

# Učinak primjene kortikosteroida na upalni odgovor i rani poslijeoperacijski tijek nakon operacijskog zahvata totalne korekcije prirođene srčane greške uz primjenu izvantjelesnog krvotoka

---

Ivančan, Višnja

Doctoral thesis / Disertacija

2008

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:366652>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-15**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)





## **Središnja medicinska knjižnica**

**Ivančan, Višnja (2008) *Učinak primjene kortikosteroida na upalni odgovor i rani poslijeoperacijski tijek nakon operacijskog zahvata totalne korekcije prirođene srčane greške uz primjenu izvantjelesnog krvotoka*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.**

<http://medlib.mef.hr/540>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

UČINAK PRIMJENE KORTIKOSTEROIDA NA UPALNI ODGOVOR I RANI  
POSLIJEOPERACIJSKI TIJEK NAKON OPERACIJSKOG ZAHVATA TOTALNE  
KOREKCIJE PRIROĐENE SRČANE GREŠKE UZ PRIMJENU IZVANTJELESNOG  
KRVOTOKA

Mr. sc. Dr VIŠNJA IVANČAN

## SADRŽAJ

	Stranica
1. UVOD.....	1
1.1 Povijesni pregled.....	1
1.2 Stroj za izvantjelesni krvotok.....	3
1.3 Hipotermija.....	4
1.4 Odgovor organizma na izvantjelesni krvotok.....	6
1.5 Citokini.....	8
1.6 Uloga citokina u srčanoj kirurgiji.....	11
1.7 Faktor tumorske nekroze-TNF.....	12
1.8 Interleukin-1.....	13
1.9 Interleukin-6.....	14
1.10 Interleukin-8.....	16
2. KORTIKOSTEROIDI.....	18
2.1. Mehanizam djelovanja kortikosteroida.....	19
3. ULTRAFILTRACIJA.....	21
4. CILJ STUDIJE.....	22
5. ISPITANICI I METODE.....	23
6. STATISTIČKA ANALIZA.....	25
7. PROCIJENA MOGUĆEG ZNANSTVENOG DOPRINOSA.....	26
8. REZULTATI.....	27
9. RASPRAVA.....	52

10. ZAKLJUČAK.....	61
11. SAŽETAK.....	62
12. SUMMARY.....	64
13. ŽIVOTOPIS.....	66
14. LITERATURA.....	68

## UVOD

### Povijesni pregled

Primjena izvantjelesnog krvotoka i podhlađivanje bolesnika tijekom kardiokirurških zahvata danas je uobičajeni postupak kod operacija na otvorenom srcu. Da bi se cjelovito razumio problem, a i prednost izvantjelesnog krvotoka u srčanoj kirurgiji, potrebno je poznavati neke činjenice iz povijesti.

Kirurški zahvati na srcu dugo su vremena zaostajali za sličnim zahvatima u ostaloj kirurgiji. Razlozi su bili različiti: od nepoznavanja točne anatomije, «straha od diranja u centar tijela», do kasnije praktične nemogućnosti izvođenja zahvata na srcu koje je puno krvi, te se uz to i pokreće. Tijekom povijesti postoje zabilježeni pokušaji operacijskih zahvata, najčešće se radilo o zbrinjavanju ubodnih ozljeda, no tek je Rehn 1897.godine u Frankfurtu uspješno ušio ranu na srcu. Sve do pedesetih godina dvadesetog stoljeća izvodili su se samo zahvati na žilama oko srca ( podvezivanje otvorenog duktusa arteriozusa, anastomoze između sistemskog i plućnog krvotoka zbog rješavanja srčanih grešaka sa smanjenim protokom kroz pluća ), dok same operacije na srcu još nisu bile izvodljive.

Krajem četrdesetih godina prošlog stoljeća, nakon pionirskih radova Bigelowa o općoj hipotermiji, počela se javljati ideja o srčanim operacijama uz primjenu hipotermije. Teorija se bazirala na tada poznatoj činjenici da se hipotermijom smanjuje potreba tkiva za kisikom, prvenstveno mozga, ali i drugih organa, te bi se uz primjenu opće hipotermije mogao prekinuti krvotok na nekoliko minuta bez trajnog oštećenja organizma. Od tada su se nekoliko godina izvodile operacije u srčanim šupljinama ( najčešće je to bilo zatvaranje otvorenog interatrijskog septuma ) na bolesnicima koji su bili uronjeni u kade s

hladnom vodom, a rektalna bi se temperatura spuštala na 32°C. Kako je takav način operacija srca bio jedino izvodljiv, bio je širom svijeta prihvaćen.

U isto vrijeme tražio se način na koji bi se srce moglo zaustaviti, a da se ne prekida cirkulacija. Jedan od primjera iz toga vremena su operacije Lilleheia, koji je izvodio srčane operacije na djeci koja su bila spojena s jednim od roditelja koji je služio kao cirkulacijska potpora. Kako uspjesi nisu bili baš ohrabrujući, tražio se način da se upotrijebi stroj koji će imati funkciju pumpe i oksigenatora. Tako je 1951. godine Clarence Dennis prvi upotrijebio stroj za izvantjelesni krvotok pri kirurškom zahvatu na srcu. Zbog problema sa zgrušavanjem koji su tada bili nepoznanica, bolesnik nije preživio operaciju, tako da je tek Gibon 1953. godine uspješno zatvorio atrijski septalni defekt uz pomoć stroja za izvantjelesni krvotok. Od tada taj aparat postaje sastavni dio gotovo svakog zahvata na srcu.

Veliki napredak u dječjoj kardijalnoj kirurgiji učinjen je sedamdesetih godina prošlog stoljeća kada je Barrat-Boyes započeo s operacijama svih prirođenih srčanih grešaka primijenjujući izvantjelesni krvotok i duboku hipotermiju za početak operacijskog zahvata, totalnu korekciju učinio bi u cirkulacijskom arestu, a po završenom zahvatu ponovo bi pokrenuo izvantjelesni krvotok i zagrijao bolesnika. Rezultati su mu u to doba bili zavidni. Slijedeće godine donijele su napredak u dječjoj kardijalnoj kirurgiji, tehnikama vođenja izvantjelesnog krvotoka, napredak anesteziološke tehnike tako da se sve više razmišlja o korekcijama prirođenih srčanih grešaka čak i in utero.

## Stroj za izvantjelesni krvotok

Ne postoji podatak tko je prvi došao na ideju da skrene tok krvi izvan tijela, da se u stroju oksigenira, te vraća natrag u tijelo, a sve u cilju da se omogući nesmetan i siguran rad kirurga na srcu. A upravo je to svrha stroja za izvantjelesni krvotok. On se sastoji od tri različite podjedinice koje imaju i različitu funkciju.

Crpka ( pumpa ) ima funkciju srca i ona tjera krv kroz cijevi. Najčešće se koristi tzv. «roller» pumpa, koja sekvencionalnim pritiscima na cijev tjera krv. Takva pumpa može održavati uvijek jednaki ili pulsativni tlak krvi koji je sličniji radu srca.

Oksigenator je dio stroja za izvantjelesni krvotok koji ima ulogu pluća. On obogaćuje krv koja dolazi cijevima iz gornje i donje šuplje vene kisikom te se tako oksigenirana krv vraća u tijelo kroz cijev postavljenu u aortu. Iako su se tijekom povijesti mogle naći različite vrste oksigenatora, danas se primijenjuje uglavnom samo membranski oksigenator. Princip je jednostavan i zasniva se na prelasku kisika u vensku krv difuzijom kroz polipropilensku membranu. Time je onemogućen direktan kontakt kisika s krvi, što je bio slučaj kod druge vrste oksigenatora, tzv. «buble» oksigenatori, koji su se još do nedavno koristili. Glavni im je nedostatak bio mogućnost mikroembolije, jer je kisik u mjehurićima prolazio kroz krv te ju na taj način oksigenirao.

Treći dio stroja je izmijenjivač topline. Topla ili hladna voda grije ili hladi krv bolesnika, te se na taj način postiže hipotermija, odnosno normotermija na kraju operacije.



## Hipotermija

Hipotermija i kardijalna kirurgija usko su povezane od kada je John Lewis 1952. godine izveo prvu uspješnu operaciju na «otvorenom srcu» u sistemskoj hipotermiji i uz površinsko hlađenje tijela. U to su vrijeme učinci hipotermije na prolongirano stanje reduciranog protoka krvi već bili poznati, te se pothlađivanje bolesnika održalo do današnjih dana kod gotovo svih kardiokirurških zahvata. Predpostavke na kojima se temelji hipotermija su:

1. da omogući određeni stupanj zaštite organa
2. da pruži određenu sigurnost za vrijeme tehničkih poteškoća u vezi s izvantjelesnim krvotokom.

Hipotermija u ljudi se definira kao namjerno ili slučajno sniženje sistemske temperature na manje od 35°C. Razina i stupnjevanje hipotermije razlikuje se po autorima. Općeprihvatljiva je podjela po Wongu koji predlaže 4 stupnja:

- |             |              |
|-------------|--------------|
| 1. blaga    | (35 - 32°C)  |
| 2. umjerena | (31 - 26°C)  |
| 3. duboka   | (25 - 20°C)  |
| 4. krajnja  | (19 - 14°C). |

Protektivna uloga hipotermije osniva se na smanjenju metaboličke aktivnosti te smanjenjem potrebe za kisikom. Tako hlađenje smanjuje potrebu za kisikom i stvaranje ugljičnog dioksida za 7 – 9 % po °C u svim tkivima i u istom omjeru (1). Indeks Q10 iznosi 2,2 za mozak, te oko 2 za ostatak tijela u induciranoj hipotermiji za vrijeme anestezije.

Tijekom godina primjene hipotermije za vrijeme operacija na otvorenom srcu uočile su se i negativne strane hipotermije:

- A) česta potreba za vazoaktivnom potporom te respiratorna podrška u vremenu 24-48 sati poslijeoperacijski,
- B) metaboličke promjene – acidoza
- C) poremećaj koagulacije (poslijeoperacijsko difuzno krvarenje)
- D) neurološke komplikacije (promjena kognitivnih funkcija do masivnog inzulta)
- E) dugi boravak u jedinici intenzivnog liječenja

Razlozi za ove nepoželjne učinke mogu se vidjeti na mnogim razinama:

1. metabolički i hormonalni: povećana razina glukoze u krvi, povećani adrenalni odgovor na stres, povećanje cirkulirajućeg adrenalina i noradrenalina, smanjeno otpuštanje inzulina, smanjena utilizacija glukoze na periferiji, smanjenje izvanstaničnog kalija, smanjeno otpuštanje neurotransmitera kao odgovor na ishemiju, smanjena mogućnost korištenja noradrenalina, aktivacija komplemenata, otpuštanje citokina, interleukina i beta-endorfina
2. vaskularni: oštećenje endotela, smanjenje CO, povećanje SVR, renalna vazokonstrikcija
3. srčani: povećana mogućnost kontraktura miokarda kao posljedica brzog hlađenja,
4. neurološki: povećanje cerebralnog vaskularnog otpora, smanjenje protoka kroz mozak, smanjenje odgovora na povećanje parcijalnog tlaka CO<sub>2</sub>, hipotalamička disfunkcija (poslijeoperacijska hipertermija), grčevi

5. hematološki: agregacija i degranulacija leukocita, smanjena funkcija trombocita (promjena oblika trombocita i njihova smanjena agregacija),
6. respiratorni: oštećenje plućnog endotela.

Odgovor organizma na primjenu izvantjelesnog krvotoka

Već nekoliko godina poznata je činjenica da primjena izvantjelesnog krvotoka uzrokuje sistemni upalni odgovor organizma u odraslih, a najnovije spoznaje ukazuju da je on jači i s ozbiljnijim posljedicama u djece i novorođenčadi (2). Sindrom niskog minutnog volumena srca i/ili sistemski upalni odgovor javlja se u 25-32% djece nakon primjene izvantjelesnog krvotoka (3). Posljedica toga je duži boravak u jedinici intenzivnog liječenja kao i sveukupno duže vrijeme boravka u bolnici, povećana potreba za vazoaktivnom potporom, veći rizik dobivanja infekcije kao i veći rizik višeorganskog zatajenja (4). Zbog sve većih spoznaja o komplikacijama vezanim uz primjenu izvantjelesnog krvotoka danas su u primjeni metode koje smanjuju pojavnost sistemskog upalnog odgovora:

1. Prilagođavanje tehnike izvantjelesnog krvotoka koja uključuje primjenu leukocitnih filtera, heparinom obložene cijevi, smanjenje ukupne površine cijevi, primjena hemofiltracije/ultrafiltracije
2. Zaštita plućne funkcije mehaničkim ventiliranjem tijekom trajanja izvantjelesnog krvotoka kao i perfuzijom pluća
3. Farmakološki primjenom steroida i aprotinina
4. Optimalizacija minutnog volumena srca primjenom novih lijekova – inodilatatora.

Bolesnici koji se podvrgnu operacijama uz primjenu izvantjelesnog krvotoka razvijaju upalnu reakciju cijelog organizma kao posljedicu dodira tijela i sintetičkog

materijala. Kirklin je dokazao da je upalni odgovor karakteriziran aktivacijom koagulacije, kalikreinskog sistema, fibrinolize, te aktivacije komplementa, za koje se danas zna da su medijatori diseminiranog intravaskularnog postperfuzijskog sindroma (5). Daljnji radovi dokazali su prisutnost cirkulirajućih inflamatornih citokina, koji se javljaju u sličnom upalnom odgovoru, kao posljedica sepse i šoka (6). U svom najjačem obliku, ta upalna reakcija, također poznata pod imenom postperfuzijska reakcija, karakterizirana je povećanom kapilarnom propustljivošću, nakupljanjem intersticijske tekućine, perifernom vazodilatacijom, povećanom temperaturom, edemom miokarda, difuznim cerebralnim edemom i difuznom krvarećom dijatezom, stoga sindromom niskog minutnog volumena srca i povezana s povećanim morbiditetom i mortalitetom nakon kardiokirurške operacije.

Mehanizam nastanka postperfuzijskog sindroma još nije potpuno razjašnjen. Eksperimentalni radovi pokazali su da citokini imaju jak utjecaj na aktivaciju endotelnih stanica. Taj proces dovodi do adhezije neutrofilnih leukocita na površinu vaskularnih endotelnih stanica, te otpuštanja citotoksične proteaze i slobodnih kisikovih radikalaka, koji na kraju oštećuju sve organe, što se nerijetko vidi nakon kardijalnih operacija (6). Najraniji sistemni odgovor očituje se u aktivaciji komplementa (posebice C3a i C5a), koji se mogu registrirati u krvi već za vrijeme izvantjelesnog krvotoka (7). Anafilatoksin C5a služi kao pokazatelj generalizirane aktivacije komplementa i uzrokuje povećanu kapilarnu permeabilnost, degranulaciju neutrofila i adheziju P-selektina na površini trombocita i endotela (8). Drugi pokazatelj sistemne upalne reakcije je oslobađanje citokina. Neposredno nakon početka izvantjelesnog krvotoka razina serumskih citokina, posebice faktora tumorske mase (TNF), te interleukina IL-1 i IL-6, naglo naraste. Međutim još uvijek nije poznat izvor tih citokina. Eksperimenti su pokazali da aktivaciju komplementa potiče i sam izvantjelesni krvotok, dok se za otpuštanje citokina to nije moglo utvrditi. Moguće je da se citokini luče iz

adheriranih endotelnih stanica, adherentnih neutrofila i makrofaga potaknutih aktivacijom komplementa, te sistemskom ishemijom, ili ishemijom miokarda tijekom srčane operacije (9).

