



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
DEPARTAMENTI LËNDËVE BIOMJEKËSORE DHE
EKSPERIMENTALE

DISERTACION

NË MBROJTJEN E GRADËS “DOKTOR I SHKENCAVE MJEKËSORE”

TEMA

**VARIACIONET E BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE,
TROPONINA I DHE ACIDIT LAKTIT GJATË BY-PASS-iT
KARDIO-PULMONAR NË NORMOTERMI DHE
HYPOTERMI**

Doktoranti:
MERITA ZEKA

Udhëheqës shkencor:
Prof.Asc.Dr. KRENAR LILAJ

Tiranë, 2023

**REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË
DEPARTAMENTI LËNDËVE BIOMJEKËSORE DHE EKSPERIMENTALE**



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

DISERTACION

I PARAQITUR NGA

Znj. MERITA ZEKA

PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: ANESTEZI – REANIMACION

**TEMA: VARIACIONET E BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE, TROPONINA I
DHE ACIDIT LAKTIT GJATË BY-PASS-IT KARDIO-PULMONAR NË
NORMOTERMI DHE HYPOTERMI**

MBROHET MË DATË: _____ 2023 _____ PARA KOMISIONIT:

- | | |
|--------------------------|---------|
| 1. PROF. GENTIAN VYSHKA | KRYETAR |
| 2. PROF. EFROSINA KAJO | OPONENT |
| 3. PROF. EDMOND KAPEDANI | OPONENT |
| 4. PROF. ALI REFATLLARI | ANËTAR |
| 5. PROF. LEDJAN MALAJ | ANËTAR |

ABSTRACT

Background: *The invention of Cardiopulmonary Bypass Machine CPB has done a revolution in open heart cardiac surgery, such as heart valve repair or replacement, congenital heart disease, aortic dissections, coronary artery bypass grafting (CABG) surgery. There are many moments and discussions in the appliance of CPB that nowadays are almost standardized by protocols, but there are also many crucial points to be still in discussion.*

The Aim *of this study is to evaluate the advantages of maintaining Normothermia vs Moderate Hypothermia, during CPB in Coronary Artery Bypass Surgery (CABG).*

Methods and patients: *We studied 180 patients who were divided into two subgroups with 90 patients, each of them receiving different technique of maintaining temperature during CPB. In group A we applied Normothermia (NT) and in group B we applied Moderate Hypothermia (MHT)* **Results:** *Preoperative, intraoperative and postoperative variables were defined as primary endpoints and bleeding and transfusions were defined as secondary clinical outcomes. The most important*

variables we tried to highlight as primary, are Brain Natriuretic Peptide, Troponin I and Lactic Acid. Spontaneous sinus rhythm after aortic clamping, doses of inotropes, length of stay in the intensive care unit, were found statistically different in two groups.

This study found superiority of NT vs MHT during CPB in coronary artery bypass grafting (CABG) surgery.

Discussion: *In still to be discussed if NT can have the same superiority in other open heart cardiac surgeries, because in our study we proved this superiority in patients with isolated CABG.*

Conclusions: *We observed better postoperative course in all the patients, improvement in the morbidity and mortality, reduction of the length of stay in the intensive care unit and in the hospital and also reduction of the operative costs.*

Keywords: *Cardio Pulmonary Bypass Machine, Normothermia, Moderate Hypothermia, coronary artery bypass grafting (CABG) surgery, Brain Natriuretic Peptide, Troponin I and Lactic Acid, Aortic Declamping*

ASTRAKT

Hyrja: Shpikja e makinës së bypass-it kardiopulmonar (CPB) ka bërë një revolucion në kirurgjinë me zemrës të hapur si riparimet apo zevendesimet e valvulave të zemrës, defektet e lindura të zemrës, disekimet e aortes, bypass-in e Arterieve Koronare (CABG).

Ka shumë momente dhe diskutime në zbatimin e CPB-së që sot janë pothuajse të standardizuara me protokolle, por ka edhe shumë pika vendimtare për t'u diskutuar ende.

Qëllimi i këtij studimi është të vlerësojë avantazhet e mbajtjes së Normotermisë kundrejt Hypotermisë së Moderuar, gjatë CPB në Kirurgjinë e Bypass-it të Arterieve Koronare (CABG).

Metoda e studimit dhe pacientet: Ne perfshime ne studim 180 pacientë të cilët u ndanë në dy nëngrupe me 90 pacientë, tek secili prej tyre u aplikuan teknika të ndryshme të mbajtjes së temperaturës gjatë CPB. Në grupin A aplikuan Normoterminë (NT) dhe në grupin B aplikuan Hypotermi e moderuar (MHT)

Rezultatet: Te dhenat preoperatorë, intraoperativë dhe postoperativë u përcaktuan si variabla parësore dhe humbjet e gjakut, transfuzionet u përcaktuan si rezultate klinike sekondare.

Variablat më të rëndësishëm që u përpoqëm të veçonim si primare, janë Peptidi Natriuretik i Trurit (BNP), Troponina I (TnI) dhe Acidi Laktik (LA). Ritmi spontan sinusal pas deklampazhit të aortës, dozat e inotropeve, kohëzgjatja e qëndrimit në repartin e terapisë intensive, u gjetën statistikisht të ndryshme në dy grupe.

Ky studim zbuloi epërsinë e NT kundrejt MHT gjatë CPB në operacionin e bypass-it të arterieve koronare (CABG).

Diskutim: Eshte ende për t'u diskutuar nëse NT mund të ketë të njëjtën epërsi në operacionet e tjera me zemrës së hapur, sepse në studimin tonë ne e vërtetuan këtë epërsi tek pacientët të izoluar me CABG.

Konkluzion: Ne vume re ecuri më të mirë postoperative tek të gjithë pacientët, përmirësim të sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë, ulje të kohëzgjatjes së qëndrimit në reanimacion dhe në spital si dhe ulje të kostove operative.

Fjalët kyçe: Makina bypass kardiopulmonare, Normotermi, Hipotermi e moderuar, operacion i bajpasit të arterieve koronare (CABG), Peptid natriuretik i trurit, Troponina I dhe Acidi laktik, Deklampimi i aortës

Përmbajtja.....faqja

Hyrje.....1

KAPITULLI I

1. Kardiokirurgjia, zhvillimi i saj dhe operacionet me CPB.....3

1.1 Historiku i zhvillimit të kardiokirurgjise.....3

1.1.1 Operacionet me zemër të ndaluar (arrest).....4

1.1.2 Përparimet e kardiologjisë Invazive.....5

1.1.3 Kardiokirurgjia në botë dhe në vendin tonë.....5

1.2 Interventi kardiak, si realizohet, kompleksiteti i tij.....6

1.2.1 Klasifikimi i operacioneve kardiake dhe pacientët.....6

1.2.2 Lidhja e pacientit me CPB.....6

1.2.3 Cfarë është CPB, ndërtimi dhe roli i saj.....7

1.2.4 Kardioplegjia, rëndësia e saj në kardiokirurgji.....9

1.2.5 Prgatitja e CPB dhe administrimi i saj.....10

1.2.6 Anestezia dhe monitorimi gjatë CPB.....11

1.2.7 Komplikacionet gjatë CPB.....14

KAPITULLI II

2. Fispatologjia e termorregullimit, roli i temperaturës në CPB....16

2.1 Termorregullimi trupor, mekanizmat.....16

2.2 Termorregullimi trupor në anestezinë gjenerale.....18

2.3 Vendet e matjes adekuate te temperaturës trupore.....	19
2.4 Hypotermia si strategji protektive.....	22
- Historia e hipotermisë terapeutike.....	22
- Mekanizmat në hypoterminë e induktuar.....	23
- Hypotermia për neuroproteksion.....	24
- Hypotermia për interventet kardiake.....	25
- Indikacione te tjera të hypotermisë.....	26
- Rreziqet e hipotermisë terapeutike.....	27
- Ishemia e miokardit.....	27
- Koagulopatitë.....	27
- Infeksionet.....	28
- Diskomforti termik.....	29
- Efekte të tjera.....	29
- Farmakodinamika në hipotermi.....	29
2.5 Menaxhimi temperaturës gjatë operacioneve kardiake.....	30
- Krahasimi CPB në Hipotermi vs Normotermi.....	31
- Menaxhimi temperaturës në operacionet pa CPB.....	32
- CPB në hipotermi dhe pergjigjja inflamatore.....	33

KAPITULLI III

3. BNP, TnI dhe AL, çfarë janë, vlera e tyre në kardiokirurgji.....	34
3.1 BNP, funksioni, mekanizmat, roli i saj në organizëm.....	34
3.2 TnI, funksioni, mekanizmat, roli i saj në organizëm.....	37
3.3 AL, funksioni, mekanizmat, roli i tij në organizëm.....	39
- Acidoza Laktike, veprimi i saj në organizëm.....	42
- Eleminimi Acidit Laktik në organizëm.....	43
- Acidoza Laktike në kirurgjinë kardiake.....	44
3.4 Vlera e BNP, TnI dhe AL ne kardiokirurgji.....	46

KAPITULLI IV

4. Anatomia dhe fiziologjia e zemrës.....	47
4.1 Përshkrim i anatomisë së zemrës.....	47
4.2 Struktura dhe ndërtimi i muskulit të zemrës.....	50
4.3 Metabolizmi i qelizave të miokardit.....	55
- Prodhimi energjisë në qelizën e miokardit.....	55
- Ruajtja energjisë në qelizën e miokardit.....	56
- Përdorimi energjisë në qelizën e miokardit.....	56
4.4 Elektrofiziologjia e qelizës kardiake.....	59
4.5 Fispatologjia e ishemisë së miokardit.....	61
- Faktorët që përcaktojnë isheminë e miokardit.....	62

- Vdekja qelizore, mekanizmat.....	65
4.6 Proteksioni miokardit në kardiokirurgji.....	66
- Zhvillimi i kardioplegjisë.....	68
- Kardioplegja në vendin tonë.....	69
- Llojet e kardioplegjisë.....	70

KAPITULLI V

5.1 Projekti i studimit.....	73
5.2 Qëllimi i Studimit.....	73
5.3 Metodologjia dhe grupi studimit.....	74
- Krahasimi variablave primare.....	77
- Krahasimi variblave sekondare.....	81
5.4 Rezultatet.....	84
5.5 Diskutime.....	84
5.6 Konkluzione.....	87
5.7 Referenca.....	88

Lista e shkurtimeve

BNP-b	Brain Natriuretic Peptide pg/ml before CPB
BNP-a	Brain Natriuretic Peptide pg/ml after CPB
TnI-b	Troponin I ng/ml before CPB
TnI-a	Troponin I) ng/ml after CPB
TnI-a-12	Troponin I ng/ml 12 hours after CPB
LA-b	Lactic Acid mg/dl mmol/L before CPB
LA-a	Lactic Acid mg/dl mmol/L after CPB
LA-a-12	Lactic Acid after 12 hours after CPB
Hct-b	Hematocrit before CPB (%)
Hct-a	Hematocrit after CPB (%)
SRR	Spontaneous rhythm recovery Yes-1 No-0
VF-a-ad	Ventricular Fibrillation after aortic declamping Y-1 N-0
Df-a-ad	Defibrillation conversion after Ao. Declamp. Y-1 N-0
T-PM	Temporary pacemaker Yes-1 No-0
Age	(years)
Gender	Male/Female (1/0)
ACC	Aortic cross clamp (minutes)
RT	Reperfusion time (minutes)
CPB	Cardiopulmonary bypass(minutes)
IS	Inotropic support Yes-1 No-0
ICS	Intensive care stay (days)
BL	Blood loss (ml)
BT	Blood transfusion (number of units)
KHM	Kardioplegjia hematike mikse
KK	Kardioplegjia kristaloide
NO	Oksidi nitrik
QEK	Qarkullimi ekstrakorporal
SV	Stroke volume
ICU	Unit care intensive

TIVA	Total intravein anesthesia
IABP	Intra Aortic Ballon Pump
HCT	Hematokriti
AQEK	Asistenca me qarkullim ekstrakorporal
SAK	Semundje Arterieve Koronare
PSAP	Presioni Sistolik Arterial Pulmonar
NYHA	New York Heart Association
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
FV	Fibrilacioni Ventrikular
VM	Ventrikuli i Majtë
FE	Fraksioni ejeksionit te ventrikulit te majtë
SIZ	Semundjet Ishemike te Zemres

Hyrje

Rreth 17.9 milion vdekje, rregjistruhen në botë nga sëmundjet kardio-vaskulare çdo vit, duke u rradhitur kështu në shkaku e parë të vdekjeve në botë.

Midis sëmundjeve kardiovaskulare në vendin e parë e zënë Sëmundjet Ishemike të Zembrës (SIZ) që zënë rreth 9 milion vdekje në botë (2016), raportuar sipas Organizatës Botërore të Shëndetësisë (WHO).

Vdekshmëria nga SIZ në vendet perëndimore ka rënë shumë 10-vjecarin e fundit, pas një prioriteti të madh që i është dhënë profilaksisë, parandalimit, diagnostikimit dhe trajtimit në kohë të kësaj sëmundjeje.

Profilaksia dhe parandalimi lidhen me faktorët e rrishtit si duhanpirja, obeziteti, diabeti mellit II, hipertensioni dhe nga ana tjetër zhvillimet e mëdha të Kardiologjisë Intervencioniste, kanë bërë të mundur diagnostikimin dhe trajtimin në kohë të SIZ.

Midis kirurgjive të zembrës, kirurgjia koronare e zembrës është ende procedura në shifrat më të larta në botë me rreth 800,000 procedura në vit, ndërsa në Europën Perëndimore mbetet në shifrat 62 / 100,000 banorë.

Përpjekjet e para për realizimin e kësaj kirurgjie janë që në vitet 1910 me eksperimentet në qentë nga Alexis Carrel. Ka patur zhvillime të vazhdueshme të kësaj fushe, por zhvillimi i kësaj kirurgjie lidhet ngushtësisht me lindjen dhe zhvillimin e kardiologjisë intervecioniste.

Tetori 1958, daton si data e shpikjes së Angiografisë Koronare, e cila është një nga arritjet më të mëdha në historinë e kujdesit kardiovaskular.

Bypass-i koronar i parë me anastomozë fund më fund, me vena safena, daton në Prill 1962 nga David Sabiston, i realizuar off-pump, por që rezultoi me vdekje pas 3 ditësh nga Infarkti Akut i Miokardit. Pas një viti realizohet me sukses dhe raportohet pas 7 vitesh bypass-i me graf venoz realizuar nga Garret dhe DeBakey. Më pas në 1968 Dr. George Green nga Saint Luke's Hospital, New York City, realizon me sukses për herë të parë anastomozën e Left Internal Thoracic Artery (LITA) me Left Anterior Descending artery, teknikë kjo që dhe sot është standarti i artë në Kirurgjinë koronare të zembrës. Këto kirurgji u realizuan off-pump, pa praninë e aparatit Zemër Mushkëri Artificial.

Me shpikjen e Aparatit Zemër Mushkëri në 1953 të gjitha operacionet me zemër të hapur, si riparimet dhe zëvendësimet valvulare të zembrës, sëmundjet e lindura të zembrës, disekimet e aortës, mundën të realizohen me sukses. Gjithashtu dhe kirurgjia koronare e zembrës shumë vazale me 2 ose më shumë bypass-e u bë më e lehtë dhe komode për kirurgët dhe pacientët.

Edhe në vendin tonë shifrat e sëmundjeve koronare i afrohen atyre të vendeve të Europës perëndimore rreth 60 / 100,000 banorë. Numri i pacientëve që i nënshtrohen operacioneve kardiale në vendin tonë 10 vjecarin e fundit varjon në shifrat 1300 – 1500 pacientë në vit.

Rreth 80-85% e tyre janë kirurgji të bypass-it koronar, të cilat në 95 % të rastëve realizohen më anë të Aparatit Zemër Mushkëri (AZM).

Me zhvillimet e teknologjisë mjekësore dhe kardiologjisë intervencioniste, edhe grupi i pacientëve që i nënshtrohen kirurgjisë koronare të zemrës ka ndryshuar shumë. Ndryshe nga 10 vjet më parë ku grupmoshat e kësaj kirurgjie ishin 55 – 65 vjec, tashmë në saj të arritjeve të larta të kardiologjisë këto grupmosha kanë ndryshuar mbi 70 vjec.

Kjo rritje kaq e madhe në moshën e pacientëve që i nënshtrohen kësaj kirurgjie kaq komplekse shton për ne mjekët përgjegjësi dhe sfida të mëtejshme, duke çuar në humultime e perspektiva të cilat çojnë në rritjen e suksesit dhe optimizimit të këtyre interventeve.

Operacionet kardiake me përdorimin e AZM kanë disa momente shumë të rëndësishme të standartizuara tashmë me protokolle në shumicën e tyre dhe që aplikimet e tyre janë në varësi të klinikave, eksperiencave dhe mundësive të tyre. Një nga problemikat e shumë diskutuara gjatë aplikimit të AZM është mbajtja e temperaturës trupore.

Pikërisht, në këtë studim është bërë vlerësimi dhe krahasimi i mbajtjes së temperaturës trupore të pacientit në Hypotermi të Moderuar me atë në Normotermi.

Aparati Zemër Mushkëri (AZM), përdoret prej vitesh në botë dhe në vendin tonë, në realizimin e operacioneve me zemër të hapur si, bypassi aorto-koronar, zëvendësimet apo riparimet e valvulave të zemrës, defektet e lindura të zemrës në fëmijë e të rritur.

Administrimi dhe përdorimi i këtij aparati kërkon një punë të specializuar nga ekipi kardiokirurgjikal, anestezist, perfuzioniste, infermierë.

Është njëra nga etapat më të rëndësishme të operacioneve me zemër të hapur, gjatë të cilës bëhet i mundur korrugjimi kirurgjikal final i pacientit.

Gjatë vënies në punë të aparatit ZM, zemra dhe mushkëria janë në pjesën më të madhe të kohës në arrest të plotë dhe punën e tyre e zëvendëson ky aparat.

Është detyrë e perfuzionistit që në bazë të karakteristikave të pacientit t'i sigurojë furnizimin adekuat me O₂ të trurit, zemrës dhe organeve gjatë gjithë kësaj kohe, gjë që kërkon njohuri shumë të gjera dhe të sakta fiziologjike dhe fiziopatologjike të funksionimit të këtij aparati artificial dhe efekteve anësore të tij.

Një nga momentet shumë të rëndësishme dhe të diskutuara të punës së AZM është mbajtja e temperaturës së trupit në Normotermi(34-35) apo në Hypotermi të Moderuar(30-33).

Prej vitesh është mbështetur fakti që mbajtja e temperaturës në Hypotermi gjatë AZM ruan të gjithë organet nëpërmjet uljes së metabolizmit qelizor, duke ulur kështu kërkesat për O₂.

Por, prej disa vitesh është parë se mbajtja e trupit në hypotermi nxit përgjigjen inflamatore sistemike duke shkaktuar dëme në organe në periudhën postoperatore.

Qëllimi i studimit tonë është të krahasojë HTM dhe NT gjatë AZM në pacientë me sëmundje koronare 3-vazale, që do i nënshtroheshin Bypass-it aorto koronar 3-vazal.

KAPITULLI I

1.1 Përmbledhje e historisë së kardiokirurgjisë

Në fillimet e shekullit të 20-të, opinioni mjekësor ishte se çdo përpjekje kirurgjikale për të trajtuar sëmundjet e zemrës ishte jo vetëm e gabuar, por edhe joetike. Pavarësisht kontradiktave të tilla, kirurgët inovativë treguan se defektet e zemrës mund të riparoheshin me sukses. Më pas, u kryen procedura ekstrakardiake për korrigjimin e duktusit arterioz të hapur, koarktimit e aortës dhe tetralogjinë e Fallot. Operacioni direkt në zemër u realizua me komisurotomi të mbyllur për stenozën mitrale. Futja e makinerisë zemër-mushkëri (Cardiopulmonary Bypass Machine) dhe bypass-it kardiopulmonar mundësoi trajtimin kirurgjik të sëmundjeve të tjera të lindura dhe të fituara të zemrës. Përparimet në kirurgjinë e aortës paralelizuan këto suksese. Zhvillimi i bajpasit të arterieve koronare ndihmoi shumë në trajtimin e sëmundjes koronare të zemrës. Transplanti kardiak, përpjekjet për të përdorur zemrën artificiale totale dhe aplikimi i pajisjeve ndihmëse ventrikulare na kanë sjellë në ditët e sotme. Edhe pse përparimi në fushën e kirurgjisë kardiovaskulare duket se është ngadalësuar kur krahasohet me të kaluarën, sfida thelbësore ende përballen me kardiokirurgët. Mund të shpresohet vetëm se burimet dhe stimujt e mjaftueshëm mund të çojnë triumfet e shekullit të 20-të në shekullin e 21-të. Ky rishikim mbulon zhvillimet e kaluara dhe mundësitë e ardhshme në kardiokirurgji[1]

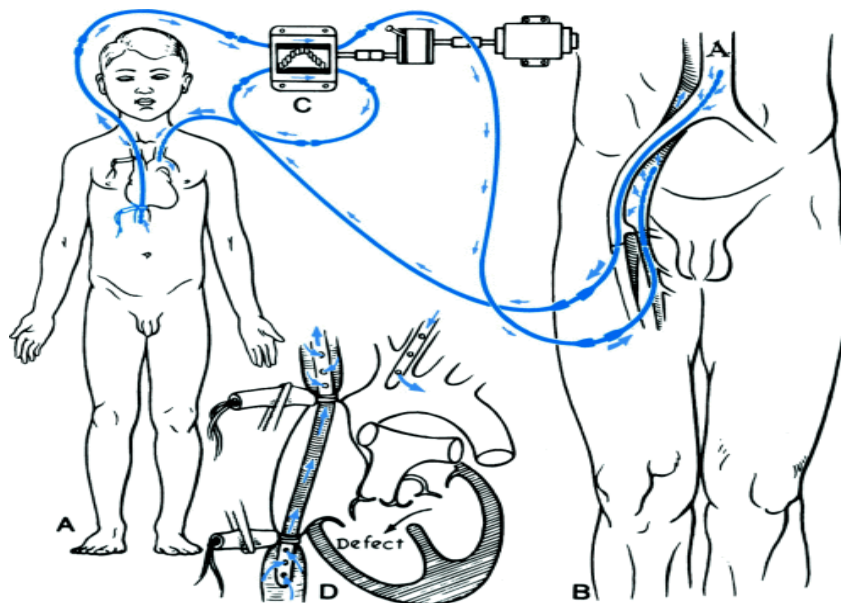
1.1.1 Operacione me zemrën të ndaluar:

Një përparim i madh në zhvillimin e kardiokirurgjisë u arrit nga zhvillimi i hipotermisë sipërfaqësore (1950) nga G. Bigelow, Toronto dhe qarkullimit ekstrakorporal (1953) nga J. H. Gibbon, Philadelphia, si dhe kombinimi i këtyre dy procedurave. Kjo bëri të mundur kryerjen e një operacioni në zemër pa rrahje me kontroll vizual.

Në vitin 1952 mbyllja e parë e një defekti septal atrial u krye nga F.J. Lewis në Minneapolis dhe nga H.C. Mjellma në Denver duke shfrytëzuar hipoterminë sipërfaqësore; kjo u arrit për herë të parë në Gjermani në vitin 1955 nga E. Derra në Düsseldorf.

Pas vendosjes së parë të suksesshme të makinës zemër-mushkëri nga J.H. Gibbon për të mbyllur një defekt septal atrial në një vajzë 18-vjeçare, metoda e qarkullimit ekstrakorporal u bë gjithnjë e më mirë e aplikuar, megjithëse fillimet ishin të vështira për e vetë Gibbon, meqënëse disa pacientët vdiqën dhe ai bëri një nderprerje. Ishte gjatë kësaj pauze që J.W. Kirklin, duke punuar në klinikën Mayo me një oksigjenues të tipit Gibbon, kreu një sërë operacionesh të suksesshme intrakardiake, ashtu si edhe W. Lillehei, i cili përdori qarkullimin e kryqëzuar (Figura 1) për të korrigjuar defektet kongjenitale. Megjithatë, pas 45 operacioneve, grupi i Minesotës përqafoi gjithashtu parimin e makinës zemër-mushkëri, prototipi i një oksigjenuesi me flluska që tani është zhvilluar nga De Wall dhe Lillehei[2]

Figura 1



Një përshkrim i metodës së kirurgjisë intrakardiake me shikim të drejtpërdrejtë duke përdorur qarkullimin ekstrakorporal me anë të qarkullimit të kryqëzuar. (A) Pacienti, duke treguar vendet e kanjulimeve arteriale dhe venoze. (B) Dhuruesi, duke treguar vendet e kanjulave arteriale dhe venoze (femorale sipërfaqësore dhe safene të mëdha). (C) Pompa motorike Sigma që kontrollon saktësisht shkëmbimin reciprok të gjakut midis pacientit dhe dhuruesit. (D) Pamje nga afër e zembrës së pacientit, duke treguar kateterin e venave kava të pozicionuar për të nxjerrë gjak venoz si nga venat kava të sipërme ashtu edhe nga ato të poshtme gjatë intervalit të bypass-it kardiak. Gjaku arterial nga dhuruesi qarkullonte në trupin e pacientit përmes kateterit që u fut në arterien e majtë subklavia[3]

Në shkurt të vitit 1958, R. Zenker - në Marburg në atë kohë, më vonë në Mynih - ishte kirurgu i parë në Gjermani që operoi një pacient me defekt atrial septal duke përdorur makinën zemër-mushkëri. Me shpikjen dhe vënien në punë të CPB pati dhe zhvillimi të kirurgjisë së valvulave të zembrës. Zëvendësimi i parë i valvulës aortale u krye në vitin 1960 nga D. Harken, zëvendësimi i parë i valvulës mitrale gjithashtu në vitin 1960 nga A. Starr, secili me një valvul Starr Edwards duke përdorur makinën zemër-mushkëri. Paralelisht pati zhvillim dhe kirurgjia koronare. Pas përdorimit fillestar të metodave indirekte për përmirësimin e qarkullimit të gjakut në miokard - këtu mund të përmendet C. Beck me qepjen e muskujve pektoral në miokard, A. Lecius me kardio-omentopeksinë dhe M. Vineberg me implantimin e A. mammaria në miokard - kirurgjia koronare nuk lulëzoi plotësisht deri në vitin 1967 kur u shfaq rivaskularizimi i drejtpërdrejtë. Ky zhvillim i atribuohet R. Favaloro të grupit Cleveland. Kjo metodë përfshin anashkalimin e stenozave koronare duke përdorur venat ose arteriet e trupit.

1.1.2 Përparimet në kardiologji

Ndërsa vitet 1980 panë përmirësime të mëdha në kardiokirurgjinë, ishin vitet 1990 ato që sollën një ndryshim transformues me zhvillimin e 'kardiologjisë invazive'. Kjo do të thoshte se disa nga procedurat që më parë bëheshin vetëm nga kirurgët tani kishin filluar të kryheshin nga kardiologët në laboratorët me anë të kateterëve, falë shpikjes së angiografisë. Përdorimi i modaliteteve më të reja të imazherisë, sëmundjet ishemike ose valvulare të zemrës dhe disa sëmundje kongjenitale të zemrës, mund të trajtohen duke përdorur këto teknologji të reja të kateterit. Shumë pacientë tani mund të shmangnin operacionin në zemër të hapur, të shëroheshin më shpejt dhe ishin më pak të rrezikuar nga infeksioni[2]. Si rrjedhojë, trajtimet për shumë aritmi kardiake dhe disa lloje të sëmundjeve ishemike të zemrës, fillimisht procedura kirurgjikale, u bënë ndërhyrje të bazuara në kateter.

1.1.3 Kirurgjia kardiake në botë dhe në vendin tonë

Megjithë këto zhvillime të mëdha kirurgjia e zemrës me anë të CPB mbetet një nga kirurgjitë me numrin më të madh të pacientevë. Rreth 800,000 pacientë në vit në gjithë botën, sipas World Health Organization, i nënshtrohen operacioneve të Bypass-it Koronar. Në Europë incidenca është 62 / 100,000 banorë. Kështu që mbetet ende kirurgjia me numrin më të madh në botë.

Në vendin tonë incidenca është e afërt me vendet e tjera të Europës, rreth 60 / 100,000 banorë, gjë që e vendos ndër kirurgjitë me numrin më të madh në vend. Në Shqipëri i nënshtrohen operacioneve kardiake me 1300 – 1500 pacientë në vit. Kryhen një gamë e gjerë interventesh kardiake, kirurgjia riparuese dhe zëvendësuese e valvulës mitrale dhe të aortës, kirurgjitë kongjenitale të zemrës në femijë dhe të rritur, kirurgjitë e disekimit të aortës, kirurgjitë e arterieve koronare. Nga këto intervente 95 % kryhen me anë të aparatit zemër Mushkëri (CPB), në të cilat vendin e parë e zënë Sëmundjet Koronare të Zemrës (SZK) me rreth 70-75% të numrit total vjetor.

1.2 Operacioni kardiak, çfarë është, si realizohet, kompleksiteti i tij

1.2.1 Operacionet kardiake klasifikohen:

- Me zemër të hapur si, operacionet valvulare, kongjenitale
- Me zemër të mbyllur si, kirurgjia arterieve koronare , disekimet e aortës

Operacionet me zemër të hapur realizohen të gjitha me anë të AZM ndërsa ato me zemër të mbyllur një pjesë realizohen dhe pa praninë e AZM

Kirurgjia kardiake ka disa etapa të rëndësishme deri në korigjimin kirurgjikal të saj:

- Përgatitja e të semurit, anestezia gjenerale endotrakeale, mbajtja e anestezisë endovenoze +/- inhalatore
- Monitorimi me presion arterial invaziv nëpermjet kanjulimit të njëjës nga arteriet periferike, monitorimi presionit venoz central me anë të njëjës nga venat jugulare interne, monitorimi i fluksit të diurezës çdo orë, monitorimi i temperaturës

nazofaringeale ose rektale, monitorimi i ritmit kardiak me anë të elektrokardiogramës,, monitorimi i saturimit të O2 periferik.

- Fillon incizioni kirurgjikal dhe sternotomia, perikardiotomia dhe pregatitja e pacientit për t'u lidhur me AZM.

1.2.2 Lidhja e pacientit me Aparatin Zemër Mushkëri

Pasi pacientit i kanjullohen aorta, venat kava, bëhet lidhja e këtyre kanjulave me AZM.

Skematikisht përshkruhet në Figurën 2.

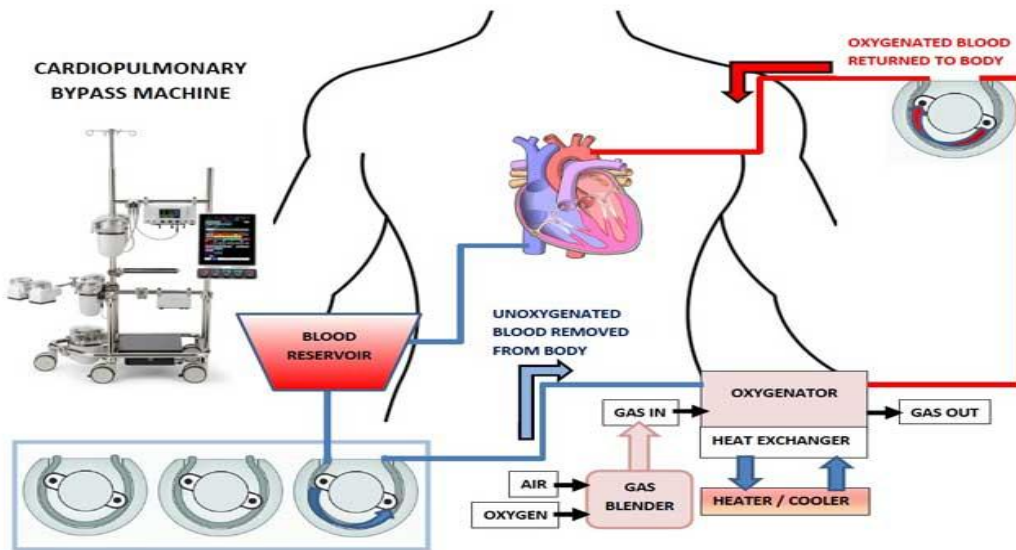


Figura 2

1.2.3 Çfarë është Aparatin Zemër Mushkëri

Aparatin Zemër Mushkëri (AZM)(Figura 3) ofron një fushë pa gjak për kirurgjinë kardiake. Ai përfshin një qark ekstrakorporal për të siguruar mbështetje fiziologjike në të cilën gjaku venoz drenohet në një rezervuar, oksigjenohet dhe dërgohet përsëri në trup duke përdorur një pompë. Puna në ekip midis kirurgut, perfuzionistit dhe anestezistit është thelbësore për përdorimin e suksesshëm të CPB. Megjithatë, ajo gjithashtu ka pjesën e saj të komplikimeve dhe strategjitë për të reduktuar këto komplikime nuk janë fusha e hulumtimit aktual.[4]

Përparimet në kardiokirurgji kanë qenë të mundëshme për shkak të zhvillimit të bypass-it kardiopulmonar (CPB). Si një një formë e qarkullimit ekstrakorporal, funksioni i të cilit është mbështetja e qarkullimit dhe frymëmarrjes së bashku me menaxhimin e temperaturës për të lehtësuar operacionin në zemër dhe enët e mëdha. Kirurgjia e parë e suksesshme kardiake njerëzore duke përdorur CPB u krye nga John Gibbon në 1952[1] për riparimin e defektit septal atrial.

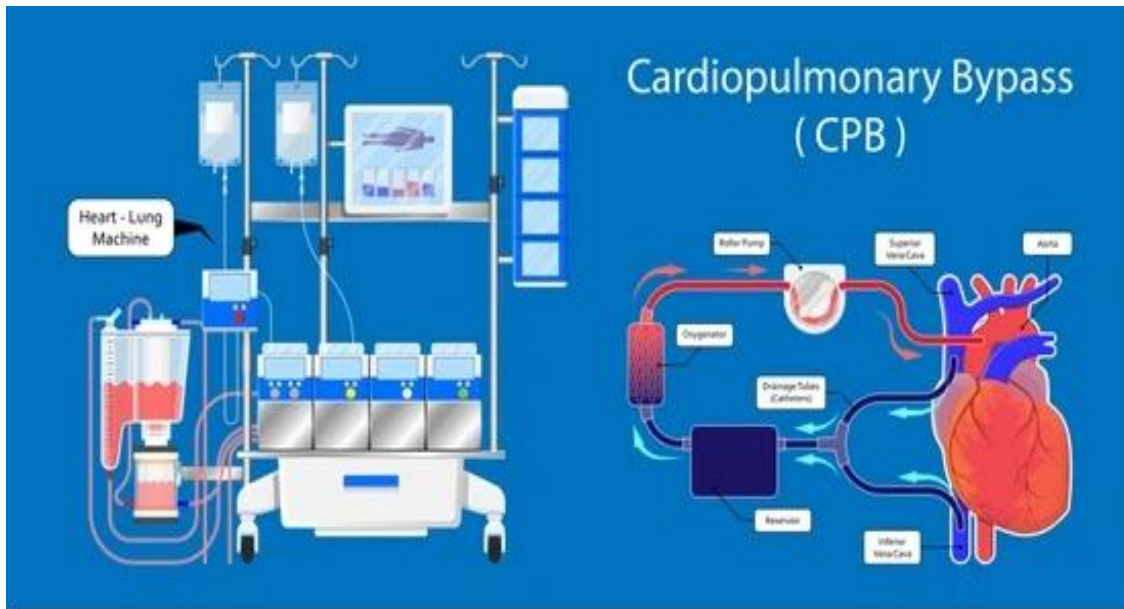


Figura 3

Qarku CPB përfshin pompa, kanula, tuba, rezervuar, oksigjenator, rregullator temperature dhe filtër të linjës arteriale [Figura 4]. Makineritë e sotme moderne CPB kanë sisteme për monitorimin e presioneve, temperaturës, ngopjes së oksigjenit, hemoglobinës, gazeve të gjakut, elektroliteve si dhe veçorive të sigurisë si detektorët e fluskave, sensorin e oksigjenit dhe alarmin e zbulimit të nivelit të ulët të rezervuarit[4] që skematikisht përshkruhet si në Figurën 4

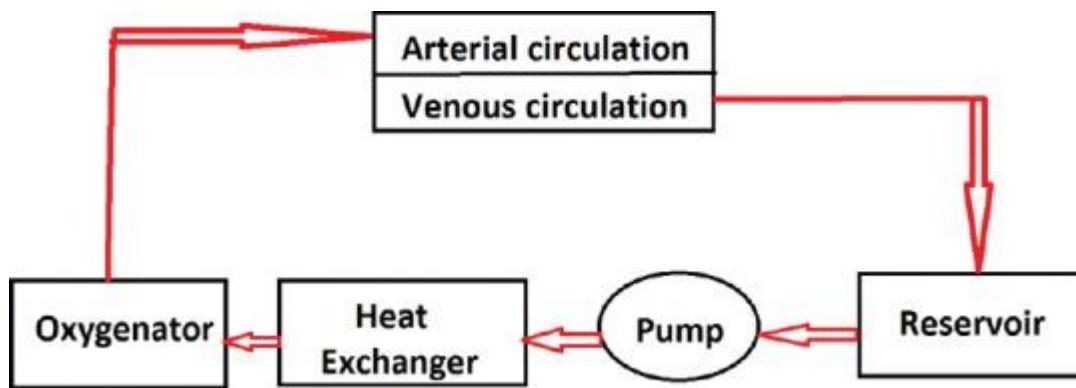


Figura 4

Aparatet Zemër Mushkëri janë dy lloje: Roller pumps and Centrifugal pmps, me avantazhet dhe disavantazhet e vete seicila, por që nuk janë objekt i studimit tonë. Në vendin tonë në të gjitha spitalet kardiokirurgjikale publike dhe jopublike disponohen vetëm Roller Pumps të markave të ndryshme si Terumo, Stockert, Maquet. Në Figurën 5 paraqitet një model i Roller Pump



Figura 5

Pompa me rul përfshin dy rula të pozicionuar në një krah rrotullues, të cilët shtypin një gjatësi të tubit për të prodhuar rrjedhje përpara. Ky veprim mund të prodhojë hemolizë dhe mbeturina tubash, incidenca e të cilave rritet me kalimin e kohës.

Kanulat e lidhin pacientin me qarkun dhe kështu me makinën CPB. Ato janë bërë nga polivinilklorur (PVC) dhe janë të përforcuara me tela për të parandaluar pengimin për shkak të përkuqjes. Kanjulave venoze me një dalje përdoren gjatë shumicës së operacioneve në zemër të hapur, ndërsa kur përdoren dy kanjula të cilat futen në venën kava superiore dhe inferiore dhe bashkohen me një pjesë Y. Kanjulave me dy dalje përdoren për shumicën e procedurave me zemër të mbyllur, ku një kanjulë e vetme futet në atriumin e djathtë. Drenimi ndodh përmes gravitetit. Vakumi i aplikuar në rezervuar lejon përdorimin e kanjulave dhe tubave më të vegjël, duke ulur kështu vëllimin e qarkut.

Një vend alternativ për kanjulim është nëpërmjet venës femorale në operacionet minimale invazive ose të përsëritura, ku një kanulë e gjatë futet deri në atriumin e djathtë. Ekokardiografia transezofageale (TEE) ndihmon në vlerësimin e vendosjes së duhur të saj.

Një kanjulë arteriale zakonisht futet në aortën ascendente. Vendet alternative përfshijnë arterien femorale ose subklavia në situata të tilla si urgjenca, operacioni i përsëritur, kirurgjia minimale invazive ose për të arritur perfuzionin rajonal në procedurat që përfshijnë aortën ascendente dhe harkun.[4]

Oksigjenoret membranor përbëhen nga fibra polipropilene mikroporoze të zbrazëta (diametri i brendshëm 100–200 µm). Gjaku rrjedh jashtë fibrës ndërsa gazrat kalojnë brenda fibrës, duke ndarë kështu fazat e gjakut dhe gazit. Ata kanë më pak prirje për emboli ajri dhe japin saktësi më të madhe në kontrollin e gazit në gjak. Modelet më të reja kanë një filtër të integruar për të menaxhuar emboli, duke i bërë kështu të panevojshëm filtrat

shtesë arterial. Një shkëmbyes nxehtësie është i integruar me oksigjenatorin dhe vendoset afër tij për të reduktuar çlirimin e embolive të gazta për shkak të ndryshimeve në temperaturën e gjakut.

Tubat janë bërë përgjithësisht nga PVC, për shkak të qëndrueshmërisë së PVC dhe shkallës së pranueshme të hemolizës.

Rezervuari mbledh gjakun që vjen nga zemra. Rezervuarët e hapur përdoren më shpesh. Ato lejojnë heqjen pasive të ajrit të futur venoz së bashku me mundësinë e aplikimit të vakumit për të ndihmuar kthimin e gjakut venoz. Ato integrojnë një kardiometri të veçantë dhe për të grumbulluar gjakun e thithur. Kur ato përdoren, ruhet një nivel i sigurt i gjakut në rezervuar për të shmangur hyrjen e ajrit në qarkun arterial. Rezervuarët e mbyllur kanë një kapacitet vëllimi të kufizuar, por ofrojnë një zonë më të vogël të kontaktit të gjakut me sipërfaqet artificiale. Kjo prodhon më pak aktivizim inflamator, sterilitet më të mirë dhe reduktion transfuzionin pas operacionit.[5] Megjithatë, ata kërkojnë një qark të veçantë për përpunimin e gjakut të thithur.

1.2.4 Kardioplegja, rendësia e saj

Për riparimin intrakardial, është i nevojshëm klampimi i aortës dhe injektimi i solucionit të kardioplegjisë, gjë që e bën zemrën ishemike[6]. Kardioplegja është një metodë e mbrojtjes së miokardit ku zemra perfuzohet me një tretësirë për të shkaktuar arrest elektromekanik i cili reduktion konsumin e oksigjenit të miokardit. Kanjula e kardioplegjisë futet proksimalisht ndërsa kanula e aortës është distalisht klemmit të klampit.

Mënyrat e administrimit të kardioplegjisë si dhe solucionet e kardioplegjisë janë disa, por duke qenë se nuk janë objekt i studimit do i përmendim në mënyrë sipërfaqësore. Kardioplegja mund të jetë antegrade në rrënjën e aortës, retrograde në sinusin koronar ose të dyja[7]. Kardioplegja ostiale jepet në kirurgjitë e aortës ose regurgitime të avancuara të aortës. Kardioplegja mund të jetë kristaloid (e ftohtë) ose me bazë gjaku (e ngrohtë ose e ftohtë); mund të jepet vazhdimisht ose me ndërprerje[8]. Zakonisht përdoren solucionet me bazë kaliumi. Kardioplegja e gjakut është një kombinim i gjakut të oksigjenuar dhe kristaloidit në një raport që varion nga 1:1 në 8:1. Mund të shtohen substanca të tilla si bikarbonati, manitoli, magnezi, kalciumi, adenoza, prokaina, glukozja dhe glutamati.

Në vendin tonë, në praktikën tonë klinike përdoren kardioplegja antegrade dhe solucionet që përdorim janë kristaloide St. Thomas II, Mikse me gjak të ngrohtë[9], Calafiore[10]

Komponentët e tjerë të qarkut janë linja e gazit dhe blenderi, i cili dërgon gaz të freskët në oksigjenator në një përzierje të kontrolluar. Kompletin FiO₂ përcakton PaO₂ ndërsa rrjedha totale përcakton PaCO₂ në bypass. Filtri i linjës arteriale është i pranishëm distal nga pompa dhe heq grimcat më madhësi më shumë se 20-40 µm. Veshja sipërfaqësore e qarkut me materiale të ndryshme është tentuar të përmirësojë biokompatibilitetin, të minimizojë inflamacionin dhe formimin e trombit. Qarqet e heparinës me lidhje kovalente kanë treguar prova në shumë studime të inflamacionit të reduktuar dhe aktivizimit të trombociteve që rezultojnë me gjakderdhje dhe transfuzione më të vogla[11,12,13,14]. Përfitimet klinike të një lloji të veshjes mbi një tjetër mbeten të diskutueshme.[15]

1.2.5 Pregatitja i CPB-së.

Mbushja e qarkut të CPB bëhet me anë të tretësirave priming, të përbëra nga një përzierje kristaloidesh dhe koloidesh. Priming shkakton hemodilution i cili përmirëson rrjedhat gjatë hipotermisë. Heparin 3-4 njësi/ml i shtohet primit. Në varësi të hemoglobinës para-bypass dhe vëllimit fillestar, mund të kërkohet shtimi i gjakut të jashtëm për të mbajtur një hematokrit të synuar në bypass (21%-24% tek të rriturit dhe 28%-30% tek fëmijët). Përdoren ekuacionet e mëposhtme.

