

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Calciu în sevrajul de bypass cardiopulmonar în chirurgia cardiovasculară

---

Doctorand: **Adrian ȘTEF**

---

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Anca Dana BUZOIANU**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>1</b>
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....</b>	<b>3</b>
<b>1. Calciu în chirurgia cardiovasculară .....</b>	<b>5</b>
1.1. Ionul de calciu și cardiomiocitele.....	5
1.2. Variații ale calciului după bypass-ul cardiopulmonar.....	8
1.3. Impactul hipocalcemiei asupra sistemului cardiovascular.....	6
1.4. Clorura de calciu versus gluconat de calciu.....	7
1.5. Efectele cardiovasculare ale administrării calciului .....	7
1.6. Efecte adverse ale administrării calciului .....	8
<b>2. Bypass-ul cardiopulmonar .....</b>	<b>9</b>
2.1. Managementul sevrajului de bypass cardiopulmonar .....	9
2.2. Monitorizarea hemodinamică și evaluarea ecografică .....	10
2.3. Pașii de verificare înainte de separarea de circulația extracorporeală	11
2.4. Factori ce influențează sevrajul dificil de CPB.....	12
2.5. Managementul weaningului dificil.....	13
<b>3. Mecanismele și factorii de risc ai disfuncției ventriculare .....</b>	<b>15</b>
3.1. Insuficiență ventriculară dreaptă severă.....	15
3.2. Insuficiență ventriculară stângă.....	16
3.3. Disfuncția diastolică .....	19
3.4. Sindromul vasoplegic.....	20
3.5. Dispozitive de asistare mecanică avansată.....	20
<b>4. Tulburări de coagulare în chirurgia cardiovasculară majoră.....</b>	<b>23</b>
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....</b>	<b>25</b>
<b>5. Scop și obiective .....</b>	<b>27</b>
<b>6. Metodologie generală.....</b>	<b>27</b>
<b>7. Studiul 1. Investigarea posibilelor corelații între biomarkerii metabolismului calciului și evenimentele clinice perioperatorii în intervențiile chirurgicale cardiovasculare majore. Un studiu exploratoriu .....</b>	<b>29</b>
7.1. Introducere .....	29
7.2. Obiective.....	30
7.3. Material și metodă.....	30
7.4. Rezultate .....	32
7.5. Discuții .....	38
7.6. Limitări .....	40
7.7. Concluzii.....	40

<b>8. Studiul 2. Modularea perioperatorie a performanței sistolice a ventriculului stâng: Un studiu retrospectiv asupra calciului ionic și a vitaminei D la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace .</b>	<b>43</b>
8.1. Introducere .....	43
8.2. Obiective.....	44
8.3. Material și metode.....	44
8.4. Rezultate .....	47
8.5. Discuții .....	54
8.6. Concluzii .....	57
<b>9. Studiul 3. Influența nivelului calciului sangvin perioperator în sângerarea postoperatorie în chirurgia cardiacă majoră: studiu retrospectiv .....</b>	<b>59</b>
9.1. Introducere .....	59
9.2. Obiective.....	60
9.3. Material și metodă.....	60
9.4. Rezultate .....	61
9.5. Discuții .....	65
9.6. Limitări .....	67
9.7. Concluzii .....	67
<b>10. Studiul 4. Scorul inotrop vasoactiv și nivelul vitaminei D, factori de prognostic în chirurgia cardiovasculară: studiu unicentric .....</b>	<b>69</b>
10.1. Introducere.....	69
10.2. Material și metode.....	69
10.3. Rezultate.....	70
10.4. Discuții.....	74
10.5. Limitări.....	75
10.6. Concluzii .....	75
<b>11. Valoarea biomarkerilor în sevrăjul de bypass cardiopulmonar</b>	<b>77</b>
11.1. Biomarkeri inflamatori.....	79
11.2. Biomarkerii leziunii miocardice .....	80
11.3. Biomarkerii pentru leziuni renale .....	85
11.4. Perspective viitoare .....	86
<b>12. Concluzii generale.....</b>	<b>89</b>
<b>13. Originalitatea și contribuțiile inovative ale cercetării doctorale</b>	<b>91</b>
<b>REFERINȚE.....</b>	<b>93</b>

**CUVINTE CHEIE:** calciu, vitamina D , biomarkeri cardiaci, bypass-ul cardiopulmonar (CPB), fracție de ejeție, , Scor VIS, leziune miocardică, coagulopatie.

## **Introducere**

Chirurgia cardiovasculară este un domeniu esențial al medicinei moderne, cu peste un milion de intervenții anuale. Bypass-ul cardio-pulmonar (CPB) este indispensabil pentru intervențiile pe cord deschis, însă sevrajul de acesta reprezintă o etapă critică, necesitând o abordare multidisciplinară pentru a asigura o tranziție sigură la funcționarea autonomă a cordului și plămânului.

Progresele în sevrajul de la CPB includ utilizarea vasopresoarelor, inotropelor și a dispozitivelor de suport circulator mecanic, dar este nevoie de studii suplimentare pentru optimizarea strategiilor terapeutice. Tipul de anestezie, protocolul anestezic și soluția de cardioplegie influențează semnificativ evoluția postoperatorie.

Medicamente precum catecolaminele, inhibitorii de fosfodiesterază, levosimendanul și calciul sunt utilizate pentru susținerea hemodinamică, însă lipsa unui consens privind nivelul optim de calciu justifică analize suplimentare.

Studiile incluse în lucrarea de față și-au propus să analizeze rolul clinic al calciului și vitaminei D asupra evoluției imediate a pacienților care sunt supuși unei chirurgii cardiace majore ce necesită cardioplegie și suport mecanic extracorporeal, examinând obiective specifice: corelații ale valorii calciului și nivelul vitaminei D cu evoluția perioperatorie a funcției sistolice ventriculare stângi, cu evenimente clinice periprocedurale (timpul petrecut pe pompă, evoluția postoperatorie, durata spitalizării, durata intubației oro-traheale și a ventilației mecanice etc.), cu scoruri de severitate, sau cu sângerarea postoperatorie (evaluate prin diferiți parametri hemoragici).

Această teză își propune să identifice dovezi referitoare la impactul nivelurilor serice ale calciului și ai altor biomarkeri cardiaci, care sunt monitorizați în timpul sevrajului de circulația extracorporeală (CEC) și în perioada imediat postoperatorie. Obiectivul principal este de a evalua dacă fluctuațiile acestor parametri influențează evoluția clinică a pacienților critici. Scopul este acela de a dezvolta noi instrumente pentru stratificarea riscului chirurgical și identificarea predictorilor asociați cu o evoluție nefavorabilă în chirurgia cardiovasculară.

