Utjecaj depresivnosti na operacijski rizik u bolesnika koji se podvrgavaju kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda

Ivanković, Stjepan

Doctoral thesis / Disertacija

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:655663

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Stjepan Ivanković

Utjecaj depresivnosti na operacijski rizik u bolesnika koji se podvrgavaju kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda

DISERTACIJA

Zagreb, 2022.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Stjepan Ivanković

Utjecaj depresivnosti na operacijski rizik u bolesnika koji se podvrgavaju kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda

DISERTACIJA

Zagreb, 2022.

Disertacija je izrađena u Kliničkom bolničkom centru Zagreb, Klinika za kardijalnu kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada: prof.dr.sc.Vedran Ćorić i prof.dr.sc. Alma Mihaljević Peleš

SADRŽAJ

Popis oznaka i kratica

1. Uvod 1

1.1 Depresija 1

1.2 Povezanost depresije i ishemijske bolesti srca 10

1.3 Ateroskleroza i revaskularizacija miokarda 12

1.4. Depresivni simptomi i revaskularizacija miokarda 27

2. Hipoteza.....31

3. Ciljevi istražnja 32

4. Ispitanici i metode ….....34

4.1. Odabir bolesnika 34

4.2 Metode 38

4.2.1 Mjerenje simptoma depresije ….....38

4.2.2. Mjerenje upalne aktivnosti …….....42

4.2.3. Duljina boravka u bolnici 45

4.2.4 EuroSCORE II 46

4.2.5. Klinički i demografski podatci bolesnika 48

4.3. Statističke metode 49

5. Rezultati 51

6. Rasprava …….....63

7. Zaključak 73

8. Sažetak 74

9. Summary 76

10. Popis literature 77

11. Životopis 92

Popis oznaka i kratica

BDI-II - engl. *Beck Depression inventory*, Beckov test depresije

BDNF - engl. *Brain-Derived Neurotrophic Factor,* moždani neurotrofni faktor

CABG - engl. *Coronary artery bypass graft*, operacija premoštenja koronarnih arterija

CCS - engl. *Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris*, međunarodno prihvaćena klasifikacija stenokardija

CRP - engl. *C reactive protein,* C reaktivni protein

EACTS - engl. *European association for Cardio Thoracic Surgery*, Europsko društvo kardiotorakalnih kirurga

EKC - Ekstrakorporalna cirkulacija (izvantjelesni krvotok)

ESC - engl. *European Society of Cardiology*, Europsko društvo kardiologa

ET - engl. *extubation time*, vrijeme ekstubacije

EuroSCORE II - engl. *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation,* opće prihvaćen bodovni sustav, kojim se određuje prijeoperacijski rizik bolesnika koji se podvrgava kardiokirurškom zahvatu

NYHA - engl. *New York Heart Association,* međunarodno priznata funkcijska klasifikacija zatajenja srca

PDB - postoperativna duljina boravka

PRIME MD - engl. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders,* zdravstveni upitnik (test) za brzu procjenu bolesnika sa simptomima depresije

1. Uvod

1.1. Depresija

Depresija je heterogeni psihički poremećaj vrlo složene etiologije. Ona je bolest poznata od davnina, njezino ime dolazi iz latinskog jezika, od latinske riječi „deprimere“, što znači potisnuti, pritisnuti ili udubiti. U depresiji je potisnuto raspoloženje i upravo takvo patološki sniženo raspoloženje zapravo i osnovno obilježje ovog stanja. Poremećaj raspoloženja obilježen je velikom tugom i zlim slutnjama, osjećajima bezvrijednosti i krivnje, bespomoćnosti i beznadnosti, povlačenjem od drugih te otežanim i usporenim mišljenjem. Kod nekih oblika depresije pojavljuje se inhibicija psihofizičkih aktivnosti, a kod drugih prevladava psihomotorni nemir i razdražljivost. Depresija je česta bolest koja ozbiljno ograničava psihosocijalno funkcioniranje i umanjuje kvalitetu života.

Svjetska zdravstvena organizacija je 2008. godine rangirala depresiju kao treći uzrok tereta bolesti u svijetu i predvidjela da će ta bolest biti na prvom mjestu do 2030 (1,2). Godišnja prevalencija velikog depresivnog poremećaja značajno se razlikuje od zemlje do zemlje, sveukupno iznosi oko 6%, dok je mogućnost obolijevanja tijekom života od depresije je tri puta veća (15-18%) (3,4). To znači da je veliki depresivni poremećaj čest, a gotovo svaka peta osoba doživi jednu epizodu u nekom trenutku svog života (2).

Tijekom životnog vijeka, depresija je gotovo dvostruko češća u žena nego u muškaraca i u oba spola vrhunac prevalencije javlja se u drugom i trećem desetljeću života, s naknadnim, skromnijim vrhuncem, u petom i šestom desetljeću (3,5,6,7). Razlika u prevalenciji depresije između muškaraca i žena naziva se rodnim jazom u depresiji i smatra se da je povezana sa spolnim

razlikama u osjetljivosti (biološkim i psihološkim) te čimbenicima okoliša koji djeluju na mikrorazini ili na makrorazini (8).

Depresija može biti simptom nekog drugog psihološkog poremećaja ili samostalan poremećaj raspoloženja, a često ju prate tjelesne tegobe i druge bolesti. Početak depresije obično je postupan, iako ponekad može biti nagao, dok tijek depresije tijekom života znatno varira. Za većinu bolesnika tijek bolesti je epizodičan, a osjećaju se dobro između akutnih depresivnih epizoda. Međutim, bolest može biti vrlo nepredvidiva kao i samo trajanje faza, pa su broj epizoda tijekom života i obrazac u kojem se javljaju promjenjivi. Veliki depresivni poremećaj ponavljajuća je doživotna bolest i stoga je oporavak pomalo pogrešan naziv. U praksi se pojam koristi za opisivanje bolesnika koji više nemaju simptoma i koji su povratili svoju uobičajenu funkciju nakon epizode velike depresije (2).

Prema hrvatskoj nomenklaturi postoji podjela depresivnih simptoma na emocionalne, kognitivne i tjelesne. S obzirom da smo se u nastavku referirali na znanstveni rad izašao u Lancetu 2018. godine u nastavku navodimo dva glavna klasifikacijska i dijagnostička sustava „Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje“ (DSM, američka verzija) i „Međunarodna klasifikacija bolesti“ (ICD) koji se oslanjaju na identifikaciju niza ključnih simptoma i prema kojima je ova podjela rađena (9,10). Simptome prema profesoru Gini Malhiju sa Sveučilišta Sydney možemo podijeliti u četiri skupine (2):

a) fundamentalni (anhedonija)
b) neurokongitivni (psihomotorna retardacija ili agitacija, smanjena sposobnost za razmišljanjem i koncentracijom te neodlučnost)
c) neurovegetativni (gubitak ili porast težine, apetita, sna, umor, gubitak energije)

d) emocionalni (osjećaj bezvrijednosti, krivnje, suicidalne misli, planovi ili pokušaji suicida)

Niti jedan od simptoma nije patognomoničan za depresiju te je prisutan i u drugim bolestima. Stoga se definicija depresije kao poremećaja temelji na simptomima koji tvore sindrom i uzrokuju funkcionalno oštećenje. Neki simptomi su specifičniji za depresivni poremećaj, kao što je anhedonija (smanjena sposobnost doživljavanja užitka); dnevne varijacije (tj. simptomi depresije su gori tijekom određenih razdoblja budnosti) i pojačan osjećaj krivnje zbog bolesti. Ostali simptomi, kao što su neurovegetativni simptomi, uključujući umor, gubitak apetita ili težine i nesanicu su vrlo česti u drugim bolestima (2).

Promjena raspoloženja u depresiji može javiti bez vidljivog razloga ili u očitom neskladu s potencijalnim uzrokom. Budući da depresija spada u skupinu poremećaja raspoloženja, izražena je teškim psiho-fizičkim stanjem koje je praćeno raznim emocionalnim i tjelesnim simptomima čiju smo podjelu prethodno naveli. Depresivno raspoloženje karakteriziraju povlačenje bolesnika u sebe, potištenost, pad vitalnih funkcija, nesanica, gubitak apetita, opsjednutost crnim mislima, usporeni misaoni tijek, beznadnost i bespomoćnost, tjelesni simptomi i osjećaj umora.

Razumijevanje patofiziologije depresivnog poremećaja znatno je napredovalo, ali niti jedan model ili mehanizam ne može na zadovoljavajući način objasniti sve aspekte bolesti. Različiti uzroci ili patofiziologija mogu biti temelj epizoda u različitih bolesnika ili čak različite epizode kod istog bolesnika u različito vrijeme. Stoga možemo reći da je nastanak depresije tek djelomično razjašnjen, a objašnjava se brojnim biopsihosocijalnim teorijama.

Ono što je poznato jest činjenica da se depresija češće pojavljuje u nekim obiteljima i u krvnih srodnika oboljelih od depresije. Studije blizanaca i posvojenja pokazale su da je depresivni poremećaj umjereno nasljedan (11).

Rodbina bolesnika s depresijom u najbližem srodstvu ima tri puta veći rizik od razvoja depresivnog poremećaja u usporedbi s onima koji nemaju srodnike u najbližem srodstvu s dijagnozom depresije. To ukazuje na genetsku podlogu u razvoju depresivnog poremećaja.

Biološku osnovu depresije predstavljaju promjene u metabolizmu kemijskih molekula. Zapažanje sredinom 20. stoljeća da antihipertenziv rezerpin može izazvati depresiju i smanjiti količinu monoamina, izazvalo je zanimanje za potencijalnu ulogu monoaminskih neuroprijenosnika (serotonin, noradrenalin i dopamin) u patogenezi depresivnog poremećaja.

Monoaminska teorija depresivnog poremećaja potkrijepljena je otkrićima da triciklički antidepresivi i inhibitori monoaminooksidaze pospješuju neurotransmisiju monoamina različitim mehanizmima, što sugerira da ova teorija objašnjava kako antidepresivi djeluju (12). Ovaj model je prihvaćen djelomično zbog potvrđujućih nalaza studija koje su ispitivale neuroprijenosnike i njihove metabolite, kako in vivo tako i post mortem. Model je također opstao jer su drugi, selektivniji lijekovi, kao što su antagonisti autoreceptora (npr. mirtazapin za adrenergički sustav) i agonisti serotonina (npr. gepiron), klinički učinkoviti antidepresivi (13).

Međutim, ovaj model ne objašnjava značajnu varijabilnost u kliničkoj slici depresivnih epizoda, čak i kod istog bolesnika te zašto neki bolesnici reagiraju na jednu vrstu antidepresiva, a drugi ne. Važno je da ovaj model ne objašnjava zašto antidepresivima trebaju tjedni da djeluju (14).

Još je jedna biološka teorija vezana za osovinu hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA) bila u fokusu istraživanja depresije dugi niz desetljeća (14,15,16). Jedan od najdosljednijih

bioloških nalaza u težim depresijama s melankoličnim značajkama i povezanim s promjenama u osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda je povećana količina kortizola u plazmi. Ova biološka razlika je posljedica kombinacije prekomjernog oslobađanja kortizola povezanog sa stresom i poremećene inhibicije povratne sprege posredovane glukokortikoidnim receptorom. Razvidno je da su promjene HPA osi također povezane s oštećenom kognitivnom funkcijom, a neuspjeh normalizacije HPA osi s liječenjem povezan je sa slabim kliničkim odgovorom i visokim relapsom (17,18). Unatoč prethodno navedenom nije došlo do uspješnog provođenja ovog znanja u kliničkoj praksi, a lijekovi koji modificiraju funkciju HPA osi, kao što su antagonisti glukokortikoidnih receptora, nisu za sada uspjeli u kliničkim ispitivanjima (2).

Nadalje, upalna etiologija depresije potkrepljuje povezanost depresije i tjelesnih bolesti. Periferni citokini mogu djelovati izravno na neurone i potporne stanice, kao što su astrociti i mikroglija, nakon prolaska krvno-moždane barijere ili putem signala posredovanih aferentnim putevima, poput onih u vagusnom živcu (19). Ovi mehanizmi mogli bi objasniti zašto osobe s autoimunim bolestima i teškim infekcijama imaju veću vjerojatnost za depresiju te zašto citokini koji se koriste u liječenju, kao što su interferon gama i interleukin 2, izazivaju depresiju.

Jedno od najvažnijih otkrića u ovom stoljeću bilo je identifikacija u mozgu odrasle osobe, pluripotentnih matičnih stanica iz kojih se mogu generirati novi neuroni, proces koji se naziva neurogeneza. Neurogeneza je proces kojim se u mozgu formiraju novi neuroni. Neurogeneza je ključna kada se embrij razvija, ali se također nastavlja u određenim dijelovima mozga nakon rođenja i tijekom našeg životnog vijeka.

Rast i prilagodljivost na neuronskoj razini se naziva neuroplastičnost, a moguće je da je ta neuroplastičnost na staničnoj razini promijenjena upalom i disfunkcijom HPA osi, oboje uzrokovano stresom iz okoline (20). Proces neurogeneze kontrolira regulatorni protein, kao što je

neurotrofni faktor iz mozga (BDNF – " engl. Brain-Derived Neurotrophic Factor"), koji je smanjen u bolesnika s velikim depresivnim poremećajem (2).

Možda je još važnija činjenica da se smanjene količine BDNF-a nađene kod osoba s depresijom mogu oporaviti primjenom antidepresiva i/ili psihološkim intervencijama, psihoterapijom (21). Strukturne studije u bolesnika s depresijom su otkrile da je volumen hipokampusa manji kod depresije u usporedbi s osobama bez depresije, a neke studije povezuju stupanj gubitka volumena s trajanjem neliječene depresije tijekom života (22,23,24).

Potencijalna uloga životnih događaja u izazivanju i mogućem izazivanju velikog depresivnog poremećaja odavno je prepoznata (25,26). Stresni životni događaji kod odraslih uključuju opasne po život ili kronične bolesti, financijske poteškoće, gubitak posla, odvojenost, ožalošćenost i izlaganje nasilju.

Utvrđeno je da su veze između stresnih životnih događaja i depresije čvrste, iako se čini da je skupina bolesnika osjetljiva na učinke stresnih životnih događaja, dok se druga skupina čini relativno otpornom, što vjerojatno odražava biološke predispozicije (27,28). Tako da ako promatramo uzroke nastanka razlikujemo endogenu depresiju, koja nastaje bez poznatog uzroka, i egzogenu ili reaktivnu depresiju, koja nastaje povodom nekog događaja, vanjskog faktora (npr. smrti u obitelji). Suvremena psihijatrijska klasifikacija razlikuje veliku ili unipolarnu depresiju, koja se češće pojavljuje u starijoj životnoj dobi, od bipolarne, koja je češća kod mlađih osoba, a u kojoj se izmjenjuju razdoblja maničnog raspoloženja s razdobljima depresije. Podvrstu velike depresije čini tzv. sezonska depresija, poremećaj raspoloženja povezan sa skraćivanjem dana tijekom zime.

Bihevioralna teorija pak govori o depresiji kod osoba s manjkom socijalnih vještina i vještina rješavanja problema, koje uvijek iznova doživljavaju negativnu reakciju okoline i kojima nedostaje

samopotkrepljenja (osobnih pohvala i nagrada za pozitivno ponašanje). Kognitivni modeli depresije polaze od pretpostavke iskrivljenog razmišljanja, odnosno negativnog razmišljanja o sebi, okolini, svijetu i budućnosti. Psihodinamske teorije na depresiju gledaju kao na ljutnju okrenutu prema unutra, u podlozi koje je stvarni ili zamišljeni gubitak, a negativne emocije rezultiraju osjećajem krivnje, bezvrijednosti i besperspektivnosti, simptomima tipičnim za depresiju. U socijalnim teorijama važnu ulogu ima stres, na primjer gubitka jednog od roditelja u djetinjstvu može biti povezan s razvojem depresije u odrasloj dobi. Depresija je dakle, biopsihosocijalni poremećaj, a nastaje kod pojedinaca kod kojih postoji manja ili veća urođena predodređenost za pojavnost depresije, dok nepovoljni i stresni događaji pogoduju razvoju bolesti.

U prošlom desetljeću, uzbudljivo otkriće je da okoliš može izravno utjecati na interpretaciju genetskih informacija te da su neki geni aktivirani okolišnim čimbenicima. Ovaj proces je opisan kao interakcija gen-okolina i određen je epigenetskim mehanizmima (29). Istraživanja koja istražuju ovaj fenomen otkrila su potencijalno nove putove i mehanizme kojima bi čimbenici okoliša mogli imati ulogu u modifikaciji neurobiologije mozga, mijenjajući na primjer, neuronsku plastičnost mozga (30,31).

Jako je bitno naglasiti da je depresija bolest, sa svojim genetskim i biološkim karakteristikama. Dakle, depresija nije prolazno stanje neraspoloženja i pasivnosti – ona je ozbiljna bolest koju treba liječiti.

Što se tiče liječenja depresije možemo je podijeliti u tri skupine: terapija lijekovima, psihoterapija i alternativne vrste liječenja. U liječenju depresije najčešće se koriste lijekovi, dakle antidepresivi. Oni uklanjaju ili ublažavaju simptome bolesti u roku od jednog do šest tjedna, a mogu se kombinirati i s drugim postupcima te psihoterapijom. Glavne skupine su inhibitori monoaminooksidaze, triciklički antidepresivi te inhibitori ponovne pohrane serotonina.

Svima je zajedničko djelovanje da pojačavaju djelovanje jednog ili više neuroprijenosnika te tako ublažavaju simptome. Ovisno o obliku bolesti, potrebno je između jednog do šest tjedana da lijekovi dovedu do poboljšanja. Presudno je da se uzimaju neprekidno i uz potpuno pridržavanje uputa. Antidepresivi ne ometaju oboljelog u rješavanju životnih problema, zapravo osposobljavaju ga za njihovo rješavanje.

Psihoterapija je dobrodošla pomoć depresivnom bolesniku, prvenstveno u razdoblju prije nego počnu djelovati lijekovi. Kad se stanje bolesnika poboljša, kroz psihoterapiju može naučiti neke praktične "antidepresivne" vještine: kako se kvalitetnije ophoditi s ljudima, kako bolje organizirati svoj život i izbjegavati stresne situacije, kako tražiti ono što želi i suprotstaviti se onome što mu ne ide, smeta ga ili ograničava u normalnom funkcioniranju, općenito kako se afirmirati i zauzeti svoje mjesto u društvu.

U liječenju depresije pokazali su se učinkovitima neki postupci koji utječu na biokemijsko-električne procese u mozgu. Jedan od tih postupaka je i elektrokonvulzivna terapija ili terapija elektrošokovima (ECT). Terapija elektrošokovima još uvijek je najbolja metoda liječenja teške depresije te manične faze bipolarnog poremećaja. Ona se provodi u bolnici i potpuno je neškodljiva. Oboljelom se daju lijekovi za opuštanje mišića i uvodi ga se u potpunu anesteziju. Potom mu se na jednu ili obje strane glave postavi elektroda, koja u mozak pušta slabu struju radi izazivanja grča (konvulzija). Taj je grč ključni terapijski element ECT-a. Postupak se ponavlja 6 do 12 puta u razmacima od po dva do tri dana.

Svjetlosna terapija se prvenstveno koristi kod zimske depresije, odnosno one koju uzrokuje manjak svjetla. Terapija nespavanjem pomaže depresivnim bolesnicima kojima se značajno ublažavaju simptomi bolesti nakon neprospavane noći ili nakon 3 do 4 sata ranijeg buđenja. Može se kombinirati sa svjetlosnom terapijom, tako da se odmah nakon buđenja pacijent izvrgava jakom

svjetlu. Čini se da se moždani elektro-kemijski procesi remete tijekom spavanja, a osobito tijekom REM-faze (faze sanjanja), dok produljena budnost vraća poremećene procese u normalnu funkciju.

1.2 Povezanost depresije i ishemijske bolesti srca

Premda su odavna ljudi povezivali depresiju s povećanom smrtnošću, a time i različitim bolestima, tek su početkom sedamdesetih godina prošlog stoljeća započela istraživanja koja su počela povezivati povećani mortalitet kardiovaskularnih bolesti među depresivnim bolesnicima (32).

Prva studija koja se pojavila je bila 1993. godine, koja ne samo da je ukazala na postojanje veza između depresije i mortaliteta, već je otkrivena i veza između depresije i razvoja ishemijske bolesti srca. U toj studiji su Anda R. i suradnici upozorili da je manje vjerojatno da je ishemijska bolest srca uzrokovana toksičnim djelovanjem antidepresiva na srce jer baš dobra regulacija terapije antidepresivima smanjuje rizik od pojave ishemijske bolesti srca. Oni su ukazali da bi vjerojatno depresivni afekt i osjećaj beznadnosti mogli igrati uzročnu ulogu u pojavi ishemijske bolesti srca (33).

Tada i kasnije su rađena istraživanja koja podržavaju biološku teoriju povezanosti pojačanog stresa odnosno izraženijih depresivnih simptoma i pojave depresivnosti kod ispitanika s faktorima upale u organizmu, utjecajem poremećaja funkcije trombocita koji postaju agregabilniji te pojačanim nakupljanjem kalcija u stijenkama žila, što sve vodi nastanku aterosklerotske bolesti srca i krvnih žila (33-39).

Vural M. i suradnici tvrde da psihološki čimbenici utječu na razvoj i tijek koronarne bolesti srca. Poremećaj regulacije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, smanjenje varijabilnosti otkucaja srca, smanjena osjetljivost barorefleksa, oslabljena imunološka funkcija i promijenjena funkcija trombocita jesu značajni psihofiziološki mehanizmi kojim objašnjavaju ovu povezanost (40).

Postoji i dvosmjeran odnos između depresivnih raspoloženja i upale (40,41). Zbog te složene etiologije, depresija može biti faktor rizika koji dovodi do ateroskleroze, a time i ishemijske bolesti srca.

Kako bi se objasnila poveznica između depresije i ishemijske bolesti srca koriste se i biološki i bihevioralni temelji odnosno možemo reći da se oni međusobno prožimaju. Neki od uzroka ishemijske bolesti srca se pripisuju lošem liječenju depresije i životnom stilu depresivnih bolesnika (pušenje, alkohol, smanjeno kretanje, dijeta, pojačano vježbanje), kao i već navedenom višem postotku abnormalne funkcije trombocita, poremećenoj funkciji endotela krvnih žila i smanjenoj varijabilnosti srčanog ritma.