Vëllimi total qarkullues (TCV) = Vëllimi i gjakut të pacientit + vëllimi fillestar

Hematokriti i synuar (Hct) në CPB = Vëllimi i gjakut të pacientit (PBV) × Hct/TCV

Indeksi kardiak i një të rrituri 70 kg me metabolizëm normal në 37°C është 2,2-2,4 L/m²/min. Për çdo ulje të temperaturës prej 1°C, prodhimi i kërkuar kardiak zvogëlohet me 7%, dhe fliksi i pompës mund të reduktohet me një faktor ekuivalent. Duke ditur sipërfaqen e trupit (BSA) të pacientit, fluksi e kërkuar e pompës është si më poshtë:

Fluksi i pompës = BSA × Indeksi kardiak

Administrimi i CPB

Heparina 300 U/kg IV administrohet para kanjulimit arterial me një ACT të synuar (të matur pas 3 minutash) më shumë se 480 Seconda. Gjatë kanjulimit arterial, presioni sistolik duhet të jetë 90-100 mm Hg për të zvogëluar rrezikun e disekcionit të aortës. Kanjulimi i aortës bëhet fillimisht për të siguruar ringjalljen e vëllimit në rast të hipotensionit të shoqëruar me kanulim venoz. Pasi kanula e aortës lidhet me tubin, kontrollohet presioni i linjës për të përjashtuar diseksionin. Pas kanjulimit venoz, kapëse venoze lëshohet gradualisht për të vendosur CPB të plotë dhe më pas ventilimi ndërpritet[4].

Antikoagulimi Koagulimi në CPB është kërcënues për jetën. Koha e koagulimit të aktivizuar (ACT) është një test i pikës së kujdesit që përdoret për të vlerësuar përshtatshmërinë e heparinizimit. ACT normale varion nga 80 në 120 s.[10] Mund të ndikohet gjithashtu nga hemodilucioni dhe hipotermia. ACT duhet të monitorohet çdo 30-40 minuta gjatë bypass-it. Pajisjet e automatizuara për të matur ACT përfshijnë pajisjen Hemochron® dhe HemoTec®[16,17]. Metoda të tjera për të titruar antikoagulimin përfshijnë kurbën e dozës-përgjigje të heparinës dhe pajisjen Hepcon, e cila mat përqëndrimin e heparinës plazmatike. Në vendin tonë disponohet Hemochron®.

Reagimi i ndryshuar i heparinës me dështim në arritjen e ACT të synuar mund të shihet në disa pacientë, me përgjigjen ndaj dozave shtesë të heparinës që përfundimisht arrin ACT-në e synuar. Rezistenca ndaj heparinës është dështimi për të arritur ACT të synuar pavarësisht dozave të larta të heparinës (800-1000 U/kg).[18] Shkaktarët përfshijnë moshën e moshuar, ekspozimin e fundit të heparinës, infuzionin e nitroglicerines, trombocitozën dhe mungesën e antitrombinës III (të lindura/të fituara).[19] Trajtimi është administrimi i koncentreve të antitrombinës III (1000 njësi) ose plazma e freskët e ngrirë (2-4 njësi).[20]. Ekspozimi i mëtejshëm ndaj heparinës është një shqetësim në pacientët me trombocitopeni të induktuar nga heparina që kërkon CPB. Antikoagulantët alternativë përfshijnë lepirudin, argatroban, danaparoid dhe bivalirudin, të cilët të gjithë nuk kanë agjentë specifikë të kundërt. Bivalirudina ka avantazhin e një gjysmë jete të shkurtër prej 24 min[21] për shkak të metabolizmit nga trombina e lidhur me bivalirudinën. Prandaj,

duhet pasur kujdes për të parandaluar stazën në qark pasi bivalirudina do të konsumohet në gjakun statik nëse nuk qarkullon vazhdimisht.

1.2.6 Anestezia dhe monitorimi gjatë CPB.

Presioni i perfuzionit përdoret si një tregues zëvendësues i perfuzionit të organeve dhe duhet të mbahet midis 50 dhe 70 mmHg. Pacientët me hipertension dhe ata në rrezik për goditje në tru kërkojnë flukse më të larta dhe presione perfuzioni për të ruajtur perfuzionin e organeve.[22] Oksimetria cerebrale, potencialet e evokuara dhe Doppler transkranial mund të përdoren për të vlerësuar përshtatshmërinë e rrjedhës së gjakut cerebral. Monitorimi i përzier venoz i ngopjes së oksigjenit mund të sigurojë një vlerësim të ekuilibrit midis shpërndarjes globale të oksigjenit dhe kërkesës. Mbahet oksimetria e përzier venoze prej 70% ose më shumë, por edhe kjo nuk garanton perfuzion adekuat të të gjitha shtretërve të indeve[23]. Niveli i gjakut në rezervuar duhet të monitorohet për të parandaluar embolinë e ajrit. Presioni venoz qendror (CVP) duhet të jetë i ulët. CVP e lartë tregon një kthim të dobët venoz. Monitorimi i presionit të linjës së aortës, temperaturës së gjakut dhe integritetit të furnizimit me gaz në oksigjenator është thelbësor. Glukoza mbahet midis 120 dhe 180 mg/dL[24] Anestezia mbahet totale intravenoze. Kërkesat për anestezizë zvogëlohen me hipotermi, megjithatë farmakokinetika e anestezisë gjithashtu ndryshon për shkak të hemodilucionit dhe metabolizmit të ndryshuar që çon në efekte të ndryshueshme.

Menaxhimi i temperaturës. Hipotermia përdoret shpesh gjatë CPB për efektet e supozuara mbrojtëse të organeve. Viskoziteti i gjakut rritet me hipotermi dhe lejon ruajtjen e një presioni më të lartë perfuzioni pavarësisht hemodilucionit. Megjithatë, hipotermia frenon në mënyrë të kthyeshme faktorët e koagulimit dhe trombocitet. Aktualisht, të dhënat nuk janë përfundimtare në lidhje me epërsinë e hipotermisë ndaj anashkalimit normotermik.[25] Në vend të temperaturës absolute, shkalla e rinxehjes dhe hipertermia cerebrale janë treguar më të rëndësishme për të parandaluar dëmtimin cerebral.[26,27,28]. Vendet e monitorimit të temperaturës bazë përfshijnë rektumin, fshikëzën urinare, ezofagun dhe arterien pulmonare. Temperatura nazofaringeale jep një vlerësim të temperaturës cerebrale. Në rutinën e punës tonë përdorin zakonisht monitorimin e temperaturës rektale dhe nazofaringeale.

Menaxhimi acido-bazik. Kjo është veçanërisht e rëndësishme në CPB hipotermike dhe në arrestin e qarkullimit hipotermik (Deep Hypothermic Circulatory Arrest). Me ftohjen, CO₂ bëhet më i tretshëm në gjak (presioni i pjesshëm zvogëlohet) duke shkaktuar alkalozë. "alfa" në alfa-stat, i referohet unazës alfa-imidazole të histidinës, e cila është një bufer i rëndësishëm ndërqelizor. Qëndrueshmëria e gjendjes së ngarkesës së kësaj unaze është e rëndësishme në rregullimin e proceseve qelizore për ruajtjen e pH. Në alfa-stat, pH nuk korrigjohet dhe PaCO₂ lejohet të bjerë me hipotermi. Gazrat e gjakut të matura në 37°C janë të pakorrigjuara. Alfa-stat ruan kufijtë e mikroembolive duke ruajtur autorregullimin cerebral. Ftohja johomogjene cerebrale është disavantazhi i menaxhimit të gjendjes alfa. PH-stat ruan një pH konstant dhe PaCO₂ me hipotermi. CO₂ shtohet në oksigjenator duke shkaktuar rritje të rrjedhjes së gjakut cerebral dhe ftohje. Menaxhimi i zgjatur i pH-statit mund të çojë në acidozë të rëndë, kështu që kërkohet një kalim në alfa-stat konvencional gjatë fazës së rinxehjes. Në të rriturit me hipotermi të moderuar, alfa-stat është i dobishëm.[29] Tek foshnjat, dëmtimi i trurit është më i lidhur me hipoperfuzionin, kështu që pH-stati është i dobishëm.[30,31] Nëse përdoret DHCA, mund të përdoret një strategji

ndër-over, me pH-stat në fazën fillestare të ftohjes, e ndjekur nga një kaloni në alfa-stat. Kjo maksimizon ftohjen cerebrale dhe shmang acidozën e rëndë me pH-stat të zgjatur.[32]

Ultrafiltrimi. Ultrafiltrimi gjatë dhe pas CPB heq ndërmjetësuesit inflamator dhe lëngun e tepërt duke prodhuar kështu hemokcentrimin. Ultrafiltrimi konvencional përdor një hemofiltër të futur në qarkun e shunteve aksesore. Ultrafiltrimi i modifikuar (MUF) përdoret pas përfundimit të riparimit kirurgjik përpara administrimit të protaminës, me gjakun që hiqet nga linja arteriale dhe kthehet në vijën venoze pasi kalon përmes hemofilterit. Ajo u përshkrua për herë të parë nga Naik et al. në vitin 1991.[33] Shumë studime të randomizuara të kontrolluara kanë treguar ulje të humbjes së gjakut dhe transfuzioneve,[34,35,36] veçanërisht me MUF në pacientët pediatrikë.[37].

Shkëputja nga CPB. Shkëputja nga CPB është procesi ku suporti ekstrakorporale tërhiqet gradualisht ndërsa zemra merr përsipër qarkullimin. Kërkohen disa hapa për përfundimin me sukses të shkëputjes nga CPB. Përdorimi i hipotermisë kërkon një periudhë ringrohje. Ngrohja e shpejtë dhe hipertermia shoqërohen me dëmtim cerebral. Temperatura nazofaringeale nuk duhet të kalojë 37°C, megjithëse autorët pranojnë diapazonin e temperaturës prej 35,5°C-36,5°C. Gradienti i temperaturës ndërmjet ngrohësit dhe gjakut venoz nuk duhet të kalojë 10°C. Gradienti i lartë midis temperaturës së ngrohjes dhe temperaturës periferike mund të çojë në një rënie të mëvonshme të temperaturës. Përdorimi i vazodilatorëve mund të ndihmojë në rinxhjen homogjene dhe në rritjen e kapacitetit venoz gjatë transfuzionit të gjakut në qark. Janë dhënë doza shtesë të anestetikëve; Bilanci acido-bazik, elektrolitet, PaO₂, PaCO₂, sheqeri dhe hematokriti mbahen brenda kufijve normalë. Kaliumi i serumit prej 4,5-5 mmol/L synohet të ndihmojë në parandalimin e aritmive. Pas procedurave të zemrës së hapur, bëhet de-ajrimi i zemrës. TEE (Transezofageal Echocardiography) është e dobishme për të vlerësuar praninë e ajrit në zemer. Embolia ajrore, që shpesh përfshin arterien koronare të djathtë për shkak të vendndodhjes së saj të përparme, mund të shkaktojë aritmi, ngritje ST dhe mosfunksionim të miokardit. Trajtohet duke rritur presionin e perfuzionit dhe duke ruajtur perfuzionin pulsativ duke klampuar pjesërisht linjën venoze. Vlerësohen rrahjet e zemrës, ritmi dhe kontraktueshmëria. Bradikardia sinusale trajtohet me atropinë dhe/ose agonistë beta-adrenergjikë, ndërsa pacemaker-i provizor epikardial përdoret për bllokun atrioventrikular. Heqja e klemit klampues të aortës mund të shoqërohet me fibrilacion ventrikular, veçanërisht në kushtet që shkaktojnë hipertrofinë e ventrikulit të majtë si stenoza e rëndë e aortës. Defibrilimi arrihet duke përdorur elektrodat e defibrilimit të brendshme me energji bifazike prej 5-20 J. Antiaritmikët si amiodaroni, lidokaina dhe magnezi[38] mund të shtohen për aritmitë e vazhdueshme. Fillohet ventilimi mekanik dhe perfuzionisti mbyll gradualisht kthimin venoz dhe mbush zemrën, ndërkohë që zvogëlon gradualisht fluksin e pompës. Vështirësitë në shkëputjen nga CPB të manifestuara nga hipotensioni sistemik mund të jenë për shkak të hipovolemisë, mosfunksionimit ventrikular ose SVR (Systemic Vascular resistance) të ulët. Hipovolemia trajtohet duke dhënë gjak të kontrolluar nga qarku. SVR e ulët trajtohet me vazopresorë si fenilefrina, noradrenalina ose vazopresina. Nevoja për inotrope duhet të vlerësohet duke vlerësuar vizualisht kontraktilitetin dhe me TEE. Mosfunksionimi i mëparshëm i ventrikulit të majtë, hipertensioni i rëndë pulmonar, mbrojtja joadekuate e miokardit dhe koha e zgjatur e klampazhit të aortës janë faktorë që duhen marrë parasysh në përcaktimin e përdorimit të inotropeve. Një shumëllojshmëri inotropesh janë në dispozicion, por mungon baza e

provave për të mbrojtur një inotrop mbi një tjetër. Inotropet si milrinoni, dobutamina dhe levosimendani mund të përdoren në kushtet e disfunkcionimit të ventrikulit me ulje të funksionit. Përdorimi i levosimendanit mund të shoqërohet me një reduktim të vdekshmërisë.[39]. Pavarësisht nga të gjitha masat, nëse pacienti nuk arrin të shkëputet nga CPB, duhet të merren parasysh pajisjet mbështetëse mekanike si pompa e balonës intra-aortike, pajisja ndihmëse ventrikulare ose oksigjenimi i membranës ekstrakorporale. Pas shkeputjes nga CPB, heparina neutralizohet me protaminën në një raport 1:1–1:3. Protamina administrohet për 10-15 minuta. Protamina mund të shkaktojë reaksione të ndryshme, përkatësisht tipi I (hipotension, për shkak të infuzionit të shpejtë), tipi II (anafilaksi) dhe tipi III (kriza hipertensioni pulmonar). Në varësi të ashpërsisë, këto reaksione mund të menaxhohen me ndalimin e protaminës, lëngjeve, vazokonstriktorëve/inotropeve ose kthimin në bypass. Pasi të përfundojë administrimi i protaminës, ACT kontrollohet për të konfirmuar normalizimin. Protaminë shtesë duhet të jepet nëse transfuzioni gjak qarku që përmban heparinë. Dozat e larta të protaminës gjithashtu shkaktojnë antikoagulim. Ri-heparinizimi i perseritur mund të ndodhë gjithashtu pasi heparina riqarkullon nga zona me perfuzion të dobët, veçanërisht në pacientët obezë (rebound heparin). Hapi i fundit është dekanulimi arterial. Pas CPB, kateterët arterial radial mund të nënvlerësojnë presionin sistolik qëndror të aortës (por presioni mesatar është ekuivalent), për shkak të vazodilatimit dhe shuntimit arteriovenoz në gjymtyrët e sipërme.

1.2.7 Komplikacionet nga CPB

Komplikacionet mekanike. Kanjulimi arterial mund të shoqërohet me hemoragji, keqpozicion të kanjulës që shkakton perfuzion selektiv cerebral, zhvendosje të pllakës dhe diseksion. Diseksioni shfaqet si presion i ulët arterial, presion i lartë i linjës arteriale (>300 mmHg), humbje e kthimit venoz. Mund të diagnostikohet me TEE. Riparimi i diseksionit është i nevojshëm. Kanjulimi venoz mund të shoqërohet me hemoragji, keqpozicion të kanjulës duke shkaktuar një kthim joadekuat, duke çuar në kongestion cerebral dhe splanknik. Embolia masive e ajrit është për shkak të pompimit nga një rezervuar i zbrazët. Trajtimi është ndërprerja e pompës dhe fillimi i perfuzionit cerebral retrograd. Komplikime të tjera përfshijnë dështimin e oksigjenatorit, mosfunksionimin e pompës, koagulimi në qark, këputje e tubit, dështimin e furnizimit me O₂ dhe dështimin furnizimit elektrik, për shkak të të cilit doreza e përdorimit manual të pompës duhet të jetë e disponueshme gjatë gjithë kohës.

Komplikacionet në koagulim. CPB shkakton mosfunksionim cilësor dhe sasi të trombociteve. Përqendrimi i pro-koagulantëve zvogëlohet për shkak të hemodilucionit. Aktivizohen rrugët inflamatore, koaguluuese, komplementare dhe fibrinolitike. Tromboelastografia mund të ndihmojë në njohjen e shkakut të diatezës së hemoragjise. Hemoragjia është më e madhe me kohën e zgjatur të bypass-it, ri-kirurgjinë dhe përdorimin preoperativ të antikoagulantëve. Studimet kanë treguar ulje të humbjes së gjakut dhe nevojës për transfuzion në pacientët e kirurgjisë kardiake me anti-fibrinolitike profilaktike [40,41] Frenimi i fibrinolizës kërkon një dozë ngopjeje prej 10 mg/kg për acidin tranexamik (TA) e ndjekur nga 1 mg/kg/h ose 50 mg/kg acid epsilon-aminokaproik i ndjekur nga infuzion prej 25 mg/kg/h[42]. Dozat e larta të TA mund të rrisin rrezikun e konvulsioneve (~5%-7%).[43].

Reagimi inflamator dhe hipotensioni mund të shkaktojnë dëmtim akut të *veshkave (Acute Kidney Injury)*. Faktorët e rrezikut janë koha e zgjatur e CPB, sepsisi dhe diabeti. Trajtimi përfshin ruajtjen e presionit të lartë të perfuzionit, përdorimin e biomarkerëve të hershëm për të zbuluar AKI dhe dializën.

Spektri i *dëmtimit cerebral* varion nga mosfunksionimi kognitiv në ishemi cerebrale. Strategjia përfshin mirëmbajtjen e presionit më të lartë të perfuzionit, Hct adekuat dhe menaxhimin e alfa-statit. TEE mund të përdoren për të zbuluar kalçifikim/aterosklerozë të aortës ascendente në mënyrë që të shmangen pikat e tilla për kanjulum dhe klampim.

Kontakti i gjakut me sipërfaqe artificiale, dëmtimi i ishemi-riperfuzionit, endotoksemia dhe trauma operative mund të shkaktojnë *përgjigje sistematike inflamatorë pas CPB*. Reaksioni i fazës akute nis nga çlirimi i komplementit, citokinës, endotoksinave dhe NO, duke çuar në rritjen e përshkueshmërisë së kapilarëve. Ringrohja mund të shkaktojë reagim ndaj stresit dhe çlirim të ndërmjetësve inflamatorë. Roli i steroideve është i diskutueshëm për shkak të mungesës së përfitimit adekuat dhe ndezjes së infeksionit postoperativ.[44,45]

Insuficiencia akute e miokardit mund të ndodhë për shkak të klampimit të aortës, pavarësisht nga kardioplegja. Hypokinezia difuze ose trullozja e miokardit është përgjegjëse për mosfunksionim të menjëhershëm. Faktorët përfshijnë acidozën metabolike, funksionin ventrikular para operacionit, dëmtimin e riperfuzionit dhe ndërmjetësuesit inflamator. Optimizimi i elektroliteve, temperaturës dhe pH ndihmon në reduktimin e aritmive.

Sindroma e insuficiencës akute respiratore, mund të jetë e pranishme për shkak të efekteve të CPB. Atelektaza e shkaktuar nga anestezia dhe pastrimi mukociliar i reduktuar kontribuojnë më tej në dëmtimin akut të mushkërive. Si rezultat, atelektaza dhe efuzionet pleural janë anomali të zakonshme pulmonare pas operacionit kardiak. Prandaj, strategjitë mbrojtëse të mushkërive kërkohen në periudhat para dhe pas operacionit të kardiokirurgjisë.

Vazoplegja karakterizohet nga vazodilatim i rëndë, rezistent ndaj vazopresorit, për shkak të aktivizimit të sintazës së oksidit nitrik, kanaleve të kaliumit të ndjeshme ndaj ATP të muskujve të lëmuar të enëve të gjakut dhe mungesës relative të vazopresinës. Trajtimi përfshin dhenien e likideve dhe vazopresorët si fenilefrina, norepinefrina dhe vazopresina. Blu metilen (1.5 mg/kg IV) vepron si një frenues konkurrues i oksidit nitrik.

Si përmbledhje, CPB ka bërë të mundshme operacione kardiale gjithnjë e më komplekse në epokën aktuale. Me kalimin e viteve, CPB ka pësuar modifikime të mëdha, qarqe të veshur me heparinë, ultrafiltrimit, dizajnit të qarkut në miniaturës, filtrave të integruar arterial me oksigjenues për të minimizuar sa më shumë efektet anësore e komplikacionet e përmendura më lart. Sidoqoftë, ka ende efekte anësore, të lidhura me shumë momente gjatë administrimit të tij ndaj është e rëndësishme të vazhdohet kërkimi i strategjive për t'i minimizuar këto efekte e për rezultate më të mira.

KAPITULLI II

Termorregullimi, fiziopatologjia, dhe menaxhimi i temperaturës në CPB

2.1 Termorregullimi trupor, kontrolli dhe mekanizmat

Ruajtja e një temperature konstante të trupit prej 37°C është thelbësore për mbijetesën, përmes ruajtjes së funksionit optimal të organeve, indeve dhe qelizave. Rregullimi i temperaturës arrihet përmes një sistemi kompleks, të integruar të termogjenezës dhe humbjes së nxehtësisë. Nivele të ndryshme të hipotermisë për periudha të caktuara kohore mund të jenë mbrojtëse. Menaxhimi i temperaturës gjatë dhe pas operacionit kardiak, si dhe pas hipotermisë aksidentale mund të ketë efekte të mëdha si në rezultatit e menjëhershëm ashtu edhe në atë afatgjatë. Nëpërmjet njohjes së mekanizmave të rregullimit të temperaturës, ne mund të kuptojmë ndikimin e saj në funksione të ndryshme të organeve vitale në anestezinë moderne kardiace. Këtu përshkruajmë mekanizmat e termorregullimit, efektin mbrojtës të hipotermisë së induktuar, teknikat e detajuara dhe rreziqet e ndryshmeve të temperaturës gjatë operacioneve kardiace[46]. Skematikisht termogjeneza pa frisione pershkruhet ne Figuren 6.

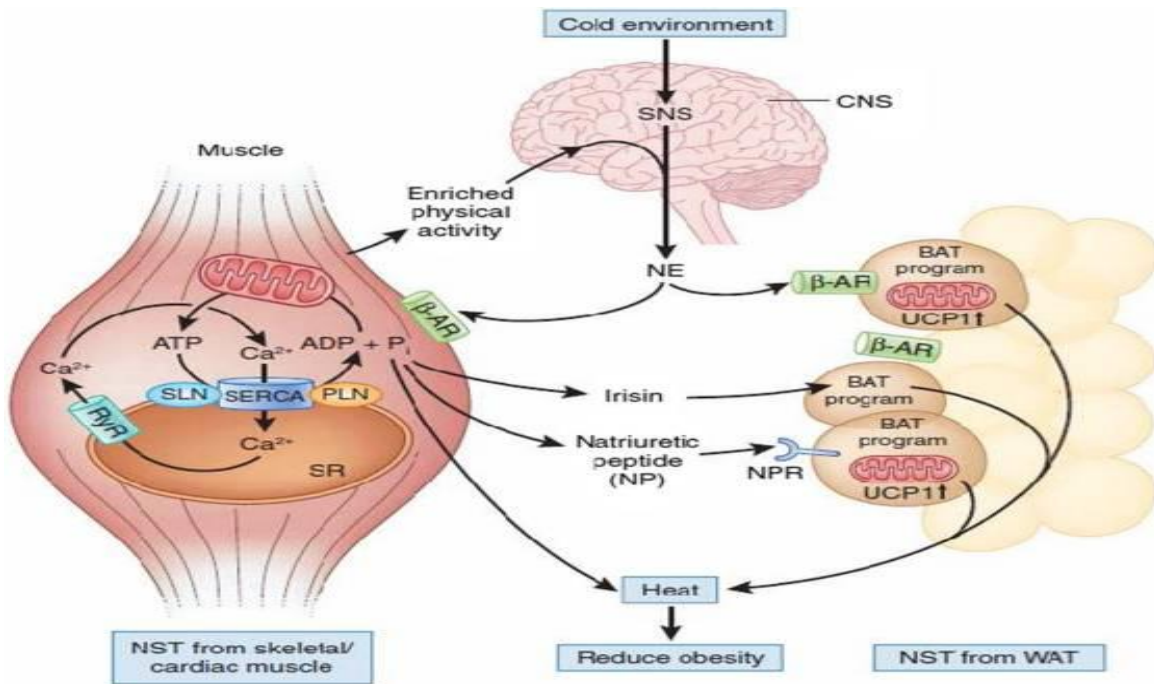


Figura 6 Termogjeneza pa frisione (Non Shivering Thermogeneziz) nga muskujt dhe indi dhjamor kafe (Brown Adipoze Tissue).

Termorregullimi përfshin një sistem jashtëzakonisht të sofistikuar të balancimit të prodhimit të nxehtësisë nga disa organe dhe humbjes së nxehtësisë. Prodhimi i nxehtësisë mund të klasifikohet në komponentë me konvulzione dhe pa konvulzione, ku secili komponent luan një rol më dominues gjatë kushteve të ndryshme fiziologjike dhe patologjike. Mekanizmat e ndryshëm të termorregullimit janë përmbledhur në Tabelën 1.

Table 1

Reagimi i organeve të ndryshme ndaj ndryshimeve të temperaturës.

Efektet	Përgjigje ndaj temperaturës së ulët	Përgjigje ndaj temperaturës së lartë
Muskujt e lëmuar në arteriolat në lëkurë.	Muskujt tkurren duke shkaktuar vazokonstriksion. Më pak nxehtësi bartet nga bërthama në sipërfaqen e trupit, duke ruajtur temperaturën e bërthamës. Gjymtyrët mund të kthehen në blu dhe të ndjejnë të ftohtë, madje mund të dëmtohen (ngrithja).	Muskujt relaksohen duke shkaktuar vazodilatacion. Më shumë nxehtësi bartet nga bërthama në sipërfaqe, ku humbet nga konvekcioni dhe rrezatimi (përçueshmëria është përgjithësisht e ulët, përveç kur është në ujë). Lëkura bëhet e kuqe.
Gjëndrat e djersës	Nuk prodhohet djerse	Gjëndrat sekretojnë djersën në sipërfaqen e lëkurës, ku ajo avullohn. Meqenëse uji ka aftesi të lartë të avullimit, ai merr nxehtësi nga trupi. Lagështia e lartë dhe veshjet e ngushta të bëra nga fibrat e bëra nga njeriu reduktojnë aftësinë e djersës për t'u avulluar dhe shkakton shqetesim në mot të nxehtë. Transpirimi nga pemët ka një efekt ftohës të lartë në temperaturën e ajrit përreth.
Muskujt e erector pili në lëkurë (të lidhur me qimet e lëkurës)	Muskujt tkurren, duke ngritur qimet e lëkurës dhe duke bllokuar largimin e ajrit të ngrohtë pranë lëkurës. Jo shumë efektive tek njerëzit, përveç shkaktimit të "mornicave".	Muskujt relaksohen, duke ulur qimet e lëkurës dhe duke lejuar që ajri të qarkullojë mbi lëkurë, duke inkurajuar konduksionin dhe avullimin.
Muskujt e skeletit	Frisonet: muskujt tkurren dhe relaksohen në mënyrë të përsëritur, duke gjeneruar nxehtësi nga fërkimi dhe nga reaksionet metabolike, frymëmarrja është vetëm 40% efikase: 60% e rritjes së frymëmarrjes gjeneron kështu nxehtësi).	Nuk kane frisone
Gjendra mbiveshkore dhe tiroide	Gjëndrat sekretojnë adrenalinë dhe tiroksinë, të cilat gjenerojnë nxehtësi dhe rrisin shkallën e metabolizmit në inde të ndryshme, veçanërisht në mëlçi.	Gjëndrat ndalojnë sekretimin e adrenalinës dhe tiroksinës.
Sjellja	Përkulja, gjetja e strehës se ngrohte, veshja e më shumë rrobave.	Të gjesh hije, të notosh, të heqësh rrobat.
Termogjeneza pa frisone (NST) nga muskujt dhe indi dhjamor kafe (BAT)	Mjedisi i ftohtë aktivizon në mënyrë qendrore sistemin nervor simpatik (SNS), i cili çliron norepinefrinën (NE) për të aktivizuar pompën Ca ²⁺ SERCA, e cila është nën kontrollin e sarkolipinës (SLN) dhe fosfolambanit (PLN) në muskuj. Sarkolipina shkëput hidrolizën ATP nëpërmjet SERCA nga "puna" (domethënë pompimi i Ca ²⁺), duke rezultuar	

	<p>në çlirimin e energjisë në formën e nxehtësisë. Njëkohësisht, formimi i adipociteve kafe stimulohet në indin dhjamor të bardhë (WAT) nga SNS dhe nga irisina dhe peptidi naturietic, të cilat sekretohen përkatësisht nga muskujt skeletorë dhe kardiakë. Kjo rezulton në një rritje të proteinës 1 të palidhur (UCP1) në mitokondri, e cila nxit prodhimin e nxehtësisë. Një program aktiviteti fizik është propozuar gjithashtu për të rritur formimin e adipociteve kafe në WAT nëpërmjet SNS. Prandaj, veprimi i një mjedisi të ftohtë dhe aktiviteti fizik gjeneron nxehtësi nga muskujt dhe yndyra e bardhë për të reduktuar obezitetin sistemik. b-AR, receptor b-androgjenik; RyR, receptor rianodine10 (Figura 6).</p>	
--	--	--

Humbja e nxehtësisë ndodh kryesisht nga lëkura e pacientit në mjedis përmes disa proceseve, duke përfshirë; rrezatimi, përcjellja, konvekcioni dhe avullimi. Nga këto procese, rrezatimi është më i rëndësishmi dhe përbën afërsisht 60% të humbjes totale të nxehtësisë. Rrezatimi lëshohet në formën e rrezeve infra të kuqe. Nxehtësia nga indet e trupit transportohet me gjak me anë të eneve të lëkures, ku nxehtësia humbet në mjedis përmes rrezatimit. Rrezatimi është burimi kryesor i humbjes së nxehtësisë në shumicën e pacientëve kirurgjikale. Uji thith shumë më tepër nxehtësi se ajri, dhe kjo shkakton hipotermi më të shpejtë gjatë mbytjes aksidentale, si dhe efikasitetin e banjove me ujë për të ftohur tek pacientët hipertermikë. Që kjo të jetë efektive, ajri ose uji i ngrohur duhet të largohen nga sipërfaqja e lëkurës nga rrymat në një proces të quajtur konvekcioni. Kjo është përgjegjëse për efektin ftohës të erës dhe rrjedhës laminare të ajrit në shumë salla kirurgjikale. Përçimi dhe konvekcioni përbëjnë ~ 15% të humbjes së nxehtësisë së trupit. Përafërsisht 22% e humbjes së nxehtësisë ndodh nga avullimi, pasi energjia në formën e nxehtësisë konsumohet gjatë avullimit të ujit. Uji avullon nga trupi edhe kur trupi nuk djersitet, por mekanizmat që rrisin djersitjen rrisin avullimin. Për sa kohë që temperatura e lëkurës është më e madhe se rrethina e saj, rrezatimi dhe përçueshmëria sigurojnë humbje të nxehtësisë. Në temperatura shumë të larta mjedisore, këto procese nuk mund të funksionojnë dhe avullimi është mënyra e vetme në të cilën nxehtësia mund të shpërndahet. Ky përgjithësisht nuk është rasti në mjediset klinike[46]. Temperatura e lëkurës rritet dhe bie me temperaturën e ambientit rrethues të pacientit. Megjithatë, temperatura e trupore mbetet relativisht konstante. Kjo është për shkak të një sistemi të jashtëzakonshëm termorregullues që është i organizuar në mënyrë skematike nëtre komponentë: ndjeshmëria aferente, kontrolli qendror dhe përgjigjet eferente (Figura 7).

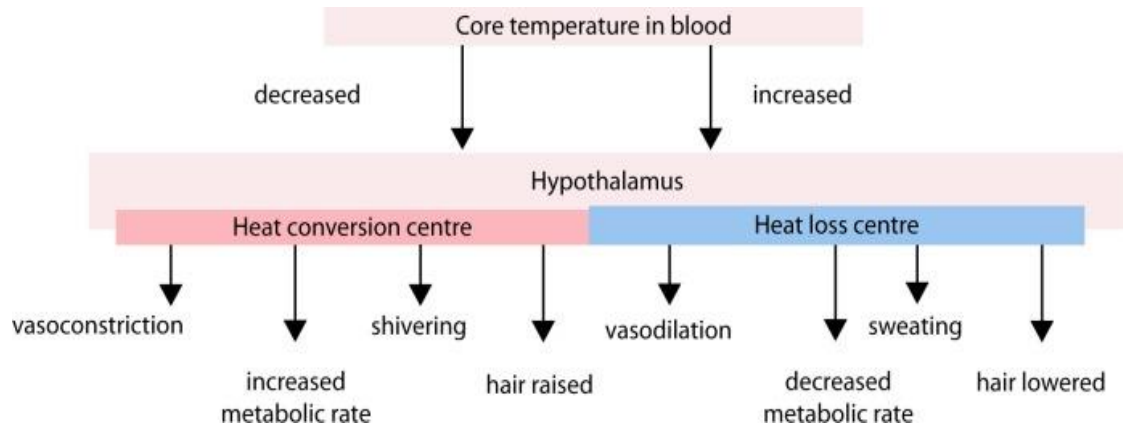
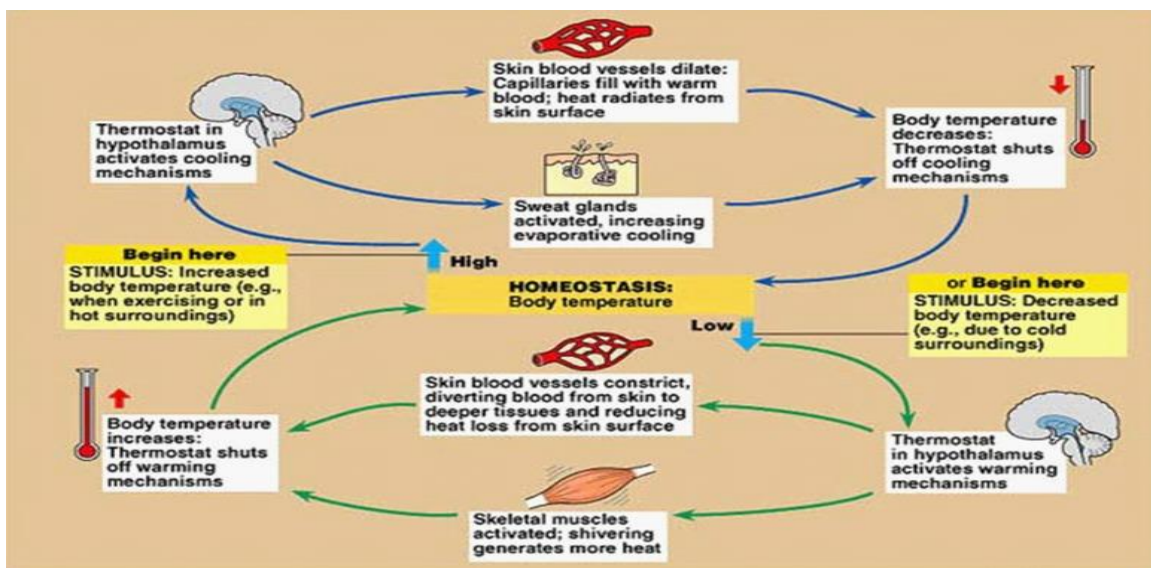


Figura 7 Kontrolli cerebrale i temperaturës

Ndjeshmëria aferente dhe kontrolli qëndror: Një pjesë e integritit dhe rregullimit të temperaturës mund të ndodhin në nivelin e palcës kurrizore. Sidoqoftë, hipotalamusi është qendra kryesore e kontrollit për termorregullimin pasi integron hyrjen më aferente dhe koordinon daljet e ndryshme eferente të nevojshme për të mbajtur një nivel normotermik. *Përgjigjja eferente*: Ndërsa receptorët e temperaturës transmetojnë informacion në hipotalamus, ky informacion integrohet dhe krahasohet me parametrat e pragut. Vlerat mbi ose nën këto pragje përcaktojnë përgjigjen eferente të gjeneruar. Daljet eferente nga hipotalamusi rregullojnë temperaturën e trupit duke ndryshuar fluksin e gjakut te lëkures, djersitjen, tonusin e muskujve skeletik dhe aktivitetin e përgjithshëm metabolik. Humbja e nxehtësisë nxitet nga vazodilatimi dhe djersitja, ndërsa nxehtësia ruhet duke frenuar këto procese. Prodhimi i nxehtësisë (termogjeneza) nxitet nga frisonet dhe rrit shkallën e përgjithshme metabolike (Figura 8).

Figura 8



2.2 Termorregullimi gjatë anestezisë së përgjithshme:

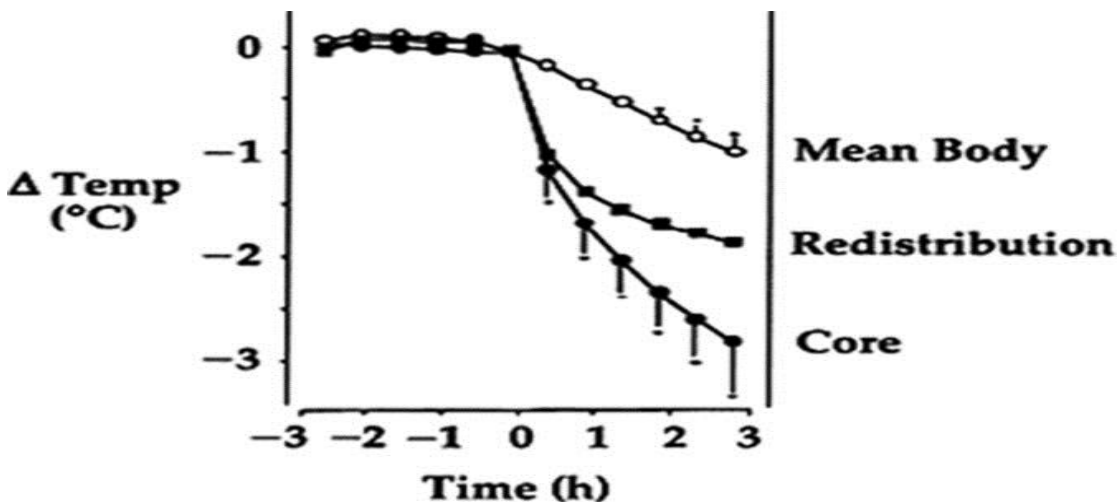
Shkaqet për hipoterminë gjate operacioneve nen anestezi të përgjithëshme, përfshijnë ekspozimin e pacientëve në një mjedis të ftohtë dhe pamundësinë për të reaguar me sjellje. Lëndet anestetike inhalatore, propofoli dhe opiatet humbjen nxehtësisë përmes vazodilimit. Ky proces është i komplikuar më tej nga fakti se këto barna, si dhe fentanyl dhe derivatet e tij, dëmtojnë drejtpërdrejt termorregullimin hipotalamik në një mënyrë të varur nga doza. Opioidet gjithashtu pengojnë përgjigjen e përgjithshme simpatike, gjë që pengon më tej çdo përpjekje për termorregullim. Efekti deprimues në hipotalamus rezulton në një prag të ngritur për përgjigjen e nxehtësisë, së bashku me një prag të zvogëluar për përgjigjen ndaj të ftohtit si vazokonstriksioni dhe frisonet. Prandaj, opioidet zgjerojnë intervalin normal të kufirit nga $\sim 0,2^{\circ}\text{C}$ deri në 4°C , [47] dhe pacientët nuk janë në gjendje të përshtaten me mjediset e ftohta si dhe humbjen e nxehtësisë nga vazodilatacioni [48]. Oksidi i azotit e ul termorregullimin në një masë më të vogël se përqendrimet ekuivalente të substancave të tjera inhalatore, midazolam ka ndikim minimal ose aspak [49] gjë që është e vërtetë edhe për benzodiazepinat e tjera [50]. Pas induksionit të anestezisë së përgjithshme, rënia e temperaturës së trupit ndodh në tre faza.

Faza 1. Rënia më e madhe ndodh gjatë gjysmës së parë të orës. Normalisht nxehtësia e trupit mbahet në mënyrë të pabarabartë të shpërndarë; temperatura e indeve qendrore është 2°C deri në 4°C më e lartë se temperatura e lëkurës. Megjithatë, pas induksionit të anestezisë, vazodilimi i kombinuar me një prag të ulët të ftohtë në hipotalamus lejon një rishpërndarje të nxehtësisë së trupit nga organet vitale në lëkurë, ku nxehtësia humbet kryesisht përmes rrezatimit.

Faza 2 fillon pas afërsisht 1 ore, pasi temperatura e trupore zvogëlohet me një ritëm më të ngadaltë dhe vazhdon në një mënyrë lineare pasi nxehtësia e humbur nga trupi tejkalon prodhimin e nxehtësisë.

Faza 3. Më në fund, pas 3 deri në 5 orë, fillon faza 3, pasi arrihet ekuilibri ku humbja e nxehtësisë përputhet me prodhimin e nxehtësisë dhe vazokonstriksioni i termorregulluar fillon të funksionojë [50] (Figura 9).

Figura 9



Monitorimi i temperaturës perioperative: Pajisjet e monitorimit të temperaturës ndryshojnë sipas llojit të transduktorit të përdorur dhe vendit që do të monitorohet. Transduktorët më të përdorur janë termistorët dhe termoçiftet. Një zhvillim më i fundit është përdorimi i monitorëve që lëshojnë infra të kuqe për të matur temperaturën; këta monitorë gjenden zakonisht në termometrat e kanalit aural, të cilët shpesh quhen termometra të membranës timpanike. Sensorët e kristalit të lëngshëm mund të përdoren gjithashtu për të matur temperaturën e lëkurës. Temperatura bazë është treguesi më i mirë i vetëm i temperaturës së trupit. Prandaj, të gjitha vendet jo-thelbësore të monitorimit të temperaturës duhet të gjykohen nga aftësia e tyre për të vlerësuar me saktësi temperaturën e trupore. Monitorimi i temperaturës bazë është i përshtatshëm për shumicën e pacientëve që i nënshtrohen anestezisë së përgjithshme, për të lehtësuar zbulimin dhe trajtimin e etheve, hipertermisë malinje dhe hipotermisë.

2.3 Vendet e monitorimit të temperaturës:

1- Kateteri i arteries pulmonare (PAC): Termistori PAC ndodhet në majën e skajit distal duke lejuar matjen e temperaturës qendrore të gjakut. Megjithëse është standardi i artë për matjen e temperaturës bazë, 4 ai nuk përdoret në mënyrë rutinë për shkak të disavantazheve të shumta duke përfshirë invazivitetin dhe efektivitetin e kostos.

2- Temperatura e ezofagut: Kjo zakonisht monitorohet me një sonde temperature që inkorporohet në fillim të ezofagut. Temperatura e ezofagut pasqyron me saktësi temperaturën trupore në pothuajse të gjitha kushtet. Këto matje, megjithatë, mund të ndikohen artificialisht gjatë anestezisë së përgjithshme nga përdorimi i gazrave të lagështuar nëse sonda nuk futet mjaft thelle[51]. Pozicioni optimal për sensorin tek të rriturit është afërsisht 45 cm nga hunda, që është 12 deri në 16 cm larg nga zemra [52] Pozicionimi më afër mund të rezultojë në ulje të rreme të temperaturave si rezultat i afërsisë me trakenë dhe ndikimit të gazrave të ftohtë dhe të thatë në vend. Sondat e temperaturës së ezofagut përdoren shpesh për lehtësinë e vendosjes së tyre dhe rrezikun relativisht minimal, dhe për shkak se vendi është i besueshëm.

3- Temperatura nazofaringeale: Temperatura nazofaringeale mund të matet me një sondë ezofageale të pozicionuar mbi qiellzë dhe është afër temperaturës së trurit dhe asaj qendrore.[53]

4- Temperatura e membranës timpanike: Për shkak se membrana timpanike e veshit është afër arteries karotide dhe hipotalamusit, temperatura e membranës timpanike është një masë e besueshme e temperaturës trupore dhe shpesh përdoret si referencë për vende të tjera. Kjo matje kërkon që një transduktor të vihet në kontakt me membranën timpanike.

5- Temperatura e fshikëzës urinare: Temperatura e fshikëzës matet me një kateter Foley dhe termistor ose termoelement të lidhur me temperaturë. Edhe pse temperatura e fshikëzës është një përafrim i afërt me temperaturën qendrore, saktësia e kësaj zone zvogëlohet me daljen e ulët të urinës dhe gjatë procedurave kirurgjikale në pjesën e poshtme të barkut[54].

6- Temperatura rektale: Matja e temperaturës rektale është një vend tjetër që përafron temperaturën e brendshme, por këto matje mund të ndikohen nga prania e jashtëqitjes dhe baktereve që gjenerojnë nxehtësi[55] Rrjedhimisht, temperatura rektale ka tendencë të tejkalojë temperaturën bazë. Temperaturat rektale dhe të fshikëzës mbeten

prapa vendeve të tjera qendrore të monitorimit gjatë kushteve në të cilat temperatura ndryshon me shpejtësi, siç është operacioni i bypass-it kardiopulmonar.

7- Temperatura e lëkurës: Monitorimi intraoperativ i temperaturës së lëkurës ndikohet nga disa faktorë; Rishpërndarja nga organet vitale në periferike, e cila mund të shihet në induksionin e anestezisë, ndryshimet termorregulluese në tonin vazomotor të shkaktuar kur hipotermia qendrore fillon vazokonstriksionin kutan intraoperativ, i cili mund të çojë në një reduktim të fluksit të gjakut dhe temperaturës së lëkurës, dhe në fund ndryshime në temperaturën e ambientit.

