

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

DARJA KLEMENC (ŠINKOVEC)

DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

DARJA KLEMENC (ŠINKOVEC)

KLINIČNI POMEN DOLOČANJA KONCENTRACIJE
PROTEINA S100B KOT POKAZATELJA POŠKODBE
MOŽGANOV PO OPERACIJI SRCA

CLINICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINING THE
CONCENTRATION OF PROTEIN S100B AS
INDICATOR OF A BRAIN INJURY AFTER CARDIAC
SURGERY

Ljubljana, 2014

Diplomsko delo sem opravljala na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Kliničnem centru v Ljubljani pod mentorstvom prof. dr. Joška Osredkarja, mag. farm., spec. med. biokem. in prof. dr. Boruta Božiča, mag. farm., spec. med. biokem. Meritve koncentracij proteina S100B je opravilo osebje na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Kliničnem centru v Ljubljani.

Zahvaljujem se prof. dr. Jošku Osredkarju in prof. dr. Borutu Božiču, ker sta mi omogočila izvedbo diplomske naloge in za pomoč pri pisanju.

Zahvala gre tudi mojemu možu Janiju in hčerkama Kaji in Niki za potrpljenje in moralno podporo med študijem in pri izdelavi diplomske naloge. Prav tako se zahvaljujem vsem, ki so mi med študijem kakorkoli pomagali.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom somentorjev prof. dr. Joška Osredkarja, mag. farm., spec. med. biokem. in prof. dr. Boruta Božiča, mag. farm., spec. med. biokem.

KAZALO VSEBINE:

1.	UVOD	1
1.1.	SRČNO ŽILNE BOLEZNI	1
1.1.1.	ATEROSKLEROZA.....	1
1.1.2.	ANGINA PEKTORIS	3
1.1.3.	SRČNI INFARKT	4
1.2.	URGENTNA LABORATORIJSKA DIAGNOSTIKA.....	4
1.2.1.	TROPONIN I	5
1.3.	VPLIV OPERACIJE SRCA NA DRUGE ORGANE	7
1.3.1.	MOŽGANSKE POŠKODBE.....	8
1.3.2.	ISHEMIČNE LEDVIČNE POŠKODBE	10
1.4.	PROTEIN S100B.....	12
1.4.1.	Struktura proteina S100B	12
1.4.2.	Fiziološka in patofiziološka vloga proteina S100B.....	13
1.4.3.	Kinetika proteina S100B	14
1.4.4.	Metode ugotavljanja proteina S100B	15
2.	NAMEN NALOGE	17
3.	EKSPERIMENTALNI DEL	18
3.1.	BOLNIKI IN NAČIN DELA	18
3.2.	METODE.....	19
3.3.	MATERIALI, REAGENTI.....	21
3.4.	INSTRUMENTI IN OPREMA	22
4.	REZULTATI	25
4.1.	PROTEIN S100B.....	25
4.2.	CISTATIN-C	30
4.3.	TROPONIN I.....	34
5.	RAZPRAVA	38
6.	SKLEP.....	45
7.	LITERATURA	47
8.	PRILOGE	1

POVZETEK

Bolezni srca in ožilja ali kardiovaskularne bolezni so najpogostejši vzrok prezgodnje smrti v Evropi in drugod po svetu. Pojav določenih bolezenskih stanj zahteva nujno srčno operacijo, ki pa lahko vpliva na delovanje različnih organskih sistemov, vključno s srcem in ledvicami. Poškodba možganov je med resnejšimi zapleti, ki se lahko pojavijo pri operacijah srca. Obetaven biokemični označevalec takšnih možganskih poškodb je protein S100B, ki se je že izkazal kot diagnostično pomemben pri boleznih centralnega živčnega sistema in pri možganskih zapletih pri poškodbah glave. Namen naše naloge je bil ugotoviti, kako operacija premostitve zožitve venčnih arterij brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka vpliva na okvaro možganov in ledvic. Za spremljanje okvare možganov je bil uporabljen protein S100B, za spremljanje ledvičnih poškodb pa cistatin C; prvi v skupini 58 pacientov, drugi pa v skupini 55 pacientov, ki so prestali srčno operacijo. Vsakemu pacientu so bili odvzeti po trije vzorci krvi za ugotovitev koncentracije proteina S100B ali cistatina C. Vzorci so bili odvzeti tik pred operacijo, pol ure po sprejemu na oddelek ter 48 ur po sprejemu na oddelek. Koncentracija proteina S100B je bila ugotovljena po principu elektrokemiluminiscence, koncentracija cistatina C pa po principu imunoturbidimetrije. Ker ima pri odločitvi za operacijo na srcu velik pomen koncentracija troponina I v serumu, smo v 24 urnem laboratoriju na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo zbirali podatke za troponin I, ki je ugotovljen rutinsko po principu direktne kemiluminiscence. Ugotovili smo, da se je vrednost proteina S100B v serumu takoj po operaciji pri nekaterih pacientih zvišala tudi za 30-krat, povprečno pa za 9,3-krat. Še 48 ur po operaciji so vrednosti ostale tudi do 7,2-krat, povprečno pa 3,3-krat povišane. Sklepamo lahko, da so se pojavile določene poškodbe na možganih pri tistih pacientih, pri katerih je vrednost serumske koncentracije proteina S100B ostala povišana nad referenčno vrednostjo. V primeru cistatina C je vrednost mediane pred operacijo 0,87mg/L, pol ure po sprejemu v Kvit 0,76mg/L in 48 ur po sprejemu v Kvit 0,99mg/L. Po srčni operaciji se koncentracija serumskega cistatina C statistično značilno zniža, nato pa zopet naraste in zato med vrednostmi cistatina C pred operacijo in 48 ur po sprejemu na oddelek ni statistično značilnih razlik. Iz teh podatkov sklepamo, da je srčna operacija v našem primeru vplivala na ledvica, vendar trajnejših poškodb ni bilo opaziti.

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the most common reason for premature death in Europe and across the globe. The occurrence of certain medical conditions requires urgent heart surgery which can affect the functions of different organ systems, including heart and kidneys. Brain damage is one of the serious complications which can occur with heart surgery. The protein S100B is a promising biochemical tracer of such brain injuries and has already been proven to have diagnostic importance in central nervous system diseases and in brain related complications of head injuries. The purpose of our thesis was to determine how a coronary artery bypass procedure without using extracorporeal circulation affects brain and kidney malfunction. The protein S100B was used to monitor brain damage, and cystatine C to monitor kidney damage; in the first group 58 and in the second group 55 patients who have had heart surgery. Three blood samples for determining the concentration of S100B protein or cystatine C were taken from each patient. Samples were taken just before the operation, half an hour after patients were transferred to the hospital ward and 48 hours after they were transferred to the ward. The concentration of the protein S100B was determined based on the principle of electrochemiluminescence, the concentration of cystatine C based on the principle of immunoturbidimetry. As the concentration of troponin I in the serum has a major role in deciding to perform heart surgery, we had been collecting data on troponin I as routinely specified according to the principle of direct chemiluminescence in a 24-hour laboratory at the Clinical Institute of Clinical Chemistry and Biochemistry. We have determined that the value of the S100B protein in the serum right after surgery increased with some patients by up to 30-times, and 9.3-times on average. Even 48 hours after surgery, values remained up to 7.2-times higher, and 3.3-times higher on average. We can conclude that certain damage occurred in the brain of those patients whose S100B protein serum concentration value remained above the reference value. In the case of cystatine C, the median value before the surgery was 0.87mg/L, half an hour after admission to KVIT it was 0.76mg/L and 0.99mg/L 48 hours after admission to KVIT. Concentration of serum cystatine C statistically drops, and then again rises, that is why there are no statistically characteristic differences of cystatine C values before the surgery and 48 hours after being admitted to the hospital ward. This data brings to conclusion that heart surgery in our case did affect kidneys, but we did not detect any permanent damage.

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

SEZNAM OKRAJŠAV IN KRATIC:

AOL – akutna okvara ledvic

ATN – akutna tubulna nekroza

CT – računalniška tomografija

ECLIA - elektrokemiluminiscenca

ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay – encimsko imunski test

GCS lestvica – glasgowska točkovna lestvica

GFAP - glialni nitkasti kisli protein

IFMA – imunofluorometrijska metoda

IL-6 – interlevkin 6

IL-8 – interlevkin 8

IPP – internistična prva pomoč

IRMA – imunoradiometrijska metoda

ISE – ionsko-selektivne elektrode

KIKKB – Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo

KVIT – enota intenzivne terapije Kliničnega oddelka za kardiovaskularno kirurgijo

LDL – lipoproteini nizke gostote

LIA – imunoluminimetrijska metoda

LIS – laboratorijski informacijski sistem

MCP 1 – monocitni kemoatraktantni protein 1

NSE - nevronska specifična enolaza

TnC – troponin C

TNF α – faktor tumorske nekroze α

TnI – troponin I

TnT – troponin T

TPA - tripropilamin

ZKO – zunajtelesni krvni obtok

1. UVOD

1.1. SRČNO ŽILNE BOLEZNI

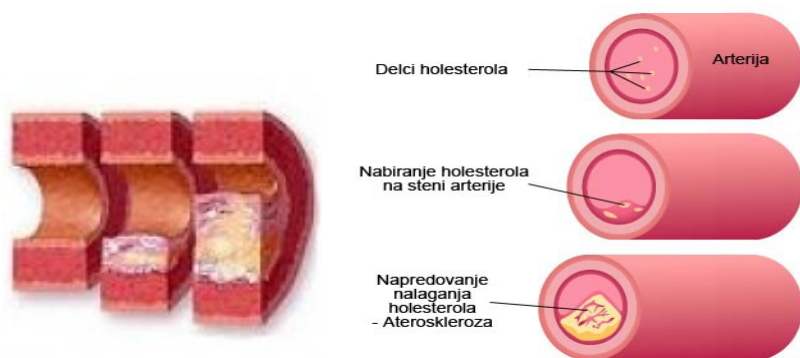
Med boleznimi srca in ožilja sodijo povišan krvni tlak, koronarna obolenja, srčni infarkt, bolezni srčnih zaklopk, revmatične bolezni srca... Razširjene so po vsem razvitem svetu in so postale glavni vzrok prezgodnje smrti (1).

1.1.1. ATEROSKLEROZA

Ateroskleroza je kronična bolezen velikih in srednje velikih arterij elastičnega in mišičnega tipa, katere značilnost je progresivno kopičenje lipidov, veziva, netopnih kalcijevih soli in celičnih ostankov v intimi ter spremljajoče vnetje, ki zajame tudi medijo in adventicijo arterijske stene (2). Aterogeneza se navadno začne že v mladosti, klinično zaznavna pa postane v poznejšem življenjskem obdobju. Napredovala ateroskleroza se lahko kaže kot koronarna bolezen srca (srčni infarkt, angina pectoris, nenadna srčna smrt), možgansko-žilne bolezni (možganska kap) in obolenja perifernega žilja (3). Ključni dogodek v etiopatogenezi ateroskleroze je poškodba arterijskega endotelija. Dejavnike, ki do tega privedejo razdelimo na: fizikalne (povišan tlak, turbulentni tok krvi), kemične (ogljikov monoksid), metabolne (holesterol, homocistein) in biološke (kompleksi antigen-protitelo, trombociti in levkociti, zlasti nekatere njihove sestavine). Ti dejavniki lahko poškodujejo endotelij neposredno tako, da spremenijo njegovo prepustnost, ali pa vstopajo skozi celice endotelija, ne da bi ga poškodovali, in spremenijo presnovo samih celic in subendotelija. Sprememba prepustnosti ima za posledico porušenje ravnovesja med celičnim in zunajceličnim prostorom. Zaradi okvare endotelija se zmanjša tudi sinteza prostaglandinov, ki nastajajo v endoteliju in so močan zaviralec agregacije trombocitov (4). Ko je endotelij poškodovan, lahko delci LDL prehajajo iz krvi v intimo preko stikov med endotelijskimi celicami. V intimi s pomočjo reaktivnih dušikovih in kisikovih spojin poteče oksidativna modifikacija delcev LDL, pri čemer se sprostijo posredniki, ki spodbujajo endotelijske celice k izražanju adhezijskih molekul na njihovi površini. Posredniki spodbudijo k izločanju različnih kemotaktičnih molekul, npr. monocitnega kemoatraktantnega proteina 1 (MCP-1), P-selektinov, E-selektinov in rastnih dejavnikov. Te molekule so ključni posredniki pri aterogenezi (3). Adhezijske molekule omogočajo, da se levkociti (monociti in limfociti T) z ustreznimi receptorji pritrldijo na endotelijske celice na mestu aktivacije. Nato se poveča izločanje kemokinov v intimi, kar spodbudi levkocite,

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

da prehajajo v subendotelijski prostor preko stikov med endotelijskimi celicami. Z vstopanjem levkocitov se v arterijski steni začne kronično vnetje. Vstopu v intimo sledi diferenciacija monocitov v makrofage, ki preko receptorske endocitoze fagocitirajo oksidirane delce LDL. To poteka preko posebnih receptorjev, ki imajo veliko večjo afiniteto do oksidiranih LDL kot neoksidiranih lipoproteinov (2). V primeru povečane ponudbe holesterola (hiperholesterolemija) se makrofagi spremenijo v penaste celice. V fizioloških pogojih lipoproteini prehajajo skozi endotelij v žilno steno in nazaj v žilno svetlino. Vstopanje LDL-lipoproteinov v žilno steno pospešujejo zvišan krvni tlak, kajenje, genetska predispozicija za aterosklerozo in imunska okvara endotelija (4). Če je količina lipidov, ki vstopajo v arterijsko steno, večja od količine lipidov, ki jih makrofagi odstranijo, se maščobna leha začne povečevati (Slika 1). V takšnih lehah sčasoma nekatere penaste celice odmrejo, zato se oblikuje lipidna sredica lehe, ki vsebuje izvencelični holesterol. Različni kemokini in rastni dejavniki, ki se sproščajo iz aktiviranih endotelijskih celic in makrofagov, povzročijo potovanje gladkomišičnih celic iz medije v intimo, kar povečuje kompleksnost aterosklerotične lehe. Gladkomišične celice prekomerno sintetizirajo proteine zunajceličnega matriksa (kolagen in proteoglikane), kar povzroča nastajanje fibroznega pokrova in tako iz maščobne lehe postopoma nastaja aterosklerotična leha ali aterom. Ko ateroskleroza napreduje, se v ateroklerotičnih lehah nalagajo tudi kalcijeve soli s prostimi maščobnimi kislinami, kar povzroči, da postane arterijska stena trda in neelastična – poapnenje žil (2).



Slika 1: Nastajanje aterosklerotične lehe (5)

1.1.2. ANGINA PEKTORIS

Angina pectoris je klinična pojavna oblika ishemije srčne mišice, ki se kaže v obliki bolečine v prsih. Pojavi se bolečina, ki je posledica neravnovesja med porabljenim kisikom v srčni mišici in dobavljenim kisikom po koronarnih arterijah. Bolečina se pojavi za prsnico v predelu srca, za velikost dlani, s širjenjem v levo ali obe zgornji okončini, vrat, spodnjo čeljust, včasih izžareva bolečina v zatilje ali pljuča. Redkeje se pojavi bolečina v žlički. Najpogosteje je bolečina kratkotrajna, traja od 2 do 5 minut, redko neprekinjeno do 15 minut, le izjemoma do pol ure. Značilna je tiščoča, stiskajoča, redkeje pekoča bolečina, spremlja pa jo lahko tudi znojenje, dušenje in slabost. Bolečina je navadno posledica telesnega napora, psihičnega vznemirjenja, povišanega krvnega tlaka, mraza ali preobilnega obroka. Bolečina se hitro zmanjša po uporabi nitroglicerinskega pripravka, ki širi žile in izboljša prekrvitev srca. Če je bolečina po 10–15 minutah oziroma po dveh uporabah nitroglicerinskega preparata še vedno prisotna, je treba pomisliti na srčni infarkt (6).

1.1.2.1. Vrste angine pectoris

Glede na vzrok nastanka delimo angino pectoris v obremenitveno, spontano in kombinirano obliko. Prva oblika se pojavlja pri telesnih ali duševnih obremenitvah, spontana angina pectoris pa se pojavlja med mirovanjem. Pri istem bolniku se lahko pojavljata tako obremenitvena, kot spontana angina pectoris. V takem primeru govorimo o kombinirani angini pectoris. Glede na klinični potek, način zdravljenja in prognozo je uveljavljena enostavna razdelitev na stabilno in nestabilno angino pectoris. **Stabilna oblika** je kronična oblika bolezni, pri kateri bolniki navadno večino časa nimajo težav, ko pa pride do obremenitve, pa začutijo bolečino v prsih (stenokardija). Bolniki so na te težave navajeni, zato jih lahko predvidijo in tako tudi preprečijo. Druga oblika je **nestabilna oblika** angine pectoris, pri kateri pride do hujših motenj pretoka skozi koronarne arterije. Značilen je nastanek nestabilne aterosklerozne lehe v koronarni arteriji in zato tudi nestabilne klinične slike, ki se prepleta z drugimi oblikami akutnega ishemičnega sindroma. Bolečine se tukaj pojavijo že ob manjših obremenitvah ali celo v mirujočem stanju (ležanje) (6). Posebna oblika je **mikrovaskularna angina pectoris**, ki jo imenujejo tudi bolezen drobnih žil. Drobne žilice v srčni mišici niso več sposobne širitve zaradi okvarjenega delovanja endotelija, kar je v povezavi z visokim krvnim tlakom, veliko količino maščob, kajenjem in drugimi dejavniki tveganja. V tem primeru ni značilnih zožitev v velikih koronarnih arterijah. To privede do neravnovesja med dobavljenim in

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

porabljenim kisikom in posledično do prsne bolečine (5). **Vazospastična ali Prinzmetalova angina pectoris** pa je redkejša oblika bolezni. Je model spontane angine pectoris, ki nastopa pretežno ponoči, med mirovanjem, pogosto brez očitnega povečanja porabe kisika v srčni mišici. Tukaj ni ateroskleroznih zožitev koronarnih arterij, ampak so značilni močni krči mišic v stenah koronarnih arterij, ki občutno zmanjšajo premer žile in tako povzročijo prsno bolečino zaradi oviranja pretoka (6).

1.1.3. SRČNI INFARKT

Srčni infarkt oz. srčna kap je najpogostejši vzrok smrti v civiliziranih deželah. Etiologija akutnega miokardnega infarkta in obstruktivne koronarne ateroskleroze sta zelo povezani, čeprav vsi bolniki, ki doživijo akutni miokardni infarkt, nimajo pomembne zožitve koronarnih arterij. Dejavniki tveganja, ki privedejo do koronarne ateroskleroze in miokardnega infarkta, so enaki. Patoanatomsko je srčni infarkt nekroza srčne mišice, ki je nastala zaradi pomanjkanja kisika v njej, kar je posledica zožanja ali popolnega zaprtja ene od vej koronarnih arterij. Obseg nekroze je zelo različen in odvisen od mnogih dejavnikov. Pomembno je mesto zapore koronarne arterije in stanje koronarne cirkulacije pred nastankom infarkta. Za diagnozo je zelo pomembna bolečina, ki je topa, tiščoča, včasih pekoča, nikoli pa ni zbadajoča. Praviloma se pojavlja za prsnico in simetrično širi na obe strani prsnega koša. Včasih se širi v vrat, čeljust, celo uho, večkrat v levo roko do mezinca. Največkrat se začne med mirovanjem, zelo redko med telesno obremenitvijo. Na bolečino ne vplivata ne dihanje ne gibanje. Ob bolečini je navadno prisotno tudi oteženo dihanje, nemirnost, prestrašenost, siljenje na bruhanje, izguba zavesti, koža pa je hladna in vlažna. V blažjih primerih se lahko pojavi le bolečina in infarkt mine neopazno. Pomembni dejavniki tveganja so: moški spol, kajenje, starost, previsoka telesna masa, nezdravo prehranjevanje, alkohol, premajhna telesna aktivnost, povišan krvni tlak in sladkorna bolezen. Posledica srčnega infarkta je lahko poškodba srčne mišice, ki se kaže v obliki srčnega popuščanja (zmanjšana črpalna sposobnost srca) in aritmij. Največ smrti, ki se pojavijo kot posledica srčne kapi, nastopi v prvih nekaj urah zaradi aritmij, ki povzročijo prekinitve črpalne dejavnosti srca (6).

