraživanjem, jasno i njima razumljivim jezikom su im

predočeni postupak rada te je tražen njihov pismeni pristanak za učešće u istraživanju. Nakon završenog pregleda sestra koja asistira pregledu izvukla je papirić (na jednom papiriću je pisalo TIVA, na drugom SEVO), prema čemu je bolesnik razvrstan u pripadajuću skupinu. Na kraju anestezijskog upitnika je dopisano kojoj skupini bolesnik pripada.

Dan prije operacijskog zahvata svim bolesnicima je postavljen kateter u desnu v. subclaviu ili v. jugularis. Pristup je odabran sukladno anatomskim osobitostima bolesnika. Ispravan položaj vrha katetera u desnom atriju je potvrđen rtg snimkom grudnoga koša.

Nakon uvoda u anesteziju postavljen je arterijski kateter te su arterijski i venski dio pripadajućim spojnicama spojeni na PICCO aparat za mjerenje hemodinamskih parametara CI i CFI. Prve izmjerene vrijednosti su upisane kao 1. Tada je također uzet i prvi uzorak od 3 ml krvi iz centralnog venskog katetera za određivanje troponina I, CKMb, BNP i HSP70, koji su također zabilježeni kao 1. vrijednosti.

4 sata nakon početka operacijskog zahvata izvršilo se drugo mjerenje CI i CFI te je uzeti drugi uzorak krvi za određivanje troponina I i CKMb. Ove vrijednosti su zabilježene kao 2. vrijednosti. 12 sati nakon operacijskog zahvata je vršeno 3. mjerenje CI i CFI te je uzet uzorak krvi za određivanje troponina I i CKMb. Ove vrijednosti su zabilježene kao 3. vrijednosti. Četvrto mjerenje CI i CFI je vršeno 24 sata nakon početka operacijskog zahvata i upisano kao 4., a tada je uzet i uzorak krvi za određivanje troponina I, CKMb, BNP i HSP70, koji su zabilježeni kao 4. vrijednosti.

Podaci su upisivani u tablicu kompjuterskog programa Microsoft Excel koja je sadržavala odjeljke za sljedeće podatke: matični broj bolesnika, dob, spol, index kardijalnog rizika, CI 1,2,3,4, CFI 1,2,3,4, Troponin I 1,2,3,4, CKMb 1,2,3,4, BNP 1,4, HSP70 1,4, broj dana u JIL-u, broj dana u bolnici, ishod (oporavak, smrt). Svaka kolona u okomitom stupcu je odgovarala pojedinom bolesniku i označena kao 1,2,3,4.....80.

## 5. REZULTATI

Numeričke varijable testirale su se Kolmogorov Smirnovljevim testom na normalnost raspodjele te se pokazalo da većina varijabli nije bila normalno raspodjeljena. Zbog toga su se kvalitativni podaci analizirali Hi kvadrat testom i Fisherovim testom s razinom značajnosti  $p < 0,05$ , a kvantitativni neparametrijskim Mann-Whitney testom s razinom značajnosti  $p < 0,05$ .

### 5.1. Usporedivost skupina

Skupine SEVO i TIVA su se uspoređivale u odnosu na dob, spol i index rizika ispitanika za kardijalne komplikacije.

Aritmetička sredina dobi ispitanika u SEVO skupini je bila 66,55 godina, standardna devijacija 9,88 godina, medijan dobi 69 godina, s najmlađim ispitanikom od 39, a najstarijim od 82 godine. Aritmetička sredina dobi u TIVA skupini je bila 66,87 godina, standardna devijacija 11,22 godina, medijan dobi 69 godina, s najmlađim ispitanikom od 28, a najstarijim od 86 godina. Budući da je usporedba dobi Mann-Whitney testom pokazala  $p=0,866$ , nije bilo statistički značajne razlike među ispitanicima SEVO i TIVA skupine u odnosu na dob ispitanika (tablica 2).



**Tablica 2.** Ispitanici SEVO i TIVA skupine u odnosu na dob

SEVO						TIVA					p
dob (godine)	aritmetička sredina	standardna devijacija	medijan	min	max	aritmetička sredina	standardna devijacija	medijan	min	max	
	66,55	9,88	69	39	82	66,87	11,22	69	28	86	0,866

U SEVO skupini su bila 42 ispitanika, od čega 29 (69%) muškaraca i 13 (31%) žena. U TIVA skupini je bilo 38 ispitanika, od čega 22 (57,9%) muškarca i 16 (42,1%) žena. Usporedba skupina u odnosu na spol se vršila Hi kvadrat testom i  $p=0,300$  pa se može zaključiti da među ispitanicima nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na spol.

Prema indeksu rizika od kardijalnih komplikacija bolesnici su bili raspodijeljeni u 3 skupine: niskog rizika (I), umjerenog rizika (II) i visokog rizika (III) za nastanak kardijalnih komplikacija. U SEVO skupini je 20 bolesnika ili 47,6% bilo niskog rizika, 18 ili 42,9% umjerenog rizika i 4 ili 9,5% visokog rizika za nastanak kardijalnih komplikacija. U TIVA skupini je veći udio bolesnika bio niskog kardijalnog rizika-26 bolesnika ili 68,4%, 10 ili 26,3% je imalo umjereni rizik, dok su 2 bolesnika ili 5,3% bila visokog rizika. Usprkos većem udjelu „lakših“ bolesnika u TIVA skupini, Mann-Whitney neparametrijski test je pokazao  $p=0,065$  pa stoga nema statistički značajne razlike u odnosu na index kardijalnog rizika među ispitanicima SEVO i TIVA skupine (tablica 3).

**Tablica 3.** Ispitanici SEVO i TIVA skupine u odnosu na spol i index kardijalnog rizika

		SEVO		TIVA		p
		N	%	N	%	
spol	M	29	69	22	57,9	0,300
	Ž	13	31	16	42,1	
index kardijalnog rizika	I	20	47,6	26	68,4	0,065
	II	18	42,9	10	26,3	
	III	4	9,5	2	5,3	

### **5.2. Statistička analiza biokemijskih pokazatelja ishemije na početku operacije, 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon početka operacije**

U tablici 4 su prikazane percentile i aritmetička sredina sa standardnom devijacijom Troponina I na početku operacije, 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon početka operacije za ispitanike SEVO i TIVA skupine. U istoj tablici je i prikaz p vrijednosti za Troponin I u navedenim vremenima. Na početku operacije  $p=0,057$ , nakon 4 sata  $p=0,604$ , nakon 12 sati  $p=0,287$ , nakon 24 sata  $p=0,361$ . Vidljivo je da među ispitanicima nema statistički značajne razlike u odnosu na vrijednost Troponina I u svim navedenim vremenima uzimanja uzorka krvi.

**Tablica 4.** Troponin I (ng/ml) na početku operacije, 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon operacije

	početak operacije		nakon 4 sata		nakon 12 sati		nakon 24 sata	
	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA
min	0	0	0	0	0	0	0	0
25%	0	0	0	0	0	0	0	0
50%	0	0	0	0	0	0	0	0
75%	0	0	0,0125	0,01	0,4	0,01	0,1	0
max	0,59	0,03	0,91	0,3	0,52	1,18	0,75	0,37
aritmetička sredina	0,31	0,013	0,45	0,017	0,37	0,05	0,43	0,015
standardna devijacija	0,11	0,057	0,15	0,052	0,94	0,19	0,13	0,06
p	0,057		0,604		0,287		0,361	

U tablici 5 su se prikazale percentile i aritmetička sredina sa standardnom devijacijom CKMb na početku operacije, 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon početka operacije za ispitanike SEVO i TIVA skupine. U istoj tablici su se prikazale i p vrijednosti za CKMb u navedenim vremenima uzimanja uzorka krvi. Na početku operacije  $p=0,177$ , 4 sata nakon početka operacije  $p=0,465$ , 12 sati nakon početka operacije  $p=0,598$ , 24 sati nakon početka operacije  $p=0,310$ . Vidljivo je kako među ispitanicima SEVO i TIVA skupine nema statistički značajne razlike u vrijednostima CKMb u svim vremenima uzimanja uzorka krvi.

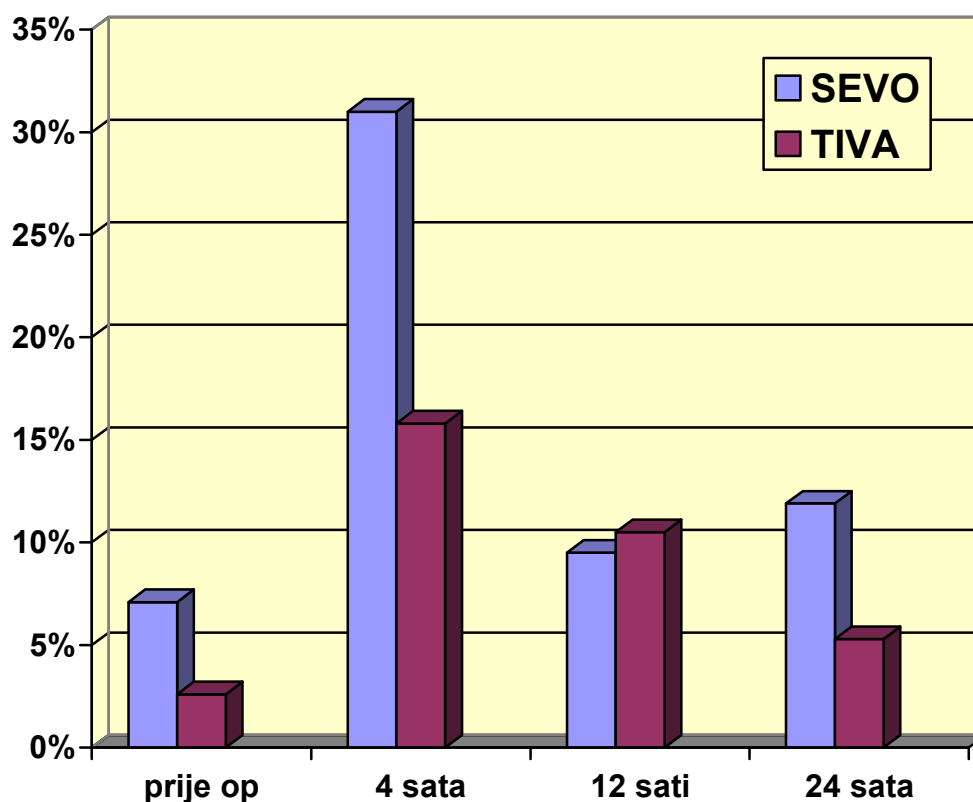
**Tablica 5.** Razina CKMb (I.U.) na početku operacije, 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon početka operacije

	početak operacije		4 sata nakon operacije		12 sati nakon operacije		24 sata nakon	
	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA
min	1	1	1	1	1	1	1	1
25%	1	1	2	4,5	1	1	1	1
50%	5	1	14	13	1	1	1	1
75%	9,25	7	27	22,25	4,25	2	1	1
max	46	38	82	71	28	43	30	47
aritmetička sredina	7,19	5,34	19,83	15,63	4,81	3,05	3,19	2,95
standardna devijacija	8,66	7,27	19,38	15,04	7,92	7,001	6,5	8,01
p	0,177		0,465		0,598		0,310	