1.3 Ateroskleroza i revaskularizacija miokarda

Ateroskleroza je posljedica hiperlipidemije i oksidacije lipida i uvijek je bila glavni uzrok smrtnosti u razvijenim zemljama. To je bolest intimalnog sloja krvnih žila u kojoj može biti zahvaćen cijeli vaskularni sustav od aorte do koronarnih arterija, a karakteriziraju je aterosklerotski plakovi (43,44).

U podlozi svih oblika ishemijske bolesti srca u 95 % slučajeva je ateroskleroza krvnih žila srca. Ateroskleroza je prirodni proces, koji počinje još u djetinjstvu, a karakterizira ga nastajanje masnih naslaga odnosno ateromatoznog plaka u krvnim žilama cijelog tijela. Naravno, ako bolesnik ima pridružene još neke bolesti i faktore rizika, proces ateroskleroze će se ubrzati pa će se simptomi javiti u ranijoj životnoj dobi.

Točni uzroci i čimbenici rizika ateroskleroze nisu poznati, međutim određena stanja, osobine ili navike mogu povećati mogućnost razvoja ateroskleroze. Većina čimbenika rizika uključujući visoki kolesterol i visoku razinu lipoproteina niske gustoće LDL (low density lipoprotein), nisku razinu lipoproteina visoke gustoće HDL (high density lipoprotein) u krvi, hipertenziju, duhanski dim, šećernu bolest, pretilost, neaktivan način života mogu se kontrolirati, pa se na neki način ateroskleroza može odgoditi ili spriječiti (45,46,47).

Teško oštećenje vaskularnog tkiva događa se kada susjedne glatke mišićne stanice i endotelne stanice luče male peptide kao što su citokini i faktori rasta kao interleukin 1 (IL-1) i TNF („Tumor necrosis factor“ - uzrokuje rast stanica). Ovi čimbenici uzrokuju da glatka mišićna stanica migrira u luminalnu stranu stijenke krvne žile. U tom stanju, migracija stanica glatkih mišića i sintetizirani vanstanični matriks tvore vlaknastu kapicu. Vlaknasta kapica se sastoji od vlaknastih tkiva bogatih

kolagenom, glatkim mišićnim stanicama, makrofazima i T limfocitima. Svi oni tvore zreli aterosklerotski plak i talože se u kanal smanjujući protok krvi u žilama (48).

Pored masnoća, aterosklerotski plak (jastučić) sadrži i fibrozno (ožiljno) tkivo, koje je po konzistenciji čvršće od masnoga tkiva. Prema omjeru masnog i fibroznog tkiva možemo razlikovati stabilan i nestabilan aterosklerotski plak. Stabilan plak ima više vezivnoga tkiva pa rjeđe puca, dok je plak s više masnoća nestabilan, češće puca, a na njega još prionu trombociti i fibrin tvoreći tromb, koji na kraju može značajno suziti ili u potpunosti začepiti krvnu žilu srca. Tako može nastati infarkt miokarda.

Daljnja kombinacija upalnih procesa, nagomilavanja masti te taloženja kalcija u zidovima srčanih arterija postupno dovode do sužavanja lumena i smanjenja protoka. Najčešće se razvija plak na mjestima najveće turbulencije krvi. Srčani mišić tada ne dobiva dovoljnu količinu kisika i hranjivih tvari te nastaju simptomi ishemijske bolesti srca. U početku se tegobe javljaju samo u naporu i pri velikim uzbuđenjima, ali kako proces napreduje i lumen postaje sve uži, tegobe se javljaju pri minimalnom naporu, pa čak i u mirovanju.

Od svih kliničkih sindroma ishemijske srčane bolesti sa stajališta terapijske hitnosti posebno je značajan akutni koronarni sindrom koji objedinjuje tri različita entiteta obzirom na opsežnost oštećenja srčanog mišića i učestalost komplikacija. To su nestabilna angina pektoris (koju karakteriziraju bolovi i pritisak u prsima), infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta i infarkt miokarda sa ST elevacijom.

U 5 % slučajeva uzroci ishemijske bolesti srca su neaterosklerotskog podrijetla. Čest uzrok su koronarne anomalije ili u literaturi opisani mišićni most, engl. „muscular bridge“ (glavne krvne žile srca smještene su na površini srca odmah ispod epikarda), dok su kod ove anomalije smještene

dublje u srčanom mišiću (endokardu) tako da se u tijeku kontrakcije srčanog mišića sužava koronarna arterija ili nastaje spazam krvne žile srca.

Spazam se može dogoditi i na žili koja nije zahvaćena aterosklerotskim procesom, farmakološki ili neurološki uvjetovano. Rijetki uzroci ishemijske bolesti srca mogu biti: upalni proces u stijenci koronarnih arterija vezani uz neke autoimune bolesti i vaskulitise, raslojavanje stijenke krvnih žila – disekcija, zadebljanje unutarnjeg sloja žile nakon zračenja, transplantacija srca, metastaze ili primarni malignomi, tromboza krvnih žila kod osoba koje boluju od leukemije, trombocitoza, hormonalna kontracepcija.

Obično je opće poznato i prihvaćeno da čimbenike rizika ishemijske bolesti srca možemo podijeliti na nepromjenjive i promjenjive. Nepromjenjivi su: dob, spol i genetska predispozicija (pozitivna obiteljska anamneza). Promjenjivi su čimbenici rizika: povišen krvni tlak (hipertenzija), povišeni lipidi u krvi (hiperlipidemija), pušenje, šećerna bolest, povišena tjelesna težina, fizička neaktivnost. Također se kao faktori rizika smatraju: uzmanje kontracepcije, giht, bubrežne bolesti, ekscesivno konzumiranje alkohola te psihosocijalni faktori.

Namjerno tu nismo naveli depresiju i ponašanje praćeno istom jer se tek ponegdje navodi povezanost s depresijom, a mi smatramo da depresija zaslužuje svoje mjesto u promjenjivim rizicima ishemijske bolesti srca. Kako smo u poglavlju o depresiji naveli da niti jedan od simptoma nije patognomoničan za depresiju, te su prisutni i u drugim psihijatrijskim i medicinskim bolestima, mislimo da je to ključan problem zašto često depresivnost ostane zamaskirana kroz druge bolesti koje pretežu u određenim situacijama.

Razvoj bolesti je ubrzan ako bolesnik ima istodobno više čimbenika rizika, pri čemu se dva ili više čimbenika rizika umnožavaju, a ne zbrajaju svoje učinke. Stoga je opasnije imati više čimbenika rizika za ishemijsku bolest miokarda nego jedan, ma kako jako on bio izražen.

Što se tiče liječenja svakako kod pojave simptoma ili čak prije se počinje terapijom lijekovima, govorimo o konzervativnoj terapiji, zatim se rade dijagnostičke procedure kao MSCT (višeslojna kompjutorizirana tomografija) koronarografija ili klasična koronarografija koja ujedno može biti i metoda liječenja. Dakle, tijekom koronarografije se davanjem kontrasta (kroz kateter) u neposrednoj blizini krvne žile srca (koronarne arterije) te istovremenim dijaskopiranjem pregledavaju koronarne arterije. Postoji mogućnost da ukoliko se pronađe značajna stenoza koronarne arterije, tromb ili moguće i totalna okluzija koronarne arterije da dijagnostička metoda pređe u intervencijsku. Trombi se mogu aspirirati, okluzije bužirati odnosno probijati, a stenoze balonima pod određenim atmosferskim tlakom dilatirati odnosno proširiti, kako bi stijenka žile nakon intervencije ostala u nepromijenjenom položaju najčešće se u koronarnu arteriju postavlja stent. Takav zahvat nazivamo perkutana koronarna intervencija.

Bolesnici kojima je potrebna kirurška revaskularizacija miokarda predstavljaju onu skupinu bolesnika s ishemijskom bolesti srca koji imaju značajne aterosklerotske promjene na koronarnim arterijama srca, a kojima nije pomoglo konzervativno liječenje ili invazivno kardiološko liječenje (perkutana koronarna intervencija), bolest je najčešće u uznapredovaloj fazi te se mora učiniti koronarno premoštenje odnosno kirurška revaskularizacija miokarda.

Operacija revaskularizacije miokarda (engl. Coronary artery bypass graft, CABG) jedan je od zlatnih standarda u liječenju koronarne bolesti srca diljem svijeta, uključujući razvijene zemlje i zemlje u razvoju. To je i najčešća vrsta operacije srca koja se radi kod odraslih.

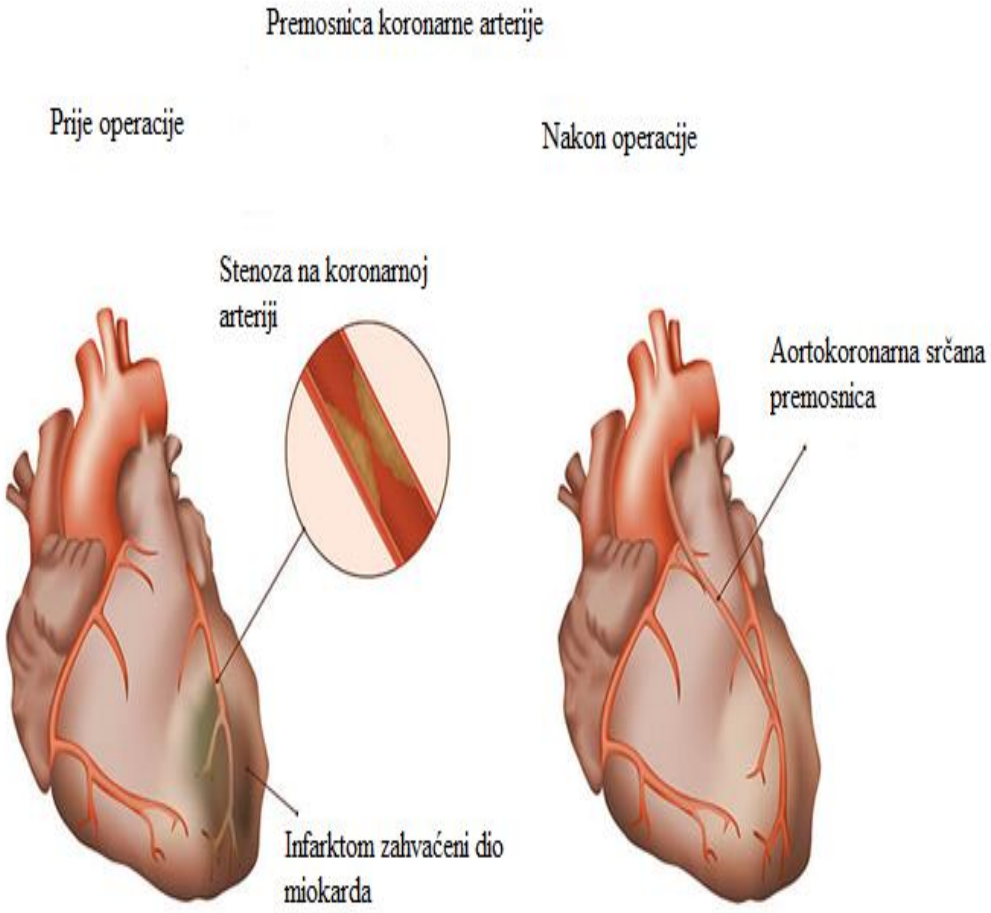
Tom operacijom se preusmjerava krv oko suženih ili začepljenih dijelova koronarnih arterija kako bi se poboljšao protok krvi i opskrba srca kisikom iza suženih odnosno okludiranih dijelova koronarnih arterija.

Ideja revaskularizacije i izgled premosnice je prikazan na slici 1. Slike 2., 3. i 4. prikazuju kako premosnice izgledaju intraoperativno dakle nakon završene kirurške revaskularizacije miokarda. Kirurška revaskularizacija miokarda kao zahvat obično poboljšava zdravstveno stanje, funkcionalni status, produljuje život, smanjuje simptome i invalidnost te poboljšava kvalitetu života.

Većina operacija revaskularizacije miokarda (operacija koronarnih premosnica) izvodi se kroz uzdužni rez po sredini prsnog koša, potom se učini sternotomija (kirurški pristup otvaranja prsne kosti) te se najčešće pristupa kanilaciji aorte i desnoga atrija. Prije samog postupka kanilacije pacijent je na obaveznoj terapiji heparinom. Kanilacija predstavlja postupak u kojemu se u aortu i desni atrij postave kanile, dakle plastično/gumene cijevi, a potom se te iste kanile priključe na sistem cijevi na uređaju za ekstrakorporalnu cirkulaciju kojega još nazivamo i uređaj za izvantjelesni krvotok. S uređajem za izvantjelesni krvotok se održava protok krvi i kisika kroz bolesnikovo tijelo za vrijeme operacije. Naime, uređaj odnosno pumpa ubrizgava krv u aortu te se krv putem venske kanile vraća u uređaj za izvantjelesni krvotok gdje se u oksigenatoru obogaćuje kisikom te je na taj način omogućeno privremeno zaustavljanje rada srca i pluća.

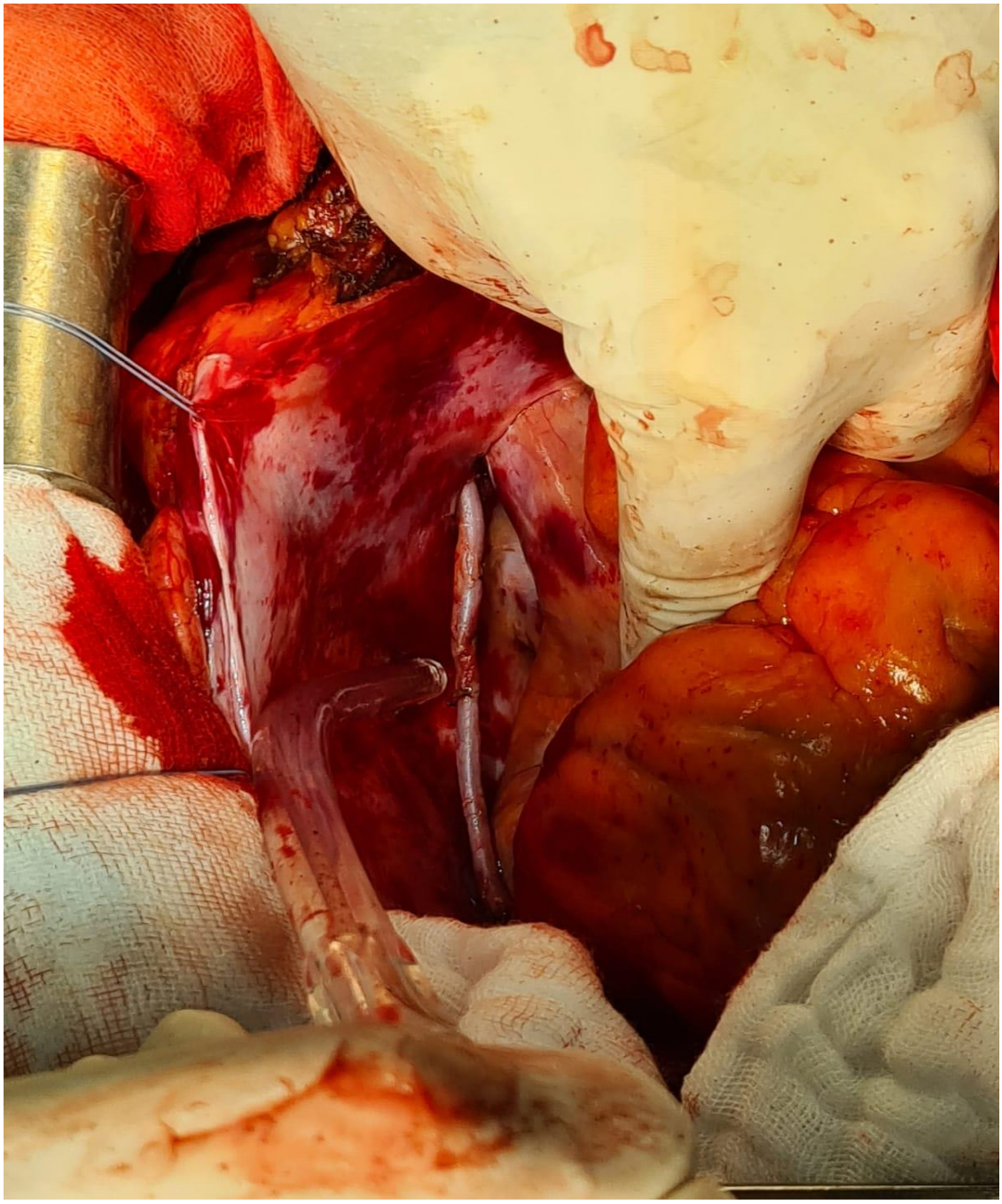
Prilikom formiranja anastomoza na srcu najčešće se poprečno klema aorta, a rad srca se zaustavi otopinom koju nazivamo kardioplegija. To je otopina koja služi za sigurno zaustavljanje rada srca, odnosno omogućuje nagli dijastolički arest srca koji se događa zbog infuzije kalij-klorida. Medij kardioplegije može biti kristaloidni (kristaloidna kardioplegija) ili krv iz aparata za izvantjelesni krvotok pomješana s kalijevim kloridom, koja osigurava krv i prirodne pufere (krvna kardioplegija). To sve čini operaciju revaskularizacije miokarda uz upotrebu uređaja za izvantjelesni krvotok.

Naravno moguće je kiruršku revaskularizaciju miokarda učiniti i bez upotrebe uređaja za izvantjelesni krvotok. Tada se formiranje premosnica na srcu radi na kucajućem srcu, bez postavljanja kanila i spajanja na uređaj za izvantjelesni krvotok. Prvu operacija kada je lijeva unutrašnja grudna arterija anastomozirana na lijevu prednju silaznu arteriju na kucajućem srcu, izveli su Kolesov i Potašov u Lenjingradu (današnji Sankt-Peterburg) 1964. godine (49).



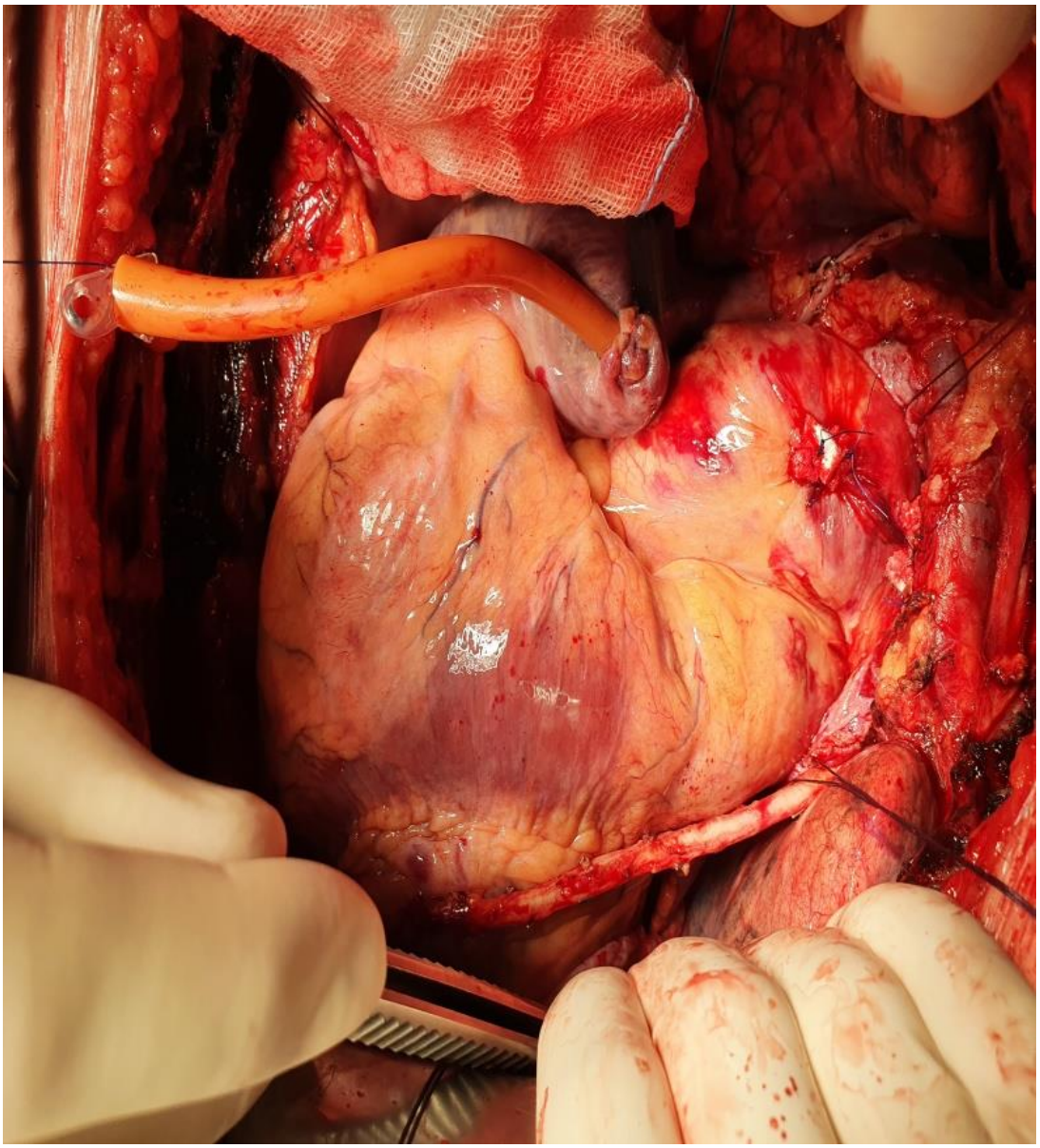
Slika 1. Izgled aortokoronarne premosnice

(slika preuzeta s https://www.advancedcardiovascular.org/wp-content/uploads/2018/09/coronary-artery-bypass-1.jpg)



