

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

MILOŠ D. MATKOVIĆ

UDALJENI REZULTATI HIRURŠKE  
REVASKULARIZACIJE MIOKARDA NA  
KUCAJUĆEM SRCU

doktorska disertacija

Beograd, 2020

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF MEDICINE

MILOŠ D. MATKOVIĆ

LONG TERM OUTCOMES AFTER THE  
OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS  
GRAFTING

Doctoral Dissertation

Beograd, 2020

Mentor: Dr Svetozar Putnik, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

Članovi komisije:

1.predsednik komisije: Dr Goran Milašinović, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

1.član komisije:Dr Aleksandar Mikić,vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

3.član komisije : Dr Aleksandar Redžek,vanredni profesor, profesor, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet

Datum odbrane doktorske disertacije:

## UDALJENI REZULTATI HIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA NA KUCAJUĆEM SRCU

### **Sažetak**

**Uvod:** Hirurška revaskularizacija miokarda (HRM) je postavila temelj za razvoj moderne kardiohirurgije, te do današnjeg dana ostaje najčešće izvođena operacija u opusu svakog kardiohirurga. Izbegavanjem upotrebe vantelesnog krvotoka izbegava se aktivacija koagulacione kaskade i generalizovanog inflamatornog odgovora do koga dolazi prilikom kontakta krvi bolesnika i sistema za vantelesni krvotok, koji je označen kao jedan od glavnih uzroka morbiditeta posle kardiohirurških operacija. Uprkos svim debatama o superiornosti i inferiornosti ove metode u odnosu na konvencionalnu koronarnu hirurgiju, hirurgija na kucajućem, srcu i dalje predstavlja značajan udeo u broju operacija u kardiohirurškim centrima, 15-30 % od svih hirurških revaskularizacija miokarda.

**Cilj:** Ispitivanje i poređenje smrtnosti, postoperativnih komplikacija i dužine trajanja hospitalizacije grupe bolesnika operisanih na kucajućem srcu i bolesnika operisanih upotrebom vantelesnog krvotoka nakon dugoročnog perioda praćenja i učinjene "propensity matching" analize.

**Materijal i metode:** Izvedena je retrospektivna opservaciona studija sa prospektivnim skupljanjem podataka i "propensity matching" analizom. U studiju je uključeno 302 bolesnika kod kojih je učinjena izolovana hirurška revaskularizacija miokarda od januara 2012 do maja 2013 godine. Grupu bolesnika operisanih metodom na kucajućem srcu čine 143 konsektivna bolesnika operisana od strane četiri hirurga od kojih je svaki imao urađenih više od 250 operacija ovom metodom. Drugu grupu bolesnika čine 159 bolesnika operisanih metodom uz upotrebu vantelesnog krvotoka operisanih istog dana od strane ova četiri hirurga ili nekoga od još četiri iskusna hirurga koji više od 90% hirurških revaskularizacija izvode

uz pomoć vantelesnog krvotoka. Nakon petogodišnjeg perioda praćenje učinjen je telefonski intervju kada je beleženo preživljavanje, ponovne hospitalizacije, ponovne revaskularizacije, pojava infarkta miokarda i moždanog udara. "Propensity matching" za dve grupe bolesnika učinjena je 1:1 sa proširenjem za težinu koronarne bolesti sa "greedy matching-om" i kaliperom 0.2 za godine, pol, diabetes, hroničnu bubrežnu insuficijenciju i ejakcionu frakciju. Nakon toga učinjeno je poređenje dve grupe bolesnika i analizirano je preživljavanje, postoperativne komplikacije i MACCE, kao i dužina trajanja hospitalizacije.

**Rezultati:** Nakon učinjene "propensity matching" analize nije bilo razlike između grupa u pogledu preživljavanja nakon petogodišnjeg perioda praćenja. Takođe, nije bilo razlike u broju ponovnih revaskularizacija niti učestalosti infarkta miokarda ni moždanog udara. Bolesnici operisani na kucajućem srcu primili su značajno manji broj transfuzija i imali su značajno kraće trajanje hospitalizacije i boravka u intenzivnoj nezi. Značajno viši operativni rizik imali su bolesnici operisani na kucajućem srcu sa znatno višim vrednostima Euroscore-a i STS score-a.

**Zaključak:** Visokorizični bolesnici operisani na kucajućem srcu imaju slično dugoročno preživljavanje kao i bolesnici za nižim rizikom operisani uz upotrebu vantelesnog krvotoka. Ukoliko se izvodi od strane iskusnog hirurga u ovoj proceduri u centru sa velikim brojem ovih operacija, hirurška revaskularizacija miokarda na kucajućem srcu postaje važna opcija u lečenju ove izuzetno teške grupe bolesnika.

**Ključne reči:** hirurška revaskularizacija miokarda na kucajućem srcu, preživljavanje, visokorizični bolesnici

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Rekonstruktivna hirurgija

# LONG TERM OUTCOMES AFTER THE OFF-PUMP CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

## Abstract

**Introduction:** Coronary artery bypass grafting (CABG) laid out the foundation to modern cardiac surgery and remains to date most frequently performed cardiac surgical procedure. The extracorporeal circulation is acknowledged as one of the main factors of postoperative comorbidity in cardiac surgery. Activation of the system of complement and the systemic inflammatory response by the heart-lung machine can be avoided by off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB). Despite the ongoing debates regarding the superiority or inferiority of OPCAB, it still comprises 15–30% of all CABG cases varying in different national registries.

**Aim:** The aim of our study was to analyze survival, postoperative complications and MACCE, as well as the duration of the hospital stay between the two groups after propensity matching analysis and five year follow-up.

**Methods:** We performed a propensity matched study of 302 consecutive CABG patients, 143 off-pump cases performed by the four experienced off-pump surgeons and the on-pump CABG cases performed by those surgeons and four other experienced coronary surgeons. The five year follow up was performed and data collected comprised of mortality, rehospitalization due to cardiac origin, repeated revascularization, myocardial infarction and cerebrovascular accident. Propensity matching of OFF and ON group was performed 1:1 for the extent of disease with greedy, nearest neighbor matching without replacement and a caliper of 0.2. The variables used for propensity matching calculations were age, gender, chronic kidney disease, diabetes and ejection fraction.

**Results:** After the "propensity matching" analysis there was no significant difference in survival between the two groups. Also, there was no difference in number of repeat revascularization, myocardial infarction and stroke on follow-up. Patients in the OPCAB group had lower rate of postoperative blood transfusions and shorter duration of hospital stay.

**Conclusion:** The higher risk profile of the patients subjected to OPCAB and the comparable survival to lower risk CPB patients. OPCAB is a valuable option in this important subgroup of patients if performed by experienced surgeon in a high volume center.

**Keywords:** off-pump coronary artery bypass grafting, survival, MACCE

**Scientific area:** Medicine

**Scientific speciality:** Reconstructive surgery

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Istorijat .....	1
1.2. Patofiziologija vantelesnog krvotoka .....	7
1.2.1. Koagulacija i hemostaza .....	7
1.2.2. Inflamatorni odgovor tokom ekk .....	8
1.2.3. Uticaj inflamatornog odgovora na organe tokom ekk .....	9
1.3. Potencijalne prednosti hirurgije na kucajućem srcu (off-pump) .....	10
1.3.1. Inflamatorni odgovor i oksidativni stres .....	11
1.3.2. Protekcija miokarda .....	12
1.3.3. Uticaj na centralni nervni sistem .....	12
1.3.4. Uticaj na bubrežnu funkciju .....	13
1.3.5. Uticaj na plućnu funkciju .....	14
1.4. Operativne tehnike .....	14
1.4.1. Stabilizacija i ekspozicija koronarnih arterija .....	14
1.4.1.1 Tipovi stabilizatora .....	15
1.4.1.2. Ekspozicija srca .....	18
1.4.1.3. Ekspozicija koronarnih arterija .....	20
1.4.1.4. Pomoćne tehnike u ekspoziciji koronarnih arterija .....	23
1.4.1.5. Pomoćni uređaji u koronarnoj hirurgiji na kucajućem srcu .....	25
1.4.1.6. Minimalno invazivna hirurgija na kucajućem srcu .....	28
<b>2. CILJEVI</b> .....	29
<b>3.MATERIJAL I METODE</b> .....	30
3.1. Tip studije .....	30
3.2. Mesto i period istraživanja .....	30



3.3. Selekcija ispitanika za studiju .....	30
3.4. Instrumenti merenja .....	30
3.5. Statistička analiza .....	31
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>33</b>
4.1. Ispitanici .....	33
4.2. Preoperativne karakteristike ispitanika .....	33
4.3. Postoperativni ishodi i komplikacije .....	37
4.4. Praćenje i preživljavanje .....	41
<b>5. DISKUSIJA .....</b>	<b>45</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>56</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>57</b>

# 1. UVOD

## 1.1 ISTORIJAT

Pre više od sto godina, francuski eksperimentalni hirurg Aleksis Karel prvi je opisao koncept operativnog lečenja koronarne cirkulacije i time otvorio vrata najčešće izvedenoj kardiohirurškoj operaciji danas - hirurškoj revaskularizaciji miokarda (eng. coronary artery bypass grafting - CABG).(1) Tokom svih ovih godina CABG je prošao kroz tri faze razvoja tokom svoje evolucije.(2) Prva, "eksperimentalna" faza, period kojim dominiraju vizionari i pioniri koji su utemeljili ovu proceduru. Druga faza, ili "era venskog grafta", kada je venski graft bio dominantan u koronarnoj hirurgiji koja postaje rutinski i efektivni tretman obstruktivne koronarne bolesti. Treća, ili era današnjice gde otkrivamo simbiozu arterijskih i venskih graftova i u kliničku upotrebu pored safenskog venskog grafta uvodimo unutrašnje torakalne arterije, kao i radijalnu arteriju.

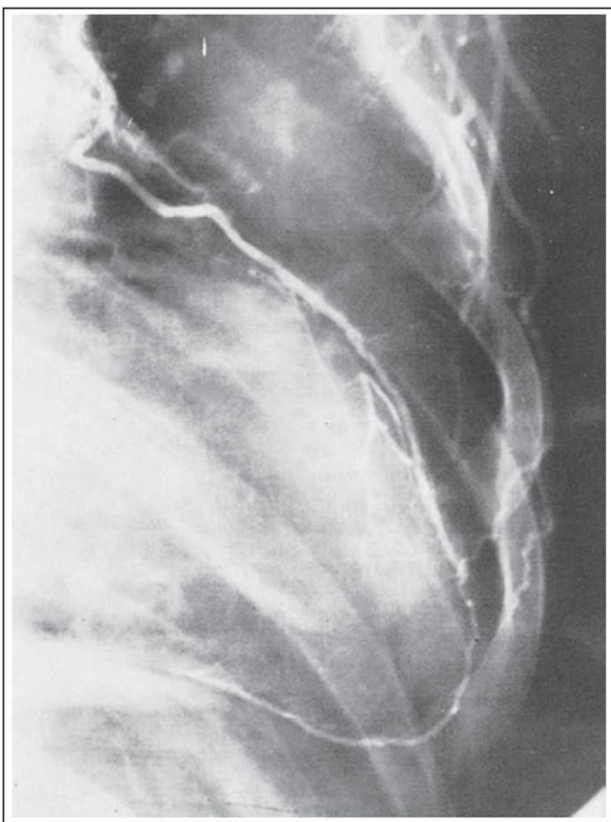
Aleksis Karel, pionir vaskularne anastomoze i dobitnik Nobelove nagrade za medicinu i fiziologiju, 1910. godine prvi put predlaže koncept koronarne hirurgije: "*U određenim slučajevima angine pectoris, kada su koronarne arterije kalcifikovane bilo bi korisno uspostaviti komplementarnu cirkulaciju za donji deo arterije*".(1) Prilikom prvih eksperimenata na kucajućem srcu pasa pokušava da uspostavi anastomozu između descendente aorte i sistema leve koronarne arterije. Za anastomozu mu je bilo potrebno oko 5 minuta, ali je srce ušlo u fibrilaciju nakon 3 minuta ishemije zbog klemovanja aorte i pulmonalne arterije kako bi obezbedio beskrvno operativno polje. Uprkos svemu tome, uspeo je primenom masaže srca da održi psa u životu naredna 2 sata. Nedugo zatim Zoll potvrđuje Karelov koncept utvrđujući da je više od 50 % fatalnih koronarnih događaja posledica proksimalne okluzije koronarne arterije, te da je distalni deo pogodan za dovođenje komplementarne cirkulacije.(3)

Nakon njih Klod Bek 1930-ih godina započinje sa eksperimentalnim izazivanjem inflamacije na površini srca kako bi stimulisao stvaranje kolateralnih krvnih sudova između koronarnih arterija u epikardu. Inflamaciju je izazivao abrazijom koristeći samlevenu govedu

kost u prahu. Nakon inicijalnog uspeha sa smanjenom zonom infarkta na animalnim modelima upotrebom abrazije pre ligacije koronarne arterije, objavljuje uspešnu proceduru na 37 bolesnika. (4) Istovremeno, Ošonesi izvodi takođe proceduru koja stimuliše stvaranje kolateralne koronarne cirkulacije prevlačenjem dela omentuma i fiksacijom sa epikard. Proceduruje nazvao kardioomentopeksija i objavljuje dugoročno smanjenje anginoznih tegoba kod osam od petnaest bolesnika. (5) 1940-ih godina Frato, Gros i Opel pokušavaju da poboljšaju perfuziju miokarda ligacijom velike srčane vene. Gros je u početku pokušavao sa ligacijom koronarnog sinusa uz jako veliki operativni mortalitet na životinjama. Vođen njegovim uzorom Frato uvodi ligiranje samo velike srčane vene. Uz ligiranje velike srčane vene uvodi i lokalnu simpatektomiju kako bi pojačao okolnu vazodilataciju. Nakon životinjskih modela izvodi proceduru na 16 bolesnika od kojih na svega par prijavljuje duže preživljavanje.(6-8)

Nedugo zatim Bek proširuje svoj eksperimentalni rad na polju poboljšanja kolateralne koronarne cirkulacije u miokardu inspirisan prethodnim uspehom Roberts. Roberts je uveo proceduru spajanja staklenom kanilom trunkusa brahiocefalikusa ili arterije subklavije sa koronarnim sinusom. Prijavljuje čak i višečasovno preživljavanje eksperimentalnih životinja nakon ligacije i leve i desne koronarne arterije.(9) Bek unapređuje proceduru tako što koristi venu ili deo arterije da anastomozira donorsku arteriju sa koronarnim sinusom praćenu uglavnom ligacijom koronarnog sinusa. Iako je u početku imao jako lošu prohodnost ovog grafta, nakon dosta eksperimentalnog grafta uspeo je da ga usavrši te je svoj rad sa animalnog modela preneo i na rad sa bolesnicima.(10)

Sredinom 1940-ih godina Vajnberg pronalazi novi način za poboljšanje koronarne cirkulacije. Metoda se u početku sastojala od disekcije unutrašnje torakalne arterije od zida grudnog koša i anastomoziranja njenog distalnog dela direktno sa miokardom. Kasnije metoda evoluirala sa provlačenjem unutrašnje torakalne arterije kroz tunel napravljen u miokardu.(11) Vajnberg dokazuje prohodnost unutrašnje torakalne arterije nakon procedure pa čak i stvaranje kolateralnih krvnih sudova, kod nekih bolesnika sa smanjenjem anginoznih tegoba čak i 20 godina nakon operacije.(12) Ovo je najverovatnije prvi uspešni prethodnik današnje moderne koronarne hirurgije, a izveden je na kucajućem srcu.(Slika1.)



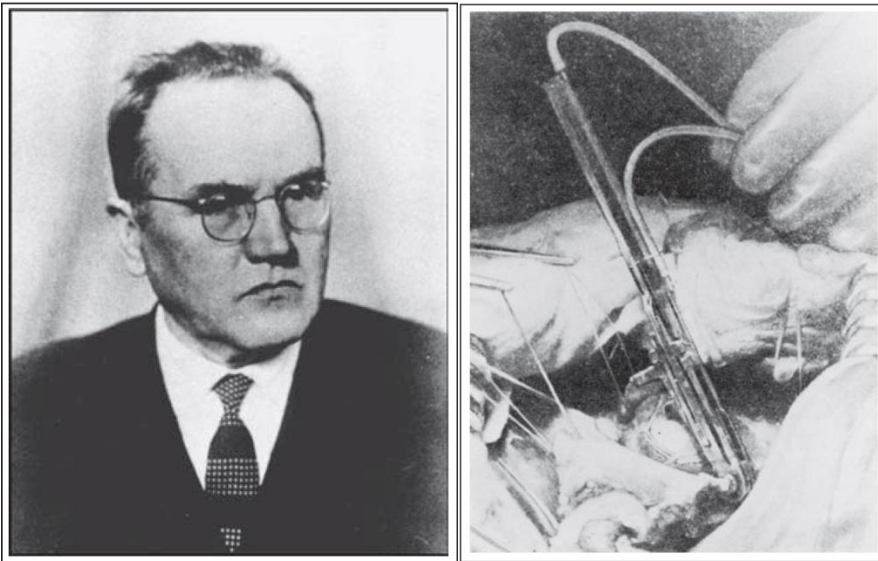
Slika 1. Vajnebergova procedura - kontrolna angiografija (izvor: *J Thorac and Cardiovasc Surgery* 1975; 70:381-397.)

Era direktne ili "prave" koronarne hirurgije započinje sa radom Vladimira Demikova. Glavna oblast interesovanja ovog ruskog hirurga bila je transplantacija srca i pluća. Dosta uspeha imao je u ekperimentalnim tranplantacijama hetertopnim i ortotopnim srca i pluća na životinjama i to bez upotrebe hipotermije i oksigenatora kasnih 1940-ih i početkom 1950-ih godina. Veliko iskustvo na ovom polju dovelo ga je do interesovanja za koronarnu hirurgiju. U aprilu 1952. godine pokušava prvu anastomozu između koronarne arterije i unutrašnje torakalne arterije kod psa. Procedura nije uspela zbog predugog ishemijskog vremena (preko 2 minuta) koje je uvelo srce u fibrilaciju.(13) Iste godine usavršava tehniku modifikacijom Pirove tehnike anastomoziranja iz 19-og veka. Ova tehnika se sastojala od presavijanja proksimalnog krvnog suda preko metalnog prstena pre anastomoziranja i omogućava samo "end-to-end" anastomozu za manje od minuta. Demikov objavljuje rezultate sa prohodnim anastomozama i dve godine nakon operacije. U isto vreme kanadski hirurg Majer takođe

izvodi eksperimentalne procedure anastomoziranja koronarnih arterija na psima. U toku kreiranja anastomoze on kroz malu iglu ubrizgava hepariniziranu krv distalno od anastomoze kako bi se obezbedio protok krvi tokom procedure distalno od mesta formiranja anastomoze. Kasnije koristi i malu poliuretansku cevčicu pomoću koje obezbeđuje protok tokom kreiranja anastomoze, nalik današnjim šantovima koji se koriste u modernoj koronarnoj hirurgiji. Na ovaj način uspešno anastomozira karotidnu i subklavijlanu arteririju sa koronarnim kod pasa sa malom incidencom postproceduralnog infarkta miokarda.(14)

Prvi klinički pokušaji na bolesnicima pripisuju se Longmajeru koji je pokušavajući da izvede trombendarrektomiju koronarne arterije iz očajja anastomozirao unutrašnju torakalnu arteriju. Iako je ih je izvodio sredinom 1950-ih nije objavljivao rezultate niti svoju tehniku.(15) Sredinom 1960-ih takođe Sabiston obavlja prvu anastomozu između aorte i desne koronarne arterije uz upotrebu vene safene magne na kucajućem srcu, ali bolesnik umire nakon dva dana usled masivnog moždanog udara. (16) Majkl Debejki sa svojim saradnicima 1963 godine izveo je prvu anastomozu između aorte i prednje descendentne grane leve koronarne arterije uz upotrebu vene safene magne na kucajućem srcu. Ovaj slučaj objavio je tek sedam godina kasnije sa potvrdom angiografske prohodnosti.(17)

Vasilij Kolesov iz Lanjingrada 1960-i godina započinje modernu eru koronarne hirurgije na kucajućem srcu. Od 1964 do 1976 godine sa svojim saradnicima izveo je preko 130 direktnih hirurških revaskularizacija miokarda, najveći broj bez upotrebe vantelesnog krvotoka. Kolesov je prvi dokazao da se unutrašnja torakalna arterija, leva i desna mogu uspešno koristiti za lečenje angine pektoris direktno se anastomozirajući sa obolelim koronarnim arterijama. Zapanjujuća je činjenica da je ove operacije izvodio bez preoperativne angiografije, dokazujući oboleli krvni sud promenama u ekg-u tokom digitalne eksploracije koronarnih arterija.(18) (Slika 2.)