## Citokini

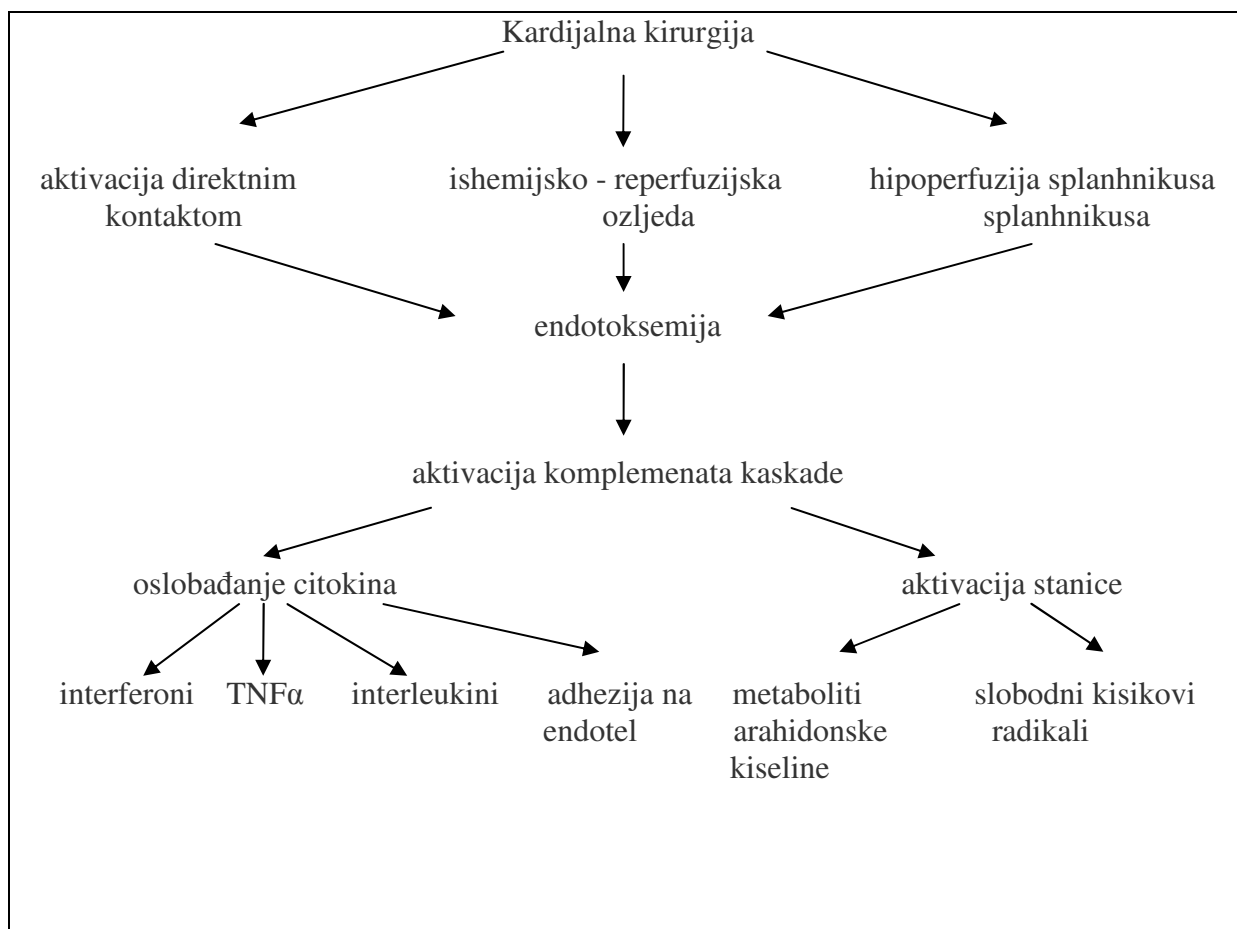
Citokini su brojna grupa polipeptida ili glikopeptida koji potiču djelovanje jedne skupine stanica na druge ( tzv. intracelularna komunikacija). Proizvode ih različite vrste stanica, no većinom su to imunološke i upalne stanice (makrofagi i monociti) (10). Karakteristično za citokine je pleiotropno djelovanje, tj. jedan te isti citokin ima više različitih utjecaja na više vrsta stanica. To se objašnjava načinom djelovanja citokina. Da bi aktivirali neku stanicu, ona mora sadržavati odgovarajući receptor. Takvi receptori mogu od prije postojati na stanici, a mogu i nastati nakon nekog podražaja. Stoga citokini mogu djelovati na sve stanice koje u tom trenutku imaju izražen receptor. Druga karakteristika citokina je redundancija, tj. sposobnost jednakog djelovanja više vrsta citokina na istu stanicu. Zbog toga, a i zbog lučenja u kaskadi, tj. jedan citokin izaziva aktivaciju drugog, ovaj trećeg itd., djelovanja mnogih citokina se preklapaju. No unatoč tome, spektar djelovanja pojedinih citokina je jedinstven ( Tablica 1.)

Tablica 1. Najvažnije karakteristike pojedinih citokina

Citokin	Stanice koje ga luče	Najvažniji učinci
<b>INTERLEUKINI</b>		
IL-1	Monociti-makrofagi, razne druge stanice	Aktivacija limfocita T, protuupalno djelovanje (endogeni pirogen, oslobađanje proteina akutne faze, sinteza prostaglandina i kolagenaze), kemotaktični faktor za fagocitne stanice, kofaktor u sazrijevanju limfocita B
IL-2	Aktivirani limfociti T	Rast aktiviranih limfocita T, sazrijevanje citotoksičnih limfocita T, rast stanica NK, indukcija stanica LAK, kofaktor u sazrijevanju limfocita B
IL-3	Aktivirani limfociti T i makrofagi	Rast kolonija pluripotentnih, limfopoetskih i mijelopoetskih stanica-matica, sazrijevanje mastocita
IL-4	Aktivirani limfociti T	Aktivacija i rast limfocita B, gensko prekapčanje za sintezu IgG i IgE, pojačanje citotoksičnih limfocita T i stanica NK, aktivacija makrofaga
IL-5	Aktivirani limfociti T	Rast limfocita B, diferencijacija eozinofilnih leukocita
IL-6	Limfociti T, makrofagi, druge stanice	Diferencijacija limfocita B, rast plazma-stanica i mijeloma, oslobađanje proteina akutne faze
IL-7	Stanice strome koštane srži	Rast stanica pre-B i protimocita
IL-8	Monociti, makrofagi	Kemotaksija i aktivacija neutrofila
IL-9	Limfociti T	Slični IL-2 i IL-5
IL-10	Limfociti T	Inhibira sintezu citokina Th1, inhibira aktivnost makrofaga, potiče diferencijaciju stanica Th2
IL-11	Stanice strome koštane srži	Slični IL-6, IL-3 i IL-4
IL-12	Makrofagi, dendritičke stanice, limfociti B	Aktivacija makrofaga (sinteza IFN- $\gamma$ ), aktivacija stanica Th1
IL-13	Fagociti, fibroblasti, mišićne stanice, epitelne stanice, placenta	Slični IL-2
IL-16	Aktivirani CD8+ limfociti, eozinofili	Kemotaksija, povećava ekspresiju MHC-II, inducira sintezu citokina
IL-18	Makrofagi, Kupfferove stanice, keratinociti, stanice kore nadbubrežne žlijezde, osteoblasti	Aktivacija NK- stanica i monocita/makrofaga
<b>CITOKSINI</b>		
TNF	Aktivirani makrofagi, mastociti	Ubijanje tumorskih stanica, hemoragična nekroza tumora, pojačanje izrađavanja molekula MHC-II, autokrini aktivacija makrofaga, protuupalno djelovanje, inhibicija lipoproteinske lipaze, kaheksija, inhibicija mijelopoeze

Tablica 2. prikazuje odgovor organizma na primjenu izvantjelesnog krvotoka i medijatore odgovorne za sistemski upalni odgovor.

Tablica 2.



## Uloga citokina u srčanoj kirurgiji

Iako skoro svi citokini mogu utjecati na pojedini aspekt upale, u grupu proinflammatoryh citokina obično se svrstavaju TNF, te interleukini IL-1, IL-6 i IL-8. Proizvode ih gotovo isključivo upalne stanice, tj. monociti i makrofagi. Oni su jaki endogeni pirogeni, te uzrokuju povišenu temperaturu, leukocitozu, limfopeniju, a u većim koncentracijama diseminiranu intravaskularnu koagulopatiju, hipotenziju i šok (10). Pretežno utječu na vaskularni endotel, posebice na vazomotorni tonus malih arterija proizvodeći inducirajuću sintezu dušičnog oksida (iNOS), koja stimulira sintezu vazodilatatora putem radikala dušikovog oksida (6).

### *Faktor tumorske nekroze (TNF)*

TNF je jedan od prvih pronađenih citokina. Velik broj aktivnosti, sličan onima za IL-1 pripisuje se dvama oblicima TNF; TNF $\alpha$  i TNF $\beta$ . To se može i pretpostaviti jer je TNF $\alpha$  induktor stvaranja IL-1 u mnogim stanicama. TNF aktivira neutrofile, a s IL-1 uzrokuje aktivaciju endotelnih stanica i potiče koagulaciju. Ime je dobio po činjenici da je primjećen njegov utjecaj na maligne tumore za vrijeme eksperimenta na štakorima. Sada je poznato, da iako in vitro može ubiti neke tumorske stanice, in vivo je njegov učinak posredan, tj. uzrokovan raznim imunomodulacijskim i vaskularnim poticajima TNF.

Postoje proturiječni stavovi o ponašanju TNF za vrijeme izvantjelesnog krvotoka. U nekim se radovima nalazi značajno povećanje TNF-a, koje se



može suprimirati kortikosteroidima (11), dok se u drugim razina TNF u plazmi ne može ni detektirati (12). Za razliku od IL-6, za sada nema pokazatelja koji bi potvrdili da izvantjelesni krvotok utječe na razinu TNF-a u plazmi, no na životinjskom je modelu pokazano da i male količine TNF-a smanjuju djelovanje srčanog mišića, te je za pretpostaviti da može utjecati i na disfunkciju srca ljudi.

### *Interleukin-1*

Interleukin-1, originalno nazvan faktor aktivacije limfocita, ima razne nazive koji objašnjavaju njegove različite aktivnosti (npr. endogeni pirogen, faktor zamjene T stanica i sl.). IL-1 je polipeptid molekularne mase oko 17 000 Daltona. Postoje dva oblika IL-1: IL-1 i IL-1 koje se razlikuju najviše po različitim izoelektričkim točkama. Obje forme IL-1 su jaki pirogeni i pokretači aktivacije endotela. Oslobađanje IL-1 potiču bakterijski toksini, fagocitoza, imunokompleksi, te drugi citokini (TNF) i on je bitni stimulacijski agens potreban za aktivaciju celularnog imunološkog odgovora. U pojedinim autoimunim bolestima i u reakcijama preosjetljivosti, osim mononuklearnih fagocitnih stanica, luče ga i endotelne, te neke epitelne stanice. Posebno je važno djelovanje na endotel krvnih žila. IL-1 aktivira endotelne stanice u upalnom području, te uz kemotaksijsko djelovanje na neutrofile i monocite povećava prianjanje upalnih stanica i njihov prolazak u inflamirano područje. Uz to povećava prokoagulantno djelovanje endotelnih stanica i snižava aktivnost aktivatora plazminogena, što dovodi do povećanog stvaranja krvnih ugrušaka. Endotelne stanice tada same počinju otpuštati IL-1 koji iz njih izaziva otpuštanje tromboksana A<sub>2</sub> i faktora aktivacije trombocita, uzrokujući agregaciju trombocita.

Privremeno povišenje koncentracije IL-1 nakon izvantjelesnog krvotoka našlo se in vitro, a koincidiralo je povišenjem temperature. Međutim, in vivo povišenje koncentracije IL-1 nikad se nije moglo dokazati. Kod svih operacija koje prođu bez komplikacija djelovanje IL-1 je zanemarivo, no u slučaju komplikacija, naročito sepse, IL-1, zajedno s TNF ima značajnu ulogu.

### *Interleukin-6*

Interleukin-6 opisan je pod mnogim pseudonimima, ovisno o aktivnosti: monocyte-derived human B-cell growth factor, interferon- $\beta$ 2, B-cell stimulating factor (BSF-2), plasmacytoma growth factor (PCT-GF) i hepatocyte stimulating factor (HSF). Luče ga gotovo sve stanice u tijelu, no najviše T-limfociti i makrofagi. IL-6 je protein mase 26 kD i kao ostali citokini ima pleiotropnu biološku aktivnost. Regulira imunološki odgovor i hematopoezu, a začetnik je i regulator sinteze faktora akutne faze, kao što su fibrinogen, haptoglobin, serumski amiloid-P (SAP) i C-reaktivni protein.

Oslobađa se tijekom bilo kojeg kirurškog zahvata već 2-4 sata nakon incizije kože. Vrlo je osjetljiv pokazatelj oštećenja tkiva, a njegova razina u krvi proporcionalna je s dužinom i težinom operacije. U slučajevima kompliciranog tijeka operacije razina IL-6 značajno poraste, te može biti važan parametar u identifikaciji bolesnika koji zahtijevaju pažljivo poslijeoperacijsko praćenje (11). U srčanoj kirurgiji razina IL-6 značajno poraste nekoliko sati nakon završetka izvantjelesnog krvotoka, te postupno pada dosežići prijeoperacijske vrijednosti nakon 24 sata. Smatra se da imunosupresivni učinci glukokortikoida mogu smanjiti stvaranje IL-6, pa je u nekim studijama i pokazano da davanjem metilprednisolona (30/mg/kg) prijeoperacijski smanjuje razina IL-6 nakon operacija uz primjenu izvantjelesnog

krvotka, dok u bolesnika koji su zahtijevali operaciju pluća taj učinak nije opažen (14). Za sada se još ne zna da li koncentracija IL-6 u plazmi označava samo stupanj oštećenja tkiva ili ima važniju ulogu u indukciji poslijeoperacijskih komplikacija.

U velikim vrijednostima IL-6 može izazvati simptome šoka: hipotermija, hipoglikemija, redukcija mikrocirkulacije, te povećanje prokoagulacijske aktivnosti.

### *Interleukin-8*

Interleukin-8 spada u skupinu kemokina (riječ je nastala kao spoj riječi kemoatraktant i limfokin). To su mali peptidi koji imaju kemotaktičko djelovanje na upalne stanice, te uzrokuju njihovu aktivaciju. Luče ih i upalne i imunološke stanice. IL-8 opisan je kao kemotaktički faktor neutrofila kojeg proizvode mononuklearni leukociti, a koji ima molekularnu težinu 10 kD. Sinonimi su mu faktor aktivacije neutrofila (NAF), peptid koji aktivira neutrofile (NAP-1), monocyte-derived neutrophil-activating peptide (MONAP), monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF) i lymphocyte-derived neutrophil-activating peptide (LYNAP). In vitro se proizvodi iz cijelog niza stanica kod stimulacije s IL-1 i TNF. Razina IL-8 u plazmi nakon srčanih operacija podudara se s onom od IL-6. Proizvodnja se povećava nakon perioda hipoksije odnosno hiperoksije, te se smatra da je IL-8 odgovoran za postperfuzijsko oštećenje nakon operacija uz izvantjelesni krvotok (12).

## Kortikosteroidi

Primjena kortikosteroida u djece koja zahtijevaju operaciju totalne korekcije prirođene srčane greške uz primjenu izvantjelesnog krvotoka kako bi se spriječio upalni odgovor, nije upitna prema literaturi objavljenoj tijekom zadnjeg desetljeća. Još od 1971.god.primjena kortikosteroida je uobičajena prema istraživanju Dr. Checchia i suradnika objavljenom u *Pediatric Critical Medicine* u kojem je bilo obuhvaćeno 36 dječjih kardiokirurških centara u svijetu. U 35 (97%) primjena kortikosteroida bila je uobičajena. 40% navodilo je primjenu kortikosteroida za svakog bolesnika dok je ostalima kriterij bila dob, vrsta operacije, dužina trajanja izvantjelesnog krvotoka i samog operacijskog zahvata (15). No autori se ne slažu s dozom ( raspon 1 – 30 mg/kg metilprednisolona ili 1mg/kg dexametasona) koju treba dati kao i s vremenom kada ju primijeniti (večer prije planiranog operacijskog zahvata, na dan operacije uz premedikaciju, nakon uvida u anesteziju ili u sistem izvantjelesnog krvotoka) (16). Štoviše osam ispitivanih centara u istraživanju Dr. Checchiae rutinski primjenjuje terapiju kortikosteroidima 48-72 sata nakon operacijskog zahvata.

Naziv kortikosteroidi sjedinjuje skupinu potpuno različitih hormona koje izlučuje kora nadbubrežne žlijezde. Svi se sintetiziraju iz steroida kolesterola i kemijske formule su im vrlo slične. Po funkciji, dijele se na dvije velike skupine, mineralokortikoide i glukokortikoide, te treća manja skupina spolnih hormona.

Glukokortikoidi, koji osim što izravno utječu na metabolizam ugljikohidrata, masti i bjelančevina, imaju i značajnu funkciju u stresu. Činjenica je da svaki stres, bio on fizički ili neurogeni, povećava sekreciju adrenokortikotropnog hormona (ACTH) iz adenohipofize, nakon čega se nakon nekoliko minuta poveća sekrecija glukokortikoida. Posebno se to odnosi na traumu, kirurške zahvate i infekcije. S obzirom na široku

zastupljenost glukokortikoidnih receptora u tkivima, glukokortikoidi utječu na broj i funkciju većine stanica, iz čega proistječu njihovi brojni učinci i popratne pojave.

Od svih funkcija glukokortikoida 95% aktivnosti otpada na kortizol, ili hidrokortizon. On je glavni prirodni glukokortikoid u ljudi, vrijeme polu-života iznosi 8-12 sati, ima umjereno protuupalno djelovanje i snažno suprimira os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda.

Cirkulacija stanica i njihov odlazak na mjesto upale važan je korak imunološkog i upalnog odgovora. Glukokortikoidi povisuju broj cirkulirajućih neutrofila, a snizuju broj limfocita, monocita, eozinofila, i bazofila. Iako se broj neutrofila u cirkulaciji povećava, zbog njihova povećanog stvaranja i otpuštanja iz koštane srži, glukokortikoidi inhibiraju ekspresiju adhezijskih molekula na vaskularnim endotelnim stanicama, što sprječava migraciju neutrofila iz krvnog optičaja na mjesto upale. Smanjena je i aktivacija neutrofila zbog pojačanog izlučivanja IL-8 (17). Smanjeni su otpuštanje iz koštane srži, degranulacija i adherencija eozinofila, te otpuštanje histamina iz bazofila. Proizvodnja i otpuštanje promonocita i monocita iz koštane srži, ekspresija receptora za Fc-fragment protutijela, ekspresija antigena HLA-DR na makrofagima i sinteza monokina IL-1 su smanjeni, što oštećuje predočavanje antigena i upalne učinke tih stanica. Smanjeno je izlučivanje posrednika upale: aktivatora plazminogena, elastaze i kolagenaze. Glukokortikoidi smanjuju broj cirkulirajućih preteča limfocita T. Djelovanjem glukokortikoida periferni limfociti se raspoređuju u slezenu, limfne čvorove i košanu srž, a nezreli limfociti i timociti podložni su apoptozi. Proliferacija limfocita T i Izlučivanje IL-2 potaknuti antigenom su smanjeni. Limfociti B se preraspodjeljuju iz krvnog optičaja u periferna tkiva. Iako stvaranje protutijela nije inhibirano, serumska koncentracija protutijela IgG može biti smanjena zbog kočenja izlučivanja stimulacijskih citokina i brže razgradnje (18).