Razina Troponina I  $>0,16$  ng/mL ili CKMb  $>25$  IU se smatrala ishemijom. U SEVO skupini je ishemiju na početku operacije imalo 3 ili 7,1% ispitanika, nakon 4 sata 13 ili 31% ispitanika, nakon 12 sati 4 ili 9,5% ispitanika i nakon 24 sata 5 ili 11,9% ispitanika. U TIVA skupini je ishemiju na početku operacije imao 1 ili 2,6% ispitanika, nakon 4 sata 6 ili 15,8% ispitanika, nakon 12 sati 4 ili 10,5% ispitanika i nakon 24 sata 2 ili 5,3% ispitanika (slika 6). Statistička analiza učestalosti ishemije je pokazala kako je na početku operacije  $p=0,617$ , nakon 4 sata  $p=0,125$ , nakon 12 sati  $p=1,000$ , nakon 24 sata  $p=0,436$  (tablica 6), iz čega je vidljivo da nema statistički značajne razlike u učestalosti ishemije među ispitanicima SEVO i TIVA skupine u promatranim vremenima.

**Tablica 6.** Učestalost ishemijske na početku operacije, 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon početka operacije

	početak operacije		4 sata nakon operacije		12 sati nakon operacije		24 sata nakon operacije	
	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA
N	3	1	13	6	4	4	5	2
%	7,1	2,6	31	15,8	9,5	10,5	11,9	5,3
p	0,617		0,125		1,000		0,436	



**Slika 6.** Udio ispitanika s ishemijskom prije operacije, 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon početka operacije

U SEVO skupini 27 (64,3%) ispitanika nije imalo nijednu epizodu ishemijske, 11 (26,2%) ispitanika je imalo 1 epizodu ishemijske, 1 (2,4%) je imao 2 epizode ishemijske i 3 (7,1%) su imala 4 epizode ishemijske. U TIVA skupini 30 (78,9%)

ispitanika nije imalo nijednu epizodu ishemije, 5 (15,8%) je imalo 1 epizodu ishemije, 1 (2,6%) je imao 3 epizode ishemije i 1 (2,6%) je imao 4 epizode ishemije (tablica 7).

**Tablica 7.** Ispitanici SEVO I TIVA skupine u odnosu na broj epizoda ishemije tijekom promatranog razdoblja

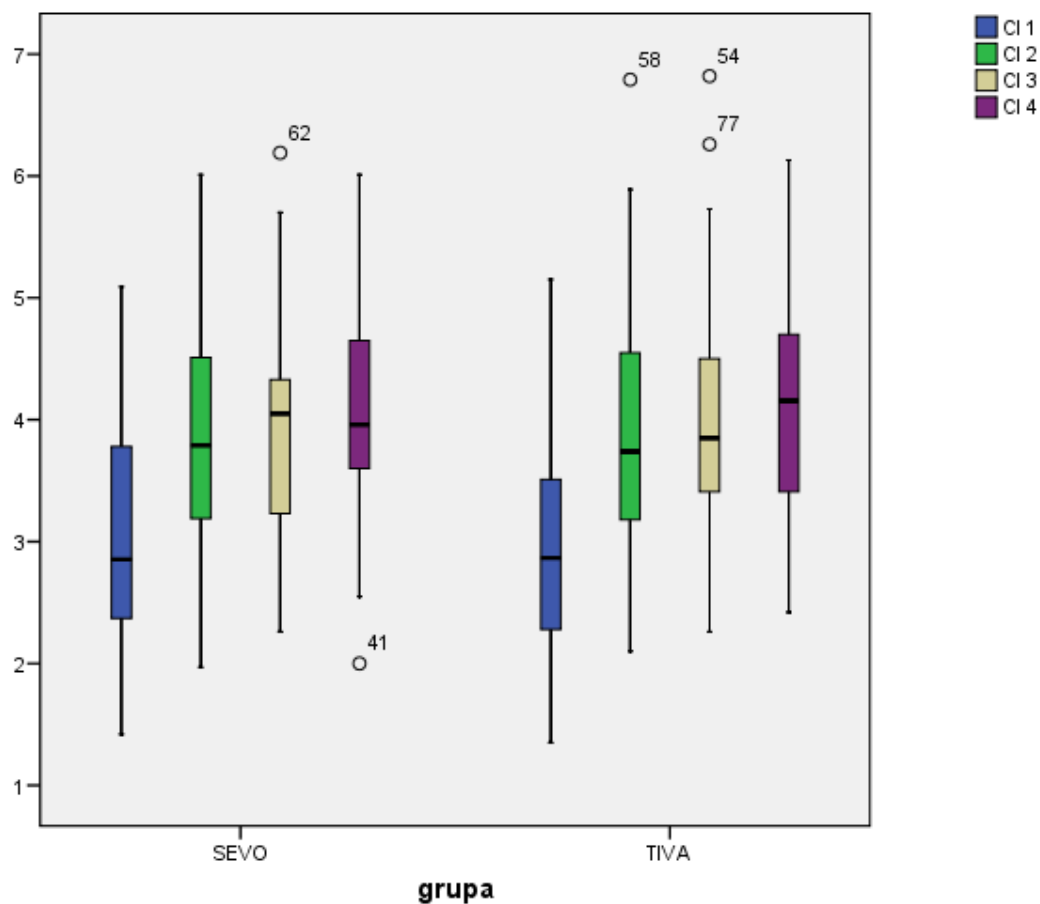
	0		1		2		3		4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
SEVO	27	64,3	11	26,2	1	2,4	0	0	3	7,1
TIVA	30	78,9	5	15,8	0	0	1	2,6	1	2,6

### **5.3. Statistička analiza hemodinamskih i biokemijskih pokazatelja funkcije srca na početku operacije, 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon početka operacije**

Percentile i aritmetička sredina sa standardnom devijacijom indeksirane vrijednosti minutnog volumena srca (CI) ispitanika SEVO i TIVA skupine na početku operacije, te 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon početka operacije su prikazani u tablici 8 i slici 7. Na početku operacije  $p=0,762$ , nakon 4 sata  $p=0,923$ , nakon 12 sati  $p=0,992$ , nakon 24 sata  $p=0,802$ , iz čega je vidljivo da tijekom promatranog razdoblja nema statistički značajne razlike u vrijednostima indeksiranog minutnog volumena srca među ispitanicima SEVO i TIVA skupine.

**Tablica 8.** Indeks minutnog volumena srca –CI (mL/min/m<sup>2</sup>) ispitanika SEVO i TIVA skupine na početku operacije, 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon početka operacije

	početak operacije		4 sata nakon operacije		12 sati nakon operacije		24 sata nakon operacije	
	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA
min	1,42	1,35	1,97	2,1	2,26	2,26	2,0	2,42
25%	2,33	2,27	3,17	3,16	3,21	3,47	3,6	3,4
50%	2,85	2,86	3,79	3,74	4,05	3,85	3,96	4,15
75%	3,81	3,53	4,54	4,56	4,35	4,51	4,66	4,74
max	5,09	5,15	6,01	6,79	6,19	6,82	6,01	6,13
aritmetička sredina	3,04	2,96	3,82	3,89	3,87	4,04	4,04	4,15
standardna devijacija	0,97	0,87	0,96	1,0	0,85	1,06	0,8	0,94
p	0,762		0,923		0,992		0,802	



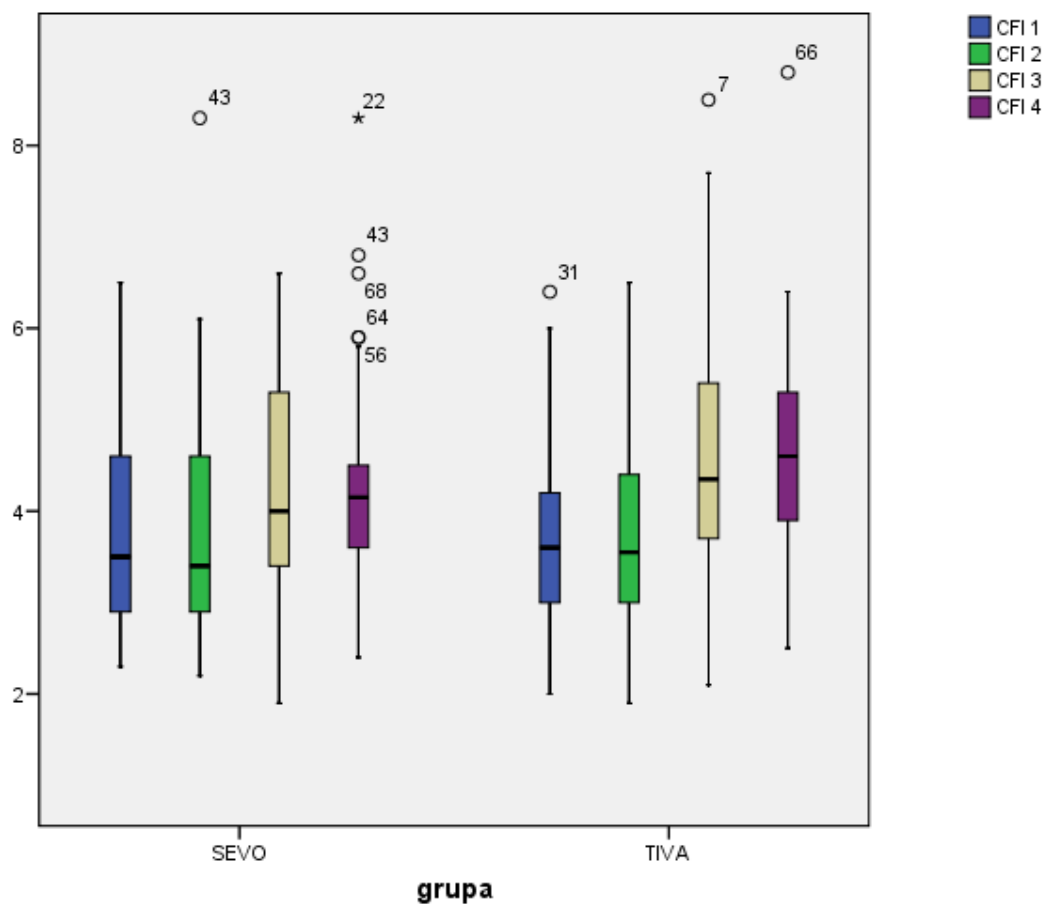
**Slika 7.** CI na početku operacije, 4 h, 12 h i 24 h nakon početka operacije među ispitanicima SEVO i TIVA skupine

Percentile i aritmetička sredina sa standardnom devijacijom indeksirane vrijednosti kontraktilne funkcije srca (CFI) ispitanika SEVO i TIVA skupine na početku operacije, 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon početka operacije su prikazani u tablici 9 i slici 8. Na početku operacije  $p=0,931$ , nakon 4 sata  $p=0,828$ , nakon 12 sati  $p=0,266$ , nakon 24 sata  $p=0,126$  iz čega je vidljivo da tijekom promatranog razdoblja nema statistički značajne razlike u indeksiranoj vrijednosti kontraktilne funkcije srca (CFI) među ispitanicima SEVO i TIVA skupine.



