

Učinak sustavne hipotermije na upalni odgovor u bolesnika tijekom operacije zamjene srčanih zalistaka

Hršak, Bernardo

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:856406>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Bernardo Hršak

UČINAK SUSTAVNE HIPOTERMIJE NA UPALNI ODGOVOR U BOLESNIKA
TIJEKOM OPERACIJE ZAMJENE SRČANIH ZALISTAKA

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Bernardo Hršak

UČINAK SUSTAVNE HIPOTERMIJE NA UPALNI ODGOVOR U BOLESNIKA
TIJEKOM OPERACIJE ZAMJENE SRČANIH ZALISTAKA

Diplomski rad

Rijeka, 2023

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na

_____ pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Alen Protić, dr. med.
2. doc. dr. sc. Janja Tarčuković, dr. med.
3. izv. prof. dr. sc. Igor Medved, dr. med.

Rad sadrži 32 stranica, 1 sliku, 1 tablicu, 30 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. prim. dr. sc. Vlatki Sotošek, dr. med. na svom uloženom trudu, pristupačnosti i savjetima koji su omogućili pisanje ovog diplomskog rada.

Hvala mojim roditeljima, braći i sestri na podršci tijekom cijelog života.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI SRČANIH ZALISTAKA.....	2
4. OPERACIJA ZAMJENE SRČANIH ZALISTAKA.....	3
4.1. IZVANTJELESNI KRVOTOK.....	3
4.2. KARDIOPLEGIJA.....	5
5. UPALNI ODGOVOR U OPERACIJI ZAMJENE SRČANIH ZALISTAKA.....	6
6. HIPOTERMIJA U KARDIOKIRURŠKIM ZAHVATIMA.....	8
6.1. SUSTAVNA HIPOTERMIJA.....	8
7. UČINAK SUSTAVNE HIPOTERMIJE NA UPALNI ODGOVOR.....	10
7.1. UČINAK HIPOTERMIJE NA SMANJENJE LUČENJA PROUPALNIH I PROTUUPALNIH CITOKINA.....	10
7.2. UČINAK HIPOTERMIJE NA SMANJENJE AKTIVACIJE LEUKOCITA.....	11
7.3. UČINAK HIPOTERMIJE NA INHIBICIJU OKSIDACIJSKOG STRESA.....	12
7.4. UČINAK HIPOTERMIJE NA SMANJENJE OZLJEDE TKIVA.....	13
8. PREDNOSTI I OGRANIČENJA SUSTAVNE HIPOTERMIJE.....	14
9. RASPRAVA.....	16
10. ZAKLJUČAK.....	18
11. SAŽETAK.....	19
12. SUMMARY.....	21
13. LITERATURA.....	23

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

EEC - engl. *extracorporeal circulation*, izvantjelesni krvotok

IL – 6 – interleukin - 6

IL – 8 – interleukin - 8

IL -10 – interleukin -10

TNF – α – engl. *tumor necrosis factor alpha*, čimbenik tumorske nekroze alfa

ROS - engl. *reactive oxigen species*, slobodni kisikovi radikali

AF – engl. *atrial fibrillation*, fibrilacija atrijska

1. UVOD

Operacija zamjene srčanog zaliska složena je operacija srca u svrhu ispravljanja oštećenih ili nefunkcionalnih srčanih zalistaka. Tijekom operacije bolesnici se suočavaju s mnogim izazovima, uključujući kiruršku traumu, srčanu ishemiju i aktivaciju upalnih procesa. Upala je prirodni imunološki odgovor tijela na ozljedu i infekciju, ali u kardiokirurgiji prekomjerna i nekontrolirana upala može negativno utjecati na zdravlje bolesnika i kirurške ishode.

Jedan od načina za smanjenje upalnog odgovora tijekom operacije zamjene srčanog zaliska je korištenje hipotermije cijelog tijela. Hipotermija cijelog tijela postiže se aktivnim hlađenjem bolesnika prije operacije kako bi se tjelesna temperatura smanjila i održala niskom tijekom operacije. Ovaj pristup liječenju osmišljen je za smanjenje metaboličkih zahtjeva srca, smanjenje oksidacijskog stresa, suzbijanje upalnih procesa i smanjenje oštećenja tkiva.

U ovom radu istražuje se učinak sustavne hipotermije na upalni odgovor u bolesnika koji su podvrgnuti operaciji zamjene srčanih zalistaka. Analizirati će se kako hipotermija utječe na proupalne citokine, aktivaciju leukocita, oksidacijski stres i održavanje integriteta tkiva operacije zamjene srčanih zalistaka. Također će se razmotriti mogući mehanizmi sustavne hipotermije i njezine prednosti te ograničenja tijekom operacije zamjene srčanih zalistaka (1).

Razumijevanje učinka sustavne hipotermije na upalni odgovor operacije zamjene srčanih zalistaka može pružiti važne smjernice za kliničku praksu i poboljšati rezultate liječenja kardiokirurških bolesnika. Stoga će ovaj rad pridonijeti boljem razumijevanju uloge hipotermije u kirurškim zamjenama srčanih zalistaka te pružiti temelj za daljnja istraživanja i poboljšanja liječenja u ovom području.

2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je dati pregled učinka sustavne hipotermije na upalni odgovor u bolesnika tijekom operacije zamjene srčanih zalistaka. S obzirom na složenost zahvata uz upotrebu sustavne hipotermije, izvantjelesnog krvotoka i kardioplegije u ovom će radu, biti prikazan i imunološki odgovor tijekom i nakon operacijskog zahvata.

3. PATOFIZIOLOGIJA BOLESTI SRČANIH ZALISTAKA

Bolesti srčanih zalistaka obuhvaćaju sve abnormalnosti u strukturi i funkciji srčanih zalistaka koji dovode do oštećenja zalistaka. Patofiziologija bolesti srčanih zalistaka uključuje različite mehanizme koji dovode do disfunkcije srčanih zalistaka. Ovi mehanizmi mogu biti rezultat različitih patoloških procesa koji se odvijaju u zaliscima ili oko njih. Najčešći uzroci bolesti srčanih zalistaka su degenerativne promjene, reumatska groznica, infektivni endokarditisi i kongenitalne srčane mane zalistaka (1).

