POVEZANOST POJAVE POSTOPERATIVNOG NEUROKOGNITIVNOG DEFICITA NAKON KIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA SA PROMJENOM PLAZMATSKE KONCENTRACIJE BETA AMILOIDA 1-42

Pozgain, Zrinka

Doctoral thesis / Disertacija

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:599933

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Zrinka Požgain

POVEZANOST POJAVE POSTOPERATIVNOG NEUROKOGNITIVNOG DEFICITA NAKON KIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA SA PROMJENOM PLAZMATSKE KONCENTRACIJE BETA AMILOIDA 1-42

Doktorska disertacija

Osijek, 2022.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Zrinka Požgain

POVEZANOST POJAVE POSTOPERATIVNOG NEUROKOGNITIVNOG DEFICITA NAKON KIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA SA PROMJENOM PLAZMATSKE KONCENTRACIJE BETA AMILOIDA 1-42

Doktorska disertacija

Osijek, 2022.

Mentor rada: doc.dr.sc. Grgur Dulić, dr.med

Rad ima 91 stranicu.

Predgovor

Zahvaljujem se mentoru doc.dr.sc. Grguru Duliću, dr. Siniši Bogoviću, dr. Marku Rimcu i dr. Matiji Drinkoviću te ostalim djelatnicima Zavoda za kardijalnu kirurgiju KBC Osijek za pomoć pri provođenju svih dijelova istraživanja.

Za vrijedan rad i profesionalno provođenje neuropsihologijskih testiranja zahvaljujem se Marini Perković-Kovačević, kliničkoj psihologinji, Anji Kereta, kliničkoj psihologinji, Ani Jurčević, mag.psih. i Dajani Miloš, mag. psih.

Za pomoć pri provođenju biokemijskih ispitivanja zahvaljujem se doc.dr.sc. Vatroslavu Šeriću, mag.med.biokem. i Ines Šahinović, mag.med.biokem.

Zahvaljujem se svojim roditeljima, Arlen i Ivanu, na ljubavi, strpljenju i podršci.

SADRŽAJ

1. **UVOD** ... 1
   1.1. Kirurška anatomija ... 2
   1.2. Kirurška revaskularizacija miokarda ... 3
   1.3. Etiologija poslijeoperativnog kognitivnog deficita ... 7
2. **HIPOTEZA** ... 13
3. **CILJ ISTRAŽIVANJA** ... 14
4. **ISPITANICI I METODE** ... 15
4.1. Ustroj studije ... 15
4.2. Ispitanici ... 16
4.3. Metode ... 17
4.3.1. Prijeoperativni postupci vezani uz bolesnike ... 17
4.3.2. Operativni postupak ... 19
4.3.3. Poslijeoperativni postupci ... 20
4.3.4. Statističke metode ... 21
5. **REZULTATI** ... 22
5.1. Obilježja bolesnika ... 22
5.2. Perioperativni postupci i vrijednosti ... 29
5.3. Prijeoperacijske i poslijeoperacijske kognitivne funkcije ... 36
5.3.1. Bender vizualno-motorički geštalt test ... 36
5.3.2. Rey test auditivno-verbalnog učenja ... 40
5.3.3. Kognitivno funkcioniranje starijih ispitanika ... 42
5.4. Povezanost kognitivnog funkcioniranja nakon operacije s biokemijskim vrijednostima ... 47
5.5. Utjecaj pojedinih čimbenika na lošije kognitivno funkcioniranje nakon operacije prema pojedinom testu ... 50
5.6. Prognostička vrijednost prijeoperativnih čimbenika u odnosu na lošije kognitivno funkcioniranje po pojedinom testu ... 51
5.7. Povezanost obilježja ispitanika s ukupnim kognitivnim poremećajem ... 54
5.8. Utjecaj pojedinih čimbenika na ukupno lošije kognitivno funkcioniranje nakon operacije ... 60
6. **RASPRAVA** ... 62
7. **ZAKLJUČAK** ... 72
8. **SAŽETAK** ... 73
9. **SUMMARY** ... 74
10. **LITERATURA** ... 75
11. **ŽIVOTOPIS** ... 87

POPIS KRATICA

Aβ	Amiloid β (engl. *Amyloid β)*
AIM	Akutni infarkt miokarda
APP	Amiloid prekursorski protein
AUC	Područje ispod krivulje (engl. A*rea Under the Curve*)
CABG	Aortokoronarno premoštenje (engl. *Coronary Artery Bypass Grafting)*
CAD	Koronarna bolest (engl. *Coronary Artery Disease)*
CPB	Izvantjelesna cirkulacija, Kardiopulmonalni *bajpas* (engl. *Extracorporeal Circulation*, *Cardiopulmonary Bypass)*
CRP	C-reaktivni protein
CVI	Cerebrovaskularni inzult
CŽS	Centralni živčani sustav
DRS	Skala ocjene demencije (engl. *Dementia Rating Scale*)
DSM	Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja
EDTA	Etilendiamintetraoctena kiselina
EEG	Elektroencefalogram
EFLV	Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula
ELISA	Enzimski *povezani* imunosorbentni test (engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)
HIPEC	Hipertermijska intraperitonealna kemoterapija (engl. *Hypertermic Intraperitoneal Chemotherapy)*
HIV	Virus humane imunodeficijencije (engl. *Human Immunodeficiency Virus)*
HMGB	Protein visoke pokretljivosti (engl. *High Mobility Group Box Protein*)
HRP	Enzim peroksidaza iz hrena (engl. *Horseradish Peroxidase*)
IABP	Intraaortalna balon pumpa
IGF	Inzulinu sličan faktor rasta (engl. *Insuline-like growth factor*)
IL	Interleukin
ISCOPD	Međunarodna multicentrična studija Poslijeoperativnog kognitivnog deficita (engl. *International Multicentre Study of POCD)*
ITM	Indeks tjelesne mase
LAD	Lijeva prednja silazna arterija (engl. *Left Anterior Descending Artery)*
LCX	Lijeva cirkumfleksna arterija (engl. *Left Circumflex Artery)*
LMCA	Lijeva glavna korornarna arterija (engl. *Left Main Coronary Artery*)
LV	Lijevi ventrikul
MiRNK	Mikro ribonukleinska kiselina
MR	Magnetska rezonanca
OM	Marginalna arterija (engl. *Obtuse Marginal)*
OPCAB	Aortokoronarno premoštenje bez stroja za izvantjelesnu cirkulaciju (engl. *Off-pump Coronary Artery Bypass*)
PCI	Perkutana korornarna intervencija (engl. *Percutaneous Coronary Intervention)*
PDA	Stražnja silazna arterija (engl. *Posterior Descending Artery*)
POCD	Postoperativni kognitivni deficit (engl. *Postoperative Cognitive Decline*)
QOL	Kvaliteta života (engl. Q*uality Of Life*)
RAVLT	Rey test auditivno-verbalnog učenja (engl. *Rey-Auditory Verbal Learning Test*)
RCA	Desna koronarna arterija *(*engl. *Right Coronary Artery*)
ROC	Analiza operativnih karakteristika primatelja (engl. *Receiver Operating Characteristic*)

S-100	S-100 kalcij vezajući protein (engl. *S-100 Calcium Binding Protein)*
SAA	Serum amiloid A
STS ACSD	Društvo kardiotorakalnih kirurga (engl. *Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery*)
TNF-α	Faktor tumorske nekroze (engl. *Tumour Necrosis Factor α*)

1. UVOD

Poslijeoperativni kognitivni deficit (eng. *postoperative cognitive decline*, POCD) komplikacija je nakon operacije, obilježena smanjenjem kognitivnih funkcija kao što su pamćenje, koncentracija i procesuiranje informacija te predstavlja veliki problem u svakodnevnom funkcioniranju, kvaliteti života, a povezuje se i s povećanim rizikom dulje hospitalizacije, rehospitalizacije i smrtnosti (1, 2). Pojavljuje se i istražuje u svim područjima kirurgije i često povezuje s procesom anesteziranja bolesnika. POCD je u starijim dobnim skupinama (> 65 godina) još izraženiji, smatra se da se javlja kod 10 % operiranih starijih bolesnika. Čak 25 - 30 % svih operativnih zahvata provede se na bolesnicima starijih dobnih skupina koji ujedno predstavljaju i najbrže rastuću populacijsku skupinu. Iz tih podataka vidljivo je da se radi o problemu koji se već sada odnosi na veliki broj bolesnika, a u budućnosti možemo očekivati daljnji rast tog broja. Bolesnici kod kojih se pojavio POCD su svoje tegobe većinom opisivali kao otežano obavljanje svakodnevnih uobičajenih radnji. Nisu bili u stanju napisati pismo, obaviti kupnju, nisu se mogli koncentrirati, niti pročitati knjigu, no u većini slučajeva i dalje su bili sposobni za samostalan život. U drugim slučajevima su tegobe bile izraženije, dovodile su do gubitka samostalnosti te javljanja potrebe za skrbnikom. Troškovi liječenja i oporavka u takvim slučajevima drastično rastu i predstavljaju veliki socioekonomski problem za bolesnika i njegovu okolinu (1).

Najviše istraživanja provedeno je u kardijalnoj kirurgiji te je dokazana dvostruko veća učestalost POCD-a nakon kardiokirurških operacija u odnosu na ostala kirurška područja. Postoje dva tipa neuroloških komplikacija nakon kardiokirurških operacija, tip I koji podrazumijeva cerebrovaskularni inzult (CVI) s trajnim neurološkim deficitom i tip II koji uključuje komatozno stanje, poslijeoperativni delirij i neurokognitivni deficit koji se smatraju prolaznim komplikacijama. Poslijeoperativni delirij definiran je u petom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja (DSM-5), no to nije slučaj s POCD-om tj. u tijeku je standardizacija (3, 4). S obzirom na još nestandardiziranu definiciju POCD-a kao posebnog entiteta, u DSM-5 navedeno je kako se dijagnoza POCD-a postavlja isključenjem kriterija za ostale tri dijagnoze sa sličnim kliničkim simptomima - demencije, delirija i amnezije (1). POCD se definira i mjeri promjenom rezultata standardiziranih testova mentalnih funkcija nakon kardiokirurških operacija te se, prema provedenim studijama, procjenjuje da je u 22.5 % bolesnika prisutan neurokognitivni deficit dva mjeseca nakon operacije. Deficit je zabilježen u određenom postotku i nakon pet godina, unatoč moždanoj sposobnosti oporavka.

POCD, iako generalno reverzibilan, može uzrokovati i dugoročne posljedice. Jedna je studija pokazala da je dijagnoza kognitivnog deficita i u bolesnika kojima su se kognitivne funkcije u potpunosti vratile povezana s povećanom incidencijom dugoročne demencije (5). Kognitivno poboljšanje nakon određenog vremena opisano je nakon bolesnika podvrgnutim kardiokirurškim zahvatima (6). Prepoznavanje čimbenika koji pridonose oporavku nakon POCD-a pridonosi sveukupnom oporavku, individualno stratificira rizik i unapređuje informiranost bolesnika i obitelji, poboljšava prevenciju i generalno pridonosi poslijeoperacijskom liječenju i kvaliteti života kardiokirurških bolesnika (7).

Za kliničku značajnost POCD-a važni su rezultati Phillips-Bute i suradnika. Oni su pokazali da je POCD bio povezan sa smanjenom kvalitetom života (eng. *quality of life*, QOL) godinu nakon kardiokirurške operacije. Steinmetz i suradnici pronašli su povišeni rizik mortaliteta pri svakom POCD-u te pojavu preranog napuštanja radnog mjesta i socijalne zavisnosti tri mjeseca nakon operacija i iz drugih grana kirurgije, svih osim kardiokirurških operacija (8, 9).

1.1. Kirurška anatomija

Koronarne arterije izlaze iz korijena aorte iz odgovarajućih Valsalvinih sinusa. Koronarno stablo čine tri glavne epikardijalne arterije. Glavno stablo lijeve koronarne arterije (eng. *left main coronary artery*, LMCA) prolazi između glavne plućne arterije i lijevog atrija te se rano podijeli na prednji interventrikularni ogranak (eng. *left anterior descending artery*, LAD) i lijevu cirkumfleksnu arteriju (eng. *left circumflex artery*, LCX). Prednja silazna grana LAD prolazi kroz prednji interventrikularni žlijeb i grana se na dijagonalne i septalne ogranke koji opskrbljuju anterolateralnu stijenku lijevog ventrikula i dvije trećine interventrikularnog septuma. LAD daje ogranke i za prednju stijenku desnog ventrikula koji anastomoziraju s pripadajućim ograncima desne korornarne arterije (eng. *right coronary artery,* RCA) te tvore kolateralni put. LCX prolazi kroz lijevi atrioventrikularni žlijeb te daje ogranke za lateralni zid lijevog ventrikula (eng. *obtuse marginal,* OM). Stražnji interventrikularni ogranak (eng. *posterior descending artery*, PDA) u 15 % ljudi potječe od LCX te se tada naziva lijevo dominantno koronarno stablo. U 85 % slučajeva PDA potječe od RCA, prolazi kroz stražnji interventrikularni žlijeb prema vršku srca i daje septalne ogranke za stražnju trećinu septuma, tada se naziva desno dominantno koronarno stablo. RCA prolazi kroz desni atrioventrikularni žlijeb i odvaja posterolateralnu arteriju koja opskrbljuje pripadajući dio lijevog ventrikula te

marginalne ogranke koji hrane prednji dio desnog ventrikula. Lijevo i desno koronarno stablo komuniciraju kolateralama (3).

1.2. Kirurška revaskularizacija miokarda

Koronarna bolest (eng. *coronary artery disease,* CAD) prvi je uzročnik smrtnosti u razvijenim zemljama, to je posebno izraženo u starijoj populaciji gdje je CAD uzrok smrti u više od 80 % slučajeva. Ishemija miokarda stanje je kod kojeg dolazi do neadekvatne opskrbe srčanih miocita kisikom i hranjivim tvarima te neadekvatnog uklanjanja otpadnih produkata uslijed nesrazmjera perfuzije protokom u koronarnim arterijama s metaboličkim potrebama miokarda. Najčešće je uzrokovana slabom perfuzijom miokarda uslijed opstrukcije ili suženja koronarnih arterija uzrokovanih aterosklerozom. Neaterosklerotske opstrukcije epikardijalnih koronarnih arterija mogu se javiti u autoimunim bolestima (sistemski eritematozni lupus, reumatoidni artritis), progresivnoj sistemskoj sklerozi, vaskulitisu (Buergerova bolest, Kawasakijeva bolest), fibromuskularnoj displaziji te kao rezultat disekcije, spazma ili embolije. Opstrukcija malih intramuralnih koronarnih arterija javlja se u dijabetesu, Fabryevoj bolesti i amiloidozi. Smanjeni koronarni protok s posljedičnom globalnom hipoperfuzijom i ishemijom miokarda može biti uzrokovan i sistemskom hipotenzijom. Ishemija se može javiti i kao posljedica povećane potrebe miokarda uslijed fizičkog napora, tahikardije, hipertiroidizma, ventrikularne hipertrofije ili dilatacije. Učinci ishemije dodatno su naglašeni kada je opskrba kisikom smanjena sekundarno anemiji, hipoksiji ili srčanom zatajenju.

Ateroskleroza koronarnih arterija zahvaća poglavito epikardijalne ogranke LAD-a i cirkumfleksnih arterija te desne koronarne arterije difuzno, no bez zahvaćanja intramuralnih ogranaka u najvećem broju slučajeva. Ateromi u koronarnim arterijama poglavito su segmentalni i ekscentrični, uz slobodne segmente bez plaka longitudinalno i cirkumferencijalno.

Revaskularizacija miokarda predstavlja učinkovit način liječenja CAD-a te povećava preživljenje tih bolesnika. Postoji više načina revaskularizacije: perkutana koronarna intervencija (eng. *percutaneous coronary intervention*, PCI) te kirurško premoštenje koronarnih arterija koje može biti izvedeno s ili bez uporabe stroja za izvantjelesnu cirkulaciju (eng. *extracorporeal circulation, cardiopulmonary bypass,* CPB).

Kirurška revaskularizacija miokarda ima vodeću ulogu u liječenju koronarnih bolesnika unatoč povećanoj prevalenciji perkutanih intervencija na koronarnim arterijama i poboljšanju

medikamentozne terapije u liječenju koronarne bolesti. Moderna era kirurške revaskularizacije uz CPB počela je 1954. kada je zabilježen razvoj stroja za izvantjelesnu cirkulaciju i CPB za što se smatra zaslužnim dr. John Gibbon koji je razradio ideju izvantjelesnog krvotoka, tj. osmislio mehaničku napravu koja podržava cirkulaciju. Izvor mehaničke energije za cirkulaciju bila mu je valjkasta crpka, a za dovođenje kisika u krv primjenjivao je izravnu oksigenaciju krvi direktnim upuhivanjem kisika u krv i tako omogućio dodir kisika i krvi, odnosno oksigenaciju. Daljnji napredak nastao je razvojem koronarne angiografije u Klinici Cleveland. Godine 1969. objavljen je znanstveni rad dr. Favaloro i dr. Efflera o tehnikama liječenja stenozirajućih lezija koronarnih arterija i prvom velikom serijom aortokoronarnih premoštenja venskim graftovima.

Izvantjelesna cirkulacija CPB metoda je izvantjelesnog pumpanja i oksigenacije krvi. Za pumpanje se najčešće koristi valjkasta ili centrifugalna crpka, a za oksigenaciju oksigenator sa šupljim polietilenskim cjevčicama kroz koje s unutarnje strane pod tlakom prolazi kisik, a s vanjske je također pod tlakom krv pogonjena valjkastom crpkom. Na cjevčicama su mikropore kroz koje se obavlja izmjena plinova u krvi, kisik prelazi iz cjevčice u krv, a ugljični dioksid i voda u plinovito stanje unutar cjevčica. Standardno se venska neoksigenirana krv drenira u sustav iz desnog atrija ili obje šuplje vene, alternativno iz femoralne vene te se prikuplja u venskom rezervoaru odakle odlazi u arterijsku pumpu gdje dobije energiju za prolaz kroz oksigenator nakon čega se kao oksigenirana krv vraća u arterijski sustav (ascedentna aorta, femoralna arterija, aksilarna arterija). Osnovnom sustavu mogu biti dodane i dodatne linije-linije za uzimanje krvnih uzoraka, linije za separatnu isporuku krvi u posebne organe, linija za perfuziju mozga, linija za perfuziju koronarnih arterija, linija za perfuziju koronarnog sinusa, odnosno miokarda retrogradno kroz koronarni sinus. S obzirom da se radi o nefiziološkoj tehnologiji, taj oblik cirkulacije izaziva hiperkoagulabilnost i cijeli niz nespecifičnih upalnih reakcija. Raspadni produkti tkiva nastali tijekom izvantjelesnog krvotoka djeluju vazokonstriktorno ili vazodilatatorno, proupalno ili prokoagulantno. Osnovne mjere za prevenciju tih negativnih učinaka su heparinizacija i ograničeno trajanje CPB-a.

Danas se većina kirurških revaskularizacija miokarda radi na mirujućem srcu uz pomoć izvantjelesne cirkulacije jer mnogi kirurzi preferiraju kreirati distalne anastomoze na mirnom srcu. CPB zahtijeva manipulaciju aortom te izaziva snažan sistemski upalni odgovor, stoga se mnogi kirurzi ponovno okreću revaskularizaciji miokarda bez uporabe CPB-a (oko 20 % učinjenih revaskularizacija miokarda izvede se bez uporabe CPB-a). Unatoč tome što su mnoge randomizirane studije pokazale smanjenu potrebu za nadoknadom krvi, manjom

poslijeoperativnom razinom miokardijalnih proteina i kraćim poslijeoperativnim boravkom u bolnici kod bolesnika operiranih bez uporabe CPB- i dalje većina kirurga preferira konvencionalnu kiruršku revaskularizaciju miokarda uz izvantjelesnu cirkulaciju (eng. *coronary artery bypass grafting*, CABG) zbog tehničke jednostavnosti. Operacija se izvodi u hipotermiji ili normotermiji, a proksimalne anastomoze ušivaju se na ascedentnoj aorti. Koronarne anastomoze kreiraju se na srcu u dijastoličkom zastoju koji se postiže hiperkalemičnom otopinom- kardioplegijom koja se daje antegradno kroz ascedentnu aortu i retrogradno zbog nepostojanja venskih zalistaka u koronarnom sinusu.

Kirurška revaskularizacija miokarda bez uporabe stroja za izvantjelesnu cirkulaciju (eng. *off-pump coronary artery bypass*, OPCAB) obavlja se na kucajućem srcu te nema ishemijskog zastoja srca. Za određene visokorizične skupine bolesnika razumno je očekivati benefit OPCAB zahvata izbjegavanjem sistemskog upalnog odgovora i manipulacije aortom izbjegavajući tako moždani udar i zatajenje bubrežne funkcije. Interes za tehnike bez uporabe CPB tj. OPCAB kirurgiju, javio se zbog svjesnosti o štetnim utjecajima CPB-a i manipulacije aortom. Prema bazi podataka Društva za kardiotorakalnu kirurgiju (eng. *Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery,* STS ACSD) OPCAB je na vrhuncu popularnosti bio 2002. kada je tom tehnikom izvedeno 23 % svih aortokoronarnih premoštenja, nakon čega je slijedilo smanjenje broja operacija izvedenih tom tehnikom na 17 % 2012. godine. Smanjenje entuzijazma oko OPCAB kirurgije javilo se zbog nedostatka uvjerljivih dokaza randomiziranih studija oko prednosti OPCAB tehnike naspram konvencionalne CABG tehnike uz uporabu CPB-a te činjenice o češćoj inkompletnoj revaskularizaciji miokarda OPCAB tehnikom (učini se manji broj premoštenja nego što bi se učinilo uz uporabu CPB-a) što je sve otežalo uvođenje OPCAB tehnike u rutinsku kliničku praksu. S druge strane, mnoge su randomizirane studije pokazale smanjenu potrebu za nadoknadom krvi, manjom poslijeoperativnom razinom miokardijalnih proteina i kraćim poslijeoperativnim boravkom u bolnici bolesnika operiranih OPCAB metodom. Rezultati brojnih retrospektivnih studija pokazuju dulje preživljenje i smanjen morbiditet bolesnika operiranih OPCAB tehnikom. Međutim, da bi se kirurzi češće odlučili za OPCAB metodu, istraživanja moraju dokazati da se OPCAB kirurgijom postižu jednaki dugoročni protoci premosnica, da se postiže kompletna revaskularizacija, da je smanjen morbiditet i mortalitet te da su smanjeni troškovi u operacijskoj sali i poslijeoperativnom oporavku. Pacijenti prikladni za OPCAB su oni koji nisu imali nedavno akutni infarkt miokarda (AIM), trebaju manje premosnica (osobito lateralnog zida), imaju dobru sistoličku funkciju lijevog ventrikla (LV), nemaju intramiokardijalne arterije, ne trebaju dodatne intervencije,

nemaju bolest LMCA. Kirurška revaskularizacija bez uporabe CPB-a, OPCAB tehnika, tehnički je puno izazovnija s komplikacijama na koje se pri primjeni konvencionalne CABG metode ne nailazi. S obzirom na to, OPCAB tehnika bi se trebala smatrati naprednijom tehnikom koju bi koristili posebno educirani specijalisti koji obavljaju veliki broj takvih zahvata. Također se smatra da bi se OPCAB tehnika trebala provoditi u specijaliziranim centrima u kojima se redovno provode zahvati minimalno invazivne kirurgije, minimalno invazivne CABG metode, hibridne i totalne arterijske revaskularizacije. Studije kliničkih ishoda i uspoređivanje ishoda konvencionalnog CABG i OPCAB tehnike provode se više od desetljeća. Postoji generalni konsenzus da svaki pristup donosi odlične ishode kod niskorizičnih bolesnika. Kod nekih visokorizičnih bolesnika, prema rezultatima recentnih studija, OPCAB tehnika se čini prikladnija u smanjenju morbiditeta i mortaliteta. To su manje prospektivne randomizirane kontrolirane studije i veće retrospektivne analize. Prospektivne randomizirane kontrolirane studije pružaju najtočniju usporedbu među grupama u usporedbi s retrospektivnim i opservacijskim analizama. S druge strane, retrospektivne i opservacijske analize pružaju puno veći uzorak bolesnika s dužim trajanjem praćenja i uključuju rizičnije bolesnike, no može se zaključiti da u oba slučaja pružaju vrijedne kliničke zaključke.

Trenutne metode koronarne revaskularizacije rezultiraju niskim perioperativnim morbiditetom i mortalitetom uz odličan dugotrajni rezultat. CABG uz CPB ostaje zlatni standard prema kojemu se mjeri uspješnost ostalih metoda revaskularizacije miokarda (3).

Prema studiji koja je procjenjivala neurološke komplikacije nakon aortokoronarnog premoštenja uz uporabu stroja za ekstrakorporalnu cirkulaciju CABG, iste su zabilježene u 6,1 % bolesnika, 3,1 % imalo je CVI, a 3 % deterioraciju intelektualnih funkcija tj. POCD. Mortalitet je u skupini sa CVI bio 20 %, dok je u skupini s POCD-om bio 10 %. Komplikacije u smislu ponovne hospitalizacije i trajnog smještaja u rehabilitacijsku ustanovu bile su više u skupini sa CVI i korelirale su s jačinom nastanka neurokognitivnog deficita. Faktori rizika za CVI i deterioraciju kognitivnih funkcija bili su bolest ascedentne aorte i karotidnih arterija, prijašnji CVI, dob iznad 70 godina, sistolička hipertenzija pri prijemu, plućna bolest, dijabetes i pojačano konzumiranje alkohola u anamnezi. U usporedbi s kontrolnim skupinama, bolesnici kojima je učinjen CABG imali su veći POCD pri testiranju nakon 7 dana, 4 mjeseca te 3 godine od operacije. Bolesnici kojima je učinjena zamjena valvule imali su veći POCD i od bolesnika kojima je učinjen CABG. Bolesnici kojima je učinjeno aortokoronarno premoštenje bez uporabe stroja za ekstrakorporalnu cirkulaciju OPCAB imali su manji POCD u 46 % slučajeva, što je vezano za rani POCD, a rezultati nakon godinu dana bili su bez značajne razlike. Rezultati

studija su kontradiktorni te je POCD nakon kardiokirurških operacija i dalje predmet brojnih istraživanja (3, 4).