## **Stadiul actual al cunoașterii**

Calciul și vitamina D, sunt elemente esențiale în menținerea și reglarea funcției normale a inimii, joacă roluri cruciale în contracția și expansiunea cardiomiocitelor. În chirurgia cardiovasculară, sevrajul de bypass-ul cardiopulmonar (CPB) este o etapă critică, necesitând o gestionare atentă pentru a preveni instabilitatea hemodinamică, în special la pacienții cu disfuncție ventriculară preexistentă. Dovezile recente sugerează că atât deficitul de calciu ionic cât și deficitul de vitamina D sunt prevalente la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace și sunt asociate independent cu riscul de efecte adverse majore cardiace și cerebrovasculare. Explorarea acestor biomarkeri interconectați în contextul clinico-pato-fiziologic al performanței cardiace, în special funcția sistolică a ventriculului stâng, ar oferi informații valoroase despre faptul ca un dezechilibru în nivelurile de calciu sau vitamina D ar putea duce la rezultate clinice postoperatorii nefavorabile.

Administrarea sărurilor de calciu este frecvent utilizată pentru a susține contractilitatea cardiacă, dar efectele sale pot fi controversate; hipercalcemia poate duce la complicații severe, precum fenomenul de „stone heart”.

Fluctuațiile nivelurilor serice de calciu în timpul și după CPB sunt comune, fiind determinate de hemodiluție, utilizarea soluțiilor citratate și modificările echilibrului acido-bazic. Hipocalcemia post-CPB poate contribui la hipotensiune, disfuncție miocardică și dificultăți în sevrajul de bypass, în timp ce nivelurile anormale de calciu cresc riscul de aritmii. Strategiile farmacologice pentru managementul postoperator includ utilizarea agenților inotropi și monitorizarea atentă a funcției cardiace prin ecocardiografie transesofagiană și parametri hemodinamici.

Pe lângă impactul asupra funcției cardiace, calciul joacă un rol important și în coagulare. Aproximativ 10% dintre pacienții supuși chirurgiei cardiace suferă sângerări semnificative, iar între 20% și 40% necesită

transfuzii. Coagulopatia post-CPB este un fenomen complex, influențat de hemodiluție, pierderi sangvine intraoperatorii și activarea cascadei coagularii. Studiile arată că CPB determină modificări semnificative ale coagulării, incluzând scăderea fibrinogenului, reducerea numărului și funcției trombocitelor și hiperfibrinoliza. Hipocalcemia perioperatorie a fost asociată cu un risc crescut de sângerare și necesitatea transfuziei, subliniind importanța unei monitorizări riguroase și a unui management optimizat al calciului în timpul și după CPB.

În concluzie, calciul este un factor esențial atât în menținerea funcției miocardice, cât și în procesele de coagulare în chirurgia cardiacă. Deși administrarea acestuia este o practică frecventă, utilizarea sa trebuie atent echilibrată pentru a evita complicațiile. Strategiile de monitorizare avansată și abordările multidisciplinare sunt esențiale pentru optimizarea tratamentului și îmbunătățirea rezultatelor postoperatorii ale pacienților în chirurgia cardiovasculară deschisă.

## **Contributia personală**

### **Studiul 1. Investigarea posibilelor corelații între biomarkerii metabolismului calciului și evenimentele clinice perioperatorii în intervențiile chirurgicale cardiovasculare majore.**

Studiul investighează modul în care fluctuațiile nivelurilor de calciu și biomarkerii metabolismului acestuia influențează rezultatele clinice ale pacienților supuși intervențiilor chirurgicale cardiovasculare majore. Calciul ionizat joacă un rol esențial în contractilitatea miocardică, tensiunea arterială și mecanismele de coagulare, fiind reglat de hormonul paratiroidian și vitamina D. În contextul chirurgiei cardiace, mai ales al utilizării bypass-ului cardiopulmonar (CPB), nivelul de calciu suferă modificări semnificative, în special din cauza hemodiluției, administrării soluțiilor citratate și interacțiunilor cu medicamentele utilizate perioperator.

În practica medicală actuală, administrarea de săruri de calciu este o intervenție frecvent utilizată pentru stabilizarea pacienților cu instabilitate hemodinamică după CPB. Totuși, dovezile științifice privind beneficiile acestei practici sunt contradictorii. Unele studii au arătat că administrarea calciului după separarea de circulația extracorporeală îmbunătățește parametrii hemodinamici, crescând indexul cardiac, volumul sistolic și tensiunea arterială medie. Alte cercetări, însă, au indicat o posibilă asociere între nivelurile crescute de calciu și riscul de insuficiență cardiacă, sugerând că utilizarea acestuia ar putea avea efecte dăunătoare asupra funcției miocardice, mai ales în contextul leziunilor ischemie-reperfuzie.

Acest studiu observațional, desfășurat pe un eșantion de 83 de pacienți supuși intervențiilor cardiace majore cu bypass cardiopulmonar, a analizat nivelurile serice de calciu și vitamina D în raport cu evoluția postoperatorie. Rezultatele au evidențiat că nivelul calciului ionizat scade semnificativ în timpul CPB, de la o medie preoperatorie de 1,35 mmol/L la un minim de 1,01 mmol/L. Deși această scădere era anticipată, impactul său clinic nu este pe deplin înțeles.

Printre complicațiile înregistrate în cadrul studiului, insuficiența renală acută a fost una dintre cele mai frecvente, afectând aproape un sfert dintre pacienți (22,9%). În plus, 2,4% dintre pacienți au prezentat sângerări majore, iar 1,2% au suferit un accident vascular cerebral ischemic. Mortalitatea în primul an postoperator a fost de 7,2%. În ceea ce privește necesitatea suportului farmacologic în sevrajul de la CPB, scorul vasoactiv-inotrop (VIS), care reflectă utilizarea agenților inotropi și vasopresori, a fost ridicat în primele ore postoperatorii, cu o valoare mediană de 4 intraoperator și o scădere progresivă în zilele următoare.

Datele obținute arată că există o legătură complexă între nivelul calciului, funcția cardiovasculară și complicațiile postoperatorii, dar această relație nu este încă pe deplin elucidată. Pe de o parte, scăderea calciului ionizat ar putea contribui la instabilitatea hemodinamică și ar necesita corectare. Pe de altă parte, utilizarea calciului trebuie făcută cu precauție, având în vedere riscul potențial de efecte adverse asupra funcției miocardice și coagulării.

În concluzie, studiul subliniază importanța monitorizării atente a calciului și a altor biomarkeri ai metabolismului fosfo-calcic în chirurgia cardiovasculară. Deși administrarea calciului rămâne o practică larg răspândită, dovezile actuale nu sunt suficiente pentru a susține utilizarea sa sistematică. Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica rolul exact al calciului în rezultatele postoperatorii și pentru a ghida mai bine strategiile terapeutice în acest domeniu.

## **Studiul 2. Modularea perioperatorie a performanței sistolice a ventriculului stâng: Un studiu retrospectiv asupra calciului ionic și a vitaminei D la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace**

Studiul analizează modul în care fluctuațiile nivelurilor de calciu ionizat și vitamina D influențează funcția sistolică a ventriculului stâng la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace. Disfuncția ventriculară stângă, infarctul miocardic și sindromul de debit cardiac scăzut sunt complicații frecvente după operațiile pe cord deschis, afectând între 8% și 12% dintre pacienți. Identificarea biomarkerilor implicați în aceste procese este esențială pentru prevenirea complicațiilor și îmbunătățirea rezultatelor postoperatorii.