Starenje i degenerativne promjene tkiva srčanih zalistaka mogu dovesti do postepenog oštećenja i smanjenja funkcionalnosti zalistaka. Ove promjene mogu nastati zbog nakupljanja kalcija, gubitka elastičnosti tkiva i smanjenje sposobnosti zalistaka da se pravilno zatvori. Degenerativne promjene često dovode do stenoze (suženja) ili insuficijencije srčanih zalistaka. Stenoza zaliska dovodi do suženja srčanog zaliska i do otežanog protoka krvi kroz taj zalistak. Najčešći su pogođeni aortalni i mitralni zalistak. Insuficijencija zaliska dovodi do regurgitacije kroz zalistak zbog nepotpunog zatvaranja zaliska, što omogućava povratni protok krvi (1,2). Bolesti srčanih zalistaka mogu biti rezultat reumatske groznice. Reumatska groznica je autoimuna bolest koja može nastati kao posljedica neliječene streptokokne infekcije. Imunološki odgovor organizma na infekciju može dovesti do upale srčanih zalistaka što dovodi

do ožiljkastih promjena. Ožiljci mogu suziti zaliske ili spriječiti njihovo pravilno zatvaranje (2). Bolesti srčanih zalistaka mogu biti i rezultat infektivnog endokarditisa, infekcije srčanog zalistka koja može biti uzrokovana bakterijama, virusima ili drugim mikroorganizmima. Infekcija može oštetiti tkivo zalistka, što dovodi do stvaranja apscesa ili krvnih ugrušaka. Te promjene mogu dovest do insuficijencije zaliska ili ne mogućnosti prolaska krvi kroz zalistak (3).

Nadalje, kongenitalne mane srčanih zalistaka česti su uzrok bolesti srčanih zalistaka koje predstavljaju defekte u strukturi ili broju srčanih zalistaka te se javljaju prilikom rođenja. Kongenitalne mane mogu biti stenoza, insuficijencija ili druge promjene u anatomiji zalistaka koje mogu ometati normalan protok krvi kroz srce i izazivati opterećenje srčanih komora (1).

4. OPERACIJA ZAMJENE SRČANIH ZALISTAKA

Bolesti srčanih zalistaka liječe se najčešće operacijom. Operacija zamjene srčanog zaliska, složeni je kirurški zahvat koji se izvodi zbog zamjene oštećenih ili disfunkcionalnih srčanih zalistaka novim, umjetnim ili biološkim zaliscima. Operacija može biti endoskopska ili na otvorenome srcu. (1,4). Prilikom operacije zamjene srčanih zalistaka na otvorenom srcu primjenjuje se izvantjelesni krvotok (4).

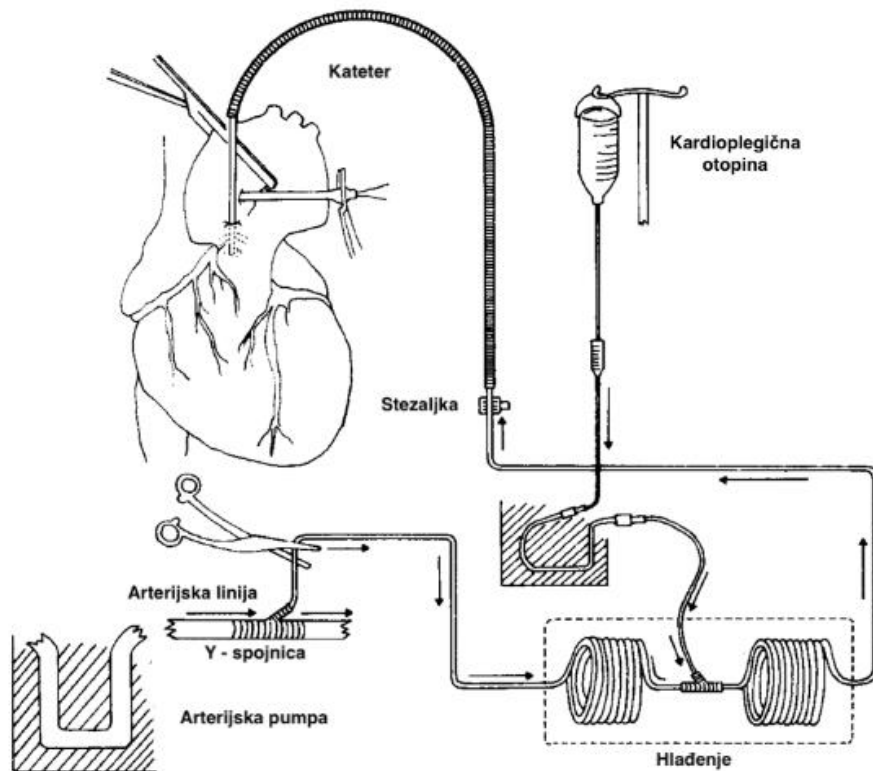
4.1. IZVANTJELESNI KRVOTOK

Izvantjelesni krvotok (ECC, od engl. *extracorporeal circulation*) je tehnika koja se koristi tijekom operacija srca kako bi privremeno preuzela funkciju srca i pluća. ECC omogućuje protok krvi izvan tijela bolesnika, čime se osigurava dotok kisika u organe i tkiva tijekom operacije. ECC sastoji se od različitih komponenti, uključujući mehaničku pumpu, oksigenator,

toplinski izmjenjivač i filter krvi. Mehanička pumpa zamjenjuje pumpnu akciju srca, osiguravajući kontinuiran protok krvi kroz tijelo. Oksigenator olakšava razmjenu plinova, unos kisika u krv i uklanjanje ugljičnog dioksida. Toplinski izmjenjivač održava krv na odgovarajućoj temperaturi, dok filter krvi uklanja sve ugruške ili debris koji mogu biti prisutni (5,6).

Uporabom uređaja za izvantjelesni krvotok narušeni su fiziološki procesi, krv dolazi u dodir s podlogom koja nije endotel, često sadržava zračne ili partikularne emboluse te se zbog protoka u cijevima i uređaju stvara dodatni stres na krvne stanice, što za posljedicu ima aktivaciju većine staničnih i humoralnih čimbenika akutnog upalnog odgovora. Za vrijeme primjene izvantjelesnoga krvotoka mnogo je fizioloških varijabli pod vanjskom kontrolom: ukupni protok krvi, hematokrit, arterijska oksigenacija, ugljikov dioksid, temperatura perfuzata i bolesnika itd. Razlikujemo potpuni (totalni) izvantjelesni krvotok, pri kojemu sva sustavna venska krv prolazi kroz uređaj i oksigenator te nepotpuni (parcijalni) izvantjelesni krvotok, pri kojemu dolazi do povratka određene količine krvi u pluća i srce (7).

ECC se povezuje s bolesnikovim krvotokom putem sistema cijevi. Pumpa za izvantjelesni krvotok prikuplja krv iz šupljih vena ili iz desnog atrija u venski spremnik. Djelovanjem arterijske pumpe krv, se pumpa u oksigenator, gdje se obogaćuje kisikom i potom vraća u arterijski sustav bolesnika putem aorte. Stroj za cirkulaciju krvi omogućuje dotok kisika u tijelo i uklanja ugljični dioksid kroz sustav filtriranja i oksigeniranja nakon uspostavljanja ECC (5,6). Tijekom ECC izvodi se kardioplegija.