**Tablica 9.** Indeks kontraktilne funkcije srca –CFI (1/min) ispitanika SEVO i TIVA skupine na početku operacije, 4 sata, 12 sati i 24 sata nakon početka operacije

	početak operacije		4 sata nakon operacije		12 sati nakon operacije		24 sata nakon operacije	
	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA
min	2,3	2,0	2,2	1,9	1,9	2,1	2,4	2,5
25%	2,87	2,97	2,87	2,92	3,37	3,7	3,6	3,82
50%	3,5	3,6	3,4	3,55	4,0	4,35	4,15	4,6
75%	4,62	4,2	4,62	4,45	5,3	5,42	4,72	5,32
max	6,5	6,4	8,3	6,5	6,6	8,5	8,3	8,8
aritmetička sredina	3,75	3,74	3,75	3,72	4,27	4,6	4,36	4,64
standardna devijacija	1,06	1,07	1,25	1,1	1,25	1,4	1,18	1,19
p	0,931		0,828		0,266		0,126	

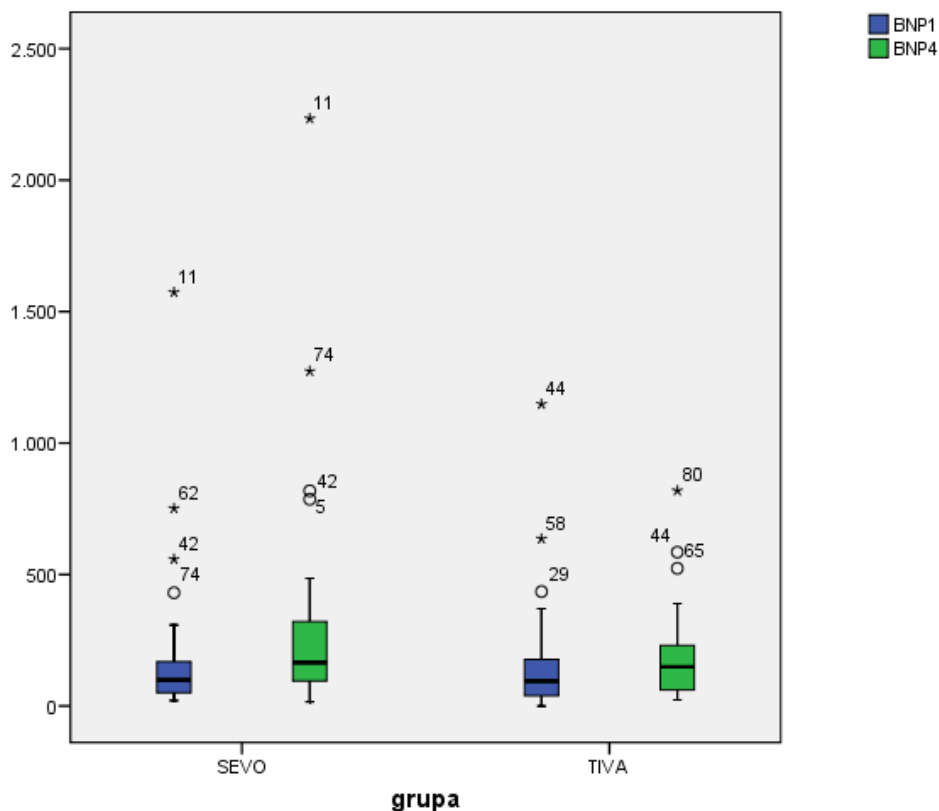


**Slika 8.** CFI na početku operacije, 4 h, 12 h i 24 h nakon početka operacije među ispitanicima SEVO i TIVA skupine

Percentile i aritmetička sredina sa standardnom devijacijom BNP-a na početku operacije i 24 sata nakon operacije su prikazani u tablici 10. U obje skupine ispitanika se uočava porast vrijednosti BNP-a 24 sata nakon operacije u odnosu na početne vrijednosti BNP-a (slika 9). Međutim, na početku operacije  $p=0,707$ , a 24 sata nakon početka operacije  $p=0,264$ , iz čega se može zaključiti da nema statistički značajne razlike u vrijednostima BNP-a među ispitanicima, na početku i na kraju promatranog razdoblja.

**Tablica 10.** BNP (pg/mL) ispitanika SEVO i TIVA skupine na početku operacije i 24 sata nakon početka operacije

	početak operacije		24 sata nakon operacije	
	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA
min	20,57	0	15,87	22,94
25%	47,83	38,78	95,0	60,13
50%	99,7	94,24	165,2	149,42
75%	170,21	180,2	322,35	230,46
max	1573,2	1148,0	2233,84	819,04
aritmetička sredina	176	158,8	284,3	185,5
standardna devijacija	266,85	213,4	389,8	168,1
p	0,707		0,264	



**Slika 9.** BNP (pg/mL) na početku i 24 sata nakon operacije

Ukoliko je bolesnik imao  $CI < 3 \text{ mL/min/m}^2$  ili  $CFI < 4,5 \text{ 1/min}$  ili  $BNP > 100 \text{ pg/mL}$ , smatralo se da ima disfunkciju srca. Na početku operacije disfunkciju srca u SEVO skupini je imalo 35 ili 83,3% ispitanika, a u TIVA skupini 35 ili 92,1% ispitanika. 24 sata nakon operacije disfunkciju je u SEVO skupini imalo 39 ili 92,9% ispitanika, a u TIVA skupini 30 ili 78,9% ispitanika. Na početku operacije  $p=0,318$ , a nakon 24 sata  $p=0,105$  (tablica 11), iz čega proizlazi da nema statistički značajne razlike u učestalosti disfunkcije srca prema navedenim kriterijima među ispitanicima SEVO i TIVA skupine.

**Tablica 11.** Učestalost disfunkcije srca na početku i 24 sata nakon operacije u SEVO i TIVA skupini

	početak operacije		24 sata nakon operacije	
	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA
N	35	35	39	30
%	83,3	92,1	92,9	78,9
p	0,318		0,105	

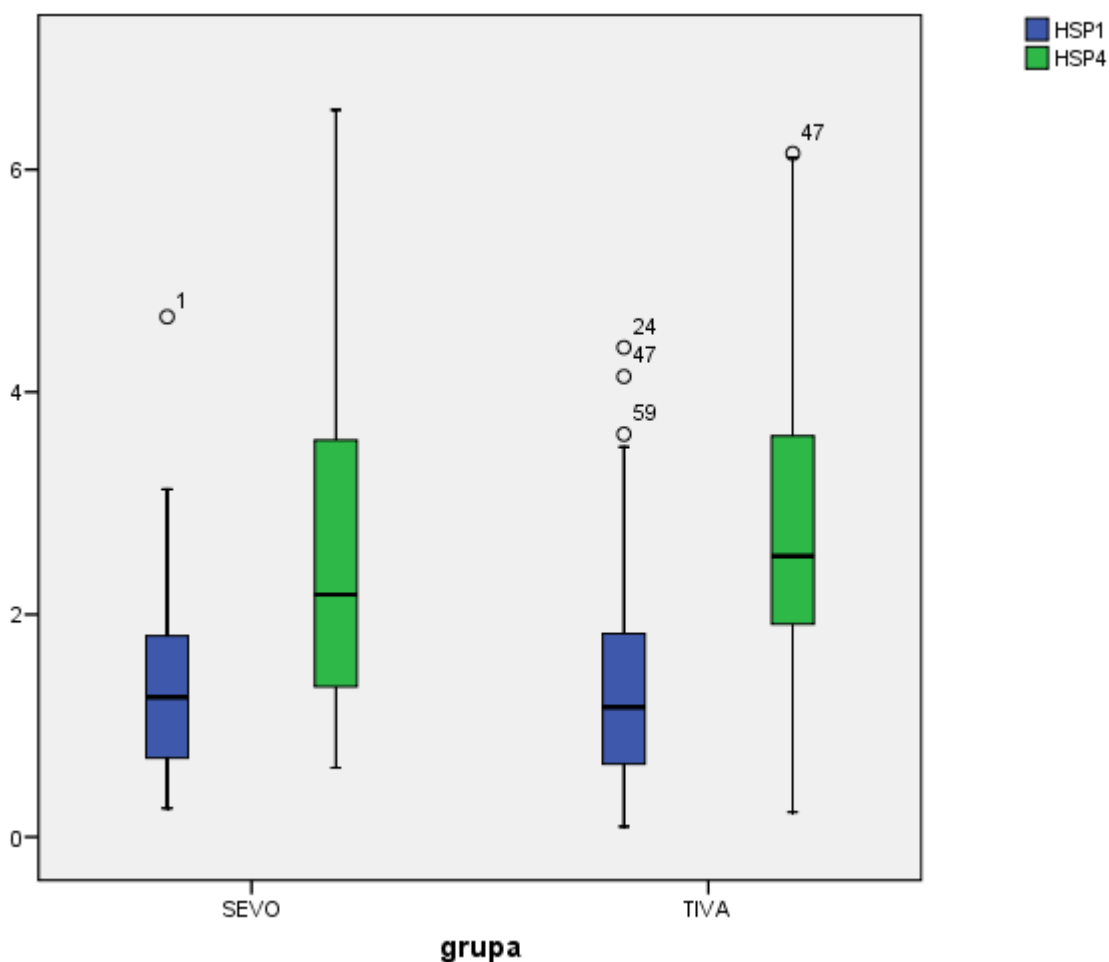
Bez ijedne epizode disfunkcije u SEVO skupini je bilo 3 ili 7,1% ispitanika, a u TIVA skupini 2 ili 5,3% ispitanika. Jednu epizodu disfunkcije su u SEVO skupini imala 4 ili 9,5% ispitanika, a u TIVA skupini 7 ili 18,4% ispitanika. Dvije epizode disfunkcije su u SEVO skupini imala 35 ili 83,3% ispitanika, a u TIVA skupini 29 ili 76,3 % ispitanika (tablica 12).