Glukokortikoidi svoje učinkena imunološke stanice ostvaruju brojnom mehanizmima: inhibiraju sintezu DNA i RNA, inhibiraju sintezu IL-1, IL-2 i IFN $\gamma$ , te stanični odgovor na IL-2. Djeluju i na prepisivanje gena za citokinske receptore, primjerice poticanjem sinteze topljivog receptora za IL-6 potiču njegov učinak, dok poticanjem sinteze topljivog receptora za IL-1 i TNF- $\alpha$  koče funkciju IL-1 i TNF- $\alpha$ , stvaranjem neučinkovitog kompleksa citokin-topljivi receptor. Glukokortikoidi potiču i stvaranje antagonista receptora za IL-1 (19). Za razliku od farmakoloških, fiziološke koncentracije mogu djelovati i imunosumacijski, primjerice na izlučivanje IL-6 i TNF- $\alpha$ . Glukokortikoidi potiču izlučivanje TGF- $\beta$ , snažnog inhibitora funkcije limfocita T. Oni time potiču autokrinu regulaciju posebice aktiviranih limfocita T i koče upalnu reakciju. Pomoćnički limfociti T se prema sposobnosti izlučivanja TGF- $\beta$  svrstavaju u supresijske limfocite T subpopulacije T<sub>H3</sub>, a njihovo diferenciranje potiču glukokortikoidi (20). Aktivacija putem receptora TCR ili djelovanje glukokortikoida izaziva apoptozu timocita i T-staničnih hibridoma, dok oba signala provedena istodobno potiču preživljenje stanica. Glukokortikoidi smanjuju predočavanje antigena u kompleksu s molekulom MHC. Ta djelovanja zajednički utiču na odabir limfocita T u timusu i na periferiji. Osim signala putem TCR i kostimulacijski signal putem kompleksa antigena CD 28/CTLA-4 i molekula B7-1/B7-2 inhibira apoptozu izazvanu glukokortikoidima. Glukokortikoidi sprječavaju apoptozu perifernih limfocita prouzročenu vezanjem superantigena. Pokusi in vitro upućuju na dvojako djelovanje fizioloških koncentracija glukokortikoida na proliferaciju stanica. Oni djeluju antiproliferacijski ako se uporabe za obradu limfocita T, ali dodani u početku aktivacije limfocita T mogu potaknuti proliferaciju. Kako periferni limfociti podliježu naizmjeničnim procesima pozitivne selekcije i apoptoze, fiziološka uloga glukokortikoida može biti u regulaciji i usmjeravanju specifične imunološke reakcije, jer su nezreli limfociti T osjetljivi na djelovanje glukokortikoida, a

diferencirani specifični limfociti T manje osjetljivi na apoptozu izazvanu glukokortikoidima. Glukokortikoidi utječu na izlučivanje citokina, potiču stanice  $T_H2$  i izlučivanje citokina tipa 2. IL-4 i IL-5 su citokini tipa 2 i važni su stimulatori humoralnog imunološkog odgovora; IL-4 potiče izlučivanje protutijela IgE, a IL-5 ekspresiju antigena MHC-II na eozinofilima (21). Glukokortikoidi imaju važnu ulogu u kontroli repertoara receptora stanica koje sudjeluju u imunološkoj reakciji i regulaciju vrste i jačine imunološke reakcije. U optimalnim fiziološkim koncentracijama glukokortikoidi ublažavaju infekcije i oštećenja tkiva, uz usmjeravanje reakcije prema specifičnim izvršnim mehanizmima.

#### Mehanizam djelovanja kortikosteroida

Glukokortikoidi ulaze u stanicu difuzijom i vežu se za glukokortikoidni receptor. Kompleks glukokortikoid- receptor ulazi u jezgru gdje se veže za specifičan slijed DNA odgovoran za vezanje glukokortikoida – GRE ( eng.Glucocorticoid Response Elements ), što pospješuje prepisivanje ciljnih gena za inhibicijske proteine, ili inhibira prepisivanje ciljnih gena za aktivacijske proteine. Slijed kojim odgovara GRE prisutan je u mnogobrojnim kopijama u promotorskoj regiji brojnih gena za čimbenike rasta. Vezivanje kompleksa glukokortikoid-receptor za GRE može pospješiti ili suzbiti prepisivanje novih proteina.

U fiziološkim koncentracijama glukokortikoidi smanjuju prepisivanje brojnih važnih aktivacijskih gena za upalne citokine (IL-1 i  $TNF-\alpha$ ), citokina tipa 1 (IL-2 i IFN- $\gamma$ ), te čimbenik rasta hematopoetskih stanica (IL-3). Glukokortikoidi potiču izlučivanje citokina tipa 2, a smanjuju izlučivanje tipa 1 i tako uglavnom koče reakciju

stanične imunosti. Oni snažnije inhibiraju klonalnu proliferaciju djevičanskih nego memorijskih limfocita T. Pomoćnički limfociti T manje su osjetljivi na inhibiciju nego supresijski/citotoksični limfociti T.

Glukokortikoidi smanjuju sintezu posrednika upale: prostaglandina, tromboksana i leukotriena spriječavanjem stvaranja preteča iz arahidonske kiseline inhibicijom enzima fosfolipaze A2 lipokortinom. Također spriječavaju prepisivanje gena za ciklooksigenazu (nasuprot djelovanju IL-1), koja je ograničavajući enzim u proizvodnji prostaglandina i kolagenaze. Biološke posljedice učinka glukokortikoida su smanjivanje razaranja tkiva, smanjivanje vazodilatacije i propusnosti kapilara na mjestu upale, snižavanje vrućice i stvaranje proteina akutne faze.

## ULTRAFILTRACIJA

Izuzetno je visoka učestalost pojavnosti povećane kapilarne propusnosti nakon primjene izvantjelesnog krvotoka kod djece, vezana uz sistemski upalni odgovor uzrokovan izvantjelesnim krvotokom. Povećani volumen izvanstanične tekućine utječe na funkciju organa posebice srca, pluća, bubrega, jetre i mozga. Vezano uz funkciju pluća intersticijski edem ugrožava izmjenu plinova i smanjuje plućnu rastezljivost što vodi produženom vremenu respiratorne potpore. Edem stanica srca rezultira oslabljenom kontrakcijom ventrikula te ponekad nije dovoljna vazoaktivna potpora već je potrebno ostaviti prsni koš otvorenim neko vrijeme po učinjenom operacijskom zahvatu. Edem mozga može imati vrlo ozbiljne neurološke posljedice. Ascites i stoga povišeni tlak u trbušnoj šupljini



uzrok su ne rijetko ileusu, bubrežnom zatajenju, respiratornim komplikacijama. Dokazano je da postoji nekoliko čimbenika rizika koji pogoduju nakupljanju izvanstanične tekućine a to su: mala tjelesna težina, stupanj hipotermije za vrijeme izvantjelesnog krvotoka kao i njegova dužina trajanja (22).

Uobičajeni volumen odstranjen ultrafiltracijom je najmanje 10 ml/kg tjelesne težine. Količina je ovisna o stupnju prijeoperacijske hemodilucije, količini dodane tekućine tijekom izvantjelesnog krvotoka kao i ciljnoj vrijednosti poslijeoperacijskog hematokrita. Laboratorijskom analizom ultrafiltrata nađene su visoke koncentracije histamina, TNF-a, različitih citokina i drugih toksičnih elemenata (23).

## CILJ STUDIJE

Cilj ovog rada je razriješiti dilemu koju dozu kortikosteroida i u koje ih vrijeme treba primijeniti kako bi se spriječio negativan hemodinamski učinak sistemnog upalnog odgovora koji se javlja nakon primjene izvantjelesnog krvotoka. Korisni efekti upotrebe steroida mogu se očitovati osim smanjenjem izlučivanja upalnih citokina i smanjenjem imunocitne hiperstimulacije pod uvjetima izvantjelesnog krvotoka. Također smatramo da se inhibicijom izlučivanja IL-6 i IL-8 može spriječiti periferna vazodilatacija i povećana potreba za vazoaktivnom potporom nakon operacijskog zahvata.

## ISPITANICI I METODA

Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 60 bolesnika koji su zahtijevali operaciju totalne korekcije prirođene srčane greške uz primjenu izvantjelesnog krvotoka u trajanju više od jednog sata. Bolesnici su bili randomizirani u tri jednakobrojne skupine (20 bolesnika) u koje su ušli metodom slučajnog izbora. Skupina I i III bile su podijeljene u dvije podskupine:

I skupina : a) kortikosteroidi primijenjeni odmah po uvodu u anesteziju u dozi od 30mg/kg i.v.

b) kortikosteroidi primijenjeni 12 sati prije očekivanog operacijskog zahvata u dozi od 30mg/kg i.v.

II skupina : kortikosteroidi primijenjeni 12 sati prije očekivanog operacijskog zahvata u dozi:

od 15mg/kg i ponovljena ista doza neposredno po uvodu u anesteziju,

III skupina: a) kortikosteroidi primijenjeni odmah po uvodu u anesteziju u dozi od 2mg/kg i.v.

b) kortikosteroidi primijenjeni 12 sati prije očekivanog operacijskog zahvata u dozi od 2mg/kg i.v.

Uzimanje uzoraka krvi za praćenje vrijednosti citokina (TNF, IL-6 i IL-8), leukocita i diferencijalne krvne slike kao i C – reaktivnog proteina (CRP) bilo je učinjeno:

- dan prije operacijskog zahvata
- neposredno po odvajanju od izvantjelesnog krvotoka

- 24 sata po učinjenom operacijskom zahvatu

Aktivnost citokina određivala se enzimskim imunotestom ( R&D Systems, Qantikine; Minneapolis, USA):

- human TNF- $\alpha$ , Colorimetric Sandwich ELISA, range 15,6-1000 pg/ml, sensitivity 4,4 pg/ml, Catalog No DTA50,
- human IL-6, Colorimetric Sandwich ELISA, range 3,13-300 pg/ml, sensitivity 0,701 pg/ml, Catalog No D6050,
- human IL-8, Colorimetric Sandwich ELISA, range 31,2-2000 pg/ml, sensitivity 10 pg/ml, Catalog No D8050.

Od kliničkih parametara pratilo se vrijeme ekstubacije kao i potreba za vazoaktivnom potporom radu srca ( dužina primjene i doza). Kako smo kod svih bolesnika primijenili ultrafiltraciju nakon odvajanja od izvantjelesnog krvotoka analizirali smo po skupinama koliko je ml/kg bilo potrebno oduzeti kako bi hemodinamski parametri bili zadovoljavajući.

U svih bolesnika bio je primijenjen isti anesteziološki postupak prema protokolu « rane ekstubacije – ekstubacije na stolu», a koji je slijedeći:

A) Uvod u anesteziju: Midazolam 0,1 mg/kg i.v.

Fentanyl 5-15  $\mu$ g/kg i.v.

Pancuronium 0,15 mg/kg i.v.

B) Održavanje anestezije: inhalacijskim anestetikom – sevoranom

Ponoviti opioid i relaksans prije započinjanja izvantjelesnog krvotoka, a u slučaju dužeg trajanja aortalne stezaljke svaki sat.

Nakon odvajanja od izvantjelesnog krvotoka primijeniti samo inhalacijski anestetik i morfij u dozi od 0,1 mg/kg ako je odvajanje bilo uz minimalnu potrebu za inotropnom stimulacijom i bolesnik je hemodinamski stabilan.

Ukoliko je odvajanje bilo otežano uz potrebu za visokim dozama vazoaktivne potpore a bolesnik je i dalje hemodinamski nestabilan, daljnje održavanje anestezije mijenja se te se u poslijebypass vremenu uz inhalacijski anestetik primijenjuju i potrebne doze opioida i relaksansa.

C) Buđenje iz anestezije: Za razgradnju mišićnog relaksansa primijenjuju se neostigmin i atropin u uobičajenim dozama.

## STATISTIČKA ANALIZA

Vrijednosti broječnih pokazatelja praćenih tijekom istraživanja prikazani su u tablicama i grafikonima neparametrijski, tj medijanom, 25. i 75. percentilom i rasponom mjerenja. Za sve varijable napravljena je deskriptivna statistika. Za sva statistička testiranja nivo značajnosti od 5 % smatrali smo statistički značajnim.

Razlika između vremena ekstubacije i potrebe za inotropnom potporom između grupa testirana je Studentovim t-testom ukoliko je bio zadovoljen uvjet homogenosti varijance ili Mann Whitneyevim testom ukoliko uvjet homogenosti varijance nije bio zadovoljen.

Razlike u vrijednostima CRP-a, leukocita, TNF-a, IL-6 i IL-8 između grupa i vremena praćenja (preoperativno, po primitku u jedinicu intenzivnog liječenja i 24 sata nakon primitka u JIL) testirane su analizom varijance (ANOVA) ponovljenih mjerenja.

Testirane su razlike između grupa, između vremena i interakcije grupa\*vrijeme. Scheffeovim post hoc testom utvrđeno je koje točno varijable čine razliku (70,71).

Svi grafički prikazi i statistička analiza napravljeni su u statističkom programu STATISTICA 7.1. (72).

## PROCJENA MOGUĆEG ZNANSTVENOG DOPRINOSA

Unatoč napretku kardijalne kirurgije, anestezije, tehnike izvantjelesnog krvotoka, poslijeoperacijskom liječenju uz dječju kardijalnu kirurgiju još uvijek je vezan relativno visok postotak mortaliteta i morbiditeta. Dio se može pripisati sistemnom upalnom odgovoru radi primjene izvantjelesnog krvotoka. Kako još uvijek nema zajedničkog mišljenja o primjeni kortikosteroida u svrhu sprječavanja tog odgovora, a s obzirom na neke nuspojave i učinke vezane uz kortikosteroide, ovom studijom trebalo bi se doći do odgovora koju dozu primijeniti i kada, kako bi se postiglo što kvalitetnije liječenje djece rođene s prirođenom srčanom greškom srca.

## REZULTATI

U studiju je bilo uključeno 60 bolesnika kod kojih je bilo predviđeno vrijeme trajanja izvantjelesnog krvotoka više od 60 min. Slijedi prikaz dijagnoza zbog kojih je bio potreban kardiokirurški zahvat korekcije prirodene srčane greške (tablica 3.)

Tablica 3.

Dijagnoza	Broj
TOF	15
A- V kanal	10
ASD + MI	2
DORV	10
Stenosis v. Pulmonalis	1
AI + VSD	3
TGA	6
Anomalni utok LCA	1
Aortopulmonalni prozor	2
AS	2
Truncus arteriosus insuff.	3
ASD + VSD	1
VSD + hipertensio art. Pulmonalis	4

Na podjelu bolesnika u skupine prema dijagnozama nije bilo moguće utjecati jer je uključenje bilo učinjeno metodom slučajnog izbora.

### Deskriptivna analiza

Slijedi tabelarni prikaz deskriptivne analize prema skupinama. U deskriptivnu analizu uključeno je: dob bolesnika iskazan u mjesecima starosti, tjelesna težina u kilogramima, vrijeme trajanja izvantjelesnog krvotoka u minutama, vrijeme trajanja aortalne kleme u minutama, ultrafiltracija u ml/kg tjelesne težine, vrijeme ekstubacije u satima po prijemu u jedinicu intenzivnog liječenja gdje vrijednost «0» znači ekstubaciju u sali po završenom operacijskom zahvatu, broj dana boravka u jedinici intenzivnog liječenja.

Posebno je prema skupinama tabelarno prikazana potreba za vazoaktivnom potporom kao i potreba za reintubacijom.

Tablica 4a. – skupina Ia.

Variable	Descriptive Statistics (DOKTORAT)				
	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
DOB	10	31,70000	10,00000	58,00000	19,99472
TJEL.TEŽINA	10	12,78000	5,50000	22,00000	5,96151
BYPASS	10	97,00000	71,00000	125,00000	16,04161
KLEMA	10	44,10000	24,00000	76,00000	17,87270
ULTRAFIL.	10	20,50000	15,00000	30,00000	7,24569
EKSTUB.	10	0,70000	0,00000	5,00000	1,63639
JIL	10	2,60000	2,00000	4,00000	0,69921

Bolesnici skupine Ia primili su 30 mg/kg i.v. metilprednisolona neposredno po uvodu u anesteziju. Prosječna dob u toj skupini bila je 31,7 mjesec (raspon 10-58, std.dev.19,99), prosječne težine 12,78 kg (raspon 5,5-22; std.dev.5,96). Vrijeme trajanja izvantjelesnog krvotoka bilo je prosječno 97 minuta (raspon 71-125; std.dev.16,04). Vrijeme trajanja aortalne stezaljke bilo je prosječno 44,1 minutu (raspon 24-76; std.dev. 17,87). Ultrafiltracijom do hemodinamske stabilnosti odstranjeno je prosječno 20,5 ml/kg (raspon 15-30; std.dev.7,24). Vrijeme potrebno za ekstubaciju nakon učinjene operacije bilo je

prosječno 0,7 sati (raspon 0-5; std.dev. 1,63), a broj dana u jedinici intenzivnog liječenja prosječno za ovu skupinu bilo je 2,6 dana (raspon 2-4;std.dev. 0,69).