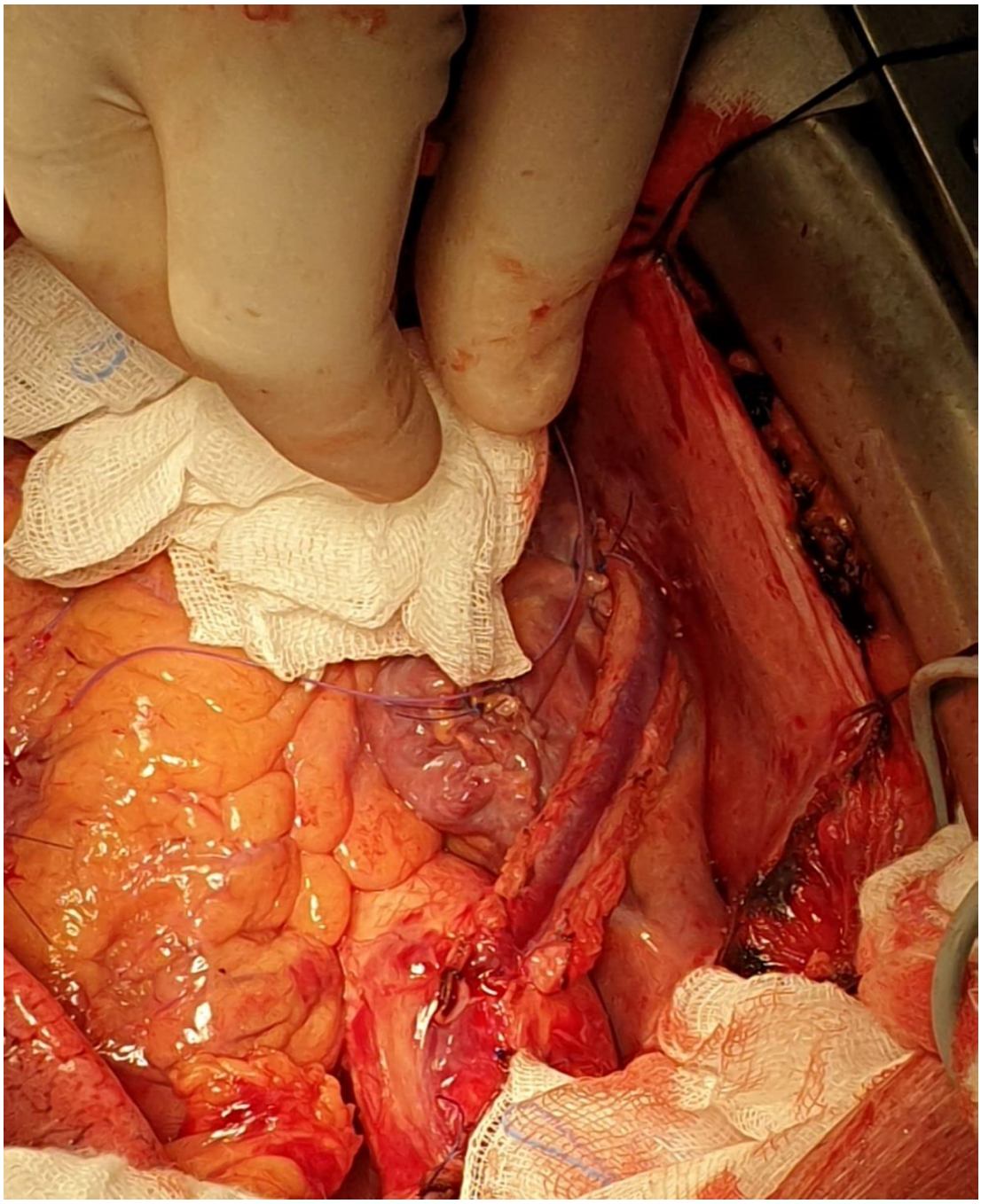
Slika 2. Prikaz desne unutrašnje grudne arterije kojom je premoštena desna koronarna arterija

(Autor slike/operater: Stjepan Ivanković, prikupljen pismeni pristanak bolesnika)



Slika 3. Prikaz lijeve unutrašnje grudne arterije kojom je premoštenja prednja silazna grana lijeve koronarne arterije

(Autor slike/operater:Stjepan Ivanković, prikupljen pismeni pristanak bolesnika)



Slika 4. Prikaz venskog grafta (vene saphene magne) kojom je premoštena desna koronarna arterija

(Autor slike/operater:Stjepan Ivanković, prikupljen pismeni pristanak bolesnika)

Izvantjelesni krvotok (EKC- ekstrakorporalna cirkulacija) (slika 5. i 6.) predstavlja metodu odnosno uređaj kod koje mehanička pumpa i oksigenator preuzimaju fiziološke funkcije srca i pluća. Pored ovog naziva, u upotrebi je niz sinonima za ovu tehnologiju, kao npr. kardiopulmonalni bypass ili mašina srce-pluća. Iako su saznanja za potrebu metode koja će funkcionirati na ovom principu opisana još davne 1813. godine, klinička primjena uređaja počela je tek 1953.godine. Tada je Gibbon operirao atrijski septalni defekt kod mlade žene upotrebom ove metode (50).

Da bismo uspostavili izvantjelesni krvotok kod bolesnika potrebno je osigurati arterijsku i vensku liniju, dakle prikazati centralne srčane strukture ili ispreparirati određenu arteriju i venu. Mehanizam rada je takav da u aortu ili npr. femoralnu arteriju uređaj za ekstrakorporalnu cirkulaciju ubacuje izvantjelesno oksigeniranu krv, a iz desne pretklijetke ili npr. femoralne vene krv iz organizma se vraća u oksigenator odnosno uređaj i time je krug zatvoren.



Slika 5. Uređaj za izvantjelesni krvotok

(Slika preuzeta s https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f2/Heart-lung-machine.jpg)

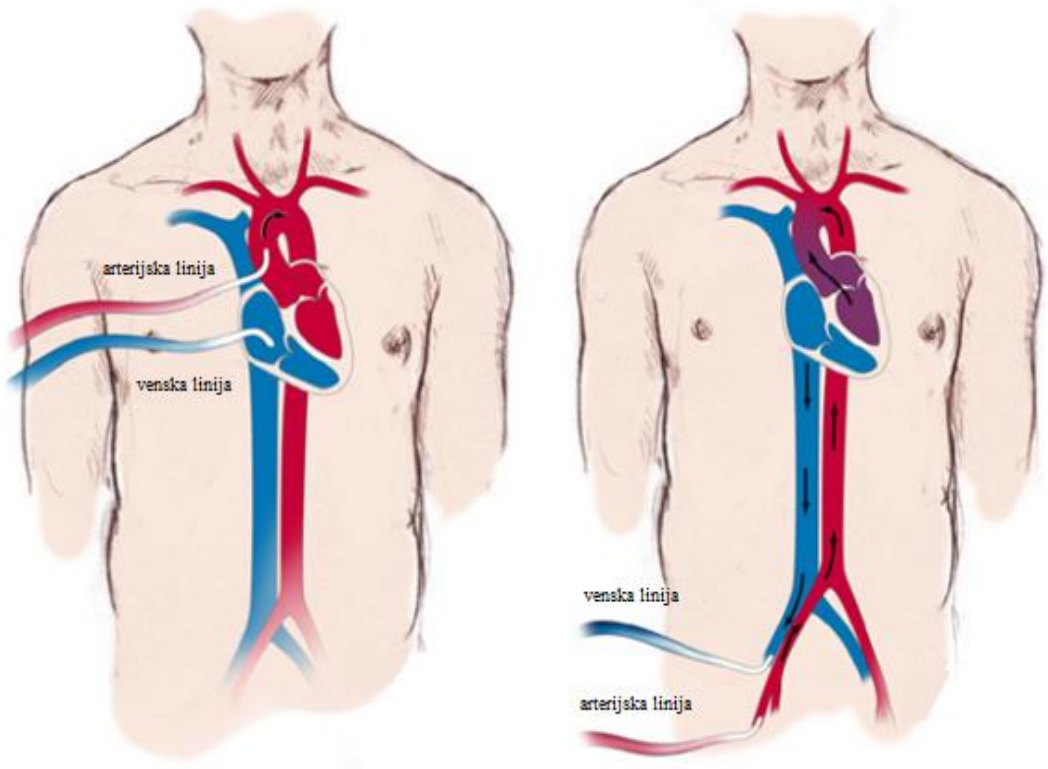
Postoje dva najčešće korištena pristupa kod postavljanja EKC uređaja:

1. Femoralni (periferni) pristup - kod ovog pristupa se prepariraju najčešće arterija i vena femoralis u preponskoj regiji. (moguća je također kanilacija putem pazušne arterije)

2. Medijastinalni (centralni) pristup - pristup preko uzlazne aorte i desne pretklijetke za postavljanje arterijske odnosno venske kanile.

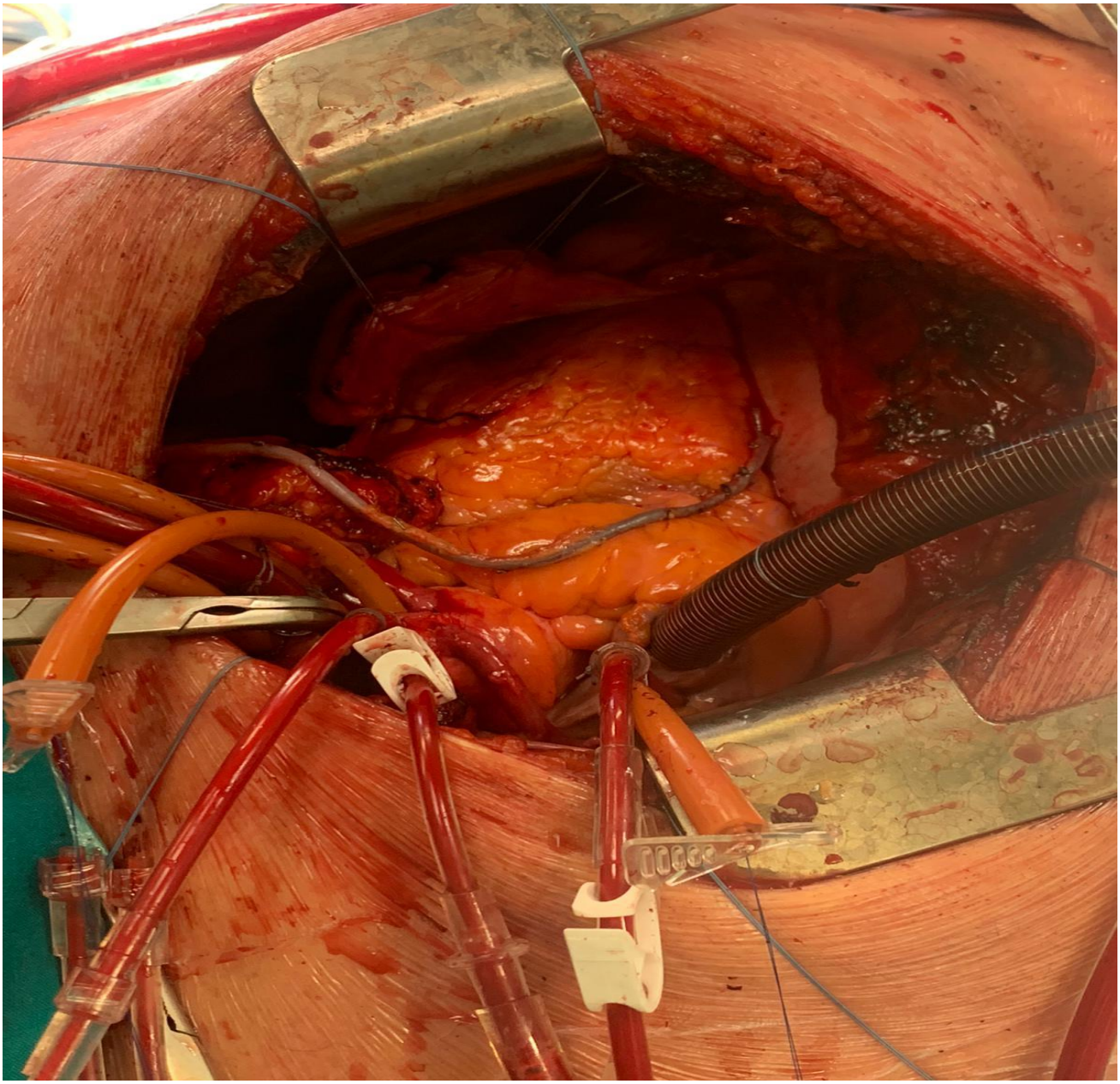
Na sljedećoj stranici je prikazan slikovni prikaz dva pristupa preiferni pristup (slika 6.) i centralni pristup (slika 6. i 7.).

Centralna kanilacija Periferna kanilacija



Slika 6. Princip rada uređaja za izvantjelesni krvotok

(slika preuzeta s http://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2012/02/63-64.pdf)



Slika 7. Intraoperativni primjer centralne kanilacije najčešći oblik kod kirurške revaskularizacije miokarda, vidljive lijevo arterijska kanila u aorti i venska desno u desnoj pretklijetci.

(Autor slike/operater: Stjepan Ivanković, prikupljen pismeni pristanak bolesnika)

1.4. Depresivni simptomi i revaskularizacija miokarda

Depresija je prisutna kod jednoga od pet bolesnika s ishemičnom bolesti srca i kod jednog od tri bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, no ipak većina slučajeva nije prepoznata (33,51-55). Ako bolje razmislimo, postaje jasno da je depresija izraženija u bolesnika s težom ishemijskom bolesti srca, no kako je povezana s kasnijim tijekom liječenja kod bolesnika predviđenih za revaskularizaciju miokarda? Dakle, ako promatramo broj bolesnika koji oboljevaju od depresije i aterosklerotskih bolesti (koje su najčešći uzrok smrtnosti), a u koje spada ishemijska bolest srca možemo reći da on kontinuirano raste te stoga možemo govoriti o javno zdravstvenom problemu. Bilo kakve poveznice ili dodirne točke ovih dviju bolesti i mogućnosti njihovih liječenja odnosno liječenja primjerice depresije i depresivnosti i time preveniranja ili poboljšanja ishoda liječenja ishemijske bolesti srca može biti jako važan.

Kako će preoperativna depresivnost ili bolja izraženost depresivnih simptoma utjecati na bolesnike podvrgnute kirurškoj revaskularizaciji miokarda? Većina pojava depresivnosti kod kirurških bolesnika nije prepoznata. To je najvjerojatnije zato što su bolesnici i obitelj toliko zaokupljeni primarnom bolesti srca da druge bolesti nisu u fokusu pa najčešće ne razmišljaju o drugim bolestima, osobito bolesnici koji čekaju operaciju srca. To je također i zato što opet treba istaknuti da niti jedan od simptoma nije patognomoničan za depresiju te je prisutan i u drugim psihijatrijskim i medicinskim bolestima.

Utjecaj depresivnosti odnosno depresivnih simptoma na operativni rizik bolesnika kojima je potrebna kardiokirurška revaskularizacija miokarda proučavan je u nekoliko istraživanja, no još uvijek to nije dovoljno istraženo.

Profesor Edward Suarez s “Duke” sveučilišta navodi da većina ljudi ima tendenciju da razmišlja o bolesti srca, kao pojavi koja je povezana s čimbenicima kao što su visok kolesterol, visoki krvni tlak, pušenje i sjedilački način života. Rezultati Suareza i suradnika, međutim ukazuju da razvoj bolesti srca također može biti zbog psiholoških osobina koje aktiviraju upalni proces kao preduvjet nastanka i razvoja bolesti srca, prema njima 50% svih srčanih udara događa se među ljudima bez ikakvih tradicionalnih čimbenika rizika, stoga je ključno identificirati druge čimbenike rizika koji mogu biti u osnovi bolesti srca i upale koja tome pridonosi (56).

U ranijim studijama, Suarez i suradnici su pokazali da ljudi koji su skloni ljutnji, neprijateljstvu i depresivnosti reagiraju na stres povećanom proizvodnjom hormona stresa noradrenalina, uz oslabljenju funkciju beta-adrenergičkih receptora (57). Znanstveni dokazi sugeriraju da povećanje ovog hormona stresa aktivira upalni krak imunološkog sustava i pokreće ekspresiju gena koji uzrokuju kroničnu upalu niskog stupnja. Ovu upalu karakterizira visoka razina CRP-a tvrdi Suarez (58). Pojedinci s tim psihološkim karakteristikama mogu procjenjivati svoju okolinu na cinično neprijateljski način te potom reagirati većom ljutnjom, koja je često praćena blagim do umjerenim simptomima depresije. Oni također imaju tendenciju skupljanja unutar iste osobe, a grupiranje psiholoških karakteristika može proizvesti čak i veći rizik nego bilo koja pojedinačna osobina sama. Razine depresivnih simptoma i bijesnog, neprijateljskog raspoloženja potrebne za podizanje CRP-a ne predstavljaju psihijatrijska stanja. To jest, ne morate biti klinički depresivni ili imati ekstremne i česte napade bijesa da biste pokazali više razine CRP-a (56, 58).

Na tragu prethodno navedenog o povezanosti upalnog procesa, depresivnosti i aterosklerotske bolesti postoji još istraživanja koja potkrepljuju teoriju da kod ljudi s izraženijim depresivnim simptomima uistinu postoje poremećaji vezani uz faktore upale (41,42,58- 61).

Blumenthal i suradnici u studiji iz 2003. godine pratili su 817 bolesnika koji su čekali na revaskularizaciju miokarda u prosjeku 5,2 godine. Otkrili su da su bolesnici s depresijom prije revaskularizacije miokarda imaju povećan rizik od smrti iz svih razloga u usporedbi s onima bez depresije (62). Bolesnici s preoperativnom depresijom imali su niz lošijih rezultata tijekom oporavka nakon kirurškog zahvata revaskularizacije miokarda, uključujući dulji postoperativni boravak u bolnici (59,63,64).

Ako uzmemo u obzir da je depresija jedan od čimbenika rizika za ishemijsku bolest miokarda, trebaju li bolesnici s izraženijim depresivnim simptomima imati veći rizik prije operacije ili teži proces liječenja? Treba li na depresiju gledati kao na druge čimbenike rizika kao što su pušenje, loša prehrana, pretilost ili možda depresiju treba usporediti s drugim bolestima poput zatajenja bubrega, dijabetesa, kronične plućne bolesti itd., a koje su već uračunate u operativnom riziku izraženom kroz EuroSCORE II.

Stoga smo odlučili provesti studiju kako bismo utvrdili utječu li i u kojoj mjeri depresivni simptomi na proces liječenja bolesnika koji su podvrgnuti kirurškoj revaskularizaciji miokarda. Naše je mišljenje da se o tome nije dovoljno govorilo i istraživalo, možda zato što je teško povezati stanje ljudskog uma i pronaći biološki mjerljive vrijednosti s kojima bi se sve moglo jasno usporediti i povezati.

Međutim, i dalje se malo zna o uzročno-posljedičnim vezama između simptoma depresije, rizika od operacije i eventualno lošijeg ishoda operacije, prikazanog kroz Euroscore II. Kako bismo doveli u odnos depresivne simptome, operativni rizik izražen kroz Euroscore II i eventualno lošiji ishod u smislu produljenog liječenja bolesnika, odlučili smo promatrati neke od čimbenika kao što su: C-reaktivni protein (faktor upale), neke karakteristike operacije (duljinu ekstrakorporalne cirkulacije (izvantjelesnog krvotoka)), trajanje ishemije miokarda ili kirurško

vrijeme „kleme“ (vrijeme nakon davanja kardioplegije, u kojem srce ne kuca), vrijeme ekstubacije bolesnika, vrijeme provedeno na odjelu intenzivne njege, duljinu postoperativnog boravka u bolnici. Promatrali smo sve za što smo smatrali da bi moglo biti povezano s depresivnosti, a moglo bi u konačnici utjecati na pogoršanje tijeka liječenja bolesnika, odnosno povećavati rizik od ishoda operacije ili utjecati na produljeno liječenje bolesnika.

Mislimo da bi moglo biti važno pronaći bolesnike s izraženijim depresivnim simptomima ili čak s depresijom, jer u kardiokirurgiji sve što je vezano za bolesnika, pa makar se činili možda i nebitni ili manje bitni komorbiditeti, njihovo prepoznavanje i eventualno liječenje i priprema za njih mogu biti iznimno važni za bolji ishod operativnog zahvata i brži oporavak bolesnika.

2. Hipoteza

Bolesnici koji se podvrgavaju kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda, a kod kojih je zabilježena veća pojavnost depresivnih simptoma, imaju veći preoperativni rizik, lošiji tijek operacije, lošiji postoperativni tijek te duži oporavak.

3. Ciljevi istraživanja

GLAVNI CILJ:

Procijeniti u kojoj mjeri depresivni simptomi utječu na operacijski rizik odnosno tijek liječenja u bolesnika koji se podvrgavaju kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda.