**Tablica 12.** Ispitanici SEVO i TIVA skupine u odnosu na broj epizoda disfunkcije

EPIZODE DISFUNKCIJE	0		1		2	
	N	%	N	%	N	%
SEVO	3	7,1	4	9,5	35	83,3
TIVA	2	5,3	7	18,4	29	76,3

#### 5.4. Statistička analiza HSP-a 70 među ispitanicima

U obje skupine ispitanika uočava se porast vrijednosti HSP-a 70 24 sata nakon operacije u odnosu na serumsku razinu na početku operacije. Aritmetička sredina HSP-a 70 u SEVO skupini je na početku operacije bila 1,394 ng/mL sa standardnom devijacijom 0,822, dok je nakon 24 sata bila 2,588 ng/mL sa standardnom devijacijom 1,540. U TIVA skupini je na početku operacije HSP 70 bio 1,430 ng/mL sa standardnom devijacijom 1,093, a nakon 24 sata je bio 2,796 ng/mL sa standardnom devijacijom 1,474 (tablica 13). Iz navedenog je vidljivo da je operacijski zahvat potaknuo sintezu HSP-a 70 kod ispitanika u obje skupine, što je vidljivo i iz prikaza percentilnog raspona (slika 10).



**Slika 10.** HSP 70 ( ng/mL) na početku operacije i 24 sata nakon operacije

Statističkom analizom vrijednosti HSP-a 70 pokazano je da je na početku operacije  $p=0,661$ , a nakon 24 sata da je  $p=0,430$ , iz čega proizlazi da nema statistički značajne razlike u razini HSP-a 70 među ispitanicima SEVO i TIVA skupine.

**Tablica 13.** HSP 70 (ng/mL) na početku i 24 sata nakon operacije kod ispitanika SEVO i TIVA skupine

	početak operacije		24 sata nakon operacije	
	SEVO	TIVA	SEVO	TIVA
min	0,257	0,094	0,622	0,224
25%	0,709	0,653	1,327	1,850
50%	1,256	1,167	2,179	2,524
75%	1,811	1,848	3,585	3,615
max	4,676	4,401	6,537	6,145
aritmetička sredina	1,394	1,430	2,588	2,796
standardna devijacija	0,822	1,093	1,540	1,474
p	0,661		0,430	

## 5. 5. Statistička analiza ishoda liječenja

Statističkom analizom se pokazalo da je aritmetička sredina broja dana provedenih u JIL-u u SEVO skupini bila 5,38 sa standardnom devijacijom 4,13, medijan 4 dana sa percentilnim rasponom od 1 do 20 dana, a u TIVA skupini aritmetička sredina je 4,18 dana sa standardnom devijacijom 1,95 te medijan 4 dana s percentilnim rasponom od 1 do 10 dana (tablica 14). U odnosu na duljinu boravka u JIL-u nema statistički značajne razlike jer je  $p=0,526$ .

**Tablica 14.** Duljina boravka u JIL-u među ispitanicima SEVO I TIVA skupine

<b>dani u JIL-u</b>	<b>SEVO</b>	<b>TIVA</b>
min	1	1
25%	2,75	3
50%	4	4
75%	7	5
max	20	10
aritmetička sredina	5,38	4,18
standardna devijacija	4,13	1,95
p vrijednost	0,526	

Analiza duljine boravka u bolnici je pokazala da je aritmetička sredina boravka u bolnici u SEVO skupini bila 16,95 dana sa standardnom devijacijom 11,32, medijanom 14 dana s percentilnim rasponom od 7 do 75 dana, a u TIVA skupini aritmetička sredina je 15,74 dana sa standardnom devijacijom 7,59, medijanom 13 dana s percentilnim rasponom od 8 do 42 dana (tablica 15). Budući da je  $p=0,602$ , nema statistički značajne razlike u duljini boravka u bolnici između ispitanika SEVO I TIVA skupine.



**Tablica 15.** Ukupni bolesnički dani bolesnika SEVO i TIVA skupine

<b>dani u bolnici</b>	<b>SEVO</b>	<b>TIVA</b>
min	7	8
25%	11,5	10,75
50%	14	13
75%	19	18
max	75	42
aritmetička sredina	16,95	15,74
standardna devijacija	11,32	7,59
p vrijednost	0,602	

Oporavak bez poslijeoperacijskih komplikacija je u sevofluranskoj skupini imalo 33 ili 78,57% bolesnika, a u TIVA skupini 32 ili 84,21% bolesnika. Oporavak uz poslijeoperacijske komplikacije je u sevofluranskoj skupini imalo 3 ili 7,14 % bolesnika, a u TIVA skupini 4 ili 10,52 % bolesnika. Smrtni ishod u poslijeoperacijskom tijeku je u sevofluranskoj skupini imalo 6 ili 14,28 % ispitanika, a u TIVA skupini 2 ili 5,26% ispitanika (tablica 16). Statistička analiza je pokazala da je  $p=0,444$ , iz čega slijedi da u ishodu liječenja među ispitanicima nije bilo statistički značajne razlike.

**Tablica 16.** Ishod liječenja kod bolesnika SEVO i TIVA skupine

<b>ishod</b>	<b>SEVO</b>		<b>TIVA</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
oporavak	33	78,57	32	84,21
komplikacije	3	7,14	4	10,52
smrt	6	14,28	2	5,26
p	0,444			

## 6. RASPRAVA

Ciljevi ovog rada su bili usmjereni na istraživanje biokemijskih pokazatelja ishemije i/ili nekroze miokarda i biokemijskih i hemodinamskih pokazatelja poremećaja funkcije srca kod dvije skupine ispitanika podvrgnutih velikim abdominalnim operacijama tijekom prva 24 perioperacijska sata, a anesteziranih dvjema različitim anesteziološkim tehnikama. Jedna od njih, tehnika inhalacijske sevofluranske anestezije, je prema dosadašnjim bazičnim medicinskim spoznajama i nekim do sada učinjenim kliničkim istraživanjima pokazala prekondicionirajući učinak na srce u smislu manje učestalosti ishemijskih događaja te poremećaja funkcije u perioperacijskom razdoblju.

Među ispitanicima sevofluranske i TIVA skupine skupine nije bilo statistički značajne razlike u razini biokemijskih pokazatelja ishemije i/ili nekroze (Troponin I i CKMb), a ni statistički značajne razlike u učestalosti ishemije. Medijan Troponina I je 0 za cijelo promatrano razdoblje u obje skupine, što pokazuje da je porast Troponina I zabilježen kod malog broja ispitanika.

Belhomme i suradnici su na skupini od 20 bolesnika podvrgnutih planiranoj operaciji premosnica na krvnim žilama srca pokazali smanjenu razinu troponina kod bolesnika kojima je u razdoblju prije klemanja aorte tijekom 5 minuta primijenjen isofluran, dok se razina CKMb nije značajno razlikovala (32). De Hart i suradnici su na skupini od 20 bolesnika podvrgnutih operaciji premosnica u skupini anesteziranoj sevofluranom ustanovili značajno nižu poslijeoperacijsku razinu troponina u odnosu na skupinu anesteziranu propofolom (33). Isti autor je na skupini od 320 bolesnika podvrgnutih operaciji premosnica pokazao da su bolesnici anestezirani sevofluranom i desfluranom imali značajno nižu poslijeoperacijsku razinu troponina u odnosu na bolesnike anestezirane propofolom i midazolamom (38).

Za razliku od toga Julier suradnici su na skupini od 72 bolesnika ustanovili značajno nižu razinu BNP-a u sevofluranskoj skupini u odnosu na placebo, ali se razina troponina i CKMb nisu razlikovale. Pouzet i suradnici su na skupini od 20 bolesnika podvrgnutih operaciji premosnica pokazali da sevofluran nema utjecaja na poslijeoperacijsku razinu troponina (43), što su

pokazali i rezultati ovog istraživanja. Rezultati Pouzetove studije sugeriraju da sam kardiopulmonalni bypass potiče aktivaciju kaskade proteinskih kinaza koje su uključene u proces prekondicioniranja mehanizmom otvaranja kalijevih kanala, a da dodavanje sevoflurana ne dovodi da daljnjeg povećanja aktivacije kinaza. Pouzetovo istraživanje dovodi u sumnju zaključke studija u kojima je prekondicionirajući učinak tumačen utjecajem inhalacijskog anestetika, budući da za njega mogu biti odgovorne i same tehničke okolnosti operacije premosnica.

Troponin I se smatra specifičnim pokazateljem oštećenja mišićnih stanica srca, ali pri tumačenju kliničkog značenja njegove razine treba imati na umu više kliničkih studija koje su pokazale povišenu razinu Troponina I i kod bolesnika sa zatajenjem funkcije srca, s plućnom embolijom, sa sepsom, septičkim šokom, SIRS-om, moždanim udarom. (71). Perioperacijsko razdoblje s pridruženim hemodinamskim promjenama svakako pogoduje stvaranju uvjeta za nespecifični porast razine troponina, sličnog mehanizma kao u naprijed navedenim stanjima. Croal i suradnici su na velikoj skupini od 1365 bolesnika podvrgnutih operaciji srca pokazali da je razina Troponina I 24 sata nakon operacije neovisan pokazatelj, kako neposredne poslijeoperacijske tako i kasne smrtnosti (72).