8- Temperatura aksilare: Temperaturat aksilare janë relativisht afër temperaturës trupore dhe mund të jenë një zgjedhje e arsyeshme në pacientë të përzgjedhur. Megjithatë, saktësia e tij është e diskutueshme, përveç nëse sonda është e vendosur me kujdes në pozicionin e duhur [56].

2.4 Hipotermia si një strategji protektive

Hipotermia kishte demonstruar përfitime në infarkt të miokardit, transplantin e organeve, bypass-in kardiopulmonar (CPB), dëmtimin e palcës kurrizore (Spinal Cord Injury), isheminë e zorrëve dhe isheminë hipoksike neonatale[57]. Menyra se si hipotermia mund të jetë e dobishme nuk është e thjeshtë pasi veprimi i saj ndërmjetësohet nëpërmjet ndryshimeve komplekse sistematike dhe qelizore; për më tepër, ndryshime të tilla mund të ndryshojnë shumë në varësi të gjendjes patologjike dhe metabolike. Megjithatë, shembuj nga natyra kanë treguar se hipotermia fiziologjike mund të vërehet në speciet që normalisht hibernojnë. Në këto kafshë, temperatura e trupit dhe metabolizmi bie në një mënyrë siç vërehet kur aplikohet hipotermia e qëllimshme[57].

Hipotermia mund të klasifikohet në bazë të thellësisë së ftohjes nga një temperaturë normale e trupit prej 37-38°C: hipotermi e lehtë (32-35°C), hipotermi e moderuar (28-32°C) dhe hipotermi e thellë (<28°C). . Ndërsa hipotermia e thellë është përfaqëuar nga subspecialitete të ndryshme kirurgjikale, efekti neuroprotektiv i hipotermisë së lehtë deri në mesatare duket të jetë i ngjashëm me atë të thellë[58]. Kështu, uljet më pak të thella të temperaturës së trupit janë favorizuar nga disiplina të tjera, pasi është më e lehtë të ftohen pacientët jokirurgjik në këto temperatura të synuara dhe rreziqet e komplikimeve mjekësore si infeksioni, aritmia, hipokalemia, koagulopatitë dhe madje edhe dështimi i zemrës janë më të ulëta[58].

2.4.1 Historia e hipotermisë terapeutike

Hipotermia terapeutike u përdor për herë të parë në vitin 1960 në pacientët me insulte neurologjike akute. Publikimi "Menaxhimi i pacientit në koma" [59] u botua në vitin 1965. Kjo përvojë e hershme ishte e rëndësishme në evoluimin e rekomandimit aktual nga Shoqata Amerikane e Kardiologjise dhe Komiteti Ndërkombëtar për Reanimacionin[59]. Për më tepër, në vitin 1964, "ABC-të e parë të ringjalljes"[59] rekomanduan që hipotermia të mund të përdoret në pacientët në koma pas rifitimit të suksesshëm të hemodinamikës[60]. Ky rekomandim ndiqet edhe sot e kësaj dite[59].

Megjithatë, hipotermia terapeutike filloi të humbiste vlerën në vitet 1980. Kjo rezultoi, pjesërisht, nga aplikimi i tepruar në disa pacientë, të cilët u trajtuan për kohëzgjatje më të gjatë se një javë dhe në temperatura në intervalin mesatar (28°C deri në 32°C) dhe jo të moderuar (33°C deri në 35°C) e cila rezultoi me komplikime[61].

2.4.2 Mekanizmat protektivë të hipotermisë së induktuar

Ka shumë mekanizma me të cilët hipotermia mund të jetë citoprotective. Literatura e mëparshme është përqendruar në aftësinë e saj për të ruajtur rezervat metabolike dhe kështu ta kthejë indin ose organizmin në një gjendje "të pezulluar"[62]. Kjo mbajtje e trupit pezulluar, përkufizohet si induksion terapeutik i një gjendje tolerance ndaj ishëmisë së plotë të përkohshme sistematike.

Objektivat e animacionit të pezulluar përfshijnë:

a) Për të ndihmuar në shpëtimin e viktimave me hemoragji të medha, përkohësisht të pakontrollueshëm, të ndjekur nga ringjallja e vonuar;

b) Për të ndihmuar në shpëtimin e disa rasteve jo-traumatike të vdekjes së papritur, në dukje jo të ringjallshme përpara riparimit të caktuar; dhe

c) Të mundësojë kryerjen e procedurave të zgjedhura kirurgjikale (të zgjedhura), të cilat janë të realizueshme vetëm në një fushë pa gjak.

Hipotermia në përgjithësi është parë si një mjet me të cilin mund të frenohet sinteza e proteinave [63]. Megjithatë, nocioni i përhapur gjerësisht se hipotermia mbron sepse temperaturat më të ulëta e ngadalësojnë metabolizmin nuk është plotësisht i saktë. Hulumtimet e fundit kanë treguar se hipotermia mund të ndryshojë një sërë rrugësh të vdekjes qelizore dhe të mbijetesës së qelizave, duke përfshirë rregullimin e gjeneve që rezultojnë në frenimin e apoptozës dhe inflamacionit[63] dhe up-regulation të faktorëve anti-apoptotik[64] ose trofik[65].

Në disa studime, hipotermia është parë si një up-regulation i një grupi të "proteinave të goditjes nga të ftohtit" në temperatura midis 25-33°C. Ky up-regulation mund të rregullojë potencialisht mbijetesën e qelizave në një pikë delikate në rrugët e vdekjes së qelizave. Këto proteina të goditjes së ftohtë përfshijnë CIRP (Cold Inducible RNA Protein) dhe RNA-binding motif protein 3 (RBM3). CIRP është spekuluar për të mbrojtur dhe ruajtjen e ARN-së gjatë stresit dhe mbron nga apoptoza me anë të up-regulation të extracellular signal-regulated kinase (ERK), e cila është e përfshirë në një rrugë të mbijetesës qelizore[66]. RBM3 gjithashtu mund të mbrojtë qelizat nga vdekja duke vepruar në një mënyrë të ngjashme me frenuesin e apoptozës të lidhur me X (XIAP)[67]. Përafërsisht 5% e konsumit të oksigjenit dhe glukozës reduktohet për gradë celsius ftohje të trurit. Hipotermia gjithashtu mendohet se implikon energjinë e trurit dhe fluksin e gjakut me një shkallë më të ulët për indin cerebral[68]. Dëmtimet shkaktohen clirimin e aminoacideve ngacmuese (ndoshta një fenomen specifik në tru). Glutamati njihet se fuqizon dëmtimin e trurit duke u lidhur me receptorët e tij jono-tropikë dhe lejon hyrjen e niveleve toksike të kalciumit. Një mekanizëm kyç në mbrojtjen hipotermike të trurit është parandalimi i kësaj rritjeje toksike[69].

Aktivizimi i leukociteve periferike dhe mikroglia rezidentë në tru ndodh gjithashtu pas dëmtimit të trurit, dhe hipotermia e moderuar është treguar nga studiues të shumtë se pengon këtë aktivizim dhe në mënyrë që siguron mbrojtje ndaj dëmtimit ishëmik[70]. Frenimi i këtij aktivizimi mund të shpjegohet me vëzhgimin se hipotermia frenon faktorin e transkriptimit pro-inflamator NFκB[71]. Efektet antiapoptotike të hipotermisë janë dokumentuar gjithashtu nga disa kërkues. Hipotermia ul numrin e qelizave apoptotike[72] dhe zvogëlon shprehjen e gjeneve pro-apoptotike[73].

2.4.3 Hipotermia për neuroproteksion:

Puna e mëparshme ka treguar se shtrirja e neuroproteksionit nga hipotermia nuk lidhet me sasinë e ftohjes, por me kohën kur fillon ftohja dhe kohëzgjatja e tij[74]. Efekte të ngjashme të neuroproteksionit janë vërejtur kur ftohja në 30-34°C dhe ajo e vërejtur në 25°C. Klinikisht, ftohja në 35°C duket të jetë po aq e dobishme sa 33°C, ndërkohë që shkakton më pak komplikime[75]. Koha e fillimit të ftohjes është gjithashtu e rëndësishme, pasi gjasat për një rezultat më të mirë duket se varen nga fillimi i mëparshëm[76]. Ftohja e zgjatur (24-48 orë) është thelbësore për mbrojtje afatgjatë dhe të qëndrueshme[77]

Në një kontekst të tillë, hipotermia ishte përdorur në situata të ndryshme klinike që synonin neuroproteksionin:

1- Arresti kardiak: Studimet klinike tani tregojnë se hipotermia e lehtë përmirëson rezultatin neurologjik nga arresti kardiak[64]. Një studim multi-central në Evropë me 274 pacientë me arrest kardiak për shkak të fibrilacionit ventrikular dhe tregoi se ftohja në 32°C deri në 34°C gjatë një periudhe prej 24 orësh kishte një mbrojtje të konsiderueshme. Si pasojë e hipotermisë terapeutike, vdekshmëria 6 mujore u reduktua nga 76/138 (normotermi) në 56/137 (hipotermi, $P < 0,05$). Pacientët e ftohur gjithashtu kishin një rezultat të përmirësuar neurologjik 6 muaj më vonë, krahasuar me ata që nuk ishin ftohur[78]. Një tjetër provë klinike në Australi përfshiu 77 pacientë të cilët kishin pesuar arrest kardiak dhe në mënyrë rastësore u trajtuan ose me hipotermi (33°C brenda 2 orëve pas kthimit të qarkullimit dhe u mbajtën për 12 orë) ose u mbajtën në normotermi. Në këtë studim të dytë, 49% e pacientëve që morën hipotermi mbijetuan me një rezultat të mirë neurologjik, ndërsa vetëm 26% e pacientëve mbijetuan në grupin e normotermisë ($P < 0.05$)[79]

2- Trauma cererale:

Hipotermia është përdorur në traumat e trurit për shumë vite dhe janë publikuar rezultatet e disa provave të vogla klinike[80]. Një studim tregoi përfitime modeste, por kalimtare në pacientët me traumë në kokë, me kushtin që Grada e Komës sipas Glasgow (GCS) të ishte midis 5-7 [81], por studimet e mëtejshme të rriturit janë në vazhdim për të sqaruar nëse ndërhyrja e mëparshme mund të rezultojë në një rezultat të favorshëm.

3- Encefalopatia hipoksike neonatale: Studimet klinike të hipotermisë terapeutike tek neonatët me encefalopati hipoksike sugjerojnë gjithashtu një përfitim në këtë popullatë pacientësh. Një studim i publikuar së fundmi në vitin 2008, Hipotermia Totale e Trupit për Studimin e Encefalopatisë Neonatale, tregoi përfitime të ngjashme tek të porsalindurit me asfiksi perinatale që morën ftohje të gjithë trupit brenda një periudhe të ngjashme kohore[82]. Rezultati parësor në moshën 18 muajsh tregoi se foshnjat e ftohura kishin mbijetesë dhe rezultate neurologjike më të mira se ato që nuk kishin qene në hipotermi. Megjithatë, përcaktimi i pacientit optimal për hipotermi ende nuk është përcaktuar, dhe studimet pasuese janë në vazhdim.

4- Insultet ishemiike cerebrale: Studimet eksperimentale të goditjes në tru kanë treguar efektet neuroprotektive të hipotermisë kur ftohja aplikohet në intervalin nga 24°C deri në 33°C[83] me temperaturat në intervalin e nga i lehtë deri në mesatar toleroheshin më mirë. Koha e ftohjes është gjithashtu e rëndësishme, pasi hipotermia duhet të fillojë brenda 2-3 orëve nga fillimi i ishemiisë.

Një sfidë e rëndësishme në aplikimin e hipotermisë tek pacientët me goditje në tru është se ndryshe nga kushtet e tjera neurologjike, pacientët me goditje në tru janë përgjithësisht të zgjuar dhe nuk e tolerojnë ftohjen. Ashtu si ajo që haset në studimet e arrestit kardiak dhe dëmtimit të trurit, arritja e temperaturës së synuar dhe ruajtja e saj, veçanërisht te njerëzit e rritur, është sfiduese.

5- Insultet hemorragjike: Ndryshe nga ajo e vërejtur në modelet e ishemiisë së trurit, studimet e hipotermisë terapeutike në hemorragjinë e trurit janë më pak të qëndrueshme. Ndërsa disa studime kanë treguar efekte të dobishme të hipotermisë në Intracerebral Brain Hemorrhage, të tjerët jo[66]. Një arsye pse reagimi i goditjes hemorragjike është kaq i larmishëm, është se ftohja mund të ndikojë gjithashtu në sistemet koaguluese endogjene dhe trombolitike dhe mund të predispozojë për hemoragji me përkeqësim të mundshëm.

2.4.4 Hipotermia për interventet kardiake:

Bypass-i kardiopulmonar (CPB), me potencialin e tij për luhatje të temperaturës, ofron sfida të mëdha për oksigjenimin dhe perfuzionin cerebral. Dy parimet fiziologjike, shkalla funksionale dhe strukturore metabolike cerebrale e oksigjenit (cerebral metabolic rate of oxygen- CMRO₂), janë jetike për të kuptuar rëndësinë e temperaturës në pacientët që i nënshtrohen CPB[84]. Tek njerëzit, CMRO₂ është afërsisht 20% në metabolizmin bazal: afërsisht 3.5 mL/100g- 1/min- 1. Nga totali i CMRO₂, 60% përdoret për të mbështetur funksionin elektrofiziologjik cerebral (CMRO₂ funksionale) dhe 40% përdoret për ruajtjen e integritetit qelizor (CMRO₂ strukturore). Temperatura është i vetmi agjent i njohur për të ndikuar si CMRO₂ funksionale ashtu edhe strukturore; CMRO₂ totale zvogëlohet 6%-7% për gradë celsius reduktim të temperaturës. Nga ana tjetër, ilaçet anestetike ndryshojnë vetëm CMRO₂ funksionale[85].

Hipotermia intraoperative përdoret në shkallë të ndryshme në procedurat kirurgjikale që kërkojnë CPB ose ndalim të qarkullimit të gjakut. Shkallët relativisht të vogla të hipotermisë, p.sh., 2-3°C, mund të ofrojnë mbrojtje të konsiderueshme të trurit[86]. Efektet unike dhe të dobishme të hipotermisë më të thellë konsistojnë në uljen e ritmeve metabolike funksionale dhe strukturore, duke e bërë atë superior ndaj çdo medikamenti neuroprotektiv.

Përveç efekteve në metabolizëm, mekanizma të tjerë të hipotermisë terapeutike përfshijnë supresionin e radikaleve të lira, frenimin e reaksioneve enzimatisht destruktive, reduktimin e kërkesave metabolike në regjionet me perfuzion të ulët dhe frenimin e biosintezës, çlirimit dhe kapjes së neurotransmetuesve ngacmues[87]. Nëpërmjet këtyre mekanizmave, hipotermia siguron një ekuilibër të favorshëm midis ofertës dhe kërkesës për oksigjen, ngadalëson fillimin e depolarizimit ishemi, zvogëlon çlirimin e kalciumit intraqelizor të induktuar nga ishemia dhe frenon aktivitetin e sintezës së oksidit nitrik.

Fluksi i gjakut cerebral (Cerebral blood flow CBF) zvogëlohet ndërsa temperatura zvogëlohet gjatë CPB[88] me gjurmimin e elektroencefalogramit që bëhet izoelektrik në afërsisht 18°C. Përdorimi i barnave anestetike IV, në veçanti tiopental, redukton kërkesat metabolike cerebrale përgjegjëse për funksionin e trurit dhe aktivitetin sinaptik, kondita të arritura gjatë gjendjes së elektroencefalografise izoelektrike [89].

Hipotermia përdoret gjerësisht në kardiokirurgjinë e hapur jo vetëm për të mbrojtur kundër ishemiisë perioperative të trurit që mund të zhvillohet potencialisht[90], por edhe ate te miokardit. Pas okluzionit së arteries koronare, miokardi duron uljen e oksigjenit, energjisë dhe vdekjen e qelizave nëse nuk shpëtohet brenda nje afati kohor. Për disa

dekada, kardiokirurgët kanë përdorur hipotermisë për të mbrojtur zemrën që nuk punon gjatë operacioneve në zemër të hapur[91]. Në një zemër ishemike që punon, hipotermia e moderuar (34°C) ruan perfuzionin mikrovaskular si dhe punën e saj[65]. Përveç ruajtjes së tkurrjes së miokardit pas ishemisë, studimet në një model lepuri të infarktut akut të miokardit treguan se hipotermia rajonale e miokardit (32°C), e nisur 10 minuta para ripperfuzionit dhe e mbajtur për 2 orë, përmirësoi ndjeshëm revaskularizimin, reduktoi "fazën e ishemisë", nekrozin e miokardit dhe madhësinë e infarktut[92]. Ashtu si truri, koha e hipotermisë është një shqetësim kryesor për të shpëtuar zemrën nga ishemia. Disa studime kanë treguar efekte të dobishme të hipotermisë në mbrojtjen kardio kur ftohja filloi përpara fillimit të ishemisë[93]. Hipotermia pas insultit është treguar gjithashtu se përfiton nga ishemia eksperimentale e miokardit (MI). Pavarësisht nëse filloi para ose pas fillimit të ishemisë, hipotermia e lehtë rezultoi në mbrojtje me kusht që temperatura e synuar (temperatura 2-2,5°C më e ulët se normalja) të arrihej në kohën e ripperfuzionit të arteries koronare, duke rezultuar në një mbrojtje të theksuar[94].

Mekanizmat e mundshëm të mbrojtjes duket se janë paralel me ato të përshkruara për isheminë e trurit. Studimet kanë treguar korrelacione midis mbrojtjes dhe kërkesës së reduktuar të energjisë[95], zvogëlimit të vonuar të ATP[96], shprehjes së induktuar të Heat shock Protein (HSP70)[97], uljes së vdekjes apoptotike të qelizave përmes zvogëlimit të shprehjes së gjenit supresor të tumoral p53[95] dhe përmirësimit të fluksit të gjakut në mikrovaskularizimin e miokardit[98]

Aplikimi klinik i hipotermisë për kardioproteksion është përdorur kryesisht në mjedisin intraoperator megjithatë, disa studime më të vogla janë kryer në pacientët me infarkt akut të miokardit. Konsideratat në një masë specifike për zemrën përfshijnë funksionin e dëmtuar të zemrës me ftohjen.

2.4.5 Indikacione të tjera për hipotermi:

1) Dëmtimi i palcës kurrizore (Spinal Cord Injury -SCI): Hipotermia e lehtë gjithashtu uli proliferimin e astrociteve dhe kapilarëve, gjë që mund të ndikojë në rigjenerimin e aksonëve. Megjithatë, studimet laboratorike duket se kryesisht sugjerojnë se hipotermia përmirëson rikuperimin e aksonit[99]. Ende nevojiten studime për të përcaktuar metodat optimale të ftohjes, thellësinë dhe kohëzgjatjen e ftohjes, kohën e ftohjes dhe kandidatët idealë për ftohje.

2) Encefalopatia hepatike: Insuficiencia e rëndë e mëlçisë mund të rrisë akumulimin e metabolitit toksik në trup me gjakun portal që kalon në qarkullimin sistematik. Hipotermia e lehtë mund të përmirësojë efektet e dëmshme të dështimit të mëlçisë duke përmirësuar metabolizmin e amoniakut, duke shtypur inflamacionin, duke normalizuar osmolaritetin e trurit dhe rrjedhjen e gjakut cerebral[100].

3) Pacientët me traumë dhe hemoragji hipotensive: Hemoragjia e rëndë është një shkak i shpeshtë i hipotensionit dhe shokut në pacientët me traumë. Meqenëse hipotensioni nuk zhvillohet deri në humbjen e më shumë se 30-40% të vëllimit të gjakut, këto dëmtime shpesh janë fatale dhe duhen menaxhuar me shpejtësi për të shmangur vdekjen. Hipotermia e lehtë deri në mesatare ul rrahjet e zemrës dhe rrit rezistencën sistemike vasculare duke ruajtur vëllimin e goditjes dhe presionin e gjakut. Prandaj, hipotermia zvogëlon kërkesat metabolike kardiace duke mbajtur prodhimin kardiak dhe perfuzionin e miokardit[101]. Në një model të hemorragjisë së pakontrolluar, hipotermia e lehtë deri në mesatare e

shkaktuar nga ftohja sipërfaqësore vonoi fillimin e arrestit kardiak dhe përmirësoi ndjeshëm mbijetesën të minjtë[102].

2.4.6 Rreziqet e mundëshme që lidhen me hipoterminë terapeutike

Kombinimi i dëmtimit të kontrollit të termorregullimit të shkaktuar nga anestezia dhe ekspozimi në një mjedis të ftohtë të dhomës së operacionit i bën shumicën e pacientëve kirurgjikale hipotermikë. Disa studime të mundshme, të rastësishme kanë demonstruar komplikime të ndryshme të shkaktuara nga hipotermia.

- *Ishemia e miokardit:*

Dëshmitë që lidhin hipoterminë perioperative me komplikimet e miokardit fillimisht u bazuan në një analizë retrospektive të të dhënave të mbledhura prospektivisht për një qëllim tjetër[103]. Këto të dhëna treguan se pacientët me hipotermi kishin më shumë gjasa të përjetonin ishemi të miokardit dhe aritmi ventrikulare.

Mekanizmi me të cilin hipotermia e lehtë shkakton dëmtime të miokardit mbetet e paqartë. Hipertensioni i shkaktuar nga të ftohtit tek të moshuarit shoqërohet me një rritje trefish të përqendrimit të norepinefrinës plazmatike[104] e cila mund të rrisë stresin kardiak dhe të lehtësojë zhvillimin e aritmive ventrikulare. Hipotermia gjithashtu shkakton hipertension në pacientët e moshuar dhe ata me rrezik të lartë për komplikime kardiake[105].

- *Koagulopatia:*

Kirurgët kanë dyshuar prej kohësh se hipotermia prodhon koagulopati dhe rrit hemorragjine perioperative.. Schmied dhe kolegët[106] treguan se hipotermia e lehtë rrit humbjen e gjakut. Në studimin e tyre, pacientët u caktuan rastësisht në normotermi ose hipotermi të lehtë gjatë artroplastikës primare artikulationit kokso-femoral. Hipotermia trupore vetëm 1,6°C rriti humbjen e gjakut me 500 ml (30%) dhe rriti ndjeshëm kërkesën për transfuzion. I njëjti grup më pas konfirmoi përfitimet hemostatike të mbajtjes së normotermisë intraoperative në një analizë retrospektive[107] Në të kundërt, një studim tjetër i humbjes së gjakut gjatë artroplastikës së artikulationit kokso-femoral dështoi të identifikonte varësinë e temperaturës nga humbja e gjakut[108].

Tre mekanizma të përgjithshëm kontribuojnë në çrregullimet e koagulimit të lidhura me temperaturën: funksioni i trombociteve, funksioni i enzimës së faktorit të koagulimit dhe aktiviteti fibrinolitik.

- Hipotermia dhe funksioni i trombociteve: Numri i trombociteve mbetet normal gjatë hipotermisë së lehtë. Megjithatë, Valeri dhe kolegët[109] treguan se hipotermia e lehtë perioperative dëmtoi seriozisht funksionin e trombociteve. Frenimi ishte një fenomen rreptësisht lokal: koha e gjakderdhjes u rrit në mënyrë të krahasueshme nga hipotermia sistemike ose lokale. Puna e mëvonshme tregoi se defekti rezultoi nga çlirimi i reduktuar i tromboksanit A₂[110].

- Hipotermisë dhe funksioni i enzimës së dhe faktorit të koagulimit: Një tipar i koagulopatisë hipotermike është se testet standarde të koagulimit, duke përfshirë kohën e protrombinës dhe kohën e pjesshme të tromboplastinës, mbeten normale[111]. Arsyeja është se testet kryhen normalisht në 37°C, pavarësisht nga temperatura e pacientit. Këto nganjëherë zgjasin nga hipotermia kur kryhen në temperaturën aktuale bazë të pacientit. Rohrer et al demonstuan se seritë e reaksioneve enzimatike të kaskadës së koagulimit

frenohen fuqishëm nga hipotermia, siç tregohet nga zgjatja dramatike e kohës së protrombinës dhe testet e pjesëshme të kohës së tromboplastinës në devijimet hipotermike nga temperatura normale në një situatë ku nivelet e faktorëve dihej se ishin të gjithë normale[112].

- Hipotermia dhe aktiviteti fibrinolitik: Fibrina është një element kryesor strukturor Në koagulimin e gjakut, por i nënshtrohet degradimit nga plazmina, forma enzimatike e aktivizuar e plazminogenit. Shndërrimi i plazminogenit në plazminë është në thelb të mekanizmit fibrinolitik. Të dhënat paraprake sugjerojnë se fibrinoliza mbetet normale gjatë hipotermisë së lehtë, por rritet ndjeshëm gjatë hipertermisë, duke sugjeruar që koagulopatia e induktuar nga hipotermia nuk rezulton nga liza e koagulit. Efektet përkatëse të temperaturës në aktivizimin e plazminogenit nuk janë përcaktuar ende, por të dhënat tromboelastografike sugjerojnë se hipotermia dëmton formimin e koagulimit në vend që të lehtësojë degjenerimin e saj[113].

- *Infeksioni dhe shërimi i plagëve:*

Hipotermia dëmton kryesisht infeksionin dhe shërimin e plagës nëpërmjet vazokonstriksionit termorregullues dhe dëmtimit të funksionit imunitar. Hipotermia shkakton vazokonstriksion termorregullues[114], vazokonstriksioni ul presionin e perfuzionit të oksigjenit dhe incidenca e infeksionit të plagës lidhet me presionin e perfuzionit të oksigjenit [115]. Provat që tregojnë se hipotermia e lehtë dëmton drejtpërdrejt funksionin imunitar, duke përfshirë prodhimin e antittrupave të ndërmjetësuar nga qelizat T dhe eliminimin oksidativ bakterial jospecific nga neutrofilet, u demonstruan mbi 30 vjet më parë[116].

- *Diskomforti termik:*

Është treguar se ndjesia e të ftohtit në periudhën e menjëhershme postoperative është pjesa më e keqe për pacientët gjatë shtrimit në spital, ku disa pacientë madje e vlerësojnë ndjesinë si më të keqe se dhimbja kirurgjikale[117].

- *Efekte të tjera:*

Megjithëse rëndësia e tyre klinike mbetet e parëndësishme, ka disa efekte të lidhura me hipoterminë: Hipokalemia[118] rritje e kardiotoksicitetit të bupivakainës[119] implikimi i lehtë i potencialeve të evokuara somatosensore[120] dhe zhdukje e sinjalit të oksimetrit nga vazokonstriksioni i mjaftueshëm[121].

2.4.7 Farmakokinetika dhe farmakodinamika me hipotermi:

Enzimata që lidhen me funksionin e organeve dhe metabolizojnë shumicën e medikamenteve janë shumë të ndjeshme ndaj temperaturës. Prandaj nuk është për t'u habitur që metabolizmi i anestetikeve varet nga temperatura. Megjithatë, çuditërisht, farmakokinetika e vetëm disa barnave anestetike është vlerësuar. Hipotermia gjithashtu ndryshon farmakodinamikën e barnave të ndryshme, veçanërisht gjatë anesteziave të paqëndrueshme.

Relaksantet e muskujve:

Kohëzgjatja e veprimit të bromidit të vekuroniumit dyfishohet në pacientët me një ulje të temperaturës së brendshme me 2°C[122]. Zgjatja hipotermike e veprimit të vekuroniumit rezulton nga një efekt farmakokinetik, pasi farmakodinamika e relaksuesve të muskujve është në thelb e pandryshuar nga hipotermia e lehtë[123].

Anestetikët inhalatore:

Tretshmëria e anestetikëve inhalatore rritet në hipotermi. Me një presion të pjesshëm të plazmës në gjendje të qëndrueshme, përmbajtja e anesteziës trupore rritet në temperatura me te ulta. Kjo nuk e ndryshon intensitetin e anesteziës, sepse ajo përcaktohet nga presioni i pjesshëm dhe jo nga përqendrimi i anesteziës. Megjithatë, mund të ngadalësojë rikuperimin nga anestezia sepse sasi më të mëdha të anesteziës përfundimisht duhet të eliminohen[114].

Anestetikët intravenoz:

Gjatë një infuzioni të vazhdueshëm të propofolit, përqendrimi plazmatik është afërsisht 30% më i madh se normalja kur individët janë hipotermikë 3°C. Rritja me sa duket rezulton nga një eliminim i reduktuar qendror dhe periferik. Hipotermia gjithashtu rrit përqendrimet plazmatike në gjendje të qëndrueshme të fentanylit me afërsisht 5%/°C. Efektet e hipotermisë së lehtë në metabolizmin dhe farmakodinamikën e shumicës së barnave të tjera ende nuk janë raportuar. Provat sugjerojnë se hipotermia është e lidhur me daljen e vonuar të pacientëve adulte nga njësia Dhomat e zgjimit post-operatore[124].

2.5 Menaxhimi i temperaturës gjatë operacionit kardiak

Rregjimi i temperaturës intraoperative zakonisht planifikohet para operacionit nga anesteziologu, kirurgu dhe perfuzionisti. Përzgjedhja dhe kuptimi i ndikimit të regjimit të temperaturës (normotermi, ose hipotermi e lehtë ose e moderuar ose e rëndë) zakonisht lidhet me llojin e kirurgjisë kardiake (duke përdorur ndalimin e qarkullimit të gjakut CPB ose operacionin e zemrës me rrahje).

Monitorimi i temperaturës gjatë bypass-it kardiopulmonar:

Bypass-i kardiopulmonar përbën një situatë sfiduese për monitorimin e temperaturës për shkak të shkallës së shpejtë dhe të jashtëzakonshme të nxehtësisë së transferuar përmes qarkut të bypass-it gjatë ngrohjes dhe ftohjes. Ndryshimet e temperature se organeve vitale janë më të shpejta për shkak të shpejtësisë së perfuzionit të gjakut në organet mediastinale. Ndryshimet termike nga organet vitale më pas shpërndahen ngadalë në periferi për shkak të natyrës më të ngadaltë të nxehtësisë që kalon nëpër inde në krahasim me qarkun e aparatit kardiopulmonar(CPB).

Gjatë CPB, vendet ku monitorohet temperatura trupore janë shume të dobishme për monitorimin e temperaturës. Megjithatë, kateteri i arteries pulmonare mund të mos japë një lexim të saktë të temperaturës për shkak të fluksit së zvogëluar në qarkullimin qendror. Temperaturat e vezikes urinare dhe rektale shpesh konsiderohen si vende të ndërmjetme të monitorimit të temperaturës gjatë bypass-it, sepse ato mbeten prapa vendeve kryesore, por ndryshojnë më shpejt se indet periferike. Gjatë operacionit kardiak, temperatura e vezikes urinare është e barabartë me temperaturën rektale kur rrjedhja e urinës është e ulët, por e barabartë me temperaturën e arteries pulmonare kur rrjedhja e urinës është e lartë[125]. Për shkak se fluksi i urinës është një përcaktues kaq i rëndësishëm i temperaturës në kardiokirurgji, është më mirë të merren parasysh si vendet kryesore ashtu edhe ato të ndërmjetme kur gjykohet përshtatshmëria e ringrohjes ose ftohjes. Temperatura e lëkurës, megjithëse nuk ka lidhje me temperaturën e trupore qendrore, mund të jetë e dobishme në vlerësimin e shpërndarjes së nxehtësisë në fund të bypass-it[126].

Menaxhimi i temperaturës gjatë bypass-it kardiopulmonar:
Teknikat e menaxhimit të temperaturës gjatë qarkullimit ekstrakorporal (ECC) në kirurgjinë e zemrës së hapur ndahet në tre grupe sipas temperaturës nazofarinale: grupi i hipotermisë së lehtë (32-35°C), grupi i hipotermisë së moderuar (26-31°C) dhe i thellë. grupi i hipotermisë (25°C).

Në CPB hipotermike, pacientët ftohen në 31-32°C pas fillimit të CPB. Ngrohja fillon 10-15 minuta para heqjes së klampit të aortës. Gradienti midis shkëmbyesit të nxehtësisë dhe nazofaringut gjatë ringrohjes do të mbahet në 2-3°C. Në CPB normotermikë, pacientët mbahen në normotermi gjatë gjithë procedurës (34-36°C)

2.5.1 CPB hipotermike kundrejt normotermike:

CPB hipotermike ishte bërë një praktikë e vendosur për kardiokirurgjinë e të rriturve nga fundi i viteve 1960 dhe përbënte pjesën më të madhe të praktikës kirurgjikale në shumicën e institucioneve deri në rifutjen e CPB të ngrohtë në fillim të viteve 1990[127]. Një rishikim sistematik i përfitimeve dhe rreziqeve të mbajtjes së normotermisë gjatë CPB në mesin e të rriturve që i nënshtroheshin operacionit kardiak ishte publikuar[128] dhe nuk tregoi asnjë përfitim të hipotermisë gjatë CPB në lidhje me vdekshmërinë, rrezikun e ishëmise cerebrale, uljen e funksionit kognitiv, fibrilacionin atrial, përdorimin e suportit inotropik ose baloni intra-aortike, infarkti i miokardit, të gjitha shkaktojnë infeksione dhe dëmtimi akut i veshkave pas operacionit kardiak ishin të krahasueshme. Për më tepër, CPB hipotermike u shoqëruan me një rrezik në rritje të rruazave të kuqe alogjene, plazmës së ngrirë të freskët dhe transfuzionit të trombociteve. Autorët arritën në përfundimin se "ruajtja e normotermisë gjatë bypass-it kardiopulmonar në kardiokirurgjinë e të rriturve është po aq e sigurt sa ajo e kirurgjisë hipotermike dhe shoqërohet me një rrezik të reduktuar të transfuzionit alogjenik të gjakut"[128] Ky rishikim sistematik mbështet provat e mëparshme në fusha të tilla ku CPB normotermike dhe kardioplegja e ngrohtë u përdorën njëkohësisht gjatë kardiokirurgjisë së të rriturve[129].

Nga ana tjetër, argumentet për teknikat CPB hipotermike janë ende të favorizuara për shkak të efektivitetit të saj në reduktimin e kërkesës për O₂ dhe në rritjen e tolerancës ishemike: këto argumente janë krijuar shumë kohë më parë[91]. Për më tepër, të tjerë argumentuan se reduktimi i shkallës metabolike të lidhur me hipoterminë do të lejonte gjithashtu përdorimin e flukseve të reduktuara të CPB [51]. Së fundi, meqenëse hipotermia kërkon hemodilution pasi hipotermia me gjak të plotë rezulton në hipertension gjatë CPB, futja e hipotermisë është e një rëndësie vendimtare në uljen e tendosjes në burimet e bankës së gjakut[130].

Zëvendësimi total i harkut të aortës (Total aortic arch replacement TARACH) në përgjithësi kryhet me ndalim qarkullimi hipotermik (hypothermic circulatory arrest HCA) në 15-22°C plus perfuzion cerebral selektiv (SCP) në një përpjekje për të minimizuar sëmundshmëritë neuropsikologjike të lidhura me këtë lloj operacioni. Megjithatë, fazat e ftohjes dhe rinxehjes së HCA kërkojnë kohë dhe komplikimet për shkak të CPB të zgjatur kardiopulmonar gje qe mbetet një problem serioz. Për më tepër, ka polemika të mëdha në lidhje me temperaturën dhe fluksin optimal të perfuzionit për SCP dhe afatin kohor të sigurt për HCA.

Në një provë të fundit, siguria dhe efikasiteti i TARACH me HCA të thellë (në temperaturat më të ulëta rektale prej 20-25°C) u krahasua me TARACH me HCA të vakët (32°C), në

mënyrë retrospektive. Njëzet e shtatë pacientë (grupi C) që iu nënshtruan TARCH me hipotermi të thellë në temperaturat më të ulëta rektale prej 20-25°C u krahasuan me 23 pacientë (grupi W), të cilët iu nënshtruan TARCH me hipotermi të vakët 32°C. Koha e ndalimit të qarkullimit të gjakut, koha e bypass-it kardiopulmonar, koha e operacionit, sasia e gjakut të transfuzuar dhe komplikimet neurologjike postoperative u reduktuan ndjeshëm në grupin W krahasuar me grupin C[131].

2.5.2 Menaxhimi i temperaturës gjatë operacioneve jashtë pompës:

Në kirurgjinë OPCAB(Off-Pump CABG), temperatura e pacientit ndikohet nga të njëjtat burime mjedisore të humbjes së nxehtësisë që hasin shumë pacientë të tjerë kirurgjikë jo-CPB. Për më tepër, për shkak të toraksit të hapur dhe ekstremiteteve të ekspozuara për marrje të graftit vaskular, mbajtja e normotermisë mund të jetë e vështirë.

Megjithëse temperatura optimale gjatë OPCAB nuk dihet qartë, përpjekjet për të ruajtur normoterminë përgjithësisht janë vendosur dhe normotermia është konsideruar si një qëllim, veçanërisht për të ndihmuar në ekstubimin në kohë të këtyre pacientëve. Këto përpjekje përfshijnë mbajtjen e një temperature të ngritur të ambientit të dhomës së funksionimit, ngrohjen e gazeve të ajrosura dhe lëngjeve intravenoze, batanije uji dhe detyrimin e ajrit të ngrohtë konvektiv mbi pjesët e pa ekspozuara të trupit.

Përfitimet e mundshme të mbajtjes së normotermisë janë diskutuar tërësisht dhe mund të përmbliken si: ruajtja e normotermisë, në vend të hipotermisë, mund të lehtësojë ekstubimin e hershëm të pacientit. Hipotermia ndryshon shpërndarjen dhe ul metabolizmin e shumicës së anestetikeve, duke përfshirë ilaçet anestezike dhe relaksuesit e muskujve, duke zgjatur kështu rikuperimin. Dridhja pas operacionit rrit shkallën metabolike dhe potencialisht çon në ishemi të miokardit; koagulopatitë, rritja e incidencës së infeksionit të plagës kirurgjikale dhe ishemitë kardiake perioperative janë faktorë të tjerë të mundshëm rreziku[132].

Normotermia është vërtetuar se shoqërohet me performance më të mira kardiake dhe vaskulare, një shkallë më të ulët të dëmtimit kardiak dhe një përgjigje më të ulët inflamatore. Lidhja e ngushtë midis niveleve të rritura të interleukinës-6 dhe troponin-I tregon një efekt të mundshëm të dëmshëm të uljes së temperaturës në rezultatin e pacientit. [133] Gjatë bypass-it të arterieve koronare off-pump, hipotermia rrit vazokonstriksionin, pas ngarkesën e miokardit, koagulopatinë dhe hemoragjine pas operacionit[134].

Woo dhe kolegët[134] treguan se gjatë bypass-it të arterieve koronare jashtë pompës, hipotermia rrit vazokonstriksionin, pas ngarkesën e miokardit, koagulopatinë dhe hemoragjine pas operacionit. Nga ana tjetër, një studim i rastësishëm i ardhshëm për të vlerësuar efektin e ngrohjes së lëngjeve duke përdorur sistemin Hotline™ gjatë operacionit të bypass-it të arterieve koronare (OPCAB) pa pompë, nuk tregoi dallime të rëndësishme midis 2 grupeve të menaxhimit të temperaturës, në param.trat hemodinamikë, përqendrimet e katekolaminave në serum, kohëzgjatjen. qëndrimi në njësinë e kujdesit intensiv ose kohëzgjatja e qëndrimit në repart, megjithëse ngrohja e lëngjeve IV me sistemin Hotline™ ishte në gjendje të parandalonte hipoterminë[135]

Përsëri, është e qartë se temperatura optimale gjatë OPCAB nuk dihet. Përpjekjet për të ruajtur normoterminë përgjithësisht vlerësohen, megjithatë nuk ka njohuri nëse menaxhimi i temperaturës gjatë një procedure të tillë mund të ndikojë pozitivisht në rezultatin e pacientit.

2.5.3 CPB dhe përgjigja inflamatore.

Hipotermia terapeutike gjatë kirurgjisë kardiake është përdorur gjerësisht për neuroproteksion dhe kardioproteksion përgjigjen inflamatore sistemike për shkak të CPB. Studimet sugjerojnë se proteinat e goditjes nga te ftohtit (RNA-binding motif 3 RBM3), i cili induktohet në përgjigje të hipotermisë, luan një rol kyç në mbrojtjen e organeve të shkaktuara nga hipotermia. Deri më sot, studimet mbi RBM3 është kryer ekskluzivisht in vitro ose në modelet e kafshëve, dhe zbulimi dhe rregullimi i RBM3 në gjakun e njeriut nuk është hetuar deri më tani. Qëllimi i këtij studimi ishte të studjonte nivelin e proteinës RBM3 dhe profilin e shprehjes së citokinës të përfshirë në përgjigjen inflamatore në pacientët me sëmundje kongjenitale të zemrës që i nënshtrohen një operacioni kardiak që përfshin CPB dhe hipotermi terapeutike. U krye një provë prospektive me një qendër me 23 pacientë që i nënshtroheshin një operacioni kardiak me CPB. Proteina RBM3 u mat në mostrat e serumit të gjakut të mbledhura nga pacientë dhe individë të shëndetshëm duke përdorur një analizë të re imunorobente të lidhur me enzimën. Nivelet e citokinës u analizuan nga mostrat e njollave të thata të gjakut duke përdorur një Immunoassay Quanterix Simoa. Për herë të parë, proteina RBM3 u zbulua në mostrat e gjakut të pacientëve me sëmundje kongjenitale të zemrës që i nënshtroheshin një operacioni kardiak. Kështu, përqendrimet e proteinës RBM3 u rritën ndjeshëm te pacientët pas operacionit kardiak me CPB dhe hipotermi të lehtë në krahasim me nivelet para operacionit. Për më tepër, një reaksion kompleks imunitar me induksion domethënës të citokineve pro-inflamatore (interleukina [IL]-1 beta, IL-6, IL-8, IL-16, IL-18, proteina kemotaktike monocitare 1, ligandi CC-kemokin [CCL]3, CCL4, molekula e ngjitjes ndërqelizore-1) në përgjigje të CPB u zbulua. Rritje të konsiderueshme të përqendrimeve të faktorit të rritjes endoteliale vaskulare dhe të matricës metallopeptidase 3 që pasqyrojnë isheminë/lëndimin e shkaktuar nga riperfuzioni u vunë re 24 orë pas shkëputjes nga CPB. Përdorimi i CPB është ende i lidhur me një përgjigje komplekse inflamatore. Proteina RBM3 është e matshme në mostrat e gjakut të pacientëve me përqendrime dukshëm më të larta pas operacionit kardiak me CPB dhe hipotermi të lehtë deri në mesatare. RBM3 është një kandidat i ri si një biomarker për hipoterminë terapeutike dhe një objekt i ri i mundshëm terapeutik për mbrojtjen e organeve[136].

KAPITULLI III

BNP, TnI dhe LA, cfare perfaqesojne dhe vlera e tyre ne kirurgjine kardiake

3.1 Çfarë është BrainNatriuretic Peptide ?

Peptidi natriuretik i trurit (BNP) është një anëtar i një familjeje prej katër peptidesh natriuretike humane që ndajnë një strukturë unazore të përbashkët 17-peptide. I pari u identifikua në 1983 dhe u emërua peptid natriuretik atrial (ANP).

ANP është një polipeptid me 28 aminoacide që rezulton nga fundi C-terminal i prohormonit proANP. Burimi është kryesisht në atriumet kardiake dhe ANP sekretohet shpejt në përgjigje të shtrirjes dhe distensionit atrial. Zemrat normale sekretojnë sasi jashtëzakonisht të vogla të ANP, por nivele të larta gjenden te pacientët me hipertrofi të ventrikulit të majtë (LV) dhe sëmundje të valvulës mitrale.

ANP u zbulua së pari, por në 1988, një molekulë e lidhur ngushtë u identifikua në trurin e derrit, prandaj emri mjaft i gabuar i BRAIN në nomenklaturë. Përqendrimet e BNP u zbuluan të jenë më të larta dhe kështu ofruan një biomarker më të matshëm të rritjes së presionit të mbushjes së ventrikulit dhe mosfunksionimit të LV.

BNP ruhet si një pararendës polipeptid 108 aminoacidesh (proBNP). Kjo ruhet në granula sekretore në të dy barkushet dhe, në një masë më të vogël, në atria. In Vivo, ndarja e prohormonit proBNP prodhon 32 aminoacide BNP biologjikisht aktive, si dhe pro-BNP terminal N-terminal 76 aminoacidesh biologjikisht inerte (NT-proBNP). Të 2 fragmentet sekretohen në plazmë në sasi ekuimolare dhe nivele të rritura janë të pranishme si në mosfunksionim ventrikular simptomatik ashtu edhe në atë asimptomatik. Kjo ka çuar në vlerësimin klinik dhe përdorimin e tyre në diagnostikimin / menaxhimin e insuficiencës së zemrës. NT-proBNP ka një gjysmë jetë të zgjatur përkatësisht prej 60-120 minutash dhe është më i qëndrueshëm në laborator. Si rezultat, nivelet plazmatike të NT-proBNP përdoren më së shpeshti se nivelet e BNP. Pastrimi i NT-proBNP mendohet të jetë kryesisht renal. Prandaj, eliminimi i veshkave i NT-proBNP ngatërron vlerën e tij diagnostike në pacientët me insuficiencë renale.