În timpul chirurgiei cardiace, utilizarea bypass-ului cardiopulmonar (CPB) perturbă echilibrul electroliților și al hormonilor, ceea ce poate afecta capacitatea inimii de a-și relua funcționarea normală după intervenție. În această etapă critică, sunt necesare agenți farmacologici inotropi pentru a sprijini contractilitatea miocardică. Printre aceștia, beta-agoniștii și sărurile de calciu sunt frecvent administrați, însă dovezile privind beneficiile utilizării calciului sunt neclare. Unele studii sugerează că nivelurile scăzute de calciu seric sunt asociate cu o funcție sistolică slabă, în timp ce altele indică o corelație între nivelurile crescute de calciu și insuficiența cardiacă.

Cercetarea a fost realizată pe un eșantion de 83 de pacienți care au suferit intervenții cardiovasculare majore cu bypass cardiopulmonar. Aceștia au fost împărțiți în două grupuri, în funcție de fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS): pacienți cu FEVS sub 50% și pacienți cu FEVS peste 50%. Nivelurile de calciu ionizat și vitamina D au fost monitorizate: preoperator, în timpul CPB, imediat postoperator, la 24 de ore și la externarea din terapie intensivă. De asemenea, au fost măsurați parametrii clinici relevanți, precum durata bypass-ului, timpul de clampare aortică, timpul de ventilație mecanică, scorul vasoactiv-inotrop (VIS) și numărul de zile de terapie intensivă.

Rezultatele studiului au arătat că nivelurile de vitamina D preoperatorie au fost semnificativ mai scăzute la pacienții cu disfuncție ventriculară ( $p=0,048$ ), ceea ce sugerează o posibilă legătură între deficitul de vitamina D și performanța cardiacă slabă. În schimb, nivelurile de calciu ionizat nu au prezentat diferențe semnificative între cele două grupuri. Fracția de ejeție a scăzut în mod semnificativ la pacienții cu valori inițial reduse, dar fără o corelație clară cu modificările calciului ionizat.

Durata medie a CPB a fost de aproximativ 100 de minute, iar timpul de clampare aortică de 77 de minute. Ventilația mecanică postoperatorie a avut o durată medie de 5 ore, iar pacienții au rămas în terapie intensivă pentru o medie de 3 zile. Scorul vasoactiv-inotrop a fost mai mare la pacienții cu disfuncție ventriculară, indicând o nevoie crescută de suport inotrop. În ceea ce privește complicațiile postoperatorii, insuficiența renală acută a fost observată la 27,7% dintre pacienți, iar 7,2% dintre aceștia au decedat în decurs de un an de la intervenție.

Studiul sugerează că vitamina D ar putea avea un impact mai important asupra funcției cardiace decât calciul ionizat, dar relația dintre acești biomarkeri și performanța ventriculară necesită investigații suplimentare. Deși calciul este utilizat în mod curent pentru susținerea hemodinamică, datele clinice nu sunt suficiente pentru a stabili un protocol standardizat privind administrarea acestuia. Având în vedere prevalența disfuncției ventriculare postoperatorii, o mai bună înțelegere a mecanismelor fiziologice implicate ar putea contribui la optimizarea strategiilor terapeutice și la reducerea complicațiilor postoperatorii.

### **Studiul 3. Influența nivelului calciului sangvin perioperator în sângerarea postoperatorie în chirurgia cardiacă majoră: studiu retrospectiv**

Studiul analizează impactul nivelurilor de calciu ionizat asupra sângerării postoperatorii la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace majore care necesită bypass cardiopulmonar (CPB). Calciul este un element esențial în procesul de coagulare, având un rol central în formarea și stabilizarea cheagului de sânge. În timpul CPB, nivelurile de calciu pot fi perturbate din cauza hemodiluției, modificărilor de pH și utilizării anticoagulanților cu citrat, ceea ce poate afecta coagularea și implicit riscul de sângerare postoperatorie.

Hipocalcemia, o complicație frecventă în timpul CPB, este asociată nu doar cu tulburări de coagulare, ci și cu instabilitate hemodinamică, reducerea contractilității miocardice și risc crescut de aritmii. În schimb, hipercalcemia, deși mai rar întâlnită, poate induce hipercoagulabilitate, sporind riscul de evenimente trombotice. Aceste efecte opuse fac ca optimizarea nivelului seric de calciu să fie o provocare clinică, fără un consens clar privind valorile ideale.

Cercetarea a fost realizată pe un eșantion de 83 de pacienți supuși intervențiilor cardiovasculare majore, selectați retrospectiv. Nivelurile de calciu ionizat au fost măsurate preoperator, la momentul sevrajului de CPB și la intervale regulate în primele 24 de ore postoperator. De asemenea, a fost analizată cantitatea de sânge drenată prin tuburile mediastinale și necesitatea unor intervenții pentru hemostază chirurgicală sau administrarea de agenți hemostatici.

Rezultatele au arătat că nivelurile scăzute de calciu ionizat în perioada perioperatorie sunt asociate cu un risc crescut de sângerare postoperatorie. Pacienții cu hipocalcemie perioperatorie au avut un drenaj sanguin mai mare în primele 24 de ore și au necesitat mai frecvent hemostază chirurgicală sau administrare de antifibrinolitice. În plus, studiul a identificat o corelație între nivelul redus de calciu și necesitatea transfuziei sanguine postoperatorii.

În ceea ce privește complicațiile asociate, 21,6% dintre pacienți aveau boală renală cronică, iar 22,8% erau sub tratament anticoagulant cronic preoperator. Aceste condiții au fost factori adiționali care au influențat atât nivelurile de calciu, cât și riscul hemoragic. De asemenea, pacienții cu niveluri mai scăzute de calciu au avut o durată mai lungă de ventilație mecanică și un timp prelungit de internare în terapie intensivă.

În concluzie, studiul confirmă importanța monitorizării și gestionării calciului ionizat în chirurgia cardiacă majoră. Hipocalcemia perioperatorie poate contribui la creșterea riscului de sângerare postoperatorie, necesitând o atenție specială în stabilirea strategiilor de corectare a nivelului de calciu. Cu toate acestea, rămâne de elucidat dacă suplimentarea sistematică cu săruri de calciu poate reduce riscul hemoragic, fiind necesare studii suplimentare pentru a stabili un protocol optim de administrare.

### **Studiul 4. Scorul inotrop vasoactiv și nivelul vitaminei D, factori de prognostic în chirurgia cardiovasculară: studiu unicentric**

Studiul analizează rolul scorului inotrop-vasoactiv (VIS) și al nivelului vitaminei D ca factori de prognostic în chirurgia cardiovasculară. Scorurile de risc utilizate în mod obișnuit, precum EuroScore II și scorul STS, sunt bazate pe factori preoperatori, însă VIS reflectă necesitatea suportului farmacologic postoperator, indicând gradul de instabilitate hemodinamică a pacienților după intervenție. Un scor VIS mai mare semnalează o nevoie crescută de vasopresoare și inotrope, fiind asociat cu un prognostic mai rezervat.