Učestalost ishemijske definiranice prema kriteriju da je razina Troponina I veća od 0,16 ng/ml i/ili CKMb veći od 25 IU također se nije statistički značajno razlikovala između ispitanika istraživanih skupina. Zamijećena učestalost ishemijske na početku operacije u sevofluranskoj skupini 7,1%, a u TIVA skupini 2,6% sukladna je udjelu ispitanika visokog kardijalnog rizika u pojedinim skupinama (u sevofluranskoj skupini je udio ispitanika visokog rizika 9,5%, a u TIVA skupini 5,3%). Učestalost ishemijske promatrana u vremenu pokazuje da se kod najviše ispitanika ishemijska javljala 4 sata nakon početka operacije (u sevofluranskoj skupini 31% ispitanika, a u TIVA skupini 15,8% ispitanika). Nakon promatrana 24 sata ipak je više ispitanika imalo ishemijsku (u sevofluranskoj skupini 11,9%, a u TIVA skupini 5,3% ) nego na početku istraživanja, što upućuje na protezanje kardijalnog rizika i dulje od prva 24 poslijeoperacijska sata. Analiza ispitanika prema broju ishemijskih epizoda pokazuje da najviše ispitanika (27 ili 64,3% u sevofluranskoj i 30 ili

78,9% ispitanika u TIVA skupini) nije imalo niti jednu epizodu ishemije, a da je u sve 4 promatrane vremenske točke, dakle vjerojatno trajno tijekom cijelog promatranog razdoblja ishemiju imalo u sevofluranskoj skupini 3 ili 7,1 % ispitanika, a u TIVA skupini 1 ili 2,6 % ispitanika.

Analiza hemodinamskih pokazatelja funkcije srca (indeksirana vrijednost minutnog volumena srca i indeksirana vrijednost kontraktilne funkcije srca) pokazuje da između ispitanika sevofluranske i TIVA skupine nije bilo statistički značajne razlike. Za razliku od ovih rezultata, Bein i suradnici su na skupini od 52 bolesnika podvrgnutih operaciji prenosnica srca ustanovili da su bolesnici anestezirani sevofluranom imali bolju funkciju LV u odnosu na bolesnike anestezirane propofolom, pri čemu su funkciju srca nadzirali s TEE (transezofagijskim ultrazvukom) (36). De Hart i suradnici su također na skupini od 320 bolesnika podvrgnutih operaciji prenosnica srca pokazali da su bolesnici anestezirani sevofluranom ili desfluranom imali manje učestalu potrebu za inotropnom potporom u odnosu na bolesnike anestezirane propofolom ili midazolamom, što govori u prilog manje učestaloj pojavi poremećaja funkcije srca u bolesnika anesteziranih inhalacijskim anestheticima (38). Isti autor je u istraživanju provedenom na 200 bolesnika u kojoj je studirao utjecaj vremena primjene sevoflurana na njegov zaštitni učinak ustanovio da su bolesnici koji su cijelo vrijeme operacije anestezirani sevofluranom, imali tijekom cijele operacije nepromijenjen udarni volumen srca, za razliku od ispitanika anesteziranih propofolom koji su nakon učinjenog bypasa imali prolazno smanjenje udarnog volumena srca (37). Serita i suradnici su na zdravim i septičkim zamorcima studirali utjecaj udisanja sevoflurana (u koncentraciji 2 vol% prije umjetno izazvane kratkotrajne ishemije) na ishemijom uvjetovan poremećaj funkcije srca. Ustanovili su da je skupina septičkih zamoraca tretiranih sevofluranom imala više vrijednosti minutnog volumena srca u odnosu na kontrolnu skupinu, ali se taj povoljni učinak kod zdravih zamoraca nije očitovao (42).

Natriuretski peptid kao pokazatelj funkcije srca je studirao Julier na skupini od 72 bolesnika podvrgnutih operaciji prenosnica krvnih žila srca. Ustanovio je da je skupina bolesnika kojima je primijenjen sevofluran u prvih 10 minuta operacije u koncentraciji od 4 vol % imala značajno nižu poslijeoperacijsku

razinu natriuretskog peptide u odnosu na kontrolnu skupinu. Taj se statistički značajni učinak očitovao na razini natriuretskog peptida od 24 do 72 sata nakon operacije (34). Kod naših ispitanika u obje skupine zabilježen je porast razine BNP-a mjeren 24 sata nakon operacije u odnosu na preoperacijsku razinu. U sevofluranskoj skupini je preoperacijski medijan bio 99,7 pg/mL s percentilnim rasponom od 20,57 do 1573,2, da bi nakon 24 sata medijan bio 165,2 pg/mL s percentilnim rasponom od 15,87 do 2233,84. U TIVA skupini je preoperacijski medijan bio 94,24 pg/mL s percentilnim rasponom od 0 do 1148,0, da bi nakon 24 sata medijan bio 149,42 pg/mL s percentilnim rasponom od 22,94 do 819,04. Međutim, i u preoperacijskoj razini BNP-a i u razini 24 sata nakon operacije nije bilo statistički značajne razlike među ispitanicima promatrane dvije skupine.

U obje skupine ispitanika je zabilježen porast razine proteina toplinskog šoka (HSP 70) 24 sata nakon operacije u odnosu na razinu prije operacije. Iz toga se može zaključiti da operacijski zahvat, uz ostale do sada poznate biokemijske promjene u organizmu, dovodi i do genskog prijepisa odgovornog za sintezu ovog zaštitnog staničnog proteina. Lučenje HSP-a je do sada uglavnom proučavano u pretkliničkim istraživanjima, a vrlo je mali broj kliničkih studija u kojima je mjerena njegova razina, te se spekuliralo o njegovom kliničkom značaju. Za HSP je do sada poznato da ima funkciju popravka oštećenih unutarstaničnih struktura, da sudjeluje u zamotavanju i prijenosu peptida i proteina, a da je njegova sinteza potaknuta različitim vrstama stresa kao što su toplina, ishemija, toksične tvari. Ishemijom potaknuta sinteza HSP-a 70 i njegovo djelovanje na procese zamotavanja i preslagivanja oštećenih proteina, te učvršćenje citoskeleta je jedan od načina povećanja otpornosti stanice na buduće stresne utjecaje iz okoliša (52).

Dybdahl i suradnici su ustanovili da kod bolesnika s akutnim infarktom miokarda dolazi do brzog otpuštanja HSP-a 70 u cirkulaciju i da je kod njih razina tog proteina značajno viša nego kod bolesnika s anginom pectoris. Također su ustanovili da razina HSP-a 70 korelira s razinom troponina, CKMb, IL-6 i IL-8. Navedeni autori su zaključili da se HSP 70 može smatrati pokazateljem oštećenja miokarda, ali i da je jedan od učesnika upalnog odgovora nakon akutnog infarkta miokarda (53). Uspoređujući medijan HSP-

a 70 kod bolesnika iz navedene studije (686 pg/ml po dolasku bolesnika, 868 pg/ml nakon 6 sati, 607 pg/ml slijedećeg jutra) s medijanom HSP-a 70 kod naših bolesnika (1256 pg/ml na početku i 2179 pg/ml nakon 24 sata u SEVO skupini te 1167 pg/ml na početku i 2524 pg/ml nakon 24 sata u TIVA skupini) uočava se da su naši bolesnici imali znatno veću početnu razinu HSP-a 70 i gotovo dvostruku razinu HSP-a 70 nakon 24 sata. Dybdahl i suradnici su također pokazali da se razina HSP-a 70 povećava kod bolesnika nakon operacija na srcu (73).

Pittet i suradnici su pokazali da u prvim satima nakon traume dolazi do porasta razine HSP-a 70 i da njegova razina nakon traume korelira s preživljavanjem (70). Budući da je biološka funkcija proteina toplinskog šoka povećanje otpornosti stanice na stres prilagodbom unutarnje strukture stanice, bilo bi za očekivati da bolesnici u sevofluranskoj skupini imaju veći porast razine HSP-a 70 od bolesnika iz TIVA skupine. Međutim, analiza rezultata je pokazala da nema statistički značajne razlike u razini HSP-a 70 ni preoperacijski niti 24 sata nakon operacije. To sugerira da je lučenje HSP-a 70 izazvano samim operacijskim stresom, a da vrsta anestetika nije utjecala na razmjere njegova lučenja.

Duljina boravka u JIL-u bolesnika istraživanih skupina se nije statistički značajno razlikovala (medijan boravka je u obje skupine iznosio 4 dana). Statistički značajne razlike nije bilo niti u ukupnom trajanju boravka u bolnici (medijan za sevofluransku skupinu je bio 14 dana, s percentilnim rasponom od 7 do 75 dana, a za TIVA skupinu 13 dana s percentilnim rasponom od 8 do 42 dana). Za razliku od ovih rezultata De Hart i suradnici su ustanovili da su bolesnici anestetizirani sevofluranom ili desfluranom statistički značajno kraće boravili u JIL-u i u bolnici od bolesnika anestetiziranih propofolom ili midazolamom. Iz navedene studije je također vidljivo da je duljina boravka u JIL-u (prosječno oko 1 dan) i u bolnici (prosječno oko 9 dana) u njihovih bolesnika značajno kraća od duljine boravka naših bolesnika (38). Velika Pearseova studija iz 2006. god. usmjerena na karakterizaciju bolesnika visokog kirurškog rizika u Velikoj Britaniji te korištenje bolničkih kapaciteta od strane tih bolesnika, pokazala je za populaciju bolesnika visokog kirurškog rizika medijan boravka u JIL-u 1,6 dana (percentilni raspon od 0,8 do 3,7

dana) i medijan boravka u bolnici 16 dana (percentilni raspon od 9 do 29 dana) (74). Dok su bolesnici iz naše studije prosječno podjednako boravili u bolnici kao i bolesnici iz Velike Britanije, trajanje boravka u JIL-u je kod naših bolesnika bilo značajno dulje nego kod bolesnika iz Velike Britanije. To se može protumačiti zdravstvenom politikom i navikama korištenja kapaciteta JIL-a koje je u našoj sredini znatno liberalnije u odnosu na restriktivno korištenje kapaciteta JIL-a u Velikoj Britaniji.