Slika 1. Shematski prikaz načina primjene kardioplegije (5)

4.2. KARDIOPLEGIJA

Kardioplegija je bitna sastavnica kirurškog zahvata na srcu koji se izvodi uz upotrebu izvantjelesnog krvotoka. Ona je medicinska tehnika koja se koristi tijekom srčanih operacija zbog privremenog zaustavljanja srčane aktivnosti i zaštite srčanog mišića. Ova tehnika omogućuje kirurzima da obavljaju složene zahvate na srcu bez ometanja srčanih kontrakcija, što pruža bolje uvjete za operaciju (8).

Kardioplegija je farmakološka terapija koja se daje tijekom operacije zamjene srčanih zalistaka sa svrhom postizanja privremenog zastoja rada srca. Administracija kardioplegije može biti anterogradna, retrogradna ili obje. Anterogradna kardioplegija se ubrizgava u proksimalnu

aortu i sadrži tri lumena: jedan za primjenu kardioplegije, drugi za aspiraciju i treći za mjerenje intraluminalnog tlaka (9). Potrebno je barometrijsko praćenje primjene kardioplegije kako bi se spriječila moguća oštećenja endotelijalnih stanica i reperfuzijska ozljeda uzrokovana povišenim tlakom infuzije (9).

Kardioplegična otopine sadrži kalijev citrat, ione kalcija, natrija, magnezija, a mogu se i dodati lidokain, te glukoza. Kardioplegična otopina sadrži tvari koje sprječavaju stvaranje krvnih ugrušaka u srčanim komorama, čime se smanjuje rizik od moždanog udara ili drugih komplikacija povezanih s krvnim ugrušcima (7,8).

Postoji nekoliko vrsta kardioplegije, uključujući hladnu kardioplegiju i toplu kardioplegiju. Hladna kardioplegija koristi hladnu kardioplegičnu otopinu koja dodatno snižava temperaturu srčanog mišića, dok se topla kardioplegija provodi uz održavanje normalne tjelesne temperature. Nadalje, ukoliko kardioplegična otopina hladi srčani mišić, ona time usporava metabolizam srčanih stanica i smanjuje potreba za kisikom. Ovo je važno jer smanjenjem potrošnje kisika srce postaje manje osjetljivo na oštećenja tijekom operacije. Odabir vrste kardioplegije ovisi o specifičnim potrebama pacijenta i vrsti srčane operacije (10).

Nakon uspostave ECC-a i kardioplegije, kirurg može započeti s operacijom zamjene srčanih zalistaka. Nakon završetka operacije, bolesnik se postupno odvaja od ECC-a, istovremeno s postepenim oporavkom funkcije normalnog cirkulacijskog sustava.

5. UPALNI ODGOVOR U OPERACIJI ZAMJENE SRČANIH ZALISTAKA

Upalni odgovor tijekom operacije zamjene srčanog zaliska složen je proces koji se javlja kao odgovor tijela na operaciju. Taj odgovor uključuje aktivaciju imunološkog sustava, oslobađanje upalnih medijatora i promjene u funkciji različitih tkiva i stanica.

Upalni odgovor tijekom operacije ima mnogo komponenti i važan je čimbenik koji može utjecati na ishod operacije. Tijekom operacije bolesnici su izloženi različitim podražajima, uključujući invazivni pristup, mehaničko oštećenje tkiva, manipulaciju tkivom, uvođenje stranih tijela kao što su kateteri i umjetni srčani zalisci te protok krvi iz tijela kroz aparat srce-pluća. Svi ovi čimbenici mogu izazvati upalnu reakciju (11).

Primarni mehanizam upalnog odgovora tijekom operacije uključuje oslobađanje upalnih medijatora kao što su citokini, kemokini i upalni enzimi. Ovi medijatori potiču migraciju i aktivaciju upalnih stanica kao što su neutrofil, makrofagi i limfociti na mjesto ozljede ili stranog tijela. Ove stanice potom oslobađaju druge upalne molekule i produkte oksidacije, stvarajući upalno mikrookruženje (11,12).

Upalni odgovor na operaciju zamjene srčanog zaliska može imati nekoliko štetnih posljedica. Aktivacija upalnih stanica i otpuštanje medijatora upale može dovesti do oštećenja tkiva, pogoršanja edema, mikrocirkulacijskih poremećaja i disfunkcije organa. Intenzitet upalnog odgovora tijekom operacije može varirati od bolesnika do bolesnika i ovisi o različitim čimbenicima kao što su vrsta operacije, trajanje operacije, prisutnost infekcije, imunološki status bolesnika i komorbiditeti. Osim toga, upalni odgovor može se individualno prilagoditi i regulirati genetskim i imunološkim čimbenicima. Za smanjenje upalnog odgovora tijekom operacije koriste se različite strategije kao što je korištenje prijeoperacijske antibiotske profilakse i sustavne hipotermije (11,12).

Upalni odgovor tijekom operacije ima značajan utjecaj na ishod operacije. Razumijevanje mehanizama upale i razvijanje strategija za kontrolu upalnog odgovora ključni su za poboljšanje kirurških tehnika i smanjenje komplikacija povezanih s upalom (11).

6. HIPOTERMIJA U KARDIOKIRURŠKIM ZAHVATIMA

Hipotermija se definira kao smanjenje tjelesne temperature ispod 35°C. U kardiokirurgiji se razlikuju četiri faze hipotermije: blaga, umjerena, duboka i izražena (tablica 1). Zaštita organa koju pruža hipotermija (<30°C) omogućuje sigurnu zaustavu cirkulacije kao preduvjet za izvođenje kardiokirurškog zahvata (13).

Tablica 1. Prikaz klasifikacije hipotermije(13).

Stadij	Standardne vrijednosti	Kardiokirurški zahvat
Blaga (°C)	35–32	34–28.1
Umjerena (°C)	31.9–28	28–20.1
Duboka (°C)	27.9–20.1	20–14.1
Izražena (°C)	≤20	≤14

6.1. SUSTAVNA HIPOTERMIJA

Sustavna hipotermija je terapijska tehnika koja se koristi u medicini, osobito u kirurgiji, za postizanje kontroliranog sniženja tjelesne temperature bolesnika. Ovom tehnikom bolesnik se aktivno hladi na niske temperature kako bi se postigli specifični ciljevi liječenja (13,14).

Sustavna hipotermija ima nekoliko korisnih učinaka u medicinskim intervencijama. Jedan od glavnih ciljeva je smanjiti metaboličke potrebe bolesnika tijekom kirurških zahvata. Smanjenje tjelesne temperature dovodi do manje potrebe tkiva za kisikom i energijom, što smanjuje rizik od ishemije (smanjene opskrbe organa krvlju) tijekom operacije. Ovo može biti osobito korisno tijekom operacije na otvorenom srcu gdje je funkcija srca privremeno poremećena, a smanjenje metaboličkih zahtjeva srčanog mišića pomaže u očuvanju funkcije i smanjenju oštećenja (14).