1.2. URGENTNA LABORATORIJSKA DIAGNOSTIKA

V opredelitvi srčnega infarkta, njegovega obsega ter spremljanja bolnika s srčnim infarkt, je pomembna tudi laboratorijska diagnostika. Tovrstne preiskave sodijo med

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina SI00B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

urgentne, zato morajo biti na voljo ves čas. V 24 urni laboratorij Inštituta za klinično kemijo in biokemijo, ki deluje 24 ur dnevno, prihajajo vzorci iz celotnega Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in tudi zunanjih zdravstvenih ustanov iz cele Slovenije. Dnevno pride okoli 3800 različnih epruвет. To so vzorci bolnikov pri reanimaciji, urgentni sprejemi, vzorci iz intenzivnih terapij in intenzivnih neg, oddelkov, pa tudi vzorci iz ne nujnih ambulant. Epruvete, v katerih prihajajo vzorci krvi, se zaradi varnosti in hitrejše identifikacije tipa vzorca ločijo po barvah zamaškov:

1. Svetlo moder zamašek: epruveta za odvzem krvi za teste hemostaze
2. Rdeč zamašek: serumska epruveta z ali brez alikvatorja, z ali brez gela
3. Zelen zamašek: epruveta s heparinom z ali brez ločilnega gela
4. Vijoličen zamašek: epruveta z EDTA z ali brez ločilnega gela
5. Siv zamašek: epruveta z glikoliznim inhibitorjem (7)

Nekatere vzorce je potrebno obravnavati prednostno zaradi stanja bolnika, druge pa zaradi nestabilnosti vzorcev za določene preiskave (8).

Ključnega pomena je oznaka stopnje nujnosti na vzorcu na podlagi katere se odločimo, katere vzorce moramo takoj odnesti na delovno mesto in kateri lahko počakajo (9).

Stopnje nujnosti:

- Stopnja nujnosti 1: vzorci pri reanimaciji, iz Centralnega operacijskega bloka, bolniki v neposredni življenjski ogroženosti.
- Stopnja nujnosti 2: urgentni prvi sprejemi (IPP, UKB-travma, Urgentna ambulanta Infekcijske klinike), vzorci iz Kliničnega oddelka za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, vzorci z oznako NUJNO.
- Stopnja nujnosti 3: vzorci iz intenzivnih neg in intenzivnih terapij, Pediatrična klinika
- Stopnja brez stopnje nujnosti: vsi drugi vzorci (8).

Preiskave s področja delovanja srca, kot na primer skupina troponinov, sodijo praviloma med nujnejše obravnave.

1.2.1. TROPONIN I

Troponin je proteinski kompleks, ki v srčnomišičnih celicah uravnava s kalcijem pogojeno interakcijo aktina in miozina (10). Uravnava krčenje prečno progastih mišic. Kompleks je sestavljen iz treh podenot, ki se izmenjujejo vzdolž tankih filamentov mišičnih vlaken.

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

Troponin C (TnC) veže kalcij, troponin T (TnT) se veže na tropomiozin na tankih filamentih in troponin I (TnI) zavira aktomiozinsko ATPazo (11). TnT in TnI sta večinoma vezana v strukturah celice, prav tako pa sta prisotna tudi v citosolu srčnomišičnih celic. TnT je večja molekula kot TnI. Ko pride do nekroze srčnomišičnih celic se najprej začne izplavljanje troponina iz citosola, nato pa sledi sproščanje, ki je posledica razpada aktina in miozina. TnI je prisoten le v srčni mišici, TnT pa je v manjših količinah prisoten tudi v skeletnih mišicah (10). Troponin I je protein, ki ima molekulsko maso 24000 daltonov in je zaviralni protein troponin-tropomiozinskega kompleksa. Je v treh različnih izoformnih oblikah. Ena oblika je v srčni mišici, druga v hitro krčljivih mišičnih vlaknih skeletne mišičnine in tretja v počasi krčljivih mišičnih vlaknih skeletnih mišic. Razlikujejo se po tem, da so kodirane z različnimi geni in vsaka ima unikatno aminokislinsko zaporedje. Srčna oblika troponina I se od ostalih razlikuje po tem, da ima dodanih 31 amiokislinskih ostankov na svojem *N*-terminalnem delu. Drugi dve izoformni obliki teh 31 aminokislinskih ostankov nimata, kar je omogočilo razvoj specifičnih protiteles za srčno obliko troponina I. Specifičnost srčne izoformne oblike troponina I določa točnost postavitve dogodka akutnega miokardnega infarkta pred akutno ali kronično poškodbo skeletnih mišic (11).

Troponin je zelo občutljiv biokemični kazalnik okvare mišičnih celic srca. Zvišane koncentracije so lahko bistven podatek pri odločitvi glede sprejema bolnika v bolnišnico in nadaljnjih diagnostičnih postopkih ter zdravljenju. Vrednost koncentracije troponina v krvi je ključen podatek pri izključevanju srčnega infarkta, ni pa uporaben pri potrjevanju le tega. Povečane vrednosti namreč najdemo pri številnih drugih boleznih. Troponini se lahko sproščajo v krvni obtok tudi kadar nekroza ni prisotna, v stanjih ko je povečana permeabilnost srčnomišične membrane. Ob sepsi in drugih vnetnih dogajanjih se sproščajo kardiodepresorni dejavniki, ki povzročijo razpad prostega citosolnega troponina na manjše molekularne delce. Ob povečani permeabilnosti se ti majhni troponinski fragmenti sprostijo v sistemski krvni obtok. Kljub odsotnosti tromboze koronarne arterije je lahko troponin povišan pri: tahikardiji, bradikardiji, pri kritičnih bolnikih z respiracijsko insuficienco ali sepsa, hipertrofični kardiomiopatiji, spazmih koronarnih arterij, akutnih nevroloških boleznih, neposredni poškodbi srca (kirurški poseg na srcu), pljučnem embolizmu, hudi pljučni hipertenziji, ledvičnem popuščanju, aortni disekciji, bolezni aortne zaklopke, stresni kardiomiopatiji, infiltrativnih boleznih srca (amiloidoza, hemokromatoza...), vnetnih boleznih srca (miokarditis, Kawasakijska bolezen),

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

kardiotoksičnih zdravil in snoveh (adriamicin, 5-fluorouracil, strup kač), opeklinah in ekstremnem telesnem naporu (10). Klinične študije so pokazale, da se troponin sprosti v krvni obtok znotraj nekaj ur po začetku simptomov ishemije srčne mišice. Koncentracija troponina začne naraščati 2-3 ure po začetku MI, maksimalno koncentracijo doseže v času od 12 do 16 ur in ostane povišan v krvi od 5 do 9 dni. Ker povečana koncentracija troponina v krvi ni dovolj za postavitve diagnoze AMI, uporabljamo še pomožne markerje, kot sta CK-MB in mioglobin (11).

1.3. VPLIV OPERACIJE SRCA NA DRUGE ORGANE

Operacija premostitve zožitev venčnih arterij brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka je operacija na srcu, pri kateri se izognemo škodljivim vplivom zunajtelesnega krvnega obtoka na srce, ledvica in ostale organe (12). Operacijo so v Ljubljani na Kliničnem oddelku za kirurgijo srca in ožilja prvič uspešno izvedli leta 1996 (13).

Zunajtelesni krvni obtok med operacijo omogoča, da kri obide zaustavljeno srce in pljuča, in zaradi težnosti odteka iz osrednjih ven skozi umetna pljuča (oksigenerator) in črpalko, ki usmeri oksigenirano kri v eno izmed velikih arterij ali v aorto. Zunajtelesni krvni obtok torej vzdržuje sistemski krvni pretok, oksigenacijo in ventilacijo med srčnim zastojem, ko v pljučih ni fiziološke izmenjave plinov zaradi nezadostnega pretoka krvi. Čeprav zunajtelesni krvni obtok predstavlja normalen srčni iztis, so vseeno številne razlike med normalnim in umetnim krvnim obtokom. V umetnem krvnem obtoku ni pulznega vala, pljučna funkcija je izključena in okvarjajo se krvne sestavine. Venska kanila drenira sistemsko vensko kri v aparat za zunajtelesni krvni obtok. Arterijska kanila, vstavljena v stegnenično arterijo ali v aorto, pa vrača oksigenirano kri iz oksigenatorja.

Razlikujemo popolni in delni zunajtelesni krvni obtok. Pri popolnem (ali celotnem) zunajtelesnem krvnem obtoku vsa venska kri odteka iz srca v oksigenator. Pri delnem zunajtelesnem krvnem obtoku pa samo del sistemske venske krvi odteka v oksigenator, preostanek krvi pa teče skozi desni preddvor in desni prekat ter pljuča v levi preddvor in nato v levi prekat (14). Slabe strani operacij z zunajtelesnim krvnim obtokom so: možnost nastanka srčnega infarkta med ali po operaciji, motnje v prekrvitvi možganov, akutno popuščanje ledvične funkcije, vnetni odgovor organizma s povečanim izločanjem citokinov, transfuzija, motnje strjevanja krvi, moteno delovanje srčne mišice...

Zaradi številnih zapletov pri operacijah z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka se zdravniki raje odločajo za operacije premostitve zožitev venčnih arterij brez uporabe

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

zunajtelesnega krvnega obtoka. Prednosti operacije na delujočem srcu brez zunajtelesnega krvnega obtoka so: nižja cena, indikacije so razširjene tudi na bolnike, ki niso kandidati za rutinske postopke, možni so večžilni obvodi, ni nujno stisnjenje aorte, ni mest za vstavljanje kanil, ki so potencialna mesta krvavitve, možna je zgodnja estubacija, krajša ležalna doba in poraba krvi je navadno manjša.

S študijami so dokazali zmanjšan vnetni odgovor organizma pri operacijah na delujočem srcu brez zunajtelesnega krvnega obtoka, in sicer zmanjšano izločanje citokinov: faktorja tumorske nekroze α (TNF- α), interleukina 6 in 8 (IL-6, IL-8). Prav tako je manjša poškodba srčne mišice z značilno zmanjšanim nivojem srčnega troponina I v plazmi pri teh operacijah (15). Pogostost srčnih infarktov in smrtnost v perioperativnem obdobju pri operacijah venčnih arterij brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka sta manjši, akutna ledvična odpoved je redkejša, delovanje ledvic pa se vzpostavi na predoperativno raven prej kot pri operacijah z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka. Obstajajo pa tudi slabe strani operacij na delujočem srcu brez zunajtelesnega krvnega obtoka: prerez prsnice, kirurgovo delo je tehnično zahtevnejše, težak dostop do zadnje stene prekata (možno je poslabšanje bolnikovega stanja) in dolgotrajnejše operacije zaradi tehnične zahtevnosti (12). Izbor bolnikov za operacijo brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka je med kirurgi različen. Nekateri vse operacije premostitev zožitev venčnih arterij izvajajo z uporabo zunajtelesnega krvnega obtoka, drugi si postavljajo omejitve glede na iztisni delež levega prekata. Nekaterim kirurgom predstavljajo odločilne dejavnike starost bolnika in njegove spremljajoče bolezni, drugi pa operirajo bolnika z ishemično srčno boleznijo brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka ne glede na delovanje srčne mišice in ne glede na njegovo splošno zdravstveno stanje (12).

1.3.1. MOŽGANSKE POŠKODBE

Glede na mehanizem poškodb možganov ločimo **primarne** in **sekundarne poškodbe** možganov. Primarna poškodba nastane neposredno zaradi prenosa energije, sekundarna pa posredno zaradi spremembe biokemičnih parametrov v organizmu. Stanje posameznega pacienta je v resničnem življenju rezultat prepleta delovanj obeh mehanizmov (16). **Primarna možganska poškodba** nastane zaradi delovanja mehanske sile na možganski parenhim in nanjo ne moremo vplivati. Odvisna je od narave, smeri, jakosti in trajanja delovanja zunanje sile. Pride do strukturnih sprememb na ožilju, aksonih, nevronih in gliji. Obsežnost primarnih poškodb ugotavljamo z nevrološkim pregledom (zavest po lestvici

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

GCS – glasgowska točkovna lestvica, oblika, širina in odzivnost zenic na svetlobo, gibljivost udov in prisotnost krčev) ter računalniško tomografijo (CT). Primarna poškodba nato sproži **sekundarno možgansko spremembo**, ki postane klinično pomembna nekaj ur do nekaj dni po poškodbi. Zanj so značilni naprednejši dinamični presnovni procesi (sproščanje živčnih prenašalcev, nastajanje radikalov, s kalcijem povzročena okvara celic, okvara mitohondrijev, vnetje, aktiviranje določenih genov). Začetni nevrološki izvid in radiološke spremembe navadno odražajo primarno možgansko poškodbo, ustrezni označevalci pa bi nas lahko opozorili na sekundarno poškodbo, ki se razvija, in s tem omogočili ustrezno spremembo zdravljenja. Že desetletja poskušajo odkriti idealni označevalec, ki bi bil dovolj specifičen in visokoobčutljiv za možgansko okvaro. Označevalce možganske okvare lahko ugotavljamo v možgansko-hrbtenjačni tekočini, krvi ali urinu. V praksi je najpreprostejše ugotavljanje označevalcev v krvi (17).

1.3.1.1. LABORATORIJSKI OZNAČEVALCI MOŽGANSKE POŠKODBE

Pomemben označevalec možganskih poškodb je protein S100B, ki je v centralnem in perifernem živčnem sistemu. Prvič so ga našli v možganskem tkivu, kasneje pa tudi v drugih tkivih v nizkih koncentracijah. V organizmu je pomemben kot pufer znotrajceličnega kalcija ali kot receptor za kalcij s specifično fiziološko vlogo (18, 19). Sestavljen je iz 92 aminokislin in ima dve specifični vezavni mesti za kalcij, ki imata sekundarno strukturo vijačnica-zanka-vijačnica. Kalcij se veže na mesto med obe stranski vijačnici in protein se spremeni iz zaprte v odprto obliko, kar usmerja fiziološko vlogo tarčnih proteinov (20). Njegova vloga še vedno ni popolnoma znana. Predvidevajo, da ima znotraj in zunaj celice tako nevrotrofično kot nevrotoksično delovanje (19). V nanomolarnih koncentracijah ima nevrotropne učinke, kar pomeni, da stimulira ponovno rast nevronov s povišanjem preživetja nevronov med poškodbo in po njej, hkrati pa mikromolarne koncentracije škodljivo vplivajo na nevrone in inducirajo apoptozo (21). Protein S100B lahko prehaja v kri ali preko okvarjene hematoencefalne bariere ali pa se resorbira preko arahnoidnih resic iz možgansko-hrbtenjačne tekočine. Pri primarni možganski poškodbi se koncentracija proteina v krvi hitro dvigne, nato pa se pri večini bolnikov normalizira v 24–48 urah po poškodbi. Če se vrednosti proteina S100B ne normalizirajo, sklepamo na sekundarno možgansko poškodbo (17).

1.3.2. ISHEMIČNE LEDVIČNE POŠKODBE

Posledica velikih operativnih procesov, kot je operacija na srcu, je največkrat ishemična akutna okvara ledvic. Verjetnost, da pride do takega stanja je sorazmerna dolžini trajanja operativnega posega, dodatni dejavniki pa so še hemoliza in hipotenzija zaradi osnovne bolezni in stopnje okvare srca. Ledvica za opravljanje svojega dela porabijo veliko kisika in energije, zato je razumljiva velika ranljivost ledvic pri motnjah prekrvljenosti (s posledično ishemijo). To namreč poseže v presnovne procese ledvičnih celic (predvsem tubulnih), pri čemer je usodna zmanjšana oz. prekinjena tvorba energije v celici. Akutna okvara ledvic (AOL) je sindrom hitrega (od nekaj ur do nekaj tednov) zmanjševanja ledvičnega delovanja zaradi zmanjševanja glomerulne filtracije, ki se kaže s povečevanjem serumske koncentracije sečnine in kreatinina. Delimo jo v tri skupine:

- prerrenalna AOL; karakterizira jo ledvična hipoperfuzija
- intrinzična AOL zaradi poškodbe ledvičnega parenhima obsega:
 - akutno tubulno nekrozo (ATN), kot posledico akutne okvare tubulov zaradi ledvične ishemije ali delovanja nefrotoksičnih snovi
 - bolezni majhnih ledvičnih žil (vaskulitisi) in/ali glomerulov (glomerulonefritisi)
 - akutne procese v tubulointersticiju
 - bolezni velikih ledvičnih žil (npr. tromboza ledvične arterije ali vene)
- porenalna AOL zaradi akutne obstrukcije votlega sistema sečil (22).

Prerrenalna AOL je najpogostejša oblika ledvične odpovedi in je ustrezen fiziološki odgovor na zmanjšano prekrvitev (hipoperfuzijo) ledvic. Ledvični parenhim je neprizadet, glomerulna filtracija pa se normalizira takoj, ko se odstrani vzrok za hipoperfuzijo in ko se glomerulni ultrafiltracijski tlak normalizira. Huda in dalj časa trajajoča ledvična hipoperfuzija vodi v ishemično akutno tubulno nekrozo. Prerrenalna AOL in ishemična ATN sta dve skrajni manifestaciji istega spektra dogodkov pri ledvični hipoperfuziji (23). Za ATN je značilno, da se kljub popolni odpovedi funkcije ledvic le-ta popolnoma obnovi. Vzrok je huda ishemija ali nefrotoksična okvara, ki pripelje do okvare ledvičnega tkiva, predvsem tubulov. V skrajni obliki se ledvična hipoperfuzija izrazi s kortikalno nekrozo in nepopravljivo (ireverzibilno) ledvično odpovedjo (22).

1.3.2.1. CISTATIN C

Protein cistatin C je zelo dober kazalnik delovanja ledvic (24). V vseh jedrnih celicah nastaja s konstantno hitrostjo, ki se pri vnetju ne spreminja. Najdemo ga v krvi, likvorju in semenski tekočini. Skozi glomerulno membrano se prosto filtrira, v tubulih se popolnoma resorbira in razgradi ter ne prehaja nazaj v krvni obtok, zato je koncentracija v krvi dober pokazatelj glomerulne filtracije. Cistatin C je zaviralec proteaz, zato je njegova naloga zaviranje razgradnje lizosomov. Lizosomi vsebujejo encime, ki povzročijo razpad celice. Cistatin C zavira razgradnjo lizosomov in s tem propad celice (25). Do sedaj najbolj poznan in uporabljan označevalec glomerulne filtracije je kreatinin, ki pa ima številne pomanjkljivosti. Na raven kreatinina vpliva starost, rasa, spol, telesna aktivnost, bolezni in prehrana. Za razliko od kreatinina pa na cistatin C ti dejavniki ne vplivajo. Študije so pokazale, da je cistatin C bolj občutljiv v primerjavi s kreatininom (24). Pri nenadnem zmanjšanju glomerulne filtracije se serumska koncentracija cistatina C zviša še pred spremembo serumske koncentracije kreatinina. Pri ledvičnih bolnikih so dokazali cistatin C v izločenem seču, kar so pripisali nezmožnosti bolnih ledvic za absorpcijo in razgradnjo cistatina C v tubulih. Koncentracija cistatina C v serumu je v odsotnosti ledvične bolezni zvišana pri bolnikih z jetrnimi boleznimi, boleznimi ščitnice in pri zdravljenju z glukokortikoidi. Koncentracija cistatina C v serumu je boljši kazalnik začetnega zmanjšanja glomerulne filtracije kot serumska koncentracija kreatinina, vendar podobno dobra kot ocena glomerulne filtracije s pomočjo revidirane enačbe MDRD. Kljub dobrim izkušnjam pa ga zaradi visoke cene in pomanjkanja izkušenj v praksi rutinsko še ne ugotavljamo (22). Za merjenje koncentracije cistatina C se uporabljajo imunokemijske metode, in sicer nefelometrijska ter turbidimetrijska. Pri teh metodah se uporabljajo delci iz lateksa ali polistirena, ki imajo prevleko specifičnih protiteles cistatina C. Kadar je nastali kompleks antigen-protitelo premajhen za natančnejšo analizo, uporabijo lateks reagente. Lateks reagent je sestavljen iz polistirena in protiteles, nato pa se ob stiku z antigenom tvorijo imunokompleksi (25).