Oporavak bez poslijeoperacijskih komplikacija je u sevofluranskoj skupini imalo 78,57% bolesnika, a u TIVA skupini 84,21% bolesnika. Oporavak uz poslijeoperacijske komplikacije je u sevofluranskoj skupini imalo 7,14 % bolesnika, a u TIVA skupini 10,52 % bolesnika. Smrtni ishod u poslijeoperacijskom tijeku je u sevofluranskoj skupini imalo 14,28 % ispitanika, a u TIVA skupini 5,26% ispitanika. Statističkom analizom se pokazalo da u poslijeoperacijskom ishodu nije bilo statistički značajne razlike među ispitanicima dviju skupina. U već navedenoj Pearsovoj studiji bolesnika visokog kirurškog rizika bolesnici koji su nakon planiranog operacijskog zahvata primani u JIL imali su smrtnost od 10,1 %. Prema izvješćima koja se redovito godišnje vode u Velikoj Britaniji vidljivo je da se poslijeoperacijska smrtnost u skupini starijih bolesnika visokog kirurškog rizika u posljednjem desetljeću nije značajno mijenjala, i da za tu populaciju bolesnika iznosi 5,8-25% (75). Poslijeoperacijski smrtnost kod planiranog operacijskog zahvata zbog kolorektalnog karcinoma je prema studiji Tekkisa i suradnika 3,39% (76). Shukri i suradnici su u studiji učinjenoj u SAD-u, na velikom uzorku od gotovo 20000 bolesnika, ustanovili poslijeoperacijsku smrtnost u razdoblju 30 dana nakon kolektomije od 6,51% (77). Teško je uspoređivati smrtnost kod naših ispitanika sa smrtnošću iz navedenih studija ponajprije zbog malog broja ispitanika, ali se nužno nameće zaključak o neophodnosti analize svih čimbenika koji su toj razlici mogli doprinijeti, a to su: preoperacijska priprema bolesnika, operacijska tehnika, anesteziološki postupak, poslijeoperacijski nadzor i skrb bolesnika.

Ovo istraživanje nije dokazalo postojanje prekondicionirajućeg učinka sevoflurana na ishemijske događaje i funkciju srca u perioperacijskom razdoblju kod abdominalnih operacija kolorektalnog karcinoma, a koji je

pokazan u nizu kliničkih studija učinjenih kod bolesnika koji su podvrgnuti operaciji srca. Važno je spomenuti i od više autora istaknuto, a i u ovom istraživanju pokazano, visoku smrtnost skupine općih kirurških bolesnika podvrgnutih velikim operacijskim zahvatima. Pearse i suradnici su na velikom uzorku od preko 4 milijuna kirurških bolesnika ustanovili da bolesnici visokog kirurškog rizika čine svega 12,5% kirurških bolesnika, ali doprinose više od 80% ukupne smrtnosti kirurških bolesnika. Također je važno istaknuti značajno veću smrtnost općih kirurških bolesnika podvrgnutih velikim abdominalnim, vaskularnim i torakalnim operacijskim zahvatima (74,75,76,77), u odnosu na smrtnost kod operacija na srcu, koja iznosi oko 3,5% (78).

Za razliku od pojedinačnih studija koje su pokazale prekondicionirajući učinak inhalacijskih anestetika kod kardijalnih operacija, meta-analiza Symonsa i Mylesa, koja je obuhvatila 27 istraživanja s 2979 bolesnika, je pokazala manje optimistične rezultate. Meta-analiza je pokazala da nema statistički značajne razlike u učestalosti ishemijske miokarda, infarkta miokarda, duljine boravka u JIL-u te smrtnosti između ispitanika anestezijskih inhalacijskim anestetikom (u većini studija je to bio sevofluran) i ispitanika anestezijskih intravenskom anestezijom (propofol, benzodiazepini, opijati). Međutim, i meta-analiza je ustanovila statistički značajno povoljno djelovanje inhalacijske anestezije na poslijeoperacijsku razinu Troponina I, funkciju srca, upotrebu inotropa i trajanje mehaničke ventilacije (79).

Bazična znanstvena istraživanja nedvojbeno su potvrdila mogućnost oponašanja biološkog fenomena ishemijskog prekondicioniranja njegovim poticanjem farmakološkim sredstvima, među kojima značajno mjesto zauzimaju inhalacijski anestetici. Prijenos ovih temeljnih spoznaja u klinička istraživanja je vrlo težak zadatak a dosadašnja klinička istraživanja su dala samo djelomičan odgovor na pitanje o primjenjivosti ovoga biološkog fenomena u svakodnevnom kliničkom radu. Do sada je ustanovljeno da inhalacijska anestezija (u većini studija je to sevofluranska anestezija) tijekom kardiokirurških zahvata povoljno djeluje na kontraktilnu funkciju srca i dovodi do smanjenog lučenja Troponina I, iz čega se može pretpostaviti da smanjuje razmjere ishemijske tijekom operacije i smanjuje potrebu za



postoperacijskom mehaničkom ventilacijom. Ozbiljan nedostatak svih dosadašnjih istraživanja je mali broj ispitanika, velika raznovrsnost praćenih parametara i neujednačenost završnih ciljeva istraživanja, a zbog toga je otežano i donošenje rezultata meta-analizom.

Za razliku od kardiokirurških bolesnika, kod općih kirurških bolesnika, koliko je meni poznato, o fenomenu prekondicioniranja još nema pisanih izvješća. Rezultati ovog istraživanja ukazuju da tijekom abdominalnih operacija zbog kolorektalnog karcinoma sevofluranska anestezija u usporedbi s TIVA-om, po svim praćenim pokazateljima, ne dovodi do očitovanja fenomena prekondicioniranja inhalacijskim anestetikom.

Nedostatak ovog istraživanja je mali broj ispitanika s obzirom na učestalost očekivanih kardijalnih komplikacija. Također je značajan nedostatak asimetrija skupina zbog većeg udjela rizičnijih bolesnika u sevofluranskoj skupini, premda statistički značajne razlike među ispitanicima u odnosu na kardijalni rizik nije bilo. Usprkos navedenim nedostacima, rezultati ovog istraživanja bi mogli biti značajan prilog daljnjem izučavanju upotrebljivosti fenomena prekondicioniranja u kliničkoj praksi, osobito kao prilog budućoj meta-analizi usmjerenoj na istraživanje prekondicioniranja u populaciji općih kirurških bolesnika.

## 7. ZAKLJUČCI

Ispitanici sevofluranske i TIVA skupine nisu se statistički značajno razlikovali u odnosu na razinu Troponina I i CKMb kao biokemijskih pokazatelja ishemije i/ili nekroze mišićnih stanica srca u perioperacijskom razdoblju.

U sevofluranskoj skupini je 7,1%, a u TIVA skupini 2,6 % ispitanika imalo ishemiju tijekom cijelog promatranog razdoblja. Među ispitanicima istraživanih skupina nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti ishemije tijekom promatranog razdoblja.

Najučestalija pojava ishemije je u obje skupine zabilježena u 4. satu nakon početka operacije.

Vrijednosti hemodinamskih pokazatelja funkcije srca (indeks minutnog volumena srca-CI i indeks kontraktilne funkcije srca-CFI) nisu se statistički značajno razlikovale među ispitanicima istraživanih skupina.

Zabilježen je poslijeoperacijski porast razine BNP-a kod ispitanika obje skupine, ali nije bilo statistički značajne razlike u njegovoj razini.

Zabilježen je veliki udio bolesnika s poremećenom funkcijom srca prema utvrđenim kriterijima, ali nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti poremećene funkcije srca među ispitanicima istraživanih skupina.

Zabilježene su gotovo dvostruko veće vrijednosti razine HSP 70 24 sata nakon početka operacije u odnosu na početnu razinu, što pokazuje da operacijski zahvat potiče njegovu brzu sintezu. Među ispitanicima sevofluranske i TIVA skupine nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na razinu HSP 70, što sugerira da izbor anestezije nema utjecaja na sintezu HSP 70.

Medijan boravka u JIL-u je u obje skupine bio 4 dana, medijan boravka u bolnici 14 dana u sevofluranskoj i 13 dana u TIVA skupini, što pokazuje da se ispitanici nisu razlikovali niti po duljini postoperacijskog liječenja.

Smrtnost je u sevofluranskoj skupini bila 14,28%, a u TIVA skupini 5,26% po čemu također nije bilo statistički značajne razlike među ispitanicima. Veći udio smrtnosti u sevofluranskoj skupini je posljedica većeg udjela bolesnika s visokim rizikom za kardijalne komplikacije u toj skupini.

## 8. SAŽETAK

Kirurški bolesnici podvrgnuti abdominalnim operacijama zbog kolorektalnog karcinoma su uglavnom bolesnici starije životne dobi, često sa značajnim kardijalnim komorbiditetom. Poslijeoperacijski pobol i smrtnost se u tih bolesnika, usprkos napretku i kirurgije i anestezije, u zadnjem desetljeću nisu značajnije promijenili. Klinička istraživanja prekondicionirajućeg učinka inhalacijskih anestetika na funkciju srca, osobito sevoflurana, pokazala su ohrabrujuće rezultate u skupini kardiokirurških bolesnika. Temeljem tih spoznaja, ovo istraživanje je provedeno s ciljem izučavanja utjecaja sevofluranske anestezije na ishemijske događaje i funkciju srca u perioperacijskom razdoblju velikih abdominalnih operacija.

Istraživanje je provedeno na 80 bolesnika podvrgnutih planiranoj operaciji resekcije crijeva zbog kolorektalnog karcinoma, od kojih su 42 bolesnika anestezirana balansiranom anestezijom sa sevofluranom, a 38 bolesnika TIVA-om. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Opće bolnice "Dr. Josip Benčević" i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Zagrebu a ispitanici su na njega dali pismeni pristanak. Testiranje numeričkih varijabli je pokazalo da većina varijabli nije bila normalno raspodijeljena pa su stoga kvalitativni podaci analizirani Fisherovim i Hi kvadrat testom, a kvantitativni neparametrijskim Mann-Whitney testom.

Među ispitanicima istraživanih skupina nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na dob, spol i index kardijalnog rizika. Praćeni su Troponin I i CKMb kao biokemijski pokazatelji ishemije i/ili nekroze miokarda, indeksirana vrijednost minutnog volumena srca (CI) i indeksirana vrijednost kontraktilne funkcije srca (CFI) kao hemodinamski pokazatelji i BNP (natriuretski peptid mozga) kao biokemijski pokazatelj funkcije srca. Također se pratio HSP 70 kao nespecifični pokazatelj stanične prilagodbe na stres i jedan od posrednika procesa prekondicioniranja. Ishod liječenja je prosuđivan temeljem duljine boravka u JIL-u i u bolnici i temeljem bolničke smrtnosti.

Među ispitanicima istraživanih skupina nije bilo statistički značajne razlike u razini Troponina I i CKMb tijekom perioperacijskog razdoblja. Ishemiju je tijekom cijelog istraživanog razdoblja imalo 7,1 % ispitanika sevofluranske i

2,6% ispitanika TIVA skupine. Najviše ispitanika je imalo ishemiju 4 sata nakon početka operacije.