1.3. Etiologija poslijeoperativnog kognitivnog deficita

Brojne su kliničke studije ispitivale etiologiju POCD-a, faktore rizika te prijeoperativne, intraoperativne i poslijeoperativne čimbenike. Ustanovljena je povezanost s cerebralnim mikroembolusima, medijatorima upale, anesteticima, fibrilacijom atrija, uporabom intraaortalne balon pumpe (IABP), prolongiranom uporabom stroja za ekstrakorporalnu cirkulaciju i potrebom za ponovnim priključivanjem na stroj, uporabom inotropnih lijekova te nizom drugih čimbenika. Točni patofiziološki mehanizmi utjecaja tih čimbenika i njihovog međudjelovanja na razvoj POCD-a još nisu otkriveni (2, 3, 4, 10, 11, 12). Funkcija CŽS ovisi o adekvatnoj opskrbi kisikom i hranjivim tvarima, primjerenom uklanjanju otpadnih produkata i prisutnosti adekvatnog neurokemijskog okoliša. Bilo koji faktor koji uzrokuje poremećaj (primjerice hipoksiju ili hipoglikemiju) ili na bilo koji način utječe na metabolički status i homeostazu mozga, može uzrokovati disfunkciju koja će se manifestirati kao POCD mentalnih sposobnosti i funkcija. Do sada je predloženo nekoliko patofizioloških mehanizama koji bi mogli uzrokovati POCD- hiperventilacija, hipotenzija, cerebralni mikroembolusi i upalni mehanizmi. Hiperventilacija može uzrokovati značajnu hiperkapniju i moždanu vazokonstrikciju koja će dovesti do kognitivnog deficita. Wollman i Orkin dolaze do otkrića da je ekstremna hipokapnija tijekom anesteziološke procedure korelirala s prolongiranom kognitivnom disfunkcijom 3 do 6 dana nakon hiperventilacije, što je bilo važno jer se radilo o kratkotrajnoj hiperventilaciji i to kod mlađih bolesnika. Neke studije nisu pronašle značajnu povezanost hiperventilacije s kognitivnim funkcijama. Hipotenzija, kao najčešći uzrok moždane hipoperfuzije i smanjenog moždanog protoka, istraživana je od javljanja interesa za patofiziologiju POCD-a i prvih studija. Rezultati nisu bili decidirani u povezivanju hipotenzije sa POCD-om. Gruvstad i sur. pronalaze blagu deterioraciju kognitivnih funkcija izmjerenu neurokognitivnim testovima nakon hipotenzivnih anesteziooloških postupaka, no to se pokazalo kao beznačajno s obzirom na svakodnevne varijacije krvnog tlaka (13 - 17). Studija Eckenhoff i sur. u koju su bili uključeni mlađi bolesnici nije pronašla povezanost hipotenzije sa percepcijom i kratkotrajnim pamćenjem. Druga studija na starijim bolesnicima pet dana nakon retropubične prostatektomije pokazala je kognitivni deficit u hipotenzivnih bolesnika. Provedeno je još nekoliko sličnih studija, no potencijalni utjecaj prolongirane hipotenzije na POCD nije dokazan te se nije pokazao kao važan u Međunarodnoj ISCOPD studiji.

Cerebralni mikroembolusi kao ugrušci, masni ili zračni mjehurići mogu biti uzrokovani CPB-om, aterosklerotskim plakovima prilikom manipulacije i križnog klemanja aorte. Postavljena je hipoteza kako okluzije većih krvnih žila uzrokuju fokalna neurološka žarišta, tako cerebralni mikroembolusi mogu uzrokovati male neurološke deficite povezane s otklonom kognitivnih funkcija. Tehnikama magnetne rezonancije (MR) pokazano je kako 50 % bolesnika kod kojih je učinjena CABG procedura razviju diskretne lezije u smislu moždanog infarkta uzrokovanog mikroembolusima. Post mortem studije potvrdile su povezanost CABG-a i moždanih infarkta uzrokovanih mikroembolusima. Transkranijalnim ultrazvukom pokazano je da kod operacija uz pomoć CPB-a postoji veća količina mikroembolusa i posljedično cerebrovaskularnih lezija u usporebi s drugim operativnim zahvatima. Unatoč tim rezultatima, korelacija broja i veličine mikroembolusa s kognitivnim deficitom je nejasna. Provedeno je nekoliko studija, no nisu uspjele dokazati korelaciju veličine mikroembolusa (transkranijalnim ultrazvukom) ili veličine infarciranog područja (MR tehnikama) s nastankom POCD-a u pacijenata kojima je učinjen CABG. Kod pacijenata kod kojih je učinjena procedura zamjene valvule rezultati su u još većoj mjeri kontradiktorni. Važno je naglasiti i da su trenutne slikovne tehnike limitirane u smislu da se prikazuju samo lezije veće od 3 mm u promjeru što znači da bi se u budućnosti napredovanjem slikovnih tehnika mogla pokazati povezanost mikroembolusa s POCD-om, no za sada mikroembolusi kao takvi ne pružaju patofiziološko rješenje nastanka POCD-a. Tehnike koje smanjuju moždani protok tijekom CPB-a kao što je propofolom inducirana farmakološka supresija elektroencefalograma (EEG) i hipotermija, smatrane su potencijalom za smanjenje volumena cerebralnih mikroembolusa, no također nije pokazana povezanost sa smanjenim nastankom POCD-a (17). Ustanovljeno je da za POCD mora postojati i alternativno objašnjenje koje ne uključuje cerebralne mikroemboluse što objašnjava i zašto se POCD javlja i kod operativnih procedura koje nisu iz domene kardijalne kirurgije. Moller i sur. su dokazali POCD u 26 % bolesnika tjedan dana nakon operativnog zahvata i u 10 % bolesnika 3 mjeseca nakon operativnog zahvata, kod bolesnika kod kojih nije bila prisutna perioperativna hipoksemija ili hipotenzija ili drugi rizični faktori. Kod bolesnika na kojima su provedeni operativni zahvati iz domene ortopedije, kardiotorakalne i abdominalne kirurgije, očito je da postoji element u kirurškoj ili anesteziološkoj proceduri koji doprinosi nastanku POCD.-a, a nije ograničen isključivo na kardijalnu kirurgiju (13 - 17).

U nekoliko studija zabilježeno je induciranje sistemskog upalnog odgovora uporabom stroja za CPB i povezanost s nastankom POCD-a. Jedna studija je pokazala smanjenje incidencije POCD-a u bolesnika kojima je učinjen CABG ordiniranjem malih doza ketamina, uz pretpostavku da se to događa zbog protuupalnog djelovanja ketamina. Prethodno se smatralo

da izraziti upalni odgovor bolesnika kod kojih je proveden CABG postupak, nastaje kao posljedica aktivacije imunološkog sustava nakon kontakta krvnih komponenti s umjetnim materijalima u stroju za CPB te kao posljedica ishemijske i reperfuzijske ozljede srca, pluća i bubrega nakon CPB-a. Te pretpostavke su zamijenjene dokazima novijih studija na životinjama koje su pokazale sličnu aktivaciju upalnih čimbenika, poglavito TNF-α, kod operacija s uporabom stroja za CPB kao i kod operacija bez uporabe stroja za CPB te posljedično slične rezultate u nastanku POCD-a. Također je pokazana značajna upalna reakcija kod operativnih zahvata iz drugih područja kirurgije. Mehanizam kojim upalni procesi utječu na kognitivne funkcije je složen, teško je ustanoviti je li upalni odgovor organizma uzrok ili posljedica moždanog oštećenja. Svaka ozljeda tkiva popraćena je upalnom reakcijom koja vodi aktivaciji imunološkog sustava, što može voditi oporavku, no i uzrokovati daljnja oštećenja (13 - 17). Upalni procesi mogu dovesti do oštećenja moždanog tkiva i posljedičnog slabljenja kognitivnih funkcija. Sistemski upalni odgovor može uzrokovati multiorgansko zatajenje, uključujući i CŽS, dovodeći do širokog raspona kliničkih posljedica uključujući delirij i septičku encefalopatiju sa simptomima od blagog kognitivnog deficita do kome sa supresijom elektroencefalogramske aktivnosti. U studijama na životinjama, a koje su istraživale septička stanja, pronađeni su histološki znakovi perivaskularnog edema, oticanja i rupture astrocita i degeneracije neurona, oni ukazuju na teško oštećenje krvno-moždane barijere i sekundarnu degeneraciju neurona. Može se pretpostaviti da sistemska upala povezana s kirurškim zahvatom može uzrokovati multiorgansko zatajenje putem istih upalnih mehanizama koji dovode do neuroinflamacije i kognitivnog deficita. Zanimljivo je da u dostupnoj literaturi ne postoje dokazi o sličnom upalnom odgovoru uzrokovanom kirurškim zahvatom u drugim granama kirurgije osim u kardijalnoj kirurgiji. Postoji i pretpostavka da je mehanizam odgovoran za razvoj upalne reakcije ograničena ishemija endotelnih stanica mozga uzrokovana sedacijom. Akutna hipoksija endotelnih stanica inicijalno uzrokuje endotelno oticanje. Reperfuzija i ponovna opskrba kisikom proizvodi aktivne metabolite čijim otpuštanjem nastaje kemijska mobilizacija i migracija aktiviranih neutrofila koji tada aglutiniraju na endotelne stanice, a to dovodi do mikrotromboza i otpuštanja moćnih presogenih tvari, začepljenja kapilara i opstrukcije krvnog protoka, iako je protok u velikim krvnim žilama ponovno uspostavljen bez fenomena ponovnog protoka. Neutrofili uzrokuju oštećenje adhezijom na endotel kapilara, najčešće postkapilarnih venula, sekrecijom proteolitičkih enzima kao što su elastaza, kolagenaza, β-glukuronidaza, N-acetil-βglukozaminidaza, slobodni radikali, citokini i leukotrieni, tvari koje aktiviraju ili su citotoksične za arterijski zid, trombocite i polimorfonukleare. Opisani procesi na staničnoj razini doprinose oštećenju CŽS-a tijekom

perioperacijskog razdoblja te mogu imati ulogu u patogenezi neurodegenerativnih bolesti kao što su Alzheimerova bolest, multipla skleroza i demencija uz HIV infekciju. Odgovor CŽS-a na medijatore sistemske upale može dovesti do kasnijeg oporavka ili dugotrajne poslijeoperacijske disfunkcije CŽS-a. Čak i naizgled jednostavni odgovor na sistemsku upalu, kao što je vrućica, može biti dovoljan za pokretanje deterioracije CŽS-a i kognitivnog deficita (10 - 17).

Iako se moždana hipoksija čini kao logičan uzrok kognitivnog deficita, iznenadili su rezultati studija jer su pokazali da je POCD najčešće nastajao u odsustvu moždane hipoksije što je dokazano perioperativnim monitoriranjem krvnog tlaka i oksigenacije te pojavom POCD-a u bolesnika bez perioperativne hipoksemije i hipotenzije (13 - 16). Hiperventilacija i hipotenzija imale su slabu povezanost s POCD-om, a jasnu povezanost nije pokazala ni pojava cerebralnih mikroembolusa te ne objašnjava pojavu POCD pri ostalim kirurškim procedurama, osim pri kardiokirurškim. Pretpostavlja se da sustavni upalni odgovor u perioperativnom razdoblju može inducirati pojavu POCD (17).

Provedene su studije utjecaja perioperativne glikemije na razvoj POCD-a, rezultati su pokazali neuroprotektivnu ulogu održavanja glikemije unutar strogih granica (18 - 21). Druge studije naglasak stavljaju na perioperativne koncentracije inzulina u plazmi (19, 20), a pronađen je i neuroprotektivni učinak inzulinu sličnoga faktora rasta (IGF- 1) (22).

Mali broj istraživanja pokazao je povezanost POCD-a s promjenama u plazmatskim i likvorskim koncentracijama beta amiloida (Aβ)1-42. Aβ je polipeptid složene konfiguracije s β jedinicom formiranom od 39 do 43 aminokiseline, molekularne težine 4 kD te se smatra inicijacijskim faktorom stvaranja senilnih plakova i važnom komponentom jezgre senilnih plakova karakterističnih za Alzheimerovu bolest (23). Neuropatološke značajke Alzheimerove bolesti uključuju prisutnost izvanstaničnih plakova Aβ peptida i neurofibrilarne nakupine hiperfosforiliranog Tau proteina. Pojačano nakupljanje Aβ u mozgu slično je mehanizmu nastanka Alzheimerove bolesti te je pretpostavka da bi to mogao biti mehanizam nastanka kognitivnih poremećaja (24). Višak beta amiloida nastaje iz beta amiloid prekursorskog proteina (APP), posredovanjem beta sekretaze i gamma-sekretaza kompleksa koji se sastoji od presenilina i nikastrina. Na koncentracije beta amiloida utječu i klirens beta amiloida i stanična apoptoza. Malo je poznato o funkciji APP, smatra se da sudjeluje u prijanjanju uz druge proteine na površini stanica te prijanjanju stanica jedne uz druge. U mozgu sudjeluje u migraciji neurona tijekom ranog razvoja (25 - 29).

Aβ42 proteini skloniji su agregaciji i izvanstaničnom depozitu od Aβ40, oni su time značajno više neurotoksični. Opisan je iznimno štetan utjecaj pretjerane ekspresije Aβ na

pamćenje, učenje i volumen hipokampusa zbog utjecaja na sintezu i otpuštanje acetilkolina u središnjem živčanom sustavu (CŽS). Nikotinski acetilkolinski receptori imaju ključnu ulogu u neurotransmiterskom sustavu i regulaciji pamćenja, svijesti i učenja. Oštećenje krvno-moždane barijere medijatorima upale, nastalih kao posljedica jatrogenih utjecaja kao što su intraoperativna cerebralna hipoksija, hipokapnija, hipoperfuzija s gubitkom autoregulacije, cerebralnim embolusima ili ranije navedenim visokim koncentracijama glukoze, navode se u recentnim publikacijama kao moguća podloga za pojavu POCD-a (30 - 35).

Ustanovljena je povezanost Aβ s kognitivnim deficitom (23). Rezultati provedenih studija su raznoliki, u većini slučajeva pokazali su poslijeoperativno povišenu plazmatsku koncentraciju beta amiloida u bolesnika koji su razvili POCD (23 - 26). Prema nekima je koncentracija Aβ1- 42 postoperativno u plazmi bila niža, a u likvoru viša, što može ukazivati na pojačani prolazak kroz krvno-moždanu barijeru. To se objašnjava intraoperativnim oštećenjem krvno-moždane barijere (30 - 33, 36-39). Utvrđena je povezanost povišene koncentracije interleukina 6 (IL- 6), interleukina 1β (IL- 1β) i C-reaktivnog proteina (CRP) nakon kardiokirurških operacija s pojavom POCD-a (40 - 43). Povišene koncentracije serum amiloida A (SAA), S100 kalcij vezajućeg proteina β (S-100β) i high mobility group box-1 proteina (HMGB-1) pronađene su u bolesnika s POCD-om kojima je proveden HIPEC (hypertermic intraperitoneal chemotherapy) (44).

Laboratorijske su studije pokazale inflamacijske promjene hipokampusa posredovane citokinima pri pojavi POCD-a te ustanovile povezanost s interleukinom 17 (IL - 17) te na knock-out miševima dokazale povećanu proizvodnju i akumulaciju beta amiloida posredstvom IL-17 (45, 46, 47). Na nakupljanje beta amiloida i nastanak POCD-a može utjecati i mikroRNA (miRNA) (48). Do sada provedene studije opisale su neuroinflamaciju kao most prema kognitivnom deficitu i promjenama sličnim Alzheimerovoj bolesti (23, 24). Neuroinflamacija i nakupljanje beta amiloida dokazana je u laboratorijskoj studiji na starijim miševima nakon kirurškog zahvata i u lokalnoj anesteziji, što umanjuje ulogu inhalacijskih i intravenskih anestetika u nakupljanju beta amiloida i nastanku POCD-a (49, 50, 51). Još uvijek nije razjašnjen odnos POCD-a i Alzheimerove bolesti, vezano uz to je li POCD predznak koji označava bolesnika rizičnijeg za njen nastanak ili bolesnici s epizodom POCD-a nemaju povećani rizik za nastanak Alzheimerove bolesti (52, 53). Jedna je studija pokazala i veći rizik demencije bolesnika koji su u više navrata hospitalizirani bez kirurškog zahvata (54).

Pretraživanjem baza čini se da nije provedeno istraživanje nastanka POCD-a nakon kirurške revaskularizacije miokarda s usporedbom bolesnika operiranih CABG procedurom te bolesnika operiranih OPCAB procedurom, uz mjerenja plazmatske koncentracije Aβ1- 42. Iz

studije koja je uspoređivala bolesnike na kardiokirurškoj operaciji s bolesnicima na otorinolaringološkoj operaciji mjereći biomarkere neurološkog oštećenja, dobiveni su rezultati da su kardiokirurškim bolesnicima bile značajno više koncentracije biomarkera uz napomenu da su bolesnicima operiranim uz pomoć stroja za ekstrakorporalnu cirkulaciju te razine bile još više (55), što je dodatno potvrdilo najveću izraženost POCD-a kao komplikacije upravo u kardijalnoj kirurgiji.

S obzirom na učestalost ove postoperativne komplikacije te velik značaj za dobrobit bolesnika i utjecaj na poslijeoperativni oporavak i samo preživljenje, smatramo da se radi o važnom problemu te da do danas nema dovoljno objavljenih studija. S obzirom na uspjehe laboratorijskih studija eksperimentalne primjene nanoterapije i raznih preventivnih strategija, s ciljem smanjenja produkcije i povećanja razgradnje beta amiloida a u svrhu terapije POCD-a i Alzheimerove bolesti (56 - 65), nužno je stvoriti kliničke smjernice za perioperativni pristup bolesnicima s povećanim rizikom za POCD, kako bi se u skoroj budućnosti mogla primijeniti prikladna terapija.

2. HIPOTEZA

Na nastanak novog i pogoršanje postojećeg neurokognitivnog deficita utjecat će odabir operacijskog liječenja CABG ili OPCAB procedurom, a u ovisnosti o komorbiditetu i plazmatskoj koncentraciji Aβ1- 42.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati novonastali neurokognitivni deficit i pogoršanje postojećeg neurokognitivnog deficita nakon kirurške revaskularizacije miokarda, u ovisnosti o proceduri revaskularizacije (CABG ili OPCAB).
2. Ispitati razliku neurokognitivnog deficita bolesnika operiranih CABG procedurom i OPCAB procedurom.
3. Odrediti vrijednosti plazmatske koncentracije Aβ1- 42 nakon operacije u bolesnika operiranih CABG procedurom i bolesnika operiranih OPCAB procedurom.
4. Ispitati utjecaj perioperativnih čimbenika (dob, indeks tjelesne mase (ITM), dijeta, konzumacija duhana i alkohola, komorbiditeti, farmakoterapija, prethodni operativni zahvati, prethodni akutni infarkt miokarda (AIM), vrijednosti ejekcijske frakcije lijeve klijetke (EFLK), nalaz koronarografije i implantiranje stenta, vrijednost Euroscore-a, pridružena valvularna bolest, trajanje ekstrakorporalne cirkulacije (CPB), vrijeme klemanja aorte, broj srčanih premoštenja, poremećaji krvne saturacije kisikom (spO_2), trajanje operativnog zahvata, trajanje poslijeoperativne mehaničke ventilacije, uporaba intraaortalne balon pumpe (IABP), postoperativna fibrilacija atrija, intraoperativna i poslijeoperativna transfuzija krvi, poslijeoperativni porast troponina, poremećaji krvne slike, upalnih parametara, ureje i kreatinina, koagulograma, glikemije i acido-baznog statusa) na promjenu neurokognitivnog statusa.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao kontrolirani klinički pokus u kojem su se uspoređivale dvije skupine ispitanika, pratilo ih se prije i nakon operativnog zahvata (aortokoronarno premoštenje CABG i OPCAB procedurom) s obzirom na prijeoperativne i poslijeoperativne rezultate neurokognitivnog testiranja i mjerenja plazmatskih koncentracija Aβ1- 42.

Prvu skupinu činili su bolesnici operirani standardnom procedurom CABG, a drugu skupinu činili su bolesnici operirani OPCAB procedurom. Učinjena je i subanaliza bolesnika u odnosu na vrijednosti EFLK-a.

Uključni kriteriji su:

1. Bolesnici muškog spola, žene su isključene zbog neuroprotektivnih svojstava ženskih spolnih hormona koji bi mogli utjecati na rezultate.
2. Koronarni bolesnici s indikacijom za kiruršku revaskularizaciju miokarda.

Isključni kriteriji su:

1. Bolesnici s prethodnim CVI, kako bi se dobili jasniji rezultati vezano za novonastali neurokognitivni deficit i pogoršanje postojećeg neurokognitivnog deficita.
2. Bolesnici kojima je već učinjena kardiokirurška operacija, da bi se izbjegao mogući utjecaj prethodne operacije na njihov neurokognitivni status.
3. Bolesnici sa značajnom stenozom karotidnih arterija, da bi se smanjio mogući patofiziološki utjecaj stenoze karotidnih arterija na ishemiju mozga kod kirurške revaskularizacije miokarda.
4. Bolesnici s akutnim i kroničnim bubrežnim oštećenjem gdje je potrebna hemodijaliza, zbog mogućeg postojanja neurološkog deficita.
5. Bolesnici s valvularnom bolešću kojima je indicirana zamjena valvule, separacija valvule ili popravljanje postojeće valvule (plastika valvule) jer pri ovim procedurama dolazi do nastajanja velike količine mikroembolusa koji mogu utjecati na moždanu cirkulaciju.

Prema planu istraživanja, inicijalno se bolesnicima koji odgovaraju navedenim uključnim kriterijima dalo pismeno objašnjenje istraživanja i prikupljen je njihov potpisani informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju. Prikupljeni su anamnestički podatci o bolesniku te su uneseni u tablice. Provedeno je prijeoperativno i poslijeoperativno psihološko testiranje te je nakon interpretacije rezultata stečen uvid u novonastali neurokognitivni deficit i pogoršanje postojećeg neurokognitivnog deficita. Osim toga (prije operativnog zahvata i nakon

operativnog zahvata) prikupljeni su uzorci plazme ispitanika i izmjerena je plazmatska koncentracija Aβ1- 42. Za vrijeme hospitalizacije prikupljeni su svi perioperativni podatci i parametri koji su uneseni u tablice.

Povezanost i stupanj djelovanja Aβ1- 42 na neurokognitivni deficit mjerena je usporedbom rezultata prijeoperativnog i poslijeoperativnog neurokognitivnog testiranja i prijeoperativnog i poslijeoperativnog mjerenja plazmatske koncentracije Aβ1- 42 te statističkom obradom podataka i dokazivanjem povezanosti. Povezanost i stupanj djelovanja perioperativnih čimbenika na neurokognitivni deficit i promjenu plazmatske koncentracije Aβ1- 42 utvrđena je statističkom obradom podataka i dokazivanjem statističke značajnosti.

Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Osijek, kao i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku.

4.2. Ispitanici

Ispitanici su bili bolesnici s koronarnom bolešću i indikacijom za kiruršku revaskularizaciju miokarda, hospitalizirani na Zavodu za kardijalnu i vaskularnu kirurgiju Klinike za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Sve kirurške procedure uključene u istraživanje proveo je tim kirurga Odjela kardijalne kirurgije.

Za uočavanje srednjeg učinka u razlici numeričkih varijabli (između skupina bolesnika koji imaju kiruršku revaskularizaciju miokarda uz pomoć uporabe stroja za ekstrakorporalnu cirkulaciju te bez uporabe stroja (uz veličinu efekta 0,8)) -uz razinu značajnosti od 0,05 i snagu 0,80 minimalna potrebna veličina uzorka je ukupno 54 ispitanika (izračun napravljen pomoću programa G*Power inačica 3.1.2, Franz Faul, Sveučilište u Kielu, Njemačka).

Prvu skupinu činili su bolesnici operirani standardnom procedurom CABG, dok su drugu skupinu činili bolesnici operirani OPCAB procedurom.

Svakom ispitaniku uključenom u studiju predočeno je pisano objašnjenje istraživanja te je svaki ispitanik potpisao informirani pristanak za sudjelovanje u studiji.

U istraživanje su uključeni samo bolesnici muškog spola, žene su isključene zbog neuroprotektivnih svojstava ženskih spolnih hormona koji bi mogli utjecati na rezultate (66). U studiju su uključeni svi bolesnici bez obzira na dob, ITM, anamnestičke podatke, funkcije i navike, komorbiditete, prethodne operacijske zahvate i vrijednosti EFLK. Isključivo su testirani bolesnici s koronarnom bolešću, bolesnici s drugim indikacijama za kardiokiruršku operaciju isključeni su zbog različite patofiziološke dinamike. Bolesnici s valvularnom bolešću, kojima

je indicirana zamjena valvule, separacija valvule ili popravljanje postojeće valvule (plastika valvule) pri ovim procedurama imaju velike količine mikroembolusa koji mogu utjecati na moždanu cirkulaciju (3). Iz studije su isključeni bolesnici koji uz koronarnu bolest imaju prethodni CVI, značajnu stenozu karotida, bubrežnu insuficijenciju i prethodnu kardiokiruršku operaciju u anamnezi.