Vitamina D este implicată în funcția cardiovasculară, având efecte asupra tonusului vascular și riscului de aritmie. Studiul a investigat dacă nivelul preoperator al vitaminei D și scorul VIS pot prezice rezultatele postoperatorii la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale cardiace majore.

Cercetarea a fost realizată pe un eșantion de 83 de pacienți, selectați dintr-un total de 300 de pacienți operați în perioada studiată. Toți pacienții incluși au avut nivelurile de 25-OH vitamina D măsurate preoperator și au fost monitorizați postoperator în unitatea de terapie intensivă. Criteriile de excludere au inclus pacienții cu intervenții de urgență, instabilitate hemodinamică severă preoperatorie, administrare anterioară de suplimente de vitamina D și o durată de spitalizare sub 24 de ore.

Rezultatele au arătat că 78,3% dintre pacienți aveau un nivel de vitamina D sub 20 ng/ml, iar 21,7% aveau un nivel peste acest prag. Nu au fost găsite diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește vârsta, indicele de masă corporală (IMC), durata ventilației mecanice, durata spitalizării sau timpul de bypass cardiopulmonar. Totuși, pacienții cu deficit de vitamina D (<20 ng/ml) au avut un scor VIS semnificativ mai mare postoperator comparativ cu cei cu niveluri normale de vitamina D (3,5 vs. 1,3;  $p < 0,04$ ), ceea ce sugerează o instabilitate hemodinamică mai pronunțată și o nevoie mai mare de suport farmacologic postoperator.

Medicamentele utilizate pentru susținerea hemodinamică au inclus dopamina, dobutamina, epinefrina și norepinefrina, administrate în doze variabile în funcție de necesitățile fiecărui pacient. Analiza statistică a fost realizată utilizând metode standard, inclusiv testul t-Student, testul Mann-Whitney U și curbele ROC pentru evaluarea sensibilității și specificității predictorilor.

În concluzie, studiul evidențiază faptul că pacienții cu deficit de vitamina D necesită un suport farmacologic cardiovascular mai intens postoperator, ceea ce ar putea indica o legătură între nivelurile scăzute de vitamina D și instabilitatea hemodinamică după intervenția chirurgicală. Deși rezultatele sugerează că vitamina D ar putea avea un rol important în recuperarea postoperatorie, este nevoie de studii suplimentare pentru a confirma aceste observații și pentru a determina dacă suplimentarea vitaminei D înainte de operație ar putea îmbunătăți prognosticul pacienților.

### **Valoarea biomarkerilor în sevrul de bypass cardiopulmonar - review**

Acest review explorează rolul biomarkerilor în monitorizarea și prognosticul pacienților supuși intervențiilor chirurgicale cardiace majore, în special în contextul sevrului de bypass-ul cardiopulmonar (CPB). Biomarkerii oferă informații valoroase despre procesele patofiziologice perioperatorii, ajutând la diagnosticarea precoce și la optimizarea gestionării complicațiilor postoperatorii. Deși numeroase studii au investigat utilitatea biomarkerilor în acest context, există încă o nevoie clară de markeri cu valoare predictivă adecvată, în special pentru evaluarea prognosticului pe termen scurt.

Printre biomarkerii cei mai utilizați se numără cei inflamatori, cei care indică leziuni miocardice și cei implicați în afectarea altor organe. Nivelurile crescute de biomarkeri inflamatori sunt asociate cu o mortalitate postoperatorie mai mare și cu riscuri crescute de infarct miocardic, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă congestivă. Proteina C reactivă (CRP), lipocalina asociată gelatinazei neutrofilelor (NGAL) și Molecula 1 de injurie renală (KIM-1) sunt câțiva dintre biomarkerii inflamatori monitorizați în mod frecvent pentru identificarea pacienților cu risc crescut de complicații.

Biomarkerii leziunii miocardice, precum troponinele cardiace (cTnI, cTnT) și creatinkinaza-MB (CK-MB), sunt biomarkeri critici în detectarea afectării miocardice postoperatorii. Creșterea semnificativă a nivelului acestora este corelată cu severitatea leziunii cardiace și poate indica necesitatea unei monitorizări intensive postoperatorii. De asemenea, peptidele natriuretice (NT-proBNP, MR-proANP) sunt utilizate pentru evaluarea funcției cardiace, iar nivelurile lor ridicate sunt asociate cu un risc crescut de insuficiență cardiacă și mortalitate postoperatorie.

Un biomarker emergent este Factorul de diferențiere și creștere 15 (GDF-15), ale cărui niveluri crescute sunt predictive pentru mortalitate și complicații majore postoperatorii. Alți markeri biochimici, precum proteina de legare a acizilor grași de tip cardiac (h-FABP) și supresia solubilă a genei tumorale 2 (sST-2), oferă informații despre leziunile cardiace timpurii și remodelarea cardiacă.

În plus, leziunea renală acută este o complicație frecventă după chirurgia cardiacă, iar biomarkerii precum NGAL și KIM-1 sunt utilizați pentru detectarea timpurie a disfuncției renale. În ceea ce privește perspectivele viitoare, cercetările se concentrează pe noi biomarkeri, cum ar fi microARN-urile (miR-21, miR-208), galectina-3 și osteoprotegerina, care ar putea îmbunătăți stratificarea riscurilor și personalizarea tratamentului postoperator.

Review-ul concluzionează că biomarkerii joacă un rol esențial în chirurgia cardiovasculară, permițând o monitorizare mai precisă a pacienților și contribuind la luarea deciziilor clinice.

## **Concluzii generale**

1. Hipocalcemia intraoperatorie și postoperatorie apare frecvent după operația de bypass cardiopulmonar și a fost semnificativ asociată cu scorul VIS.

2. Calciul ionizat a fost asociat cu parametri acuți relevanți, cum ar fi timpul de bypass cardiopulmonar, timpul de clampare aortică, orele de ventilație mecanică și durata spitalizării. Valori mai scăzute au fost asociate cu mortalitate crescută la un an.

3. Nivelurile preoperatorii de vitamina D au fost semnificativ mai mari la cei care au prezentat IRA în timpul spitalizării, însă fără diferențe de mortalitate în timpul urmăririi la un an.

4. Nivelul vitaminei D, cât și valoarea  $VIS > 15$  au fost predictorii semnificativi ai evoluției nefavorabile după o intervenție chirurgicală majoră pe cord la pacientul adult.

5. Fluctuațiile nivelurilor perioperatorii de calciu ionic nu au afectat funcția sistolică ventriculară stângă înainte și după intervențiile chirurgicale cardiovasculare majore care au necesitat CEC.