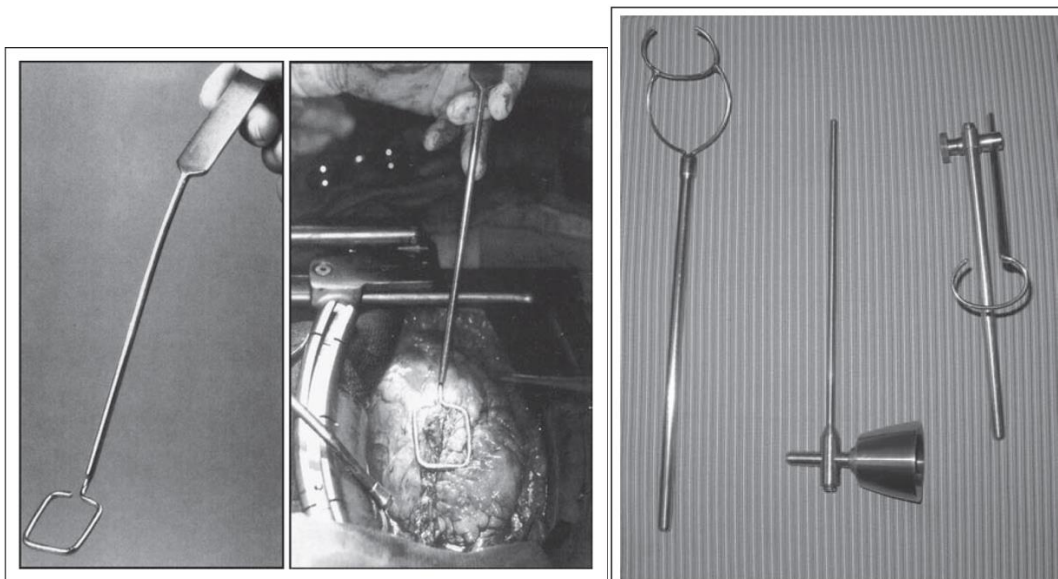
Slika 2. Vasilij Kolesov i njegov instrument za cirkularno šivenje anastomoze (izvor: *J Thorac and Cardiovasc Surgery* 1967; 54:535-544.)

Rene Favaloro, još kao specijalizant na Klivlend klinici u Sjedinjenim američkim državama, 1967. godine započinje eru koronarne hirurgije uz pomoć upotrebe vantelesnog krvotoka uz upotrebu grafta vene safene magne. Naredne godine objavljuje seriju od 155 bolesnika kod kojih je urađeno 222 grafta venska i arterijska uz operativni mortalitet od svega 5 %. (19)

Kanadski hirurzi Trap i Bisaria predlažu svoju originalnu tehniku revaskularizacije miokarda uz upotrebu venskih i arterijskih graftova na kucajućem srcu kako bi se izbegli neželjeni efekti vantelesnog krvotoka. Kako bi se izbegla ishemija regiona miokarda koji ishranjuje arterija koja se graftuje, u distalne deo arterije ubacivali su kanilu za perfuziju koja je proksimalno povezana sa aortom. Objavili su seriju od 63 bolesnika ooperisanih ovom tehnikom uz samo jedan smrtni slučaj zbog cerebrovaskularnog insulta.(20)

1970-ih i 1980-ih godina više grupa je radilo na razvoju hirurgije na kucajućem srcu uglavnom za jednosudovne i dvosudovne bolesti izuzumajući desnu koronarnu arteriju i daleke optuzno marginalne grane cirkumfleksne arterije zbog tehnički teškog izvođenja anastomoza.(21) Tek razvojem stabilizatora i drugih tehnoloških inovacija u ovom polju koronarna hirurgija na kucajućem srcu doživljava ekspanziju na sve koronarne arterije. Pjer

Godin 1976. godine pravi prvu verziju stabilizatora za hirurgiju na kucajućem srcu. Tek 1992, Faje Abudžadaj razvije stabilizatore za prednju i lateralnu stranu miokarda kao i sukcionni stabilizator za eksponiranje donjeg zida srca.(22, 23)(Slika 3.)



Slika 3. Prvi stabilizatori i instrumenti dr Abudžadaja (izvor: *Cartier R. Off pump coronary artery bypass surgery. Georgetown, Tex.: Landes Bioscience : Eureka.com; 2005*)

U današnje vreme postoji veliki komercijalnih stabilizatora i instrumentarijuma koji omogućavaju izvođenje kompleksnih hirurških revaskularizacija na kucajućem srcu na svim koronarnim arterijama. Iako je ekspanzija koronarne hirurgije 1990-ih godina kao i ponovna revitalizacija ove procedure početkom 2000-ih godina izazvala brojne debate koje i dalje traju, ova procedura je danas deo standardnog armamentarijuma modernog kardiohirurga u lečenje ishemijske bolesti srca kod najtežih bolesnika.

## 1.2. PATOFIZIOLOGIJA VANTELESNOG KRVOTOKA

Džon Gibon 1953 godine uspješno izvodi zatvaranje atrijalnog septalnog defekta kod mlade žene uz pomoć upotrebe mašine za vantelesni krvotok (EKK) koju je izumeo u saradnji sa američkom kompanijom IBM i praktično omogućava razvoj kardiohirurgije kakvu danas poznajemo.(24)

Mašina za vantelesni krvotok omogućava hirurgu mirno i beskrvno operativno polje pružajući oksigenaciju, ventilaciju, cirkulaciju kao i promenu temperature bolesnika. Ipak, kontakt krvnih elemenata sa površinom sistema za EKK dovodi do aktivacije sistema enzima iz plazme, vazoaktivnih supstanci, denaturaciju proteina, kao i reakciju na strano telo.(25-27). Informatorni odgovor iniciran kontaktom krvi i sistema za EKK dovodi do serije hematoloških i imunoloških reakcija kao i indukciju post-reperfuzionih disfunkcija pluća, bubrega, kao i nervnog sistema.(28-30)

### 1.2.1. KOAGULACIJA I HEMOSTAZA

Kako bi se izbegla masivna tromboza aktivacijom koagulacione kaskade prilikom kontakta krvi i sistema za EKK neophodna je sistemska antikoagulacija heparinom. Pažljiv i precizan monitoring aktivnosti i doziranja heparina tokom upotrebe EKK omogućava izvođenje ovih procedura sa minimalnim brojem neželjenih događaja. Uprkos napretku tehnologije i materijal u proizvodnji ovog sistema i dalje značajan broj bolesnika razvije poremećaje hemostaze koji rezultuju reeksploracijom zbog krvarenja ili transfuzijama. Kontakt trombocita sa površinom sistema za EKK aktivira serrumske proteaze i započinje proces fibrinolize.(23) Aktivacija unutrašnjeg puta koagulacije preko faktora VII predstavlja najvažniji put aktivacije tokom kontakta elemenata krvi sistema za EKK. Sa druge strane aktivirani tkivni faktor iz operativne rane aktivira spoljašnji put koagulacije. Potrošnjom faktora koagulacije i hemodilucijom tokom EKK dolazi do smanjena koncentracije faktora koagulacije. Nivo faktora XII se smanji za 70 % nakon upotrebe EKK.(31)

Fibrinoliza tokom EKK nastaje aktivacijom faktora XII ili kalikreina, pretvarajući plazminogen u plazmin ili dolazi do oslobadjanja tkivnog aktivatora plazminogena iz rane.



Može se detektovati putem povećanja koncentracije produkata razgradnje fibrina tokom EKK. Nakon zaustavljanja sistema za EKK ovaj proces se smanjuje, dok aktivacija plazmina oštećuje i smanjuje broj trombocita te doprinosi postoperativnom krvarenju.(32)

Uprkos aktivaciji koagulacione kaskade i fibrinolizi glavni faktor koji doprinosi postoperativnom krvarenju jeste poremećaj funkcije trombocita tokom EKK. Adhezija i agregacija trombocita na neendotelnu površinu udružena sa hemodilucijom doprinosi smanjenju broja trombocita čak i za 30-50%.(33) Promene u strukturi trombocita i integritetu i funkcije ćelijske membrane može dovesti do poremećaja u hemostazi 4-12 časova nakon upotrebe vantelesnog krvotoka.(23)

### 1.2.2. INFLAMATORNI ODGOVOR TOKOM EKK

Tokom inicijacije vantelesnog krvotoka aktiviraju se kompleksni imunološki mehanizmi za koje su odgovorni i celularna i humoralna komponenta imunog sistema. Aktivacija sistema komplementa sa oslobađanjem C3a i C5a anafilatoksina igra centralnu ulogu u pokretanju imunog odgovora tokom EKK. Ovi anafilatoksini dalje pospešuju stvaranje proinflammatoryh interleukina 1,6 i 8 kao tumor nekroza faktora (TNF). Interleukini i tumor nekroza faktor dovode do povećanja permeabilnosti krvnih sudova kao i migracije i adhezije leukocita preko ICAM-1 i E-selektina na ćelijskoj membrani ovih ćelija.(34) Citokini takođe dovode do migracije i aktivacije monocita i makrofaga tokom EKK. Povećana permeabilnost kapilara u splanhičkoj cirkulaciji može dovesti i do translokacije bakterija iz creva.(35) Takođe zabeležena je smanjena baktericidna aktivnost makrofaga u T-limfocita u toku vantelesnog krvotoka. Ova pojava se pripisuje smanjenoj proizvodnji interleukina 2.(23)

Na aktivnost imunog sistema utiče i hormonalni disbalans koji nastaje tokom inicijacije EKK. Hipotenzija, hemodilucija i neprirodan protok indukuju oslobađanje hormona stresa. Nivo kateholamina u krvi se povećava 2-10 puta. Nivo kortizola postepeno raste i svoj maksimum dostiže oko petog postoperativnog dana. Pored imunog sistema ovaj disbalans utiče i na sistem koagulacije i na poremećaje u mikrocirkulaciji.(36)

### 1.2.3. UTICAJ INFLAMATORNOG ODGOVORA NA ORGANE TOKOM EKK

Pluća, centralni nervni sistem (CNS), i u manjem stepenu bubrezi i creva glavne su mete pojačanog inflamatornog odgovora tokom EKK. Takođe sve je više podataka da citokini utiču negativno na srčanu funkciju. Pokazano je da se TNF sintetiše pojačano u miokardu i pojačava stvaranje azot oksida u miocitima i može dovesti do fenomena ošamućenog miokarda. Dodatno proinflamatorni citokini i interleukini dovode do smanjenja perifirne vaskularne rezistencije i dovode do hipoperfuzije bubrega, creva i jetre.(23, 37)

Respiratorna insuficijencija nakon kardiohirurških operacija je značajan uzrok morbiditeta. Etiologija je multifaktorijalna i nastaje udruženim uticajem anestezija, EKK i hirurške traume. Inflamatorni odgovor koji generise EKK kroz aktivaciju sistema komplementa, oslobađanja slobodnih radikala, proteaza i leukotrijena dovodi povećane propustljivosti alveokapilarne membrane.(37) Uz njega, smanjena komplijansa grudnog koša i pluća, lezije freničnog nerva i dijfragme, postransfuzione ili reakcija na neki lek, kao i kardiogeni edem pluća takođe doprinose razvoju perfuziono-ventilacione insuficijencije. Incidenca akutnog respiratornog sindroma (ARDS) posle upotrebe EKK je oko 2%. Većina bolesnika koja razvije ARDS ima konkomitantu sepsu, multiple transfuzije ili aspiracionu pneumoniju tako da je teško njegovu pojavu pripisati samo korišćenju vantelesnog krvotoka.(38)

Neurološki deficiti nakon kardiohirurških operacija značajan su uzrok morbiditeta, produžene hospitalizacije kao i troškova lečenja. Incidenca perioperativnog moždanog udara iznosi 2-3% dok se kod skoro 50 % bolesnika operisanih sa upotrebom EKK može registrovati neka od blažih formi neurološkog ili kognitivnog deficita.(39) Mehanizmi koji dovode do neurološkog deficita su povezani sa cerebralnom embolizacijom i ishemijom uzrokovanog periodima hipoperfuzije. Određeni delovi moždanog tkiva su posebno osetljive na ishemiju, te su vulnerabilne na periode hipoperfuzije koji mogu da se dogode tokom EKK. Sa druge strane mozak je izložen migraciji mikroembolusa u formi vazduha, lipidnih partikula, kalcijuma, aterosklerotskih plakova kao i tkivnog debrisa tokom vantelesnog krvotoka. Pronađena je jasna korelacija između količine mikroembolusa i težine i stepena neurokognitivnog deficita.(40) Manipulacija aortom pokazala se kao jedan od najvažnijih

izvora mikroembolusa tokom kardiohirurških operacija. Drugi važni faktori koji doprinose su ateroskleroza aorte, starija životna dob i dužina trajanja EKK. Kako inflamatorni odgovor utiče na sve organe, tako je pronađena i koralicija između sistemskog odgovora i pojave edema mozga tokom EKK, koji takođe može biti uzrok neuroloških ispada. Usavršavanjem novih tipova oksigenatora i dodatkom mikrofiltera na arterijsku liniju značajno je smanjena incidenca neuroloških ispada posle kardiohirurških operacija.(41)

Kako je uticaj EKK složen u slučaju svih pomenutih organa tako je slučaj i sa bubrežima i gastrointestinalnim traktom (GIT). Hipoperfuzija, nepulsatilni protok i inflamatorni odgovor tokom EKK, kao i toksični efekat lekova faktori su koji doprinose oštećenjima ova dva organska sistema. Iako 30 % bolesnika doživi reverzibilna oštećenja bubreha nakon EKK, samo njih 1-5 % zahteva dijalizu.(41) Isto tako teže gastrointestinalne komplikacije zabeležene su u 1 % slučajeva. Takođe, sindrom smanjenog srčanog izbačaja (eng. low cardiac output sindrom) je povezan sa teškom postoperativnom srčanom insuficijencijom kao i teškim gastrointestinalnim komplikacijama. Sa druge strane, merenja gastričnog pH pokazala su korelaciju između dužine trajanja EKK i nivoa gastrične acidoze. Gastrična acidoza je pokazatelj hipoperfuzije GIT-a i korelira sa pojavom endotoksina u krvi.(42)

Upotreba vantelesnog krvotoka pokreće sistemski inflamatorni odgovor sa negativnim efektom na funkciju organa. Mnoge studije bavile su se razlikom u veličini inflamatornog odgovora između kardiohirurgije na kucajućem srcu i uz upotrebu vantelesnog krvotoka, te još uvek čekamo na definitivan odgovor u razlici na molekularnom nivou. Takođe, sa razvojem novih heparinski obloženih creva za sisteme za EKK pokušano je smanjenje inicijacije imunog odgovora, ali tek sa razvojem adhezionih molekula inkorporiranih u sistem mogao bi da se smanji nivo imunog odgovora.(23)

### 1.3. POTENCIJALNE PREDNOSTI HIRURGIJE NA KUCAJUĆEM SRCU (OFF-PUMP)

Još od sredine 50-ih godina prošlog veka i ekspanzije kardiohirurgije nakon pronalaska mašine za EKK, trgalo se za rešenjem za njegove nužne ali neželjene posledice po organizam. Sistemski inflamatorni odgovor dugo je smatran za direktni uzrok oštećenja

funkcije organa posle upotrebe vantelesnog krvotoka. Danas se smatra jednim od glavnih faktora morbiditeta i produžene hospitalizacije kod ove grupe bolesnika.(23, 25) Pored aktivacije sistema komplementa, proteaza i ostalih proteina akutne faze, EKK utiče i na metabolizam azot oksida i promoviše razvoj oksidativnog stresa i stvaranje slobodnih radikala. Izbegavanjem upotrebe vantelesnog krvotoka, umanjuju se ali ne i u potpunosti izbegavaju svi ovi negativni efekti zato što je sama sternotomija i ulazak u medijastinalni prostor velika biološka trauma za organizam.(23)

### 1.3.1. INFLAMATORNI ODGOVOR I OKSIDATIVNI STRES

EKK aktivira pet različitih proteinskih sistema plazme i pet različitih tipova ćelija iz krvi. Proteinski sistemi plazme su unutrašnji i spoljašnji putevi koagulacije, sistem komplementa, sistem fibrinolize i kontaktni sistem. Ćelije iz krvi koje su aktivirane sistemom za EKK su: trombociti, neutrofili, monocyti, limfociti i endotelne ćelije. Glavni deo inflamatornog odgovora odvija se kroz aktivaciju kontaktnog sistema, sistema komplementa, neutrofila i monocita. Za sve ove glavne faktore očekuje se smanjenje njihove aktivnosti posle hirurgije na kucajućem srcu.

Brasil i sar. su 1998 god. izveli prvu studiju o inflamatornom odgovoru posle off-pump hirurgije. Dvadeset visoko rizičnih bolesnika randomizovano je na off-pump hirurgiju i na hirurgiju uz upotrebu EKK. Nivo TNF bio je nemerljiv u obe grupe preoperativno. Postoperativno, porast nivoa TNF registrovan je kod 60% bolesnika u EKK grupi dok u grupi bolesnika u off-pump grupi nije registrovan ni kod jednog bolesnika. Bolesnici u off-pump grupi imali su manje upotrebe inotropa, febrilnih stanja, manje postoperativno krvarenje i kraći period ventilatorne podrške. Bolesnici u EKK grupi imali su duže vreme operaciji i prosečni veći broj graftova od off-pump grupe.(43) Gu i sar. su randomizovali 63 konsektivna bolesnika sa jednosudovnom bolešću LAD na EKK konvecionalnim pristupom i off-pump grupu minimalno invazivnim pristupom. Samo u EKK grupi pronašli su značajan porast nivoa proteina komplementa, elastaza (aktivacija leukocita) i produkata degradacije trombocita, dok porasta vrednosti u off-pump grupi nije bilo.(44) Sličnu studiju izveli su Matata i sar. 2000-te godine sa randomizacijom 20 uzastopnih bolesnika. Samo u EKK grupi

pronađeni su povišeni nivoi svih biomarkera zapaljenja i imunog odgovora. Klinički, kod bolesnika u off-pumpo grupi zabeležen je manji broj febrilnih epizoda, kraći boravak u bolnici, manji porast leukocita i manje postoperativnog krvarenja.(45) Bicer i sar. 2014 god randomizuju 50 bolesnika na ove dve grupe i takođe potvrđuju porast faktora zapaljenaj u EKK grupi kao i veći nivo i aktivnost mehanizama apoptoze u ovoj grupi.(46)

Većina randomizovanih studija na ovu temu potvrđuju da se izbegavanjem EKK smanjuje nivo faktora zapaljenja i imunog odgovora, kao i koagulacione kaskade, što rezultuje smanjenjem oksidativnog stresa te klinički kraćom hospitalizacijom, manjim krarenjem i manjim brojem infekcija. Ipak, studije su rađene na pažljivo selektovanim visokorizičnim bolesnicima i na manjem broju bolesnika. Svakako ostaje činjenica da sama hirurška trauma pokreće imuni odgovor, te se on ne može u potpunosti izbeći.(23)

### 1.3.2. PROTEKCIJA MIOKARDA

Više autora je u svojim istraživanjima potvrdilo benefit hirurgije na kucajućem srcu na protekciju miokarda. Pfister je u svojoj studiji potvrdio manju upotrebu intraaortne balon pumpe i manju incidencu "low cardiac output" sindroma kod bolesnika operisanih na kucajućem srcu u odnosu na upotrebu EKK.(47) Na velikoj seriji bolesnika ovo potvrđuju i Kartije i sar.(48) Dokazano je da se interleukin 8 koji aktivira leukocite i indukuje zapaljanje sekretuje kod ishemijsko reperfuzione povrede miokarda. Van i sar. su pronašli povišene nivoie IL-8 i kreatin kinaze kod bolesnika operisanih sa upotrebom EKK dok kod bolesnika na kucajućem srcu to nije bio slučaj.(49) Takođe, postoperativno nivoi mioglobina, kreatin kinaze, kao i troponina značajno su niži kod bolesnika operisanih na kucajućem srcu. Više randomizovanih studija potvrdilo je ovu tvrdnju.(50)

### 1.3.3. UTICAJ NA CENTRALNI NERVNI SISTEM

Kako je već navedeno najveći procenat postoperativnih moždanih udara kod kardiohirurških bolesnika je porekla embolusa iz plakova u aorti nastalo manipulacijom i plasiranjem aortne kleme. Jedna od prednosti hirurgije na kucajućem srcu bila bi izbegavanje

manipulacije aortom. Međutim, još uvek je neophodno klemovanje aorte kod korišćenja venksih graftova, što se isto tako u današnje vreme može izbeći korišćenjem komercijalnih uređaja za proksimalne anastomoze. Ovo smanjenje incidence moždanog udara potvrđeno je podacima iz velikog registra američkog društva torakalnih hirurga sa preko 11 000 off-pump procedure i 100 000 procedura sa upotrebom vantelesnog krvotoka.(51) Takođe sam neurokognitivni poremećaj koji se javlja kod i do 50 % bolesnika operisanih uz pomoć EKK koji utiče na postoperativni morbiditet trebao bi da bude smanjen upotrebom ove metode.(52)

Takođe značajan izvor postoperativnog moždanog udara je svakako pojava atrijalne fibrilacije. Kako je i pojava postoperativne atrijalne fibrilacije multifaktorijalna, i dalje traju debate oko toga da li je hirurgija na kucajućem srcu nezavisni faktor koji utiče na njeno smanjenje. Svakako više randomizovanih studija i registara potvrdilo je ovu tvrdnju.(53, 54)

#### 1.3.4. UTICAJ NA BUBREŽNU FUNKCIJU

Još od početka upotrebe vantelesnog krvotoka, utvrđeno je da je on značajan uzrok postoperativne bubrežne insuficijencije i pogoršanja bubrežne funkcije. Nepulsatilni protok, hemodilucija, hipotermija i inflamacija uzrokuju pogoršanja bubrežne funkcije.(23) Hirurgijom na kucajućem srcu izbegavaju se skoro svi ovi faktori. Jedan od prvih autora koji je pokazao benefit upotrebe off-pumpa na bubrežnu funkciju bio je Ascione sa sar. U svojoj prospektivnoj randomizovanoj studiji pokazao je bolju očuvanost glomerulske filtracije 24 časa nakon operacije kod bolesnika operisanih na kucajućem srcu.(55) Njegove nalaze potvrđuju i drugi, dokazivanjem smanjenog broja postoperativnih dijaliza kod bolesnika operisanih off-pumo hirurgijom. Takođe, uočen je manji porast biohemijskih markera oštećenja bubrežnih tubula.(56) Kako veliki broj visoko rizičnih bolesnika ima neki stepen bubrežne insuficijencije čije je pogoršanje značajan uzrok morbiditeta i mortaliteta, ova grupa bolesnika imala bi veliku korist od hirurgije na kucajućem srcu.