4.3. Metode

Ispitanicima u obje skupine uzeti su svi prijeoperativni, intraoperativni i poslijeoperativni podatci i čimbenici, zatim su uneseni u tablice. Uneseni su dob, ITM, podatci o konzumiranju duhana i alkohola, uporaba sedativa i terapija u slučaju nesanice, prehrambene navike, komorbiditeti (hipertenzija, dijabetes tip I i II, kronična opstruktivna plućna bolest, ekstrakoronarna žilna bolest), terapija inzulinom, antidijabeticima, statinima, gastroprotektivima i ostala kronična terapija, stenoza karotidnih krvnih žila bez indikacije za operativni zahvat, prethodni operativni zahvati, akutni infarkt miokarda u anamnezi, koronarografija i broj postavljenih stentova, ejekcijska frakcija, broj okludiranih koronarnih krvnih žila, *Euroscore,* pridruženi kardiokirurški komorbiditeti, trajanje opće endotrahealne anestezije, trajanje ekstrakorporalne cirkulacije, trajanje okluzije aorte klemom, broj učinjenih premoštenja, intraoperativna transfuzija krvi, intraoperativne varijacije acidobaznog statusa, intraoperativni pad saturacije kisikom, poremećaji krvne slike, upalnih parametara, ureje i kreatinina, koagulograma, glikemije i acido-baznog statusa te vrijednosti troponina, produženo vrijeme mehaničke ventilacije u Jedinici intenzivnog liječenja, poslijeoperativna fibrilacija atrija, poslijeoperativna transfuzija krvi, primjena intraaortalne balon pumpe, poslijeoperativni akutni respiracijski distres sindrom i poslijeoperativna primjena opioidnih analgetika.

4.3.1. Prijeoperativni postupci vezani uz bolesnike

Bolesnicima su pri prijemu napravljene standardne krvne pretrage u sklopu pripreme za operaciju kirurške revaskularizacije miokarda, uz dodatak plazmatske koncentracije Aβ1-42, rendgen srca i pluća te anesteziološki pregled. Utvrđen je ITM te su prikupljeni anamnestički podatci. Praćene su vrijednosti laboratorijskih nalaza krvne slike, upalnih parametara, ureje i kreatinina, koagulograma, glikemije i acido-baznog statusa te vrijednosti troponina.

Svakom je ispitaniku u dva navrata (prije operativnog zahvata i 7 dana nakon zahvata) uzorkovano 3 mL periferne venske krvi u epruvetu s EDTA antikoagulansom (BD Vacutainer, Becton, Dickinson and Company, Francklin Lakes, New Jersey, SAD). Uzorci su centrifugirani

10 min na 3500 okr/min (engl. 3500 rpm), a nadsloj plazme zamrznut je na -70 stupnjeva. ELISA metodom izmjerena je plazmatska koncentracija Aβ1- 42 i to korištenjem komercijalnih ELISA kitova za detektiranje Aβ1- 42 u plazmi (Amyloid-beta (1-42) High Sensitive ELISA IBL International GmbH, Hamburg, Germany), a ti postupci izvršeni su u centralnom laboratoriju. Radi se o „sandwich" ELISA metodi, u njoj se koristi monoklonalno protutijelo na ljudski Aβ (38 - 42), kromatografski pročišćeno za detekciju plazmatskog Aβ (1 - 42).Zatim su u jažice dodani 100 μL uzorka plazme bolesnika i Aβ (1-42) standard te je pločica inkubirana tijekom noći na 4 °C. Pločica je isprana, dodan je konjugat enzima (HRP s anti-human Aβ IgG), pločica je inkubirana tijekom 60 minuta na 4 °C pomoću Thermoshake Incubator shakera (C. Gerhardt Company GmbH, Königswinter, Germany). Nakon inkubacije pločica je isprana, dodana je otopina supstrata i pločica je inkubirana u mraku, na sobnoj temperaturi, u trajanju od 30 minuta. Završno je u jažice dodana otopina 1M sumporne kiseline i pločica je očitana na 450 nm na ETI-Max 3000 ELISA procesoru (DiaSorin SpA, Saluggia, Italy).

Svi su ispitanici pri prijemu inicijalno testirani psihološkim testovima neurokognicije. Korišteni su testovi za ispitivanje verbalne memorije, test sposobnosti, opterećenja i pozornosti te test motoričkih sposobsnosti, koji su u skladu s konsenzusom procjene neurokognitivnih ishoda nakon kardiokirurških operacija (Statement of Consensus on Assesment of Neurobehavioral Outcomes After Cardiac Surgery) objavljenim u Ann Thorac Surg 1995. (3). Testovi su registrirani za Republiku Hrvatsku te time u skladu s demografskim i epidemiološkim obilježjima ispitanika. Proveo ih je klinički psiholog, u trajanju su od 60 minuta u jednom navratu prije operacije te 7 dana nakon operacije. Testovi su naručeni putem „Naklade Slap" te stranih dobavljača.

Rey Test auditivno-verbalnog učenja (engl. *Auditory Verbal Learning Test* AVLT) (Ray, 1964.; Taylor, 1959.) vrlo je često korišten mjerni instrument za ispitivanje pamćenja u kliničkoj populaciji. Namijenjen je za ispitivanje kratkoročnog i dugoročnog verbalnog pamćenja, sposobnosti novog učenja, strategija učenja te osjetljivosti na proaktivnu i retroaktivnu inhibiciju djece i odraslih. Primjena se sastoji od dviju lista s 15 riječi (A i B). Ispitanik prvo uči listu A iz pet pokušaja, nakon toga sluša listu B i ponavlja riječi koje je zapamtio. Nakon toga se od njega traži da ponovi riječi iz liste A (šesti pokušaj) te se traži ponovno dosjećanje liste, uobičajeno nakon 30 minuta (sedmi pokušaj). Nakon ovoga slijedi zadatak koji uključuje prepoznavanje, a koji je preporučljivo primijeniti ako je ispitanik u sedmom pokušaju ponovio manje od 13 riječi ili ako je razlika između petog i šestog pokušaja tri ili više riječi. U interpretaciji rezultata koristi se nekoliko različitih pokazatelja: broj

ponovljenih riječi iz liste A u prvom pokušaju, broj ponovljenih riječi iz liste B, razlika između broja ponovljenih riječi iz liste A u prvom pokušaju i liste B, povećanje broja riječi iz pet pokušaja učenja liste A (krivulja učenja), razlika između šestog i petog pokušaja ponavljanja liste A, razlika između sedmog i šestog pokušaja (lista A), broj ispravnih odgovora u zadatku prepoznavanja, vrsta pogrešaka: konfabulacije, fonemske ili semantičke asocijacije, intruzije iz liste A u listu B i obrnuto, ponavljanja već spomenutih riječi.

Bender vizualno-motorički geštalt test, točnije drugo izdanje Bender-geštalt II (G. G. Brannigan, Scott L. Decker) likovni test jedan je od najčešće korištenih testova u različitim psihologijskim procjenama jer je u određenoj mjeri osjetljiv na organska oštećenja mozga (Koppitz, 1960; Galić, 2002), a namijenjen je ispitivanju vizuo-motoričke integracije u djece i odraslih, kao i za određivanje emocionalnih indikatora. Test se sastoji od dvanaest predložaka s podražajima. Ispitanik treba olovkom precrtati svaki lik na prazan list papira. Nakon faze reprodukcije, slijedi zadatak dosjećanja precrtavanih likova. Primjenjiv je za ispitanike u dobi od 4 do 85 godina. Prema brojnim kriterijima, ispitivač boduje „pogreške" u pravilnom precrtavanju i dosjećanju predloženih slika. Ovaj princip ocjenjivanja standardiziran je u Hrvatskoj 2005. godine.

Mattis-DRS (Demention Rating Scale) koristi se za procjenu kognitivnog funkcioniranja starijih ispitanika i za praćenje kognitivnih promjena tijekom vremena. Skala je podijeljena u pet subskala koje mjere: pažnju (odstupanja s organskom podlogom), inicijaciju i perseveraciju, konstruktivne sposobnosti (dvodimenzionalne), konceptualizaciju i pamćenje.

4.3.2. Operativni postupak

Skupini bolesnika operiranih CABG procedurom najprije se napravi medijana sternotomija, zatim se prikaže perikard i srce. Ovisno je li premosnica unutrašnja prsna arterija ili velika vena safena, prikažu se te isprepariraju navedene strukture. Ovisno o nalazu koronarografije, prikaže se zatim koronarna arterija na kojoj će biti učinjeno premoštenje. Učini se aortotomija te kaniliranje aorte i desnog atrija, stavlja se klema na aortu te se u aortu iglom za instiliranje kardioplegije instilira kardioplegija tj. hipertonična otopina kalija. Napravi se topičko hlađenje srca te se pristupi preparaciji krvnih žila. Slijedi zatim distalna anastomoza na kompromitiranoj koronarnoj arteriji. Nakon toga se izvrši kreiranje proksimalne anastomoze na parcijalno klemanoj aorti te odvajanje bolesnika od stroja za ekstrakorporalnu cirkulaciju. Premosnice se testiraju mjeračem protoka. Ugradi se privremeni

atrijski i ventrikularni pacemaker. Postave se torakalni drenovi. Sternum se zatvori žičanim šavima te se rana zatvori po slojevima.

Skupini bolesnika operiranih OPCAB procedurom učini se medijana sternotomija, prikaže se perikard i srce. Ovisno je li premosnica unutrašnja prsna arterija ili velika vena safena, prikažu se te isprepariraju navedene strukture. Uz pomoć stabilizatora srca, isprepariraju se koronarne krvne žile i ušiju distalne anastomoze. Slijedi kreiranje proksimalne anastomoze na rubno klemanoj uzlaznoj aorti. Premosnice se testiraju mjeračem protoka. Ugradi se privremeni atrijski i ventrikularni pacemaker. Postave se torakalni drenovi. Sternum se zatvori žičanim šavima te se rana zatvori po slojevima.

4.3.3. Poslijeoperativni postupci

Nakon operacije bolesnik je smješten u jedinici intenzivnog liječenja gdje je intubiran i priključen na mehaničku ventilaciju, a tijekom cijelog boravka mjere se vitalni parametri, vrijednosti laboratorijskih nalaza krvne slike, upalnih parametara, ureje i kreatinina, koagulograma, glikemije i acido-baznog statusa te vrijednosti troponina. Treći dan nakon operacije izvade se torakalni drenovi i bolesnik se smješta na odjel kardiokirurgije. Petog do sedmog dana učine se kontrolne laboratorijske pretrage te RTG srca i pluća, zatim se bolesnik otpušta na kućnu njegu. Prije otpusta ponovi se psihološko testiranje te mjerenje koncentracije Aβ1 - 42 u plazmi. Povezanost i stupanj djelovanja Aβ1 - 42 na neurokognitivni deficit mjeri se usporedbom rezultata prijeoperativnog i poslijeoperativnog neurokognitivnog testiranja i prijeoperativnog i poslijeoperativnog mjerenja plazmatske koncentracije Aβ1 - 42 te statističkom obradom podataka i dokazivanjem povezanosti.

4.3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Razlike u kategorijskim varijablama prije i poslije operacije testirane su McNemar-Bowkerovim testom ili Testom marginalne homogenosti. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički su podatci opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona (uz Hodges Lehmannovu razliku medijana i 95 % raspon pouzdanosti razlike). Razlike u GUK-u, troponinu i plazmatskoj koncentraciji Aβ1 - 42, prije i poslije operacije u pojedinim skupinama bolesnika, testirane su Wilcoxonovim testom. Ocjena povezanosti između varijabli iskazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho (ρ).

Utjecaj pojedinih čimbenika na lošije kognitivno funkcioniranje nakon operacije, provjeren je logističkom regresijom (*Stepwise* metoda). ROC (engl. Receiver Operating Characteristic) analiza primijenjena je za određivanje optimalne granične vrijednosti, površine ispod ROC krivulje (engl. *area under the curve, AUC*), specifičnosti, osjetljivosti ispitivanih varijabli u slučaju lošijeg kognitivnog funkcioniranja nakon operacije.

Sve su *P* vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na Alpha=0,05. Za statističku analizu koristio **se** statistički program MedCalc® Statistical Software version 20 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org; 2021*) i IBM SPSS 23 (*IBM Corp.Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp*.)

5. REZULTATI

5.1. Obilježja bolesnika

Istraživanje je provedeno na 54 bolesnika muškog spola s indikacijom za kiruršku revaskularizaciju miokarda, od kojih je 34 (63 %) s primjenom (CABG) i 20 (37 %) bolesnika bez primjene izvantjelesnog krvotoka (OPCAB).

Medijan dobi svih bolesnika je 65 godina, u rasponu od 51 do najviše 80 godina. Značajno su stariji bolesnici operirani bez primjene izvantjelesnog krvotoka, medijana 69 godina, u rasponu od 52 do 79 godina (Mann Whitney U test, $P = 0{,}03$).

Indeks tjelesne mase (ITM) bolesnika je medijana 28,5 kg/m^2, u rasponu od 25 kg/m^2 do najviše 31,3 kg/m^2, bez značajne razlike s obzirom na primjenu izvantjelesnog krvotoka (Tablica 5.1.).

Tablica 5.1. Dob i indeks tjelesne mase bolesnika u odnosu na skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmann razlika	95 % CI		*P**
	CABG	OPCAB		Od	Do	
Dob bolesnika [godine]	63 (57 - 67)	69 (63 - 75)	5	1	10	**0,03**
ITM [kg/m^2]	28 (25 - 31)	29 (24 - 31,5)	0	-4	2	0,91

CABG-primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB-bez primjene izvantjelesnog krvotoka; CI-raspon pouzdanosti; ITM-indeks tjelesne mase
*Mann Whitney U test

S obzirom na indeks tjelesne mase, pothranjena su dva (4 %) bolesnika, normalno uhranjenih je 8 (15 %), dok ih je 44 (82 %) s prekomjernom masom ili su pretili, bez značajne razlike s obzirom na skupine prema primjeni izvantjelesnog krvotoka. Na svoju prehranu ne pazi 45 (83 %) bolesnika.

Naviku konzumiranja duhana ima 12 (22 %) bolesnika, bivših pušača je 13 (24 %), a alkohol konzumira 14 (26 %) bolesnika, bez značajnih razlika u odnosu na to jesu li iz skupine

CABG ili OPCAB. Sedative uzima 9 (17 %) bolesnika, nešto više iz skupine OPCAB, ali bez značajne razlike (Tablica 5.2.).

Tablica 5.2. Prehrambene navike, konzumiranja duhana i alkohola te uporaba sedativa kod bolesnika s obzirom na primjenu izvantjelesnog krvotoka

	Broj (%) bolesnika prema skupinama			*P**
	CABG	OPCAB	Ukupno	
Uhranjenost				
Pothranjeni	0	2 (10)	2 (4)	
Normalne uhranjenosti	5 (15)	3 (15)	8 (15)	0,20
Prekomjerna tjelesna masa	17 (50)	6 (30)	23 (43)	
Pretili	12 (35)	9 (45)	21 (39)	
Prehrambene navike				
Dijetna prehrana	4 (12)	5 (25)	9 (17)	0,27
Ne pazi na prehranu	30 (88)	15 (75)	45 (83)	
Konzumiranje duhana				
Da	7 (21)	5 (25)	12 (22)	0,74
Ne	27 (79)	15 (75)	42 (78)	
Bivši pušač				
Da	10 (29)	3 (15)	13 (24)	0,33
Ne	24 (71)	17 (85)	41 (76)	
Konzumacija alkohola				
Da	11 (32)	3 (15)	14 (26)	0,21
Ne	23 (68)	17 (85)	40 (74)	
Uporaba sedativa				
Da	4 (12)	5 (25)	9 (17)	0,27
Ne	30 (88)	15 (75)	45 (83)	
Ukupno	34 (100)	20 (100)	54 (100)	

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; *Fisherov egzaktni test

Od arterijske hipertenzije boluje 53 (98 %) bolesnika, a od dijabetesa 23 (43 %) (svi bolesnici koji imaju dijabetes imaju tip 2).Na inzulinskoj terapiji je 10/23 bolesnika, na antidijabeticima njih 13/23, dok su 4/23 bolesnika i na inzulinskoj i na antidijabetičkoj terapiji (Tablica 5.3.).

S obzirom na komorbiditete, 47 (87 %) bolesnika ima dislipidemiju, KOPB ima 5 (9 %) ekstrakoronarnu žilnu bolest njih 9 (17 %), a neku drugu bolest ima 26 (48 %) bolesnika (Tablica 5.4.).

Tablica 5.3. Raspodjela bolesnika prema tome boluju li od arterijske hipertenzije i dijabetesa s obzirom na primjenu izvantjelesnog krvotoka

	Broj (%) bolesnika prema skupinama			*P**
	CABG	OPCAB	Ukupno	
Arterijska hipertenzija				
Da	33 (97)	20 (100)	53 (98)	> 0,99
Ne	1 (3)	0 (0)	1 (2)	
Dijabetes				
Da	15 (44)	8 (40)	23 (43)	> 0,99
Ne	19 (56)	12 (60)	31 (57)	
Dijabetes tip 2	15 (44)	8 (40)	23 (43)	> 0,99
Ukupno	34 (100)	20 (100)	54 (100)	
Terapija				
Inzulin	6/15	4/8	10/23	0,69
Antidijabetici	13/15	4/8	17/23	0,13

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; *Fisherov egzaktni test

Tablica 5.4. Raspodjela komorbiditeta s obzirom na primjenu izvantjelesnog krvotoka

	Broj (%) bolesnika prema skupinama			*P**
	CABG	OPCAB	Ukupno	
Dislipidemija				
Da	30 (88)	17 (85)	47 (87)	> 0,99
Ne	4 (12)	3 (15)	7 (13)	
KOPB				
Da	4 (12)	1 (5)	5 (9)	0,64
Ne	30 (88)	19 (95)	49 (91)	
Ekstrakoronarna žilna bolest				
Da	7 (21)	2 (10)	9 (17)	0,46
Ne	27 (79)	18 (90)	45 (83)	
Ostali komorbiditeti				
Da	17 (50)	9 (45)	26 (48)	0,46
Ne	17 (50)	11 (55)	28 (52)	
Ukupno	34 (100)	20 (100)	54 (100)	

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; *Fisherov egzaktni test

Antihipertenzivi su terapija kod 53 (98 %) bolesnika, statini kod 49 (91 %) bolesnika, 4 (7 %) bolesnika uzimaju bronhodilatatore, a neku drugu terapiju 27 (50 %) bolesnika. Gastroprotektive uzimaju 42 (78 %) bolesnika, od kojih značajno više, njih 30 (88 %) iz skupine CABG (Fisherov egzaktni test, $P = 0,03$) (Tablica 5.5.).

Tablica 5.5. Primjena terapije u odnosu na skupine

	Broj (%) bolesnika prema skupinama			*P**
	CABG	OPCAB	Ukupno	
Antihipertenzivi				
Da	33 (97)	20 (100)	53 (98)	> 0,99
Ne	1 (3)	0	1 (2)	
Statini				
Da	30 (88)	19 (95)	49 (91)	0,64
Ne	4 (12)	1 (5)	5 (9)	
Gastroprotektivi				
Da	30 (88)	12 (60)	42 (78)	**0,03**
Ne	4 (12)	8 (40)	12 (22)	
Bronhodilatator				
Da	3 (9)	1 (5)	4 (7)	> 0,99
Ne	31 (91)	19 (95)	50 (93)	
Ostala terapija				
Da	18 (53)	9 (45)	27 (50)	0,78
Ne	16 (47)	11 (55)	27 (50)	
Ukupno	34 (100)	20 (100)	54 (100)	

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; *Fisherov egzaktni test

Do sada je 37 (69 %) bolesnika imalo zahvate, i to njih 30 (81 %) jedan ili dva zahvata, s četiri zahvata su samo dva (5 %) bolesnika. Promjene na karotidama se uočavaju kod 22 (41 %) bolesnika. Kardiokomorbiditete ima ukupno 41 (46 %) bolesnik, bez značajnih razlika s obzirom na skupine. Akutni infarkt miokarda (AIM) imalo je 34 (63 %) bolesnika, značajnije više bolesnici iz skupine OPCAB (Fisherov egzaktni test, $P = 0,04$).

Do sada stent ima ugrađeno 39 (72 %) bolesnika, a veći broj okludiranih žila imaju značajnije više bolesnici iz skupine CABG (Fisherov egzaktni test, $P=0,005$), kao i broj bypassa (Fisherov egzaktni test, $P < 0,01$), u odnosu na OPCAB skupinu bolesnika(Tablica 5.6.).

Tablica 5.6. Dosadašnji zahvati, ugradnje stenta, kardiokomorbiditeti i promjene na krvnim žilama u odnosu na skupine

	Broj (%) bolesnika prema skupinama			*P**
	CABG	OPCAB	Ukupno	
Bolesnik do sada imao zahvate				
Da	24 (71)	13 (65)	37 (69)	0,77†
Ne	10 (29)	7 (35)	17 (31)	
Koliko zahvata				
Jedan	12 (50)	5 (38)	17 (46)	
Dva	9 (38)	4 (31)	13 (35)	0,58
Tri	2 (8)	3 (23)	5 (14)	
Četiri	1 (4)	1 (8)	2 (5)	
Promjene na karotidama				
Ima promjene	14 (41)	8 (40)	22 (41)	> 0,99†
Bez promjena	20 (59)	12 (60)	32 (59)	
Ima kardiokomorbiditete	26 (77)	15 (75)	41 (46)	> 0,99
Akutni infarkt miokarda (AIM)	18 (53)	16 (80)	34 (63)	**0,04**
Stent				
Ima	26 (76)	13 (65)	39 (72)	0,36†
Nema	8 (24)	7 (35)	15 (28)	
Okludirane žile				
1	1 (3)	3 (15)	4 (7)	
2	8 (24)	10 (50)	18 (33)	**0,005**
3	15 (44)	7 (35)	22 (41)	
4	10 (29)	0	10 (19)	
Bypass				
1	1 (3)	9 (45)	10 (19)	
2	12 (35)	10 (50)	22 (41)	**<0,001**
3	15 (44)	1 (5)	16 (30)	
4	6 (18)	0	6 (11)	
Ukupno	34 (100)	20 (100)	54 (100)	

CABG-primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB-bez primjene izvantjelesnog krvotoka; *Fisherov egzaktni test;†χ^2 test

U skupini bolesnika s CABG medijan sistoličke funkcije lijeve klijetke je 59 % (interkvartilnog raspona 49 % do 61 %), što je značajno više od medijana ejekcijske frakcije bolesnika iz skupine OPCAB (Mann Whitney U test, P = 0,04), (Tablica 5.7.).

Tablica 5.7. Ejekcijska frakcija u odnosu na skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmann razlika	95 % CI		*P**
	CABG	OPCAB		Od	Do	
Ejekcijska frakcija [%]	59 (49 - 61)	50 (39 - 54,5)	-8	-14	0	**0,04**

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; CI- raspon pouzdanosti; *Mann Whitney U test

Prema vrijednostima ejekcijske frakcije, 38 (70,4 %) bolesnika ima ejekcijsku frakciju veću od 50 %, bez značajne razlike u odnosu na skupine (Tablica 5.8).

Tablica 5.8. Podjela prema vrijednosti ejekcijske frakcije u odnosu na skupine

	Broj (%) bolesnika prema skupinama			*P**
	CABG	OPCAB	Ukupno	
Ejekcijska frakcija				
do 50 %	9 (27)	7 (35)	16 (30)	0,51
više od 50 %	25 (74)	13 (65)	38 (70)	

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; * χ^2 test

Po europskom sustavu za procjenu rizika kod kardiokirurških zahvata (*EuroSCORE*), ispitanici CABG skupine imali su medijan *EuroSCORE-a* 3,02 % (interkvartilnog raspona 1,3 % do 5,3 %), a ispitanici s OPCAB 4,34 % (interkvartilnog raspona 1,6 % do 5,8 %). Razlika u *EuroSCORE-u* u odnosu na skupine bolesnika nije značajna (Tablica 5.9.)

Tablica 5.9. Razlike u *EuroSCORE-u* odnosu na skupine

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmann razlika	95 % CI		*P**
	CABG	OPCAB		Od	Do	
EuroSCORE (%)	3,02 (1,3 - 5,3)	4,34 (1,6 - 5,8)	0,51	-0,97	2,81	0,43

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; CI- raspon pouzdanosti; *Mann Whitney U test

5.2. Perioperativni postupci i vrijednosti

Vrijeme klemanja aorte u skupini CABG je medijana 57 minuta (interkvartilnog raspona od 49 do 71 minuta), u rasponu od 33 do 111 minuta, a trajanja izvantjelesnog krvotoka medijana 103 minute (interkvartilnog raspona od 91 do 128 minute) u rasponu od 60 do 159 minuta.

Anestezija je trajala u rasponu od 4 do 8 sati, značajno je dulje trajanje zabilježeno u skupini CABG bolesnika, medijana 6 sati (interkvartilnog raspona od 5 do 7 sati) u odnosu na bolesnike iz OPCAB skupine (Mann Whitney U test, P = 0,006), (Tablica 5.10.).

Tablica 5.10. Razlike u trajanju anestezije između skupina

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmann razlika	95 % CI		*P**
	CABG	OPCAB		Od	Do	
Trajanje anestezije [sati]	6 (5 - 7)	5 (5 - 6)	-1	-2	0	**0,006**

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; CI- raspon pouzdanosti; *Mann Whitney U test

Nema značajnih razlika u vrijednostima preoperativnog i postoperativog GUK-a te plazmatske koncentracije Aβ1- 42. Postoperativne vrijednosti troponina su značajno niže u skupini OPCAGB bolesnika, medijana 0,71 (interkvartilnog raspona od 0,31 do 2,47) (Mann Whitney U test, P = 0,01), u odnosu na CABG skupinu. Bolesnici s CABG procedurom imaju

značajno veću apsolutnu razliku između vrijednosti Aβ1- 42 prije i poslije operacije, medijana 1,33 (interkvartilnog raspona od 0,39 do 3,51) (Mann Whitney U test, $P = 0,02$) (Tablica 5.11.).