Tablica 4b. – skupina Ia (primjena vazoaktivne potpore)

Frequency table: INOTRO. (DOKTORAT)				
Include cases: 1:10				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
D	4	4	40,00000	40,0000
N	6	10	60,00000	100,0000
Missing	0	10	0,00000	100,0000

Potrebu za primjenom vazoaktivne potpore u ovoj skupini imalo je 4 bolesnika što iznosi 40%.

Tablica 4c. – skupina Ia (potreba za reintubacijom)

Frequency table: REINTUB. (DOKTORAT)				
Include cases: 1:10				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
N	10	10	100,0000	100,0000
Missing	0	10	0,0000	100,0000

Potrebu za reintubacijom tijekom boravka u jedinici intenzivnog liječenja u ovoj skupini nije imao niti jedan bolesnik.



Tablica 5a. – skupina Ib.

Variable	Descriptive Statistics (DOKTORAT)				
	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
DOB	10	47,3000	4,00000	144,0000	48,56851
TJEL.TEŽINA	10	15,7400	5,00000	48,0000	14,43616
BYPASS	10	136,0000	90,00000	220,0000	36,56045
KLEMA	10	58,4000	16,00000	104,0000	31,30211
ULTRAFIL.	10	30,2000	15,00000	45,0000	10,48597
EKSTUB.	10	24,6000	0,00000	120,0000	38,75622
JIL	10	7,9000	2,00000	21,0000	6,87103

Bolesnici skupine Ib primili su 30 mg/kg i.v. metilprednisolona 12 sati prije predviđenog operacijskog zahvata. Prosječna dob u toj skupini bila je 47,3 mjeseca (raspon 4-144, std.dev.48,56), prosječne težine 15,7 kg (raspon 5-48; std.dev.14,43). Vrijeme trajanja izvantjelesnog krvotoka bilo je prosječno 136 minuta (raspon 90-220; std.dev.36,56). Vrijeme trajanja aortalne stezaljke bilo je prosječno 58,4 minute (raspon 16-104; std.dev. 31,30). Ultrafiltracijom je odstranjeno prosječno 30,2 ml/kg (raspon 15-45; std.dev. 10,48). Vrijeme potrebno za ekstubaciju nakon učinjene operacije bilo je prosječno 24 sata (raspon 0-120; std.dev. 38,75), a broj dana u jedinici intenzivnog liječenja prosječno za ovu skupinu bilo je 7,9 dana (raspon 2-21;std.dev. 6,87).

Tablica 5b. – skupina Ib (primjena vazoaktivne potpore)

Category	Frequency table: INOTRO. (DOKTORAT)			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
D	8	8	80,00000	80,0000
N	2	10	20,00000	100,0000
Missing	0	10	0,00000	100,0000

Kod 8 bolesnika u ovoj skupini bila je potrebna primjena vazoaktivne potpore što iznosi 80%.

Tablica 5c. – skupina Ib (potreba za reintubacijom)

Frequency table: REINTUB. (DOKTORAT)				
Include cases: 11:20				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
N	8	8	80,00000	80,0000
D	2	10	20,00000	100,0000
Missing	0	10	0,00000	100,0000

Tijekom boravka u jedinici intenzivnog liječenja 2 bolesnika zahtijevalo je reintubaciju.

Tablica 6a. – skupina II

Descriptive Statistics (DOKTORAT)					
Include cases: 21:40					
Variable	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
DOB	20	36,8000	1,00000	192,0000	50,94744
TJEL.TEŽINA	20	15,4300	3,90000	55,7000	16,29650
BYPASS	20	128,0000	72,00000	326,0000	63,74373
KLEMA	20	60,9000	6,00000	129,0000	32,45061
ULTRAFIL.	20	25,8500	10,00000	45,0000	10,67350
EKSTUB.	20	9,7500	0,00000	72,0000	18,54404
JIL	20	4,8500	2,00000	18,0000	4,49883

Bolesnici skupine II primili su 15 mg/kg i.v. metilprednisolona 12 sati prije predviđenog operacijskog zahvata i ponovljenu istu dozu neposredno po uvodu u anesteziju. Prosječna dob u toj skupini bila je 36,8 mjeseca (raspon 1-192, std.dev.50,94), prosječne težine 15,4 kg (raspon 3,9-55,7; std.dev.16,29). Vrijeme trajanja izvantjelesnog krvotoka bilo je prosječno 128 minuta (raspon 72-326; std.dev.63,74). Vrijeme trajanja aortalne stezaljke bilo je prosječno 60,9 minuta (raspon 6-129; std.dev. 32,45). Ultrafiltracijom je odstranjeno prosječno 25,85 ml/kg (raspon 10-45; std.dev. 10,67). Vrijeme potrebno za ekstubaciju nakon učinjene operacije bilo je prosječno 9,75 sati (raspon 0-72; std.dev.

18,54), a broj dana u jedinici intenzivnog liječenja prosječno za ovu skupinu bilo je 4,8 dana (raspon 2-18;std.dev. 4,49).

Tablica 6b. – skupina II ( primjena vazoaktivne potpore)

Frequency table: INOTRO. (DOKTORAT)				
Include cases: 21:40				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
D	15	15	75,00000	75,0000
N	5	20	25,00000	100,0000
Missing	0	20	0,00000	100,0000

Potrebu za primjenom vazoaktivne potpore u ovoj skupini imalo je 15 bolesnika što iznosi 75%.

Tablica 6c. – skupina II (potreba za reintubacijom)

Frequency table: REINTUB. (DOKTORAT)				
Include cases: 21:40				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
N	18	18	90,00000	90,0000
D	2	20	10,00000	100,0000
Missing	0	20	0,00000	100,0000

U ovoj skupini reintubirano je tijekom boravka u jedinici intenzivnog liječenja 2 bolesnika.

Tablica 7a. – skupina IIIa.

Variable	Descriptive Statistics (DOKTORAT)				
	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
DOB	10	40,8000	3,00000	140,0000	41,51787
TJEL.TEŽINA	9	18,7889	3,90000	52,0000	16,01807
BYPASS	10	145,5000	80,00000	210,0000	44,29008
KLEMA	10	57,5000	22,00000	101,0000	24,40970
ULTRAFIL.	10	31,1000	10,00000	45,0000	11,35733
EKSTUB.	10	9,7000	0,00000	46,0000	13,83273
JIL	10	5,4000	1,00000	16,0000	5,25357

Bolesnici skupine IIIa primili su 2 mg/kg i.v. metilprednisolona neposredno po uvodu u anesteziju. Prosječna dob u toj skupini bila je 40,8 mjeseci (raspon 3-140, std.dev.41,51), prosječne težine 18,7 kg (raspon 3,9-52; std.dev.16,01). Vrijeme trajanja izvantjelesnog krvotoka bilo je prosječno 145,5 minuta (raspon 80-210; std.dev.44,29). Vrijeme trajanja aortalne stezaljke bilo je prosječno 57,5 minuta (raspon 22-101; std.dev. 24,40). Ultrafiltracijom je odstranjeno prosječno 31,1 ml/kg (raspon 10-45; std.dev. 11,35). Vrijeme potrebno za ekstubaciju nakon učinjene operacije bilo je prosječno 9,70 sati (raspon 0-46; std.dev. 13,83), a broj dana u jedinici intenzivnog liječenja prosječno za ovu skupinu bilo je 5,4 dana (raspon 1-16;std.dev. 5,25).

Tablica 7b. – skupina IIIa (primjena vazoaktivne potpore)

Category	Frequency table: INOTRO. (DOKTORAT)			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
D	10	10	100,0000	100,0000
Missing	0	10	0,0000	100,0000

Primjenu vazoaktivne potpore zahtijevalo je svih 10 bolesnika (100%).

Tablica 7c. – skupina IIIa (potreba za reintubacijom)

Frequency table: REINTUB. (DOKTORAT)				
Include cases: 41:50				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
N	8	8	80,00000	80,0000
D	2	10	20,00000	100,0000
Missing	0	10	0,00000	100,0000

Potrebu za reintubacijom imalo je u ovoj skupini 2 bolesnika.

Tablica 8a. – skupina IIIb.

Descriptive Statistics (DOKTORAT)					
Include cases: 51:60					
Variable	Valid N	Mean	Minimum	Maximum	Std.Dev.
DOB	10	32,9000	7,00000	180,0000	51,94324
TJEL.TEŽINA	10	14,4400	6,60000	61,5000	16,58997
BYPASS	10	107,7000	80,00000	157,0000	22,77450
KLEMA	10	52,0000	9,00000	80,0000	20,47763
ULTRAFIL.	10	20,5000	10,00000	35,0000	7,96171
EKSTUB.	10	16,6000	0,00000	96,0000	28,34392
JIL	10	8,7000	4,00000	16,0000	4,49815

Bolesnici skupine IIIb primili su 2 mg/kg i.v. metilprednisolona 12 sati prije predviđenog operacijskog zahvata. Prosječna dob u toj skupini bila je 32,9 mjeseci (raspon 7-180, std.dev.51,94), prosječne težine 14,4 kg (raspon 6,6-61,5; std.dev.16,58). Vrijeme trajanja izvantjelesnog krvotoka bilo je prosječno 107,7 minuta (raspon 80-157; std.dev.22,77). Vrijeme trajanja aortalne stezaljke bilo je prosječno 52 minute (raspon 9-80; std.dev. 20,47). Ultrafiltracijom je odstranjeno prosječno 20,5 ml/kg (raspon 10-35; std.dev. 7,96). Vrijeme potrebno za ekstubaciju nakon učinjene operacije bilo je prosječno 16,6 sati (raspon 0-96; std.dev. 28,34), a broj dana u jedinici intenzivnog liječenja prosječno za ovu skupinu bilo je 8,7 dana (raspon 4-16;std.dev. 4,49).

Tablica 8b. – skupina IIIb (primjena vazoaktivne potpore)

Frequency table: INOTRO. (DOKTORAT)				
Include cases: 51:60				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
D	10	10	100,0000	100,0000
Missing	0	10	0,0000	100,0000

Potrebu za primjenom vazoaktivne potpore imalo je svih 10 bolesnika.

Tablica 8c. – skupina IIIb (potreba za reintubacijom)

Frequency table: REINTUB. (DOKTORAT)				
Include cases: 51:60				
Category	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
N	9	9	90,00000	90,0000
D	1	10	10,00000	100,0000
Missing	0	10	0,00000	100,0000

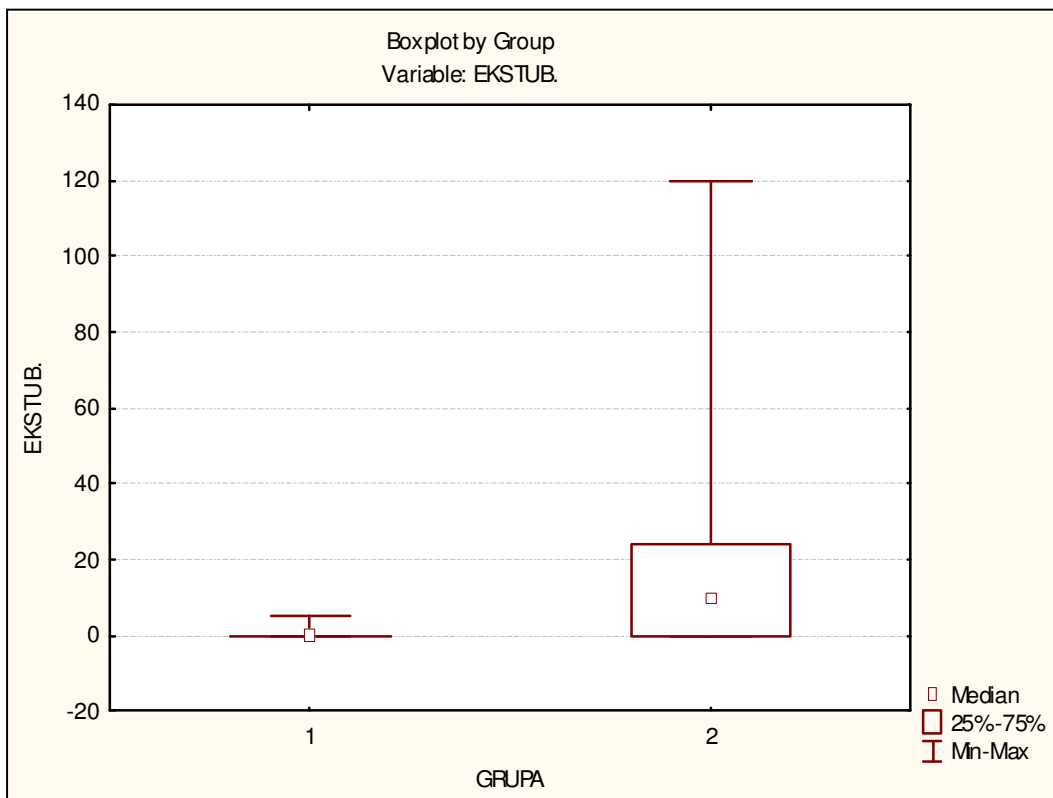
Jedan bolesnik iz ove skupine zahtijevao je reintubaciju.

Uspoređujući skupine prema kliničkim parametrima vremena potrebe za mehaničkom ventilacijom i vazoaktivnom potporom dobiveni su slijedeći rezultati:

Tablica 9a.- tabelarni prikaz usporedbe skupine Ia i Ib vremena potrebe za mehaničkom ventilacijom.

Mann-Whitney U Test (DOKTORAT)										
By variable GRUPA										
Marked tests are significant at p <,05000										
variable	Rank Sum Group 1	Rank Sum Group 2	U	Z	p-level	Z adjusted	p-level	Valid N Group 1	Valid N Group 2	2*1sided exact p
EKSTUB.	75,00000	135,0000	20,00000	-2,26779	0,023343	-2,48237	0,013052	10	10	0,023231

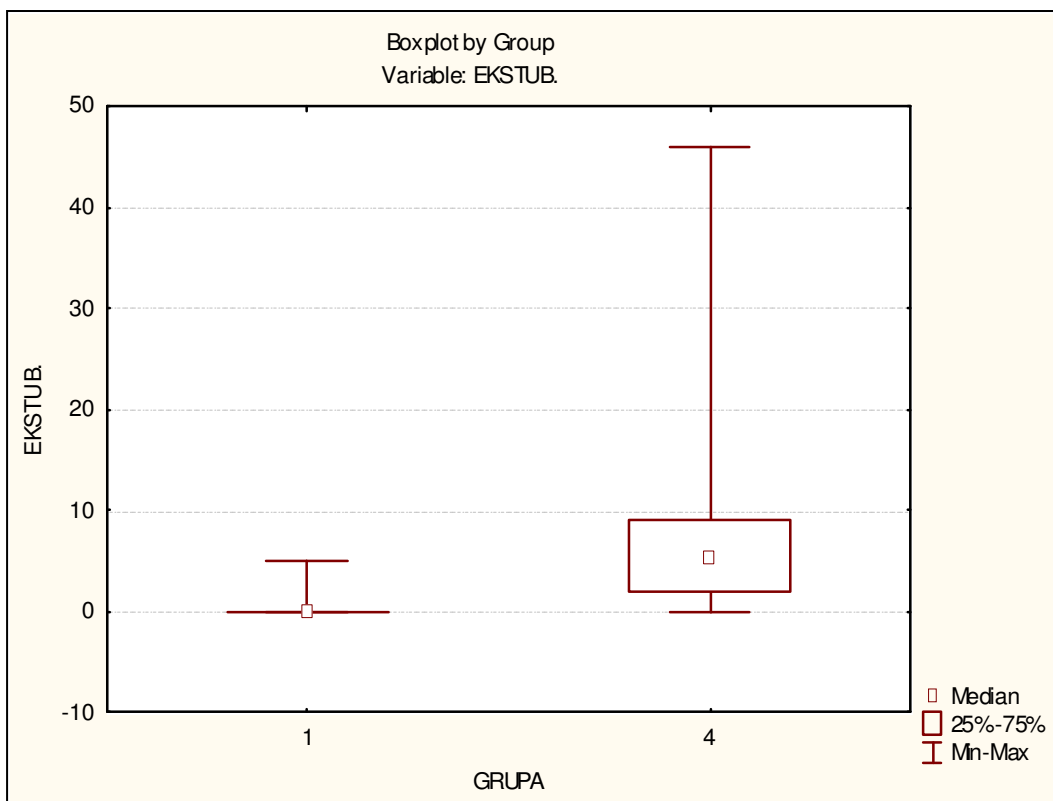
Tablica 9b. – grafički prikaz usporedbe skupine Ia i Ib vremena potrebe za mehaničkom ventilacijom.