### 1.3.5. UTICAJ NA PLUĆNU FUNKCIJU

Kako vantelesni krvotok preuzim i funkciju pluća ona ostaju kolabirana tokom njegovog trajanja. U ranom postoperativnom toku kod ovih bolesnika utvrđena je značajna depresija plućne funkcije. Takođe, oko 10 % njih razvije neki tip respiratorne insuficijencije, dok oko 2 % njih razvije i ARDS. Kolabirana pluća, smanjena sekrecija surfaktanta, kao i promena u plućnoj vaskulaturi, navode se kao glavni uzroci. (38) Kako pluća sve vreme tokom off-pump procedure obavljaju svoju funkciju, izbegavaju se svi ovi faktori osim inflamacije koja ostaje kao posledica hirurške trauma, ali svakako u manjoj meri nego tokom EKK. Studije su pokazale smanjen stepen inflamacije kao i smanjenu incidencu respiratorne insuficijencije posle off-pump hirurgije. Takođe, bolesnici operisani ovom metodom imaju značajno kraće vreme intubacije što dodatno smanjujem morbiditet koji nosi sama mehanička ventilacija.(45, 57)

## 1.4. OPERATIVNE TEHNIKE

### 1.4.1. STABILIZACIJA I EKSPOZICIJA KORONARNIH ARTERIJA

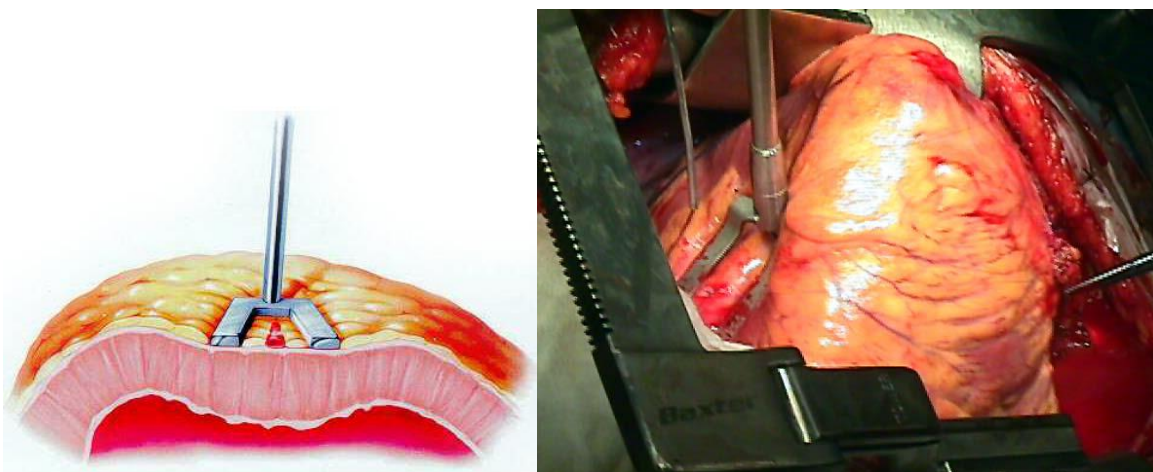
Hirurgija na kucajućem srcu nosi veliki tehnički izazov. Pre svega potrebna je velika tehnička obučenost i iskustvo hirurga, timski rad, "sinhronizovan" asistent, kao i velika podrška anesteziologa radi optimizacije hemodinamike tokom izvođenja procedure. Pored toga jako je važna stabilizacija regije miokarda i koronarne arterije koja se revaskularizuje. U početku se graftovala uglavnom regija LAD koja zahteva najmanje manipulacije za ekspoziciju, ali kako se razvijala off-pump hirurgija i potreba za multiplim graftovanjem, razvijene su različite tehnike i uređaji koji to omogućavaju.

#### 1.4.1.1 TIPOVI STABILIZATORA

U kliničkoj upotrebi nalaze se tri tipa stabilizatora: stabilizatori pritiskom, sukcioni stabilizatori, kao i stabilizatori tehnikom platforme.

##### *Stabilizatori pritiskom*

Kod ovog tipa stabilizacija se postiže pritiskom metalnog dela oblika latiničnog slova "U".(Slika 4.) Fleksibilna ruka, fiksirana na torakalni ekarter pozicionira stabilizatorski deo. Postavlja se na epikard tako da koronarna arterija bude u centru potkovičastog dela stabilizatora. Mora se voditi računa da pritisak metalnog potkovičastog dela ne remeti ventrikularnu funkciju.Ovaj koncept je u širokoj upotrebi za teritoriju LAD kod minimalno invazivne koronarne hirurgije. Glavne prednosti su jednostavan dizajn i mali manevarski prostor koji je potreban za pozicioniranje. Ipak, ostvaruju značajan pritisak na miokard te mogu uticati na funkciju komore i miokarda uopšte i imaju limitiranu mogućnost rotacije.(58)



Slika 4. Stabilizator pritiskom (izvor: [www.ctsnet.org](http://www.ctsnet.org))



### ***Sukcioni stabilizatori***

Lokalna stabilizacija postiže se sukcijom epikardne površine. Postoji više komercijalno dostupnih uređaja.

Prvi komercijalno dostupan sukcioni stabilizator i danas najčešće upotrebljavan je svakako Octopus® (Medtronic Inc., Minneapolis, MN) koji se sastoji od dve sukcione pedale od kojih svaka ima 4-5 sukcioni kupola. (Sika 5.) Povezana je sa fleksibilnom rukom za torakalni ekarter koja zavrtnanjem ručice postaje rigidna i omogućava preciznu stabilizaciju željenog mesta. Glavna prednost ovog tipa stabilizatora je što se jednostavnim isključivanjem sukcije može brzo promeniti mesto anastomoze dok istovremeno ne vrši pritisak na miokard. Takođe sukcija omogućava i rotiranje željene regije dok veličina i oblik pedala omogućava disekciju koronarne arterije u većoj dužini bez premeštanja stabilizatora. (59)

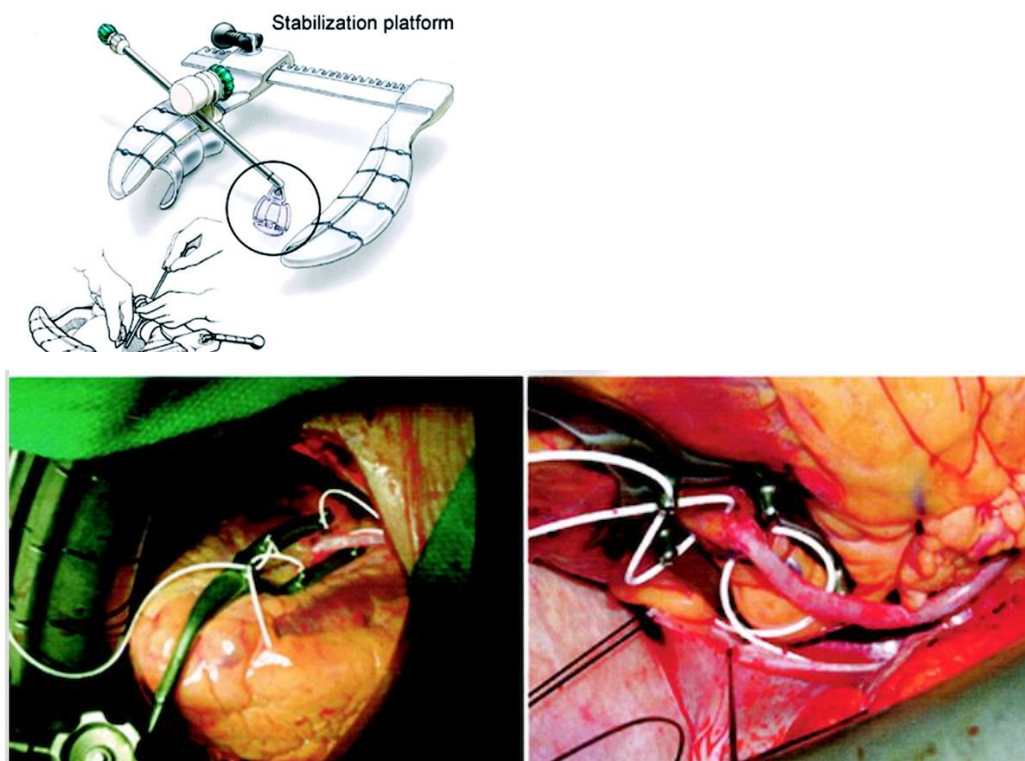


Slika 5. Sukcioni stabilizator Octopus® (izvor: [www.ctsnet.org](http://www.ctsnet.org))

### *Stabilizatori tehnikom platforme*

Immobilizer ® sistem (Genzyme Surgical Products, Cambridge, MA) koristi fleksibilnu ruku koja pozicionira platformu na mesto anastomoze.(Slika 6.) Stabilizacija epikarda postiže se ispučavanjem željene koronarne arterije blagom hernijacijom kroz anastomotski prozor Konove platforme. Omče se koriste za atraumatsku anteriorno-posteriornu kompresiju uz obezbeđivanje hemostaze. Omče se postavljaju ispod koronarne arterije i fiksiraju za platformu. Nije neophodno plasirati proksimalne šavove radi okluzije koronarne arterije. Mora se voditi računa da se platforma ne pritisne u miokard da bi se izbegla hemodinamska nestabilnost.

Prednost ove platforme je vrlo efikasna stabilizacije i izolacija željenog mesta. Mana joj je što pomeranje platforme duž arterije zahteva repoziciju omči, što je tehnički izazovno. Takođe, nakon fiksacije platforma je manje fleksibilna i pomeranje je teško.(60)



Slika 6. Immobilizer ® sistem (izvor: ctsnet.org)

#### 1.4.1.2. EKSPOZICIJA SRCA

Kako je za potpunu revaskularizaciju miokarda potrebna ekzpozicija svih zidova srca, razvijene su sledeće tehnike:

##### ***Perikardni šavovi***

Ekspozicija se postiže tako što se postavi više podržnih šavova na posteriorni perikard. Perikardni šavovi postavljaju se levih plućnih vena i na dijafragmu. Nazivaju se i Limini šavovi prema brazilskom hirurgu Rikardu Limi. Povlačenjem ovih šavova srce može biti podignuto i rotirano.(23)

##### ***Tehnika jednog šava***

Predstavlja modifikaciju perikardnih podržnih šavova. Izvodi se podizanjem srca i posavljanjem debelog podržnog šava (Etibond br.1) u sinus između leve i desne donje plućne vene na posteriorni perikard. Između šavovsa se provuče razvučena gaza ili traka i pricvrsti spuštanjem turnikea. Ekspozicija različitih zidova se postiže elevacijom i lateralnim pomeranjem. Kombinuje se promena položaja gaza ili trake i trakcije turnikea. Potrebno je voditi računa da se izbegne cirkumferencna kompresija kako bi se izbegla hemodinamska nestabilnost.(60)

##### ***Uređaji za pozicioniranje i ekzpoziciju srca***

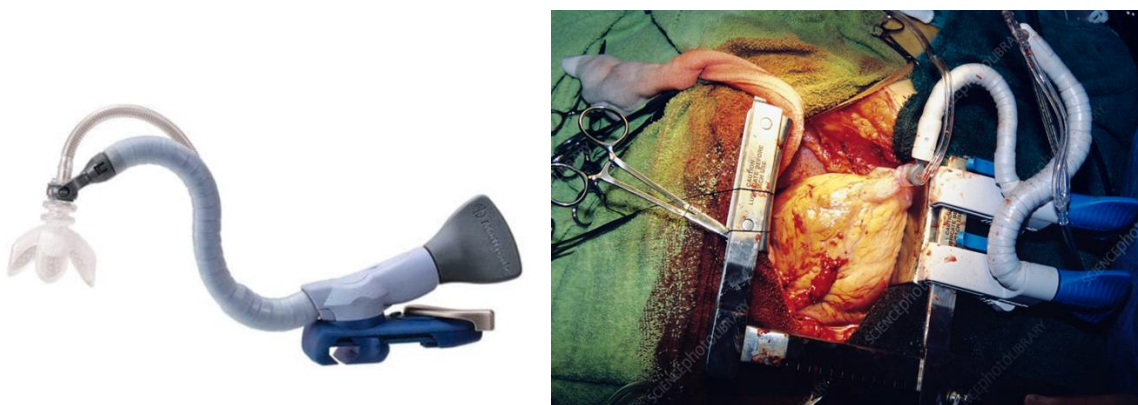
Xpose access device ® (Guidant Corporation) je dizajniran da obezbedi sigurno podizanje srca uz održavanje nepromenjene hemodinamike.(Slika 7.) Namenjen je za apikalni i neapikalni displasman uz niskoprofilnu ruku koja ga čini jako pogodnim za upotrebu. Prikačena za platformu zglobovom koji se može pozicionirati bilo gde na ekarteru kako bi se dobila adekvatna ekzpozicija željene regije. Vrh sa kapom se pozicionira na apeks

ili neku drugu regiju te se pomeranje postiže sukcijom tog dela miokarda u kapu. Pritisak vakuma je do 250 mmHg.



Slika 7. Xpose access device ® (izvor: [www.gettinge.com](http://www.gettinge.com))

Sarfish Heart Positioner ® (Medtronic Inc.) se sastoji od zglobne ruke sa više dodataka i silikonsku kapu sa rotirajućim zglobom koji omogućava minimalni ograničavanja srčane kontrakcije. (Slika 8.) Sukcionim mehanizmom silikonska kapa biva pričvršćena za miokard. Takođe, može biti postavljen bilo gde na torakalnom ekarteru. Može se pozicionirati i lateralno od apeksa kako bi se poboljšala ekspozicija lateralnog zida.



Slika 8. Sarfish Heart Positioner ® (izvor: [www.medtronic.com](http://www.medtronic.com))

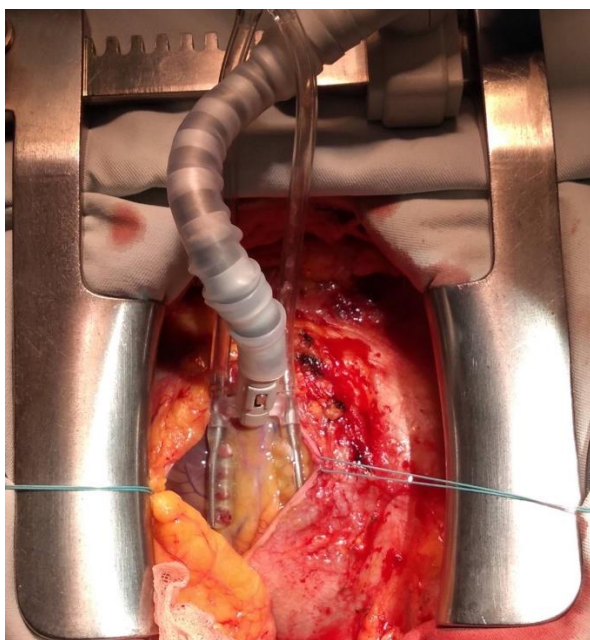
### 1.4.1.3. EKSPOZICIJA KORONARNIH ARTERIJA

#### *LAD i dijagonalna grana leve koronarne arterije*

LAD koronarna arterija zahteva uglavnom malu manipulaciju da bi se esponirala. Nekoliko gaza ispod srca ili perikardni podržni šavovi tik iznad levog freničnog nerva dovoljni su da se apeks i prednji zid srca dovedu u središnju poziciju u medijastinumu. (Slika 9.) Ova manipulacija zajedno sa stabilizacijom i prekomom koronarnog krvotoka pravi smanjenje srčanog izbačaja za 6-15 % što je uglavnom hemodinamski dobro tolerisano. (61)

Ekspozicija dijagonalne grane izaziva veću hemodinamsku nestabilnost nego LAD. Kako je LAD lokalizovana iznad septuma, a dijagonalna grana izna izlaznog trakta leve komore, svaki veći pritisak na izlazni trak izaziva hemodinamsku nestabilnost. (62)

Akutna ishemija i izražena hemodinamska nestabilnost može nastati u slučaju okluzije LAD šavom ili omčmom u slučaju dugačke LAD koja prelazi preko apeksa i ima slabo izražene kolaterale. U ovim slučajevima, upotreba intrakoronarnog šanta je obavezna. (23)



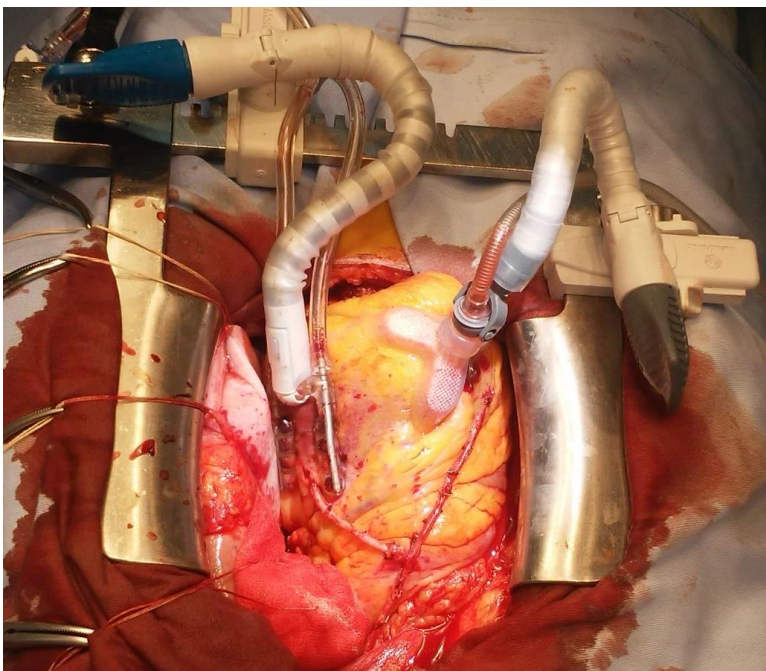
Slika 9. Ekspozicija LAD i prve dijagonalne grane dubokim perikardnim šavovima

### ***Zadnji zid srca i marginalne grane cirkumfleksne arterije***

Zadnji zid srca moguće je eksponirati upotrebom perikardnih šavova i upotrebom uređaja za pozicioniranje.

