

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Vladimir Milovanović

**Procena efekata modifikovane ultrafiltracije u
pedijatrijskoj kardiohirurgiji**

Doktorska disertacija

Beograd, 2019.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Vladimir Milovanović

**Evaluation of the importance of modified
ultrafiltration in pediatric cardiac surgery**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2019.

Mentor doktorske disertacije:

Prof dr Slobodan Ilić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Komentor doktorske disertacije:

Doc dr Ivan Soldatović, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

Prof dr Svetozar Putnik, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof dr Mila Stajević-Popović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof dr Aleksandar Redžek, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Procena efekata modifikovane ultrafiltracije u pedijatrijskoj kardiohirurgiji

SAŽETAK

Uvod: Kardiopulmonalni bajpas (KPB), pogotovo u pedijatrijskoj kardiohirurgiji, je značajan uzrok postoperativnog morbiditeta. Pedijatrijski pacijenti, zbog primene KPB-a, razvijaju snažnu sistemsku inflamatornu reakciju koja rezultira povećanom propustljivošću kapilara i multiorganskom disfunkcijom. Ultrafiltracija, tokom i posle KPB-a, je značajna tehnika u borbi protiv neželjenih efekata KPB-a. Modifikovana ultrafiltracija (MUF) je u prethodnim godinama postala široko prihvaćena tehnika ultrafiltracije u pedijatrijskoj kardiohirurgiji. Ova studija ima za cilj da ispita da li primena MUF, kao dela kombinovane strategije ultrafiltracije (sa konvencionalnom ultrafiltracijom), ima uticaj na parametre kliničkog stanja ranog postoperativnog toka dece operisane zbog urođenih srčanih mana, a u uslovima smanjene upotrebe hipotermije i smanjenja stepena hemodilucije.

Materijal i metode: Studija je obuhvatila 98 uzastopnih pedijatrijskih pacijenata (velika kohorta) telesne mase do 12 kg, sa urođenim srčanim manama koji su podvrgnuti kardiohirurškoj korekciji upotrebom KPB-a. Pacijenti su podeljeni u dve grupe na osnovu sprovedene procedure (MUF i Non MUF), a posebna pažnja je posvećena pacijentima telesne mase do 5 kg (mala kohorta, 49 pacijenata). Standardizovani institucionalni anesteziološki i perfuzioni protokoli su primenjeni kod sve operisane dece. Izostanak MUF u non MUF grupi je bila jedina razlika u perfuzionj praksi operisanih pacijenata.

Rezultati: Post filtracioni hematokrit je bio statistički značajno veći u MUF grupi obe kohorte (velika kohorta $p=0.001$; mala kohorta $p=0.04$). U postoperativnom toka pacijenti MUF grupe ređe su zahtevali transfuziju deplazmatisanih eritrocita (velika kohorta $p=0.01$; mala kohorta $p=0.07$), ali su češće primali sveže smrznutu plazmu (velika kohorta $p=0.04$; mala kohorta $p=0.05$). Među grupama obe kohorte nije bilo razlike u hemodinamskom statusu, postoperativnoj drenaži, brojnim respiratornim parametrima i dužini mehaničke ventilacije, dužini boravka u odeljenju intenzivne nege i dužini hospitalizacije.

Zaključak: Ukoliko konvencionalana ultrafiltracija obezbedi adekvatnu hemokoncentraciju, MUF ne rezultira pozitivnim efektima, osim smanjene potrebe za postoperativnom transfuzijom krvi. Sa druge strane, MUF uzrokuje veću primenu sveže smrznute plazme u postoperativnom periodu. Od naročitog interesa je da ovo važi i za pacijente telesne mase do 5 kg, kod kojih bi MUF trebalo da ima najizraženije pozitivne efekte.

Ključne reči: modifikovana ultrafiltracija, konvencionalna ultrafiltracija, pedijatrijska kardiohirurgija, klinički ishod

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: rekonstruktivna hirurgija

Evaluation of the importance of modified ultrafiltration in pediatric cardiac surgery

ABSTRACT

Introduction: Cardiopulmonary bypasses (CPB), particularly in pediatric cardiac surgery, significantly contributes to the development of postoperative morbidity. Pediatric patients due to CPB develop a systemic inflammatory response syndrome which increases total body water and may result in multi-organ dysfunction. Ultrafiltration, during and after CPB, is an important tool which mitigates these side effects. Modified ultrafiltration (MUF) has gained wide acceptance as a powerful tool against cardiopulmonary bypass morbidity in the previous years. The present study aimed to reevaluate the importance of MUF as a part of combined ultrafiltration strategy on early clinical outcomes in infants undergoing pediatric cardiac surgery within conditions of decreased use of hypothermia and mitigation of hemodilution.

Methods: Ninety-eight patients (overall cohort) weighing less than 12 kg who underwent surgical repair with cardiopulmonary bypass for functionally biventricular congenital heart disease were randomized to receive modified and conventional ultrafiltration (MUF group) or just conventional ultrafiltration (No MUF group). A special attention was paid to forty-nine neonates and infants weighing less than 5 kg (small cohort), where the benefits of ultrafiltration are expected to be more pronounced. Patient management was standardized, the outcome assessors were blinded to group allocation.

Results: Post filtration hematocrit was significantly higher in the MUF group for both cohorts (overall cohort $p=0.001$; LW cohort $p=0.04$), but not at other time points. During the postoperative course, patients in the MUF group received fewer packed red blood cells, (overall cohort $p=0.01$; LW cohort $p=0.07$), but required more fresh frozen plasma (overall cohort $p=0.04$; LW cohort $p=0.05$). There was no difference between groups in hemodynamic state, chest tube output, duration of mechanical ventilation, respiratory parameters, duration of intensive care unit and hospitalization stay.

Conclusions: If conventional ultrafiltration provides adequate hemoconcentration modified ultrafiltration does not provide additional positive benefits except for reduction in blood cell transfusion, This, however, comes at the cost of needing more fresh frozen plasma. Of particular importance is that this also applies to infants with weight below 5 kg where modified ultrafiltration was supposed to have the greatest positive impact.

Keywords: modified ultrafiltration; conventional ultrafiltration; pediatric cardiac surgery; clinical outcomes

Scientific field: medicine

Specific scientific field: reconstructive surgery

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Specifičnosti deteta kao kardiohirurškog pacijenta.....	1
1.1.1. Fiziološke osobenosti novorođenčeta i odojčeta.....	2
1.1.1.1. Centralni nervni sistem.....	2
1.1.1.2. Kardiovaskularni sistem.....	2
1.1.1.3. Pluća.....	4
1.1.1.4. Bubrezi.....	4
1.1.1.5. Imuni sistem.....	5
1.2. Karakteristike pedijatrijskog KPB-a.....	5
1.2.1. Hemodilucija.....	7
1.2.2. Hipotermija.....	9
1.2.3. Perfuzioni pritisak.....	10
1.2.4. Protok KPB-a.....	11
1.2.5. Regulacija acido-baznog statusa.....	12
1.2.6. Metabolizam glukoze.....	13
1.2.7. Upotreba dubokog hipotermijskog cirkulatornog aresta i regionalne perfuzije malim protocima.....	13
1.3. Sistemska inflamatorna reakcija na KPB kod dece.....	15
1.3.1. Klinička manifestacija SIR kod dece.....	17
1.3.1.1. Srce i pluća.....	18
1.3.1.2. Centralni nervni sistem.....	19
1.3.1.3. Bubrezi.....	21
1.3.1.4. Generalizovani otok čitavog tela.....	21
1.4. Prevencija neželjenih efekata KPB i SIR.....	24
1.4.1. Farmakološki agensi.....	24
1.4.1.1. Kortikosteroidi.....	24
1.4.1.2. Inhibitori serin proteaze.....	25
1.4.1.3. Inhibitori fosfodiesteraze III.....	25
1.4.1.4. Ostali medikamenti.....	25
1.4.2. Biokompatibilni KPB.....	26
1.4.3. Peritonealna dijaliza.....	26
1.4.4. Ultrafiltracija.....	27
1.4.4.1. Konvencionlna ultrafiltracija.....	31
1.4.4.2. Modifikovana ultrafiltracija.....	33
1.4.4.3. Strategije ultrafiltracije.....	37
1.5. Savremeni pedijatrijski KPB.....	38
2. CILJ RADA	41
3. MATERIJAL I METODE	42
3.1. Vreme i mesto ispitivanja.....	42
3.2. Jedinice ispitivanja.....	42
3.3 Statistička analiza.....	47
4. REZULTATI	48
4.1. Klinički profil pacijenata.....	48
4.2. Karakteristike KPB-a i ultrafiltracije.....	51
4.3. Hematokrit.....	52
4.4. Postoperativna primena krvi i njenih derivate, postoperativna laboratorija i drenaža.....	56

4.5. Respiratorni parametri i dužina mehaničke ventilacije.....	63
4.6. Vazoaktivni inotropni skor.....	73
4.7. Dužina boravka u jedinici intenzivne nege, dužina hospitalizacije	76
5. DISKUSIJA.....	78
6. ZAKLJUČCI.....	86
7. LITERATURA.....	87

1. UVOD

Operativno lečenje dece sa urođenim srčanim manama u velikoj većini slučajeva nije moguće bez upotrebe mašine za kardiopulmonalni bajpas (KPB). I pored ogromnog napretka koji je ostvaren u proteklih 60 godina, KPB je nefiziološka, stresogena procedura, koja može da ima brojne negativne efekte na sve organske sisteme. Modifikovana ultrafiltracija (MUF) je procedura koji se koriste za anuliranje negativnih efekata KPB-a u pedijatrijskoj kardiohirurgiji. Da bi se razumeo značaj MUF i karakteristike njegove primene u dečijoj kardiohirurgiji moraju se razumeti specifičnosti pedijatrijskog KPB-a, koji je umnogome drugačiji od onog koji se primenjuje u adultnoj kardiohirurgiji.

1.1 Specifičnosti deteta kao kardiohirurškog pacijenta

Konstruisanje mašine koja može privremeno da zameni funkciju srca i pluća predstavlja polaznu osnovu neslućenog razvoja kardiohirurgije i jedno od najvećih dostignuća medicine 20-tog veka. Počeci primene KPB-a upravo su vezani za pacijente sa urođenim srčanim manama. Prvu uspešnu operaciju na otvorenom srcu uradio je John H. Gibbon 6. maja 1953. godine. Pacijent je bila Cecilia Bevolek, 18-to godišnja devojka sa atrijalnim septalnim defektom, KPB je trajao 45 minuta. Međutim, još u ranom dobu razvoja kardiohirurgije postalo je jasno da postoje značajne razlike u reakciji deteta i odrasle osobe na KPB. Ove razlike su postajale još drastičnije kako se optimalan uzrast za korekciju većine urođenih srčanih mana pomerao ka neonatalnom dobu. Pedijatrijska maksima kako „dete nije mali čovek“ je apsolutno primenjiva u prikazivanju efekata KPB-a na dečiji organizam. Deca, naročito u neonatalnom periodu, reaguju dramatičnije i brže na stimulanse KPB-a zbog njihove jedinstvene fiziologije i nezrelosti svih organa i sistema. Negativni efekti hemodilucije, hipotermije, izloženost stranom materijalu, nepulsativnog protoka, sistemske inflamatorne reakcije te poremećaja koagulacije, mogu bitno uticati na krajnje rezultate operativnog lečenja ovih pacijenata.

1.1.1. Fiziološke osobnosti novorođenčeta i odojčeta

Jedna od osnovnih karakteristika fiziologije novorođenčeta i odojčeta je izrazita promenljivost. Ta promenljivost je rezultat sazrevanja svih organa i organskih sistema koji iz fetalnih uslova postaju sposobni za samostalno funkcionisanje.

1.1.1.1. Centralni nervni sistem

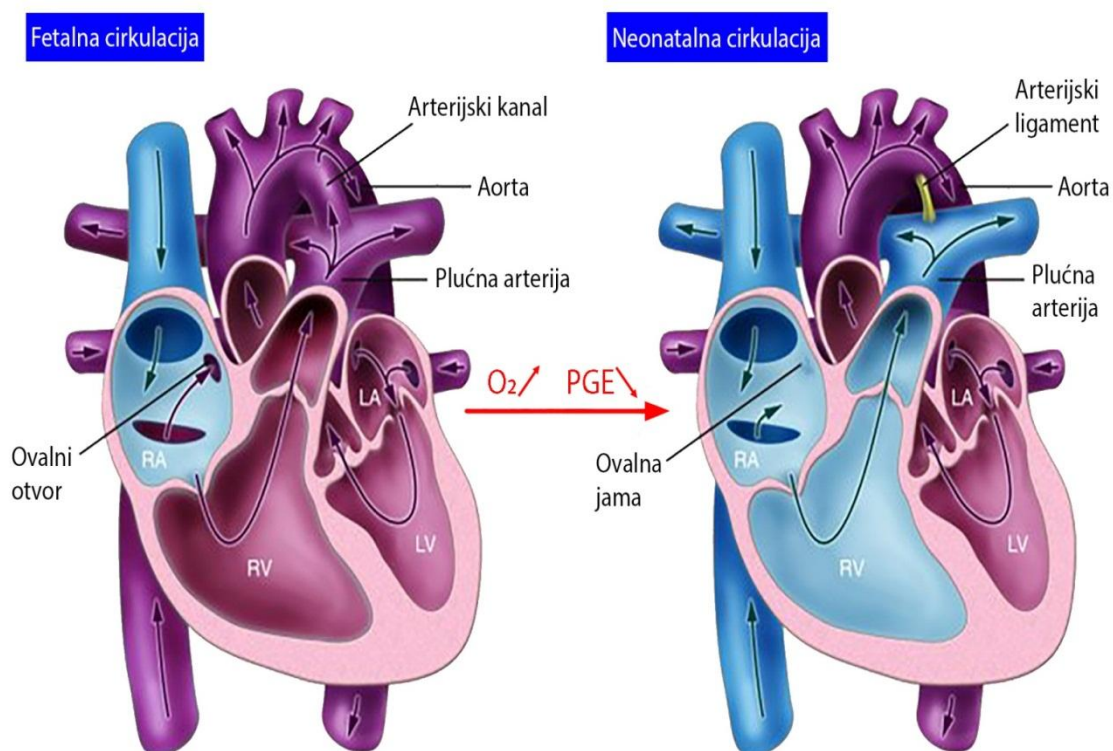
Mozak novorođenčeta se u mnogome razlikuje od mozga odrasle osobe. Razvoj i maturacija centralnog nervnog sistema (CNS) nastavlja se i posle rođenja. Osnovne karakteristike ovog razvoja su poznate, međutim i dalje nema pune spoznaje mehanizama kojima se ostvaruje. Postojeća saznanja uglavnom potiču iz eksperimentalnih studija na životinjama. Period od 6. meseca intrauterinog razvoja do 6. meseca postnatalnog života je period intenzivnog razvoja kortikalnih veza koje omogućavaju perceptivne i kognitivne funkcije [1]. U ovom periodu mozak se karakteriše „plasticitetom“ – potencijalom za remodelovanje usled stimulansa iz okoline [2]. Ukupne energetske potrebe mozga u postnatalnom periodu su nešto manje od onih u fetalnom periodu, a znatno manje od istih kod adultne osobe, verovatno zbog manjeg broja aktivnih sinapsi. Sa druge strane, neonatalni mozak bolje toleriše ishemiju zbog bolje upotrebe visokoenergetskih fosfata [3]. Ovo je potvrđeno i kliničkim iskustvom da deca u neonatalnom uzrastu bolje tolerišu duže periode dubokog hipotemijskog cirkulatornog aresta (DHCA) od odraslih. Promene u fiziološkim karakteristikama moždano-cirkulatorne barijere, nivoa proteina u ekstracelularnoj tečnosti i samom moždanom tkivu određenih delova mozga, dovode do toga da je incidenca intrakranijalnog krvarenja i edema mozga kod neonatusa znatno veća nego kod starijeg deteta [4]. Kod odraslih tokom moždane hipoksije stresom izazvana hiperglikemija povećava intracelularnu acidozu čime se povećava neurološko oštećenje. Kod neonatusa hiperglikemija je, mehanizmima koji nisu poznati, neuroprotektivna [4].

1.1.1.2. Kardiovaskularni sistem

U prvim satima i danima po rođenju dolazi do promene fetalnog obrasca cirkulacije. Zatvara se perzistentni arterijski kanal i ovalni otvor, a tokom prvih 15-tak dana života

dolazi do pada vaskularne rezistencije u plućima (slika 1). Kod pacijenata sa urođenim srčanim manama ove promene mogu da izostanu, što bitno menja obrazac cirkulacije krvi. Postojanje intrakardijalnog i ekstrakardijalnog šantiranja krvi, kao i visoka vaskularna rezistencija u plućima, mogu bitno da utiču i na karakteristike KPB-a.

Neonatalno srce ima malu funkcionalnu rezervu. Osnovni kompenzatorni mehanizam za povećanje minutnog volumena je povećanje srčane frekvence. Drastične promene u pritisku punjenja srca i perifernom vaskularnom otporu se znatno slabije tolerišu nego kod odrasle osobe. Simpatički nervni sistem je još u fazi maturacije, te je kateholaminski odgovor na stres znatno slabiji [5]. Kod novorođenčeta je koronarni protok (proporcionalno telesnoj masi) gotovo dvostruko veći nego kod odrasle osobe. Miociti za energetske potrebe predominantno koriste glukozu, potencijal za korišćenje slobodnih masnih kiselina je znatno manji. Metabolizam kalcijuma u miocitima je značajno drugačiji [6]. Sve ovo ima značajne implikacije na miokardnu protekciju tokom KPB-a. Potencijal miocita za hiperplaziju i angiogenezu takođe utiču na krajni efekat KPB-a na srčani mišić.



Slika 1. Fetalna i neonatalna cirkulacija

1.1.1.3. Pluća

Plućni parenhim po rođenju započinje proces maturacije koji se završava tek u 8. godini života [7]. Broj aktivnih alveola na rođenju je deset puta manji nego kod odrasle osobe. Deca, usled intenzivnog rasta, imaju 2-3 puta veću potrošnju kiseonika po kilogramu telesne mase od odraslih. Posledično je i produkcija CO₂ znatno veća [8]. Sa druge strane stimulativni efekat hipoksije i hiperkapnije na disanje su slabiji kod dece nego kod odraslih. Zbog toga kod dece poremećaj ventilacije iz bilo kog razloga znatno brže vodi respiratornoj insuficijenciji [9]. Respiratorni pokreti kod odraslih su uslovljeni sinhronizacijom dijafragme, kao centralnog respiratornog mišića, i interkostalnih, skalenskih i pektoralnih mišića grudnog koša. Deca imaju horizontalnu poziciju rebara što uz veliku komplijantnost neosifikovanog grudnog koša rezultira znatno smanjenim doprinosom mišića grudnog koša u ostvarivanju respiratornih pokreta. Uloga dijafragme u mehanici disanja je kod dece znatno veća nego kod odraslih. Povećanje minutnog volumena disanja kod dece se ostvaruje povećanjem frekvence disanja, mogućnosti povećanja disajnog volumena su skromne [9]. Inflamatorni i ishemijski efekti KPB-a su znatno izraženiji kod dece što dovodi do oštećenje plućnoga endotela koji rezultira edemom, povećanjem plućne vaskularne rezistencije i plućnom hipertenzijom. To se objašnjava manjim dijametrom disajnih puteva gde svaka inflamatorna povreda može dovesti do značajne opstrukcije [10]. Ovo je posebno od značaja ukoliko se ima u vidu da je kod dece incidenca bronhospazma znatno veća nego kod odraslih [11].

1.1.1.4. Bubrezi

Decu karakteriše veća vaskularna bubrežna rezistencija, preferencijalni protok krvi kroz medulu i posledično manja glomerularna filtracija. Sposobnosti resorpcije i sekrecije bikarbonata su znatno manje, te su acido-bazni i koncentratorno-dilucioni mehanizmi skromnijih mogućnosti nego kod odraslih. Ove fiziološke karakteristike dečijeg bubrega KPB pojačava, što uz prateću hipoperfuziju izaziva znatno češće poremećaje bubrežne funkcije nego kod odraslih [12].

1.1.1.5. Imuni sistem

Aktivacija sistema komplementa ima svoje karakteristike različite od onih u odrasloj populaciji. Mononuklearne ćelije po rođenju započinju svoju funkcionalnu maturaciju koja se završava u prvim mesecima života [13]. Većina komponenti celularnog i humoralnog imuniteta imaju suboptimalne odgovore na stres koji izaziva KPB, čime se bitno pojačava njegov imunosupresivni efekat [14].

1.2. Karakteristike pedijatrijskog KPB-a

Postoje brojne razlike između pedijatrijskog i adultnog KPB-a, osnovne su prikazane u tabeli 1.

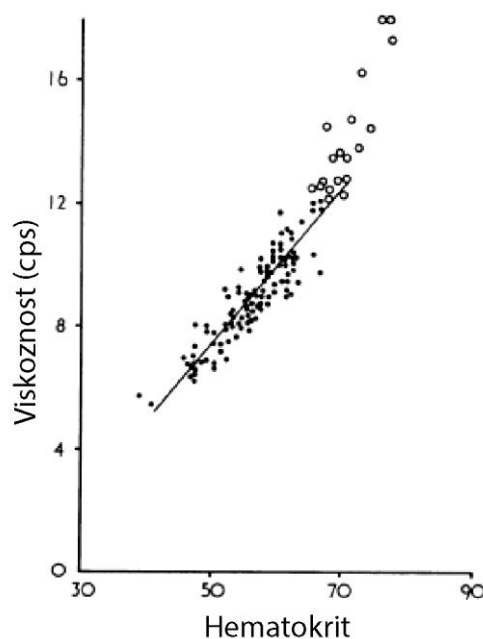
Za uspešno zbrinjavanje pacijenata sa urođenim srčanim manama mora da postoji čitav spektar različitih modela KPB-a koji će omogućiti operacije kod neonatusa, ali i adolescenata koji sa telesnom masom potpuno odgovaraju odraslim osobama. Deca i odojčad imaju znatno manji cirkulatorni volumen krvi, veću potrošnju kiseonika i često vrlo reaktivno plućno vaskularno korito. Usled opisane nezrelosti organskih sistema i fragilnih mehanizama termoregulacije, KPB ima brojne konsekvence na toleranciju ishemije i inflamatorni odgovor deteta. Pojedine kompleksne intervencije zahtevaju potpuno odsustvo krvi iz operativnog polja što je teško ostvariti u slučaju postojanja intra i ekstrakardijalnog šantiranja krvi, masivnih aorto-pulmonalnih kolaterala ili povećanog dotoka krvi iz pluća. Među osobenostima pedijatrijskog KPB-a posebno se izdvajaju: hemodilucija, neminovnost primene krvi tokom operacije, hipotermija, perfuzioni pritisak, regulacija acido-baznog statusa, sistemska inflamanorna reakcija i upotreba cirkulatornog aresta, odnosno regionalne perfuzije malim protocima .

Tabela 1. Specifičnosti pedijatrijskog i adultnog KPB-a

Parametar	odrasli	deca
Ukupni volumen krvi	65 ml/kg 4-5 l kod osobe sa 75 kg	Ispod 10 kg: 85 ml/kg Kod deteta od 3 kg 285 ml
Dilucioni efekat	25-33 %	100-200%
Dodavanje krvi u sistem KPB-a	retko	uobičajno
Potrošnja kiseonika	2-3 ml/kg/min	6-8 ml/kg/min
Normotermijski protok	50-75 ml/kg/min	150-200 ml/kg/min za decu ispod 3 kg
Stepen hipotermije	retko ispod 25°-32°C	Često 18°-25° C
Upotreba cirkulatornog aresta i regionalne perfuzije malim protocima	retko	često
Perfuzioni pritisak	50-80 mm Hg	20-50 mm Hg
Regulacija acido baznog statusa	Alfa stat	Alfa i Ph stat
PaCO₂	30-45 mm Hg	20-80 mm Hg
Kanulacione tehnike	<ul style="list-style-type: none"> • Arterijska- ascedentna aorta • Venska- kanila u desnom atrijumu 	<ul style="list-style-type: none"> • Arterijska- ascedentna aorta, perzistentni arterijski duktus, plućna arterija • Venska-uglavnom bikavalna
Ultrafiltracija	retko	Konvencionalna i modifikovana ultrafiltracija
Metabolizam glukoze		
<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglikemija • Hiperglikemija 	<p>Retko (ishemija jetre)</p> <p>Često</p>	<p>Uobičajna</p> <p>Uobičajna posle KPB-a</p>

1.2.1. Hemodilucija

Kod odraslih, zbog velikog cirkulatornog volumena krvi, upotreba beskrvne tečnosti kojom se ispunjava sistem creva i oksigenatora KPB-a (*prajming*) dovodi do toga da je ukupni dilucionni efekat KPB-a svega 25-30%. Relativno veliki *prajming* volumen KPB-a, u poređenju sa malim cirkulatornim volumenom dece, neminovno izaziva mnogo veću hemodiluciju. Noviji sistemi KPB-a i dalje zahtevaju *prajming* volumen od oko 200 ml, a neonatalni pacijent sa 3 kg ima ukupan cirkulatorni volumen od oko 250 ml. Intraoperativni dilucionni efekat može biti od 100-200%, u zavisnosti od količine krvi u *prajmingu*, krvi date tokom operacije, diureze, te permeabilnosti kapilarne mebrane i sa tim u vezi prelaskom tečnosti u intersticijumski prostor. Krajnji efekti hemodilucije zavise od sposobnosti KPB-a da zadovolji potrebe tkiva za kiseonikom, što je u direktnoj zavisnosti od temperature. Prednost hemodilucije je da smanjuje viskoznost krvi (slika 2), čime se kompenzuje efekat hipotermije koja pak povećava viskoznost [4]. Ovim se obezbeđuje bolji protok kroz mikrocirkulaciju i smanjuje učestalost mikroembolijskih incidenata. Veći broj naučnih studija ističe protektivan efekat hemodilucije na CNS. Ovaj uticaj se ostvaruje tako što hemodilucija menja reaktivnost krvnih sudova mozga na parcijalni pritisak CO₂ [15]. Hemodilucija izaziva povećanje minutnog volumena, koje je obrnuto proporcionalno vrednostima hematokrita, i smanjenje sistemske vaskularne rezistencije [16].



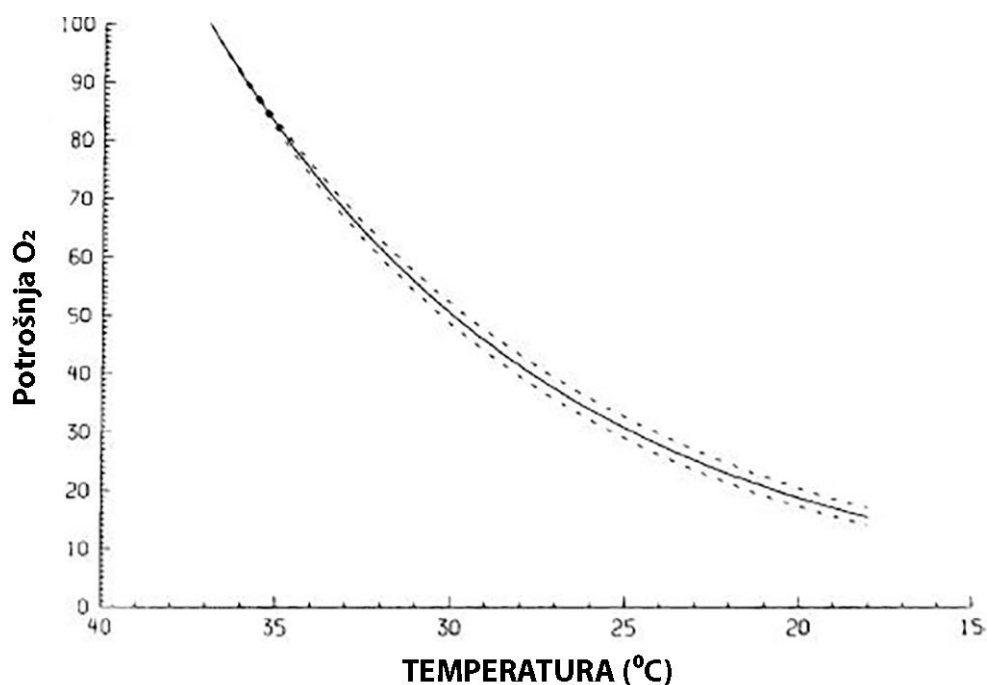
Slika 2. Odnos viskoznosti krvi i hematokrita

Sa druge strane negativni efekti hemodilucije su: anemija sa posledičnim smanjenjem kapaciteta prenosa kiseonika, smanjivanje nivoa proteina plazme i faktora koagulacije, (što rezultira tkivnim edemima i koagulopatijom), elektrolitni disbalans sa posledičnim nakupljanjem tečnosti u intersticijskom prostoru, redistribucija koronarnog protoka koja može izazvati miokardnu ishemiju, pojačano oslobađanje stresnih hormona i aktivacija sistema komplementa [17-20].

S tim u vezi pitanje optimalnog hematokrita (Hct) tokom pedijatrijskog KPB-a ostaje i dalje otvoreno, posebno kod neonatusa i odojčadi. Optimalan hematokrit tokom KPB-a se može definisati kao onaj koji obezbeđuje dovoljnu količinu kiseonika tkivima, što se potvrđuje parcijalnim pritiskom venskog kiseonika od preko 45 mm Hg, odnosno mešanom venskom saturacijom preko 75% [21]. Postoje dva pristupa pitanju optimalnog Hct. Pedijatrijski kardiohirurški centri u SAD tolerišu značajnu hemodiluciju [22] jer češće primenjuju hipotermiju, uz obrazloženje da negativni efekti hemodilucije ne ugrožavaju krajnje pozitivne efekte ove politike vođenja KPB-a. Sa druge strane spektra je praksa evropskih centara [23] koji koriste veći hematokrit (preko 35%) ali uz veoma limitiranu primenu hipotermije.

1,2,2. Hipotermija

Razlozi za korišćenje hipotermije kod dece su isti kao i kod odraslih: smanjenje metaboličkih potreba čime se povećava tolerancija na ishemiju, protekcija miokarda i CNS-a, smanjivanje protoka KPB-a i obezbeđivanje beskrvnog operativnog polja i bolja hirurška ekspozicija. Akumulirano znanje o efektima hipotermije kod dece sa urođenim srčanim manama je ogromno, obzirom da su još prvi pokušaji primene KPB-a vezani za hipotermijske intervencije Lewis-a [24]. Bigelow je među prvima dokazao da potrošnja kiseonika, koja je kod dece 2 puta veća nego kod odraslih, eksponencijalno pada sa snižavanjem telesne temperature (slika 3).



Slika 3. Odnos potrošnje kiseonika i telesne temperature

Hipotermija se više koristi u pedijatrijskoj nego adultnoj kardiohirurgiji zbog bolje tolerancije dece na primenu niskih temperatura. Studije su pokazale da deca bolje podnose hipotermijom izazvani ishemijski stres, pre svega zbog većeg glikolitičkog kapaciteta i veće rezerve glikogena [20]. Temperaturni koeficijent Q_{10} je vrednost koja pokazuje stepen smanjenja hemijske i metaboličke aktivnosti organizma u funkciji promene temperature od $10^{\circ} C$. Kod dece je Q_{10} 3,65 naspram 2,6 kod odraslih [21]. Ovo znači da hipotermija u dece izaziva veće smanjenje metaboličke aktivnosti što omogućava da se bolje tolerišu duži periodi ishemije.