Snižene vrijednosti Aβ1- 42 poslije operacije ima 26 (48 %) bolesnika, više od prijeoperacijskih vrijednosti ima 28 (52 %) bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na skupine (Tablica 5.12.).

Tablica 5.11. Prijeoperativne i postoperativne vrijednosti CRP-a, GUK-a, troponina i Aβ1- 42 prema skupinama

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmann razlika	95 % CI		*P**
	CABG	OPCAB		Od	Do	
CRP	15,6 (8,5 - 29,3)	16,2 (4,9 - 25,5)	-1,9	-9,1	5,8	0,64
GUK[mmol/L] preoperativni	6,2 (5,1 - 8,2)	6,1 (5,5 - 8,5)	0,1	-1	1	0,87
GUK [mmol/L] postoperativni	6 (5,6 - 7,3)	6,1 (5,8 - 7,2)	0,1	-0,6	0,6	0,79
Troponin [ng/L] preoperativni	0,014 (0,003 - 0,03)	0,024 (0,009 - 0,324)	0,01	-0,002	0,078	0,12
Troponin [ng/L] postoperativni	3,1 (1,37 - 6,88)	0,71 (0,31 - 2,47)	-1,99	-4,45	-0,32	**0,01**
Aβ1-42 preoperativni	1,89 (0,56 - 5,21)	1,18 (0,36 - 3,42)	-0,63	-2,16	0,12	0,09
Aβ1-42 postoperativni	2,82 (0,62 - 5,59)	1,24 (0,51 - 2,92)	-0,93	-2,78	0,08	0,09
Apsolutna razlika pre i post operativnog Aβ1-42	1,33 (0,39 - 3,51)	0,24 (0,135 - 0,88)	-0,7	-2,03	-0,07	**0,02**

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; CI- raspon pouzdanosti;
*Mann Whitney U test

Tablica 5.12. Rast ili pad poslijeoperativnih vrijednosti Aβ1- 42 u odnosu na skupine

Vrijednosti Aβ1- 42 nakon operacije	Broj (%) bolesnika prema skupinama			*P**
	CABG	OPCAB	Ukupno	
Snižene u odnosu na prije operacije	17 (50)	9 (45)	26 (48)	0,78
Povećane u odnosu na prije operacije	17 (50)	11 (55)	28 (52)	
Ukupno	34 (100)	20 (100)	54 (100)	

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; CI- raspon pouzdanosti;
*Fisherov egzaktni test

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenjena je povezanost apsolutne razlike prije i poslije operativnog Aβ1- 42 s biokemijskim vrijednostima, u obje skupine. Jedina značajna veza, u skupini bolesnika s OPCAB metodom, veza je između apsolutne razlike Aβ1- 42 i indeksa tjelesne mase (Spearmanov koeficijent korelacije Rho = 0,449 *P* = 0,04), odnosno bolesnici većeg indeksa tjelesne mase imaju manju apsolutnu razliku u vrijednosti Aβ1- 42 prije i poslije operacije (Tablica 5.13).

Tablica 5.13. Povezanost Aβ1- 42 prije i poslije operacije te apsolutne razlike s dobi, indeksom tjelesne mase i biokemijskim vrijednostima svih bolesnika i prema skupinama

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)		
	Aβ1- 42 prije op	Aβ1- 42 poslije op	Apsolutna razlika
Svi ispitanici			
Dob bolesnika	0,038 (0,78)	0,087 (0,53)	-0,113 (0,42)
Indeks tjelesne mase	0,145 (0,30)	0,186 (0,18)	0,237 (0,09)
Urea	0,135 (0,33)	0,051 (0,72)	-0,001 (0,99)
Kreatinin	0,249 (0,07)	0,158 (0,25)	0,111 (0,42)
Protrombinsko vrijeme	0,081 (0,56)	0,008 (0,95)	0,199 (0,15)
Ejekcijska frakcija	-0,132 (0,34)	0,126 (0,37)	0,092 (0,51)
CABG			
Dob bolesnika	-0,056 (0,75)	0,030 (0,87)	-0,247 (0,16)
Indeks tjelesne mase	-0,043 (0,81)	0,064 (0,72)	0,075 (0,67)
Urea	0,064 (0,72)	-0,102 (0,57)	-0,114 (0,52)
Kreatinin	0,086 (0,63)	-0,017 (0,93)	-0,097 (0,59)
Protrombinsko vrijeme	-0,020 (0,91)	-0,110 (0,53)	0,149 (0,40)
Ejekcijska frakcija	-0,166 (0,35)	0,145 (0,41)	-0,014 (0,94)
OPCAB			
Dob bolesnika	0,249 (0,29)	0,401 (0,08)	0,270 (0,25)
Indeks tjelesne mase	**0,459 (0,04)**	0,342 (0,14)	**0,449 (0,04)**
Urea	0,196 (0,41)	0,254 (0,28)	0,136 (0,57)
Kreatinin	0,409 (0,07)	0,348 (0,13)	0,410 (0,07)
Protrombinsko vrijeme	0,176 (0,46)	0,116 (0,63)	0,222 (0,35)
Ejekcijska frakcija	-0,246 (0,30)	-0,168 (0,48)	0,062 (0,80)

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka

Nema značajnih razlika u vrijednostima ureje, kreatinina i protrombinskog vremena u odnosu na skupine (Tablica 5.14.).

Tablica 5.14. Razlike u vrijednostima ureje, kreatinina i protrombionskog vremena,prema skupinama

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmann razlika	95 % CI		*P**
	CABG	OPCAB		Od	Do	
Urea	6,7 (5,8 - 7,6)	6,5 (4,75 - 7,7)	-0,4	-1,5	0,8	0,49
Kreatinin	92,5 (82 - 102)	84 (74,5 - 105,5)	-7	-18	5	0,21
Protrombinsko vrijeme	1,03 (0,96 - 1,07)	0,99 (0,95 - 1,04)	-0,03	-0,07	0,02	0,28

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; CI- raspon pouzdanosti;
*Mann Whitney U test

S obzirom na vrijednosti prije i poslije operacije, nema značajnih razlika u GUK-u i plazmatskoj koncentraciji Aβ1- 42. U skupini CABG, poslijeoperativne vrijednosti troponina značajno su više, medijana 3,1 ng/L (interkvartilnog raspona od 1,37 ng/L do 6,88 ng/L) u odnosu na prijeoperativne vrijednosti (Wilcoxonov test, $P < 0,001$). U skupini OPCAB, nema značajnih razlika u promatranim vrijednostima u odnosu na prije i poslije operacije (Tablica 5.15.).

Tablica 5.15. Razlike u GUK-u, troponinu i plazmatskoj koncentraciji Aβ1- 42, prije i poslije operacije u pojedinim skupinama bolesnika

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmann razlika	95 % CI		*P**
	Prijeoperativno	Poslijeoperativno		Od	Do	
CABG						
GUK [mmol/L]	6,2 (5,1 - 8,2)	6 (5,6 - 7,3)	-0,2	-0,9	0,5	0,38
Troponin [ng/L]	0,014 (0,003 - 0,03)	3,1 (1,37 - 6,88)	4,20	2,73	7,06	< **001**
Aβ1-42	1,89 (0,56 - 5,21)	2,82 (0,62 - 5,59)	-0,02	-1,17	0,92	0,96
OPCAB						
GUK [mmol/L]	6,1 (5,5 - 8,5)	6,1 (5,8 - 7,2)	-0,25	-1,75	0,55	0,67
Troponin [ng/L]	0,024 (0,009 - 0,324)	0,71 (0,31 - 2,47)	0,44	-0,26	1,38	0,11
Aβ1-42	1,18 (0,36-3,42)	1,24 (0,51-2,92)	-0,05	-0,88	0,20	0,76

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; CI- raspon pouzdanosti; *Wilcoxon test

Intraaortalna balon pumpa postavljena je kod 4 (7 %) bolesnika. Intraoperativno 24 (44 %) bolesnika primilo je transfuziju, značajno više bolesnici iz CABG skupine, njih 20 (59 %), (Fisherov egzaktni test, $P = 0,01$). Poslijeoperativni porast troponina bilježi se u 49 (91 %) bolesnika, značajno manje bolesnika iz skupine s OPCAB metodom (Fisherov egzaktni test, $P = 0,005$). Pad saturacije bilježi se u 3 (6 %) bolesnika, a u 6 (11 %) bolesnika poremećen je acidobazni status tijekom operacije. Od tih šest bolesnika samo je 1/6 iz OPCAB skupine s pH vrijednošću 7,3, dok 2/6 bolesnika iz CABG skupine ima pH 7,5, a 1/6 bolesnik vrijednost pH od 7,3. Fibrilacija atrija bilježi se u 8 (15 %) bolesnika, a s obzirom na intubaciju, većina bolesnika, njih 44 (81 %) ekstubirana je isti dan. Nema značajnih razlika u odnosu na skupine (Tablica 5.16.).

Tablica 5.16. Postavljanje IABP, vrijednosti troponina, primljena transfuzija te komplikacije u odnosu na skupine

	Broj (%) bolesnika prema skupinama			*P**
	CABG	OPCAB	Ukupno	
Postavljena IABP				> 0,99
Da	3 (9)	1 (5)	4 (7)	
Ne	31 (91)	19 (95)	50 (93)	
Vrijednosti troponina poslije zahvata				**0,005**
Porast vrijednosti	32 (100)	15 (75)	49 (91)	
Niže vrijednosti	0	5 (25)	5 (9)	
Primljena transfuzija				
Intraoperativno	20 (59)	4 (20)	24 (44)	**0,01**
Poslijeoperativno	19 (56)	8 (40)	27 (50)	0,40
Pad saturacije				
Da	3 (9)	0	3 (6)	0,29
Ne	31 (91)	20 (100)	51 (94)	
Acidobazni status				
Poremećen tijekom operacije	5 (15)	1 (5)	6 (11)	0,40
Uredan	29 (85)	19 (95)	48 (89)	
Fibrilacija atrija				
Da	7 (21)	1 (5)	8 (15)	0,23
Ne	27 (79)	19 (95)	46 (85)	
Intubacija				
Ekstubiran isti dan	29 (85)	15 (75)	44 (81)	0,47
Produžena intubacija	5 (15)	5 (25)	10 (19)	
Ukupno	34 (100)	20 (100)	54 (100)	

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; CI- raspon pouzdanosti;
*Fisherov egzaktni test

Jedan bolesnik iz skupine OPCAB (5 %), razvio je sindrom akutnog respiracijskog distresa (ARDS) (Tablica 5.17.).

Tablica 5.17. Sindrom akutnog respiracijskog distresa u odnosu na skupine

	Broj (%) bolesnika prema skupinama			*P**
	CABG	OPCAB	Ukupno	
Sindrom akutnog respiracijskog distresa (ARDS)				
Da	0	1 (5)	1 (2)	0,37
Ne	34 (100)	19 (95)	53 (98)	
Ukupno	34 (100)	20 (100)	54 (100)	

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; CI- raspon pouzdanosti;
*Fisherov egzaktni test

5.3. Prijeoperacijske i poslijeoperacijske kognitivne funkcije

Neurokognitivni status prije i poslije operacije ocijenjen je testovima za ispitivanje verbalne memorije, testom sposobnosti, opterećenja i pozornosti te testom motoričkih sposobnosti, koje su u skladu s konsenzusom procjene neurokognitivnih ishoda nakon kardiokirurških operacija.

5.3.1. Bender vizualno-motorički geštalt test

Ovim testom, koji je osjetljiv na organska oštećenja mozga, procijenjena je vizuo-motorička integracija i emocionalni indikatori, a procijenjeni su precrtavanjem određenih likova i dosjećanjem predloženih slika. Uočeno je da prije operacije nema značajnih razlika u precrtavanju i dosjećanju između skupina CABG i OPCAB, dok poslijeoperacijski značajno lošije rezultate u precrtavanju pokazuje skupina s CABG metodom, medijana 32,5 (interkvartilnog raspona od 11 do 53) (Mann Whitney U test, $P = 0,03$) (Tablica 5.18.).

Tablica 5.18. Prijeoperacijske i poslijeoperacijske razlike u precrtavanju i dosjećanju s obzirom na primjenu izvantjelesnog krvotoka

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmann razlika	95 % CI		*P**
	CABG (n=34)	OPCAB (n=20)		Od	Do	
Prijeoperac.						
Precrtavanje	46 (18 - 69)	61 (23 - 79)	9	-9	27	0,31
Dosjećanje	16 (4 - 27)	17 (5 - 42)	2	-5	15	0,39
Poslijeoperac.						
Precrtavanje	32,5 (11 - 53)	54 (35 - 70)	16,5	1	34	**0,03**
Dosjećanje	16 (5 - 32)	22 (6 - 44)	5	-4	18	0,25

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; CI- raspon pouzdanosti;

*Mann Whitney U test

Prijeoperacijsko precrtavanje ispod prosjeka ima 15 (28 %) bolesnika, a dosjećanje njih 35 (65 %). Iako je nešto veći broj bolesnika s vrijednostima ispod prosjeka u skupini s CABG procedurom, ne uočava se statistička značajnost u razlici raspodjele. Poslijeoperacijsko precrtavanje ispod prosjeka ima 17 (31 %) bolesnika, a dosjećanje 35 (65 %) bolesnika, nešto više bolesnika s CABG metodom, no bez značajne razlike u raspodjeli bolesnika (Tablica 5.19.).

Tablica 5.19. Raspodjela bolesnika prema skupinama po precrtavanju i dosjećaju u odnosu na skupine CABG i OPCAB

	Broj (%) bolesnika prema skupinama			*P**
	CABG	OPCAB	Ukupno	
Prijeoperacijsko				
Precrtavanje				
Ispod prosjeka (< 25)	10 (29)	5 (25)	15 (28)	0,80†
Prosječno (25 - 75)	18 (53)	10 (50)	28 (52)	
Iznad prosjeka (> 75)	6 (18)	5 (25)	11 (20)	
Dosjećanje				
Ispod prosjeka (< 25)	24 (71)	11 (55)	35 (65)	0,23
Prosječno (25 - 75)	10 (29)	8 (40)	18 (33)	
Iznad prosjeka (> 75)	0	1 (5)	1 (2)	
Poslijeoperacijsko				
Precrtavanje				
Ispod prosjeka (< 25)	13 (38)	4 (20)	17 (31)	0,39
Prosječno (25 - 75)	18 (53)	13 (65)	31 (57)	
Iznad prosjeka (> 75)	3 (9)	3 (15)	6 (11)	
Dosjećanje				
Ispod prosjeka (< 25)	23 (68)	12 (60)	35 (65)	0,71
Prosječno (25 - 75)	10 (29)	6 (30)	16 (30)	
Iznad prosjeka (> 75)	1 (3)	2 (10)	3 (6)	

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; CI- raspon pouzdanosti; *Fisherov egzaktni test; †χ^2 test

U skupini bolesnika s CABG procedurom, s obzirom na precrtavanje, prije operacije ispod prosjeka bilo je 10 (29 %) bolesnika, a nakon operacije njih 13 (38 %), broj s prosječnim vrijednostima ostao je isti, a smanjio se broj bolesnika koji su po precrtavanju pripadali u iznadprosječne, sa 6 (18 %) na 3 (9 %) bolesnika.

Vezano uz dosjećanje, prije operacije ispod prosjeka bilo je 24 (71 %) bolesnika, a nakon operacije njih 23 (68 %), broj s prosječnim vrijednostima ostao je isti, a nakon operacije jedan je bolesnik bio s dosjećanjem iznad prosjeka (Tablica 5.20.).

Tablica 5.20. Raspodjela bolesnika prije i poslije operacije prema rezultatima precrtavanja i dosjećanja u skupini CABG

CABG		Broj (%) **prije operacije**				*P**
		Ispod prosjeka	Prosječno	Iznad prosjeka	Ukupno	
	Precrtavanje					
Poslije Operacije	Ispod prosjeka (< 25)	9	3	1	13 (38)	0,39
	Prosječno (25 - 75)	1	14	3	18 (53)	
	Iznad prosjeka (> 75)	0	1	2	3 (9)	
	Ukupno	10 (29)	18 (53)	6 (18)	34	
	Dosjećanje					
Poslije Operacije	Ispod prosjeka (< 25)	20	3	0	23 (68)	0,48†
	Prosječno (25 - 75)	4	6	0	10 (29)	
	Iznad prosjeka (> 75)	0	1	0	1 (3)	
	Ukupno	24 (71)	10 (29)	0	34	

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; CI- raspon pouzdanosti; *McNemar-Bowkerov test; †Test marginalne homogenosti

U skupini bolesnika s OPCAB, s obzirom na precrtavanje, smanjio se broj bolesnika koji su prije operacije imali iznadprosječne rezultate, s 5/20 na 3/20 bolesnika, a kod dosjećanja, broj bolesnika prije operacije s ispodprosječnim vrijednostima povećao se s 11/20 na 12/20 bolesnika, no bez značajne razlike u raspodjeli (Tablica 5.21.).

Tablica 5.21. Raspodjela bolesnika prije i poslije operacije prema rezultatima precrtavanja i dosjećanja u skupini OPCAB

OPCAB		Broj (%) **prije operacije**				*P**
		Ispod prosjeka	Prosječno	Iznad prosjeka	Ukupno	
	Precrtavanje					
Poslije Operacije	Ispod prosjeka (< 25)	3	1	0	4/20	0,26
	Prosječno (25 - 75)	1	9	3	13/20	
	Iznad prosjeka (> 75)	1	0	2	3/20	
	Ukupno	5/20	10/20	5/20	20	
	Dosjećanje					
Poslije Operacije	Ispod prosjeka (< 25)	10	2	0	12/20	0,22
	Prosječno (25 - 75)	0	6	0	6/20	
	Iznad prosjeka (> 75)	1	0	1	2/20	
	Ukupno	11/20	8/20	1/20	20	

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB-bez primjene izvantjelesnog krvotoka; *McNemar-Bowkerov test

5.3.2. Rey test auditivno-verbalnog učenja

Ovim instrumentom ispitalo se pamćenje (kratkoročno i dugoročno) prije i poslije operacije u skupinama CABG i OPCAB. Uočeno je da prije operacije nema značajnih razlika u ocjeni dosjećanja i ukupnom pamćenju između skupina CABG i OPCAB (Tablica 5.22.).

Tablica 5.22. Prijeoperacijske i poslijeoperacijske razlike u dosjećanju i u ukupnoj skali RAVL testa

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmann	95 % CI		*P**
	CABG (n = 34)	OPCAB (n = 20)	razlika	Od	Do	
Prijeoperacij.						
Dosjećanje	14 (12 - 14)	13 (11,5 - 14,5)	0	-2	1	0,53
Ukupno	35 (29 - 43)	34 (27 - 44,5)	-1	-8	4	0,59
Poslijeoperac,						
Dosjećanje	13 (12 - 15)	13 (12 - 15)	0	-2	1	0,66
Ukupno	38 (30 - 47)	38 (25 - 47)	-1	-8	7	0,72

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; CI- raspon pouzdanosti; *Mann Whitney U test

Nema značajnih razlika u dosjećanju i ukupnom pamćenju u odnosu na skupine (Tablica 5.23.).

Tablica 5.23. Raspodjela bolesnika prema skupinama po dosjećaju i ukupnom pamćenju u odnosu na skupine CABG i OPCAB (RAVL test)

	Broj (%) bolesnika prema skupinama			*P**
	CABG	OPCAB	Ukupno	
Prijeoperacijsko				
Dosjećanje				
Prosječno	18 (53)	6 (30)	24 (44)	0,10
Ispod prosjeka	16 (47)	14 (70)	30 (56)	
Ukupno pamćenje				
Prosječno	11 (32)	6 (30)	17 (31)	0,86
Ispod prosjeka	23 (68)	14 (70)	37 (69)	
Poslijeoperacijski				
Dosjećanje				
Prosječno	16 (47)	7 (35)	23 (43)	0,39
Ispod prosjeka	18 (53)	13 (65)	31 (57)	
Ukupno pamćenje				
Prosječno	12 (35)	7 (35)	19 (35)	0,98
Ispod prosjeka	22 (65)	13 (65)	35 (65)	

CABG-primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB-bez primjene izvantjelesnog krvotoka; *χ^2 test

U skupini bolesnika s CABG metodom, s obzirom na dosjećanje prije i poslije operacije, povećao se broj bolesnika sa 16 (47 %) na 18 (53 %) koji su ispod prosjeka, no sve razlike u raspodjeli, iako se uočavaju, nisu statistički značajne (Tablica 5.24.).

Tablica 5.24. Raspodjela bolesnika prije i poslije operacije, prema rezultatima precrtavanja i dosjećanja u skupini CABG

		Broj (%) **prije operacije**			*P**
		Prosječno	Ispod prosjeka	Ukupno	
CABG					
	Dosjećanje				
Poslije operacije	Prosječno	12	4	16 (47)	0,75
	Ispod prosjeka	6	12	18 (53)	
	Ukupno	18 (53)	16 (47)	34	
	Ukupno pamćenje				
Poslije operacije	Prosječno	6	6	12 (35)	> 0,99
	Ispod prosjeka	5	17	22 (65)	
	Ukupno	11 (32)	23 (68)	34	
OPCAB					
	Dosjećanje				
Poslije operacije	Prosječno	5	2	7/20	> 0,99
	Ispod prosjeka	1	12	13/20	
	Ukupno	6 20	14/20	20	
	Ukupno pamćenje				
Poslije operacije	Prosječno	4	3	7/20	>0,99
	Ispod prosjeka	2	11	13/20	
	Ukupno	6/20	14/20	20	

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; *McNemar-Bowkerov test

5.3.3. Kognitivno funkcioniranje starijih ispitanika

Ovim instrumentom procijenilo se kognitivno funkcioniranje starijih bolesnika (praćenje kognitivnih promjena tijekom vremena) u skupinama CABG i OPCAB. Uočeno je da prije i poslije operacije nema značajnih razlika u ocjeni pojedinih domena i ukupne skale kognitivnog funkcioniranja između skupina CABG i OPCAB (Tablica 5.25.).

Tablica 5.25. Prijeoperacijske i poslijeoperacijske razlike u pojedinim domenama i ukupnoj DRS skali

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmann razlika	95 % CI		*P**
	CABG (n=34)	OPCAB (n=20)		Od	Do	
Prijeoperacijski						
Pažnja	36 (35 - 36)	36 (34,3 - 36)	0	-1	1	0,98
Inicijativnost	35 (32 - 37)	36 (32 - 37)	0	-1	2	0,83
Konstrukcije	6 (6 - 6)	6 (6 - 6)	0	0	0	0,31
Konceptualizacija	37 (35 - 38,3)	37 (35,3 - 39)	0	-1	2	0,55
Pamćenje	23 (20,8 - 24)	22 (20,3 - 24)	0	-2	1	0,74
Ukupno	136,5 (129 - 138)	137,5 (129,3 - 139)	1	-2	5	0,47
Poslijeoperacijski						
Pažnja	36 (35 - 36)	36 (35 - 36,8)	0	0	1	0,62
Inicijativnost	35,5 (31,8 - 37)	34,5 (29,3 - 37)	0	-3	0	0,44
Konstrukcije	6 (6 - 6)	6 (6 - 6)	0	0	0	0,79
Konceptualizacija	38 (35 - 39)	37 (34,5 - 37,8)	-1	-2	1	0,36
Pamćenje	24 (22 - 25)	23 (20,3 - 25)	-1	-2	0	0,26
Ukupno	136,5 (131 - 141)	136 (128 - 139,8)	-2	-5	2	0,49

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; CI- raspon pouzdanosti;

*Mann Whitney U test

Nema značajnih razlika u pojedinim domenama i u ukupnoj DRS skali u odnosu na skupine (Tablica 5.26.).

Tablica 5.26. Raspodjela bolesnika prema skupinama po dosjećaju i ukupnom pamćenju u odnosu na skupine CABG i OPCAB (DRS skala)

	Broj (%) bolesnika prema skupinama			*P**
	CABG	OPCAB	Ukupno	
Prijeoperacijski				
Pažnja				
Prosječno	0	1 (5)	1 (2)	0,37
Ispod prosjeka	34 (100)	19 (95)	53 (98)	
Inicijativnost				
Prosječno	4 (12)	3 (15)	7 (13)	> 0,99
Ispod prosjeka	30 (88)	17 (85)	47 (87)	
Konstrukcije				
Prosječno	1 (3)	0 (0)	1 (2)	> 0,99
Ispod prosjeka	33 (97)	20 (100)	53 (98)	
Konceptualizacija				
Prosječno	4 (12)	1 (5)	5 (9)	0,64
Ispod prosjeka	30 (88)	19 (95)	49 (91)	
Pamćenje				
Prosječno	6 (18)	4 (20)	10 (19)	0,62
Ispod prosjeka	28 (82)	16 (80)	44 (81)	
Ukupno				
Prosječno	2 (6)	2 (10)	4 (7)	0,62
Ispod prosjeka	32 (94)	18 (90)	50 (93)	
Poslijeoperacijski				
Pažnja				
Prosječno	2 (6)	0	2 (4)	0,53
Ispod prosjeka	32 (94)	20 (100)	52 (96)	
Inicijativnost				
Prosječno	3 (9)	5 (25)	8 (15)	0,13
Ispod prosjeka	31 (91)	15 (75)	46 (85)	
Konstrukcije				
Prosječno	2 (6)	0	2 (4)	0,53
Ispod prosjeka	32 (94)	20 (100)	52 (96)	
Konceptualizacija				
Prosječno	3 (9)	2 (10)	5 (9)	> 0,99
Ispod prosjeka	31 (91)	18 (90)	49 (91)	
Pamćenje				
Prosječno	4 (12)	3 (15)	7 (13)	> 0,99
Ispod prosjeka	30 (88)	17 (85)	47 (87)	
Ukupno				
Prosječno	3 (9)	2 (10)	5 (9)	> 0,99
Ispod prosjeka	31 (91)	18 (90)	49 (91)	

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; *Fisherov egzaktni test

U pojedinim skupinama bolesnika nema značajne razlike u kognitivnim funkcijama prije i poslije operacije. Prije operacije u svim domenama i u ukupnoj skali više od 80 % bolesnika pripada po vrijednostima pojedinih domena i ukupne skale ispod prosjeka (Tablica 5.27. i Tablica 5.28.).