▷ Serum natriuretic peptides

▷ **High levels**

▷ BNP > 400 pg/ml (116 pmol/litre) or NTproBNP > 2000 pg/ml (236 pmol/litre)

▷ **Raised levels**

▷ BNP 100-400 pg/ml (29-116 pmol/litre) or NTproBNP 400-2000 pg/ml (47-236 pmol/litre)

▷ **Normal levels**

▷ BNP < 100 pg/ml (29 pmol/litre) or NTproBNP < 400 pg/ml (47 pmol/litre)

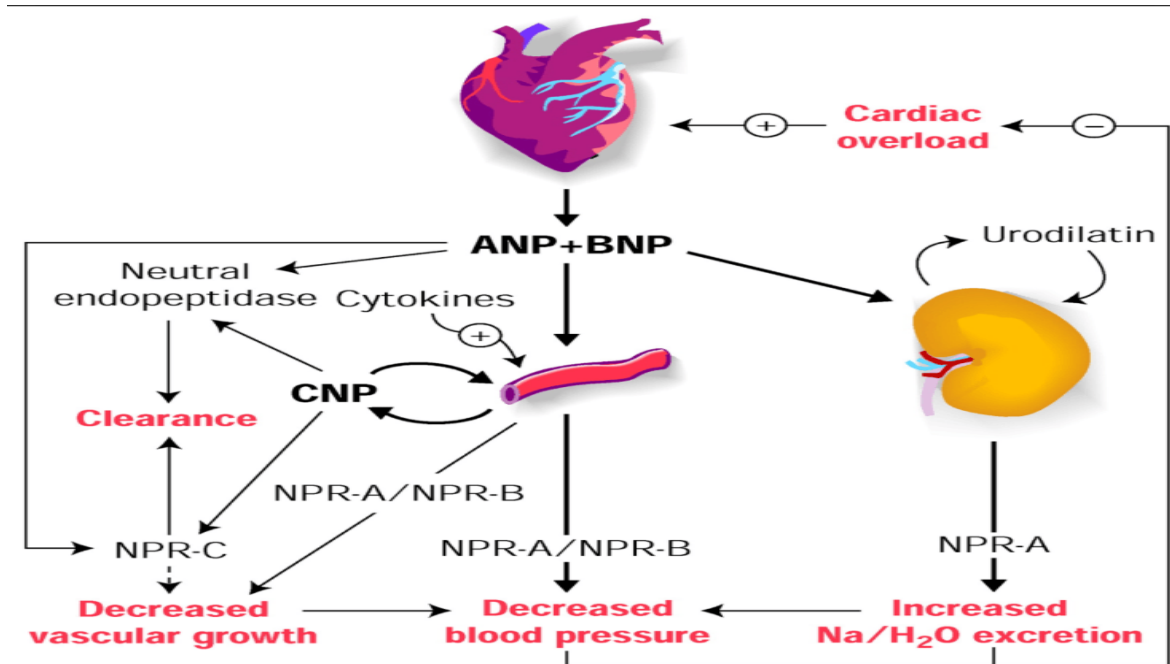
Çfarë bën BNP ?

Presionet e larta të mbushjes së ventrikulit stimulojnë çlirimin e ANP dhe BNP. Të dy peptidet kanë efekte diuretike, natriuretike dhe antihipertensive, të cilat i ushtrojnë duke frenuar sistemin renin-angiotensin-aldosterone. Ato gjithashtu kanë aktivitet simpatik sistemik dhe renale, me efekte në sekretimin e endotelit. Përveç kësaj, BNP mund të

sigurojë një efekt mbrojtës kundër fibrozës së dëmshme dhe rimodelimit që ndodh në dështimin progresiv të zemrës.

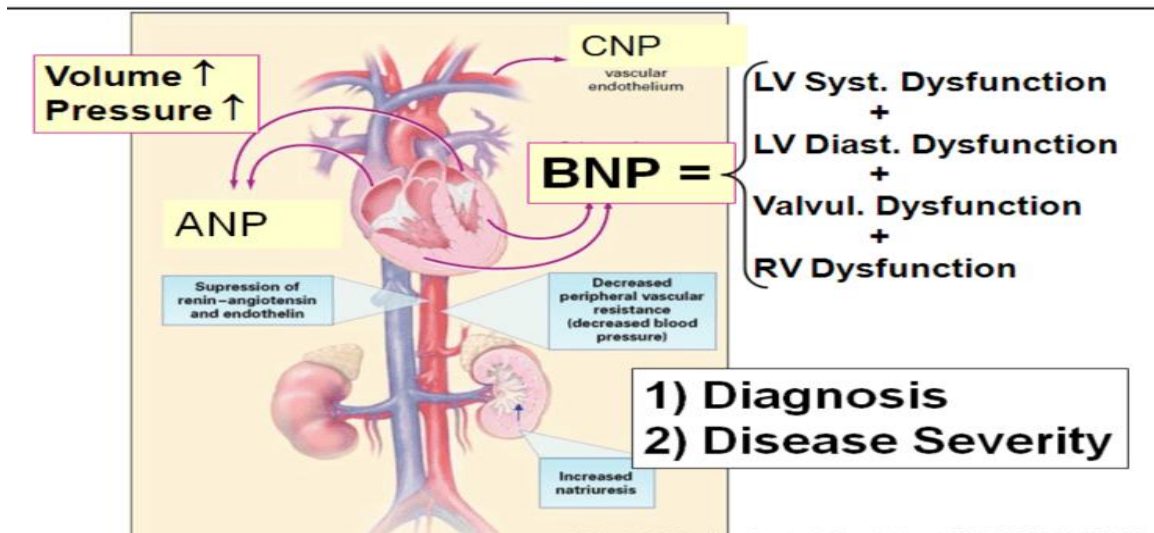
Pacientët me insuficiencë kardiake shpesh kanë katekolamina të ngritura dhe sekretim të rritur të angiotenzinës II dhe BNP mund të veprojë për të reduktuar hipertensionin dhe mbajtjen e natriumit në këta pacientë. Skematikisht pershkruset ne Figuren 10.

Figura 10



Në disfunktionimin ventrikular, (veçanërisht LVF për shkak të numrit të tij të rritur të miociteve) BNP rritet me një ritëm të larte. Figura 11

NP: Marker of Cardiac Stress



Maisel A, Mueller C, et al. Eur J Heart Fail 2008;10:824-39

Rritja e nivelit të peptidit natriuretik të trurit (BNP) është një shënues i rritjes së tensionit të murit të miokardit, i cili është i ngritur në pacientët me funksion të dëmtuar të ventrikulit të majtë. Meqenëse po përdoret gjithnjë e më shumë si një shënues i besueshëm për diagnozën, optimizimin e trajtimit farmakologjik dhe shtresimin e rrezikut, matja e BNP mund të jetë gjithashtu e rëndësishme për pacientët që i nënshtrohen kirurgjisë kardiake. Nivelet e matura të BNP mund të përdoren për të parashikuar komplikimet postoperative dhe rrezikun e ngjarjeve të mëtejshme kardiake. Nivelet e BNP para operacionit mbështesin vendimin për kohën e zëvendësimit të valvulës aortale në stenozën e rëndë asimptomatike të aortës. Për më tepër, nivelet e BNP mund të përdoren për të bërë dallimin midis arsyeve kardiake dhe jo-kardiake për dispne akute në menaxhimin e pacientëve kirurgjikale. Së fundi, aplikimi i BNP njerëzore rekombinante duket se përmirëson rikuperimin pas procedurave kardiokirurgjike. Kështu, BNP mund të jetë një mjet i dobishëm për monitorimin dhe trajtimin e pacientëve para, gjatë dhe pas operacionit kardiak për të parashikuar dhe përmirësuar efektivitetin e terapisë dhe për të zvogëluar shtrimin në spital dhe kostot.

Pra, si një biomarker shumë i vlefshëm i funksionit kardiak, ka një vlerë të madhe dhe në observimin e luhatjeve të tij gjatë CPB, për të na dhënë një tablo të qartë të një perfuzioni adekuat ose jo[137]

3.2 TROPONINA I

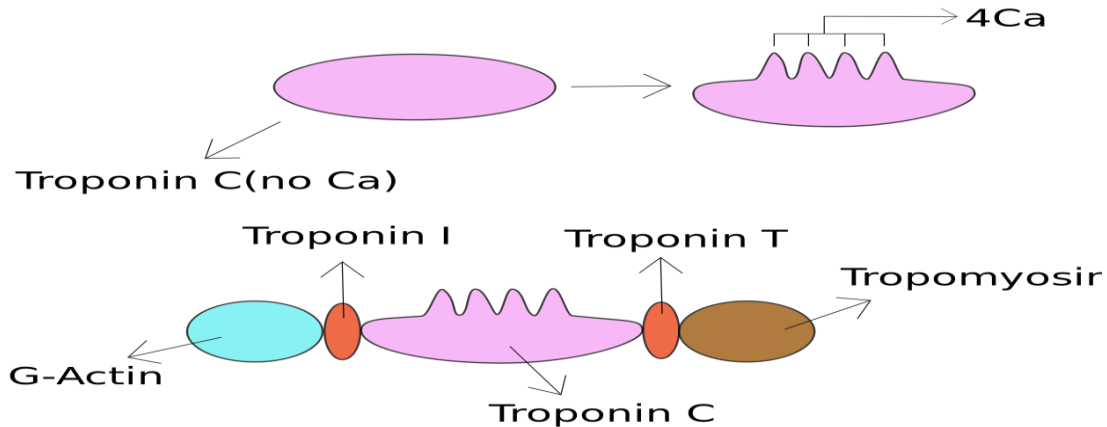
Troponina I është një familje e proteinave të muskujve të zemrës dhe skeletit. Është pjesë e kompleksit të proteinave troponin, ku lidhet me aktinën në miofilamente të hollë për të mbajtur në vend kompleksin aktin-tropomiozin. Troponina I parandalon lidhjen e miozinës me aktinën në muskujt e relaksuar. Kur kalciumi lidhet me troponinën C, shkakton ndryshime konformacionale të cilat çojnë në dislokimin e troponinës I. Më pas, tropomyosina largohet nga vendi i lidhjes së miozinës në aktin, duke çuar në tkurrjen e muskujve. Shkronja I jepet për shkak të karakterit të saj frenues. Është një tregues i dobishëm në diagnozën laboratorike të infarktimit të zemrës. Ndodh në përqendrimet të ndryshme plazmatike, por të njëjtat arsye si troponina T - secili nga testet mund të kryhet për konfirmimin e dëmtimit të muskujve të zemrës dhe laboratorët zakonisht ofrojnë një test ose tjetrin.

cTnI

Troponina kardiake I, shpesh e shënuar si cTnI, paraqitet në indet e muskujve të zemrës nga një izoformë e vetme me një peshë molekulare prej 37 kDa. Ai përbëhet nga 209 mbetje aminoacide. cTnI ndryshon nga troponinat e tjera për shkak të shtrirjes së tij N-terminale prej 26 aminoacidesh. Ky zgjatim përmban dy serina, mbetjet 23 dhe 24, të cilat fosforilohen nga proteina kinaza A në përgjigje të stimulimit beta-adrenergjik dhe të rëndësishme në rritjen e përgjigjes inotropike.[138] Fosforilimi i cTnI ndryshon konformacionin e proteinës dhe modifikon ndërveprimin e saj me troponinat e tjera si dhe ndërveprimin me antitruapat anti-TnI. Këto ndryshime ndryshojnë përgjigjen e miofilamentit ndaj kalciumit dhe janë me interes për të synuar insuficiencën e zemrës. Monitorimi i shumëfishtë i reagimit të cTnI-së njerëzore ka zbuluar se ka 14 vende fosforilimi dhe modeli i fosforilimit të vëzhguar këto vende është ndryshuar në përgjigje të sëmundjes.[139] cTnI është treguar të jetë fosforiluar nga proteina kinaza A, proteina

kinaza C, proteina kinaza G dhe p21 activated kinases3 (PAKs).[140]. Skematikisht pershkruhet në figurën 12.

Figura 12



Një pjesë e konsiderueshme e cTnI në qarkullimin e gjakut të pacientit është e fosforiluar.[141]. Për më shumë se 15 vjet cTnI është njohur si një shënues i besueshëm i dëmtimit të indit të muskujve të zezës. Konsiderohet të jetë më i ndjeshëm dhe dukshëm më specifik në diagnostikimin e infarktut të miokardit sesa "shënuesi i artë" i dekadave të fundit - CK-MB, si dhe izoenzimato të kreatinës kinazës, mioglobinës dhe laktat dehidrogjenazës.

Troponina I nuk është plotësisht specifike për dëmtimin e miokardit dytësor pas infarktut. Shkaqe të tjera të rritjes së troponinës I përfshijnë dështimin kronik të veshkave, dështimin e zezës, hemorragjinë subaraknoidale dhe embolinë pulmonare.[142][143]

Vlera prognostike e Troponines I

Baza për parandalimin modern të Cardio vascular Disease (CVD) qëndron në prognozën e rrezikut të zhvillimit të infarktut të miokardit, insultit cerebral ose insuficiencës të zezës në të ardhmen. Aktualisht, shumica e modeleve prognostike të rrezikut kardiovaskular (shkalla evropiane SCORE, shkalla Framingham, etj.) bazohen në vlerësimin e faktorëve tradicionalë të rrezikut të CVD. Ky sistem shtresimi është indirekt dhe ka disa kufizime, të cilat përfshijnë parashikimin e pasaktë të rreziqeve.[144] Këto shkallë rreziku varen shumë nga mosha e personit. Të dhënat e hulumtimit dëshmojnë se testi i troponinës I me ndjeshmëri të lartë mundëson saktësi më të lartë në përcaktimin e grupit të rrezikut kardiovaskular të individit, nëse përdoret së bashku me rezultatet e ekzaminimeve klinike dhe diagnostike.

- Testi i troponinës I me ndjeshmëri të lartë mund të ndihmojë për të identifikuar në mënyrë proaktive individët me rrezik të lartë kardiovaskular shumë kohë përpara se të shfaqen simptomat.[144][145] Sa më i lartë të jetë niveli i troponinës I në individët asimptomatikë, aq më e lartë është gjasat për dëmtim subklinik të miokardit.

- Ofron saktësi më të madhe në identifikimin e personave me rrezik të ulët CVD.[144][145]

- Troponina I është një biomarker që i përgjigjet ndërhyrjeve të trajtimit. Reduktimet në nivelet e troponin I rezultuan të zvogëlojnë rrezikun e CVD në të ardhmen.[146][147][148]

- Troponina me ndjeshmëri të lartë janë përdorur si një mjet kontrolli për të vlerësuar rrezikun kardiovaskular të një personi dhe ka potencialin për të reduktuar barrën e kostos në rritje të sistemit të kujdesit shëndetësor.[149]

Efikasiteti i testit të ri është konfirmuar nga të dhënat e mbledhura nga studime ndërkombëtare me pjesëmarrjen e më shumë se 100,000 subjekteve.[150]

Aftësia e troponinës I me ndjeshmëri të lartë për të identifikuar rrezikun kardiovaskular të individit tek personat asimptomatikë u mundëson mjekëve ta përdorin atë në praktikën ambulatore/klinike gjatë kontrolleve parandaluese, ekzaminimeve komplekse shëndetësore ose ekzaminimeve të pacientëve me faktorë rreziku të njohur. Njohja se cilit grup rreziku kardiovaskular i përket një personi i lejon mjekët të përcaktojnë menjëherë taktikat e kujdesit ndaj pacientit shumë përpara zhvillimit të simptomave dhe të parandalojnë pasojat negative.

Biomarkerët specifikë kardiak si troponin-I, troponin-T dhe CK-MB janë përdorur gjerësisht për të parashikuar dëmtimin e miokardit dhe isheminë[151]

3.3 Acidi laktik

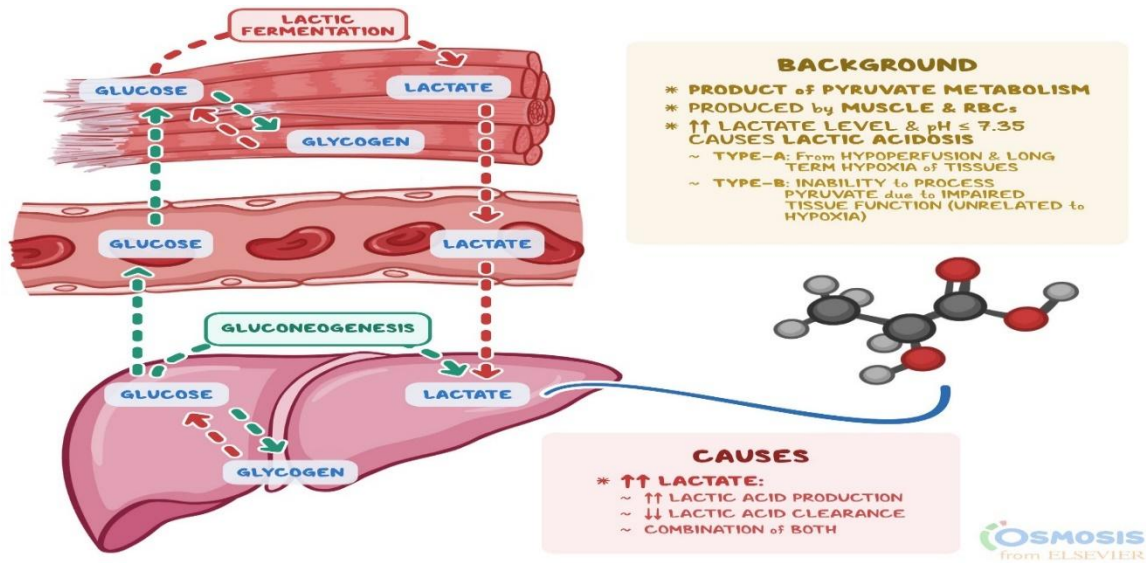
Çfarë është acidi laktik, një përshkrim i shkurtër.

Acidi laktik, i njohur gjithashtu si laktat, është një substancë që trupi prodhon kryesisht nga zbërthimi i glukozës në kushte anaerobe (d.m.th., pa oksigjen), si glikoliza anaerobe. Glikoliza anaerobe i referohet rrugës kryesore përgjegjëse për furnizimin e qelizës me energji, në formën e adozinës trifosfatit (ATP) dhe nikotinamidit adenine dinukleotidit (NADH). Indet që prodhojnë më shumë acid laktik përfshijnë qelizat e muskujve dhe rruazat e kuqe të gjakut, me prodhim më të vogël nga indet e trurit, lëkure dhe në traktin gastrointestinal (GI). Acidi laktik më pas lëshohet në qarkullimin e gjakut për t'u metabolizuar nga mëlçia dhe veshkat, ku mund të përdoret në glukoneogjenezë. Glukoneogjeneza i referohet sintezës së glukozës dhe energjisë nga substrate jokarbohidrate, siç është laktat[152].

Nivelet tipike të laktatit janë zakonisht të ulëta, më pak se 2 mmol/L, që variojnë midis 0.5-1 mmol/L. Hiperlaktatemia mund të ndodhë kur nivelet e laktatit rriten midis 2-4 mmol/L. Nëse nivelet tejkalojnë 4 mmol/L, ajo njihet si hiperlaktatemia e rëndë. Nivelet e ngritura të laktatit në serum mund të jenë një faktor rreziku që tregon prognozë të jo të mirë.

Skematikisht përshkruhet në figurën 13.

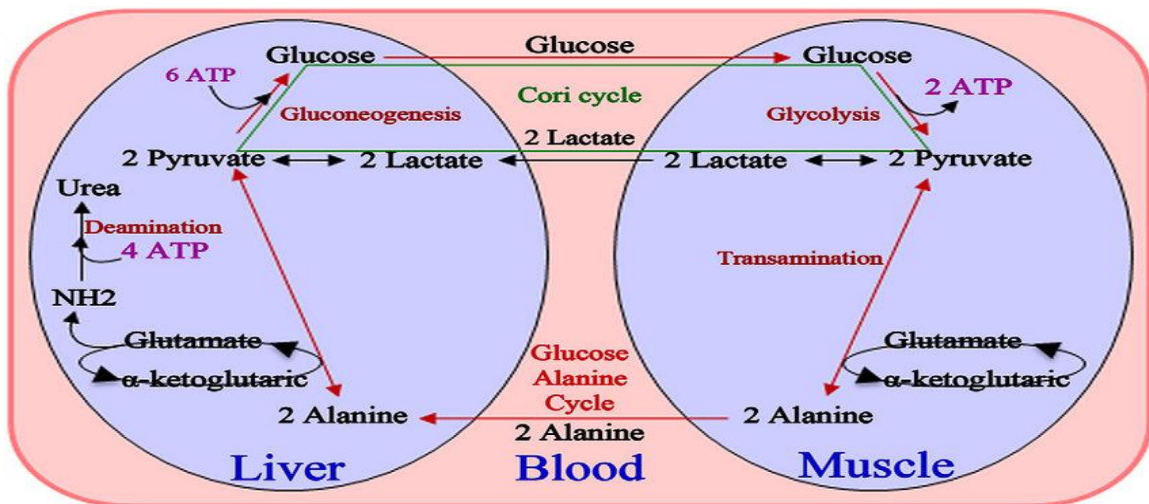
Figura 13



Çfarë bën acidi laktik?

Acidi laktik është një molekulë e rëndësishme në frymëmarrjen qelizore, prodhimin e glukozës, rregullimin e inflamacionit dhe sinjalizimin molekular. Në kushte anaerobe, glukozja (dhe më konkretisht, piruvati) shndërrohet në acid laktik në mënyrë që të prodhojë energji për qelizat. Energjia mund të prodhohet edhe në veshka, ku laktati mund të oksidohet për të prodhuar energji me gjenerimin e CO_2 , një proces që konsumon oksigjen, por gjeneron ATP. Për më tepër, acidi laktik mund të përdoret në glukoneogjenezë, një proces që ndodh si në mëlçi ashtu edhe në veshka, që mund të shndërrojë acidin laktik në glukozë duke konsumuar oksigjen dhe ATP. Laktati gjithashtu ka efekte anti-inflamatore dhe promovon tolerancën imune dhe si një molekulë sinjalizuese luan një rol të madh në formimin e kujtesës dhe mbrojtjen e neuroneve, shërimin e plagëve, dëmtimin e indeve ishemiçe[153]. Cikli i acidit Laktik pershkruhet ne Figuren 14

Figura 14



Çfarë është acidoza laktike?

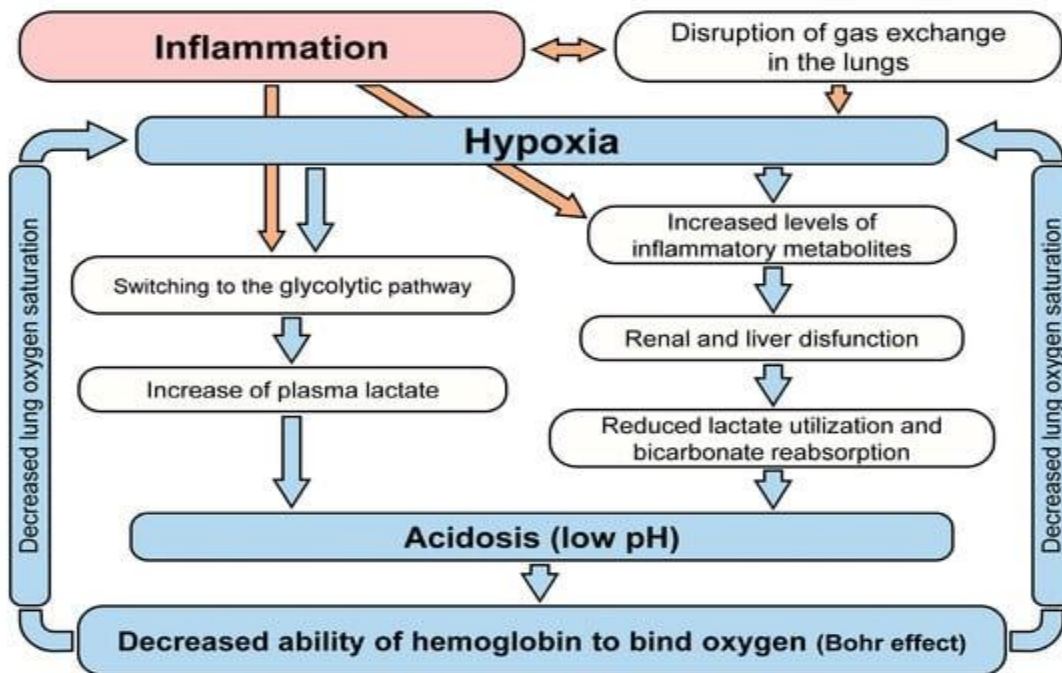
Acidoza laktike i referohet kombinimit të niveleve të ngritura të laktatit dhe një pH të ulur të serumit të gjakut, të barabartë me ose më pak se 7.35. Konsiderohet si shkak i zakonshëm i acidozës metabolike të identifikuar në individët e shtruar në spital.

Ekzistojnë dy lloje të acidozës laktike; tipi-A dhe tipi-B. Acidoza laktike e tipit A shkaktohet nga hipoperfuzioni dhe hipoksia afatgjatë e indeve. Zakonisht ndodh kur konsumi i oksigjenit është më i madh se shpërndarja e oksigjenit, duke rezultuar në qelizat që i nënshtrohen glikolizës anaerobe për energji. Acidoza laktike e tipit A mund të shkaktohet nga të gjitha nëntipet e shokut (p.sh., septik, kardiogjen, hipovolemik, obstruktiv), ishemi rajonale (p.sh., gjymtyrë, mezenterike) dhe aktivitet muskolor anaerobik (p.sh., stërvitje me interval me intensitet të lartë, ngritje peshash) .

Nga ana tjetër, acidoza laktike e tipit B rezulton nga burime të tjera përveç hipoperfuzionit dhe hipoksisë së indeve që rezultojnë në funksion të dëmtuar të indeve dhe një paaftësi për të përpunuar piruvat në dispozicion. Si pasojë, ndodhin rrugë alternative metabolike për të gjeneruar piruvat, duke aktivizuar ciklin e acidit laktik, duke rezultuar në nivele të larta të laktatit. Shkaqet e acidozës laktike të tipit B përfshijnë sëmundjet e mëlçisë, sëmundjet malinje, medikamentet (p.sh., metformina, epinefrina), mungesa e tiaminës, ushtrimet e tepërta, ketoacidoza diabetike dhe dehja nga alkooli.

Acidoza laktike kontribuon në një përkeqësim të sëmundjeve shoqëruese themelore dhe për këtë arsye ndikon në vdekshmërinë e një individi. Individët me nivele të larta të acidit laktik kanë një rrezik më të madh të vdekshmërisë brenda spitalit brenda 30 ditëve. Në mënyrë të ngjashme, nivelet e larta të acidit laktik mund të kenë pasoja të thella hemodinamike, pasi është treguar se zvogëlon kontraktueshmërinë e zemrës dhe enëve të gjakut. Sa më të larta të jenë nivelet e laktatit dhe sa më gjatë të mbetet e lartë vlera e tyre, aq më i madh është rreziku i vdekjes. Skematikisht përshkruhet ne Figuren 15.

Figura 15



Çfarë e shkakton rritjen e acidit laktik në organizem ?

Laktatet e rritura mund të jenë rezultat i rritjes së prodhimit të acidit laktik, zvogëlimit të pastrimit të acidit laktik ose kombinimit të të dyjave. Ka shkaqe të shumta për akumulimin e acidit laktik në trup, nga të cilat përfshihen shoku septik, hipoperfuzioni i indeve (p.sh., për shkak të ekspozimit ndaj monoksidit të karbonit), arresti post-kardiak, ishemia rajonale e indeve, aktiviteti i muskujve anaerobik, ketoacidoza diabetike, toksinat dhe agjentët farmakologjikë, mungesa e tiaminës, sëmundjet malinje dhe dështimi i mëlçisë[153].

Shoku septik shpesh shoqërohet me mosfunksionim kardiovaskular që shkakton hipotension arterial, si dhe ulje të perfuzionit në indet periferike për shkëmbimin e oksigjenit dhe lëndëve ushqyese. Si rezultat, acidi laktik që është grumbulluar më pas në gjak mund të jetë një shënues i dobishëm monitorues për individët në shok. Në mënyrë të ngjashme, çdo formë e ishemisë (d.m.th., shpërndarje e kufizuar ose e pamjaftueshme e oksigjenit) siç shihet në llojet e tjera të shokut (p.sh. shoku kardiogjen, obstruktiv, hemorragjik), arrest kardiak për shkak të mungesës së rrjedhës gjatë ndalimit, helmim me monoksid karboni, ose ishemia lokale e indeve mund të shkaktojë akumulim të acidit laktik. Një shkak shumë i zakonshëm dhe beninj i rritjes së acidit laktik është aktiviteti anaerobik i muskujve, i cili rezulton në dhimbje të muskujve pas ushtrimeve intensive. Gjatë stërvitjes, muskujt skeletorë prodhojnë më shumë laktate sesa mund të metabolizojë mëlçia. Përveç kësaj, ketoacidoza diabetike mund të ndikojë në nivelet e laktatit si rezultat i hipoperfuzionit dhe stresit metabolik. Disa medikamente dhe toksina, si alkooli, metformina, salicilatet dhe izoniazidi, gjithashtu mund të rrisin nivelet e acidit laktik. Mungesa e tiaminës e zhvendos metabolizmin në rritjen e metabolizmit anaerobik të karbohidrateve, pasi tiamina është një bashkëfaktor vendimtar për enzimat e shumta qelizore duke përfshirë piruvat dehidrogenazën, një komponent thelbësor i metabolizmit aerobik të karbohidrateve. Së fundmi, sëmundjet malinje dhe insuficienca e mëlçisë rrisin kryesisht laktatin për shkak të paaftësisë së mëlçisë për të hequr acidin laktik të tepërt[152].

Si eliminohet acidi laktik?

Në shumicën e rrethanave, laktati eliminohet me shpejtësi nga mëlçia, ku kthehet në glukozë nga proceset e glukoneogjenezës. Një sasi më e vogël e laktatit shtesë pastrohet nga veshkat. Veçanërisht, laktati oksidohet me NAD + brenda mitokondrive nga enzima laktat dehidrogenazë për të prodhuar piruvat dhe NADH.

Trajtimit për nivelet e larta të acidit laktik varen nga sa të ngritura janë nivelet e laktatit dhe nga çfarë e shkaktoi rritjen. Nëse një histori mjekësore zbulon ushtrime të forta, profesionistët e kujdesit shëndetësor duhet të sigurojnë që individit të jetë i hidratuar në mënyrë adekuate, të marrë frymë mjaftueshëm, të jetë i ngratë dhe të pushojë. Acidoza laktike dytësore ndaj shokut septik në përgjithësi kërkon administrimin e antibiotikëve me spektër të gjerë për të menaxhuar infeksionin themelor. Po aq e rëndësishme është dhënia e lëngjeve kristaloidale, zakonisht 30 mL/kg brenda tre orëve nga vlerësimi fillestar. Përdorimi i vazopresorëve bëhet i domosdoshëm në varësi të ashpërsisë së goditjes. Hemodializa ndonjëherë mund të përdoret për të menaxhuar acidozën e rëndë laktike, veçanërisht në pacientët që kanë insuficiencë renale. Në shumicën dërrmuese të rasteve, acidoza laktike shkaktohet nga qarkullimi joadekuat i gjakut, prandaj fillimisht duhet të përmirësohet perfuzioni i indeve. Fillimi i barnave inotropike (p.sh., dobutamina,

dopamina) dhe vazokonstriktorët (p.sh., epinefrina, analogët e vazopresinës) mund të jenë të dobishme, duke siguruar qarkullim më të mirë të vëllimit intravaskular. Më pas, kujdesi i mëtejshëm mbështetës duhet të individualizohet[153]

Cilat janë faktet më të rëndësishme që duhen ditur për acidin laktik?

Acidi laktik, i quajtur edhe laktat, është një produkt i metabolizmit të piruvateve në kushte anaerobe. Indet që prodhojnë më shumë acid laktik janë qelizat e muskujve dhe qelizat e kuqe të gjakut. Një nivel i ngritur i laktatit dhe një pH i barabartë ose më i vogël se 7.35 shkaktajnë acidozë laktike. Ekzistojnë dy lloje të acidozës laktike; tipi-A dhe tipi-B. Acidoza laktike e tipit A shkaktohet zakonisht nga hipoperfuzioni dhe hipoksia afatgjatë e indeve, ndërsa acidoza laktike e tipit B lidhet me pamundësinë për të përpunuar sasinë e disponueshme të piruvatit për shkak të funksionit të dëmtuar të indeve, që nuk lidhet me hipoksinë. Laktati i ngritur mund të jetë rezultat i rritjes së prodhimit të acidit laktik, zvogëlimit të pastrimit të acidit laktik ose kombinimit të të dyjave. Opsionet e trajtimit për nivelet e tepërta të acidit laktik varen nga shkakut themelor dhe shtrirja e rritjes së nivelit të laktatit.

Acidoza laktike dhe kardiokirurgjia

Studime të shumta kanë identifikuar një lidhje midis hiperlaktatemisë dhe prognozës së keqe midis pacientëve kardiokirurgjikal[154,155,156,157]. Një nivel i laktatit prej 0-2 mmol/L konsiderohet normal, por shumica e autorëve përdorin një kufi prej 3-5 mmol/L për të përcaktuar hiperlaktateminë. Megjithatë, në një studim, edhe nivelet e laktatit në skajin më të lartë të diapazonit të referencës (0.75-2 mmol/L) u shoqëruan me rritje të vdekshmërisë brenda spitalit[158].

Shkaqet e hiperlaktatemisë pas operacionit kardial janë të ndryshme dhe përfshijnë shkaqe hipoksike dhe johipoksike. Disa autorë kanë demonstruar një shpërndarje bifazike të hiperlaktatemisë së lidhur me kirurgjinë kardiakë, me dallime të rëndësishme në gjenezë dhe rezultat nga dy llojet e ndryshme[159,160,161].

HIPERLACTATEMIA E HERSHME

Hiperlaktatemia e hershëm është ajo që ndodh nga fillimi i CPB deri në mbërritjen në ICU. Hiperlaktatemia me fillimin e hershëm shoqërohet me një probabilitet të madh të rezultateve negative[161,162,163]. Për shembull, Maillet dhe kolegët dokumentuan një vdekshmëri prej 14.9% me një laktat >3 mmol/L në pranimin në ICU krahasuar me 1.5% në pacientët me një laktat <3 mmol/L [161]. Studimet e mikridializes në nivel indor kanë treguar se CPB shoqërohet me rritje të laktateve në indin e miokardit dhe indet periferike në raportin e laktatit dhe L/P[164,165]. Megjithëse këto studime u kryen në pacientë "normalë" pa hiperlaktatemi sistemike, ato tregojnë se CPB shoqërohet me ulje të oksigjenit të indeve dhe tregojnë që hipoksia e indeve mund të përfshihet në gjenezën e hiperlaktatemisë së hershme. Megjithëse mungojnë të dhënat, ka kuptim që mosfunksionimi i mikroqarkullimit, dytësor ndaj efekteve pro-inflamatore të CPB, kontribuon në hiperlaktateminë e hershme. Hiperlaktatemia ndoshta lind edhe nga metabolizmi aerobik i përsheptuar si pasojë e rritjes së epinefrinës qarkulluese dhe proteinave inflamatorë. Kontributi relativ i shkaqeve hipoksike dhe johipoksike të hiperlaktatemisë nuk është përcaktuar plotësisht në këtë rast. Pavarësisht nga etiologjia, hiperlaktatemia e hershme duhet të konsiderohet një biomarker i fuqishëm i rezultatit jo të mira post-operative.

Ranucci dhe kolegët treguan se hiperlaktatemia (> 3 mmol/L) gjatë CPB u shoqërua me përdorim më të lartë të IABP postoperative, kohëzgjatje më të gjatë të qëndrimit në ICU dhe ventilim mekanik më të gjatë pas operacionit[154]. Të dhëna parashikuese të pavarura të zhvillimit të hiperlaktatemisë përfshinin kohëzgjatjen më të gjatë të CPB dhe shpërndarjen e reduktuar të oksigjenit (DO₂) gjatë CPB. Piku i laktatit u rrit ndjeshëm kur DO₂ ra nën rreth 250 mL/min/m².

Në një studim tjetër, Ranucci dhe kolegët demonstuan se një DO₂ < 272 mL/min/m² dhe një hematokrit prej 26% ishin parashikues i insuficiencës renale postoperativ në pacientët që i nënshtroheshin operacionit të bypass-it të arterieve koronare[166].

Inde të ndryshme janë përfshirë si burime të laktatit gjatë CPB duke përfshirë zemrën, mushkëritë, traktin gastrointestinal dhe muskujt skeletorë [159]. Në veçanti, nivelet e larta të laktatit të miokardit janë të lidhura fort me insuficiencën kardiace pas operacionit[167,168]. Megjithatë, megjithëse është e mundur të identifikohet prodhimi i shtuar i laktatit në organe specifike, është më pak e qartë se cila prej tyre është përgjegjëse kryesore për nivelet e ngritura të laktatit në gjak.

Hiperlaktatemia e voneshme

Brenda 6-12 orëve të para të pranimit në ICU, 15-20% e pacientëve kardiokirurgjikë zhvillojnë hiperlaktateminë “de novo”. Kjo, e ashtuquajtura, "hiperlaktatemia e vonëshme" karakterizohet nga prodhimi normal kardiak dhe mungesa e shpërndarjes së oksigjenit të indeve të dëmtuara[160,169]. Gjendja zakonisht zgjidhet spontanisht brenda 24 orëve. Nivelet e laktatit dhe piruvatit në indeve rriten proporcionalisht me nivelet e laktatit në gjak duke rezultuar në një raport relativisht normal L/P të indeve[168]. Më e rëndësishmja, hiperlaktatemia e vonë shoqërohet me një ecuri beninje postoperative. Në studimin e Mailet dhe kolegëve të përshkruar më herët, hiperlaktatemia e vonë u shoqërua me një vdekshmëri prej 3.6% krahasuar me 14.9% për pacientët me hiperlaktatemi të hershme dhe 1.5% për pacientët me një laktat normale[161]. Një kurs i ngjashëm beninj për hiperlaktateminë e vonë është identifikuar nga studiues të tjerë[157,160].

Etiologjia e hiperlaktatemisë së vonë është e përcaktuar dobët. Janë identifikuar lidhje të forta midis hiperglicemisë dhe administrimit ekzogjen të epinefrinës[160,161,169] megjithatë, këto gjetje nuk e shpjegojnë plotësisht fenomenin. Jo të gjithë pacientët me fillimin e vonë të hiperlaktatemisë marrin β -agonistë dhe hiperglicemia mund të konsiderohet si një shoqërues i glikolizës së përshpejtuar aerobike sesa një nxitës kryesor. Megjithatë, është e rëndësishme të mbahet mend se jo e gjithë hiperlaktatemia “de novo” që zhvillohet gjatë periudhës postoperative është beninje. Komplikime të tilla si shoku septik, tamponada kardiace dhe ishemi të lidhura me nekrozën e muskujve ose infarktin mezenterik mund të shfaqen të gjitha me hiperlaktatemi dhe acidozë.

Nje këndveshtrim i shkurtër i hiprelaktatemisë në pacientët kardiokirurgjikal.

Rritje të përkohshme të laktatit në gjak mund të ndodhin (p.sh., për shkak të administrimit të produkteve të gjakut) gjatë periudhës perioperative. Duke pasur parasysh rritjen e rrezikut të rezultateve negative dhe rolin e mundshëm kontribues të hipoperfuzionit të indeve, pacientët me hiperlaktatemi të hershme (> 3 mmol/L) duhet të maten dhe, ku është e mundur, të normalizohen indekset e shpërndarjes globale të oksigjenit. Anemia e rëndë duhet të trajtohet dhe të korrigjohet ose prodhimi i ulët kardiak (off pompë) ose flukset e ulëta të CPB (në pompë). Gjatë CPB, matja dhe mbajtja e DO₂ mbi një prag kritik (p.sh.,

>270 mL/min/m²). Informacioni nga një kateter i arteries pulmonare (outputi kardiak, ngopja venoze e përzier me oksigjen) dhe një ekokardiogram transezofageal (funksioni ventrikular dhe valvular) janë të vlefshme për të identifikuar problemet korrigjuese (p.sh., tamponada kardiake), për të ndihmuar në drejtimin e terapisë me likide dhe terapinë inotropike dhe për të identifikuar pacientët që kanë nevojë për mbështetje mekanike kardiovaskulare (balonit intraaortik, oksigjenimi i membranës ekstrakorporale). Megjithatë, është e rëndësishme të pranohet se, ashtu si me sepsis, ka të ngjarë të ketë një keq-shpërndarjes globale dhe rajonale të oksigjenit. Kështu, shtimi i shpërndarjes së oksigjenit në nivele mbi-normale nuk rikthen domosdoshmërisht fluksin mikrovaskular dhe për këtë arsye nuk justifikohet si një "trajtim" për hiperlaktateminë.

Në mënyrë të ngjashme, hiperlaktatemia që zhvillohet de novo në ICU garanton një kërkim për shenja të hipoperfuzionit të indeve globale ose rajonale. Më vonë gjatë kursit të ICU - zakonisht përtej 2-3 ditëve të para - zhvillimi i hiperlaktatemisë kërkon një kërkim të kujdesshëm për provat e ishemisë mezenterike ose sepsis.

Vlera e BNP, TnI dhe Acidit Laktit në kardiokirurgji

Për të gjitha arsyet e përmendura më lart në Kapitullin III, duket qartë që NP, TnI dhe AL janë biomarkera të rëndësishëm të kirurgjisë kardiake. Duke qene së matja në kohë, saktësia në matje janë të mundura, i bënë këta biomarkera një mundësi shumë të mirë për vlerësimin adekuat të administrimit të CPB në studimin tonë, ku AL është një prediktor i vlefshëm i një perfuzioni optimal sistemik ndërsa BNP dhe TnI janë prediktorë të vlefshëm të një perfuzioni dhe proteksioni të mirë të zemrës.

KAPITULLI IV

Anatomia dhe fiziologjia e zemrës

4.1 Përmbledhje e anatomisë së zemrës

Zemra është një organ muskolor, me katër kavitate në brendësinë e saj që furnizohet me gjak nga trunjtet venoze që derdhen në të dhe e nxjerr gjakun në sistemin arterial nëpërmjet arterieve. Ajo vendoset në pozicion median në kavitetin torakal, e rrethuar nga një sacus fibroz, perikardi, dhe ndodhet në mediastinin anterior ndërmjet dy pulmoneve. Tek adulti ajo ka një peshë prej 250-300 g. Këto të dhëna ndryshojnë lidhur me moshën, seksin dhe konstitucionin fizik. Pamja e përgjithshme e zemrës është ajo e një piramide e cila është e rrezuar dhe mbështetet në një prej faqeve të saj. Maja e kësaj piramide, pra apeksi i zemrës (ose maja e zemrës), drejtohet nga përpara, poshtë dhe majtas kurse baza ka vendosje posteriore. Faqet e kësaj piramide janë:

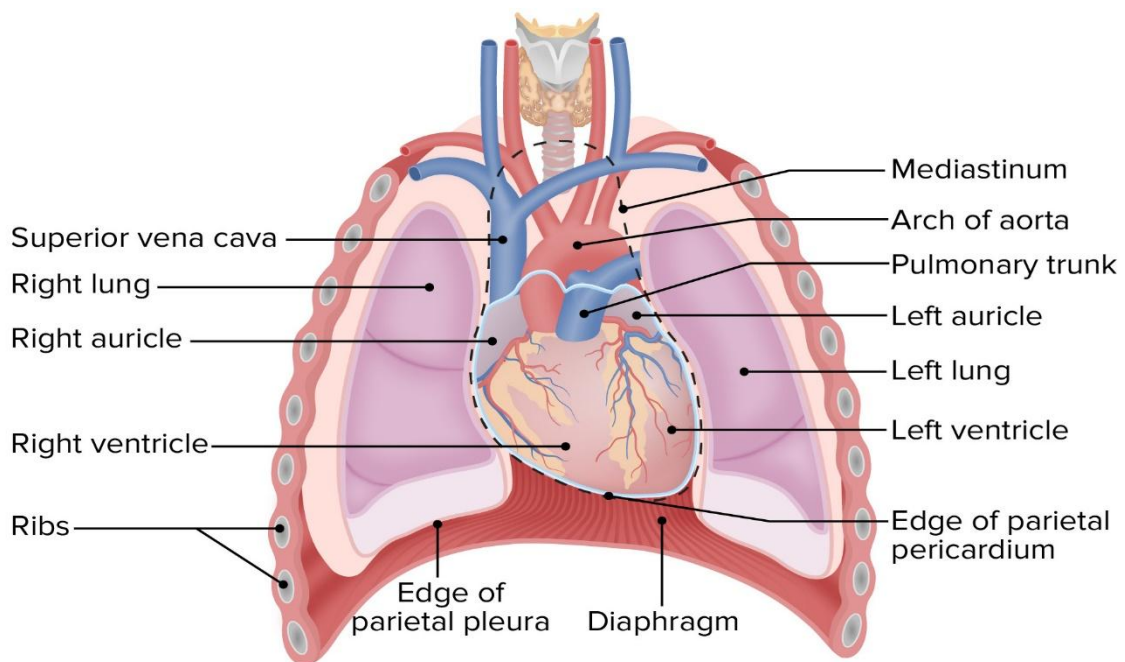
- Faqja diafragmatike ose inferiore në të cilën mbështetet zemra. Kjo faqe ndërtohet nga ventrikuli i majtë dhe një pjesë e vogël e ventrikulit të djathtë të cilët ndahen nga njeri tjetri nga sulkusi interventrikular.
- Faqja anteriore ose sternokostale e cila orientohet anteriorisht. Kjo faqe ndërtohet kryesisht nga ventrikuli i djathtë, një pjesë e ventrikulit të majtë dhe një pjesë e atriumit të djathtë.