SPECIFIČNI CILJEVI:

1. Procjena težine depresivnih simptoma izraženih kod bolesnika: upotreba testova za procjenu depresivnosti (PRIME MD PHQ-9 test i BDI-II test)
2. Prijeoperacijska procjena operacijskog rizika (EuroSCORE II),
3. Promatranje karakteristika kardiokirurške operacije: trajanje, odnosno vrijeme provedeno na uređaju za izvantjelesni krvotok (EKC vrijeme), trajanje ishemije miokarda (vrijeme dok je srce zaustavljeno u dijastoličkom arestu)
4. Postoperativno bilježenje trajanja mehaničke ventilacije nakon operacije
5. Bilježenje rezultata CRP-a (markeri upale prije i poslije operacije)
6. Postoperativno praćenje stope oporavka bolesnika izražene kroz dane boravka u jedinici intezivnog liječenja te dane boravka na odjelu
7. Postoperativno bilježenje mortaliteta (unutar 30 dana od operacije)

4. Ispitanici i metode

4.1. Odabir bolesnika

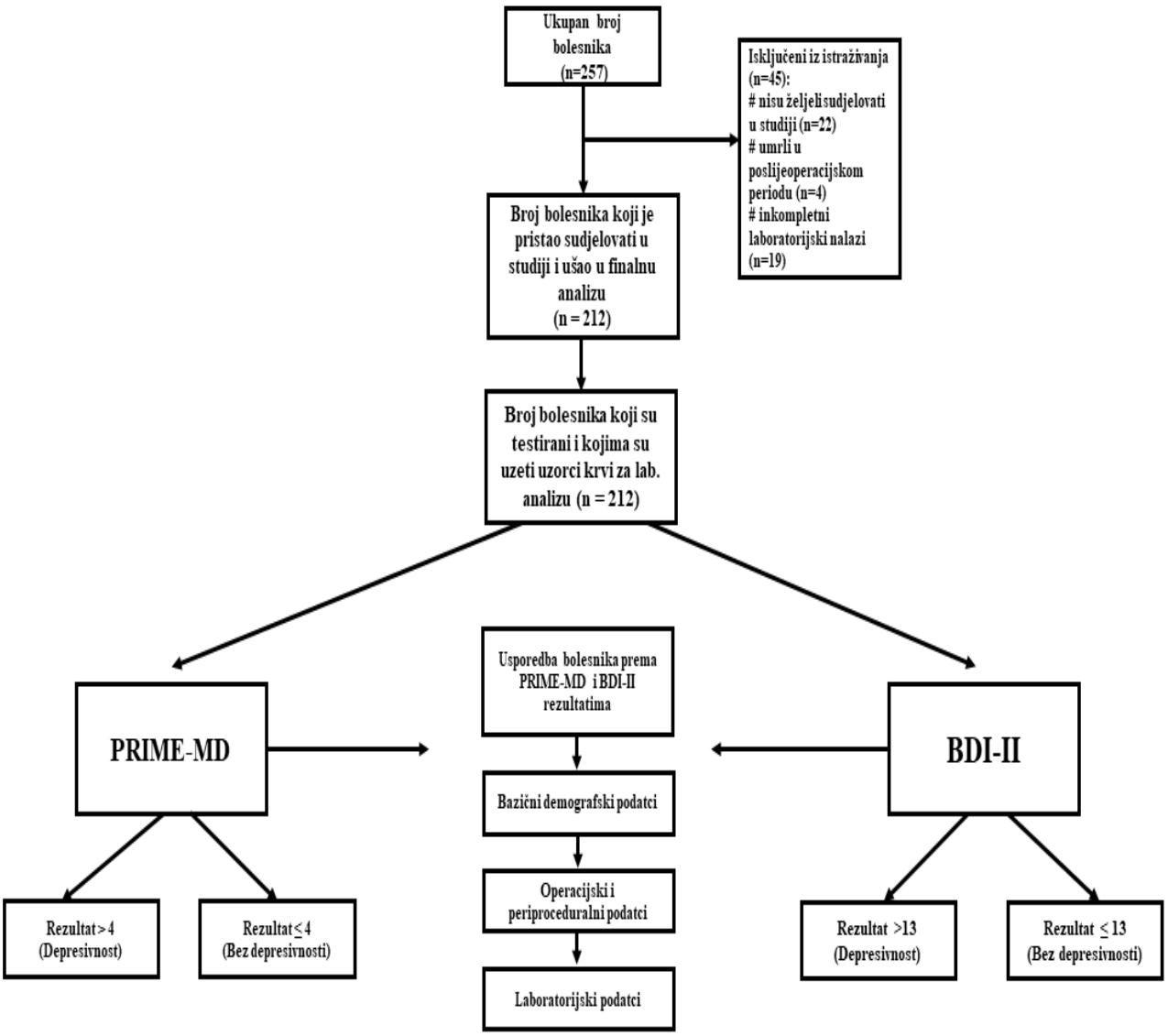
Nakon odobrenja etičkog povjerenstva Medicinskog Fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u ovo prospektivno istraživanje u razdoblju od 2014. do 2016. godine uključeni su bolesnici koji su potpisali informirani pristanak za istraživanje. Bolesnici su hospitalizirani na Klinici za kardijalnu kirurgiju KBC-a Zagreb, a planirala im se raditi samo kirurška revaskularizacija miokarda. Bolesnici kojima je potrebna revaskularizacija miokarda predstavljaju onu skupinu bolesnika koji imaju ishemijske promjene na koronarnim arterijama srca, a kojima nije pomoglo konzervativno liječenje ili invazivno kardiološko liječenje. Bolest je najčešće u uznapredovaloj fazi te se mora učiniti koronarno premoštenje odnosno kirurška revaskularizacija miokarda. Radilo se o konsekutivnom uzorku bolesnika koji se podvrgavaju kardiokirurškoj revaskularizaciji miokarda.

Što se tiče faza bolesti kada je indicirano operativno liječenje one su određene ESC/EACTS smjernicama za revaskularizaciju miokarda, vodećim kardiologom, vlastitim preferencijama i željama (naravno kod bolesnika koji su elektivni). ESC je Europsko kardiološko društvo (European Society of Cardiology – ESC), dakle to je stručna i znanstvena organizacija posvećena trajnom unaprjeđenju kardiovaskularne prakse zasnovane na dokazima. ESC okuplja nacionalna kardiološka društva i s iznimnom uspješnošću potiče sve ključne elemente u razvoju suvremene kardiologije.

EACTS, (European association for Cardio Thoracic Surgery), Europsko udruženje kardiotorakalnih kirurga predstavlja također stručnu i znanstvenu organizaciju posvećenu trajnom unaprjeđenju kardiotorakalne kirurške prakse zasnovane na dokazima. Daje preporuke i indikacije za kirurško liječenje bolesnika bazirano na najnovijim znanstvenim dokazima.

Nakon potpisivanja informiranog pristanaka za sudjelovanje u istraživanju, učinjena je provjera i eventualna korekcija već prethodno izračunatog EuroSCORE II te se pristupilo utvrđivanju težine depresivnih simptoma pomoću standardiziranih upitnika: „Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME MD), PHQ-9 testa“ i „Beck Depression Inventory (BDI-II) testa“. Kriteriji uključivanja dopuštali su uključivanje u studiju samo pacijenata njih 257 koji su podvrgnuti elektivnoj kirurškoj revaskularizaciji miokarda (CABG operaciji). CABG operacija uključuje kirurške zahvate sa i bez upotrebe uređaja za izvantjelesni krvotok. Osim toga, svi podobni bolesnici trebali su ispuniti upitnike na hrvatskom jeziku i imati 18 ili više godina.

Bolesnici koji nisu htjeli sudjelovati njih dvadeset i dva bili su isključeni iz ispitivanja. U laboratorijskim tablicama devetnaest bolesnika nije imalo određene laboratorijske podatke i oni bolesnici koji su umrli nakon operacije njih četvero su također isključeni iz studije. Njihov prosječni Euroscore II je odgovarao prosječnom Euroscoru II kasnije analiziranih pacijenata. Na kraju je u studiju bilo uključeno 212 bolesnika. Odabir i konačno uključivanje sudionika istraživanja prikazano je na slici 8.



Slika 8. Dijagram toka istraživanja

Svi su uzorci prikupljeni u skladu s etičkim i bioetičkim principima. Svi sudionici potpisali su informirani pristanak, a protokol studije odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb (broj odobrenja Etičkog povjerenstva KBC Zagreb, klasa: 8.1-11/84-3). Privatnost podataka ispitanika / bolesnika uključenih u istraživanje i zaštita tajnosti podataka je osigurana. Cjelokupni istraživački proces obavljen je u skladu sa svim primjenjivim smjernicama, uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN121/03) i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04). Prospektivno su bilježeni demografski, konvencionalni laboratorijski podaci i podaci o tijeku i ishodima liječenja.

4.2. Metode

4.2.1. Mjerenje simptoma depresije

Težina i zastupljenost simptoma depresije kod bolesnika određivan je s dva standardizirana upitnika: "Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME MD), PHQ-9 test" i "Beck Depression Inventory (BDI-II) test". PRIME MD test je ispunio liječnik istraživač kroz razgovor s bolesnikom, a BDI-II su samostalno ispunjavali bolesnici uz nadzor i eventualnu pomoć liječnika istraživača kod nejasnoća.

Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME MD), PHQ-9 test je skala od 9 pitanja upitnika o zdravlju pacijenata (PHQ). Osmislili su ga Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke i suradnici s edukacijskom potporom od strane Pfizer Inc.. Za reproduciranje, prevođenje, prikazivanje ili distribuciju nije potrebna dozvola. Liječnici obiteljske medicine često ga koriste za brzu procjenu bolesnika sa simptomima depresije. Ukupne ocjene testa PHQ-9 zbrojene su kako slijedi: ocjena od 0 do 4 ukazuje na bolesnike s minimalnim simptomima depresije ili bez njih; od 5 do 9 onih s blagim depresivnim simptomima; 10 do 14 su bolesnici s umjerenim depresivnim simptomima, a 15-19 ukazuje na bolesnike s umjereno do teškim izraženim depresivnim simptomima, dok su bolesnici s rezultatom od 20 do 27 oni koji pokazuju najviši stupanj depresivnih simptoma (65,66). U istraživanju smo koristili generiranu binarnu varijablu, a prema opće prihvaćenim graničnim vrijednostima s ocjenom 0-4 koja ukazuje na bolesnike bez depresivnosti i ocjenom većom od 4 koja ukazuje na bolesnike s blagim do teškim simptomima depresivnosti. Primjer testa je prikazan u nastavku slika 9.

UPITNIK O ZDRAVLJU PACIJENTA - 9 (P H Q - 9)

Tijekom posljednja 2 tjedna, koliko često Vam je neki od sljedećih problema pričinjavao teškoće? *(Uporabite "✔" za označavanje svog odgovora)*	**Uopće ne**	**Nekoliko dana**	**Više od polovine navedenih dana**	**Skoro svaki dan**
1. Smanjen interes ili zadovoljstvo u obavljanju uobičajenih stvari	0	1	2	3
2. Imali ste osjećaj potištenosti, depresije ili beznađa?	0	1	2	3
3. Teško ste zaspali, ili ste loše spavali, ili ste pak previše spavali.	0	1	2	3
4. Osjećaj umora ili nedostatka energije	0	1	2	3
5. Bili ste oslabljenog apetita ili se prejedali.	0	1	2	3
6. Loš osjećaj u svezi sebe samog – ili da niste uspjeli u životu, ili da ste iznevjerili sebe ili svoju obitelj.	0	1	2	3
7. Poteškoće s koncentracijom, npr. prilikom čitanja novina ili gledanja televizije	0	1	2	3
8. Kretali ste se ili razgovarali usporeno tako da su to mogli i drugi primijetiti? Ili naprotiv – bili usplahireni ili nemirni, tako da ste se morali kretati više nego uobičajeno?	0	1	2	3
9. Razmišljali ste kako bi bilo bolje da ste mrtvi ili da se ozlijedite na neki način?	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + _____ + _____ + _____

=Total Score: _____

Ako ste označili neke od navedenih problema, koliko ste se teško zbog njih bavili svojim poslom, brinuli o kućanstvu ili ophodili s drugim ljudima?

Uopće ne teško	**Donekle teško**	**Vrlo teško**	**Izuzetno teško**
☐	☐	☐	☐

Osmislili dr. Robert L. Spitzer, dr. Janet B.W. Williams, dr. Kurt Kroenke i kolege, s edukacijskom potporom od strane Pfizer Inc. Za reproduciranje, prevođenje prukazivanje ili distribuciju nije potrebna dozvola.

Slika 9. PRIME MD PHQ-9 test

Beck Depression Inventory (BDI-II) (autori Aaron T. Beck, Robert A. Steer, Gregory K. Brown) je upitnik s 21 pitanjem u kojem su bolesnici upitani kako se osjećaju u posljednja dva tjedna. Svaki odgovor je u rasponu od 0-3. Ukupne ocjene BDI-II testa zbrojene su kako slijedi: ljestvica od 0 do 13 pokazuje CABG bolesnike s minimalnim depresivnim simptomima, od 14 do 19 s blagim depresivnim simptomima, ocjena 20 do 28 ukazuje na bolesnike s umjereno izraženim depresivnim simptomima, dok ocjena od 29 do 63 označava bolesnike s najvišim stupnjem depresivnih simptoma (67). Veći ukupni zbroj ukazuje na ozbiljnije depresivne simptome, dakle jače izraženu depresivnost.

Da bismo dobili binarnu varijablu, generirali smo rezultate prema opće prihvaćenim graničnim vrijednostima: rezultat 0–13 koji ukazuje na to da nema depresije i 14–63 koji ukazuje na blagu do tešku depresiju. Beckov inventar depresije stvorio je osnivač kognitivno-bihevioralne terapije A.T. Beck i stvorena je na temelju kliničkih promatranja koja omogućuju prepoznavanje najznačajnijih simptoma depresije i najčešćih pritužbi pacijenata. Nakon korelacije ovog popisa parametara s kliničkim opisima depresije u relevantnoj literaturi, razvijen je upitnik koji uključuje 21 kategoriju simptoma i pritužbi. Za potrebe studije s obzirom na autorska prava kupljeno je 300 testova. Primjer testa, odnosno radi dužine testa i autorskih prava, prikazana je prva stranica testa u nastavku (slika 10.).

Beckov indikator depresije

(iz knjige dr. Samuela Pfeifera "Bodriti slabe")

Ovaj se upitnik sastoji od tvrdnji raspoređenih u skupine. Pročitajte pozorno svaku skupinu. Zatim u svakoj od njih odaberite tvrdnju koja najbolje opisuje kako ste se osjećali ovoga tjedna, uključujći i današnji dan! Zaokružite broj tvrdnje koju ste izabrali. Ako vam se prikladnom čini više od jedne tvrdnje, možete zaokružiti više brojeva. U svakom slučaju pročitajte sve rečenice u skupini prije nego što odaberete.

A.

0 Ne osjećam se tužno.
1 Osjećam se tužno.
2 Osjećam se tužno cijelo vrijeme i ne mogu se trgnuti iz toga.
3 Tako sam žalostan ili nesretan da to više ne mogu podnijeti.

B.

0 Nisam posebno obeshrabren glede budućnosti.
1 Obeshrabren sam glede budućnosti.
2 Osjećam da se nemam čemu veseliti.
3 Osjećam da je budućnost beznadna i da se stvari ne mogu popraviti.

C.

0 Osjećam da sam neuspješna osoba.
1 Osjećam se neuspješnimjim od prosječnog čovjeka.
2 Kad sagledam unatrag vlastiti život, vidim samo mnogo neuspjeha.
3 Kao osoba osjećam se kao potpuni promašaj.

D.

0 Neke mi stvari i dalje čine zadovoljstvo kao i ranije.
1 Ne uživam više u nekim stvarima kao ranije.
2 Više mi gotovo ništa ne donosi pravo zadovoljstvo.
3 Ništa mi ne može pričiniti zadovoljstvo i sve mi je dosadno.

E.

0 Ne osjećam se posebno krivim.
1 Dobar dio vremena osjećam krivicu.
2 Većinom se osjećam krivim.
3 Cijelo se vrijeme osjećam krivim.

F.

Slika 10. BDI II test, prva stranica testa primjer

4.2.2. Mjerenje upalne aktivnosti

Upalna aktivnost praćena je mjerenjem vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) u perifernom krvotoku bolesnika prije i poslije operacije. CRP su otkrili Tillett i Francis 1930. godine tijekom istraživanja seruma bolesnika koji pate od akutnog stadija pneumokokne infekcije tako je i dobio ime po reakciji na kapsularni (C)-polisaharid pneumokoka (68).

CRP je protein u krvi čovjeka iz obitelji pentraksina, to je akutni upalni protein koji se povećava i do tisuću puta na mjestima infekcije ili upale. On je protein s mnogo fizioloških uloga u sklopu imunološkog sustava čovjeka. Uz prisutstvo kalcija se veže na fosfokolin izražen na površini mrtvih ili umirućih stanica (oštećenih infekcijom, upalom ili traumom). Može se vezati na nuklearne antigene i određene patogene organizme te tako vezan aktivira sustav komplementa C1q (koji uništava stanicu), aktivira Fcγ-receptore (kojeg sadrže određene stanice iumnološkog sustava npr. makrofazi) ili tako vezan na stancima služi kao opsonin (69,70).

Transkripcijska indukcija CRP gena uglavnom se događa u hepatocitima u jetri kao odgovor na povećane razine upalnih citokina, posebno interleukina 6 (IL-6) ali i u manjoj mjeri u stanicama glatkih mišića, makrofaga, endotelnih stanica, limfocita i adipocita (71-75). CRP igra važnu ulogu u upalnim procesima i odgovorima domaćina na infekciju, uključujući put komplementa, apoptozu, fagocitozu, oslobađanje dušikovog oksida (NO) i proizvodnju citokina, osobito interleukina 6 i faktora tumorske nekroze-α. CRP se proizvodi kao homopentamerni protein, nazvan nativni CRP (nCRP), koji se može nepovratno disocirati na mjestima upale i infekcije u pet zasebnih monomera, nazvanih monomerni CRP (mCRP). Pokazalo se da dvije izoforme CRP-a imaju različite biološke funkcije u upalnom procesu. Na primjer, Khreiss i suradnici su pružili dokaze da nCRP potiskuje prianjanje trombocita na neutrofile, dok mCRP pojačava te interakcije.

Ova razlika u funkciji može se objasniti dvjema izoformama koje se vežu na različite tipove Fcgamma (Fcγ)-receptora uključenih u proces signalizacije (76). Osim toga, budući da protutijela za mCRP nisu komercijalno dostupna, nekolicina laboratorija može provesti studije koje istražuju izoformu mCRP (77).

Razina CRP-a u krvi koristi se za potvrdu postojanja akutnih upala, organskih bolesti poput infarkta srčanog mišića, infekcije ili tromboze te raznih kroničnih bolesnih stanja kao što su kronične upale, reumatske bolesti i maligni tumori. Važan je za razlikovanje virusnih od bakterijskih upala. Naime, kod virusnih infekcija koje prate povišena sedimentacija i povišen broj leukocita, CRP ostaje u nižim granicama vrijednosti nego ako je posrijedi bakterijska infekcija, u slučaju kojem je njegov porast puno viši.

Osim za otkriće akutnih upalnih reakcija, procjene koncentracije CRP-a korisne su i u procjeni napredovanja bolesti, odnosno učinkovitosti terapije. Tako će na primjer uspješnom primjenom antibiotske terapije CRP razina u serumu pasti brže od sedimentacije eritrocita, pa se praćenjem njegove razine može spriječiti nepotrebno uzimanje manje djelotvornog ili nedjelotvornog antibiotika, odnosno na vrijeme zamijeniti djelotvornijim.

Prijeoperacijske vrijednosti C reaktivnog proteina naravno nCRP (nativnog) određene su odmah po prijemu bolesnika na Kliniku za kardiokirurgiju KBC-a Zagreb, najčešće dan prije operacije. U postoperativnom tijeku vrijednosti CRP mjerene su prvi, drugi, treći, četvrti, peti i šesti postoperativni dan. Ukratko, 5 ml periferne krvi izuzeto je od svakog bolesnika u epruvete za odvajanje plazme vakumskom punkcijom s podlaktice prije i poslije operacije. Krv je zatim centrifugirana 10 minuta pri 3700 o / min, a rezultirajuća plazma je zamrznuta na -80° C radi daljnje analize. Mjerenje CRP-a provedeno je komercijalnom imunoturbidimetrijskom analizom

(Tina-quant® C-reaktivni protein Gen.3, Roche Diagnostics) na modulu Roche Cobas c 501 (Roche Diagnostics) prema proizvođačevoj proceduri.

Generirana su tri zbirna rezultata postoperativnih vrijednosti CRP-a. Prva zbirna ocjena koristila je srednju vrijednost za vrijednosti CRP izmjerene 1., 2. i 3. postoperativni dan, dok je druga zbirna ocjena CRP koristila srednju vrijednost za vrijednosti CRP izmjerenu 4., 5. i 6. postoperativni dan. Slično, treća zbirna ocjena koristila je srednje vrijednosti CRP 1., 2., 3., 4., 5. i 6. dana nakon operacije. U tu su svrhu postoperativni odgovori C reaktivnog proteina na operaciju CABG izračunati kao rezultati promjene oduzimanjem osnovne vrijednosti CRP od prosječnih postoperativnih rezultata CRP-a koji se nazivaju "rani", "kontinuirani" i "sveukupni" postoperativni odgovor, kako je prethodno opisano u radu Poole L. i suradnika (59).

4.2.3. Duljina boravka u bolnici

Trajanje postoperativne duljine boravka (PDB) kao približna mjera kliničkog oporavka prikupljena je iz kliničke evidencije bolesnika. Očekuje se da će CABG bolesnici s najlošijim oporavkom i najvećim bolničkim komplikacijama imati najduže trajanje PDB-a nakon CABG zahvata. Tijekom prikupljanja podataka politika Klinike za kardiokirurgiju KBC-a Zagreb bila je i još uvijek jest otpustiti bolesnike u roku 7 dana od operacije CABG-a ako je sve uredu s bolesnikom i nema komplikacija.

4.2.4. Euroscore II

EuroSCORE „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“, predstavlja opće prihvaćen bodovni sustav, kojim se određuje prijeoperacijski rizik bolesnika koji se podvrgava kardiokirurškom zahvatu. Prvi put je objavljen 1999g. EuroSCORE I, od tada je u upotrebi diljem svijeta. 3.10.2011. godine na EACTS kongresu u Lisabonu predstavljen je novi EuroSCORE II. Dostupan je na internet stranici http://www.euroscore.org/ (78-80). EuroSCORE II predstavlja složeno mjerilo proceduralnog rizika mortaliteta koji se temelji na 18 čimbenika koji obuhvaćaju: čimbenike povezane s pacijentima (kao što su dob, spol, itd.), srčane čimbenike (tj. NYHA, CCS, nedavni infarkt miokarda, itd.), vrstu operativnog zahvata i povezane čimbenike (npr. hitnost, operacija na torakalnoj aorti, itd.). Stavke su bodovane prema "logističkoj EuroSCORE" metodi kako bi se generirala procjena rizika postotka smrtnosti, predviđajući šanse bolesnika da umre tijekom ili ubrzo nakon operacije srca.

To je besplatan alat za neograničenu online upotrebu od strane kliničara, bolesnika i istraživača, poštujući određena pravila prilikom upotrebe. Inače, on se redovito ažurira i poboljšava, stoga je važno uvijek koristiti online verziju (Slika 11. je preuzeta s http://www.euroscore.org/calc.html).