Tablica 5.27. Raspodjela bolesnika, prije i poslije operacije, prema procjeni pojedinih domena i ukupne skale DRS unutar CABG skupine

CABG		Broj (%) **prije operacije**			*P**
		Prosječno	Ispod prosjeka	Ukupno	
	Pažnja				
Poslije operacije	Prosječno	0	2	2 (6)	-
	Ispod prosjeka	0	32	32 (94)	
	Ukupno	0	34 (100)	34	
	Inicijativnost				
Poslije operacije	Prosječno	1	2	3 (9)	> 0,99
	Ispod prosjeka	3	28	31 (91)	
	Ukupno	4 (12)	30 (88)	34	
	Konstrukcije				
Poslije operacije	Prosječno	1	1	2 (6)	> 0,99
	Ispod prosjeka	0	32	32 (94)	
	Ukupno	1 (3)	33 (97)	34	
	Konceptualizacije				
Poslije operacije	Prosječno	1	2	3 (9)	> 0,99
	Ispod prosjeka	3	28	31 (91)	
	Ukupno	4 (12)	30 (88)	34	
	Pamćenje				
Poslije operacije	Prosječno	3	1	4 (12)	0,63
	Ispod prosjeka	3	27	30 (88)	
	Ukupno	6 (18)	28 (82)	34	
	Ukupna skala DRS				
Poslije operacije	Prosječno	0	3	3 (9)	> 0,99
	Ispod prosjeka	2	29	31 (91)	
	Ukupno	2 (6)	32 (94)	34	

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; *McNemar-Bowkerov test

Tablica 5.28. Raspodjela bolesnika, prije i poslije operacije, prema procjeni pojedinih domena i ukupne skale DRS unutar OPCAB skupine

OPCAB		Broj (%) **prije operacije**			*P**
		Prosječno	Ispod prosjeka	Ukupno	
	Pažnja				
Poslije operacije	Prosječno	0	0	0/20	-
	Ispod prosjeka	1	19	20/20	
	Ukupno	1/20	19/20	20	
	Inicijativnost				
Poslije operacije	Prosječno	2	3	5/20	0,63
	Ispod prosjeka	1	14	15/20	
	Ukupno	3/20	17/20	20	
	Konstrukcije				
Poslije operacije	Prosječno	0	0	0/20	-
	Ispod prosjeka	0	20	20/20	
	Ukupno	0/20	20/20	20	
	Konceptualizacije				
Poslije operacije	Prosječno	1	1	2/20	> 0,99
	Ispod prosjeka	0	18	18/20	
	Ukupno	1/20	19/20	20	
	Pamćenje				
Poslije operacije	Prosječno	3	0	3/20	> 0,99
	Ispod prosjeka	1	16	17/20	
	Ukupno	4/20	16/20	20	
	Ukupna skala DRS				
Poslije operacije	Prosječno	1	1	2/20	>0,99
	Ispod prosjeka	1	17	18/20	
	Ukupno	2/20	18/20	20	

OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; *McNemar-Bowkerov test

5.4. Povezanost domena kognitivnog funkcioniranja nakon operacije s biokemijskim vrijednostima

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenjena je povezanost pojedinih domena pomoću koje je procijenjen neurokognitivni deficit i vrijednosti plazmatske koncentracije Aβ1-42, apsolutne razlike Aβ1- 42 prije i poslije operacije, vrijednosti GUK-a i trajanja anestezije. U skupini svih ispitanika plazmatska koncentracija Aβ1- 42 nakon operacije u negativnoj je i značajnoj vezi s domenom konceptualizacije (Rho = -0,375) i ukupnim kognitivnim funkcioniranjem (Rho = -0,324) DRS skale, odnosno bolesnici s višim vrijednostima Aβ1- 42 nakon operacije lošiji su u domeni konceptualizacije i ukupnog kognitivnog funkcioniranja (Tablica 5.29.).

Tablica 5.29. Povezanost kognitivnog statusa s vrijednostima plazmatske koncentracije Aβ1-42, apsolutne razlike Aβ1- 42, prije i poslije operacije, vrijednosti GUK-a s trajanjem anestezije (Spearmanov koeficijent korelacije) svih bolesnika

Poslije operacije	Spearmanov koeficijent korelacije (P vrijednost)					
	Aβ1- 42 prije op	Aβ1- 42 poslije op	Apsolutna razlika	GUK prije	GUK poslije	Trajanje anestezije
Precrtavanje (BG)	-0,079 (0,57)	-0,177 (0,20)	-0,246 (0,07)	0,044 (0,75)	0,077 (0,58)	-0,209 (0,13)
Dosjećanje(BG)	-0,058 (0,68)	-0,149 (0,28)	-0,19 (0,17)	-0,049 (0,73)	0,084 (0,55)	0,053 (0,70)
Dosjećanje (Rey)	0,081 (0,56)	0,059 (0,67)	0,106 (0,45)	0,099 (0,47)	-0,199 (0,15)	0,201 (0,15)
Ukupno pamćenje (Rey)	0,009 (0,95)	-0,034 (0,81)	0,088 (0,53)	-0,069 (0,62)	0,089 (0,52)	0,191 (0,17)
Pažnja (DRS)	0,002 (0,99)	-0,039 (0,78)	-0,153 (0,27)	-0,08 (0,57)	-0,108 (0,44)	-0,022 (0,87)
Inicijativnost (DRS)	-0,009 (0,95)	-0,142 (0,30)	-0,107 (0,44)	-0,094 (0,50)	0,048 (0,73)	0,15 (0,28)
Konstrukcije (DRS)	-0,068 (0,63)	-0,203 (0,14)	**-0,264 (0,04)**	0,005 (0,97)	0,028 (0,84)	0,049 (0,72)
Konceptualizacija (DRS)	-0,168 (0,22)	**-0,375 (0,01)**	-0,18 (0,19)	-0,25 (0,07)	-0,002 (0,99)	0,125 (0,37)
Pamćenje (DRS)	-0,132 (0,34)	-0,202 (0,14)	-0,134 (0,33)	-0,23 (0,10)	-0,112 (0,42)	-0,069 (0,62)
Ukupno (DRS)	-0,114 (0,41)	**-0,324 (0,02)**	-0,16 (0,25)	-0,261 (0,06)	-0,034 (0,81)	0,118 (0,40)

BG- Bender vizualno-motorički geštalt test; DRS- kognitivno funkcioniranje starijih osoba

U skupini CABG, lošiju konceptualizaciju (Rho = -0,472) i ukupno kognitivno funkcioniranje (Rho = -0,362) imaju bolesnici kojima je vrijednost plazmatske koncentracije Aβ1- 42 nakon operacije viša. Domena konstrukcija lošija je ukoliko je veća apsolutna razlika vrijednosti plazmatske Aβ1- 42 (Rho = -0,339). Vrijednost GUK-a prije operacije značajno je u negativnoj korelaciji s ukupnim kognitivnim statusom, odnosno kod viših vrijednosti GUK-a prije operacije lošije je ukupno kognitivno funkcioniranje (Rho = -0,426) (Tablica 5.30).

Tablica 5.30. Povezanost kognitivnog statusa s vrijednostima plazmatske koncentracije Aβ1-42, apsolutne razlike Aβ1- 42, prije i poslije operacije, vrijednosti GUK-a s trajanjem anestezije (Spearmanov koeficijent korelacije) u skupini CABG

CABG Poslije operacije	Spearmanov koeficijent korelacije (P vrijednost)					
	Aβ1-42 prije op	Aβ1- 42 poslije op	Apsolutna razlika	GUK prije	GUK poslije	Trajanje anestezije
Precrtavanje (BG)	-0,134 (0,45)	-0,179 (0,31)	-0,233 (0,19)	0,079 (0,66)	0,241 (0,17)	-0,089 (0,62)
Dosjećanje(BG)	0,173 (0,33)	0,066 (0,71)	-0,165 (0,35)	-0,059 (0,74)	0,062 (0,73)	0,042 (0,82)
Dosjećanje (Rey)	0,167 (0,35)	0,098 (0,58)	0,179 (0,31)	-0,114 (0,52)	0,046 (0,80)	0,227 (0,2)
Ukupno pamćenje (Rey)	0,026 (0,88)	0,078 (0,66)	0,159 (0,37)	0,110 (0,54)	-0,234 (0,18)	0,168 (0,34)
Pažnja (DRS)	-0,002 (0,99)	0,033 (0,85)	-0,064 (0,72)	-0,048 (0,79)	0,057 (0,75)	0,33 (0,06)
Inicijativnost (DRS)	0,174 (0,33)	-0,099 (0,58)	-0,175 (0,32)	-0,190 (0,28)	-0,123 (0,49)	0,083 (0,64)
Konstrukcije (DRS)	-0,065 (0,71)	-0,290 (0,10)	**-0,339 (0,04)**	-0,100 (0,57)	-0,06 (0,74)	0,121 (0,5)
Konceptualizacija (DRS)	-0,159 (0,37)	**-0,472 (<0,001)**	-0,254 (0,15)	-0,270 (0,12)	-0,068 (0,70)	0,105 (0,55)
Pamćenje (DRS)	-0,185 (0,29)	-0,256 (0,14)	-0,182 (0,30)	-0,185 (0,29)	-0,223 (0,20)	-0,111 (0,53)
Ukupno (DRS)	-0,085 (0,63)	**-0,362 (0,04)**	-0,204 (0,25)	**-0,426 (0,01)**	-0,204 (0,25)	0,098 (0,58)

BG Bender vizualno-motorički geštalt test; DRS- kognitivno funkcioniranje starijih osoba

U skupini OPCAB, lošije dosjećanje (Rho = -0,471) imaju bolesnici kojima je vrijednost plazmatske koncentracije Aβ1- 42 nakon operacije viša. Dulje trajanje anestezije utječe na smanjenje domene pažnje (Rho = -0,509) (Tablica 5.31).

Tablica 5.31. Povezanost kognitivnog statusa s vrijednostima plazmatske koncentracije Aβ1-42, apsolutne razlike Aβ1- 42, prije i poslije operacije, vrijednosti GUK-a s trajanjem anestezije (Spearmanov koeficijent korelacije) u skupni OPCAB

OPCAB Poslije operacije	Aβ1-42 prije op	Aβ1- 42 poslije op	Apsolutna razlika	GUK prije	GUK poslije	Trajanje anestezije
Precrtavanje (BG)	0,320 (0,17)	0,174 (0,46)	0,146 (0,54)	-0,013 (0,96)	-0,272 (0,25)	-0,115 (0,63)
Dosjećanje(BG)	-0,331 (0,15)	**-0,471 (0,04)**	-0,07 (0,77)	-0,057 (0,81)	0,099 (0,68)	0,223 (0,34)
Dosjećanje (Rey)	-0,262 (0,26)	-0,366 (0,11)	-0,063 (0,79)	0,057 (0,81)	0,116 (0,63)	0,12 (0,61)
Ukupno pamćenje (Rey)	0,229 (0,33)	-0,011 (0,96)	-0,009 (0,97)	0,172 (0,47)	-0,161 (0,50)	0,279 (0,23)
Pažnja (DRS)	0,015 (0,95)	-0,180 (0,45)	-0,245 (0,30)	-0,067 (0,78)	-0,375 (0,10)	**-0,509 (0,02)**
Inicijativnost (DRS)	-0,359 (0,12)	-0,321 (0,17)	-0,095 (0,69)	0,058 (0,81)	0,305 (0,19)	0,207 (0,38)
Konstrukcije (DRS)	-0,058 (0,81)	-0,058 (0,81)	-0,202 (0,39)	0,218 (0,36)	0,159 (0,50)	-0,046 (0,85)
Konceptualizacija (DRS)	-0,319 (0,17)	-0,331 (0,15)	-0,176 (0,46)	-0,046 (0,85)	0,203 (0,39)	0,043 (0,86)
Pamćenje (DRS)	-0,107 (0,65)	-0,274 (0,24)	-0,313 (0,18)	-0,23 (0,33)	0,037 (0,88)	-0,103 (0,67)
Ukupno (DRS)	-0,255 (0,28)	-0,406 (0,08)	-0,254 (0,28)	0,079 (0,74)	0,199 (0,40)	0,126 (0,60)

BG- Bender vizualno-motorički geštalt test; DRS- kognitivno funkcioniranje starijih osoba

5.5. Utjecaj pojedinih čimbenika na lošije kognitivno funkcioniranje nakon operacije prema pojedinom testu

Za izvođenje modela predviđanja vjerojatnosti poremećaja kognitivnih funkcija (zavisna varijabla), primijenjena je multivarijantna logistička regresija. Koristila se kod odabira prediktora engl. *Stepwise* logistička regresija, uz primjenu kriterija statističke značajnosti veće od 0,10, a kriterij u istraživanju je odabrana granična vrijednost od 0,20.

Za nezavisne varijable uvršteni su perioperativni čimbenici: dob, konzumiranje duhana ili alkohola, prethodni zahvati, akutni infarkt miokarda (AIM), vrijednosti *EuroSCORE-a*, pridružena valvularna bolest, intraoperativni parametri, postoperativna fibrilacija atrija, intraoperativna i poslijeoperativna transfuzija krvi, poslijeoperativni porast troponina, biokemijski parametri, glikemija i acidobazni status. Značajan utjecaj pojedinih prediktora uočen je u dvije domene: precrtavanje u Bender vizualno- motoričkom geštalt testu te u DRS skali kognitivnog funkcioniranja starijih osoba, u domeni inicijativnosti.

U slučaju Bender vizualno- motoričkog geštalt testa u domeni precrtavanja, značajan prediktor lošijeg funkcioniranja bila je poslijeoperativna transfuzija (OR=3,52;95 % CI 1,03 do 12,1), koja u cjelini objašnjava 10,8 % (po Negelkerke) varijance lošijeg precrtavanja i točno klasificira 63 % slučajeva.

U slučaju DRS skale kognitivnog funkcioniranja starijih osoba, kao značajan prediktor poremećene domene inicijativnosti pokazala se ejekcijska frakcija (OR = 1,1;95 % CI 1,02 do 1,17), koja u cjelini objašnjava 20 % (po Negelkerke) varijance lošije inicijativnosti i točno klasificira 85 % slučajeva (Tablica 5.32.).

Tablica 5.32. Predviđanje vjerojatnosti postojanja kognitivnog deficita (multivarijatna logistička regresija)

Prediktori	β	St. pogreška	Wald	P	Omjer izgleda	95 % raspon pouzdanosti
BG-Precrtavanje						
Poslijeoperativna transfuzija	1,26	0,63	4,0	0,04	3,52	1,03 do 12,1
Konstanta	-1,48	0,49	8,94	0,003		
DRS-inicijativnost						
Ejekcijska frakcija	0,09	0,04	5,42	0,02	1,1	1,02 do 1,17
Konstanta	-2,44	1,72	2,03	0,16		

BG- Bender vizualno–motorički geštalt test; DRS–kognitivno funkcioniranje starijih osoba; β– koeficijent regresije

5.6. Prognostička vrijednost perioperativnih čimbenika u odnosu na lošije kognitivno funkcioniranje po pojedinom testu

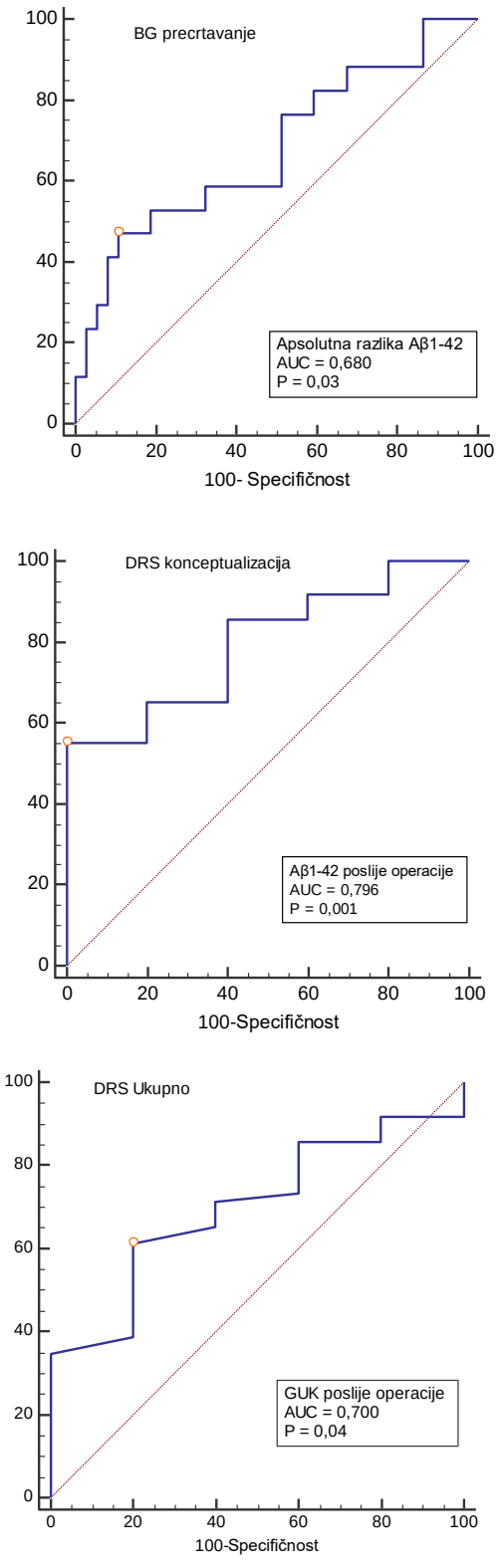
Da bi se procijenila vrijednost pojedinih perioperativnih faktora, korištena je metoda izračuna ROC krivulje, kojom se stupnjevito mijenjaju vrijednosti koje razlučuju slučajeve vezano uz pogoršanje kognitivnog funkcioniranja. Mijenjana je točka razlučivanja za pojedinu skupinu (engl. *cut-off point*), kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine.

Značajni dijagnostički pokazatelji bile su vrijednosti apsolutne razlike Aβ1- 42 prije i poslije operacije u domeni precrtavanja, plazmatska koncentracija Aβ1- 42 poslije operacije u domeni konceptualizacije skale DRS te poslijeoperativne vrijednosti GUK-a u domeni ukupnog kognitivnog funkcioniranja DRS skale (Tablica 5.33, Slika 5.1.).

Tablica 5.33. Parametri ROC krivulje s obzirom na pogoršanje kognitivnog funkcioniranja

Skala	**Parametri**	AUC	95 % CI	Osjetljivost	Specifičnost	Točka razlučivanja (cut off)	Youdenn indeks	*P*
BG precrtavanje	Apsolutna razlika Aβ1-42	0,680	0,540 do 0,801	47,1	89,2	0,64	0,36	**0,03**
DRS Konceptualizacija	Aβ1-42 poslije operacije	0,796	0,664 do 0,893	55,1	100	1,94	0,55	**<0,001**
DRS Ukupno	GUK poslije operacije	0,700	0,453 do 0,854	61,2	80	6,3	0,41	**0,04**

BG– Bender vizualno–motorički geštalt test; DRS–kognitivno funkcioniranje kod starijih osoba; AUC– površina ispod krivulje; CI-raspon pouzdanosti



Slika 5.1. ROC analiza osjetljivosti, specifičnosti i graničnih vrijednosti za promatrane vrijednosti s obzirom na kognitivno funkcioniranje

5.7. Povezanost obilježja ispitanika s ukupnim kognitivnim poremećajem

S obzirom na vrijednosti Bender skale, Rey skale i DRS skale za procjenu kognitivnog deficita, ispitanici koji imaju samo u jednoj skali izražen deficit, a u ostale dvije ne, svrstani su u skupinu onih koji su bez izraženog kognitivnog deficita i takvih je 10 (19 %). Nema značajne razlike u prehrambenim navikama, konzumiranju duhana i alkohola, uporabi sedativa i učestalosti komorbiditeta bolesnika, s obzirom na kognitivni deficit (Tablica 5.34).

Tablica 5.34. Prehrambene navike, konzumiranje duhana i alkohola, uporaba sedativa i komorbiditeti bolesnika, s obzirom na kognitivni deficit

	Broj (%) bolesnika prema kognitivnom deficitu			*P**
	Bez deficita (n = 10)	Kognitivni deficit (n = 44)	Ukupno	
Operacija				
CABG	6/10	28 (64)	34 (63)	> 0,99
OPCABG	4/10	16 (36)	20 (37)	
Uhranjenost				
Pothranjeni	0	2 (4,5)	2 (3,7)	
Normalne uhranjenosti	2/10	6 (13,6)	8 (14,8)	0,28
Prekomjerna tjelesna masa	2/10	21 (47,7)	23 (42,6)	
Pretili	6/10	15 (34,1)	21 (38,9)	
Prehrambene navike				
Dijetna prehrana	2/10	7 (15,9)	9 (16,7)	0,67
Ne paze na prehranu	8/10	37 (84,1)	45 (83,3)	
Konzumiranje duhana	2/10	10 (23)	12 (22)	> 0,99
Konzmiranje alkohola	3/10	11 (25)	14 (26)	0,71
Uporaba sedativa	3/10	6 (13,6)	9 (16,7)	0,34
Imaju arterijsku hipertenziju	10/10	43 (98)	53 (98)	> 0,99
Imaju dijabetes	4/10	19 (43)	23 (43)	>0,99
Prisutna dislipidemija	9/10	38 (86)	47 (87)	> 0,99
Imaju KOPB	0	5 (11)	5 (9)	0,57
Prisutna ekstrakoronarna žilna bolest	0	9 (21)	9 (17)	0,18
Ostali komorbiditeti	4/10	22 (50)	26 (48)	0,73

CABG- primjena izvantjelesnog krvotoka; OPCAB- bez primjene izvantjelesnog krvotoka; *Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike u primjeni terapije vezano uz kognitivni deficit (Tablica 5.35).

Tablica 5.35. Terapija kod bolesnika s obzirom na kognitivni deficit

Terapija	Broj (%) bolesnika prema kognitivnom deficitu			*P**
	Bez deficita (n = 10)	Kognitivni deficit (n = 44)	Ukupno	
Antihipertenzivi	10/10	43 (98)	34 (63)	> 0,99
Statini	10/10	39 (89)	49 (91)	0,57
Gastroprotektivi	8/10	34 (77)	42 (78)	> 0,99
Bronhodilatator	0	4 (9)	4 (7)	> 0,99
Ostala terapija	3/10	24 (55)	27 (50)	0,29

*Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike u dosadašnjim zahvatima, kardiokomorbiditetima, s obzirom na kognitivni deficit (Tablica 5.36).

Tablica 5.36. Dosadašnji zahvati, kardiokomorbiditeti, s obzirom na kognitivni deficit

	Broj (%) bolesnika prema prema kognitivnom deficitu			*P**
	Bez deficita (n = 10)	Kognitivni deficit (n = 44)	Ukupno	
Bolesnik do sada imao zahvate	6/10	31 (71)	37 (69)	0,71
Ima promjene na karotidama	3/10	19 (43)	22 (41)	0,50
Ima kardiokomorbiditete	7/10	34 (77)	41 (76)	0,69
Ima akutni infarkt miokarda (AIM)	7/10	27 (61)	34 (63)	0,73
Ima stent	5/10	34 (77)	39 (72)	0,12

*Fisherov egzaktni test

Značajno su stariji bolesnici koji imaju kognitivni deficit, medijana dobi 66,5 godina (interkvartilnog raspona od 59 do 71 godinu) u odnosu na bolesnike koji su bez kognitivnog deficita (Mann Whitney U test, $P = 0,04$).

EuroSCORE (%) je značajno viši u bolesnika koji imaju kognitivni deficit, medijana 4,4 % (interkvartilnog raspona od 2,3 % do 6,1 %) u odnosu na medijan od 1,1 % koji imaju bolesnici bez kognitivnog deficita (Mann Whitney U test, $P = 0,02$) (Tablica 5.37).

Tablica 5.37. Razlike u dobi bolesnika, broju okludiranih žila i bypassa, vrijednosti ejekcijske frakcije, *EuroScore-a* (%) i trajanje anestezije, a vezano uz kognitivni deficit

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmann razlika	95 % CI		*P**
	Bez deficita (n = 10)	Kognitivni deficit (n = 44)		Od	Do	
Dob (godine)	60 (57 - 63)	66,5 (59 - 71)	6	0	10	**0,04**
Broj okludiranih žila	4 (2 - 4)	3 (2 - 3)	-1	-1	0	0,10
Broj bypassa	3 (2 - 4)	2 (2 - 3)	0	-1	0	0,27
Trajanje anestezije [sati]	6 (6 - 7)	6 (5 - 7)	0	-1	1	0,39

CI- raspon pouzdanosti;
*Mann Whitney U test

Tablica 5.37. Razlike u dobi bolesnika, broju okludiranih žila i bypassa, vrijednosti ejekcijske frakcije, *EuroScore-a* (%) i trajanje anestezije, a vezano uz kognitivni deficit

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmann razlika	95 % CI		*P**
	Bez deficita (n = 10)	Kognitivni deficit (n = 44)		Od	Do	
Ejekcijska frakcija [%]	59 (50 - 62)	51 (44,5 - 60)	-5	-14	2	0,18
EuroSCORE (%)	1,1 (0,88 - 2,3)	4,4 (2,3 - 6,1)	2,4	0,3	4,3	**0,02**

CI- raspon pouzdanosti;
*Mann Whitney U test

Prema vrijednostima ejekcijske frakcije, nema značajne razlike u odnosu na kognitivni deficit (Tablica 5.38.).