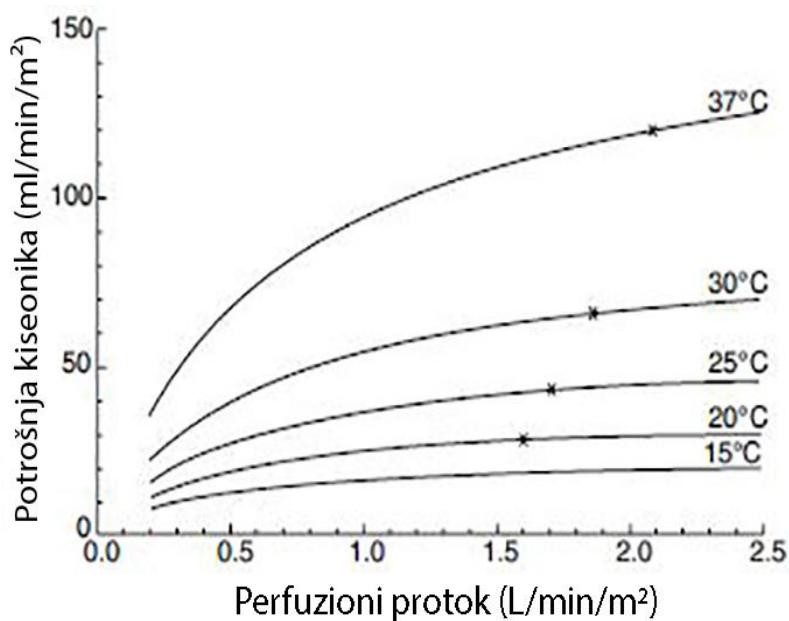
Stepen hipotermije koja se koristi tokom KPB-a je određena potrebom da se smanji protok KPB-a, te dužinom klemovanja aorte, odnosno miokardne ishemije. Postoje tri osnovna stepena hipotermije: blaga (32°-34°C), umerena (26°-32°C) i duboka (15°-25°C). U većini kardiohirurških centara Evrope postoji jasan trend da se manje kompleksne srčane mane (ASD, VSD, tetralogija Falot, atrioventrikularni septalni defekt i druge) rade u normotermiji ili blagoj hipotermiji. Kompleksnije procedure koje zahtevaju duži period miokardne ishemije (Rosova operacija) se rade uz primenu umerene hipotermije. Duboka hipotermija se primenjuje samo kod neonatusa i odojčadi koje zahtevaju najkompleksnije operacije uz primenu DHCA (velike rekonstruktivne intervencije na luku aorte) ili perfuzije niskim protocima (rekonstrukcija plućne arterije kod pacijenata sa masivnim aortopulmonalnim kolateralama). U uslovima DHCA mogu se ukloniti arterijska i venske kanile čime se znatno poboljšava hirurška ekspozicija u beskrvnom operativnom polju.

1.2.3. Perfuzioni pritisak

Optimalan perfuzioni pritisak tokom KPB-a je znatno niži kod dece nego kod odraslih. Perfuzioni pritisak (PP) je određen vrednostima srednjeg arterijskog pritiska (SAP) i centralnog venskog pritiska (CVP) po formuli $PP = SAP - CVP$. Kod neonatalnih pacijenata zadovoljavajući PP može biti i svega 30-tak mm Hg. Opseg optimalnog PP kod neonatusa je 30-40 mm Hg, a kod starije dece, do 2. godine života, 40-50 mm Hg. Takođe treba imati u vidu da je donja granica optimalnog perfuzionog pritiska miokarda 15 mm Hg. Cilj dobro vođenog KPB-a je minimalna upotreba vazokonstriktora u postizanju optimalne perfuzije. Ovo se ostvaruje održavanjem adekvatne gasne razmene, optimalnim Hct-om, te regulisanjem temperature i protoka KPB-a.

1.2.4. Protok KPB-a

Protoci tokom pedijatrijskog KPB-a su izuzetno varijabilni i mogu se kretati od 0-250 ml/kg/min. Na jednom kraju spektra je prekid cirkulacije kod DHCA_t, a na drugom su protoci koji prevazilaze i kardijalni indeks od 3 L/min/m² (slika 4). Osnovni razlozi za ovako velike protoke su normotermijske situacije u kojima postoji velika metabolička aktivnost, masivne aorto-pulmonalne kolaterale i drugi intra i ekstrakardijalni šantovi. U normotermiji kod većine pacijenata telesne mase do 10 kg pun protok iznosi oko 150 ml/kg/min (što je dvostruko više nego kod adultnog KPB-a). Sa hipotermijom optimalan protok opada. Optimalni normotermijski protoci u pedijatrijskoj populaciji predstavljeni su u tabeli 2.



Slika 4. Odnos potrošnje kiseonika, optimalnog perfuzionog protoka i telesne temperature

Tabela 2. Karakteristike pedijatrijske cirkulacije

Uzrast (telesna masa/BSA)	Minutni volumen (ml/min)	Puls	Udarni volumen (ml)	Potrošnja kiseonika	
				ml/min	ml/min/m ²
Novorođenče (3,2 kg / 0,2 m ²)	700-800	145	5	36-54	180-270
6 meseci (8 kg / 0,42 m ²)	1000-1600	120	10	70-100	167-238
1 godina (10 kg / 0,5 m ²)	1300-1500	115	13	85-110	170-220
2 godine (13 kg / 0,59 m ²)	1500-2000	115	18	91-123	154-208
4 godine (17 kg / 0,71m ²)	2300-2375	105	27	110-150	155-211
5 godina (19 kg / 0,77m ²)	2500-3000	95	31	115-170	149-221
8 godina (28 kg / 0,96 m ²)	3400-3600	83	42	150-208	156-200
10 godina (35 kg / 1,1 m ²)	3800-4000	75	50	190-250	122-227
15 godina (50 kg / 1,4 m ²)	5000-6000	70	85	300-400	120-200

1.2.5. Regulacija acido-baznog statusa

Primena hipotermije uslovljava i specifičnosti regulacije acido-baznog statusa. Niža telesna temperatura izaziva povećanu rastvorljivost CO₂ u krvi i pad njegovog parcijalnog pritiska, što za posledicu ima alkalizovanje krvi. Pri dubokoj hipotermiji od 18°C, ukoliko se ne vrši korekcija CO₂, uobičajna vrednost pH je 7,6 a parcijalni pritisak CO₂ 15-18 mm Hg. Ovako nizak parcijalni pritisak CO₂ izaziva cerebralnu vazokonstrikciju čime je ugrožena strategija hipotermijske protekcije CNS-a. Postoje dva osnovna načina regulacije acido baznog statusa tokom hipotermijskog KPB-a: alfa stat i pH stat strategije. Alfa stat strategija održava vrednosti pH od 7,4 bez matematičke korekcije za efekte hipotermije. Pri niskim temperaturama standardni puferski sistemi (NH₃⁻ i HCO₃) nisu efektivni, već su to aminokiseline intracelularnih proteina, pre svih histidin. Histidin sadrži alfa imidazolski prsten koji je najsnažniji puferski mehanizam i po kome je ova strategija i dobila ime. Sa druge strane, pH stat strategija anulira alkalozu krvi dodavanjem CO₂. Dodati CO₂ međutim smanjuje intracelularni Ph i time menja intracelularnu enzimsku aktivnost. Pozitivni efekti ove strategije su bolja cerebralna perfuzija i protekcija, ravnomernije hlađenje i bolja oksigenacija tkiva. U

adultnoj kardiohirurgiji se prevashodno koristi alfa stat, jer je dokazano da je incidenca neuroloških komplikacija veća ukoliko se primenjuje pH stat. Optimalan menadžment acido baznog statusa kod pedijatrijskih kardiohirurških pacijenata zahteva detaljno planiranje perfuzije i ventilacije u periodu pre KPB-a, te praćenje efektivnosti tkivne oksigenacije tokom KPB-a. Još uvek ne postoji jedan univerzalno prihvaćen obrazac regulisanja acido baznog statusa. Pri blagoj hipotermiji izbor jedne od strategija je od manjeg značaja jer nema bitnije promene intracelularnog pH. Kod duboke hipotermije većina centara koristi kombinovano obe strategije. Počinje se sa pH statom, da bi se prešlo na alfa stat po postizanju minimalne temperature [27-29].

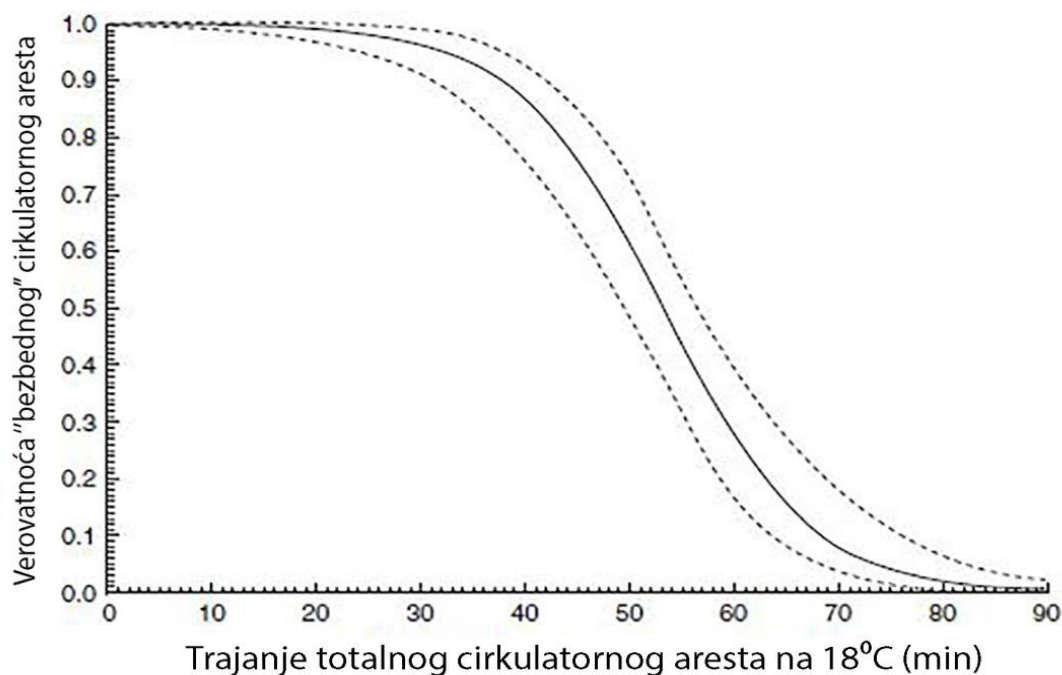
1.2.6. Metabolizam glukoze

Osobnost metabolizma glukoze u prvim mesecima života je da je nivo glikogena u miocitima visok, a u hepatocitima relativno nizak. Deca tokom i posle KPB-a imaju, kao i odrasli, sklonost ka hiperglikemiji koja može imati negativan efekat. Hiperglikemija pogoršava kliničku prezentaciju neurološkog oštećenja nastalog tokom KPB-a tako što intenzivira anaerobni metabolizam i povećava produkciju laktata. Karakteristika KPB-a kod dece je da se u postoperativnom periodu hipoglikemija znatno češće registruje nego kod odraslih. Nizak nivo glukoze u krvi je jedan od češćih razloga postoperativnih konvulzija [26, 29].

1.2.7. Upotreba dubokog hipotermijskog cirkulatornog aresta i regionalne perfuzije malim protocima

Duboki hipotermijski cirkulatorni arest (DHCA) u trajanju od 30-60 minuta sa hlađenjem do 18 °C je bio u širokoj upotrebi u mnogim pedijatrijskim kardiohirurškim centrima tokom 70-tih i 80-tih godina 20. veka. Osnovni kvalitet DHCA je obezbeđivanje beskrvnog operativnog polja i time odlična hirurška ekspozicija. Negativna strana njegove primene je što je vremenski ograničen (slika 5). Brojne studije su tokom poslednjih 20 godina ukazale na potencijalno negativan efekat DHCA, pre svega na dalji razvoj CNS-a. U poslednje vreme sve je šira primena hipotermijskih tehnika izolovane perfuzije manjim protocima (IPMP), pre svega CNS-a i miokarda. Prednost ovih tehnika je što omogućavaju beskrvno polje hirurškog rada, ali i perfuziju vitalnih organa. Inicijalni veliki entuzijazam u primeni ovih tehnika je opao jer je

postalo jasno da i one imaju negativne efekte. Primena IPMP može da dovede do neuroloških oštećenja, koja nisu neminovno manja od onih koja nastaju primenom DHCA. Razvoj NIRS-a (“near infrared spectroscopy”) kao metode neinvazivnog monitoringa koji pokazuje kvalitet perfuzije CNS-a, a po potrebi i drugih organa, dao je dalji zamah u primeni IPMP-a. Danas se DHCA i IPMP primenjuju u lečenju dece sa kompleksnim anomalijama ascedente aorte i luka aorte. Pravi modaliteti njihove primene su još uvek predmet diskusije i neslaganja.



Slika 5. Odnos dužine trajanja i bezbednosti DHCA

1.3. Sistemska inflamatorna reakcija na KPB kod dece

Sistemska inflamatorna reakcija (SIR) organizma izazvana je sledećim karakteristikama ekstrakorporalne cirkulacije:

- kontakt ćelijskih elemenata krvi sa neendotelnom površinom sistema creva KPB-a
- mehanički stres ćelijskih elemenata
- tkivna ishemija i reperfuzija
- hipotenzija
- nepulsativni protok
- hemodilucija i relativna anemija
- efekti heparina i protamina na mehanizme koagulacije
- hipotermija

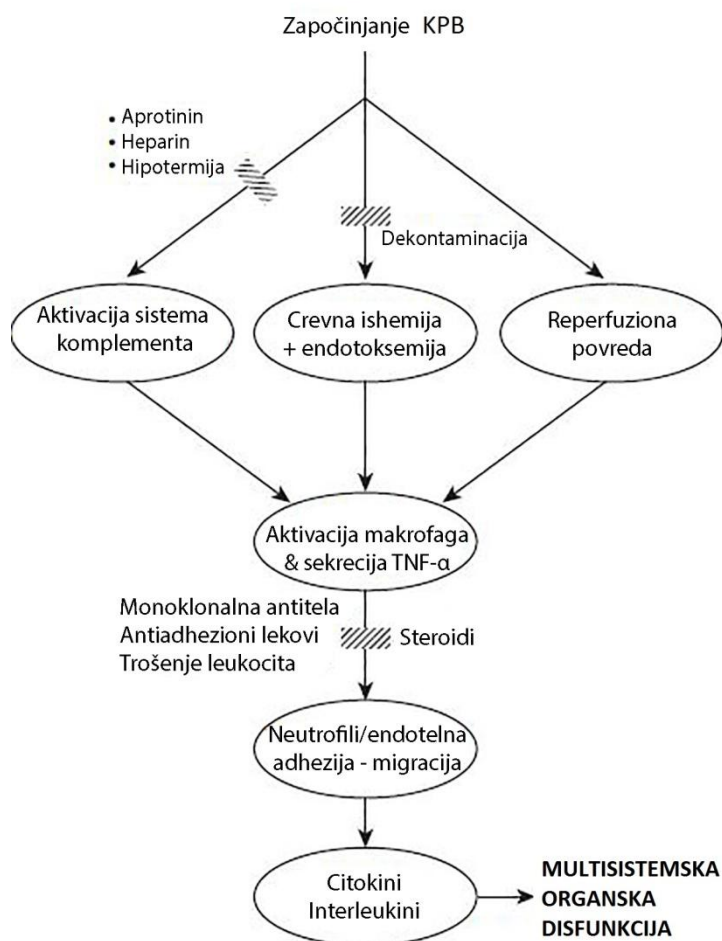
SIR nastaje aktivacijom celularne i humoralne kaskade. Najznačajniju ulogu imaju: aktivacija sistema komplementa, koagulacije i fibrinolize, oslobađanje endotoksina, produkcija citokina, aktivacija leukocita i trombocita, oslobađanje slobodnih kiseoničnih radikala, azot oksida, derivata arahidonske kiseline i proteolitičnih enzima [30] (tabela 3). Ovakva inflamatorna kaskada izaziva oštećenje endotela, sa posledičnim sindromom povećane propustljivosti kapilara ("capillary leak" sindrom) kao i multiorgansku disfunkciju. Sama SIR i njene posledice su mnogo izraženije kod dece nego u odrasloj populaciji iz više razloga. Deca imaju veće metaboličke potrebe te je protok KPB-a znatno veći nego kod odraslih (200 ml/kg/min kod dece naspram 50-75 ml/kg/min kod odraslih). Dilucioni efekat je znatno izraženiji, što zajedno sa višim protocima čini da su elementi krvi u znatno većem kontaktu sa neendotelizovanom površinom KPB-a [31]. Reaktivna vaskulatura pluća, kao i nezreli organski sistemi sa izmenjenim mehanizmima homeostaze su takođe značajan razlog [32].

Tabela 3. Medijatori SIR

medijator	mesto sinteze	ciljne ćelije	efekat
C3 _a	klasični i alternativni put aktivacije	mastofili neutrofili ćelije endotela	aktivacija neutrofila aktivacija trombocita povećanje vaskularne permabilnosti degranulacija mastofila
C5 _a	klasični i alternativni put aktivacije	mastofili neutrofili ćelije endotela monociti makrofagi	aktivacija neutrofila aktivacija trombocita povećanje vaskularne permabilnosti degranulacija mastofila stimulacija produkcije TNF
bradikinin	kinin-kalikrein sistem	glatka muskulatura	vazodilatator povećanje vaskularne permabilnosti kontrakcija glatke muskulature u gastrointestinalnom i traheobronhijalnom stablu
IL-1	makrofagi /monociti	limfociti	febrilnost
IL-4	limfociti makrofagi mastociti bazofili	limfociti makrofagi mastociti fibroblasti	proliferacija limfocita
IL-6	makrofagi ćelije endotela	limfociti hepatociti	proliferacija limfocita
IL-8	makrofagi ćelije endotela	neutrofili	aktivacija neutrofila
IL-10	makrofagi	makrofagi	inhibicija proinflamatornih citokinina inhibitor makrofaga
TNF	makrofagi/ monociti mastociti	neutrofili ćelije endotela	aktivacija proinflamatornih citokinina povećava permabilnost

1.3.1. Klinička manifestacije SIR kod dece

Kliničke nuspojave KPB-a i SIR su značajan razlog postoperativnog morbiditeta i mortaliteta u pedijatrijskoj kardiohirurgiji. Kardio-respiratorna insuficijencija udružena sa insuficijencijom još jednog vitalnog organa javlja se kod 3,5 % dece operisane od urođenih srčanih mana [33]. Odojčad i neonatusi su posebno skloni razvoju generalizovanih otoka čitavog tela („capillary leak syndrome“ - CLS) i multiorganskoj disfunkciji koja zahteva veliku farmakološku, respiratornu i cirkulatornu potporu kako bi se pacijenti održali u životu. Među organima koji su najčešće i najteže oštećeni KPB-om i SIR-om izdvajaju se srce i pluća, CNS, bubrezi, gastrointestinalni trakt i endokrini sistem. Osnovna šema patofiziološkog mehanizma i posledične kliničke slike SIR predstavljene su na slici 6.



Slika 6. Patofiziološki mehanizmi SIR

1.3.1.1. Srce i pluća

Tokom KPB-a srce trpi ne samo hiruršku trauma, već i ishemijsko- reperfuzionu povredu izazvanu klemovanjem aorte. Step en hirurške traume zavisi od tipa srčane mane i ekstenzivnosti samog zahvata. Dužina perioda ishemije miokarda (klemovanja aorte) direktno utiče na krajnji ishod lečenja. Na ova dva ataka nadovezuje se i treći-reperfuziona trauma. Po uklanjanju kleme srce je reperfundovano krvlju u kojoj se nalazi značajna količina aktiviranih leukocita, trombocita i drugih medijatora zapaljenja koji dolaze u kontakt sa miokardnim endotelom. Među proinflamatornim agensima izdvajaju se tumor nekrosis faktor (TNF), interleukin 6 i 8 (IL 6, IL 8) sa nesumnjivo negativnim inotropnim efektom.

Pluća su značajan izvor, ali i meta medijatora SIR. Kliničke posledice po pluća tokom i posle KPB-a su predstavljene u tabeli 4. Na početku KPB dolazi do značajnog smanjenja protoka krvi kroz plućnu arteriju i jedini vid plućne perfuzije je nutritivna bronhijalna cirkulacija. Po prekidu KPB-a ponovo se uspostavlja protok kroz plućnu arteriju, ali sada krv sa sobom nosi mnogobrojne medijatore SIR koji stupaju u snažnu interakciju sa oštećenim pulmonalnim endotelom. Postoje naznake da KPB sa manjim protocima izaziva veće oštećenje plućne funkcije nego DHCA [34], što ukazuje da je interakcija između inflamatorne i ishemijske komponente perfuzione povrede izuzetno kompleksna.

Tabela 4. Kliničke posledice KPB-a na pluća

<p>1. Ishemijsko reperfuziona povreda</p> <ul style="list-style-type: none">• oštećenje endotela• povećanje vaskularne rezistencije• intersticijalni edem➤ poremećaj gasne razmene➤ smanjena komplijantnost pluća
<p>2. Poremećaj stvaranja surfaktanta</p> <ul style="list-style-type: none">• povećanje atelektatičnih polja• transpulmonalno šantiranje
<p>3. Smanjenje svih plućnih volumena i kapaciteta</p>

Povreda plućnog endotela neminovno rezultira povećanjem plućne vaskularne rezistencije (PVR) koja je jedan od najznačajnijih uzroka morbiditeta u postoperativnom periodu [35]. Povećana PVR, to jest posledična plućna hipertenzija, značajno produžavaju trajanje postoperativne mehaničke ventilacije, dužinu oporavka u intenzivnoj nezi, i predstavljaju značajan faktor mortaliteta [36]. Iako je endotelna disfunkcija jedan od osnovnih patofizioloških razloga povećanja PVR, postoperativna plućna hipertenzija se ne može objasniti delovanjem samo jednog mehanizma SIR ili nekolicine medijatora zapaljenja. Pravi uzroci su brojni i pored endotelne disfunkcije obuhvataju: povećanu reaktivnost plućnog vaskularnog korita, dužinu trajanja KPB-a, hipotermiju, acidozu, kao i eventualnu preoperativnu bolest pluća. Etiologija intersticijalnog edema je dvojaka. Sa jedne strane zbog hemodilucije dolazi do smanjenja onkotskog pritiska, a sa druge strane aktivirani neutrofilni, komplemeni, proinflamatorni citokini i leukotrieni oštećuju kapilarnu i alveolarnu membranu. Neminovne posledice povećane permabilnosti alveo-kapilarne membrane su poremećaj gasne razmene i smanjena komplijantnost plućnog parenhima.

1.3.1.2. Centralni nervni sistem (CNS)

Učestalost neurološke traume nakon operacije dece sa urođenim srčanim manama kreće se i do 20% [37]. Neurološki deficiti se mogu ispoljiti neposredno nakon operacije (konvulzije, oštećenje vida, intrakranijalna hemoragija, koma) ili u godinama nakon hirurškog lečenja (kognitivni deficit, psihomotorna retardacija). Rizik neurotraume se sastoji iz tri komponente: preoperativni rizik vezan za fiziologiju postojeće srčane mane, rizik samog KPB-a i rizik od povrede u osetljivom periodu nakon prekida KPB-a. Razlog neurološkog oštećenje nakon operacije je često nemoguće objasniti delovanjem samo jednog od navedenih rizika, u velikom broju slučajeva sinergizam sva tri rezultira neurološkim ispadom. Verovatnoća neuroloških deficita kod dece sa srčanim manama koje zahtevaju etapno hirurško lečenje uz pomoć KPB-a (sindrom hipoplazije levog srca) je svakako veća [38].

Preegzistirajuće oštećenje CNS-a postoji kod 2-5% pacijenata sa urođenim srčanim manama [39]. Ova oštećenja su rezultat neadekvatne cerebralne perfuzije zbog prirode

srčane mane, ili urođene strukturne anomalije moždanog parenhima. Poremećen odnos sistemske i pulmonalne cirkulacije može dovesti do smanjenja cerebralnog protoka, čime se predisponira neurološko oštećenje i pre hirurške korekcije.

Značajni uzrok neurološke povrede tokom KPB-a je mikroembolizacija. Intrakardijalne reparacije gde je moguće prisustvo vazduha u levoj komori imaju veći rizik od postoperativnih konvulzija, u odnosu na intervencije gde se ne otvara srce već se radi na velikim krvnim sudovima [40]. Drugi potencijalno opasan efekat KPB-a na CNS je hipotermija. Efekat hipotermije na CNS je izuzetno kompleksan. U dubokoj hipotermiji, temperaturi ispod 22° C, dolazi do gubitka autoregulacije cerebralne perfuzije i protok je u linearnoj zavisnosti od arterijskog pritiska [25]. Nova saznanja ukazuju da duboka hipotermija sam po sebi ne dovodi do povrede CNS, već da deluje neuroprotektivno [41]. Ono što oštećuje CNS u hipotermiji je izbor neadekvatne strategije regulacije acido-baznog statusa prilikom hlađenja, dužina hlađenja, dužina perioda DHCA, odnosno prisustvo masivnih aortopulmonalnih kolaterala. Pitanje optimalne strategije regulacije acidobaznog statusa pri dubokoj hipotermiji je još uvek otvoreno, obzirom da različiti centri koriste različite strategije [42]. Prebrzo hlađenje i grejanje, kraće od 20 minuta, kao i DHCA duži od 60 minuta bitno povećavaju rizik od neurološkog oštećenja [40]. Suboptimalna drenaža gornje šuplje vene tokom KPB-a može povećati venski pritisak u mozgu te dovesti do moždanog edema i neadekvatnog cerebralnog protoka. Isti efekat može imati i neadekvatno pozicionirana arterijska kanila.

Po završetku KPB-a CNS je izložen dejstvu brojnih medijatora SIR koji povećavaju kapilarnu propustljivost, oštećuju mikrocirkulaciju i tako stvaraju pogodan teren za neurološko oštećenje [43]. Posledica povećanja propustljivosti kapilara je moždani edem, čija je klinička manifestacija bitno teža ukoliko postoji pridružena disfunkcija desne komore. Svi faktori koji u ovom periodu povećavaju metaboličke potrebe mozga (hipertermija) povećavaju i rizik od neurotraume.

1.3.1.3. Bubrezi

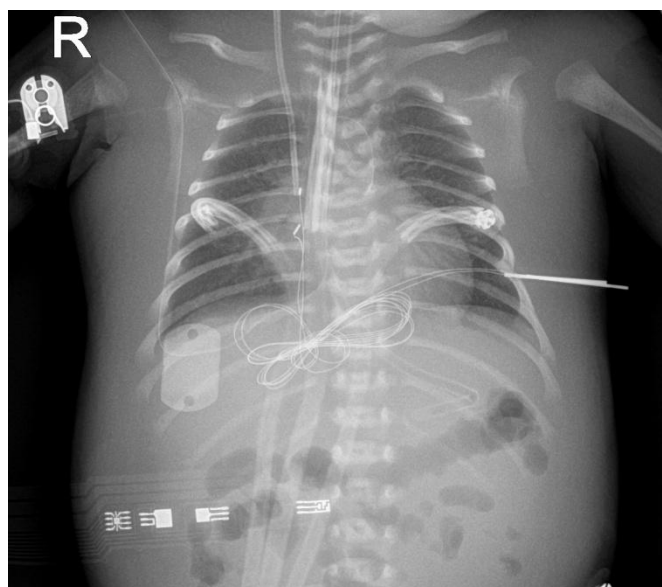
Poremećaj bubrežne funkcije tokom pedijatrijskog KPB-a je uslovljen interakcijom brojnih faktora od kojih su najznačajniji ishemija, nepulsativni protok krvi i SIR. Neke studije ukazuju da se akutna povreda bubrega može verifikovati kod čak 64% operisane dece [44]. Pravu učestalost postoperativne bubrežne insuficijencije (BI) je teško utvrditi zbog različite interpretacije akutne bubrežne povrede i institucionalnih razlika u lečenju [45]. Razlike u interpretaciji nastaju zbog nedovoljne specifičnosti serumskog kreatinina, kao do sada glavnog biomarkera poremećaj bubrežne funkcije. Naime stepen glomerularne filtracije može biti smanjen za čak 50 %, a da nivo kreatinina bude u granicama normale [46]. Šira primena nekih drugih senzitivnijih biomarkera BI (Cistein C) još nije ostvarena u kliničkoj praksi. Poremećaji bubrežne funkcije posle KPB-a su češći i klinički izraženiji kod neonatusa i dece zbog smanjene glomerularne filtracije i nezrelih mehanizama dilucije i koncentracije. Među najznačajnije faktore rizika za nastanak BI spadaju: mlađa dob pacijenta, hipotrofija, duže trajanje klemovanja aorte i KPB-a, transfuzija, rana postoperativna hipotenzija, visoke vrednosti laktata (kao pokazatelja neadekvatne perfuzije tkiva) [47]. Velike studije ukazuju da postoperativna BI značajno produžava trajanje mehaničke ventilacije, dužinu lečenja u intenzivnoj nezi i ukupni mortalitet [48]. Bubrežna disfunkcija povećava ukupnu količinu vode u organizmu i tako dodatno pogoršava generalizovani otok čitavog tela.

1.3.1.4. Generalizovani otoka čitavog tela (“capillary leak syndrome”- CLS)

Capillary leak syndrome se može definisati kao razvoj generalizovanih, nekardijalnih edema svih tkiva uz ascites i/ili pleuralne efuzije, te postojanje hemodinamske nestabilnosti koja zahteva nadoknadu tečnosti. Osnovni patofiziološki supstrat ovog stanja je oštećenje endotela sa povećanjem mikrovaskularne propustljivosti za proteine plazme. Odojčad i neonatalni pacijenti imaju znatno brži i intenzivniji transport tečnosti preko kapilarne membrane i zbog toga su u većem riziku od razvoja CLS. Ovo naročito dolazi do izražaja u slučaju bitnog povećanja intravaskularnog volumena, što je veoma česta pojava tokom i nakon KPB-a [49]. Prelazak proteina u ekstravaskularni prostor se registruje već nakon 10 minuta KPB-a. Oštećenje endotela omogućava transudaciju ne

samo mikroproteina već i znatno većih partikula kao što su α_2 makroglobulini. Brojni medijatori SIR tokom i nakon KPB-a remete integritet endotela, od posebnog značaja su alfa tumor nekrosis faktor (TNF- α) i histamin. Tačan mehanizam njihovog delovanja nije do kraja rasvetljen, ali sigurno uključuje promene u negativnom punjenju endotelne membrane na postkapilarnim venulama, usled čega dolazi do kontrakcije endotelne ćelije i formiranja većeg zjapa između ćelija [50]. Ovi efekti nastaju usled aktivacije neutrofila i oslobađanja slobodnih kiseoničnih radikala.

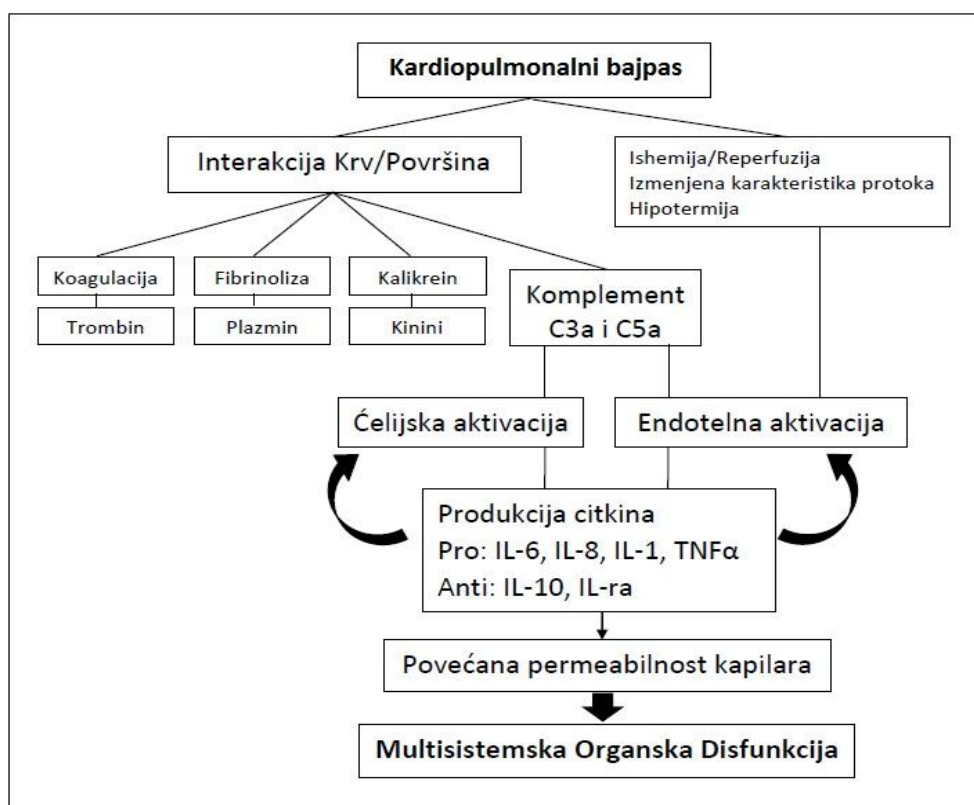
Koliko god da su patofiziološki mehanizmi CLS još diskutabilni, klinička manifestacija je više nego jasna, ponekad i dramatična [49-53]. Kliničkom slikom dominira generalizovan otok čitavog tela usled kojeg pacijent ima značajno povećanje telesne mase. Količina tečnosti koja se može deponovati u intersticijumu mekih tkiva deteta je ogromna, tako da ovi pacijenti ponekad izgledaju krajnje bizarno. Dobar pokazatelj intenziteta CLS je povećanje meko tkivno/ torakalnog indeksa (odnos dijametra mekog tkivnog zida grudnog koša i čitavog toraksa) (slika 7) [51].