Important: The previous additive [1] and logistic [2] EuroSCORE models are out of date. A new model has been prepared from fresh data and is launched at the 2011 EACTS meeting in Lisbon. The model is called EuroSCORE II [3] - this online calculator has been updated to use this new model. If you need to calculate the older "additive" or "logistic" EuroSCORE please visit the old calculator by clicking here.

Patient related factors			Cardiac related factors		
Age [1] (years)	0	0	NYHA	select	0
Gender	select	0	CCS class 4 angina [8]	no	0
Renal impairment [2] *See calculator below for creatinine clearance*	normal (CC >85ml/min)	0	LV function	select	0
Extracardiac arteriopathy [3]	no	0	Recent MI [9]	no	0
Poor mobility [4]	no	0	Pulmonary hypertension [10]	no	0
Previous cardiac surgery	no	0	Operation related factors		
Chronic lung disease [5]	no	0	Urgency [11]	elective	0
Active endocarditis [6]	no	0	Weight of the intervention [12]	isolated CABG	0
Critical preoperative state [7]	no	0	Surgery on thoracic aorta	no	0
Diabetes on insulin	no	0			
EuroSCORE II *EuroSCORE II*	0				
Note: This is the 2011 EuroSCORE II	Calculate Clear				

Slika 11. Kalkulator EuroSCORE II

4.2.5. Klinički i demografski podaci bolesnika

Klinički i demografski podaci bolesnika uzeti su tijekom razgovora s bolesnikom, a nakon prijema, tijekom liječenja te iz povijesti bolesti bolesnika. Klinički rizik za pojedine bolesnike procijenjen je pomoću izračunatih vrijednosti Europskog sustava za procjenu srčanog operativnog rizika (EuroSCORE II). Ostale karakteristike bolesnika koje su bilježene uključivale su dob, spol, preoperativni indeks tjelesne mase (BMI), površinu tijela (BSA), pušački status (trenutačni pušač/nepušač) i propisane lijekove (uključujući upotrebu antidepresiva, statina, acetilsalicilne kiseline, ACE inhibitora, i beta-blokatora). Zabilježene su obiteljska anamneza kardiovaskularnih bolesti te dijabetes i hipertenzija vezani uz bolesnike. Osim toga, bilježene su i karakteristike povezane s postojanjem prijeoperacijskog infarkta miokarda (infarkt miokarda unutar 3 mjeseca prije operacije) te karakteristike povezane s operativnim zahvatom, poput sistoličke funkcije miokarda, broja premosnica napravljenih intraoperativno i korištenja uređaja za izvantjelesni krvotok (EKC).

4.3. Statističke metode

Normalnost distribucije podataka analizirana je Shapiro-Wilkovim testom. Podaci su prikazani kao frekvencije (n, %) i kao srednja vrijednost ± SD (standardna devijacija) za parametarski ili srednji i interkvartilni raspon (IQR) za neparametarske varijable, prema potrebi. Skupine su uspoređene korištenjem t-testa ili Mann-Whitney/Kruskal-Wallis testa za parametarske i neparametarske kontinuirane varijable. Dodatno, Pearsonov $\chi 2$ ili Fisherov egzaktni test korišteni su za grupne usporedbe kategoričkih varijabli.

Povezanost između binarnih graničnih vrijednosti osnovnih rezultata depresije (BDI-II: ≤ 13 naspram >13; PHQ-9: ≤ 4 naspram >4) i postoperativnih vrijednosti PDB (postoperativnu duljinu boravka u bolnici) analizirana je korištenjem neprilagođenih i prilagođenih binarnih vrijednosti logističke regresijske analize i predstavljene su kao OR (omjeri vjerojatnosti) s 95% CI (interval pouzdanosti). Kovarijate koje bi se potencijalno mogle odnositi na ishode kao što su dob u vrijeme operacije, spol, BMI, trenutni status pušač/nepušač, dijabetes, upotreba uređaja za ekstrakorporalnu cirkulaciju, broj premosnica, EuroSCORE-II, propisani lijekovi (β-blokatori i uporaba statina), vrijeme ekstubacije i postoperativna fibrilacija atrija uključeni su u prilagođenu binarnu logističku regresijsku analizu na temelju statističke značajnosti Spearmanove korelacijske analize.

Međutim, kako bi se izbjegla dvostruka prilagodba, varijable kao što su dob i spol (uključene u vrijednosti EuroSCORE-II) nisu bile uključene u potpuno prilagođen model. Isti pristup za neprilagođenu i prilagođenu binarnu logističku regresiju također je korišten za analizu povezanosti između početnih i postoperativnih vrijednosti CRP ("rani", "kontinuirani" i "sveukupni") i PDB (< 7 dana naspram > 7 dana). Osim toga, početne vrijednosti CRP, kao zasebna

varijabla, također su uključene u modele prilagođene binarne logističke regresije kako bi se procijenio relativni doprinos i prijeoperativnih i postoperativnih vrijednosti CRP na postoperativnu duljinu boravka u bolnici PDB.

Model linearne regresije također je korišten za procjenu povezanosti između rezultata depresije (BDI-II: ≤ 13 naspram > 13; PHQ-9: ≤ 4 naspram > 4) i početnih i postoperativnih vrijednosti CRP ("rani", "kontinuirani" i "sveukupni" upalni odgovor) sa statusom pušenja, BMI, brojem premosnica, upotrebom uređaja za ekstrakorporalnu cirkulaciju, dijabetesom, EuroSCORE-II, propisanim lijekovima (β-blokatori i upotreba statina), vremenom ekstubacije i postoperativnom fibrilacijom atrija koje se koriste kao kovarijante.

5. Rezultati

Demografske te prijeoperativne i postoperativne kliničke karakteristike bolesnika navedene su u tablici 1. Srednja vrijednost dobi skupine bolesnika u vrijeme operacije bila je 61,61 ± SD 7,94 godine s rasponom dobi između 39 i 80 godina. Većina bolesnika bili su muškarci (80,7%) prekomjerne tjelesne težine (BMI> 25 = 80,7%) i povišenog krvnog tlaka, a više od četvrtine njih bilo je dijabetičara. Također, velika većina naše skupine bolesnika operirana je uz upotrebu uređaja za ekstrakorporalnu cirkulaciju, a prosječna duljina postoperativnog boravka u bolnici bila je 9 dana, s rasponom od 6 - 36 dana. Većina pacijenata bila je unutar normalnog raspona rezultata za početne (prijeoperacijske) simptome depresije i na BDI-II i na PHQ-9 testu, međutim, za 26 (12,3%) bolesnika početni rezultat BDI-II bio je > 13, dok je 95 pacijenata (44,8%) imalo je početni rezultat testa PHQ-9 > 4.

Tablica 1. Demografske i kliničke karakteristike bolesnika (n = 212).

Karakteristike	***Vrijednosti***
Starost(godine); srednja vrijednost ± SD	61.61 ± 7.94
Spol(muški); n (%)	171 (80.7)
Pušenje(da); n (%)	32 (15.1)
BMI (kg/m^2); medijan [IQR]	28.34 (25.75-30.71)
BSA (m^2);srednja vrijednost ± SD	2.02±.2.00
Lijekovi; n (%)	
Beta-blokatori	179 (84.4)
Acetilsalicilna kiselina	187 (88.2)
AC inhibitori	132 (62.3)
Antilipemici	191 (90.1)
Antidepresivi	2 (0.9)
Komorbiditeti; n (%)	
Hipertenzija	185 (87.3)
Dijabetes	77 (36.3)
Dijabetes inzulin ovisni	33 (15.6)
Hiperlipidemija	159 (75.0)
Bolesti srca u obitelji	132 (62.3)
Prijeoperacijski infarkt miokarda (MI)	110 (51.9)
Klinički faktori	
Prijeoperacijski broj leukocita; Medijan [IQR]	7.30 (6.22- 8.70)
Prijeoperacijski broj trombocita; Medijan [IQR]	214.0 (177.3- 254.5)
Ejekcijska frakcija (%); Medijan [IQR]	55.0 (45.0- 60.0)
Prijeoperacijske vrijednosti GUK; Medijan [IQR]	6.20 (5.28- 7.32)
Prijeoperacijski hemoglobin (Hb); Medijan [IQR]	141.0 (131.0- 152.0)
EuroSCORE-II; Medijan [IQR]	1.05 (0.68- 1.95)
Broj dana u JIL; Medijan [IQR]	2.0 (2.0-3.0)
Vrijeme ekstubacije (ET); Medijan [IQR]	7.00 (5.0- 10.0)
Broj dana na odjelu; Medijan [IQR]	8.0 (7.0-10.0)
Upotreba EKC uređaja; n(%)	193 (91.0)
Duljina ekstrakorporalne cirkulacije;Medijan [IQR]	79.5 (63.0- 98.3)
Duljina kleme; Medijan [IQR]	57.0 (43.0- 69.00)
Broj premosnica; Medijan [IQR]	3.0 (2.0-3.0)
Broj premosnica; n (%)	
I	15 (7.1)
II	80 (37.7)
III	111 (52.4)
IV	6 (2.8)
Postoperativna FA/fibrilacija atrija; n (%)	44 (20.8)
Duljina postoperativnog boravka u bolnici; n (%)	
≤ 7 days	88 (41.5)
>7 days	124 (58.5)
***CRP vrijednosti**; Medijan [IQR]*	
Preoperativni CRP (mg/dL)	2.25 (1.0-4.7)
CRP I	66.75 (48.45- 91.20)
CRP II	136.15 (108.50- 182.53)
CRP III	130.60 (97.00- 174.75)
CRP IV	90.85 (73.63-126.65)
CRP V	69.35 (52.38-90.33)
CRP VI	52.10 (37.80- 69.95)
"rani" rezultat CRP	107.17 (86.80-146.91)
"kontinuirani" rezultat CRP	68.45 (51.85- 90.92)
"sveukupni" rezultat CRP	89.66 (73.49- 116.43)
Simptomi depresije	
Ukupni BDI-II rezultat; Medijan [IQR]	8.00 (5.0-11.0)
Binarna BDI-II vrijednost; n (%)	
Bez simptoma (≤13)	186 (87.7)
Blagi do ozbiljni simptomi (>13)	26 (12.3)
Ukupni PRIME MD rezultat; Medijan [IQR]	4.0 (2.0-6.0)
Binarna PRIME MD vrijednost; n (%)	
Bez simptoma (≤4)	117 (55.2)
Blagi do ozbiljni simptomi(>4)	95 (44.8)

U tablici 2. je prikazano da je duži postoperativni boravak u bolnici (PDB) (> 7 dana) bio značajno povezan sa skupinom starijih bolesnika (P > 0,001), trenutnim pušačkim statusom (P = 0,003), upotrebom β-blokatora (P = 0,029) i dijabetesom (P = 0,013). Skupina pacijenata s dužim PDB također ima statistički značajno niže razine prijeoperacijskog hemoglobina (P = 0,001), veće vrijednosti EuroSCORE-II (P < 0,001), dulje vrijeme ekstubacije (P = 0,016) i očekivano duži ukupni boravak u bolnici (P < 0,001) i duljinu boravka u JIL-u (P=0,022). Duži boravak u bolnici PDB (> 7 dana) također je značajno povezan s većim postoperativnim vrijednostima CRP izmjerenim 3. dana (P = 0.009), 4. dana (P = 0.001), 5. dana (P = 0.001), i 6. dan (P=0,001) kao i sa „kontinuiranim“ (P < 0,001) i „sveukupnim“ (P = 0,005) rezultatom promjene CRP. Međutim, preoperativne vrijednosti CRP-a i „rani“ rezultat promjene CRP-a nisu bile povezane s duljinom trajanja postoperativnog boravka u bolnici.

Što se tiče povezanosti simptoma depresije bolesnika s postoperativnom duljinom boravka u bolnici, samo su kontinuirane vrijednosti BDI-II rezultata na početku bile značajno povezane (P=0,014) s dužim PDB (>7 dana), dok nije otkrivena statistički značajna povezanost za binarni BDI-II ili kontinuirani i binarni PRIME-MD rezultat depresivnosti.

Tablica 2. Povezanost između demografskih i kliničkih karakteristika bolesnika s duljinom boravka u bolnici

Karakteristike	***Duljina postoperativnog boravka u bolnici ≤ 7 dana N=88***	***Duljina postoperativnog boravka u bolnici >7 dana N=124***	***P vrijednosti***
Starost (godine); srednja vrijednost ± SD	59.0 (53.0-65.0)	64.0 (58.0-69.0)	**<0.001***
Spol; n (%)			0.081
muški	76 (86.4)	95 (76.6)	
ženski	12 (13.6)	29 (23.4)	
Pušenje; n (%)			**0.003***
da	21 (24.4)	11 (8.9)	
ne	65 (75.6)	113 (91.1)	
BMI (kg/m^2); Medijan [IQR]	28.10 (25.32-30.33)	28.41 (25.99-31.10)	0.460
BSA; m^2; srednja vrijednost ± SD	2.03±0.189	2.01±0.209	0.492
***Lijekovi**; n (%)*			
Beta-blokeri	81 (92.0)	98 (80.3)	**0.029***
Acetilsalicilna kiselina	82 (93.2)	105 (84.7)	0.083
AC inhibitori	58 (65.9)	74 (59.7)	0.390
Antilipemici	80 (90.9)	111 (91.0)	1.000
Antidepresivi	1 (1.1)	1 (0.8)	1.000
***Komorbiditeti**; n (%)*			
Hipertenzija	76 (86.4)	109 (87.9)	0.835
Dijabetes	23 (26.1)	54 (43.5)	**0.013***
Dijabetes ovisan o inzulinu	11 (12.5)	22 (17.7)	0.341
Hiperlipidemija	70 (79.5)	89 (71.8)	0.260
Bolesti srca u obitelji	54 (62.1)	78 (63.4)	0.885
Prijeoperacijski infarkt miokarda (MI)	42 (47.7)	68 (54.8)	0.331
Klinički faktori			
Prijeoperacijski broj leukocita; Medijan [IQR]	7.10 (6.20-8.58)	7.40 (6.33-8.78)	0.490
Prijeoperacijski broj trombocita; Medijan [IQR]	215.00 (189.25-257.00)	212.50 (175.25-249.00)	0.297
Ejekcijska frakcija (%); Medijan [IQR]	55.00 (48.13-60.75)	55.0 (45.00-60.00)	0.325
Prijeoperacijske vrijednosti GUK; Medijan [IQR]	5.9 (5.2-7.2)	6.3 (5.3-7.7)	0.195
Prijeoperacijki hemoglobin (Hb) ; Medijan [IQR]	146.5 (138.0-154.0)	139.5 (127.4-151.0)	**0.001***
EuroSCORE-II; Medijan [IQR]	0.85 (0.66-1.27)	1.33 (0.89-2.66)	**<0.001***
Dani boravka u JIL; Medijan [IQR]	2.0 (2.0-3.0)	3.0 (2.0-3.0)	**0.022***
Vrijeme ekstubacije (ET); Medijan [IQR]	7.0 (5.0-9.0)	8.0 (6.0-11.0)	**0.016***
Duljina postoperativnog boravka u bolnici; Medijan [IQR]	7.00 (6.25-7.00)	9.00 (8.00-12.00)	**<0.001***
Upotreba EKC uređaja; n(%)	81 (92.0)	112 (90.3)	0.809
Vrijeme ekstrakorporalne cirkulacije; Medijan [IQR]	78.0 (63.5-97.0)	80.0 (63.0-100.0)	0.763
Duljina kleme; Medijan [IQR]	57.0 (44.0-70.0)	57.0 (42.0-69.0)	0.856
Broj premosnica; Medijan [IQR]	3.0 (20.-3.0)	3.0 (20.-3.0)	0.400
Broj premosinica;n (%)			0.272
I	8 (9.1)	7 (5.6)	
II	28 (31.8)	52 (41.9)	
III	48 (54.5)	63 (50.8)	
IV	4 (4.5)	2 (1.6)	
Postoperativna FA/Fibrilacija atrija, n (%)	8 (9.1)	36 (29.0)	**<0.001***
***CRP vrijednosti**; Medijan [IQR]*			
Prijeoperacijski CRP (mg/dL)	1.80 (1.00-3.38)	2.50 (1.21-4.85)	0.113
CRP I	63.10 (51.23-89.85)	70.25 (48.08-91.30)	0.536
CRP II	130.10 (103.63-173.38)	140.40 (108.53-185.18)	0.350
CRP III	115.15 (90.20-166.20)	139.85 (107.50-180.28)	**0.009***
CRP IV	85.05 (66.70-111.50)	101.15 (78.80-135.88)	**0.001***
CRP V	61.90 (48.00-75.00)	76.90 (58.70-103.40)	**0.001***
CRP VI	45.90 (34.55-58.30)	58.15 (40.80-77.03)	**0.001***
Rani rezultat CRP	102.57 (83.47-139.92)	109.32 (92.23-148.46)	0.112
Kontinuirani rezultat CRP	61.00 (47.98-78.90)	77.90 (58.22-100.83)	**<0.001***
Sveukupni rezultat CRP	83.56 (68.33-105.93)	95.06 (77.54-124.56)	**0.004***
Depression symptoms			
Ukupni BDI-II rezultat; Medijan [IQR]	7.00 (4.00-10.75)	9.00 (6.00-12.00)	**0.014***
Binarni BDI-II rezultat; n (%)			0.137
Bez simptoma (≤13)	81 (92.0)	105 (84.7)	
Blagi do ozbiljni simptomi (>13)	7 (8.0)	19 (15.3)	
Ukupni PRIME-MD rezultat; Medijan [IQR]	4.00 (2.00-6.75)	4.00 (2.00-6.00)	0.733
Binarni PRIME-MD rezultat; n (%)			0.676
Bez simptoma(≤4)	47 (53.4)	70 (56.5)	
Blagi do ozbiljni simptomi (>4)	41 (46.6)	54 (43.5)	

* Statistički značajna P-vrijednost

Tablica 3 prikazuje da su simptomi depresije utvrđeni Beckovim testom depresije (BDI-II> 13) bili povezani sa trenutnim statusom pušenja ($\chi 2 = 5,542$, $P = 0,026$), nižim preoperativnim hemoglobinom ($P = 0,044$) i većim vrijednostima EuroSCORE-II ($P < 0,001$), te s dužim vremenom ekstubacije ($P = 0,029$) i ukupnim boravkom u bolnici ($P = 0,025$). Međutim, nije pronađena statistički značajna povezanost između rezultata BDI-II i postoperativnog boravka u bolnici bolesnika (≤ 7 dana u odnosu na > 7 dana) ili duljine boravka na intenzivnoj njezi (JIL). Bolesnici sa simptomima depresije utvrđenim Beckovim testom depresije (BDI-II >13) pokazali su više prijeoperativne (osnovne) vrijednosti CRP ($P = 0,007$) i veće vrijednosti CRP prvog dana nakon operacije ($P = 0,046$). Grupa depresivnih bolesnika također je imala niže vrijednosti frakcije izbacivanja (%), ali to nije bilo statistički značajno. Nije pronađena povezanost između rezultata BDI-II i „ranog“, „kontinuiranog“ i „sveukupnog“ postoperativnog upalnog odgovora CRP-a ili između rezultata BDI-II i komorbiditeta bolesnika ili korištenih lijekova. Zanimljivo, samo 2 sudionika u našoj skupini bolesnika su koristila antidepresive (imali su u dijagnozama depresiju), oni su bili u skupini bolesnika bez depresije ($P = 1.000$).

Nasuprot tome, simptomi depresije utvrđeni evaluacijom mentalnih poremećaja primarne zdravstvene zaštite (PRIME-MD), PHQ-9 testom, rezultati (PRIME-MD > 4) bili su povezani samo sa spolom ($P = 0,024$) i nižom razinom hemoglobina prije operacije ($P = 0,036$)) (vidi tablicu 3). EuroSCORE-II je također bio viši u bolesnika s PRIME-MD rezultatom > 4, iako je u ovom slučaju to bilo statistički neznačajno ($P = 0,075$). Zanimljivo je da su u PRIME-MD analizi bolesnika, bolesnici s depresivnim statusom koji su uzimali antidepresive bili jednako raspoređeni između depresivne i nedepresivne skupine bolesnika ($P = 1.000$).