Drugi važan učinak sustavne hipotermije je smanjenje upalnih reakcija tijekom kirurških zahvata. Smanjenje tjelesne temperature potiskuje aktivnost imunološkog sustava i smanjuje otpuštanje upalnih citokina i drugih upalnih medijatora. To može smanjiti upalni odgovor tijekom operacije i smanjiti rizik od komplikacija povezanih s upalom kao što su edemi, oštećenje tkiva i sustavne upalne reakcije.

Kod sustavne hipotermije bolesniku se kontrolirano snižava tjelesna temperatura do željene razine. To se može postići raznim metodama, kao što je davanje hladnih intravenoznih tekućina, korištenje hladne krvi ili korištenje vanjske opreme za hlađenje (14).

Tijekom postupka važno je pratiti bolesnika kako bi se održala stabilna hipotermija i izbjegle komplikacije koje mogu nastati zbog hipotermije ili temperaturnih fluktuacija (13,14).

Unatoč brojnim dobrobitima, sustavna hipotermija također nosi određene rizike i komplikacije. Mogu se pojaviti aritmije, neravnoteža elektrolita, infekcije ili oštećenja tkiva od hladnoće. Stoga je važno poduzeti sve potrebne mjere opreza i pažljivo pratiti bolesnika tijekom hipotermije kako bi se rizik od nuspojava sveo na najmanju moguću mjeru.

Poslijeoperacijski, hipotermija može uzrokovati poremećeni metabolizam lijekova, produljeni oporavak od anestezije, srčani morbiditet, koagulopatije, infekcije rane i poslijeoperacijsko drhtanje te srčane aritmije (15).

Fibrilacija atrijska je komplikacija koja se javlja nakon hipotermije i operacije srčanih zalistaka. Kako se tjelesna temperatura smanjuje, rizik od pojave arterijske fibrilacije se povećava i može napredovati do težih aritmija, poput ventrikularne tahikardije (16).

Ukratko, sustavna hipotermija igra važnu ulogu u medicinskim intervencijama, posebice kirurškim intervencijama. Snižavanje tjelesne temperature bolesnika može imati mnoge prednosti, uključujući smanjenje metaboličkih potreba, zaštitu organa od ishemije i smanjenje upalnih odgovora. Međutim, korištenje sustavne hipotermije zahtijeva pažljivo praćenje i kontrolu kako bi se mogući rizici i komplikacije sveli na minimum (14, 17,18).

7. UČINAK SUSTAVNE HIPOTERMIJE NA UPALNI ODGOVOR

Učinak sustavne hipotermije na upalni odgovor tijekom operacije zamjene srčanih zalistaka može biti značajan te je jedan od glavnih učinaka sustavne hipotermije smanjenje upalnog odgovora organizma na operacijski stres. Tijekom operacije zamjene srčanih zalistaka, tijelo bolesnika izloženo je traumi i upalnom odgovoru koji može rezultirati oštećenjem tkiva i povećanim rizikom od komplikacija. Međutim, snižavanje tjelesne temperature može djelovati kao zaštitni mehanizam smanjujući upalni odgovor (18-20).

7.1. UČINAK HIPOTERMIJE NA SMANJENJE LUČENJA PROUPALNIH I PROTUUPALNIH CITOKINA

Proupalni citokini su signalne molekule koje se oslobađaju tijekom upalnih procesa i imaju ključnu ulogu u pokretanju imunološkog odgovora tijela. Međutim, prekomjerna i dugotrajna regulacija proupalnih citokina može imati štetne učinke na tkiva i organe.

Tijekom operacije srca, kao što je zamjena srčanog zaliska, tijelo bolesnika je izloženo kirurškom stresu i traumi koji mogu izazvati upalni odgovor. Povećana proizvodnja proupalnih citokina kao što su interleukini (IL - 1, IL - 6) te čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF- α , od engl. *tumor necrosis factor alpha*) može stimulirati aktivaciju stanica, migraciju leukocita i oštećenje tkiva (20,21).

Nadalje, IL - 10 koji u hipotermičnom okruženju može pomoći u suzbijanju upalnih reakcija. IL - 10 je protuupalni citokin koji se proizvodi u brojnim stanicama, uključujući limfocite T, makrofage, limfocite B i stanične linije monocita. IL - 10 ima ključnu ulogu u modulaciji upalnih procesa i održavanju ravnoteže u imunološkom odgovoru (22). Glavna uloga IL - 10 je

suzbijanje imunološkog odgovora, posebno supresija lučenja proupalnih citokina. (TNF - α , IL - 1 i IL - 6). Također potiskuje aktivaciju makrofaga, smanjuje izražaj molekula na površini stanica koje potiču upalu i sprječava prekomjernu aktivaciju imunološkog sustava (22).

Ovi rezultati sugeriraju da hipotermija može modulirati imunološki odgovor tijekom operacije i smanjiti upalni odgovor, no važno je napomenuti da su mehanizmi djelovanja citokina u hipotermiji još uvijek predmet istraživanja i daljnje studije su potrebne kako bi se bolje razumjela njihova kompleksna interakcija (22,23). Međutim, mora se uzeti u obzir da su proupalni citokini važni za normalan imunološki odgovor tijela. Pretjerano ograničavanje proizvodnje citokina može oslabiti imunološki sustav i povećati rizik od infekcije. Stoga je važno uspostaviti ravnotežu između smanjenja upalnog odgovora i održavanja odgovarajuće imunološke funkcije (23).

7.2. UČINAK HIPOTERMIJE NA SMANJENJE AKTIVACIJE LEUKOCITA

Leukociti su bijele krvne stanice koje imaju ključnu ulogu u imunološkom odgovoru tijela. Međutim, tijekom operacije aktivacija leukocita može dovesti do nepoželjnih upalnih reakcija i oštećenja tkiva (24,25).

Sustavna hipotermija može smanjiti aktivaciju leukocita, povećanje volumena, sferičnu deformaciju i formiranje rascjepkanih rubnih mikrotubula i pseudopoda. Smanjenje tjelesne temperature ima inhibicijski učinak na metabolizam i biološku aktivnost, uključujući funkciju leukocita. Ova inhibicija može smanjiti migraciju i adheziju leukocita na vaskularne endotelne stanice, čime se smanjuje njihova sposobnost sudjelovanja u upalnom odgovoru (24).

Kliničke studije su pokazale smanjenje aktivacije leukocita kod bolesnika koji su bili izloženi sustavnoj hipotermiji tijekom operacije zamjene srčanih zalistaka (24,25). Manja aktivacija leukocita dovodi do manjeg oslobađanja upalnih medijatora i manjeg oštećenja tkiva. Ovi

rezultati sugeriraju da hipotermija može potisnuti imunološku aktivnost leukocita i smanjiti upalne reakcije tijekom operacije srčanih zalistaka (24).