Slika 7. Mekotkivni torakalni indeks kod pacijenta sa CLS

Intravaskularni volumen je sa druge strane krajnje redukovan, te se stalno mora nadoknađivati. Glavni razlog hemodinamske nestabilnosti je hipovolemija, tako da povećanje inotropne potpore nije celishodno. Postepeno se stvara *circulus vitiosus* jer sva tečnost koja se dodaje za popunjavanje vaskularnog korita, pre ili kasnije, završi u

intersticijumu. Edem miokarda rezultira poremećajem ventrikularne funkcije, naročito dijastolne. Edem mekih tkiva grudnog koša, prateća pleuralna efuzija, te značajno smanjena komplijantnost pluća, su glavni razlozi bitno dužeg perioda mehaničke ventilacije kod pacijenata sa CLS-om. Bubrežna funkcija je oštećena zbog kapilarnog oštećenja glomerula i hipovolemije. Oštećenje glomerula rezultira oligurijom, ali i proteinurijom, čime se još više smanjuje onkotski pritisak krvi. U trbušnoj duplji dolazi do stvaranja ascita, a kongestija jetre i prateći edem može rezultirati poremećajem hepatične funkcije. Dodatni negativni efekat ascita je remećenje ionako oštećenje respiratorne funkcije pritiskom na dijafragmu i smanjenjem njene pokretljivosti. U moždanom tkivu dolazi do značajnog širenja ekstarcelularnog prostora i povećanja intrakranijalnog pritiska. U ekstremnim slučajevima edem moždanog tkiva može da dovede i do hernijacije [53]. Sve navedeno jasno ukazuje da je krajnji rezultat CLS-a multiorganska disfunkcija koja bitno povećava mortalitet i morbiditet. Patofiziološka osnova CLS-a je predstavljena slikom 8.



Slika 8. Patofiziološka osnova CLS

1.4. Prevencije neželjenih efekata KPB-a i SIR

U savremenoj pedijatrijskoj kardiohirurgiji ne postoji jedan univerzalno prihvaćen način prevencije i borbe protiv štetnih efekata KPB-a i SIR. Postoji više različitih strategija koje se sastoje od različitih metoda. Do sada nije dokazana superiornost niti jedne od strategija po pitanju krajnjeg kliničkog ishoda. Poseban problem je činjenica da obavezan porast proinflammatoryh medijatora tokom i posle KPB-a neće kod svakog deteta proizvesti kliničku manifestaciju SIR. To nam ukazuje da je uloga genetske predispozicije verovatno od centralnog značaja u različitim reakcijama pacijenata na isti stimulans. Nažalost, još uvek ne postoji mogućnost da se sa sigurnošću predvidi koji bi pacijenti imali najveću korist od smanjene produkcije proinflammatoryh medijatora.

Preduslov primene svih strategija je optimizacija tehnike KPB-a, što podrazumeva optimalnu perfuziju održavanjem adekvatnog protoka pri zadatoj temperaturi, kao i maksimalnu moguću redukciju mreže KPB-a i neophodnog *prajming* volumena. Pojedinačne metode koje se koriste u okviru postojećih strategija obuhvataju farmakološke, mehaničke i fiziološke manipulacije pre, tokom i posle KPB-a. Među ovim metodama centralno mesto zauzima upotreba jedne od tehnika ultrafiltracije-konvencionalna i/ili modifikovana. Pre nego što detaljno prikažemo karakteristike ova dva vida filtracije, predstavimo i ostale mere koje se primenjuju u okviru strategija prevenciji SIR i nus efekata KPB-a.

1.4.1. Farmakološki agensi

1.4.1.1. Kortikosteroidi

Razlog za preoperativnu primenu kortikosteroida zasniva se na njihovom antinflammatorym dejstvu. Steroidi smanjuju ekspresiju adhezivnih molekula stvorenih od aktiviranih endotelnih ćelija i tako smanjuju migraciju leukocita u zonu povrede [54]. Dokazano je i da imaju inhibitoryni efekat na IL-6 i TNF- α . Ovo nažalost nije praćeno i očekivanim kliničkim efektima. Primena steroida ne smanjuje mortalitet, nema uticaj na dužinu mehaničke ventilacije, niti na učestalost drugih manifestacija CLS-a [55]. Paradoksalno, novije studije ukazuju da deca sa preoperativnom

steroidnom terapijom duže ostaju u bolnici, imaju veći rizik od infekcije i veću verovatnoću razvoja značajne hiperglikemije koja zahteva insulinsku terapiju [56]. Postoji vrlo širok dijapazon doziranja, načina i vremena davanja (jedna ili više doza, ukupno doziranje od 10 do 30 mg/kg, 12-24 h pre operacije ili u *prajming* KPB-a). Sve ovo ukazuje da ne postoji širi konsenzus o kliničkoj koristi kortikosteroidne terapije u borbi protiv SIR.

1.4.1.2 Inhibitori serin proteaze

Ovo su lekovi čija je primarna farmakološka karakteristika inhibicija različitih signalnih puteva, čime se smanjuje ekspresija proinflamatornih gena, a povećava aktivnost antiinflamatornih proteina. Najznačajnije mesto u ovoj grupi medikamenata zauzima aprotinin. Dokazan klinički efekat aprotinina u pedijatrijskoj kardiohiruškoj populaciji je skraćeno trajanje postoperativne respiratorne potpore i kraće vreme hospitalizacije [57]. Međutim, njegova upotreba je gotovo u potpunosti obustavljena 2006. godine kada je dokazan njegov nefrotoksični efekat u adultnoj kardiohirurgiji [58]. Iako isti efekti kod dece nisu dokazani, aprotinin je u mnogim zemljama povučen iz upotrebe (uključujući Srbiju i SAD).

1.4.1.3. Inhibitori fosfodiesteraze III

Milrinon, enoksimon i ostali preparati iz ove grupe lekova našli su široku primenu u pedijatrijskoj kardiohirurgiji, prevashodno zbog svog pozitivno inotropnog i vazodilatatornog dejstva, usled kojih je znatno smanjena učestalost postoperativnog sindroma srčane slabosti. Pored toga oni imaju u antiinflamatorni efekat čiji mehanizam još uvek nije do kraja poznat [59].

1.4.1.4. Ostali medikamenti

Postoji više farmakoloških preparata koji smanjuju produkciju proinflamatornih medijatora, međutim njihov krajnji klinički efekat još nije jasno verifikovan.

- Antirombin III (AT-III) se primenjuje kako bi se sprečio njegov očekivani deficit prilikom prelaska na KPB. Niske vrenosti AT-III deluju prokoagulaciono i proinflamatorno [60].

- Preoperativna primena acetilsalicilne kiseline kod odraslih smanjuje oksidativni stres i intenzitet SIR [61], međutim to dejstvo još nije potvrđeno u pedijatrijskoj populaciji.
- Vitamin C i E se kao antioksidansi daju u postoperativnom periodu kako bi se neutralisao njihov deficit nastao posle KPB-a usled povećane produkcije slobodnih kiseoničnih radikala. Postoje indicije da njihova primena može smanjiti efekte SIR na miokard i CNS [62].
- Preparati iz grupe monoklonskih antitela, od kojih je najbitniji Pekselizumab, imaju snažan neutrališući efekat na dejstvo C5a komponente komplemenata. Krajnji efekti njihove kliničke primene se još uvek ispituju [63].

1.4.2. Biokompatibilni KPB

Biokompatibilni KPB je onaj koji bi izazvao najmanju moguću aktivaciju humoralnih i celularnih mehanizama odgovornih za SIR. Biokompatibilnost se postiže oblaganjem unutrašnjosti creva KPB-a heparinom ili nekim drugim hemikalijama (poli-2-metoksietil-akrilat-PMEA). Heparin kojim je obložen unutrašnji lumen creva KPB absorbuje lipoproteine krvi, čime se stvara zaštitni film koji može imitirati celularnu membranu [64]. Na ovaj način se potencira antitrombotički efekat heparina, ali i inhibira aktivacija komplemenata i produkcija citokinina (kod dece naročito IL 8). Primena ove metode ne utiče bitno na smanjenu produkciju trombina, jer je neminovna upotreba kardiotomijskih aspiratora snažan stimulans za stvaranje trombina i aktivaciju neutrofila i trombocita. Iako podaci o kliničkom efektu biokompatibilnog KPB kod dece nedostaju, studije adultnih pacijenata ukazuju da ova metoda rezultira supresijom SIR i njegovih kliničkih manifestacija [64]. Neophodne su detaljne, brižljivo osmišljene pedijatrijske prospektivne studije kako bi se ovaj efekat ispitao.

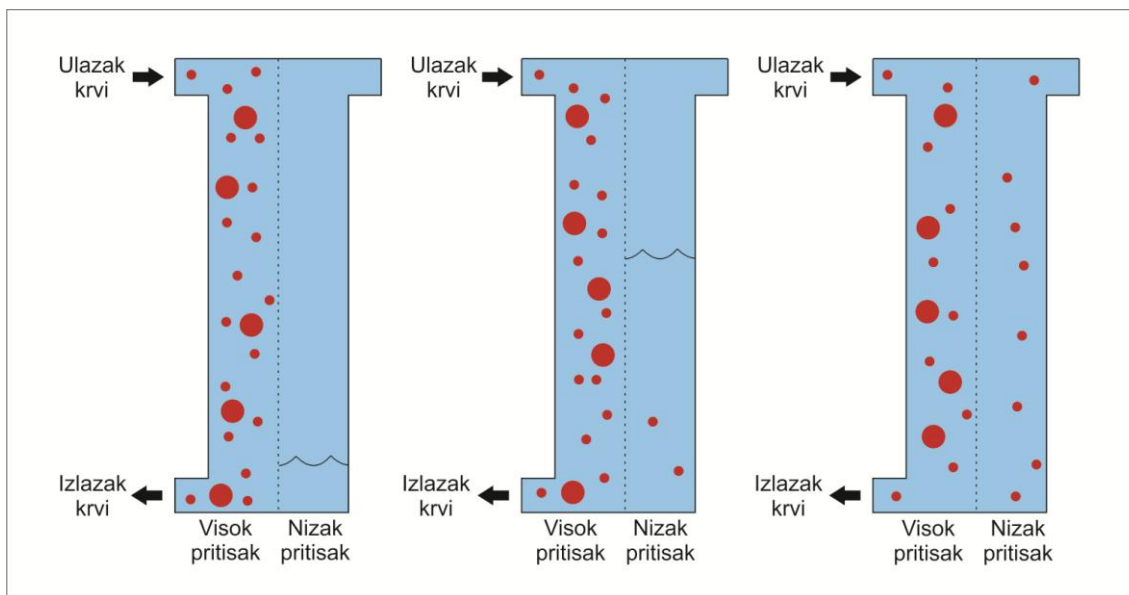
1.4.3 Peritonealna dijaliza

Preventivna primena peritonealne dijaliza (PD) u ranom postoperativnom periodu može smanjiti intenzitet kliničke manifestacije SIR. Dokazano je naime da je PD vrlo efikasna metoda eliminacije proinflamatornih citokinina, pre svih IL 6 i IL 8 [65]. Nefrotoksični efekat SIR ostvaruje prevashodno preko IL 6, usled čega je uloga PD u održavanju

adekvatne bubrežne funkcije i prevencije CLS još veća. Rana prventivna primena PD u postoperativnom toku smanjuje potrebu za inotropnom potporom, skraćuje period mehaničke ventilacije i obezbeđuje efikasniju eliminaciju viška tečnosti u CLS [66].

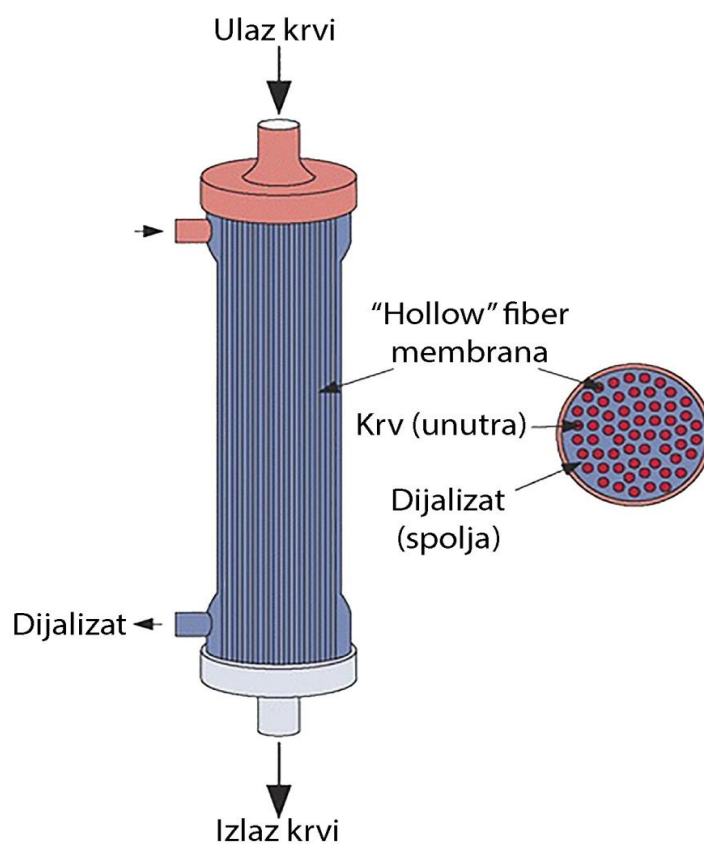
1.4.4. Ultrafiltracija

Ultrafiltracija (UF) je tehnika hemokoncentracije koja se ostvaruje prelaskom vode iz filtrirane tečnosti (krvi) kroz polupropusnu membranu, usled hidrostatskog gradijenta pritiska (transmembranskog pritiska). Kad se voda nađe sa druge strane membrane stvara se koncentracijski gradijent koji “gura” partikule koje mogu da prođu kroz membranu sve dok se ne izjednači koncentracija partikula sa obe strane (slika konvekcije). Na jednoj strani će biti partikule koje ne mogu da se filtriraju, a na drugoj će biti partikule koje su bile dovoljno male da prođu kroz membranu. Tečnost sa partikulama koja je prošla filter naziva se ultrafiltrat. U okviru standardne UF smanjen ukupni volumen krvi se ne nadoknađuje. Ukoliko se pak ultrafiltrat nadoknađuje dodavanjem krvi (ili neke druge tečnosti) proces se označava kao hemofiltracija. Slika 9 predstavlja fiziološki mehanizam filtracije.



Slika 9. Fiziološki mehanizam filtracije

Polupropusnu membranu čine hiljade šupljih vlakana dijametra 180-200 μm koje zajedno sa polikarbonskim omotačem čini hemokonzentrator (slika 10).



Slika 10. Hemokonzentrator

Prolazak krvi kroz ovakav filter umnogome odgovara glomerularnoj filtraciji (tabela 5).

Tabela 5. Sličnosti hemokonzentratora i bubrega

Dijalizator	Nefron
Ulazna cev krvi	Aferentna arteriola
“Hollow” fiber membrana	Glomeruli
Izlazna cev krvi	Eferentna arteriola
Rezervoar ultrafiltera	Bovmanova kapsula

Više faktora utiče na stepen filtracije:

- Transmembranski pritisak (TMP) se izračunava po formuli:

$$\text{TMP} = (\text{P}_{\text{in}} + \text{p}_{\text{out}}) / 2 + \text{V}$$

gde je P_{in} pritisak na ulazu filtera, p_{out} pritisak na izlazu filtera, a V negativan pritisak primenjen na filteru.

Što je veći TMP veći je i stepen filtracije. Uvek postoji gornja granica TMP (500-600 mm Hg) iznad kojeg bi došlo do oštećenja membrane i posledične hemolize.

- Protok krvi: što je manji protok krvi preko filtera veći je hemokoncentracijski efekat, i obratno, veći protok ne ostavlja dovoljno vremena za hemokoncentraciju. Optimalan protok tokom UF je 100-300 ml/min.
- Hematokrit (Hct): Što je Hct niži veći je stepen filtracije jer je viskoznost niža te krv lakše prolazi kroz membranu. Kako Hct i viskoznost rastu krv sporije prolazi kroz filter, što u prisustvu visokog TMP može rezultirati hemolizom
- Dubina pora membrane (debljina membrane)
- Broj pora (membranska površina)
- Veličina pora

Poslednja tri faktora su mera membranske poroznosti ("sieving coefficient" SI), koja može imati vrednosti od 0 do 1. Ukoliko je SI 1 to znači da sve partikule tečnosti (krvi) prolaze kroz membranu. Na drugom kraju spektra je SI od 0, što ukazuje da nikakve partikule ne mogu da prođu kroz membranu.

Hemokoncentratori omogućavaju filtraciju partikula veličine do 65 000 daltona tako da celularni elementi, proteini plazme i drugi proteinski rastvori neće prolaziti membranu te će biti koncentrovani na kraju filtracije.

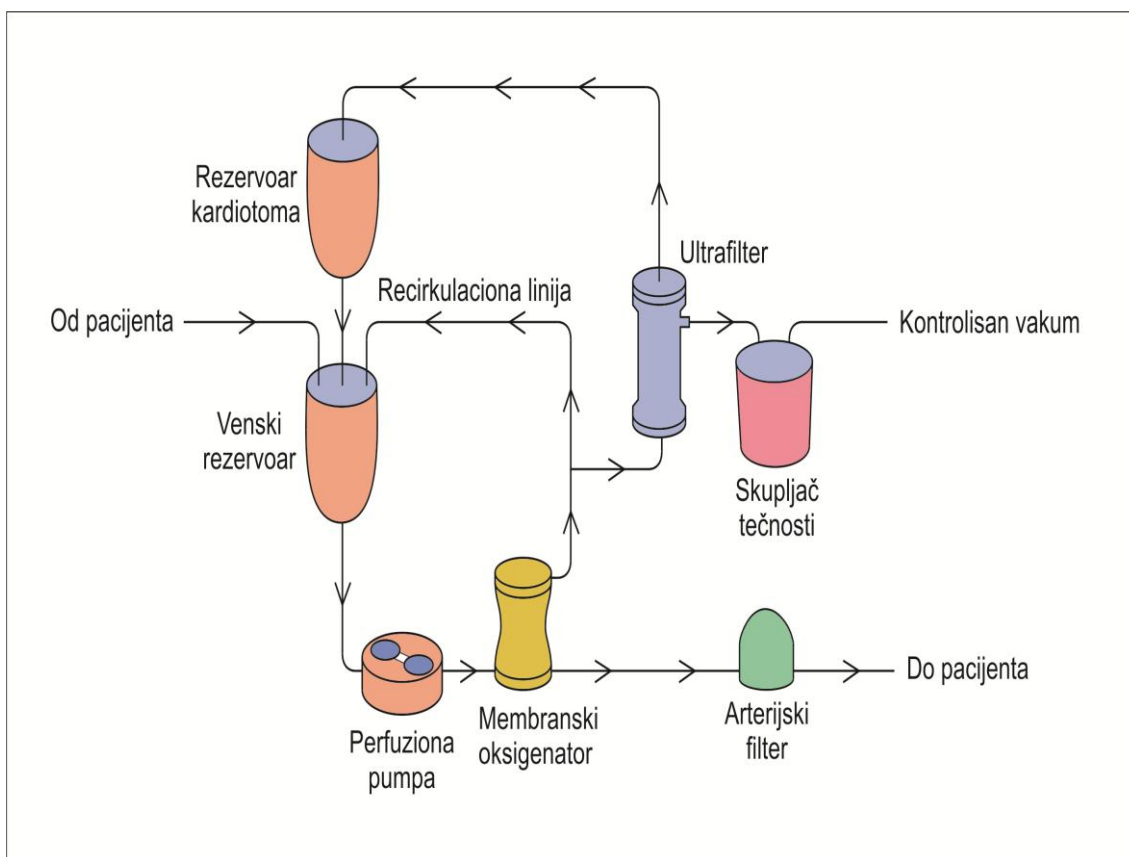
UF u adultnoj kardiohirurgiji počinje da primenjuje Darup još 1979 godine [67]. Koncept dalje razrađuje Magillian [68] koji sredinom 80-tih godina prošlog veka primenjuje UF prevashodno u završnoj fazi KPB-a pri grejanju pacijenta .

Većina pedijatrijskih kardiohirurških centara tokom 90-tih godina prošlog veka ekstenzivno koristi hipotermiju sa posledičnom hemodilucijom, te primena UF tokom ove dekada postaje standardna praksa. Osnovni razlog primene je obezbeđivanje hemokoncentracije eliminacijom viška tečnosti iz sistema KPB-a. Pod viškom tečnosti podrazumeva se sva tečnost mimo *prajming* volumena: kardioplegična tečnost, kristaloidi ili koloidi dodati tokom KPB-a, led /voda korišćeni za lokalno hlađenje srca koji su sistemom sukcije aspirirani u sistem KPB-a. Pored toga UF omogućava prezervaciju i koncentraciju fibrinogena, trombocita i drugih faktora koagulacije, čime se smanjuje verovatnoća postoperativnog krvarenja i potreba za transfuzijom. Vremenom je postalo jasno da ultrafiltracija eliminiše i određene medijatore zapaljenja i utiče na intenzitet SIR.

Sam filter može da se postavi u bilo kom delu sistema KPB-a kao pasivni filter između polja većeg i manjeg pritiska. Važno je onemogućiti ulazak vazduha koji može bitno smanjiti efikasnost filtracije. Zbog toga se ulazna vrata filtera obično postavljaju na arterijsku liniju KPB-a, a izlazna vrata na vensku liniju ili direktno u venski rezervoar. Kada su ulazna vrata filtera na arterijskoj liniji ostvaruje se i veći TMP. U pedijatrijskoj kardiohirurgiji primenjuju se dva vida filtracije: konvencionalna ultrafiltracija (KUF) i modifikovana ultrafiltracija (MUF).

1.4.4.1. Konvencionalna ultrafiltracija (KUF)

Šema KUF je predstavljena na slici 11.



Slika 11. Šema KUF

Sa filtracijom se započinje u završnoj fazi KPB-a kada počinje grejanje pacijenta, a završava se sa prekidom KPB-a. Hemokoncentracija se postiže postepeno, kako se temperatura približava normotermiji. Kako Hct raste postepeno se i usporava koncentraciona sposobnost filtera. Neminovan efekat KUF je smanjenje ukupnog volumen cirkulišuće krvi. Najoptimalnije rešenje za ovaj manjak bilo bi kad bi se ultrafiltrat nadoknadio tečnošću iz intersticijalnog prostora pacijenta. Nažalost, mogućnosti povlačenja tečnosti iz intersticijalnog prostora u vaskularno korito u ovom stadijumu oporavka su male, te je pri kraju KUF uvek prisutan problem manjka krvi u venskom rezervoaru. Ovo je naročito izraženo u pedijatrijskoj praksi jer je *prajming* mali, a sam KPB se ostvaruje sa nivoom krvi u venskom rezervoaru jedva iznad najnižeg sigurnog nivoa. Iz tog razloga u određenom trenutku se uvek javlja dilema: da li dodati novu krv ili druge koloide/kristaloide u venski rezervoar ili usporiti sa daljom

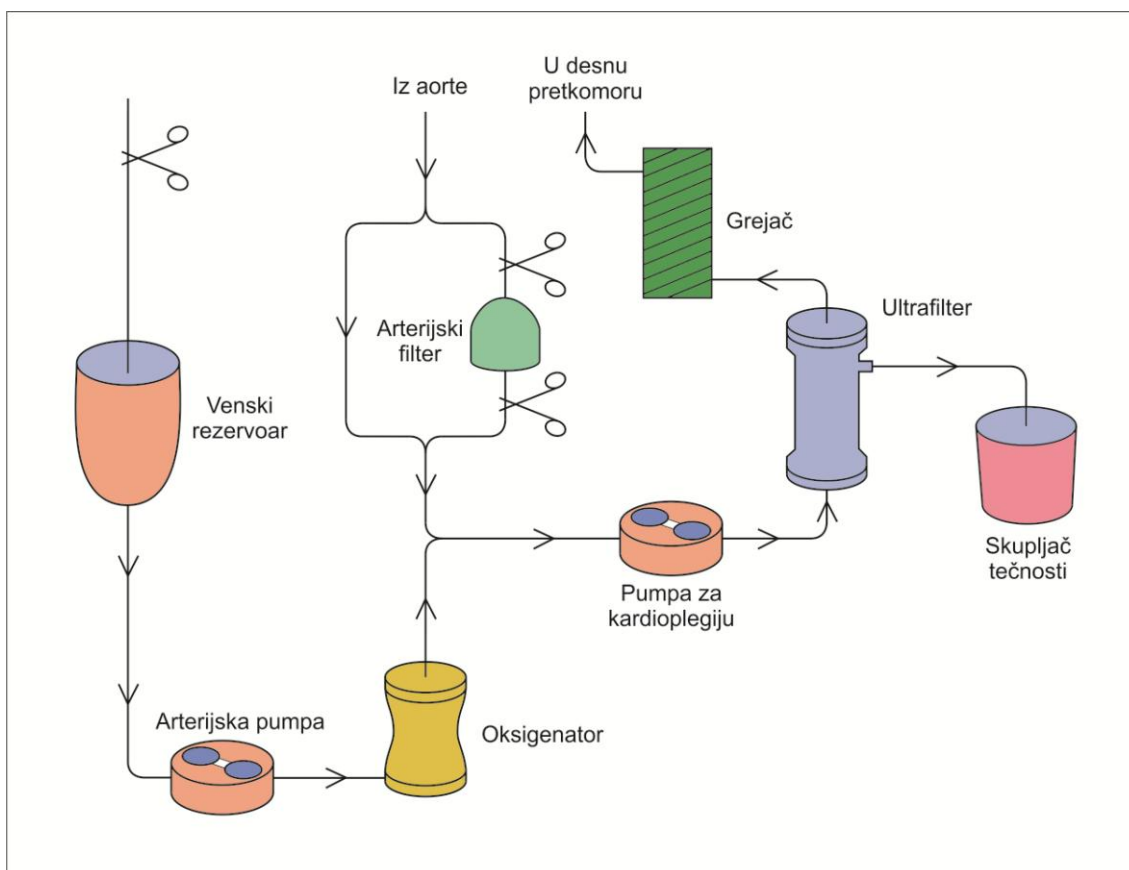
filtracijom. Ukoliko se dodaje krv poboljšava se hemokoncentracijski efekat, ali se povećava rizik vezan za transfuziju. Ako se dodaju kristaloidi onda se proces označava kao dilucioni KUF (u engleskoj terminologiji “zero balance ultrafiltration”). Dilucioni KUF ima manji hemokoncentracijski efekat, ali obezbeđuje brže filtriranje i otklanjanje medijatora zapaljenja. Dodatni nedostatak KUF je što se filtracija odvija samo tokom trajanja KPB-a. Ovi nedostaci KUF su doveli do osmišljavanja drugog vida filtracije-modifikovane ultrafiltracije.

I pored navedenih ograničenja prve studije su ukazale na brojne pozitivne kliničke efekte primene KUF [69]:

- obezbeđuje stabilnu hemodinamiku (povećanjem kardijalnog indeksa i arterijske tenzije)
- poboljšava plućnu funkciju (skraćuje trajanje postoperativne mehaničke ventilacije)
- omogućava bržu normalizaciju hemostaze (koncentrisanjem faktora koagulacije) u postoperativnom periodu, čime se smanjuje drenaža i potreba za postoperativnim transfuzijama
- smanjuje količinu cirkulišućih medijatora SIR (C3a, C5a, IL 6, TNF- α). Antiinflamatorni efekat se objašnjava time što se medijatori zapaljenja eliminišu u fazi KPB-a kada se u najvećem stepenu i oslobađaju, prilikom grejanja

1.4.4.2. Modifikovana ultrafiltracija (MUF)

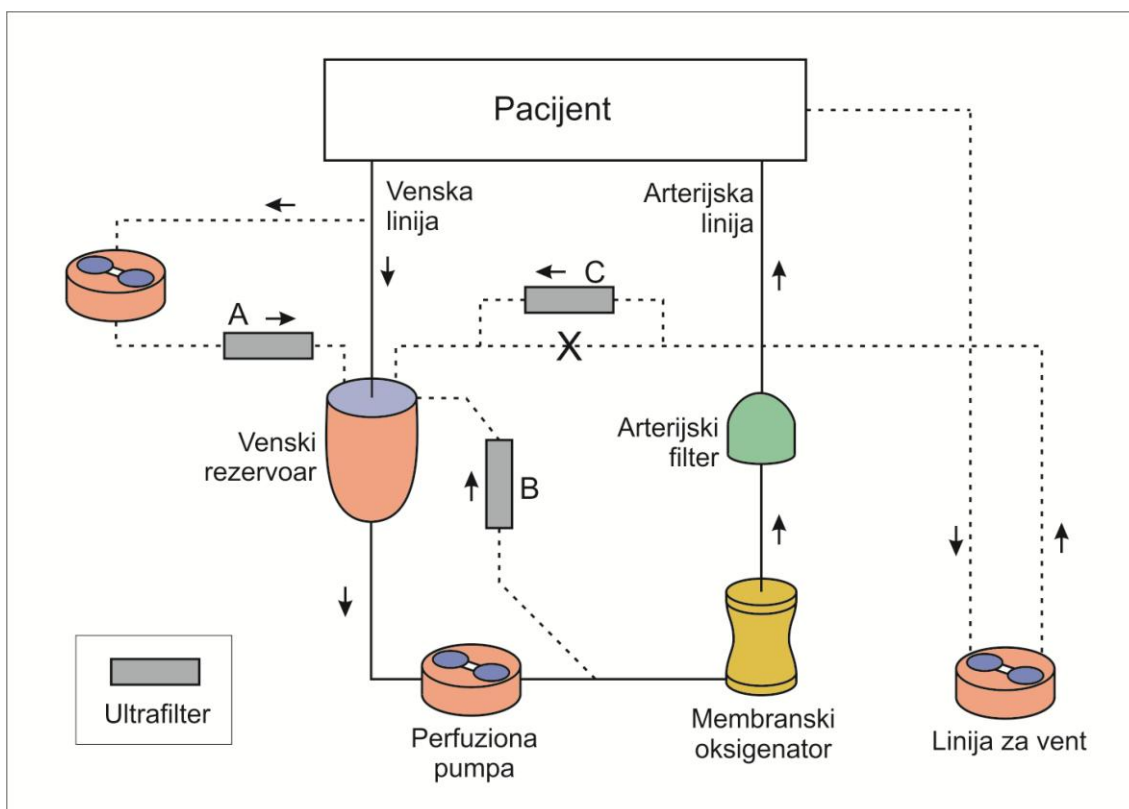
Nezadovoljni hemokonzentracijskom sposobnošću KUF Naik, Knight i Elliott osmišljavaju metod modifikovane ultrafiltracije 1991. godine u Great Ormond Street Bolnici u Londonu [70,71]. Šematski prikaz arterijsko- venskog MUF predstavljen je na slici 12.



Slika 12. Šema arterijsko- venskog MUF

Filtracija se sprovodi po završetku KPB-a, dok su arterijska i venska kanila još u aorti i desnom atrijumu (ili gornjoj šupljoj veni), pre davanja protamina. Krv pacijenta izvlači se preko arterijske kanile do hemofiltera, a filtrirana krv se najčešće pomoću kardioplegične pumpe vraća venskom kanilom u srce. Pre vraćanja u srce filtrirana krv prolazi kroz svojevrсни grejač “hot line”, kako bi se optimalne temperatura vratila u plućnu cirkulaciju. Na ovaj način se hemokonzentovana krv bogata kiseonikom upućuje pravo u desno srce i pluća. Preostala krv iz sistema KPB-a (venskog rezervoara) se takođe filtrira tako da se celokupna krv može hemokonzentovana vratiti u cirkulaciju

pacijenta. Procedura traje 10-15 minuta, jer je brzina filtracije uslovljena hemodinamskom stabilnošću pacijenta. Suviše brza filtracija bi neminovno rezultirala hipotenzijom i neadekvatnom perfuzijom, pre svega centralnog nervnog sistema, te je gornji limit brzine filtracije do 20 ml/ kg telesne mase pacijenta u minutu. Originalni MUF je arterijsko-venski, drugi kardiohirurški centri su razvili i veno-venski tip MUF (šematski prikaz na slici 13) koji nije stekao širu primenu. Osnovni razlog je taj što se veno-venskim MUF-om ne isporučuje oksigenisana hemokonzentrovana krv direktno u plućnu cirkulaciju kao kod arterijsko-venskog tipa.



