

## ZAKLJUČNO POROČILO

*o rezultatih internega raziskovalnega projekta UKC Maribor  
za obdobje od 19. 9. 2018 do 18. 9. 2021*

### A. PODATKI O RAZISKOVALNEM PROJEKTU

Osnovni podatki o raziskovalnem projektu

<b>Šifra projekta:</b>	IRP-2018/01-12	
<b>Naslov projekta:</b>	VPLIV ASKORBINSKE KISLINE NA POJAV AKUTNE LEDVIČNE OKVARE PO OPERACIJI NA ODPRTEM SRCU	
<b>Vodja projekta:</b>	doc. dr. Miha ANTONIČ, dr. med.	
<b>Trajanje projekta (leta, od-do):</b>	3 leta	19. 9. 2018 – 18. 9. 2021
<b>Velikost projekta</b>	<input checked="" type="checkbox"/> mali (10.000,00 EUR)	<input type="checkbox"/> veliki (50.000,00 EUR)

### B. REZULTATI IN DOSEŽKI RAZISKOVALNEGA PROJEKTA

#### **1. Poročilo o realizaciji predloženega programa raziskovalnega projekta - opis raziskave (izhodišča, predstavitev problema, metode dela), ugotovljeni rezultati in uporaba (največ do 3 strani)**

V naši raziskavi bomo poskušali dokazati povezanost askorbinske kisline (vitamina C) z zmanjšanjem akutne ledvične okvare pri pacientih, ki so bili operirani na odprtem srcu. 30% kardiokirurških pacientov razvije vsaj manjšo stopnjo ledvične okvare, 3% pa jih potrebuje eno izmed možnosti nadomestne ledvične terapije (hemodializa, peritonealna dializa). S tem se pomembno zvišuje stopnja umrljivosti naših pacientov, ki po nekaterih študijah doseže celo 60%. Vzroki še niso povsem jasni, gre najverjetneje za kombinacijo izventelesnega krvnega obtoka z nepulzatilnim pretokom, ki ga uporabljamo med operacijami, embolizacij med manipuliranjem aorte, zmanjšane pretoka skozi renalno žilje, hemodinamske nestabilnosti in uporabe nefrotoksičnih spojin.

Na molekularnem nivoju največ obeta vpliv reaktivnih kisikovih spojin (ROS) na akutno tubulno nekrozo. Zanimiv za raziskovalce je predvsem vpliv eksogenih antioksidantov, med katerimi je tudi askorbinska kislina, na zmanjšanje ROS. Glavne funkcije askorbinske kisline so:

- zmanjševanje endotelne disfunkcije - zmanjša produkcijo superoksidnega radikala in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> preko inhibicije delovanja pro-ROS delujočih encimov, poveča produkcijo NO in spodbuja vazodilatacijo,
- zmanjševanje kapilarne prepustnosti - povečana produkcija NO zatesni tesne stike med posameznimi celicami, inhibira protein fosfatazo A2 in apoptozo celic,
- izboljšanje mikrocirkulatornega pretoka - zmanjša ekspresijo adhezijskih molekul,
- zmanjševanje učinkov ishemije na kardiomiocite - zmanjša koncentracijo ROS in apoptoze,
- zmanjševanje septičnega dogajanja - deluje bakteriostatično, zmanjša aktivnost makrofagov, ki tudi proizvajajo ROS.

V naši raziskavi bomo opazovali oba nivoja: molekularnega in kliničnega. Na molekularnem nivoju bomo s plinsko kromatografijo in masno spektrometrijo merili spremembe



koncentracije malondialdehida v serumu, ki se je izkazal kot relevanten pokazatelj delovanja ROS na peroksidacijo lipidov. Sklepa se, da več kot je malondialdehida, več je ROS. Na kliničnem nivoju bomo preko nadzora kreatinina, sečnine, cistatina C in glomerulne filtracije spremljali ledvično funkcijo postoperativno do pet dni. Kot diagnozo akutne ledvične okvare bomo vzeli splošno uveljavljeno definicijo: dvig vrednosti kreatinina več kot 30 $\mu$ mol/L ali več kot 50% dvig bazalne vrednosti kreatinina.