Tablica 5.38. Podjela prema vrijednosti ejekcijske frakcije u odnosu na skupine

	Broj (%) bolesnika prema skupinama			*P**
	Bez deficita (n = 10)	Kognitivni deficit (n = 44)	Ukupno	
Ejekcijska frakcija				
do 50 %	1/10	15 (34)	16 (30)	0,25
više od 50 %	9/10	29 (66)	38 (70)	

*Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike u biokemijskim vrijednostima u odnosu na kognitivni deficit (Tablica 5.39).

Prijeoperativne i poslijeoperativne vrijednosti Aβ1- 42 ne razlikuju se značajno u bolesnika s ili bez kognitivnog deficita, no značajno se razlikuje njihova razlika (Mann Whitney U test, P = 0,04), ali ako gledamo apsolutnu razliku prijeoperativnih i poslijeoperativnih vrijednosti Aβ1- 42, nema značajne razlike prema skupinama po kognitivnom deficitu (Tablica 5.40).

U skupini ispitanika koji imaju kognitivni deficit nešto su učestalije povišene vrijednosti Aβ1- 42, 25 (57 %) bolesnika u odnosu na bolesnike bez deficita koji učestalije imaju snižene vrijednosti Aβ1- 42 u odnosu na vrijednosti prije operacije, no razlika u raspodjeli, iako je vidljiva, nije statistički značajna (Tablica 5.41.).

Tablica 5.39. Razlike u biokemijskim vrijednostima u odnosu na kognitivni deficit

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmann razlika	95 % CI		*P**
	Bez deficita (n = 10)	Kognitivni deficit(n = 44)		Od	Do	
CRP	22,7(14,2 - 42,8)	13,1 (5,7 - 28)	-9,9	-22,3	0,50	0,06
Urea	6,05 (5,6 - 7,2)	6,9 (5,6 - 7,9)	0,4	-0,7	1,6	0,32
Kreatinin	90,5 (84 - 99)	92 (81 - 103)	0	-13	15	0,94
Protrombinsko vrijeme	1,01 (0,95 - 1,05)	1,01 (0,96 - 1,06)	0	-0,07	0,07	0,94
GUK[mmol/L] preoperativni	6 (5,1 - 7,8)	6,2 (5,3 - 8,3)	0,2	-1	1,4	0,67
GUK [mmol/L] poslijeoperativni	6 (5,7 - 6,4)	6,05 (5,6 - 7,4)	0	-0,6	0,8	0,90
Troponin [ng/L] prijeoperativni	0,015 (0,002 - 0,029)	0,0165 (0,007 - 0,093)	0,004	-0,011	0,026	0,57
Troponin [ng/L] poslijeoperativni	4,5 (0,37 - 13,1)	2,2 (0,52 - 5,59)	-0,55	-7,3	1,3	0,55

CI- raspon pouzdanosti;
*Mann Whitney U test

Tablica 5.40. Razlike u Aβ1- 42 prema kognitivnom deficitu

	Medijan (interkvartilni raspon)		Hodges – Lehmann razlika	95 % CI		*P**
	Bez deficita (n=10)	Kognitivni deficit (n=44)		Od	Do	
Aβ1-42 prijeoperativni	2,97 (0,57 - 19,97)	1,48 (0,46 - 4)	-0,82	-7,57	0,64	0,18
Aβ1-42 poslijeoperativni	1,81 (0,54 - 6,75)	1,96 (0,57 - 4,08)	-0,12	-2,8	1,5	0,78
Razlika prije i poslijeoperativnog Aβ1-42	-0,295 (-13,2 - 0,02)	0,115 (-0,59 - 0,95)	1,96	0,06	12,82	**0,04**
Apsolutna razlika prije i poslije operativnog Aβ1-42	0,45 (0,08 - 13,2)	0,72 (0,22 - 2,34)	0,02	-5,55	0,73	0,93

CI- raspon pouzdanosti;
*Mann Whitney U test

Tablica 5.41. Rast ili pad poslijeoperativnih vrijednosti Aβ1- 42 u odnosu na kognitivni deficit

Vrijednosti Aβ1- 42 nakon operacije	Broj (%) bolesnika prema skupinama			*P**
	Bez deficita (n = 10)	Kognitivni deficit (n = 44)	Ukupno	
Snižene u odnosu na prije operacije	7/10	19 (43)	26 (48)	0,17
Povećane u odnosu na prije operacije	3/10	25 (57)	28 (52)	
Ukupno	10/10	44 (100)	54 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Tablica 5.42. Postavljanje IABP, vrijednosti troponina, primljena transfuzija te komplikacije u odnosu na kognitivni deficit

	Broj (%) bolesnika prema skupinama			*P**
	Bez deficita (n = 10)	Kognitivni deficit (n = 44)	Ukupno	
Postavljena IABP	2/10	2 (4,5)	4 (7)	0,15
Vrijednosti troponina poslije zahvata				0,23
Porast vrijednosti	8/10	41 (93,2)	49 (91)	
Niže vrijednosti	2/10	3 (6,8)	5 (9)	
Primljena transfuzija intraoperativno	3/10	21 (47,7)	24 (44)	0,48
Primljena transfuzija poslijeoperativno	4/10	23 (52,3)	27 (50)	0,73
Pad saturacije	1/10	2 (4,5)	3 (6)	0,47
Acidobazni status				
Poremećen tijekom operacije	2/10	4 (9,1)	6 (11)	0,31
Uredan	8/10	40 (90,9)	48 (89)	
Fibrilacija atrija	0	8 (18,2)	8 (15)	0,33
Sindrom akutnog respiracijskog distresa (ARDS)	0	1 (2)	1 (2)	> 0,99
Intubacija				
Ekstubiran isti dan	9/10	35 (79,5)	44 (81)	0,67
Produžena intubacija	1/10	9 (20,5)	10 (19)	
Ukupno	10/10	44 (100)	54 (100)	

*Fisherov egzaktni test

5.8. Utjecaj pojedinih čimbenika na ukupno lošije kognitivno funkcioniranje nakon operacije

Za predviđanje vjerojatnosti ukupnog poremećaja kognitivnih funkcija, primijenjena je logistička regresija (bivarijatna i multivarijatna). Za nezavisne varijable uključeni su perioperativni faktori: dob, konzumiranje duhana ili alkohola, prethodni zahvati, akutni infarkt miokarda (AIM), vrijednosti *EuroSCORE-a*, podatci prikupljeni tijekom operacije, intraoperativna i poslijeoperativna transfuzija krvi, poslijeoperativni porast troponina, biokemijski parametri, glikemija i acidobazni status.

Utjecaj pojedinog čimbenika (bivarijatna logistička regresija) na predviđanje vjerojatnosti postojanja kognitivnog deficita provjeren je bivarijatnom logističkom regresijom, uočeno je da niti jedan čimbenik nije statistički značajan (Tablica 5.43.).

Tablica 5.43. Predviđanje vjerojatnosti postojanja kognitivnog deficita (bivarijatna logistička regresija)

Prediktori	β	St. pogreška	Wald	P	Omjer izgleda	95 % raspon pouzdanosti
Dob	0,09	0,05	3,4	0,06	1,1	0,99 - 1,22
Konzumiranje duhana	-0,16	0,87	0,04	0,85	0,85	0,15 - 4,66
Konzumiranje alkohola	0,25	0,77	0,11	0,75	1,29	0,28 - 5,85
Prethodni zahvati	-0,46	0,73	0,41	0,52	0,63	0,15 - 2,61
AIM	0,34	0,76	0,26	0,61	1,47	0,33 - 6,47
EuroScore	0,25	0,15	2,53	0,11	1,28	0,94 - 1,73
CRP	-0,04	0,02	3,2	0,07	0,96	0,93 - 1,01
Urea	0,15	0,18	0,74	0,39	1,16	0,82 - 1,64
Kreatinin	0,01	0,01	0,38	0,54	1,01	0,98 -1,03
Aβ1-42 prijeoperativni	-0,04	0,02	3,7	0,05	0,96	0,93 -1,001
Aβ1-42 poslijeoperativni	0,01	0,02	0,05	0,83	1,01	0,96 - 1,05
Apsolutna razlika Aβ1-42	-0,02	0,01	1,3	0,25	0,98	0,96 - 1,01
Intraoperativna transfuzija	-0,75	0,75	1,01	0,32	0,47	0,11 - 2,05
Poslijeoperativna transfuzija	-0,49	0,71	0,49	0,49	0,61	0,15 - 2,46
Troponin (porast)	1,12	0,75	2,2	0,14	3,07	0,70 -13,5
GUK prijeoperativni	-0,04	0,11	0,18	0,67	0,95	0,77- 1,19
GUK poslijeoperativni	-0,01	0,18	0,01	0,94	0,98	0,69 - 1,41
Acidobazni status prije	0,92	0,95	0,93	0,33	2,5	0,39 - 16,1
Acidobazni status poslije	-6,8	9,6	0,51	0,48	0,001	0 - 152717,6

β- koeficijent regresije

Nema značajnog modela (*Stepwise* metoda-multivarijatna logistička regresija) u predviđanju vjerojatnosti postojanja kognitivnog deficita.

6. RASPRAVA

Rezultati ovog rada pokazali su rani POCD u 81 % bolesnika nakon kirurške revaskularizacije miokarda. POCD je kvantificiran kao promjena od 1 SD u dvjema i više kognitivnih funkcija, mjerenih testiranjem 7 dana nakon operativnog zahvata i usporedbom s rezultatima prijeoperacijskog testiranja. Taj postotak nešto je viši od podataka iz dostupne literature, gdje se incidencija ranog POCD-a procjenjuje na 25 - 71 % (1, 3, 4, 6, 8, 17, 19, 31, 67 - 70). Moguće objašnjenje nešto veće učestalosti POCD-a u rezultatima u usporedbi s rezultatima iz dostupne literature je činjenica da su u ovom istraživanju korišteni precizniji i detaljniji testovi neurokognitivnih sposobnosti, nego što je to uobičajeno u sličnim istraživanjima gdje se u najvećem broju slučajeva koristi pojedinačan, neusporedivo jednostavniji test.

Istraživanje je provedeno na 54 bolesnika muškog spola s indikacijom za kiruršku revaskularizaciju miokarda. Uključivanjem samo muških bolesnika izbjegnuto je iskrivljenje rezultata uslijed neuroprotektivnih svojstava ženskih spolnih hormona (66) te su time dobiveni rezultati precizniji. Pregledom literature nije pronađeno slično istraživanje s isključivo muškim bolesnicima, iako su Relander i sur. u svom istraživanju iz 2020. godine, u kojemu su utvrđivali je li rani POCD prediktor dugoročnog kognitivnog deficita, uključili većinom muške ispitanike (86/100), no njima spol nije bio uključni niti isključni čimbenik. U navedenoj studiji dokazano je da je rani POCD bio važan prediktor kasnog i dugoročnog kognitivnog deficita nakon CABG operativnog zahvata, što je potvrđeno testiranjem bolesnika 7 godina nakon operacije (70). I neka ranija istraživanja postavila su pitanje i u nekoj mjeri pokazala povezanost ranog POCD-a s dugoročnim kognitivnim ishodima (9, 15, 88), a Relander i sur. prikazali su rani POCD kao esencijalni čimbenik rizika za dugoročni kognitivni ishod i razvoj demencije te kao indikaciju za neuropsihološko praćenje bolesnika (70). S obzirom da je ovo istraživanje obuhvatilo samo rani POCD, postoji mogućnost daljnjeg neuropsihološkog praćenja bolesnika i utvrđivanja njihovog kognitivnog statusa u vremenskim intervalima od 5 do 10 godina.

U ovom istraživanju medijan dobi svih bolesnika je 65 godina, u rasponu od 51 do najviše 80 godina. Pregledom dostupne literature pronađeno je da su u provedenim istraživanjima sudjelovali bolesnici istog starosnog raspona, iako postoje i studije provedene isključivo na starijim bolesnicima. Značajno su stariji bolesnici operirani bez primjene izvantjelesnog krvotoka OPCAB metodom, što je u skladu s indikacijama za OPCAB (2, 11,

15, 25, 36, 39, 52, 67, 71). Značajno su stariji bolesnici koji imaju kognitivni deficit, medijana dobi 66,5 godina, u odnosu na bolesnike koji su bez kognitivnog deficita.

Indeks tjelesne mase (ITM) bolesnika medijana je 28,5 kg/m^2. Pothranjeno je 4 % bolesnika, normalno uhranjenih je 15 %, dok ih je 82 % s prekomjernom masom ili su pretili. Na svoju prehranu ne pazi 83 % bolesnika. Rezultati ovog rada nisu pokazali značajnu razliku bolesnika s obzirom na pretilost i POCD. Nema značajne razlike u prehrambenim navikama bolesnika koji su razvili POCD, što je istovjetno rezultatima ranije provedenih studija (18 - 20). Prema rezultatima meta analize samo nekoliko studija bavilo se ispitivanjem ITM-a i pretilosti bolesnika s POCD-om, a i njihovi rezultati nedovoljno uvjerljivo povezuju pretilost s povećanim rizikom za nastanak POCD-a te nisu uspjeli prikazati pretilost kao prediktivni faktor za POCD (72 - 75).

Naviku konzumiranja duhana ima 22 % bolesnika, bivših pušača je 24 %, a alkohol konzumira 26 % bolesnika, bez značajnih razlika u odnosu na to jesu li operirani CABG ili OPCAB metodom. Sedative uzima 17 % bolesnika, nešto više iz skupine OPCAB, ali bez značajne razlike. Nema značajne razlike u nastanku POCD-a vezano uz navike konzumiranja duhana i alkohola te uporabu sedativa. Pretraživanjem objavljenih studija pronađeni su slični rezultati, tj. nije pronađena statistička značajnost navike pušenja i konzumacije alkohola za nastanak POCD-a. Jedna studija pokazuje smanjen rizik nastanka POCD-a u bolesnika koji su u anamnezi imali naviku konzumiranja duhana, dok je u nekim studijama konzumacija alkohola označena kao faktor rizika za nastanak POCD-a (76 - 78).

S obzirom na brojne studije koje povezuju POCD s dijabetesom i inzulinskom rezistencijom, bolesnici su podijeljeni i s obzirom na komorbiditete. Utvrđeno je da je arterijsku hipertenziju imalo 98 % bolesnika, a dijabetes 43 % i to tip 2. Čak 87 % bolesnika ima dislipidemiju, KOPB njih 9 % te ekstrakoronarnu žilnu bolest njih 17 %. Nema značajne razlike u nastanku POCD-a s obzirom na komorbiditete bolesnika. Provedene studije našle su veću incidenciju POCD-a u bolesnika s dijabetesom. Taj je rezultat povezivan s perioperativnom glikemijom koju su povezali s POCD-om i u bolesnika koji ne boluju od dijabetesa (18 - 22, 79). Utvrđena je povezanost perioperativne glikemije s nastankom POCD-a, povišen GUK prije operacije i nakon operacije bio je prisutan u bolesnika koji su razvili kognitivni deficit. Vrijednost GUK-a prije operacije značajno je u negativnoj korelaciji s ukupnim kognitivnim statusom, odnosno kod viših vrijednosti GUK-a prije operacije lošije je ukupno kognitivno funkcioniranje. Poslijeoperativne vrijednosti GUK-a su, prema ROC analizi, imale značajnu

prognostičku vrijednost za POCD. Pretpostavlja se da povećane koncentracije cirkulirajuće glukoze, intraoperativna hiperglikemija i stimulacija unosa glukoze u neurone imaju značajnu ulogu u procesu. Pod anaerobnim uvjetima, unutarstanična akumulacija glukoze stimulira produkciju laktata što dovodi do laktacidoze, glikozilacije proteina, proizvodnje slobodnih radikala i napredovanja ishemijskih regija u područje infarkta, proizvodnje i otpuštanja ekscitirajućih neurotransmitera glutamata i aspartata, medijatora ishemijske kaskade u mozgu. Hiperglikemija također pojačava upalni odgovor čiji su sudionici (CRP, kortizol, citokini) sami po sebi neurotoksični. Neke studije povezuju POCD sa samim inzulinom jer su pokazali da inzulinski receptori u mozgu reguliraju kognitivne funkcije kao što je učenje i pamćenje. Inzulin ima i nemetaboličke vazodilatacijske, antiinflamatorne, antioksidacijske, antiagregacijske, pozitivne inotropne i kardioprotektivne učinke. Kao stimulator endotelnog dušikovog oksida i inhibitor sinteze tumorskih faktora nekroze, vjerojatno štiti neurone i reducira apoptozu (80-83). Inzulinska rezistencija i normoglikemija intenzivno se istražuje u etiologiji i mogućim terapijskim lokusima Alzheimerove bolesti (84, 85). S obzirom na sve navedeno, ključno je monitoriranje glikemije, kako prije operacije tijekom boravka na odjelu, tako i nakon operacije radi zaštite bolesnika te smanjivanja mogućnosti razvoja POCD-a. Posebno je nužno bolesnicima dijabetičarima neprekidno naglašavati važnost normoglikemije radi što bržeg oporavka i bolje kvalitete života.

Nije pronađena značajna razlika u vrijednostima ureje, kreatinina i protrombinskog vremena s obzirom na nastanak POCD, dok su postoperativne vrijednosti troponina bile značajno više u CABG skupini, no bez povezanosti sa POCD.

Nije pronađena statistički značajna razlika, niti prediktivna vrijednost uzimanja različitih vrsta terapije (antihipertenziva, statina, bronhodilatatora, gastroprotektiva) s nastankom POCD-a, što je u skladu s do sada objavljenim studijama (43, 68, 77). U dvije studije opisan je povoljan učinak statina na nastanak POCD-a, tj. za bolesnike koji su prijeoperativno uzimali rosuvastatin utvrđena je smanjena incidencija ranog POCD-a nakon CABG operativnog zahvata (75, 86).

Promjene na karotidama, asimptomatske, bez indikacije za operativno liječenje, uočene su kod 41 % bolesnika. Bolesnici s indikacijom za endarterektomiju isključeni su iz studije. Od bolesnika koji nisu razvili POCD samo 3/10 ima promjene na karotidama te je POCD prisutan kod 43 % bolesnika s promjenama na karotidama. Statistički nije značajno, ali uočen je P^* 0,50 i zaključak je da se promjene na karotidama mogu smatrati predisponirajućim faktorom. S tim zaključkom slažu se i provedene studije u kojima je pronađeno da je asimptomatska stenoza

karotida nezavisni prediktor ranog POCD-a jer je među bolesnicima s ranim POCD-om promjene na karotidama imalo 68 % bolesnika (68, 87).

Kardiokirurške komorbiditete u smislu patologije zalistaka ima ukupno 46 % bolesnika, bez značajnih razlika s obzirom na skupine CABG ili OPCAB te bez značajne razlike s obzirom na kognitivni deficit. Bolesnici s indikacijom za operaciju valvularne bolesti isključeni su iz studije. Akutni infarkt miokarda imalo je 63 % bolesnika, značajnije više bolesnici operirani OPCAB procedurom. Do sada stent ima ugrađeno 72 % bolesnika, a veći broj okludiranih žila značajnije više imali su bolesnici iz skupine CABG, kao i broj bypassa, u odnosu na OPCAB skupinu bolesnika, što je u skladu s indikacijama za izbor metode kirurške revaskularizacije miokarda (3). Nije bilo statistički značajne razlike bolesnika s kardiokirurškim komorbiditetima, AIM-om, većim brojem okludiranih žila i brojem učinjenih premosnica s nastankom POCD-a.

Medijan *EuroSCORE*-a (%) ispitanika CABG skupine bio je 3,02 %, a ispitanika OPCAB skupine 4,34 %, no ta razlika nije bila značajna. *EuroScore* je značajno viši u bolesnika koji imaju kognitivni deficit, medijana 4,4 %u odnosu na medijan od 1,1 % koji imaju bolesnici bez kognitivnog deficita. Taj je rezultat očekivan, u skladu je s rezultatima sličnih studija gdje je *Euroscore* označen kao čimbenik rizika za nastanak POCD-a (68, 88).

Obradom podataka napravljena je i subanaliza svih bolesnika s obzirom na ejekcijsku frakciju. U skupini bolesnika s CABG procedurom, medijan sistoličke funkcije lijeve klijetke je 59 %, što je značajno više od medijana ejekcijske frakcije bolesnika iz skupine OPCAB. Prema vrijednostima ejekcijske frakcije, 70,4 % bolesnika ima ejekcijsku frakciju veću od 50 %, bez značajne razlike u odnosu na podjelu prema metodi operacije CABG ili OPCAB. Također, nije pronađena značajna razlika prema vrijednostima ejekcijske frakcije u odnosu na kognitivni deficit. S obzirom na utjecaj pojedinih čimbenika na lošije kognitivno funkcioniranje nakon operacije prema pojedinom testu (Bender, Rey i DRS skala), kao značajan prediktor poremećene domene inicijativnosti u slučaju DRS skale kognitivnog funkcioniranja starijih osoba pokazala se ejekcijska frakcija, ona u cijelosti objašnjava 20 % varijance lošije inicijativnostii točno klasificira 85 % slučajeva. Iako je dobro poznat utjecaj niže ejekcijske frakcije na općeniti kognitivni status bolesnika te se u istraživanjima navodi kao faktor rizika za razvoj POCD-a, zanimljivi su rezultati meta analize iz 2020. godine, studija koje su istraživale faktore rizika za razvoj POCD-a nakon CABG procedure. Nije pronađena statistička

značajnost utjecaja ejekcijske frakcije na POCD, postoperativni delirij, kao ni za dugoročni kognitivni deficit (89).

Do sada je 69 % bolesnika imalo operativne zahvate, 81 % jedan ili dva zahvata, a četiri zahvata imalo je 5 % bolesnika. Nije pronađena značajna statistička povezanost broja prethodnih zahvata pod općom anestezijom s nastankom POCD-a. Brojne su studije istraživale utjecaj opće anestezije i pojedinih intravenskih i inhalacijskih anestetika na nastanak POCD-a (10 - 13, 29, 36, 42, 43, 50 - 54, 58 - 60, 64). Na životinjskom modelu dokazano je neurološko oštećenje hipokampusa hipotenzijom induciranom isofluranom (16). U travnju 2021. objavljena je studija Kima i sur. u kojoj su na životinjskom modelu Alzheimerove bolesti dokazali kognitivno oštećenje i POCD nakon anestezije propofolom, iako su i sami zaključili da su im rezultati kontroverzni, s obzirom da postoje i studije o povoljnom utjecaju propofola na POCD. Još uvijek je nejasno uzrokuje li nastanak POCD-a kirurški inducirana neuroinflamacija, anestezija ili predisponirajući čimbenici (53). Pretkliničke studije pokazuju da je opća anestezija inhalacijskim anesteticima utjecala na povećanu proizvodnju i agregaciju amiloida te akumulaciju tau proteina i inhibirala aktivnosti kolinergičkih neurona, što nije potvrđeno u kliničkim studijama. U njima nije bilo dokaza da opća anestezija pogoršava POCD u usporedbi s regionalnom i lokalnom anestezijom (53, 90). U ovom istraživanju anestezija je trajala u rasponu od 4 do 8 sati, značajno je dulje trajanje zabilježeno u skupini CABG bolesnika u odnosu na bolesnike iz OPCAB skupine. Od značajnih rezultata utvrđeno je da dulje trajanje anestezije utječe na smanjenje domene pažnje, što bi (zbog općenito duljeg trajanja CABG procedure), moglo biti povezano s rezultatima studijama koje su povezale CABG s većom incidencijom POCD-a u usporedbi s OPCAB (71, 91 - 97).

Bolesnici su bili podijeljeni u skupine s obzirom na vrstu operativnog zahvata, 63 % CABG- uz uporabu stroja za ekstrakorporalnu cirkulaciju i 37 % OPCAB- bez uporabe stroja. CABG i OPCAB procedura predmet su brojnih rasprava, stotina komparativnih studija i kardiokirurških sastanaka tijekom zadnjih desetljeća te još uvijek ne postoji ujednačen stav o superiornosti pojedine metode, iako se CABG i dalje smatra standardnom metodom. Obje metode imaju prednosti i nedostatke te konačna odluka ovisi o osobitostima bolesnika i preferenciji operatera. Sedrakyan i suradnici su meta analizom obuhvatili 41 randomiziranu kliničku studiju i zaključili da je pri OPCAB proceduri bio smanjen rizik CVI, fibrilacije atrija i infekcija (71). Fontaine i sur. su na laboratorijskim štakorima dokazali oksidativni stres endotelnog podrijetla pri CABG proceduri, no ne i pri OPCAB proceduri te su isključili utjecaj heparina kao mogući uzrok (91). Izraženije upalne promjene pri CABG proceduri povezivane

su s pojavom renalne disfunkcije, kardioloških i gastrointestinalnih tegoba te općenito povećanim morbiditetom i mortalitetom, osobito visokorizičnih bolesnika (92, 93). Meta analiza usporedbi metoda u bolesnika sa smanjenom funkcijom lijevog ventrikula pokazala je prednost OPCAB metode. Kao prednost CABG metode naglašena je bolja revaskularizacija i nešto bolji dugoročni ishodi bolesnika (92 - 97). Cochrane meta analiza je, pregledom 86 studija, zaključila da ne postoji prednost OPCAB metode naspram CABG metode vezano za mortalitet, CVI ili infarkt miokarda uz bolje dugoročno preživljenje CABG bolesnika, što se pripisuje u prosjeku većem broju učinjenih anastomoza prilikom CABG procedure. OPCAB ima opravdanu primjenu za bolesnike kojima bi kaniliranje aorte i CPB bili kontraindicirani (3, 98).