Slika 13. Šema veno-venski MUF

Prvi rezultati primene MUF su ukazivali na značajno veću hemokonzirajuću sposobnost, kao i sposobnost uklanjanja viška tečnosti iz intersticijuma nego KUF [70,71]. Ono što je bilo posebno neočekivano je da je MUF rezultirao hemodinamskom stabilnošću pacijenta, što se manifestovalo povećanjem arterijske tenzije uz smanjenje pulmonalne vaskularne rezistencije, kao i povećanjem kardijalnog indeksa [72]. Svi navedeni efekti su bili najizraženiji kod pacijenata koji su operisani u dubokoj

hipotermiji, a intenzitet hemodinamskog efekta je direktno kolerirao sa stepenom hemokoncentracije. Mehanizam ovakvog pozitivnog delovanja tada nije objašnjen.

Brza popularizacija ove tehnike rezultirala je brojnim studijama koje su govorile u prilog i drugih korisnih efekata MUF. Krajem devedesetih godina prošlog veka, a naročito u prvoj deceniji novog milenijuma, pojavljuju se studije koje govore o pozitivnom uticaju MUF-a na funkciju leve komore [73-77]. Kao potencijalni mehanizmi delovanja navođeni su smanjenje miokardog edema i efikasnije uklanjanje medijatora zapaljenja iz srca [78].

Brojne su i studije koje razmatraju i pozitivan uticaj MUF-a na plućnu funkciju [77, 79-83]. Protektivno dejstvo na pluća se manifestuje poboljšanjem statičke i dinamičke plućne komplijanse, smanjenom učestalošću kriza plućne hipertenzije usled efikasnijeg uklanjanja potentnog pulmonalnog vazokonstriktora endotelina 1 (ET-1) [82]. Najznačajnije studije ipak ukazuju da je ovaj pozitivan efekat prisutan u ranoj postoperativnoj fazi i da ne rezultira skraćanjem trajanja mehaničke respiratorne potpore [79,80].

Takođe veliki je broj radova koji navode da MUF smanjuje gubitak krvi u postoperativnom periodu i time smanjuje potrebu za transfuzijom krvi i derivata [77,81, 84-86].

Sa druge strane, mnogobrojne studije nisu dale zadovoljavajući odgovor na pitanje da li MUF smanjuje intenzitet SIR nakon KPB-a [87-95]. Određeni broj autora smatra da je KUF efikasniji u prevenciji SIR obzirom da obezbeđuje uklanjanje medijatora zapaljenja tokom faze grejanja KPB-a, kada je i produkcija istih na najvišem nivou [95].

Najznačajnija meta-analiza je pokazala da MUF u krajnoj instanci ipak ne ubrzava oporavak pacijenata u intenzivnoj nezi, te da ne utiče na ukupnu dužinu hospitalizacije [96]. Zaključak ove studije je da MUF može da doprinese poboljšanju kliničkog stanja neposredno nakon KPB-a, ali da njegov uticaj na krajni klinički ishod nije od bitnog značaja.

O negativnim efektima i eventualnim komplikacijama MUF retko se pisalo [96,101,102]. Ukoliko se tokom primene MUF javi hemodinamska nestabilnost, proces zaustavljanja filtracije i ponovnog uspostavljanja KPB-a može biti komplikovan i zahtevati ne mali vremenski period, tokom kojeg se nestabilnost pacijenta može intenzivirati. MUF može zahtevati primenu većeg *prajming* volumena, što uz veću ekspoziciju krvi stranoj površini, može rezultirati snažnijom SIR-om. Pojedine studije govore o MUF-om izazvanoj cerebralnoj hipoperfuziji [101]. Kao potencijalne komplikacije sporadično se pominje: hlađenje pacijenta tokom sprovođenja MUF, akcidentalno davanje kardioplegije i posledična fibrilacija, ulazak vazduha u sistem KPB-a sa posledičnom perifernom embolizacijom [102].

1.4.4.3. Strategije ultrafiltracije

Kako se tehnologija KPB-a menjala i napredovala, menjala se i strategija ultrafiltracije. U najranijoj fazi pedijatrijske kardiohirurgije ultrafiltracije uopšte nije ni bilo. Od početka 90- tih godina prošlog veka KUF je bila standardna tehnika filtracije, da bi već krajem 20-tog veka 40% pedijatrijskih centara u Sjedinjenim Američkim Državama primenjivala MUF (sa ili bez KUF) [103]. Učestalost primene tehnika ultrafiltracije u severno američkim i evropskim kardiohirurškim centrima [104] predstavljena je u tabeli 6.

Tabela 6. Učestalost primene tehnika ultrafiltracije u severno američkim i evropskim kardiohirurškim centrima

	USA (89 pedijatrijskih kardiohirurških centara) (%)	Evropa (23 pedijatrijska kardiohirurška centra) (%)
Ultrafiltracija se primenjuje kod ≤ 50 % operisanih	2	27
Ultrafiltracija se primenjuje kod 50-90% operisanih	6	23
Ultrafiltracija se primenjuje kod ≥ 90 % operisanih	91	50
Arterijsko- venski MUF	69	43
Veno-venski MUF	8	7
KUF	89	79
Pre KPB filtracija	51	47

Danas najveći broj pedijatrijskih kardiohirurških centara primenjuje jednu od tri strategije ultrafiltracije: samo KUF, samo MUF, i KUF sa MUF-om. Važno je razumeti da ovo nisu tehnike koje isključuju jedna drugu, već komplementarne metode čija je efikasnost određena karakteristikama KPB-a. Kako su karakteristike sistema pedijatrijske perfuzije (dužina sistema creva, količina *prajminga*, količina i vrsta tečnosti dodavane tokom KPB-a i druge tehničke karakteristike) specifične za svaki kardiohirurški centar, postoji i heterogenost u načinu sprovođenja KUF i MUF.

Kardiohirurško odeljenje Univerzitetske dečije klinike je do 2011. godine kao strategiju ultrafiltracije koristila samo KUF, da bi nakon tog perioda primenivala pre KPB filtraciju, KUF i MUF.

1.5. Savremeni pedijatrijski KPB

U prethodnim godinama nastavljen je proces usavršavanja tehnologije i opreme KPB-a, te prošireno znanje o patofiziološkim mehanizmima kojim KPB negativno deluje na dečiji organizam [105].

Ukupna zapremina sistema KPB-a nastavlja da se smanjuje [105], što je od posebnog značaja za pacijente koji moraju biti operisani u neonatalnom periodu. Ovim se obezbeđuje manji kontakt krvi sa neendotelizovanim površinama što rezultira manjim intenzitetom SIR [105,106,107]. Manja zapremina KPB smanjuje i potrebu za transfuzijom derivata krvi u postoperativnom periodu [108].

Ciljane vrednosti hematokrita tokom KPB-a su više nego ranije. Velika internacionalna pedijatrijska perfuziona studija [104] je pokazala da je prosečan minimalni Hct tokom KPB-a u umerenoj hipotermiji 26%, a u dubokoj hipotermiji 25%. U istom radu se navodi da je za pacijente sa cijanogenim manama prosečan minimalni Hct pre prekida KPB-a oko 33%, dok je za pacijente sa necijanogenim manama 30%. Danas je prisutan veliki broj podataka koji govore da je niži Hct tokom KPB-a rezultirao većim mortalitetom i morbiditetom [109]. Posebno je indikativno što se hemodilucija sve više prepoznaje kao najznačajniji faktor rizika za neurološke i kognitivne deficite nakon KPB-a [110].

Aparat koji kontinuirano meri vrednost Hct-a tokom operacije je danas standardni deo seta KPB-a, što nije bio slučaj u prethodnoj deceniji. Time se obezbeđuje kontinuirano održavanje željenog stepena hemodilucije tokom čitavog KPB-a. U prošlosti se stepen hemodilucije određivao na osnovu gasnih analiza koje su se uzimale sporadično tokom KPB-a. Usled toga, tokom najvećeg dela KPB-a vrednost Hct-a nije bila sa sigurnošću poznata.

Obzirom na ekstenzivnu primenu normotermijskog KPB-a u adultnoj kardiohirurgiji, ponovo su aktuelna preispitivanja optimalne temperature pedijatrijskog KPB-a. Jasno se

profiliraju trend sve češće primene normotermije sa visokim protocima KPB-a u zbrinjavanju velike većine urođenih srčanih mana. Ranije studije u pedijatrijskoj kardiohirurgiji su govorile u prilog antiinflamatornog efekta hipotermije [111], usled smanjenjne aktivacije neutrofila, prevashodno u CNS-u. Novije studije međutim ne nalaze bitne kliničke prednosti hipotermijskog u odnosu na normotermijski KPB [112]. Sve je izraženija ideja da hipotermija pre odlaže nego što smanjuje kliničke efekte SIR [113]. Sa druge strane hipotermija ima jasno proinflamatorno dejstvo jer remeti hemostazu, oštećuje mikrocirkulaciju i doprinosi intenzivnijem razvoju CLS [114]. Patofiziološki mehanizmi negativog efekta hipotermije su jasni: smanjenje intracelularnog pH, ATP-a i glukogena, inhibitorno delovanje na membransku jonsku pumpu, mitohondrijalnu aktivnost, kao i aktivnost drugih intracelularnih enzima, stimulacija anaerobnog metabolizma i intracelularne produkcije laktata [115-117]. Iako ne postoji razlika u količini oslobođenih inflamatornih medijatora SIR, normotermijski KPB ipak rezultira manjim miokardnim oksidativnim stresom (meren troponinom I) [113].

Tehnika pedijatrijskog normotermijskog KPB-a je prvo popularizovana u Parizu od strane Durandy [118, 119], da bi narednih godina stekla širu primenu pre svega u evropskim kardiohirurškim centrima [120-124]. Osnovni tehnički principi su protok na nivou od 3,5 L/min/m² telesne površine, održavanje Hct-a preko 30% i održavanje rektalne/nazofaringealne temperature između 35 i 36,5°C [118]. U poređenju sa hipotermijskim KPB-om, pacijenti koji su operisani u normotermiji zahtevaju manju postoperativnu inotropnu i respiratornu potporu, kraće se zadržavaju u odeljenju intenzivne nege, te zahtevaju manje krvnih derivata u postoperativnom periodu [124]. Dodatni pozitivan efekat je i kraće vreme KPB-a, jer se više ne troši vreme tokom hlađenja i naknadnog grejanja pacijenta po završetku hirurške korekcije [129]. Kao mane normotermijskog pristupa najčešće se pominju neadekvatna intrakardijalna hirurška ekspozicija i neurološka protekcija. Dobra hirurška ekspozicija se ipak, u najvećem broju slučajeva (čak i kod cijanogenih neonatalnih pacijenata sa značajnom kolateralnom cirkulacijom), može obezbediti separatnom venskom kanulacijom gornje i donje šuplje vene i "ventiranjem" levog atrijuma [119,124,125]. Takođe nove studije primenom nuklearne magnetne rezonance potvrđuju da je incidenca neuroloških deficita nakon KPB-a ista, bez obzira da li su pacijenti operisani u normo ili hipotermiji [126].

Navedene promene u tehnici i vođenju KPB-a neminovno aktuelizuju pitanje optimalne strategije ultrafiltracije u pedijatrijskoj kardiohirurgiji. Rezultati ranijih studija koje su dovele do brze popularizacije MUF se uveliko preispituju. Noviji radovi ukazuju da u uslovima smanjenja hemodilucije, agresivna KUF obezbeđuje dovoljnu hemokoncentraciju, i da eliminacija MUF iz strategije ultrafiltracije nije povezana sa lošijim kliničkim ishodima operisane dece [100]. Sa druge strane, još ne postoje radovi koji bi postavili pitanje optimalne ultrafiltracije u svetlu smanjene upotrebe hipotermije.

2. CILJ RADA

Osnovni cilj istraživanja je da se ispita da li primena MUF, kao dela kombinovane strategije ultrafiltracije, ima uticaj na parametre kliničkog stanja ranog postoperativnog toka dece operisane zbog urođenih srčanih mana u uslovima smanjene upotrebe hipotermije i smanjenja stepena hemodilucije. Biće analiziran uticaj dve strategije ultrafiltracije (KUF i KUF+MUF) na sledeće postoperativne kliničke parametre:

- Hemodinamski status
- Potreba za postoperativnom transfuzijom krvi i njenih derivata
- Intenzitet postoperativnog krvarenja
- Respiratorna funkcija
- Dužina boravka u OIN i dužina hospitalizacije
- Učestalost razvoja *capillary leak* sindroma

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Vreme i mesto ispitivanja

Studija je prospektivna i urađena je u odeljenju pedijatrijske kardiohirurgije Univeziteteske dečije klinike u Beogradu, u period od aprila 2016. do septembra 2017. godine. Protokol istarživanja je odobren od strane Etičkog komiteta Univerziteteske dečije klinike (26/203). Pisana saglasnost za učestvovanje u studiji je dobijena od roditelja/staratelja sve dece uključene u studiju.

3.2. Jedinice posmatranja

Studija je obuhvatila 98 uzastopnih pedijatrijskih pacijenata sa urođenim srčanim manama koji su podvrgnuti kardiohirurškoj korekciji upotrebom KPB-a, a koji su ispunjavali sledeće kriterijume za učestvovanje u studiji:

- gestaciona starost veća od 37 nedelja (pacijenti manje gestacione starosti imaju izraženiju nezrelost organskih sistema)
- telesna masa do 12 kilograma (*prajming* volumen KPB kod pacijenata veće telesne mase ne mora da sadrži krv)
- pisana saglasnost roditelja/staratelja za učešće u studiji

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

- Pridruženo nekardijalno oboljenje (može uticati na ishod i dužinu lečenja)
- Prethodna sternotomija (može uticati na postoperativnu drenažu/potrebu za transfuzijom krvi i njenih derivate)
- Preoperativna transfuzija krvi (može uticati na vrednosti hematokrita tokom i posle KPB-a)
- Preoperativna mehanička ventilacija (može uticati na ishod i dužinu lečenja)
- Preoperativna kortikosteroidna terapija (može uticati na intenzitet SIR)

Formirane su dve grupe ispitanika. Kod jedne je rađen samo KUF (non MUF grupa) dok je u drugoj grupi rađen KUF i MUF (MUF grupa). Neposredno pred samu operaciju izvlačenjem iz koverta određeno je kojoj će grupi pripadati pacijent.

Standardizovani institucionalni anesteziološki i perfuzioni protokoli su primenjeni kod sve operisane dece. Izostanak MUF u non MUF grupi je bila jedina razlika u perfuzionoj praksi operisanih pacijenata.

Tokom hirurškog zahvata kontinuirano su praćeni invazivni arterijski i centralni venski pritisci, elektrokardiogram, rektalna i/ili nazofaringealna temperature, inspiratorna i ekspiratorna koncentracija gasova, kao i pulsna oksimetrija. Uvod u anesteziju je obezbeđen tiopentalom i sevofluranom, za mišićnu relaksaciju je korićen verokuronium. Fentanil i sevofluran su korišćeni za održavnje anestezije i analgeziju. Preoperativno nisu davani kortikosteroidi.

Antikoagulacija je za uspostavljanje KPB-a obezbeđena davanjem heparina u inicijalnoj dozi od 400 IJ/kg, dodatni heparin je davan tokom KPB-a kako bi se vreme aktivacije koagulacije (ACT) održavalo na vrednostima iznad 480 sekundi.

Komponente KPB i *prajming* volumen su bili kod svih ispitanika standardizovani. Korišćena su dva tipa oksigenatora: Sorin Kids D-100 (Sorin Group, Mirandola, Italija) kod neonatalnih pacijenata i Medtronic Affinity Pixie (Ann Arbor, SAD) kod odojčadi. Svi sistemi KPB su bili biokompatibilni i obloženi heparinom. *Prajming* volume KPB je imao sledeći sadržaj: Ringer laktat rastvor, 20% albumin (50 ml), 20% manitol (maksimum do 2,5 ml/kg), metilprednizolon (30 mg/kg) i heparin 4000 IJ/kg. Odgovarajuća količina deplazmatisanih erocita je dodavana kod svih pacijenata kako bi se obezbedio Hct od 35 % tokom inicijacije KPB-a.

Pre KPB filtracija je rađena kod svih pacijenata kao standardna procedura. *Prajming* je filtriran sa 1000 ml rastvora Ringer laktata, kako bi se postigao optimalan pH, uklonili laktati, bikarbonati, citrati i višak kalijuma.

Nepulsativni KPB je obezbeđen standardnom aortno- bikavalnom kanulacijom velikih krvnih sudova, protok se kretao u opsegu 125-200 ml/kg/min, a srednji arterijski pritisak je održavan preko 35 mm Hg. Tokom KPB Hct je uvek održavan preko 30%. Adekvatnost perfuzije tokom KPB je kontrolisana kontinuiranim monitoringom arterijskih gasnih analiza i mešane venske saturacije primenom aparata CDI 500 (Terumo Cardiovascular).

Za miokardnu protekciju je korišćena hladna krvna kardioplegija (1:4 odnos hiperkaliemičnog rastvora i krvi). Inicijalna doza kardioplegije je bila 20 ml/kg, nakon toga na svakih 30 minuta aortne kleme je po potrebi dodavano 10 ml/kg. Velika većina ispitanika je operisana u normotermiji ili blagoj hipotermiji (do 32° C). Samo 4 ispitanika su operisani uz primenu duboke hipotermije. Gasne analize su regulisane alfa stat režimom, osim u slučaju duboke hipotermije kada je korišćena pH stat regulacija. Po završetku operacije, KPB je prekidano nakon što je obezbeđena hemodinamska stabilnost pacijenata. Nakon prekida KPB-a kao inotropna potpora je rutinski korišćen milrinon i adrenalin po potrebi.

DHF0.2 (LivaNova, London, UK - slika 14) je bio hemokonzentrator kojim je vršena filtracija (KUF i MUF) tokom cele studije. Hemokonzentrator je polietersulfonski i inkorporiran je u sistem KPB-a tako što je postavljen između arterijske linije i rezervoara oksigenatora.



Slika 14. Hemokonzentrator korišćen u studiji

Kod obe grupe ispitanika KUF je započinjan tokom KPB-a (koristeći negativan pritisak na hemofilteru do 120 mm Hg) sa ciljem da se ukloni višak tečnosti i održi Hct preko 30%. Dodatna tečnost (kristaloidi ili krv) su dodavani u sistem KPB-a po potrebi, kako bi se održao neophodan cirkulatorni volumen.

Po prekidu KPB-a, kod pacijenat u MUF grupi, započinjan je arterijsko-venski MUF. MUF je primenjivan koristeći sistem kardioplegije. Krv je izvlačena iz pacijenta preko aortne kanile, zatim prolazila kroz hemokoncentrator, i koristeći grejač u sistemu kardioplegije, topla vraćana u pacijenta preko venske kanile postavljene u desnom atrijumu ili gornjoj šupljoj veni. Protok preko filtera je u početku brzine do 15 ml/kg/min, da bi se postepeno ubrzavao do 20 ml/kg/min (kako bi se održala stabilna hemodinamika izražena optimalnim vrednostima arterijskog i centralnog venskog pritiska). MUF je rađen sve dok celokupni volumen krvi iz rezervoara i oksigenatora nije bio filtriran i vraćen u pacijenta.

Nakon intervencije svi pacijenti su prevođeni u odeljenje pedijatrijske kardiohirurške intenzivne nege (OIN). Odluka o primeni postoperativne inotropne terapije je zavisila od hemodinamske stabilnosti operisanog pacijenta. Po postizanju hemodinamske stabilnosti smanjivane su respiratorna potpora mehaničke ventilacije i sedacija. Pacijenti su odvajani od mehaničke ventilacije u trenutku kada imaju adekvatnu spontanu ventilaciju manifestovanu dobrim gasnim analizama.

Prisustvo CLS sindroma je registrovano ukoliko je postojao generalizovani nekardijalni edem svih tkiva i jedno od sledeća dva klinička stanja: hemodinamska nestabilnost koja zahteva nadoknadu tečnosti, anurija/oligurija koja zahteva primenu peritonealne dijalize.

Gasne analize (GEM primer 3000 Instrumentation laboratory, Bedford, MA, USA) su rađene u sledećim vremenskim periodima:

- Nakon uvoda u anesteziju (T1)
- Nakon klemovanja aorte (T2)
- Nakon puštanja kleme sa aorte (T3)
- 5 minuta nakon završetka primenjene ultrafiltracije (T4 kod non MUF grupe nakon završetka KUF, u MUF grupi po završetku MUF)

- Odmah po prijemu u OIN (T5)
- 4 h po prijemu u OIN (T6)
- 12 h po prijemu u OIN (T7)
- 24h po prijemu u OIN (T8)

Frakcija inspiratornog kiseonika (FiO_2) i srednji pritisak disajnog puta (“mean airway pressure” (MAP)) su beleženi u T1, T4, T5 i T7. To nije bio slučaj samo kod pacijenata koji se oslobode mehaničke ventilacije unutar prvih 6 časova po prijemu u OIN. Kiseonični indeks (OI) i respiratni indeks (RI) su izračunavani po sledećim formulama :

$$OI = MAP \times FiO_2 / PaO_2$$

Gde je PaO_2 parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi

$$RI = P(A-a)O_2 / PaO_2$$

Gde je $P(A-a)O_2$ alveolarno-arterijski gradijent parcijalnog pritiska O

Vazoaktivni inotropni skor (VIS) kao merilo hemodinamske stabilnosti pacijenta je izračunavan po Gaies-ovoj formuli:

$$VIS = \text{doza dopamina } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{doza dobutamina } (\mu\text{g/kg/min}) + 100 \times \text{doza adrenalina } (\mu\text{g/kg/min}) + 10 \times \text{doza milrinona } (\mu\text{g/kg/min}) + 10,000 \times \text{doza vazopresina } (\text{U/kg/min}) + 100 \times \text{doza noradrenalina } (\mu\text{g/kg/min})$$

VIS je beležen u 5 perioda:

- nakon završetka primenjene ultrafiltracije (VIS 1 kod non MUF grupe nakon završetka KUF, u MUF grupi po završetku MUF)
- Odmah po prijemu u OIN (VIS 2)
- 4 h po prijemu u OIN (VIS 3)
- 12 h po prijemu u OIN (VIS 4)
- 24 h po prijemu u OIN (VIS 5)

Neposredno po prijemu pacijenta u OIN uzimane su kompletne biohemijske analize, a postoperativna drenaža je izražena u ml/kg telesne mase u prva 24 časa po izlasku iz operacione sale. Registrovana je svaka postoperativna transfuzija krvi i njenih derivata (plazma, krioprecipitat, trombociti) i izražena u ml/kg telesne mase.

Kompleksnost učinjenog hirurškog zahvata je predstavljena Aristotelovim bazičnim skorom.

3.3 Statistička analiza

U ovoj studiji korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode.

Od deskriptivnih korišćeni su:

- apsolutni i relativni brojevi (n,%)
- mere centralne tendencije (aritmetička sredina)
- mere disperzije (standardna devijacija)

Od analitičkih statističkih metoda korišćeni su testovi razlike:

- parametarski (t test, Linearni Mix model)
- neparametarski (Hi-kvadrat test, Mann-Whitney U test).

Izbor testa za testiranje razlike zavisio je od tipa podataka i raspodele. Parametarski metodi korišćeni su u situaciji gde je raspodela bila normalna, dok su neparametarski korišćeni u situaciji gde raspodela nije normalna. Normalnost raspodele ispitivana je na osnovu deskriptivnih parametara, testova normalnosti raspodele (Kolmogorov-Smirnov i Shapiro-Wilks testa) i grafičkim metodama (histogram, boxplot, QQ plot).

Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

Svi podaci obrađeni su u SPSS 20.0 (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) softverskom paketu i R 3.4.2 (R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.).

4. REZULTATI

4.1. Klinički profil pacijenata

U studiju je uključeno 98 pacijenata (velika kohorta), a 49 pacijenata telesne mase ispod 5 kg sačinjavalo je malu kohortu. Velika i mala kohorta podeljene su u grupe na osnovu sprovedene procedure (MUF i Non MUF), pa je veličina uzoraka u grupama u velikoj kohorti 49 i 49 pacijenata, dok je u maloj kohorti veličina uzoraka 26 i 23 pacijenta.

Uzrast, antropometrija i operativne karakteristike

Uzrast pacijenata velike kohorte po ispitivanim grupama, kao i antropometrijske karakteristike prikazane su u tabeli 7.

Tabela 7. Uzrast i antropometrija velike kohorte

	MUF	Non MUF	p vrednost
N	49	49	
Uzrast (dana)	167±158	200±173	0.23
Telesna masa (kg)	6.2±2.9	6.7±3.0	0.38
Telesna površina (m ²)	0.3±0.1	0.3±0.1	0.60

Iz tabele se vidi da nema značajnih razlika ni po uzrastu, ni po antropometrijskim karakteristikama. Ipak, evidentno je da je uzrast u proseku nešto veći u Non MUF grupi.

U tabeli 8 prikazana je deskriptivna statistika operativnih karakteristika velike kohorte sa rezultatima testiranja između ispitivanih grupa.

Tabela 8. Operativne karakteristike velike kohortae

	MUF	Non MUF	p vrednost
N	49	49	
Minimalna temperatura KPБ (°C)	32.9±4.3	34.2±2.1	0.15
Vreme KPБ (minuta)	101.4±46.8	91.6±47.3	0.24
Vreme aortne kleme (minuta)	51.4±27.3	52.6±26.1	0.83
Aristotelov bazični skor	7.6±2.1	7.3±2.0	0.64

Na osnovu dobijenih rezultata utvrđeno je da nema statistički značajnih razlika između grupa po operativnim karakteristikama. Naime, prosečne vrednosti su vrlo slične u obe ispitivane grupe, sa jedinom приметnom, ali malom, razlikom po vremenu KPB-a (bez statističke značajnosti).

Deskriptivna i analitička statistika male kohorte po uzrastu i antropometriji je prikazana u tabeli 9.

Tabela 9. Uzrast i antropometrija male kohorte

	MUF	Non MUF	p vrednost
N	26	23	
Uzrast (dana)	47±38	43±30	0.81
Telesna masa (Kg)	3.9±0.8	4.1±0.7	0.55
Telesna površina (m ²)	0.2±0	0.2±0	0.72

Na osnovu dobijenih rezultata je utvrđeno da su grupe gotovo identične po uzrastu i antropometriji.

Operativne karakteristike ispitivanih pacijenata male kohorte po ispitivanim grupama su prikazane u tabeli 10.

Tabela 10. Operativne karakteristike male kohorte

	MUF	Non MUF	p vrednost
N	26	23	
Minimalna temperature KPB (°C)	32.0±5.5	33.8±2.3	0.34
Vreme KPB (min)	111.9±47.1	109.9±60.0	0.63
Vreme aortne kleme (min)	54.8±28.1	61.6±31.4	0.96
Aristotelov bazični skor	8.4±2.4	8.0±2.0	0.82

Na osnovu dobijenih rezultata utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika po ispitivanim parametrima između grupa. Najveći broj pacijenata je operisan u

normotermiji ili blagoj hipotermiji. Samo 4 pacijenta podjednako distribuirana među grupama, zahtevali su primenu duboke hipotermije ispod 26°C (3 zbog korekcije prekida aortnog luka i 1 zbog korekcije sindroma hipoplazije levog srca).

U tabeli 11 predstavljene su srčane mane operisane dece. Registrovan je jedan smrtni ishod u MUF grupi kod pacijenta sa “Swiss cheese” tipom VSD i stenozom mitralne valvule. Pacijent je umro pod slikom srčane insuficijencije 6. postoperativnog dana. Kod jednog pacijenta nakon operacije prekida aortnog luka sa VSD-om iz non MUF grupe došlo je do razvoja značajnog postoperativnog CLS sindroma. Nije bilo registrovanih komplikacija tokom sprovedenaj MUF.

Tabela 11. Operisane srčane mane

Dijagnoze	No.
Ventricular Septal Defect (VSD)	36
Tetralogy Fallot	19
D Transposition Of Great arteries	10
Atrio Ventricular Septal Defect	4
Double Outlet Right Ventricle	4
Truncus Arteriosus Communis	3
Interrupted Aortic Arch with VSD	3
VSD with Right Ventricle outflow Tract Obstruction	2
Atrial Septal Defect (ASD) with Ductus Arteriosus Persistens	2
Aortic Stenosis	2
Palliative procedures for Univentricular heart (central shunt)	2
Double Chambered Right Ventricle	2
Total Anomalous Pulmonary Venous Connection	2
Multiple VSD	1
ASD I with Partial Anomalous Pulmonary Venous Drainage	1
Hypoplastic Left Heart Syndrome	1
Common Atrium	1
Supravalvular Aortic Stenosis	1
Partial Atrio Ventricular Septal Defect	1
Cor Triatriatum	1

4.2. Karakteristike KPB i ultrafiltracije

Deskriptivna statistika karakteristika KPB-a i ultrafiltracije po ispitivanim grupama velike i male kohorte je prikazana u tabelama 12 i 13.

Tabela 12. Karakteristike KPB i ultrafiltracije velike kohorte

	MUF	Non MUF	p vrednost
N	49	49	
<i>Prajming</i> volumen KPB (ml/kg)	76.7±31.2	64.9±24.4	0.04
Volumen ultrafiltrata (ml/kg)	127.7±66.5	98.3±42.7	0.05
Tečnost dodata tokom KPB (ml/kg)	97.4±50.2	89.50±52.3	0.44
Eritrociti dodati tokom KPB (ml/kg)	26.8±12.2	33.7±22.3	0.45
Diureza tokom KPB (ml/kg)	8.5±13.5	7.0±42.3	0.14

Tabela 13. Karakteristike KPB i ultrafiltracije male kohorte

	MUF	Non MUF	p vrednost
N	26	23	
<i>Prajming</i> volumen KPB (ml/kg)	97.7±26.1	81.6±21.7	0.01
Volumen ultrafiltrata (ml/kg)	170.9±57.6	133.8±33.4	0.05
Tečnost dodata tokom KPB (ml/kg)	111.5±36.5	120.4±52.0	0.49
Eritrociti dodati tokom KPB (ml/kg)	33.5±13.9	42.4±43.8	0.97
Diureza tokom KPB (ml/kg)	10.0±13.3	9.4±18.9	0.42

U obe kohorte ukupan volumen *prajminga* KPB-a i volumen ultrafiltrata su bili značajno veći u MUF grupi. Među grupama obe kohorte nije bilo razlike u količini kristaloida i eritrocita dodanih tokom KPB-a. Diureza tokom KPB-a je vrlo slična u obe ispitivane kohorte, sa veoma velikim varijabilitetom.

4.3.Hematokrit (Hct)

Podaci vezani za vrednosti Hct-a tokom KPB-a i postoperativnog perioda predstavljeni su u tabelama 14 i 15.