Imunoturbidimetrija je metoda, pri kateri merimo motnost vzorca, ki je sorazmerna s koncentracijo analita. Osnova je nastanek imunskega kompleksa med antigenom in protitelesom, kar poveča motnost vzorca. Ko svetloba potuje skozi vzorec, se nekaj svetlobe razprši po vzorcu, nekaj se je absorbira, ostala pa prehaja skozi vzorec. Imunoturbidimetrija meri prepuščeno svetlobo vzorca, koncentracijo pa ugotovimo preko

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca
umeritvene krivulje. Ta postopek je popolnoma avtomatiziran, natančen, hiter in enostaven za izvajanje (26).

1.4. PROTEIN S100B

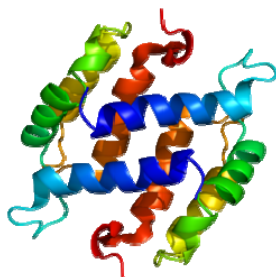
Protein S100B je kisel citoplazemski protein, ki je značilen v centralnem in perifernem živčnem sistemu. Prisoten je v celicah glije centralnega in perifernega živčevja, zlasti v astrocitih in v Schwannovih celicah. Uporablja se na različnih področjih, predvsem kot tumorski označevalec in kazalnik možganskih poškodb (18).

1.4.1. Struktura proteina S100B

Protein S100B spada v družino proteinov S100, ki so del skupine homolognih kislih proteinov z različnim delovanjem in tkivno razporeditvijo (19). Do sedaj je bilo odkritih 26 proteinov iz te družine, ki se med seboj razlikujejo po zaporedju in dolžini verige ter po C-terminalnem koncu (27). Ta družina proteinov ima skupno lastnost in sicer specifično vezavno mesto za vezavo Ca^{2+} , ki ga imenujemo EF-hand motiv ali podaljševalni faktor (*elongation factor*). S100 ima dve vezavni mesti za Ca^{2+} v EF-hand motivu. Prvo mesto je na N-terminalnem koncu, drugo pa na C-terminalnem koncu proteina. Kalcij se z različno afiniteto veže v posamezni EF-hand motiv, manjšo afiniteto ima na N-terminalnem koncu in stokrat večjo afiniteto na C-terminalnem koncu proteina. Ti proteini so v organizmu pomembni kot pufri znotrajceličnega kalcija ali kot receptorji za kalcij s specifično fiziološko vlogo (19).

Vsi proteini iz družine S100 proteinov tvorijo dimere, ki se lahko tvorijo, če so Ca^{2+} ioni prisotni ali odsotni, razen kalbindina D_{9k} , kalciklina in S100B-ja, ki lahko tvorijo dimere samo, če so prisotni Ca^{2+} ioni. Danes še vedno ni povsem znano, v kakšni obliki je S100B prisoten v tkivih v obliki monomera ali dimeričnega. Možna je tvorba dimerov dveh enakih S100 proteinov (homodimeri) ali dveh sorodnih proteinov S100 (heterodimeri) (19).

Vsak protein sestavljata dve imunološki podenoti α in β . β -podenota je v vseh S100 pozitivnih celicah in tumorskih celicah, α -podenota pa je navzoča le v srcu, skeletnih mišicah ter možganih. Protein S100B (Slika 2) je po zgradbi podoben ostalim proteinom, ki vežejo kalcijeve ione, razlika je le v specifičnosti za celice glije, ostali proteini, ki vežejo Ca^{2+} , pa so prisotni v številnih celicah (18).



Slika 2: Struktura proteina S100B (28).

S100B so prvič našli v možganskem tkivu in je ocenjen kot tkivno specifičen (19). Leta 1965 je Moore izoliral iz govejega možganskega tkiva prvega predstavnika družine proteinov S100 (21). Kasneje pa so ga našli tudi v nekaterih drugih tkivih (maščobno tkivo, rektum, koža, požiralnik, želodec, pankreas, srce, skeletna mišična tkiva, pljuča, ledvici in jetra), kjer je prisoten v nizkih koncentracijah (19). V beli možganovini so koncentracije mnogo višje kot v sivi, prav tako so koncentracije veliko večje v malih možganih in v vratnem delu hrbtenjače kot v velikih možganih. Pojavlja se tudi v melanocitih, adipocitih in hondrocitih. Poimenovanje izhaja iz topnosti v 100 % nasičeni raztopini amonijevega sulfata (21). S100B je sestavljen iz 92 aminokislin (molekulska masa je 10,7kDa) in ima dve specifični vezavni mesti za kalcij (19). Mesto, kamor se veže kalcij, ima sekundarno strukturo vijačnica-zanka-vijačnica. Ca^{2+} se veže na mesto med obe stranski vijačnici. Ko se kalcij veže, se protein spremeni iz zaprte v odprto obliko, kar usmerja fiziološko vlogo tarčnih proteinov. Ko se kalcij veže in se spremeni terciarna struktura proteina, EF-hand proteini izražajo različne biološke učinke, kljub temu da imajo enak EF-hand motiv (vijačnica-zanka-vijačnica) (20).

1.4.2. Fiziološka in patofiziološka vloga proteina S100B

Protein S100B najdemo tako v notranjosti kot zunanosti celice. Ob vezavi Ca^{2+} na znotrajcelični S100B pride do konformacijskih sprememb proteina. Ko se kompleks Ca^{2+} -S100B veže na različne proteine v celici, pride do spremembe njihove fiziološke funkcije oz. biokemičnih učinkov. Ko se koncentracija kalcija znotraj celice zniža, se kompleks razgradi in biokemični učinki beljakovine se spet spremenijo. Predvidevajo, da kompleks Ca^{2+} -S100B v celici sodeluje pri spreminjanju sporazumevanja med celicami, spreminjanju celične strukture in rasti, znotrajceličnega signaliziranja in različnih presnovnih procesov. Številne funkcije pa ima tudi zunajcelični S100B. Predvidevajo, da sodeluje pri podaljševanju nevrinov, njegovo pravilno ravnovesje pa je ključnega pomena tudi pri

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

kognitivnih funkcijah torej pri pomnjenju in učenju. S100 proteini so pomembni pri regulaciji fosforilacije proteinov, transkripcijskih faktorjev, Ca^{2+} homeostaze, dinamiki citoskeletnih sestavin, aktivnosti encimov, celični rasti in diferenciaciji ter pri vnetnem odzivu. Kakšno vlogo ima protein S100B še vedno ni popolnoma znano. Predvidevajo, da ima znotraj in zunaj celice tako nevrotrofično kot nevrotoksično delovanje (19). V nanomolarnih koncentracijah ima nevrotropne učinke, kar pomeni, da stimulira ponovno rast nevronov s povišanjem preživetja nevronov med poškodbo in po njej, hkrati pa mikromolarne koncentracije škodljivo vplivajo na nevrone in inducirajo apoptozo. (21) Mehanizem sproščanja proteina po mehanski poškodbi osrednjega živčevja še ni popolnoma pojasnjen. Pasivno se sprosti ob poškodbi astrocitov, aktivno pa se izloča v zunajcelični prostor iz aktiviranih astrocitov kot odgovor na poškodbo nevronov. Po poškodbi je prehodno aktiviranje glije fiziološko, kajti protein S100B deluje nevrotrofično in zato je omogočeno preživetje nevronov. Kljub temu pa neuravnava in čezmerno aktiviranje glialnih celic povzroči kronično vnetje možganskega tkiva (19).

1.4.3. Kinetika proteina S100B

Protein S100B lahko prehaja v kri preko okvarjene hematoencefalne bariere ali pa se resorbira preko arahnoidnih resic iz možgansko-hrbtenjačne tekočine. Pri primarni možganski poškodbi se koncentracija proteina v krvi hitro dvigne, nato pa se pri večini bolnikov normalizira v 24–48 urah po poškodbi. Če se vrednosti proteina S100B ne normalizirajo, sklepamo na sekundarno možgansko poškodbo (17).

Koncentraciji proteina S100B v krvi in v možganovini nista premosorazmerni, kar so odkrili s pomočjo magnetnoresonančne spektroskopije. Časovni profil sproščanja proteina S100B v kri je odvisen od obdobja okvarjene hematoencefalne bariere. Če so koncentracije proteina S100B med drugim in šestim dnevom po poškodbi še vedno visoke, lahko sklepamo na prisotnost sekundarne poškodbe možganov. Sekundarno povečanje koncentracije v kasnejšem poteku zdravljenja pa je povezano s sekundarnimi nevrološkimi zapleti, kar se zgodi pri približno polovici bolnikov, za katere je značilen neugoden izid zdravljenja (smrt, vegetativno stanje, težka prizadetost po glasgowski točkovni lestvici). Dnevno spremljanje koncentracije proteina S100B pa žal ne more napovedati razvoja sekundarnih nevroloških zapletov (17).

S100B se iz telesa odstranjuje skozi ledvica in se izloča v seču (19). Njegov biološki razpolovni čas je zelo kratek, blizu 30 minut. (27) Pri zdravih ljudeh, starih od 16 do 65 let,

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

je serumska vrednost od 0,02 do 0,15 µg/L. Vrednosti niso odvisne od spola, pri otrocih pa so zaradi razvoja osrednjega živčevja povišane (17). Ob poškodbi možganov protein S100B prehaja iz glialnih in Schwannovih celic v intracerebralni prostor ter preko hematoencefalne bariere v kri. Iz krvi se nato izloča skozi ledvica, tako kot drugi nizkomolekularni proteini. V glomerulih se prosto filtrira ter po tubulni reabsorpciji v proksimalnih tubulih razgradi do aminokislin (19). Serumske koncentracije proteina S100B nad 0,15 µg/L smatramo kot patološke. Zvišane vrednosti so našli pri pacientih, ki so prestali blago poškodbo glave, kap, srčno operacijo z nevrološkim zapletom in pri pacientih z malignim melanomom (21).

1.4.4. Metode ugotavljanja proteina S100B

Koncentracijo S100B lahko merimo v serumu arterijske in venske krvi, plazmi ter v likvorju (19). Ugotavljamo ga lahko tudi več ur po odvzemu vzorca, in sicer brez centrifugiranja, ker hemoliza nanj ne vpliva (17).

Koncentracijo S100B lahko merimo z različnimi metodami, kot so: imunoradiometrijska metoda (IRMA), imunoluminometrijska metoda (LIA), imunofluorometrijska metoda (IFMA), masna spektroskopija, Western blot, ELISA, elektrokemiluminiscenca in PCR-reakcija. Vse te metode so specifične, občutljive in ekonomsko ugodne (29). Omogočajo ugotavljanje analitov v koncentracijskem območju od 10^{-6} do 10^{-12} mol/L in temeljijo na reakciji med antigeni in protitelesi. Kompleks antigen-protitelo detektiramo na več načinov. Detekcija poteka na osnovi imunoprecipitacije ali s pomočjo oznak na protitelesu oz. antigenu, kot so radioaktivni izotopi, encimi, kemiluminiscentne in fluorescentne molekule (18).

Elektrokemiluminiscenca – ECLIA (*electrochemiluminescence immunoassay*) je proces, pri katerem se z električnim signalom sproži nastanek svetlobe. Odvija se na številnih molekulah (molekule rutenija, renija, osmija...) (30). Reakcijo kemiluminiscence sprožimo električno z dovajanjem napetosti v raztopino vzorca in ne kemijsko. Takšna reakcija je bolj natančno kontrolirana, kot pri kemijski sprožitvi emisije, kjer je možnost vpliva reagenčnih primesi in problemov z mešanjem. Pri kemiluminiscentni reakciji uporabljamo rutenijev kompleks in tripropilamin (TPA). Do priključitve napetosti sta obe substanci stabilni. Reakcija poteče na površini platinaste elektrode. Napetost ustvari električno polje, ta pa povzroči, da substance v tem polju reagirajo. Pride do oksidacije TPA in tvorbe intermediata (TPA-radikalni kation), ki reagira naprej, tako da sprosti proton H^+ in tvori

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

TPA radikal. Rutenijev kompleks prav tako odda elektron na površini elektrode in se oksidira rutenijev(III) tris(bipiridil) kation. To je sekundarna reakcijska komponenta za sledečo kemiluminiscentno reakcijo s TPA radikalom. TPA in rutenijev(III) tris(bipiridil) kation med seboj reagirata, pri čemer se Ru^{3+} kompleks reducira do Ru(II) tris(bipiridil) kationa. Pri valovni dolžini 620nm pride do oddajanja fotona. Oddajanje svetlobe zaznamo kot elektrokemiluminiscentni signal (31). Količina nastale svetlobe je neposredno sorazmerna koncentraciji analita v vzorcu in jo ugotovimo s pomočjo kalibracijske krivulje (30).

2. NAMEN NALOGE

Operacije na srcu lahko zaradi prekinjenega krvotoka in ishemije vplivajo na nekatere druge vitalne organe. Med najbolj izpostavljenimi so možgani in ledvice.

Namen naše naloge je s spremljanjem izbranih laboratorijskih kazalcev pri pacientih, ki so bili zaradi različnih stanj operirani na srcu, ugotoviti, kakšen vpliv imajo srčne operacije na srce in ledvica. Ti kazalci so: troponin I, ki ima pri odločitvi za operacijo na srcu velik pomen; protein S100B kot potencialni označevalec poškodbe možganov in cistatin C kot kazalec ledvične prizadetosti. V ta namen je osebje na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Kliničnem centru v Ljubljani odvzelo vzorce krvi za analizo proteina S100B in cistatina C. Analiza proteina S100B so že naredili na inštitutu, analizo krvi za ugotavljanje cistatina C, pa bomo opravili sami. Na osnovi primerjave podatkov bomo preverjali, v kolikšnem deležu pride do poškodbe možganov in ledvic ter kdaj po operaciji je najbolj kritičen trenutek za te poškodbe.

3. EKSPERIMENTALNI DEL

3.1. BOLNIKI IN NAČIN DELA

Zaradi težavne logistike rekrutiranja preiskovancev in deloma retrospektivnega načina zbiranja vzorcev so bili laboratorijski parametri merjeni v vzorcih treh skupin bolnikov.

3.1.1. VZORCI ZA UGOTAVLJANJE PROTEINA S100B

V študijo je bilo vključenih 58 odraslih bolnikov (41 moških in 17 žensk), starejših od 18 let, z ishemično srčno boleznijo brez okvare zaklopk, ki so prestali premostitveno operacijo zožitve venčnih arterij brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka. Bolnike, ki so v zadnjih 24-ih urah pred predvidenim operativnim posegom doživeli srčni infarkt, smo iz študije izključili.

Vzorci krvi za ugotavljanje proteina S100B je odvzelo osebje na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Kliničnem centru v Ljubljani. Odvzeti so bili ob treh različnih časih:

1. pred uvodom v splošno anestezijo – A1
2. pol ure po sprejemu v KVIT – A2
3. 48 ur po sprejemu v KVIT – A3

Po končani operaciji so bolnike premestili v Enoto intenzivne terapije Kliničnega oddelka za kardiovaskularno kirurgijo (KVIT). Analiza vzorcev za protein S100B so že naredili na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Kliničnem centru v Ljubljani.

3.1.2. VZORCI ZA UGOTAVLJANJE CISTATINA C

V študijo je bilo vključenih 55 odraslih bolnikov, starejših od 18 let, od tega 17 žensk in 38 moških, ki so prestali premostitveno operacijo zožitve venčnih arterij brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka.

Vzorci za analizo krvi je ravno tako odvzelo osebje na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Kliničnem centru v Ljubljani. Odvzeti so bili ob treh različnih časih:

1. pred uvodom v splošno anestezijo – A1

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

2. pol ure po sprejemu v Kvit – A2
3. 48 ur po sprejemu v Kvit – A3

Po končani operaciji so bolnike premestili v Enoto intenzivne terapije Kliničnega oddelka za kardiovaskularno kirurgijo (Kvit). Analizo vzorcev za ugotavljanje cistatina C smo naredili iz zamrznjenih vzorcev krvi na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Kliničnem centru v Ljubljani.

3.1.3. VZORCI ZA UGOTAVLJANJE TROPONINA I

Vzorci za ugotavljanje troponina I v serumu smo zbirali v 24-urnem laboratoriju na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Ljubljani. V mesecu juliju 2013 je iz različnih oddelkov prišlo 2328 vzorcev krvi za ugotavljanje troponina I. Največ vzorcev je prišlo iz Internistične prve pomoči (IPP) in sicer kar 651, od tega 318 žensk in 333 moških, starih od 23 do 104 leta.

3.2. METODE

3.2.1. UGOTAVLJANJE PROTEINA S100B V SERUMU

Koncentracijo proteina S100B so merili na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Ljubljani z analizatorjem Cobas e411 proizvajalca Roche, ki je avtomatiziran analizator za imunske metode in deluje na principu elektrokemiluminiscence (vrsta oddajanja svetlobe, ki je posledica elektrokemičnih reakcij v raztopinah). Za analizo so uporabili krvni serum.

Priprava analizatorja: Oseba, ki je opravljala analizo, je analizator najprej vklopila na prednjem delu analizatorja. Nato je naložila in/ali menjala potrebne reagente (Reagent Pack), potrošni material in sistemske reagente (ProCell, CleanCell, system water SysWash (100+1)) ter spraznila rezervoarje za trdni in tekoči odpad. Komplete reagentov je pazljivo postavila v pokončen položaj na nosilec reagentov. Nato je odprla in priprla pokrovčke kompleta reagentov (aparatus nato sam odpira in zapira reagente po potrebi) ter s pokrovom zaprla nosilec. Sistemska reagentna ProCell in CleanCell menjamo vedno v paru ter jima pred začetkom odpremo pokrovčke. Pred analizo počakamo, da se uravnesi temperatura

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca
reagentov (15 minut za ProCell in CleanCell reagenta in 30 minut za teste (Reagent Pack)) (32).

Priprava reagentov: reagenčni komplet je segrela na približno 20°C, odprla pokrovčke in zložila v analizator. Preverila je, da ni zračnih mehurčkov in pen. Reagente puščamo v analizatorju (33).

Priprava vzorcev: kontrolne vzorce in vzorce pacientov je postavila v stojala in jih vložila v aparat. IR-čitalec je prebral kode vzorcev in naročene preiskave. Nato je počakala, da so se preiskave prenesle preko mreže v aparat, in pognala izvajanje analiz. Ko je bila analiza končana, so se rezultati samodejno prenesli v LIS, na komunikaciji so jih pregledali, potrdili in odobrili (33).

3.2.2. UGOTAVLJANJE KONCENTRACIJE CISTATINA C

Cistatin C smo ugotavljali v serumu po principu imunoturbidimetrije na aparatu Hitachi 911. Cistatin C iz vzorca reagira s protitelesi proti cistatinu C v reagentu, kar povzroči aglutinacijo (34). Vzorci so stabilni 2 dni pri temperaturi 2-8°C in vsaj 3 mesece pri temperaturi pod -20°C (35).

Imeli smo zamrznjene vzorce, ki smo jih najprej počasi odmrznili, zato smo jih dan pred analizo dali v hladilnik. Pred analizo smo jih dobro pretresli na stresalniku in nato analizirali. Vzorce smo vstavili v analizator, ki je potem sam avtomatsko izvedel analizo.