U slučaju perikardnih šavova četiri perikardna šava (Ticron 00) se pozicioniraju između gornje leve plućne vene i donje šuplje vene sa razmakom manjim od 2 cm u perikardnu refleksiju na bazi srca. Mora se voditi računa da se ovim manevrom ne povredi plućni parenhim, što se može izbjeći privremenom eksuflacijom pluća od strane anesteziologa. Zatim se aplikuje stabilizator na marginalne grane cirkumfleksne arterije. Prilikom ovog manevra beleži se pad srčanog indeksa za 30 % i srednjeg arterijskog pritiska za 15 %. Hemodinamska stabilizacija postiže se postavljanjem bolesnika u Trendeleburgov položaj i upotrebom vazopresora. (23, 62)

Upotrebom uređaja za pozicioniranje izbegava se povlačenje baze srca kao kod perikardnih šavova i vrši se vertikalizacija uz mobilizaciju apeksa radi ekspozicije zadnjeg zida. Ova tehnika olakšava proceduru jer zahteva vrlo malo manipulacije sa srcem. (Slika 10.) Međutim kako se direktna sila aplikuje na komoru postoji opasnost od distorzije komore i hemodinamske kompromitacije. Takođe, u koliko se dogodi da sukciona kapa izgubi kontakt sa srcem u toku kreiranja anastomoze može doći do oštećenja koronarne arterije. Studije koje su poredile ova dva načina ekspozicije zadnjeg zida nisu pronašle razliku u promeni hemodinamike. (23)

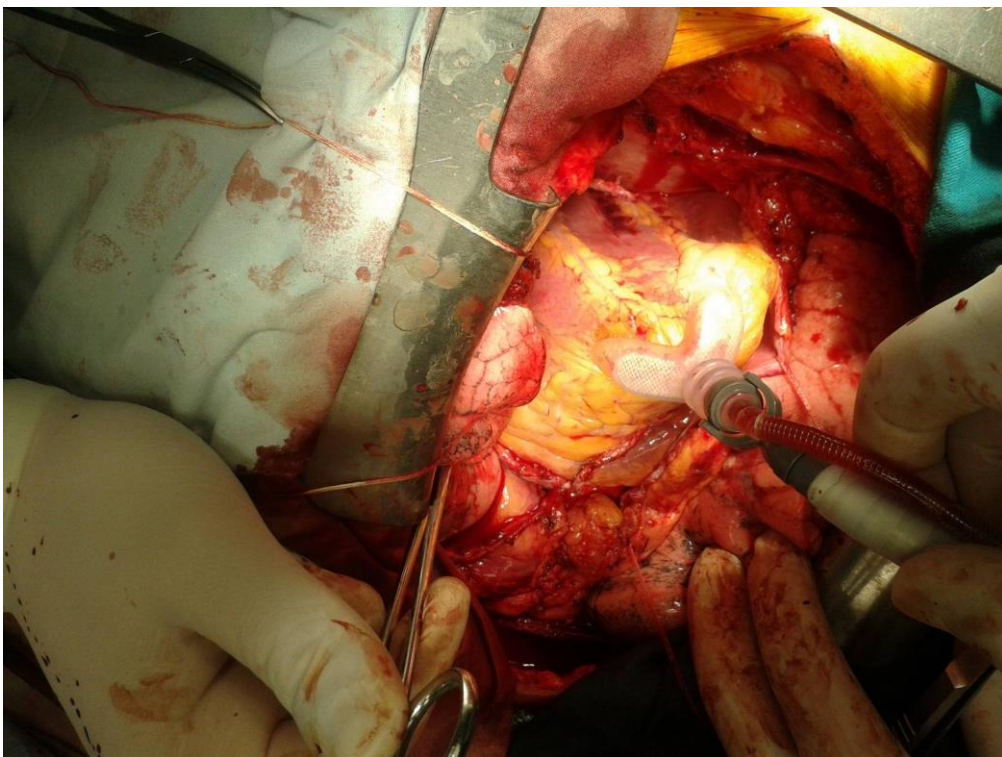


Slika 10. Ekspozicija prve marginalne grane cirkumfleksne arterije uređajem za pozicioniranje i dubokim perikardnim šavovima (izvor: *ljubaznošću dr Ilije Bilbije*)

### ***Desna koronarna arterija i posterodescendentna grana***

Pristup desnoj koronarnoj arteriji i njenim završnim granam takođe se može postići uz upotrebu uređaja za pozicioniranje i perikardnih šavova. Za pristup stablu desne koronarne arterije mogu se plasirati dva perikardna podržna šava odmah iznad donje šuplje vene te se njihovim povlačenjem baza srca rotira u središnju liniju medijastinuma i eksponira distalno stablo desne koronarne arterije. Uz spuštanje glave bolesnika za 20 stepeni dobija se odlična ekspozicija distalnog dela desne koronarne arterije.(Slika 11.)

Za pristupe posterodescendentnoj grani bolesnik se postavlja u Trendelenburgov položaj, te se donji zid eksponira upotrebom uređaja za mobilizaciju sa ili bez dodatnih perikardnih šavova. Obično ova vrsta ekzpozicije ne utiče mnogo na hemodinamiku bolesnika.(23)



Slika 11. Ekspozicija desne koronarne arterije uz pomoć uređaja za pozicioniranje i dubokih perikardnih šavova (izvor: *ljubaznošću dr Ilije Bilbije*)

#### 1.4.1.4. POMOĆNE TEHNIKE U EKSPOZICIJI KORONARNIH ARTERIJA

##### ***Trendelenburgov položaj***

Mnoge tehnike promene položaja bolesnika su opisane kako bi se omogućila ekspozicija određenih delova miokarda. Najpopularniji se svakako položaj obaranja glave ili Trendelenburgov položaj. Fridrih trendelenburg je uveo ovaj položaj 1890. godine kako bi poboljšao ekspoziciju karličnih organa.(63) Ovaj položaj indukuje porast cardiac output-a za 6% i porast od 7 i 15% dijastolnog i sistolnog pritiska, respektivno. Uzrok ovih hemodinamskih promena je promena u pasivnom punjenju komora, više zbog sekundare preraspodele volumena krvi nego zbog autonomne regulacije. Trendelenburgov položaj ne utiče na promenu preload-a.(64)



Tokom off-pump hirurrij ovaj položaj doprinosi povećanju venskog hidrostatskog pritiska i pojačanog pasivnog punjenja desne komore u prisustvu nastale dijastolne disfunkcije izvlačenjem apeksa i posteriorne stabilizacije. Njegova primena je bezbedna i efikasna u ekspoziciji cirkumfleksne arterije i njenih grana.(23)

### ***Desni bočni položaj***

Rotacija hirurškog stola ka hirurgu takođe je manevar koji se koristi za održavanje hemodinamike kod ekspozicije posteriornog zida. Okretanje stola udesno za 60 stepeni ka operatoru značajno utiče na porast srednjeg arterijskog pritiska, pritiska u desnoj pretkomori kao i dijastolnog pritiska u desnoj komori bez promene preload-a leve komore. Uz manevar vertikalizacije ovim položajem dobija se odlična ekspozicija posteriornog i lateralnog zida.(65)

### ***Perikardiotomija i hernijacija srca***

Takođe jedna od tehnika opisana za ekspoziciju zadnjeg zida. Sastoji se od perikardiotomije ispod levog freničnog nerva, kako bi se napravio prostor za slobodno pomeranje apeksa srca u levi hemitoraks tokom mobilizacije i ekspozicije. Dolazi do poboljšane vizuelizacije i prostora za rad, kao i manje restrikcije punjenja desne komore. Mora se voditi računa da ne dođe do uvrtnja srca i donje šuplje vene kako se ne bi narušila hemodinamska stabilnost.

Postoji i varijanta ovog manevra kada se učini vertikalna perikardiotomija iznad desnog freničnog nerva na spoju sa dijafragmom. Može se proširiti i do donjih plućnih vena radi dobijanja još bolje ekspozicije, naročito zadnjeg zida. Ovi manevri naročito mogu biti korisni kod bolesnika koji imaju izrazito dilatirane srčane šupljine.(66)

### ***Zauzdavanje donje šuplje vene***

U toku mobilizacije srca i ishemije nastale prilikom kratkotrajnog prekida protoka krvi kroz koronarne arterije može doći do naglog razvoja plućne hipertenzije. Najčešći uzrok

je disfunkcija leve komore ishemijskog porekla, kao i privremena ishemijska mitralna insuficijencija. Jednostavan način za brzo snižavanje plućnog pritiska je prekid utoka krvi iz donje šuplje vene. Može se učiniti klemovanjem ili zauzdavanjem donje šuplje vene. Prekid utoka krvi može biti parcijalan i totalan i može se dobro tolerisati par minuta. Privremenim zauzdavanjem donje šuplje vene smanjuje se venski preload, kao i pritisci punjenja desne pretkomore i komore i dolazi do naglog poboljšanja hemodinamike. Dolazi i do reverzije distenzije leve komore i smanjenja mitralne insuficijencije koja je uglavnom indukovana ishemijom.(67)

#### 1.4.1.5. POMOĆNI UREĐAJI U KORONARNOJ HIRURGIJI NA KUCAJUĆEM SRCU

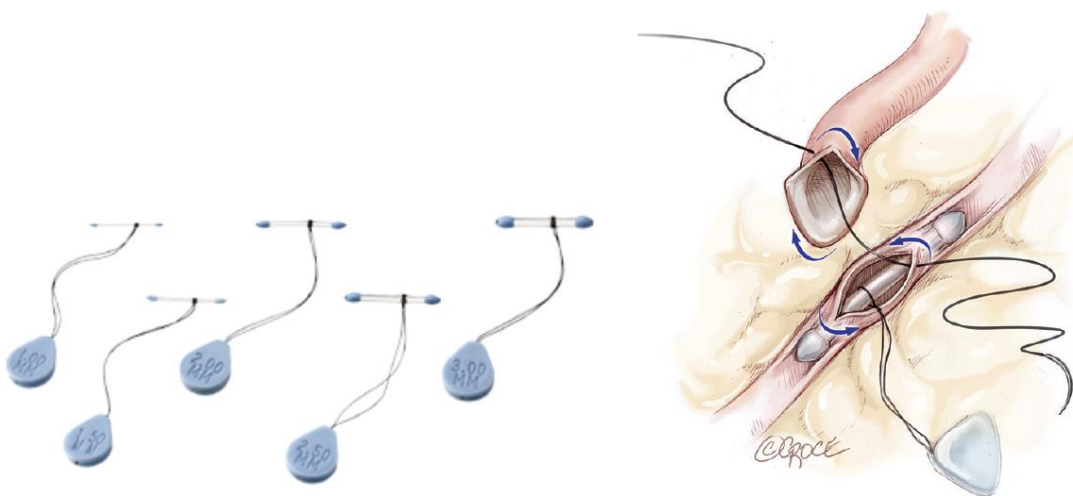
Kako je hirurgija na kucajućem srcu vrlo zahtevna, za njeno uspešno izvođenje neophodno je ispunjavanje nekoliko uslova: stabilna hemodinamika, adekvatna ekspozicija, optimalna stabilizacija koja ne kompromituje hemodinamiku bolesnika i beskrvna ekspozicija koronarne arterije bez izazivanja ishemijskih poremećaja. Kako bismo postigli sve ovo na raspolaganju su nam različiti pomoćni uređaji komercijalno dostupni u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

##### *Intrakoronarni šantovi*

Upotreba intrakoronarnih šantova ima ključni uticaj na održavanje hemodinamske stabilnosti prilikom izvođenja anastomoza na kucajućem srcu. Pomoću njih se izbegava pojava ishemije i hemodinamske nestabilnosti koje mogu zahtevati konverziju na vantelesni krvotok, naročito kod koronarnih arterija velikog kalibra koje obezbeđuju kolateralni protok do regija miokarda koje nije moguće graftovati.

Udarni volumen, pritisci punjenja i srčani indeks su drastično više poremećeni kada se koronarna arterija zauzda ili okludira privremeno bez postavljenog intrakoronarnog šanta. Iako omogućava hemodinamsku stabilnost tokom izvođenja anastomoze, sama konstrukcija anastomoze tehnički je zahtevnija ukoliko je plasiran šant.(Slika 12.) Takođe, plasiranje šanta mora biti izvedeno precizno i oprezno kako ne bi došlo do odlublivanja plaka ili disekcije

koronarne arterije. Svakako, u današnjoj kliničkoj praksi dominira upotreba intrakoronarnog šanta prilikom hirurgije na kucajućem srcu.(68)



Slika 12. Intrakoronarni šant - vrste i kreiranje anastomoze (izvor:www.medtronic.com)

### ***Trake za okluziju i zauzdavanje***

Za privremeno prekidanje protoka krvi kroz koronarnu arteriju neophodno je njeno zauzdavanje, ukoliko je otežano ili onemogućeno plasiranje intrakoronarnog šanta. Ovo je naročito izraženo kod jako kalcifikovanih koronarnih arterija. Za proksimalno zauzdavanje koronarne arterije preporučuje se upotreba elastičnih mekih gumenih traka posebno napravljenih za ovaj manevar. Distalno zauzdavanje se ne preporučuje zbog mogućeg oštećenja endotela i posledične stenozne distalno od anastomoze.(23)

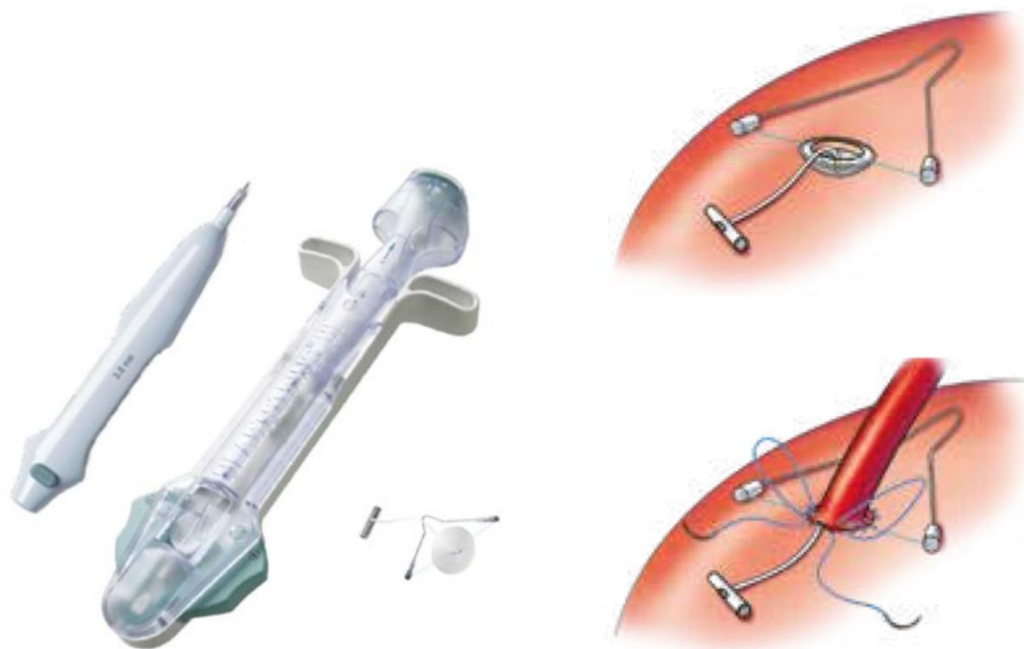
### ***Blower/mister***

Blower i mister su uređaji koji raspršuju fiziološki rastvor ili ugljen dioksid u otvorenu koronarnu arteriju kako bi se omogućila beskrva vizuelizacija mesta anastomoze. Kako se distalno zauzdavanje arterije izbegava, retrogradni protok nekada može potpuno

blokirati i otežati izvođenje anastomoze. Takođe kolateralni krvotok kroz septalne grane može značajno otežati izvođenje anastomoze na LAD. Mora se voditi računa da se duvaljka ne prinese previše blizu kako se ne bi ošteti endotel krvnog suda.

### ***Uređaji za kreiranje proksimalne anastomoze***

Kako je jedna od prednosti hirurgije na kucajućem srcu izbegavanje upotrebe aortne kleme od velike koristi može biti uređaj za kreiranje proksimalne anastomoze grafta koji ne zahteva klemovanje aorte. To je naročito korisno kod teško kalcifikovanih aorti kod kojih je neophodno koristiti i venske graftove. (Slika 13.)



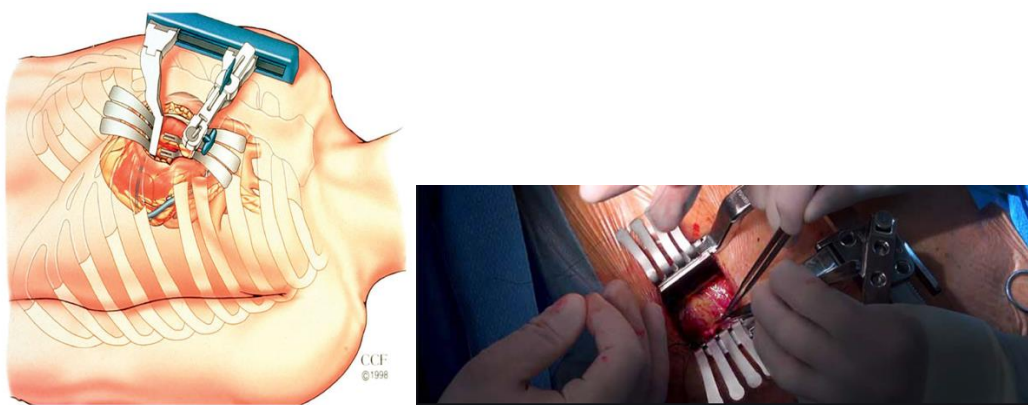
Slika 13. Heartstring - uređaj za kreiranje proksimalne anastomoze bez klemovanja aorte  
(izvor: [www.getinge.com](http://www.getinge.com))

#### 1.4.1.6. MINIMALNO INVAZIVNA HIRURGIJA NA KUCAJUĆEM SRCU

Od kada je Kolesov 1967. godine prvi put uradio hiruršku revaskularizaciju kroz torakotomiju, mnogi hirurzi su nastojali da obnove taj njegov pristup. 90-ih godina prošlog veka Beneti, Kalafiore i još par autora objavljuju graftovanje LAD sa LIMA graftom kroz torakotomiju upotrebom posebnih instrumenata. Daljim razvojem tehnologij nastoji se da se iskoristi kombinacija hirurgije na kucajućem srcu i minimalno invazivnog pristupa.(21, 69)

Kombinacijom minimalno invazivnog pristupa kroz mini-torakotomiju ili parcijalnu sternotomiju radi izvođenja koronarne hirurgije na kucajućem srcu nastaje koncept MIDCAB (minimally invasive direct coronary artery bypass).(Slika 14.) Jedan od tehnički najtežih aspekata ove metode svakako jeste preprisanje unutrašnje torakalne arterije. Može biti učinjeno na više načine: pod direktnom kontrolom oka, uz upotrebu endoskopske kamere i instrumenata i robot-asistirano. Svakako svaka od navedenih metoda zahteva izuzetnu tehničku obučenost, veliku krivu učenja i vrlo skupu opremu.(70)

Ovakav pristup pruža benefit kraće hospitalizacije, smanjenog broja intraoperativnih komplikacija i bržeg oporavka bolesnika. Međutim, zbog svoje složenosti, a naročito u slučaju robot-asistirane hirurgije u današnjoj kliničkoj praksi ova procedura se izvodi uglavnom za LIMA-LAD hiruršku revaskularizaciju na kucajućem srcu.(71)



Slika 14. MIDCAB procedura (izvor: [www.clevelandclinic.com](http://www.clevelandclinic.com))

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ove studije su:

1. Ispitivanje i poređenje mortaliteta grupe bolesnika operisanih na kucajućem srcu i bolesnika operisanih upotrebom vantelesnog krvotoka nakon dugoročnog perioda praćenja i učinjene "propensity matching" analize
2. Ispitivanje i poređenje učestalosti postoperativnih komplikacija kod ove dve grupe bolesnika nakon učinjene "propensity matching" analize
3. Poređenje dužine trajanja hospitalizacije kod ove dve grupe bolesnika nakon učinjene "propensity matching" analize

### **3.MATERIJAL I METODE**

**3.1. Tip studije:** retrospektivna opservaciona studija sa prospektivnim skupljanjem podataka i "propensity matching" analizom

**3.2. Mesto i period istraživanja:** Klinika za kardiohirurgiju, Klinički centar Srbije, Beograd, Vreme, maj 2016 – maj 2018. godine kontrolno praćenje bolesnika operisanih od januara 2012 do maja 2013.

**3.3.Selekcija ispitanika za studiju :**

U studiju je uključeno 302 bolesnika kod kojih je učinjena izolovana hirurška revaskularizacija miokarda od januara 2012 do maja 2013 godine. Grupu bolesnika operisanih metodom na kucajućem srcu čine 143 konsektivna bolesnika operisana od strane četiri hirurga od kojih je svaki imao urađenih više od 250 operacija ovom metodom. Drugu grupu bolesnika čine 159 bolesnika operisanih metodom uz upotrebu vantelesnog krvotoka operisanih istog dana od strane ova četiri hirurga ili nekoga od još četiri iskusna hirurga koji više od 90% hirurških revaskularizacija izvode uz pomoć vantelesnog krvotoka.

Hirurzi koji su izvodili operacije na kucajućem srcu 30-35 % hirurških revaskularizacija godišnje izvode ovom metodom. Svi hirurzi koji učestvuju u studiji su do sada izveli preko 700 hirurških revaskularizacija i preko 1000 kardiohirurških operacija uopšte. U studiji su ušli bolesnici kojima je učinjena samo izolovana hirurška revaskularizacija miokarda, bolesnici sa kombinovanim procedurama ili operisanim od strane manje iskusnih hirurga isključeni su iz studije.

Bolesnici su podeljeni u dve grupe: grupa bolesnika kod kojih je hirurška revaskularizacija učinjena metodom na kucajućem srcu i druga grupa bolesnika kod kojih je hirurška revaskularizacija miokarda učinjena metodom sa upotrebom vantelesnog krvotoka.

## ***Hirurška tehnika***

Sve operacije izvedene su uz pomoć opšte anestezije. Procedure na kucajućem srcu izvedene su uz pomoć uz pomoć stabilizatora tipa "Octopus" i "Starfish" (Medtronic Inc., Minneapolis, MN). U svim intervencija na kucajućem srcu korišćeni su intrakoronarni šantovi kao metoda protekcije miokarda.

Operacije uz upotrebu vantelesnog krvotoka izvedene su standardnom metodom sa kanulacijom ushodne aorte i kanulacijom desne pretkomore dvostepenom kanilom.