S obzirom na neurološke komplikacije kirurške revaskularizacije miokarda, rezultati su također raznoliki, uz više studija sa zaključkom u prilog OPCAB metode u smislu da je među bolesnicima operiranih tom metodom bio manji broj osoba s POCD-om (99 - 102). Dominici i suradnici istraživali su neurološke ishode operiranih bolesnika s prethodnim CVI i TIA-om i pronašli su da je OPCAB metoda bila povezana sa smanjenim rizikom za CVI, postoperativni delirij i neželjene neurološke događaje u usporedbi sa CABG metodom (103). Većina studija koje su uspoređivale CABG i OPCAB u odnosu na POCD rezultirala je zaključkom da nisu pronađene značajne razlike, uz nekoliko studija u prilog OPCAB metode, gdje su dobiveni bolji poslijeoperacijski rezultati neurokognitivnih testova upravo tom metodom (69, 104 - 109).

Ova studija potvrđuje da nema značajne razlike između CABG i OPCAB skupine bolesnika s obzirom na ukupni POCD. S obzirom na rezultate pojedinih domena primijenjenih testova, rezultati su raznoliki. Bender vizualno-motorički geštalt test za procjenu vizuo-motoričke integracije i emocionalnih indikatora precrtavanjem određenih likova i dosjećanja predloženih slika, pokazao je da prije operacije nema značajnih razlika u precrtavanju i dosjećanju između skupina CABG i OPCAB, dok su poslijeoperativno značajno lošiji rezultati precrtavanja u skupini s CABG metodom. Prijeoperativno precrtavanje ispod prosjeka ima 28 % bolesnika, a dosjećanje njih 65 %. Iako je nešto veći broj bolesnika s vrijednostima ispod prosjeka u skupini s CABG, ne uočava se statistička značajnost u razlici raspodjele. Poslijeoperativno, precrtavanje ispod prosjeka ima 31 % bolesnika, a dosjećanje 65 % bolesnika, nešto više bolesnici s CABG metodom, no bez značajne razlike u raspodjeli bolesnika. U skupini bolesnika operiranih CABG metodom, s obzirom na precrtavanje, prije operacije ispod prosjeka je bilo 29 % bolesnika, a nakon operacije njih 38 %. Broj s prosječnim vrijednostima ostao je isti, a smanjio se broj bolesnika koji su po precrtavanju pripadali u

iznadprosječne, s 18 % na 9 % bolesnika. U dosjećanju, prije operacije je ispod prosjeka bilo 71 % bolesnika, a nakon operacije njih 68 %, broj s prosječnim vrijednostima ostao je isti, a nakon operacije samo jedan bolesnik je s dosjećanjem iznad prosjeka. U skupini bolesnika s OPCAB metodom, s obzirom na precrtavanje, smanjio se broj bolesnika koji su prije operacije imali iznadprosječne rezultate, a s obzirom na dosjećanje, broj bolesnika s ispodprosječnim vrijednostima prije operacije se povećao, no bez značajne razlike u raspodjeli.

U rezultatima Rey testa auditivno-verbalnog učenja za ispitivanje pamćenja, uočeno je da prije operacije nema značajnih razlika u ocjeni dosjećanja i ukupnom pamćenju između skupina CABG i OPCAB. U skupini bolesnika s CABG metodom, s obzirom na dosjećanje prije i poslije operacije, povećao se broj ispodprosječnih bolesnika s 47 % na 53 % , no sve razlike u raspodjeli, iako se uočavaju, nisu statistički značajne.

U DRS testu kognitivnog funkcioniranja starijih ispitanika za procjenu njihovog kognitivnog funkcioniranja, uočeno je da prije i poslije operacije nema značajnih razlika u ocjeni pojedinih domena i ukupne skale kognitivnog funkcioniranja između skupina CABG i OPCAB. Prije operacije, u svim domenama i u ukupnoj skali, više od 80 % bolesnika pripada po vrijednostima pojedinih domena i ukupne skale ispod prosjeka.

Jedini statistički značajan rezultat dobiven je Bender vizualno-motoričkim geštalt testom u domeni precrtavanja, gdje su značajno lošiji poslijeoperacijski rezultat i kognitivno funkcioniranje postigli bolesnici operirani CABG metodom. Iako u drugim domenama nisu pronađene značajne razlike, može se uočiti smanjenje broja bolesnika s rezultatima iznad prosjeka i povećanje ispodprosječnih rezultata te indirektno slabljenje kognitivnih funkcija bolesnika operiranih CABG metodom. Ovi zaključci podudarni su sa zaključcima u dostupnoj literaturi (69, 99 - 102, 104 - 109) .

S obzirom na hipotezu i ciljeve istraživanja, najvažniji rezultati ovog rada odnose se na plazmatsku koncentraciju Aβ1- 42 i povezanost s POCD-om. U objavljenim studijama koje su ispitivale pojavu POCD-a i povezanost s likvorskim i plazmatskim koncentracijama amiloida, rezultati su raznoliki (25, 26, 32, 33, 34, 35, 39, 45, 47, 53, 56, 62, 110, 111). Evered i suradnici pronašli su značajno niže prijeoperacijske plazmatske vrijednosti Aβ40 i Aβ42 u bolesnika koji su razvili POCD. POCD je tim bolesnicima zabilježen i tri mjeseca nakon operacije, no ne i nakon 12 mjeseci te su zaključili da amiloidi imaju ulogu u patogenezi ranog POCD-a. Također, postavili su hipotezu da bolesnici sa sniženim prijeoperacijskim koncentracijama Aβ40 i Aβ42 već imaju depozite amiloida u mozgu, oni ih predisponiraju za POCD i čine osjetljivim na

inflamatorno djelovanje anestezije i kirurškog zahvata, tako što pospješuju oligomerizaciju monomera Aβ u neurotoksične protofibrile (33, 52, 90, 109). Slične zaključke donijele su i druge studije, u jednoj su dokazali pad plazmatske koncentracije amiloida dva sata nakon kardiokirurškog operativnog zahvata na novorođenčadi i maloj djeci i korelaciju koncentracije pada s duljinom poslijeoperacijskog boravka u Jedinici intenzivnog liječenja. Postavili su i hipotezu o udruženom djelovanju anestetika i kirurškog zahvata u oštećenju krvno-moždane barijere i posljedičnom premještanju amiloida iz plazme u moždano tkivo (30). Sepala i suradnici su, u studiji o povezanosti Aβ s kognitivnim promjenama u istraživanju Alzheimerove bolesti, zaključili da su snižene vrijednosti i tendencija pada Aβ bile povezane s kognitivnim deficitom (112). Postoje i slične studije sa suprotnim zaključcima, one tvrde da je povišena razina Aβ povezana s kognitivnim deficitom i razvojem Alzheimerove bolesti (113 - 115).

Neke studije pronašle su prijeoperativni rast Aβ i povezale taj podatak s POCD-om. Xi-ming Li i suradnici u studiji o POCD-u bolesnika kojima je učinjena transplantacija jetre, pokazuju povišenu plazmatsku koncentraciju Aβ 24h nakon operacije bolesnika koji su razvili POCD. Xi-ming Li je bolesnicima kojima je učinjena laparoskopska pankreatoduodenektomija pronašao rast koncentracije Aβ nakon operacije te značajno više koncentracije Aβ u onih bolesnika koji su razvili POCD (23, 24).

U ovoj studiji prijeoperativne i poslijeoperativne vrijednosti Aβ1 -42 bolesnika s i bez kognitivnog deficita ne razlikuju se značajno, no značajno se razlikuje njihova razlika (Tablica 5.40.). U skupini ispitanika koji imaju kognitivni deficit nešto su učestalije povišene vrijednosti Aβ1- 42, 57 % u odnosu na bolesnike bez deficita kod kojih su učestalije snižene vrijednosti Aβ1- 42 u odnosu na prije operacije. Razlika u raspodjeli, iako je vidljiva, nije statistički značajna (Tablica 5.41.). Vrijednosti Aβ1- 42 snižavaju se poslije operacije u 48 % bolesnika, a više su od prijeoperativnih vrijednosti u 52 % bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na CABG ili OPCAB operacijsku metodu. S obzirom na statističku značajnost promjene plazmatske koncentracije amiloida povezano s nastankom POCD-a, ova studija slaže se s teorijom o premještanju amiloida kroz oštećenu krvno-moždanu barijeru kao patogenezu POCD.

Bolesnici operirani CABG procedurom imaju značajno veću apsolutnu razliku između vrijednosti Aβ1- 42 prije i poslije operacije.

U ispitivanju povezanosti pojedinih domena neurokognitivnih testova s vrijednostima plazmatske koncentracije amiloida, potvrđena je povezanost. U skupini svih ispitanika

plazmatska koncentracija Aβ1- 42 nakon operacije u negativnoj je i značajnoj vezi s domenom konceptualizacije i ukupnog kognitivnog funkcioniranja DRS skale, odnosno bolesnici s višim vrijednostima Aβ1- 42 nakon operacije lošiji su u domeni konceptualizacije i ukupnog kognitivnog funkcioniranja. U skupini CABG, lošiju konceptualizaciju i ukupno kognitivno funkcioniranje imaju bolesnici kojima je vrijednost plazmatske koncentracije Aβ1-42 nakon operacije viša. Domena konstrukcija lošija je ukoliko je veća apsolutna razlika vrijednosti plazmatske Aβ1- 42. U skupini OPCAB, lošije dosjećanje imaju bolesnici kojima je vrijednost plazmatske koncentracije Aβ1- 42 nakon operacije viša. Za obje skupine bolesnika, bez obzira na operacijsku metodu CABG ili OPCAB, poslijeoperacijski rezultati neurokognitivnih testova bili su lošiji onim bolesnicima kojima je vrijednost plazmatske koncentracije Aβ1- 42 poslijeoperacijski viša ili je nastala veća perioperativna razlika u plazmatskoj koncentraciji Aβ1- 42.

U podatcima, značajni dijagnostički pokazatelji i nositelji prognostičke vrijednosti ROC analizom su vrijednosti apsolutne razlike Aβ1- 42 prije i poslije operacije u domeni precrtavanja te plazmatska koncentracija Aβ1-42 poslije operacije u domeni konceptualizacije skale DRS. Zanimljiva i statistički značajna povezanost pronađena je u skupini bolesnika operiranih OPCAB metodom, između apsolutne razlike Aβ1- 42 i indeksa tjelesne mase, odnosno bolesnici većeg indeksa tjelesne mase imaju manju apsolutnu razliku u vrijednosti Aβ1- 42 prije i poslije operacije. S obzirom na rezultat da je POCD bio učestaliji i deficit veći u bolesnika kod kojih je postojala veća perioperativna promjena koncentracije amiloida, moglo bi se zaključiti da je bolesnicima operiranih OPCAB metodom veći indeks tjelesne mase bio zaštitni faktor. Sličan zanimljivi rezultat većeg ITM-a kao zaštitnog faktora za razvoj POCD-a bolesnika operiranih CABG metodom, pronađen je u istraživanju Mesgerani i suradnika, ondje je ponuđeno objašnjenje da višak masnog tkiva može djelovati kao atenuirajući faktor za cjelokupni upalni odgovor i traumu organizma potaknutu operativnim zahvatom (116). Postoje i istraživanja koja su pokazala povezanost višeg ITM-a i manjeg intraoperacijskog i poslijeoperativnog gubitka krvi, tada je manja perioperativna transfuzija (117). Potrebna su daljnja istraživanja rezultata ITM-a kao mogućeg zaštitnog faktora bolesnika operiranih OPCAB procedurom, nastalih kao posljedica kompleksnih metaboličkih procesa i uključenosti lipida i hormona u neurodegenerativne procese.

Vezano za predviđanje vjerojatnosti nastanka deficita ukupnih kognitivnih funkcija nakon operativnog zahvata, u rezultatima nije bilo povezanosti s postavljanjem IABP, perioperativnim vrijednostima troponina te komplikacijama zahvata (perioperativni pad

saturacije kisikom, promjene ABS, fibrilacija atrija, ARDS, produžena intubacija). U slučaju Bender vizualno-motoričkog geštalt testa u domeni precrtavanja, značajan je prediktor lošijeg funkcioniranja poslijeoperativna transfuzija koja u cjelini objašnjava 10,8 % varijance lošijeg precrtavanja i točno klasificira 63 % slučajeva. Taj rezultat u skladu je s rezultatima iz dostupne literature, gdje se perioperativna transfuzija klasificira kao faktor rizika za razvoj ranog POCD-a (89, 118 - 120).

7. ZAKLJUČAK

Provedeno istraživanje dovelo je do zaključaka primjenjivih u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

- Čak 81 % bolesnika razvio je rani POCD što općenito nije bilo povezano s vrstom operativnog zahvata, no s obzirom na značajno bolje rezultate bolesnika operiranih OPCAB metodom u pojedinim domenama kognitivnih funkcija, OPCAB procedura klasificirana je kao neuroprotektivna i prikladnija za neurorizične bolesnike.
- Na nastanak POCD-a značajno je utjecala razlika plazmatskih koncentracija Aβ1- 42, prije i nakon operacije, bila je značajno veća u bolesnika operiranih CABG procedurom, dakle postupci povezani s tom procedurom dovode do većeg oštećenja krvno-moždane barijere i veće dinamike plazmatske koncentracije Aβ1- 42.
- Uočena je značajna povezanost vrijednosti EFLV-a i intraoperativne transfuzije s većim POCD-om u pojedinim domenama. Dulje trajanje operativnog zahvata utjecalo je na veći POCD, a veći ITM bio je zaštitni faktor za bolesnike operirane OPCAB procedurom. Hiperglikemija je značajno povezana s lošijim ukupnim kognitivnim funkcioniranjem. Dodatni napori bi se trebali uložiti u pronalazak metoda za skraćivanje obje procedure, kako bi se smanjio utjecaj duljine anestezije u etiologiji POCD-a.
- Klinički doprinos pronađen je i u svakodnevnoj kliničkoj praksi prigodom odabira vrste procedure za svakog bolesnika. S obzirom na prediktivnu vrijednost ranog POCD-a na dugoročni kognitivni status i razvoj demencije, od velikog bi kliničkog značaja bilo redovito evaluirati neurorizične bolesnike korištenjem biomarkera kao što je Aβ1- 42 te ih, kada je moguće, operirati OPCAB procedurom.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Poslijeoperativni kognitivni deficit javlja se kao komplikacija nakon kardiokirurških operacija te utječe na oporavak bolesnika, a obilježen je smanjenjem kognitivnih funkcija. Etiologija je multifaktorijalna, a do sada provedena istraživanja donose kontradiktorne zaključke. Kao mogući mehanizam nastanka poslijeoperativnog kognitivnog deficita nakon kardiokirurške procedure spominje se neurotoksično nakupljanje beta amiloida u mozgu, slično nastanku Alzheimerove bolesti. Cilj istraživanja bio je ustanoviti postoji li povezanost poslijeoperativnog neurokognitivnog deficita s promjenama plazmatske koncentracije beta amiloida 1 - 42 te usporediti procedure aortokoronarnog premoštenja.

Nacrt studije: Istraživanje je ustrojeno kao kontrolirani klinički pokus koji uključuje bolesnike s koronarnom bolešću i s indikacijom za aortokoronarno premoštenje, uz uporabu stroja za ekstrakorporalnu cirkulaciju ili bez uporabe tog stroja.

Ispitanici i metode: Studija je uključila 54 bolesnika s koronarnom bolešću kojima je učinjena kirurška revaskularizacija miokarda tijekom petogodišnjeg razdoblja (od 2016. do 2020. godine). Svi bolesnici podvrgnuti su neuropsihološkim testiranjima i uzeti su im uzorci plazme za ispitivanje koncentracije beta amiloida 1 - 42, prije i nakon operativnog zahvata.

Rezultati: Poslijeoperativni rezultati neuropsiholoških testova bili su značajno slabiji u skupini bolesnika kojima je kirurška revaskularizacija miokarda učinjena uz pomoć stroja za ekstrakorporalnu cirkulaciju, u tih bolesnika zabilježena je veća promjena plazmatske koncentracije beta amiloida 1 - 42 u odnosu na vrijednosti prije operacije.

Zaključak: Provedeno istraživanje potvrdilo je hipotezu povezanosti poslijeoperativnog kognitivnog deficita s promjenom plazmatske koncentracije beta amiloida 1 - 42 i rezultati su dodatno pokazali niže koncentracije i manju promjenu plazmatske koncentracije beta amiloida 1 - 42 u bolesnika operiranih bez uporabe stroja za ekstrakorporalnu cirkulaciju, što je koreliralo s pojavom poslijeoperativnog kognitivnog deficita. Čini se da je revaskularizacija bez uporabe stroja za ekstrakorporalnu cirkulaciju prikladnija za neurorizične bolesnike. Klinički doprinos vidljiv je pri odlučivanju o vrsti procedure za svakog bolesnika i korištenju beta amiloida 1 - 42 kao kliničkog biomarkera.

Ključne riječi: Koronarno Arterijsko Premoštenje; Off-Pump; Kognitivna Disfunkcija; Amiloid beta- Proteini; Rey Test Auditivno- Verbalnog Učenja.

9. SUMMARY

Title: The association of postoperative cognitive dysfunction following surgical revascularization of the myocard with plasma amyloid beta 1-42 level

Introduction and objectives: Postoperative cognitive decline following cardiac surgery is one of the frequently reported complications affecting postoperative outcome. The proposed mechanisms to explain the cognitive decline associated with cardiac surgery include the neurotoxic accumulation of β-amyloidproteins similar to Alzheimer's disease. The objectives of this study were to investigate whether postoperative cognitive decline is associated with plasma beta amyloid 1-42 levels and to compare the coronary artery bypass grafting procedures regarding the issue.

Study design: The research was designed as a controlled clinical study of patients with coronary artery disease undergoing surgical myocardial revascularization, with or without the use of a cardiopulmonary bypass machine.

Patients and methods: The study involved 54 patients with coronary artery disease undergoing surgical myocardial revascularization during the five-year period (from 2016 to 2020). All patients completed a battery of neuropsychological tests and plasmatic beta amyloid 1-42 concentrations were collected before and after the surgical procedure.

Results: The postoperative neuropsychological test results were significantly worse in the cardiopulmonary bypass group, and the patients had larger shifts in the beta amyloid 1-42 preoperative and postoperative values than the group in which off-pump coronary artery bypass was performed.

Conclusions: The conducted research confirmed the previously suspected association of plasmatic beta amyloid 1-42 concentration with postoperative cognitive decline, and the results further showed that there were less changes and lower concentrations in the off-pump coronary artery bypass group, which correlated to less neurocognitive decline. The off-pump procedure seems to be more protective for patients at higher neurological risk. This research has made a significant clinical contribution in everyday decision-making and the use of amyloid proteins as biomarkers.

Keywords:Coronary Artery Bypass Surgery;Coronary Artery Bypass, Off-Pump;Cognitive Dysfunction;Amyloid beta-Proteins; Rey Auditory Verbal Learning Test.

10. LITERATURA

1. Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. Curr Opin Crit Care. 2011;17(4):376–81.
2. Robinson TN, Eiseman, B. Postoperative delirium in the elderly: diagnosis and management. Clin Interv Aging. 2008;3(2): 351–5.
3. Cohn LH. Cardiac Surgery in the Adult. 5. izd. The McGraw-Hill Companies,Inc.; 2018. p.21-42; 334-336; 451-539.
4. Berger M, Terrando N, Smith K, Browndyke J, Newman M, Mathew JP, i sur. Neurocognitive Function after Cardiac Surgery: From Phenotypes to Mechanisms. Anesthesiology 10. 2018;129:829-851.
5. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJ, i sur. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. Neurology. 2014;82:317–325.
6. Evered LA, Silbert BS. Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery.
7. Anesth Analg. 2018;127:496-505.
8. Fontes MT, Swift RC, Phillips-Bute B, Podgoreanu MV, Stafford-Smith M, Newman MF, i sur. Predictors of cognitive recovery after cardiac surgery. Anesth Analg. 2013;116:435–442.
9. Phillips-Bute B, Mathew JP, Blumenthal JA, Grocott HP, Laskowitz DT, Jones RH, i sur. Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. Psychosom Med. 2006;68:369–375.
10. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. Anesthesiology. 2009;110:548–555.
11. Ologunde R, Ma D. Do inhalational anesthetics cause cognitive dysfunction? Acta Anaesthesiol Taiwan. 2011;49(4):149-53.
12. Tan R. Effect of propofol and isoflurane on surgical stress response and postoperative cognitive function in elderly patients. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2009;29(6):1247-8.
13. Vlisides P, Xie Z. Neurotoxicity of general anesthetics: an update. Curr Pharm Des. 2012;18(38):6232-40.

14. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. Anesth Analg. 2005;100:4–10.
15. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, Maruff P, Ames D. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery. Anesthesiology. 2016;125:62–71.
16. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, i sur. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. Lancet. 1998;351:857–861.
17. Yamamoto T, Iwamoto T, Kimura S, Nakao S. Persistent isoflurane-induced hypotension causes hippocampal neuronal damage in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. J Anesth. 2018;32(2):182-188.
18. Pappa M, Theodosiadis N, Tsounis A, Sarafis P. Pathogenesis and treatment of post-operative cognitive dysfunction. Electron Physician 2017;9(2):3768-3775.
19. Haga KK, McClymont KL, Clarke S, Grounds RS, Ng KYB, Glyde DW, i sur. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: A systematic review and meta-analysis. J Cardiothorac Surg 2011;6:3.
20. Trubnikova OA, Mamontova AS, Tarasova IV, Maleva OV, Kuzmina AA, Barbarash, OL. Association of cognitive impairments with carbohydrate and lipid metabolic parameters in type 2 diabetes mellitus patients undergoing coronary bypass surgery. Ter Arkh 2015;87(1):69–75.
21. Tang N, Jiang R, Wang X, Wen J, Liu L, Wu J, i sur. Insulin resistance plays a potential role in postoperative cognitive dysfunction in patients following cardiac valve surgery. Brain Res. 2017;1657:377-382.
22. Clement KC, Suarez-Pierre A, Sebestyen K, Alejo D, DiNatale J, Whitman, i sur. Increased Glucose Variability Is Associated With Major Adverse Events After Coronary Artery Bypass. Ann Thorac Surg. 2019;S0003-4975(19)31094-X.
23. Wang B, Lin X, Zhou J, Xie C, Li C, Dong R, i sur. Insulin-like growth factor-1 improves postoperative cognitive dysfunction following splenectomy in aged rats. Exp Ther Med. 2021;21(3):215.
24. Li XM, Shao MT, Wang JJ, Wang YL. Relationship between post-operative cognitive dysfunction and regional cerebral oxygen saturation and β-amyloid protein. J Zhejiang Univ Sci B. 2014;15(10):870-8.

25. Li X, Wen DX, Zhao YH, Hang YN, Mandell MS. Increase of beta-amyloid and C-reactive protein in liver transplant recipients with postoperative cognitive dysfunction. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2013;12(4):370-6.

26. Yu P, Wang H, Mu L, Ding X, Ding W. Effect of general anesthesia on serum β-amyloid protein and regional cerebral oxygen saturation of elderly patients after subtotal gastrectomy. Exp Ther Med. 2016;12(6):3561-3566.

27. Liang B, Sun YQ, Jiang J, Xu H. Correlations of plasma concentrations of β-amyloid peptide and S-100β with postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing oral and maxillofacial cancer surgery. Shanghai Kou Qiang Yi Xue. 2016;25(6):707-710.

28. Xie Z, Tanzi RE. Alzheimer's disease and post-operative cognitive dysfunction. Exp Gerontol. 2006;41(4):346-59.

29. Işik B. Postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer disease. Turk J Med Sci. 2015;45(5):1015-9.

30. Inan G, Özköse Satirlar Z. Alzheimer disease and anesthesia. Turk J Med Sci. 2015;45(5):1026-33.

31. Hu Y, Shi S, Liu X, Hu Z, Huang W, Wang D, i sur. Effects of Heart Bypass Surgery on Plasma Aβ40 and Aβ42 Levels in Infants and Young Children. Medicine 2016;95(6):2684.

32. Hovens IB, van Leeuwen BL, Mariani MA, Kraneveld AD,Schoemaker RG.Postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation; Cardiac surgery and abdominal surgery are not the same. Brain Behav Immun 2016.

33. Wu Z, Zhang M, Zhang Z, Dong W, Wang Q, Ren J. Ratio of β-amyloid protein (Aβ) and Tau predicts the postoperative cognitive dysfunction on patients undergoing total hip/knee replacement surgery. Exp Ther Med. 2018; 15(1): 878–884.

34. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, Maruff P, Laughton KM, Volitakis I, i sur. Plasma amyloid beta42 and amyloid beta40 levels are associated with early cognitive dysfunction after cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2009;88(5):1426-32.

35. Shen W, Lu K, Wang J, Wu A, Yue Y. Activation of mTOR signaling leads to orthopedic surgery-induced cognitive decline in mice through β-amyloid accumulation and tau phosphorylation. Mol Med Rep. 2016;14(4):3925-34.

36. Shi Y, Lu X, Zhang L, Shu H, Gu L, Wang Z, i sur. Potential Value of Plasma Amyloid-β, Total Tau, and Neurofilament Light for Identification of Early Alzheimer's Disease. ACS Chem Neurosci. 2019;10(8):3479-3485.

37. Ji MH, Yuan HM, Zhang GF, Li XM, Dong L, Li WY. Changes in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged patients with early postoperative cognitive dysfunction following total hip-replacement surgery. J Anesth 2013;27:236–242.

38. Nakao S, Yamamoto T, Kimura S, Mino T, Iwamoto T. Brain white matter lesions and postoperative cognitive dysfunction: a review. J Anesth 2019;33:336–340.

39. Hovaguimian F, Tschopp C, Beck-Schimmer B, Puhan M. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. Acta Anaesthesiol Scand. 2018;62(9):1182-1193.

40. Zhang X, Fu Q. Correlation of cerebrospinal fluid amyloid β-protein 42 and neurofilament light protein levels with postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2021;41(4):574-578.