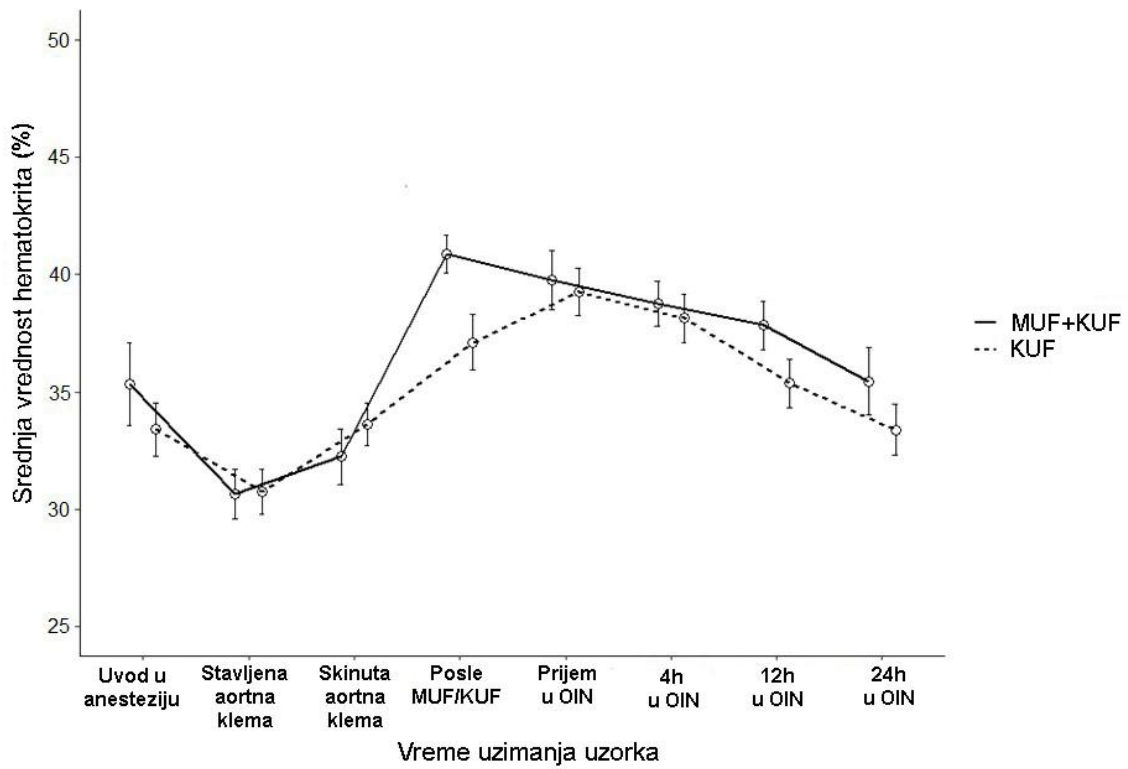
Tabela 14. Vrednosti Hct (%) velike kohorte

	MUF	Non MUF	Vrednost p
N	49	49	
T1	35.3±6.5	33.4±4.1	0.08
T2	31.6±3.4	31.7±2.6	0.8
T3	32.2±4.1	33.6±3.0	0.06
T4	40.8±3.8	37.1±4.9	0.001
T5	39.7±5.2	39.2±4.1	0.58
T6	38.7±4.8	38.1±3.9	0.5
T7	37.8±4.4	35.3±4.4	0.08
T8	35.4±5.1	33.3±3.9	0.04
Delta HCT 1-8	0.12±7.3	-0.64±5.0	0.58

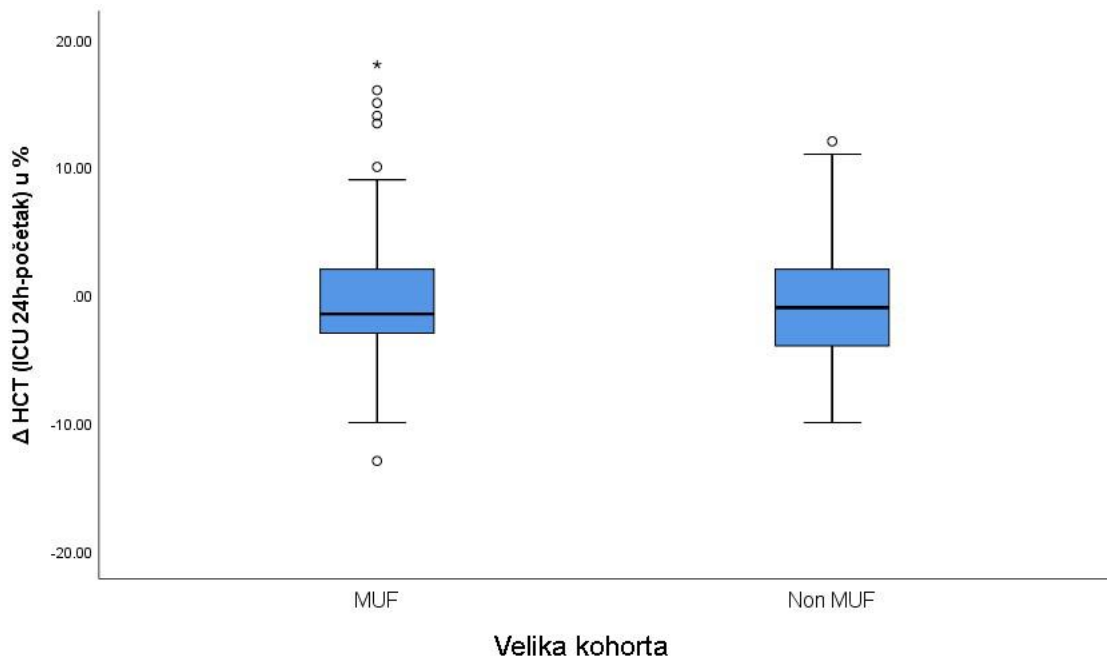
T1- Nakon uvoda u anesteziju ; T2- po klemovanju aorte; T3- nakon puštanja kleme sa aorte T4-5 minuta nakon završetka ultrafiltracije, T5- po prijemu u OIN ; T6- 4 časa po prijemu OIN; T7- 12 časova po prijemu u OIN; T8- 24 časa po prijemu u OIN

Na osnovu dobijenih rezultata utvrđeno je da su razlike u Hct-u u velikoj kohorte statistički značajne nakon završene filtracije i nakon 24 h od prijem u OIN. Analizirajući promenu Hct-a od početka do 24 h u odeljenju intenzivne nege, utvrđeno je da nema značajne razlike između grupa, odnosno slična je promena vrednosti u obe grupe.

Prosečne vrednosti Hct-a sa intervalima poverenja i prosečna promena vrednosti Hct za veliku kohortu su grafički prikazane (grafikoni 1 i 2).



Grafikon 1. Hematokrit velike kohorta



Grafikon 2. Promena hematokrita velike kohorte

Vrednosti Hct male kohorte predstavljeni su u tabeli 15.

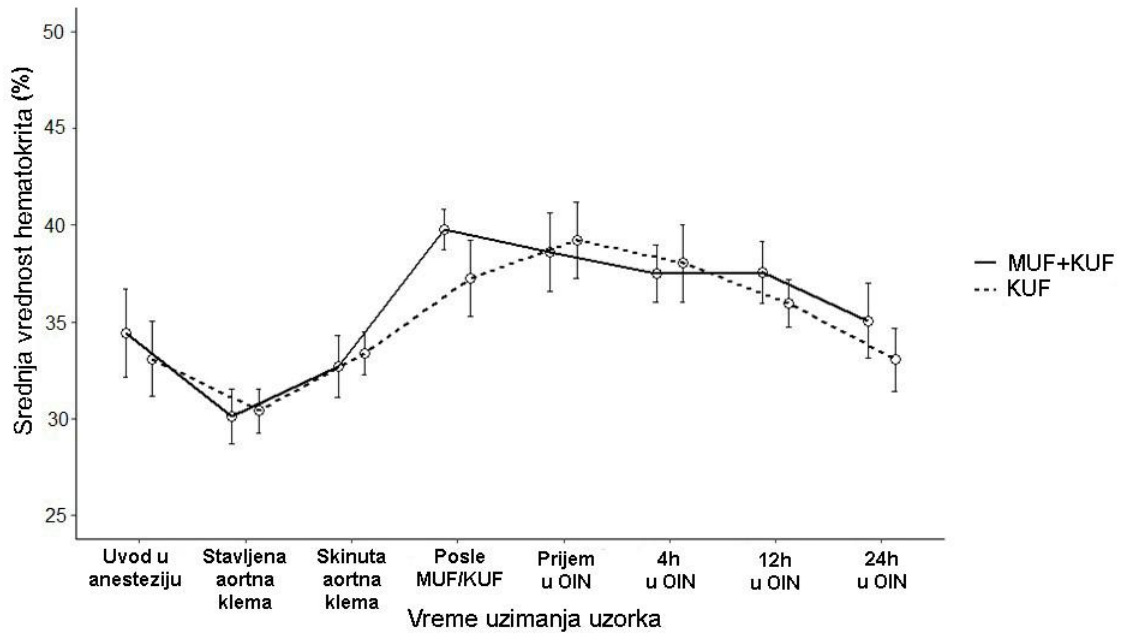
Tabela 15. Vrednosti Hct (%) male kohorte

	MUF	Non MUF	Vrednost p
N	26	23	
T1	34.4±6.5	33.0±4.8	0.41
T2	31.1±3.9	31.3±2.1	0.76
T3	32.6±4.3	33.3±1.9	0.47
T4	39.7±3.7	37.2±4.9	0.04
T5	38.6±5.7	39.2±4.8	0.69
T6	37.5±4.6	38.0±4.3	0.67
T7	37.5±3.7	35.9±3.0	0.11
T8	35.0±4.0	33.0±3.6	0.09
Delta HCT 1-8	-0.16±6.67	-0.62±5.06	0.79

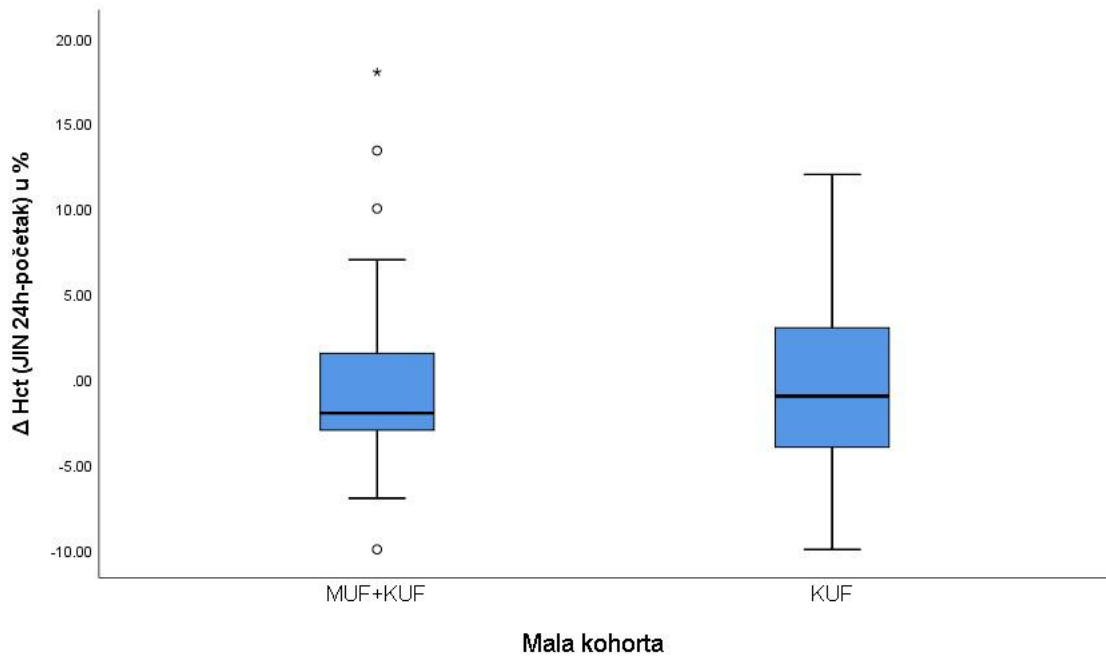
T1- Nakon uvoda u anesteziju ; T2- po klemovanju aorte; T3- nakon puštanja kleme sa aorte T4- 5 minuta nakon završetka ultrafiltracije, T5- po prijemu u OIN ; T6-4 časa po prijemu OIN; T7- 12 časova po prijemu u OIN; T8- 24 časa po prijemu u OIN

Slično velikoj kohorti, i u maloj kohorti je Hct statistički značajno veći u MUF grupi nakon završene filtracije. Razlika između grupa je blizu konvencionalnog nivoa značajnosti u poslednjoj vremenskoj tački. Komparacijom grupa po promeni Hct-a utvrđeno je da nema statistički značajne razlike.

Prosečne vrednosti Hct-a sa intervalima poverenja i prosečna promena vrednosti Hct-a za malu kohortu su grafički prikazane (grafikoni 3 i 4).



Grafikon 3. Hematokrit male kohorte



Grafikon 4. Promena hematokrita male kohorte

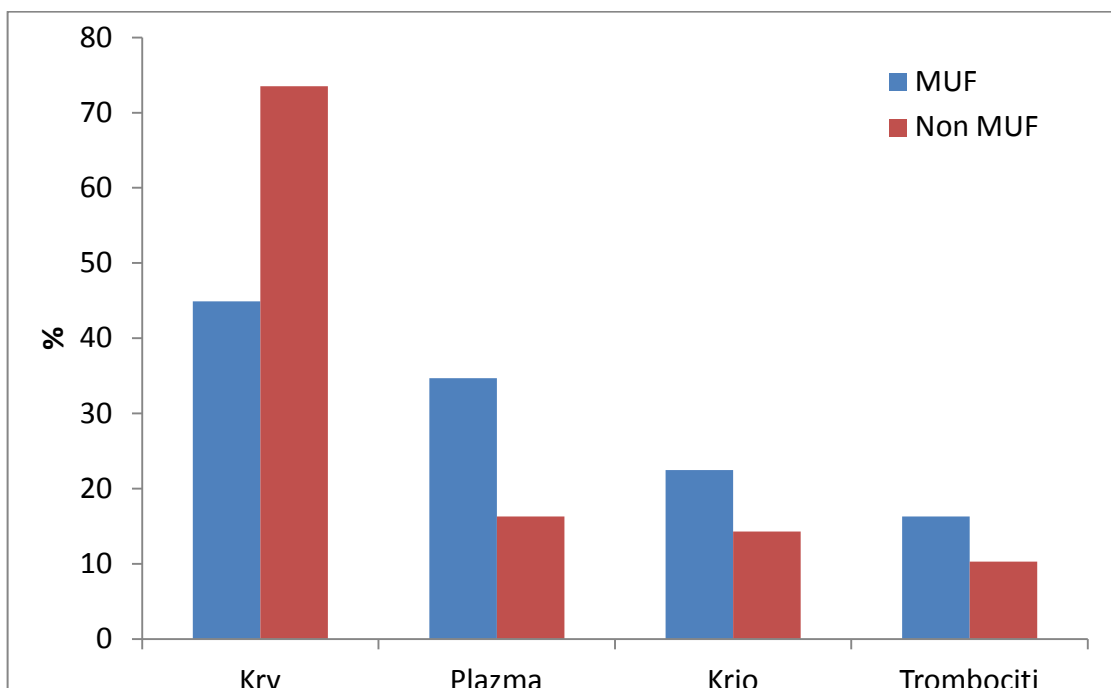
4.4. Postoperativna primena krvi i njenih derivata, postoperativna laboratorija i drenaža

Distribucija pacijenata po ispitivanim grupama velike kohorte u odnosu na učestalost primene postoperativne transfuzije krvi i njenih derivata je prikazana u tabeli 16.

Tabela 16. Učestalost postoperativne transfuzije krvi i njenih derivata velike kohorte

	MUF	Non MUF	P vrednost
N	49	49	
Eritrociti	22 (44.9%)	36 (73.5%)	0.01
plazma	17 (34.7%)	8 (16.3%)	0.04
Krio	11 (22.5%)	7 (14.3%)	0.36
trombociti	8 (16.3%)	5 (10.3%)	0.46

Rezultati testiranja hi kvadrat testom ukazuju da postoji statistički značajna razlika između grupa po učestalosti postoperativne transfuzije eritrocita i plazme. Naime, procenat primene eritrocita je daleko manji u MUF grupi pacijenata, dok je primena plazme u istoj grupi u dva puta većem procentu nego u Non MUF grupi. Distribucija pacijenata prema transfuziji krioprecipitata i trombocita je za 6-8% veća u MUF grupi pacijenata, ali ova razlika nije statistički značajna. Distribucija pacijenata velike kohorte po primeni postoperativne transfuzije eritrocita i njenih derivata je prikazana grafički (grafikon 5).



Grafikon 5. Primena postoperativne transfuzije krvi i njenih derivate u velikoj kohorti

Analogno prethodnim analizama, ista analiza urađena je u podgrupi pacijenata sa telesnom težinom do 5 kg. Distribucija pacijenata po primeni postoperativne transfuzije krvi i njenih derivata je prikazana u tabeli 17.

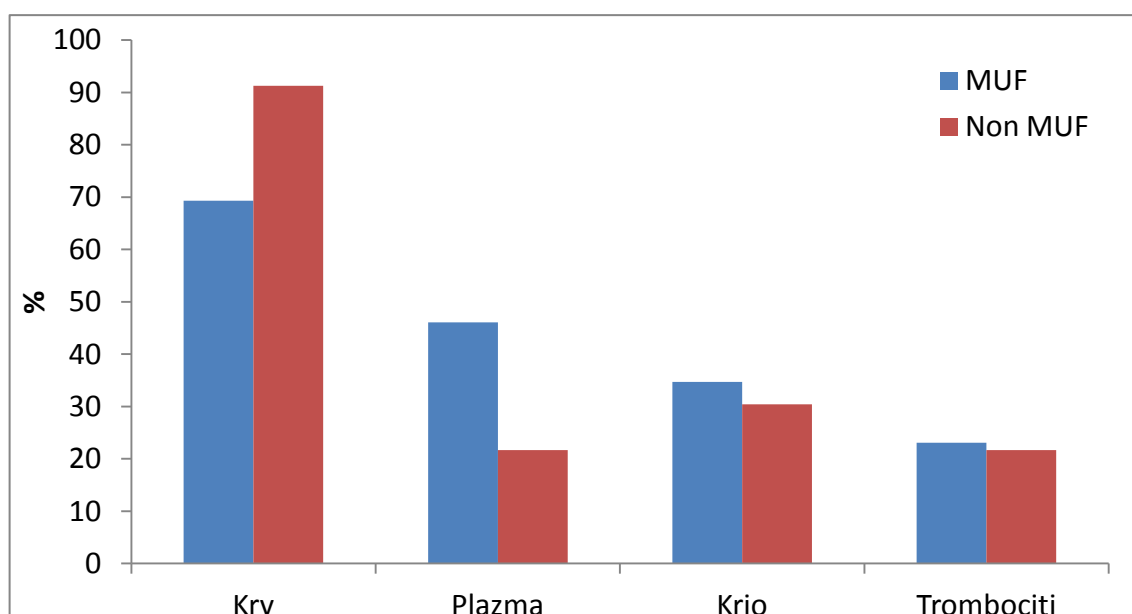
Tabela 17. Učestalost postoperativne transfuzije krvi i njenih derivate male kohorte

	MUF	Non MUF	P vrednost
N	26	23	
Eritrociti	18 (69.3%)	21 (91.3%)	0.07
plazma	12 (46.1%)	5 (21.7%)	0.05
krio	9 (34.7%)	7 (30.4%)	1.00
trombociti	6 (23.1%)	5 (21.7%)	0,52

Na osnovu rezultata hi kvadrat testa, utvrđeno je da je jedina razlika koja je značajna učestalost primene plazme. Naime, učestalost primene plazme je više od dva puta veća u MUF grupi u odnosu na Non MUF grupu. Procenat primene eritocita je za više od 20 procenata veći u Non MUF grupi, ali ova razlika nije značajna na konvencionalnom nivou značajnosti od 0,05. Ipak, p vrednost je vrlo

blizu konvencionalnog nivoa značajnosti, pa se ova razlike ne sme prevideti. Učestalost primene krioprecipitata i trombocita je vrlo sličan u ispitivanim grupama, pa je logično da razlika između grupa po ovim parametrima nije statistički značajna. Distribucija pacijenata po primeni postoperativne transfuzije krvi i njenih derivata za malu kohortu je prikazana grafički (grafikon 6).

Grafikon 6. Primena postoperativne transfuzije krvi i njenih derivata u maloj kohorti



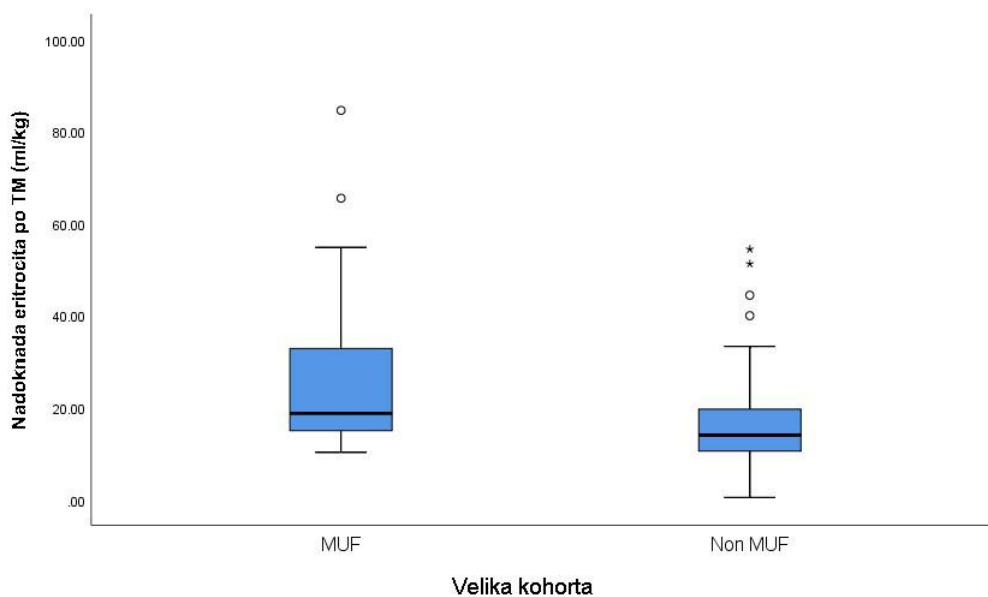
Isti parametri, ali perioperativno, analizirani su u vidu numeričkih obeležja posmatranja. Prvo je analizirana velika kohorta. Deskriptivna statistika transfuzije krvi i derivata je prikazana u tabeli 18.

Tabela 18. Transfuzija krvi i derivata u velikoj kohorti

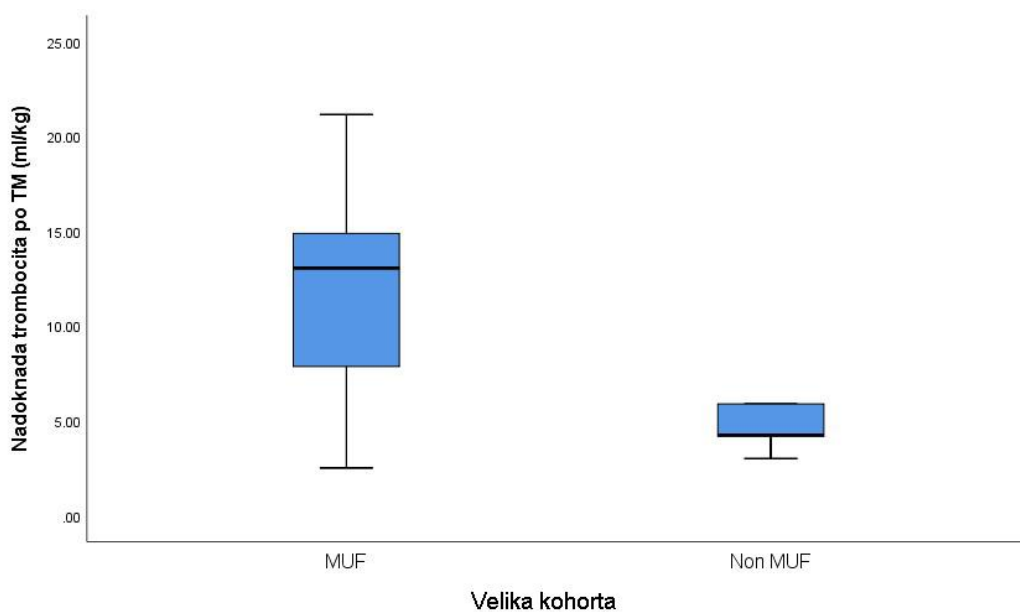
	MUF	Non MUF	p vrednost
N	49	49	
Peri-op eritrociti (ml/kg)	28.33±20.15	17.77±12.79	0.01
Peri-op plazma (ml/kg)	14.8±15.6	9.1±3.2	0.43
Peri -op krio (ml/kg)	9.8±5.2	8.5±6.3	0.30
Peri-op trombocit (ml/kg)	11.7±6.3	4.6±1.2	0.09

Evidentno je da sva ispitivana obeležja posmatranja imaju veću prosečnu vrednost u grupi MUF, ali je značajnost razlike jedino kod eritrocita i trombocita. Razlika po plazmi je takođe evidentna, ali bez značajnosti, verovatno zbog velikog varijabiliteta u MUF grupi. Razlika po krioprecipitatu je vrlo mala, gotovo zanemarljiva, pa je očekivano da nema značajnosti razlike.

Razlike između grupa su grafički prikazane (Grafikon 7 i 8).



Grafikon 7. Nadoknada eritrocita velike kohorte



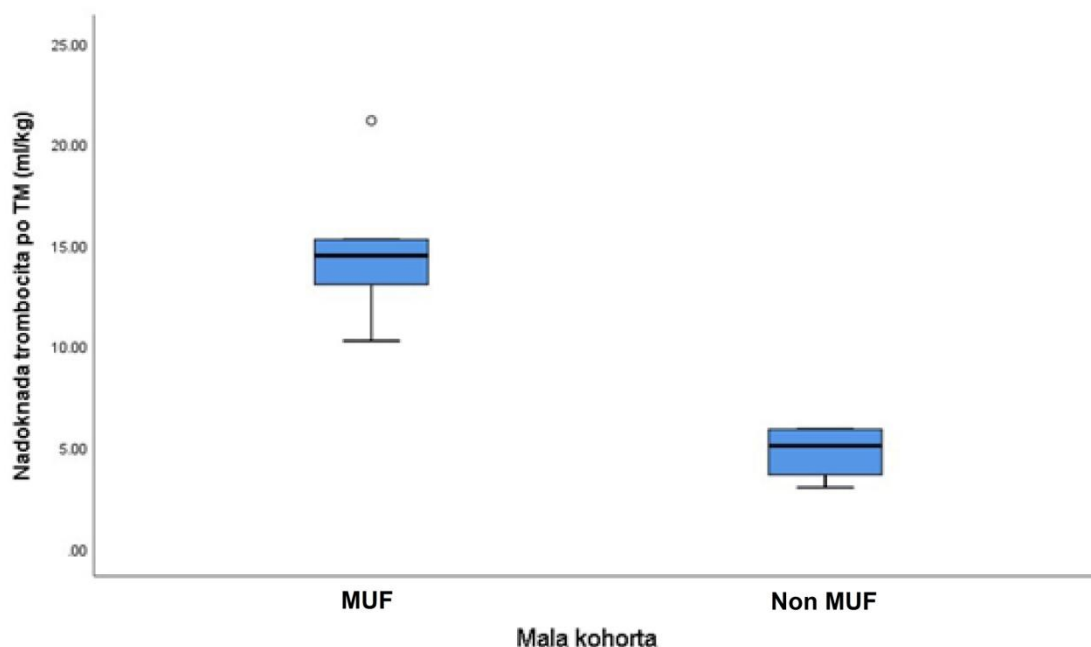
Grafikon 8. Nadoknada trombocita velike kohorte

Iste analize ponovljene su na uzorku pacijenata do 5 kg. Deskriptivna statistika perioperativne transfuzije krvi i krvnih derivata po ispitivanim grupama male kohorte je prikazana u tabeli 19.

Tabela 19. Transfuzija krvi i krvnih derivata male kohorte

	MUF	Non MUF	p vrednost
N	26	23	
Peri-op eritrociti	31.3±21.0	23.3±13.8	0.16
Peri-op plazma (ml/kg)	17.1±17.8	9.4±3.4	0.55
Peri -op krio (ml/kg)	10.6±4.8	9.0±6.7	0.25
Peri-op trombociti (ml/kg)	14.8±4.0	4.7±1.4	0.01

Prosečne vrednosti svih parametara su veće u MUF grupi, ali je razlika jedino statistički značajna kada su u pitanju trombociti. Naime, evidentne su razlike po eritrocitima i plazmi, ali je varijabilitet ispitivanih obeležja posmatranja veoma veliki, pa je očekivano da izostane statistička značajnost razlike. Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 9).



Grafikon 9. Nadoknada trombocita male kohorte

Faktori koagulacije i drenaža

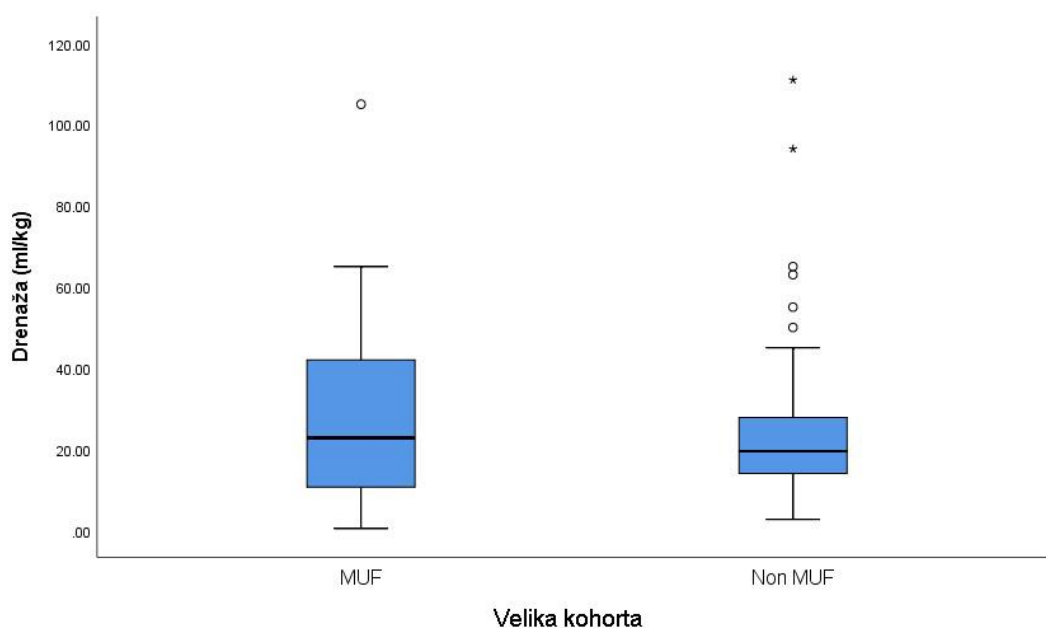
Deskriptivna i analitička statistika faktora koagulacije i drenaže velike kohorte je prikazana u tabeli 20.

Tabela 20. Faktori koagulacije i drenaža velike kohorte

	MUF	Non MUF	p vrednost
N	49	49	
Trombociti (x 10 ³ /ul)	115.3±33.1	127.6±44.5	0.12
INR	1.7±0.4	1.8±0.3	0.69
Fibrinogen (g/l)	2.0±0.8	1.7±0.6	0.14
PT (sec)	21.0±4.9	21.8±3.5	0.36
APTT (sec)	39.1±14.4	41.40±10.0	0.37
Drenaža (ml/kg)	26.6±21.6	25.2±21.4	0.60

INR- *international normalized ratio*, PT- protrombinsko vreme, APTT- aktivno parcijano tromboplastinsko vreme

Na osnovu dobijenih rezultata je utvrđeno da nema statistički značajnih razlika između grupa po faktorima koagulacije i drenaže. Drenaža u obe ispitivane grupe je i grafički prikazana (grafikon 10).



Grafikon 10. Drenaža velika kohorta

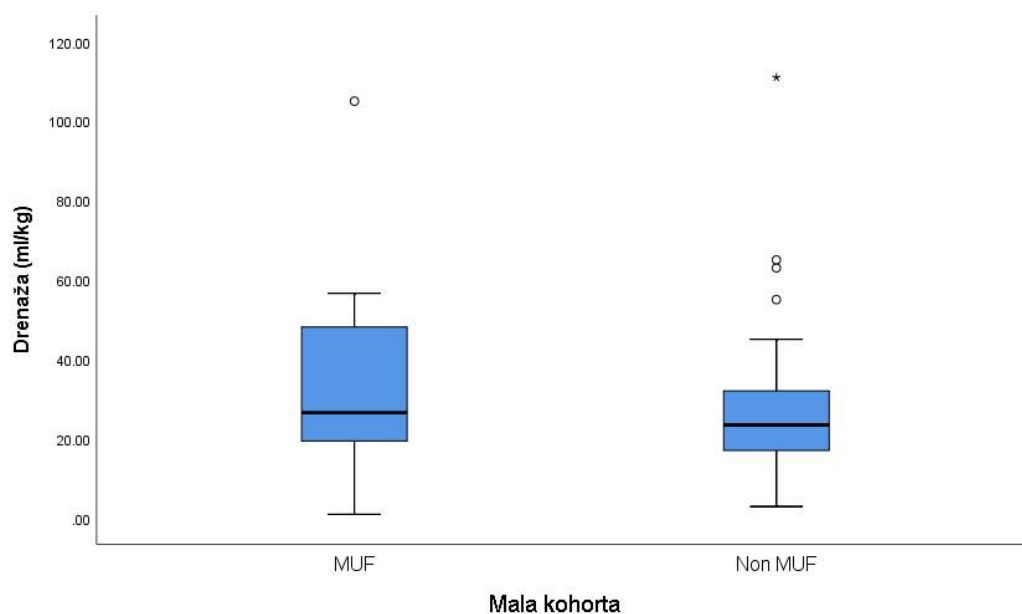
Deskriptivna statistika faktora koagulacije i drenaže u maloj kohorti je prikazana u tabeli 21.