6. O scădere semnificativă a nivelurilor preoperatorii de vitamina D la persoanele cu o fracție de ejeție mai mică de 50% se corelează cu o evoluție clinică mai nefavorabilă.

7. Nivelurile scăzute de calciu preoperator au fost semnificativ asociate cu hemoragia postoperatorie din intervențiile chirurgicale cardiace majore și se corelează cu necesarul de hemostază farmacologică și cu cel de transfuzie de masă eritrocitară.

8. Nivelurile scăzute de vitamina D preoperator au fost, de asemenea, asociate cu sângerări mai severe în primele 48 de ore.

9. Studiul nostru evidențiază impactul potențial al vitaminei D asupra funcției perioperatorii a ventriculului stâng, stabilind paralele cu rolul său (deja confirmat) din insuficiența cardiacă cronică.

10. Viitoarele cercetări ar trebui să investigheze biomarkerii de performanță cardiacă postoperatorie (negativi sau pozitivi), cu accent pe hipocalcemia severă și/sau deficiența de vitamina D, urmărind evoluția clinică a pacienților după corectarea dezechilibrelor.

11. În timp ce biomarkerii tradiționali, cum ar fi markerii inflamatori și troponinele cardiace, sunt bine documentați în predicția riscului chirurgical și în ghidarea deciziilor clinice, rolurile calciului și vitaminei D încep să câștige, și ele recunoaștere.

12. Integrarea gestionării calciului și vitaminei D la alte strategii farmacologice bazate pe biomarkeri sporește precizia și eficacitatea intervențiilor chirurgicale cardiovasculare, promovând o abordare mai holistică a îngrijirii pacienților. Pe măsură ce cercetările continuă să evolueze, un panel complet de biomarkeri, care include atât biomarkerii tradiționali, cât și calciul și vitamina D, va fi crucial pentru dezvoltarea terapiei intensive din cadrul chirurgiei cardiovasculare.

## **Originalitatea și contribuțiile inovative ale cercetării doctorale**

Domeniul cercetării biomarkerilor serici la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cardiace majore cu utilizarea CEC este încă la început și insuficient explorat. Originalitatea prezentei teze constă în investigarea rolului clinic al calciului și vitaminei D asupra evoluției postoperatorii a acestei categorii de pacienți, într-un context în care studiile existente nu au reușit să ajungă la un consens cu privire la influența calciului și a metabolismului său asupra evenimentelor clinice majore și depresiei miocardice la această subpopulație particulară de pacienți ce beneficiază de CEC.

Contrar percepției general acceptate privind rolul homeostaziei calciului în funcția inotropă cardiacă, cercetările nu au demonstrat în mod clar corelații între deficitul sau fluctuațiile calciului și profilurile hemodinamice (debit cardiac, volum-bătaie, rezistențe vasculare periferice etc.). În plus, studiile din acest domeniu s-au concentrat în principal pe alte tulburări electrolitice, cum ar fi hipopotasemia și hipomagnezemia. De asemenea, terapia de suplimentare cu calciu ionic în timpul CEC nu are indicații clare bine stabilite.

Punctul forte al acestui studiu a fost reprezentat de determinările seriate și standardizate ale nivelurilor de calciu și vitamina D în diferite momente perioperatorii importante, oferind astfel o perspectivă cuprinzătoare asupra comportamentului acestor biomarkeri, de la preoperator până la externarea din secția de terapie intensivă. Prin stabilirea unor parametri simpli și clari (precum necesitatea de medicație inotropă, fracția de ejecție pre- și postoperatorie, durata CEC, durata ventilației mecanice, durata spitalizării în terapie intensivă, volumul de sânge pierdut prin drenul toracic, etc.), am urmărit să testăm și să investigăm dacă fluctuațiile biomarkerilor menționați influențează în vreun fel acești parametri, pentru a extrage concluzii care să contribuie cu adevărat la cunoștințele actuale și să traseze noi direcții de tratament. Astfel, am reușit să aducem dovezi noi privind valoarea predictivă a calciului în CEC, să infirmăm alte ipoteze și, nu în ultimul rând, să deschidem noi direcții și perspective de cercetare viitoare prin review-ul realizat.

---

SUMMARY OF DOCTORAL THESIS

# Calcium in cardiopulmonary bypass weaning in Cardiovascular surgery

---

Doctoral candidate: **Adrian ȘTEF**

---

PhD supervisor: **Prof. Dr. Anca Dana BUZOIANU**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

## TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Calcium in cardiovascular surgery .....</b>	<b>5</b>
1.1. Calcium Ion and Cardiomyocytes .....	5
1.2. Variations in Calcium Levels After Cardiopulmonary Bypass .....	8
1.3. Impact of Hypocalcemia on the Cardiovascular System .....	6
1.4. Calcium Chloride vs. Calcium Gluconate.....	7
1.5. Cardiovascular Effects of Calcium Administration .....	7
1.6. Adverse Effects of Calcium Administration .....	8
<b>2. Cardiopulmonary Bypass .....</b>	<b>9</b>
2.1. Management of Cardiopulmonary Bypass Weaning.....	9
2.2. Hemodynamic Monitoring and Echocardiographic Evaluation .....	10
2.3. Checklist Before Separation from Extracorporeal Circulation	11
2.4. Factors Influencing Difficult CPB Weaning.....	12
2.5. Management of Difficult Weaning .....	13
<b>3. Mechanisms and Risk Factors of Ventricular Dysfunction .....</b>	<b>15</b>
3.1. Severe Right Ventricular Failure.....	15
3.2. Left Ventricular Failure.....	16
3.3. Diastolic Dysfunction.....	19
3.4. Vasoplegic Syndrome.....	20
3.5. Advanced Mechanical Assist Devices ă.....	20
<b>4. Coagulation Disorders in Major Cardiovascular Surgery .....</b>	<b>23</b>
<b>PERSONAL CONTRIBUTION .....</b>	<b>25</b>
<b>5. Aims and Objectives.....</b>	<b>27</b>
<b>6. General Methodology .....</b>	<b>27</b>
<b>7. Study 1. Investigation of Possible Correlations Between Calcium Metabolism Biomarkers and Perioperative Clinical Events in Major Cardiovascular Surgery – An Exploratory Study .....</b>	<b>29</b>
6.1. Introduction.....	29
7.2. Objectives.....	30
7.3. Materials and Methods.....	30
7.4. Results.....	32
7.5. Discussions.....	38
7.6. Limitations .....	40
7.7. Conclusins.....	40
<b>8. Study 2. Perioperative Modulation of Left Ventricular Systolic Performance – A Retrospective Study on Ionic Calcium and Vitamin D in Cardiac Surgery Patients.....</b>	<b>43</b>