Kardioprotekcija učinjena je St Thomas rastvorom hladne kristaloidne kardioplegije. U svim operativnim zahvatima korišćene su velike safenske vene kao venski graftovi i leva i desna unutrašnja torakalna arterija kao arterijski graftovi.

### **3.4. Instrumenti merenja**

Iz istorija bolesti zabeležene su demografske karakteristike bolesnika, prisutni komorbiditeti, preoperativna terapija, operativne karakteristike, postoperativne komplikacije i intrahospitalni mortalitet.

Putem telefonskog intervjua izvršeno je praćenje bolesnika kada je zabeležen mortalitet u periodu praćenja, ponovna hospitalizacija zbog srčane dekompenzacije, ponovne revaskularizacije (operativno ili perkutanom intervencijom), cerebrovaskularni akcidenti i novonastali infarkt miokarda tokom ovog perioda. Za definicije svih varijabli uzete su definicije iz STS score-a ili Euroscore-a II.

### **3.5. Statistička analiza**

Metode deskriptivne statistike biće primenjene za analizu demografskih, kliničkih karakteristika kao i za ishod lečenja. Kontinuirane varijable biće prezentovane srednjim vrednostima i medianom sa 25-75- im percentilom. Kategoričke varijable biće prezentovane



brojnom vrednošću i procentima. Razlike između grupa biće testirane Studentovim t-testom ili Mann-Whitney testom za kontinuirane varijable i Hi kvadrat testom za kategoričke varijable.

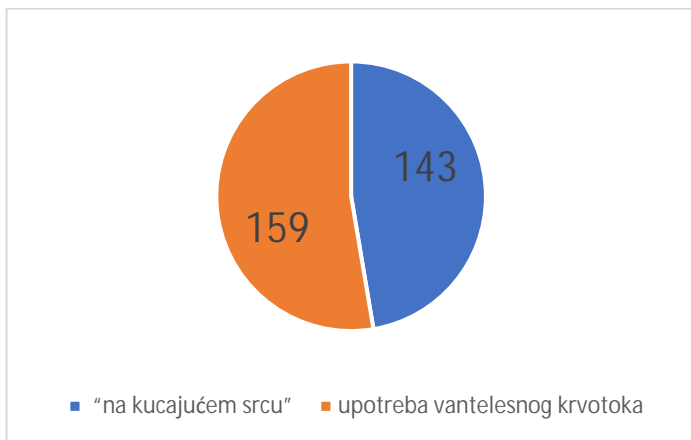
Preživljavanje će biti analizirano Kaplan-Meier analizom, a razlike između grupa log-rank testom. "Propensity matching" za dve grupe bolesnika biće učinjen 1:1 sa proširenjem za težinu koronarne bolesti sa "greedy matching-om" i kaliperom 0.2 za godine, pol, diabetes, hroničnu bubrežnu insuficijenciju i ejakcionu frakciju (Prilog 1). Cox-ova regresiona analiza biće učinjena za uparene i neuparene bolesnike. Nivo značajnosti je postavljen na 0.05. Statistička analiza biće učinjena u softverskom paketu IBM SPSS 21 (Chicago, IL, 2012).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Ipitanici

U studiju je uključeno 302 bolesnika kod kojih je učinjena izolovana hirurška revaskularizacija miokarda. U prvoj grupi bolesnika je bilo 143 bolesnika koji su operisani metodom na kucajućem srcu a u drugoj 159 bolesnika operisanih metodom uz upotrebu vantelesnog krvotoka.(Grafik 1)

Grafik 1. Distribucija bolesnika prema metodu hirurške revaskularizacije miokarda



### 4.2. Preoperativne karakteristike ispitanika

Preoperativne karakteristike pacijenata pre i nakon mečovanja su prikazane u tabeli 1. Mečovanje korišćenjem propensity skora 1:1 je bilo sprovedeno u odnosu na stepen bolesti sa "greedy" podudaranjem starosti, pola, hronične bolesti bubrega, dijabetesa i ejectione frakcije leve komore (LVEF). Pacijenti koji su operisani metodom na kucajućem srcu imali su veći procenat šećerne bolesti i hroničnog oboljenja bubrega.

Utvrđena je statistički značajna razlika u jedno, dvo i trosudovnoj bolesti krvnih sudova između grupa, s većim procentom jednosudovne bolesti krvnih sudova uočeni u grupi operisanih metodom na kucajućem srcu. Takođe, registrovana je niža vrednost

ejekcione frakcije kod pacijenata iz ove grupe. Više vrednosti Euroscore II i STS su registrovane je u grupi operisanih metodom na kucajućem srcu. Sve u svemu, ova grupa pacijenata imala je viši profil rizika od pacijenata u grupi sa pumpom. Nakon mečovanja registrovane razlike između grupa su bile manje.(Grafik 2 i 3)

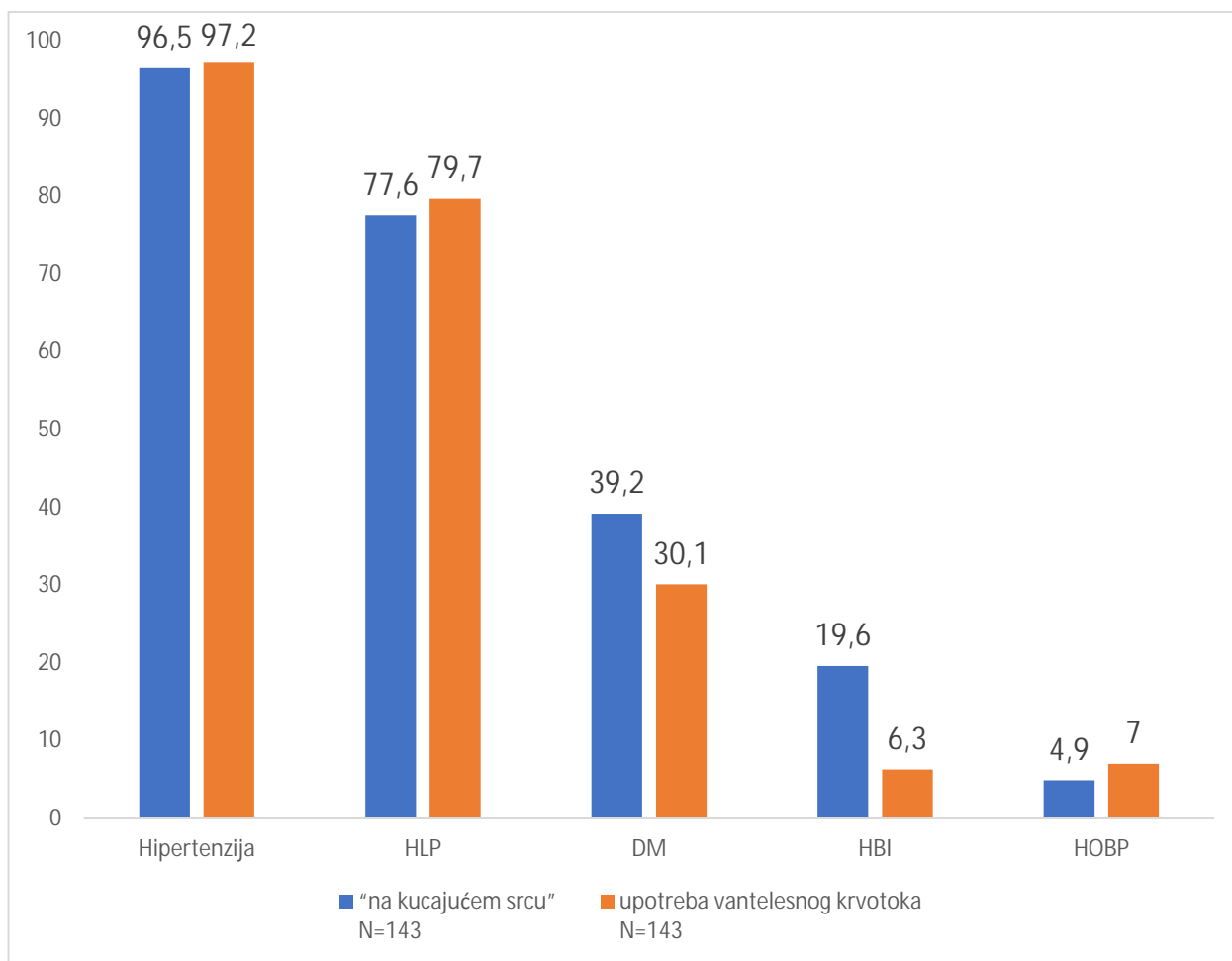
Tabela 1. Preoperativne karakteristike pacijenata

		Nemečovani			Nakon mečovanja		
		“na kucajućem srcu” N=143	upotreba vantelesnog krvotoka N=159	P	“na kucajućem srcu” N=143	upotreba vantelesnog krvotoka N=143	P
Pol	n (%)			0.830			1.000
muško		105 (73.4)	115 (72.3)		105 (73.4)	105 (73.4)	
ženski		38 (26.6)	44 (27.2)		38 (26.6)	38 (26.6)	
Starost	$\bar{x}\pm sd$	63.8 ± 8.7	63.4 ± 8.2	0.684	63.8 ± 8.7	63.8 ± 8.3	1.000
BMI	$\bar{x}\pm sd$	27.3 ± 4.2	27.1 ± 4.0	0.540	27.3 ± 4.2	27.1 ± 4.0	0.613
HGB	$\bar{x}\pm sd$	127.8 ± 16.4	129.9 ± 16.4	0.264	127.8 ± 16.4	130.6 ± 16.5	0.153
Hipertenzija	n (%)	138 (96.5)	153 (96.2)	0.898	138 (96.5)	139 (97.2)	0.735
HLP	n (%)	111 (77.6)	126 (79.2)	0.732	111 (77.6)	114 (79.7)	0.665
DM	n (%)	56 (39.2)	43 (27.0)	0.025	56 (39.2)	43 (30.1)	0.106
HBI	n (%)	28 (19.6)	9 (5.7)	<0.001	28 (19.6)	9 (6.3)	0.001
HOBP	n (%)	7 (4.9)	11 (6.9)	0.458	7 (4.9)	10 (7.0)	0.453
Periferna vaskularna bolest	n (%)	12 (8.4)	10 (6.3)	0.483	12 (8.4)	9 (6.3)	0.496
Infarkt miokarda	n (%)	81 (56.6)	97 (61.0)	0.442	81 (56.6)	90 (62.9)	0.278

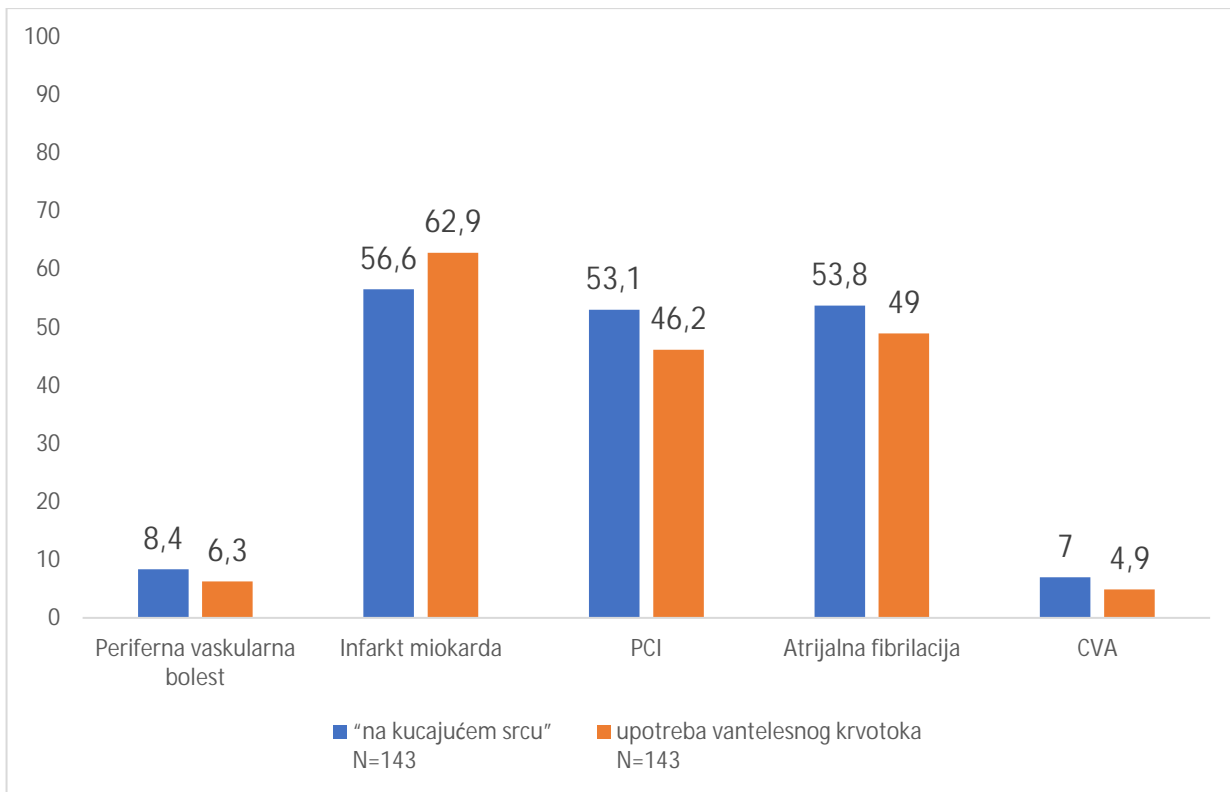
PCI	n (%)	76 (53.1)	72 (45.3)	0.172	76 (53.1)	66 (46.2)	0.237
Atrijalna fibrilacija	n (%)	77 (53.8)	76 (47.8)	0.294	77 (53.8)	70 (49.0)	0.408
CVA	n (%)	10 (7.0)	8 (5.0)	0.472	10 (7.0)	7 (4.9)	0.453
Broj krvnih sudova				0.077			0.051
1		20 (14.0)	10 (6.3)		20 (14.0)	8 (5.6)	
2		22 (15.4)	24 (15.1)		22 (15.4)	21 (14.7)	
3		101 (70.6)	125 (78.6)		101 (70.6)	114 (79.7)	
Ejekciona frakcija	$\bar{x}\pm sd$	45.5 ± 14.3	53.5 ± 10.8	<0.001	45.5 ± 14.3	52.1 ± 10.4	<0.001
EF-kategorije	n (%)			<0.001			<0.001
low		58 (40.6)	14 (8.8)		58 (40.6)	14 (9.8)	
normal		85 (59.4)	145 (91.2)		85 (59.4)	129 (90.2)	
Euroscore	$\bar{x}\pm sd$	3.0±2.7	1.9±3.2	<0.001	3.0±2.7	2.0±3.3	<0.001
STS score	$\bar{x}\pm sd$	7.7±5.6	3.2±4.9	<0.001	7.7±5.6	3.3±5.1	<0.001

ITM, indeks telesne mase; HBI, hronična bubrežna insuficijencija; HOBP, hronična bubrežna insuficijencija; CVI, cerebrovaskularni događaj; PCI, perkutana koronarna insuficijencija

Grafik 2. Preoperativne karakteristike bolesnika nakon mečovanja



Grafik 3. Preoperativne karakteristike bolesnika nakon mečovanja



### 4.3. Postoperativni ishodi i komplikacije

Postoperativni ishodi bili su slični kod pre i nakon mečovanja (Tabela 2). Trajanje operacije, boravak na odeljenju intenzivne nege i ukupan boravak u bolnici bili su duži u grupi operisanih metodom uz upotrebu vantelesnog krvotoka, grafikon 4.

Medijana boravka ICU-a je bila je 2 dana u grupi "na kucajućem srcu" i 3 dana za grupu na vantelesnom krvotoku. Vreme boravka u bolnici je bilo 7 dana grupi "na kucajućem srcu" a u grupi na vantelesnom krvotoku 10 dana, grafik 4. Manje pacijenata zahtevalo je transfuziju krvi posleoperativno u grupi OPCAB (39.2% naspram 62.3%,  $p < 0,05$ ). Učestalost komplikacija, koja se sastoji od ukupnih plućnih, gastrointestinalnih i neuroloških komplikacija, nije dostigla statistički značaj između grupa.

Grupe se nisu statistički značajno razlikovale prema učestalosti infarkta miokarda, cerebrovaskularnih događaja i ponovljene revaskularizacije u dugoročnom praćenju, grafik 5. Ipak, pacijenti koji su operisani „na kucajućem srcu“ su imali statistički značajno češće ponovljene hospitalizacije, kardiovaskularnog uzroka-21% u poređenju sa 11% kod pacijenata sa upotrebom vantelesnog krvotoka, grafik 6. Ovi rezultati su ostali statistički značajni i nakon mečovanja.

Tabela 2. Postoperativni ishodi prema grupama

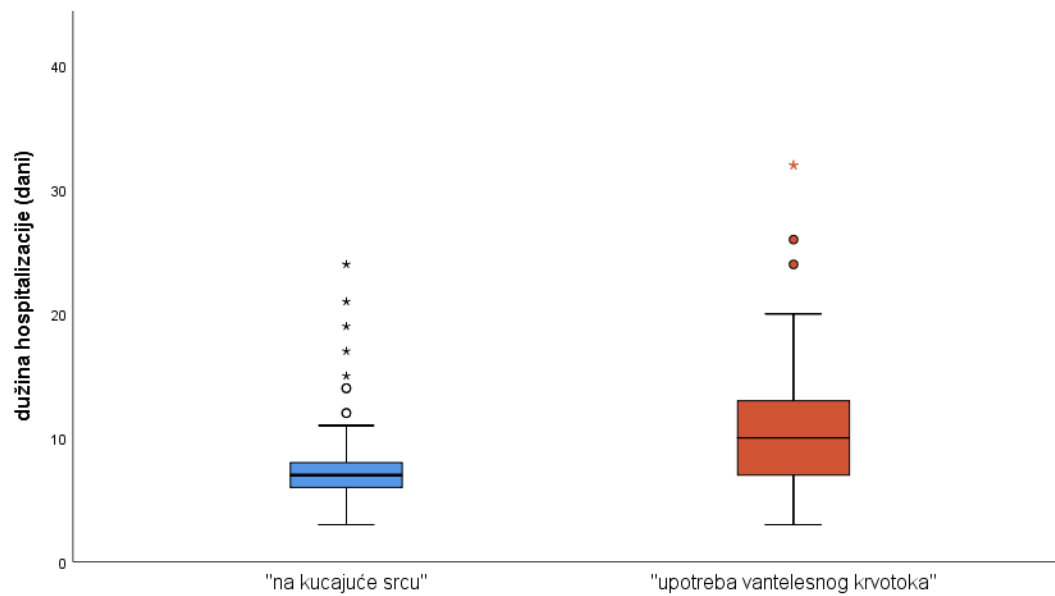
		Nemečovani			Nakon mečovanja		
		“na kucajućem srcu” N=143	upotreba vantelesnog krvotoka N=159	p	“na kucajućem srcu” N=143	upotreba vantelesnog krvotoka N=143	p
Dužina operacije	med (QRT)	3.5 (3.0-4.0)	5.0 (4.0-5.0)	<0.001	3.5 (3.0-4.0)	5.0 (4.0-5.0)	<0.001
Intenzivna nega	med (QRT)	2.0 (2.0-3.0)	3.0 (3.0-5.0)	<0.001	2.0 (2.0-3.0)	3.0 (3.0-5.0)	<0.001
Dužina hospitalizacije	med (QRT)	7.0 (6.0-8.0)	10.0(7.0-13.0)	<0.001	7.0 (6.0-8.0)	10.0 (7.0-13.0)	<0.001
Transfuzija	n (%)	56 (39.2)	99 (62.3)	<0.001	56 (39.2)	85 (59.4)	<0.001
Mortalitet u toku praćenja	n (%)	29 (20.3)	22 (13.8)	0.136	29 (20.3)	19.0 (13.3)	0.114
CVI u toku praćenja	n (%)	2 (1.4)	4 (2.5)	0.487	2 (1.4)	4 (2.8)	0.684
Infarkt miokarda u toku praćenja	n (%)	3 (2.1)	3 (1.9)	0.896	3 (2.1)	3 (2.1)	1.000
Ponovljena revaskularizacija	n (%)	5 (3.5)	5 (3.1)	0.865	5 (3.5)	5 (3.5)	1.000

Komplikacije	n (%)	33 (23.1)	38 (23.9)	0.866	33 (23.1)	33 (23.1)	1.000
Ponovna hospitalizacija	n (%)	30 (21.0)	19 (11.9)	0.034	30 (21.0)	16 (11.2)	0.024

CVI, cerebrovaskularni događaj;