Tablica 10a – tabelarni prikaz usporedbe skupine Ia i IIIa vremena potrebe za mehaničkom ventilacijom

Mann-Whitney U Test (DOKTORAT)										
By variable GRUPA										
Marked tests are significant at p <,05000										
variable	Rank Sum Group 1	Rank Sum Group 2	U	Z	p-level	Z adjusted	p-level	Valid N Group 1	Valid N Group 2	2*1sided exact p
EKSTUB.	63,50000	146,5000	8,500000	-3,13711	0,001706	-3,29307	0,000991	10	10	0,000725

Tablica 10b – grafički prikaz usporedbe skupine Ia i IIIa vremena potrebe za mehaničkom ventilacijom.





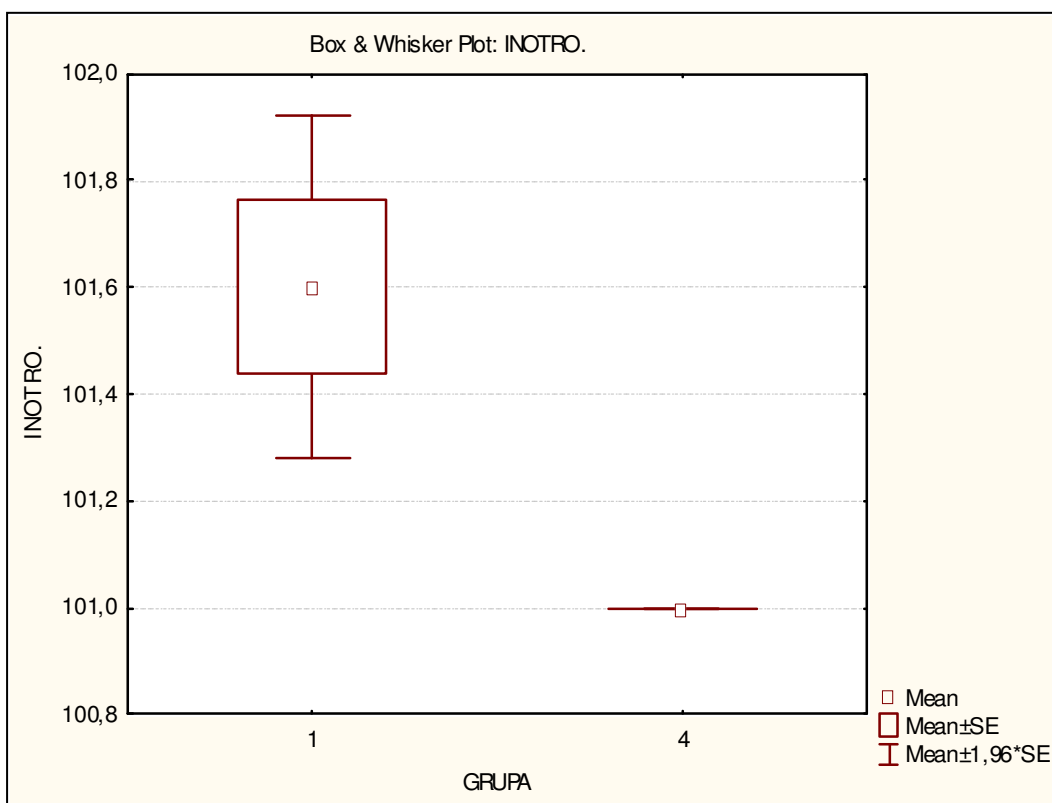
Tablica 11a. – tabelarni prikaz potrebe za vazoaktivnom potporom, usporedba skupine Ia i

IIIa

Mann-Whitney U Test (DOKTORAT)										
By variable GRUPA										
Marked tests are significant at p <,05000										
variable	Rank Sum Group 1	Rank Sum Group 2	U	Z	p-level	Z adjusted	p-level	Valid N Group 1	Valid N Group 2	2*1sided exact p
INOTRO.	135,0000	75,00000	20,00000	2,267787	0,023343	2,853569	0,004323	10	10	0,023231

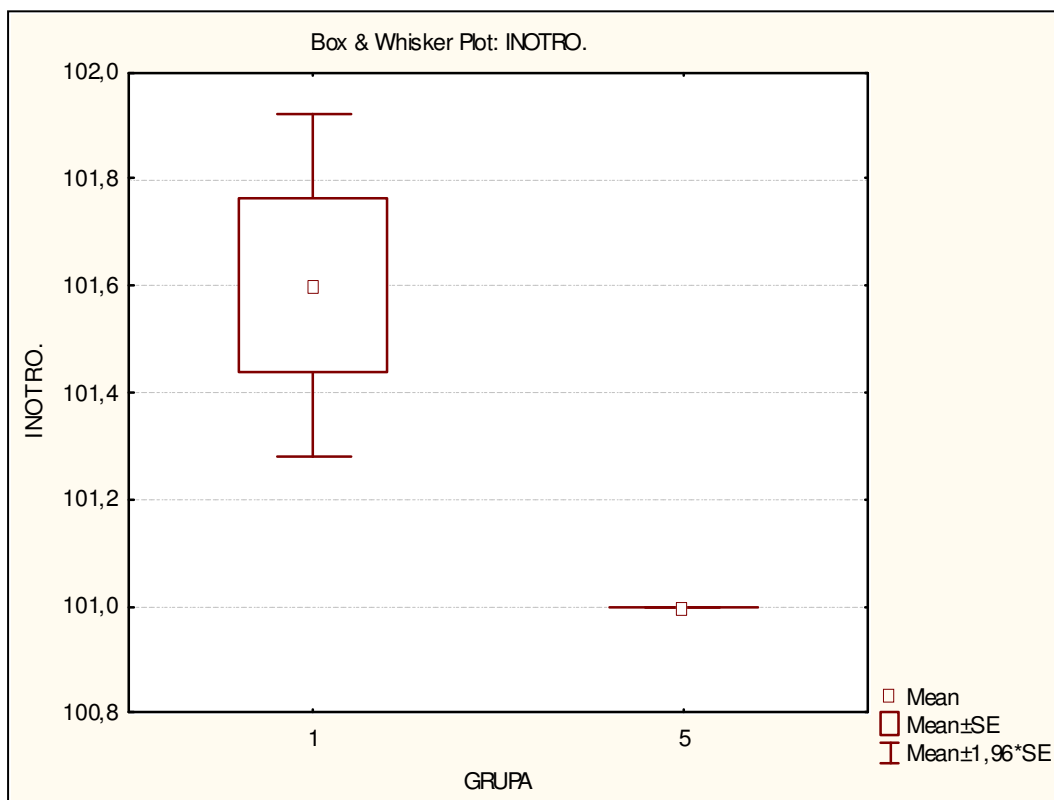
Tablica 11b. – grafički prikaz potrebe za vazoaktivnom potporom, usporedba skupine Ia i

IIIa



Tablica 11c – grafički prikaz potrebe za vazoaktivnom potporom, usporedba skupine Ia i

IIIb



Iz dobivenih deskriptivnih prikaza rezultata u ovoj studiji vidljivo je da iako je raspodjela po skupinama bila učinjena metodom slučajnog izbora nema značajne razlike u dobi bolesnika izraženoj u mjesecima (srednje vrijednosti su: 31,7; 47,3; 36,8; 40,8;32,9), tjelesnoj težini izraženoj u kilogramima (srednje vrijednosti su: 12,78; 15,74; 15,43; 18,78; 14,44) što se prema literaturi navodi kao važan čimbenik u konačnom ishodu bolesnika. Značajne razlike nema niti u trajanju izvantjelesnog krvotoka niti u vremenu trajanja aortalne stezaljke.

Što se tiče ultrafiltracije skupina Ib i skupina IIIa zahtijevale su nešto veće oduzimanje volumena do hemodinamske stabilnosti ( 30,2 i 31,1 ml/kg vs. 20,5; 25,85;20,5 ml/kg).

Od kliničkog je značaja statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) u potrebi za dužinom primjene mehaničke ventilacije i to po skupinama : Ia i Ib ( $p = 0,023$ ), Ia i IIIa ( $p = 0,000725$ ). Promatrajući srednje vrijednosti skupina Ia zahtijevala je najkraću primjenu mehaničke ventilacije (0,7 sati) tj. najveći broj bolesnika bilo je moguće ekstubirati u vremenu neposredno po učinjenom operacijskom zahvatu. Najveća srednja vrijednost trajanja mehaničke ventilacije dobivena je u skupini Ib (24,6 sati) što kad analiziramo pojedinačno po bolesnicima u ovoj skupini nailazimo na jednog bolesnika koji je zbog perioperacijskih komplikacija ( op.sec.Ross) zahtijevao i primjenu mehaničke potpore radu srca te stoga i duže trajanje mehaničke ventilacije (120 sati) te se na osnovi jednog bolesnika ne može zaključiti da postoji klinička razlika u odnosu na druge skupine.

U skupini IIIb trajanje mehaničke ventilacije trajalo je prema srednjoj vrijednosti 16,6 sati što se u odnosu na skupine Ia, II i IIIa ( 0,7; 9,75; 9,70) znatno razlikuje tim više kad analiziramo pojedinačno bolesnike iz skupina nalazimo podatak da se u toj skupini najmanji broj bolesnika mogao ekstubirati neposredno po učinjenom operacijskom zahvatu. U skupini IIIa dobiveno je i najdulje vrijeme boravka u jedinici intenzivnog liječenja ( srednja vrijednost = 8,7 dana).

Primjena vazoaktivne potpore uobičajena je nakon kirurške operacije uz primjenu izvantjelesnog krvotoka. Prema rezultatima iz ove studije dobivena je statistički značajna razlika u potrebi za primjenom inotropa između skupina Ia i IIIa kao i Ia i IIIb ( $p$  za obje usporedbe iznosi 0,023 što je statistički značajno). Promatrajući deskriptivnu analizu u skupini III (a i b) svi bolesnici zahtijevali su vazoaktivnu potporu za razliku od skupine Ia (40%), Ib (80%), II (75%).

## *Analiza laboratorijski parametara*

Pojašnjenje oznaka skupina u grafičkim prikazima:

Grupa 1 – skupina Ia

Grupa 2 – skupina Ib

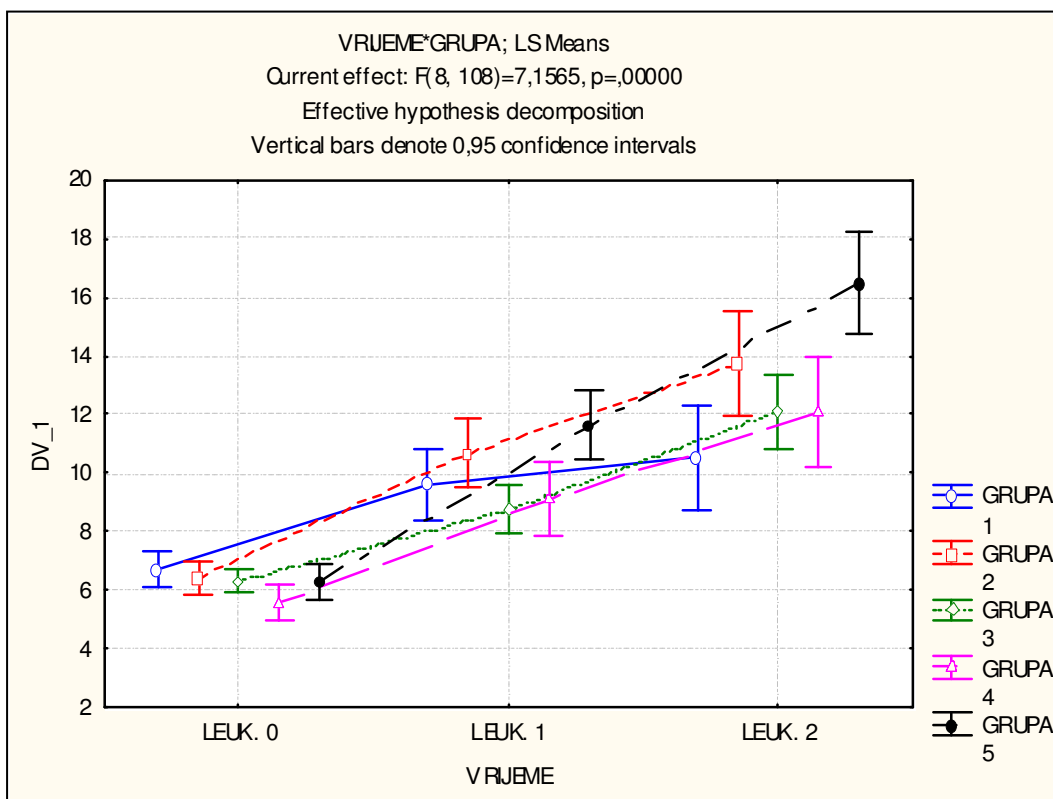
Grupa 3 – skupina II

Grupa 4 – skupina IIIa

Grupa 5 – skupina IIIb

1. LEUKOCITI – ukupan broj leukocita značajno naraste nakon operacijskog zahvata u odnosu na vrijednost prije u svim skupinama (statistički je značajna razlika kako unutar grupa tako i u njihovoj korelaciji), trend rasta prisutan je i u trećem mjerenju. Najveći porast u odnosu na prvo mjerenje bilježi se u skupini IIIb koja se u trećem mjerenju statistički značajno razlikuje i od trećeg mjerenja u ostalim skupinama.

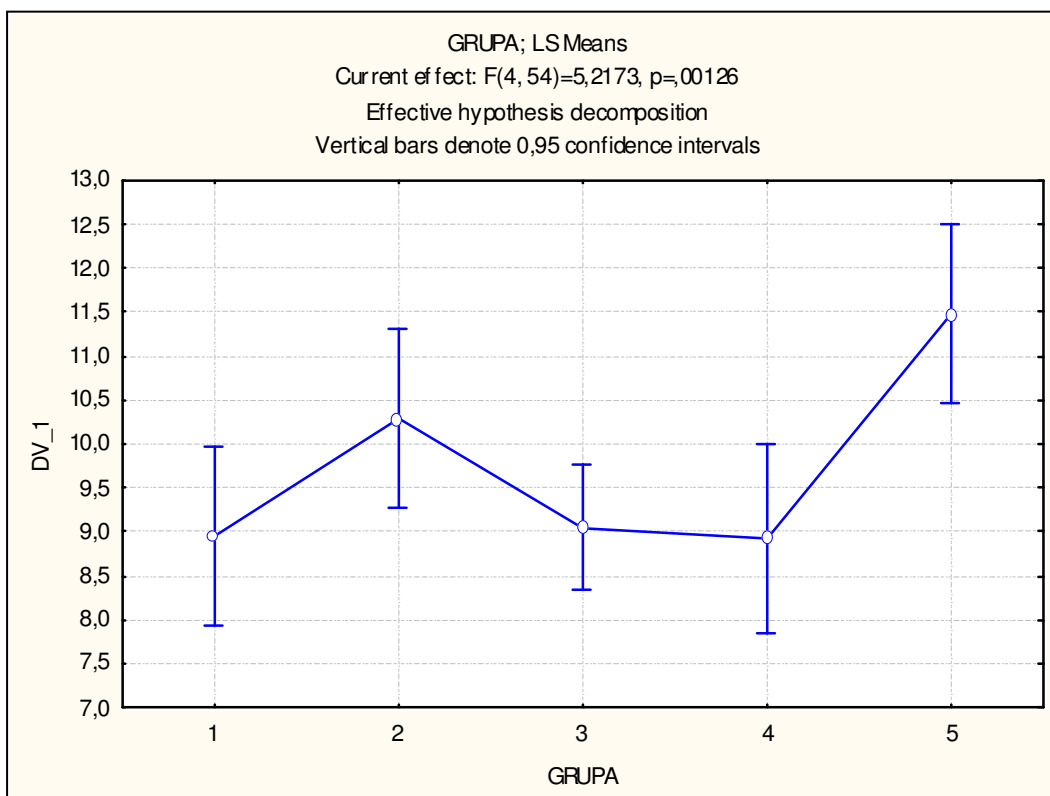
Tablica 12.a – prikaz izmjerenih vrijednosti ukupnog broja leukocita ( $\times 10^9/l$ ) u vremenu prije operacije (Leuk.0), po završenom operacijskom zahvatu (Leuk.1) i 24 sata po prijemu u JIL.