3.2.3. UGOTAVLJANJE KONCENTRACIJE TROPONINA I

Koncentracijo troponina I smo merili z aparatom Advia Centaur XP. Uporabljamo imunokemijsko metodo po principu trojnega sendviča, ki temelji na direktni kemiluminiscentni tehnologiji. Vključeni so pomožni reagenti, da zmanjšajo nespecifično vezavo. Binary Lite reagent vsebuje poliklonalna kozja anti-troponin I protitelesa, ki so označena z akridinijevim estrom, in dve vrsti mišjih monoklonalnih protiteles, na katerih je vezan biotin. Trdno fazo reagenta predstavljajo magnetni delci iz lateksa, ki so konjugirani s streptavidinom. Biotin iz nastalega imunskega kompleksa se veže na magnetne lateksne delce. Po spiranju in odstranitvi nevezanih komponent (protitelesa, lateksni delci, streptavidin) kislinski in bazni reagenti sprožijo kemiluminiscenčno reakcijo. Cel reagent

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

je shranjen v plastičnih integralih ali ReadyPack. Koncentracija troponina I je sorazmerna intenziteti kemiluminiscence, ki jo izmerimo na analizatorju. (11)

Ko je vzorec prišel v laboratorij, smo ga na sprejemnem okencu sprejeli in označili s kodo. Nato so zaposleni v laboratoriju vnesli v računalnik podatke o vzorcu in ga označili z nalepko, ki vsebuje pomembne podatke o vzorcu: ime in priimek, laboratorijska številka, datum sprejema, vrsta vzorca (S-serum, K-polna kri, P-plazma, U-urin...) in črtno kodo. Nato smo ga odnesli do mesta analize, pri čemer smo upoštevali stopnjo nujnosti.

Sistem je avtomatsko izvršil naslednje korake:

- Pipetiranje 100 µL vzorca v kiveto
- Pipetiranje 100 µL Binary Lite reagenta in 50 µL pomožnega reagenta ter inkubacija za 2,75 minut pri 37°C.
- Pipetiranje 150 µL trde faze reagenta nakar sledi inkubacija za 5 minut pri 37°C.
- Sledi separacija, aspiracija in izpiranje kivete z reagentom Wash 1.
- Pipetiranje 300 µL vsakega posebej Acid Reagenta in Base Reagenta v kiveto, kar sproži začetno kemiluminiscentno reakcijo (11).

3.3. MATERIALI, REAGENTI

3.3.1. PROTEIN S100B

Reagenčni komplet za ugotavljanje proteina S100B, ki vsebuje:

- reagent kit S Cobas (ref. 03175243190)
- komplet kalibratorjev: S100 Cal Set (ref. 03289834190)
- kontrolni material: PreciControl Universal (kat.št. 11731416190)

Vsi reagenti so iz kompletov proizvajalca Roche Diagnostics GmbH in so namenjeni za uporabo na analizatorju Cobas e411 (33).

Reagenti za čiščenje analizatorja:

- raztopina za izpiranje sistema (Sys Wash, kat. št. 11930346122)
- raztopina NaOH za merilno celico (CleanCell, kat. št. 11662970122)
- raztopina pufra (ProCell, kat. št. 11662988122)

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

- raztopina za redčenje (Diluent Universal, kat. št. 03183971122)
- raztopina za čiščenje sistema (ISE Cleaning Solution, kat.št. 11298500316)
- izopropanol

Priprava raztopine za izpiranje: v 100- volumskih enot redestilirane vode zmešamo 1 volumsko enoto SysWasha.

Razen izopropanola ter redestilirane vode so reagenti iz kompletov proizvajalca Roche (Roche Diagnostics GmbH), ki so predvideni za uporabo na analizatorju Cobas e411 (32).

3.3.2. CISTATIN C

- Protitelesa – DakoCytomation Cystatin C imunoparticles – LX002
- Reakcijski pufer – DakoCytomation Reaction Buffer 9 – S 2361
- Kalibrator – DakoCytomation Cystatin C Calibrator – X 0974
- Kontrole – DakoCytomation Cystatin C Control Set – X 0973
- Diluent – raztopina NaCl 154 mmol/L (0,9 % w/v) (35)

3.3.3. TROPONIN I

- Advia Centaur TnI-Ultra primarni reagent: Kat. št.: 02790309
- Kalibrator UL: Kat. št.: 05699280
- Multi diluent 11: Kat. št.: 03773025
- Kisli/Bazični (Acid/Base) reagent: Kat. št.: 03773025
- Wash 1 (izpiralna tekočina): Kat. št.: 112219 (11)

3.4. INSTRUMENTI IN OPREMA

3.4.1. PROTEIN S100B

Za izvedbo postopka so uporabili analizator Cobas e411 (Slika 3) proizvajalca Roche. Upoštevali so navodila za delo z analizatorjem Cobas e411 SOP 306/59. To je popolnoma avtomatiziran analizator za imunološke teste, ki lahko opravi do 86 testov na uro. Za analizo se lahko uporabljajo vzorci seruma, plazme, urina in drugi. Volumen vzorca je od

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca
10 do 50 μL (36). Rezultate podajamo v $\mu\text{g/L}$, vrednosti, ki so nižje od 0,005 $\mu\text{g/L}$, podamo kot " $<0,005 \mu\text{g/L}$ ". Orientacijske referenčne vrednosti: do 0,15 $\mu\text{g/L}$ (33).



Slika 3: Analizator Cobas e411 (36).

3.4.2. CISTATIN C

Cistatin C smo ugotavljali v serumu po principu imunoturbidimetrije na aparatu Hitachi 911 (Slika 4). Hitachi 911 je popolnoma avtomatiziran sistem, ki je sestavljen iz analitske in krmilne enote. Analizna enota analizatorja deluje s fotometrijsko merilno tehnologijo, z ionsko-selektivnimi elektrodami (ISE). Krmilno enoto sestavljajo monitor, tipkovnica in tiskalnik. Analizator omogoča samodejno kalibracijo, hitre rezultate in možnost uporabe 24 ur na dan. Za analizo se lahko uporabljajo vzorci seruma, plazme, urina in cerebrospinalne tekočine (37).



Slika 4: Analizator Hitachi 911 (37).

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

3.4.3. TROPONIN I

Koncentracijo troponina I smo merili z aparatom Advia Centaur XP (Slika 5). To je popolnoma avtomatiziran analizator, ki ima sposobnost opraviti do 240 testov na uro. Uporablja princip direktne kemiluminiscence z uporabo akridinijevega estra. Volumen vzorca je lahko od 10 do 200 μ L. Za analizo se lahko uporabljajo vzorci seruma, plazme ali urina (38).



Slika 5: Analizator Advia Centaur XP (38).

4. REZULTATI

4.1. PROTEIN S100B

Dobljenim rezultatom merjenja koncentracije proteina S100B 55 bolnikom smo najprej izračunali povprečne vrednosti, mediano, minimalne in maksimalne vrednosti koncentracije S100B ob določenem času. Povprečna vrednost koncentracije proteina S100B se je pol ure po sprejemu v Kvit povišala glede na vrednost pred operacijo, 48 ur po sprejemu v Kvit pa se je zopet znižala, vendar ne pod vrednost pred operacijo (Preglednica I). Ravno tako je tudi mediana najvišja pol ure po sprejemu v Kvit in najnižja pred operacijo.

Preglednica I: Prikaz mediane, povprečne, minimalne in maksimalne vrednosti proteina S100B pri treh različnih časih merjenja.

	Povprečna vrednost proteina S100B [$\mu\text{g/L}$]	Mediana [$\mu\text{g/L}$]	Minimalna vrednost [$\mu\text{g/L}$]	Maksimalna vrednost [$\mu\text{g/L}$]
Pred uvodom v anestezijo - A1	0,07	0,06	0,02	0,30
Pol ure po sprejemu v Kvit - A2	0,55	0,49	0,19	1,25
48 ur po sprejemu v Kvit - A3	0,21	0,17	0,00	0,69

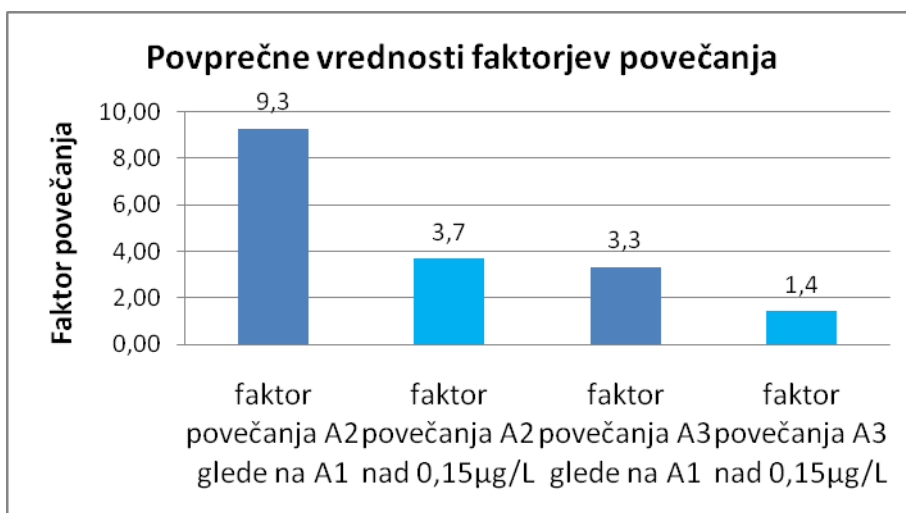
Izračunali smo faktor povečanja vrednosti proteina S100B vzorca A2 glede na vzorec A1. Maksimalno se je A2 glede na A1 povečal za 30-krat, minimalno za 1,2-krat, povprečno pa za 9,3-kratno vrednost (Preglednica II). Vrednost A3 (48 ur po sprejemu v Kvit) se je glede na vrednosti pred operacijo maksimalno povečala za 7,2-krat, le pri dveh pacientih se vrednost ni povišala, povprečno pa je vrednost A3 ostala povišana za faktor 3,3.

Izračunali smo tudi, za koliko so se vrednosti zvišale nad mejno vrednost (0,15 $\mu\text{g/L}$) (Slika 6). A2 je bil največ 8,3-krat višji od mejne vrednosti, najmanj 0,5-krat in povprečno 3,7-krat višji od mejne vrednosti. A3 je bil največ 4,6 krat višji od mejne vrednosti, povprečno 1,4-krat višji, samo pri enem pacientu pa vrednost ni ostala povišana. Vrednost

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca
 proteina S100B se je po 48 urah znižala največ za 100 %, najmanj za 20 %, povprečno pa za 61,1 % glede na vrednost A2 (pol ure po sprejemu v Kvit) (Preglednica II).

Preglednica II: Prikaz maksimalnih, minimalnih in povprečnih vrednosti faktorjev povišanja proteina S100B.

	Maksimalno	Minimalno	Povprečno
Faktor povečanja A2 glede na A1	30	1,2	9,3
Faktor povečanja A3 glede na A1	7,2	0,0	3,3
Faktor povečanja A2 nad 0,15 µg/L	8,3	0,5	3,7
Faktor povečanja A3 nad 0,15 µg/L	4,6	0,0	1,4
Odstotek padca A3 glede na A2	100,0	20,0	61,1



Slika 6: Grafični prikaz povprečnih vrednosti faktorjev povečanja vrednosti proteina S100B.

Pred operacijo sta imela povišano koncentracijo proteina S100B nad 0,15 µg/L le 2 pacienta od 58-ih (3,5 %), 48 ur po sprejemu v Kvit pa kar 37 (63,8 %) pacientov. Iz rezultata je razvidno, da je delež pacientov, katerim je vrednost proteina S100B 48 ur po

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

operaciji ostala zvišana nad mejno vrednostjo, precej višji od deleža pacientov, ki so imeli protein S100B povišan že pred operacijo.

Nato smo preverili, ali se podatki med seboj statistično značilno razlikujejo. Statistična obdelava podatkov je temeljila na uporabi programov SPSS Statistics 17.0 in MS Excela. Najprej smo preverili normalnost porazdelitve naših spremenljivk, zato smo uporabili Shapiro-Wilkov test in postavili hipoteze:

H_0 : Vrednosti proteina S100B ob odvzemu A1 (pred operacijo) se porazdeljujejo normalno. **H_A : Vrednosti proteina S100B ob odvzemu A1 (pred operacijo) se ne porazdeljujejo normalno.**

H_0 : Vrednosti proteina S100B ob odvzemu A2 (pol ure po sprejemu v Kvit) se porazdeljujejo normalno. **H_A : Vrednosti proteina S100B ob odvzemu A2 (pol ure po sprejemu v Kvit) se ne porazdeljujejo normalno.**

H_0 : Vrednosti proteina S100B ob odvzemu A3 (48 ur po sprejemu v Kvit) se porazdeljujejo normalno. **H_A : Vrednosti proteina S100B ob odvzemu A3 (48 ur po sprejemu v Kvit) se ne porazdeljujejo normalno.**

Ker so izračunane stopnje tveganja $<0,05$ (Preglednica III), smo zavrgli ničelne hipoteze in privzeli vse alternativne hipoteze, torej da se podatki ne porazdeljujejo normalno.

Preglednica III: Prikaz testa normalnosti za vrednosti proteina S100B.

Odvzem	Shapiro-Wilk-ov test		
	Statistika	df	Sig.
A1	0,761	55	0,000
A2	0,949	55	0,020
A3	0,879	55	0,000

Ker izmerjene vrednosti proteina S100B niso razporejene skladno z normalno porazdelitvijo, smo vrednosti logaritmirali in ponovno postavili hipoteze:

H_0 : Logaritmirane vrednosti proteina S100B ob odvzemu A1 (pred operacijo) se porazdeljujejo normalno. H_A : Logaritmirane vrednosti proteina S100B ob odvzemu A1 (pred operacijo) se ne porazdeljujejo normalno.

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

H₀: Logaritmirane vrednosti proteina S100B ob odvzemu A2 (pol ure po sprejemu v KVIT) se porazdeljujejo normalno. H_A: Logaritmirane vrednosti proteina S100B ob odvzemu A2 (pol ure po sprejemu v KVIT) se ne porazdeljujejo normalno.

H₀: Logaritmirane vrednosti proteina S100B ob odvzemu A3 (48 ur po sprejemu v KVIT) se porazdeljujejo normalno. H_A: Logaritmirane vrednosti proteina S100B ob odvzemu A3 (48 ur po sprejemu v KVIT) se ne porazdeljujejo normalno.

Tokrat so izračunane stopnje tveganja $\alpha=0,05$ (Preglednica IV), zato smo sprejeli ničelne hipoteze, torej, da se logaritmirane vrednosti proteina S100B porazdeljujejo normalno.

Preglednica IV: Prikaz testa normalnosti za logaritmirane vrednosti proteina S100B.

Odvzem	Shapiro-Wilk-ov test		
	Statistika	df	Sig.
A1	0,961	54	0,074
A2	0,983	54	0,614
A3	0,982	54	0,600

Ker se logaritmirani podatki porazdeljujejo normalno, smo uporabili **T-test za dva odvisna vzorca**.

4.1.1. PRIMERJAVA VZORCEV A1 IN A2

Postavili smo hipoteze:

H₀: Med odvzemoma A1 in A2 ni statistično značilnih razlik v koncentraciji proteina S100B.

H_A: Med odvzemoma A1 in A2 so statistično značilne razlike v koncentraciji proteina S100B.

Ker je izračunana stopnja tveganja $\alpha=0,05$ (Preglednica V), smo zavrgli ničelno hipotezo in privzeli alternativno hipotezo, torej da obstajajo statistično značilne razlike v koncentraciji proteina S100B med vzorci A1 in A2.

Preglednica V: Prikaz T-testa za dva odvisna vzorca – A1 in A2.

Odvzem	Povprečje	Standardna deviacija	t	df	Sig (obojeustransko)
A1–A2	-2,07524	0,56931	27,520	56	0,000

4.1.2. PRIMERJAVA VZORCEV A2 IN A3

Hipoteze:

H_0 : Med odvzemoma A2 in A3 ni statistično značilnih razlik v koncentraciji proteina S100B.

H_A : Med odvzemoma A2 in A3 so statistično značilne razlike v koncentraciji proteina S100B.

Ker je izračunana stopnja tveganja $\alpha=0,05$ (Preglednica VI), zavrnemo ničelno hipotezo in privzamemo alternativno hipotezo, torej da obstajajo statistično značilne razlike v koncentraciji proteina S100B med vzorci A2 in A3.

Preglednica VI: Prikaz T-testa za dva odvisna vzorca – A2 in A3.

Odvzem	Povprečje	Standardna deviacija	t	df	Sig. (obojestransko)
A2–A3	1,00642	0,41309	17,903	53	0,000

4.1.3. PRIMERJAVA VZORCEV A1 IN A3

Hipoteze:

H_0 : Med odvzemoma A1 in A3 ni statistično značilnih razlik v koncentraciji proteina S100B.

H_A : Med odvzemoma A1 in A3 so statistično značilne razlike v koncentraciji proteina S100B.

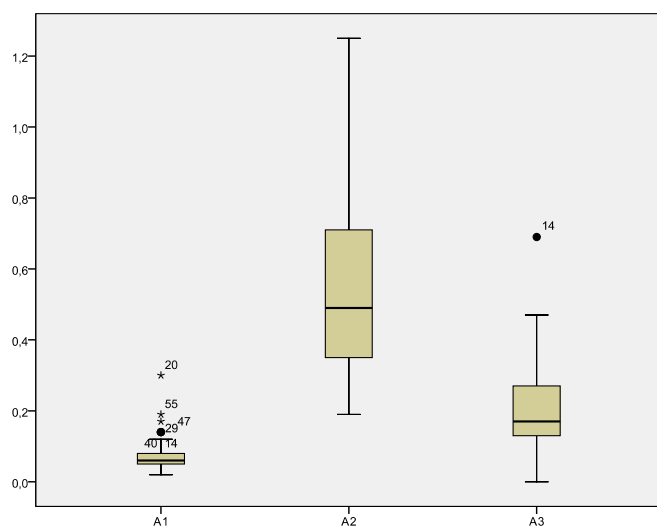
Ker je izračunana stopnja tveganja $\alpha=0,05$ (Preglednica VII), zavrnemo ničelno hipotezo in privzamemo alternativno hipotezo, torej da obstajajo statistično značilne razlike v koncentraciji proteina S100B med vzorci A1 in A3.

Preglednica VII: Prikaz T-testa za dva odvisna vzorca – A1 in A3.

Odvzem	Povprečje	Standardna deviacija	t	df	Sig. (obojestransko)
A1–A3	-1,10836	0,47947	-17,143	54	0,000

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

Grafično smo prikazali porazdelitev vrednosti proteina S100B z diagramom tipa zaboj z ročaji (Slika 7). Skupina A2 kaže značilno višjo maksimalno vrednost in višjo mediano v primerjavi s skupinama A1 in A3.



Slika 7: Porazdelitev vrednosti proteina S100B v posameznih vzorcih (diagram tipa zaboj z ročaji: srednja debelejša črta predstavlja mediano, zaboj 1. in 3. kvartil, ročaja 1. in 9. decil).

4.2. CISTATIN-C

Analizirali smo skupino 55-ih pacientov, med katerimi je 38 moških in 17 žensk. Stari so nad 18 let in vsi so prestali operacijo premostitve zožitev venčnih arterij brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka. Vzeti so jim bili vzorci krvi za merjenje cistatina C, ki smo ga ugotovili iz zamrznjenih vzorcev.

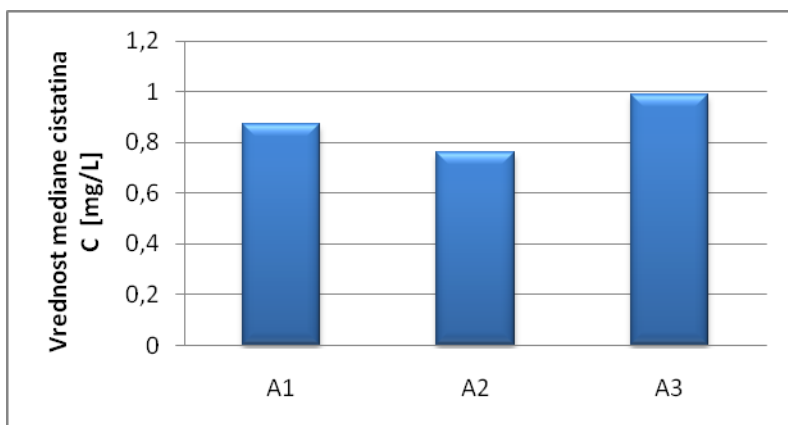
Referenčne vrednosti za cistatin C so od 0,63 – 1,44 mg/L.