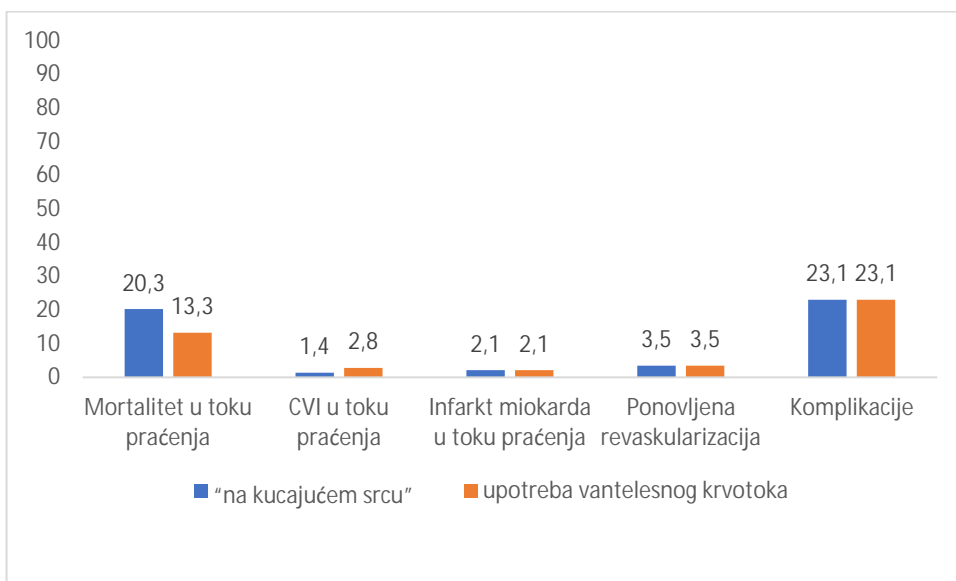
med, medijana QRT, kvartili; SD, standard deviation;

Grafik 4. Dužina hospitalizacije prema grupama

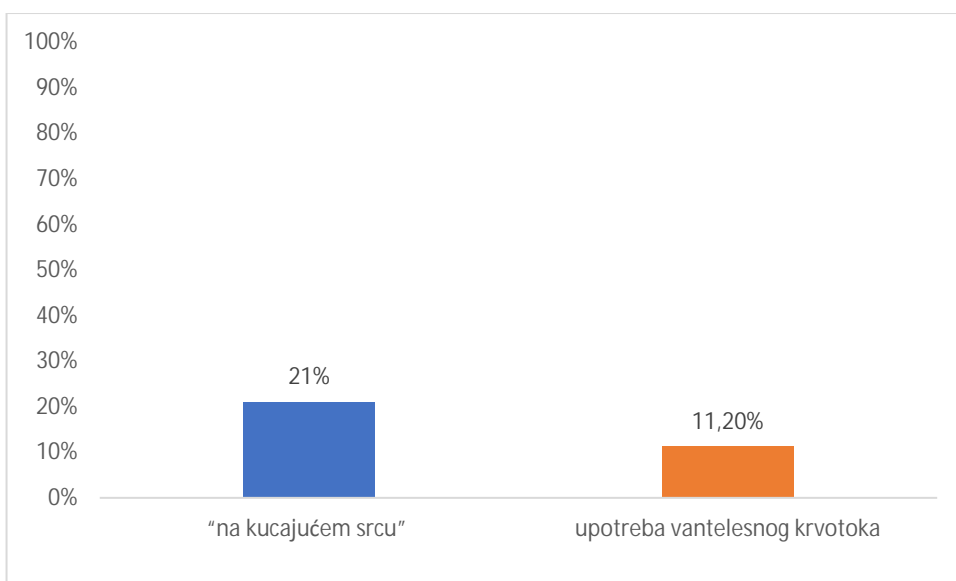




Grafik 5. Postoperativni ishodi prema grupama nakon mečovanja



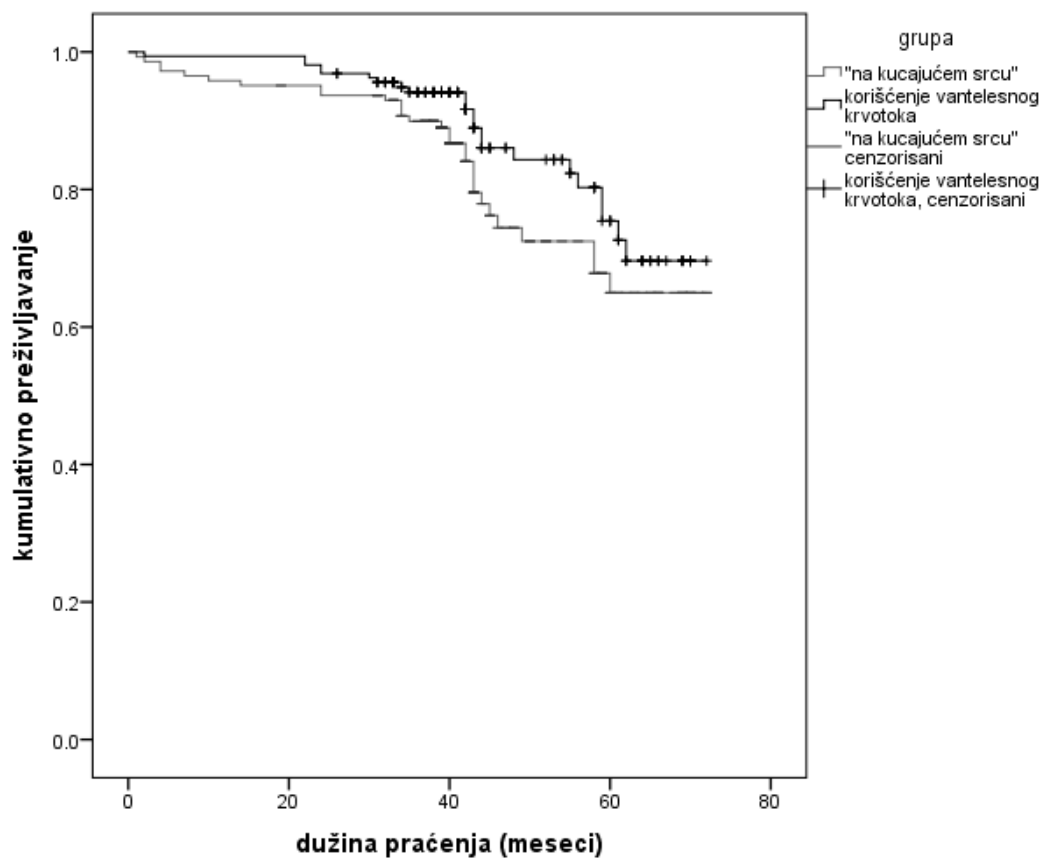
Grafik 6. Učestalost ponovne hospitalizacije prema grupama



#### 4.4. Praćenje i preživljavanje

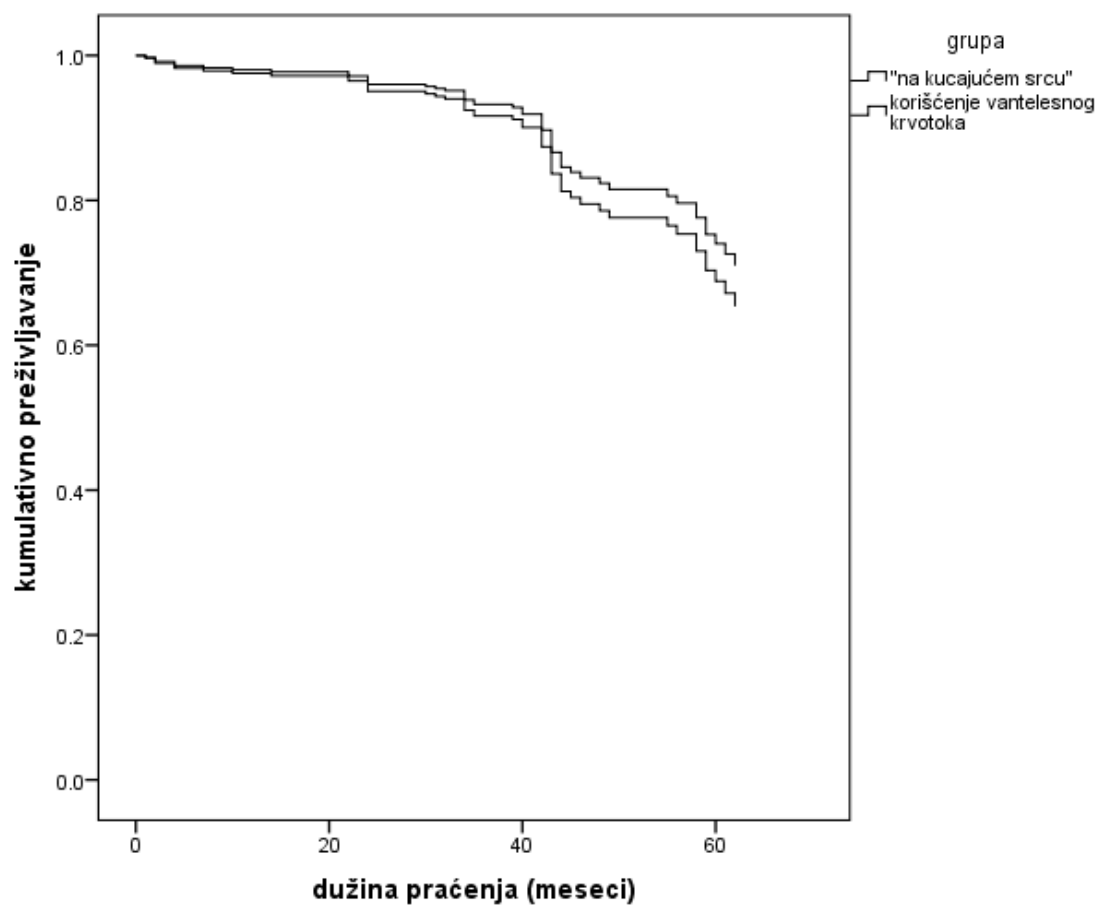
Medijana dužine praćenja je bila 44 meseca (1-72 meseca). Aritmetička sredina dužine preživljavanja je bila 60.6 (95% CI 57.094-64.282) meseci kod pacijenata koji su operisani „na kucajućem srcu“ dok je kod pacijenata na vantelesnom krovotoku iznosila 64.5 meseci (95% CI 61.828-67.362) pre mečovanja. Poređenje ove dve grupe pacijenata pre mečovanja nije utvrđena statistički značajna razlika (Grafik 7, log-rank  $P=0.1132$ ).

Grafik 7. Kaplan-Meierova kriva preživljavanja za sve pacijente

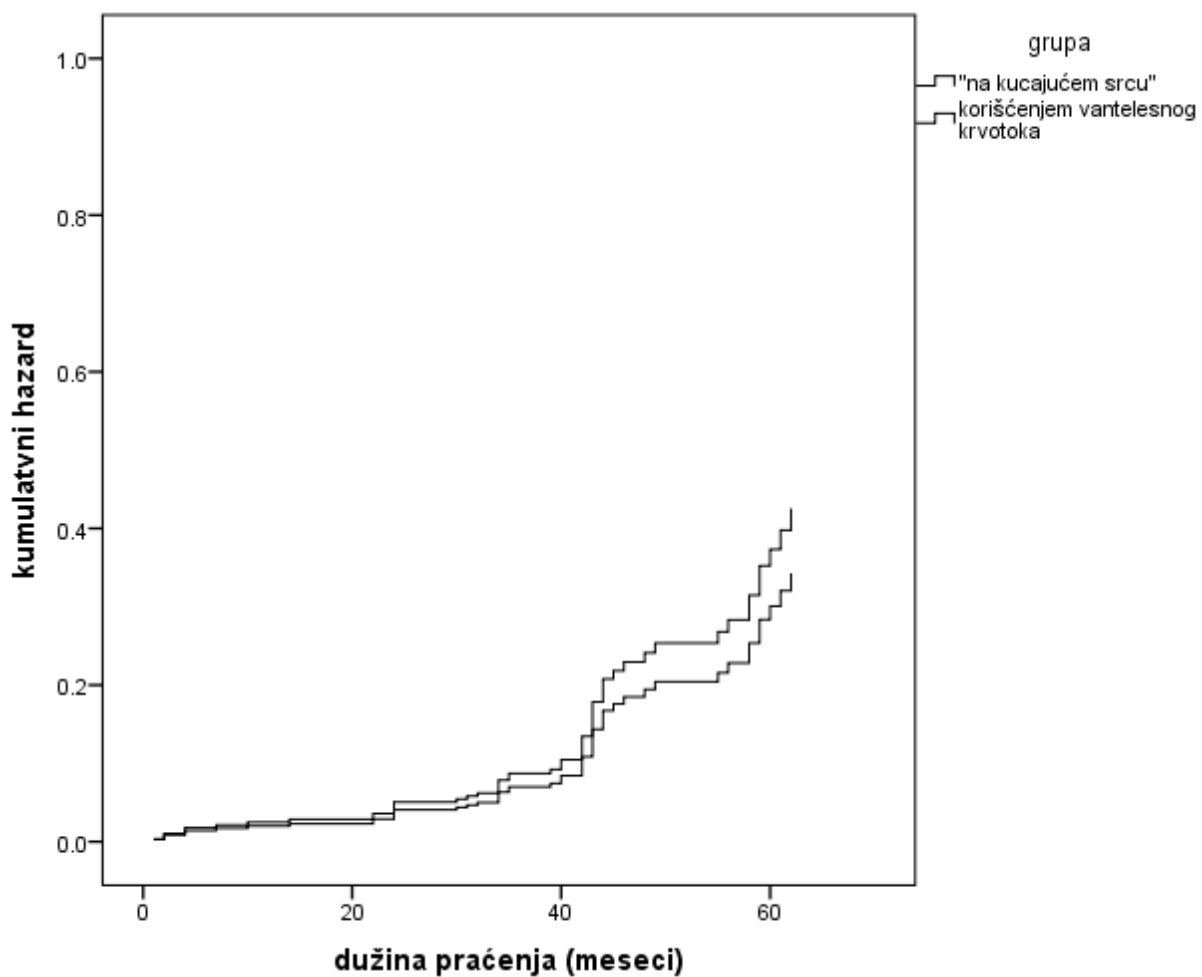


Nakon mečovanja korišćenjem propensity skora nije bilo statistički značajne razlike u preživljavanju između dve grupe pacijenata, grafik 8. Korigovani odnos hazarda (HR) za dugoročno preživljavanje je bio 1.242 (95% [CI]: 0.676-2.281;  $P=0.485$  za pacijente na vantelesnom krvotoku u poređenju sa operisanima “na kucajućem srcu”, grafik 9.

Grafik 8. Korigovano kumulativno preživljavanje prema grupama



Grafik 9. Korigovani odnos hazarda prema grupama



Korišćen logističke regresije ispitan je uticaj grupe (operisani “na kucajuće srcu” i upotrebom vantelesnog krvotoka”) na hospitalizaciju dužu od 7 dana. U tabeli 3 je prikazana logistička regresija sa ishodom varijablom hospitalizacijom dužom od 7 dana, i načinom operacije kao nezavisnom varijablom. Odnos šanse za hospitalizaciju dužu preko 7 dana je

bio 4.235 kod bolesnika kod kojih je korišćen vantelesni krvotok, dok je nakon korekcije za propensity score odnos šanse bio 3.613, bolesnici koji su operisani sa upotrebom vantelesnog krvotoka su imali 3.613 puta veću šansu da budu hospitalizovani duže od 7 dana.

Tabela 3. Logistička regresija sa dužinom hospitalizacije dužom od 7 dana kao zavisnom varijablom

	B	S.E.	p	OR	95% C.I.za OR	
					Donji	Gornji
Grupa	1.443	.246	<0.001	4.235	2.615	6.857
Grupa*	1.285	.260	<0.001	3.613	2.173	6.009

\*rezultat je korigovan za propensity score

## 5 DISKUSIJA

Hirurška revaskularizacija miokarda (HRM) je postavila temelj za razvoj moderne kardiohirurgije, te do današnjeg dana ostaje najčešće izvođena operacija u opusu svakog kardiohirurga. Uprkos brojnim i dalje aktuelnim debatama o poređenju hirurgije na kucajućem srcu i hirurgije uz upotrebu vantelesnog krvotoka, ne može se zanemariti činjenica da je prva HRM izvedena baš metodom hirurgije na kucajućem srcu.(72)

Interesovanje za razvoj hirurgije na kucajućem srcu potiče iz potrebe da se izbegnu dobro poznatih efekti upotrebe vantelesnog krvotoka na sve sisteme organa. Izbegavanjem upotrebe vantelesnog krvotoka izbegava se aktivacija koagulacione kaskade i generalizovanog inflamatornog odgovora do koga dolazi prilikom kontakta krvi bolesnika i sistema za vantelesni krvotok.(73, 74) Takođe je dobro istražen i potvrđen negativan efekat nepulzatilnog protoka tokom upotrebe vantelesnog krvotoka na bubrežnu funkciju. Poremećaji koagulacione kaskade tokom vantelesnog krvotoka su posledica aktivacije trombocita, proteina plazme kao i upotrebe heparina i protamina. (51) Aktivacija sistema komplementa prilikom započinjanja vantelesnog krvotoka povećava permeabilnost kapilara u plućima te može dovesti do nastanka plućnog edema, kao i atelektaze koja može biti posledica deflacije pluća tokom upotrebe ove metode.(75) Jedna od glavnih prednosti hirurgije na kucajućem srcu je izbegavanje manipulacije ushodnom aortom prilikom klemovanja ili plasiranja aortne kanile neophodne za izvođenje vantelesnog krvotoka.(76) Izbegavanjem manipulacije ushodnom aortom koja je vrlo često ateroskelortski izmenjena i kalcifikovana smanjuje rizik od cerebrovaskularnih insulta kod ovih bolesnika.(77) Benefiti koronarne hirurgije na kucajućem srcu pokazani su u brojnim studijama kod bolesnika sa kalcifikovanom ushodnom aortom, sniženom ejakcionom frakcijom i hroničnom bubrežnom insuficijencijom.(78-80)

Koronarna hirurgija na kucajućem srcu doživljava svoju ekspanziju 90-ih godina, te se kao rezultat pojavljuju brojne studije u rasponu od superiornosti do jednakosti metode u odnosu na konvencionalnu koronarnu hirurgiju. Najveće polje interesovanja istraživača pored učestalosti perioperativnih komplikacija je svakako poređenje mortaliteta između

bolesnika operisanih ovom metodom i konvencionalnom koronarnom hirurgijom uz upotrebu vantelesnog krvotoka.

Uprkos svim debatama o superiornosti i inferiornosti ove metode u odnosu na konvencionalnu koronarnu hirurgiju, hirurgija na kucajućem, srcu i dalje predstavlja značajan udeo u broju operacija u kardiohirurškim centrima, 15-30 % od svih hirurških revaskularizacija miokarda.

Rezultati u našoj studiji pokazali su da nema razlike u preživljavanju između bolesnika operisanih na kucajućem srcu i bolesnika operisanih uz upotrebu vantelesnog krvotoka. Isti rezultati zadržali su se nakon "propensity matching-a" iako su bolesnici operisani na kucajućem srcu imali znatno veći operativni rizik i veću učestalost niske ejekcione frakcije. Nije bilo razlike u broju ponovnih revaskularizacija, neuroloških događaja i ponovnih infarkta miokarda, nakon dugoročnog perioda praćenja. Bolesnici operisani na kucajućem srcu bili su češće ponovo hospitalizovani zbog srčane dekompenzacije što se može pripisati bolesnicima sa većim operativnim rizikom sa većom učestalošću ishemijske kardiomiopatije i snižene ejekcione frakcije u ovoj grupi. Takođe bolesnici operisani na kucajućem srcu primili su značajno manji broj transfuzija i imali značajno kraće trajanje hospitalizacije i boravka u intenzivnoj nezi.(81)

Hirurgija na kucajućem srcu dobija na popularnosti 90-ih godina prošlog veka sa najvećim interesovanjem hirurga tokom ranih 2000-ih godina. Tokom tog perioda hirurzi pokušavaju da izbegnu neželjene efekte vantelesnog krvotoka i da izbegnu neurološke događaje nastale manipulacijom aorte. Od tada, rezultati nekoliko velikih randomizovanih studija i meta-analiza nisu uspeli da dokažu superiornost u odnosu na konvencionalnu koronarnu hirurgiju, neke su čak izrazile sumnju u suboptimalne rezultate.(82)

Današnje debate o poređenju ove dve tehnike svode se na dugoročne rezultate, ulogu iskustva hirurga, identifikacija grupa pacijenata koja imaju najveću prednost od izbora procedure i pronalazke novih tehnika i tehnologija za unapređenje same tehnike. U ovom poglavlju biće iznesena analiza do danas pet najvažnijih studija koje porede ove dve tehnike.