U odnosu na hemodinamske pokazatelje i BNP kao biokemijski pokazatelj funkcije srca, također nije bilo statistički značajne razlike među ispitanicima istraživanih skupina. U obje skupine je zabilježen porast BNP-a 24 sata nakon operacije u odnosu na početnu razinu.

U obje skupine je zabilježen značajan, gotovo dvostruki porast razine HSP-a 70 24 sata nakon početka operacije u odnosu na početne vrijednosti, ali bez statistički značajne razlike među ispitanicima istraživanih skupina. To upućuje na zaključak da operacijski stres potiče sintezu HSP-a 70, a da izbor anestezije nema utjecaja na intenzitet njegove sinteze.

U odnosu na duljinu boravka u JIL-u, duljinu boravka u bolnici i bolničku smrtnost također nije bilo statistički značajne razlike među ispitanicima istraživanih skupina.

Rezultati ovog istraživanja upućuju da se kod bolesnika podvrgnutih abdominalnoj operaciji zbog kolorektalnog karcinoma nije očitovao prekondicionirajući učinak sevoflurana koji je pokazan kod kardiokirurških bolesnika.

Nedostatak istraživanja je mali broj ispitanika u odnosu na vjerojatnost nepovoljnih kardijalnih događaja. Ipak, dobiveni rezultati mogu doprinijeti istraživanja fenomena prekondicioniranja u općih kirurških bolesnika, kod kojih se ovaj biološki mehanizam još nije izučavao, osobito kao dio budućih meta-analiza.

## 9. SUMMARY

A lot of surgical patients with colorectal cancer are older patients, often with a significant coexisting cardiac disease. Despite improvements in surgery and anesthesiology, postoperative morbidity and mortality in this group of patients have changed little during the last decade. Clinical studies of myocardial precondition with a volatile anesthetic, especially with sevofluran, have identified beneficial effects in a group of cardiac surgery patients. Based on these facts, this study has investigated the influence of volatile anesthesia with sevofluran on perioperative cardiac function and occurrence of ischemic events in abdominal surgery patients.

80 surgical patients with colorectal cancer, undergoing elective abdominal surgery, were divided in two groups. 42 patients in the first group were anesthetized with sevoflurane-balanced anesthesia, 38 patients in the second group with a total intravenous anesthesia. Investigation was approved by Ethic committee of General hospital "Dr. Josip Benčević" and Ethic committee of Medical school of University in Zagreb. All patients were given written informed consent. Categorical data was tested with the chi-squared and Fisher's exact test and continuous data was tested with the Mann-Whitney U test. Groups were comparable regarding sex, age and cardiac risk index.

Troponin I and CKMb were analyzed, as well as cardiac index, cardiac function index and BNP, which represent cardiac ischemic injury and cardiac dysfunction, respectively. Heat shock protein (HSP 70) was analyzed as a mediator of the preconditioning process and unspecific response of the cells to stress. There were recorded ICU days, hospital days and hospital mortality as endpoints.

There were no statistical differences between groups regarding Troponin I and CKMb level during perioperative period. During the perioperative period 7,1% of patients in the sevoflurane group and 2,6 patients in the TIVA group had myocardial ischemia. Most patients were ischemic 4 hours after the onset of the operation.

There were no statistical differences regarding hemodynamic variables CI and

CFI between the groups. BNP level has raised in both groups of patients after 24 hours, but with no significant difference.

The level of HSP 70 has almost doubled after 24 hours in both groups of patients, but with no significant difference between the investigated groups. It suggests that surgical stress has caused synthesis of HSP 70, with no influence of the anesthesia technique. There were no significant differences between the groups regarding hospital stay, ICU stay and hospital mortality. The results of our study didn't confirm the preconditioning effect of sevoflurane, which was observed in cardiac surgery patients.

The small number of patients in connection with the possibility of unfavourable cardiac events is the limitation of this study. But nevertheless results are a valuable contribution to a better insight into clinical relevance of the preconditioning phenomenon in general surgical patients

## 10. LITERATURA

1. Guidelines for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery, *Circulation* 1996; 93:1286-1317.
2. Tekkis PP, Poloniecki JD, Thompson MR, Stamatakis JD. Operative mortality in colorectal cancer: prospective national study. *BMJ* 2003; 327: 1196-1201.
3. NCEPOD. Then and now: The 2000 report of the national confidential enquiry into postoperative deaths. 2001; [www.ncepod.org.uk](http://www.ncepod.org.uk).
4. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined-a consensus document of the joint European society of cardiology/American college of cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *JACC* 2000; 36: 959-969.
5. French JK, White HD. Clinical implication of the new definition of myocardial infarction. *Heart* 2004; 90: 99-106.
6. Ashton CM, Petersen NJ, Wray NP, Kiefe CI, Dunn JK, Wu L et al. The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery. *Ann Int Med* 1993; 118: 504-510.
7. Grayburn PA, Hillis D. Cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: Shifting the paradigm from non-invasive risk stratification to therapy. *Ann Int Med* 2003; 6: 506-512.
8. Bodenheimer MB. Noncardiac surgery in the cardiac patient. What is the question? *Ann Int Med* 1996; 124: 763-766.
9. Raby KE, Creager MA, Cook EF, Weisberg MC, Goldman L. Detection and significance of intraoperative and postoperative myocardial ischemia in peripheral vascular surgery. *JAMA* 1992; 268: 222-227.
10. Marsch SC, Wanigasekera VA, Ryder WA, Wong LS, Foeks P. Graded myocardial ischemia is associated with a decrease in diastolic distensibility of the remote nonischemic myocardium in the anesthetized dog. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:899-906.
11. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged,

- postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-1149.
12. Windsor A, French GWG, Sear JW, Foex P, Millett SV, Howell SJ. Silent myocardial ischemia in patients undergoing transurethral prostatectomy. *Anaesthesia* 1996; 51: 728-732.
  13. Zaugg M, Schaub MC, Foex P. Myocardial injury and its prevention in the perioperative setting. *Br J Anaesth* 2004; 93: 21-33.
  14. Hernandez AF, Whellan DJ, Stroud S et al. Outcomes in heart failure patients after major noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1446-1453.
  15. Reimer KA, Murry CE, Yamasawa I, Hill ML, Jennings RB. Four brief periods of ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. *Am J Physiol* 1986; 251: H1306-1315.
  16. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136.
  17. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. *Circulation* 1995; 91: 27-47.
  18. Yellon DM, Alkulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993; 342: 276-277.
  19. Stenzel-Poore MP et al. Effect of ischaemic preconditioning on genomic response to cerebral ischaemia: similarity to neuroprotective strategies in hibernation and hypoxia-tolerant states. *Lancet* 2003; 362: 1028-1037.
  20. Post H et al. Ischemic preconditioning. Experimental facts and clinical perspective. *Minerva Cardioangiol* 2002; 50: 569-605.
  21. Yamasova H et al. Endothelial nitric oxide contributes to the renal protective effects of ischemic preconditioning. *J Pharmacol Exp Ther* 2004
  22. Moncayo J, de Freitas GR, Bogousslavsky J, Altieri M, van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology* 2000; 54: 2089-2094.



23. Yellon DM, Baxter GF, Garcia-Dorado D, Heusch G, Sumeray MS. Ischaemic preconditioning: present position and future directions. *Cardiovasc Res* 1998; 37: 21-33.
24. Ovize M, Przyklenk K, Hale SL, Kloner RA. Preconditioning does not attenuate myocardial stunning. *Circulation* 1992; 85: 2247-2254.
25. Qui Y, Tang XL, Park SW, Sun JZ, Kalya A, Bolli R. The early and late phase of ischemic preconditioning. *Circ Res* 1997; 80: 730-742.
26. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M et al. Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circulation Research* 1993; 72: 1293-1299.
27. Yellon DM, Downey J. Preconditioning the myocardium: From cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003; 83: 1113-1151.
28. Ghosh S, Standen NB, Galinanes M. Failure to precondition pathological human myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 711-718.
29. Bland JH, Lowenstein E. Halothane- induced decrease in experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart. *Anesthesiology* 1976; 45: 287-293.
30. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 2003; 91: 551-565.
31. Mullenheim J, Ebel D, Bauer M, Otto F, Heinen A, Frassdorf J et al. Sevoflurane confers additional cardioprotection after ischemic late preconditioning in rabbits. *Anesthesiology*; 2003: 624-631.
32. Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasche P. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999; 100 (suppl II): II 340-II 344.
33. De Hert SG, Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren E, Blier IG, Stockman BA et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 2002; 97: 42-49.
34. Julier K, Da Silva R, Garcia C, Bestmann L, Frascarolo P, Zollinger A et al. Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers

- for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: A double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 2003; 98: 1315-1327.
35. De Heart SG, Cromheecke S, Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 2003; 99: 314-323.
  36. Bein B, Renner J, Caliebe D, Scholz J, Paris A, Fraund S et al. Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 610-616.
  37. DeHert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004; 101: 299-310.
  38. DeHert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, ten Broecke PW, De Blier IG. Et al. Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2004; 101: 9-20.
  39. Garcia C, Julier K, Bestmann L, Zollinger A, Segesser LK, Pasch T, et al. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2005; 94: 159-165.
  40. Kowalski C, Zahler S, Becker B, Flaucher A, Conzen P, Gerlach E, Klaus P. Halothane, isoflurane, and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system. *Anesthesiology* 1997; 86: 188-195.
  41. De Klaver M, Manning L, Palmer L, Rich GF. Isoflurane pretreatment inhibits cytokine-induced cell death in cultured rat smooth muscle cells and human endothelial cells. *Anesthesiology* 2002; 97: 24-32.
  42. Serita R, Morisaki H, Ai K, Morita Y, Innami Y, Satoh T et al. Sevoflurane preconditions stunned myocardium in septic but not