41. Hudetz JA, Gandhi SD, Iqbal Z, Patterson KM, Pagel PS. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. J Anesth. 2011;25(1):1-9.

42. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, i sur. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. Ann Neurol. 2010;68(3):360-8.

43. Jungwirth B, Zieglgänsberger W, Kochs E, Rammes G. Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction (POCD). Mini Rev Med Chem. 2009;9(14):1568-79.

44. Vanderweyde T, Bednar MM,Forman SA, Wolozin B. Iatrogenic risk factors for Alzheimer's disease: surgery and anesthesia. J Alzheimers Dis. 2010; 22(3): 91–104.

45. Yu H, Dong R, Lu Y, Yang X, Chen C, Zhang Z, Peng M. Short-Term Postoperative Cognitive Dysfunction and Inflammatory Response in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Pilot Study. Mediators Inflamm. 2017;2017:3605350.

46. Tian A, Ma H, Zhang R, Tan W, Wang X, Wu B, i sur. Interleukin17A Promotes Postoperative Cognitive Dysfunction by Triggering β-Amyloid Accumulation via the

Transforming Growth Factor-β (TGFβ)/Smad Signaling Pathway. PLoS One. 2015;10(10):e0141596.

47. Milovanovic J, Arsenijevic A, Stojanovic B, Kanjevac T, Arsenijevic D, Radosavljevic G, i sur. Interleukin-17 in Chronic Inflammatory Neurological Diseases. Front Immunol. 2020;11:947.

48. Wan Y, Xu J, Meng F, Bao Y, Ge Y, Lobo N, i sur. Cognitive decline following major surgery is associated with gliosis, β-amyloid accumulation, and τ phosphorylation in old mice. Crit Care Med. 2010;38(11):2190-8.

49. Wei CW, Zou SS, Luo T, Hao YN, Zhou XB, Shen WZ, i sur. MiR-7684-5p leads to surgery-induced cognitive decline in mice probably through the downregulation of SorLA. Int J Clin Exp Pathol. 2017;10(10):10186-10196.

50. Xu Z, Dong Y, Wang H, Culley DJ, Marcantonio ER, Crosby G, i sur. Age-dependent postoperative cognitive impairment and Alzheimer-related neuropathology in mice. Sci Rep. 2014;4:3766.

51. Bilotta F, Qeva E, Matot I. Anesthesia and cognitive disorders: a systematic review of the clinical evidence. Expert Rev Neurother. 2016;16(11):1311-1320.

52. Yang C, Zhu B, Ding J, Wang ZG. Isoflurane anesthesia aggravates cognitive impairment in streptozotocin-induced diabetic rats. Int J Clin Exp Med. 2014;7(4):903-10.

53. Silbert B, Evered L, Scott DA. Cognitive decline in the elderly: is anaesthesia implicated? Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2011;25(3):379-93.

54. Kim JH, Jung H, Lee Y, Sohn JH. Surgery Performed Under Propofol Anesthesia Induces Cognitive Impairment and Amyloid Pathology in ApoE4 Knock-In Mouse Model. Front Aging Neurosci. 2021;13:658860.

55. Eriksson LI, Lundholm C, Narasimhalu K, Sandin R, Jin YP, Gatz M, i sur. Hospitalization, surgery, and incident dementia. Alzheimers Dement. 2019;15(4):534-542.

56. Alifier M, Olsson B, Andreasson U, Cullen NC, Czyżewska J, Jakubów P, i sur.Cardiac Surgery is Associated with Biomarker Evidence of Neuronal Damage. J Alzheimers Dis. 2020;74(4):1211-1220. doi: 10.3233/JAD-191165. PMID: 32176641.

57. Zhang J, Zhu S, Jin P, Huang Y, Dai Q, Zhu Q, i sur. Graphene oxide improves postoperative cognitive dysfunction by maximally alleviating amyloid beta burden in mice. Theranostics. 2020;10(26):11908-11920.

58. Zhang Y, Lv YL, Si YN, Zhou J, Qian Y, Bao HG. α-lipoic acid attenuates spatial learning and memory impairment induced by hepatectomy. Exp Ther Med. 2019;17(3):2329-2333.

59. Satomoto M, Sun Z, Adachi YU, Kinoshita H, Makita K. Sevoflurane preconditioning ameliorates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice. Exp Anim. 2018;67(2):193-200.

60. Wang YB, Xie JQ, Liu W, Zhang RZ, Huang SH, Xing YH. BACE1 gene silencing alleviates isoflurane anesthesia-induced postoperative cognitive dysfunction in immature rats by activating the PI3K/Akt signaling pathway. Mol Med Rep. 2018;18(5):4259-4270.

61. Kapila AK, Watts HR, Wang T, Ma D. The impact of surgery and anesthesia on post-operative cognitive decline and Alzheimer's disease development: biomarkers and preventive strategies. J Alzheimers Dis 2014;41(1):1-13.

62. Lei D, Sha Y, Wen S, Xie S, Liu L, Han C. Dexmedetomidine May Reduce IL-6 Level and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients After Surgery: A Meta-Analysis. Dose Response. 2020;18(1):1559325820902345.

63. Xu G, Li LL, Sun ZT, Zhang W, Han XP. Effects of Dexmedetomidine on Postoperative Cognitive Dysfunction and Serum Levels of b-Amyloid and Neuronal Microtubule-Associated Protein in Orthotopic Liver Transplantation Patients. Ann Transplant. 2016;21:508-15.

64. Zhang Y, Lin Y, Liu Q, Yuan X, Mao A, Liu Y, i sur.The Effect of Dexmedetomidine on Cognitive Function and Protein Expression of Aβ, p-Tau, and PSD95 after Extracorporeal Circulation Operation in Aged Rats. Biomed Res Int. 2018;2018:4014021.

65. Lin D, Cao L, Wang Z, Li J, Washington JM, Zuo Z. Lidocaine attenuates cognitive impairment after isoflurane anesthesia in old rats. Behav Brain Res. 2012;228(2):319-27.

66. Kong ZH, Chen X, Hua HP, Liang L, Liu LJ. The Oral Pretreatment of Glycyrrhizin Prevents Surgery-Induced Cognitive Impairment in Aged Mice by Reducing Neuroinflammation and Alzheimer's-Related Pathology via HMGB1 Inhibition. J Mol Neurosci 2017;63(3-4):385-395.

67. Kern JK, Geier DA, Homme KG, King PG, Bjørklund G, Chirumbolo S i sur. Developmental neurotoxicants and the vulnerable male brain: a systematic review of suspected neurotoxicants that disproportionally affect males. Acta Neurobiol Exp (Wars). 2017;77(4):269-296.

68. Dokkedal U, Hansen TG, Rasmussen LS, Mengel-From J, Christensen K. Cognitive Functioning After Surgery in Middle-aged and Elderly Danish Twins. J Neurosurg Anesthesiol. 2016;28(3):275.

69. Patel N, Minhas JS, Chung EM. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. Cardiovasc Psychiatry Neurol. 2015;2015:370612.

70. Liu YH, Wang DX, Li LH, Wu XM, Shan GJ, Su Y, i sur. The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. Anesth Analg. 2009;109(4):1013-22.

71. Relander K, Hietanen M, Rantanen K, Rämö J, Vento A, Saastamoinen KP, i sur. Postoperative cognitive change after cardiac surgery predicts long-term cognitive outcome. Brain Behav. 2020;10(9):e01750.

72. Sedrakyan A, Wu AW, Parashar A, Bass EB, Treasure T. Off-pump surgery is associated with reduced occurrence of stroke and other morbidity as compared with traditional coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of systematically reviewed trials. Stroke. 2006;37(11):2759-69.

73. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Obesity and post-operative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(6):643-51.

74. Lachmann G, Feinkohl I, Borchers F, Ottens TH, Nathoe HM, Sauer AM, i sur. Diabetes, but Not Hypertension and Obesity, Is Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction. Dement Geriatr Cogn Disord. 2018;46(3-4):193-206.

75. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Diabetes is associated with risk of postoperative cognitive dysfunction: A meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2017;33(5).

76. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Associations of dyslipidaemia and lipid-lowering treatment with risk of postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. J Epidemiol Community Health. 2018;72(6):499-506.
77. Wang R, Wang G, Liu Y, Zhang M. Preoperative smoking history is associated with decreased risk of early postoperative cognitive dysfunction in patients of advanced age after noncardiac surgery: a prospective observational cohort study. J Int Med Res. 2019;47(2):689-701.
78. Ge Y, Ma Z, Shi H, Zhao Y, Gu X, Wei H. Incidence and risk factors of postoperative cognitive dysfunction in patients underwent coronary artery bypass grafting surgery. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2014;39(10):1049-55.
79. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(8):119-25.
80. Puskas F, Grocott HP, White WD, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S. Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. Ann Thorac Surg. 2007;84(5):1467-73.
81. Schricker T, Sato H, Beaudry T, Codere T, Hatzakorzian R, Pruessner JC. Intraoperative maintenance of normoglycemia with insulin and glucose preserves verbal learning after cardiac surgery. PLoS One. 2014;9(6):e99661.
82. Craft S, Asthana S, Newcomer JW, Wilkinson CW, Tio Matos I, Baker LD i sur. Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose. Arch Gen Psychiatry 1999;56(12): 1135–1140.
83. Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T i sur. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. Circulation 2000;101(6):676–681.
84. Jiang J, Chen Z, Liang B, Yan J, Zhang Y, Xu H, i sur. The change of circulating insulin like growth factor binding protein 7 levels may correlate with postoperative cognitive dysfunction. Neurosci Lett. 2015;588:125-30.
85. Freude S, Schilbach K, Schubert M. The role of IGF-1 receptor and insulin receptor signaling for the pathogenesis of Alzheimer's disease: from model organisms to human disease. Curr Alzheimer Res. 2009;6(3):213-23.
86. Talbot K. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and its potential treatment with GLP-1 analogs. Neurodegener Dis Manag 2014;4(1):31-40.

87. Trubnikova OA, Maleva OV, Tarasova IV, Mamontova AS, Uchasova EG, Barbarash OL. Effect of Statins on Development of Early Cognitive Dysfunction After Coronary Artery Bypass Grafting. Kardiologiia. 2015;55(4):49-56.

88. Norkienė I, Samalavičius R, Ivaškevičius J, Budrys V, Paulauskiene K. Asymptomatic carotid artery stenosis and cognitive outcomes after coronary artery bypass grafting. Scand Cardiovasc J. 2011;45(3):169-73.

89. Florido-Santiago M, Pérez-Belmonte LM, Osuna-Sánchez J, Barbancho MA, Ricci M, Millán-Gómez M, i sur. Assessment of long-term cognitive dysfunction in older patients who undergo heart surgery. Neurologia 2021;S0213-4853(20)30443-6.

90. Greaves D, Psaltis PJ, Davis DHJ, Ross TJ, Ghezzi ES, Lampit A, i sur. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2020;9(22):e017275.

91. Silbert BS, Evered LA, Scott DA. Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. Br J Anaesth. 2014;113(5):784-91.

92. Fontaine D, Pradier O, Hacquebard M, Stefanidis C, Carpentier Y, de Canniere D, i sur.Oxidative stress produced by circulating microparticles in on-pump but not in off-pump coronary surgery. Acta Cardiol. 2009;64(6):715-22.

93. Khan MS, Islam MY, Ahmed MU, Bawany FI, Khan A, Arshad MH. On pump coronary artery bypass graft surgery versus off pump coronary artery bypass graft surgery: a review. Glob J Health Sci. 2014;6(3):186-93.

94. Smart NA, Dieberg G, King N. Long-Term Outcomes of On- Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. J Am Coll Cardiol. 2018;71(9):983-991.

95. Guan Z, Guan X, Gu K, Lin X, Lin J, Zhou W, i sur. Short-term outcomes of on- vs off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. J Cardiothorac Surg. 2020;15(1):84.

96. Dieberg G, Smart NA, King N. On- vs. off-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2016;223:201-211.

97. Thakur U, Nerlekar N, Muthalaly RG, Comella A, Wong NC, Cameron JD, i sur. Off- vs. On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Long-Term Survival is Driven by Incompleteness of Revascularisation. Heart Lung Circ. 2020;29(1):149-155.

98. Chikwe J, Lee T, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Long-Term Outcomes After Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting by Experienced Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2018;72(13):1478-1486.

99. Møller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbrüchel DA, Gluud C. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(3):CD007224.

100. Bassano C, Bovio E, Uva F, Iacobelli S, Iasevoli N, Farinaccio A, i sur. Partially anaortic clampless off-pump coronary artery bypass prevents neurologic injury compared to on-pump coronary surgery: a propensity score-matched study on 286 patients. Heart Vessels. 2016;31(9):1412-7.

101. Stroobant N, Van Nooten G, Van Belleghem Y, Vingerhoets G. Relation between neurocognitive impairment, embolic load, and cerebrovascular reactivity following on- and off-pump coronary artery bypass grafting. Chest. 2005;127(6):1967-76.

102. Parissis H, Lau MC, Parissis M, Lampridis S, Graham V, Al-Saudi R, i sur. Current randomized control trials, observational studies and meta analysis in off-pump coronary surgery. J Cardiothorac Surg. 2015;10:185.

103. Emmrich P, Hahn J, Ogunlade V, Geiger K, Schober R, Mohr FW. Neuropathological findings after cardiac surgery-retrospective study over 6 years. Z Kardiol 2003;92(11):925-37.

104. Dominici C, Salsano A, Nenna A, Spadaccio C, El-Dean Z, Bashir M, i sur. Neurological outcomes after on-pump vs off-pump CABG in patients with cerebrovascular disease. J Card Surg. 2019;34(10):941-947.

105. Jensen BØ, Rasmussen LS, Steinbrüchel DA. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients 1 year after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. A randomized trial. Eur J Cardiothorac Surg. 2008;34(5):1016-21.

106. Bartman WB, Pierzchała KB. Cognitive impairment after coronary artery bypass grafting surgery. Wiad Lek 2005;58(7-8):415-20.

107. Vedin J, Nyman H, Ericsson A, Hylander S, Vaage J. Cognitive function after on or off pump coronary artery bypass grafting. Eur J Cardiothorac Surg. 2006;30(2):305-10.

108. Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KG, i sur. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. JAMA. 2002;287(11):1405-12.

109. Sun JH, Wu XY, Wang WJ, Jin LL. Cognitive dysfunction after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. J Int Med Res. 2012;40(3):852-8.

110. Scott DA, Evered LA, Silbert BS. Cardiac surgery, the brain, and inflammation. J Extra Corpor Technol. 2014;46(1):15-22.

111. Palotás A, Reis HJ, Bogáts G, Babik B, Racsmány M, Engvau L, i sur. Coronary artery bypass surgery provokes Alzheimer's disease-like changes in the cerebrospinal fluid. J Alzheimers Dis. 2010;21(4):1153-64.

112. Reinsfelt B, Westerlind A, Blennow K, Zetterberg H, Ricksten SE. Open-heart surgery increases cerebrospinal fluid levels of Alzheimer-associated amyloid β. Acta Anaesthesiol Scand. 2013;57(1):82-8.

113. Seppälä TT, Herukka SK, Hänninen T, Tervo S, Hallikainen M, Soininen H, i sur. Plasma Abeta42 and Abeta40 as markers of cognitive change in follow-up: a prospective, longitudinal, population-based cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81(10):1123-7.

114. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, Suzuki N, i sur. Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. Nat Med. 1996;2(8):864-70.

115. Schupf N, Patel B, Pang D, Zigman WB, Silverman W, Mehta PD, i sur. Elevated plasma beta-amyloid peptide Abeta(42) levels, incident dementia, and mortality in Down syndrome. Arch Neurol. 2007;64(7):1007-13.

116. Ertekin-Taner N, Younkin LH, Yager DM, Parfitt F, Baker MC, Asthana S, i sur. Plasma amyloid beta protein is elevated in late-onset Alzheimer disease families. Neurology. 2008;70(8):596-606.

117. Mesgerani M, Begum K. Body mass index (bmi) as a factor influencing post surgical events in patients with coronary artery bypass grafting (cabg). JPMI 2009;23:296-303.

118. Zhang W, Chen S, Liu X, Wang L, Wang S, Yu Y, i sur. Can Higher Body Mass Index Patients Save Blood Following On-pump Coronary Artery Bypass Grafting? Heart Surg Forum 2019;22(5):E352-E356.

119. Yuan SM, Lin H. Postoperative Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Bypass Grafting. Braz J Cardiovasc Surg 2019;34(1):76-84.

120. Zhu SH, Ji MH, Gao DP, Li WY, Yang JJ. Association between perioperative blood transfusion and early postoperative cognitive dysfunction in aged patients following total hip replacement surgery. Ups J Med Sci 2014;119(3):262-7.

121. Xu X, Wang Y, Zhang J, Du Y, Li Y, Xing N, i sur. The association of perioperative autologous blood transfusion with the early postoperative cognitive dysfunction in aged patients following lumbar surgery. Transfus Apher Sci. 2015;53(1):48-51.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Zrinka Požgain
Datum i mjesto rođenja: 17.3.1988., Osijek
Adresa: Ilirska 89, 31000 Osijek
Telefon: 0989341714
E-mail: zrinkapozgain@outlook.com
Bračno stanje: neudana

OBRAZOVANJE

2017.-2018. Poslijediplomski specijalistički studij Abdominalna kirurgija na Medicinskom fakultetu u Zagrebu

11/2013. upisan Poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu u Osijeku

11/2013. položen državni ispit za doktore medicine

2006. - 2012. Medicinski fakultet u Osijeku

2002.-2006. III. gimnazija u Osijeku

RADNO ISKUSTVO

6/2020. liječnik specijalist abdominalne kirurgije na Klinici za kirurgiju KBC-a Osijek

3/2020. asistent u znanstvenom području Biomedicina i zdravstvo, znanstvenom polju Kliničke medicinske znanosti, znanstvenoj grani Kirurgija, u Katedri za kirurgiju, urologiju, ortopediju i fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, u nastavnoj bazi KBC-a Osijek

3/2019. vanjski suradnik asistent u znanstvenom području Biomedicina i zdravstvo, znanstvenom polju Kliničke medicinske znanosti, znanstvenoj grani Kirurgija, u Katedri za kirurgiju,urologiju, ortopediju i fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, u nastavnoj bazi KBC-a Osijek

2/2017. liječnik specijalizant abdominalne kirurgije na Klinici za kirurgiju KBC-a Osijek

3/2014.-2/2017. liječnik specijalizant kardiotorakalne kirurgije na Klinici za kirurgiju KBC-a Osijek

2012.-2013. pripravnički staž u DZ Beli Manastir i KBC-u Osijek

STRANI JEZICI

Engleski položen CAE 2005.
Francuski položen A2 DELF 2013.
Španjolski II stupanj na Pučkom učilištu u Osijeku 2003.

OBJAVLJENI ZNANSTVENI I STRUČNI RADOVI

Radovi objavljeni u indeksiranim (CC) časopisima:

2.1.1.1. Požgain Z, Dulić G, Šego K, Blažeković R. Live Dirofilaria immitis found during coronary artery bypass grafting procedure. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2013.

2.1.1.2. Požgain I, Požgain Z, Degmečić D. Placebo and nocebo effect: a mini review. Psychiatr Danub 2014 Jun;26(2):100-7

2.1.1.3. Dulić G, Požgain Z, Pinotić K, Šego K, Selthofer R, Rončević I. Rare Case of Multiple Aneurysms with Rupture of the Deep Femoral Artery Aneurysm. Annals of Vascular Surgery, 2015. 29(8), 1663.e5–1663.e8.

2.1.1.4. Požgain, Z, Dulić G, Kristek, J, Rajc J, Bogović S, Rimac M, Kiš I. Giant primary pleomorphic adenoma of the lung presenting as a post-traumatic pulmonary hematoma: A case report.2016. Journal of Cardiothoracic Surgery, 11(1).

2.1.1.5. Dulić G, Požgain Z, Selthofer R, Bogović S, Rimac M, Kovačić B, Danilović M. Thrombosis of coronary arteries in a patient with polycythemia vera during the myocardial revascularization: a case report. Int Surg 2018.

2.1.1.6. Dulić G, Dulić I, Požgain Z, Rimac M, Drinković M. Urgent Off-Pump Coronary Bypass Grafting in Moyamoya Disease: A Case Report. Heart Surgery Forum . 2020.

2.1.1.7. Požgain Z, Dulić G, Kondža G, Bogović S, Šerić I, Hil D i sur. Is postoperative cognitive decline after cardiac surgery associated with plasma beta amyloid 1–42 levels?. J Cardiothorac Surg 17, 6 (2022).

Radovi objavljeni u indeksiranim (SCI) časopisima:

1. Požgain Z, Kristek D, Lovrić I, Kondža G, Jelavić M, Kocur J, Danilović M. Pulmonary contusions after blunt chest trauma: clinical significance and evaluation of patient management. Eur J Trauma Emerg Surg. 2017 Nov 22.

Radovi objavljeni u zborniku radova s međunarodnog stručnog skupa i aktivna sudjelovanja kao predavač:

1. Sternal wound infection following the surgical revascularization of the myocard. Požgain Z, Šego K, Dulić G, Lekšan I, Rimac M. I simpozij kardiokirurga i kardioanesteziologa, Mostar, rujan 2014.

2. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. Kristek J, Požgain Z, Krajinović Z, Šmit P, Rožić I, Jurčić S, Erić I. 6. kirurški kongres sa međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, listopad 2014

3. Great saphenous vein harvesting site infection after coronary artery bypass grafting. Požgain Z, Šego K, Dulić G, Rimac M, Lekšan I, Bogović S. VII kongres kardiovaskularnih hirurga Srbije, Novi Sad, studeni 2014.

4. Triplane and Tillaux fractures: Association with high body mass indeks. Požgain Z, Divković D, Ivković K, Kiš I. Kongres dječje kirurgije sa međunarodnim sudjelovanjem, Osijek, listopad 2015.

5. Pulmonary contusion-is it clinically significant? Požgain Z, Kristek D, Kocur J, Lovrić I, Dulić G. 5. kongres Hrvatskog traumatološkog društva, Zagreb, 2017.

6. Utjecaj biološke terapije na kirurško liječenje komplikacija Crohnove bolesti. Kondža G, Kovačić B, Križan A, Požgain Z, Bednjanić A, Oršić-Frič V, Trogrlić B. 12. kongres Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju, Opatija, 2017.

7. Case report- Surgery vs. Adjuvant therapy. Požgain Z, Kovačić B, Tomaš I. 13. kongres Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija 2019.

8. Komplikacije crijevnih anastomoza. Križan A, Požgain Z. Tečaj crijevnih anastomoza. KBC Osijek, travanj 2019.

Stručni radovi:

1. Požgain Z, Kocur J, Lovrić I, Šmit P, Danilović M. Total hip endoprotesis in femoral neck dislocation fracture in a young person: Case study. Med Jad 46(2016)1-2.

SUDJELOVANJA U INSTITUCIJSKIM PROJEKTIMA:

1. dr. Kovačić: "Bioimpedancija i sarkopenija kod onkoloških bolesnika"
2. prof.dr.sc. Kvolik:„Povezanost postoperacijskog upalnog odgovora, cirkulirajućih pokazatelja neuroinflamacije i kognitivnih poremećaja nakon operacija u općoj anesteziji kod kardiokirurških pacijenata“
3. doc.dr.sc. Divković: „Uloga članova obitelji miRNA-200 u cijeljenju kronične rane nakon lokalne primjene plazme obogaćene trombocitima“

SUDJELOVANJA NA TEČAJEVIMA I KONGRESIMA:

1. Laboratory animals research (category C), CroLasa, Faculty of veterinary medicine Zagreb, 2013.
2. I. simpozij kardiokirurga i kardioanesteziologa, Mostar, rujan 2014.
3. Tečaj opeklina, Šibenik, 2014.
4. 6. kirurški kongres s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, listopad 2014
5. VII. kongres kardiovaskularnih hirurga Srbije, Novi Sad, studeni 2014.
6. VATS Lobectomy Course, KBC Split, 2015.
7. Tečaj kroničnih rana, KB Dubrava, Zagreb, 2015.
8. Znanstveni sastanak bolesti dojke, HAZU, Zagreb 2015.
9. I. Kongres dječje kirurgije s međunarodnim sudjelovanjem, Osijek, listopad 2015.
10. Novi šivaći materijali, transplantati i lokalni režnjevi, KB Dubrava, Zagreb, 2016.
11. Parenteralna prehrana u kirurgiji, Opatija, 2016.
12. 5. kongres Hrvatskog traumatološkog društva, Zagreb, 2017.
13. 12. kongres Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju, Opatija, 2017.
14. ESCP 4th Regional Masterclass: Improving Quality of Care in Colorectal Cancer Surgical Management. Budapest, Hungary, 2017.
15. Metastatski karcinom želuca, Zagreb, 2017.
16. 1. kongres kirurške onkologije, Vodice, 2018.
17. Tečaj naprednog održavanja života (ALS), Osijek, 2018.

18. 69th Annual Dr Strauss lecture (Dr. Jonathan Woodson), University Washington, Seattle, WA, USA, 2018.
19. LLL Course Nutrition in older adults "Espen", Marija Bistrica, 2018.
20. Kongres kliničke nutricije, Pula, 2018.
21. 13. kongres Hrvatskog društva za digestivnu kirurgiju s međunarodnim sudjelovanjem, Opatija 2019.
22. Laparoscopy in colorectal surgery - hands on course. Bucharest, Romania 2019.
23. Advanced laparoscopy in general surgery course. IRCAD, Strasbourg, France 2019.
24. Tečaj crijevnih anastomoza. KBC Osijek, travanj 2019.
25. Tečaj laparoskopskih anastomoza. KBC Osijek, listopad 2019.
26. Godišnji sastanak Hrvatskog društva za kliničku prehranu Hrvatskog liječničkog zbora: Odabrane teme iz kliničke prehrane, Zagreb, prosinac 2019.
27. Young leaders in Clinical nutrition, Rovinj, veljača 2020.