Tablica 12.b – Scheffeov post hoc test variable s prikazom koje varijable čine razliku,  $p < 0,05$  smatrali smo statistički značajnim

		Scheffe test; variable DV_1 (DOKTORAT)															
		Probabilities for Post Hoc Tests															
		Error: Between; Within; Pooled MS = 4,0141, df = 113,31															
Cell No.	GRUPA	VRJEME	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}	{13}	{14}	{15}
1	1	LEUK. 0	6,7120	9,6100	10,520	6,4000	10,690	13,740	6,3100	8,7700	12,080	5,5778	9,1000	12,100	6,3000	11,630	16,480
2	1	LEUK. 1	0,168955	0,168955	0,999914	0,543171	1,000000	0,115788	0,223303	1,000000	0,746738	0,179147	1,000000	0,915561	0,483445	0,999305	0,000007
3	1	LEUK. 2	0,005765	0,999914	0,999914	0,118415	1,000000	0,934825	0,016507	0,982267	0,999815	0,019258	0,999696	0,999973	0,094114	0,999979	0,097885
4	2	LEUK. 0	1,000000	0,543171	1,000000	0,118415	0,000534	0,000000	1,000000	0,802513	0,000027	1,000000	0,848370	0,001622	1,000000	0,005009	0,000000
5	2	LEUK. 1	0,160740	1,000000	1,000000	0,000534	0,108111	0,108111	0,008891	0,998060	0,998331	0,011556	0,999971	0,999721	0,062009	1,000000	0,000650
6	2	LEUK. 2	0,000003	0,115788	0,934825	0,000000	0,108111	0,000000	0,000792	0,999618	0,000000	0,044534	0,999957	0,000000	0,973572	0,983643	0,983643
7	3	LEUK. 0	1,000000	0,223303	0,016507	1,000000	0,008891	0,000000	0,000000	0,023555	0,000000	1,000000	0,603668	0,000043	1,000000	0,000158	0,000000
8	3	LEUK. 1	0,927553	1,000000	0,982267	0,802513	0,998060	0,000792	0,023555	0,000061	0,000061	0,343728	1,000000	0,267389	0,746738	0,920887	0,000000
9	3	LEUK. 2	0,000126	0,746738	0,999815	0,000027	0,998331	0,999618	0,000000	0,000061	0,000001	0,477381	1,000000	0,000016	1,000000	0,308328	0,308328
10	4	LEUK. 0	1,000000	0,179147	0,019258	1,000000	0,011556	0,000000	1,000000	0,343728	0,000001	0,039976	0,000000	0,000000	1,000000	0,000438	0,000000
11	4	LEUK. 1	0,939326	1,000000	0,999696	0,848370	0,999971	0,044534	0,603668	1,000000	0,477381	0,039976	0,194486	0,807604	0,994192	0,000002	0,000002
12	4	LEUK. 2	0,004771	0,915561	0,999973	0,001622	0,999721	0,999957	0,000043	0,267389	1,000000	0,000000	0,194486	0,001129	1,000000	0,625176	0,625176
13	5	LEUK. 0	1,000000	0,483445	0,094114	1,000000	0,062009	0,000000	1,000000	0,746738	0,000016	1,000000	0,807604	0,001129	1,000000	0,000001	0,000000
14	5	LEUK. 1	0,013859	0,999305	0,999979	0,005009	1,000000	0,973572	0,000158	0,920887	1,000000	0,000438	0,994192	1,000000	0,000001	0,000000	0,000023
15	5	LEUK. 2	0,000000	0,000007	0,097885	0,000000	0,000650	0,983643	0,000000	0,000000	0,308328	0,000000	0,000002	0,625176	0,000000	0,000023	0,000023

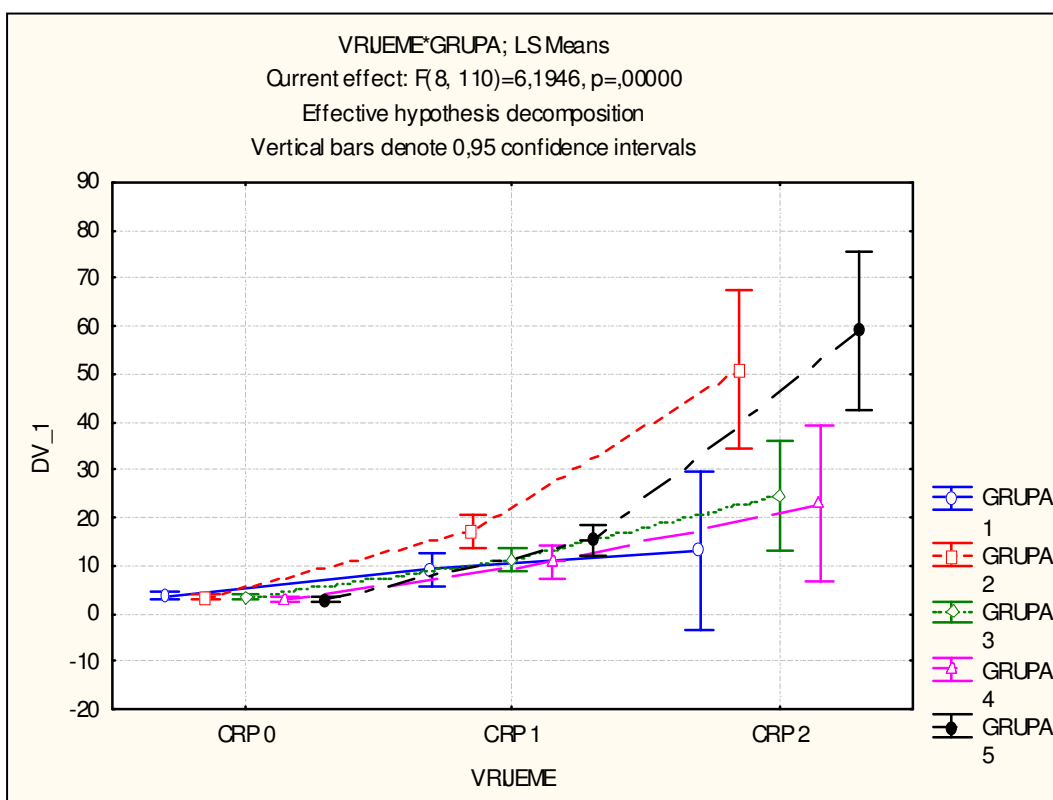
Tablica 12.c – grafički prikaz srednjih vrijednosti broja leukocita po skupinama u svim mjerenjima



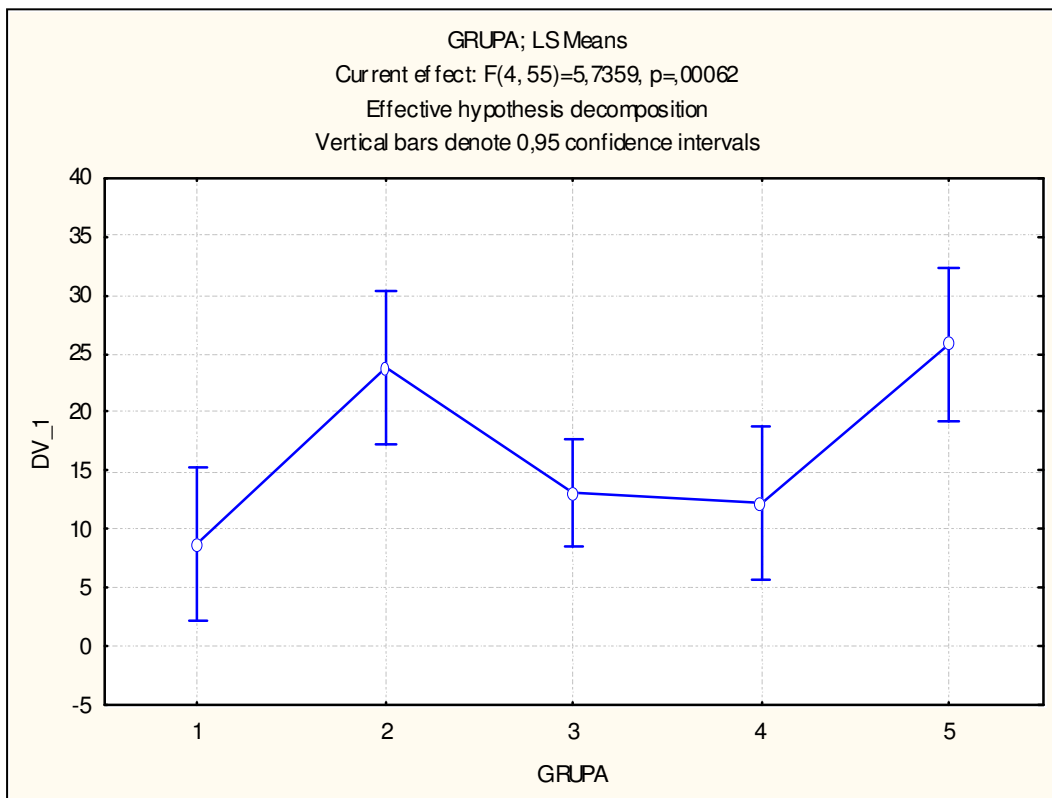
2. C-reaktivni protein CRP (mg/L) – povećanje razine CRP-a nakon operacijskog zahvata u drugom mjerenju neznatno poraste u svim skupinama osim u skupini Ib gdje je nađena statistički značajna razlika kako u odnosu na početnu vrijednost te skupine tako i u odnosu na vrijednosti drugog mjerenja u ostalim skupinama.

Trend rasta nastavlja se i kroz slijedeća 24 sata a najizraženiji je u skupini IIIb gdje je i najznačajnija statistička razlika kako na početnu vrijednost u toj skupini tako i na ostale skupine u tom mjerenju. Statistički značajan porast bilježi se i u skupini Ib no nižih vrijednosti nego u skupini IIIb.

Tablica 13.a – prikaz izmjerenih vrijednosti CRP-a (mg/L) u vremenu prije operacijskog zahvata (CRP 0), neposredno po završenom zahvatu (CRP 1) i 24 sata po prijemu u JIL (CRP 2).



Tablica 13.b – prikaz srednji vrijednosti CRP-a po skupinama



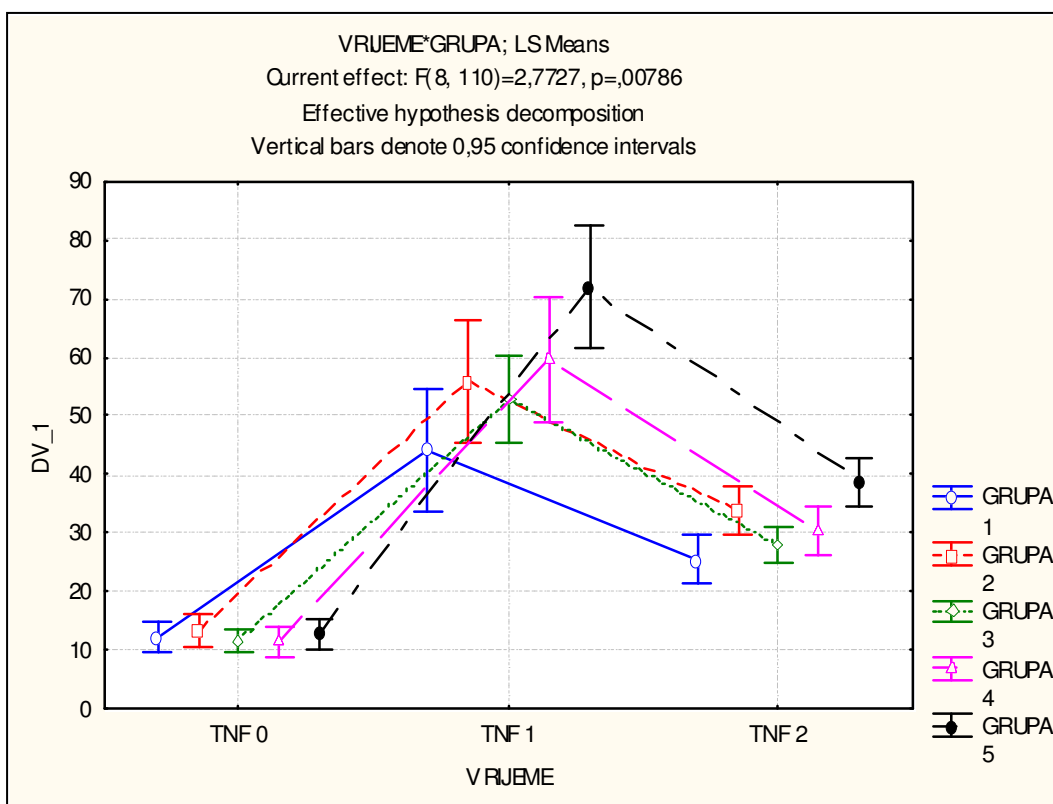
Tablica 13.c - Scheffeoov post hoc test variable s prikazom koje varijable čine razliku, p<0,05 smatrali smo statistički značajnim

Cell No.		GRUPA	VRIJEME	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}	{13}	{14}	{15}
				3,7500	9,2100	13,190	3,4800	17,230	50,860	3,4500	11,135	24,690	2,9700	10,840	22,850	3,0300	15,290	59,000
1	1	CRP 0		1,000000	0,999735	1,000000	0,995491	0,000083	1,000000	0,999978	0,564908	1,000000	0,999998	0,893248	1,000000	0,999178	0,000000	
2	1	CRP 1		1,000000		1,000000	1,000000	0,999998	0,001682	0,999999	1,000000	0,936204	1,000000	1,000000	0,994899	1,000000	1,000000	0,000016
3	1	CRP 2		0,999735	1,000000		0,999892	1,000000	0,106909	0,999388	1,000000	0,999049	0,999801	1,000000	0,999978	0,999814	1,000000	0,011600
4	2	CRP 0		1,000000	1,000000	0,999892		0,984701	0,000008	1,000000	0,999966	0,540066	1,000000	0,999997	0,881692	1,000000	0,998932	0,000000
5	2	CRP 1		0,995491	0,999998	1,000000	0,984701		0,016624	0,976775	1,000000	0,999975	0,991954	1,000000	1,000000	0,992290	1,000000	0,001582
6	2	CRP 2		0,000083	0,001682	0,106909	0,000008	0,016624		0,000001	0,000172	0,436046	0,000052	0,003754	0,575853	0,000054	0,026252	0,999997
7	3	CRP 0		1,000000	0,999999	0,999388	1,000000	0,976775	0,000001		0,998668	0,070100	1,000000	0,999978	0,701560	1,000000	0,994775	0,000000
8	3	CRP 1		0,999978	1,000000	1,000000	0,999966	1,000000	0,000172	0,998668		0,785747	0,999925	1,000000	0,995322	0,999931	1,000000	0,000000
9	3	CRP 2		0,564908	0,936204	0,999049	0,540066	0,999975	0,436046	0,070100	0,785747		0,493178	0,975667	1,000000	0,498676	0,999594	0,066513
10	4	CRP 0		1,000000	1,000000	0,999801	1,000000	0,991954	0,000052	1,000000	0,999925	0,493178		0,999971	0,734656	1,000000	0,998289	0,000000
11	4	CRP 1		0,999998	1,000000	1,000000	0,999997	1,000000	0,003754	0,999978	1,000000	0,975667	0,999971		0,996070	0,999993	1,000000	0,000045
12	4	CRP 2		0,893248	0,994899	0,999978	0,881692	1,000000	0,575853	0,701560	0,995322	1,000000	0,734656	0,996070		0,860707	0,999995	0,150450
13	5	CRP 0		1,000000	1,000000	0,999814	1,000000	0,992290	0,000054	1,000000	0,999931	0,498676	1,000000	0,999993	0,860707		0,995126	0,000000
14	5	CRP 1		0,999178	1,000000	1,000000	0,998932	1,000000	0,026252	0,994775	1,000000	0,999594	0,998289	1,000000	0,999995	0,995126		0,000079
15	5	CRP 2		0,000000	0,000016	0,011600	0,000000	0,001582	0,999997	0,000000	0,000000	0,066513	0,000000	0,000045	0,150450	0,000000	0,000079	

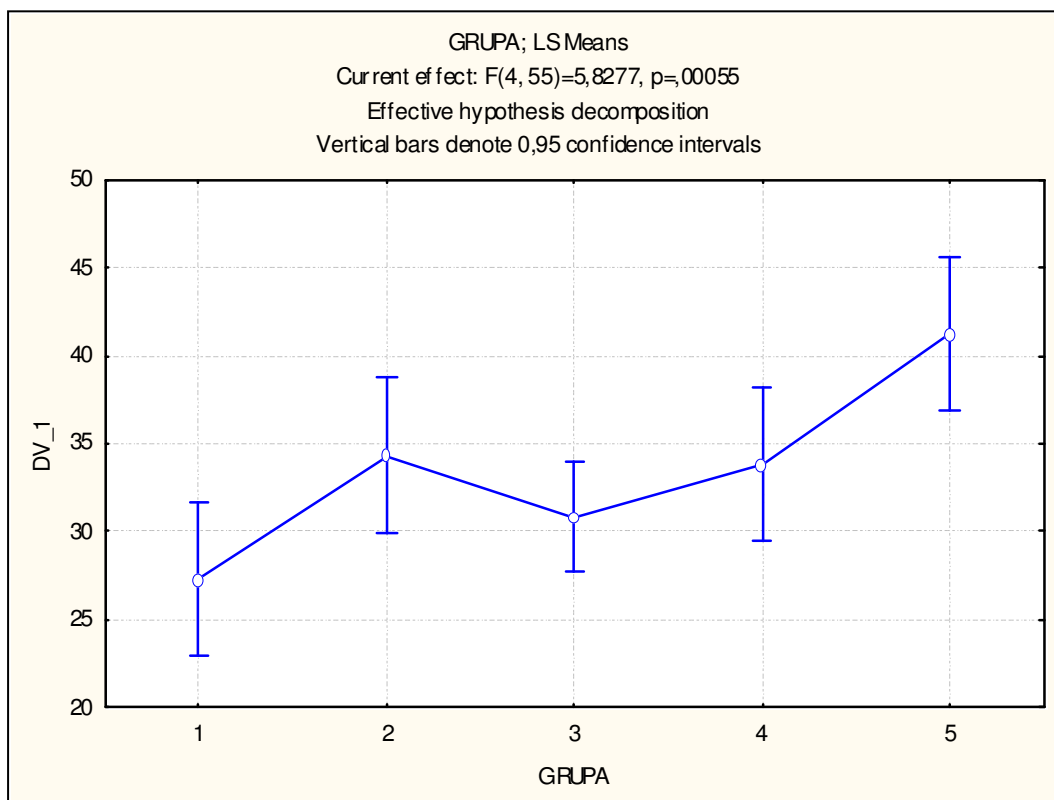


3. Tumor necrosis faktor TNF (pg/ml) – vrijednosti TNF-a u drugom mjerenju znatno porastu u odnosu na početne vrijednosti u svim skupinama. Najznačajniji je porast u skupini IIIa gdje je nađena i statistički značajna razlika i u odnosu na druge skupine u tom vremenu mjerenja. Najmanji porast bilježi se u skupini Ia. U trećem mjerenju dolazi do pada vrijednosti TNF-a u svim skupinama s time da u skupinama Ia, Ib, II i IIIa te vrijednosti imaju razinu normalnih dok je u skupini IIIa uglavnom na gornjoj granici normale.