Tablica 3. Povezanost između simptoma depresije i demografskih i kliničkih podataka bolesnika

karakteristike	***BDI-II ≤13 N=186***	***BDI-II > 13 N=26***	***P-values***	***PRIME-MD ≤ 4 N=117***	***PRIME-MD > 4 N=95***	***P-vrijednosti***
Dob (godine); srednja vrijednost ± SD	61.57±7.857	61.88±8.696	0.850	62.40±7.43	60.63±8.47	0.107
spol; n (%)			**0.059**			**0.024***
muški	154 (82.8)	17 (65.4)		101 (86.3)	70 (73.7)	
ženski	32 (17.2)	9 (34.6)		16 (13.7)	25 (26.3)	
Pušenje; n (%)			**0.026***			**0.087**
Da	24 (13.0)	8 (30.8)		13 (11.3)	19 (20.0)	
Ne	160 (87.0)	18 (69.2)		102 (88.7)	76 (80.0)	
BMI (kg/m^2); Medijan [IQR]	28.2 (25.7-30.7)	28.4 (25.6-31.8)	0.672	28.1 (25.6- 30.6)	28.4 (26.1- 31.1)	0.564
BSA, m^2; srednja vrijednost ±SD	2.02±0.20	1.96±0.21	0.126	2.03±0.19	1.99±0.22	0.236
***Lijekovi**; n (%)*						
Beta blokeri	160 (86.5)	19 (76.0)	0.224	99 (85.3)	80 (85.1)	1.000
Acetilsalicilna kiselina	165 (88.7)	22 (84.6)	0.521	101 (86.3)	86 (90.5)	0.397
AC inhibitori	114 (61.3)	18 (69.2)	0.520	73 (62.4)	59 (62.1)	1.000
Antilipemici	169 (91.4)	22 (88.0)	0.480	106 (91.4)	85 (90.5)	1.000
Antidepresivi	2 (1.1)	0 (0.0)	1.000	1 (0.9)	1 (1.1)	1.000
***Komorbiditeti**; n (%)*						
Hipertenzija	163 (87.6)	22 (84.6)	0.752	104 (88.9)	81 (85.3)	0.535
Dijabetes	63 (33.9)	14 (53.8)	**0.053**	36 (30.8)	41 (43.2)	**0.085**
Dijabetes ovisan o inzulinu	26 (14.0)	7 (26.9)	0.143	18 (15.4)	15 (15.8)	1.000
Hiperlipidemija	141 (75.8)	18 (69.2)	0.630	85 (72.6)	74 (77.9)	0.427
Bolesti srca u obitelji	118 (64.1)	14 (53.8)	0.386	69 (59.5)	63 (67.0)	0.315
Preoperativni infarct miokarda (MI)	93 (50.0)	17 (65.4)	0.150	60 (51.3)	50 (52.6)	0.890
Klinički faktori						
Prijeoperacijski broj leukocita; Medijan [IQR]	7.2 (6.2-8.6)	7.7 (6.5-9.4)	0.310	7.4 (6.3- 8.6)	7.2 (6.2- 9.2)	0.993
Prijeoperacijski broj trombocita; Medijan [IQR]	212.0 (178.0-250.8)	230.0 (167.8-277.5)	0.412	212.0 (179.0-249.0)	220.0 (174.0-266.0)	0.267
Prijeoperacijski GUK; Medijan [IQR]	6.1 (5.2-7.3)	6.5 (5.3-8.8)	0.359	6.1 (5.3-7.6)	6.3 (5.2-7.3)	0.779
Prijeoperacijski hemoglobin (Hb); Medijan [IQR]	142.0 (134.0-152.0)	136.5 (120.3-153.5)	**0.044***	145.0 (136.0-152.0)	140.0 (128.0-153.0)	**0.036***
Ejekcijska frakcija (%);Medijan [IQR]	55.0 (45.0-60.0)	50.0 (44.5-56.3)	**0.066**	55.0 (45.0-60.0)	55.0 (47.5-60.0)	0.611
EuroSCORE-II; Medijan [IQR]	0.99 (0.68-1.71)	2.63 (1.9-5.22)	**<0.001***	1.0 (0.68-1.75)	1.12 (0.76-2.48)	**0.075**
Dani boravka u JIL; medijan [IQR]	3.0 (2.0-3.0)	2.0 (2.0-3.0)	0.175	2.0 (2.0-3.0)	3.0 (2.0-3.0)	0.731
Vrijeme ekstubacije (ET); Medijan [IQR]	7.0 (5.0-10.0)	9.0 (6.75-12.25)	**0.029***	7.0 (5.0-10.0)	7.0 (5.0-10.0)	0.502
Dani boravka na odjelu; Medijan [IQR]	8.0 (7.0-9.0)	10.00 (7.00-11.25)	**0.025***	8.0 (7.0-9.0)	8.0 (7.0-10.0)	0.907
Upotreba EKC uređaja; n(%)	170 (91.4)	23 (88.5)	0.711	104 (88.9)	89 (93.7)	0.240
Vrijeme ekstrakorporalne cirkulacije; Medijan [IQR]	80.0 (63.0-99.0)	76.0 (60.0-92.0)	0.478	80.0 (62.0-101.0)	79.0 (63.5-93.0)	0.640
Duljina kleme; Medijan [IQR]	57.0 (43.0-71.0)	54.0 (45.0-62.0)	0.553	56.0 (42.5-74.0)	57.5 (43.3-65.0)	0.832
Broj premosnica; Medijan [IQR]	3.0 (2.0-3.0)	3.0 (2.0-3.0)	0.749	3.0 (2.0-3.0)	3.0 (2.0-3.0)	0.471
Broje premosnica;n (%)			1.000			0.709
I	13 (7.0)	2 (7.7)		10 (8.5)	5 (5.3)	
II	70 (37.6)	10 (38.5)		45 (38.5)	35 (36.8)	
III	97 (52.2)	14 (53.8)		58 (49.6)	53 (55.8)	
IV	6 (3.2)	0 (0.0)		4 (3.4)	2 (2.1)	
Postoperativna FA/fibrilacija atrija	36 (19.4)	8 (30.8)	0.198	24 (20.5)	20 (21.1)	1.000
Duljina postoperativnog boravka u bolnici; n (%)			0.137			0.676
≤ 7 days	81 (43.5)	7 (26.9)		47 (40.2)	41(43.2)	
>7 days	105 (56.5)	19 (73.1)		70 (59.8)	54 (576.8)	
***CRP values**; Medijan [IQR]*						
Preoperativne vrijednosti CRP (mg/dL)	2.1 (1.0-4.0)	4.8 (1.6-8.3)	**0.007***	2.1 (1.0-3.8)	2.3 (1.2-5.4)	0.176
CRP I	63.8 (47.8-89.6)	78.6 (66.2-100.4)	**0.046***	68.1 (50.1-94.6)	63.6 (48.0-86.6)	0.285
CRP II	135.2 (104.7-180.9)	144.3 (122.9-195.3)	0.188	135.4 (104.2-182.7)	140.1 (108.6-180.4)	0.965
CRP III	130.20 (96.65-168.13)	141.6 (102.4-187.8)	0.518	134.5 (97.2-180.2)	120.1 (95.2-165.8)	0.330
CRP IV	90.8 (72.3-126.8)	96.9 (78.4-127.0)	0.538	94.8 (76.1-132.1)	87.40 (69.0-115.4)	**0.079**
CRP V	69.4 (51.2-90.6)	70.3 (56.3-86.3)	0.841	73.6 (54.3-92.8)	65.7 (50.2-87.2)	0.159
CRP VI	52.1 (37.6-69.9)	52.6 (41.8-71.6)	0.704	54.1 (39.1-70.1)	51.6 (35.6-68.3)	0.529
Rani rezultat CRP	103.7 (86.1-145.1)	119.9 (96.0-150.8)	0.212	107.7 (86.5-148.1)	106.5 (87.8-138.5)	0.504
Kontinuirani rezultat CRP	68.1 (51.8- 91.1)	74.2 (52.1- 88.4)	0.834	70.3 (53.8- 93.4)	66.1 (49.8- 84.8)	0.134
Sveukupni rezultat CRP	89.5 (72.7- 116.2)	95.9 (78.6- 119.4)	0.419	93.5 (72.6- 118.4)	85.3 (73.8- 113.8)	0.209

* Statistički značajna P-vrijednost

Rezultati tri različita modela logističke regresije prikazani su u tablici 4. predviđaju duljinu postoperativnog boravka u bolnici (PDB). Neprilagođena binarna logistička regresijska analiza pokazuje da su u usporedbi sa skupinom bez simptoma depresije (BDI-II ≤ 13) klasificiranom prema Beckovom testu depresije, bolesnici u skupini blage do teške depresije (BDI-II > 13) imali 2,094 puta veće šanse za postoperativni boravak u bolnici dulji od jednog tjedna. Njihov omjer vjerojatnosti ostao je sličan (2,033 puta) u modelu prilagođenom dobi i spolu, ali u oba modela dobivene vrijednosti nisu bile statistički značajne, a jedina varijabla koja je značajno povezana s produljenim trajanjem boravka bila je dob pacijenata (P < 0,001).

U potpuno prilagođenom modelu koji je obuhvatio kovarijable značajno je koreliralo s postoperativnom duljinom boravka u bolnici: [dob (Spearmans r = 0,281, P < 0,001), trenutnim pušačkim statusom (r = - 0,213, P = 0,002), EuroSCORE-II (r = 0,318, P < 0,001), preoperativnim (osnovnim) razinama hemoglobina (r = - 0,230, P = 0,001), dijabetesom (r = 0,178, P = 0,009), primjenom β-blokatora (r = - 0,163, P = 0,018), vremenom ekstubacije (r = 0,165, P = 0,016) i post-operativnom fibrilacijom atrija (r = 0,242, P < 0,001)], s izuzetkom dobi koja je već uključena u vrijednosti EuroSCORE II, skupina blage do teške depresije (BDI-II > 13) pokazala je samo 1.127 veće izglede za postoperativni boravak u bolnici dulji od jednog tjedna koji je ostao statistički neznatan.

Međutim, kao što se i očekivalo, potpuno prilagođeni model otkrio je EuroSCORE-II (OR = 1,557, CI = 1,065-2,276, P = 0,022) i post-operativnu fibrilaciju atrija (OR = 2.546, CI = 1.015-6.384; P = 0.046) kao pozitivan i trenutni pušački status (OR = 0,222, CI = 0,083-0,597, P = 0,003), prijeoperativne (osnovne) razine hemoglobina (OR = 0,974, CI = 0,950-0,998, P = 0,034) i primjenu β-blokatora (OR = 0,219, CI = 0,074-0,642, P = 0,006) kao negativni prediktori postoperativne duljine boravka u bolnici.

Dodatna prilagodba za BMI, upotrebu izvantjelesnog krvotoka, broj premosnica i korištenje antilipemika dodatno su smanjili izglede za skupinu bolesnika s blagom do teškom depresijom (BDI-II > 13) za produljeno trajanje bolničkog boravka (OR = 1,026, CI = 0,294-3,586, P =) , ali EuroSCORE-II (OR = 1,653, CI = 1,103- 2,477, P = 0,015), trenutni pušački status (OR = 0,232, CI = 0,085-0,629, P = 0,004), razina preoperativnog hemoglobina (OR = 0,972, CI = 0,948-0,997, P = 0,026) i upotreba β-blokatora (OR = 0,217, CI = 0,073-0,647, P = 0,006) ostali su kao njegovi pozitivni, odnosno negativni prediktori.

Iznenađujuće, neprilagođena binarna logistička regresijska analiza pokazuje da u usporedbi sa skupinom bez simptoma depresije (PRIME-MD ≤ 4) klasificiranom testom Primary Care Evaluation of Mental Disorders PHQ-9, pacijenti u skupini blage do teške depresije (PRIME-MD > 4), su imali manje izglede (OR = 0,884) postoperativnog boravka u bolnici dulje od jednog tjedna. Međutim, kao i u slučaju za BDI-II rezultat, dobivene vrijednosti nisu bile statistički značajne. Njihovi su izgledi neznatno porasli u modelu binarne logističke regresije prilagođenoj dobi i spolu (OR = 0,934) otkrivajući dob na CABG zahvatu kao značajan prediktor produženog postoperativnog bolničkog boravka (OR = 1,081, CI = 1,040-1,123, P < 0,001).

U potpuno prilagođenom modelu (trenutni pušački status, EuroSCORE-II, prijeoperativne (osnovne) razine hemoglobina, dijabetes, upotreba β-blokatora, vrijeme ekstubacije i postoperativna fibrilacija atrija) bolesnici u skupini blage do teške depresije (PRIME-MD > 4), pokazali su čak niže izglede (OR = 0,654) postoperativnog boravka u bolnici dulje od jednog tjedna u usporedbi sa skupinom pacijenata bez depresije (PRIME-MD ≤ 4). Ovaj model je također otkrio EuroSCORE-II (OR = 1,578, CI = 1,087-2,290, P = 0,016) i post-operativnu fibrilaciju atrija (OR = 2,547, CI = 1,007-6,442; P = 0,048) kao pozitivne i trenutni pušački status (OR = 0,242, CI = 0,091-0,643, P = 0,004), prijeoperativne (osnovne) razine hemoglobina (OR = 0,972, CI = 0,948-0,997, P = 0,029) i upotrebu β-blokatora 0,214, CI = 0,073-0,633, P = 0,005) kao negativni

prediktori postoperativne duljine boravka u bolnici. Kao što je bio slučaj za BDI-II rezultat, dodatna prilagodba za BMI, upotrebu ekstrakorporalne cirkulacije, broj premosnica i upotreba antilipemika dodatno su smanjili izglede za bolesnike sa blagom do teškom depresijom (PRIME-MD > 4) za produljeno trajanje boravka u bolnici (OR = 0,589, CI = 0,299-1,162, P = 0,127) ostavljajući EuroSCORE-II (OR = 1,694, CI = 1,141- 2,515, P = 0,009), trenutni pušački status (OR = 0,254, 095) -0,681, P = 0,006), preoperativne razine hemoglobina (OR = 0,970, CI = 0,945-0,995, P = 0,019) i primjenu β-blokatora (OR = 0,210, CI = 0,070-0,60) kao njegove pozitivne, odnosno negativne prediktore.

Tri poslijednja modela za CRP u tablici 4. predstavljaju neprilagođene i prilagođene rezultate binarne logističke regresije za promjene u „ranom“ (1-3 postoperativni dan), „kontinuiranom“ (4-6 postoperativni dan) i „sveukupnom“ (1-6 postoperativni dan) CRP-u, predviđajući duljinu postoperativnog boravka u bolnici. Rezultati pokazuju da je za svaku jedinicu povećanja „rane“ promjene CRP-a bilo samo 0,5% povećanja izgleda za produženi boravak u bolnici u potpuno prilagođenim modelima, ali to nije bilo značajno (P = 0,233) (Tablica 4). Trenutni pušački status (OR = 0,243, CI = 0,093–0,636, P = 0,004), EuroSCORE-II (OR = 1,602, CI = 1,099-2,334, P = 0,014), niže razine hemoglobina prije operacije (OR = 0,971). = 0,947–0,996, P = 0,023) i uporaba lijekova β-blokatora (OR = 0,225, CI = 0,076-0,663, P = 0,007) također su identificirani kao značajni prediktori produljenog postoperativnog boravka u bolnici u ovom modelu. Dodatna prilagodba za BMI, upotrebu ekstrakorporalne cirkulacije, broj premosnica i uporabu statina nisu bitno promijenili rezultate dobivene u potpuno prilagođenom modelu (rezultati nisu ovdje prikazani).

Suprotno rezultatima dobivenim za „ranu“ promjenu CRP-a, za svaku jedinicu povećanja „kontinuirane“ promjene CRP-a došlo je do 1,6% povećanja izgleda za produženi boravak u bolnici (PDB) u potpuno prilagođenim modelima (P = 0,006) (tablica 4.). Trenutni status pušenja

(OR = 0,290, CI = 0,108–0,776, P = 0,014), EuroSCORE-II (OR = 1,618, CI = 1,106-2,367, P = 0,013), niže razine hemoglobina prije operacije (OR = 0,970, CI = 0,946– 0,995, P = 0,019) i upotreba lijekova β-blokatora (OR = 0,221, CI = 0,072-0,675, P = 0,008) također su identificirani kao značajni prediktori produljenog postoperativnog boravka u bolnici i u ovom modelu. U ovom modelu također, dodatna prilagodba za BMI, upotrebu ekstrakorporalne cirkulacije, broj premosnica i upotreba statina nisu bitno promijenili rezultate dobivene u potpuno prilagođenom modelu (rezultati nisu ovdje prikazani). Zanimljivo je da u dobi (OR = 1,083, CI = 1,040-1,127, P <0,001) i modelu prilagođenom spolu bolesnice imaju više od tri puta (3,198) veće izglede za produljeno trajanje boravka u bolnici (PDB) (P = 0,007).

Bolesnice su također imale veće izglede za produženi postoperativni boravak u bolnici (OR = 2,906; CI = 1,269-6,655, P = 0,012) u dobi (OR = 1,087, CI = 1,044-1,131, P <0,001) i prilagođenom spolu u modelu za binarnu logističku regresiju „sveukupne“ postoperativne promjene CRP-a. U ovom slučaju svaki jedinični porast promjene CRP-a u potpuno prilagođenom modelu rezultirao je povećanjem omjera vjerojatnosti za 1,1% za produljeno postoperativno trajanje boravka (tablica 4.). Trenutni status pušenja (OR = 0,267, CI = 0,101–0,705, P = 0,008), EuroSCORE-II (OR = 1,619, CI = 1,106-2,368, P = 0,013), niže razine hemoglobina prije operacije (OR = 0,969). = 0,945– 0,994, P = 0,017) i upotreba lijekova β-blokatora (OR = 0,225, CI = 0,075-0,675, P = 0,008) također su identificirani kao značajni prediktori produljenog postoperativnog boravka u bolnici i u ovom modelu. I u ovom slučaju, dodatna prilagodba za BMI, upotrebu izvantjelesnog krvotoka, broj premosnica i upotreba statina nisu bitno promijenili rezultate dobivene u potpuno prilagođenom modelu (rezultati ovdje nisu prikazani).

Provedena linearna regresijska analiza kako bi se ispitao odnos između rezultata BDI-II i preoperativnih i postoperativnih („rani“, „trajni“ i „sveukupni“ postoperativni odgovor) vrijednosti CRP-a (sa statusom pušenja, dijabetesom, EuroSCORE-II, lijekovi za β-blokatore, vremenom

ekstubacije i postoperativnom fibrilacijom atrija korišteni kao kovarijable) rezultirali su bez nađene značajne povezanosti (rezultati nisu ovdje prikazani). Jedini drugi značajni prediktori u tim modelima bili su sljedeći: trenutni pušački status (P = 0,026), EuroSCORE-II (P = 0,020) i razine hemoglobina prije operacije (P = 0,015) za preoperativni CRP; trenutni pušački status (P = 0,029), razine hemoglobina prije operacije (P = 0,006) i post-operativna fibrilacija atrija (P = 0,022) za „ranu promjenu“ CRP; trenutno pušenje (P = 0,004), vrijeme ekstubacije (P = 0,037) i postoperativna fibrilacija atrija (P = 0,024) za „kontinuiranu“ promjenu CRP-a i trenutno pušenje (P = 0,004) i postoperativna fibrilacija atrija (P = 0,011) za „sveukupnu“ promjenu CRP. Analiza linearne regresije provedena kako bi se ispitao odnos između rezultata PRIME-MD i preoperativnih i postoperativnih („rani“, „kontinuirani“ i „sveukupni“ postoperativni odgovor) vrijednosti CRP također nije nađeno statistički značajnih veza (rezultati nisu prikazani ovdje).

Tablica 4. Depresivni simptomi i CRP kao prediktori postoperativne duljine boravka u bolnici

Varijable		***OR***	***95% CI***	***P-vrijednost***
BDI-II rezultat: neprilagođeni	*Bez BDI ≤13*	1 (referenca)	-	-
	Blagi do ozbiljni BDI> 13	2.094	0.840-5.222	0.113
BDI-II rezultat: godinama i spolu prilagođen	*Bez BDI ≤13*	1 (referenca)	-	-
	Blagi do ozbiljni, BDI> 13	2.033	0.769-5.375	0.152
BDI-II rezultat: potpuno prilagođen	*Bez, BDI ≤13*	1 (referenca)	-	-
	Blagi do ozbiljni, BDI> 13	1.127	0.330-3.856	0.849
PRIME-MD rezultat: neprilagođeni	Bez, PRIME-MD ≤ 4	1 (referenca)	-	-
	Blagi do ozbiljni, PRIME-MD > 4	0 .884	0 .511- 1.531	0 .661
PRIME-MD rezultat:godinama i spolu prilagođen	*Bez*, PRIME-MD ≤ 4	1 (referenca)	-	-
	Blagi do ozbiljni, PRIME-MD > 4	0.934	0.518-1.683	0.820
PRIME-MD rezultat: potpuno prilagođen	*Bez*, PRIME-MD ≤ 4	1 (referenca)	-	-
	Blagi do ozbiljni, PRIME-MD > 4	0.654	0.338-1.265	0.208
"Rana" CRP promjena rezultata	*neprilagođen*	1.006	0.999-1.013	0.086
	godinama i spolu prilagođen	1.009	1.002-1.016	**0.018***
	potpuno prilagođen	1.005	0.997-1.013	0.233
"kontinuirana" CRP promjena rezultata	*neprilagođen*	1.019	1.009-1.029	**<0.001***
	godinama i spolu prilagođen	1.023	1.012-1.034	**<0.001***
	potpuno prilagođen	1.016	1.005-1.028	**0.006***
"sveukupni" CRP promjena rezultata	*neprilagođen*	1.014	1.005-1.023	**0.003***
	godinama i spolu prilagođen	1.018	1.008-1.028	**<0.001***
	potpuno prilagođen	1.011	1.001-1.022	**0.037***

* Statistički značajna P-vrijednost

6. Rasprava

Ova studija je imala za cilj pronaći korelaciju između preoperativno izraženih depresivnih simptoma odnosno stupnja depresivnosti u bolesnika koji su podvrgnuti kirurškoj revaskularizaciji miokarda (CABG operaciji) i Euroscora II, vrijednosti C-reaktivnog proteina u plazmi (CRP) prije i poslije operacije te stope oporavka bolesnika (izražene kroz duljinu boravka u bolnici, duljinu boravka u jedinici intezivnog liječenja, vrijeme ekstubacije). Ovakva studija ili istraživanje koje bi pokušalo dovesti gore navedene čimbenike u odnos kod bolesnika koji se podvrgavaju CABG operaciji još nije rađena u Hrvatskoj.

Spol naših pacijenata (80% muškaraca) poklapa se s europskim prosjekom, Correa-Rodríguez i suradnici u studiji iz 2020. godine (meta-analiza) su pregledom kroz mnoštvo studija pokazali da je prosječna zastupljenost muškaraca u CABG skupini bolesnika negdje oko 75%, dakle kirurška revaskularizacija miokarda je češći zahvat kod muškaraca (81).

Naši rezultati pokazuju da stariji bolesnici s više simptoma i kroničnim bolestima imaju viši stupanj depresivnih simptoma odnosno izraženiju depresivnost. No, ako promatramo muškarce kao spol, iako u našem istraživanju imaju veći broj bolesnika s izraženijim simptomima depresije, (naravno imaju i ukupan veći broj bolesnika) oni imaju manji postotak u ukupnom broju tih bolesnika s izraženijom depresivnošću.

Za razliku od muškaraca žene imaju izraženije depresivne simptome odnosno depresivnost te imaju veći postotak u ukupnom broju bolesnika u skupini koju smo obilježili kao depresivnu. To se poklapa s razlikama u prevalenciji depresije između muškaraca i žena te potvrđuje teoriju rodnog jaza u depresiji o kojoj smo pisali na početku (8). Dakle, možemo reći da su žene sklonije depresivnosti.