Tabela 21. Faktori koagulacije po prijemu u OIN, drenaža mala kohorta

	MUF	Non MUF	p vrednost
N	26	23	
ICU trombociti(x 10 ³ /ul)	116.8±32.9	130.4±54.4	0.29
INR	1.9±0.5	1.9±0.3	0.80
Fibrinogen (g/l)	1.8±0.8	1.6±0.6	0.46
PT (sec)	22.6±5.7	22.8±3.5	0.89
APTT (sec)	44.9±13.3	45.9±8.9	0.75
Drenaža (ml/kg)	33.8±22.7	30.5±23.6	0.47

Nije registrovana statistički značajna razlika između grupa. Evidentno je da su prosečne vrednosti ispitivanih parametara veoma slične u ispitivanim grupama, gotovo identične.

Drenaža po ispitivanim grupama male kohorte je i prikazana grafički (Grafikon 11).



Grafikon 11. Drenaža mala kohorta

4.5. Respiratorni parametri i dužina mehaničke ventilacije

Deskriptivna statistika P(A-a)O₂ velike kohorte, za svaku grupu posebno, u svim ispitivanim vremenskim tačkama, kao i promena P(A-a)O₂ je prikazana u tabeli 22.

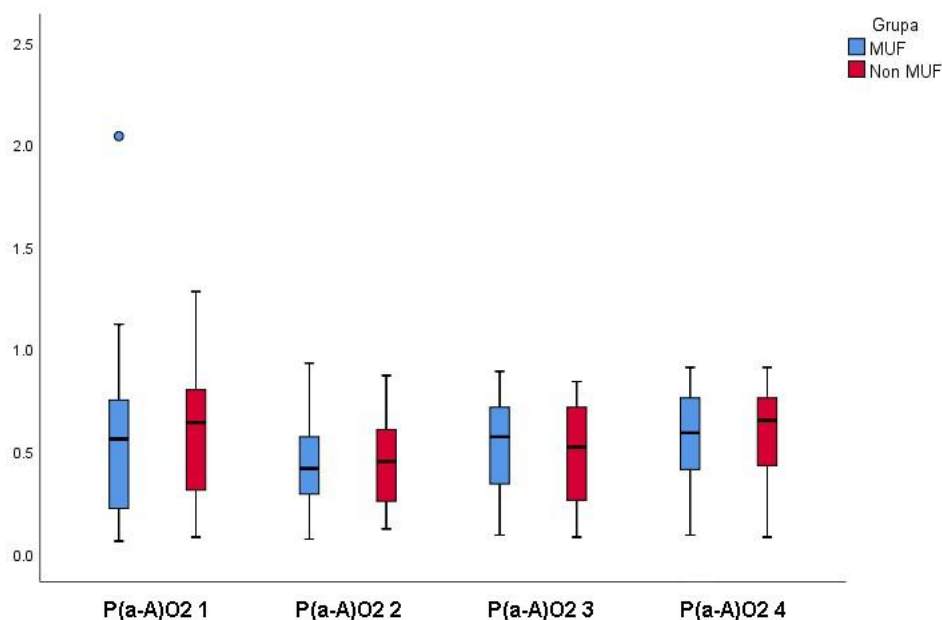
Table 22. P(A-a)O₂ velike kohorte

	MUF	Non MUF	P vrednost
P(A-a)O ₂ 1	0.55±0.38	0.59±0.29	0.52
P(A-a)O ₂ 2	0.44±0.21	0.44±0.21	0.92
P(A-a)O ₂ 3	0.53±0.24	0.50±0.23	0.53
P(A-a)O ₂ 4	0.57±0.23	0.58±0.22	0.70
Δ P(A-a)O ₂ 1-4	-0.03±0.39	0.01±0.31	0.65

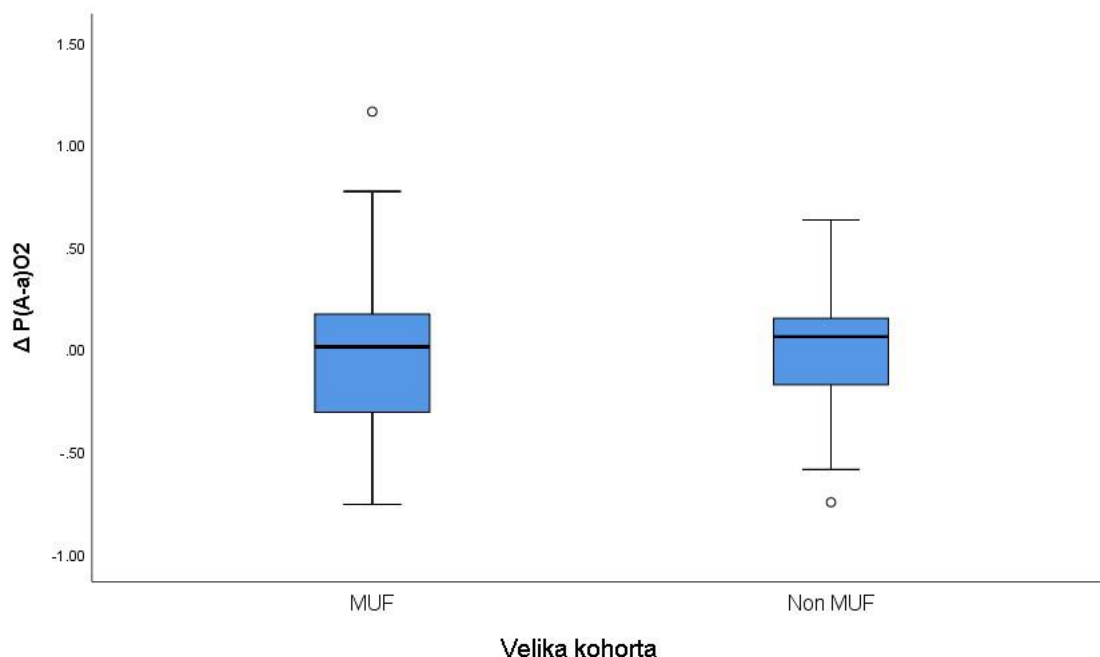
Alevoelarno arterijskog gradijenta nakon uvoda u anesteziju (P(A-a)O₂ 1), 5 minuta nakon završetka primenjene ultrafiltracije (P(A-a)O₂ 2), odmah po prijemu u OIN (P(A-a)O₂ 3), 12 časova po prijemu u OIN (P(A-a)O₂ 4)

Na osnovu dobijenih rezultata utvrđeno je da nema statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa po P (A-a)O₂ u svim ispitivanim vremenskim tačkama.

Rezultati su grafički prikazani (Grafikon 12 i 13).



Grafikon 12. P(A-a)O₂ velike kohorte



Grafikon 13. Promena P(A-a)O₂ velike kohorte

Deskriptivna statistika P(A-a)O₂ male kohorte, za svaku grupu posebno, u svim ispitivanim vremenskim tačkama, kao i promena P(A-a)O₂ je prikazana u tabeli 23.

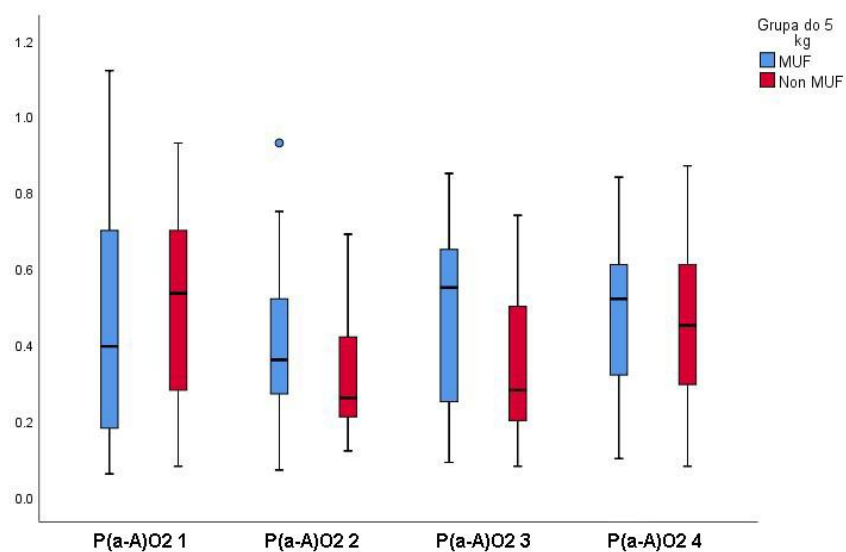
Tabela 23. P(A-a)O₂ male kohorte

	MUF	Non MUF	P vrednost
P(A-a)O ₂ 1	0.46±0.31	0.50±0.24	0.68
P(A-a)O ₂ 2	0.40±0.21	0.32±0.16	0.14
P(A-a)O ₂ 3	0.47±0.22	0.34±0.18	0.05
P(A-a)O ₂ 4	0.50±0.22	0.46±0.20	0.55

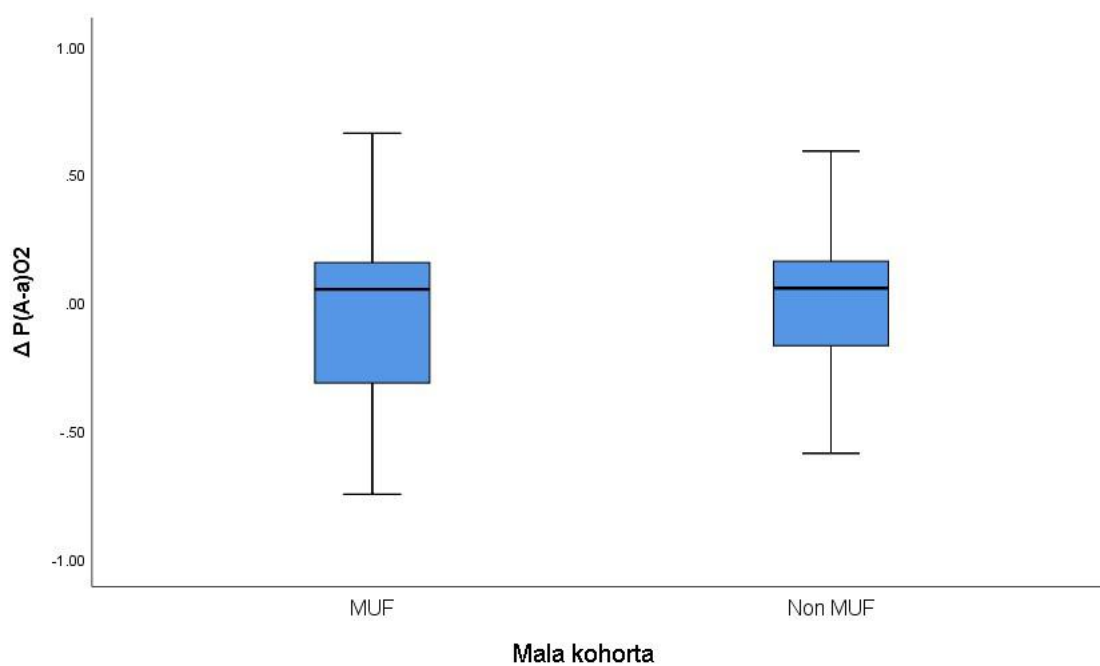
Alevolarno arterijski gradijent nakon uvoda u anesteziju (P(A-a)O₂ 1), 5 minuta nakon završetka primenjene ultrafiltracije (P(A-a)O₂ 2), odmah po prijemu u OIN (P(A-a)O₂ 3), 12 časova po prijemu u OIN (P(A-a)O₂ 4)

Za razliku od velike kohorte, u ovim komparacijama je dobijena statistički značajna razlika između grupa u trećem merenju. Naime, prosečna vrednost P(A-a)O₂ je veća u MUF grupi u odnosu na Non MUF. Razlika između grupa po promeni P(A-a)O₂ nije statistički značajna.

Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 14 i 15).



Grafikon 14. P(A-a)O₂ mala kohorta



Grafikon 15. Promena P(A-a)O₂ mala kohorta

Deskriptivna i analitička statistika kiseoničnog indeksa velike kohorte u svakoj vremenskoj tački za svaku grupu posebno je prikazana u tabeli 24.

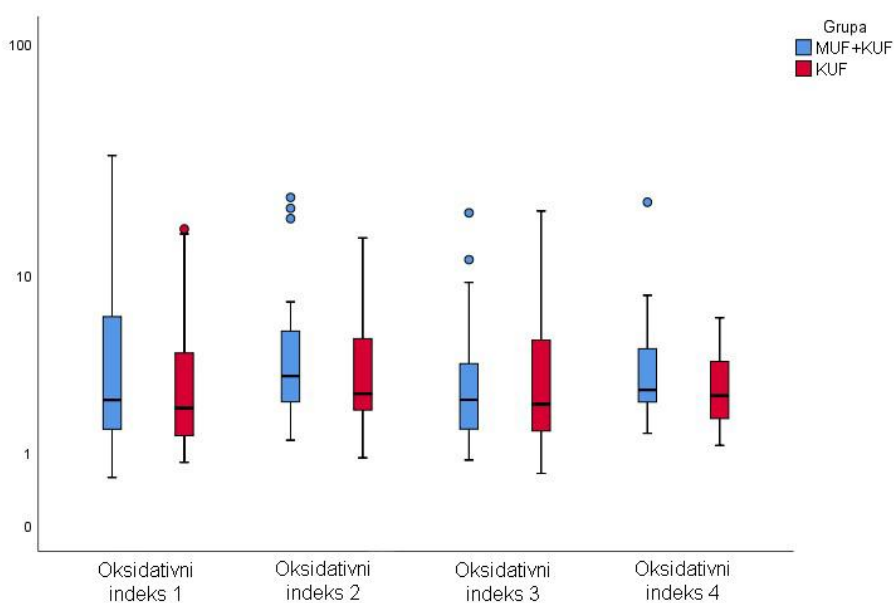
Tabela 24. Kiseonični indeks velike kohorte

	MUF	Non MUF	P vrednost
OI 1	4.5±5.4	3.3±3.4	0.21
OI 2	4.5±4.4	4.1±3.2	0.53
OI 3	3.4±3.4	3.5±3.6	0.83
OI 4	3.9±4.1	2.9±1.5	0.59
Δ OI 1-4	1.1±5.8	0.8±4.3	0.24

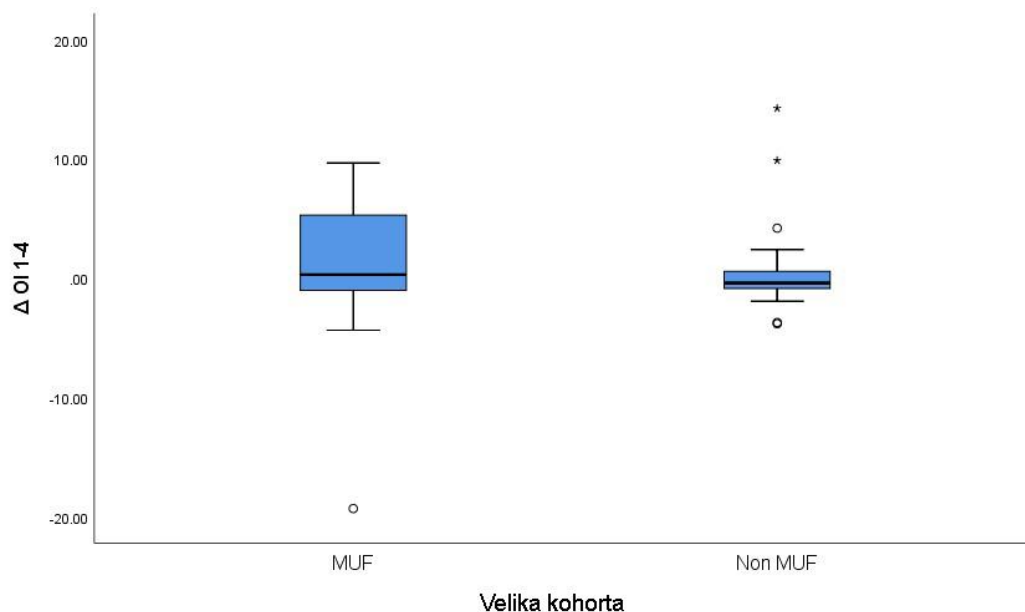
Kiseonični indeks nakon uvoda u anesteziju (OI 1), 5 minuta nakon završetka primenjene ultrafiltracije (OI 2), odmah po prijemu u OIN (OI 3), 12 časova po prijemu u OIN (OI 4)

Na osnovu dobijenih rezultata utvrđeno je da nema statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa velike kohorte po kiseoničnog indeksu u svim ispitivanim vremenskim tačkama. Takođe, međugrupnom komparacijom je utvrđeno da ne postoji značajna razlika po promeni kiseoničnog indeksa.

Rezultati su i grafički prikazani (grafikon 16 i 17).



Grafikon 16. Kiseonični indeks velike kohorte



Grafikon 17. Promena kiseoničnog indeks velike kohorte

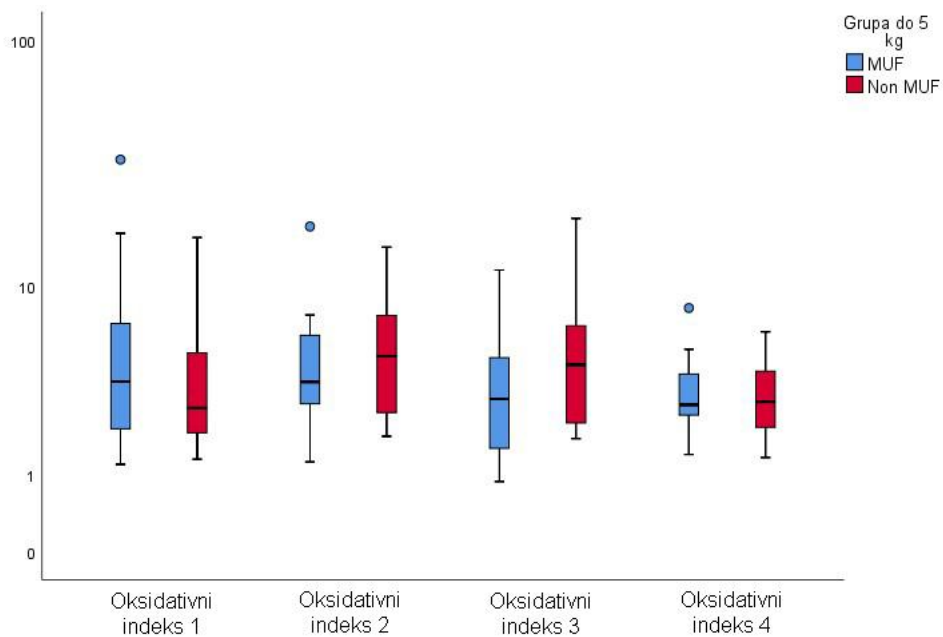
Na isti način je analiziran i kiseonični indeks male kohorte. Deskriptivna i analitička statistika kiseoničnog indeksa u svakoj vremenskoj tački za svaku grupu posebno je prikazana u tabeli 25.

Tabela 25. Kiseonični indeks mala kohorta

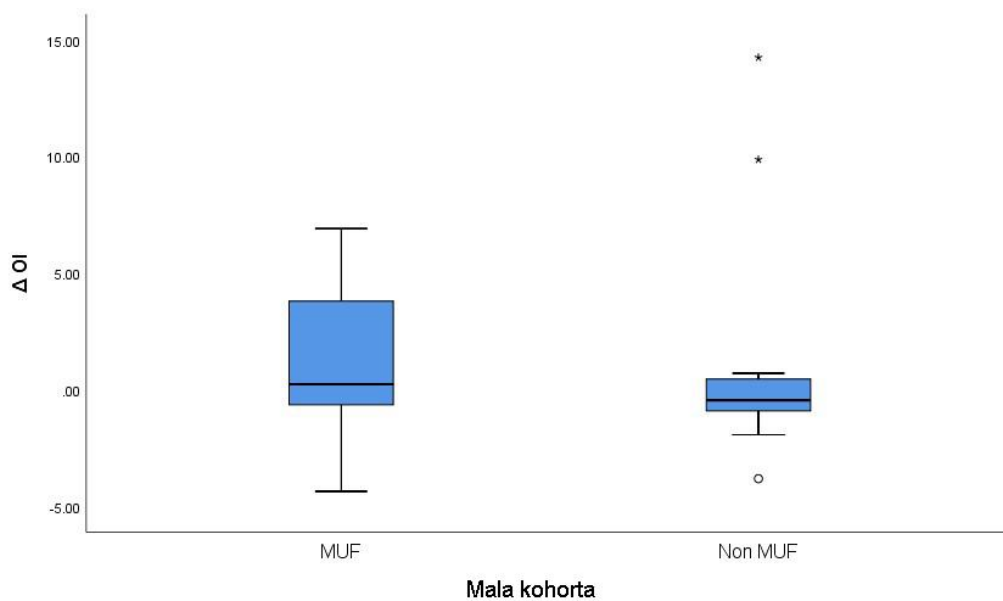
	MUF	Non MUF	P vrednost
OI 1	5.9±6.8	4.6±4.5	0.57
OI 2	4.7±3.3	5.6±3.7	0.67
OI 3	3.5±2.6	5.3±4.5	0.11
OI 4	3.4±1.7	3.2±1.5	0.96
Δ OI (1-4)	1.6±3.4	1.1±4.8	0.41

Kiseonični indeks nakon uvoda u anesteziju (OI 1), 5 minuta nakon završetka primenjene ultrafiltracije (OI 2), odmah po prijemu u OIN (OI 3), 12 časova po prijemu u OIN (OI 4)

Na osnovu dobijenih rezultata utvrđeno je da nema statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa po kiseoničnog indeksu u svim ispitivanim vremenskim tačkama. Takođe, međugrupnom komparacijom je utvrđeno da ne postoji značajna razlika po promeni kiseoničnog indeksa. Rezultati su i grafički prikazani (grafikoni 18 i 19).



Grafikon 18. Kiseonični indeks male kohorte



Grafikon 19. Promena kiseoničnog indeks male kohorte

Deskriptivna statistika i rezultati međugrupnog testiranja respiratornog indeks velike kohorte u svakoj vremenskoj tački, kao i promena respiratornog indeksa je prikazana u tabeli 26.

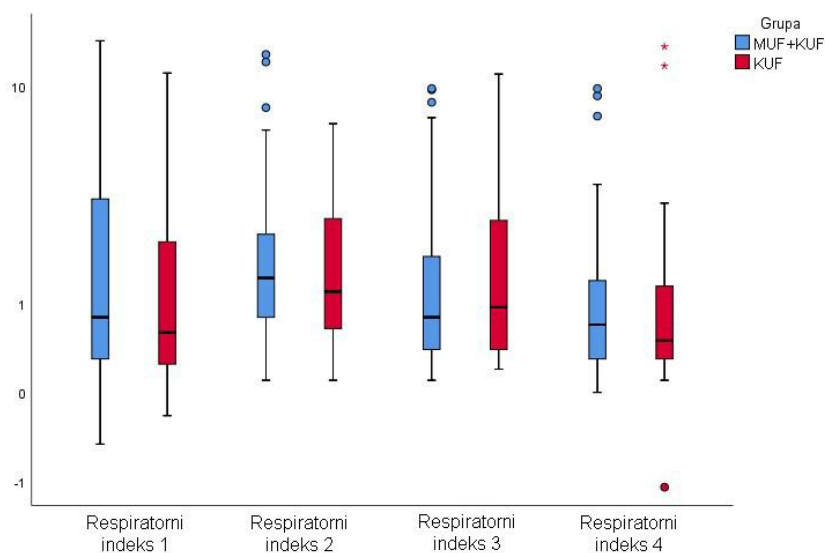
Tabela 26. Respiratorni indeks velike kohorte

	MUF	Non MUF	P vrednost
RI 1	2.3±3.2	1.5±2.3	0.32
RI 2	2.2±2.7	2.0±1.7	0.90
RI 3	1.8±2.5	1.8±2.1	0.48
RI 4	1.4±2.2	1.4±2.7	0.72
Δ RI (1-4)	1.01±4.06	0.15±3.28	0.28

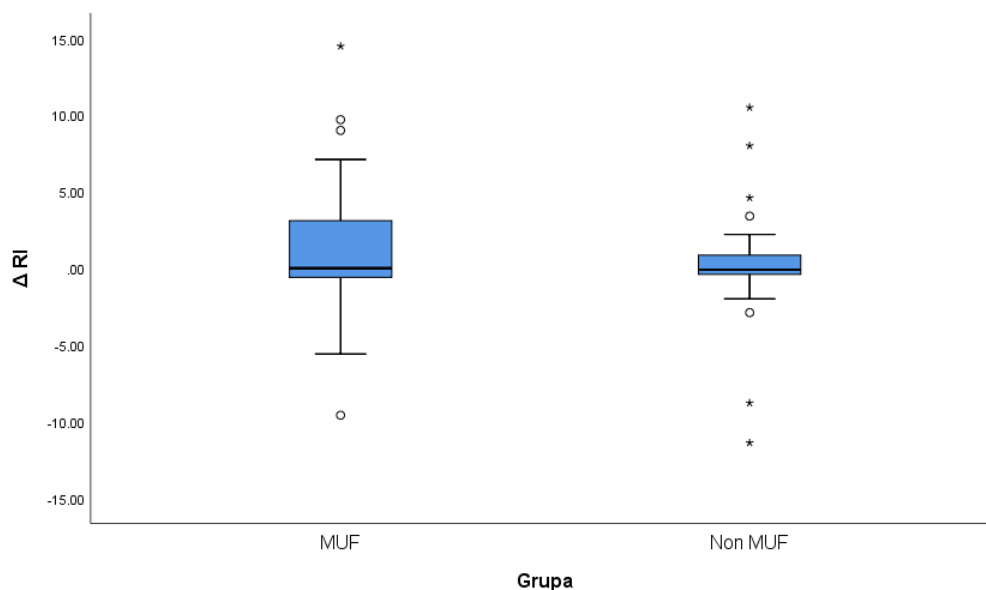
Respiratorni indeks nakon uvoda u anesteziju (RI 1), 5 minuta nakon završetka primenjene ultrafiltracije (RI 2), odmah po prijemu u OIN (RI 3), 12 časova po prijemu u OIN (RI 4)

Na osnovu dobijenih rezultata utvrđeno je da nema statistički značajnih razlika između ispitivanih grupa po respiratornom indeksu u svim ispitivanim vremenskim tačkama. Takođe, međugrupnom komparacijom je utvrđeno da ne postoji značajna razlika po promeni respiratornog indeksa.

Rezultati su i grafički prikazani (grafikon 20 i 21).



Grafikon 20. Respiratorni indeks velika kohorta



Grafikon 21. Promena respiratornog indeksa velike kohorte

Na kraju je analiziran respiratorni indeks male kohorte. Deskriptivna statistika i rezultati međugrupnog testiranja u svakoj vremenskoj tački, kao i promena respiratornog indeksa je prikazana u tabeli 27.

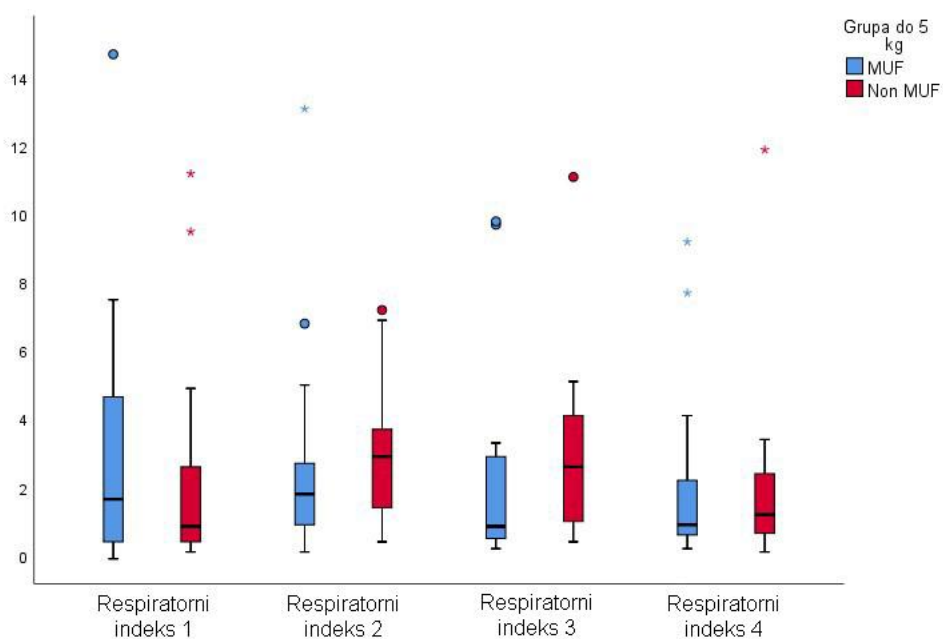
Tabela 27. Respiratorni indeks male kohorte

	MUF	Non MUF	P vrednost
RI 1	2.8±3.4	2.1±2.9	0.61
RI 2	2.5±2.7	2.9±1.9	0.13
RI 3	2.1±2.7	2.9±2.5	0.02
RI 4	1.8±2.3	1.9±2.4	0.50
Δ RI (1-4)	1.1±4.2	0.3±4.1	0.52

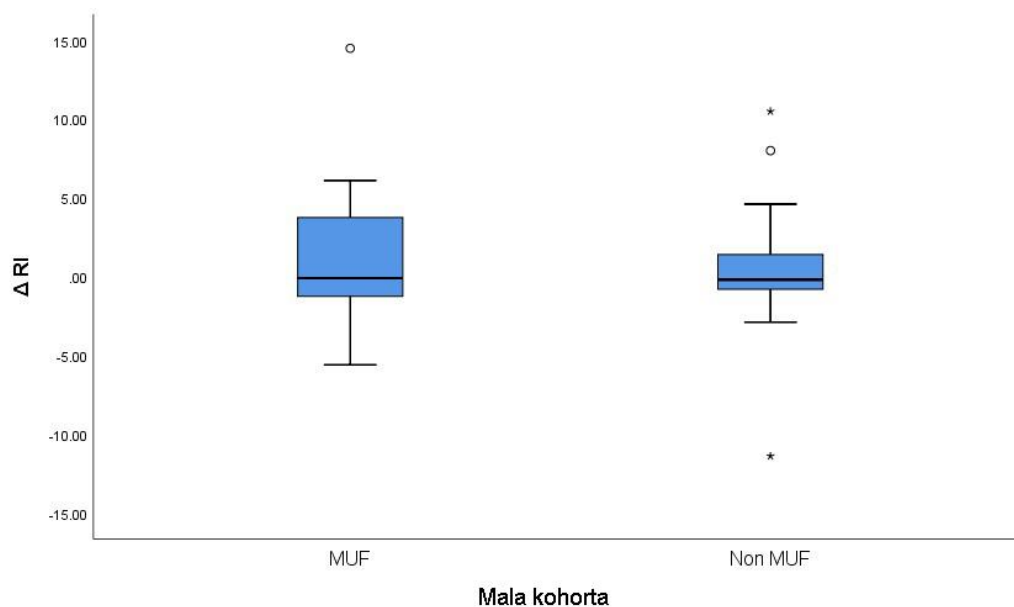
Respiratorni indeks nakon uvoda u anesteziju (RI 1), 5 minuta nakon završetka primenjene ultrafiltracije (RI 2), odmah po prijemu u OIN (RI 3), 12 časova po prijemu u OIN (RI 4)

Za razliku od velike kohorte, u ovim komparacijama je dobijena statistički značajna razlika između grupa u trećem merenju. Naime, prosečna vrednost respiratornog indeksa je veća u Non MUF grupi u odnosu na MUF. Razlika između grupa po

promeni respiratornog indeksa nije statistički značajna. Rezultati su i grafički prikazani (grafikoni 22 i 23).