Izračunali smo povprečne vrednosti, mediano, minimalne in maksimalne vrednosti cistatina C. Vrednost mediane je najvišja 48 ur po sprejemu v KVIT, nato ji sledi vrednost pred operacijo, najnižja pa je vrednost mediane pol ure po sprejemu v KVIT (Slika 8). Vrednosti pred operacijo se gibljejo med 0,40 mg/L in 3,76 mg/L, pol ure po sprejemu v KVIT med 0,41 mg/L in 5,82 mg/L, 48 ur po sprejemu v KVIT pa med 0,52 mg/L in 4,13 mg/L (Preglednica VIII).

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

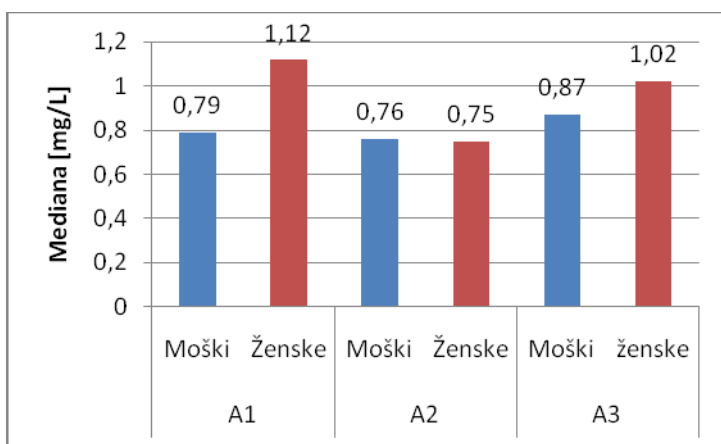
Preglednica VIII: Povprečne vrednosti, mediana, ter minimalne in maksimalne vrednosti cistatina C.

	Povprečna vrednost [mg/L]	Mediana [mg/L]	Minimalno [mg/L]	Maksimalno [mg/L]
Pred uvodom v anestezijo-A1	1,06	0,87	0,40	3,76
Pol ure po sprejemu v Kvit-A2	1,05	0,76	0,41	5,82
48 ur po sprejemu v Kvit-A3	1,11	0,99	0,52	4,13



Slika 8: Grafični prikaz median cistatina C pri različnih časih merjenja.

Zanimalo nas je tudi ali se vrednosti razlikujejo glede na spol pacienta. Zato smo izračunali vrednost mediane posebej za ženske in moške. Ugotovili smo, da se mediani pred operacijo močno razlikujeta glede na spol, saj znaša vrednost mediane pri moških 0,79 mg/L pri ženskah pa kar 1,12 mg/L. Pol ure po sprejemu v Kvit se vrednosti le malo razlikujeta. Nekoliko večja razlika se spet pokaže 48 ur po sprejemu v Kvit, ko je pri ženskah vrednost mediane zopet višja kot pri moških (Slika 9).



Slika 9: Grafični prikaz median cistatina C glede na spol.

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

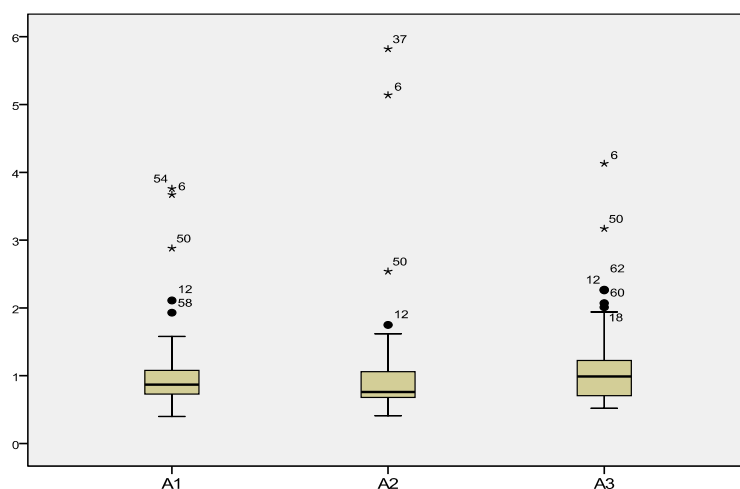
Nato smo pogledali, koliko pacientov je nad in koliko pod zgornjo referenčno vrednostjo cistatina C. Pred operacijo ter pol ure po sprejemu v Kvit je nad mejno vrednostjo 6 pacientov oz. 9,7 %. 48 ur po sprejemu v Kvit pa se število pacientov, ki imajo vrednost cistatina C nad zgornjo referenčno vrednostjo, poveča le za 3 paciente oz. za 4,8 % (Preglednica IX).

Preglednica IX: Število in delež pacientov z vrednostjo cistatina C nad in pod zgornjo referenčno vrednostjo.

	A1	A2	A3
Št. in % pacientov nad zgornjo ref. vrednostjo (1,44 mg/L)	6 (9,7 %)	6 (9,7 %)	9 (14,5 %)
Št. in % pacientov pod zgornjo ref. vrednostjo (1,44 mg/L)	56 (90,3 %)	56 (90,3 %)	53 (85,5 %)

Vrednost cistatina C se je pri odvzemu vzorca A2 (pol ure po sprejemu v Kvit) pri 42-ih pacientih znižala glede na vrednost pred operacijo (A1). Kasneje, pri odvzemu vzorca A3, pa se je vrednost cistatina C povišala in je bila le še pri 21-ih pacientih nižja od vrednosti pred operacijo. Pri 32-ih pacientih je vrednost cistatina C 48 ur po sprejemu v Kvit višja kot je bila pred operacijo.

Tudi v tem primeru smo grafično prikazali porazdelitev vrednosti cistatina C z diagramom tipa zabojev z ročaji (Slika 10). Skupine se med seboj bistveno ne razlikujejo.



Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

Slika 10: Porazdelitev vrednosti cistatina C v posameznih vzorcih (diagram tipa zaboja z ročaji: srednja debelejša črta predstavlja mediano, zaboja 1. in 3. kvartil, ročaja 1. in 9. decil).

Nadalje nas je zanimalo, ali obstajajo statistično značilne razlike med vrednostmi cistatina C ob različnih časih odvzema vzorca. Normalnost porazdelitve podatkov smo preverili s testom normalnosti v programu SPSS 17.0. Postavili smo hipoteze:

H_0 : Vrednosti cistatina C ob odvzemu A1 (pred operacijo) se porazdeljujejo normalno.

H_A : Vrednosti cistatina C ob odvzemu A1 (pred operacijo) se ne porazdeljujejo normalno.

H_0 : Vrednosti cistatina C ob odvzemu A2 (pol ure po sprejemu v Kvit) se porazdeljujejo normalno. **H_A : Vrednosti cistatina C ob odvzemu A2 (pol ure po sprejemu v Kvit) se ne porazdeljujejo normalno.**

H_0 : Vrednosti cistatina C ob odvzemu A3 (48 ur po sprejemu v Kvit) se porazdeljujejo normalno. **H_A : Vrednosti cistatina C ob odvzemu A3 (48 ur po sprejemu v Kvit) se ne porazdeljujejo normalno.**

Ker so izračunane stopnje tveganja $<0,05$ (Preglednica X), smo zavrgli ničelne hipoteze in privzeli vse alternativne hipoteze, torej da se podatki ne porazdeljujejo normalno.

Preglednica X: Prikaz testa normalnosti za vrednosti cistatina C.

Odvzem	Shapiro-Wilk-ov test		
	Statistika	df	Sig.
A1	0,649	55	0,000
A2	0,488	55	0,000
A3	0,724	55	0,000

Da bi preverili, ali se vrednosti cistatina C razlikujejo glede na čas odvzema vzorca, smo uporabili Wilcoxon-ov test predznačnih rangov, s katerim smo preverili ali obstajajo razlike med vzorci A1 in A2 ter A1 in A3.

Hipoteze:

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

H_0 : Med odvzemoma A1 in A2 ni statistično značilnih razlik v koncentraciji cistatina C.

H_A : Med odvzemoma A1 in A2 so statistično značilne razlike v koncentraciji cistatina C.

H_0 : Med odvzemoma A1 in A3 ni statistično značilnih razlik v koncentraciji cistatina C.

H_A : Med odvzemoma A1 in A3 so statistično značilne razlike v koncentraciji cistatina C.

Rezultati testa so pokazali, da pri vzorcih A1 in A2 lahko privzamemo alternativno hipotezo, torej da obstajajo statistično značilne razlike v koncentraciji cistatina C, saj je stopnja tveganja $\leq 0,05$ (Preglednica XI).

Pri paru A1 in A3 pa je stopnja tveganja $\leq 0,05$ (Preglednica XI), zato sprejmemo ničelno hipotezo, da med vzorci skupin A1 in A3 ni statistično značilnih razlik v koncentraciji cistatina C.

Preglednica XI: Wilcoxon-ov test predznačnih rangov.

	A1 – A2	A1 – A3
Z	-2,575	-1,744
Sig. (obojestransko)	0,010	0,081

4.3. TROPONIN I

Na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Ljubljani smo zbirali vzorce za ugotavljanje troponina I v serumu. V 24-urni laboratorij je v mesecu juliju 2013 iz različnih oddelkov prišlo 2328 vzorcev krvi za ugotavljanje troponina I. Vzorci so prihajali v laboratorij od različnih naročnikov, kar prikazuje preglednica XII.

Preglednica XII: Naročniki vzorcev za analizo troponina I.

NAROČNIK	ŠTEVILO VZORCEV
SPS INTERNA KLINIKA-IPP	651
KIRURŠKA KLINIKA- KV IT	251
SPS INTERNA KLINIKA-kardio odd.A 7	247
KIRURŠKA KLINIKA - odd.B	206
SPS KIRURŠKA KLINIKA	133
SPS INTERNA KLINIKA-ciim	75
SPS INTERNA KLINIKA-kardio amb.	63
SPS INTERNA KLINIKA - KOIIM	45
KL. ZA INFEK.BOL.IN VRČ.STANJA -it	38

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

KARDIO ODD. B, 7.NAD.	37
SPS INTERNA KLINIKA-kardo odd.F-int.t.	36
NEVROLOŠKA KLINIKA-nevra IT	34
SPS INTERNA KLINIKA- Intezivna terapija	32
KL. ZA INFEK.BOL. IN VROČ.STANJA - so	27
NEVROLOŠKA KLINIKA -lintenzivna nega I	27
KIRURŠKA KLINIKA - KOOKIT	26
SPS INTERNA KLINIKA-urgenca	26
NEVROLOŠKA KLINIKA-intenzivna nega II	25
NEVROLOŠKA KLINIKA-enota za mož.kap	21
SPS INTERNA KLINIKA- odd. A	21
SPS INTERNA KLINIKA-hema odd.	21
SPS INTERNA KLINIKA-kardi odd.D	18
INTERNA KLINIKA- center za dializo	17
SPS INTERNA KLINIKA-kardi odd.F	17
NEVROLOŠKA KLINIKA - (SUN)	16
SPS INTERNA KLINIA - nefro enota IN	16
KIRURŠKA KLINIKA-KV-ODD.A	13
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA	12
OSTALI NAROČNIKI (posamično vsak ☒9)	156

Ker je bil največji delež vzorcev (28 %) iz Internistične prve pomoči – IPP, smo za analizo uporabili le te. Iz tega oddelka je prišlo 651 vzorcev, od tega 318 (48,8 %) žensk in 333 (51,2 %) moških. Ženske so bile stare od 23 do 104 leta, moški pa od 24 do 96 let.

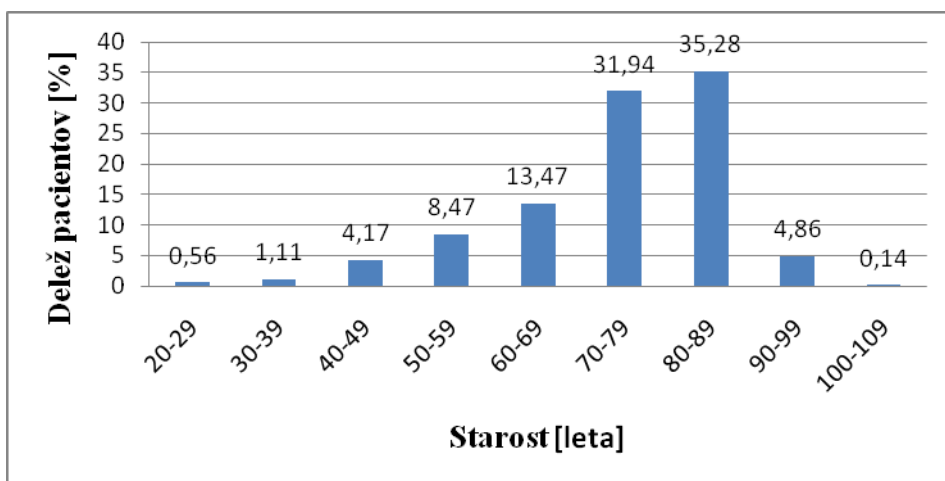
Izračunali smo povprečno starost, mediano, minimalno in maksimalno starost pacientov pri merjenju troponina I v serumu (Preglednica XIII). Povprečna starost pri moških je 70 let, pri ženskah pa 78 let. Mediana je nekoliko višja in sicer pri moških 73 let pri ženskah pa 81 let.

Preglednica XIII: Povprečna starost, mediana, minimalna in maksimalna starost pacientov pri merjenju troponina I v serumu.

	Povprečna starost [leta]	Mediana [leta]	Minimalna starost [leta]	Maksimalna starost [leta]
Moški	70	73	24	96
Ženske	78	81	23	104

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

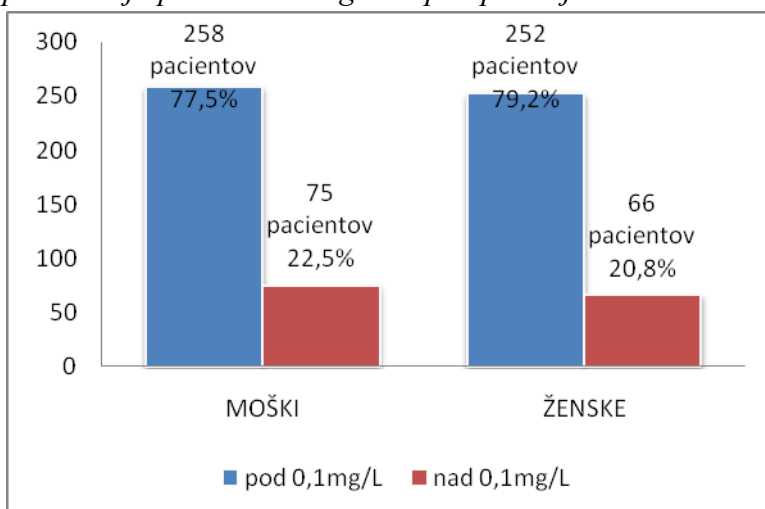
Paciente smo nato razdelili v 9 skupin glede na starost, da bi ugotovili porazdelitev. Porazdelitev starosti ne sledi normalni Gausovi porazdelitvi (Slika 11). Dve tretjini pacientov je v samo dveh razredih, v starosti od 70 do 89 let.



Slika 11: Delež pacientov glede na starost.

Vzorci smo razdelili glede na vrednost troponina I in izračunali delež pacientov, ki imajo vrednost nad ali pod razmejitveno vrednostjo. Razmejitvena vrednost troponina I v serumu je 0,1 mg/L. Rezultati kažejo, da ima 509 pacientov od 651-ih nižjo vrednost in le 142 pacientov višjo vrednost troponina I od razmejitvene vrednosti. Torej ima povišano vrednost troponina I le 21,8 %, normalno vrednost pa kar 78,2% pacientov. Zanimalo nas je, ali se ti podatki razlikujejo glede na spol. Izračuni so pokazali, da ima 77,5 % moških vrednost troponina I pod razmejitveno vrednostjo, le 22,5 % jih ima to vrednost povišano. Tudi pri ženskah je podobno razmerje, in sicer 79,2 % pacientk pod in 20,8% pacientk nad razmejitveno vrednostjo (Slika 12).

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca



Slika 12: Grafični prikaz števila pacientov iz oddelka IPP glede na vrednost troponina I.

5. RAZPRAVA

Kadar je srčna operacija urgentno stanje, so laboratorijske preiskave ključnega pomena pri odločitvi zdravnika zanjo. Da pa so laboratorijski izvidi zanesljivi, je potrebno zagotavljati kakovost na vseh stopnjah, od odvzema vzorca do analize in interpretacije rezultatov. V klinično-kemičnih laboratorijih je večina delovnih procesov avtomatiziranih, zato lahko opravijo več preiskav in hkrati vzdržujejo visoko kakovost opravljenega dela. Napake se lahko pojavijo v predanalizni, analizni ali postanalizni fazi. 60 do 80% vseh napak se zgodi v predanalizni fazi, zato je pomembna skrbna priprava bolnika, pravilno odvzet vzorec, ustrezno ravnanje z vzorcem in transport vzorca. Za kakovostne laboratorijske preiskave je zelo pomembno sodelovanje z oddelčnim osebjem, prenašanje znanj in ozaveščanje vseh, ki sodelujejo v procesu diagnostike. Med najpogostejše napake v analizni fazi sodijo neustrezna kalibracija aparata, prisotnost motečih snovi in napake, ki jih napravijo laboratorijski delavci. Med napake postanalizne faze pa sodijo napake zaradi nečitljivo napisanega rezultata, prepozno oddani rezultati, napake pri prepisovanju rezultata in napake pri napačnem ovrednotenju rezultata. Te napake so v večini odpravili z uvedbo laboratorijskega informacijskega sistema (LIS), ki omogoča enostavnejši pregled nad preiskavami, sledenje rezultatom preiskovanca in primerjavo z drugimi parametri. Naročila preiskav se vnašajo na mestu nastanka, zato je možnost napake manjša, rezultati preiskave pa so takoj po odobritvi dostopni naročniku in tako lahko zdravnik hitreje izbere pravilno metodo zdravljenja. Program ponuja še druge možnosti, kot so statistike, primerjalni pregledi, vodenje različnih formularjev, obračun, porabo materialov... (39, 40, 41).

Vzorci, ki prihajajo v 24-urni laboratorij na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Ljubljani, so označeni z različnimi stopnjami nujnosti. Med pogostimi preiskavami z oznako nujno so tudi preiskave označevalcev srčne prizadetosti, vključno s troponinom I. Troponin I je zelo občutljiv biokemični označevalec okvare mišičnih celic srca. Zvišane koncentracije so lahko bistven podatek pri odločitvi glede sprejema bolnika v bolnišnico in nadaljnjih diagnostičnih postopkih ter zdravljenju (10). V 24-urni laboratorij na Inštitutu za klinično kemijo in biokemijo v Ljubljani je tako samo v mesecu juliju 2013 od 87-ih različnih naročnikov prišlo 2328 vzorcev za ugotavljanje troponina I. Največ vzorcev

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

(28%) je bilo naročenih iz Internistične prve pomoči – IPP, ki smo jih podrobneje obdelali. Iz IPP so prinesli 651 vzorcev bolnikov, od tega 318 ženskega in 333 moškega spola. Starost žensk se giblje od 23 do 104 leta, starost moških pa od 24 do 96 let. Povprečna starost pri moških je 69,6 let, pri ženskah pa 77,9 let. Največji delež bolnikov je starih med 80 in 89 let, to je 35,28 %, nato pa sledi skupina med 70 in 79 let z 31,94 %. Ugotovili smo, da ima povišano vrednost troponina I glede na razmejitveno vrednost (0,1 mg/L) le 21,8 % pacientov, normalno vrednost pa kar 78,2 % pacientov, ki so prišli na Internistično prvo pomoč.