8.1. Introduction.....	43
8.2. Objectives.....	44
8.3. Materials and Methods.....	44
8.4. Results.....	47
8.5. Discussions.....	54
8.6. Conclusions.....	57
<b>9. Study 3. The Influence of Perioperative Blood Calcium Levels on Postoperative Bleeding in Major Cardiac Surgery – A Retrospective Study.....</b>	<b>59</b>
9.1. Introduction.....	59
9.2. Objectives.....	60
9.3. Materials and Methods.....	60
9.4. Results.....	61
9.5. Discussions.....	65
9.6. Limitări .....	67
9.7. Conclusions .....	67
<b>10. Study 4. The Inotropic Vasoactive Score and Vitamin D Levels as Prognostic Factors in Cardiovascular Surgery – A Single-Center Study .....</b>	<b>69</b>
10.1. Introduction .....	69
10.2. Materials and Methods .....	69
10.3. Results .....	70
10.4. Discussions .....	74
10.5. Limitations.....	75
10.6. Conclusions .....	75
<b>11. The Value of Biomarkers in Cardiopulmonary Bypass Weaning .....</b>	<b>77</b>
11.1. Inflammatory Biomarkers .....	79
11.2. Myocardial Injury Biomarkers .....	80
11.3. Renal Injury Biomarkers.....	85
11.4. Future Perspectives .....	86
<b>12. General conclusions .....</b>	<b>89</b>
<b>13. Originality and Innovative Contributions of the Doctoral Research .....</b>	<b>91</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>93</b>

**Key words:** calcium, vitamin D, cardiac biomarkers, cardiopulmonary bypass (CPB), ejection fraction, VIS Score, myocardial injury, coagulopathy.

## **Introduction**

Cardiovascular surgery is a critical domain in modern medicine, with over one million procedures performed annually. Cardiopulmonary bypass (CPB) is indispensable for open-heart surgeries, yet weaning from CPB remains a critical phase, necessitating a multidisciplinary approach to ensure a safe transition to autonomous cardiac and pulmonary function.

Advancements in CPB weaning include the use of vasopressors, inotropes, and mechanical circulatory support devices; however, further studies are required to optimize therapeutic strategies. Factors such as anesthesia type, anesthetic protocols, and cardioplegia solutions significantly influence postoperative outcomes.

Pharmacological agents such as catecholamines, phosphodiesterase inhibitors, levosimendan, and calcium are utilized for hemodynamic support. However, the lack of consensus regarding the optimal calcium level warrants further investigation.

The present thesis aims to analyze the clinical role of calcium and vitamin D in the immediate postoperative evolution of patients undergoing major cardiac surgery requiring cardioplegia and extracorporeal mechanical support. Specific objectives include correlations between calcium and vitamin D levels and perioperative left ventricular systolic function, perioperative clinical events (CPB time, postoperative evolution, hospitalization duration, mechanical ventilation duration), severity scores, and postoperative bleeding.

This thesis seeks to provide evidence regarding the impact of serum calcium levels and other cardiac biomarkers monitored during CPB weaning and the immediate postoperative period. The primary objective is to evaluate whether fluctuations in these parameters influence the clinical course of critically ill patients, with the goal of developing new tools for surgical risk stratification and identifying predictors associated with unfavorable outcomes in cardiovascular surgery.

## **Current State of Knowledge**

Calcium and vitamin D are fundamental in maintaining and regulating normal cardiac function, playing crucial roles in cardiomyocyte contraction and relaxation. In cardiovascular surgery, CPB weaning is a critical phase requiring meticulous management to prevent hemodynamic instability, particularly in patients with pre-existing ventricular dysfunction.

Emerging evidence suggests that both ionized calcium and vitamin D deficiencies are prevalent in cardiac surgery patients and are independently associated with increased risks of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events. Investigating these interconnected biomarkers within the clinical and pathophysiological context of cardiac performance—especially left ventricular systolic function—provides valuable insights into whether imbalances in calcium or vitamin D levels contribute to adverse postoperative outcomes.

The administration of calcium salts is frequently employed to support cardiac contractility; however, its effects remain controversial. Hypercalcemia may lead to severe complications, such as "stone heart" phenomena.

Fluctuations in serum calcium levels during and after CPB are common, influenced by hemodilution, citrate-based solutions, and acid-base balance alterations. Post-CPB hypocalcemia may contribute to hypotension, myocardial dysfunction, and weaning difficulties, while abnormal calcium levels increase the risk of arrhythmias. Pharmacological strategies for postoperative management include inotropic agents and careful cardiac function monitoring through transesophageal echocardiography and hemodynamic parameters.

Beyond its impact on cardiac function, calcium also plays a key role in coagulation. Approximately 10% of cardiac surgery patients experience significant bleeding, and 20–40% require transfusions. Post-CPB coagulopathy is a complex phenomenon influenced by hemodilution, intraoperative blood loss, and coagulation cascade activation.

This thesis highlights calcium as a crucial factor in both myocardial function and coagulation processes in cardiac surgery. While its administration is common, careful balance is required to avoid complications. Advanced monitoring strategies and multidisciplinary approaches remain essential for optimizing treatment and improving postoperative outcomes in open-heart surgery patients.

### **Personal Contribution**

#### **Study 1: Investigation of Potential Correlations Between Calcium Metabolism Biomarkers and Perioperative Clinical Events in Major Cardiovascular Surgery**

This study investigates how fluctuations in calcium levels and its metabolic biomarkers influence clinical outcomes in patients undergoing major cardiovascular surgeries. Ionized calcium plays a crucial role in myocardial contractility, blood pressure regulation, and coagulation mechanisms, being regulated by parathyroid hormone and vitamin D. In the context of cardiac surgery, particularly with the use of cardiopulmonary bypass (CPB), calcium levels undergo significant alterations due to hemodilution, administration of citrate-based solutions, and interactions with perioperative medications.

In current clinical practice, calcium salts are frequently administered to stabilize patients experiencing hemodynamic instability post-CPB. However, scientific evidence regarding the benefits of this practice remains contradictory. Some studies suggest that calcium administration following separation from extracorporeal circulation improves hemodynamic parameters by increasing cardiac index, stroke volume, and mean arterial pressure. Conversely, other research indicates a possible association between elevated calcium levels and an increased risk of heart failure, implying that calcium use could exert detrimental effects on myocardial function, particularly in the setting of ischemia-reperfusion injury.

This observational study, conducted on a cohort of 83 patients undergoing major cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, analyzed serum calcium and vitamin D levels in relation to postoperative outcomes. Results demonstrated a significant reduction in ionized calcium levels during CPB, from a preoperative mean of 1.35 mmol/L to a minimum of 1.01 mmol/L. While this decline was anticipated, its clinical implications remain incompletely understood.

Among the complications recorded in this study, acute kidney injury was one of the most frequent, affecting nearly one-quarter of patients (22.9%). Additionally, 2.4% of patients experienced major bleeding, and 1.2% suffered an ischemic stroke. One-year postoperative mortality was recorded at 7.2%. Regarding pharmacological support during CPB weaning, the vasoactive-inotropic score (VIS), which reflects the use of inotropic and vasopressor agents, was elevated in the immediate postoperative period, with a median intraoperative value of 4, followed by a gradual decrease in the following days.