Prva randomizovana prospektivna bila je svakako ROOBY (eng. Randomized On/Off Bypass) studija koja je uključila 2203 bolesnika u 18 bolnica ratnih veterana u Americi. Posle

jednogodišnjeg praćenja autori su pokazali lošije preživljavanje, lošiju prohodnost graftova i veću stopu inkompletnih revaskularizacija u grupi bolesnika na kucajućem srcu.(83) Ipak, druge dve velike randomizovane prospektivne studije, CORONARY (eng. CABG Off or On Pump Revascularization) i GOPCABE (eng. German Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients) opovrgavaju ove rezultate i pokazuju da nema razlike između smrtnosti i postoperativnih komplikacija kod ove dve grupe bolesnika.(84, 85)Međutim pronađen je trend u porastu ranih ponovnih revaskularizacija u grupi bolesnika operisanih na kucajućem srcu. Razlika u rezultatima ovih studija pripisuje se uglavnom razlici u iskustvu hirurga sa ovom procedurom. U ROOBY studiji medijana procedura koje su izveli hirurzi bila je 50 slučajeva, dok je veliki broj procedura izveden od strane specijalizanata pod nadzorom hirurga, značajno manje nego u CORONARY i GOPCABE studijama. Iskustvo hirurga je značajan faktor za ishod ove procedure imajući u vidu tehničku zahtevnost i veliku krivu učenja. Studije koje su se bavile ovom tematikom pokazale su pozitivan i zavistan odnos volumen operativnih procedura-ishod procedure.(86, 87)

### ***ROOBY studija - petogodišnji period praćenja***

Šrojer i sar. proširili su inicijalno jednogodišnje praćenje ROOBY studije i ispitivali rezultate nakon petogodišnjeg perioda praćenja.(88) Primarni ciljevi bili su smrtnost i MACCE (kompozitni ishod smrtnosti, ponovne revaskularizacije i infarkta miokarda). Sekundarni ishod bio je kompozitni ishod infarkta miokarda, ponovne revaskularizacije i smrti srčanog porekla.

Nakon petogodišnjeg perioda praćenja mortalitet u grupi bolesnika na kucajućem srcu bila je veća. (15,2 % vs 11,9 %,p=0,02). Takođe učestalost MACCE-a bila je veća u grupi bolesnika operisanih na kucajućem srcu (31% vs 27%, p=0,046). Sekundarni ishodi nisu dostigli nivo statističke značajnosti. Vrlo je važan podatak da je učestalost konverzija na vantelesni krvotok bila izuzetno visoka 12,4 %. Međutim, nakon isključivanja konvertovanih bolesnika iz analize nestala je statistički značajna razlika u mortalitetu na kon petogodišnjeg perioda praćenja između grupa (13,5% vs 11 %, p=0,09) kao ni u poređenju učestalosti MACCE-a (29,1% vs 26,5%, p=0,21).



Ova prva randomizovana prospektivna studija koja je poredila ove dve metode pokazala je bolje preživljavanje u grupi bolesnika operisanih uz upotrebu EKK i učestalost MACCE-a. Urok ovoga može biti veći broj inkompletnih revskularizacija. Međutim, nakon analize činjenice da je malo hirurško iskustvo hirurga u studiji i mali operativni volumen centara uključenih u studiju učinjena je analiza rezultata bez konvertovanih bolesnika. Kako nakon ove analize više nije bilo razlike utvrđeno je da iskustvo hirurga i operativni volumen centra ima veliku ulogu u ishodu ove procedure, što potvrđuju i CORONARY i GOPCABE studija. Takođe, ova studija imala je relativno homogenu populaciju koja se sastojala od vojnih veterana, izuzimajući opštu populaciju i ženski pol.(87)

### ***CORONARY studija - petogodišnji period praćenja***

Lami i saradnici analizirali su petogodišnji period praćenja randomizovane prospektivne CORONARY studije, koja je uključila 4752 bolesnika iz 19 zemalja između 2006 i 2011 godine.(89) Nakon petogodišnjeg perioda praćenja nije bilo značajne razlike između grupa u pogledu smrtnosti niti kompozitnog ishoda (smrt, moždani udar, infarkt miokarda, bubrežna slabost, ponovna revaskularizacije). PCI procedure na graftovima imale su istu učestalost kao i broj PCI procedura na novonastalim stenozama nakon operacije. Takođe nije bilo razlike u bolničkim troškovima između ove dve procedure, kao ni razlike u preoperativnom riziku odnosno težini bolesnika između dve grupe. Obe grupe bolesnika pokazale su sličan efekat na kvalitet života nakon perioda praćenja. Prevalencija poovnih koronarografija takođe je bila ista, uglavnom zbog novonastalih anginoznih tegoba.

Za razliku od ROOBY studije, ova veća studija uključila je znatno iskusnije hirurge kao i centre sa većim brojem ovih procedure koje se izvode godišnje, te nije pokazala razliku u preživljavanju i većim komplikacijama u dugoročnom periodu praćenja. GOPCABE studija potvrdila je ove rezultate takođe nakon petogodišnjeg perioda praćenja.(90) Kao i u ROOBY studiji GOPCABE studija pronašla je značajno manje troškove lečenja u grupu bolesnika operisanih na kucajućem srcu.(87)

### ***Uticaj dužine perioda praćenja i iskustva hirurga na ishod hirurgije na kucajućem srcu i hirurgije uz upotrebu vantelesnog krvotoka - meta-analiza***

Gaudino i sar. izveli su veliku meta-analizu u kojoj su obuhvatili sve randomizovane prospektivne studije do kraja 2017 godine u bazi MEDLINE koje porede ishode hirurgije na kucajućem srcu i konvencionalne koronarne hirurgije.(91) Primarni cilj je bio da se utvrdi uticaj dugoročnog i kratkoročnog perioda praćenja, iskustva hirurga, kao i stepen inkompletnih revaskularizacija na ishode ove dve procedure. Registrovani su preoperativni profil bolesnika sa procenom operativnog rizika, srednja vrednost perioda praćenja, operativne karakteristike (uključujući iskustvo hirurga). Kao primarni cilj definisan je mortalitet posle najdužeg perioda praćenja. Sekundarni ciljevi bili su operativni mortalitet, postoperativni moždani udar, perioperativni infarkt miokarda, kao i broj ponovljenih revaskularizacija. Analizirani su i efekat dužine perioda praćenja (studije sa periodom praćenja < 3 god vs studije sa periodom praćenja > 3 god), iskustvo hirurga (izraženo kroz stepen konverzija na vantelesni krvotok, <3% vs >3%, i <10% i >10%), i učestalost ponovnih revaskularizacija.

Meta-analiza obuhvatila je 20627 bolesnika, sa relativno jednakim brojem bolesnika u obe grupe. Studije su objavljivane od 1995 do 2017 godine, a broj bolesnika varirao je od 9 do 2375. Prosečno vreme praćenja bilo je 3,7 godina, dok je mortalitet u grupi bolesnika operisanih na kucajućem srcu bio 12,3% u poređenju sa 11,1 % u grupi bolesnika sa upotrebom EKK (p=0,05). Kasni mortalitet bio je veći u off-pump grupi kod studija sa periodom praćenja manjim od tri godine dok nije bilo razlike u stopi mortaliteta između grupa u studijama sa periodom praćenja manjim od tri godine. U studijama sa stepenom konverzija na vantelesni krvotok većim od 10 % dolazi do povećanja stope mortaliteta. Takođe pokazana je i korelacija između povećanog stepena konverzija i povećanog broja ponovnih revaskularizacija.(87)

Ova meta-analiza pokazala je da hirurgija na kucajućem srcu nije prediktor smanjenja smrtnosti kod ovih bolesnika, te da je na dužem periodu praćenja pokazan veći mortalitet u odnosu na konvencionalnu koronarnu hirurgiju. Takođe je pokazano da je stepen konverzije od preko 10% na vantelesni krvotok nezavisni prediktor lošijeg preživljavanja, što se isto

tako pokazalo u slučaju uticaja iskustva hirurga. U zaključku stoji da su iskustvo, veći broj konverzija i nekompletna revaskularizacija nezavisni prediktori lošijeg ishoda kod ove procedure.

### ***Dugoročni rezultati hirurgije na kucajućem srcu u poređenju sa hirurgijom uz upotrebu EKK izvedenih od strane iskusnih hirurga***

Čikve i saradnici izveli su retrospektivnu kohortnu analizu poređenja hirurgije na kucajućem srcu i konvencionalne koronarne hirurgije od 2005 do 2011, iz "New Jersey Open Heart Surgery Registry", obaveznog registra koji beleži podatke o svim hirurškim revaskularizacijama miokarda izvedenim u državi Nju Džersi.(92)

Primarna analiza obuhvatila je 15295 bolesnika operisanih uz upotrebu vantelesnog krvotoka i 6950 bolesnika operisanih na kucajućem srcu. Kaplan-Majerovom analizom i Koksovom analizom hazarda procenjavana je stopa mortaliteta kao primarni cilj i stopa moždanog udara, ponovnih revaskularizacija i akutne bubrežne slabosti. Iz studije isključeni su hitni i hemodinamski nestabilni bolesnici, kao i oni koji su već imali kardiohiruršku intervenciju. U studiju su uključeni samo hirurzi koji su imali preko 100 ovih procedura izvedenih u svojoj karijeri.

Hirurgija na kucajućem srcu imala je statistički lošije preživljavanje nakon 10 godine u odnosu na hirurgiju uz upotrebu EKK (33,4% vs 29,6%,  $p=0,02$ ). Takođe hirurgija na kucajućem srcu imala je veću učestalost ponovnih revaskularizacija nakon 10 godina (15,4% vs 14%,  $p=0,048$ ), dok se incidenca moždanih udara, infarkta miokarda i nastanka akutne bubrežne slabosti nije razlikovala između grupa. U grupi bolesnika operisanih na kucajućem srcu pronađena je manja učestalost implantacije unutrašnje torakalne arterije, kao i manji broj graftova uopšte upotrebjenih intraoperativno. Kao nedostatak ove studije navodi se to što je korišćena populacija iz registra, iako je učinjena analiza koja je korigovala varijabilnost ove populacije.(87)

### ***Koronarna hirurgija na kucajućem srcu sa i bez manipulacije ushodnom aorte: meta-analize***

Hirurgija na kucajućem srcu se uglavnom izvodi uz upotrebu parcijalne aortne kleme za izvođenje proksimalnih anastomoza. Kako se kao jedna od prednosti ove metode izbegavanje plasiranja aortne kleme i manipulacije aortom razvijeni su uređaji koji omogućuju izvođenje proksimalne anastomoze bez potrebe za parcijalnom klemom i manipulacijom aorte. Zao i saradnici izveli su meta-analizu koja je ispitala učestalost moždanog udara, smrtnost i morbiditet posle koronarne hirurgije kod različitih nivoa aortne manipulacije.(93)

Analiza je obuhvatila trinaest studija sa ukupno 37720 bolesnika od kojih 2997 na kucajućem srcu sa upotrebom Heartstring uređaja za proksimalne anastomoze i 12 512 bolesnika kod kojih je upotrebljena parcijalna aortna klema. Kod 7 098 bolesnika operisanih na kucajućem srcu nije uopšte bilo manipulacije aortom, dok je 15 113 bolesnika bilo podvrgnuto konvencionalnoj hirurgiji na kucajućem srcu. Bolesnici kod kojih nije bilo manipulacije aortom imali su veću učestalost preoperativnog moždanog udara, imali manje zahvaćenih koronarnih arterija za graftovanje i nešto niže vrednosti Euroscore-a.

Bolesnici operisani na kucajućem srcu bez manipulacije aortom, imali su manje šanse za nastanak moždanog udara 30 dana nakon operacije nego svi ostali vidovi izvođenja proksimalnih anastomoza. Izvođenje proksimalnih anastomoza sa Heartstring-om i parcijalnom klemom imali su takođe manje šanse za nastanak moždanog udara u poređenju sa konvencionalnom koronarnom hirurgijom. Takođe grupa bolesnika operisana na kucajućem srcu bez aortne manipulacije imala je najmanju smrtnost, najmanje akutnih bubrežnih slabosti postoperativno, krvarenja i učestalosti atrijalne fibrilacije.

Ovo je prva studija koja je obuhvatila različite nivoe aortne manipulacije i jasno pokazala prednosti u vidu smanjenja učestalosti postoperativnog moždanog udara. To bi moglo objasniti zašto ostale velike studije nisu pokazale da je hirurgija na kucajućem srcu nezavisni prediktor smanjene incidence postoperativnog moždanog udara.(87)

Analizom ovih najvažnijih studija tri glavne činjenice se izdvajaju:

- Hirurgija na kucajućem srcu može imati prednost kod visoko rizičnih bolesnika koje često nisu izdvojene kao subpopulacije u studijama
- Iskustvo hirurga, poseban trening za ovu vrstu procedure, kao i kompletnost revaskularizacije izuzetno su važan faktor kako za kratkoročne, tako i za dugoročne rezultate ove procedure
- Potencijalne prednosti ove procedure su jasnije vidljive na perioperativnom krvarenju, učestalosti atrijalne fibrilacije nego na smrtnosti i težim postoperativnim komplikacijama

Incijalna klinička upotreba hirurgije na kucajućem srcu odmah je izazvala veliko interesovanje istraživača u ispitivanju superiornosti u pogledu preživljavanja nad konvencionalnom koronarnom hirurgijom. Prva randomizovana studija koja je pokazala lošije preživljavanje kod ove grupe bolesnika kao i lošiju prohodnost graftova bila je ROOBY studija. Kako su ove tvrdnje potvrdile i neke meta analize odmah se javilo pitanje hirurškog iskustva u ishodu ove procedure.(74, 94) Međutim samo u ROOBY studiji centri uključeni u studiju su imali jako mali broj ovih procedura mesечно, kao i hirurzi od kojih je većina imala manje od 50 izvedenih procedure, te da je veliki broj njih izveden od strane specijalizanata pod nadzorom. Stopa konvezzija na vantelesni krvotok bila je izuzetno visoka, čak 12,4 %.(83) Takođe izuzimanjem ovih bolesnika iz analize izgubila se superioronost u preživljavanju bolesnika operisanih na vantelesnom krvotoku. U studijama uključenim u navedene meta-analize često su uključivani centri sa manje od pet procedura na kucajućem srcu mesečno.

U našoj studiji svaki od hirurga koji je izvodio operacije na kucajućem srcu imao je prethodno više od 250 ovih procedura, dok je svaki hirurg uključen u studiju imao više od 700 hirurških revaskularizacija miokarda i više od 1000 kardiohirurških procedura. Hirurzi iz grupe koronarne hirurgijue na kucajućem srcu izvodili su oko 30% svih svojih hirurških

revaskularizacija miokarda na kucajućem srcu. Udeo procedura na kucajućem srcu u našoj instituciji je oko 25 % na godišnjem nivou, dok se ove procedure izvode već 23 godine.

Najveća randomizovana prospektivna studija do danas na ovu temu je CORONARY studija koja je pokazala da nema razlike u preživljavanju između ove dve grupe bolesnika nakon perioda praćenja od 1, 3 i 5 godina.(89) Naši rezultati potvrđuju rezultate kako CORONARY tako i GOPCABE studije nakon medijane od 44 meseca perioda praćenja (1-72 meseca). Nedostatak razlike u preživljavanju između grupa zadržao se i nakon "propensity matching" analize. Takođe, naši rezultati pokazali su da između grupa nema razlike u učestalosti plućnih, gastrointestinalnih i neuroloških komplikacija, što je u korelaciji sa rezultatima CORONARY studije.

Kamora i saradnici izveli su "propensity matching" analizu koja je uključila preko 2000 bolesnika nakon 20 godina praćenja. Kao i u našoj studiji nije pronađena razlika u preživljavanju, međutim pronađena je manja učestalost plućnih, bubrežnih i neuroloških komplikacija u grupi bolesnika operisanih na kucajućem srcu. Svi hirurzi imali su više od 10 godina iskustva i poseban trening za ovu vrstu procedure, kao i u našoj studiji.(76)

Kirmani i saradnici izveli su najveću "propensity matching" studiju sa rezultatima jednog centra koja je obuhvatila 5000 bolesnika u obe grupe. Nije pronađena značajna razlika u preživljavanju nakon dugoročnog perioda praćenja. Još jednom je pokazano da volumen procedura u centru i iskustvo hirurga igraju značajnu ulogu. U ovom centru udeo procedura na kucajućem srcu bio je čak 45 % svih revaskularizacija dok su hirurzi u svojoj praksi radili 90% revaskularizacija ili na kucajućem srcu ili uz upotrebu EKK.

Obe studije potvrđuju rezultate dobijene u našem istraživanju u pogledu smanjenog broja transfuzija kod bolesnika operisanih na kucajućem srcu kao i kraće trajanje hospitalizacije i boravka u intenzivnoj nezi. U našoj studiji bolesnici koji su operisani uz upotrebu vantelesnog krvotoka imali su tri puta veću šansu da budu hospitalizovani preko sedam dana u odnosu na bolesnike operisane na kucajućem srcu. Takođe, rezultati perzistiraju posle primenjenog "propensity matching-a". Sve ove rezultate potvrđuju Dieberg i saradnici u svojoj studiji sa istim tipom analize.(77)

Prednosti hirurgije na kucajućem srcu pokazane su kod visokorizičnih bolesnika, bolesnika u starijem životnom dobu, sa izrazito kalcifikovanom ushodnom aortom, sniženo ejičionom frakcijom, kao i hroničnom bubrežnom insuficijencijom.(78-80) Lema i sar. izveli su randomizovanu prospektivnu studiju u kojoj su pokazali nižu incidencu kompozitnog ishoda (operativni mortalitet, perioperativni infarkt miokarda, plućne i bubrežne komplikacije) kod visokorizičnih bolesnika operisanih na kucajućem srcu.(95) Jedan od najvećih autoriteta u ovoj oblasti, Puškaš sa sar. podržao je ovo tvrdnje pokazavši niži operativni mortalitet kod visokorizičnih bolesnika operisanih na kucajućem srcu, te da sa porastom rizika raste i prednost ove procedure.(96)

U našoj studiji bolesnici operisani na kucajućem srcu imali značajno veću učestalost hronične bubrežne insuficijencije, niske ejičione frakcije, kao i dijabetesa melitusa. Takođe, bolesnici u ovoj grupi imali su veći profil operativnog rizika od bolesnika operisanih uz pomoć vantelesnog krvotoka (Euroscore 2,9 vs 1,9, STS score 7,7 vs 3,2). Ova distribucija pokazuje da su hirurzi bili skloniji odluci da visokorizične bolesnike operišu na kucajućem srcu. Veća incidenca rehospitalizacije zbog srčanog popuštanja takođe govori u prilog da su teži bolesnici operisani na kucajućem srcu. Analiza preživljavanja pokazala je da nema razlike u preživljavanju visokorizičnih bolesnika u pođenju sa bolesnicima sa manjim rizikom operisanih uz upotrebu vantelesnog krvotoka. Trenutne preporuke ESC/EACTS preporučuju da visokorizične bolesnike treba operisati na kucajućem srcu u centru sa velikim iskustvom u ovoj proceduri i velikim operativnim volumenom sa klasom dokaz IIa.(97)

Još od prvih studija koje su se bavile ovom tematikom pojavilo se pitanje inkompletne revaskularizacije i inferiornije dugoročne prohodnosti graftova kod hirurgije na kucajućem srcu. Kan i sar. pokazali su lošiju prohodnost graftova u grupi bolesnika na kucajućem srcu nakon perioda praćenja od tri meseca posle operacije.(98) Ove tvrdnje podržali su Depe i sar. u svojoj meta-analizi.(99) Ove tvrdnje izazvao je Puškaš sa sar. koji u svojoj randomizovanoj prospektivnoj studiji pokazao da nema razlike u prohodnosti graftova i ponovnim revaskularizacijama nakon perioda praćenja od 7 godina. Kao glavni razlog ponovo je naveo iskustvo hirurga, veliki broj konverzija na vantelesni krvotok, nedostatak posebnog treninga, kao i mali operativni volumen centara.(100) Njegove tvrdnje potvrđuju Seki i sar. nakon

trogodišnjeg perioda praćenja.(101) Kalafiore dodaje da su u ovim studijma učestalosti konverzija na vantelesni krvotok oko 10%, sa mortalitetom kod ovih bolesnika do čak 16,5 %.

U našoj studij stepen konverzija na vantelesni krvotok bio je 1,1%, dok se prosečan broj graftova nije razlikovao u obe grupe sa izuzetkom jednosudove koronarne bolesti gde su se hirurzi češće odlučivali na hirurgiju na kucajućem srcu bez obzira na nivo preoperativnog rizika. Prohodnost graftova nije procenjivana dijagnostičkim metodama. Umesto toga kao klinički pokazatelj korišćena je učestalost ponovnih revaskularizacija koja se nije razlikovala između grupa. Takođe nije bilo razlike ni u učestalosti infarkta miokarda i moždanog udara u dugoročnom periodu praćenja.

Uprkos izvedenom "propensity matching-u" jedna od ograničenja studije ostaje njen observacioni karakter. Takođe, izbor procedure ostavljen je kao diskreciono pravo hirurga, dok prohodnost graftova kao što je malopre pomenuto nije procenjivanja dijagnostičkom metodom već posredno, preko kliničkog parametra broja ponovnih revaskularizacija u periodu praćenja.