- Faqja bazale ose posteriore. Kjo faqe është kuadrilaterale dhe ka vendosje posteriore. Ajo ndërtohet nga atriumi i majtë, një pjesë e atriumit të djathtë, pjesa proksimale e venave të mëdha si venat cava superior et inferior si dhe nga venat pulmonare.
- Faqja pulmonare e majtë. Sheh nga pulmoni i majtë dhe ndërtohet nga ventrikuli dhe atriumi i majtë.
- Faqja pulmonare e djathtë. Sheh nga pulmoni i djathtë dhe ndërtohet nga atriumi i djathtë
- Apeksi i zemrës formohet nga ventrikuli i majtë.

Zemra ka katër kufij; margo e majtë dhe e djathtë që kanë të njëjtin ndërtim si faqja pulmonare e majtë dhe e djathtë, margo inferiore që ndodhet ndërmjet faqes anteriore dhe diafragmatike si dhe margo obtuse që ndan faqen anteriore nga ajo pulmonare e majtë. Kjo e fundit është e rrumbullakët dhe shtrihet nga aurikula e majtë deri në apeks[170].

Në sipërfaqen e jashtme të zemrës ndodhen tre sulkuse; sulcusi koronar i cili rrethon zemrën duke ndarë atriumet nga ventrikujt. Ky sulcus përmban arterien koronare të djathtë, sinusin koronar dhe degën cirkumflekse të arteries koronare të majtë. Sulkuset interventrikular anterior dhe posterior ndajnë dy ventrikujt. Sulcusi interventrikular anterior shtrihet në sipërfaqen anteriore të zemrës kurse sulcusi interventrikular posterior shtrihet në faqen diafragmatike. Këto dy sulkuse shtrihen deri në apeksin e zemrës. Skematikisht pershkruhet ne figuren 16.

Figura 16



Nga ana funksionale, zemra ndërtohet nga dy ventrikuj (pompa) që janë të ndara nga njëra tjetra. Pompa e djathtë merr gjak të deoksigjenuar nga trupi dhe e dërgon në mushkëri. Pompa e majtë merr gjak të oksigjenuar nga mushkëritë dhe e dërgon në pjesën tjetër të trupit. Çdo pompë ndërtohet nga një atrium dhe një ventrikul të ndarë me nga një valvul. Atriumet kanë mure të holla dhe presin gjakun që vjen në zemër kurse ventrikujt kanë mure të trasha dhe pompojnë gjakun jashtë zemrës. Duke qenë se nevojitet një forcë më e madhe

për ta pompuar gjakun në qarkullimin sistematik sesa në qarkullimin pulmonar, atëherë muri i ventrikulit të majtë është më i trashë se muri i ventrikulit të djathtë. Kavitetet atriale kanë formë të çrregullt, parete të holla dhe të lëmuara me përjashtim të aurikulave ku vihen re ngritjet e muskujve pektinat. Në atriumin e djathtë derdhin gjakun venat cava superiore dhe inferiore që sjellin gjakun nga i gjithë trupi si dhe sinusi coronar i cili sjell gjakun nga muret e zemrës. Në atriumin e majtë derdhin gjakun katër venat pulmonare. Gjaku kalon nga atriumet në ventrikuj. Atriumet ndahen nga njëri tjetri me anë të septumit interatrial. Kavitetet ventrikulare kanë formë koni ku baza ndodhet në faqen septale. Sipërfaqet e brendëshme të ventrikujve janë të çrregullta për shkak të strukturave muskulore të çrregullta që quhen trabeculae carnae. Disa trabeculae carnae kanë vetëm njërin ekstremitet të tyre të fiksuar në sipërfaqen e brendëshme ventrikulare (muskujt papilarë) kurse ekstremitetin tjetër e kanë të lirë në të cilin fiksohen kordat tendine. Skaji tjetër i kordave tendine fiksohet në kuspiset e valvulave. Ventrikujt ndahen nga njëri tjetri me anë të septumit interventrikular[170].

Kavitetet atriale ndahen nga kavitetet ventrikulare nëpërmjet valvulave. Valvula trikuspidale që ndan atriumin e djathtë nga ventrikuli i djathtë ndërtohet nga tre fletë apo kuspise. Valvula bikuspidale ose mitrale që ndan atriumin e majtë nga ventrikuli i majtë ndërtohet nga dy kuspise. Gjatë mbushjes së ventrikujve me gjak, valvulat hapen duke i projektuar kuspiset në brendësi të ventrikujve përkatës. Muskujt papilarë kontraktohen atëherë kur kontraktohen edhe ventrikujt por ndryshe nga sa mund të mendohet ato nuk ndihmojnë valvulën të mbyllet, por ata duke u kontraktuar tërheqin në drejtim të brendësisë së ventrikulit fletët e valvulës përkatëse duke parandaluar në këtë mënyrë fryrjen ose proturbimin e fletëve të valvulës në drejtim të atriumit gjatë kontraktimit ventrikular. Në rast se këputet një nga kordat tendine apo një nga muskujt papilar nuk është më funksional, atëherë gjatë kontraktimit ventrikular njëra nga fletët e valvulës do të proturbojë ose prolabojë në hapsirën atriale duke shkaktuar ndonjëherë regurgitim mitral ose trikuspidal. Në zemër ndodhen edhe dy valvula të tjera; valvula pulmonare që vendoset ndërmjet arteries pulmonare dhe ventrikulit të djathtë si dhe valvula aortale që vendoset ndërmjet aortës dhe ventrikulit të majtë. Secila prej valvulave ndërtohet nga tre kuspise semilunar. Këto kuspise formojnë xhepa që njihen me emrin sinuse. Në rastin e valvulës aortale këto tre sinuse janë; sinusi aortal i majtë, i djathtë dhe posterior. Arteria koronare e majtë dhe e djathtë origjinojnë nga sinusi aortal i majtë dhe i djathtë. Sinusi dhe kuspisi posterior njihen ndryshe edhe me emrin sinusi apo kuspisi jo koronar[170].

Skeleti i zemrës ndërtohet nga indi lidhor dhe konsiston në katër unaza fibroze që rrethojnë orificiumet e valvulave si dhe nga dy trekëndësha fibrozë që lidhin unazat me njëra-tjetrën. Unazat ndërtohen nga ind lidhor flijengjeshur i çrregullt. Këto unaza rrethojnë bazën e dy arterieve që lënë zemrën (a. Pulmonare dhe aorta) dhe hapjen ndërmjet atriumeve dhe ventrikujve. Këto unaza sigurojnë vendin e atashimit për fletët e të katër valvulave të zemrës. Skeleti fibroz shërben edhe si një izolues për aktivitetin elektrik ndërmjet atriumeve dhe ventrikujve. E vetmja mënyrë për të përcjellë impulsin nga atriumet drejt ventrikujve është nëpërmjet nyjes atrioventrikulare. Pra skeleti fibrotik ka dy funksione të rëndësishme; shërben si mbështetje për aparatit valvular dhe siguron një aktivitet të pavarur elektrik ndërmjet atriumeve dhe ventrikujve[171,172].

Muri i zemrës ndërtohet nga tre shtresa: epikardi, miokardi dhe endokardi. Epikardi mund të quhet ndryshe edhe fleta viscerale e perikardit. Ai konsiston në një shtresë qelizash

mezoteliale nën të cilën ndodhet indi lidhor. Vazat e gjakut dhe nervat që furnizojnë zemrën shtrihen në epikard dhe rrethohen me ind dhjamor. Kjo shtresë është e lidhur fortësisht me shtresën që ndodhet poshtë saj. Miokardi ndërtohet nga muskuli kardiak dhe është shtresa më e trashë e zemrës. Endokardi vesh nga brenda kavitetet e zemrës dhe ndërtohet nga një shtresë qelizash endoteliale, një shtresë indi lidhor fijeshkrifët me vendosje subendoteliale, një shtresë e mesme indi lidhor fijengjeshur dhe qeliza të muskulaturës së lëmuar.

Zemra furnizohet me gjak nga dy arteriet koronare që origjinojnë në sinuset aortale në pjesën fillestare të aortës ascendente; respektivisht nga sinusi aortal i majtë dhe i djathtë. Arteria koronare e djathtë pasi del nga aorta ascendente kalon përpara dhe në të djathtë dhe zbrit nëpër sulcusin koronar që ndodhet ndërmjet atriumit të djathtë dhe ventrikulit të djathtë. Kur arrin margin inferiore të zemrës ajo kthehet posteriorisht dhe vazhdon nëpër sulkus në faqen diaframatike dhe bazën e zemrës. Gjatë kësaj rruge ajo lëshon disa degë si: degën atriale e cila kalon ndërmjet aurikulës së djathtë dhe aortës ascendente dhe jep degën nodale e cila kalon posteriorisht dhe rreth venës cava superiore për të furnizuar nyjen sinoatriale; sapo arrin margin inferiore, arteria jep degën marginale të djathtë e cila vazhdon përgjatë margos deri në apeks; pjesa e mbetur e arteries koronare të djathtë quhet dega interventrikulare posteriore dhe vazhdon nëpër sulcusin interventrikular posterior. Arteria koronare e djathtë furnizon atriumin e djathtë, ventrikulin e djathtë, nyjen sinoatriale, nyjen atrioventrikulare, septumin interatrial, një pjesë të atriumit të majtë, një pjesë të pjesës posteriore të ventrikulit të majtë si dhe pjesën postero-inferiore të septumit interventrikular. Arteria koronare e majtë origjinon nga sinusi aortal i aortës ascendente. Kalon fillimisht ndërmjet aurikulës së atriumit të majtë dhe trungut pulmonar dhe në këtë nivel ndahet në dy degë:

1. dega interventrikulare anteriore (arteria descendente anteriore e majtë) e cila zbrit në drejtim të apeksit nëpër sulkusin interventrikular anterior. Gjatë rrugës ajo jep dy degë diagonale.
2. dega cirkumflekse e cila kalon majtas nëpër sulkusin koronar deri në faqen diaframatike të zemrës dhe zakonisht përfundon përpara se të arrijë sulkusin interventrikular posterior. Gjatë rrugës ajo lëshon një degë të madhe që quhet arteria marginale e majtë dhe vazhdon përgjatë margos obtuse të zemrës.

Venat koronare ecin përgjithësisht paralel me arteriet pulmonare. Ato konvergojnë të gjitha drejt sinusit koronar duke u bashkuar dhe duke formuar një trung venoz voluminoz të vendosur në sulkusin koronar të faqes diaframatike dhe që quhet sinusi koronar. Ky sinus derdhet në atriumin e djathtë. Në sulcusin koronar e derdhen gjakun katër vena kryesore: vena kardiake e madhe (ose vena interventrikulare anteriore), vena kardiake e mesme (ose vena interventrikulare posteriore), vena kardiake e vogël dhe vena kardiake posteriore. Ekzistojnë dhe dy grupe të tjera venash: venat anteriore të ventrikulit të djathtë (ose venat kardiake anteriore) që derdhen direkt në atriumin e djathtë dhe venae cordis minimae (ose venat Tebesius) të cilat derdhen pjesërisht në atriumin e djathtë dhe ventrikulin e djathtë[171,172,173].

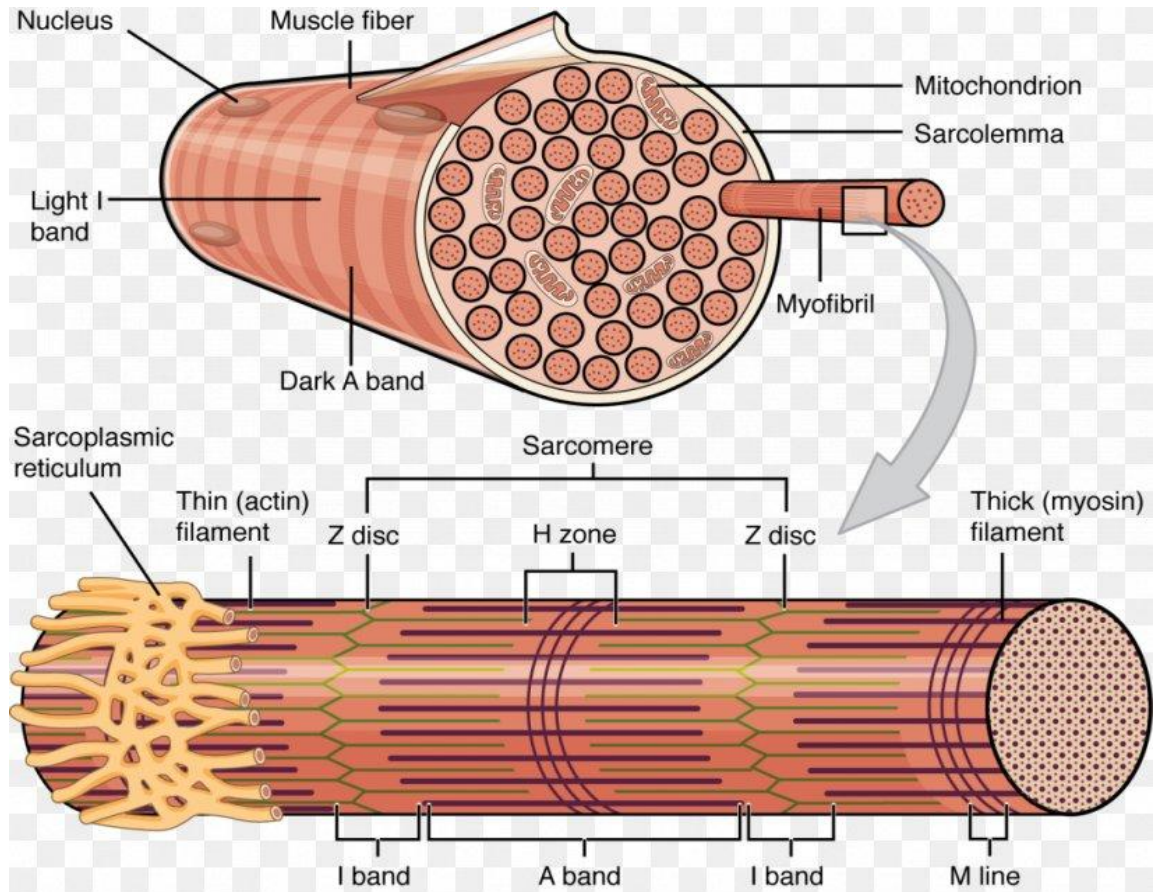
4.2 Struktura e Muskulit Kardiak

Muskulatura kardiake është e ndërtuar nga miocitet dhe nga indi lidhor fijeshkrifët i cili vendoset ndërmjet qelizave dhe është me shumicë sepse mbart vaskularizim dhe inervim

të bollshëm (Fig 17). Miociti është i ndërtuar nga sarkolema (membrana qelizore), sarkoplazma (citosoli) dhe organelet qelizore. Ndryshe nga qelizat e tjera, këtu predominojne miofilamentet të cilët janë të mirëorganizuar në struktura kompakte sepse ndërveprimi i miofilamenteve është përgjegjës për kontraktimin e qelizës, i cili është funksioni kryesor i një qelize muskulore si qeliza kardiake. Dy tipet e miofilamenteve janë:

- a) Filamentet e holla (6 - 8 nm në diametër) të ndërtuara kryesisht nga proteina aktine
- b) Filamentet e trasha (~15 nm në diametër) të ndërtuara nga proteina miozinë II.

Figura 17



Bërthama ka vendosje qendrore në qelizën e muskulit kardiak. Miofibrilet e qelizës ndahen për të kaluar rreth bërthamës duke formuar kështu një zonë bikonike në të cilën janë të përqëndruara organelet qelizore. Kjo zonë është e pasur në mitokondri dhe përmban aparatit e Golxhit, granulat me lipofuscinë dhe glikogjen. Po në këtë zonë në muskulaturën atriale gjenden *granulat atriale* me madhësi 0.3 – 0.4 µm që përmbajnë dy hormone polipeptide; **faktorin natriuretik atrial** dhe **faktorin natriuretik trunor**. Të dy hormonet janë diuretike që ndikojnë në ekskretimin urinar të natriumit. Inhibojnë sekretimin e reninës nga veshkat dhe të aldosteronit nga gjendra mbiveshkore. Ato inhibojnë kontraktimin e muskulaturës së lëmuar vaskulare[171,172].

Përveç mitokondrive juxtanukleare, qelizat e muskulatures kardiake karakterizohen nga mitokondri të mëdha që vendosen ngjeshur ndërmjet miofibrileve. Ndërmjet miofibrileve gjenden edhe granula glikogjeni. Në këtë mënyrë, strukturat që ruajnë energjinë (granulat e glikogjenit) dhe strukturat që çlirojnë dhe rikapin energjinë (mitokondritë) ndodhen pranë strukturave (miofibrilet) që përdorin energjinë për të realizuar kontraktimin.

Karakteristikë e fibrave të muskulit kardiak janë disa banda tërthore të ngjyrosura fortësisht që quhen disqet e ndërvëna (interkalare). Këto të fundit përfaqesojnë vendin e bashkimit ndërmjet qelizave. Në mikroskopin optik, disqet paraqiten si struktura lineare të ngjyrosura fortësisht që drejtohen në mënyrë transversale në fibrën muskulore. Shpesh herë nuk kanë pamje lineare por pamjen e shkallëve (Fig 18, Fig.19). Disqet e ndërvëna përmbajnë lidhje të specializuara të tipit qelizë-qelizë ndërmjet qelizave muskulare fqinje:

- fascia adherens, janë zona në të cilat komplekse proteinike lidhin qelizat me njëra tjetrën, gjithashtu ato shërbejnë edhe si vende në të cilat filamentet e holla të sarkomerëve terminal ankorojnë në membranën plazmatike.
- makula adherens (desmosomat), përveçse lidhin qelizat me njëra tjetrën, ato parandalojnë ndarjen e qelizave nga njëra tjetra gjatë kontraktimeve të përsëritura. Këto përforcojnë fascian adherens.
- gap junctions (kontaktet me çarje ose komunikuese), sigurojnë një vazhdueshmëri jonike ndërmjet qelizave muskulare kardiake fqinje. Ky shkëmbim lejon qelizat kardiake të sillen si një sincicium ndërkohë që ruajnë individualitetin dhe integritetin qelizor .

Figura 18

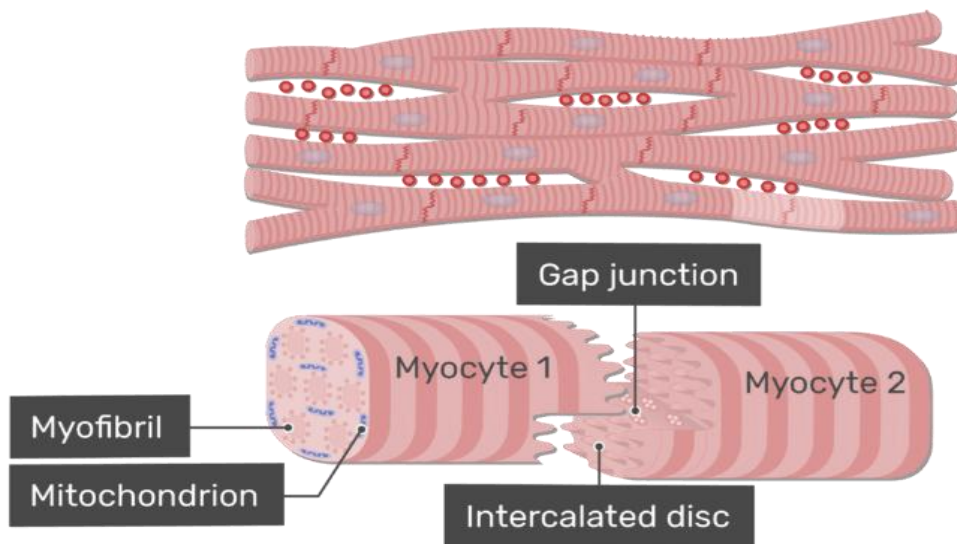
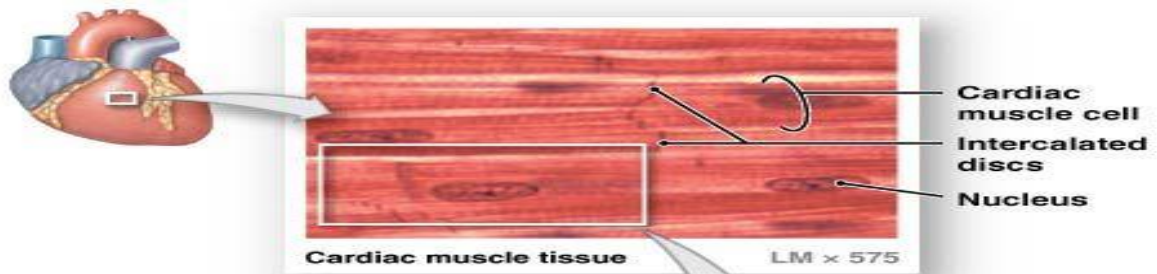
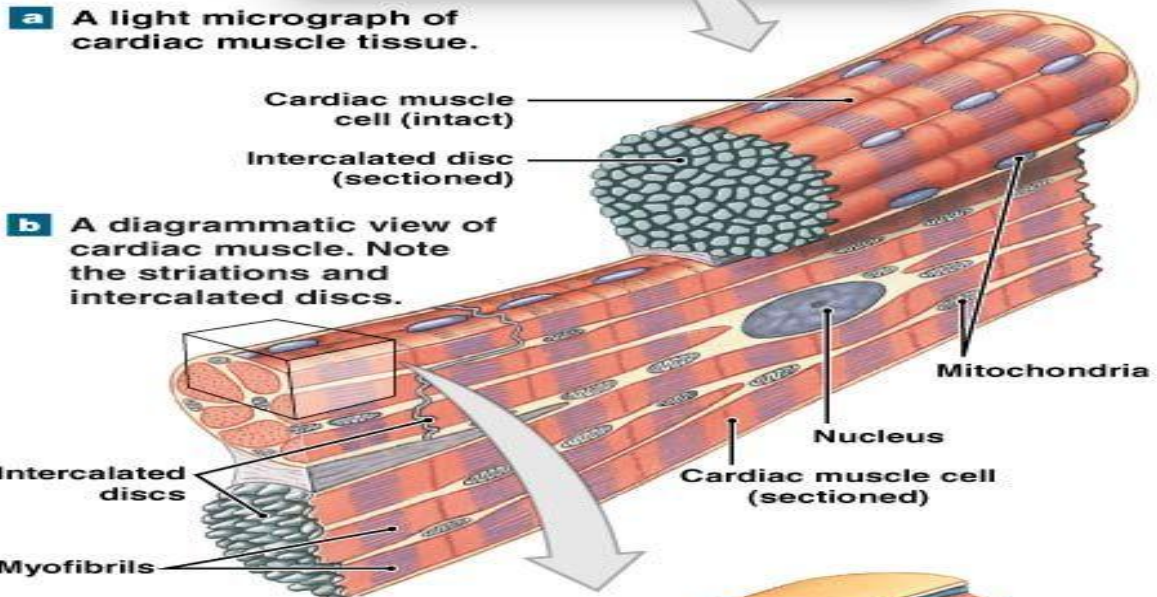


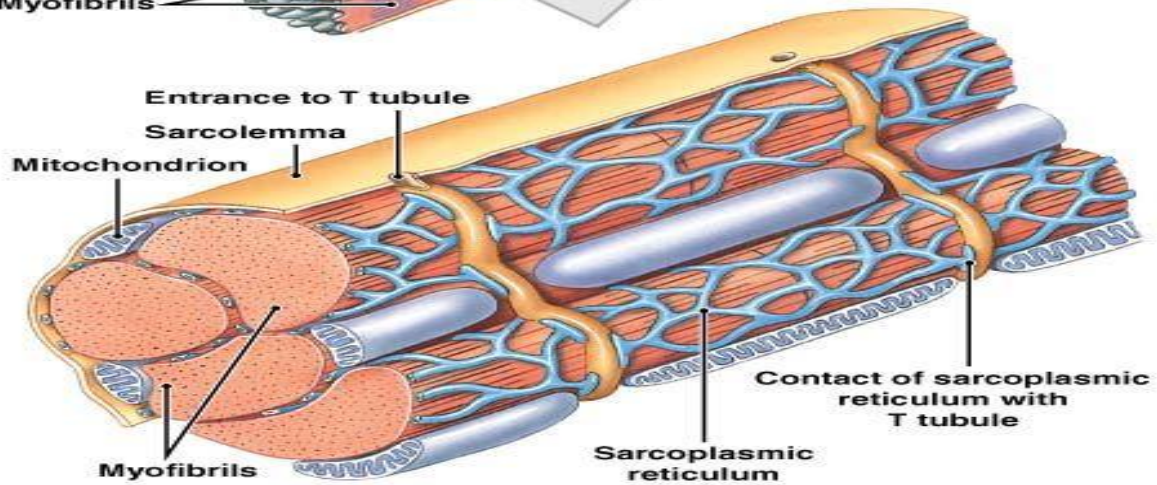
Figura 19



a A light micrograph of cardiac muscle tissue.



b A diagrammatic view of cardiac muscle. Note the striations and intercalated discs.



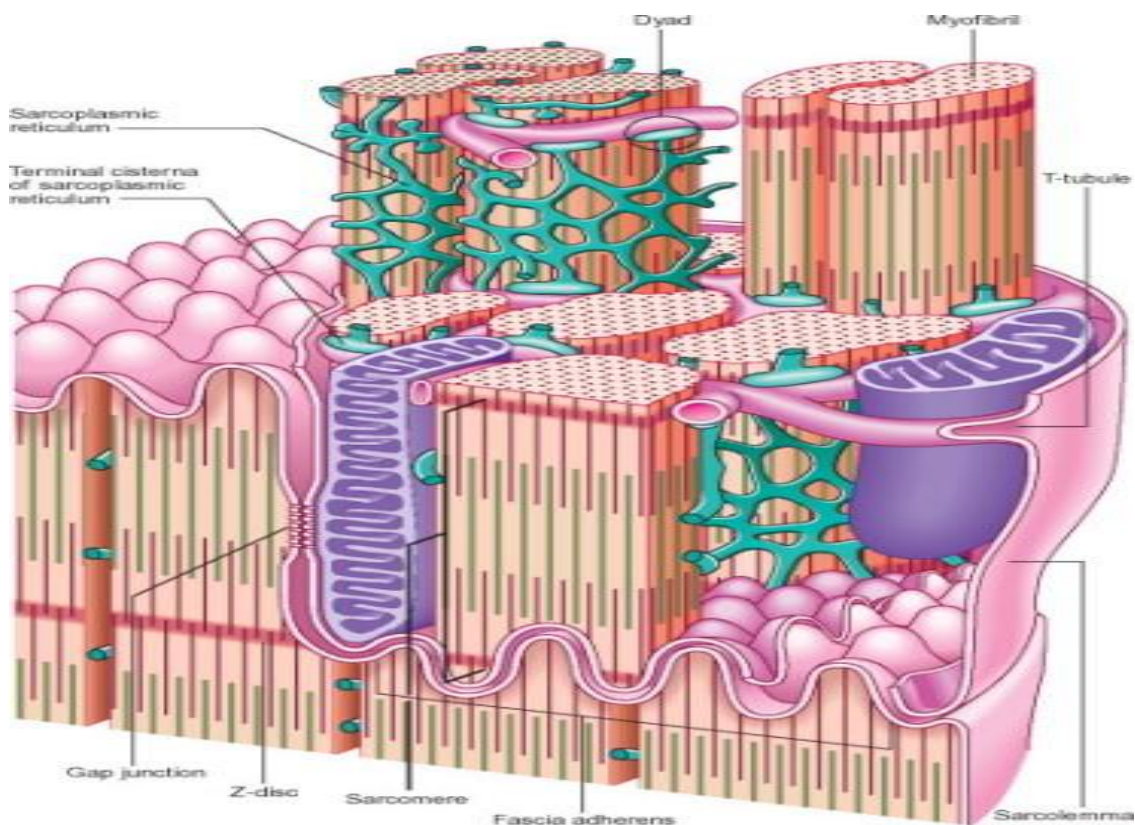
c Cardiac muscle tissue showing short, broad T tubules and SR that lacks terminal cisternae.

© 2015 Pearson Education, Inc.

Një strukturë interesante e qelizës kardiake janë tubujt T, të cilët nuk janë gjë tjetër veçse invaginime të sarkolemës në brendësi të qelizës. Prania e këtyre tubujve është e rëndësishme sepse lehtëson përhapjen e potencialit të veprimit duke e sjellë atë pranë çdo tufe miofibrillesh dhe duke lehtësuar njëkohësisht levizjet e kalçiumit (Fig 19).

Rrjeti endoplazmatik i lëmuar në qelizën e muskulit kardiak është i organizuar në një rrjet të vetëm përgjatë sarkomerit duke u shtrirë nga linja Z në linjën Z. Tubujt T në muskulin kardiak, penetrojnë në tufat e miofilamenteve në nivelin e linjës Z, ndërmjet fundeve të rrjetit endoplazmatik të lëmuar (Fig 20). Në këtë mënyrë për çdo sarkomer ka vetëm një tubul T. Cisterna të vogla terminale të R.E.P –it të lëmuar ndodhen në afërsi me tubulin T dhe formojnë *diad*-ën ose *triad*-ën në nivelin e linjës Z. Tubujt T janë më të mëdhenj dhe më të shumtë në numër në qelizat ventrikulate sesa ato atriale.

Figura 20 Diagramë e organizimit të fibrës së muskulit kardiak.



Siç shihet tubujt T nuk janë gjë tjetër veçse invaginime të sarkolemës. Vihet re gjithashtu që disqet interkalare janë vendet e bashkimit të dy sarkolemave të qelizave fqinje. Kjo mikrografi elektronike tregon pjesë nga dy qeliza të muskulit kardiak të cilat bashkohen nga një disk interkalat (i rrethuar). Në pamje duket bërthama e njërës prej qelizave, mitokondritë (M) si dhe miofibrilet (My). Në këtë pamje duket qartë indi lidhor fije-shkrifët i vendosur ndërmjet qelizave (21.22.23)

Kalimi i joneve të kalçiumit nga lumeni i tubujve T në sarkoplazmën e qelizave të muskulit kardiak është thelbësor për të filluar ciklin e kontraktimit. Depolarizimi i membranës së

tubujve T, aktivizon proteinat voltazh-sensore, të cilat janë të ngjashme në strukturë dhe funksion me kanalet e kalçiumit. Në rradhë të parë në ciklin e kontraktimit të muskulit kardiak, kalçiumi transportohet nga lumeni i tubujve T në sarkoplazmën e muskulit kardiak, ku hap *kanalet porta që çlirojnë kalçium* në butonat terminal të R.E.P-it të lëmuar që ndodhen në afërsi. Ky mekanizëm i çlirimit të kalçiumit i nxitur nga kalçiumi shkakton një çlirim të shpejtë dhe masiv të kalçiumit i cili realizon hapat pasues të ciklit të kontraktimit.

4.3 Metabolizmi i qelizës kardiake

Funksioni kontraktues i zemrës është një proces me një kërkesë jashtëzakonisht të lartë energjie. Konsumi i oksigjenit në një zemër që rreh, varet nga tre faktorë kryesorë; stresi muror, gjendja kontraktile e miokardit dhe frekuenca e kontraktimeve. Megjithëse masa e zemrës përfaqson pothuajse 1% të peshës trupore (te adulti), miokardi konsumon rreth 10% të konsumit të përgjithshëm të oksigjenit. Zemra është organ tipik aerob. Sasia e energjisë së konsumuar gjatë sistolës duhet zëvendësuar në mënyrë të pashmangshme gjatë periudhës diastolike. Në mënyrë që të zëvendësohet energjia e konsumuar, kërkohet një furnizim adekuat dhe i vazhdueshëm i qelizës së muskulit kardiak me oksigjen dhe substrate. Në gjendje qetësie, shkëputja e oksigjenit nga gjaku arterial është pothuajse maksimal. Kur aktiviteti kardiak rritet, shtimi i furnizimit me oksigjen realizohet nëpërmjet shtimit të qarkullimit koronar. Gjatë çdo cikli kardiak cikli i energjisë ndodh në tre faza të cilat janë ngushtësisht të lidhura me njëra-tjetrën:

1. Prodhimi i energjisë
2. Ruajtja e energjisë
3. Përdorimi i energjisë

4.3.1 Prodhimi i energjisë

Miokardi është i aftë të prodhojë energji nga disa substrate: acidet yndyrore, glukoza, laktati, piruvati, trupat ketonikë dhe madje aminoacidet. Preferenca e përdorimit të secilit prej këtyre substrateve varet nga përqëndrimi i tyre në gjak dhe në qelizat e muskulit kardiak. Kjo përcakton gradientin e përqëndrimit të një substrati në nivelin e membranës së kardiomiocitit. Përveç gradientit të përqëndrimit, përzgjedhja e substratit përcaktohet gjithashtu nga aftësia natyrore e sistemit enzimatik të qelizës së muskulit kardiak i cili kufizon mjaft përdorimin e burimeve atipike të energjisë edhe në rastet e përqëndrimeve të tyre të larta në gjak. Nëse furnizimi me oksigjen është i mjaftueshëm, acidet yndyrore përfaqesojnë substratin që përdoret më tepër për prodhim energjie dhe mbulojnë rreth 50-70% të kërkesave totale të miokardit për energji dhe 30% mbulohet nga glukoza. Laktati përdoret si substrat energjie kur rritet aktiviteti muskular, gjatë të cilit rritet me shpejtësi përqëndrimi i laktatit në gjak. Trupat ketonikë dhe aminoacidet përdoren ekskluzivisht gjatë gjendjeve patologjike të caktuara (p.sh. ketoacidoza diabetike). Proçesi i ndarjes së secilit nga substratet e përmendura siguron një produkt intermediar të përbashkët – acetyl CoA. Në rastin e acideve yndyror, acetyl CoA formohet gjatë ndarjes së tyre në procesin e beta oksidimit. Glukoza, nëpërmjet procesit të glikolizës ose ciklit pentozik, konvertohet në piruvat dhe dekarboksilimi pasues e shndëron piruvatin në acetyl CoA. Ky i fundit formohet

edhe gjatë përpunimit të laktatit, trupave ketonike dhe aminoacideve. Produkti i ndërmjetëm i përbashkët i gjithë këtyre reaksioneve, acetyl CoA, hyn në ciklin e Krebs-it në mitokondri ku ndahet në CO₂ dhe hidrogjen. Ky i fundit përpunohet më tej në procesin e fosforilimit oksidativ. Ekziston një zinxhir reaksionesh në të cilin frymëmarrja qelizore (oksidimi) çiftohet me energjinë në formën e ATP-së (fosforilimi). Frymëmarrja qelizore përfaqson transferimin e hidrogjenit tek oksigjeni gjatë zinxhirit respirator duke formuar në këtë mënyrë H₂O-në. Njëkohësisht ndodh edhe fosforilimi, që do të thotë se energjia e prodhuar nga frymëmarrja qelizore dhe e çliruar në formë kaskade, lidhet gradualisht me ADP duke dhënë ATP-në. 36 deri në 38 molekula ATP formohen gjatë djegies së një molekule glukoze në rrugën aerobike. Diegja e një molekule acidi yndyror jep një prodhim disa herë më të madh ATP-je, vlera konkrete varet nga gjatesia e zinxhirit të acidit yndyror (7.25).

4.3.2 Ruajtja e energjisë në muskulin e zemrës.

Energjia në muskulin e zemrës ruhet në formën e dy komponimeve makroergjike bazë – adozinë trifosfatit (ATP) dhe kreatin fosfatit (KP). ATP-ja shërben si dhurues primar i energjisë për procesin e kontraktimit si edhe për sistemet membranore transportuese të varura nga energjia (ATPaza). KP-ja është substancë që ruan energjinë. Në kondita të një furnizimi të mjaftueshëm me oksigjen dhe substrate, ADP-ja dhe Pi që formohen nga ndarja, risintetizohen në ATP dhe energjia e nevojshme për këtë risintezë sigurohet nga kreatinfosfati. Niveli i ATP-së ruhet ndërkohë që niveli citoplazmatik i KP-së, që përfaqon një formë të ruajtjes së energjisë, pakësohet. Depozita e kreatinfosfatit në muskulin kardiak është relativisht e vogël dhe mund të ruajë nivelin e ATP-së për një periudhë kohe relativisht të shkurtër. Një iskemi e rëndë shkakton një rënie të ATP-së dhe në këtë mënyrë një rënie të funksionit të muskulit kardiak. Përveç funksionit depozitë, kreatinfosfati luan edhe rolin e një transportuesi të energjisë nga mitokondria drejt miofibrileve (29.38.39).

4.3.3 Përdorimi i energjisë në muskulin e zemrës.

Mënyra kryesore e përdorimit të energjisë në qelizën e muskulit kardiak përveç metabolizmit bazal, është procesi i kontraktimit.

Lidhja eksitim – kontraktim në qelizën e muskulit kardiak

Muskuli kardiak kontraktohet kur përqëndrimi citosolik i kalçiumit rritet mbi 100 nM. Rritja e përqëndrimit të kalçiumit çiftohet me potencialin e veprimit deri në kontraktim dhe mekanizmat e përfshirë njihen si *lidhja eksitim – kontraktim*. Aftësia e muskulit kardiak për të gjeneruar forcë për çfarëdo gjatësie të fibrës njihet si kontraktilitet. Kjo varet nga përqëndrimi citosolik i kalçiumit dhe më pak nga faktorë të cilët ndikojnë në ndjeshmërinë e aparatit kontraktil ndaj kalçiumit. Gjatë fazës së platosë të potencialit të veprimit, kalçiumi hyn në sarkolemë përmes *kanaleve porta të tipit –L për Ca²⁺ të varura nga voltazhi*. Kanalet e tipit –L bllokohen nga dihidropiridinatin (p.sh nifedipina) dhe verapamili. Sidoqoftë, sasia e kalçiumit që hyn në qelizë është më pak se 20% e asaj që kërkohet për rritjen e përqëndrimit të kalçiumit. Pjesa tjetër çlirohet nga rrjeti sarkoplazmatik ku ruhet i lidhur me kalsekuestrinen. Potenciali i veprimit kalon nëpër tubujt T dhe gjatë 1-2 ms të platosë, kalçiumi hyn dhe shkakton një rritje të vogël të përqëndrimit të kalçiumit në hapsirën ndërmjet sarkolemës dhe rrjetit sarkoplazmatik në fqinjësi. Kjo aktivizon kanalet

e ndjeshëm ndaj kalçiumit në rrjetin sarkoplazmatik nëpërmjet të cilëve kalçiumi i depozituar vërshon në citoplazëm. Këto kanale njihen ndryshe si receptorët rianodinë. Një rritje e shpejtë e përqëndrimit të kalçiumit ndodh gjatë 10 ms në vazhdim. Ky proces njihet si *çlirimi i kalçiumit i ndërmjetësuar nga kalçiumi*. Sasia e kalçiumit të çliruar varet nga sasia e depozituar në rrjetin sarkoplazmatik dhe nga numri i kanaleve të aktivizuara si dhe sasia e kalçiumit që hyn nëpërmjet sarkolemës. *Në mungesë të kalçiumit ekstraqelizor, nuk ka kontraktim*. Në të vërtetë pa ekstra kalçiumin nga tubujt T, fuqia e kontraktimit të muskulit kardiak do të ishte e reduktuar në mënyrë të konsiderueshme sepse rrjeti sarkoplazmatik i muskulit kardiak është më pak i zhvilluar sesa ai i muskulit skeletik dhe nuk depoziton mjaftueshëm kalçium për të siguruar një kontraktim të plotë. Në të kundërt, tubujt T të muskulaturës kardiake kanë një diametër 5 herë më të madh se tubujt e muskulaturës skeletike çka do të thote një vëllim 25 herë më të madh. Gjithashtu brenda tubujve T ndodhet një sasi e madhe mukopolisaharidesh që janë të ngarkuar negativisht dhe lidhin një sasi të bollshme të joneve të kalçiumit, duke e mbajtur këtë gjithmonë të gatshëm për difuzion në brendësi të fibrës së muskulit kardiak kur ndodh potenciali i veprimit i tubulit T.

Fuqia e kontraktimit të muskulit kardiak varet kryesisht nga përqëndrimi i joneve të kalçiumit në likidin ekstraqelizor. Arsyeja për këtë është se hapja e tubujve T kalon direkt përmes membranës së qelizave të muskulaturës kardiake në hapsirën ekstraqelizore që rrethon qelizat duke mundësuar që i njëjti likid ekstraqelizor që ndodhet në intersticiumin e muskulit kardiak të kalojë përmes tubujve T gjithashtu. Si pasojë, sasia e joneve të kalçiumit në sistemin e tubujve T — që është aftësia e joneve të kalçiumit për të shkaktuar kontraktimin e muskulit kardiak — varet në një masë të madhe në përqëndrimin e joneve të kalçiumit në likidin ekstraqelizor. Piku i përqëndrimit të kalçiumit normalisht arrin në ~2 μM megjithëse maksimumi i kontraktimit ndodh kur përqëndrimi i kalçiumit rritet mbi 10 μM . Në këtë mënyrë, forca e muskulit kardiak mund të rregullohet duke ndryshuar ose sasinë e Ca^{2+} që hyn në qelizë gjatë potencialit të veprimit ose sasinë e depozituar në rrjetin sarkoplazmatik.

Tkurrja e muskulit ndodh sipas modelit të rrëshqitjes së filamenteve. Parimi i këtij modeli mbështetet në faktin që ndërveprimi i varur nga ATP-ja, ndërmjet filamenteve të holla dhe atyre të trasha, zhvillon një forcë të aftë për të rrëshkitur fijet e holla ndaj atyre të trasha (Fig 21). Forca gjenerohet nga kokat e miozinës të filamenteve të trashë që formojnë ura me aktinën e filamenteve të hollë. Ndryshimet konformacionale suksesive të këtyre urave, i mundësojnë kokave të miozinës të rrëshkasin apo të ecin përgjatë filamentit të aktinës. Në muskulin kardiak, përqëndrimi i kalçiumit kontrollon formimin e urave përmes proteinave rregullatore tropomiozin dhe troponinë. Tropomiozina është një proteinë në formë shkopi e cila në gjendje qetësie shtrihet ndërmjet dy zinxhirëve të aktinës që formojnë heliksin e filamentit të hollë dhe mbulon vendet e lidhjes së miozinës në aktinë. Kokat e miozinës nuk mund të lidhen dhe për rrjedhojë nuk ka tension. Troponina formohet nga një kompleks i tre proteinave më të vogla globulare (troponina C, I dhe T) e cila lidhet me tropomiozinën nëpërmjet troponinës T në intervale prej 40 nm. Kur përqëndrimi i kalçiumit rritet mbi 100 nM, kalçiumi lidhet me troponinën C dhe ndodh një ndryshim konformacional duke përfshirë disocimin e troponinës I nga aktina e cila i lejon tropomiozinës të zhvendoset duke ekspozuar vendet e lidhjes për miozinën (Fig 21). Tensionimi lidhet me numrin e urave aktive dhe do të rritet derisa e gjithë troponina C të lidhet me kalçiumin [172,173,174].