Smanjenje aktivacije leukocita ima potencijalne koristi za bolesnike tijekom i nakon operacije zamjene srčanog zaliska. Smanjeni upalni odgovor i oštećenje tkiva mogu smanjiti poslijeoperacijske komplikacije kao što su infekcija, disfunkcija organa i dulje vrijeme oporavka. Osim toga, smanjenje aktivacije leukocita može poboljšati ukupni ishod operacije i smanjiti rizik od poslijeoperacijskih komplikacija (24,25).

Iako smanjenje aktivacije leukocita može imati korisne učinke, treba biti oprezan kada se prekomjerno potiskuje imunološki odgovor. Stoga se mora uspostaviti ravnoteža između smanjenja aktivacije bijelih krvnih stanica i održavanja odgovarajuće imunološke funkcije (24).

Sustavna hipotermija tijekom kardiokirurškog zahvata može smanjiti aktivaciju leukocita i potisnuti njihovu imunološku aktivnost. Smanjenje aktivacije leukocita može smanjiti upalne reakcije, oštećenje tkiva i poslijeoperacijske komplikacije. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjeli mehanizmi učinka hipotermije na aktivaciju leukocita i kako bi se optimizirale terapijske strategije u operaciji zamjene srčanih zalistaka (24,25).

7.3. UČINAK HIPOTERMIJE NA INHIBICIJU OKSIDACIJSKOG STRESA

Inhibicija oksidacijskog stresa igra važnu ulogu u kardiokirurgiji, uključujući zamjenu srčanih zalistaka. Oksidacijski stres je neravnoteža između stvaranja slobodnih kisikovih radikala (ROS, od engl. *reactive oxygen species*) i sposobnosti tijela da antioksidacijskim mehanizmima neutralizira njihove štetne učinke. Ova neravnoteža može oštetiti stanice, uključujući srčano tkivo, i pridonijeti upalnim procesima tijekom operacije (26). Sustavna hipotermija tijekom operacije srca može inhibirati oksidacijski stres. Snižavanje tjelesne temperature može usporiti reakcije koje proizvode ROS i smanjiti brzinu oksidacijskih procesa u tijelu. Ovo smanjenje

aktivnosti oksidacijskog stresa može zaštititi tkiva od oštećenja tijekom operacije zamjene srčanog zaliska (26,27).

Smanjenje oksidacijskog stresa dovodi do smanjenja proizvodnje ROS i smanjenja oksidacijskog oštećenja tkiva. To može imati pozitivan učinak na ishode operacije zamjene srčanog zaliska, uključujući smanjenje upalnih reakcija, smanjenje oštećenja srčanog tkiva i poboljšanje oporavka bolesnika (27).

Suzbijanje oksidacijskog stresa može ponuditi mnoge dobrobiti bolesniku tijekom i nakon operacije zamjene srčanih zalistaka, može smanjiti rizik od oštećenja srčanog mišića, smanjiti upalne reakcije, poboljšati funkciju srčanog tkiva i smanjiti rizik od komplikacija tijekom operacije. Osim toga, smanjenje oksidacijskog stresa može pridonijeti bržem oporavku bolesnika i kraćem boravku u bolnici (26).

Treba napomenuti da su ROS također važni za pravilno funkcioniranje tijela i igraju ulogu u signalnim putovima i imunološkom odgovoru. Pretjerano smanjenje oksidacijskog stresa može imati štetne učinke na zdravlje. Zbog toga je toliko važno postići ravnotežu između inhibicije oksidacijskog stresa i održavanja odgovarajuće razine ROS-a, koji su neophodni za fiziološke procese (26).

7.4. UČINAK HIPOTERMIJE NA SMANJENJE OZLJEDE TKIVA

Tijekom operacije zamjene srčanog zaliska, srčano tkivo je izloženo raznim stresorima, uključujući hipoksiju (smanjeni dotok kisika), reperfuzijsko oštećenje (oštećenje kada se ponovo uspostavi protok krvi) i upalne reakcije.

Korištenje hipotermije tijekom kardiokirurških zahvata može dovesti do manjeg oštećenja tkiva (13). To se ogleda u smanjenju srčanih enzima, biomarkera oštećenja miokarda i smanjenju troponina u krvnoj plazmi, koji je pokazatelj oštećenja srca. Osim toga, bolesnici s

hipotermijom mogu doživjeti nižu stopu poslijeoperacijskih komplikacija povezanih s oštećenjem tkiva (13,28).

Sustavna hipotermija tijekom kardiokirurškog zahvata može smanjiti oštećenje miokardijalnog tkiva. Smanjenje tjelesne temperature pozitivno utječe na smanjenje hipoksije, inhibiciju upalnih reakcija i smanjenje metaboličkih potreba tkiva. Međutim, bolesnike treba pažljivo nadzirati i razmotriti moguće nuspojave hipotermije (13,28). Ova tema zahtijeva daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjeli mehanizmi djelovanja hipotermije i optimizirale terapijske strategije u kardiokirurgiji.

8. PREDNOSTI I OGRANIČENJA SUSTAVNE HIPOTERMIJE

Sustavna hipotermija, odnosno snižavanje tjelesne temperature tijekom kardiokirurških operacija, može imati neke prednosti i ograničenja.

Prednosti sustavne hipotermije su da sniženje tjelesne temperature dovodi do smanjenja metaboličke aktivnosti, što rezultira smanjenom potrebom za kisikom i energijom u tijelu. To može olakšati rad srca i drugih vitalnih organa tijekom operacije. Hipotermija može smanjiti oštećenje tkiva tijekom operacije. Sniženje temperature usporava metaboličke procese u stanicama, smanjuje upalni odgovor i smanjuje stvaranje slobodnih radikala, što može pomoći u zaštiti tkiva od oštećenja i poboljšati oporavak bolesnika. Hipotermija može imati neuroproteksijski učinak tijekom operacija. Sniženje temperature smanjuje potrebu za kisikom u mozgu i smanjuje rizik od neuroloških oštećenja. To je posebno važno u složenim kardiokirurškim zahvatima koji uključuju zaobilaznicu srca. Važno je istaknuti da hipotermija omogućava dulje trajanje zahvata što kirurzima daje dovoljno vremena da izvedu zahvat, a koji ne bi bio moguć bez da je bolesnik ohlađen (7,29).