Tablica 14.a – prikaz vrijednosti TNF-a u vremenu prije operacijskog zahvata (TNF 0), poslije operacijskog zahvata (TNF 1), 24 sata po prijemu u JIL (TNF 2).



Tablica 14.b – prikaz srednjih vrijednosti TNF-a po skupinama

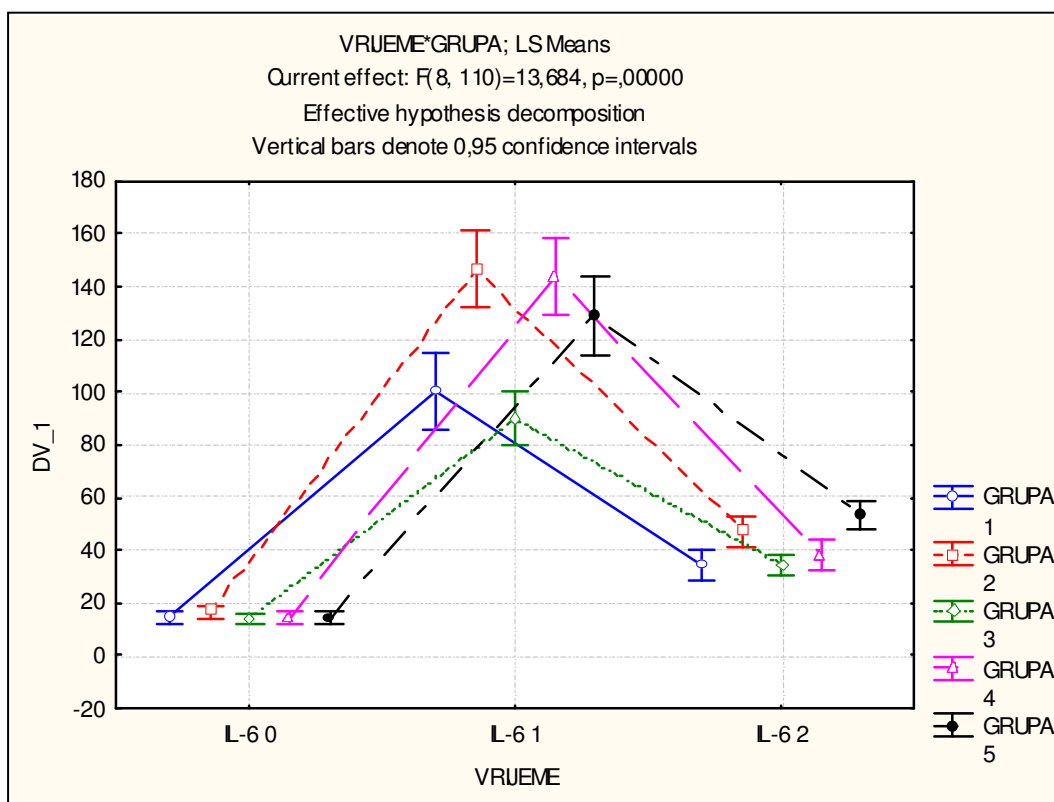


Tablica 14.c - Scheffeoov post hoc test variable s prikazom koje varijable čine razliku,  $p < 0,05$  smatrali smo statistički značajnim.

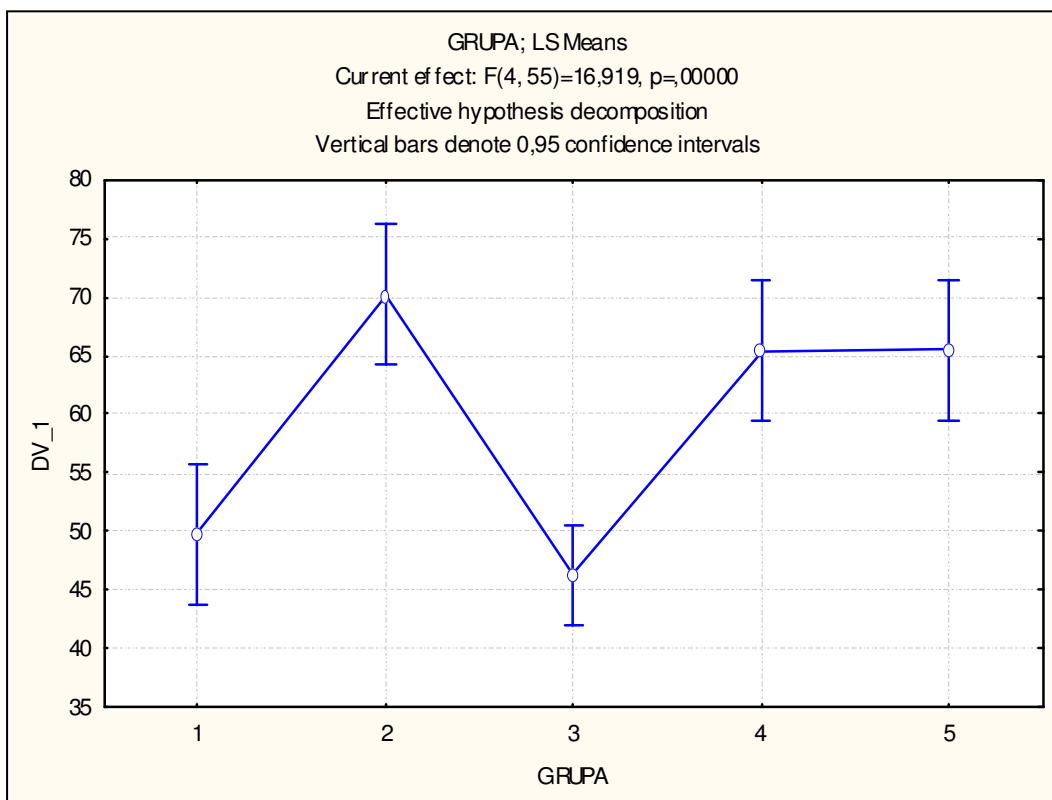
		Scheffe test; variable DV_1 (DOKTORAT)															
		Probabilities for Post Hoc Tests															
		Error: Between; Within; Pooled MS = 112,57, df = 158,72															
Cell No.	GRUPA	VRIJEME	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}	{13}	{14}	{15}
			12,200	44,200	25,400	13,300	55,800	33,900	11,750	52,750	28,000	11,500	59,600	30,300	12,800	72,000	38,830
1	1	TNF 0		0,000034	0,823297	1,000000	0,000000	0,118690	1,000000	0,000000	0,401629	1,000000	0,000000	0,417391	1,000000	0,000000	0,008143
2	1	TNF 1	0,000034		0,216033	0,000369	0,986470	0,988195	0,000001	0,997322	0,352701	0,000083	0,863422	0,851588	0,000246	0,044849	0,999994
3	1	TNF 2	0,823297	0,216033		0,948645	0,000548	0,999486	0,680855	0,000213	1,000000	0,851588	0,000022	0,999999	0,928473	0,000000	0,950727
4	2	TNF 0	1,000000	0,000369	0,948645		0,000000	0,100052	1,000000	0,000000	0,544990	1,000000	0,000000	0,542015	1,000000	0,000000	0,016185
5	2	TNF 1	0,000000	0,986470	0,000548	0,000000		0,052024	0,000000	1,000000	0,000138	0,000000	1,000000	0,016480	0,000000	0,810952	0,545461
6	2	TNF 2	0,118690	0,988195	0,999486	0,100052	0,052024		0,015737	0,115318	0,999963	0,086578	0,014602	1,000000	0,152754	0,000001	0,999999
7	3	TNF 0	1,000000	0,000001	0,680855	1,000000	0,000000	0,015737		0,000000	0,028472	1,000000	0,000000	0,133819	1,000000	0,000000	0,000274
8	3	TNF 1	0,000000	0,997322	0,000213	0,000000	1,000000	0,115318	0,000000		0,000002	0,000000	0,999777	0,012733	0,000000	0,285763	0,646964
9	3	TNF 2	0,401629	0,352701	1,000000	0,544990	0,000138	0,999963	0,028472	0,000002		0,317823	0,000003	1,000000	0,478852	0,000000	0,973108
10	4	TNF 0	1,000000	0,000083	0,851588	1,000000	0,000000	0,086578	1,000000	0,000000	0,317823		0,000000	0,216033	1,000000	0,000000	0,005131
11	4	TNF 1	0,000000	0,863422	0,000022	0,000000	1,000000	0,014602	0,000000	0,999777	0,000003	0,000000		0,000336	0,000000	0,975050	0,174234
12	4	TNF 2	0,417391	0,851588	0,999999	0,542015	0,016480	1,000000	0,133819	0,012733	1,000000	0,216033	0,000336		0,484710	0,000000	0,999465
13	5	TNF 0	1,000000	0,000246	0,928473	1,000000	0,000000	0,152754	1,000000	0,000000	0,478852	1,000000	0,000000	0,484710		0,000000	0,004000
14	5	TNF 1	0,000000	0,044849	0,000000	0,000000	0,810952	0,000001	0,000000	0,285763	0,000000	0,000000	0,975050	0,000000	0,000000		0,000012
15	5	TNF 2	0,008143	0,999994	0,950727	0,016185	0,545461	0,999999	0,000274	0,646964	0,973108	0,005131	0,174234	0,999465	0,004000	0,000012	

4. Interleukin IL-6 (pg/ml) – koncentracija IL-6 bila je povišena u svim skupinama nakon učinjenog operacijskog zahvata i nađena je statistički značajna razlika u odnosu na prvo mjerenje. Najveći porast bilježi se u skupini Ib, dok se najniži porast bilježi u skupini II. U trećem mjerenju u svim skupinama vrijednost IL-6 pada i doseže skoro normalne vrijednosti.

Tablica 15.a - prikaz vrijednosti IL-6 u vremenu prije operacijskog zahvata (IL-6 0), poslije operacijskog zahvata (IL-6 1), 24 sata po prijemu u JIL (IL-6 2).



Tablica 15.b - prikaz srednjih vrijednosti IL-6 po skupinama

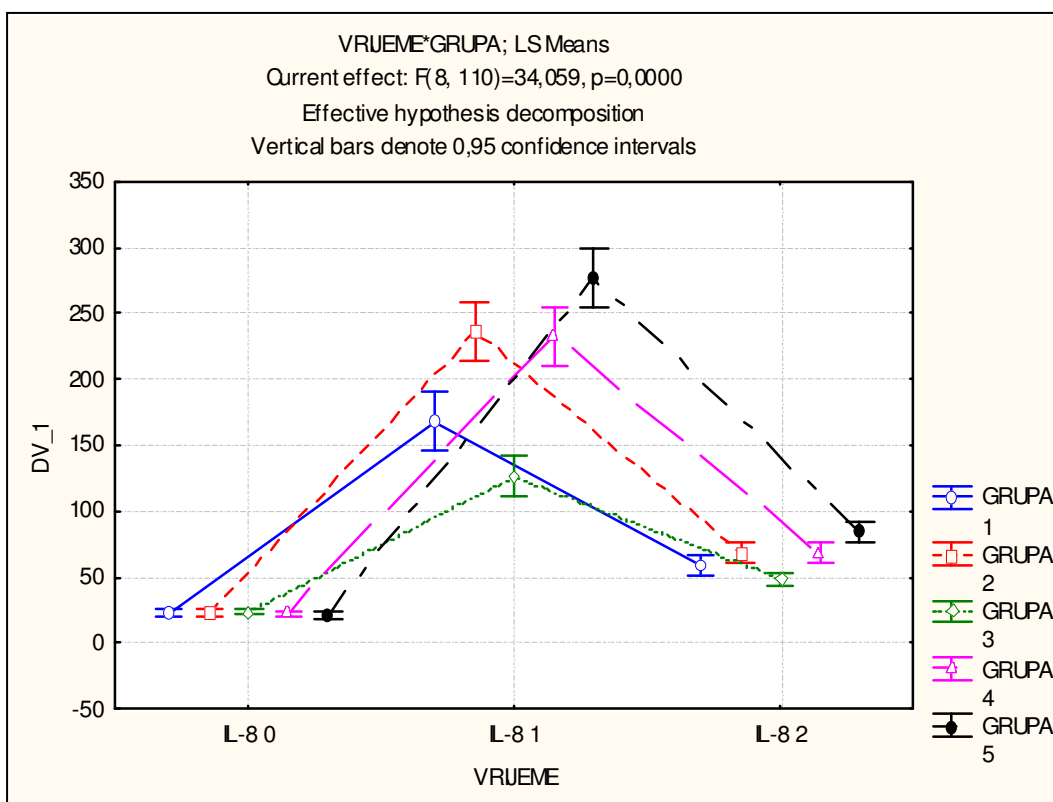


Tablica 15.c - Scheffeoov post hoc test variable s prikazom koje varijable čine razliku,  $p < 0,05$  smatrali smo statistički značajnim.

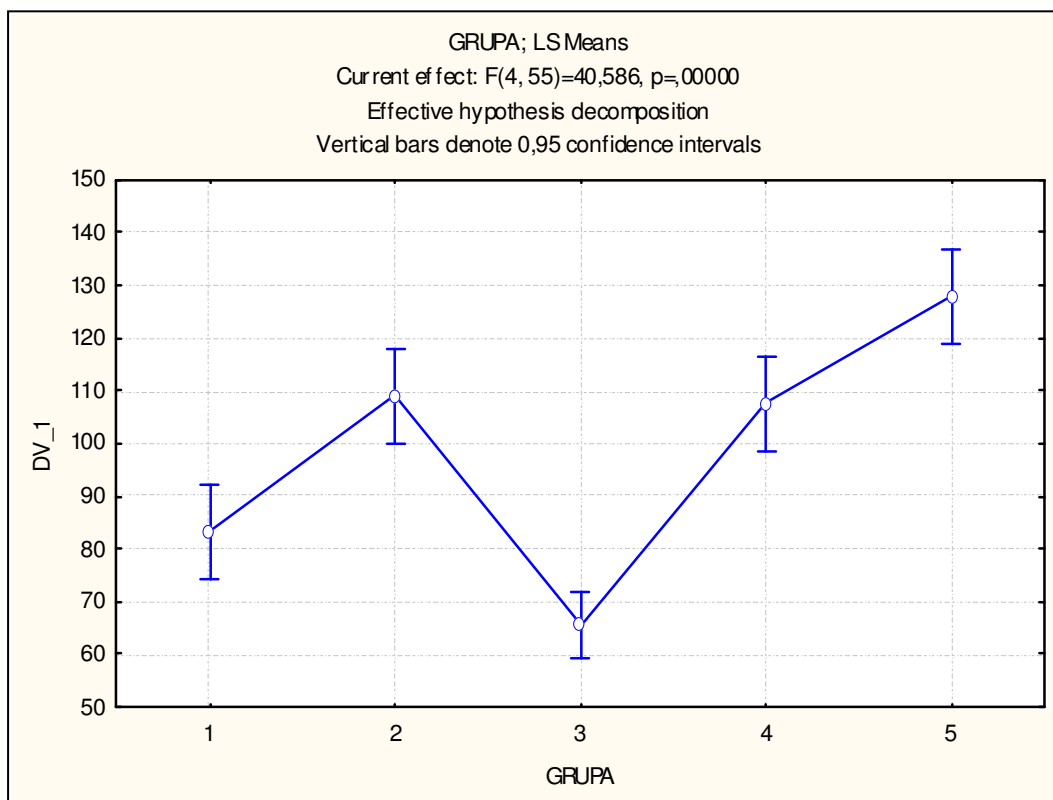
		Scheffe test; variable DV_1 (DOKTORAT)															
		Probabilities for Post Hoc Tests															
		Error: Between; Within; Pooled MS = 210,53, df = 159,56															
Cell No.	GRUPA	VRIJEME	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}	{13}	{14}	{15}
1	1	IL-6 0	14,900	0,000000	0,728108	1,000000	0,000000	0,049196	1,000000	0,000000	0,603197	1,000000	0,000000	0,537703	1,000000	0,000000	0,003217
2	1	IL-6 1	0,000000		0,000000	0,000000	0,002380	0,000000	0,000000	0,999535	0,000000	0,000000	0,006072	0,000000	0,000000	0,353256	0,000020
3	1	IL-6 2	0,728108	0,000000		0,919213	0,000000	0,998490	0,535606	0,000000	1,000000	0,772989	0,000000	1,000000	0,772989	0,000000	0,936739
4	2	IL-6 0	1,000000	0,000000	0,919213		0,000000	0,050527	1,000000	0,000000	0,779235	1,000000	0,000000	0,700621	1,000000	0,000000	0,008590
5	2	IL-6 1	0,000000	0,002380	0,000000	0,000000		0,000000	0,000000	0,000001	0,000000	0,000000	1,000000	0,000000	0,000000	0,964833	0,000000
6	2	IL-6 2	0,049196	0,000000	0,998490	0,050527	0,000000		0,003767	0,000003	0,993195	0,036056	0,000000	0,999977	0,036056	0,000000	1,000000
7	3	IL-6 0	1,000000	0,000000	0,535606	1,000000	0,000000	0,003767		0,000000	0,092379	1,000000	0,000000	0,210971	1,000000	0,000000	0,000068
8	3	IL-6 1	0,000000	0,999535	0,000000	0,000000	0,000001	0,000003	0,000000		0,000000	0,000000	0,000004	0,000000	0,000000	0,004232	0,000279
9	3	IL-6 2	0,603197	0,000000	1,000000	0,779235	0,000000	0,993195	0,092379	0,000000		0,525905	0,000000	1,000000	0,525905	0,000000	0,824978
10	4	IL-6 0	1,000000	0,000000	0,772989	1,000000	0,000000	0,036056	1,000000	0,000000	0,525905		0,000000	0,337724	1,000000	0,000000	0,002124
11	4	IL-6 1	0,000000	0,006072	0,000000	0,000000	1,000000	0,000000	0,000000	0,000004	0,000000	0,000000		0,000000	0,000000	0,992030	0,000000
12	4	IL-6 2	0,537703	0,000000	1,000000	0,700621	0,000000	0,999977	0,210971	0,000000	1,000000	0,337724	0,000000		0,470768	0,000000	0,991488
13	5	IL-6 0	1,000000	0,000000	0,772989	1,000000	0,000000	0,036056	1,000000	0,000000	0,525905	1,000000	0,000000	0,470768		0,000000	0,000674
14	5	IL-6 1	0,000000	0,353256	0,000000	0,000000	0,964833	0,000000	0,000000	0,000000	0,004232	0,000000	0,000000	0,992030	0,000000	0,000000	0,000000
15	5	IL-6 2	0,003217	0,000020	0,936739	0,008590	0,000000	1,000000	0,000068	0,000279	0,824978	0,002124	0,000000	0,991488	0,000674	0,000000	0,000000