The data obtained suggest a complex relationship between calcium levels, cardiovascular function, and postoperative complications, though this association is not yet fully elucidated. On one hand, a reduction in ionized calcium may contribute to hemodynamic instability, necessitating correction. On the other hand, calcium administration should be approached with caution due to its potential adverse effects on myocardial function and coagulation.

In conclusion, this study underscores the importance of close monitoring of calcium and other biomarkers involved in phosphocalcic metabolism in cardiovascular surgery. Although calcium administration remains a widespread practice, current evidence does not sufficiently support its routine use. Further studies are needed to clarify the exact role of calcium in postoperative outcomes and to better guide therapeutic strategies in this field.

#### **Study 2. Perioperative Modulation of Left Ventricular Systolic Performance: A Retrospective Study on Ionized Calcium and Vitamin D in Cardiac Surgery Patients**

This study examines how fluctuations in ionized calcium and vitamin D levels influence left ventricular systolic function in patients undergoing cardiac surgery. Left ventricular dysfunction, myocardial infarction,

and low cardiac output syndrome are common complications following open-heart surgery, affecting between 8% and 12% of patients. Identifying biomarkers involved in these processes is crucial for preventing complications and improving postoperative outcomes.

During cardiac surgery, the use of cardiopulmonary bypass (CPB) disrupts electrolyte and hormonal balance, potentially impairing the heart's ability to resume normal function postoperatively. In this critical phase, inotropic pharmacological agents are required to support myocardial contractility. Among these, beta-agonists and calcium salts are commonly administered; however, the benefits of calcium supplementation remain unclear. Some studies suggest that low serum calcium levels are associated with impaired systolic function, whereas others indicate a correlation between elevated calcium levels and heart failure.

The study was conducted on a cohort of 83 patients who underwent major cardiovascular interventions with CPB. They were divided into two groups based on left ventricular ejection fraction (LVEF): patients with an LVEF below 50% and those with an LVEF above 50%. Ionized calcium and vitamin D levels were monitored preoperatively, during CPB, immediately postoperatively, at 24 hours, and upon discharge from the intensive care unit. Additionally, relevant clinical parameters were assessed, including CPB duration, aortic cross-clamp time, mechanical ventilation time, vasoactive-inotropic score (VIS), and length of stay in intensive care.

The study results revealed that preoperative vitamin D levels were significantly lower in patients with ventricular dysfunction ( $p=0.048$ ), suggesting a possible link between vitamin D deficiency and impaired cardiac performance. Conversely, ionized calcium levels did not differ significantly between the two groups. Ejection fraction decreased significantly in patients with initially reduced values, but no clear correlation was observed with changes in ionized calcium levels.

The average CPB duration was approximately 100 minutes, with an aortic cross-clamp time of 77 minutes. Postoperative mechanical ventilation lasted an average of 5 hours, and patients remained in intensive care for a mean of 3 days. The vasoactive-inotropic score was higher in patients with ventricular dysfunction, indicating an increased need for inotropic support. Regarding postoperative complications, acute kidney injury was observed in 27.7% of patients, and 7.2% of them died within one year after surgery.

This study suggests that vitamin D may have a more significant impact on cardiac function than ionized calcium, yet the relationship between these biomarkers and ventricular performance requires further investigation. Although calcium is routinely used for hemodynamic support, clinical data remain insufficient to establish a standardized protocol for its administration. Given the high prevalence of postoperative ventricular dysfunction, a better understanding of the underlying physiological mechanisms could contribute to optimizing therapeutic strategies and reducing postoperative complications.

### **Study 3. The Influence of Perioperative Blood Calcium Levels on Postoperative Bleeding in Major Cardiac Surgery: A Retrospective Study**

This study investigates the impact of ionized calcium levels on postoperative bleeding in patients undergoing major cardiac surgeries requiring cardiopulmonary bypass (CPB). Calcium is a crucial element in the coagulation process, playing a central role in clot formation and stabilization. During CPB, calcium levels may be disrupted due to hemodilution, pH alterations, and the use of citrate-based anticoagulants, which can impair coagulation and subsequently increase the risk of postoperative bleeding.

Hypocalcemia, a common complication during CPB, is associated not only with coagulation disturbances but also with hemodynamic instability, reduced myocardial contractility, and an increased risk of arrhythmias. Conversely, hypercalcemia, though less frequently encountered, may induce a hypercoagulable state, increasing the risk of thrombotic events. These opposing effects make calcium level optimization a clinical challenge, with no clear consensus on the ideal target values.

The study was conducted on a retrospective cohort of 83 patients undergoing major cardiovascular interventions. Ionized calcium levels were measured preoperatively, at CPB weaning, and at regular intervals

during the first 24 hours postoperatively. Additionally, the volume of blood drained via mediastinal chest tubes and the need for surgical hemostasis or administration of hemostatic agents were analyzed.

Results indicated that lower perioperative ionized calcium levels were associated with an increased risk of postoperative bleeding. Patients with perioperative hypocalcemia exhibited higher blood drainage volumes in the first 24 hours and required surgical hemostasis or antifibrinolytic therapy more frequently. Furthermore, the study identified a correlation between low calcium levels and the necessity for postoperative blood transfusions.

Regarding associated complications, 21.6% of patients had chronic kidney disease, and 22.8% were on chronic anticoagulant therapy preoperatively. These conditions represented additional factors influencing both calcium levels and hemorrhagic risk. Moreover, patients with lower calcium levels experienced prolonged mechanical ventilation and extended intensive care unit (ICU) stays.

In conclusion, the study confirms the importance of monitoring and managing ionized calcium levels in major cardiac surgery. Perioperative hypocalcemia may contribute to an increased risk of postoperative bleeding, requiring particular attention in developing strategies for calcium level correction. However, it remains unclear whether systematic calcium supplementation could mitigate hemorrhagic risk, warranting further studies to establish an optimal administration protocol.

#### **Study 4. The Vasoactive-Inotropic Score and Vitamin D Levels as Prognostic Factors in Cardiovascular Surgery: A Single-Center Study**

This study examines the role of the vasoactive-inotropic score (VIS) and vitamin D levels as prognostic factors in cardiovascular surgery. Commonly used risk scores, such as EuroScore II and the Society of Thoracic Surgeons (STS) score, are based on preoperative factors, whereas VIS reflects the postoperative requirement for pharmacologic support, indicating the degree of hemodynamic instability after surgery. A higher VIS denotes an increased need for vasopressors and inotropes and is associated with a poorer prognosis.

Vitamin D is implicated in cardiovascular function, exerting effects on vascular tone and arrhythmic risk. This study investigated whether preoperative vitamin D levels and VIS scores could predict postoperative outcomes in patients undergoing major cardiac surgery.

The research was conducted on a cohort of 83 patients, retrospectively selected from a total of 300 patients operated on during the study period. All included patients had preoperative 25-hydroxyvitamin D (25-OH vitamin D) levels measured and were monitored postoperatively in the ICU. Exclusion criteria comprised emergency surgeries, severe preoperative hemodynamic instability, prior vitamin D supplementation, and hospital stays shorter than 24 hours.