Sniženje temperature može inhibirati imunološki odgovor i smanjiti sposobnost tijela da se bori protiv bakterija i drugih patogena stoga je važno pažljivo nadzirati bolesnike i poduzimati mjere za prevenciju infekcija. Ekstremna hipotermija može dovesti do disfunkcije organa, poput srca, pluća i bubrega. Sniženje temperature može usporiti vitalne funkcije organa i utjecati na njihovu učinkovitost te je potrebno pravilno praćenje bolesnika kako bi se izbjegle ozbiljne komplikacije. Sustavna hipotermija zahtijeva precizno održavanje i nadzor tjelesne temperature tijekom operacije. Kontrola temperature može biti izazovna i zahtijeva posebnu opremu i stručnost medicinskog osoblja. Reakcija bolesnika na sustavnu hipotermiju može varirati, te neki bolesnici mogu imati veću osjetljivost na sniženje temperature i negativne učinke hipotermije, dok drugi bolesnici mogu podnijeti sniženje temperature bez komplikacija. Individualne karakteristike bolesnika trebaju se uzeti u obzir pri donošenju odluka o primjeni sustavne hipotermije (7,29).

Sustavna hipotermija može pružiti određene prednosti tijekom kardiokirurških operacija, uključujući smanjenje metaboličkih zahtjeva, zaštitu tkiva i mozga te dovoljno vremena za izvođenje operacije. Međutim, potrebno je pažljivo upravljati hipotermijom kako bi se izbjegle komplikacije poput infekcija i disfunkcije organa. Svaki bolesnik treba biti individualno procijenjen i praćen tijekom operacije kako bi se osigurala optimalna primjena sustavne hipotermije i postigao najbolji ishod. (7).

9. RASPRAVA

Bolesti srčanih zalistaka su, uz ishemijsku bolest srca, najučestalija indikacija za operaciju srčanog mišića. Od valvularne patologije dominantno obolijevaju osobe starije od 65. godina. Aortna stenoza najčešća je bolest zalistaka, a uglavnom nastaje degenerativnim mehanizmom što objašnjava najveću zastupljenost među starijom dobnom skupinom bolesnika. Uz degenerativni mehanizam, za spomenuti su i bolesti zalistaka kao posljedica reumatske groznice, infektivnog endokarditisa i prirodnih grešaka poput bikuspisne aortne valvule koja će biti češće stenozirana ili insuficijentna u usporedbi s trokuspisnom. Drugi po redu obolijevanja je mitralni zalistak uz češću regurgitaciju uslijed prolapsa prednjeg ili stražnjeg mitralnog kuspisa kao kod primarne bolesti mitralne valvule. Pulmonalni zalistak je rijetko bolestan, najčešće, iako rijetko se već po rođenju može posumnjati na pulmonalnu stenozu. Bolest trikuspidalnog zalistka sve je češća, poglavito u starijoj populaciji (1,30).

Većina bolesnika s valvularnim bolestima liječi se klasičnim kirurškim otvorenim operacijama srca kroz medijanu sternotomiju te uz primjenu ECC-a, kardioplegije i kontrolirane hipotermije. Uz ugradnju mehaničkih ili bioloških zalistaka u novije vrijeme sve češće se čini i reparacija vlastitog zalistka, osobito mitralnog zalistka u mlađoj populaciji (4).

Tijekom kardiokirurške operacije zamjene srčanih zalistka primjenjuje se ECC. Ta tehnika osigurava kontinuiran protok krvi kroz organizam i privremeno preuzima funkciju srca i pluća (5,6). Najbitniji čimbenici kod ECC-a su narušeni fiziološki procesi. Krv dolazi u dodir s podlogom koja nije endotel, često sadržava emboluse te se zbog protoka u cijevima i uređaju stvara dodatni stres na krvne stanice, što za posljedicu ima aktivaciju većine staničnih i humoralnih čimbenika akutnog upalnog odgovora (5,6). Upalni odgovor je prirodni mehanizam tijela za odgovor na oštećenje i stres, a može imati značajan utjecaj na tijek operacije i poslijeoperacijski oporavak bolesnika. Kako bi se smanjio upalni odgovor tijekom operacije srčanih zalistaka, koriste se različite strategije. Primjerice, primjena hipotermije tijekom

operacije može smanjiti metaboličke procese i aktivnost imunološkog sustava, čime se smanjuje proizvodnja upalnih medijatora (13).

Hipotermija u kardiokirurgiji bitan je faktor očuvanja srca i cijelog organizma. Uz neupitnu korist hipotermije u protekciji organizma, ipak treba napomenuti moguću pojavu komplikacija hipotermije kao što su aritmije, neravnoteža elektrolita, infekcija ili oštećenja tkiva zbog hladnoće (13).

Najvažniji cilj sustavne hipotermije kao terapijske tehnike je smanjenje metaboličkih potreba tijekom kardiokirurškog zahvata što rezultira smanjenim potrebama tkiva za kisikom i energijom te shodno tome doprinosi smanjenju rizika od komplikacija (15, 16).

Nadalje, rezultat hipotermije je potiskivanje aktivnosti imunološkog sustava i regulacije otpuštanja proupalnih, protuupalnih citokina i drugih upalnih medijatora. Tijekom hipotermije zabilježena je povećana proizvodnja proupalnih citokina IL-1, IL-6 te TNF- α što može stimulirati aktivaciju stanica, migraciju leukocita i oštećenje tkiva (20,21).

Hipotermija utječe i na proizvodnju IL-10 koji ima glavnu ulogu u suzbijanju imunološkog odgovora potiskujući lučenje proupalnih citokina i aktivaciju makrofaga, smanjivanju izražaja molekula na površini stanica koje potiču upalu i sprječava prekomjernu aktivaciju imunološkog sustava (27-29).

Važno je istaknuti da sustavna hipotermija ima prednosti i nedostatke koje su detaljno opisane u radu, s napomenom kako je najvažnije pažljivo i u skladu sa smjernicama upravljati hipotermijom tijekom kardiokirurških i ostalih operacija s ciljem izbjegavanja mogućih komplikacija. Svaki bolesnik zahtijeva individualnu procjenu i praćenje tijekom operacije kako bi se osigurala optimalna primjena sustavne hipotermije i postigao najbolji ishod.

10. ZAKLJUČAK

U zaključku, sustavna hipotermija ima značajan učinak na upalni odgovor tijekom operacije zamjene srčanih zalistaka. Smanjenjem lučenja prouplanih citokina, smanjenjem aktivacije leukocita, inhibicijom oksidacijskog stresa i smanjenjem ozljede tkiva, sustavna hipotermija pruža zaštitu tkiva i smanjuje upalnu reakciju tijekom kirurške intervencije.

Sustavna hipotermija može smanjiti razinu upalnih markera i poboljšati ishode operacije.

Mogući mehanizmi djelovanja sustavne hipotermije uključuju smanjenje protoka krvi i metaboličke aktivnosti, inhibiciju enzimskih reakcija i modulaciju imunološkog odgovora. Smanjenje protoka krvi i metaboličke aktivnosti tijekom hipotermije smanjuje oksidacijski stres i energetske potrebe tkiva, pružajući im dodatnu zaštitu. Inhibicija enzimskih reakcija može smanjiti razgradnju molekula i oksidacijskog oštećenja. Modulacija imunološkog odgovora tijekom hipotermije može smanjiti upalne procese i ograničiti oštećenje tkiva.