Vrednost koncentracije troponina I v krvi je bistvena pri izključevanju srčnega infarkta, ni pa uporabna pri potrjevanju le tega. Povišane vrednosti namreč najdemo pri številnih drugih stanjih, kot so tahikardija, bradikardija, sepsa, hipertrofična kardiomiopatija, spazmi koronarnih arterij, akutne nevrološke bolezni, pljučni embolizem, huda pljučna hipertenzija, ledvično popuščanje, aortna disekcija, bolezni aortne zaklopke, stresna kardiomiopatija, infiltrativne bolezni srca, vnetne bolezni srca, opekline in ekstremni telesni napor (10).

Laboratorijska diagnostika je pomembna tudi kasneje, saj z biokemičnimi pokazatelji lahko spremljamo zdravljenje (tudi operativno) in napovedujemo tveganja za potek bolezni ali za posledice medicinskih posegov. Znano je, da srčne operacije lahko vplivajo na različne organe, tudi na možgane in ledvica. Operacija na srcu lahko povzroči ishemijo, kar posledično povzroči poškodbe neposredno ali zaradi odziva celic na ishemijo. V diplomski nalogi smo nameravali proučiti vpliv srčne operacije na srce in ledvica. V ta namen smo spremljali koncentracije proteina S100B za ugotavljanje vpliva na srce in koncentracije cistatina C za ugotavljanje vpliva na ledvica. Pri diagnosticiranju bolezni možganov je potreben preprost in zanesljiv biokemijski označevalec možganskih poškodb. Protein S100B je novejši označevalec možganskih poškodb in se uporablja v diagnostiki akutnega možganskega infarkta, tumorjev centralnega živčnega sistema, pri odkrivanju metastaz melanoma in možganskih zapletov pri poškodbah glave (20). Za oceno ledvične funkcije pa se v zadnjem času uporablja cistatin C, ki se je izkazal kot občutljivejši označevalec glomerulne filtracije v primerjavi s kreatininom. Nanj ne vplivajo dejavniki, kot so spol, rasa, starost, telesna aktivnost, prehrana in bolezni (24). V študijo smo vključili dve skupini pacientov. Na prvi skupini smo proučevali vpliv srčne operacije na možgane, na drugi skupini pa vpliv na ledvica. Vsi bolniki so prestali operacijo premostitve zožitev venčnih arterij brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka.

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

Pri proučevanju vpliva srčne operacije na možgane smo v študijo vključili 58 bolnikov, starejših od 18 let, ki so bili iz različnih vzrokov napoteni na operacijo premostitve zožitev venčnih arterij brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka. Analiza median je pokazala, da so imeli pacienti po operaciji višje vrednosti proteina S100B kot pred operacijo in vrednost je ostala povišana tudi 48 ur po sprejemu v Kvit. Po primarni poškodbi možganov se koncentracije proteina S100B normalizirajo v 24-ih do 48-ih urah, drugače sklepamo na sekundarno možgansko poškodbo (17). Da bi ugotovili, kako se vrednosti proteina S100B spreminjajo glede na čas, smo izračunali faktorje povečanja vrednosti proteina S100B vzorca A2 (pol ure po sprejemu v Kvit) glede na vzorec A1 (pred uvodom v anestezijo). Povprečno se je koncentracija proteina S100B pol ure po sprejemu v Kvit glede na vrednost pred operacijo povišala za 9,3-kratno vrednost, kar pomeni, da srčna operacija vsekakor ima vpliv na vrednost proteina S100B. Vrednost proteina po operaciji se je povišala pri vseh pacientih. 48 ur po sprejemu v Kvit se je vrednost proteina povprečno znižala za 61,1 % glede na vrednost A2 (pol ure po sprejemu v Kvit), glede na vrednost pred operacijo pa je koncentracija proteina 48 ur po operaciji ostala povprečno povišana za faktor 3,3.

Zanimalo nas je tudi, za koliko so se vrednosti zvišale nad mejno vrednost (0,15 µg/L). Koncentracija proteina S100B pol ure po sprejemu v Kvit le pri enem pacientu ni bila povišana nad mejno vrednost, povprečno pa je bila vrednost kar 3,7-krat višja od mejne vrednosti. Vrednost proteina 48 ur po sprejemu v Kvit je bila povprečno 1,4-krat višja od mejne vrednosti. 48 ur po sprejemu v Kvit je imelo 19 pacientov vrednost pod mejno vrednostjo, 39 pacientov pa je imelo vrednost proteina S100B nad mejno vrednostjo. Vseh 19 pacientov, ki je imelo vrednost proteina merjeno 48 ur po sprejemu v Kvit pod mejno vrednostjo, je imelo vrednost pred operacijo v mejah normale. Skoraj dvajsetkratno povečanje števila bolnikov, ki so imeli po operaciji povišano serumsko koncentracijo proteina S100B, v primerjavi s stanjem pred operacijo, kaže na to, da operacija premostitev zožitve venčnih arterij brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka vsekakor ima vpliv na koncentracijo proteina S100B v serumu. Pri nekaterih pacientih se v 48-ih urah vrednost zniža nazaj na normalno vrednost, pri drugih pa ostane še naprej povišana.

Nato smo s statističnimi testi preverili, ali obstajajo statistično značilne razlike med vzorci odvzetimi pred operacijo, pol ure po sprejemu v Kvit in 48 ur po sprejemu v Kvit. Statistični test je pokazal, da obstajajo statistično pomembne razlike med vsemi tremi skupinami vzorcev. Na podlagi teh izračunov sklepamo, da srčna operacija vpliva na

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

povišanje vrednosti proteina S100B in da vrednosti ostanejo povišane nad mejno vrednostjo tudi 48 ur po operaciji. Lahko rečemo, da srčna operacija pri določenih pacientih vpliva na okvaro možganov. Ali visoka koncentracija proteina S100B napoveduje okvare možganov je proučeval tudi Prohl s sodelavci (27). Opazoval je paciente, ki so doživeli srčni zastoj in so imeli kognitivne motnje 6 mesecev po sprejemu v bolnišnico. Ugotovil je, da je koncentracija proteina S100B tretji dan po sprejemu pomemben napovedovalec motenj spomina in učenja. Povečanje koncentracije proteina S100B za faktor 2,6 je povezano z znižanjem nevropsihološke uspešnosti (27). Pri naših pacientih so koncentracije proteina drugi dan po sprejemu v Kvit povišane maksimalno za faktor 7,2, povprečno pa za faktor 3,3. Manjše razlike so verjetno prisotne, ker smo merili koncentracijo po dveh dneh in ne po treh. Iz tega lahko sklepamo, da so se pri večini naših pacientov pojavile težave, kakršne opisuje Prohl. Da je protein S100B povezan z dogodki na srcu, je že leta 1998 dokazati tudi Rosen s sodelavci (42). Spremljal je 41 pacientov v prvih treh dneh po srčnem zastoj. Vrednosti proteina S100B so bile v primerjavi s kontrolami povišane in najvišje so bile prvi dan. Vsi bolniki, ki so imeli drugi dan po srčnem zastoj vrednosti S100B nad 0,2 µg/L, so umrli v 14 dneh, 89 % bolnikov, katerih vrednosti so bile pod to mejo, pa je preživel (42). V naši študiji je takšnih pacientov, ki so imeli vrednost proteina S100B drugi dan nad 0,2 µg/L, kar 34,5 %. Podatkov o tem, kaj se je z našimi pacienti dogajalo kasneje, nimamo, zato situacije ne moremo komentirati. V nadaljnji raziskavi ista študijska skupina potrjuje uporabo vrednosti proteina S100B pri nevroloških preiskavah možganskih poškodb in dolgoročnega izida po srčnem zastoj. Serumske koncentracije S100B so bile povišane prve tri dni po srčnem zastoj in so bile povezane z globino kome, časom anoksije in nenormalnimi refleksi možganskega debla (43).

Okvare možganov se lahko kažejo na različne načine in sicer kot motnje spanja, motnje spomina in učenja, zmanjšana koncentracija, anksioznost... Iskesen in sodelavci so želeli raziskati motnje spanja pri bolnikih, ki so prestali srčno operacijo (kardiopulmonarni obvod) (44). Dvaindvajset bolnikov je imelo 12 ur po operaciji vrednost proteina S100B višjo od 0,3 µg/L (študijska skupina), triindvajset bolnikov pa je imelo vrednost proteina S100B nižjo od 0,3 µg/L (kontrolna skupina). Študijo so ovrednotili z uporabo objektivnih testov spanja. Rezultati so pokazali, da je srčna operacija (kardiopulmonarni obvod) negativno vplivala na spanje v postoperativnem obdobju na obe skupini. Pokazalo se je, da sta skupni čas spanja in vzdrževanje budnosti bistveno krajša pri študijski skupini. Prav

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

tako so slabši rezultati učinkovitosti spanja pri bolnikih, ki so imeli vrednosti proteina S100B višje od 0,3 µg/L. Latenca spanja in odstotek budnosti po začetku spanja je v študijski skupini bistveno višji kot v kontrolni skupini. Ugotovili so, da imajo bolniki z višjo vrednostjo proteina S100B večje motnje spanja kot bolniki z nižjo vrednostjo (44). Bergh s sodelavci pa je proučeval vpliv srčne operacije na pojavljanje stanja anksioznosti (45). Obravnavali so dvaintrideset bolnikov s povišano vrednostjo proteina S100B ($>0,3$ µg/L) in petintrideset bolnikov, ki niso imeli povišane vrednosti proteina S100B ($\leq 0,3$ µg/L). Obe skupini sta prestali srčno operacijo (kardiopulmonarni obvod) in bolniki so se ujemali po starosti, spolu, datumu in dolžini operacije. Pri bolnikih s povišanimi vrednostmi proteina S100B so 3–6 let po operaciji poročali o večjem številu anksioznih stanj in lastnosti anksioznosti. Ugotovili so, da merjenje proteina S100B po operaciji lahko napove tveganje bolnikov za pojav anksioznosti in tako ustrezno obravnavo (45). Pri naših pacientih ima 48 ur po sprejemu v Kvit vrednost proteina nad 0,3 µg/L 11 pacientov od 58-ih, kar pomeni 19 % pacientov. Podatkov o vrednosti proteina po 12-ih urah po operaciji nimamo, lahko pa sklepamo, da imajo vsi pacienti, ki imajo povišane vrednosti po 48-ih urah, tudi povišane vrednosti po 12 urah. Predvidevamo, da je pojavnost anksioznih stanj in motenj spanja, pri teh pacientih povišana.

Zvišanje proteina S100B v serumu je dokazano občutljiv kazalec poškodb centralnega živčnega sistema. Protein prehaja iz poškodovanih živčnih celic v likvor in sekundarno čez hematoencefalno bariero. Prisotnost proteina S100B v serumu po srčni operaciji kaže na prisotnost poškodb zaradi makro- in mikroembolij, povečanja prepustnosti hematoencefalne bariere ali obojega. Poškodovane možganske celice sproščajo protein S100B v cerebrospinalno tekočino, vendar se S100B v serumu pojavi le, če je prepustnost hematoencefalne bariere povečana (46). Moody in sodelavci so pokazali prisotnost majhnih kapilarnih in arterijskih dilatacij (SCAD) v možganih bolnikov po operaciji srca s kardiopulmonarnim obvodom, ne pa tudi po drugih vrstah kirurških posegov (46). Menijo, da so lahko kapilarne dilatacije posledice lipidne mikroembolije. S študijo na psih Brooker in sodelavci pokažejo 10-krat večjo prisotnost kapilarnih in arterijskih dilatacij v možganih pri tistih psih, pri katerih je bil opravljen poseg s kardiopulmonarnim obvodom, kot pri tistih, ki niso imeli posega (46).

Glede na rezultate lahko sklepamo, da serumski protein S100B lahko klinično napoveduje neželene nevrološke izide in se merjenje S100B lahko uporablja za napovedovanje zgodnje pooperativne možganske poškodbe bolnikov, ki so preživeli kardiovaskularno operacijo.

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

Raziskovalci pričakujejo, da je merjenje serumskih koncentracij proteina S100B koristno za načrtovanje in uvajanje nevroprotektivnega zdravljenja ter ocenjevanje učinkov zdravljenja (46). Klinični pomen merjenja S100B se je v zadnjem času bistveno povečal v nevrologiji, pri spremljanju terapije nevroloških malignih bolezni, travmatskih, ishemičnih in degenerativnih bolezni (27). Spremljanje koncentracije proteina S100B v serumu, plazmi in cerebrospinalni tekočini v diagnostiki je izrednega pomena. Pri bolnikih, ki so operirani na srcu, je smiselno rutinsko meriti koncentracijo proteina S100B v serumu, saj se je izkazal kot pomemben biokemični označevalec možganskih poškodb, ki lahko nastopijo pri operacijah na srcu.

Pri proučevanju vpliva srčne operacije na ledvica smo v študijo vključili 55 bolnikov, starejših od 18 let, ki so prestali operacijo premostitve zožitve venčnih arterij brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka. V skupini je bilo 38 moških in 17 žensk. Tudi v tej skupini so vsakemu pacientu odvzeli po tri vzorce krvi za analizo koncentracije cistatina C. Iz izračunov vidimo, da v nobeni skupini povprečne vrednosti in mediane niso nad kritično vrednostjo 1,44 mg/L, ki označuje zmanjšanje glomerulne filtracije in s tem motnje v delovanju ledvic. Pol ure po sprejemu v KVIT se vrednost cistatina C nekoliko zniža, kasneje, 48 ur po sprejemu v KVIT, pa vrednost poraste in je celo višja kot pred operacijo. Ugotovili smo, da se je vrednost cistatina C pol ure po sprejemu v KVIT, pri 42 pacientih znižala glede na vrednost pred operacijo. Kasneje (48 ur po sprejemu v KVIT) pa se je vrednost cistatina C povišala in je bila le še pri 21-ih pacientih nižja od vrednosti pred operacijo. Pri 32-ih pacientih, torej pri 58,2 %, je vrednost cistatina C 48 ur po sprejemu v KVIT višja kot je bila pred operacijo. Nad kritično mejo, ki kaže na motnje v delovanju ledvic, je pred operacijo 9,7 % pacientov, pol ure po sprejemu v KVIT tudi 9,7 % in 48 ur po sprejemu v KVIT 14,5 % pacientov. Izračunali smo tudi vrednost mediane posebej pri moških in ženskah. Pred operacijo je vrednost mediane pri ženskah precej višja kot pri moških. Pol ure po sprejemu v KVIT se razlika v vrednostih zmanjša, 48 ur po operaciji pa razlika v medianah med moškimi in ženskami zopet naraste. Vzroka za takšno stanje ne poznamo, lahko pa na to vpliva tudi precej manjše število žensk kot moških. Tudi v tem primeru smo preverili ali obstajajo statistično pomembne razlike med vzorci. Z Wilcoxonovim testom predznačnih rangov smo dokazali, da obstajajo statistično značilne razlike v koncentraciji cistatina C med vzorci odvzetimi pred operacijo in vzorci odvzetimi pol ure po sprejemu v KVIT ter da ni statistično značilnih razlik v koncentraciji cistatina C med vzorci odvzetimi pred operacijo in vzorci odvzetimi 48 ur po sprejemu v KVIT. Po

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

srčni operaciji se koncentracija serumskega cistatina C statistično značilno zniža, nato pa zopet naraste in zato med vrednostmi cistatina C pred operacijo in 48 ur po sprejemu v KVIT ni statistično značilnih razlik. Iz teh podatkov sklepamo, da je takoj po operaciji opazen vpliv na ledvica, 48 ur po operaciji pa se vrednost cistatina zniža in vpliva srčne operacije na ledvice ni več opaziti. Lahko rečemo, da srčna operacija vpliva na ledvice, vendar trajnejših poškodb v našem primeru ni opaziti.

S spremljanjem serumskih koncentracij proteina S100B smo v diplomski nalogi ugotovili, da operacija premostitve zožitev venčnih arterij brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka vpliva na poškodbe možganov, saj se koncentracije bistveno povečajo po operaciji in ostanejo povišane tudi 48 ur po sprejemu na oddelek. Da bi lahko z večjo zagotovostjo trdili, da je do možganskih poškodb prišlo, bi lahko pri bolnikih operiranih na srcu spremljali še druge raziskane označevalce možganskih poškodb, kot sta npr. nevronska specifična enolaza (NSE) ali glialni nitkasti kisli protein (GFAP). S spremljanjem serumskih koncentracij cistatina C pa trajnejšega vpliva operacije premostitve zožitev venčnih arterij brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka na ledvice nismo opazili.

6. SKLEP

V okviru diplomske naloge smo prišli do naslednjih sklepov:

- Vrednosti proteina S100B so se pri srčnih operacijah v naši skupini bolnikov povišale in so ostale nad mejno vrednostjo tudi 48 ur po srčni operaciji. Iz tega lahko sklepamo, da je prišlo do določenih možganskih poškodb.
- Vrednosti proteina S100B so se najbolj povišale takoj po operaciji – pol ure po sprejemu v KVIT, nato pa so se počasi zniževale.
- Vrednost proteina S100B se je pol ure po sprejemu v KVIT glede na vrednost pred operacijo povečala največ za 30-krat, najmanj za 1,2 krat, povprečno pa za 9,3-kratno vrednost. Vrednost proteina se je 48 ur po sprejemu v KVIT glede na vrednosti pred operacijo povečala največ za 7,2-krat, le pri dveh pacientih se vrednost ni povišala. Povprečno je vrednost proteina S100B 48 ur po operaciji ostala povišana za faktor 3,3.
- Pred operacijo je bil delež bolnikov, ki so imeli vrednosti proteina S100B povišane nad mejno vrednostjo, 3,45 %, 48 ur po operaciji pa ima kar 63,8 % bolnikov še vedno povišane vrednosti proteina S100B nad mejno vrednostjo.
- Med vzorci, ki so bili odvzeti pred uvodom v anestezijo (A1), pol ure po sprejemu v KVIT (A2) in 48 ur po sprejemu v KVIT (A3), obstajajo statistično značilne razlike v serumski koncentraciji proteina S100B.
- Pri bolnikih, ki so operirani na srcu, je smiselno meriti koncentracijo proteina S100B v serumu, saj se je izkazal kot pomemben biokemični označevalec možganskih poškodb, ki so posledica srčne operacije.
- Vrednosti cistatina C, izražene kot mediane, v nobeni fazi obravnave bolnikov niso bile nad kritično vrednostjo 1,44 mg/L, ki označuje zmanjšanje glomerulne filtracije in s tem motnje v delovanju ledvic.
- Nad kritično mejo, ki kaže na motnje v delovanju ledvic, je bilo pred operacijo 9,7 % pacientov, pol ure po sprejemu v KVIT ravno tako 9,7 %, 48 ur po sprejemu v KVIT pa 14,5 % pacientov, kar kaže, da sama operacija ni bistveno vplivala na kritično obremenitev ledvic.
- Med vzorci, ki so bili odvzeti pred uvodom v anestezijo (A1) in vzorci, ki so bili odvzeti pol ure po sprejemu v KVIT (A2) obstajajo statistično značilne razlike v

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

koncentraciji cistatina C, med vzorci odvzetimi pred uvodom v anestezijo (A1) in vzorci odvzetimi 48 ur po sprejemu v KVVIT (A3) pa ni statistično značilnih razlik.

- Največ vzorcev za analizo troponina I pride iz Internistične prve pomoči. Od teh je bilo 21,8 % vzorcev s povišano vrednostjo in 87,2 % z normalno vrednostjo troponina I.
- Največji delež bolnikov, ki smo jim merili troponin I, je starih od 80 do 89 let – 35,28 %, nato pa jim sledi skupina bolnikov starih od 70 do 79 let z 31,94 %.