Figura 21 Fibra muskulare e relaksuar (lart) dhe e kontraktuar (poshtë)

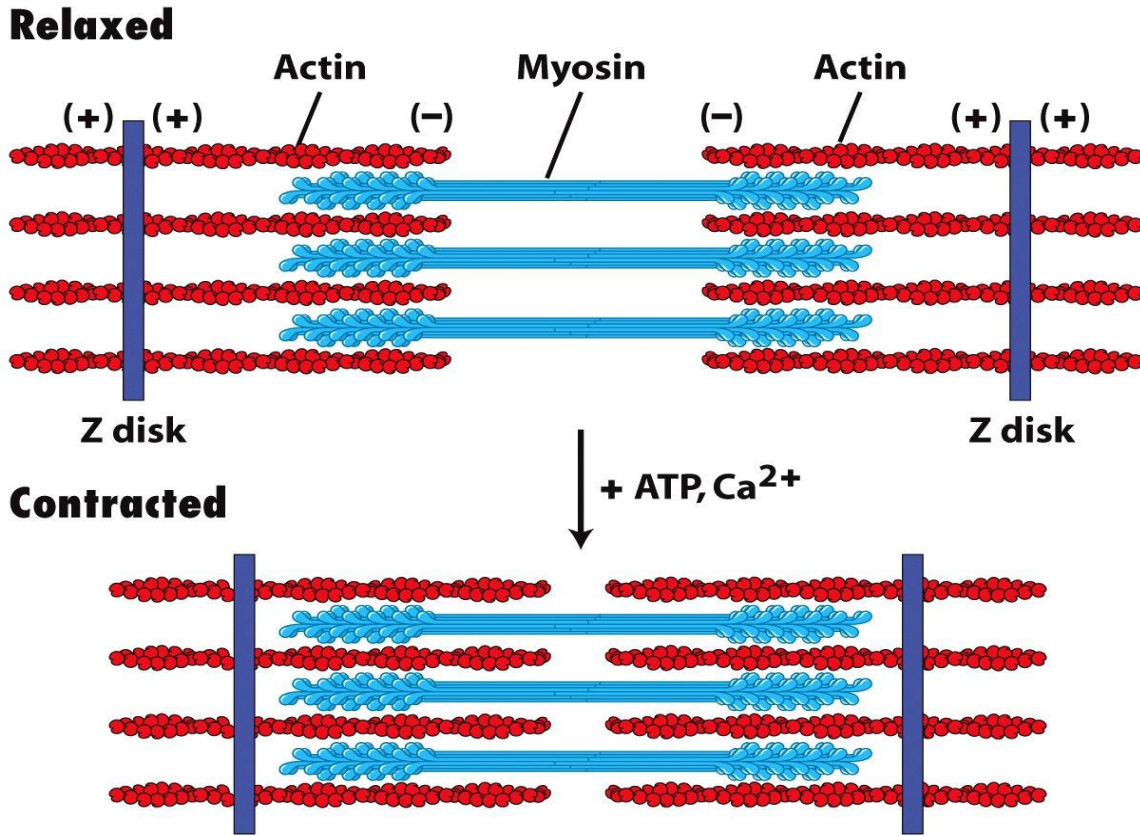


Figure 17-30
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Kur përqendrimi i kalçiumit rritet mbi nivelin e gjendjes së qetësie (~ 100nM), aktivizohet pompa e kalçiumit e varur nga ATP-ja (Ca²⁺ - ATPaza) që ndodhet në pjesën tubulare të rrjetit sarkoplazmatik dhe fillon të pompojë kalçium nga citosoli drejt rrjetit sarkoplazmatik. Ndërkohë që potenciali i veprimit repolarizohet, dhe kanalet e kalçiumit të varur nga voltazhi inaktivizohen, ky mekanizëm redukton kalçiumin drejt nivelit të qetësisë dhe jonet e kalçiumit disociohen nga troponina C dhe muskuli relaksohet. Nëse nuk do të kishte mekanizëm tjetër për të larguar kalçiumin nga qeliza, madhësia e depozitave të kalçiumit në rrjetin sarkoplazmatik do të rritej gradualisht ndërkohë që më shumë kalçium hyn gjatë potencialit të veprimit. Teprica e kalçiumit transportohet jashtë qelizës nga transportieri Na⁺/Ca²⁺ që ndodhet në sarkolemë. Kjo përdor gradientin e brendshëm elektrokimik të Na⁺ si një burim energjie për të pompuar jashtë Ca²⁺ dhe në këtë proces tre jone Na⁺ hyjnë në qelizë për çdo jon Ca²⁺ të larguar. Në fund të potencialit të veprimit rreth 80% e kalçiumit do të sekuestrohet në rrjetin sarkoplazmatik dhe pjesa më e madhe e asaj që mbetet do të nxirret jashtë qelizës. Ajo çka mbetet pompohet ngadalë jashtë gjatë intervalit diastolik si ne figuren 22

Figura 22 Mekanizmi molekular i kontraktimit të fibrës muskulore

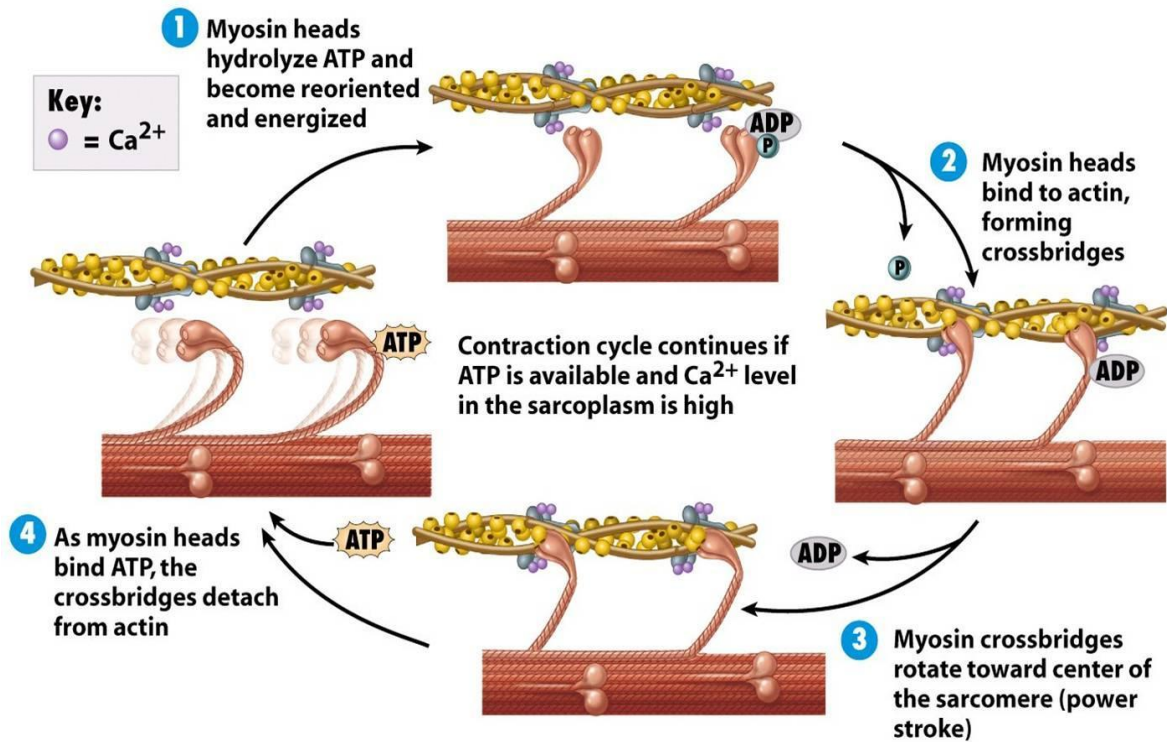


Figure 10-7 Principles of Anatomy and Physiology, 11/e
© 2006 John Wiley & Sons

4.4 Elektrofiziologjia e Qelizës Kardiakë

Struktura dhe funksioni i kanaleve jonik kardiak

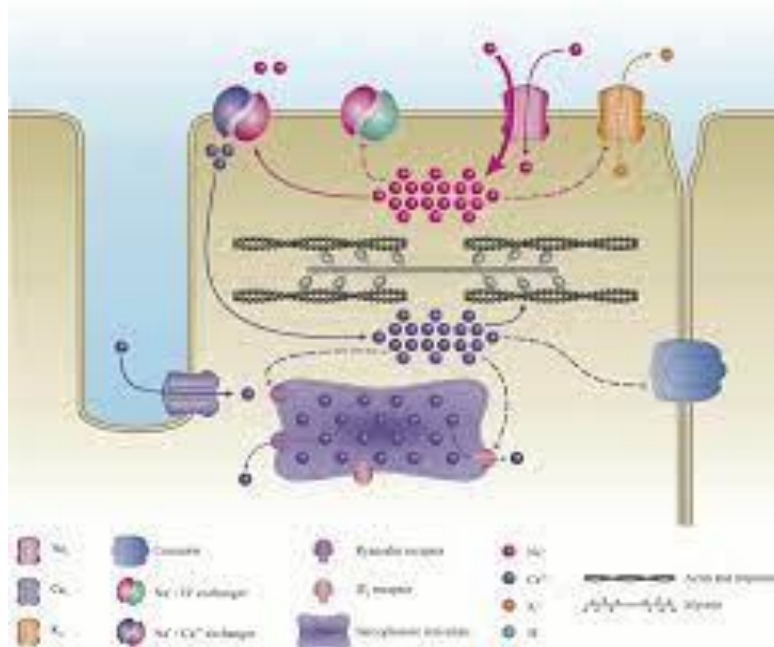
Kanalet jonikë kardiakë janë proteina integrale membranore të cilat rregullojnë trafikun e joneve në qelizat kardiakë. Ato janë percaktueset e potencialit të veprimit kardiak, i cili nga ana tjetër nënkupton përcjelljen e impulsit kardiak, lidhjen eksitim-kontraktim, automaticitetin dhe aritmogjenezën. Në zemër, shumica e kanaleve jonikë marrin një nga strukturat e mëposhtme, të prezantuara sipas rendit rritës të kompleksitetit të ndërtimit:

1. *Kanalet e brendshëm të kaliumit (K_{ir})*. Një kanal i vetëm është i përbërë nga katër polipeptide homologe (nënnjësi) të vendosur në mënyrë simetrike rreth një pori qëndror përmes të cilit kalojnë jonet.
2. *Kanalet e kaliumit me portë voltazhi* janë proteina që kanë gjashtë segmente transmembranore (S1-S6).
3. *Kanalet e kalçiumit dhe natriumit të varura nga voltazhi* (Fig 23). Këto kanale janë më komplekse nga ana strukturore. Kanali është i ndërtuar nga një zinxhir i vetëm polipeptidik që përmban katër domene homologe ku secili ka gjashtë segmente

transmembranore ndër të cilët një segment (S4) të ndjeshëm ndaj voltazhit si dhe një zinxhir në formë laku që lidh S5 me S6.

- Kanalet jonikë në zemër kanë një strukturë simetrike të katërfishtë
- Paretet e porit të kanalit jonik formohen nga katër laqet e zinxhirëve polipeptidik që lidhin segmentin e katërt me të pestë
- Kanalet e varura nga voltazhi përmbajnë një sensor voltazhi (S4)

Figura 23



Kanalet e brendshëm të kaliumit kanë dy segmente transmembranore dhe një lak. Katër nga këto nënjësi formojnë një kanal funksional. B, Kanalet e kaliumit të varura nga voltazhi kanë gjashtë segmente transmembranore duke përfshirë edhe sensorin e voltazhit S4 si dhe lakun ndërmjet S5 dhe S6. Katër nga këto nënjësi formojnë një kanal funksional. C, Kanalet e natriumit dhe kalçiumit të varur nga voltazhi ndërtohen nga një polipeptid i vetëm që përmban gjashtë segmente transmembranore që përsëriten katër herë.

Funksioni i kanaleve jonikë

Funksioni i kanaleve jonikë përcaktohet nga dy karakteristika bazë:

1. përcjellshmëria (konduktiviteti)
2. fenomeni portë.

1. *Konduktiviteti* tregon se cilët jone janë të lejuar të përshkojnë kanalën dhe në çfarë shkalle apo shpejtësie. Konduktiviteti i kanaleve jonikë përcaktohet nga filtri përzgjedhës në lakun e porit që vendoset në pjesën më të ngushtë të porit të kanalit. Kanalet e Na⁺ përcjellin natriumin në krahasim me kaliumin në raport 12:1, kanalet e Ca²⁺ përcjellin kalçiumin në krahasim me kaliumin në raport 10:1 kurse kanalet e K⁺ janë më shumë selektive për kaliumin sesa për natriumin në raportin 1000:1. Shumica e kanaleve jonikë kardiak kanë karakteristikë *drejtimin*, një term ky që i referohet përcjelljes preferenciale të

joneve në drejtimin brenda ose jashtë qelizës. Drejtimi i rrymës së joneve ndikohet nga përqëndrime të pabarabarta të joneve në dy anët e membranës, nga amplituda e voltazhit që hap kanalet jonik me portë voltazhi (p.sh. korenti kalimtar për jashtë i kaliumit [I_{to}] dhe korenti i pacemaker-it [I_f] ose bllokimi i kanaleve nga magnezi intraqelizor ose poliaminat për shkak të voltazhit pozitiv (p.sh. kanalet K_{ir}).

2. *Fenomeni portë* përshkruan se çfarë e udhëheq hapjen dhe mbylljen e kanaleve. Kanalet e varur nga voltazhi hapen dhe mbyllen në varësi të ndryshimit të potencialit të membranës. Korenti i natriumit (I_{Na}), korenti i kalçiumit i tipit-L ($I_{Ca,L}$), korenti i kalçiumit i tipit-T ($I_{Ca,T}$), I_{to} , komponenti i shpejtë i korentit të vonuar të kaliumit (I_{Kr}) dhe komponenti i ngadaltë i korentit të vonuar të kaliumit (I_{Ks}) janë të gjithë të aktivizuar nga depolarizimi i membranës kurse I_f aktivizohet nga hiperpolarizimi i membranës. Të gjithë kanalet jonikë me portë voltazhi kanë një sensor-voltazhi S_4 në të cilin në çdo tre aminoacide ndodhet një lizinë ose argininë e ngarkuar pozitivisht.

Kanalet e kontrolluar nga ligandët aktivizohen ose inaktivizohen nga lidhja e ligandëve: kanalet e kaliumit të ndjeshëm ndaj acetilkolinës ($I_{K,ACh}$) aktivizohen nga acetilkolina kurse kanalet e kaliumit të ndjeshëm nga ATP-ja (I_{KATP}) inhibohen nga ATP-ja.

Kanalet e hapura mund të inaktivizohen me mekanizma të ndryshme:

1. Okluzion fizik i porit të kanalit nga pjesë fizike të kanalit (p.sh. mekanizmi i topit me zinxhir në rastin e I_{to})
2. Ndryshimi konformacional i strukturës së kanalit (p.sh. inaktivizimi i tipit-C në I_{to})
3. Rritja e kalçiumit intraqelizor që shkakton lidhjen e kalçium-kalmodulinës në domenin C-terminal të kanalit (p.sh. $I_{Ca,L}$).
4. Lidhja e ligandëve kimikë (p.sh. I_{KATP}). Disa kanale si kanalet e vonshëm të kaliumit janë jo të inaktivizueshëm. Në këto kanale, konduksioni i kaliumit ndërpritet kur membrana hiperpolarizohet duke shkaktuar në këtë mënyrë deaktivizimin e kanalit.

4.5 Fizpatologjia e iskemisë miokardiale

Iskemia miokardiale nënkupton një defiçit reversibël dhe relativ të fluksit regjional koronar, i cili kur zgjat në kohë dhe sasi, shkakton alterime metabolike me pasoja funksionale dhe elektrokardiografike. Kur ky defiçit është persistent aq sa të shkaktojë humbjen irreversible të funksioneve vitale të fibrës muskulore, atëherë bëhet fjalë për nekrozë që klinikisht njihet si infarkti akut i miokardit. Është e dukshme që mundësia e njohjes së këtyre dy situatave është ngushtësisht e lidhur me aftësinë për të identifikuar dhe diferencuar lezionin iskemik në dy mënyrat: e përkohëshme dhe e përherëshme. Mekanizmi bazë është rënia në nivele kritike e pO_2 indor që nga ana e tij shkakton një seri ndryshimesh metabolike (reduktim i kreatin fosfatit, i ADP-së, shtim i CO_2) të cilat nëse persistojnë në kohë, shkaktojnë dëmtime qelizore të parikthyeshme me çarjen e membranës qelizore. Nekroza e fibrave mund të imagjinohet si një ngjarje që lind në një pikë dhe tenton të përhapet në funksion të niveleve kritike të PO_2 indor. Mekanizmi që tenton ti kundërvihet këtij fenomeni, në varësi të kërkesave metabolike, përfaqshohet nga qarkullimi kolateral koronar i cili do të tentojë të vonojë zhvillimin e nekrozës, për sa do të lejojë furnizimi indor me O_2 në prani të reduktimit relativ ose të rëndë të fluksit të gjakut në vazën kryesore. Miokardi i kavieve p.sh. ka një qarkullim kolateral aq të zhvilluar sa të mos lejojë shfaqjen

e nekrozës në prani të një okluzioni të një dege të rëndësishme koronare. Nëse ndodh nekroza, ajo shkakton një sërë modifikimesh të cilat në dorë të fundit shkaktojnë shkatërrimin e sarkolemës, të strukturave mitokondriale dhe miofibrilet dhe që karakterizojnë fazën e parikthyeshme dhe që në terma klinik korespondojnë me përhapjen e enzimave specifike si fraksioni MB i CK-së dhe markues të tjerë të nekrozës qelizore.

4.5.1 Faktorët përcaktues të iskemisë miokardiale

Zemra është një organ aerob dhe në kondita fiziologjike përcaktimi i kërkesave miokardiale për oksigjen na jep një tregues (indeks) të saktë të metabolizmit të saj kompleks. Sasia e energjisë së nevojshme për proceset metabolike bazale dhe për aktivizimin elektrik të organit është minimale. Faktorët kryesorë përcaktues të konsumit miokardial të oksigjenit janë:

1. Frekuenca kardiake. Rritja e frekuencës kardiake rrit MVO_2 ; nga ana tjetër takikardia nga ana e saj redukton fluksin koronar.
2. Kontraktiliteti. Sa më i madh të jetë, aq më i madh konsumi i O_2
3. Stresi muror. Tensioni i paretit të një kaviteti kardiak ose e thënë ndryshe pasngarkesa, varet drejtpërdrejtë nga tre faktorë:
 - a) Presioni në brendësi të kavitetit
 - b) Rrezja e kavitetit
 - c) Trashësia e murit të kavitetit

Presioni në brendësi të kavitetit varet nga rezistencat në ejectionin e gjakut që do të thotë nga rritja e pasngarkesës.

Rrezja do të varet nga mbushja e kavitetit që do të thotë se varet nga rikthimi venoz ose e thënë ndryshe nga parangarkesa. Në këtë mënyrë stresi muror varet sa nga presioni endokavitar aq nga parangarkesa.

Rritja e stresit muror (p.sh. për shkak të pasngarkesës) shkakton hipertrofinë e paretit pra një shtim të masës miokardiale së cilës i korespondojnë një rritje e konsumit të O_2 .

4.5.2 Efektet e iskemisë në nivel të miokardit

Efektet e shkaktuara nga iskemia në nivel miokardi janë tre tipesh:

- Efektet metabolike
- Efektet elektrike
- Efektet mekanike

Efektet metabolike

Ne kushte normale oksigjenimi, miokardi ka një metabolizëm aerobik dhe katabolizojnë acidet yndyrore dhe glukozën deri në CO_2 dhe H_2O . Në prani të iskemisë, acidet yndyrore nuk mund të oksidohen dhe glukozja metabolizohet deri në laktat. Kjo shkakton një rënie të pH intraqelizor dhe një reduktim të rezervave të fosfateve të pasur me energji siç janë adenosinë tri fosfati (ATP) dhe kreatinfosfati (CP). Reduktimi i rezervave të ATP-së, ndikon në shkëmbimin jonik në nivel të sarkolemës me një rritje të Na^+ dhe reduktim të

K⁺ intraqelizor. Shtimi i Na⁺ intraqelizor ka si pasojë rritjen e Ca²⁺ intraqelizor përmes rritjes së shkëmbimit Na⁺/Ca²⁺. Paksimi i ATP-së pakson edhe kapjen e Ca²⁺ nga ana e rrjetit sarkoplazmatik dhe redukon nxjerrjen e Ca²⁺ nga qeliza. Rritja e Ca²⁺ intraqelizor shkakton një mbingarkesë kalçiumi në nivel të mitokondrive e cila e frenon më tej prodhimin e ATP-së. Kalçiumi ka një rol qëndror në rrethin vicioz që shpie në dëme të parikthyeshme të qelizës në rastin e iskemisë persistente. Në nivelin e indit iskemik prodhohen edhe radikale të lira që derivojnë nga oksigjeni, pra molekula oksigjeni me një tepri elektronesh që i bëjnë këto të fundit kimikisht reaktive (pra që hyjnë lehtë në reaksion). Radikalet e oksigjenit, nëpërmjet fenomeneve të peroksidimit, mund të dëmtojnë membranën qelizore duke kontribuar kështu në dëmtimin iskemik të mëtejshëm. Një fenomen interesant është fakti se miokardi që ka pësuar një iskemi, bëhet metabolikisht më rezistent ndaj një iskemie pasuese. Ky fenomen që është i pavarur nga neovaskularizimi i degëve të koronares, quhet iskemi e prekushtëzuar. Kjo gjendje ka një fazë të hershme që vihet re brenda 2 orëve nga episodi iskemik i cili nuk ka shkuar deri në infarkt, si dhe një fazë të vonë që vihet re 24 orë më pas dhe mund të zgjasi nga 1 deri në 3 ditë. Mendohet se si faza e hershme ashtu edhe ajo e vonë varen, të paktën pjesërisht, nga çlirimi lokal i adozinës si pasojë e degradimit të ATP-së në qelizat miokardiale.

Efektet elektrike

Përveç efekteve metabolike, anoksia ndryshon veçoritë elektrike të qelizave miokardiale. Këto ndryshime mund të vihen re në elektrokardiogramë. Shenjat karakteristike elektrokardiografike janë ato të iskemisë, lezionit dhe nekrozës. Është e rëndësishme të mbahet mend që këto terma përdoren në elektrokardiografinë klinike për të përkufizuar aspektet morfologjike të elektrokardiogramës, pa i koresponduar detyrimisht në mënyrë të përpiktë gjendjes anatomike dhe fizpatologjike të cilës i referohen.

Efektet mekanike

Efektet në funksionin sistolik

Në prani të iskemisë funksioni kontraktil i miokardit rezulton të jetë i depresuar; në zonën e miokardit ventrikular iskemik vihet re një asinergji segmentare dhe një reduktim ose një zhdukje e kontraktimit sistolit. Pavarësisht faktit që iskemia mund të jetë kalimtare ose e zgjatur, nëse zona iskemike është mjaft e gjerë, vihet re një rënie e funksionit global të ventrikulit të majtë me reduktim të hedhjes sistolike, të fraksionit të ejeksionit dhe të debitit kardiak. Nëse iskemia prek 20-25% të masës së ventrikulit të majtë, atëherë vërehet dekompensimi kardiak. Nëse iskemia prek muskujt papilarë ose segmente të tjera të miokardit që janë përgjegjës për funksionin e aparatit mitralik, mund të instalohet insufiçenca mitrale e shkaktuar nga nekroza papilare. Këto të dhëna shpjegohen më mirë (ose bëhen më mirë të kuptueshme) nëse mbahet parasysh se iskemia provokon apoptozën e qelizave që vuajnë nga iskemia. Apoptoza është një formë e vdekjes së programuar në të cilën qelizat fragmentohen në korpuskuj të vegjël që quhen trupezat apoptotik, të cilët janë të rrethuar nga një membranë qelizore. Trupezat apoptotik janë të përshtatshëm për t'u fagocituar nga qelizat e sistemit mononuclear-fagocitar falë modifikimeve të përshtatshme të membranës qelizore që i rrethon. Kjo është e nevojshme për të evituar efektet lokale dëmtuese të enzimave litike lizosomale që hidhen në mjedisin intraqelizor sa

herë që ka nekrozë. Në të shkuarën mendohej se alterimi funksional i miokardit, që mund të shkaktojë dekompensimin (insuficiencë) kardial në kardiopatinë iskemike, i detyrohej shumimit, bashkimit të lezioneve të vogla nekrotike të cilat zëvendësoheshin nga indi sklerotik (kështu u braktis edhe termi “miokardiosklerozë”). Sot dihet që kjo varet nga apoptoza e disa qelizave miokardiale që pason si dhe nga rimodelimi ventrikular.

Efekti në funksionin diastolik

Iskemia e miokardit ndryshon edhe relaksimën ventrikular, ashtu siç e tregon edhe ngadalësimi i reduktimit të presionit (dP/dt negativ); dhe zgjat periudhën e relaksimit izovëllimor. Këto ndryshime, që janë karakteristike të diastolës, pengojnë mbushjen normale të ventrikulit dhe së bashku me disfunkcionin kontraktil shkaktojnë një shtim të presionit diastolik e cila shpie në një kongestion venoz. Për arsye të paqarta, ndryshimet mekanike si pasojë e iskemisë mund të persistojnë gjatë pas tërheqjes së vetë iskemisë. Në disa raste mjaftojnë edhe vetëm 15 minuta iskemi, kuptohet pa u zhvilluar nekroza, për të shkaktuar një depresion mekanik i cili mund të zgjasë nga disa orë në disa ditë. Ky fenomen njihet si “miokardi i ngathët” (stunned myocardium). Kështu pra, dy faktorët që ndërhyjnë në gjenezën e iskemisë miokardiale janë reduktimi i fluksit koronar dhe nga ana tjetër shtimi i konsumit miokardial të oksigjenit (MVO_2). Në kushte bazale, në zemër, shkëputja e oksigjenit është shumë e lartë (rreth 70%); si pasojë nëse rritet kërkesa për O_2 , mekanizmi i vetëm i kompensimit përfaqësohet nga një rritje përpjestimore e fluksit koronar, që realizohet nëpërmjet vazodilatimit të arteriolave koronare (vazat e rezistencës). Kapaciteti maksimal i vazodilatimit si pasojë e stimulit metabolik, quhet rezerva koronare. Faktorët që rregullojnë qarkullimin koronar janë të shumtë, ndër të cilët më i rëndësishmi është kërkesa metabolike e muskulit kardial. Kur kjo rritet, ndodh hidroliza e ATP-së dhe çlirimi në intersticium i adenosinës. Kjo shkakton një vazodilatacion mbi të gjitha në nivelin e vazave të rezistencës me pasojë shtimin e fluksit koronar proporcionalisht me shtimin e kërkesave metabolike. Adenozina nuk është e vetmja molekulë e përfshirë në këtë proces por pa dyshim është më kryesorja. Ndër elementët e tjerë që përfshihen në homeostazën e qarkullimit koronar, janë elementët neurohumoral, ndër të cilët ndërveprimi simpatik-parasimpatik si dhe prostaglandinat. Subendokardi është më i ekspozuar ndaj iskemisë, mbi të gjitha sepse është i ekspozuar ndaj presionit endokavitar diastolik. Fluksi koronar zhvillohet gjatë diastolës sepse gjatë sistolës degët intramurale mbyllen nga kontraktimi intramural. Për këtë arsye duhet mbajtur mend që takikardia predispozon zhvillimin e iskemisë duke shkurtuar kohën e diastolës dhe shkurton kohën për fluksin koronar. Iskemia duhet kuptuar si një mekanizëm dinamik që kulmon me vdekjen qelizore vetëm pasi ka kaluar një seri ngjarjesh biokimike. Nëse për ndonjë arsye, reduktimi i fluksit ndërpritet përpara fazës së parikthyeshme, rimarrja e funksionit metabolik dhe kimik mund të mos jetë e menjëherëshme dhe mund të shfaqen dëmtime të tjera që shkaktohen nga riperfuzioni. Dëmtimet nga riperfuzioni nuk janë të lehta për tu përkufizuar pasi varen nga kohëzgjatja e episodit iskemik, nga gjendja e qarkullimit koronar të lindur dhe nga zhvillimi i qarkullimit kolateral për të njëjtin nivel metabolizmi. Mekanizmi i dëmtimit lidhet me teprinë e kalçiumit citosolik dhe të radikaleve të lira me pasojë reduktimin e rëndë të funksionit mekanik dhe shfaqjen e aritmive ventrikulare(7.11.25.64).

4.5.3 Vdekja qelizore Mekanizmat e vdekjes qelizore që pasojnë ishemi.

Ashtu sic dihet që ishemia shkakton vdekje qelizore, reperfuzioni kontribuon në rritjen e masës së infarkt. Vdekja qelizore që pason ishemi ka tiparet e nekrozës, apoptozës dhe autofagisë, proporcione këto që varen nëse kemi të bëjmë me qeliza adult/neonat in-vivo/in-vitro. Çlirimi i troponinës dhe kreatine-kinazës gjatë ishemisë është rezultat i çarjes qelizore dhe daljes së këtyre përbërësve intraqelizorë.

Çarja qelizore shkaktohet nga:

1-Aktivizimi i proteazave

2-Humbja e ATP-s

3-Crregullimet jonike.

Iniciatorë të aktivizimit të proteazave dhe rënies së ATP është rritja e Ca^{++} të lirë citosolik gjatë ishemisë.

Rritja e Ca^{++} shkakton:

Aktivizimin Calpain që copeton proteinat membranore duke çuar te rupturë qelizore. Calpain aktivizon gjithashtu proteinat pro-apoptike duke e zhvendosur ekuilibrin nga autofagi në apoptozë. Në kombinim me rritjen e Substrateve O_2 reaktive (ROS), Ca^{++} shkakton aktivizimin e një kanali të brendshëm mitokondrial me përshkueshmëri të madhe, të quajtur “ Mitochondrial Permeability Transition Pore “ (MPT). Hapja e këtij kanali çon në humbjen e funksionit mitokondrial dhe ATP-së dhe rrjedhimisht edhe të homeostazës jonike.

Vdekja qelizore nga ishemi-reperfuzioni është një kombinim i tre formave të vdekjes qelizore. Dallimi midis formave të ndryshme nuk është i rëndësishëm duke qenë se ato janë të ndërlydhura dhe mund të manipulohen. Ajo ç’ka është e rëndësishme për vdekjen qelizore gjatë ishemi-reperfuzionit është një proces aktiv, i cili mund të manipulohet.

Mitokondritë janë mediatorë dhe rregullatorë të rëndësishëm të të gjithë formave të vdekjeve qelizore.

MPT është një rregullator madhor si i apoptozës, ashtu edhe i nekrozës.

Ca^{++} dhe ROS janë të dy aktivatorë të MPT ,si gjatë ishemisë ashtu edhe reperfuzionit.

Ca^{++} shkakton vdekje qelizore në tre mënyra gjatë reperfuzionit:

Një rritje qelizore e Ca^{++} brendaqelizor trigeron aritmi që janë një shkak madhor i vdekjes.

Ca^{++} intraqelizor shkon shpejt në normë në mungesë të aritmive në qelizat që mbijetojnë, por mund të ndodhin oshilacione të Ca^{++} brendaqelizor të cilat shkaktojnë hiperkontraksion të qelizës dhe rënie të ATP-së, duke çuar më tej në vdekje qelizore.

Në disa qeliza, përqëndrimi i lartë brendaqelizor i Ca^{++} persiston duke çuar në dëmtime qelizore ireversibile.

4.6 Proteksioni Kardiak

Përfshin strategji dhe metoda që perdoren për të prevenuar ose reduktuar disfunkcionin miokardial post ishemik në kirurgjine e zemrës

Kardioplegjia, historia dhe përmirësimi i saj në vite

Fjala kardioplegji, e cila do të thotë “arrest kardiak”, u prezantua nga Lam et al tek sa eksperimentonte me acetilkolinën për induksionin e arrestit kardiak reversibel. Sidoqoftë fjala kardioplegji u bë emri i solucionit të përdorur për të shkaktuar kardioplegji. Kështu që “arrest kardioplegjik” do të thotë: arrest kardiak (ose kardioplegji) i shkaktuar nga kardioplegjia (ose e thënë ndryshe kardioplegji e shkaktuar nga një solucion kardioplegjie[175].

Mbrojtja e organeve nga dëmtimi iskemik është identifikuar herët si një kusht paraprak për kirurgjinë e hapur të zemrës. Në 1950, Bigelow prezantoi hipoterminë sistemike për mbrojtjen cerebrale dhe miokardiale[176]. Pa hipoterminë, procedurat e hapura kardiake janë të kufizuara prej një kohe 2 minuteshe të okluzionit të venës cava. Në 1955 Lam et al. raportoi rreth injektimit intraventrikular të klorurit të kaliumit për të shkaktuar arrest kardiak i cili do të lehtësonte operacionet gjatë hipotermisë. Me prezantimin e makinës zemër-mushkri në mesin e viteve ‘50 nga Gibbon, u bë e mundur të operohej nën rrahjen e zemrës ose fibrilacion dhe në mënyrë të vazhdueshme gjaku perfuziononte zemrën (me një operacion të dytë të suksesshëm me një makinë zemër-mushkri 1954 realizuar në Stokholm nga Clarence Crafoord). Gjatë kirurgjisë së aortës me klampim të aortës u përdor perfuzionimi retrograd nëpërmjet sinusit venoz koronar nga Lillehei në 1956. Në mënyrë që të mbrohej truri nga embolia gazore gjatë procedurave me zemër të hapur dhe që rreh, Melrose 1955 përshkroi një metodë për një arrest kimik të zemrës duke përdorur citrat kaliumi. Gott dhe Lillehei përdorën solucionin Melrose për të ndaluar zemrën së bashku me një perfuzionim të vazhduar me gjak të ngrohtë në mënyrë anterograde ose retrograde. Megjithatë kjo teknikë u la shpejt pas dore për shkak të rezultateve klinike zhgënjyese me nekrozën e miokardit, fibrilacionin ventrikular persistent dhe funksionin ventrikular të ulur. Në fillim u mendua se citrate ishte një agjent dëmtues por më pas përqëndrimi i lartë i kaliumit (200 mM) provoi të ishte faktori përkeqesues. Duke përdorur kaliumin në një dozë toksike, për shkak të testeve paraklinike të pamjaftueshme (të papërshtatshme), mbrojtja e miokardit (kardioplegjia) u shty për 20 vjet deri në mesin e viteve ‘70. Një ftohje lokale u prezantua nga Shumway në 1959, duke përdorur tretësirë të ftohtë fiziologjike për të irriguar zemrën dhe më pas Hufnagel përdori akull të shtypur. Duke ftohur zemrën zvogloheshin kërkesat për oksigjen nga ana e miokardit duke rritur në këtë mënyrë tolerancën për iskeminë. Për të mbrojtur zemrën nga dëmtimet iskemike, maxima dominuese ndërmjet kardiokirurgëve u bë “të operohet sa më shpejt dhe sa më ftohtë të jetë e mundur” [177]. Vitet ‘60 dhe ‘70 Pjesa më e madhe e strategjive jo kardioplegjike u përdorën gjatë viteve ‘60 deri në mes të viteve ‘70 dhe fillim të viteve ‘80. Me ndihmën e bypass-it kardiopulmonar duke përdorur hipoterminë ose normoterminë sistemike me ose pa ftohje lokale të zemrës u realizuan operacione me zemër në fibrilacion ose që rrihte me ose pa klampim intermitten të aortës. Për kirurgjinë e aortës u përdor perfuzion me gjak i vazhduar anterograd me ose pa hipotermi. Këto teknika u braktisën gradualisht kur u shfaqën teknika kardioplegjike më të sigurta dhe më të përshtatshme. Ishte gjithmonë prezent një risk për të bërë infarkt miokardi me perfuzionin anterograd me gjak qoftë në

një zemër që fibrilon qoftë në një zemër që rreh, kjo mbase për shkak të një shpërndarje jo normale të qarkullimit të gjakut në koronare. Infarkti i miokardit nuk u identifikua si një ndërlikim i kirurgjisë kardiake deri në fund të viteve '60 kur nekroza miokardiale u përshkrua si shkaktare e vdekjeve pas kirurgjisë kardiake. Më vonë u sugjerua se kjo situatë kishte të bënte me mbrojtjen preoperative të miokardit. Me zhvillimin e diagnozës së EKG-së dhe testeve enzimatike u identifikuan edhe pacientë të mbijetuar me infarkt miokardi perioperativ. Në vitin 1972, Cooley përshkroi “zemrën e gurtë” si një ndërlikim fatal i kirurgjisë kardiake kur iskemia normotermike zgjatej përtej 45 minutave. Gjithashtu u identifikua si një entitet më vete disfunksioni miokardial iskemik ose “miocardial stunning”. Ndryshe nga infarkti i miokardit kjo u përcaktua si disfunksion kontraktil me dëmtim qelizor reversibël pa nekrozë qelizore. Gjithashtu u përshkrua se rioksigjenimi pas një periudhe të zgjatur të iskemisë, mund ta dëmtojë më tepër miokardin dhe “dëmtimi nga ripërfuzioni” u përkufizua si një entitet më vete. Të gjitha këto gjetje nxitën më tej interesin për të përmirësuar menaxhimin perioperativ të miokardit[177]. Gjatë viteve '60 Bretschneider në Gjermani studionte solucionet e kardioplegjisë dhe mundësinë e tyre për të mbrojtur miokardin nga dëmtimi i iskemisë duke ruajtur në këtë mënyrë rezervën e fosfateve të pasur me energji. Ai zhvilloi në këtë mënyrë solucionin kardioplegjik “intraqelizor” i cili ishte një solucion kristaloid pa kalçium, i varfër në natrium dhe sasi të moderuar të kaliumit (9mM). Më pas në solucion u shtua histidina si një bufer. Një lloj tjetër “solucion i intraqelizor” që u zhvillua më vonë ishte solucion i Universitetit të Wisconsinit i cili u përdor për ruajtjen e zemrave të dhuruesve gjatë transplantit kardiak dhe kishte përmbajtje të varfër në natrium dhe të pasur me kalium. Në vitin 1973 Gay dhe Ebert raportuan për një solucion kardioplegjie me një përbërje “ekstraqelizore”: i pasur në kalium dhe përqëndrim izotonik të natriumit. Kjo çoi në zhvillimin e mëpasëm të solucionit kardioplegjik të Spitalit St. Thomas (144mM natrium dhe 20mM klorur kaliumi) nga Hearse dhe Braimbridge në Londër në vitin 1976 si dhe rastet e tyre të para klinike të raportuara në 1977. Solucionet kristaloide për arrest kardioplegjik u adoptuan gjerësisht dhe kardioplegja kristaloide u përdor në Spitalin Karolinska duke filluar nga viti 1977.

4.6.1 Zhvillimi i kardioplegjisë me gjak

Gjatë viteve '70 Buckberg dhe Barner ristudiuuan solucionin Melrose[175] i cili përdorte gjakun. Tashmë me një dozë jo toksike të kaliumit, ata riprezantuan kardioplegjinë me gjak. Krahasuar me solucionet kristaloide, një avantazh i kardioplegjisë me gjak është kapaciteti më i madh mbartës i oksigjenit. Avantazhe të tjera të kardioplegjisë me gjak përfshijnë kapacitetin buferik të proteinave të gjakut për shkak të grupeve histidine-imidazol, përmirësim të qarkullimit mikrovaskular për shkak të efekteve, përmirësim i shpërndarjes së kardioplegjisë përtej stenozës, më pak edemë miokardiale, më pak hemodilum dhe pastrues endogjen për radikalet e lira të oksigjenit. Përdorimi i kardioplegjisë me gjak u fut në Spitalin Karolinska nga Bomfim dhe kolegët me një raportim të parë në 1981 të kardioplegjisë së ftohtë të vazhduar me gjak për të reduktuar iskeminë e miokardit dhe për të ruajtur ATP-në gjatë kirurgjisë së valvulës së aortës. Sidoqoftë kjo metodë u braktis për shkak të pranisë së gjakut në fushën operative.

Modifikime të shumta u realizuan në përbërjen e substancave kardioprogjive. Përveç përdorimit të agjentëve depolarizues si kaliumi, magnezi ose prokaina për të shkaktuar arrest kardial, janë studiuar dhe studiohen edhe agjentë hiperpolarizues si adenzina, hapësit e kanaleve të kaliumit dhe bllokuesit e kanaleve të natriumit si agjentë të mundshëm të arrestit në substancat kardioprogjive. Një përshkrim i mëtejshëm për përmbajtjet e ndryshme dhe aditivët e substancave kardioprogjive si dhe qëllimet për përdorimet e tyre është përtej qëllimit të këtij historiku. Sidoqoftë Buckberg më vonë formuloi një koncept të kardioprogjisë me gjak ku zemra e shkundur nga energjia arretohet me klorur kaliumi dhe “ringjallej” nga një infuzion i vazhdueshëm kardioprogjie me gjak të ngrohtë dhe të pasur me aspartat dhe glutamat duke përmirësuar kështu tolerancën e miokardit ndaj iskemisë. Kjo ndiqet nga një infuzion intermitent kardioprogjie të ftohtë me gjak gjatë kirurgjisë. Pas kirurgjisë, përpara “përmbajtjes” së zemrës me gjak, zemra riperfuzionohet në mënyrë të vazhdueshme me një substancë kardioprogjie të ngrohtë të pasuruar për të optimizuar metabolizmin dhe për të rikthyer rezervën e fosfateve të pasur me energji. Shumë eksperimente dhe studime klinike të mirë dokumentuara, tregojnë për performancën e shkëlqyer të këtij regjimi kardioprogjie

[Rosenkranz 1982, 1983, Follette 1977, 1981, Theo 1986, Buckberg 1995, Schlensak 1999]. Ende sot e kësaj dite, vazhdojnë debatet nëse kardioprogjia me gjak ka më shumë përfitime krahasuar me substancat kristaloide. Megjithatë shumë studime eksperimentale kanë dokumentuar avantazhet e kardioprogjisë me gjak, nuk ka një studim klinik të madh të randomizuar që të tregojë superioritetin e kardioprogjisë me gjak sepse asnjë studim i tillë nuk është realizuar ndonjëherë. Ekzistojnë disa arsye përse një studim i tillë mungon. Një studim i tillë është i vështirë për tu realizuar, mbase sepse ndryshimi është i një rëndësie të vogël në rutinën e kirurgjisë kardiake por superior si në rastin e mbrojtjes së miokardit gjatë operacioneve me kohë të zgjatur të klampazhit ose në zemrat iskemike preoperative ose zemrat e “sfilatura” metabolikisht [Fremes 1984, Conti 1978,

Daggett 1987, Engelman 1980, Rosenkranz 1986, Krukenkamp 1987, Takamoto 1980, Ibramin 1999, Schlensak 1998]. Përveç kësaj, ithtarët e kardioprogjisë me gjak pretendojnë se të dhënat nga studimet eksperimentale dhe në disa grupe të pacientëve me risk të lartë, si pacientët me infarkt miokardi në zhvillim e sipër, janë shumë të mira sepse këta kirurgë nuk do të donin të përdornin kardioprogjinë kristaloide. Ditët e sotme nuk ka studime klinike ose eksperimentale që të tregojnë avantazhet e kardioprogjisë kristaloide. Shumë studime flasin për një avantazh të kardioprogjisë me gjak ose asnjë diferencë ndërmjet tyre. Sidoqoftë, sot në epokën e kardioprogjisë, përdoret ende në disa qendra klampimi intermitent me arrest fibrilator iskemik i cili tregon rezultate të shkëlqyera [Boncheck 1992]. Në spitalin Karolinska, kardioprogjia kristaloide është përdorur, me disa përjashtime, në mënyrë rutinë për të gjitha procedurat kardiake deri në mes të viteve '90, por sot kardioprogjia me gjak përdoret në më shumë se 90% të rasteve. Qëllimi i mbrojtjes moderne perioperative të miokardit është të mundësojë operacionet e sigurta kardiake edhe në zemrat e dëmtuara për një kohë të gjatë pa përkeqësime strukturore, metabolike ose funksionale. Kjo realizohet duke ulur metabolizmin kardial dhe duke optimizuar raportin ofertë/kerkes të energjisë për të shmangur ose zvogluar dëmtimet nga iskemia ose riperfuzioni. Në zemrën e dëmtuar rëndë, qëllimi është gjithashtu të shpëtohet miokardi përpara zgjerimit të dëmtimit iskemik nga ndërprerja e qarkullimit koronar gjatë kirurgjisë kardiake [177,179]

4.6.2 Kardioplegja qe perdoret ne vendin tone

Në fillim të vitit 1980 kur u aplikua kirurgjia e zëvendësimeve valvulare u përdor për herë të parë kardioplegja kristaloide e ftohtë.

Po gjatë kësaj perudhe u përgatiten dhe formula të tjera të solucionit kardioplegjik si St. Thomas II nga vete farmacia QSUT. Monitorhej vazhdimisht temperaturën e mikardit me elektrode termometri dike punktuar mbi myokard. Shpesh herë përdorej dhe kardioplegja retrograde.

Cilësia e proteksionit që sigurohej nga këto solucione linte shumë për të dëshiruar. Shumica e zemrave mezi e rimerte aktivitetin dhe detyroheshin të bënin asistencë të zgjatuar, ndërsa në periudhën postoperative pacientët bënin debite të ulta dhe nevoja për droga inotrope ishte shumë e lartë. Për këto arsye shpesh kirurgët abondononin solucionin kardioplegjik kristaloid të vetë përgatitur dhe përdornin ose klampash intermitent cdo 15 min ose thjesht ftohje lokale të zemrës me akull nën monitorimin e temperaturës së mikardit. Vlen të theksohet se në këtë periudhë është përdorur hypotermi në temperaturë 24 - 28 °C. Këto metoda u përdoren deri nga fillimi i viteve 1984 kur u importuan një sasi ampulash St. Thomas II të cilat hidheshin në sol fiziologjik të ftohtë. Sigurisht cilësia e proteksionit u përmirësua ndjeshëm dhe rezultatet u përmirësuan ndjeshëm. Pas viteve 90 vendin e këtij solucionit e zuri solucionin kardioplegjik i ngjashëm me të parin St Thomas II me koncentrim K = 16 meq/litër.

Në 2008 filluam të përdornim kardioplegjinë hematike mikse (KHM), që përdoret edhe në ditët e sotme me rezultate të shkëlqyera [180].

4.6.3 Llojet e solucioneve kardioplegjike

Administrimi i kardioplegjisë mund të jetë anterograde, retrograde ose të dyja. Kardioplegja anterograde futet në aortën proksimale dhe përmban tre lumena: një për të administruar kardioplegjinë, një tjetër për spirim dhe e treta për të matur presionin intraluminal. [181] Monitorimi barometrik i administrimit të kardioplegjisë kërkohet për të parandaluar dëmtimin e mundshëm të qelizave endoteliale dhe dëmtimin e riperfuzionit dytësor ndaj presioneve të larta të infuzionit. [182]. Pacienti heparinizohet, ftohet dhe, sipas rastit, vendoset në bypass kardiopulmonar. Klampi aortës vendoset distalisht në kanulën anterograde të kardioplegjisë dhe pasi të sigurohet, perfuzionisti mund të fillojë të administrojë kardioplegjinë në doza dhe intervale të caktuara siç kërkohet nga kirurgu kardiotorak. [181] Anterograde, thjesht do të thotë që tretësira kalon nëpër arteriet koronare të djathtë dhe të majtë dhe furnizon miokardin në të njëjtën shpërndarje që do të bënte gjaku normalisht.