Unatoč prednostima sustavne hipotermije, postoje rizici sustavne hipotermije kao što su povećan rizik pojave infekcija, disfunkcija organa i poteškoće u održavanju stabilne tjelesne temperature tijekom operacije. Vrlo je važno pažljivo praćenje bolesnika, primjena adekvatnih mjera prevencije infekcija i individualni pristup kako bi se izbjegle potencijalne komplikacije.

U konačnici, sustavna hipotermija predstavlja korisnu terapijsku strategiju koja može smanjiti upalni odgovor tijekom operacije zamjene srčanih zalistaka. Njena primjena zahtijeva pažljivo upravljanje i praćenje kako bi se postigao optimalni terapijski učinak. Daljnja istraživanja o mehanizmima djelovanja sustavne hipotermije i optimizacija terapijskih protokola mogu unaprijediti primjenu ove metode i poboljšati ishode kardiokirurških operacija zamjene srčanih zalistaka.

11. SAŽETAK

Operacija zamjene srčanih zalistaka je složena kirurška intervencija koja može izazvati upalni odgovor. Uloga upale u patogenezi srčanih bolesti je važna, a upalni odgovor tijekom kirurške intervencije može dodatno pogoršati stanje bolesnika. Kako bi se smanjio upalni odgovor i poboljšali ishodi operacije, primjenjuje se sustavna hipotermija.

Sustavna hipotermija predstavlja snižavanje tjelesne temperature bolesnika tijekom operacije. Mjerenje tjelesne temperature je ključno kako bi se održala stabilna hipotermija. Učinak sustavne hipotermije na upalni odgovor je značajan. Ona smanjuje koncentraciju proupalnih citokina, smanjuje aktivaciju leukocita, inhibira oksidacijski stres i smanjuje ozljedu tkiva.

Mogući mehanizmi djelovanja sustavne hipotermije uključuju smanjenje protoka krvi i metaboličke aktivnosti, inhibiciju enzimskih reakcija i modulaciju imunološkog odgovora. Smanjenje protoka krvi i metaboličke aktivnosti tijekom hipotermije pruža zaštitu tkiva smanjenjem oksidacijskog stresa i energetske potrebe. Inhibicija enzimskih reakcija smanjuje razgradnju molekula i oksidacijskog oštećenja, dok modulacija imunološkog odgovora smanjuje upalne procese i ograničava oštećenje tkiva.

Unatoč prednostima sustavne hipotermije, postoji nekoliko ograničenja koja treba uzeti u obzir, kao što su povećan rizik od infekcija, disfunkcija organa i poteškoće u održavanju stabilne tjelesne temperature. Stoga je važno pažljivo praćenje bolesnika i primjena odgovarajućih mjera prevencije infekcija kako bi se izbjegle potencijalne komplikacije.

U zaključku, sustavna hipotermija ima pozitivan učinak na upalni odgovor tijekom operacije zamjene srčanih zalistaka. Njeni mehanizmi djelovanja i klinički rezultati ukazuju na njenu važnost u smanjenju upale, oksidacijskog stresa i ozljede tkiva. Međutim, ograničenja moraju biti pažljivo uzeta u obzir prilikom primjene hipotermije. Daljnja istraživanja i poboljšani

terapijski pristupi mogu dalje unaprijediti primjenu sustavne hipotermije i poboljšati ishode kardiokirurških operacija zamjene srčanih zalistaka.

Ključne riječi: Upalni odgovor, sustavna hipotermija, zamjena srčanih zalistaka, proinflammatorni citokini, oštećenje tkiva

12. SUMMARY

The replacement of heart valves is a complex surgical procedure that can trigger an inflammatory response. The role of inflammation in the pathogenesis of heart diseases is significant, and the inflammatory response during surgical intervention can further worsen the patient's condition. To reduce the inflammatory response and improve surgical outcomes, systemic hypothermia is applied. Systemic hypothermia involves lowering the patient's body temperature during the operation. Temperature measurement is crucial to maintain stable hypothermia. The effect of systemic hypothermia on the inflammatory response is significant. It reduces the levels of pro-inflammatory cytokines, decreases leukocyte activation, inhibits oxidative stress, and mitigates tissue injury.

Possible mechanisms of action of systemic hypothermia include reduced blood flow and metabolic activity, inhibition of enzymatic reactions, and modulation of the immune response. Decreased blood flow and metabolic activity during hypothermia provide tissue protection by reducing oxidative stress and energy demands. Inhibition of enzymatic reactions reduces molecule degradation and oxidative damage, while modulation of the immune response decreases inflammatory processes and limits tissue injury.

Despite the advantages of systemic hypothermia, there are several limitations to consider, such as an increased risk of infections, organ dysfunction, and challenges in maintaining stable body temperature. Therefore, careful monitoring of the patient and implementation of appropriate infection prevention measures are crucial to avoid potential complications.

In conclusion, systemic hypothermia has a positive impact on the inflammatory response during heart valve replacement surgery. Its mechanisms of action and clinical outcomes highlight its importance in reducing inflammation, oxidative stress, and tissue injury. However, the limitations must be carefully considered when applying hypothermia. Further research and

improved therapeutic approaches can further enhance the use of systemic hypothermia and improve outcomes in cardiac surgery for valve replacement.

Keywords: inflammatory response, systemic hypothermia, heart valve replacement, ro-inflammatory cytokines, tissue injury

13. LITERATURA

1. Gersak B, Sutlic Z. Aortic and mitral valve surgery on the beating heart is lowering cardiopulmonary bypass and aortic cross clamp time. *Heart Surg Forum* [Internet]. 2002; 5(2):182-6. [citirano 10.06.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12125670/>
2. Zeng YI, Sun R, Li X, Liu M, Chen S, Zhang P. Pathophysiology of valvular heart disease. *Exp Ther Med* [Internet]. 2016;11(4):1184-1188. [citirano 11.06.2023] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4812598/>
3. Hubers SA, DeSimone DC, Gersh BJ, Anavekar NS. Infective Endocarditis: A Contemporary Review. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020; 95(5):982-997. [citirano 11.06.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299668/>
4. van der Merwe J, Casselman F. Mitral Valve Replacement-Current and Future Perspectives. *Open J Cardiovasc Surg* [Internet]. 2017;13(9): 1-4. [citirano 11.06.2023] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5513524/>
5. Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth* [Internet]. 2017;61(9): 760-767. [citirano 12.06.2023.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5613602/>
6. Anastasiadis K, Antonitsis P, Asteriou C, Deliopoulos A, Argiriadou H. Modular minimally invasive extracorporeal circulation ensures perfusion safety and technical feasibility in cardiac surgery; a systematic review of the literature. *Perfusion* [Internet]. 2022; 37(8):852-862. [citirano 12.06.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34137323/>
7. Rudez, Igor & Baric, Davor & Blažeković, Robert & Unić, Daniel & Planinc, Mislav & Varvodic, Josip & Djuzel, Goran. (2016). *Kardiokirurgija*. [Internet] [citirano 17.06.2023.] Dostupno na: <https://www.researchgate.net/profile/Igor->