Grafikon 22 Respiratorni indeks male kohorte

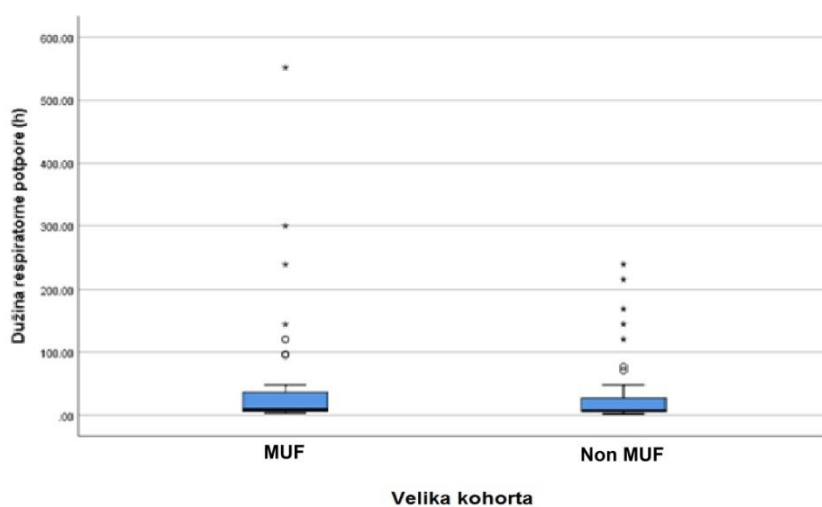


Grafikon 23. Δ Respiratorni indeks male kohorte

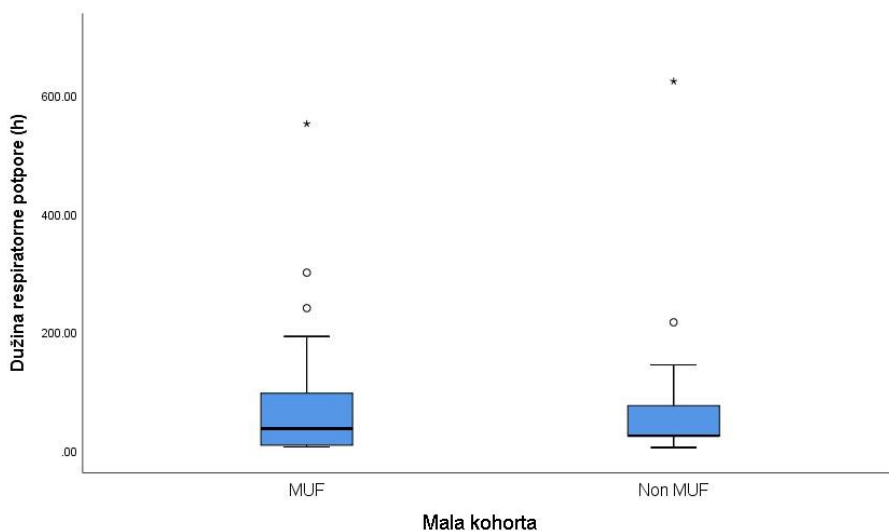
Deskriptivna i analitička statistika dužine respiratorne potpore je prikazana u tabeli 28. Nije bilo statistički značajne razlike među grupama obe kohorte u dužini respiratorne potpore (grafikon 24 i 25).

Tabela 28. Mehanička ventilacija

	MUF	Non MUF	P vrednost
Velika kohorta (časova)	46.5±99.3	33.7±55.1	0.53
Mala kohorta (časova)	82.1±123.8	75.0±130.4	0.84



Grafikon 24; Respiratorna potpora velike kohorte



Grafikon 25. Respiratorna potpora male kohorta

4.6. Vazoaktivni inotropni skor

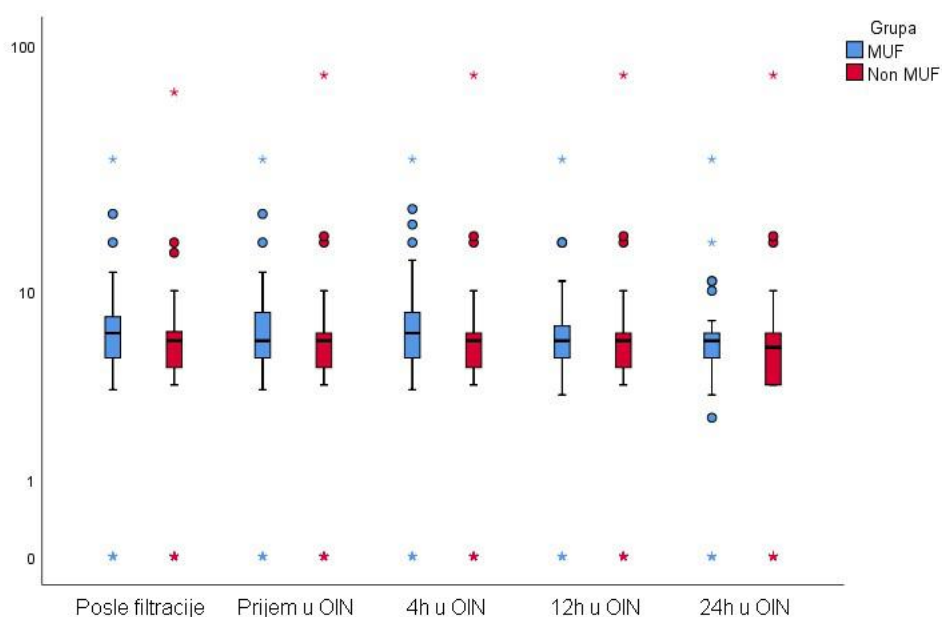
Deskriptivna statistika vazoaktivnog inotropnog skora velike kohorte za svaku vremensku tačku između grupa, kao i za promenu skora, je prikazana u tabeli 29.

Tabela 29. Vazoaktivni inotropni skor velike kohorte

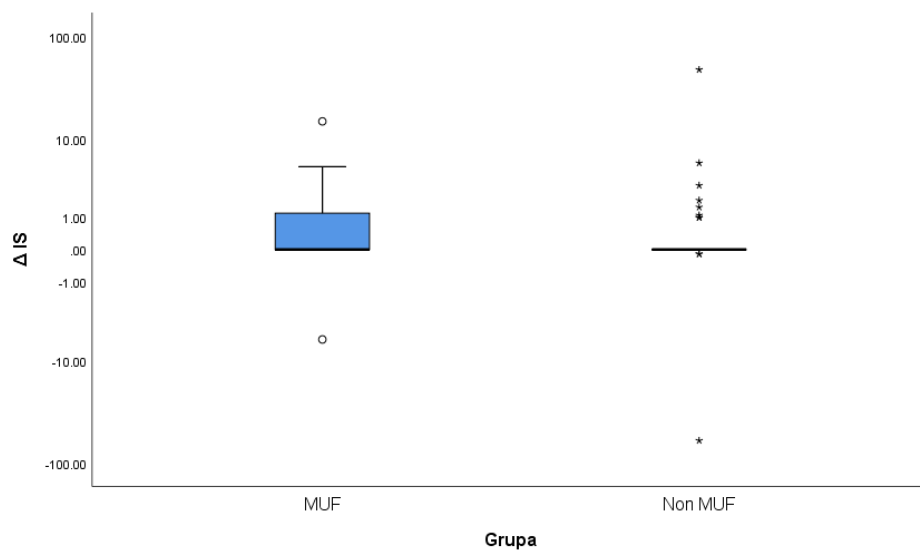
	MUF	Non MUF	P vrednost
N	49	49	
VIS 1 (posle filtracije)	7.1±5.7	6.4±9.2	0.10
VIS 2 (po prijemu u JIN)	7.1±5.7	6.7±10.7	0.20
VIS 3 (4h u OIN)	7.3±6.0	6.7±10.7	0.11
VIS 4 (12h u OIN)	6.6±5.4	6.5±10.7	0.29
VIS 5 (24 h u OIN)	5.9±5.3	6.4±10.8	0.64
ΔVIS (1-5)	1.01±2.72	0.03±11.3	0.56

VIS-vazoaktivni inotropni skor, OIN- jedinica intenzivne nege

Iz tabele se vidi da su prosečne vrednosti skora veće u MUF grupi, ali obzirom da se radi o velikom varijabilitetu, ove razlike nisu statistički značajne. Analizirajući promenu skora, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike između ispitivanih grupa. Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 26 i 27).



Grafikon 26. Vazoaktivni inotropni skor velike kohorte



Grafikon 27. Promena vazoaktivnog inotropnog skora velike kohorte

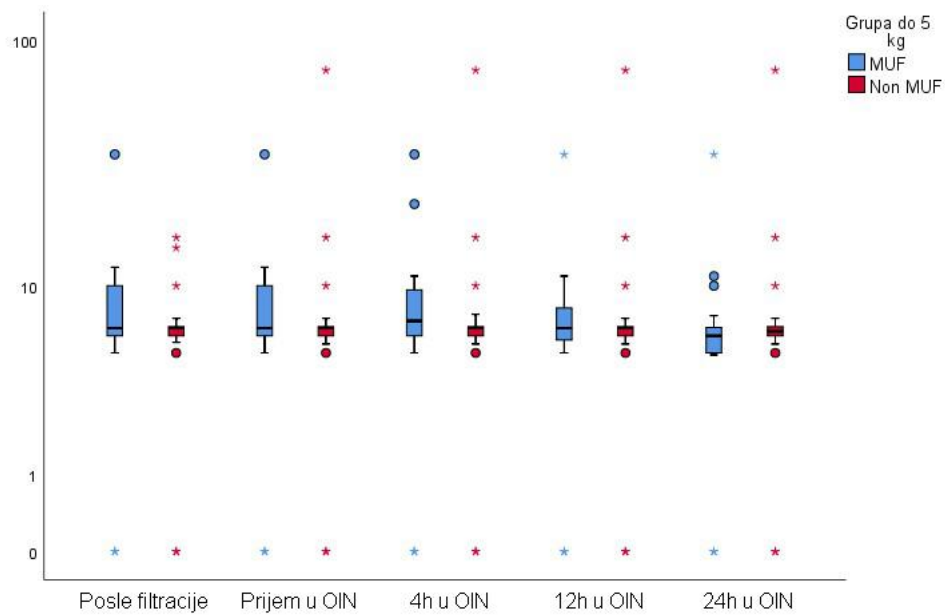
Deskriptivna statistika vazoaktivnog inotropnog skora male kohorte za svaku vremensku tačku između grupa, kao i za promenu skora, je prikazana u tabeli 30.

Tabela 30. Vazoaktivni inotropni skor male kohorte

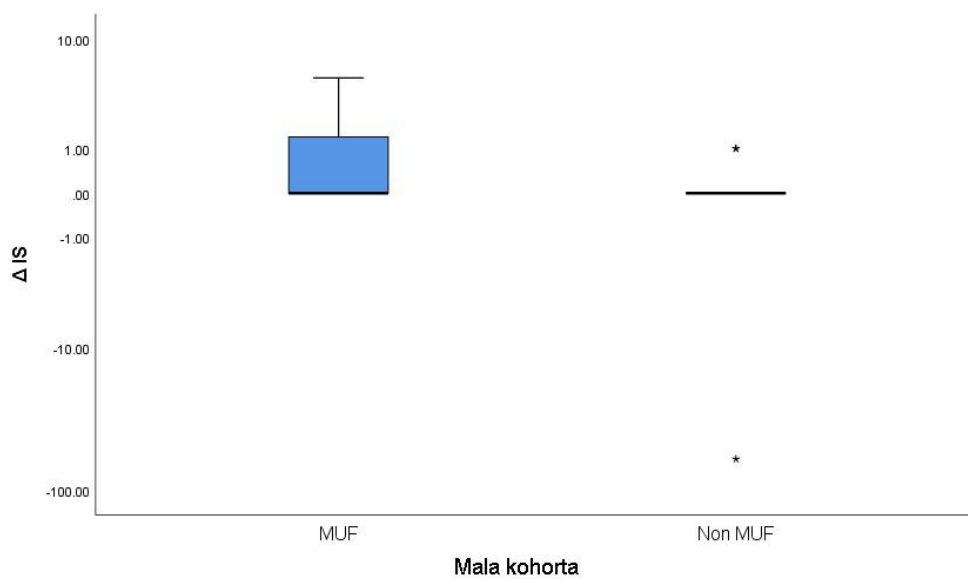
	MUF	Non MUF	P vrednost
N	26	23	
VIS 1(posle giltracije)	8.2±6.2	6.7±3.4	0.19
VIS 2 (po prijemu u JIN)	8.1±6.3	9.3±14.8	0.41
VIS 3 (4h u JIN)	8.6±6.8	9.3±14.8	0.16
VIS 4 (12 h u JIN)	7.5±6.3	9.3±14.8	0.69
VIS 5 (24 h u JIN)	7.0±6.4	9.9±14.8	0.37
Δ VIS (1-5)	1.1±1.6	-2.6±12.8	0.17

VIS-vazoaktivni inotropni skor, OIN- jedinica intenzivne nege

Kao i u slučaju velike kohorte, nema statistički značajne razlike ni u podgrupi pacijenata sa telesnom težinom do 5 kg. Naime, ovde su prosečne vrednosti veće u Non MUF grupi, ali je varijabilitet izuzetno veliki, pa je očekivano da izostane značajnost razlike u statističkim analizama. Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 28 i 29).



Grafikon 28. Vazoaktivni inotropni skor male kohorte



Grafikon 29. Promena vazoaktivnog inotropnog skora male kohorte

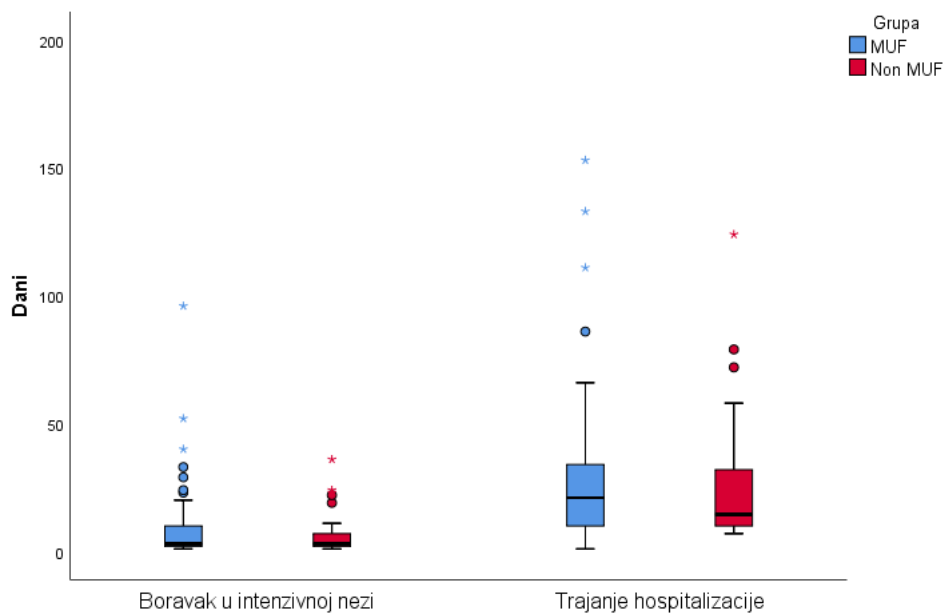
4.7. Dužina boravka u jedinici intenzivne nege, dužina hospitalizacije

Na kraju su analizirani dužina boravka u odeljenju intenzivne nege i dužina trajanja hospitalizacije. Deskriptivna statistika i rezultati komparacije grupa obe kohorte su prikazani u tabeli 31.

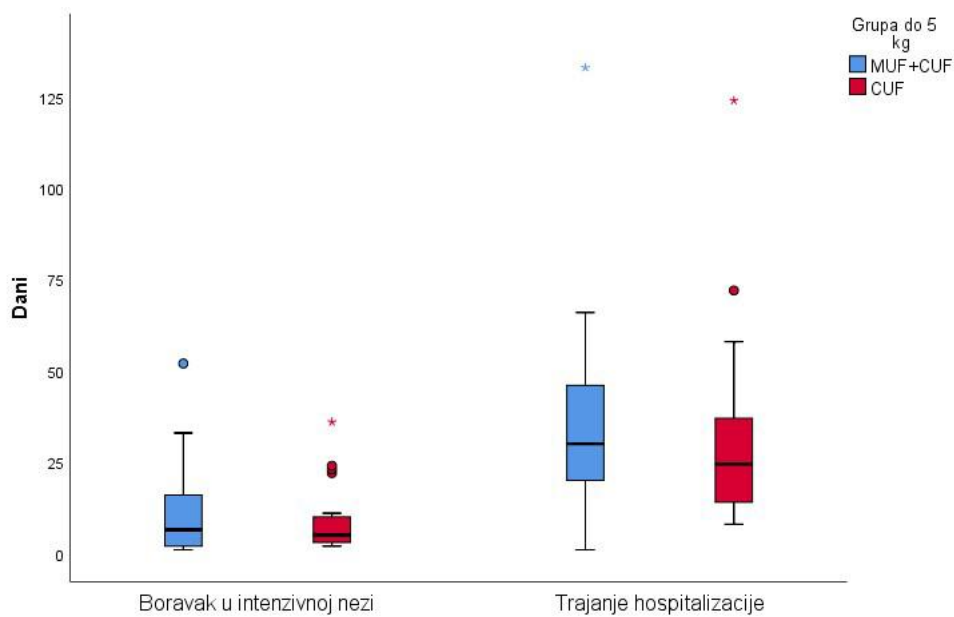
Tabela 31. Dužina boravka u OIN, dužina hospitalizacije

	MUF	Non MUF	P vrednost
N	49	49	
Boravak u OIN (dana)	6.8±10.2	5.0±7.0	0.58
Hospitalizacija (dana)	15.4±14.0	14.3±14.2.0	0.43
Mala kohorta			
N	26	23	
Boravak u OIN (dana)	11.2±12.5	8.9±9.1	0.83
Hospitalizacija (dana)	23.8±14.8	24.2±16.1	0.59

Na osnovu dobijenih rezultata je utvrđeno da nema statistički značajne razlike u dužini boravka u OIN ni dužini hospitalizacije između grupa obe kohorte. Rezultati su i grafički prikazani (Grafikon 30 i 31).



Grafikon 30. Boravak u OIN i trajanje hospitalizacije velike kohorte



Grafikon 31. Boravak u OIN i trajanje hospitalizacije male kohorte

5. DISKUSIJA

Brojne studije su napisane u pokušaju da se usavrše strategije ultrafiltracije u pedijatrijskoj kardiohirurgiji [69-104]. Danas su koristi njene primene opšte prihvaćene, iako mehanizmi kojima ultrafiltracija deluje blagotvorno još nisu sa sigurnošću razjašnjeni. Najčešće se spominje redukcija tkivnog edema, hemokoncentracija, odnosno uklanjanje medijatora zapaljenja i vazoaktivnih supstanci [103].

Kad su Naik i saradnici osmislili MUF, osnovni cilj im je bio da obezbede veći stepen filtracije nego što je tada to bilo moguće sa KUF-om. U međuvremenu napredak u celokupnoj tehnologiji KPB-a, kao i usavršavanje tehnike KUF su rezultirali bitnim povećanjem njegove efikasnosti. Većina ranih studija koje su podržavale primenu MUF rađene su u uslovima značajne hemodilucije i poredile su efekte MUF sa kontrolnim grupama gde nije bila rađena ikakva ultrafiltracija. To je u potpunoj suprotnosti sa današnjom kliničkom praksom [96, 100] .

Među mnogobrojnim studijama koje porede kliničke efekte KUF i MUF neke od najznačajnijih [96] su predstavljene u tabeli 32.

Značajan problem u interpretaciji ovih studija je odsustvo standardizacije sprovedenih strategija ultrafiltracije. Faktori koji mogu uticati na rezultate studija su mnogobrojni:

1. tip MUF-a (arterijsko-venski ili veno-venski)
2. dužina trajanja KUF tokom KPB-a (uslovljena stepenom hipotermije)
3. agresivnost KUF i MUF (izražena volumenom dobijenog filtrata i postfiltracionim Hct-om)
4. krajnji cilj/trenutak za završetak MUF (određeni vremenski period, željeni Hct, volumen filtrata, ili spašavanje celokupne krvi iz sistema KPB-a)
5. vrsta filtera koji se koristi za ultrafiltraciju (poliamidni ili polisulfonski filteri)
6. sprovođenje pre KPB filtracije (filtracija *prajminga*)
7. konkomitantna antiinflamatorna terapija (aprotinin ili kortikosteroidi)
8. karakteristike pacijenata (uzrast, prisutna plućna hipertenzija)
9. varijable KPB (volumen *prajminga*, količina dodate tečnosti i/ili krvi, dužina trajanja, diureza)
10. Kompleksnost kardiohirurškog zahvata (neophodnost primene DHCA)

Tabela 32. Studije koje porede kliničke efekte KUF i MUF

Studija (godina)	Ultrafiltracija i broj pacijenata	Uzrast operisane dece	Stepen hipotermije
Wang et al [84] (1996)	KUF(n=26) vs av MUF (n=24)	43.6±33 meseci vs 62.1±46.4 meseci	20-25°C
Bando et al [81] (1998)	KUF (n=50) vs KUF+vvMUF(n=50)	30.1±42.2 meseci vs 17.7±20.7 meseci	25-28° C 25% u DHCA
Thomson et al [98] (2001)	KUF (n=67) vs av MUF (n=43)	9.0±11.3 meseci vs 12.6±14.1 meseci	Nema podataka
Server et al [77] (2004)	KUF (n=14) vs KUF +av MUF(n=13)	12.9±12.9meseci vs 9.3±1.9 meseci	25-28° C
Berdat et al [95] (2004)	KUF (n=20) vs av MUF(n=20)	23.4±16.2 meseci vs 17.3±16.6 meseci	28-30°C
Mahmoud et al [80] (2005)	KUF (n=20) vs KUF+av MUF(n=20)	11.8±3.3 meseci vs 13.1±4.1 meseci	30-32°C
Williams et al [97] (2006)	KUF (n=19) vs KUF+av MUF(n=21)	2.0±2.2 meseci vs 2.9±3.4 meseci	26±5 vs 25±4
Aggarwal et al [99] (2007)	KUF (n=15) vs KUF+ av MUF (n=15)	33.6±13.9 meseci vs 30.0±20.8 meseci	Nema podataka
Kotani et al [76] (2008)	KUF (n=21) vs KUF+ av MUF(N=15)	13±4 dana vs 11±8 dana	28°C
McRobb et al [100] (2017)	KUF (n=80) vs KUF+av MUF (n=80)	138±70 dana vs 152±79 dana	Preko 50% neonatalnih pacijenata u DHCA

Ova studija ima za cilj da reevaluira značaj MUF kao dela kombinovane strategije ultrafiltracije. Ispitan je efekat MUF na brojne kliničke parametre dece operisane od širokog spektra urođenih srčanih mana.

U odeljenju pedijatrijske kardiohirurgije Univerzitetske dečije klinike značajno je promenjena i unapređena tehnika vođenja KPB-a tokom proteklih 10 godina. To se pre svega odnosi na znatno češću upotrebu normotermije. Duboka hipotermija (sa ili bez cirkulatornog aresta, uz primenu izolovana miokardne i/ili cerebralne perfuzija), se sada primenjuju isključivo kod pacijenata kojima je neophodno raditi rekonstrukciju ascedentne aorte ili aortnog luka. Od ispitivanih 98 pacijenata svega četiri su zahtevali primenu duboke hipotermije (jedan pacijent sa sindromom hipoplazije levog srca, i troje dece sa prekidom aortnog luka). Kompleksne operacije koje su ranije rađene u dubokoj hipotermiji, sada se rade u blagoj hipotermiji do 32°-34°C (Truncus Arteriosus Communis, D- Transpozicija Velikih Krvnih Sudova, Totalni Anomalni Utok Plućnih Vena). Veliki deo najčešćih srčanih mana se operiše u normotermiji (Ventrikularni i Atrijalni Septalni Defekti, Tetralogija Fallot, Parcijalni i Kompletni Atrioventrikularni Septalni Defekt i druge). Takođe stepen hemodilucije je znatno smanjen u odnosu na prethodni vremenski period. To je pre svega postignuto znatnom redukcijom zapremine sistema KPB-a. Značajno je smanjena dužina creva sistema KPB-a, što je uz upotrebu novih oksigenatora (manje zapremine od prethodno korišćenih) redukovalo količinu *prajminga* za oko 50%. Obezbeđen je i kontinuirani monitoring arterijskih gasnih analiza sa Hct-om tokom KPB-a (CDI 500, Terumo Cardiovascular). Na ovaj način se obezbeđuje da se Hct tokom čitavog KPB ne spušta ispod 30%.

Posebna pažnja u našoj studiji posvećena je neonatusima i odojčadi telesne mase ispod 5 kg, obzirom da bi očekivane koristii MUF trebale da budu najveći u ovoj grupi pacijenata [103]. Smatramo da je od velikog značenja što se dobijeni rezultati iz velike kohorte praktično identični onim iz male kohorte. Od 49 pacijenata telesne mase ispod 5 kg, 22 su bili neonatusi. Velika većina studija koja poredila efikasnost dve strategije ultrafiltracije (KUF naspram KUF+MUF) je imala populaciju značajno stariju od naše. Samo nekoliko studija ispituje populaciju mlađu od godinu dana [76,80,97,98,100]. Po našim saznanjima ovo je i prvi objavljeni rad koji ispituje efikasnost MUF u uslovima predominantne primene normotermije.

Jedini pacijent kod kojeg je došlo do razvoja postoperativnog CLS-a je imao hiruršku korekciju mane u dubokoj hipotermiji uz primenu izolovane cerebralne i miokardne perfuzije. Odsustvo ovog sindroma među drugim pacijentima koji su operisani u blagoj hipotermiji ili normotermiji može ukazivati na istu ili sličnu efikasnost ispitivanih strategija ultrafiltracije u prevenciji SIR i njegovih kliničkih manifestacija. Berdat [95] u svojoj studiji, iako ne nalazi razlike u pojedinačnim sposobnostima KUF i MUF da eliminišu citokinine, spekulira da bi upotreba i KUF i MUF mogla da bude najefikasnija strategija ultrafiltracije u eliminaciji medijatora SIR. Međutim ova studija je izvedena u uslovima značajne upotrebe hipotermije tokom KPB-a (prosečna srednja vrednost u ispitivanim grupama 28°C). Brojne studije (takođe izvedene u uslovima značajne upotrebe hipotermije) ne nalaze nikakvu prednost MUF u odnosu na KUF u eliminaciji specifičnih medijatora zapaljenja [90,92,93,94]. Sa druge strane, još nema verifikovanih saznanja o karakteristikama pedijatrijskog SIR u uslovima normotermije. Velika većina radova koja pokušava da definiše specifičnost SIR u zavisnosti od stepena upotrebljene hipotermije odnosi se na adultnu populaciju. Mi nismo pratili promene vrednosti medijatora zapaljenja tokom KPB, tako da ne možemo da donesemo validne zaključke o specifičnostima normotermijske SIR. Neumnjivo je međutim da je pojava CLS-a, kao najteže kliničke manifestacije SIR, znatno ređa u uslovima smanjene upotrebe hipotermije.

Kada se tumače podaci vezani za KPB i utrafiltraciju važno je razumeti razloge za razliku u *prajming* volumenu KPB-a u obe kohorte. *Prajming* volumen u MUF grupi je bio značajno veći u obe kohorte zbog neophodnosti da se propepe kardioplegična solucija iz kardioplegične linije neposredno pre započinjanja MUF. Na ovaj način može se izgubiti i do 100 ml krvi koja mora biti zamenjene nekim drugim volumenom. Ako već mora da se doda neki volumen zbog ove pripreme za MUF, onda je bolje da to bude tečnost koji će biti filtrirana u okviru pre KPB filtracije. U svojoj studiji Mc Robb i saradnici navode da je izbacivanje MUF iz njihove strategije ultrafiltracije rezultiralo pojednostavljenjem sistema KPB-a, smanjenjem *prajming* volumena (za 150 ml), kao i redukcijom potrošnje krvi tokom KPB-a.

Volumen dobijenog ultrafiltrata je očekivano bio veći u MUF grupama obe kohorte. Već je navedeno da očekivana korist ultrafiltracije zavisi od količine dobijenog ultrafiltrata. Kada se poredi sa relevantnim studijama, agresivnost naše ultrafiltracije

(izražena postfiltracionim Hct-om i volumenom filtrata) je veća nego u studijama Kotana i saradnika [76] ili Thomsona i saradnika [98], ali manja nego u radovima McRobba [100] i Williamsa [97]. Međutim postoje samo dve studije koje daju sve informacije o *prajming* volumenu, količini tečnosti dodavane tokom KPB, te intraoperativnoj diurezi [98,100]. Bez ovih podataka nemoguće je tačno porediti stepen agresivnosti ultrafiltracije.

Agresivnost primenjenih tehnika ultrafiltracije se, između ostalih rezultata, ponajbolje ogleda u vrednostima Hct-a.

Kada analiziramo vrednosti Hct-a i učestalost transfuzije u postoperativnom periodu važno je imati na umu da nije bilo statistički značajne razlike među pacijentima obe kohorte u količini krvi dodate u *prajming*, niti kasnije tokom KPB. Veći postfiltracioni Hct u MUF grupama obe kohorte sigurno ukazuje na i dalje veću hemofiltracionu snagu MUF. Usled toga nije iznenađujuće da je učestalost postoperativne transfuzije veća u non MUF grupama obe kohorte (u velikoj kohorti statistički značajna razlika, u maloj kohorti gotovo dostigla statističku značajnost). Odustvo razlike u Delta vrednosti Hct objašnjava se većom učestalošću postoperativne transfuzije krvi u non MUF grupi. I pored toga, pacijenti u MUF grupi su imali značajno veći hematokrit i 24 časa nakon prijema u OIN. Osim naše i nekoliko ranijih studija [76,97,100], velika većina ranijih radova je imala znatno niže vrednosti Hct tokom i posle KPB-a [80,81,82,95,98,99]. Svi navedeni radovi su u velikoj meri koristili hipotermiju sa DHCA. Suprotno našim rezultatima, McRoob [100] prijavljuje veću potrebu za intraoperativnom i postoperativnom transfuzijom krvi kod pacijenata u MUF grupi. Šta više, značajno je veći rizik za transfuziju krvi od dva i više donora u MUF grupi. Ova razlika u odnosu na naše rezultate se delimično može objasniti karakteristikama populacije ispitanika (veća kompleksnost hirurških intervencija izražena Aristotelovim bazičnim skorom, veća populacijom neonatalnih pacijenata u Mc Roob-ovoj studiji), specifičnostima perfuzionih tehnika (manji *prajming* volumen u njihovom radu) i naročito znatno češćom upotrebom DHCA (preko 50% oprisanih u neonatalnoj kohorti). Sa druge strane, Williams [97] u svojoj studiji, sa sličnim vrednostima hematokrita kao i u našem radu, nije registovao razliku u postoperativnoj primeni derivate krvi između ispitivanih grupa. Iako je transfuzija u pedijatrijskoj kardiohirurgiji neminovna kako bi se obezbedila adekvatna oksigenacija tkiva, postoji snažan trend smanjenja ukupne

količine date krvi. To se ostvaruje pedantnom operativnom hemostazom, redukcijom *prajming* volumena i primenom strogih, naučno dokazanih protokola o postoperativnoj transfuziji [66]. U poslednjih desetak godina uočava se težnja ka kreiranju minijaturnog KPB-a (sa prijavljenim *prajmingom* od svega 110 ml) [127,128]. Poznato je da primena krvnih produkata pojačava intenzitet SIR, što je praćeno i specifičnim kliničkim posledicama (CLS, duži oporavak u intenzivnoj nezi) [129]. Derivati krvi deluju proinflamatorno, prevashodno aktivacijom neutrofila, pa je transfuzija značajan faktor rizika za nastanak infektivnih komplikacija u postoperativnom periodu [130,131]. U poslednje vreme se puno govori i o njenom potencijalu za povećanje incidence malignih bolesti [132]. Nedvosmisleno je dokazano da transfuzija može uzrokovati i teški poremećaj plućne funkcije [133]. Danas je dobro poznato da svaka transfuzija krvi može provocirati značajne promene u imunološkom sistemu deteta [132].