7. LITERATURA

1. Zipes D.P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7. izdaja; Elsevier: Saunders, Philadelphia, 2005.
2. Bajrović F. F., Šuput D.: Ateroskleroza; V: Ribarič S. Temelji patološke fiziologije. Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2009; 175-184
3. Lunder M., Kuhar P., Drevenšek G. Ateroskleroza – dejavniki tveganja in zapleti. Medicinski mesečnik, 2007; 3:235–240
4. Poredoš P. Ateroskleroza. V: Kocjančič A. Mravlje F. Štajer D. Interna medicina, 3. izdaja, Založba Littera Picta d.o.o., Ljubljana, 2005, 181-186
5. Ateroskleroza: <http://www.bodieko.si/tag/ateroskleroza>, 21.4.2013
6. Kranjec I. Ishemična srčna bolezen. V: Kocjančič A. Mravlje F. Štajer D. Interna medicina, 3. izdaja, Založba Littera Picta d.o.o., Ljubljana, 2005, 186-218
7. SOP Odvzem venske krvi; SOE Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Ljubljana, oznaka 52/19
8. SOP poti vzorcev v laboratoriju; SOE Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Ljubljana, 26.10.2010
9. Nav Sprejem biološkega materiala, vnos podatkov in triaža; SOE Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Ljubljana, 5.10.2010
10. Kržišnik Zorman K., Lenart K. Uporaba in vrednotenje nekaterih laboratorijskih preiskav – kdaj in zakaj? Troponin; 50. Tavčarjevi dnevi, 2008 ; 155-161
11. SOP 24 Merjenje koncentracije Troponina I(Ultra), SOE Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Ljubljana, 29.3.2010
12. Kosmač N. Primerjava delovanja sevoflurana in propofola na srčno mišico in ledvice pri operacijah premostitve zožitev venčnih arterij brez uporabe zunajtelesnega krvnega obtoka; magistrska naloga, Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 2009
13. Geršak B. Operacije na delujočem srcu – z ZKO ali brez njega. Zdravniški vestnik, 1999; 68: 291-296
14. Kocbek – Belinger B. Operacije na odprtem srcu in zunajtelesni krvni obtok (ZTO) pri odraslih; Podiplomsko izobraževanje iz anesteziologije, drugi tečaj, Portorož, 8. – 10. april 1994

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

15. Kosmač N. Anestezija pri operacijah na delujočem srcu in pri operacijah na srcu z minimalno invazivno kirurško tehniko. Cirkulacija: kontinuirano podiplomsko izobraževanje iz anesteziologije. 9. tečaj FEEA, Portorož, 23.-25. marec 2001
16. Grajn A., Strojnik T. Poškodbe glave in možganov. Medicinski mesečnik, 2006; 2:149–161
17. Gradišek P., Osredkar J., Kremžar B., Koršič M. Biokemijski označevalci nezgodne možganske okvare. Zdravniški vestnik, 2011; 80: 293–301
18. Zorko K.; Primerjava dveh imunokemijskih metod za določanje proteina S100B pri poškodbah glave; diplomska naloga, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2010
19. Krnjak L., Prognočni pomen proteina S100B in njegove podenote S100BB kot kazalca za oceno okvare možganov pri poškodbah glave, doktorska disertacija, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2011
20. Krnjak L., Trunk P., Geršak B., Osredkar J. Biokemični in klinični pomen koncentracije proteina S100B pri bolnikih, operiranih na srcu. Farmaceutski vestnik, 2002;53:383–387
21. Utroša U. Določanje proteina S-100B in nevron specifične enolaze pri izoliranih poškodbah glave; diplomska naloga, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2007
22. Lindič J. Preiskave ledvičnega delovanja. V: Kovač D., Lindič J., Malovrh M., Pajek J. Bolezni ledvic. 2. Izdaja, Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, 2009
23. Ponikvar R. Akutna odpoved ledvic. V: Kocjančič A. Mravlje F. Štajer D. Interna medicina, 3. izdaja, Založba Littera Picta d.o.o., Ljubljana, 2005, 1054-1058
24. Cystatin C assay: <http://www.randoxonlinestore.com/Reagents/Cystatin-c-assay-p-8060>, 7.8.2013
25. Senekovič M. Primerjava metod določanja cistatina C na različnih analizatorjih. Diplomsko delo, Univerza v Mariboru, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, 2011
26. Immunoturbidimetry Versus Nephelometry: <http://www.randox.com/brochures/PDF%20Brochure/LT137.pdf>, 7.8.2013
27. Lippi G., Aloe R., Numeroso F., Cervellin G. The significance of protein S-100B testing in cardiac arrest patients; Clinical Biochemistry, 2011; 44:567–575

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

28. S100B: <http://en.wikipedia.org/wiki/S100B>, 19.4.2013
29. Turker Yardan, Ali Kemal Erenler, Ahmet Baydin, Kerametdin Aydin, Cengiz Cokluk; Usefulness of S100B Protein in Neurological Disorders. Journal of the Pakistan Medical Association, 2011; 61(3):276–281
30. Pungertnik D. Primerjava dveh imunokemijskih metod za določanje placentalnega ravnega dejavnika (PIGF) in njegov klinični pomen pri preeklampsiji; magistrsko delo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2011
31. Ulčar B. Preverjanje ustreznosti priporočenih referenčnih vrednosti za ščitnične hormone. Diplomsko delo. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2007
32. NAV HTM Navodilo za delo z analizatorjem Cobas E411, SOE Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Ljubljana, oznaka 306/59
33. SOP HTM Določanje proteina S100, SOE Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo, Ljubljana, oznaka 011/59
34. Immunoturbidimetric Proteins:
<http://www.randoxkorea.com/product/brochure/special%20proteins/LT113.pdf>,
5.12.2013
35. DakoCytomation; Application note guideline for determination of cystatin C in serum/plasma on Hitachi 911, 30 124.LX002.01/SUM/27.05.04
36. Roche Diagnostics: <https://www.mylabonline.com>, 5.12.2013
37. Roche Hitachi 911 Chemistry Analyzer: <http://www.gmi-inc.com/roche-hitachi-911-chemistry-analyzer.html>, 5.12.2013
38. ADVIA Centaur XP Immunoassay System:
<http://www.healthcare.siemens.com/immunoassay/systems/advia-centaur-xp/technical-specifications>, 5.12.2013
39. Gorenjak M. Laboratorijska medicina in interpretacija rezultatov. Farmacevtski vestnik 62, 2011, 243-244
40. Jelovšek A., Krsnik M. Laboratorijski informacijski sistem in povezava s klinikami Kliničnega centra. Informatica Medica Slovenica, 2004; 9(1-2):9-18
41. Osredkar J. Izbrana poglavja iz klinične kemije. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2008
42. Rosen H, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C. Increased serum levels of the S-100 protein are associated with hypoxic brain damage after cardiac arrest. Stroke 1998;29:473–7

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

43. Rosen H, Sunnerhagen KS, Rosengren L, Herlitz J, Blomstrand C. Serum levels of the brain-derived proteins S100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation* 2001;49:183–91
44. Iskesen I, Kurdal AT, Yilmaz H, Cerrahoglu M, Sirin BH. Sleep disturbances after cardiac surgery with or without elevated S100B levels. *Acta Cardiol.* 2009; 64(6):741–746
45. Bergh CD, Bäckström M, Axelsson K, Jönsson H, Johnsson P. Protein S100B after cardiac surgery: an indicator of long-term anxiety? *Scand Cardiovasc J.* 2007; 41(2):109–113
46. Takayuki Ueno, MD, Yoshihumi Iguro, MD, Hiroyuki Yamamoto, MD, Ryuzo Sakata, MD, Yasuyuki Kakihana, MD, and Kazuo Nakamura, PhD. Serial measurement of serum S-100B protein as a marker of cerebral damage after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1892–1897

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

8. PRILOGE

Preglednica I: Vrednosti proteina S100B (A1 = pred uvodom v splošno anestezijo, A2 = pol ure po sprejemu v Kvit, A3 = 48 ur po sprejemu v Kvit)

Številka pacienta	Odvzem A1 [µg/L]	Odvzem A2 [µg/L]	Odvzem A3 [µg/L]	Spol
1	0,05	0,90	ni krvi	M
2	0,06	0,42	0,18	Ž
3	0,07	0,52	0,21	Ž
4	0,03	0,21	0,11	Ž
5	0,09	0,32	0,20	M
6	0,07	0,33	0,15	M
7	0,02	0,60	0,14	M
8	0,05	0,35	0,13	Ž
9	0,07	0,54	0,24	M
10	0,06	0,33	0,15	M
11	0,07	0,42	0,09	M
12	0,07	0,48	0,26	Ž
13	0,05	0,69	0,15	M
14	0,14	1,15	0,69	Ž
15	0,08	0,75	0,33	M
16	0,07	0,61	0,35	M
17	0,02	0,28	0,11	M
18	0,04	0,47	0,11	M
19	0,03	0,45	0,13	M
20	0,30	0,84	0,38	M
21	0,05	0,71	0,17	Ž
22	0,06	0,07	ni krvi	M
23	0,09	0,70	0,21	Ž
24	0,09	0,41	0,07	M
25	0,02	0,29	0,07	M
26	0,04	0,49	0,08	Ž
27	0,09	0,55	0,29	Ž
28	0,08	0,41	0,00	M
29	0,14	0,69	0,19	M
30	0,05	0,48	0,30	M
31	0,02	0,31	0,14	M
32	0,05	0,47	0,36	Ž
33	0,08	0,60	0,18	M
34	0,06	0,35	0,28	Ž

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

35	0,06	0,98	0,19	M
36	0,03	0,86	0,15	M
37	0,07	0,82	0,31	M
38	0,08	0,26	0,10	M
39	0,05	0,39	0,11	M
40	0,14	0,99	0,20	M
41	0,04	0,71	0,26	M
42	0,09	0,87	0,34	M
43	0,03	0,19	0,11	M
44	0,05	0,72	0,13	M
45	0,06	0,46	0,15	M
46	0,06	0,34	0,23	M
47	0,17	0,68	0,32	Ž
48	0,06	0,59	0,14	M
49	0,08	0,31	0,15	M
50	0,08	0,71	0,30	Ž
51	0,06	0,58	0,17	Ž
52	0,05	0,39	0,17	M
53	0,11	premalo	0,60	Ž
54	0,04	0,20	0,12	M
55	0,19	0,94	0,46	M
56	0,07	0,74	0,19	M
57	0,12	1,25	0,47	Ž
58	0,06	0,30	0,13	M

Preglednica II: Prikaz faktorjev povišanja vrednosti proteina S100B in faktorjev povišanja vrednosti nad mejno vrednostjo 0,15µg/L.

Pacient	Faktor povečanja A2 glede na A1	Faktor povečanja A2 nad 0,15µg/L	Faktor povečanja A3 glede na A1	% padca A3 glede na A2	Faktor povečanja A3 nad 0,15µg/L
	$A2/A1$	$A2/0,15$	$A3/A1$	$(A2-A3/A2) \times 100\% \text{ [%]}$	$A3/0,15$
1	18,0	6,0	ni podatka	ni podatka	ni podatka
2	7,0	2,8	3,0	57,1	1,2
3	7,4	3,5	3,0	59,6	1,4
4	7,0	1,4	3,7	47,6	0,73
5	3,6	2,1	2,2	37,5	1,3
6	4,7	2,2	2,1	54,5	1,0
7	30,0	4,0	7,0	76,7	0,93

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

8	7,0	2,3	2,6	62,9	0,87
9	7,7	3,6	3,4	55,6	1,6
10	5,5	2,2	2,5	54,5	1,0
11	6,0	2,8	1,3	78,6	0,6
12	6,9	3,2	3,7	45,8	1,7
13	13,8	4,6	3,0	78,3	1,0
14	8,2	7,7	4,9	40,0	4,6
15	9,4	5,0	4,1	56,0	2,2
16	8,7	4,1	5,0	42,6	2,3
17	14,0	1,9	5,5	60,7	0,73
18	11,8	3,1	2,8	76,6	0,73
19	15,0	3,0	4,3	71,1	0,87
20	2,8	5,6	1,3	54,8	2,5
21	14,2	4,7	3,4	76,06	1,1
22	1,2	0,5	ni podatka	ni podatka	ni podatka
23	7,8	4,7	2,3	70,0	1,4
24	4,6	2,7	0,8	82,9	0,47
25	14,5	1,9	3,5	75,9	0,47
26	12,3	3,3	2,0	83,7	0,53
27	6,1	3,7	3,2	47,3	1,9
28	5,1	2,7	0,0	100,0	0,0
29	4,9	4,6	1,4	72,5	1,3
30	9,6	3,2	6,0	37,5	2,0
31	15,5	2,1	7,0	54,8	0,93
32	9,4	3,1	7,2	23,4	2,4
33	7,5	4,0	2,3	70,0	1,2
34	5,8	2,3	4,7	20,0	1,9
35	16,3	6,5	3,2	80,6	1,3
36	28,7	5,7	5,0	82,6	1,0
37	11,7	5,5	4,4	62,2	2,1
38	3,3	1,7	1,3	61,5	0,67
39	7,8	2,6	2,2	71,8	0,73
40	7,1	6,6	1,4	79,8	1,3
41	17,8	4,7	6,5	63,4	1,7
42	9,7	5,8	3,8	60,9	2,3
43	6,3	1,3	3,7	42,1	0,73
44	14,4	4,8	2,6	81,9	0,87
45	7,7	3,1	2,5	67,4	1,0
46	5,7	2,3	3,8	32,4	1,5
47	4,0	4,5	1,9	52,9	2,1
48	9,8	3,9	2,3	76,3	0,93
49	3,9	2,1	1,9	51,6	1,0
50	8,9	4,7	3,8	57,7	2,0

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

51	9,7	3,9	2,8	70,7	1,1
52	7,8	2,6	3,4	56,4	1,1
53	ni podatka	ni podatka	5,5	ni podatka	4,0
54	5,0	1,3	3,0	40,0	0,80
55	4,9	6,3	2,4	51,1	3,1
56	10,6	4,9	2,7	74,3	1,3
57	10,4	8,3	3,9	62,4	3,1
58	5,0	2,0	2,2	56,7	0,87
Povprečje	9,3	3,7	3,3	61,1	1,4

Preglednica III: Vrednosti cistatina C (A1 = pred uvodom v splošno anestezijo, A2 = pol ure po sprejemu v KVIT, A3 = 48 ur po sprejemu v KVIT)

Številka. Pacienta	A1	A2	A3	Spol
1	1,04	1,21	1,28	M
2	1,34	0,75	1,26	Ž
3	1,42	0,91	0,96	M
4	0,95	0,67	1,01	Ž
5	0,78	0,76	0,94	M
6	0,87	0,72	0,81	Ž
7	0,73	0,82	0,66	M
8	0,73	0,53	0,71	Ž
9	3,67	5,14	4,13	M
10	0,99	0,82	1,05	M
11	0,97	0,71	1,00	Ž
12	0,96	0,90	1,36	M
13	2,88	2,54	3,17	Ž
14	1,58	1,13	1,94	Ž
15	0,73	0,66	0,71	M
16	0,73	0,68	0,70	M
17	0,80	0,73	0,67	Ž
18	0,76	0,66	0,69	M
19	2,11	1,75	2,27	M
20	0,66	0,45	0,52	M
21	1,00	0,79	1,10	M
22	0,91	0,76	1,21	M
23	0,62	0,59	0,62	M
24	0,98	0,76	0,85	M
25	0,67	1,05	2,01	M

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina SI00B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

26	0,77	0,74	1,09	M
27	1,20	1,11	1,02	Ž
28	0,62	0,51	0,57	M
29	0,67	1,19	0,72	M
30	1,07	1,07	1,05	M
31	1,09	1,02	1,14	M
32	3,76	0,66	1,47	Ž
33	0,70	0,68	0,75	Ž
34	0,91	0,76	1,00	M
35	0,42	0,41	0,56	M
36	0,85	0,68	0,53	Ž
37	0,83	0,70	0,56	M
38	0,83	0,76	1,24	M
39	1,06	0,83	0,71	M
40	0,91	0,76	0,83	M
41	1,12	1,37	1,12	Ž
42	0,98	0,89	1,18	M
43	0,40	0,45	0,57	M
44	0,78	0,68	0,81	M
45	1,09	0,99	1,28	M
46	0,81	0,84	1,05	M
47	0,53	5,82	0,56	M
48	1,93	1,52	1,26	Ž
49	0,68	1,17	0,66	M
50	0,69	0,66	0,99	M
51	0,65	0,75	0,87	M
52	0,68	0,49	0,62	M
53	0,80	0,87	0,81	Ž
54	1,31	1,38	2,07	Ž
55	1,37	1,62	2,26	Ž

Preglednica IV: Vrednosti troponina I vzorcev prinešenih iz Internistične prve pomoči

Datum rojstva	Spol	Naročnik	Datum sprejema	S-Troponin I Ultra	Starost
01.07.1959	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,010	54
04.03.1949	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	42,104	64
06.01.1947	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,175	66
11.06.1946	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,049	67
27.08.1946	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,032	67

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

03.03.1946	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,628	67
04.01.1940	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,214	73
01.08.1938	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	1,944	75
29.06.1936	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,006	77
30.06.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,013	78
25.06.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,028	78
26.05.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,049	80
02.07.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	01.07.2013	3,026	80
13.11.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,015	81
25.03.1931	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,031	82
15.01.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,008	83
20.09.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,008	84
23.07.1927	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,060	86
27.03.1925	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,020	88
05.11.1924	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,055	89
15.10.1921	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,060	92
11.11.1956	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,031	57
11.11.1956	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,031	57
26.09.1950	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,024	63
26.02.1950	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,008	63
07.03.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,007	75
10.11.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	40,549	81
28.08.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,013	81
10.11.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	40,549	81
28.08.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,013	81
09.01.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	01.07.2013	0,024	81
18.06.1941	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,029	72
13.09.1941	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,190	72
20.04.1938	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	02.07.2013	0,135	75
21.08.1936	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,008	77
17.04.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,216	78
08.02.1931	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,051	82
31.12.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,031	83
05.10.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,015	84
19.10.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,193	85
06.01.1927	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,018	86
06.08.1966	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,075	47
08.10.1955	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,124	58
25.6.1928	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,087	58
13.07.1952	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	39,982	61
26.09.1950	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,007	63
03.09.1947	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,042	66
25.10.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,011	69

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

15.04.1942	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,042	71
16.03.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,006	77
23.05.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,142	82
30.04.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,017	83
02.06.1926	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,044	87
05.09.1924	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	02.07.2013	0,033	89
13.07.1951	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,200	62
18.10.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,006	78
09.03.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,011	78
22.07.1934	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,012	79
10.03.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,021	81
01.03.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,009	84
07.04.1926	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,007	87
08.01.1925	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,041	88
09.07.1922	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,255	91
19.03.1922	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,039	91
01.01.1966	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,007	47
01.05.1964	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	2,780	49
23.08.1962	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,018	51
14.03.1954	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,058	59
01.04.1953	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,058	60
19.08.1952	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,017	61
19.08.1952	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	03.07.2013	0,052	61
25.07.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,006	69
14.06.1943	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,020	70
11.01.1941	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,024	72
08.04.1941	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,012	72
22.11.1939	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,007	74
06.01.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,018	79
03.06.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,008	80
24.08.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	03.07.2013	0,723	83
25.06.1928	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	03.07.2013	0,090	85
24.03.1959	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,008	54
26.11.1939	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	3,708	74
04.09.1939	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,019	74
14.12.1937	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,041	76
06.10.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,007	78
29.10.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,019	80
16.02.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	04.07.2013	0,029	83
09.03.1924	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,172	89
15.11.1914	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,076	99
11.03.1972	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,009	41
24.04.1964	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,022	49

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

11.11.1964	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,022	49
28.11.1963	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,044	50
14.06.1953	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,023	60
28.04.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,006	69
10.08.1939	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,042	74
17.03.1939	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,009	74
15.10.1939	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,097	74
12.10.1937	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,037	76
10.12.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,028	77
27.10.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,007	80
03.02.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,010	81
21.12.1929	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,025	84
13.07.1927	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,011	86
29.05.1924	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	04.07.2013	0,038	89
01.10.1944	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,032	69
13.12.1937	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,012	76
06.04.1936	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,072	77
12.12.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,046	80
05.11.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,008	80
21.02.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,087	81
01.07.1927	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,038	86
28.05.1921	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,019	92
16.09.1919	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,027	94
26.05.1988	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,017	25
11.11.1964	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	05.07.2013	0,022	49
29.07.1962	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,007	51
13.10.1943	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,088	70
25.10.1941	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,019	72
14.11.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	1,675	73
09.10.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,009	81
12.07.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,031	83
27.12.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,006	83
22.12.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,013	83
06.08.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,026	83
12.01.1928	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,018	85
12.01.1928	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,013	85
22.07.1925	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,010	88
10.03.1921	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	05.07.2013	0,058	92
12.02.1941	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,036	72
06.02.1938	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,012	75
20.10.1934	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,010	79
04.02.1934	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,021	79
28.04.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,073	83