Results showed that 78.3% of patients had vitamin D levels below 20 ng/mL, while 21.7% had levels above this threshold. No significant differences were found between the two groups regarding age, body mass index (BMI), mechanical ventilation duration, hospital length of stay, or CPB time. However, patients with vitamin D deficiency (<20 ng/mL) had a significantly higher postoperative VIS compared to those with normal vitamin D levels (3.5 vs. 1.3;  $p < 0.04$ ), suggesting greater hemodynamic instability and an increased need for pharmacologic support.

Hemodynamic support medications included dopamine, dobutamine, epinephrine, and norepinephrine, administered in variable doses according to individual patient requirements. Statistical analysis was conducted using standard methods, including the Student's t-test, the Mann-Whitney U test, and ROC curve analysis to assess the sensitivity and specificity of predictive factors.

In conclusion, this study highlights that patients with vitamin D deficiency require more intensive cardiovascular pharmacologic support postoperatively, suggesting a potential link between low vitamin D levels and hemodynamic instability following surgery. While the findings indicate that vitamin D may play a crucial role in postoperative recovery, further studies are necessary to confirm these observations and determine whether preoperative vitamin D supplementation could improve patient outcomes.

## **The Value of Biomarkers in Cardiopulmonary Bypass Weaning – A Review**

This review explores the role of biomarkers in the monitoring and prognosis of patients undergoing major cardiac surgery, particularly in the context of cardiopulmonary bypass (CPB) weaning. Biomarkers provide valuable insights into perioperative pathophysiological processes, aiding in early diagnosis and optimizing the management of postoperative complications. Although numerous studies have investigated the utility of biomarkers in this context, there remains a clear need for markers with adequate predictive value, especially for short-term prognostic evaluation.

Among the most widely used biomarkers are those associated with inflammation, myocardial injury, and organ dysfunction. Elevated inflammatory biomarkers are correlated with increased postoperative mortality and higher risks of myocardial infarction, stroke, and congestive heart failure. C-reactive protein (CRP), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), and Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) are frequently monitored inflammatory markers for identifying patients at increased risk of complications.

Markers of myocardial injury, such as cardiac troponins (cTnI, cTnT) and creatine kinase-MB (CK-MB), are critical in detecting postoperative myocardial damage. Significant increases in these markers correlate with the severity of cardiac injury and may indicate the need for intensive postoperative monitoring. Additionally, natriuretic peptides (NT-proBNP, MR-proANP) are used to assess cardiac function, with elevated levels associated with a higher risk of heart failure and postoperative mortality.

An emerging biomarker is Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15), whose elevated levels predict postoperative mortality and major complications. Other biochemical markers, such as heart-type fatty acid-binding protein (h-FABP) and soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2), provide insights into early myocardial injury and cardiac remodeling.

Furthermore, acute kidney injury is a common complication following cardiac surgery, with biomarkers such as NGAL and KIM-1 being used for early detection of renal dysfunction. Looking toward the future, research is focusing on novel biomarkers, including microRNAs (miR-21, miR-208), galectin-3, and osteoprotegerin, which could enhance risk stratification and facilitate personalized postoperative treatment.

This review concludes that biomarkers play an essential role in cardiovascular surgery by enabling more precise patient monitoring and guiding clinical decision-making.

### **General Conclusions**

1. Intraoperative and postoperative hypocalcemia frequently occurs following cardiopulmonary bypass surgery and has been significantly associated with the VIS score.
2. Ionized calcium levels were correlated with key acute parameters, including CPB duration, aortic cross-clamp time, mechanical ventilation hours, and hospital length of stay. Lower levels were associated with increased one-year mortality.
3. Preoperative vitamin D levels were significantly higher in patients who developed acute kidney injury (AKI) during hospitalization; however, no differences in one-year mortality were observed.
4. Both vitamin D levels and a VIS score >15 were significant predictors of unfavorable outcomes following major cardiac surgery in adult patients.
5. Perioperative fluctuations in ionized calcium levels did not impact left ventricular systolic function before or after major cardiovascular surgeries requiring CPB.
6. A significant preoperative decline in vitamin D levels in patients with an ejection fraction below 50% correlated with a more unfavorable clinical course.
7. Lower preoperative calcium levels were significantly associated with postoperative bleeding in major cardiac surgeries, correlating with the need for pharmacologic hemostasis and red blood cell transfusion.
8. Low preoperative vitamin D levels were also associated with more severe bleeding in the first 48 hours postoperatively.

9. Our study highlights the potential impact of vitamin D on perioperative left ventricular function, drawing parallels with its already established role in chronic heart failure.
10. Future research should investigate postoperative cardiac performance biomarkers (both negative and positive), focusing on severe hypocalcemia and/or vitamin D deficiency and their effects on clinical outcomes after correcting these imbalances.
11. While traditional biomarkers, such as inflammatory markers and cardiac troponins, are well-documented in surgical risk prediction and clinical decision-making, the roles of calcium and vitamin D are also beginning to gain recognition.
12. Integrating calcium and vitamin D management with other biomarker-based pharmacological strategies enhances the precision and efficacy of cardiovascular surgical interventions, promoting a more holistic approach to patient care. As research continues to evolve, a comprehensive biomarker panel—including both traditional biomarkers and calcium and vitamin D—will be crucial for advancing intensive therapy in cardiovascular surgery.

### **Originality and Innovative Contributions of the Doctoral Research**

The field of serum biomarker research in patients undergoing major cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) remains in its early stages and is insufficiently explored. The originality of this dissertation lies in its investigation of the clinical role of calcium and vitamin D in the postoperative outcomes of this patient population. Existing studies have failed to reach a consensus regarding the influence of calcium and its metabolism on major clinical events and myocardial depression in this specific subgroup of patients undergoing CPB.

Contrary to the widely accepted perception of calcium homeostasis as a key factor in cardiac inotropic function, research has not clearly demonstrated correlations between calcium deficiency or fluctuations and hemodynamic profiles (e.g., cardiac output, stroke volume, peripheral vascular resistance). Furthermore, prior studies in this field have primarily focused on other electrolyte disturbances, such as hypokalemia and hypomagnesemia. Additionally, calcium ion supplementation therapy during CPB lacks well-established, standardized indications.

A major strength of this study was the serial and standardized measurement of calcium and vitamin D levels at critical perioperative time points, providing a comprehensive perspective on the behavior of these biomarkers from the preoperative period through ICU discharge. By establishing straightforward and objective parameters—such as inotropic medication requirements, pre- and postoperative ejection fraction, CPB duration, mechanical ventilation time, ICU length of stay, and blood loss through chest drainage—this study aimed to assess whether fluctuations in the mentioned biomarkers influence these parameters in a clinically significant manner. The findings contribute to current knowledge and help define new treatment directions.

Through this research, we have provided novel evidence regarding the predictive value of calcium during CPB, refuted certain prior hypotheses, and, most importantly, paved the way for future research directions through our comprehensive review.