Veću učestalost transfuzije plazme u postoperativnom period kod MUF pacijenata je teško interpretirati, naročito u svetlu prethodno opisane manje potrebe za postoperativnom transfuzijom pune krvi. Osnovna indikacija za transfuziju plazme tokom studije je bila poremećena hemostaza i povećana drenaža. Naša studija nije pokazala razliku u ukupnoj drenaži (izražena u ml/kg unutar prva 24 časa u OIN) između ispitivanih grupa. To bi trebalo da, uz odsustvo razlike u faktorima koagulacije po prijemu u OIN, ukazuje na sličan koagulacioni status ispitanika. Može se međutim spekulirati da je usled povećane inicijalne drenaže (neposredno po prijemu u OIN), a u uslovima još uvek visokih vrednosti Hct, davana pre plazma nego cela krv. Svakako da je ova spekulacija nedovoljna da se dalje izvuku bilo kakvi zaključci. Međutim McRoob [100] takođe navodi češću primenu krioprecipitata kod neonatusa u MUF grupi, uprkos odsustva razlike u ukupnoj dnevnoj drenaži i istom koagulacionom statusu. Prethodne studije su sugerisale da MUF povećava koncentraciju faktora koagulacije i da ublažava koagulopatiju uzrokovanu KPB-om [86]. Ipak poremećaji hemostaze nakon KPB-a nemaju jednostavan patofiziološki mehanizam, uključeni su brojni faktori [129]. Karakteristike hemostatskih poremećaja u uslovima normotermijskog KPB-a su u pedijatrijskoj populaciji još uvek slabo definisane [122]. Ne treba smetnuti sa uma da i dalje nemamo saznanja o efektu MUF na trombocitnu funkciju i fibrinolizu [96].

Kao što je već navedeno, ukupna postoperativna drenaža se nije razlikovala među grupama u obe kohorte, što je u saglasju sa studijama Kotanija [76] i Williamsa [97]. Sa

druge strane, u preostale dve relevantne studije [98,100], slične našoj po stepenu hemodilucije, prijavljene su manje drenaže kod pacijenata u kontrolnoj non MUF grupi. Nema dakle rezultata iz relevantnih studija (kod kojih je Hct bio dovoljno visok tokom KPB-a i po završetku filtracije) koji bi ukazivali na blagotvorno dejstvo MUF na intenzitet postoperativnog krvarenje.

Kao ni u većini drugih studija [76,77,78,79,96,97,98,99,100], ni u našoj MUF nije rezultirao skraćenjem postoperativne mehaničke ventilatorne potpore. Ni u jednom ispitivanom respiratornom parametru nije registrovana statistički značajna razlika ukupne delta vrednosti. Ukoliko je uspostavljanje adekvatne plućne funkcije nakon KPB-a pre svega uslovljeno sposobnošću uklanjanja viška tečnosti iz pluća, čini se da su obe strategije ultrafiltracije podjednako efikasne. Takođe relevantne studije ne registruju različitu sposobnost MUF i KUF u eliminaciji inflamatornih medijatora odgovornih za plućnu manifestaciju SIR [93,94]. I u novim uslovima KPB-a, reklo bi se da važi zaključak Mahmoud i saradnika [80] da su pozitivni efekti MUF na plućnu funkciju, ukoliko i postoje, kratkoročni. Ipak razlika u respiratornim parametrima male kohorte ($P(A-a)O_2$ i RI) iako nisu rezultirali skraćenjem respiratorne potpore, mogu da ukazuju na veću senzitivnost respiratorne funkcije ove podgrupe pacijenata na metod primenjene ultrafiltracije. Kotani u svojoj studiji [76] navodi da kod neonatalnih pacijenata MUF ne dovodi do skraćenja respiratorne potpore, ali da može da smanji potrebu za agresivnom ventilatornom potporom i time spreči posledično oštećenje pluća. Nasuprot ovim rezultatima Bando i saradnici [81] prijavljuju da MUF dovodi do skraćenja postoperativne mehaničke ventilacije. Međutim u datoj studiji, uslovi KPB-a su bili potpuno drugačiji: značajna hemodilucija i hipotermija, veliki broj pacijenata operisan u DHCA, kao i primena veno-venskog MUF. U savremenoj kardiohirurškoj praksi, čak i u uslovima značajne primene DHCA [100], nije dokazano da MUF protektivno deluje na plućnu funkciju.

Kao parametar hemodinamske stabilnosti pacijenata u postoperativnom toku korišćena je potreba za inotropnom stimulacijom, izražena vazoaktivnim inotropnim skorom (VIS). Kao i u drugim skorašnjim studijama [97,98,100], nismo registrovali statistički značajnu razliku u hemodinamskom statusu između ispitanika obe kohorte. Međutim, tokom dugog vremenskog perioda MUF je pripisivan pozitivan hemodinamski efekat [70-74,77,78,82,85]. To se objašnjavalo sposobnošću MUF da nakon KPB-a smanji

edem miokarda i uspostavi normalnu miocitnu funkciju [72,73]. Novije studije [100] pak smatraju da je ovaj pozitivan efekat prevashodno uslovljen brzom hemokoncentracijom nakon prekida KPB-a sa relativno niskim Hct-om. U uslovima visokog Hct-a tokom i nakon prekida KPB-a efekat MUF na hemodinamiku izostaje. U našoj studiji iako je Hct bio značajno veći u MUF grupi on nije rezultirao boljom postoperativnom hemodinamikom. Šta više, uglavnom je VIS bio manji u non MUF grupi. McRoob [100] takođe prijavljuje bolje inotropne skorove u grupi pacijenata gde nije rađen MUF. Interesantno je da su rezultati hemodinamskog efekta MUF u naše dve studije identični, iako je primena hipotermije i DHCA u Mc Roob-ovoj studiji znatno veća. Međutim vrednosti hematokrita tokom i posle KPB-a su vrlo slične u obe studije. Smatramo da je razlog stabilne postoperativne hemodinamike visok Hct po završetku KUF (srednja vrednost preko 37%). Iako je ova vrednost niža od one u MUF grupi (srednja vrednost Hct-a oko 40%), ipak je dovoljno visoka da rezultira stabilnom hemodinamikom. Može se dakle zaključiti da je za postizanje stabilne hemodinamike od presudnog značaja adekvatna hemokoncentracija po prekidu KPB-a.

U našoj studiji primena MUF nije dovela do skraćanja dužine boravka u OIN, ni dužini hospitalizacije. Isti rezultat je zabeležen u najvećem broju drugih studija [77,80,81,97,98,100]. Izuzetak je Kotanijev rad [76] u kojem se ispituju klinički efekti MUF na homogenu grupi neonatalnih pacijenata sa D transpozicijom krvnih sudova. U ovoj studiji MUF nije doveo do poboljšanja respiratorne funkcije, pa autori spekulisu da je kraći boravak u OIN rezultat efikasnije eliminacije viška tečnosti iz neonatalnih pacijenata nakon arterijske “switch” operacije. Ukoliko su hemodinamski i respiratorni efekat dve strategije ultrafiltracije isti (kao u našoj studiji) mislimo da je logično da nema ni razlike u dužini hospitalizacije i dužini boravka u OIN.

6. ZAKLJUČCI

Ovom studijom su ispitivani klinički efekti primene MUF, kao dela kombinovane strategije ultrafiltracije, kod dece operisane zbog urođenih srčanih mana u uslovima smanjene upotrebe hipotermije i smanjenja stepena hemodilucije. Na osnovu rezultata sprovedenog istraživanja može se zaključiti:

1. MUF ne dovodi do poboljšanja hemodinamskog statusa tokom operacije i u neposrednom postoperativnom toku ukoliko je obezbeđena adekvatna hemokoncentracija po završetku KPB-a
2. Primena MUF rezultira manjom potrebom za postoperativnom transfuzijom krvi, ali i većim rizikom za postoperativnu transfuziju plazme. MUF nema uticaj na postoperativnu potrebu za transfuzijom krioprecipitata i trombocita
3. MUF ne dovodi do smanjenja postoperativne drenaže
4. MUF nema uticaja na dužinu postoperativne mehaničke respiratorne potpore
5. MUF ne utiče na dužinu oporavka u OIN, niti na dužinu hospitalizacije
6. U uslovim krajnje limitirane upotrebe hipotermije MUF ne utiče na učestalost pojave CLS-a kao osnovne kliničke manifestacije SIR

LITERATURA

- 1 Purpura DP. Normal and aberrant neuronal development in the cerebral cortex of human fetus and young infant. In *Brain mechanisms in mental retardation*, Raven Press, 1975; 33–49.
- 2 Moore RY. Normal development of the nervous system. In *Prenatal and perinatal factors associated with brain disorders*. NIH publication. Washington, DC: US Government Printing Office, 1985:33–51.
- 3 Duffy TE, Kohle SJ and Vannucci RC. Carbohydrate and energy metabolism in perinatal rat brain: relation to survival in anoxia. *Journal of Neurochemistry*, 1975; 24: 271-6;
- 4 Lemire R.J. Warkany J. Normal embryology. In *Disorders of the developing nervous system: diagnosis and treatment*, Blackwell Scientific, Cambridge, 1986, 2nd edition; 87-94
- 5 Gilbert RD Control of fetal cardiac output during changes in blood volume. *American Journal of Physiology* 1980; 238; 80-86
- 6 Friedman W.F. Lesch M, Sonnenblick: The intrinsic physiologic properties of the developing heart. In *Neonatal heart disease*, Grune and Stratton, New York, 1976, 2nd edition; 21-49
- 7 Thurlbeck WM, Angus GE. Growth and development of the normal human lung. *Chest* 1975;35:67.
- 8 Lister G, Hoffman JI, Rudolph AM. Oxygen uptake in infants and children: a simple method for measurement. *Pediatrics* 1974;53:656–62
- 9 Neumann RP, von Ungern-Sternberg BS. The neonatal lung - physiology and ventilation. *Paediatr Anaesth* 2013;24:10–21.
- 10 Verma RP. Respiratory distress syndrome of the newborn infant. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:542–55.
- 11 Olsson, G. L Bronchospasm during anaesthesia. A computer-aided incidence study of 136929 patients. *Acta Anaesthesiologia Scandinavica* 1987; 31, 244-52
- 12 Kist-van Holthe tot Echten JE, et al. Acute renal insufficiency and renal replacement therapy after pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Cardiol* 2001;22: 1-326.

- 13 Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: Cardiac Surgery 2nd edition. Churchill Livingstone, 1993; 61-127
- 14 Miller M.E. Defenses in the human neonates. Grune and Stratton. New York, 1978; 11-27, 73-86
- 15 Raju T.K, Kim S. Y.: The effect of haematocrit alterations on cerebral vascular CO₂ reactivity in new born baboons. Pediatric research,1991; 29; 385-90
- 16 Messmer K: Haemodilution, theoretical basis and clinical application; 1972; Karger, New York, 11-13
- 17 Mongero LB, Beck JR. On bypass: advanced perfusion techniques. Humana Press; 2008. 29-58
- 18 Lake L, Booker PD. Pediatric cardiac anesthesia. 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2004.228-242
- 19 Di Nardo JA, Zvara DA. Anesthesia for cardiac surgery. 3rd edition. Blackwell; 2007. 167-180
- 20 Shen I, Giacomuzzi C, Ungerleider RM, et al. Current strategies for optimizing the use of cardiopulmonary bypass in neonates and infants. Ann Thorac Surg 2003;75:S729-34.
- 21 Kirklin J.K. Cardiopulmonary bypass for surgery, Surgery of the chest, 5th edition, 1990; W.B. Saunders, Philadelphia; 111-112
- 22 Groom, R.C., Froebe, S., Martin, J. et al, Update on pediatric perfusion practice in North America: 2005 survey. J Extra Corpor Technol. 2005;37:343–350.
- 23 Corno AF, Von Segesser LK. Is hypothermia necessary in pediatric cardiac surgery? Eur J Cardiothorac Surg (1999) 15:110–111.
- 24 Lewis FJ, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia: experimental accomplishments and the report of one successful case. Surgery. 1953;33:52–59.
- 25 Hochachka P.W. Defense strategies against hypoxia and hypotermia. Dscience 1986; 231, 234-41.
- 26 Greeley WJ, Kern FH, Ungerleider RM, et al: The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants, and children. J Thorac Cardiovasc Surg 101:783-794, 1991

- 27 Jonas RA, Bellinger DC, Rappaport LA, et al: Relation of pH strategy and developmental outcome after hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106:362-368, 1993
- 28 Skaryak LA, Chai PJ, Kern FH, et al: Combining alpha-stat and pH-stat blood gas strategies during cooling prior to circulatory arrest provides optimal recovery of cerebral metabolism. Presented at the American Heart Association 66th Scientific Sessions, November 1993
- 29 Skaryak LA, Chai PJ, Kern FH, et al: Blood gas management and degree of cooling: Effects on cerebral metabolism before and after circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:1649–1657
- 30 Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:671–679.
- 31 Ashraf SS, Tian Y, Zacharrias S, et al. Effects of cardiopulmonary bypass on neonatal and paediatric inflammatory profiles. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:862– 868.
- 32 Boyle EM Jr, Pohlman TH, Johnson MC, et al. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997;63:277– 84.
- 33 Kozik DJ, Tweddell JS (2006) Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 81:S2347–S2354.
- 34 Skaryak LA, Lodge AJ, Kirshbom PM, et al: Low flow cardiopulmonary bypass produces greater pulmonary dysfunction than circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1284-1288.
- 35 Feinstein JA. Evaluation, risk stratification, and management of pulmonary hypertension in patients with congenital heart disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2009:106–111.
- 36 Schulze-Neick I, Li J, Penny DJ, Redington AN. Pulmonary vascular resistance after cardiopulmonary bypass in infants: effect on postoperative recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:1033–9.

- 37 Blauth C, Smith P, Newman S, et al: Retinal microembolism and neuropsychiatric deficit following clinical cardiopulmonary bypass: Comparison of a membrane and a bubble oxygenator. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3:135-139.
- 38 Bartz PJ, Driscoll DJ, Dearani JA, et al. Early and late results of the modified Fontan operation for heterotaxy syndrome 30 years of experience in 142 patients. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2301–2305.
- 39 Blauth CI, Arnold JV, Schulenberg WE, et al: Cerebral microembolism during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95:668-676.
- 40 Gillinov AM, Redmond JM, Zehr KJ, et al: Superior cerebral protection with profound hypothermia during circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:1432-1439.
- 41 Greeley WJ, Ungerleider RM, Kern FH, Effects of cardiopulmonary bypass on cerebral blood flow in neonates, infants and children. *Circulation* 1989; 80:1209-1215.
- 42 Mezrow CK, Sadeghi AM, Gandsas A, et al: Cerebral effects of low-flow cardiopulmonary bypass and hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:532-539.
- 43 Abbott NJ. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. *Cell Mol Neurobiol* 2000; 20:131– 47.
- 44 Morgan CJ, Zappitelli M, Robertson CM, et al. Risk factors for and outcomes of acute kidney injury in neonates undergoing complex cardiac surgery. *J Pediatr* 2013;162:120–127.
- 45 Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2011;39:1493–1499.
- 46 Artunc FH, Fischer IU, Risler T, Erley CM. Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. *Int j cardiol* 2005;102:173–8.
- 47 Pedersen KR, Povlsen JV, Christensen S, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:1344–9.

- 48 Gil-Ruiz Gil-Esparza MA, Alcaraz Romero AJ, Romero Otero A, et al. Prognostic relevance of early AKI according to pRIFLE criteria in children undergoing cardiac surgery. *Pediatr Nephrol* 2014;29:1265–72.
- 49 Simpson J, Stephenson T. Regulation of extracellular fluid volume in neonates. *Early Hum Dev* 1993;34:179-90.
- 50 Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, Busse S, Dabritz S, Koch D et al. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:687–97.
- 51 Sonntag J, Grunert U, Stover B, Obladen M. The clinical relevance of subcutaneous-thoracic ratio in preterm newborns as a possibility for quantification of capillary leak syndrome. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2003; 207:208–12.
- 52 Kubickia R , Jochen Grohmann J. Early prediction of capillary leak syndrome in infants after cardiopulmonary bypass *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 44 (2013) 275–281.
- 53 Li, Q., Lu, B.-X. and Wang, Z.J. Selegiline Treatment of Vasogenic Brain Edema in Experimental Study. *Practical Journal of Medicine*, 2007;24: 1344-1346.
- 54 Graham EM, Atz AM, Butts RJ et al (2011) Standardized preoperative corticosteroid treatment in neonates undergoing cardiac surgery: results from a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142:1523–1529.
- 55 Robertson-Malt S, El Barbary M (2008) Prophylactic steroids for paediatric open-heart surgery: a systematic review. *International Journal of Evidence-Based Healthcare* 6(4):391–395.
- 56 Pasquali SK, Hall M, Li JS et al (2010) Corticosteroids and outcome in children undergoing congenital heart surgery: analysis of the pediatric health information systems database. *Circulation* 122:2123–2130.
- 57 Carter J, Buerke U, Rossner E, , et al. Anti-inflammatory actions of aprotinin provide dose-dependent cardioprotection from reperfusion injury. *Br J Pharmacol* 2008;155:93–102.
- 58 Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353–65.

- 59 Koike T, NadeenQutab M, Tsuchida M, Takekubo M, Saito M, Hayashi J. Pretreatment with olprinone hydrochloride, a phosphodiesterase III inhibitor, attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury via an antiinflammatory effect. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:166–71.
- 60 Hashimoto K, Yamagishi M, Sasaki T, Nakano M, Kurosawa H. Heparin and antithrombin III levels during cardiopulmonary bypass: correlation with subclinical plasma coagulation. *Ann Thorac Surg* 1994;58:799–804.
- 61 Berg K, Langaas M, Ericsson M, et al. Acetylsalicylic acid treatment until surgery reduces oxidative stress and inflammation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43:1154–63.
- 62 Pyles LA, Fortney JE, Kudlak JJ, Gustafson RA, Einzig S. Plasma antioxidant depletion after cardiopulmonary bypass in operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:165–71.
- 63 Allan CK, Newburger JW, McGrath E, et al. The relationship between inflammatory activation and clinical outcome after infant cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2010;111:1244–51.
- 64 Mahmood S, Bilal H, Zaman M, Tang A. Is a fully heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuit superior to a standard cardiopulmonary bypass circuit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14:406–14.
- 65 Bokesch PM, Kapural MB, Mossad EB, et al. Do peritoneal catheters remove pro-inflammatory cytokines after cardiopulmonary bypass in neonates? *Ann Thorac Surg* 2000;70:639–43.
- 66 Sasser WC, Dabal RJ, Askenazi DJ, et al. Prophylactic peritoneal dialysis following cardiopulmonary bypass in children is associated with decreased inflammation and improved clinical outcomes. *Congenit Heart Dis* 2014;9:106–15.
- 67 Darup J, Bleese N, Kalmar P, et al. Hemofiltration during extraorporeal circulation (ECC). *Thorac Cardiovasc Surg* 1979;5:168-178.
- 68 Magilligan DJ. Indications of ultrafiltration in the cardiac surgical patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:183-9.
- 69 Journois D, Pouard P, Greeley WJ, et al. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines, and complement components. *Anesthesiology* 1994;81:1181–9.

- 70 Naik SK, Knight A, Elliott MJ: A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion* 1991; 6:41-50.
- 71 Naik SK, Knight A, Elliott M: A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open-heart surgery. *Circulation* ,1991: 84 (Suppl 5): III-422-31.
- 72 Naik S, Balaji S, Elliot I M: Modified ultrafiltration improves hemodynamics after cardiopulmonary bypass in children. *Am Coll Cardiol* 1992; 19:37A.
- 73 Davies MJ, 1 guyen K, Gaynor JW, ct a l: Modified ult rafiltration improves left ventricular systolic function in infants after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:361-369.
- 74 Chaturvedi RR, Shore DF, White PA, et al: Modified ultrafiltration improves global left ventricular systolic function after open-heart surgery in infants and children. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:742-746.
- 75 Dagge tt CW, Lodge AJ, Scarborough JE et al: Modified ultrafiltration versus conventional ultrafiltration: A randomized prospective study in neonatal piglets. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115:336–341.
- 76 Kotani Y, Honjo O, Osaki S, et al. Effect of modified ultrafiltration on postoperative course in neonates with complete transposition of the great arteries undergoing arterial switch operation. *Circulation* 2008;72:1476– 1480.
- 77 Server K, Tansel T, Basaran M, et al. The benefits of continuous ultrafiltration in pediatric cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J* 2004;38:307–311.
- 78 Gaynor JW, Tulloh Ri` LR, Owen Cfl , ct a l: Modified ultrafiltration reduces myocardial edema and reverses hemodilution following cardiopulmonary bypass in children. *J Am oil Cardiol* 1995;25:200A,
- 79 Keenan HT, Thiagarajan R, Stephens KE, et al. Pulmonary function after modified venovenous ultrafiltration in infants: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:501–505; discussion 506–507.
- 80 Mahmoud AB, Burhani MS, Hannef AA, et al. Effect of modified ultrafiltration on pulmonary function after cardiopulmonary bypass. *Chest* 2005;128:3447–3453.
- 81 Bando K, Turrentine MW, Vijay P, et al. Effect of modified ultrafiltration in high-risk patients undergoing operations for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1998;66:821–827; discussion 828.

- 82 Bando K, Yijay P, Turrentine MW, et al: Dilutional and modified ultrafiltration reduces pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: A prospective randomized study *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;11:517-525,
- 83 Meliones J N, Gaynor JW, Wilson BG, et al. Modified ultrafiltration reduces airway pressures and improves lung compliance after congenital heart surgery. *J Am Coll Cardiol* 1995;217:357
- 84 Wang W, Huang HM, Zhu DM, et al. Modified ultrafiltration in paediatric cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998;13:304–310.
- 85 Draaisma AM, Hazekamp MG, Frank M, et al. Modified ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1997;64:521–525.
- 86 Friesen RH, Campbell DN, Clarke DR, et al. Modified ultrafiltration attenuates dilutional coagulopathy in pediatric open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997;64: 1787–1789.
- 87 Millar AB, Armstrong L, van der Linden J, Moat N, Ekroth R, Westwick J, et al. Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1499–502.
- 88 Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhe P, et al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology* 1996;85:965–76.
- 89 Saatvedt K, Lindberg H, Geiran OR, Michelsen S, Pedersen T, Seem E, et al. Ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in children: effects on hemodynamics, cytokines and complement. *Cardiovasc Res* 1996;31:596–602.
- 90 Wang MJ, Chiu IS, Hsu CM, Wang CM, Lin PL, Chang CI, et al. Efficiency of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:651–6.
- 91 Wang W, Huang HM, Zhu DM, Chen H, Su ZK, Ding WX. Modified ultrafiltration in paediatric cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998;13:304–10.
- 92 Pearl JM, Manning PB, McNamara JL, Saucier MM, Thomas DW. Effect of modified ultrafiltration on plasma thromboxane B₂, leukotriene B₄, and endothelin-1 in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1369–75.

- 93 Chew MS, Brix-Christensen V, Ravn HB, Brandslund I, Ditlevsen E, Pedersen J, et al. Effect of modified ultrafiltration on the inflammatory response in paediatric open-heart surgery: a prospective, randomized study. *Perfusion* 2002;17:327–33.
- 94 Yndgaard S, Andersen LW, Andersen C, Petterson G, Baek L. The effect of modified ultrafiltration on the amount of circulating endotoxins in children undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:399–401.
- 95 Berdat PA, Eichenberger E, Ebell J, et al. (2004) Elimination of proinflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery: analysis of ultrafiltration method and filter type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1688–1696.
- 96 Kuratani N, Bunsangjaroen P, Srimueang T, et al. Modified versus conventional ultrafiltration in pediatric cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials comparing clinical outcome parameters. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:861–867.
- 97 Williams GD, Ramamoorthy C, Chu L, Hammer GB, et al. Modified and conventional ultrafiltration during pediatric cardiac surgery: clinical outcomes compared. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:1291-8.
- 98 Thompson LD, McElhinney DB, Findlay P, Miller-Hance W, Chen MJ, Minami M, et al. A prospective randomized study comparing volume standardized modified and conventional ultrafiltration in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122:220-8.
- 99 Aggarwal NK, Das SN, Sharma G, Kiran U. Efficacy of combined modified and conventional ultrafiltration during cardiac surgery in children. *Ann Card Anaesth*. 2007;10:27-33.
- 100 McRobb CM, Ing RJ, Lawson DS, et al. Retrospective analysis of eliminating modified ultrafiltration after pediatric cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2017;32:97-109.
- 101 Medlin WM, Sistino JJ. Cerebral oxygen saturation changes during modified ultrafiltration. *Perfusion* 2006;21:325–328.
- 102 Darling E, Nanry K, Shearer I, et al. Techniques of paediatric modified ultrafiltration: 1996 survey results. *Perfusion* 1998;13:93–103.

- 103 Gaynor JW. The effect of modified ultrafiltration on the postoperative course in patients with congenital heart disease. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2003;6:128-39.
- 104 Harvey B, Shann KG, Fitzgerald D, et al. American Society of ExtraCorporeal Technology's International Consortium for Evidence-Based Perfusion and Pediatric Perfusion Committee. International pediatric perfusion practice: 2011 survey results. *J Extra Corpor Technol* 2012;44:186–193.
- 105 Gravlee P, Davis R, Hammon J, Kussman B *Cardiopulmonary bypass and mechanical support* Wolters Kluwer 2016, fourth edition page 655-663;670
- 106 Gourlay T, Samartzos I, Taylor K. The effect of haemodilution on blood/biomaterial contact mediated CD11b expression on neutrophils: ex vivo studies. *Perfusion* 2003;18:87–93.
- 107 Vroefe R, Rutten P, Kalkman C *et al.* Biocompatibility of three different membrane oxygenators: effects on complement, neutrophil and monocyte activation. *Perfusion* 1997;12:369–75
- 108 Charette K, Hirata Y, Bograd A, et al. 180 ml and less: cardiopulmonary bypass techniques to minimize hemodilution for neonates and small infants. *Perfusion* 2007;22:327–331.
- 109 Newburger JW, Jonas RA, Soul J, Kussman BD, Bellinger DC, Laussen PC. Randomized trial of hematocrit 25% versus 35% during hypothermic cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:347–54.
- 110 Jonas RA, Wypij D, Roth SJ, Bellinger DC, Visconti KJ, DuPlessis AJ. The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1765–74.
- 111 Qing M, Vasquez-Jimenez JF, Klosterhalfen B et al. Influence of temperature during cardiopulmonary bypass on leukocyte activation, cytokine balance and post-operative organ damage. *Shock* 2001;15:372–377.
- 112 Caputo, M., Bays, S., Rogers, C.A. et al, Randomized comparison between normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in pediatric open-heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:982–988.

- 113 Birdi I, Caputo M, et al. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;165:540-545.
- 114 Yamada S. Impaired endothelial responses in patients with deep hypothermic cardiopulmonary bypass. *Kurume Med J*, 2004;511:1-7
- 115 Birdi L, Caputo M, Underwood M, Bryan AJ, Angelini GD. The effects of cardiopulmonary bypass temperature on inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999; 16:540–545.
- 116 Heltne JK, Koller ME, Lund T, Bert J, Rynning SE, Stangeland L. Dynamic evaluation of fluid shifts during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in piglets. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000; 44:1220–1225.
- 117 Honore PM, Jacquet LM, Beale RJ, Renauld JC, Valadi D, P. Effects of normothermia versus hypothermia on extravascular lung water and serum cytokines during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2001; 29:1903–1909.
- 118 Durandy YD, Hulin S. Normothermic bypass in pediatric surgery: technical aspects and clinical experience with 1400 cases. *ASAIO J*. 2006; 52:539–542.
- 119 Durandy YD, Younes M, Mahut B. Pediatric warm open heart surgery and prolonged cross-clamp time. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:194–7.
- 120 Durandy Y. Warm pediatric cardiac surgery: European experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2010; 18:386–95.
- 121 Shamsuddin AM, Nikman AM, Ali S, Zain MRM, Wong AR, Corno AF. Normothermia for pediatric and congenital heart surgery: an expanded horizon. *Front Pediatr*. 2015; 3:23.
- 122 Cassano V, Milella L. Warm surgery: our experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 31:754–5.
- 123 Caputo MD, Patel N, Angelini GD, de Siena P, Stoica S, Parry AJ, et al. Effect of normothermic cardiopulmonary bypass on renal injury in pediatric cardiac surgery: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:1114–21.
- 124 Corno AF, Bostock C, Chiles SD, et al. Comparison of early outcomes for normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass in children undergoing congenital heart surgery. *Front. Pediatr*. 2018; 6:219.

- 125 Pouard P, Mauriat P, Ek F, et al. Normothermic cardiopulmonary bypass and myocardial cardioplegic protection for neonatal arterial switch operation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:695–9.
- 126 Poncelet AJ, van Steenberghe M, Moniotte S, et al. Cardiac and neurological assessment of normothermia/warm blood cardioplegia vs. hypothermia/cold crystalloid cardioplegia in pediatric cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40:1384–90.
- 127 Hickey E, Karamlou T, You J, Ungerleider RM. Effects of circuit miniaturization in reducing inflammatory response to infant cardiopulmonary bypass by elimination of allogeneic blood products. *Ann Thorac Surg* 2006;81:S2367–72.
- 128 Koster A, Huebler M, Boettcher W et al. A new miniaturized cardiopulmonary bypass system reduces transfusion requirements during neonatal cardiac surgery: initial experience in 13 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 136:1565–1568.
- 129 McEwan A. Aspects of bleeding after cardiac surgery in children. *Paediatr Anaesth.* 2007;17:1126-33.
- 130 Iyengar A, Scipione CN, Sheth P, et al. Association of complications with blood transfusions in pediatric cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg* 2013;96:910–6.
- 131 Szekely A, Cserep Z, Sapi E, et al. Risks and predictors of blood transfusion in pediatric patients undergoing open heart operations. *Ann Thorac Surg* 2009;87:187–97.
- 132 Park KW, Chanhok D. Transfusion-associated complications. *Int Anesthesiol Clin* 2004;42:11–26.
- 133 Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005;105:2266–73.

SKRAĆENICE KORIŠĆENE U TEKSTU

BI- bubrežna insuficijencija

CLS- capillary leak syndrome

CNS- centralni nervni sistem

DHCA- duboki hipotermijski cirkulatorni arrest

Hct- hematokrit

IL- interleukini

IPMP- izolovana perfuzija manjim protocima

KPB- kardiopulmonalni bajpas

KUF- konvencionalna ultrafiltracija

MUF- modifikovana ultrafiltracija

OI- kiseonični indeks

OIN- odeljenje intenzivne nege (pedijatrijske kardiohirurške)

P(A-a)O₂- alevoelarno arterijski kiseonični gradijent

PVR- plućna vaskularna rezistenca

PD- peritonealna dijaliza

RI- respiratorni index

TNF- tumor nekrozis faktor

SIR- sistemska inflamatorna reakcija

UF- ultrafiltracija

VIS- vazoaktivni inotropni skor

BIOGRAFIJA

Dr Vladimir Milovanović rođen je 1972. godine u Beogradu, Srbija. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 1999. godine, sa prosečnom ocenom 9.3. Od 2000. godine bio je zaposlen na Klinici za dečiju hirurgiju Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije “Dr Vukan Čupić”. Tokom 2004. i 2005. godine boravi u Londonu (UK) na jednogodišnjem stručnom usavršavanju iz pedijatrijske kardiohirurgije (Great Ormond Street Hospital). Od 2009. godine zaposlen u Univerzitetskoj dečijoj klinici kao hirur na odeljenju kardiohirurgije. Specijalističke akademske studije završio juna 2010. Subspecijalističke studije iz kardiohirurgije, pri Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu završava 2012. godine, tema završnog rada ”Rezultati hirurškog zbrinjavanje totalnog anomalnog utoka plućnih vena”. U zvanje kliničkog asistenta na predmetu hirurgija sa anesteziologijom, na Medicinskom fakultetu u Beogradu, izabran je 2016 godine. Autor je i koautor više stručnih radova i publikacija, od kojih su 11 radovi *in extenso* u časopisima sa JCR liste, i dva poglavlja u knjigama domaćih izdavača. Član je Evropske Asocijacije Kardiorakalne Hirurgije i Udruženja Kardiovaskularnih Hirurga Srbije.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Milovanović Vladimir

broj upisa RH-06/12

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Procena efekata modifikovane ultrafiltracije u pedijatrijskoj kardiohirurgiji

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 26.12.2018.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Vladimir Milovanović

Broj upisa RH-06/12

Studijski program Rekonstruktivna hirurgija

Naslov rada Procena efekata modifikovane ultrafiltracije u pedijatrijskoj kardiohirurgiji

Mentor Prof dr Slobodan Ilić

Komentor Doc dr Ivan Soldatović

Potpisani Vladimir Milovanović

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 26.12.2018.

Potpis doktoranda



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Procena efekata modifikovane ultrafiltracije u pedijatrijskoj kardiohirurgiji

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

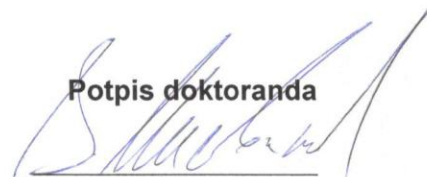
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, 26.12.2018.

Potpis doktoranda



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.