Neki autori kao, Poole i suradnici, Dunkel i suradnici, Yang i suradnici također su pokazali da je ženski spol depresivniji u studijama koje su promatrale bolesnike za kiruršku revaskularizaciju miokarda (CABG) (59,82,85). Žene također imaju veće stope depresije u drugim srčanim bolestima uključujući zatajenje srca i akutni infarkt miokarda (84). Upravo tu izraženiju depresivnost u žena autor Dunkel i suradnici su doveli u vezu s tim da kada su bolesnici trebali reći uzroke zašto im se bolest događa muškarci su češće navodili svoje zdravstveno ponašanje ($P < .001$) kao uzrok bolesti, dok su žene češće navodile sudbinu ($P = 0\ .012$).

Zanimljivo je da su samo dva sudionika u našoj kohorti bolesnika koristila antidepresive, njih dvoje su bili u skupini bolesnika bez depresije, iako mali uzorak ipak daje naznake da je moguće imati dobru kontrolu bolesti unatoč nadolazećem kirurškom zahvatu. Također to bi bila nekakva potvrda na početku navedene tvrdnje da antidepresivi ne ometaju oboljelog u rješavanju životnih problema, ako problemi uopće postoje. Zapravo, osposobljavaju ga za njihovo rješavanje. Naši rezultati pokazuju da su izraženiji simptomi depresije povezani s duljim boravkom u bolnici nakon CABG operacije i podudaraju se sa studijama Poolea i suradnika, Aburuza i suradnika, Beresnevaitė i suradnika (59,64,85). Ograničenje usporedivosti studije je kod Beresnevaitė i suradnika jer su u istraživanje imali uključene samo muškarce.

Također je viši stupanj depresivnih simptoma odnosno izraženija preoperativna depresivnost povezana s produljenim vremenom ekstubacije (prema našim saznanjima do sada ta povezanost s depresivnosti nije istraživana ni u jednom istraživanju), ali nemaju utjecaja na duljinu boravka u JIL-u.

Pušenje je jedan od čimbenika koji je povezan s depresivnosti kod bolesnika s višim BDI-II rezultatom. Naši rezultati i rezultati autora nekih drugih studija poput El-Baza i suradnika,

Elliotta i suradnika pokazali su da je pušenje jedan od čimbenika povezanih s višim BDI-II rezultatom (86,87).

Vrlo je zanimljivo da su bolesnici sa šećernom bolesti, bez obzira na to jesu li bili na inzulinskoj terapiji, također imali veći udio u bolesnicima s BDI-II rezultatom većim od 13, iako taj broj nije bio statistički značajan, ali je bio vrlo blizu statističke značajnosti, pa nas navodi na mišljenje da bolesnici s dijabetesom imaju ipak nešto više izraženiju depresivnost. To bi moglo povezivati depresivnost i dijabetes te ići u prilog biološkoj teoriji o nastanku ateroskleroze.

U svojim radovima Hill Golden i suradnici, Talbot F. i suradnici te Anderson i suradnici pišu da su pojačani simptomi depresije viši među osobama s dijabetesom u usporedbi s općom populacijom (88-90). Simptomi depresije povezani su s nekoliko metaboličkih i bihevioralnih čimbenika rizika za dijabetes tipa 2 (91,92). Nadalje, manje je vjerojatno da će se depresivne osobe pridržavati preporuka o prehrani i mršavljenju i vjerojatnije da će biti fizički neaktivne što pridonosi pretilosti, jakom čimbeniku rizika (93-96).

Kad pogledamo neke karakteristike bolesnika i stavimo ih u odnos s dužim postoperativnim trajanjem boravka u bolnici (PDB), isti je bio značajno povezan sa skupinom starijih bolesnika, trenutnim pušačkim statusom, upotrebom β-blokatora i dijabetesom. Duljina PDB-a je također značajno povezana s višim postoperativnim vrijednostima CRP-a izmjerenim 3., 4., 5. i 6. dana, kao i s „kontinuiranom“ i „sveukupnom“ promjenom CRP-a. Međutim, prijeoperativne vrijednosti CRP-a i „rani“ rezultat promjene CRP-a nisu bili povezani s trajanjem postoperativnog boravka u bolnici (PDB).

Studija koju su proveli Poole i suradnici pokazala je da preoperativne mjere CRP-a nisu bile povezane s duljinom boravka u bolnici (59). Skupina bolesnika s duljim PDB-om i skupina bolesnika sa simptomima depresije utvrđenim Beckovim testom depresije (BDI-II >13) u

preoperativnim nalazima također su imale nešto nižu ejekcijsku frakciju i statistički značajnu anemiju (niže vrijednosti prijeoperacijskog hemoglobina).

EuroSCORE II je također u našim rezultatima bio statistički značajno viši u bolesnika s izraženijim simptomima depresije, a znamo da je to kompozitna mjera proceduralnog rizika smrtnosti koja sadrži među mnogim čimbenicima srčane čimbenike (NYHA, CCS, nedavni IM, itd.). Dakle, očito postoji veza između prijeoperativno izražene depresivnosti, lošijeg srčanog statusa bolesnika (niža sistolička funkcija i anemija) i EuroSCORE-a koju bi vjerujemo trebalo nastaviti istraživati. Danas se kardiokirurški zahvat izvodi na starijoj, složenijoj i rizičnijoj populaciji nego ikad. To zahtijeva tercijarne preventivne inicijative za sprječavanje loših ishoda kao što su smrtnost i ponovni prihvat na temelju prognostičkih čimbenika (97-103).

Cromhout i suradnici u studiji iz 2019. godine smatraju kako je općeprihvaćena procjena rizika u kardiokirurgiji usmjerena na medicinske i fiziološke čimbenike i razvijena za predviđanje smrtnosti. Ostali relevantni čimbenici rizika povezani s povećanim rizikom od loših ishoda nisu uključeni. Dodavanje nemedicinskih varijabli kao potencijalnih prognostičkih čimbenika procjenama rizika usmjerava pozornost sa specifičnih dijagnoza na potpuniji pogled na bolesnike i njihovu bolest. Cilj njihove studije bio je opisati metodu i plan analize za razvoj i validaciju prognostičkog probirnog alata kao dopuna Europskom sustavu za procjenu operativnog rizika za srce (EuroSCORE II) za predviđanje smrtnosti, ponovnih prijema i produljenog boravka u bolnici unutar 90 dana nakon zahvata (97).

Cromhout i suradnici također smatraju da je razvoj prognostičkog probirnog alata s uključivanjem emocionalnih, bihevioralnih, društvenih i funkcionalnih čimbenika nužan kako bi se nadopunila procjena rizika od strane EuroSCORE-a. Oni predlažu usvajanje metoda koje preporučuje strateška skupina za istraživanje “PROGnosis RESearch Strategy Group”, a sve u

svrhu što transparentnijeg izvještavanja kroz multivarijabilni model predviđanja za individualnu prognozu (97).

U potonjim studijama radi se na reviziji i poboljšanju EuroSCORE II, a to je upravo ono što smo se i mi pitali kad smo planirali istraživanje 2013. godine. Ako uzmemo u obzir da je depresija jedan od čimbenika rizika za ishemijsku bolest miokarda, trebaju li bolesnici s izraženijom depresivnosti imati veći rizik prije operacije ili teži proces liječenja? Treba li na depresiju gledati kao na druge čimbenike rizika kao što su pušenje, loša prehrana, pretilost ili možda depresiju treba usporediti s drugim bolestima poput zatajenja bubrega, dijabetesa, kronične plućne bolesti itd., a koje su već uračunate u operativnom riziku izraženom kroz Euroscore II.

Naravno s našim radom nismo dobili konačne odgovore, pogotovo ne u pogledu povezanosti s mortalitetom, za to će trebati veliki brojevi bolesnika, ali smo sigurno među prvima o tome razmišljali i s ovim malim istraživanjem vjerojatno dali svoj doprinos u veliki projekt revizije EuroSCORE II.

Simptomi depresije utvrđeni Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD), PHQ-9 testom (PRIME-MD > 4) bili su povezani samo sa spolom (izraženija depresivnost kod ženskog spola) i nižim razinama hemoglobina prije operacije. EuroSCORE-II je također bio viši u bolesnika s PRIME-MD rezultatom > 4, iako je u ovom slučaju to bilo statistički neznačajno. Zanimljivo je da su u PRIME-MD analizi bolesnika, bolesnici s depresivnim statusom koji su koristili antidepresive (mali uzorak od dva bolesnika) bili jednako raspoređeni između depresivne i nedepresivne skupine bolesnika.

Što se tiče tri modela logističke regresije koji predviđaju duljinu postoperativnog boravka u bolnici, na taj smo način pokušali pronaći prediktivnu ulogu početnih simptoma depresije odnosno depresivnosti i rezultata promjene CRP-a na postoperativnu duljinu boravka (PDB)

bolesnika u bolnici. Kad promatramo BDI-II rezultat i PDB kroz neprilagođenu analizu prilagođenu dobi i spolu i potpuno prilagođenu analizu, možemo vidjeti da su pacijenti u neprilagođenoj binarnoj logističkoj regresijskoj analizi oni u blagoj do teškoj depresijskoj grupi (BDI-II > 13), imali 2,094 puta veći izgled za postoperativni boravak u bolnici dulje od jednog tjedna. Te se šanse smanjuju kada dodamo dob i spol, a kasnije u potpuno prilagođenoj analizi trenutni pušački status, EuroSCORE-II, prijeoperativne (osnovne) razine hemoglobina, dijabetes, korištenje β-blokatora, vrijeme ekstubacije i post-operativnu fibrilaciju atrija.

Jedina varijabla koja je značajno povezana s produljenim trajanjem boravka bolesnika u bolnici bila je dob pacijenata na CABG operaciji. Potpuno prilagođen model otkrio je EuroSCORE-II i postoperativnu fibrilaciju atrija kao pozitivne prediktore postoperativnog trajanja boravka u bolnici.

Zanimljivo je da kada pogledamo PRIME-MD test, neprilagođeni, spolu i dobi prilagođeni i potpuno prilagođeni model binarne logističke regresijske analize pokazuju da u usporedbi sa grupom bez simptoma depresije (PRIME-MD ≤ 4) klasificiranom prema PRIME-MD, PHQ-9 testu, bolesnici u skupini blage do teške depresije (PRIME-MD > 4), imali su niže izglede (OR 0,884-0,654) za postoperativni boravak u bolnici dulje od jednog tjedna.

Kod upotrebe BDI II i PRIME-MD testa, BDI II je puno kompleksniji test, on nam se pokazao boljim testom jer nudi bolju i finiju procjenu psihičkog stanja bolesnika kroz puno više pitanja, a u kasnijoj statističkoj obradi podataka nudi veću mogućnost rangiranja bolesnika, a time i finiju obradu podataka.

Na taj bismo način objasnili razlike u rezultatima između BDI II >13 i PRIME-MD > 4 skupina depresivnih bolesnika. Također mislimo da je (PRIME MD), PHQ-9 test dobar za „screening“ potencijalne depresije kod liječnika obiteljske medicine, ali BDI II test kod

istraživanja u kojima ne tražimo depresiju nego finije raščlanjivanje depresivnih simptoma odnosno depresivnosti sigurno ima prednost.

Kako smo već naveli u metodama postoperativni odgovori C reaktivnog proteina na operaciju CABG su izračunati kao rezultati promjene oduzimanjem osnovne vrijednosti CRP-a od prosječnih postoperativnih rezultata CRP-a te smo ih svrstali u tri skupine, koje se nazivaju "rani", "kontinuirani" i "sveukupni" CRP, a kao predložak smo koristili model prethodno opisan u radu Poole L. i suradnika (59).

Kada promatramo CRP („rani“, „kontinuirani“, „sveukupni“) i rezultat postoperativne duljine boravka u bolnici (PDB) te njihov rezultat kroz neprilagođenu analizu, prilagođenu dobi i spolu i potpuno prilagođenu analizu, možemo vidjeti da rezultati pokazuju da je jedno u modelu prilagođenom dobi i spolu postojala statistički značajna povezanost između sva tri, a odnosila se na starije bolesnike i ženski spol. Za svaku jedinicu povećanja „rane“ promjene CRP-a bilo je samo 0,5% povećanje izgleda za produženi PDB u potpuno prilagođenim modelima, ali to nije bilo statistički značajno (P = 0.233).

Suprotno rezultatima dobivenim za „ranu“ promjenu CRP-a, u potpuno prilagođenim modelima za svaku jedinicu povećanja „kontinuirane“ promjene CRP-a došlo je do 1,6% (P = 0.006), a kod „sveukupne“ promjene CRP 1,1% (P = 0.0037) povećanja izgleda za produženi boravak u bolnici (PDB). Također su svi oblici neprilagođeni i prilagođeni imali statistički značajnu vezu s prodljenim boravkom u bolnici (PDB), tako da smo na taj način potvrdili da vrijednosti CRP-a u kasnijim danima boravka na odjelu svakoko imaju utjecaja na duljinu liječenja bolesnika.

U sva tri modela trenutni pušački status, EuroSCORE-II, niže razine hemoglobina prije operacije i korištenje lijekova β-blokatora identificirani su kao značajni prediktori produljenog

postoperativnog boravka u bolnici. Zanimljivo je da u modelu prilagođenom dobi i spolu bolesnice imaju više od tri puta veće izglede za produljeno trajanje boravka, kao i u binarnoj logističkoj regresiji ukupne postoperativne promjene CRP-a.

Naši su nalazi u skladu s prethodnim istraživanjima koja su izvještavala o prevalenciji depresivnosti prije CABG operacije. U našem uzorku oko 14% sudionika imalo je povišene rezultate BDI - II testa prije operacije. Procjene stopa depresivnosti prije CABG operacije varirale su od 14,3% do 43,1% kod Poolea i sur., Blumenthal i sur., Burg i sur., Oxlad i Wade i sur., Pirraglia i suradnici (59,62,63,104,105). Svakako treba reći da smo na donjoj granici jer smo uzeli veću graničnu vrijednost BDI II >13, neki od ovih navedenih i različito u literaturi su uzimali za graničnu vrijednost BDI II >10. Dakle, ta promjenjivost u ovim procjenama vjerojatno se može pripisati razlikama u mjerenju simptoma depresije (npr. različit upitnik ili klinički intervju), različitim graničnim ocjenama koje se primjenjuju na mjere upitnika, razlikama u vremenu mjerenja depresije u odnosu na operaciju te kliničkim i demografskim razlikama između uzoraka.

Kada govorimo o mehanizmima koji povezuju depresiju s lošim ishodima moglo bi se reći da postoje tri glavna puta: biološki, društveni i bihevioralni. Biološki gledano depresija svakako utječe na rad hipotalamusa, hipofize i nadbubrežnih žlijezda, modulirajući imunološke funkcije i utječući na imunološke stanice koje poremećuju lučenje proupalnih citokina (59,62,106). Pokazalo se da CRP posreduje u odnosu između depresije i produljenog bolničkog liječenja, što ukazuje na vezu između depresije i upale (40,41,59,107). Upala, odnosno promjene u imunološkom sustavu bolesnika mogu biti odgovorne za negativne ishode CABG operacije.

Socijalne, bihevioralne i socioekonomske promjene kod bolesnika i onih bolesnika koji nemaju dovoljno sna imaju lošije postoperativne ishode (108,109,110). Štoviše, depresivni pacijenti pokazuju štetne promjene ponašanja kao što su loša higijena, zapuštenost, promijenjena

prehrana i nedostatak pridržavanja uzimanja lijekova, a sve to pogoršava negativan ishod operativnog zahvata (106,108). Stoga je potrebno odgovarajuće liječenje depresivnosti koja je nastala prije ili poslije operativnog zahvata.

U tu svrhu mogu se primijeniti različite strategije. AHA (American Heart Association) preporučuje upotrebu selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) prije upotrebe bilo kojeg antidepresiva (111,112). Triciklički antidepresivi se ne preporučuju za ovu populaciju zbog njihove potencijalne srčane toksičnosti (113,114,115). Druge strategije mogu uključivati bihevioralne i psihološke intervencije, poput joge i poboljšanja samokontrole, za koje je utvrđeno da imaju pozitivne učinke na sistoličku funkciju lijeve klijetke, BMI, depresiju i krvni tlak (116,117,118). Druge studije su pokazale da su kognitivna bihevioralna terapija i potporno upravljanje stresom učinkoviti u liječenju depresije kod CABG bolesnika (119). Mislimo da je preporučljivo da se takve holističke intervencije provedu za pacijente koji se planiraju podvrgnuti CABG operaciji, posebno za skupine visokog rizika.

Na početku članka zapitali smo se treba li depresiju usporediti s drugim čimbenicima rizika kao što su pušenje, loša prehrana, pretilost ili možda usporediti depresiju s drugim bolestima poput zatajenja bubrega, dijabetesa, kronične plućne bolesti itd., koje su već uračunate u operativnom riziku izraženom kroz Euroscore II. Iako je dvosmjerna povezanost između depresije i kardiovaskularne bolesti naširoko dokumentirana i depresija i kardiovaskularne bolesti su heterogene bolesti stoga je malo vjerojatno da će jedan psihofiziološki čimbenik objasniti značajan dio prospektivnih poveznica između depresije i kardiovaskularnih bolesti upravo zbog složenosti mreža uključenih sustava (120). To je nešto što se treba dalje nastaviti istraživati kako bi se otkrilo može li se depresivnost ili depresija kao bolest razmotriti kao čimbenik u izračunu EuroScore II, odnosno uvidjeti pripada li joj mjesto u kalkulatoru rizika.

Vezano na prethodno poglavlje, a i potencijalno je jedna od slabosti ove studije premala skupina bolesnika da bi se promatrao utjecaj na smrtnost bolesnika. Stoga smatramo da bi se trebale provesti velike meta-analize i prospektivne studije koje uključuju veliki broj bolesnika dovoljan za procjenu utjecaja depresivnih simptoma na smrtnost u bolesnika. No svakako smo pokazali konzistentnu i statistički značajnu povezanost između vrijednosti depresivnih simptoma i EuroSCORE II ,(EuroSCORE II je bio statistički značajno viši u bolesnika s izraženijom depresivnošću). Također trebamo biti oprezni pri tumačenju depresivnosti u bolesnika s koronarnom bolešću srca, koja ponekad može biti pojačana uz loše raspoloženje zbog nemogućnosti obavljanja adekvatne tjelesne aktivnosti i straha od boli. Isto tako što se tiče duljine boravka u bolnici ona je uvjetovana kliničkim, ali nekada i nekliničkim faktorima, tako da tu treba biti oprezan te je treba promatrati kao jedan od markera fizikalnog oporavka bolesnika. Mi smo u studiji prepoznali takve bolesnike, bilo ih je pet, njima smo računali dan otpusta kada je planiran, a oni su ostali dva ili tri dana duže iz socijalnih razloga. Uglavnom, svakako činjenica da su depresivni simptomi odnosno stupanj depresivnosti povezani s duljinom boravka u bolnici ostaje kao klinički značajan rezultat, pogotovo ako uzmemo u obzir sve veće cijene u zdravstvu i cijenu boravka za svaki dan bolesnika provedenog u bolnici.

Prednost našeg istraživanja je da je studija rađena u javnoj ustanovi (KBC Zagreb), gdje pitanja privatnog osiguranja i pokrivanja troškova nisu utjecala na broj dana boravka bolesnika u bolnici. Također svi bolesnici su liječeni u jednoj ustanovi tako da je mogućnost neujednačenih rezultata svedena na minimum. PRIME-MD test ispunio je liječnik istraživač u razgovoru s bolesnikom, a BDI-II test bolesnik samostalno uz prisutstvo liječnika istraživača kako bi se svako nejasno pitanje moglo prokomentirati i razjasniti svakom bolesniku, a sve u svrhu dobivanja što točnijeg odgovora, a u konačnici što točnijih podataka i rezultata testova.

7. Zaključak

Zaključno možemo reći da su depresivni simptomi povezani s višim operacijskim rizikom izraženim kroz EuroSCORE II, duljim postoperativnim boravkom bolesnika u bolnici, višim prijeoperativnim (osnovnim) vrijednostima CRP-a i višim vrijednostima CRP-a prvi dan nakon operacije. Viši CRP od trećeg poslijeoperacijskog dana na dalje je pozitivan prediktor duljine ostanka u bolnici (produžuje ga). Depresivni simptomi izraženiji su kod starijih bolesnika s više simptoma i kroničnih bolesti te žena. Također su pozitivno povezani su s pušenjem, nešto nižom ejekcijskom frakcijom i značajnom anemijom.

8. Sažetak

Ovo istraživanje imalo je za cilj povezati preoperativnu izraženost depresivnih simptoma kod CABG bolesnika s rezultatima Euroscore II, CRP-a i stopom oporavka bolesnika (izraženom kroz duljinu postoperativnog boravka u bolnici (PDB), danima provedenim u jedinici intenzivnog liječenja (JIL), vremenom ekstubacije (ET)).

U uzorku od 212 elektivnih CABG bolesnika, podijeljenih u dvije skupine PRIME-MD i BDI-II. Pre/postoperativne vrijednosti CRP-a mjerene su kod bolesnika prije operacije i tijekom boravka u bolnici. Dobivene su tri vrijednosti CRP-a: 1-3 dana, „rani“, 4-6 dana, „kontinuirani“ i 1-6 dana, „sveukupni“ postoperativni CRP. Operacijski rizik procijenjen je pomoću EuroSCORE II, koji je bio viši ($P< 0.001$) u bolesnika s povišenim depresivnim simptomima. PDB (>7 dana) je bio značajno povezan s višim postoperativnim vrijednostima CRP-a izmjerenim 3.($P<0.009$), 4. ($P< 0.001$), 5. ($P<0.001$), i 6. ($P<0.001$) postoperativni dan i s „kontinuiranim“ ($P< 0.001$), i „sveukupnim“ ($P< 0.001$), rezultatom promjene CRP-a.

Prijeoperativni CRP i „rani“ rezultat promjene CRP-a nisu bili povezani s trajanjem PDB-a. Skupina bolesnika s duljim PDB-om i skupina bolesnika s povišenim depresivnim simptomima u preoperativnim nalazima imale su nižu ejekcijsku frakciju i statistički ($P = 0.001$) značajnu anemiju.