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

16.12.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,025	84
07.10.1924	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,172	89
10.08.1958	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,072	55
01.06.1948	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,128	65
01.06.1948	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,123	65
22.10.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,082	69
07.09.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,050	75
21.10.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,015	75
21.10.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,014	75
10.04.1937	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,043	76
24.11.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	4,531	77
12.01.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,071	81
27.08.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	06.07.2013	0,024	81
09.12.1963	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	0,046	50
07.04.1943	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	07.07.2013	0,033	70
05.07.1937	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	0,014	76
25.08.1956	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	0,006	57
15.10.1954	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	0,181	59
28.07.1954	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	7,508	59
07.12.1953	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	1,182	60
26.04.1952	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	0,013	61
30.12.1948	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	0,093	65
28.07.1946	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	0,034	67
13.07.1945	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	0,236	68
02.01.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	6,809	77
02.01.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	07.07.2013	13,547	77
23.04.1935	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	0,013	78
18.07.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	19,207	79
04.11.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	0,007	79
27.02.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	0,054	80
27.02.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	07.07.2013	0,703	80
27.02.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	07.07.2013	0,679	80
08.06.1929	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	0,016	84
03.06.1929	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	07.07.2013	0,008	84
12.12.1956	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,054	57
20.02.1954	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,052	59
06.10.1937	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,020	76
16.03.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	9,219	78
24.11.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,021	78
15.11.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,075	78
22.09.1931	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,027	82
23.07.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,034	83
25.07.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,040	83

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

19.07.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,122	85
12.12.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,725	85
22.07.1924	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,074	89
04.02.1918	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,360	95
06.07.1982	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,026	31
24.06.1968	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,024	45
03.02.1964	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,016	49
28.03.1954	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,046	59
15.04.1951	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	1,886	62
15.04.1951	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	08.07.2013	24,579	62
30.12.1948	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,080	65
06.06.1945	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,007	68
02.10.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,009	69
28.07.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,014	73
18.03.1939	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	1,639	74
22.04.1939	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,022	74
02.01.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	08.07.2013	30,517	77
13.02.1935	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,775	78
13.02.1935	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	1,095	78
08.08.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,015	79
22.07.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,022	79
19.06.1931	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,028	82
11.02.1931	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,037	82
20.01.1928	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,011	83
05.06.1927	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	08.07.2013	0,013	86
24.06.1978	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,008	35
30.11.1966	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,211	47
29.09.1943	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,035	70
02.07.1937	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,054	76
31.07.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,028	78
15.07.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,018	80
03.06.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,480	83
16.01.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,007	85
09.12.1927	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,047	86
25.02.1925	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,023	88
11.08.1976	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,071	37
05.01.1955	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,026	58
01.10.1947	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,016	66
26.04.1942	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,138	71
12.05.1941	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,011	72
08.06.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,031	73
29.12.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,021	73
13.02.1935	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	09.07.2013	1,201	78

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

13.02.1935	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	09.07.2013	0,739	78
06.01.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,013	80
21.07.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	09.07.2013	0,031	83
28.05.1936	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	10.07.2013	1,914	77
16.01.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	10.07.2013	0,010	86
17.08.1967	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,007	46
10.12.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,009	80
11.03.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,015	80
05.12.1931	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,044	82
14.02.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,139	83
05.11.1927	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,018	86
22.11.1926	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,031	87
05.01.1925	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,007	88
28.10.1924	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,053	89
10.12.1922	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,186	91
23.04.1974	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,012	39
02.06.1950	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,028	63
15.11.1949	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,023	64
24.03.1946	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,006	67
10.07.1943	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,009	70
26.04.1942	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	11.07.2013	0,159	71
24.05.1941	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,014	72
30.07.1939	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,007	74
10.12.1939	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,130	74
21.01.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	2,496	81
01.01.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	3,472	81
04.08.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,012	83
08.04.1924	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	11.07.2013	0,015	89
15.02.1961	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,006	52
19.12.1958	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,010	55
30.06.1949	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,006	64
26.08.1941	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,009	72
15.01.1940	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,010	73
07.07.1936	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,036	77
10.09.1936	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,007	77
04.06.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,011	78
03.01.1934	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,006	79
16.01.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,035	81
11.06.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,012	83
17.08.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	1,226	84
05.03.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,027	84
26.07.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,008	84
18.04.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,085	85

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

23.09.1926	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,014	87
03.05.1924	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,015	89
17.10.1922	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,124	91
04.05.1973	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,008	40
07.02.1964	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,020	49
31.01.1958	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,011	55
01.05.1957	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,011	56
17.09.1957	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,008	56
27.08.1953	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,007	60
19.03.1949	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	2,945	64
10.09.1947	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,019	66
24.03.1946	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,008	67
20.05.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,010	69
17.12.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,012	69
21.05.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,049	69
22.04.1941	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	1,068	72
28.09.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	14,887	75
03.10.1935	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	12.07.2013	0,051	78
01.01.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	12.07.2013	3,834	81
01.01.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	12.07.2013	2,832	81
04.01.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,030	81
01.01.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	12.07.2013	2,311	81
30.01.1931	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,019	82
20.01.1929	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,171	84
20.01.1929	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,159	84
04.12.1927	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,023	86
28.02.1923	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,120	90
25.06.1923	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,010	90
13.05.1922	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	12.07.2013	0,018	91
24.01.1965	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,139	48
07.03.1958	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	13.07.2013	0,073	55
13.08.1952	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,024	61
16.08.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,604	78
01.03.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,026	78
19.11.1931	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,095	82
15.01.1923	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,021	90
09.04.1921	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,007	92
12.01.1965	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,143	48
11.06.1952	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,014	61
15.03.1951	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	13.07.2013	0,012	62
28.06.1943	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,112	70
14.12.1941	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,107	72
02.02.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,192	75

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

06.06.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,297	75
24.12.1937	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,009	76
20.08.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,114	77
08.07.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,009	77
22.02.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,023	79
01.11.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,012	80
01.11.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	13.07.2013	1,144	80
30.01.1931	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,015	82
10.11.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,067	83
04.12.1927	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	13.07.2013	0,017	86
06.10.1990	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	14.07.2013	0,006	23
08.02.1946	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	14.07.2013	0,016	67
23.10.1936	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	14.07.2013	0,066	77
25.02.1931	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	14.07.2013	0,016	82
18.07.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	14.07.2013	0,016	85
01.07.1926	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	14.07.2013	0,015	87
04.05.1924	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	14.07.2013	0,007	89
23.02.1958	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	14.07.2013	0,066	55
10.06.1956	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	14.07.2013	0,009	57
18.11.1951	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	14.07.2013	0,012	62
07.05.1943	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	14.07.2013	0,015	70
10.03.1942	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	14.07.2013	0,023	71
14.11.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	14.07.2013	0,058	75
08.02.1937	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	14.07.2013	0,006	76
04.03.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	14.07.2013	0,038	77
04.03.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	14.07.2013	0,039	77
01.11.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	14.07.2013	4,481	80
05.03.1955	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,007	58
12.07.1954	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,077	59
22.07.1953	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,015	60
20.07.1951	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,024	62
22.09.1951	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,008	62
08.08.1949	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,014	64
10.06.1941	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,017	72
09.11.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,030	81
08.06.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,055	81
26.12.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,006	83
18.04.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,028	83
21.04.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,006	84
30.10.1926	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,749	87
11.02.1989	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,131	24
28.01.1980	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	1,726	33
17.05.1971	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,012	42

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

10.08.1966	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,058	47
23.02.1958	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	15.07.2013	0,071	55
15.07.1953	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,037	60
05.11.1948	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,006	65
06.06.1945	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	15.07.2013	0,010	68
07.05.1943	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,021	70
14.09.1941	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,018	72
12.11.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,011	73
12.11.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,008	73
29.03.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,027	75
29.03.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,035	75
05.04.1937	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,017	76
04.09.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,029	77
06.04.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,050	80
19.03.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,017	81
14.03.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,025	83
06.03.1929	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,009	84
06.03.1929	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	15.07.2013	0,017	84
06.11.1947	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,008	66
29.03.1934	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,010	79
29.09.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,050	81
07.01.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,014	83
01.03.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,006	83
04.06.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,192	84
29.12.1927	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,011	86
11.12.1925	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,229	88
17.03.1924	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,007	89
21.03.1964	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	41,080	49
16.04.1961	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,187	52
03.07.1950	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,021	63
15.03.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,634	73
16.12.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,011	75
05.12.1935	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,022	78
29.12.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,036	80
15.05.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,026	81
30.01.1931	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,013	82
08.05.1925	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	16.07.2013	0,021	88
15.01.1957	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,190	56
25.10.1953	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	17.07.2013	5,696	60
12.06.1938	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,006	75
07.09.1934	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,035	79
08.12.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,066	81
24.07.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,016	81

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

26.02.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,167	85
22.04.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,013	85
28.09.1922	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,009	91
01.09.1919	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,025	94
19.11.1954	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,069	59
03.08.1953	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,011	60
03.08.1953	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,012	60
17.01.1941	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,574	72
03.05.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,239	75
20.02.1926	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,015	87
01.01.1922	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	17.07.2013	0,024	91
08.02.1988	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,378	25
23.05.1971	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,010	42
08.10.1967	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,010	46
21.05.1954	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,006	59
28.09.1940	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,015	73
21.07.1939	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,281	74
19.06.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,011	78
16.11.1934	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,028	79
04.10.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,012	81
28.03.1931	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,030	82
15.11.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,009	83
19.04.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,064	84
14.05.1926	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,008	87
01.04.1926	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,024	87
20.10.1925	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,018	88
07.04.1924	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,081	89
12.01.1920	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,144	93
10.11.1946	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,013	67
01.12.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,361	69
22.05.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,735	73
12.12.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,019	73
22.05.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	18.07.2013	0,625	73
17.07.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,309	75
10.06.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,188	77
24.01.1935	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,416	78
24.09.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,032	83
18.03.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,025	83
24.08.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,104	83
12.04.1917	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	18.07.2013	0,059	96
20.07.1946	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,046	67
17.01.1942	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,068	71
20.09.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,051	80

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

03.07.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,037	84
03.06.1927	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,161	86
30.08.1927	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,016	86
04.10.1926	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,012	87
16.03.1920	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,309	93
15.02.1976	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,007	37
22.08.1962	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,006	51
29.09.1948	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,015	65
16.07.1947	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,033	66
21.12.1942	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,014	71
22.05.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	19.07.2013	1,088	73
17.07.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	19.07.2013	0,332	75
30.03.1937	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,007	76
08.05.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,035	77
13.08.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,014	79
13.08.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	0,011	79
20.04.1926	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	19.07.2013	2,747	87
20.04.1926	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	19.07.2013	3,451	87
29.03.1959	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	0,017	54
10.05.1954	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	0,013	59
24.10.1954	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	0,018	59
28.11.1951	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	0,981	62
12.07.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	0,030	80
13.11.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	0,015	81
25.07.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	0,209	83
27.03.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	0,017	85
19.07.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	0,275	85
25.05.1960	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	0,089	53
25.05.1960	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	4	53
13.12.1955	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	0,009	58
01.06.1948	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	0,168	65
01.06.1948	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	0,383	65
19.02.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	3,640	69
13.11.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	0,120	77
14.01.1927	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	20.07.2013	0,030	86
20.04.1926	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	20.07.2013	3,382	87
14.05.1949	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,059	64
01.07.1948	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,010	65
21.06.1943	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,019	70
20.09.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,006	78
07.01.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,030	78
29.10.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,023	80
04.02.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,022	80

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

09.02.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,011	81
10.12.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,012	83
29.05.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,033	83
25.07.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	21.07.2013	0,107	83
10.12.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,165	83
30.07.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,040	85
29.04.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,081	85
03.05.1925	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,168	88
16.05.1923	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	102,558	90
22.08.1968	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,517	45
15.07.1962	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,024	51
10.06.1962	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,115	51
08.10.1956	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,012	57
24.12.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,015	69
14.08.1942	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,083	71
02.04.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,027	77
10.01.1931	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	21.07.2013	0,076	82
03.03.1946	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,053	47
12.04.1941	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,014	72
26.06.1937	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,032	76
04.04.1953	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,007	78
29.06.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,031	78
12.04.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,016	81
28.07.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,065	81
04.05.1931	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,008	82
02.02.1931	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,006	82
07.07.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,030	83
02.11.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,012	84
16.09.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,009	84
02.11.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,013	84
24.08.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,171	85
27.07.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,048	85
31.01.1921	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,019	92
11.07.1909	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,166	104
10.06.1962	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	22.07.2013	0,597	51
19.10.1928	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,030	58
25.09.1951	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,014	62
02.06.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,010	69
18.03.1943	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,064	70
02.07.1943	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,026	70
11.08.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,082	77
09.11.1935	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,017	78
20.08.1935	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,017	78

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

27.01.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,019	79
26.09.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,019	79
13.08.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,007	80
19.11.1923	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	22.07.2013	0,036	90
13.03.1944	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,015	69
21.03.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,006	80
07.08.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,801	83
10.06.1925	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,016	88
01.01.1924	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	7,258	89
20.06.1924	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,079	89
31.10.1923	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,049	90
29.12.1921	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,011	92
20.09.1920	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,044	93
21.06.1975	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,007	38
10.03.1955	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	39,027	58
10.01.1953	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,388	60
28.04.1948	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,009	65
25.07.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,006	69
25.07.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,006	69
02.07.1943	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,108	70
08.02.1939	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,035	74
06.03.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,013	77
22.05.1963	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	47,461	77
26.09.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	23.07.2013	0,017	79
25.08.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	1,430	79
09.05.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,063	79
25.08.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	23.07.2013	1,638	79
19.11.1931	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,031	82
24.08.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,580	83
24.08.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,581	83
10.02.1928	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	23.07.2013	0,020	85
03.12.1957	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,028	56
03.08.1938	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,008	75
19.11.1938	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,018	75
31.01.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,096	78
24.03.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,008	81
31.05.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,015	83
04.10.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,054	84
07.10.1924	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,053	89
04.02.1923	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	2,065	90
28.01.1957	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,068	56
26.08.1954	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,009	59
17.08.1953	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,015	60

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

25.02.1950	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,014	63
29.12.1942	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,009	71
27.06.1941	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,008	72
10.10.1939	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	1,699	74
10.10.1939	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,482	74
30.09.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,014	77
27.03.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,186	77
27.03.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,153	77
25.11.1935	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,010	78
28.08.1935	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,018	78
26.09.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-urgenca	24.07.2013	0,036	79
30.08.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,016	79
10.02.1928	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,020	85
25.08.1927	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	24.07.2013	0,093	86
03.09.1962	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,007	51
04.11.1960	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,007	53
02.11.1952	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,006	61
21.10.1936	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,059	77
17.04.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,039	80
20.09.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,013	81
30.03.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,040	83
06.08.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,013	83
21.10.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	65,129	84
28.11.1925	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,052	88
15.01.1924	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,043	89
27.10.1923	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,023	90
18.11.1976	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	28,128	37
13.10.1970	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,010	43
05.08.1958	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,008	55
10.09.1956	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,016	57
11.12.1947	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,100	66
11.12.1947	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,062	66
05.05.1942	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,011	71
30.11.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,024	75
06.12.1937	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,007	76
12.04.1937	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,008	76
27.03.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	25.07.2013	0,114	77
14.05.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,014	77
20.12.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,177	77
10.07.1932	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,030	81
26.01.1931	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,091	82
26.01.1931	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,068	82
26.10.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,025	83

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

16.11.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,010	83
23.10.1926	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	25.07.2013	0,051	87
26.04.1948	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,082	65
20.02.1943	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,062	70
04.09.1942	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,026	71
12.02.1940	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,020	73
23.09.1939	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,019	74
19.03.1936	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,009	77
21.06.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,055	78
07.10.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,016	84
13.03.1926	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	26.07.2013	0,793	87
12.02.1925	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	2,553	88
26.02.1924	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,090	89
03.05.1951	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	26.07.2013	0,213	62
03.05.1951	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,221	62
25.09.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,075	69
24.12.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,007	75
23.01.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,431	77
23.01.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,359	77
27.04.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,007	79
28.08.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,052	80
24.08.1930	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,032	83
23.03.1929	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	26.07.2013	0,062	84
14.01.1950	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,014	63
25.11.1937	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,487	76
19.12.1936	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,544	77
19.10.1930	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,023	83
11.05.1929	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,007	84
11.02.1927	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,045	86
30.07.1970	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,006	43
02.06.1942	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,038	71
26.04.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,038	73
17.12.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,133	73
17.12.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,131	73
30.10.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,518	77
04.09.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,045	77
04.09.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,036	77
29.09.1931	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,656	82
18.09.1928	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,028	85
21.08.1926	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	27.07.2013	0,088	87
12.08.1949	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	28.07.2013	0,042	64
09.04.1938	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	28.07.2013	0,010	75
13.08.1934	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	28.07.2013	0,021	79

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

12.06.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	28.07.2013	1,524	80
12.07.1927	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	28.07.2013	0,018	86
10.01.1922	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	28.07.2013	0,227	91
31.03.1946	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	28.07.2013	0,053	67
06.04.1944	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	28.07.2013	0,989	69
23.06.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	28.07.2013	4,656	75
23.06.1938	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	28.07.2013	0,896	75
24.06.1927	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	28.07.2013	0,053	86
17.04.1925	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	28.07.2013	0,008	88
07.04.1968	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,011	45
12.06.1959	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,012	54
31.10.1947	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,007	66
08.02.1942	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,008	71
05.04.1939	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	2,605	74
15.09.1937	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,016	76
18.09.1934	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	29.07.2013	0,211	79
12.01.1931	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,089	82
22.01.1928	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,019	85
31.08.1926	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,022	87
27.07.1971	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,023	42
07.03.1960	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,086	53
07.05.1959	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,215	54
10.06.1956	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,013	57
31.03.1946	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,058	67
24.11.1942	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,048	71
22.02.1942	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,059	71
12.12.1941	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,035	72
24.09.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,024	73
09.01.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,033	73
20.10.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,008	80
04.01.1926	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,066	87
04.01.1925	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,007	88
18.11.1921	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,145	92
18.11.1921	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	29.07.2013	0,126	92
15.04.1939	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	0,009	74
29.03.1934	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	0,026	79
16.05.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	0,080	81
22.05.1931	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	0,113	82
14.02.1926	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	0,088	87
16.10.1921	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	0,483	92
17.03.1973	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	0,156	40
22.05.1967	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	0,009	46
21.11.1954	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	2,637	59

Klemenc (Šinkovec) D.: Klinični pomen določanja koncentracije proteina S100B kot pokazatelja poškodbe možganov po operaciji srca

03.07.1940	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	0,010	73
20.05.1939	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	3,257	74
20.05.1939	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	3,408	74
08.04.1936	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	0,006	77
01.11.1934	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	0,035	79
23.05.1933	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	0,030	80
23.12.1931	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	0,020	82
14.01.1928	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	30.07.2013	0,006	85
26.08.1945	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,011	68
31.03.1940	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,009	73
15.10.1938	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,016	75
12.06.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,040	78
03.12.1935	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-IPP	31.07.2013	0,952	78
23.09.1934	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	9,870	79
11.09.1933	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,020	80
04.06.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,018	81
01.10.1932	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,027	81
08.10.1926	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,007	87
05.08.1926	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,409	87
25.11.1925	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,321	88
25.12.1922	Ž	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,025	91
11.08.1965	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,006	48
17.05.1961	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,283	52
20.08.1956	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,021	57
06.01.1949	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,030	64
28.09.1939	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,034	74
03.07.1923	M	SPS INTERNA KLINIKA-ipp urgenca	31.07.2013	0,099	90