Predlagani režim dajanja je: predoperativno 2g, intraoperativno 2g, potem pa 3g askorbinske kisline vsak dan naslednjih pet dni do skupne doze 19g. Kljub temu, da gre za mikronutrient s priporočenim dnevnim vnosom med 50 in 100 mg, obstajajo članki in študije, kjer so uporabili mnogo višje od naših predvidenih brez resnih stranskih učinkov (celo do 90g trikrat tedensko).

V raziskavo smo vključili 332 pacientov: 169 pacientov bo kontrolna skupina, 163 pa klinično raziskovalna. Raziskavo smo na klinikah v Mariboru in Sremski Kamenici opravili med decembrom 2018 in majem 2019. Vključili smo vse odrasle paciente, ki so bili operirani v zgoraj omenjenih klinikah, ne glede na tip operacije (koronarna premostitev, zaklopke, aorta) ali nujnost operacije (urgentna, elektivna). Izključitveni kriteriji so bili samo: kronična ledvična odpoved z eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, hiperoksalourija in podatek o preteklih ledvičnih kamnih, kritično predoperativno stanje, anamneza alergije na askorbinsko kislino, imunosupresivna ali antioksidativna terapije znotraj 30 dni pred operacijo. Vsak pacient je pred operacijo podpisal izjavo o strinjanju s sodelovanje v klinični raziskavi, razen v primeru urgentnih operacij, kjer smo soglasje poiskali pri svojcih.

Po pridobitvi vseh rezultatov smo jih statistično analizirali z namenom dokazovanja povezave med zmanjšanjem ROS in zmanjšanjem ledvične okvare pri skupini, ki je prejela askorbinsko kislino. Analizirali smo tudi podskupine glede na tip in nujnost operacije ter morebitne druge demografske spremenljivke, ki bi se lahko izkazale za statistično pomembne. Namen je bil odkriti in dokazati povezavo ter na ta način vpeljati apliciranje askorbinske kisline v redno prakso za preventivo ledvične okvare in posledično zmanjšanje umrljivosti pacientov, ki so operirani na odprtem srcu. Glede na podatke iz literature je možnih neželenih učinkov aplikacije tako visoke koncentracije askorbinske kisline minimalno in klinično zelo nepomembno.

Glavni izsledek naše raziskave je trend zmanjšanja akutne ledvične okvare v testni skupini (20.9%) v primerjavi s kontrolno skupino (28.4%), ki pa ni bil statistično pomemben. Skupini se nista razlikovali po znotrajbolnišnični umrljivosti. Natančno smo raziskali farmakodinamiko malondialdehida po operaciji na odprtem srcu. Njegova serumska koncentracija prične naraščati takoj po koncu operacije in doseže vrh 12 ur po operaciji, nato prične padati in se tretji postoperativni dan povrne na izhodiščno vrednost. Zanimivo je, da so bile vrednosti malondialdehida višje v testni skupini, kar je najverjetneje posledica uporabljenega oksigenatorja na aparatu za zunajtelesni krvni obtok. Koncentracija malondialdehida ni imela vpliva na pojav postoperativne akutne ledvične okvare.

## 2. Ocena stopnje realizacije in zastavljenih raziskovalnih ciljev (obkrožite)

DA       NE

Če je odgovor NE, napišite kratko utemeljitev



**3. Pridobitev za UKC Maribor - doktorska disertacija, članek, prispevek na znanstveni konferenci/simpoziju ali kongresu, patent, uvedba novih dejavnosti, smernic in metod ali izboljšanje že obstoječih itd. (največ do 1 stran)**

Doktorska disertacija, magistrska naloga, raziskovalna naloga, specialistična naloga: Anže Djordjević, dr. med., bo na podlagi te študije zagovarjal doktorsko disertacijo z naslovom **VPLIV ASKORBINSKE KISLINE NA POJAV POSTOPERATIVNE LEDVIČNE OKVARE PO OPERACIJAH NA ODPRTEM SRCU** predvidoma do konca leta 2021.