Naši rezultati pokazuju da su viši depresivni simptomi povezani s duljim PDB-om i ET-om, ali nema utjecaja na dužinu boravka u JIL-u. Depresivniji bolesnici pokazali su više preoperativne vrijednosti CRP-a ($P = 0,007$) i veće vrijednosti CRP-a prvog dana nakon operacije ($P = 0,046$). Stariji pacijenti s više simptoma i kroničnih bolesti te žene su skloniji razvoju depresivnih simptoma.

Ključne riječi: depresivni simptomi, depresivnost, Euroscore II, CABG, CRP

9. Summary

" Influence of depression on operative risk in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery", Stjepan Ivanković, 2022.

This study aimed to identify the association of preoperative depression in CABG patients with Euroscore II, C-reactive protein values and patient recovery rate (expressed through the length of postoperative hospital stay (LOS), days spent in the intensive care unit (ICU), extubation time (ET)).

In a sample of 212 elective CABG patients, divided into two groups PRIME-MD and BDI-II. Pre and postoperative CRP values were measured in patients before surgery and during hospital stay. EuroSCORE II, was higher ($P < 0.001$) in patients with elevated depressive symptoms. LOS (> 7 days) was significantly associated with higher postoperative CRP values. Preoperative CRP and the "early" result of CRP change were not related to the duration of LOS. The group of patients with longer LOS and the group of patients with elevated depressive symptoms in preoperative findings had a lower ejection fraction and statistically ($P = 0.001$) significant anemia.

Depressed patients showed higher preoperative CRP values ($P = 0.007$) and higher CRP values on the first day after surgery ($P = 0.046$). Elderly patients with more symptoms and chronic diseases and these women are more prone to develop depressive symptoms.

Key words: Depression, depressive symptoms, Euroscore II, CABG, CRP

10. Popis literature

1. WHO. The global burden of disease: 2004 update, World Health Organization, Geneva 2008
2. Malhi GS, Mann JJ. Depression The Lancet, Seminar, 2018, 392, 10161, 2299-2312
3. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures, Annu Rev Public Health. 2013; 34: 119-138
4. Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, Girolamo G, i sur. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. BMC Med. 2011; 9: 90
5. Hirschfeld R. The epidemiology of depression and the evolution of treatment, J Clin Psychiatry. 2012; 73: 5-9
6. Moffitt TE, Caspi A, Taylor A, Kokaua J, Milne BJ, Polanczyk G, i sur. How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective versus retrospective ascertainment, Psychol Med. 2010; 40: 899-909
7. WHO. Depression and other common mental disorders: global health estimates, World Health Organization, Geneva 2017
8. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men?, Lancet Psychiatry. 2017; 4: 146-158
9. American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition (DSM-5). American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, USA 2013
10. WHO. ICD-11 for for mortality and morbidity statistics, 2018 version, World Health Organization, Geneva 2018

11. Flint J, Kendler KS. The genetics of major depression. Neuron. 2014; 81: 484-503
12. Segal D, Kuczenski R, Mandell A. Theoretical implications of drug-induced adaptive regulation for a biogenic amine hypothesis of affective disorder, Biol Psychiatry. 1974; 9: 147-159
13. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action: reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. Arch Gen Psychiatry. 1990; 47: 411-418
14. Willner P Scheel-Krüger J Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action, Neurosci Biobehav Rev. 2013; 37: 2331-2371
15. Goodyer I.M., Herbert J., Tamplin A., Altham P.M.E. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents, Br J Psychiatry. 2000; 177: 499-504
16. Harris TO, Borsanyi S, Messari S, Cleary SE, Shiers HM, Brown GW, i sur. Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women,Br J Psychiatry. 2000; 177: 505-510
17. Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM Jr, i sur. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition, Mol Psychiatry. 2017; 22: 527-536
18. Nelson JC, Davis JM. DST studies in psychotic depression: a meta-analysis. Am J Psychiatry. 1997; 154: 1497-1503

19. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target., Nat Rev Immunol. 2016; 16: 22-34

20. Egeland M, Zunszain PA, Pariante CM. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress., Nat Rev Neurosci. 2015; 16: 189-200

21. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484), Mol Psychiatry. 2014; 19: 791-800

22. Schmaal L. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group, Mol Psychiatry. 2016; 22: 900-909

23. Cole J, Costafreda SG, McGuffin P, Fu CHY. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies, J Affec Disord. 2011; 134: 483-487

24. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, i sur. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: meta-analysis and comparison with bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry. 2011; 68: 675-690

25. Kessler RC. The effects of stressful life events on depression, Annu Rev Psychol. 1997; 48: 191-214

26. Brown GW, Harris T. Social origins of depression: a study of psychiatric disorder in women, Tavistock, London 1978

27. Li M, D'Arcy C, Meng X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions, Psychol Med. 2016; 46: 717-730

28. Smith DJ, Escott-Price V, Davies G, Bailey MES, Colodro-Conde L, Ward J, i sur. 2Genome-wide analysis of over 106 000 individuals identifies 9 neuroticism-associated loci, Mol Psychiatry. 2016; 21: 749-757

29. Klengel T, Binder EB. Epigenetics of stress-related psychiatric disorders and gene × environment interactions, Neuron. 2015; 86: 1343-1357

30. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, i sur. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions, Nat Neurosci. 2013; 16: 33-41

31. Bigdeli TB, Ripke S, Peterson RE, Trzaskowski M, Bacanu S-A, Abdellaoui AA, i sur. Genetic effects influencing risk for major depressive disorder in China and Europe. Transl psychiatry. 2017; 7: e1074

32. Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the Course of Coronary Artery Disease, American journal of psychiatry, published online 1998; 155 (1): 4-11

33. Anda R, Williamson D, Jones D, MacEra C, Eaker E, Glassman AH i sur. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of US adults Epidemiology, 1993; 4(4): 285-294

34. Bruce EC, Musselman DL. Depression, Alterations in Platelet Function, and Ischemic Heart Disease, Psychosomatic Medicine: 2005; 67 (1): 34-6
35. Hamer M, Kivimaki M, Lahiri A, Michael G, Steptoea M, Steptoea A. Persistent cognitive depressive symptoms are associated with coronary artery calcification, Atherosclerosis. 2010; 210(1): 209–213
36. Markovitz JH, Matthews KA. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiologic mechanisms. Psychosom Med. 1991; 53(6):643-68
37. Shively CA, Register TC, Appt SE, Clarkson TB. Effects of long-term sertraline treatment and depression on coronary artery atherosclerosis in premenopausal female primates. Psychosom Med. 2015;77(3):267-78
38. Janssen I, Powell LH, Matthews KA, Cursio JF, Hollenberg SM, Sutton-Tyrrell K, i sur. Depressive symptoms are related to progression of coronary calcium in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Heart Study. Am Heart J. 2011;161(6):1186-1191
39. Bellettiere J, Kritz-Silverstein D, Laughlin GA, LaCroix AZ, McEvoy LK, Barrett-Connor E. Relation of Depressive Symptoms With Coronary Artery Calcium Determined by Electron-Beam Computed Tomography (from the Rancho Bernardo Study). Am J Cardiol. 2016;117(3):325-32.
40. Vural M, Anadolu BE. [Impact of psychological factors on development and course of coronary artery disease [corrected]: should negative psychological factors be altered?], Kardiyol Derg. 2006 Mar;6(1):55-9.

41. Empana JP, Sykes DH, Luc G, Juhan-Vague I, Arveiler D, Ferrieres J, i sur. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). Circulation. 2005;111:2299-305.
42. Stewart JC, Rand KL, Muldoon MF, Kamarck TW. A prospective evaluation of the directionality of the depression-inflammation relationship. Brain Behav Immun. 2009;23:936-44.
43. Hennekens CH, Gaziano JM. Antioxidants and heart disease: Epidemiology and clinical evidence. Clin Cardiol. 1993;16(4 Suppl 1):I10–3.
44. Baradaran A. Lipoprotein(a), type 2 diabetes and nephropathy; the mystery continues. J Nephropathol. 2012;1:126–9.
45. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: Current pathogenesis and therapeutic options. Nat Med. 2011;17:1410–22.
46. Owen DR, Lindsay AC, Choudhury RP, Fayad ZA. Imaging of atherosclerosis. Annu Rev Med. 2011;62:25–40.
47. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. Nature. 1993;362:801–9.
48. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. Proc Natl Acad Sci U S A. 1984;81:3883–7.
49. Kolesov VI, Potashov LV. Operatsii na venechugkh arteiiakh serdtsa. Eksp Khir Anest 1965;10:3–8
50. Hill JD, Gibbon JH Jr. Part I. The development of the first successful heart-lung machine Ann Thorac Surg 1982 34(3):337-41

51. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study, Lancet 1997;349:1498-504
52. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas K, i sur., The Epidemiology of Major Depressive Disorder, JAMA. 2003;289:3095–105
53. Whooley MA. Depression and Cardiovascular Disease, JAMA 2006;295:2874-881
54. Litchman JH, Bigger Jr JT, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, i sur. Depression and coronary heart disease: Recommendations for screening, referral and treatment. A science advisory from the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Psychiatric Association. Circulation 2008;118:1768-75
55. Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC, Whooley MA, Frasure-Smith N, Mitchell AJ, i sur. Depression Screening and Patient Outcomes in Cardiovascular Care, JAMA 2008;300:2161-71
56. Suarez E. Anger, hostility and depressive symptoms linked to high C-reactive protein levels. Science Daily, Science News, September 23, 2004.
57. Hughes JW, Sherwood A, Blumenthal JA, Suarez EC, Hinderliter AL. Hostility, social support, and adrenergic receptor responsiveness among African-American and white men and women. Psychosom Med. 2003 65(4):582-7
58. Suarez EC. C-reactive protein is associated with psychological risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults. Psychosom Med. 2004 66(5):684-91.
59. Poole L, Kidd T, Leigh E, Ronaldson A, Jahangiri M, and Steptoea A. Depression, C-reactive protein and length of post-operative hospital stay in coronary artery bypass graft surgery patients Brain, Behavior, and Immunity 37 (2014) 115–121

60. Brummett BH, Boyle SH, Ortel TL, Becker RC, Siegler IC, Williams RB. Associations of depressive symptoms, trait hostility, and gender with C-reactive protein and interleukin-6 response after emotion recall Psychosom Med 2010 72(4):333-9.
61. Boyle SH, Jackson WG, Suarez EC. Hostility, anger, and depression predict increases in C3 over a 10-year period, Brain Behav Immun 2007 Aug;21(6):816-23.
62. Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA, White W, Smith PK, Mark DB, i sur. NORG Investigators, Affiliations expand. (2003). Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. Lancet, 362, 604–609
63. Burg MM, Benedetto MC, Rosenberg R, Soufer R. Presurgical Depression Predicts Medical Morbidity 6 Months After Coronary Artery Bypass Graft Surgery, Psychosomatic Medicine: January 2003 - Volume 65, 111-118
64. AbuRuz ME. Pre-operative depression predicted longer hospital length of stay among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Risk Manag Healthc Policy. 2019; 12: 75–83.
65. Tamburrino MB, Lynch DJ, Nagel RW, Smith MK. Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) Screening for Minor Depressive Disorder in Primary Care Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2009;11(6): 339–343
66. Kroenke K, Spitzer RL. The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure. Psychiatric Annals 2002; 32:509-521
67. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. "Comparison of Beck Depression Inventories - IA and -II in psychiatric outpatients". Journal of personality assessment. 2008; 67 (3): 588–97.
68. Tillet WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of Pneumococcus. J Exp Med (1930) 52(4):561–71

69. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression structure and function. Mol Immunol (2001) 38:189–97
70. Du Clos TW, Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. Immunol Res (2004) 30(3):261–77
71. Boras E, Slevin M, Alexander MY, Aljohi A, Gilmore W, Ashworth J, i sur. Monomeric C-reactive protein and Notch-3 co-operatively increase angiogenesis through PI3K signalling pathway. Cytokine (2014) 69:165–79
72. Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. Circulation (2003) 108(16):1930–2
73. Devaraj S, Singh U, Jialal I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. Clin Chem (2009) 55(2):229–38
74. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation (2000) 102(18):2165–8
75. Calabró P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. J Am Coll Cardiol (2005) 46(6):1112–3
76. Khreiss T, József L, Potempa LA, Filep JG. Opposing effects of C-reactive protein isoforms on shear-induced neutrophil-platelet adhesion and neutrophil aggregation in whole blood. Circulation (2004) 110(17):2713–20
77. Sproston N.R., Ashworth J.J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection Front Immunol. 2018; 9: 754.

78. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, i sur. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 1999; 15(6):816-22; discussion 822-3.
79. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. Eur Heart J. 2003 May;24(9):882-3
80. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur J Cardiothorac Surg. 1999 Jul;16(1):9-13.
81. Correa-Rodríguez MAE, Suleiman-Martos N, Membrive-Jiménez MJ, Velando-Soriano A, Schmidt-RioValle J, Gómez-Urquiza JL. Prevalence of Depression in Coronary Artery Bypass Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis, J. Clin. Med. 2020, 9(4), 909;
82. Dunkel A, Kendel, F, Lehmkuhl E; Hetzer R; Regitz-Zagrosek V. Causal attributions among patients undergoing coronary artery bypass surgery: Gender aspects and relation to depressive symptomatology. J. Behav. Med. 2011; 34, 351–359.
83. Yang L, Wang J, Zhang L, Hou J, Yuan X, Hu S, i sur. Preoperative high-sensitivity C-reactive protein predicts depression in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-center prospective observational study J Thorac Cardiovasc Surg. 2012;144(2):500-5.
84. Moser DK, Dracup K, Evangelista LS, Zambroski CH, Lennie TA, Chung ML, i sur. Comparison of prevalence of symptoms of depression, anxiety, and hostility in elderly patients with heart failure, myocardial infarction, and a coronary artery bypass graft. Heart Lung. 2010;39(5):378–385.
85. Beresnevaitė M, Benetis R, Taylor GY, Jurėnienė K, Kinduris Š, Barauskienė V. Depression predicts perioperative outcomes following coronary artery bypass graft surgery M Beresnevaitė, Scandinavian Cardiovascular Journal 2010; 44, (5)

86. El-Baz N, Ondusova D, Studencan M, Rosenberger J, Reijneveld SA, van Dijk JP, i sur. Differences between Slovak and Dutch patients scheduled for coronary artery bypass graft surgery regarding clinical and psychosocial predictors of physical and mental health-related quality of life. Eur. J. Cardiovasc. Nurs. 2018; 17, 324–335.
87. Elliott PC, Murphy BM, Oster KA, Le Grande MR, Higgins RO, Worcester MUC. Changes in mood states after coronary artery bypass graft surgery. Eur. J. Cardiovasc. Nurs. 2010; 9, 188–194.
88. Hill Golden S, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG Schreiner PJ, Diez Roux AV, i sur. Examining a Bidirectional Association Between Depressive Symptoms and Diabetes JAMA. 2008;299(23):2751-2759
89. Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? Diabetes Care. 2000;23(10):1556-1562.
90. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2001;24(6):1069-1078.
91. Saydah SH, Brancati FL, Golden SH, Fradkin J, Harris MI. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes mellitus in a US sample. Diabetes Metab Res Rev. 2003;19(3):202–208.
92. Marcus MD, Wing RR, Guare J, Blair EH, Jawad A. Lifetime prevalence of major depression and its effect on treatment outcome in obese type II diabetic patients. Diabetes Care. 1992;15(2):253-5.
93. Arroyo C, Hu FB, Ryan LM, Kawachi I, Colditz GA, Speizer FE, i sur. Depressive symptoms and risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care. 2004;27(1):129–133.
94. Golden SH, Williams JE, Ford DE, Yeh HC, Paton Sanford C, Nieto FJ, i sur. Depressive symptoms and the risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes Care. 2004;27(2):429–435.

95. Carnethon MR, Biggs ML, Barzilay JI, Smith NL, Bertoni AG, i sur. Vaccarino V Longitudinal association between depressive symptoms and incident type 2 diabetes mellitus in older adults: the cardiovascular health study. Arch Intern Med. 2007;167(8):802–807.

96. Everson-Rose SA, Meyer PM, Powell LH, Pandey D, Torréns JI, Kravitz HM, i sur. Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife. Diabetes Care. 2004;27(12):2856–2862.

97. Cromhout PF, Kikkenborg Berg S., Moons P, Damgaard S. Nashef S, Thygesen LS. Updating EuroSCORE by including emotional, behavioural, social and functional factors to the risk assessment of patients undergoing cardiac surgery: a study protocol, BMJ Open. 2019; 9(7) Published online 2019

98. Ngaage DL, Griffin S, Guvendik L, Cowen ME, Cale ARJ. Changing operative characteristics of patients undergoing operations for coronary artery disease: impact on early outcomes. Ann Thorac Surg 2008;86:1424–30.

99. Ferguson TB, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL. A Decade of Change — Risk Profiles and Outcomes for Isolated Coronary Artery Bypass Grafting Procedures, 1990 – 1999 : A Report From the STS National Database Committee and the Duke. Ann Thorac Surgery 2002;4975:1990–9

100. Almashrafi A, Alsabti H, Mukaddirov M, Balan B, Alyin P. Factors associated with prolonged length of stay following cardiac surgery in a major referral hospital in Oman: a retrospective observational study. BMJ Open 2016;6:e010764

101. Iribarne A, Chang H, Alexander JH, Gillinov AC, Moquete E, Puskas JD, i sur. Readmissions after cardiac surgery: experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health research cardiothoracic surgical trials network. Ann Thorac Surg 2014;98:1274–80.

102.Gordon RS. An operational classification of disease prevention. Public Health Rep 1983;98:107–9

103.Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden JA, Abrams K, Timmis A, i sur. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: a framework for researching clinical outcomes. BMJ 2013;346:e5595

104.Oxlad M., Wade T.D. Application of a chronic illness model as a means of understanding pre-operative psychological adjustment in coronary artery bypass graft patients. Br. J. Heal. Psychol. 2006;11:401–419

105.Pirraglia P.A., Peterson J.C., Williams-Russo P., Gorkin L., Charlson M.E. Depressive symptomatology in coronary artery bypass graft surgery patients. Int. J. Geriatr. Psychiatry. 1999;14:668–680.

106.Doering LV, Moser DK, Lemankiewicz W, Luper C, Khan S. Depression, healing, and recovery from coronary artery bypass surgery. Am J Crit Care. 2005;14(4):316–324

107.Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. J Psychosom Res. 2002;53(4):873–876.

108. Poole L, Leigh E, Kidd T, Ronaldson A, Jahangiri M, Steptoe A. The combined association of depression and socioeconomic status with length of post-operative hospital stay following coronary artery bypass graft surgery: data from a prospective cohort study. J Psychosom Res. 2014;76(1):34–40

109. Hweidi IM, Gharaibeh BA, Al-Obeisat S, Al-Smadi A. Prevalence of depression and its associated factors in patients post-coronary artery bypass graft surgery. J Res Nurs. 2018;23(1):76–88,

110. Gallo LC, Matthews KA. Understanding the association between socioeconomic status and physical health: do negative emotions play a role? Psychol Bull. 2003;129(1):10–51.

111.Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, i sur. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American college of cardiology foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. Circulation. 2011;124(23):2610–2642.

112.Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, i sur. 2011 ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery. A report of the American college of cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. Developed in collaboration with the American Association for thoracic surgery, society of cardiovascular anesthesiologists, and society of thoracic surgeons. J Am Coll Cardiol. 2011;58(24):e123–210

113.Tully PJ, Baker RA. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. J Geriatr Cardiol. 2012;9(2):197–208.

114.Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. Am J Med. 2000;108(1):2–8.

115.Ha JH, Wong CK. Pharmacologic treatment of depression in patients with myocardial infarction. J Geriatr Cardiol. 2011;8(2):121–126.

116.Chaudhury S, Saini R, Bakhla AK, Singh J. Depression and anxiety following coronary artery bypass graft: current Indian scenario. Cardiol Res Pract. 2016;2016:2345184.

117.Gallagher R, McKinley S. Anxiety, depression and perceived control in patients having coronary artery bypass grafts. J Adv Nurs. 2009;65(11):2386–2396.

118.Raghuram N, Parachuri VR, Swarnagowri MV, Babu S, Chaku R, Kulkarni R i sur.Yoga based cardiac rehabilitation after coronary artery bypass surgery: one-year results on LVEF, lipid profile and psychological states–a randomized controlled study. Indian Heart J. 2014;66(5):490–502.

119.Freedland KE, Skala JA, Carney RM, Rubin EH, Lustman PJ, Dávila-Román VG, i sur. Treatment of depression after coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 2009;66(4):387–396.

120.De Jonge P, Rosmalen JG, Kema IP, Doornbos B, van Melle JP, Pouwer F, i sur. Psychophysiological biomarkers explaining the association between depression and prognosis in coronary artery patients: a critical review of the literature. Neurosci Biobehav Rev. 2010;35:84-90.

11. Životopis

Stjepan Ivanković rođen je 22.07.1981. god. u Zagrebu. Osnovnu i srednju školu (II Gimnaziju) završio je 1999. god., kada upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, koji završava 2005. god. Sljedeće godine započinje pripravnički staž na KBC-u Zagreb na Klinici za kardijalnu kirurgiju što će mu predodrediti daljnju karijeru, nakon čega 2007. god. dobiva specijalizaciju iz opće kirurgije, koju završava 2012. god. Potom upisuje poslijediplomski doktorski studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. 2017. god. započinje subspecijalizaciju iz kardijalne kirurgije koju uspiješno završava 2019. god.

Tijekom specijalizacije i subspecijalizacije bilježi boravke na renomiranim europskim klinikama (Berlin, Freiburg, Koeln, Regensburg, Milano, Insbruck itd.). Koautor je u knjizi Transplantacija torakalnih organa, autor brojnih sažetaka i koautor u četiri rada indeksirana u Current Contents. Član je Hrvatskog društva za kardijalnu kirurgiju (HDKK), Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ) i Hrvatske liječničke komore (HLK).

Predmet interesa u kardijalnoj kirurgiji su mu minimalno invazivni postupci i totalna arterijska revaskularizacija. Od 2021. god. radi na KBC-u Split kao voditelj operativnog programa. Kontinuirano se usavršava na domaćim i stranim kongresima te radionicama. Aktivno se služi njemačkim i engleskim jezikom. Slobodno vrijeme voli provoditi u prirodi s obitelji.