[Rudez/publication/303686301_Kardiokirurgija/links/574d783908aec988526b5590/Kardiokirurgija.pdf](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/publication/303686301_Kardiokirurgija/links/574d783908aec988526b5590/Kardiokirurgija.pdf)

8. Carvajal C, Goyal A, Tadi P. Cardioplegia. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [ažurirano 25.07.2022.; citirano 12.06.2023.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554463/>
9. Lopes JB, Santos CCMD. Coronary Perfusion Pressure during Antegrade Cardioplegia in On-Pump CABG Patients. Braz J Cardiovasc Surg [Internet] 2017; 32(3):171-176. [citirano 1.07.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28832794/>
10. Levinsky L, Lee AB, Lee KC, Tatransky F, Dockstader R, Schimert G. Cold Blood Potassium Cardioplegia. Ann Thorac Surg. [Internet]. 1980; 30(3):297–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6968545/>
11. Soto M., Pre- and post-surgical evaluation of the inflammatory response, BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2017; 17(1): 100. [citirano 15.06.2023] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391573/>
12. Shavelle DM, Katz R, Takasu J, et al. J Heart Valve Dis [Internet]. 2008; 17(1): 388–395. [citirano 16.06.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18751468/>
13. Gocoł R, Hudziak D, Bis J, Mendrala K, Morkisz Ł, Podsiadło P, Kosiński S, Piątek J, Darocha T. The Role of Deep Hypothermia in Cardiac Surgery. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2021; 18(13):7061. [citirano 15.06.2023.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8297075/>
14. Engelman R, Baker RA, Likosky DS, Grigore A, Dickinson TA, Shore-Lesserson L, Hammon JW. The Society of Thoracic Surgeons, The Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and The American Society of ExtraCorporeal Technology: Clinical Practice Guidelines for Cardiopulmonary Bypass--Temperature Management during

- Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol* [Internet]. 2015; 47(3):145-54. [citirano 16.06.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26543248/>
15. de Souza D, Riera AR, Bombig MT, Francisco YA, Brollo L, Filho BL, Dubner S, Schapachnik E, Povia R. Electrocardiographic changes by accidental hypothermia in an urban and a tropical region. *J Electrocardiol* [Internet]. 2007; 40(1): 47-52. [citirano 02.07.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17027018/>
16. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* [Internet]. 2009; 37(7): 186-202. [citirano 02.07.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19535947/>
17. Schirmer, U. Hypothermie in der Herzchirurgie. *Anaesthesist* [Internet]. 2007; 56(1): 930–935. [citirano 17.06.2023.] Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00101-007-1222-9#citeas>
18. Saad, H, Aladawy M, Temperature management in cardiac surgery, *Global Cardiology Science and Practice* [Internet]. 2013; 2013(1):1. [citirano 20.06.2023.] Dostupno na: <https://www.qscience.com/content/journals/10.5339/gcsp.2013.7>
19. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering: physiology and pharmacology. *Anesthesiology* [Internet]. 2002; 96(2):467-84. [citirano 21.06.2023] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11818783/>
20. Henein MY, Vancheri S, Longo G, Vancheri F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022; 23(21):12906. [citirano 13.06.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36361701/>
21. Beilin B, Shavit Y, Razumovsky J, Wolloch Y, Zeidel A, Bessler H. Effects of mild perioperative hypothermia on cellular immune responses. *Anesthesiology* [Internet]. 1998; 89(5):1133-40. [citirano 15.06.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9822001/>

22. Leon LR. Hypothermia in systemic inflammation: role of cytokines. *Front Biosci* [Internet]. 2004; 9:1877-88. [citirano 13.06.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14977594/>
23. Margraf A, Ludwig N, Zarbock A, Rossaint J. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Surgery: Mechanisms and Protection. *Anesth Analg* [Internet]. 2020; 131(6):1693-1707. [citirano 13.07.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186158/>
24. Morris SJ. Leukocyte reduction in cardiovascular surgery. *Perfusion* [Internet]. 2001;16(5):371-80. [citirano 15.06.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11565892/>
25. Broos K, Feys HB, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K, Deckmyn H: Platelets at work in primary hemostasis. *Blood Rev* [Internet]. 2011;25(1): 155-167. [citirano 16.06.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21496978/>
26. D'Oria R, Schipani R, Leonardini A, Natalicchio A, Perrini S, Cignarelli A, Laviola L, Giorgino F. The Role of Oxidative Stress in Cardiac Disease: From Physiological Response to Injury Factor. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2020; 2020: 1-29. [citirano 15.06.2023.]:Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7244977/>
27. Hackenhaar FS, Medeiros TM, Heemann FM, Behling CS, Putti JS, Mahl CD, Verona C, da Silva ACA, Guerra MC, Gonçalves CAS, Oliveira VM, Riveiro DFM, Vieira SRR, Benfato MS. Therapeutic Hypothermia Reduces Oxidative Damage and Alters Antioxidant Defenses after Cardiac Arrest. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2017; 2017(1):8704352. [citirano 18.06.2023.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434234/>
28. El Farissi M, Danielle C.J. Keulards, Jo M. Zelis, Marcel van 't Veer, Frederik M. Zimmermann, Nico H.J. Pijls and Luuk C. Otterspoor. Hypothermia for Reduction of Myocardial Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction: Closing the Translational

- Gap. Circulation: Cardiovascular Interventions [Internet]. 2021;14(8): 1-3. [citirano 16.06.2023.] Dostupno na: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.010326>
29. Scirica BM. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Circulation [Internet]. 2013; 127(2):244-50. [citirano 20.06.2023.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319812/>
30. Otto CM, Bonow RO. Valvular Heart Disease. U: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, urednici. Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. 10. izdanje. Elsevier Health Sciences; 2014. str. 1446–514.

ŽIVOTOPIS

Bernardo Hršak rođen je 01.07.1996. u Varaždinu. Školovanje započinje 2003. godine u Osnovnoj školi Đurmanec. Srednju medicinsku školu, smjer medicinski tehničar u Pregradi završava 2016. godine. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicina na Medicinskom fakultetu u Rijeci upisuje akademske godine 2016./2017. Tijekom studija aktivno je predstavljao fakultet u momčadskim sportovima, kako na sveučilišnoj razini tako i na državnoj.