Objavljeni članki:

Na podlagi te študije bomo skupno objavili tri članke v revijah z dejavnikom vpliva. Dva sta že objavljena:

1. DJORDJEVIĆ, Anže, KOTNIK, Petra, HORVAT, Domen, KNEZ, Željko, ANTONIČ, Miha. **Pharmacodynamics of malondialdehyde as indirect oxidative stress marker after arrested-heart cardiopulmonary bypass surgery.** *Biomedicine & pharmacotherapy.* [Online ed.]. Dec. 2020, vol. 132, str. [1]-5, ilustr. ISSN 1950-6007. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220310696>, DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110877. [COBISS.SI-ID 33722115], [JCR, SNIP, WoS do 13. 9. 2021: št. citatov (TC): 1, čistih citatov (CI): 1, čistih citatov na avtorja (CIAu): 0,20, Scopus do 31. 8. 2021: št. citatov (TC): 1, čistih citatov (CI): 1, čistih citatov na avtorja (CIAu): 0,20] **Faktor vpliva revije (2020) je 6.529.**
2. DJORDJEVIĆ, Anže, ŠUŠAK, Stamenko, VELICKI, Lazar, ANTONIČ, Miha. **Acute kidney injury after open-heart surgery procedures.** *Acta clinica Croatica.* 2021, vol. 60, no. 1, str. 120-126. ISSN 1333-9451. <https://hrcak.srce.hr/259905>, DOI: 10.20471/acc.2021.60.01.17. [COBISS.SI-ID 70352387], [JCR, SNIP, WoS]. **Faktor vpliva revije (2020) je 0.78.**
3. Tretji članek z naslovom **Effect of perioperative ascorbic acid on the incidence of acute kidney injury after arrested-heart cardiopulmonary bypass surgery: a randomized prospective study** je trenutno še v pregledu v reviji *Thoracic and Cardiovascular Surgeon.* **Faktor vpliva revije (2020) je 1.827.**

Nove metode, smernice, dejavnosti:

/

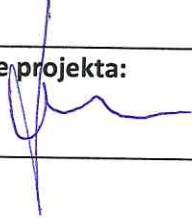
Prispevki (konference, srečanja, kongresi, simpoziji):


Povzetke te študije bomo predstavili na več konferencah. Prvi so bili 49. Kirurški dnevi v Portorožu novembra 2019 - DJORDJEVIĆ, Anže, ANTONIČ, Miha. **Acute kidney injury after cardiac surgery = Akutna ledvična okvara po operacijah na odprtem srcu.** V: KOMADINA, Radko (ur.). Zbornik predavanj XLIX. podiplomskega tečaja kirurgije za zdravnike, [Portorož], 15. in 16. november 2019. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, 2019. Str. 194-203. ISBN 978-961-7092-03-5. [COBISS.SI-ID 6862655].

Naslednja predvidena konferenca je 9. Kongres Združenja kardiovaskularnih kirurgov Srbije v Beogradu novembra 2021, kjer bomo predavali pod naslovom **A NOVEL OXIDATIVE STRESS BIOMARKER AFTER CARDIAC SURGERY.**

4. Sumaričen prikaz ciljev projekta (obvezno izpolnite!)

	Doktorat, magisterij, raziskovalna ali specialistična naloga	Objavljeni članki	Nove metode, smernice, dejavnosti	Prenos znanja (konference, srečanja, kongresi, simpoziji)
(DA/NE)	DA	DA	NE	DA
Število	1	3	0	2

Datum: 15. september 2021	Podpis vodje projekta: 
------------------------------	--

Izpolni Oddelek za znanstveno-raziskovalno delo	
<b>REALIZACIJA PROJEKTA</b> <input checked="" type="checkbox"/> CILJI IZPOLNjeni V CELOTI <input type="checkbox"/> CILJI DELNO IZPOLNjeni <input type="checkbox"/> CILJI NISO IZPOLNjeni	<b>Pregledal in ocenil predstojnik OZRD:</b> Podpis:  Datum: <u>20. 3. 22</u>
Porabljena sredstva (v EUR): <u>5.205,3 (podatki FRS)</u> Predvidena sredstva: <u>15.000</u>	