- healthy isolated rat hearts. *Br J Anaesth* 2002; 89: 896-903.
43. Pouzet B, Lecharny JB, Dehoux M, Paquin S, Kitakaze M, Mantz J et al. Is there a place for preconditioning during cardiac operations in humans? *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 843-848.
  44. Yao Z, Gross GJ. A comparison of adenosine induced cardioprotection and ischemic preconditioning in dogs: Efficacy, time course, and role of  $K_{ATP}$  channels. *Circulation* 1994; 89: 1229-1236.
  45. VanWinkle DM, Chien GI, Wolff RA, Soifer BE, Kuzume K, David RF. Cardioprotection provided by adenosine receptor activation is abolished by blockade of the  $K_{ATP}$  channel. *Am J Physiol* 1994; 266: H 829-839.
  46. Kitakaze M, Hori M, Morioka T, Minamino T, Takashima S, Sato H et al. Infarct size limiting effect of ischemic preconditioning is blunted by inhibition of 5-nucleotidase activity and attenuation of adenosine release. *Circulation* 1994; 89: 1237-1246.
  47. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, Stanley AWH, Olsson RA, Downey JM. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991; 84: 350-356.
  48. Lynch C. Anesthetic preconditioning. *Anesthesiology* 1999; 91: 606-608.
  49. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 2003; 91: 551-565.
  50. Wang Y, Kyoji H, Ashraff M. Activation of mitochondrial ATP-sensitive K channel for cardiac protection against ischemic injury is dependent on protein kinase C activity. *Circ Res* 1999; 85: 731-741.
  51. Sanders W, Benjamin IJ. Protective responses in the ischemic myocardium. *J Clin Invest* 2000; 106: 813-818.
  52. Latchman DS. Heat shock proteins and cardiac protection. *Cardiovascular Research* 2001;51: 637-646.
  53. Dybdahl , Slordahl SA, Waage A, Kierulf P, Espevik T, Sundan A. Myocardial ischemia and the inflammatory response: release of heat

- shock protein 70 after myocardial infarction. *Heart* 2005; 91: 299-304.
54. Marber M, Latchman D, Walker JM, Yellon DM. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 1264-1272.
55. Murphy AM, Kogler h, Georgakopoulos D et al. Transgenic mouse model of stunned myocardium. *Science* 2000; 287: 488-491.
56. Novalija E, Fujita S, Kampine JP, Stowe DF. Sevoflurane mimics ischemic preconditioning effects on coronary flow and nitric oxide release in isolated hearts. *Anesthesiology* 1999; 91:701-712.
57. Lee TH, Marcantonio ER, Mangione CM, Thomas EJ, Polanczyk CA, Cook EF et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 1043-1049.
58. Hoeft A: Transpulmonary indicator dilution: An alternative approach for Yandle TG. *Biochemistry of natriuretic peptides. J Internal Med* 1994; 235: 561-576.
59. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999; 25: 843-846.
60. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Falthausen A, Lamm P, Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: Comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med* 1999; 27: 2407-2412.
61. Mair J, Larue C, Mair P et al. Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting. *Clin Chem* 1994; 40:2066-2070.
62. Adams JE, Sicard GA, Allen BT et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med.* 1994; 330: 670-674.
63. The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined-a consensus

document ofm The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2000; 36: 959-969.

64. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiology 2003; 41: 2004-2009.
65. Yusuf S et al. Significance of elevated MB isoenzyme with normal creatine kinase in acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1989; 59: 245.
66. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. Heart 1999; 81:114-120.
67. Yandle TG et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. Heart 1999; 81:114-12
68. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide ( N-BNP) concentrations. Lancet 2000; 355: 1126-1130.
69. McLean AS, Tang B, Nalos M, Huang SJ, Stewart DE. Increased B-type natriuretic peptide (BNP) level is a strong predictor for cardiac dysfunction in intensive care unit patients. Anaesth Intensive Care 2003; 31: 21-27.
70. Pittet JF, Lee H, Morabito D, Howard MB, Welch WJ, Mackersie RC. Serum levels of Hsp72 measured early after trauma correlate with survival. J Trauma 2002; 52: 611-617.hemodynamic monitoring. Yearbook of intensive care and emergency medicine, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1995: 593-605.
71. Fromm RE. Cardiac troponins in the intensive care unit: Common causes of increased levels and interpretation. Crit Care Med 2007; 35: 584-588.

72. Croal BL, Hillis GS, Gibson PH, Fazal MT, El-Shafei H, Gibson G et al. Relationship between postoperative cardiac Troponin I levels and outcome of cardiac surgery. *Circulation* 2006; 114: 1468-1475.
73. Dybdahl B, Wahba A, Lien E. Inflammatory response after open heart surgery: release of heat-shock protein 70 and signaling through toll-like receptor-4. *Circulation* 2002; 105: 685-690.
74. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Critical Care* 2006; 10:R81-R87.
75. Cullinane EA, Gray AJ, Hargraves CM, Landsdown M, Martin IC, Shubert M. The 2003 Report of the National Confidential Enquiry into Peri-Operative Deaths London: NCEPOD; 2003.
76. Tekkis PP, Poloniecki JD, Thompson MR, Stamatakis JD. Operative mortality in colorectal cancer: prospective national study. *BMJ* 2003; 327: 1196-1201.
77. Shukri FK, Henderson WG, DePalma G, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005; 242: 326-343.
78. Keogh BE, Kinsman R. Fifth national cardiac surgical database report London: Society of cardiothoracic surgeons of Great Britain and Ireland; 2005.
79. Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2006; 97: 127-136.

## 11. ŽIVOTOPIS

Mr. sc. JASMINKA KOPIĆ, dr. med.

Datum i mjesto rođenja: 29. 3. 1958., Bosanski Šamac, Bosna i Hercegovina  
Mjesto stalnog boravka: Slavonski Brod, Kraljice Jelene 1, tel. 035447899

### PODACI O ZAPOSLENJU

Opća bolnica «Dr. Josip Benčević», Slavonski Brod, Odjel za anesteziju, reanimaciju i intenzivno liječenje, Andrije Štampara 42, 35000 Slavonski Brod, tel. 035447122;

Radno mjesto specijaliste za anesteziju, reanimaciju i intenzivno liječenje, voditelj Jedinice intenzivnog liječenja, zamjenik šefa Odjela za anesteziju, reanimaciju i intenzivno liječenje;

Član Povjerenstva za nadzor bolničkih infekcija i predsjednik Etičkog povjerenstva Opće bolnice „Dr. Josip Benčević“, Slavonski Brod.

### OBRAZOVANJE

1977.-1982. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, srednja ocjena 4,8

1982.-1983. Liječnički staž u Medicinskom centru Slavonski Brod

1983. položen državni ispit

1986.-1990. Specijalizacija iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja

1990. položen specijalistički ispit

Od 1989. Poslijediplomski znanstveni studij iz kliničke farmakologije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

1995. Poslijediplomski tečaj stručnog usavršavanja iz intenzivne medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### AKADEMSKI NASLOVI

1982. doktor medicine

2000. magistar medicinskih znanosti (Magistarski rad: Utjecaj perioperacijskog praćenja pH želučane sluznice na pobol i smrtnost

bolesnika visokog kirurškog rizika)

#### ČLANSTVA U STRUKOVNIM UDRUŽENJIMA

Hrvatski liječnički zbor od 1992.

Tajnik podružnice Hrvatskog liječničkog zbora, Slavonski Brod od 2002., sada u tijeku drugi mandat

Član Hrvatskog društva za anesteziju i intenzivno liječenje

Član Hrvatskog društva za kliničku farmakologiju

#### ISTRAŽIVAČKI INTERESI

Klinička primjena različitih metoda intenzivnog nadzora u perioperacijskom razdoblju i njihovo vrednovanje u odnosu na poslijeoperacijski ishod.

Primjena suvremenih metoda nadzora i liječenja u Jedinici intenzivnog liječenja i njihovo vrednovanje u okolnostima svakodnevne dobre kliničke prakse.

Epidemiološko praćenje infekcija u Jedinici intenzivnog liječenja i trajna prilagodba bolničkih formulara za primjenu antibiotika.

Aktivno surađivala u Znanstveno-istraživačkom projektu Ministarstva znanosti i tehnologije «Načela primjene antimikrobnih lijekova» br. 108195; voditelj projekta prof. dr. Slavko Schönwald.

#### STRUČNI INTERESI

Od 1996 god. aktivno sudjeluje u transplantacijskom programu Ministarstva zdravstva. Pomoćnik koordinatora za eksplantaciju u Općoj bolnici „Dr. Josip Benčević“.

#### EDUKACIJSKI RAD

Od 1997. do 2003. god. član edukacijskog tima koji je redovno održavao Tečaj iz reanimacije pri Općoj bolnici «Dr. Josip Benčević», Slavonski Brod, namijenjen trajnoj izobrazbi liječnika i srednjeg medicinskog osoblja iz reanimacije (tečaj je bio priznat i bodovan od strane Hrvatske liječničke komore).

Koautor knjige Oživljavanje, u izdanju Hrvatske liječničke komore, 1999. god.



2004. u Splitu pohađala i položila tečaj APLS (Advanced pediatric life support).

2005. god položila GIC (Generic instructor course) u Manchesteru. Od 2007. god instruktorka APLS-a. Do sada učestvovala kao instruktorka na tri tečaja APLS-a, koji su održani u Splitu.

Od 2000. god predaje na Srednjoj medicinskoj školi u Slavanskom Brodu predmet Hitni medicinski postupci.

#### VAŽNIJA UČEŠĆA NA DOMAĆIM I MEĐUNARODNIM KONGRESIMA

1996. International Congress of War Surgery, Graz, Austria  
Serum potassium level in severely wounded patients-usmeno izlaganje

1997. 10. Anesthesia Alpe Adria Symposium, Klagenfurt  
Epidemiologic data from ICU where 1073 patients with war polytrauma were treated-usmeno izlaganje

1998. 11. Anesthesia Symposium Alpe Adria, Opatija  
Gastric tonometry-searching for it's place in every day practice-usmeno izlaganje

1999. International Symposium on Critical Care Medicine, Trieste, Italy  
Usefulness of gastric tonometry as a monitor of regional perfusion in abdominal surgery-poster

2000. 22. Annual Meeting of the European Academy of Anaesthesiology, Paris, France: Could we improve abdominal surgery with gastric tonometry-usmeno izlaganje i poster

2000. XXIV Simpozij intenzivne medicine, Zagreb  
Utjecaj primjene želučane tonometrije na poslijeoperacijski ishod bolesnika visokog kirurškog rizika-usmeno izlaganje

2006. 19. Alpe Adria Anesthesia Symposium and USA-Croatian joint meeting, Opatija:

Preconditioning with inhalation anaesthetics, What is clinical reality today?-  
usmeno izlaganje

2007. XXXI Simpozij intenzivne medicine u Zagrebu

Analiza prvih izmjerenih PiCCO vrijednosti-put do „dobre kliničke prakse“ u  
JIL-u-usmeno izlaganje

OBITELJ: Majka dva sina, Martin Kuhar, doktor medicine, diplomirao na  
Medicinskom fakultetu u Zagrebu 2008. god., stažist u Općoj bolnici “Sveti  
duh” u Zagrebu, Matej Kuhar, učenik četvrtog razreda Gimnazije u  
Slavonskom Brodu.