## 6. ZAKLJUČCI

1. Analizom i poređenjem smrtnosti grupe bolesnika operisanih na kucajućem srcu i bolesnika operisanih upotrebom vantelesnog krvotoka nakon dugoročnog perioda praćenja i učinjene "propensity matching" analize nije pronađena statistički značajna razlika

2. Analizom i poređenjem učestalosti postoperativnih komplikacija kod ove dve grupe bolesnika nakon učinjene "propensity matching" analize može se zaključiti da:

- Nije pronađena značajna razlika u učestalosti infarkta miokarda, moždanog udara, kao i ponovnih reavaskularizacija nakon dugoročnog perioda praćenja

- Bolesnici operisani na kucajućem srcu imali su veću učestalost ponovni hospitalizacija zbog srčane dekompenzacije što se može objasniti većom učestalošću ishemijskim kardiomiopatija kod visokorizičnih bolesnika u ovoj grupi

- Nije pronađena značajna razlika u učestalosti plućnih, gastrointestinalnih i neuroloških komplikacija u toku hospitalizacije kod ove dve grupe bolesnika

- Bolesnici operisani na kucajućem srcu primili su značajno manju količinu transfuzija krvi i krvnih derivata u odnosu na bolesnike operisan uz upotrebu vantelesnog krvotoka

3. Analizom dužine trajanja hospitalizacije kod ove dve grupe bolesnika nakon učinjene "propensity matching" analize može se zaključiti da su bolesnici operisani na kucajućem srcu imali značajno kraće vreme hospitalizacije i boravka i intenzivnoj nezi, te da su bolesnici operisani uz upotrebu vantelesnog krvotoka imali tri puta veću šansu da budu hospitalizovani duže od nedelju dana.

## 8. LITERATURA

1. Carrel A. VIII. On the Experimental Surgery of the Thoracic Aorta and Heart. *Ann Surg.* 1910;52(1):83-95.
2. Buxton BF, Galvin SD. The history of arterial revascularization: from Kolesov to Tector and beyond. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(4):419-26.
3. Zoll PM, Wessler S, Schlesinger MJ. Interarterial coronary anastomoses in the human heart, with particular reference to anemia and relative cardiac anoxia. *Circulation.* 1951;4(6):797-815.
4. Beck CS. The Development of a New Blood Supply to the Heart by Operation. *Ann Surg.* 1935;102(5):801-13.
5. O'Shaughnessy L. Cardiospasm: AETiology and Treatment. *Postgrad Med J.* 1936;12(134):468-9.
6. Gross L, Blum L, Silverman G. Experimental Attempts to Increase the Blood Supply to the Dog's Heart by Means of Coronary Sinus Occlusion. *J Exp Med.* 1937;65(1):91-108.
7. Makins GH. Hunterian Oration, 1917, ON THE INFLUENCE EXERTED BY THE MILITARY EXPERIENCE OF JOHN HUNTER ON HIMSELF AND ON THE MILITARY SURGEON OF TO-DAY. *Br Med J.* 1917;1(2929):213-9.
8. Fauteux M. Surgical treatment of angina pectoris; experiences with ligation of the great cardiac vein and pericoronary neurectomy. *Ann Surg.* 1946;124(6):1041-6.
9. Roberts JT, Spencer FD, Jr. The accessory mechanism for drainage and nourishment of the myocardium by the thebesian or arterio-luminal vessels, especially in the left ventricle. *Proc Am Fed Clin Res.* 1947;3:101.
10. Beck CS, Stanton E, et al. Revascularization of heart by graft of systemic artery into coronary sinus. *J Am Med Assoc.* 1948;137(5):436-42.
11. Vineberg AM. Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *Can Med Assoc J.* 1946;55(2):117-9.
12. Vineberg A. Evidence that revascularization by ventricular-internal mammary artery implants increases longevity. Twenty-four year, nine month follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;70(3):381-97.

13. Konstantinov IE. A mystery of Vladimir P. Demikhov: the 50th anniversary of the first intrathoracic transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(4):1171-7.
14. Murray G, Porcheron R, Hilario J, Roschlau W. Anastomosis of systemic artery to the coronary. *Can Med Assoc J.* 1954;71(6):594-7.
15. Westaby S. Coronary surgery without cardiopulmonary bypass. *Br Heart J.* 1995;73(3):203-5.
16. Sabiston DC, Jr. The William F. Rienhoff, Jr. lecture. The coronary circulation. *Johns Hopkins Med J.* 1974;134(6):314-29.
17. Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-year follow-up. *JAMA.* 1973;223(7):792-4.
18. Olearchyk AS, Vasiliu I, Kolesov. A pioneer of coronary revascularization by internal mammary-coronary artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(1):13-8.
19. Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease. Operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969;58(2):178-85.
20. Trapp WG, Bisarya R. Placement of coronary artery bypass graft without pump oxygenator. *Ann Thorac Surg.* 1975;19(1):1-9.
21. Benetti FJ, Naselli G, Wood M, Geffner L. Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation. Experience in 700 patients. *Chest.* 1991;100(2):312-6.
22. Roux D, Fournial G, Glock Y, Dalous P, Puel P. New helper instrument in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1989;48(4):595-6.
23. Cartier R. Off pump coronary artery bypass surgery. Georgetown, Tex.: Landes Bioscience : Eureka.com; 2005. 154 p. p.
24. Gibbon JH, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* 1954;37(3):171-85; passim.
25. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(6):845-57.
26. Downing SW, Edmunds LH, Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1992;54(6):1236-43.

27. Butler J, Chong GL, Baigrie RJ, Pillai R, Westaby S, Rucker GM. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 1992;53(5):833-8.
28. Hilberman M, Derby GC, Spencer RJ, Stinson EB. Sequential pathophysiological changes characterizing the progression from renal dysfunction to acute renal failure following cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1980;79(6):838-44.
29. van Belle AF, Wesseling GJ, Penn OC, Wouters EF. Postoperative pulmonary function abnormalities after coronary artery bypass surgery. *Respir Med.* 1992;86(3):195-9.
30. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(25):1857-63.
31. Bagge L, Lilienberg G, Nystrom SO, Tyden H. Coagulation, fibrinolysis and bleeding after open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;20(2):151-60.
32. Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, Weinstein MJ, Birjiniuk V, Healey NA, et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(4):1008-14.
33. Zilla P, Fasol R, Groscurth P, Klepetko W, Reichensperner H, Wolner E. Blood platelets in cardiopulmonary bypass operations. Recovery occurs after initial stimulation, rather than continual activation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;97(3):379-88.
34. Hammerschmidt DE, Stroncek DF, Bowers TK, Lammi-Keefe CJ, Kurth DM, Ozalins A, et al. Complement activation and neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1981;81(3):370-7.
35. Boyle EM, Jr., Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(1):277-84.
36. Reves JG, Karp RB, Buttner EE, Tosone S, Smith LR, Samuelson PN, et al. Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man. *Circulation.* 1982;66(1):49-55.

37. Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997;11(3):341-54.
38. Messent M, Sullivan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction. *Anaesthesia.* 1992;47(3):267-8.
39. Bojar RM, Najafi H, DeLaria GA, Serry C, Goldin MD. Neurological complications of coronary revascularization. *Ann Thorac Surg.* 1983;36(4):427-32.
40. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke.* 1994;25(7):1393-9.
41. Harris DN, Bailey SM, Smith PL, Taylor KM, Oatridge A, Bydder GM. Brain swelling in first hour after coronary artery bypass surgery. *Lancet.* 1993;342(8871):586-7.
42. Andersen LW, Landow L, Baek L, Jansen E, Baker S. Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor-alpha concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1993;21(2):210-7.
43. Brasil LA, Gomes WJ, Salomao R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(1):56-9.
44. Gu YJ, Mariani MA, van Oeveren W, Grandjean JG, Boonstra PW. Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(2):420-4.
45. Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(3):785-91.
46. Bicer M, Senturk T, Yanar M, Tutuncu A, Oral AY, Ulukaya E, et al. Effects of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: apoptosis, inflammation, and oxidative stress. *Heart Surg Forum.* 2014;17(5):E271-6.

47. Pfister AJ, Zaki MS, Garcia JM, Mispireta LA, Corso PJ, Qazi AG, et al. Coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1992;54(6):1085-91; discussion 91-2.
48. Cartier R, Brann S, Dagenais F, Martineau R, Couturier A. Systematic off-pump coronary artery revascularization in multivessel disease: experience of three hundred cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(2):221-9.
49. Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(1):52-6; discussion 6-7.
50. van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, Nathoe HM, Suyker WJ, Diephuis JC, et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation.* 2001;104(15):1761-6.
51. Cleveland JC, Jr., Shroyer AL, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(4):1282-8; discussion 8-9.
52. Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM, McKhann GM. Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass. *Lancet.* 1999;353(9164):1601-6.
53. Cavallaro P, Itagaki S, Seigerman M, Chikwe J. Operative mortality and stroke after on-pump vs off-pump surgery in high-risk patients: an analysis of 83,914 coronary bypass operations. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(1):159-64.
54. Moller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbruchel DA, Gluud C. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for ischaemic heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(3):CD007224.
55. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(2):493-8.
56. Gamoso MG, Phillips-Bute B, Landolfo KP, Newman MF, Stafford-Smith M. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative renal dysfunction. *Anesth Analg.* 2000;91(5):1080-4.

57. Diegeler A, Matin M, Falk V, Battellini R, Walther T, Autschbach R, et al. Coronary bypass grafting without cardiopulmonary bypass--technical considerations, clinical results, and follow-up. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;47(1):14-8.
58. Stanbridge RD, Hadjinikolaou LK. Technical adjuncts in beating heart surgery comparison of MIDCAB to off-pump sternotomy: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16 Suppl 2:S24-33.
59. Borst C, Jansen EW, Tulleken CA, Grundeman PF, Mansvelt Beck HJ, van Dongen JW, et al. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass and without interruption of native coronary flow using a novel anastomosis site restraining device ("Octopus"). *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(6):1356-64.
60. Detter C, Deuse T, Christ F, Boehm DH, Reichenspurner H, Reichart B. Comparison of two stabilizer concepts for off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(2):497-501.
61. Couture P, Denault A, Limoges P, Sheridan P, Babin D, Cartier R. Mechanisms of hemodynamic changes during off-pump coronary artery bypass surgery. *Can J Anaesth.* 2002;49(8):835-49.
62. Nierich AP, Diephuis J, Jansen EW, Borst C, Knape JT. Heart displacement during off-pump CABG: how well is it tolerated? *Ann Thorac Surg.* 2000;70(2):466-72.
63. Speert H. Friedrich Trendelenburg and the Trendelenburg position. *Surg Gynecol Obstet.* 1957;105(1):114-9.
64. Deklunder G, Lecroart JL, Chammas E, Goullard L, Houdas Y. Intracardiac hemodynamics in man during short periods of head-down and head-up tilt. *Aviat Space Environ Med.* 1993;64(1):43-9.
65. Grundeman PF, Borst C, Verlaan CW, Damen S, Mertens S. Hemodynamic changes with right lateral decubitus body positioning in the tilted porcine heart. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(6):1991-6.
66. Novitzky D, Boswell BB. Total myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass utilizing computer-processed monitoring to assess cerebral perfusion. *Heart Surg Forum.* 2000;3(3):198-202.

67. Dagenais F, Cartier R. Pulmonary hypertension during beating heart coronary surgery: intermittent inferior vena cava snaring. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(3):1094-5.
68. Yeatman M, Caputo M, Narayan P, Ghosh AK, Ascione R, Ryder I, et al. Intracoronary shunts reduce transient intraoperative myocardial dysfunction during off-pump coronary operations. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(5):1411-7.
69. Calafiore AM, Angelini GD. Left anterior small thoracotomy (LAST) for coronary artery revascularisation. *Lancet.* 1996;347(8996):263-4.
70. Subramanian VA, McCabe JC, Geller CM. Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting: two-year clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(6):1648-53; discussion 54-5.
71. Boyd WD, Kiaii B, Kodera K, Rayman R, Abu-Khudair W, Fazel S, et al. Early experience with robotically assisted internal thoracic artery harvest. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2002;12(1):52-7.
72. Ascione R, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass surgery: the implications of the evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(4):779-81.
73. Altarabsheh SE, Deo SV, Rababa'h AM, Lim JY, Cho YH, Sharma V, et al. Off-pump coronary artery bypass reduces early stroke in octogenarians: a meta-analysis of 18,000 patients. *Ann Thorac Surg.* 2015;99(5):1568-75.
74. Takagi H, Umemoto T, All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence G. Worse long-term survival after off-pump than on-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(5):1820-9.
75. Butler J, Baigrie RJ, Parker D, Chong JL, Shale DJ, Pillai R, et al. Systemic inflammatory responses to cardiopulmonary bypass: a pilot study of the effects of pentoxifylline. *Respir Med.* 1993;87(4):285-8.
76. Carmona P, Paredes F, Mateo E, Mena-Duran AV, Hornero F, Martinez-Leon J. Is off-pump technique a safer procedure for coronary revascularization? A propensity score analysis of 20 years of experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22(5):612-8.
77. Dieberg G, Smart NA, King N. On- vs. off-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;223:201-11.



78. Panesar SS, Athanasiou T, Nair S, Rao C, Jones C, Nicolaou M, et al. Early outcomes in the elderly: a meta-analysis of 4921 patients undergoing coronary artery bypass grafting--comparison between off-pump and on-pump techniques. *Heart*. 2006;92(12):1808-16.
79. Sharony R, Bizekis CS, Kanchuger M, Galloway AC, Saunders PC, Applebaum R, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting reduces mortality and stroke in patients with atheromatous aortas: a case control study. *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:II15-20.
80. Tashiro T, Nakamura K, Morishige N, Iwakuma A, Tachikawa Y, Shibano R, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Card Surg*. 2002;17(5):377-82.
81. Matkovic M, Tutus V, Bilbija I, Milin Lazovic J, Savic M, Cubrilo M, et al. Long Term Outcomes of The Off-Pump and On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting In A High-Volume Center. *Sci Rep*. 2019;9(1):8567.
82. Angelini GD, Wilde P, Salerno TA, Bosco G, Calafiore AM. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularisation. *Lancet*. 1996;347(9003):757-8.
83. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009;361(19):1827-37.
84. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*. 2012;366(16):1489-97.
85. Diegeler A, Borgermann J, Kappert U, Breuer M, Boning A, Ursulescu A, et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1189-98.
86. Lapar DJ, Mery CM, Kozower BD, Kern JA, Kron IL, Stukenborg GJ, et al. The effect of surgeon volume on mortality for off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(4):854-63.
87. Patel V, Unai S, Gaudino M, Bakaeen F. Current Readings on Outcomes After Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;31(4):726-33.

88. Shroyer AL, Hattler B, Grover FL. Five-Year Outcomes after On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1898-9.
89. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Straka Z, et al. Five-Year Outcomes after Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2359-68.
90. Diegeler A, Borgermann J, Kappert U, Hilker M, Doenst T, Boning A, et al. Five-Year Outcome After Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *Circulation*. 2019;139(16):1865-71.
91. Gaudino M, Benedetto U, Bakaeen F, Rahouma M, Tam DY, Abouarab A, et al. Off-Versus On-Pump Coronary Surgery and the Effect of Follow-Up Length and Surgeons' Experience: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(21):e010034.
92. 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):1478-86.
93. Zhao DF, Edelman JJ, Seco M, Bannon PG, Wilson MK, Byrom MJ, et al. Coronary Artery Bypass Grafting With and Without Manipulation of the Ascending Aorta: A Network Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8):924-36.
94. Altarabsheh SE, Deo SV, Hang D, Haddad OK, Cho YH, Markowitz AH, et al. Coronary Artery Bypass Grafting After Percutaneous Intervention Has Higher Early Mortality: A Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(6):2046-52.
95. Lemma MG, Coscioni E, Tritto FP, Centofanti P, Fondacone C, Salica A, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in high-risk patients: operative results of a prospective randomized trial (on-off study). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(3):625-31.
96. Puskas JD, Thourani VH, Kilgo P, Cooper W, Vassiliades T, Vega JD, et al. Off-pump coronary artery bypass disproportionately benefits high-risk patients. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(4):1142-7.
97. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the

European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35(37):2541-619.

98. Khan NE, De Souza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2004;350(1):21-8.

99. Deppe AC, Arbash W, Kuhn EW, Slottosch I, Scherner M, Liakopoulos OJ, et al. Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus on-pump: a systematic review with meta-analysis of over 16,900 patients investigated in randomized controlled trialsdagger. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(4):1031-41; discussion 41.

100. Puskas JD, Williams WH, O'Donnell R, Patterson RE, Sigman SR, Smith AS, et al. Off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting are associated with similar graft patency, myocardial ischemia, and freedom from reintervention: long-term follow-up of a randomized trial. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(6):1836-42; discussion 42-3.

101. Seki T, Yoshida T. Comparison of Mid-Term Graft Patency between On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;23(3):141-8.

## PRILOG 1.

### Statistički kod korišćen za "propensity matching" analizu

```
library(readxl)
library(MatchIt)
library(dplyr)

setwd("~/offpump")

dataOR <- read_xlsx("offpump.xlsx")

# Get only variables needed for propensity score matching
# Other variables may have missing values so we don't need to do unnecessary imputation
dataSKR <- data.frame(dataOR$rbr, dataOR$pol, dataOR$god, dataOR$DM, dataOR$HBI,
dataOR$EF, dataOR$OFF_ON)
colnames(dataSKR) <- c("rbr", "pol", "god", "DM", "HBI", "EF", "OFF_ON")

# Propensity Matching -----
match1 <- matchit(OFF_ON~god+DM+HBI+EF, data=dataSKR, exact=c("pol"),
method="nearest", caliper=0.2)
match1.data <- match.data(match1)

# Pooled PSM -----
PSM.pool.1 <- dataSKR
PSM.pool.1$PScore <- match1$distance

PSM.poolmatch.1 <- matchit(OFF_ON~god+DM+HBI+EF, data=PSM.pool.1,
exact=c("pol"), method="nearest", distance=PSM.pool.1$PScore)
PSM.matchonly.1 <- match.data (PSM.poolmatch.1)

PSM.matchonly.1$matched <- TRUE
PSM.result <- full_join(PSM.pool.1,PSM.matchonly.1)
PSM.result$matched[is.na(PSM.result$matched)]<- FALSE

dataOUT <- dataOR
dataOUT$PScore <- PSM.result$PScore
dataOUT$matched <- PSM.result$matched

write.csv(dataOUT,file="output.csv",na="")
```

Prilog 2.

## Izjava o autorstvu

Potpisani Miloš Matković

broj upisa RH 05/13

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

"UDALJENI REZULTATI HIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA NA  
KUČAJUĆEM SRCU"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 04.02.2020.



Prilog 3.

### Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Miloš Matković

Broj upisa 05/13

Studijski program Rekonstruktivna hirurgija

Naslov rada "UDALJENI REZULTATI HIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA  
NA KUČAJUĆEM SRCU"

Mentor Prof. dr Svetozar Putnik

Potpisani



izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 04.02.2020.



**Prilog 4.**

## **Izjava o korišćenju**

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“UDALJENI REZULTATI HIRURŠKE REVASKULARIZACIJE MIOKARDA NA KUCAJUĆEM SRCU”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

U Beogradu, 04.02.2020.

**Potpis doktoranda**



## BIOGRAFIJA AUTORA

Dr Miloš Matković rođen je 03.10.1986. godine u Beogradu. Osnovnu školu "Vladislav Ribnikar" završio je 2001 godine u Beogradu, kao nosilac Vukove diplome. Treću beogradsku gimnaziju završava 2005 godine, iste godine upisuje Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu. Medicinski fakultet završava 2011. godine sa prosekom 9,35 sa diplomskim radom na temu "Uloga metode za intraoperativno spasavanje krvi u elektivnoj hirurškoj revaskularizaciji miokarda".

Osnovni lekarski staž završava na Klinici za kardiohirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu i polaže državni ispit 2012 godine. Iste godine počinje da radi na Klinici za kardiohirurgiju KCS kao klinički lekar. U aprilu 2012 započinje specijalizaciju iz Kardiohirurgije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. 2013. godine završava Specijalističke akademske studije iz oblasti Hirurška anatomija na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Odbranio je završni specijalistički akademski rad sa temom: "Hirurški aspekti anatomije urođenih srčanih mana".

U periodu od 2015 do 2017. godine završava clinical fellowship u "Hopital Europeen Georges Pompidou" Pariz, Francuska u trajanju od 15 meseci kao i dva semestra specijalizacije iz kardiohirurgije na Medicinskom fakultetu " Pierre et Marie Curie, Universite Paris V" Pariz, Francuska, te stiče pravo polaganja specijalističkog ispita na istom fakultetu. 2017. godine polaže specijalistički ispit iz kardiohirurgije francuskog ministarstva zdravlja.

Specijalistički ispit iz Kardiohirurgije položio je sa odličnim uspehom 2018.godine, na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

2019. godine izabran je u zvanje kliničkog asistenta na Katedri za hirurgiju sa anesteziologijom Medicinskog fakulteta univerziteta u Beogradu.

Član je Evropskog udruženja kardiotorakalnih hirurga, udruženja kardiovaskularnih hirurga Srbije, udruženja francuskih torakalnih i kardiovaskularnih hirurga, kao i radne grupe za bolesti srca u vazduhoplovnoj medicini Evropskog udruženja kardiotorakalnih hirurga.