Ekzistojnë lloje të ndryshme të kardioplegjisë që ndryshojnë jo vetëm nga të rriturit tek pacientët pediatrikë, por edhe nga institucioni në institucion. Një sondazh global i dërguar në Evropë, Australi/Zelandë të Re, Amerikën e Veriut dhe Jugore në lidhje me përdorimin dhe praktikat e kardioplegjisë gjatë operacionit dhe gjeti një shumëllojshmëri të gjerë në përgjigjet që konfirmojnë se nuk ka konsensus të qartë mbi praktikat më të mira në lidhje me përdorimin e kardioplegjisë. [176]. Kardioplegja ndryshon sipas përbërjes, metodave të dhënies, temperaturës dhe aditivëve; megjithatë, të gjitha tretësirat duhet të përfshijnë klorur kaliumi (15-35 meq/L) i rëndësishëm për nxitjen e arrestit kardial, dhe elektrolite të tjera si Mg²⁺, Ca²⁺ me dozë të ulët, Cl⁻. Na⁺. [183] Bikarbonati shtohet pak

para administrimit për të siguruar integritetin e tij dhe për të rregulluar pH-në e tretësirës sipas nevojës. Kardioplegjia me një dozë të vetme po bëhet gjithnjë e më popullore për shkak të përdorimit të saj në kardiokirurgjinë minimale invazive dhe procedurat bazë të CABG. Përfitimet e kardioplegjisë me një dozë të vetme përfshijnë zvogëlimin e kohës së klampazhit të aortës, ndërprerje të reduktuara gjatë procedurës dhe një ulje të incidencës në mosfunksionimin e miokardit pas operacionit. Dy solucione kardioplegjie përdoren për administrim me një dozë:

- Custodiol (Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution) është një solucion kardioplegjik kristaloid intra-qelizor. HTK u përshkrua nga Bretschneider në vitet 1970. Ajo klasifikohet si një kardioplegji intra-qelizore, kristaloidale për shkak të përmbajtjes së ulët të natriumit dhe kalciumit. Zhdukja e natriumit të hapësirës jashtëqelizore shkakton një hiperpolarizim të membranës plazmatike të miocitit, duke nxitur arrest kardiak në diastol[184].

-Solucioni kardioplegjisë jashtë-qelizore del Nido – Përmbajtje te shume elektroliteve në bazë të të cilave përmbajtja e tij e bën atë të ngjashëm me përbërësit e lëngut jashtëqelizor [184]

- Kardioplegjia Kristalloide: Solucioni i kardioplegjisë së St. Thomas është një lloj kardioplegjie ekstra-celulare me bazë kristaloidale që kërkon doza të përsëritura me interval të shkurtër (~ 20 minuta) për shkak të incidencës së acidozës së miokardit ndërmjet dozave[185].

-Kardioplegjia me gjak (Buckerberg): 4:1 Gjaku: Solucion kristaloid, që u krijua dhe u pa si zgjidhja ideale e shpërndarjes për shkak të gjakut që ka[186].

- Kardioplegjia Calafiore [187] Një lloj tjetër zgjidhje kardioplegjiqe me bazë gjaku, e cila mund të administrohet me fluks të ulët ose të vazhdueshme. Siguron kushte më të mira fiziologjike dhe kapacitet të përmirësuar të mbajtjes së oksigjenit por koha e administrimit është e shpeshte.

Te gjitha keto solucione kardioplegjie perdoren sot ne kirurgjine kardiake ne varesi te specifikave te interventit, eksperiences se klinikave dhe kosto-efektivitetit.

Ne vendin tone aplikohen dhe disponohen keto solucione kardioplegjie:

1. Kardioplegjia Kristalloide: Solucioni i kardioplegjisë së St. Thomas II
2. Kardioplegjia Calafiore
3. Kardioplegjinë Hematike Mikse (KHM) [180]

Kardioplegjia Hematike Calafiore e perdorur kryesisht ne studimin tone

Metoda Calafiore është tashme një praktikë në përdorim të shumë qëndrave, disa prej të cilave kanë bërë modifikime qoftë në kohën e administrimit të dozave apo në përdorimin e solucioneve si magneziumi. Domosdoshmëri e kësaj metode është aplikimi i saj në “kirurgjinë e ngrohtë” pasi infuzioni aplikohet në kushte normotermike (35-36°C). Kardioplegjia hematike e ngrohtë hiperkalemike nënkupton një infuzion gjaku të ngrohtë me shtim të kaliumit dhe që jepet me rrugë anterograde ose retrograde. Kjo metodë bazohet në parimin e parandalimit të iskemisë dhe në ringjalljen e miociteve iskemike por që janë ende vitale. Në të vërtete, gjatë përdorimit të kësaj kardioplegjie, është vërejtur një reduktim i incidencës së infarkteve perioperatorore dhe përdorimit të kontrapulsatorit në

krahasim me kardioplegjitë hematike të ftohta. Kardioplegja hematike në 37°C, optimizon karakteristikat biokimike dhe biofizike të gjakut. Shkëputja më e mirë e oksigjenit nga hemoglobina realizohet në temperaturën 37°C. Në këtë mënyrë administrimi i kardioplegjisë normotermike hematike preferohet për shkak të shfrytëzimit më të mirë të oksigjenit, për proceset reparative dhe krijon mundësinë për rifillimin e aktivitetit të zemrës së dëmtuar gjatë klampazhit aortal. Kjo metodë gjen mbështetje në faktin se ndalimi elektromekanik i zemrës në 37°C, zvoglon në mënyrë domethënëse kërkesat e miokardit për oksigjen (nga 10ml/100g/min në 1ml/100g/min). Në këtë mënyrë ruhet metabolizmi aerob dhe evitohet problemi i formimit të radikaleve të lira.

Teknika e administrimit të këtij solucioni mund të realizohet përmes dy metodave:

- a) Perfuzion i vazhdueshëm
- b) Perfuzion intermitent

Perfuzioni i vazhdueshëm bazohet në konceptin teorik që një fluks hematik i vazhdueshëm mund të evitojë proceset iskemike. Ky avantazh teorik nuk është konfirmuar me kalimin e kohës dhe kjo teknikë është braktisur në favor të kardioplegjisë hematike normotermike intermitente. Kjo e fundit mund të përdoret edhe menjëherë përpara fillimit të Q.E.K-ut si një induksion i ngrohtë me qëllimin për të prekushtëzuar aktivisht zemrën që të rrisë tolerancën ndaj interventit iskemik që do të pasojë. Administrimi realizohet përmes përdorimit të një qarku i cili lidhet me një shiringë elektrike për të rregulluar infuzionin e kaliumit. Infuzioni mund të realizohet në mënyrë anterograde ose retrograde duke zbatuar një protokoll që përcakton shpejtësinë dhe kohën e administrimit në lidhje me dozën e kaliumit që duhet dhënë.

Doza	Gjaku ml/min	Shiringa elektrike ml/h	Kohëzgjatja	mEq/l
1	300	150 + 2ml bolus	2	18-20
2	200	120	2	20
3	200	90	2	15
4	200	60	3	10
5	200	40	4	6.3

Avantazhet e kardioplegjisë hematike janë:

1. Mundësia për të ruajtur një qarkullim ekstrakorporal normotermik, eliminon efektet e mundshme dëmtuese mbi koagulimin dhe mbi funksionin multiorganor.
2. Retroperfuzioni i vazhdueshëm mundëson ruajtjen e normotermisë dhe të aerobiozës.
3. Mundësinë për të evituar procesin e çlirimit të radikaleve të lira të oksigjenit

Kundërlidhjet:

Përdorimi i “kirurgjisë së ngrohtë”, duhet të vlerësohet edhe në lidhje me efektet sistemike që kjo tip strategjie mund të shkaktojë. Disa autorë kanë vënë re një rritje të numrit të aksidenteve neurologjike kurse disa të tjerë kanë shtuar përdorimin e barnave vazopresore. Veç të tjerash, normotermia nuk mundëson periudha të sigurta të një arresti lokal ose sistematik të perfuzionit, me një rritje të rrishtit për iskemi miokardiale, cerebrale dhe disfunkcion multiorganor. Disa raste klinike kanë raportuar situata hiperkalemie, që janë trajtuar me diuretike ose solucione glukoze dhe insuline[179]

KAPITULLI V

5.1 Projekti i Studimit

Duke qene se kirurgjia kardiake zë një vend të rëndësishëm në vendin tonë, krahasur si në vendet e tjera të Europës, ky studim është projektuar prej disa vitesh në klinikën e kardiokirurgjisë për krahasimin e dy metodave të mbajtjes së temperaturës gjatë CPB në pacientë me Sëmundje Koronare, një kirurgji kjo, që zë 70-75% të numrit të interventeve vjetore.

Studimi është i tipit retrospektiv dhe prospektiv.

5.2 Qëllimi i Studimit

1-Të evidentojë se në cilën temperaturë trupore të mbajtjes së pacientit gjatë CPB ka të dhëna klinike perioperatore dhe postoperatore më të mira në përfitime të pacientëve.

2-Të tregojë efikasitetin e BNP, TnI, AL si variabla primare, në vlerësimin dhe evidentimin sa më të saktë të një perfuzioni dhe proteksioni adekuat gjatë CPB në pacientët me sëmundje të Arterieve Koronare (SAK) që i nënshtrohen Coronary Artery Bypass Grafting (CABG)

3-Të krahasojë dhe të dhënat e tjera klinike, preoperatore, intraoperatore dhe postoperatore në të dy metodat e mbajtjes së temperaturës, për të evidentuar vërtëtesinë e biomarkerave si vlerësues primare të këtyre metodave

5.3 Metodologjia dhe grupi i studimit

Ky studim është aplikuar e zbatuar në Klinikën e Kardiokirurgjisë së Qendres Spitalore Universitare “Nënë Tereza”, Tirane dhe Spitali Hygeia Tiranë për periudhën 10 Janar 2013 – 20 Dhjetor 2020.

Në këtë studim u përfshinë 180 pacientë me Sëmundje të Arterieve Koronare 3 vazale (SAKx3), të planifikuar për CABGx3 të izoluar. (Left Internal Mammary Artery(LIMA) → Left Anterior Descending Artery(LAD), VSMX2)

Pacientët në grupin e studimit janë përzgjedhur sipas grupmoshës: 65-75 vjeç, Body Surface Arëa (BSA) 1.8-2.0 m², meshkuj dhe femra në të njëjtin numër, me fraksion ejeksioni normal (EF≥50%), me PSAP (Pulmonary Systolic Arterial Pressure) normal(≤30 mmHg), me faktorë rreziku dhe sëmundje bashkë shoqeruese të ngjashme., NYHA I-II (New York Heart Association), Euroscore <1(European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II).

Grupi i pacientëve është zgjedhur me karakteristika të përafërta, me qëllimin që rezultatet të jenë sa më të sakta.

Në studimin tonë kemi aplikuar dy metoda për mbajtjen e temperaturën e trupit gjatë CPB.

1. Metoda e parë është që gjaku të ftohet 30-33°C (hipotermia e moderuar MHT) dhe të ngrohet në temperaturën normale të trupit pasi të ketë përfunduar operacioni
2. Trupi të mbahet në temperaturat 34-35°C (normotermia NT).

Ata u randomizuan në mënyrë retrospektive në dy grupe me nga 90 pacientë.

Në **Grupin A** u përfshinë pacientët që u aplikua **hipotermia e moderuar MHT**

Në **Grupin B** u përfshinë pacientët që u aplikua **Normotermia NT**

- Monitorimi: Pacientët u monitoruan me ECG (electrocardiogram), SpO2(Oxygen saturation), Presion arterial Invaziv (IABP), Presion Venoz Central (CVP), monitorim i diurezes ml/h(u vendos kateter urinar), temperatura nazofaringeale(sondë temperature nazofaringeale). Temperatura u mat gjithashtu me transduktor temperaturë direkt në oksigjenator në gjakun venoz dhe atë arterial, për të bërë korelim më të saktë me temperaturën nazofaringeale.

- Teknikat e anestezisë ishin të njëjta në të dy grupet. Anestezia ishte Total Intravenouz Anesthesia (TIVA)+endotracheale.
- Induksion anestezia (sipas peshës trupore) me propofol 1%, fentanyl ose sufentanil, vecuronium ose pancuronium në rast mungese të vecuroniumit.
- Mbajtja e anestezisë me preparate të: propofolit, remifentanil, vecuroniumit.
- Në rast të hypotensioneve momentale u përdorën doza të vogla efedrine(simpatomimetik, α and β receptor adrenergjik) 5-10mg, atropinë 0.5-1 mg.
- Në rast nevojë për përdorim inotropësh, u përdorën: dobutaminë (beta-1 receptor mimetik), dhe si vazokonstriktor periferik noradrenalinë (α 1 receptor mimetik)
- Teknika kirurgjikale e përdorur ishte e njëjtë tek të gjithë pacientët.
- Pas sternotomisë dhe marrjes së venës saphena magna (grafti per bypass-et), merret Arteria Mamare interne e Majtë (LIMA) për graftin në LAD.
- Pas aplikimit të heparinës në dozën 300–400 U/kg dhe arritjes së Activated Clotting Time ACT \geq 400 seconda, kanjulohe aorta dhe atriumi i djathtë.
- Në të gjitha interventet u përdor Qarkullimi Ekstrakorporal (QEK) me Roller Pump të markave Maquet, Stockert, Terumo.
- Tek këta pacientë u aplikuar kardioplegja Calafiore, kardioplegji me gjak të ngrohtë dhe solucion potasiumi 7.5%, sipas protokollit standart në Figurën 24

Figura 24

Calafiore protocol

	Q_b rollerpump	Q_{K^+} syringe pump	Time (minutes)	total K^+ (mmol)	$[K^+]$ (mmol/L)
	300 ml/min	bolus dose 2ml		4	
init	300 ml/min	120 ml/h	2	8	18
2 ^e	200 ml/min	120 ml/h	2	8	24
3 ^e	200 ml/min	90 ml/h	2	6	19
4 ^e	200 ml/min	60 ml/h	3	6	14
5 ^e	200 ml/min	40 ml/h	4	5	11
6 ^e	200 ml/min	40 ml/h	5	7	11

Table 3

- Defibrilimi u aplikua nëse fibrilacioni ventrikular persistoi më tepër se 2 minuta pas deklampazhit të aortës.
- Pacemaker-i i përkohshëm u përdor në rastet kur nuk pati rimarrje spontane të ritmit ose në rastet kur frekuenca kardiake e pacientit ishte <50 rrahje/min.
- Pas interventit, nëse vlerat e presionit arterial sistolik ishin më të ulta se 90 mmHg dhe ritmet e diurezës ishin më pak se 1ml/kg/h, është filluar suporti i hemodinamikës me inotrop+, ku inotropi i zgjedhur ishte dobutamina dhe vazokonstriktori ishte noradrenalina.

Variablat intraoperativë dhe postoperativë u përdorën për të vlerësuar rezultatet klinike parësore.

Si variabla primare intraoperatore u moren nivelet laboratorike të matura të BNP, TnI dhe Acidit Laktik menjëherë para, pas CPB dhe 12 orë pas CPB. Në përfshimë gjithashtu nivelet e hematokritit para dhe pas periudhës CPB, rikuperimin spontan të ritmit pas deklampimit të aortës, kërkesën për defibrilim elektrik ose pace-maker të përkohshëm kardiak, nevojën për suport inotropik, kohëzgjatja e suportit inotropik, fraksioni i ejectionit pas operacionit, kohëzgjatja e qëndrimit në njësinë e terapise intensive, humbja e gjakut pas operacionit. dhe kërkesat për gjak.

Variablat laboratorikë dhe klinike intraoperator, perioperatore dhe postoperatore që u përdorën janë pershkruar në Tabelën 1 dhe shkurtime gjenden në legjendën me poshte:

BNP-b	Brain Natriuretic Peptide pg/ml before CPB
BNP-a	Brain Natriuretic Peptide pg/ml after CPB
TnI-b	Troponin I ng/ml before CPB
TnI-a	Troponin I ng/ml after CPB
TnI-a-12	Troponin I ng/ml 12 hours after CPB
LA-b	Lactic Acid mg/dl mmol/L before CPB
LA-a	Lactic Acid mg/dl mmol/L after CPB
LA-a-12	Lactic Acid after 12 hours after CPB
Hct-b	Hematocrit before CPB (%)
Hct-a	Hematocrit after CPB (%)
SRR	Spontaneous rhythm recovery Yes-1 No-0
VF-a-ad	Ventricular Fibrillation after aortic declamping Y-1 N-0
Df-a-ad	Defibrillation conversion after Ao. Declamp. Y-1 N-0
T-PM	Temporary pacemaker Yes-1 No-0
Age	(years)
Gender	Male/Female (1/0)
ACC	Aortic cross clamp (minutes)
RT	Reperfusion time (minutes)
CPB	Cardiopulmonary bypass(minutes)
IS	Inotropic support Yes-1 No-0
ICS	Intensive care stay (days)
BL	Blood loss (ml)
BT	Blood transfusion (number of units)

Tabela 1**Krahasimi të dhenave klinike dhe laboratorike**

Variables	Group A (n=90) MHT			Group B (n=90) NT			p-value*
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	
BNP b-CPB pg/ml	70.76	11.43	70	70.51	10.45	72	0.8812
BNP a-CPB pg/ml	150.19	18.12	146	122.32	15.44	121	< 0.001 ***
Tnl b-CPB ng/ml	0.03	0.01	0.03	0.03	0.01	0.03	0.4061
Tnl a-CPB ng/ml	0.98	0.21	0.98	0.5	0.16	0.5	< 0.001
Tnl a-12-CPB ng/ml	6.16	1.57	6.32	3.24	1.46	3.02	< 0.001
LA b-CPB mg/dl	0.53	0.28	0.55	0.53	0.28	0.56	0.8258
LA a-CPB mg/dl	1.9	0.3	1.98	1.32	0.39	1.22	< 0.001
LA a-12-CPB mg/dl	1.62	0.31	1.58	1.05	0.26	1.02	< 0.001
Hct b-CPB (%)	41.43	3.03	41	40.8	2.65	41	0.1371
Hct a-CPB (%)	31.52	2.28	31	34.2	2.61	35	< 0.001
SRR Yes-1 No-0	0.28**			0.71**			< 0.001
VF-a-ad Yes-1No-0	0.63			0.22			< 0.001
Df-a-ad Yes-1No-0	0.68			0.22			< 0.001
T_PM Yes-1 No-0	0.58			0.31			< 0.001

* T-Test i Studentit. Nëse vlera p është < 0,05, ka një ndryshim statistikisht sinjifikativ të “mean” të dy grupeve për çdo rezultat klinik

**Këto janë proporcione me rezultatin klinik të pranishëm (Yes) brenda secilit grup. Z-testi përdoret për të matur rëndësinë statistikore të diferencave të tyre.

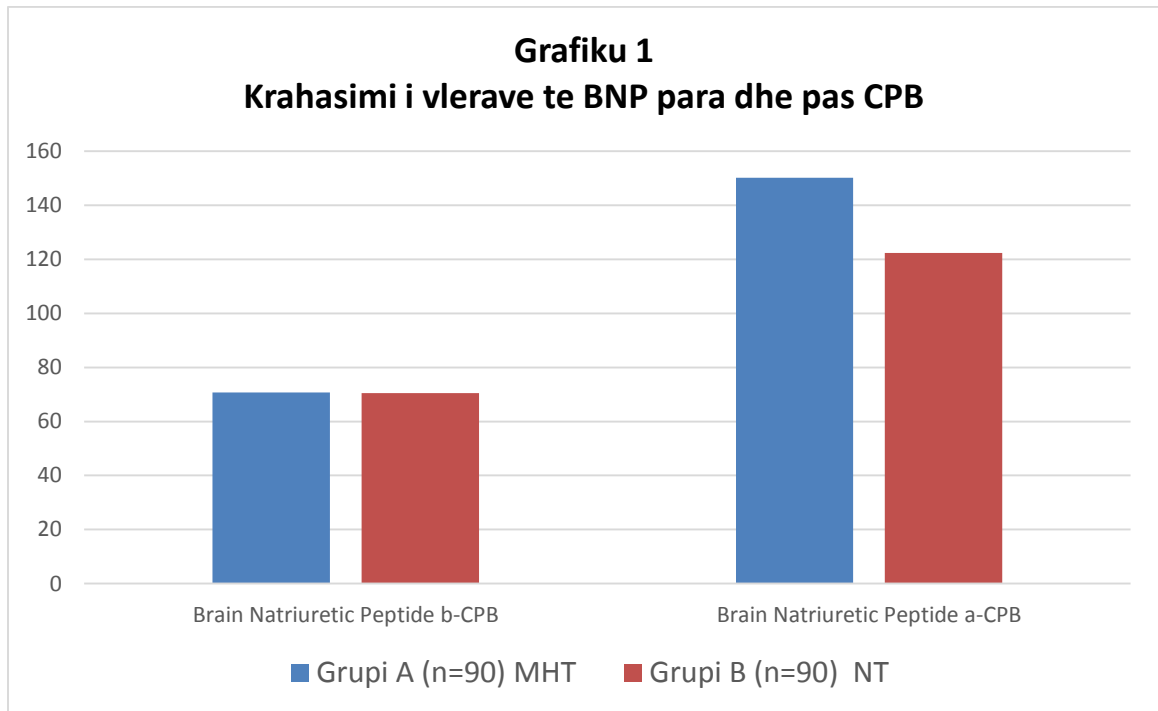
*** Në “vija te trasha” diferenca statistikisht sinjifikative

5.3.1 Krahasimi i variablave primare

Krahasimi i vlerave te BNP para dhe pas CPB

- Në vlerat e matura të Brain Natriuretic Peptide (BNP) para CPB nuk kemi asnjë ndryshim në të dy gupet, ndërsa pas CPB vihet re diferencë statistikore e rëndësishme, me avantazh të Grupit B $p < 0.001$ [Tabela 1].

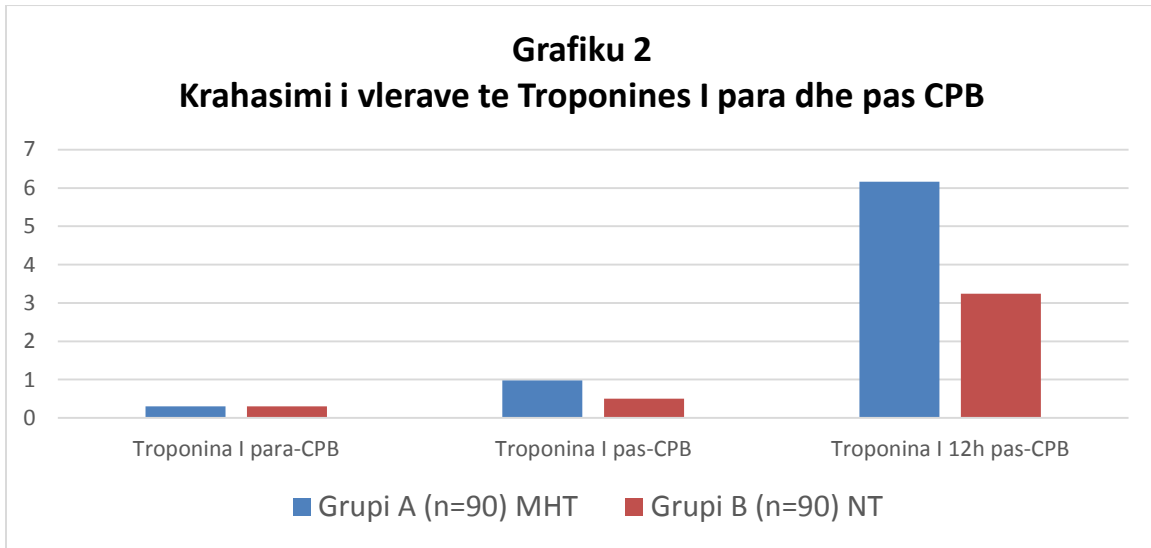
Grafiku 1 tregon e krahasimin e BNP para dhe pas CPB, ku dukshëm dallohet avantazhi i Grupit B në krahasim me Grupin A.



Krahasimi i vlerave të Troponinës I, para CPB, pas CPB dhe 12 orë pas CPB.

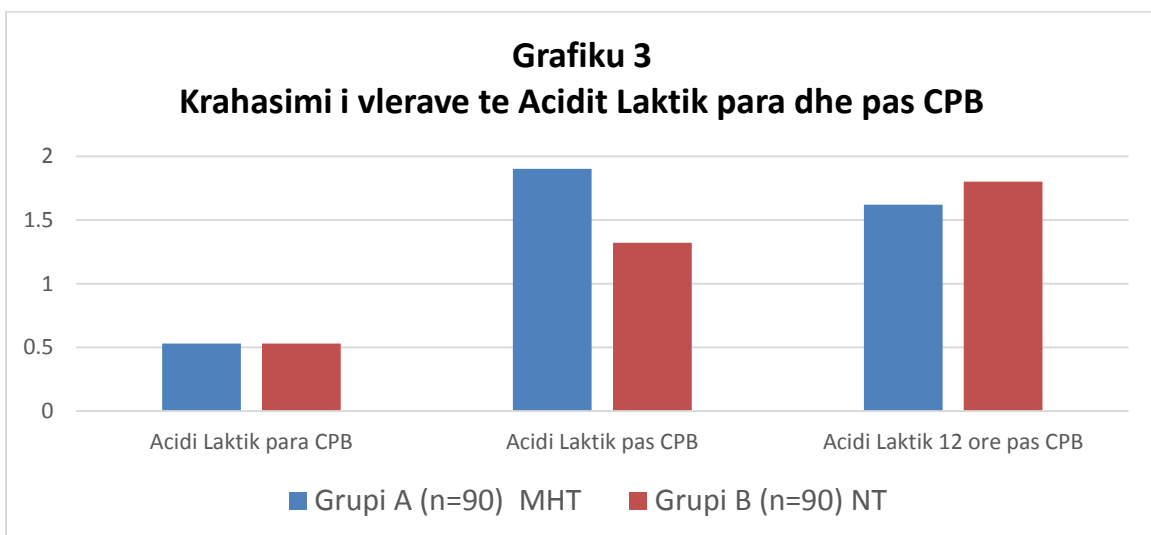
- Në matjet e TnI para CPB nuk pati ndryshime midis dy grupeve me $p=0.4$.
- Ndërsa pas CPB si dhe 12 ore pas CPB u panë nga matjet ndryshime statistikore sinjifikative me $p<0.001$ në avantazh të grupit B në Normotermi.

Grafiku 2 tregon qartë këtë ndryshim të vlerave të TnI, në favor të Grupit B në NT



Krahasimi i vlerave të Acidit Laktik, para CPB, pas CPB dhe 12 orë pas CPB.

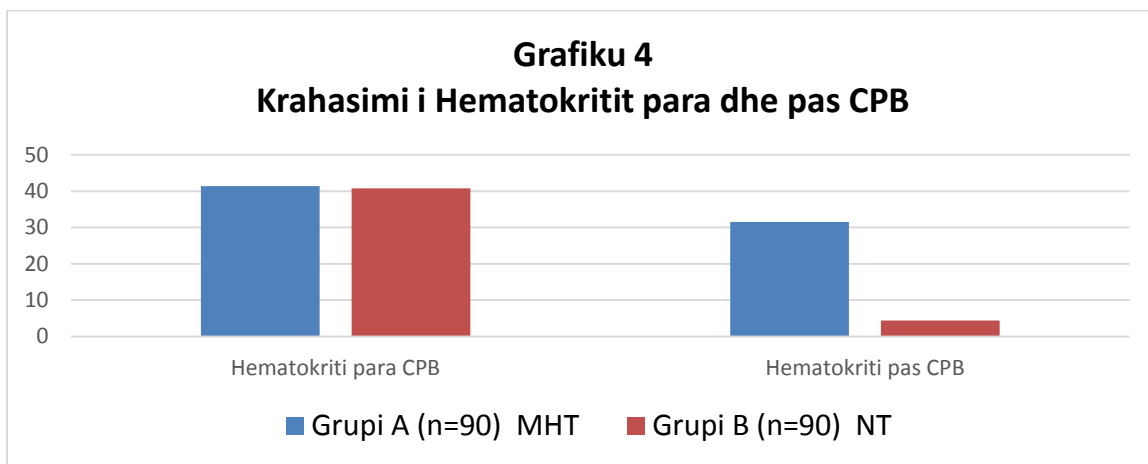
- Vlerat e Acidit Laktik(AL) para CPB nuk patën ndryshime statistikore $p=0.82$, pra në të dy grupet kemi vlera të njëjta laboratorile të AL.
- Pas CPB dhe 12 ore pas CPB, në matjet pati rritje të vlerave te AL në Grupin A, pra diferenca statistikore e ndjeshme $p<0.001$ tregoi superioritetin e Grupit B në NT. Grafiku 3 pershkruan qartë këtë ndryshim midis dy grupeve



Krahasimi i vlerave te Hematokritit (Hct) para dhe pas CPB

- Para fillimit të CPB nuk u panë ndryshime statistikore në Hct e pacientëve të të dy grupeve $p=0.1371$
- Pas CPB u vunë re diferenca statistikore të rëndësishme në favor të Grupi B, $p<0.001$. Pra pacientët me NT gjatë CPB patën ulje më të lehtë të kuadrit të gjakut në raport me ata në MHT.

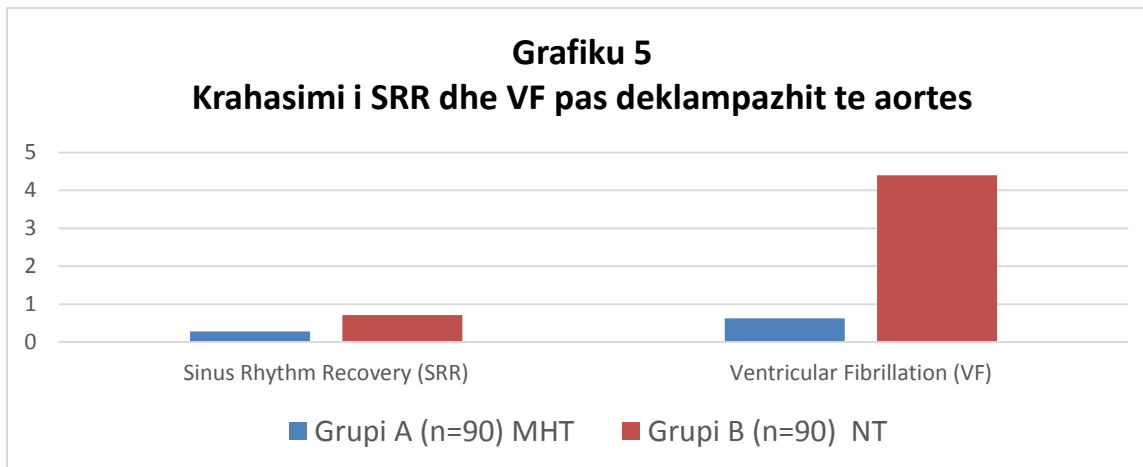
Grafiku 4 tregon qartë diferenca midis dy grupeve të studimit.



Krahasimi i Rimarrjes së Ritmit Sinusal (Sinus Rythm Recovery SRR), dhe Fibrilacionit Ventrikular (VF) pas deklampazhit të Aortës

- U vu re një diferencë statistikore e ndjeshme në favor të Grupit B përsa i përket rimarrjes së ritmit sinusal ($p<0.001$) dhe fibrilacionit ventrikular ($p<0.001$). Në Grupin B në NT 71% e pacientëve rimorën spontanisht ritmin sinusal pas deklampazhit, ndërsa në Grupin A vetëm 28%, Gjithashtu pas deklampazhit të Aortës fibrilacioni ventrikular u vu re në 63% të pacientëve të Grupit A ndërsa 22% në Grupi B.

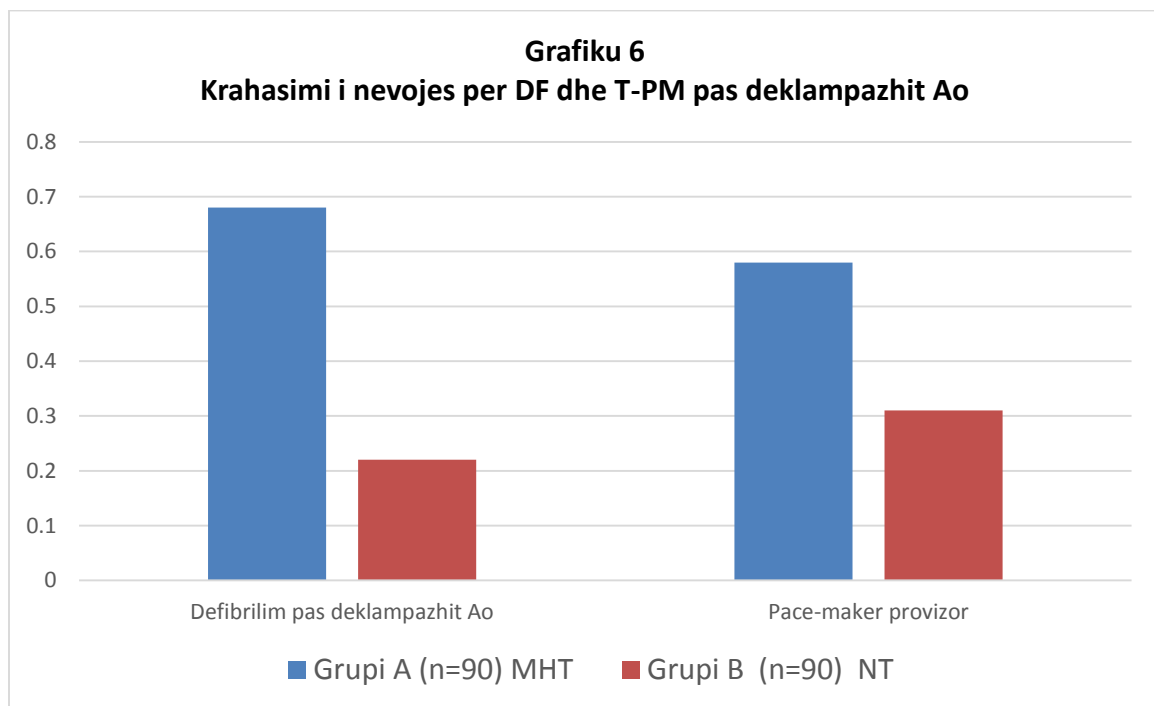
Grafiku 5 ilustron qartë këtë ndryshim statistikor midis dy grupeve



Krahasimi i nevojës për defibrilim/konvertim ritmi (DF) pas deklampazhit të aortës si dhe nevojës për vendosje të pace-maker provizor (T PM)

- Pas deklampazhit të aortës u pa se 68% e pacientëve të Grupit A fibriluan dhe që i nevojshëm përdorimi i defibrilatorit, ndërsa në Grupin B vetëm 22%. Pra me diferencë të ndjeshme statistikore $p < 0.01$ u pa superioritet i Grupit B
- Në grupin A lindi nevoja e vendosjes së Pace-maker provizor në 58% të pacientëve, ndërsa në Grupin B vetëm 31% patën nevojë për T-PM, pra diferenca statistikore edhe në këtë variabel u pa në favor të Grupit B me $p < 0.01$.

Grafiku 6 sqaron skematikisht këtë ndryshim midis dy grupeve të studimit



5.3.2. Krahasimi i varablave sekondare

Në Tabelën 2, kemi grumbulluar dhe analizuar të dhëna klinike preoperatore, intraoperatore dhe postoperatore si variabla sekondare të studimit.

<u>Tabela 2</u>							
Të dhënat pre, intra dhe postoperatore të pacientëve që do i nënshtrohen CABG							
	Group A (n = 90) MHT			Group B (n = 90) NT			
Variables	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	p-value*
Age (years)	69.01	4.43	69.5	69.98	3.6	70	0.1101
Gender (M/F)	0.5**			0.5**			
ACC (min)	76.28	7.86	76	76.84	7.63	77.0	0.6242
CPB (minutes)	104.79	10.12	104.0	103.08	9.91	104.0	0.2535
RT (min)	24.51	2.69	24.5	22.23	2.47	22	<0.001***
IS Yes-1 No-0	0.6**			0.26**			<0.001
ICS (days)	2.01	0.38	2.0	1.57	0.39	1.5	<0.002
BL (ml)	322	47.87	320	268	35	278	< 0.001
BT (units)	0.87	0.48	1.0	0.68	0.6	1.0	0.0203

* T-Test i Studentit. Nëse vlera p është $< 0,05$, ka një ndryshim statistikisht sinjifikativ të “mean” të dy grupeve për çdo rezultat klinik

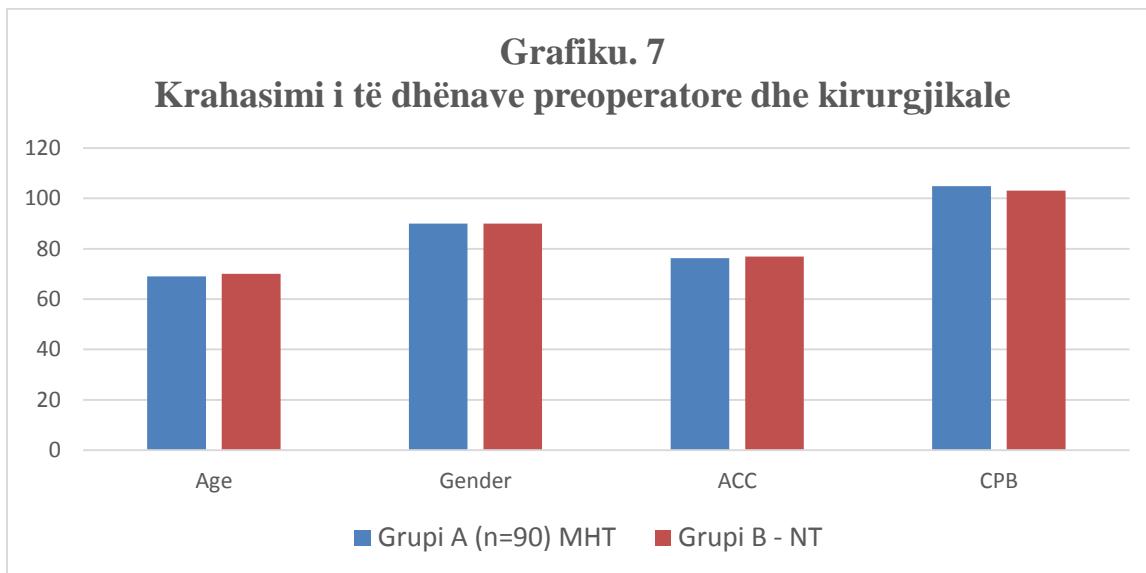
**Këto janë proporcione me rezultatin klinik të pranishëm (Yes) brenda secilit grup. Z-testi përdoret për të matur rëndësinë statistikore të diferencave të tyre.

*** Në “vija te trasha” diferenca statistikisht sinjifikative

Krahasimi i të dhënave preoperative dhe intraoperative

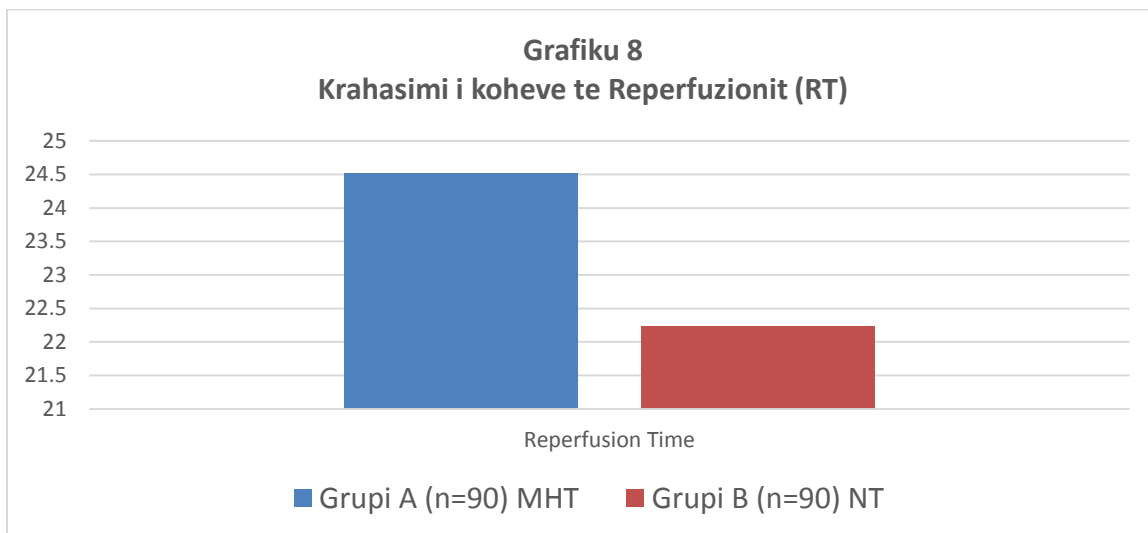
- Nga Tabela 1 duket qartë që nuk ka ndryshime statistikore midis të dy grupeve përsa i përket moshës dhe gjinisë me $p=0.11$
- Gjithashtu dhe të dhënat kirurgjikale që konsistojnë në matjen e Kohës së klampazhit ($p=0.6242$) dhe Kohën e CPB (0.2535) nuk kanë ndryshime statistikore.

Grafiku 7 ilustron ngjashmërite preoperative dhe intraoperative midis dy grupeve



Krahasimi i të dhënave klinike intra dhe postoperative në kohët e reperfuzionit.

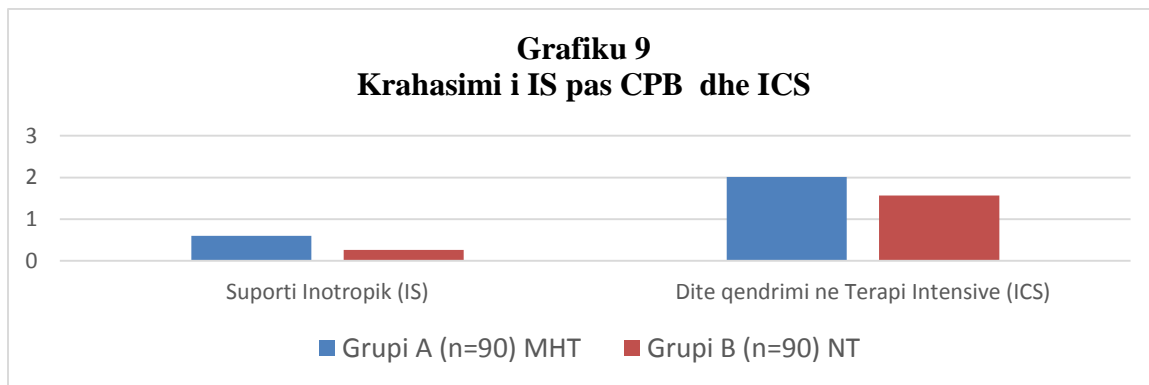
- U vu re diferencë statistikisht e rëndësishme në Kohën e Reperfuzionit (RT) me $P<0.001$ që tregoi superioritet të Grupit B në krahasim me Grupin A (Grafiku 8)



Krahasimi i Suportit inotropik (IS) dhe ditë qëndrimit në terapinë Intensive (ICS)

- U pa diferencë statistikisht e rëndësishme në Suportin Inotropik (IS) të përdorur menjëherë pas daljes nga CPB, me $p < 0.001$ në avantazh të Grupi B. U vu re që në Grupin A me Hipotermi të moderuar (MHT) 60% e pacientëve patën nevojën e suportit inotropic me doza mesatare, për një periudhe kohe të shkurtër postoperatore. Ndërsa në grupin B, me Normotermi (NT) vetëm 26% e pacientëve patën nevojë për suport inotropik për pak kohë pas operacionit. (Grafiku 9)
- Diferencë e rëndësishme statistikore midis dy grupeve, me superioritet Grupin B, u vu re në ditë-qëndrimin në Terapinë intensive (ICS) $p < 0.001$. Pacientët e Grupit A kishim ditë-qëndrimi mesatare 2, ndërsa në grupin B ditë-qëndrimi mesatare 1.57.

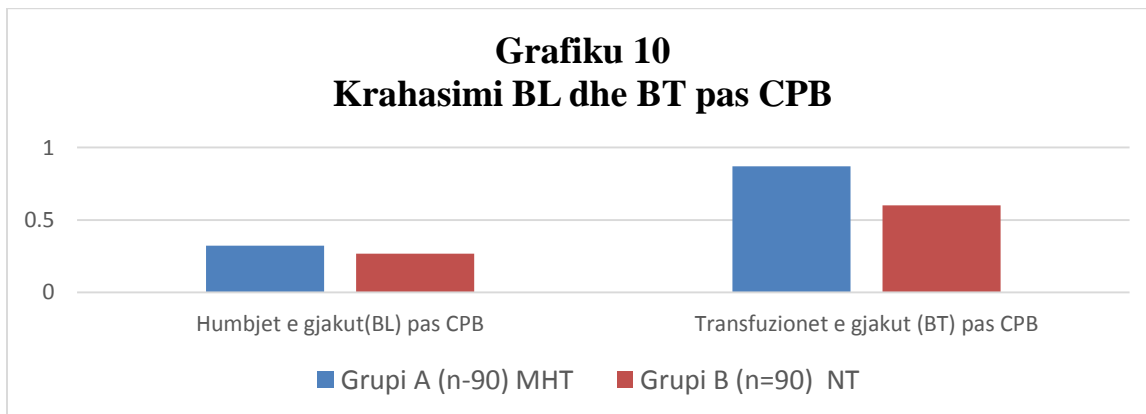
Grafiku 9 tregon skematikisht këto diferenca në IS dhe ICS



Krahasimi i humbjeve të gjakut (BL) dhe nevojës për transfuzion (BT) pas CPB

- Pati ndryshim sinjifikativ statistikor midis dy grupeve në sasinë e humbur të gjakut pas operacioni me $p < 0.001$. Kjo diferencë në favor të Grupit B në NT, ku u pa se në Grupin A pacientët kanë humbur mesatarisht 322ml gjak ndërsa në Grupin B 268ml gjak.
- Transfuzionet e gjakut pas operacionit u panë më të ulta në Grupin B me 0.6 Unite/ pacient mesatarisht dhe në Grupin A me 0.87 Unite/pacient mesatarisht. Diferenca statistikore me $p = 0.0203$ tregoi superioritetin e Grupit B në NT përsa i përket transfuzionit të gjakut.

Grafiku 10 Ilustron diferencat e BL dhe BT pas CPB, në të dy grupet e studimit



5.4 Rezultatet

Nga të dhënat klinike të marra në shqyrtim si ato primare dhe ato sekondare ka një korelacion të rëndësishëm statistikor që provon superioritetin e Normotermisë krahasuar me hypoterminë e moderuar në pacientët që i nënshtrohen CABG.

5.5 Diskutim

1. Cila është metoda optimale e majtjes së temperaturës së trupi gjatë CPB në CABG, Hipotermia e moderua apo Normotermia?

2. A janë BNP, TnI dhe LA prediktor të sigurt për vlerësimin sa më të saktë të një perfuzioni në CPB optimal ?

Përgjigjen e gjejmë në punimin tonë të mësipërm por edhe në punimin e mëposhtëm të botuar në revistë prestigjoze.

Temperatura është një variabël fiziologjik që mund të manipulohet për t'iu përshtatur kërkesave të një strategjie të caktuar menaxhimi sipas faktorëve të rrezikut para operacionit të pacientëve. Për shkak të implikimeve të saj të thella fiziologjike dhe patofiziologjike, temperatura është një variabël homeostatik vendimtar, veçanërisht në mjedisin e kirurgjisë kardiake gjatë së cilës mund të ndodhin ndryshime të rëndësishme në temperaturë.

Një debat është shfaqur në studimet e publikuara së fundmi rreth temperaturës optimale të bypass-it kardiopulmonar për një rezultat të mirë (normotermik kundrejt hipotermisë). Temperatura ideale për CPB është ndoshta një vlerë e papërcaktuar që ndryshon me qëllimet fiziologjike. Zgjedhja e temperaturës CPB do të jetë gjithmonë një kompromis midis qëllimeve konkurruese.

Deri më sot, ka pasur studime të pakta në lidhje me strategjinë optimale të menaxhimit të temperaturës gjatë bypass-it kardiopulmonar. Kështu, strategjitë e menaxhimit të temperaturës gjatë CPB janë mbështetur kryesisht në preferencat personale ose institucionale, dhe jo një bazë solide shkencore.

Ne studimin : *Normothermia versus Hypothermia during Cardiopulmonary Bypass in Cases of Repair of Atrioventricular Septal Defect Ghada F. Amer, Mostafa S. Elawady, Ahmad ElDerie, Mohammed Sanad Anesth Essays Res. 2020 Jan-Mar; 14(1): 112–118. online 2020 Feb 14. doi: 10.4103/aer.AER_123_19 PMID: 32843803*

U krahasua CPB normotermike dhe hipotermike në rastet e riparimit të defektit septal AV. Rezultatet treguan se CPB hipoterma e moderuar çon në ndryshime metabolike në formën e acidozës metabolike dhe rritje të niveleve të laktatit në serum. Studimi raportoi rritje të niveleve të ACT në pacientët hipotermikë pas shkëputjes nga CPB. Përdorimi i suportit inotropik është i nevojshëm për periudha më të gjata në grupin hipotermik të pacientëve dhe gjithashtu nevoja për ventilim mekanik për periudha më të gjata sesa në pacientët normotermikë. Para përfundimit të CPB, pacienti duhej të ngrohej përsëri kur përdorej hipotermia. Rënia e temperaturës zakonisht shkakton zgjerim të përdorimit të oksigjenit, ndikime shqetësuese të rrahjeve kardiovaskulare dhe rezistencë të zgjeruar vaskulare periferike.

Edhe ne studimin: *Normothermic Versus Hypothermic Cardiopulmonary Bypass in Children Undergoing Open Heart Surgery (Thermic-2): Study Protocol for a Randomized*

Controlled Trial Sarah Baos, PhD, Karen Sheehan, RGN, RSCN, MSc, Lucy Culliford, PhD, Katie Pike, MSc, Lucy Ellis, MRes, Andrew J Parry, DM (Oxon), FRCS (CTh) (Eng), Serban Stoica, FRCS (CTh), MD, Mohamed T Ghorbel, PhD, Massimo Caputo, MD, and Chris A Rogers, PhD corresponding author JMIR Res Protoc. 2015 Apr-Jun; 4(2): e59. 2015 May 25. doi: 10.2196/resprot.4338 MCID: PMC4460263 PMID: 26007621

I cili është bërë në fëmijë me sëmundje kongenitale të zemrës zbuloi superioritetin e Normotermisë krahasuar me Hypoterminë, ashtu si në studimin tone. Pra, diskutimet e lidhura me temperaturën e administruar gjatë CPB janë në favor të Normotermisë për vetë efektet metabolike, inflamatore dhe koaguluese që nxiten në hypotermi.

Gjatë operacionit në zemër të hapur, pacientët janë të lidhur me një makinë bypass-i zemër-mushkëri që pompon gjakun rreth trupit ("perfuzion") ndërkohë që zemra ndalet. Zakonisht gjaku ftohet gjatë kësaj procedure ("hipotermi") dhe ngrohet në temperaturën normale të trupit pasi të ketë përfunduar operacioni. Arsyeja kryesore për "ftohjen e të gjithë trupit" është mbrojtja e organeve të tilla si truri, veshkat, mushkëritë dhe zemra nga dëmtimet gjatë CPB duke ulur shkallën metabolike të trupit dhe duke ulur konsumin e oksigjenit. Megjithatë, perfuzioni hipotermik ka gjithashtu disavantazhe që mund të kontribuojnë në një qëndrim të zgjatur në spital pas operacionit. Kerkimet shkencore tek të rriturit dhe te fëmijët sugjerojnë disa përfitime për mbajtjen e gjakut në temperaturën normale të trupit gjatë gjithë operacionit ("normotermia"). Gjithashtu dhe reagimi inflamator i gjithë trupit ndaj CPB jofiziologjik dhe efektet e tij të dëmshme në funksione të ndryshme të organeve mund të zbuten duke e mbajtur trupin në 35°C-37°C (normotermike) në vend të 33-34°C. (hipotermi) gjatë operacionit kompleks pediatrike dhe në adultë në zemër të hapur.

Edhe në studimin tonë, u vunë re diferenca statistikore të rëndësishme në të dy grupet e studimit në favor të normotermisë.

- Pamë se vlerat e Biomarkerave të cilët u përdorën si variabla primare, ishin më të ulta në grupin e mbajtur në normotermi, gjë që reflekton një perfuzion dhe proteksion më të mirë të zemrës, trurit dhe gjithë organeve, gjatë CPB. Vlerat e BNP dhe TnI reflektuan një mbrojtje më të mirë të miokardit gjatë CPB në Normotermi, ndërsa vlerat e Acidit Laktik treguan për një perfuzion sistemik multiorganor më të mirë gjatë CPB në Normotermi.
- U panë gjithashtu dhe në të dhënat klinika intraoperatorë që rimarrja e ritmit sinusal ishte më lartë në grupin Normotermik gjë që tregon një perfuzion/proteksion më të mirë në këtë grup.
- Fibrilacionet ventrikulare dhe nevoja për defibrilator post deklampazhit u panë më të ulëta në grupin Normotermik gjë që tregon për një mbrojtje më të mirë të zemrës në këtë grup.
- Përdorimi i Pace-maker provizor u pa më i ulët në grupi Normotermik, gjë që tregon përsëri proteksion më të mirë të miokardit në këtë grup.
- Hematokriti u gjet më i lartë në grupin normotermik pas CPB, gjë që tregoi se humbjet e gjakut në normotermi janë më të ulta që për rrjedhojë ul dhe nevojën për transfuzion gjaku.

Të gjitha këto të dhëna reflektojnë ecurinë dhe përfitimin postoperator tek pacientët si në ditëqendrimet spitalore dhe përfitimet në cilesinë e jetës. Këto të dhëna u koreluan dhe

me kontrollet postoperative të funksionit kardiak, renal, hepatic por nuk u vunë re diferenca të rëndësishme pas ditës së gjashtë postoperative. Të dhëna afatgjata për ecurinë e këtyre të sëmurve nuk janë mbledhur ndaj nuk dimë nëse ka përfitime afatgjata nga metodat e studimit tonë.

Pra përfitimet perioperative dhe postoperative afatshkurtera janë dukshëm më të larta në grupin normotermik gjë që na bën të mendojmë se kjo metodë mund të përdoret me efikasitet në rutinën e punës tonë.

Përveç përfitimeve kryesore në ecurinë e pacientëve ky studim tregoi se dhe në këndvështrimin e kosto-efektivitetit grupi normotermik është më kosto-eficient pasi:

- Ulet nevoja për Transuzion gjaku pasi kemi humbje më të ulta të gjakut
- Ulet nevoja për Pace-maker provizor
- Ulet ditë-qëndrimi në terapi Intensive
- Ulet ditë-qëndrimi spitalor

Duke qenë se në studimin tonë grupi i pacientëve që u përfshi ishin pacientë me SAK të izoluar që ju nënshtuan CABG, si diskutim mbetet nëse normotermia ofron të njëjtat avantazhe dhe në kirurgjitë e tjera të zëmres ???

Kjo ndoshta, mbetet objekt studimi në të ardhmen.

Vlera e Biomarkerave

Përsa i përket biomarkerave që u përdorën si variabla primare në studimin BNP, TnI, LA tonë, u vu re që vlera e tyre ishte shumë e çmuar në studimin tonë si dhe prediktore shumë të sakta të një perfuzioni dhe proteksioni adekuat të zëmres dhe gjithë organizmit. Matjet e tyre koreluan dhe me gjetjet e tjera klinike intraoperative, perioperative dhe postoperative gjë që tregoi më së miri forcën e vërtetësisë së këtyre markerave. Ky studim tregoi se përdorimi i tyre në praktikën e përditëshme do jetë me shumë vlerë për të vlerësuar dhe vepruar në kohë nëse kemi luhatje të këtyre markerave gjatë CPB.

5.6 Konkluzionet

Bazuar në literature dhe në gjetjet e studimit tonë u arrit në përfundimin se në pacientët që i nënshtohen CABG, mbajtja e trupit në Normotermi kishte benefite intraoperative, perioperative dhe postoperative statistikisht të rëndësishme në krahasim me pacientët në Hipotermi të moderuar, gjë që e bën atë një metodë të preferuar në rutinën tonë të përditëshme. Vlera e biomarkerave si BNP, TnI dhe LA për vlerësimin e një proteksioni dhe perfuzioni adekuat në studimin tonë ishte mjaftë e lartë. Këta markera jo vetëm që vlerësuan superioritetin e normotermisë Vs hipotermisë por treguan dhe potencialin e tyre si prediktorë shumë të mirë të një CPB adekuate pra të një perfuzioni/proteksioni optimal të zëmres dhe gjithë organeve gjatë CPB. Vlera e tyre vlen për të gjithë operacionet e zëmres me CPB.

Krahas vlerës së madhe në përfitimin e shëndetit të pacientëve ky studim tregoi se mbajtja e trupit në normotermi gjatë CPB në CABG ka dhe kosto-eficiencë, si u sqarua dhe më lart.

5.7 BIBLIOGRAFIA

1. Cardiac surgery: a century of progress Allen B Weisse PMID: 22163121 PMCID: PMC3231540
2. History of Cardiac Surgery Chapter 1. Larry W. Stephenson; Frank A. Baciewicz, Jr.
3. The results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, et al.: *Surg Gynecol Obstet* 1955;101:446. Copyright American College of Surgeons.)
4. Basics of cardiopulmonary bypass Manjula Sarkar and Vishal Prabhu *Indian J Anaesth.* 2017 Sep; 61(9): 760–767. doi: 10.4103/ija.IJA_379_17
5. Zangrillo A, Garozzo FA, Biondi-Zoccai G, Pappalardo F, Monaco F, Crivellari M, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass improves short-term outcome in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled studies. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:1162–9.
6. Lopes JB, Santos CCMD. Coronary Perfusion Pressure during Antegrade Cardioplegia in On-Pump CABG Patients. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017 May-Jun;32(3):171-176.
7. Katayama O, Amrani M, Ledingham S, Jayakumar J, Smolenski RT, Severs N, Rothery S, Yacoub MH. Effect of cardioplegia infusion pressure on coronary artery endothelium and cardiac mechanical function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997 Apr;11(4):751-62.
8. Kamassai JD, Lowery DR. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 18, 2022. Retrograde Cardioplegia.
9. Kardioplegjia, hematike mikse (KHM), roli i saj ne kirurgjine e zemres. Teme e doktoratures S. Kuçi, 2015, Fakulteti Mjekesise, Universiteti Mjekesise, Tirane 2015
10. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995;59:398-402. 10.1016/0003-4975(94)00843-V
11. . Boonstra PW, Gu YJ, Akkerman C, Haan J, Huyzen R, van Oeveren W, et al. Heparin coating of an extracorporeal circuit partly improves hemostasis after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:289–92.
12. helin S, Bagge L, Hultman J, Borowiec J, Nilsson L, Thorelius J, et al. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits reduce blood cell trauma. Experiments in the pig. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991;5:486–91.
13. Ranucci M, Mazzucco A, Pessotto R, Grillone G, Casati V, Porreca L, et al. Heparin-coated circuits for high-risk patients: A multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:994–1000.
14. Mahoney CB, Lemole GM. Transfusion after coronary artery bypass surgery: The impact of heparin-bonded circuits. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:206–10

15. Murphy GS, Hessel EA, 2nd, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: An evidence-based approach. *Anesth Analg*. 2009;108:1394–417
16. Reich DL, Zahl K, Perucho MH, Thys DM. An evaluation of two activated clotting time monitors during cardiac surgery. *J Clin Monit*. 1992;8:33–6.
17. Horkay F, Martin P, Rajah SM, Walker DR. Response to heparinization in adults and children undergoing cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1992;53:822–6.
18. Mehta AR, Romanoff ME. Anesthetic management in the precardiopulmonary bypass period. In: Hensley FA, Martin DE, editors. *A Practical Approach to Cardiac Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 209.
19. Finley A, Greenberg C. Review article: Heparin sensitivity and resistance: Management during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2013;116:1210–22
20. Gibbs NM, Larach DR. Anesthetic Management during cardiopulmonary Bypass. In: Hensley FA, Martin DE, editors. *A Practical Approach to Cardiac Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 223.
21. Lesserson LS, Enriquez LJ. Coagulation monitoring. In: Kaplan J, Augoustides J, editors. *Kaplan's Cardiac Anesthesia*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 709.
22. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA, et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass. A randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:1302–11
23. Schmid FX, Philipp A, Foltan M, Jueckstock H, Wiesenack C, Birnbaum D, et al. Adequacy of perfusion during hypothermia: Regional distribution of cardiopulmonary bypass flow, mixed venous and regional venous oxygen saturation – Hypothermia and distribution of flow and oxygen. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;51:306–11.
24. Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, Furnary AP, Engelman RM, Sadhu AR, et al. The society of thoracic surgeons practice guideline series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:663–9.
25. Rees K, Beranek-Stanley M, Burke M, Ebrahim S. Hypothermia to reduce neurological damage following coronary artery bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(Issue 1) Art. No.:CD002138.
26. Grigore AM, Grocott HP, Mathew JP, Phillips-Bute B, Stanley TO, Butler A, et al. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2002;94:4–10.
27. Grocott HP, Mackensen GB, Grigore AM, Mathew J, Reves JG, Phillips-Bute B, et al. Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Stroke*. 2002;33:537–41.

28. Thong WY, Strickler AG, Li S, Stewart EE, Collier CL, Vaughn WK, et al. Hyperthermia in the forty-eight hours after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2002;95:1489–95.
29. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. II. Neurologic and cognitive outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:349–62
30. Duebener LF, Hagino I, Sakamoto T, Mime LB, Stamm C, Zurakowski D, et al. Effects of pH management during deep hypothermic bypass on cerebral microcirculation: Alpha-stat versus pH-stat. *Circulation*. 2002;106:I103–8.
31. Laussen PC. Optimal blood gas management during deep hypothermic paediatric cardiac surgery: Alpha-stat is easy, but pH-stat may be preferable. *Paediatr Anaesth*. 2002;12:199–204.
32. Nussmeier NA, Sarwar MF. Anesthesia for cardiac surgical procedures. In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 2040.
33. Naik SK, Knight A, Elliott MJ. A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion*. 1991;6:41–50
34. Boodhwani M, Williams K, Babaev A, Gill G, Saleem N, Rubens FD, et al. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:892–7
35. Bogā M, Islamoğlu, Badak I, Cikirikçioğlu M, Bakalim T, Yağdı T, et al. The effects of modified hemofiltration on inflammatory mediators and cardiac performance in coronary artery bypass grafting. *Perfusion*. 2000;15:143–50.
36. Tassani P, Richter JA, Eising GP, Barankay A, Braun SL, Haehnel CH, et al. Influence of combined zero-balanced and modified ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999;13:285–91.
37. Groom RC, Froebe S, Martin J, Manfra MJ, Cormack JE, Morse C, et al. Update on pediatric perfusion practice in North America: 2005 survey. *J Extra Corpor Technol*. 2005;37:343–50.
38. England MR, Gordon G, Salem M, Chernow B. Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA*. 1992;268:2395–402
39. Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Bignami E, Morelli A, et al. Effects of levosimendan on mortality and hospitalization. A meta-analysis of randomized controlled studies. *Crit Care Med*. 2012;40:634–46.
40. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Brett Reece T, Saha SP, et al. Update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular

Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:944–82.

41. Horrow JC, Hlavacek J, Strong MD, Collier W, Brodsky I, Goldman SM, et al. Prophylactic tranexamic acid decreases bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99:70–4.

42. Butterworth J, James RL, Lin Y, Prielipp RC, Hudspeth AS. Pharmacokinetics of epsilon-aminocaproic acid in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Anesthesiology.* 1999;90:1624–35.

43. Murkin JM, Falter F, Granton J, Young B, Burt C, Chu M, et al. High-dose tranexamic acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2010;110:350–3.

44. Sauër AM, Slooter AJ, Veldhuijzen DS, van Eijk MM, Devlin JW, van Dijk D, et al. Intraoperative dexamethasone and delirium after cardiac surgery: A randomized clinical trial. *Anesth Analg.* 2014;119:1046–52.

45. Ottens TH, Dieleman JM, Sauër AM, Peelen LM, Nierich AP, de Groot WJ, et al. Effects of dexamethasone on cognitive decline after cardiac surgery: A randomized clinical trial. *Anesthesiology.* 2014;121:492–500.

46. Temperature management in cardiac surgery Hesham Saad 1 ,* and Mostafa Aladawy 2 *Glob Cardiol Sci Pract.* 2013; 2013(1): 44–62 Published online 2013 Nov 1. doi: 10.5339/gcsp.2013.7

47. Sessler DI. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med.* 1997;336:1730–1737.

48. Guyton ACHJ. *Textbook of Medical Physiology.* 11 ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2006.

49. Temperature monitoring RD M, ed. *Miller's Anesthesia* 6th ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2005. 1571 1597

50. Sessler DI. Mild perioperative hypothermia. *N Engl J Med.* 1997;336:1730–1737

51. Siegel MN, Gravenstein N. Passive warming of airway gases (artificial nose) improves accuracy of esophageal temperature monitoring. *J Clin Monit.* 1990;6:89–92.

52. Erickson RS. The continuing question of how best to measure body temperature. *Crit Care Med.* 1999;27:2307–2310

53. Whitby JD, Dunkin LJ. Cerebral, oesophageal and nasopharyngeal temperatures. *Br J Anaesth.* 1971;43:673–676.

54. Webb GE. Comparison of esophageal and tympanic temperature monitoring during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1973;52:729–733.

55. Wallace CT, Marks WE, Jr, Adkins WY, Mahaffey JE. Perforation of the tympanic membrane, a complication of tympanic thermometry during anesthesia. *Anesthesiology*. 1974;41:290–291
56. Hooper VD, Andrews JO. Accuracy of noninvasive core temperature measurement in acutely ill adults: the state of the science. *Biol Res Nurs*. 2006;8:24–34
57. Johansson BW. The hibernator heart—nature's model of resistance to ventricular fibrillation. *Cardiovasc Res*. 1996;31:826–832.
58. Huh PW, Belayev L, Zhao W, Koch S, Busto R, Ginsberg MD. Comparative neuroprotective efficacy of prolonged moderate intraischemic and postischemic hypothermia in focal cerebral ischemia. *J Neurosurg*. 2000;92:91–99.
59. Rosomoff HL, Safar P. Management of the comatose patient. *Clin Anesth*. 1965;1:244–258.
60. Storm C, Schefold JC, Nibbe L, Martens F, Krueger A, Oppert M, Joerres A, Hasper D. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest—the implementation of the ILCOR guidelines in clinical routine is possible! *Crit Care*. 2006;10:425.
61. Bohn DJ, Biggar WD, Smith CR, Conn AW, Barker GA. Influence of hypothermia, barbiturate therapy, and intracranial pressure monitoring on morbidity and mortality after near-drowning. *Crit Care Med*. 1986;14:529–534.
62. Bellamy R, Safar P, Tisherman SA, Basford R, Bruttig SP, Capone A, Dubick MA, Ernster L, Hattler BG, Jr, Hochachka P, Klain M, Kochanek PM, Kofke WA, Lancaster JR, McGowan FX, Jr, Oeltgen PR, Severinghaus JW, Taylor MJ, Zar H. Suspended animation for delayed resuscitation. *Crit Care Med*. 1996;24:S24–S47.
- 63 Liu L, Yenari MA. Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms. *Front Biosci*. 2007;12:816–825
64. Slikker W, 3rd, Desai VG, Duhart H, Feuers R, Imam SZ. Hypothermia enhances bcl-2 expression and protects against oxidative stress-induced cell death in Chinese hamster ovary cells. *Free Radic Biol Med*. 2001;31:405–411
65. Dae MW, Gao DW, Sessler DI, Chair K, Stillson CA. Effect of endovascular cooling on myocardial temperature, infarct size, and cardiac output in human-sized pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:H1584–H1591.
66. MacLellan CL, Clark DL, Silasi G, Colbourne F. Use of prolonged hypothermia to treat ischemic and hemorrhagic stroke. *J Neurotrauma*. 2009;26:313–323.
67. Holcik M, Lefebvre C, Yeh C, Chow T, Korneluk RG. A new internal-ribosome-entry-site motif potentiates XIAP-mediated cytoprotection. *Nat Cell Biol*. 1999;1:190–192.
68. Sakoh M, Gjedde A. Neuroprotection in hypothermia linked to redistribution of oxygen in brain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H17–H25

69. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke*. 1989;20:904–910.
70. Inamasu J, Suga S, Sato S, Horiguchi T, Akaji K, Mayanagi K, Kawase T. Postischemic hypothermia attenuates apoptotic cell death in transient focal ischemia in rats. *Acta Neurochir Suppl*. 2000;76:525–527.
71. Han HS, Karabiyikoglu M, Kelly S, Sobel RA, Yenari MA. Mild hypothermia inhibits nuclear factor-kappaB translocation in experimental stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23:589–598.
72. Inamasu J, Suga S, Sato S, Horiguchi T, Akaji K, Mayanagi K, Kawase T. Postischemic hypothermia attenuates apoptotic cell death in transient focal ischemia in rats. *Acta Neurochir Suppl*. 2000;76:525–527
73. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med*. 1996;334:1209–1215.
74. Tang XN, Liu L, Yenari MA. Combination therapy with hypothermia for treatment of cerebral ischemia. *J Neurotrauma*. 2009;26:325–331.
75. Tokutomi T, Miyagi T, Takeuchi Y, Karukaya T, Katsuki H, Shigemori M. Effect of 35 degrees C hypothermia on intracranial pressure and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2009;66:166–173.
76. Maier CM, Sun GH, Kunis D, Yenari MA, Steinberg GK. Delayed induction and long-term effects of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: neurological outcome and infarct size. *J Neurosurg*. 2001;94:90–96.
77. Colbourne F, Li H, Buchan AM. Indefatigable CA1 sector neuroprotection with mild hypothermia induced 6 hours after severe forebrain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19:742–749.
78. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002;346:549–556.
79. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002;346:557–563.
80. Sydenham E, Roberts I, Alderson P. Hypothermia for traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD001048.
81. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, Wisniewski SR, DeKosky ST. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med*. 1997;336:540–546.

82. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, Kapellou O, Levene M, Marlow N, Porter E, Thoresen M, Whitelaw A, Brocklehurst P, TOBY Study Group. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009;361:1349–1358.
83. Krieger DW, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us? *Stroke.* 2004;35:1482–1489.
84. Sealy WC, Brown IW, Jr, Young WG., Jr. A report on the use of both extracorporeal circulation and hypothermia for open heart surgery. *Ann Surg.* 1958;147:603–613.
85. Michenfelder JD, Milde JH. The relationship among canine brain temperature, metabolism, and function during hypothermia. *Anesthesiology.* 1991;75:130–136.
86. Hicks SD, DeFranco DB, Callaway CW. Hypothermia during reperfusion after asphyxial cardiac arrest improves functional recovery and selectively alters stress-induced protein expression. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20:520–530.
87. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002;346:557–563.
88. Govier AV, Reves JG, McKay RD, Karp RB, Zorn GL, Morawetz RB, Smith LR, Adams M, Freeman AM. Factors and their influence on regional cerebral blood flow during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1984;38:592–600.
89. Klementavicius R, Nemoto EM, Yonas H. The Q10 ratio for basal cerebral metabolic rate for oxygen in rats. *J Neurosurg.* 1996;85:482–487.
90. Grocott HP, Yoshitani K. Neuroprotection during cardiac surgery. *J Anesth.* 2007;21:367–377.
91. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg.* 1950;132:849–866.
92. Hale SL, Dae MW, Kloner RA. Hypothermia during reperfusion limits ‘no-reflow’ injury in a rabbit model of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2003;59:715–722.
93. Hale SL, Kloner RA. Myocardial temperature in acute myocardial infarction: protection with mild regional hypothermia. *Am J Physiol.* 1997;273:H220–H227.
94. Kanemoto S, Matsubara M, Noma M, Leshnower BG, Parish LM, Jackson BM, Hinmon R, Hamamoto H, Gorman JH, 3rd, Gorman RC. Mild hypothermia to limit myocardial ischemia-reperfusion injury: importance of timing. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:157–163.
95. Ning XH, Chi EY, Buroker NE, Chen SH, Xu CS, Tien YT, Hyyti OM, Ge M, Portman MA. Moderate hypothermia (30 degrees C) maintains myocardial integrity and modifies

response of cell survival proteins after reperfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H2119–H2128.

96. Ruiz-Meana M, Garcia-Dorado D, Pina P, Inseste J, Agullo L, Soler-Soler J. Cariporide preserves mitochondrial proton gradient and delays ATP depletion in cardiomyocytes during ischemic conditions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:H999–H1006.

97. Ning XH, Xu CS, Portman MA. Mitochondrial protein and HSP70 signaling after ischemia in hypothermic-adapted hearts augmented with glucose. *Am J Physiol.* 1999;277:R11–R17

98. Hamamoto H, Leshnower BG, Parish LM, Sakamoto H, Kanemoto S, Hinmon R, Miyamoto S, Gorman JH, 3rd, Gorman RC. Regional heterogeneity of myocardial reperfusion injury: effect of mild hypothermia. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:164–171

99. Lo TP, Jr, Cho KS, Garg MS, Lynch MP, Marcillo AE, Koivisto DL, Stagg M, Abril RM, Patel S, Dietrich WD, Pearse DD. Systemic hypothermia improves histological and functional outcome after cervical spinal cord contusion in rats. *J Comp Neurol.* 2009;514:433–448.

100. Vaquero J, Blei AT. Mild hypothermia for acute liver failure: a review of mechanisms of action. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:S147–S157.

101. Meyer DM, Horton JW. Effect of moderate hypothermia in the treatment of canine hemorrhagic shock. *Ann Surg.* 1988;207:462–469.

102. Kim SH, Stezoski SW, Safar P, Tisherman SA. Hypothermia, but not 100% oxygen breathing, prolongs survival time during lethal uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *J Trauma.* 1998;44:485–491

103. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Perler BA, Williams GM, Gottlieb SO. Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology.* 1993;78:468–476.

104. Frank SM, el-Gamal N, Raja SN, Wu PK. alpha-Adrenoceptor mechanisms of thermoregulation during cold challenge in humans. *Clin Sci (Lond)* 1996;91:627–631.

105. Frank SM, Higgins MS, Breslow MJ, Fleisher LA, Gorman RB, Sitzmann JV, Raff H, Beattie C. The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial. *Anesthesiology.* 1995;82:83–93.

106. Schmied H, Kurz A, Sessler DI, Kozek S, Reiter A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet.* 1996;347:289–292.

107. Schmied H, Schiferer A, Sessler DI, Meznik C. The effects of red-cell scavenging, hemodilution, and active warming on allogenic blood requirements in patients undergoing hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg.* 1998;86:387–391.

108. Johansson T, Lisander B, Ivarsson I. Mild hypothermia does not increase blood loss during total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:1005–1010.
109. Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S, Altschule MD. Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg.* 1987;205:175–181
110. Valeri CR, Khabbaz K, Khuri SF, Marquardt C, Ragno G, Feingold H, Gray AD, Axford T. Effect of skin temperature on platelet function in patients undergoing extracorporeal bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104:108–116.
111. Bunker JP, Goldstein R. Coagulation during hypothermia in man. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1958;97:199–202.
112. Rohrer MJ, Natale AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med.* 1992;20:1402–1405.
113. Kettner SC, Kozek SA, Groetzner JP, Gonano C, Schellongowski A, Kucera M, Zimpfer M. Effects of hypothermia on thrombelastography in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 1998;80:313–317
114. Sessler DI, Olofsson CI, Rubinstein EH. The thermoregulatory threshold in humans during nitrous oxide-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology.* 1988;69:357–364.
115. Hopf HW, Hunt TK, West JM, Blomquist P, Goodson WH, 3rd, Jensen JA, Jonsson K, Paty PB, Rabkin JM, Upton RA, von Smitten K, Whitney JD. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg.* 1997;132:997–1004. discussion 5.
116. Saririan K, Nickerson DA. Enhancement of murine in vitro antibody formation by hyperthermia. *Cell Immunol.* 1982;74:306–312.
117. Sessler DI, Rubinstein EH, Moayeri A. Physiologic responses to mild perianesthetic hypothermia in humans. *Anesthesiology.* 1991;75:594–610.
118. Boelhouwer RU, Bruining HA, Ong GL. Correlations of serum potassium fluctuations with body temperature after major surgery. *Crit Care Med.* 1987;15:310–312.
119. Freysz M, Timour Q, Mazze RI, Bertrix L, Cohen S, Samii K, Faucon G. Potentiation by mild hypothermia of ventricular conduction disturbances and reentrant arrhythmias induced by bupivacaine in dogs. *Anesthesiology.* 1989;70:799–804
120. Reynolds PC, Antoine JA, Bettencourt J, Starck TW. Regional hypothermia affects somatosensory evoked potentials. *Anesth Analg.* 1991;73:653–656.
121. Paulus DA, Monroe MC. Cool fingers and pulse oximetry. *Anesthesiology.* 1989;71:168–169.
122. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD. Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology.* 1991;74:815–819.

123. Heier T, Caldwell JE, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD. Mild intraoperative hypothermia does not change the pharmacodynamics (concentration-effect relationship) of vecuronium in humans. *Anesth Analg*. 1994;78:973–977
124. Lenhardt R, Marker E, Goll V, Tschernich H, Kurz A, Sessler DI, Narzt E, Lackner F. Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. *Anesthesiology*. 1997;87:1318–1323.
125. Rajek A, Lenhardt R, Sessler DI, Grabenwöger M, Kastner J, Mares P, Jantsch U, Gruber E. Tissue heat content and distribution during and after cardiopulmonary bypass at 17 degrees C. *Anesth Analg*. 1999;88:1220–1225.
126. Rajek A, Lenhardt R, Sessler DI, Kurz A, Laufer G, Christensen R, Matsukawa T, Hiesmayr M. Tissue heat content and distribution during and after cardiopulmonary bypass at 31 degrees C and 27 degrees C. *Anesthesiology*. 1998;88:1511–1518.
127. Barber PA, Hach S, Tippett LJ, Ross L, Merry AF. Cerebral ischemic lesions on diffusion-weighted imaging are associated with neurocognitive decline after cardiac surgery. *Stroke*. 2008;39:1427–1433.
128. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of maintaining normothermia during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery: a systematic review. *Cardiovasc Ther*. 2009;29(4):260–279
129. Partington MT, Acar C, Buckberg GD, Julia PL. Studies of retrograde cardioplegia. II. Advantages of antegrade/retrograde cardioplegia to optimize distribution in jeopardized myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;97:613–622.
130. Moffitt EA, Sessler AD, Molnar GD, McGoon DC. Normothermia versus hypothermia for whole-body perfusion: effects on myocardial and body metabolism. *Anesth Analg*. 1971;50:505–516.
131. Watanabe G, Ohtake H, Tomita S, Yamaguchi S, Kimura K, Yashiki N. Tepid hypothermic (32°C) circulatory arrest for total aortic arch replacement: a paradigm shift from profound hypothermic surgery. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2011;12:952–955.
132. Leslie K, Sessler DI. The implications of hypothermia for early tracheal extubation following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998;12:30–34. discussion 41–44.
133. Neshet N, Uretzky G, Insler S, Nataf P, Frolkis I, Pineau E, Cantoni E, Bolotin G, Vardi M, Pevni D, Lev-Ran O, Sharony R, Weinbroum AA. Thermo-wrap technology preserves normothermia better than routine thermal care in patients undergoing off-pump coronary artery bypass and is associated with lower immune response and lesser myocardial damage. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:1371–1378.
134. Woo YJ, Atluri P, Grand TJ, Hsu VM, Cheung A. Active thermoregulation improves outcome of off-pump coronary artery bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2005;13:157–160.

135. Jeong SM, Hahm KD, Jeong YB, Yang HS, Choi IC. Warming of intravenous fluids prevents hypothermia during off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22:67–70.
136. A Prospective Clinical Trial Measuring the Effects of Cardiopulmonary Bypass Under Mild Hypothermia on the Inflammatory Response and Regulation of Cold-Shock Protein RNA-Binding Motif 3 Lisa-Maria Rosenthal, Giang Tong, Sylvia Wowro, Christoph Walker, Constanze Pfitzer, Wolfgang Böttcher, Oliver Miera, Felix Berger, and Katharina Rose Luise Schmitt Online: 10 Feb 2020 doi.org/10.1089/ther.2018.0038
137. Brain natriuretic peptide release in cardiac surgery patients A-M Sinha 1, O-A Breithardt, M Schmid, C Stellbrink Affiliations expand PMID: 15926091 DOI: 10.1055/s-2005-837453
138. Solaro RJ, Moir AJ, Perry SV (1976). "Phosphorylation of troponin I and the inotropic effect of adrenaline in the perfused rabbit heart". *Nature.* 262 (5569): 615–616. Bibcode:1976Natur.262..615S. doi:10.1038/262615a0. PMID 958429. S2CID 4216390.
139. Zhang P, Kirk, JA, Ji W, dos Remedios CG, Kass DA, Van Eyk JE, Murphy AM (2012). "Multiple Reaction Monitoring to Identify Site-Specific Troponin I Phosphorylated Residues in the Failing Human Heart". *Circulation.* 126 (15): 1828–1837. doi:10.1161/circulationaha.112.096388. PMC 3733556. PMID 22972900.
140. Layland J, Solaro RJ, Shah AM (2005). "Regulation of cardiac contractile function by troponin I phosphorylation". *Cardiovascular Research.* 66 (1): 12–21. doi:10.1016/j.cardiores.2004.12.022. PMID 15769444.
141. Labugger R, Organ L, Collier C, Atar D, Van Eyk JE (2000). "Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction". *Circulation.* 102 (11): 1221–1226. doi:10.1161/01.cir.102.11.1221. PMID 10982534
142. Mannu GS, The non-cardiac use and significance of cardiac troponins. *Scott Med J,* 2014. 59(3): p. 172-8.
143. Tanindi, Asil; Cemri, Mustafa (2011). "Troponin elevation in conditions other than acute coronary syndromes". *Vascular Health and Risk Management.* 7: 597–603. doi:10.2147/VHRM.S24509. PMC 3212425. PMID 22102783.
144. Farmakis, D., Mueller, C., Apple, F.S. (2020). "High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population". *European Heart Journal.* 41 (41): 4050–4056. doi:10.1093/eurheartj/ehaa083. PMID 32077940.
145. Sigurdardottir, F.D.; et al. (2018). "Relative Prognostic Value of Cardiac Troponin I and C-Reactive Protein in the General Population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study)". *The American Journal of Cardiology.* 121 (8): 949–955. doi:10.1016/j.amjcard.2018.01.004. PMID 29496193.

146. Ford, I.; et al. (2016). "High-Sensitivity Cardiac Troponin, Statin Therapy, and Risk of Coronary Heart Disease". *Journal of the American College of Cardiology*. 68 (25): 2719–2728. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.020. PMC 5176330. PMID 28007133.
147. Everett, B.M.; et al. (2015). "High-sensitivity cardiac troponin I and B-type natriuretic Peptide as predictors of vascular events in primary prevention: impact of statin therapy". *Circulation*. 131 (21): 1851–1860. doi:10.1161/circulationaha.114.014522. PMC 4444427. PMID 25825410.
148. World Health Organization (2020). "The top 10 causes of death".
149. Jülicher, P., Varounis, C. (2022). "Estimating the cost-effectiveness of screening a general population for cardiovascular risk with high-sensitivity troponin-I". *European Heart Journal - Quality of Care & Clinical Outcomes*. 8 (3): 342–351. doi:10.1093/ehjqcco/qcab005. PMC 9071558. PMID 33502472.
150. "Kardioloģiskie marķieri – NMS laboratorija". www.nms-laboratorija.lv. Retrieved 2022-03-10.
151. Troponin-I release after cardiac surgery with different surgical techniques and post-operative neurological outcomes Norzeihan Jan Bappu,* Panangipalli Venugopal, Akhshay Kumar Bisoi, and Pankaj S Mankad *Mcgill J Med*. 2006 Jul; 9(2): 88–94. MCID: PMC2323524 PMID: 18523619
152. Andersen, L. W., Mackenhauer, J., Roberts, J. C., Berg, K. M., Cocchi, M. N., & Donnino, M. W. (2013). Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clinic proceedings*, 88(10), 1127–1140. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.06.012
153. Sun, S., Li, H., Chen, J., & Qian, Q. (2017). Lactic acid: No longer an inert and end-product of glycolysis. *Physiology*, 32(6), 453–463. DOI: 10.1152/physiol.00016.2017
154. Ranucci M., De Toffol B., Isgro G., et al.. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: Determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care*. 2006;10:R167.
155. Maillet J. M., Le Besnerais P., Cantoni M., et al.. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest*. 2003;123:1361–6.
156. Hajjar L. A., Almeida J. P., Fukushima J. T., et al.. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146:455–60
157. O'Connor E. D., Fraser J. F.. Hyperlactatemia in critical illness and cardiac surgery. *Crit Care*. 2010;14:421.
158. Nichol A. D., Egi M., Pettila V., et al.. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: A retrospective multi-centre study. *Crit Care*. 2010;14:R25.
159. O'Connor E., Fraser J. F.. The interpretation of perioperative lactate abnormalities in patients undergoing cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40:598–603.

160. Raper R. F., Cameron G., Walker D., Bowey C. J.. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1997;25:46–51.
161. Maillet J. M., Le Besnerais P., Cantoni M., et al.. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest.* 2003;123:1361–6.
162. Demers P., Elkouri S., Martineau R., Couturier A., Cartier R.. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:2082–6.
163. Ranucci M., Ballotta A., Castelvechio S., et al.. Intensive care unit admission parameters improve the accuracy of operative mortality predictive models in cardiac surgery. *PLoS One.* 2010;5:e13551.
164. Ranucci M., Ballotta A., Castelvechio S., et al.. Intensive care unit admission parameters improve the accuracy of operative mortality predictive models in cardiac surgery. *PLoS One.* 2010;5:e13551.
165. Pojar M., Mand'ak J., Cibicek N., et al.. Peripheral tissue metabolism during off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: The microdialysis study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:899–905.
166. Ranucci M., Romitti F., Isgro G., et al.. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:2213–20.
167. Heringlake M., Bahlmann L., Misfeld M., et al.. High myocardial lactate concentration is associated with poor myocardial function prior to cardiopulmonary bypass. *Minerva Anesthesiol.* 2005;71:775–83
168. Hosein R. B., Morris K. P., Brawn W. J., Barron D. J.. Use of tissue microdialysis to investigate hyperlactataemia following paediatric cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:384–8.
169. Totaro R. J., Raper R. F.. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1997;25:1693–9.
170. Atlas of Cardiac Anatomy by Shumpei Mori, MD, PhD and Kalyanam Shivkumar, MD, PhD September 2022 ISBN:9781942909576 ISBN: 9781942909583
171. Hon-Chi Lee, (2007), Cardiac Cellular Electrophysiology, Murphy Joseph G., Lloyd Margaret A., (Eds), Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook, 3rd ed., Mayo Clinic Scientific Press
172. Ross Michael H., Wojciech Pawlina, (2006), Histology A Text and Atlas, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins
173. Akins CW. Noncardioplegic myocardial preservation for coronary revascularisation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:261–7.

174. Guyton Arthur C., Hall John E., (2006), Textbook of Medical Physiology, 11th ed., Philadelphia: Elsevier Saunders
175. Cardioplegia Catalina Carvajal; Amandeep Goyal; Prasanna Tadi. : July 25, 2022.
176. Ali JM, Miles LF, Abu-Omar Y, Galhardo C, Falter F. Global Cardioplegia Practices: Results from the Global Cardiopulmonary Bypass Survey. *J Extra Corpor Technol.* 2018 Jun;50(2):83-93.
177. Tonz M, von Segesser LK, Mihaljevic T, Leskosek B, Turina M. Coronary artery resistance and oxygen uptake during reperfusion: is there any difference between warm and cold cardioplegia? *Thorac Cardiovasc Surg* 1993;41(5):270–3.
179. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, Lapenna D: Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995, 59:398-402.
180. Kardioplegja, hematike mikse (KHM), roli i saj ne kirurgjine e zemres. Teme e doktoratures S. Kuçi, 2015, Fakulteti Mjekesise, Universiteti Mjekesise, Tirane 2015
181. Lopes JB, Santos CCMD. Coronary Perfusion Pressure during Antegrade Cardioplegia in On-Pump CABG Patients. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017 May-Jun;32(3):171-176.
182. Katayama O, Amrani M, Ledingham S, Jayakumar J, Smolenski RT, Severs N, Rothery S, Yacoub MH. Effect of cardioplegia infusion pressure on coronary artery endothelium and cardiac mechanical function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997 Apr;11(4):751-62.
183. Mankad PS, Chester AH, Yacoub MH. Role of potassium concentration in cardioplegic solutions in mediating endothelial damage. *Ann Thorac Surg.* 1991 Jan;51(1):89-93.
184. Siddiqi S, Blackstone EH, Bakaeen FG. Bretschneider and del Nido solutions: Are they safe for coronary artery bypass grafting? If so, how should we use them? *J Card Surg.* 2018 May;33(5):229-234.
185. Mishra P, Jadhav RB, Mohapatra CK, Khandekar J, Raut C, Ammannaya GK, Seth HS, Singh J, Shah V. Comparison of del Nido cardioplegia and St. Thomas Hospital solution - two types of cardioplegia in adult cardiac surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2016 Dec;13(4):295-299.
186. Gong B, Ji B, Sun Y, Wang G, Liu J, Zheng Z. Is microplegia really superior to standard blood cardioplegia? The results from a meta-analysis. *Perfusion.* 2015 Jul;30(5):375-82.
187. Comentale G, Giordano R, Palma G. Comparison of the different cardioplegic strategies in cardiac valves surgery: who wins the "arm-wrestling"? *J Thorac Dis.* 2018 Feb;10(2):714-717.

188. Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review *Ann Cardiothorac Surg.* 2013Nov;2(6):717–728.doi:10.3978/j.issn.2225-319X.2013.11.10
PMCID:PMC3857005 PMID: 24349972