5. Interleukin IL-8 (pg/ml) – trend promjene koncentracije IL-8 sličan je promjenama koncentracije IL-6. Statistički značajan porast u odnosu na početne vrijednosti bilježi se u drugom mjerenju u svim skupinama. Najveći porast bilježi se u skupini IIIa a najniži u skupini II. I komparirajući te dvije skupine nađena je statistički značajna razlika međ njima u drugom mjerenju. Nakon 24 sata po operacijskom zahvatu vrijednosti podjednako padaju u svim skupinama i dosežu skoro normalne vrijednosti iako još uvijek povišene u odnosu na početne.

Tablica 16.a - prikaz vrijednosti IL-8 u vremenu prije operacijskog zahvata (IL-8 0), poslije operacijskog zahvata (IL-8 1), 24 sata po prijemu u JIL (IL-8 2).



Tablica 16.b - prikaz srednjih vrijednosti IL-8 po skupinama



Tablica 16.c - Scheffeoov post hoc test variable s prikazom koje varijable čine razliku,  $p < 0,05$  smatrali smo statistički značajnim

Scheffe test; variable DV_1 (DOKTORAT)																	
Probabilities for Post Hoc Tests																	
Error: Between; Within; Pooled MS = 477,32, df = 159,54																	
GRUPA	VRJEME	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}	{7}	{8}	{9}	{10}	{11}	{12}	{13}	{14}	{15}	
1	1	IL-8 0		0,301843	1,000000	0,000000	0,095190	1,000000	0,000000	0,815978	1,000000	0,000000	0,110913	1,000000	0,000000	0,000634	
2	1	IL-8 1	0,000000		0,000000	0,003796	0,000000	0,000000	0,180749	0,000000	0,000000	0,008799	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	
3	1	IL-8 2	0,301843	0,000000		0,421173	0,000000	1,000000	0,191504	0,000001	0,999981	0,405205	0,000000	1,000000	0,384249	0,000000	0,976224
4	2	IL-8 0	1,000000	0,000000	0,421173		0,000000	0,045134	1,000000	0,000000	0,806529	1,000000	0,000000	0,106231	1,000000	0,000000	0,000588
5	2	IL-8 1	0,000000	0,003796	0,000000	0,000000		0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,478274	0,000000	0,000000
6	2	IL-8 2	0,095190	0,000000	1,000000	0,045134	0,000000		0,017443	0,000106	0,988925	0,085067	0,000000	1,000000	0,077598	0,000000	0,999715
7	3	IL-8 0	1,000000	0,000000	0,191504	1,000000	0,000000	0,017443		0,000000	0,371712	1,000000	0,000000	0,021984	1,000000	0,000000	0,000015
8	3	IL-8 1	0,000000	0,180749	0,000001	0,000000	0,000000	0,000106	0,000000		0,000000	0,000000	0,000000	0,000076	0,000000	0,000000	0,059902
9	3	IL-8 2	0,815978	0,000000	0,999981	0,806529	0,000000	0,988925	0,371712	0,000000		0,791877	0,000000	0,992161	0,771484	0,000000	0,412912
10	4	IL-8 0	1,000000	0,000000	0,405205	1,000000	0,000000	0,085067	1,000000	0,000000		0,791877	0,000000	0,050105	1,000000	0,000000	0,000524
11	4	IL-8 1	0,000000	0,008799	0,000000	0,000000	1,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000		0,000000	0,000000	0,324206	0,000000	0,000000
12	4	IL-8 2	0,110913	0,000000	1,000000	0,106231	0,000000	1,000000	0,021984	0,000076	0,992161	0,050105	0,000000		0,091033	0,000000	0,999540
13	5	IL-8 0	1,000000	0,000000	0,384249	1,000000	0,000000	0,077598	1,000000	0,000000	0,771484	1,000000	0,000000	0,091033		0,000000	0,000128
14	5	IL-8 1	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,478274	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000	0,324206	0,000000	0,000000	0,000000	0,000000
15	5	IL-8 2	0,000634	0,000000	0,976224	0,000588	0,000000	0,999715	0,000015	0,059902	0,412912	0,000524	0,000000	0,999540	0,000128	0,000000	0,000000

## RASPRAVA

Sistemske upalne odgovore prema današnjim spoznajama veoma je česta pojava nakon operacijskog zahvata uz primjenu izvantjelesnog krvotoka. Komplikacije vezane uz njegovu pojavnost mogu se klasificirati od neznatnih kao što je niska sistemska vaskularna rezistencija koja se lako može liječiti nižom dozom vazokonstriktora do teških kao što su perikardijalni, pleuralni i/ili abdominalni izljevi, edem jetre ili generalizirani edemi. Sve te komplikacije karakterizirane su povećanom kapilarnom propusnošću te stoga bijegom tekućine i proteina iz intravaskularnog prostora u intersticij što dalje vodi u hipovolemiju, masivne generalizirane edeme, akutni respiratorni distres sindrom, višeorgansko zatajenje što upućuje na povećani morbiditet i mortalitet (24,25).

Direktan kontakt heparinom antikoagulirane krvi bolesnika i stranog tijela sistema za izvantjelesni krvotok u kombinaciji s anestezijom i drugim lijekovima primijenjenim tijekom i poslije operacijskog zahvata izaziva imuni odgovor organizma (26). Citokini pri tom imaju glavnu ulogu u kaskadi upalnog odgovora (27). Tumor necrosis faktor (TNF- $\alpha$ ), interleukini IL-6 i IL-8 mogu biti uzrokom slabe funkcije srčanog mišića i povećati apoptozu (28).

Tumor nekroza faktor (TNF) jedan je od najznačajnijih proinflamatornih citokina koji se pojavljuje u cirkulaciji nakon primjene izvantjelesnog krvotoka. Sva dosadašnja objavljena izvješća na tu tematiku su suprotna. Dok neki autori izvješćuju o značajnom porastu koncentracije TNF-a tijekom i nakon primjene izvantjelesnog krvotoka i navode ga kao najznačajnijeg čimbenika u patogenezi sistemskog upalnog odgovora, sepse i višeorganskog zatajenja (29), drugi nisu uspjeli dokazati bilo kakvu promjenu u

koncentraciji u perioperacijskom periodu (30), dok treći izvješćuju o padu koncentracije TNF vezanog uz primjenu izvantjelesnog krvotoka (31).

Slično našim rezultatima brojne studije pokazuju značajan pad koncentracije TNF-a s vremenom proteklom od odvajanja od izvantjelesnog krvotoka. Kawamura i suradnici (32) u svom istraživanju navode da se koncentracija TNF-a nije promijenila tijekom operacije, štoviše sat vremena nakon postavljanja aortalne stezaljke se smanjila. Markewitz i suradnici (33) izvješćuju o značajnom padu koncentracije TNF-a tijekom prvog dana po učinjenom operacijskom zahvatu, vrijednosti ostaju niske i nakon prvog tjedna a tek primjena indometacina povisuje koncentraciju TNF-a. Butler i suradnici zabilježili su prisutnost TNF-a u samo pola bolesnika obuhvaćenih njihovom studijom (34). Oni to objašnjavaju kratkim poluživotom TNF-a kao i činjenicom da se oslobodio i zadržao u lokalnim organima kao što su pluća.

Dok su vrijednosti TNF-a i njihovo kretanje u odrasloj populaciji relativno dobro poznate, dječja populacija zahtijeva dodatna istraživanja. Naime stvaranje citokina vezano uz primjenu izvantjelesnog krvotoka pokazalo se da varira s obzirom na dob djeteta (35). Casey i suradnici (29) izvješćuju o porastu endotoksina i TNF-a u 88% djece koja zahtijevaju operacijski zahvat korekcije prirodene srčane greške no nisu mogli dokazati poslijeoperacijski morbiditet u odnosu na TNF koncentraciju.

Kako se sa sigurnošću iz dosadašnjih istraživanja nije moglo točno zaključiti koja je uloga TNF-a, a sve ukazuje da ipak ima značajnu funkciju pri pokretanju kaskade imunološkog odgovora započeta su brojna eksperimentalna istraživanja i do sada je dokazano:

A) primjenom ultrafiltracije tijekom operacije odstranjuje se višak tekućine ali primjenom filtera i neki citokini (36)



B) Stvaranje TNF može biti smanjeno primjenom kortikosteroida (37), anti-TNF monoclonalnim antitijelima (38) ili interleukinom 10 i 4 (39).

C) Sinteza TNF-a može biti smanjena primjenom inodilatatora milrinona, ciklosporina, aprotinina, ili se veže na posebne receptore (40).

Prema našem istraživanju vrijednosti TNF-a porasle su značajno nakon učinjenog operacijskog zahvata. Najveći porast bilježi se u skupini IIIb koja je dobila najmanju dozu kortikosteroida 12 sati prije početka operacijskog zahvata. U toj skupini svi bolesnici zahtijevali su vazoaktivnu potporu u perioperacijskom vremenu a vrijeme boravka u jedinici intenzivnog liječenja za tu skupinu bilo je najduže – 8,7 dana što se s obzirom na naš protokol otpuštanja iz JIL-a poklapa i s najdužom primjenom vazoaktivne potpore.

Kod djece koja su podvrgnuta operacijskom zahvatu totalne korekcije srčane greške uz primjenu izvantjelesnog krvotoka zabilježene su izrazito niske vrijednosti hormona štitnjače trijodtironina (T3). Bettendorf i suradnici (41) dokazali su svojim istraživanjem da su vrijeme potrebe za mehaničkom ventilacijom, dužina boravka u jedinici intenzivnog liječenja kao i potreba za visokom inotropnom stimulacijom u linearnom odnosu sa serumskom vrijednosti hormona T3. Stvaranje proinflammatoryh citokina nakon primjene izvantjelesnog krvotoka ili infarkt miokarda najvjerojatniji su uzročni čimbenici niske serumske vrijednosti trijodtironina. Posebice vrijednost interleukina-6 dokazano je u korelaciji s T3 hormonom nakon izvantjelesnog krvotoka (42). Mehanizam kojim IL-6 inducira sindrom niskog T3 može uključiti inhibiciju jetrene 5-dejodinaze tip II što rezultira smanjenjem pretvorbe T4 u T3 (43). Izuzetno niske vrijednosti T3 hormona prate se kroz četiri dana nakon kirurškog zahvata, dok vrijednost IL-6 kroz to vrijeme pada na prijeoperacijske vrijednosti. Ako doista proinflammatory citokini imaju značajnu ulogu pri nastajanju sindroma niskog T3 hormona, prijeoperacijska ili intraoperacijska primjena kortikosteroida mogla bi imati pozitivan učinak

(44). Bronicki i suradnici u svom su istraživanju pokazali da je vrijednost interleukina IL-6 osam puta niža kod djece koja su dobila kortikosteroid prije operacijskog zahvata i izvantjelesnog krvotoka (45). Prema našem istraživanju najmanji ukupan porast IL-6 zabilježen je u skupini II koja je dobila kortikosteroide u 2 navrata (12 sati prije operacijskog zahvata i neposredno poslije uvida u anesteziju) u relativno visokoj dozi – 15 mg/kg. Primjenu vazoaktivne potpore zahtijevalo je 75% bolesnika vs. 100% u skupinama IIIa i IIIb. Nizak ukupan porast IL-6 bilježi se i u skupini Ia (30 mg/kg po uvodu u anesteziju), a klinički primjena vazoaktivne potpore bila je potrebna u 40 % bolesnika, dok je vrijeme boravka u JIL-u bio najkraći ( 2,6 dana vs. 8,7 dana IIIb skupine).

Nekoliko proinflammatoryh citokina navodi se u do sada objavljenoj literaturi kao uzročni čimbenici povećane propusnosti sluznice crijeva nakon primjene izvantjelesnog krvotoka. Interleukin IL-6 posebno se obilježava kao mogući medijator oštećenja sluznice u različitim stanjima povezanim s prolaznom hipoperfuzijom mezenterija i posljedičnom infekcijom (46).

Što se kliničke slike tiče interleukin IL-6 opisan je u najnovijim istraživanjima kao samostalan čimbenik oslabljene funkcije lijevog ventrikula, ishemijskih epizoda miokarda (47), niskog sistemskog žilnog otpora (48), potrebe za vazoaktivnom potporom (49) i najbolje od svih interleukina korelira sa stopom smrtnosti u stanjima sličnim sepsi (50). Utvrđeno je i da IL-6 «hyper responders» značajno više krvare nakon operacijskog zahvata uz primjenu izvantjelesnog krvotoka, kasnije su odvojeni od respiratora i ekstubirani, nakupljaju znatno više tekućine, zahtijevaju duže vrijeme inotropnu potporu (51), vrijednosti kisika u arterijskoj krvi su znatno niže čak i kod otpusta iz bolnice (52). Visoke vrijednosti IL-6 u pozitivnoj su korelaciji i sa jetrenom kao i bubrežnom insuficijencijom (53).

S početkom izvantjelesnog krvotoka odmah dolazi do naglog pada broja leukocita s gubitkom zrelih granulocita i makronuklearnih stanica. Do toga dolazi zbog hemodilucije ili adhezije neutrofila na površinu cijevi stroja za izvantjelesni krvotok. Kasnije, za vrijeme trajanja izvantjelesnog krvotoka, dolazi do porasta broja leukocita zbog mobilizacije perifernih stanica te stvaranja nezrelih neutrofila iz koštane srži (54). Ovu tvrdnju dokazuje i naše istraživanje jer se porast leukocita po završenom operacijskom zahvatu bilježi u svim skupinama već u mjerenju neposredno po završenom operacijskom zahvatu, da bi taj porast bio još značajniji 24 sata nakon operacije. Posve isto događa se u našem istraživanju i s C-reaktivnim proteinom. Najmanji porast kako leukocita tako i CRP-a zabilježen je u skupini Ia što se može povezati primjenom kortikosteroida u najvišoj dozi i u vremenu kada se tijekom primjene izvantjelesnog krvotoka očekuje njihovo djelovanje. CRP je jedan od supstrata koji se rutinski dokazuje u serumu, a koji potvrđuje postojanje upalnog odgovora. Iako njegova funkcija nije u potpunosti razjašnjena, in vitro može izazvati aktivaciju komplemenata. Koncentracija CRP-a u plazmi doseže najveću vrijednost kasnije nego citokini (dokazano i našom studijom), obično 3 dana nakon kirurškog zahvata. Baš zbog njegovog kasnog pojavljivanja u serumu, rezultate je teško interpretirati jer daju malo smjernica o razlici između upale uzrokovane infekcijom i one uzrokovane samim kirurškim zahvatom.

Neutrofili i limfociti ostaju u plućima kad na početku izvantjelesnog krvotoka padne protok kroz plućnu cirkulaciju. Uzrok je vjerojatno fizičke naravi, jer je broj intrapulmonarnih neutrofila obrnuto proporcionalan s ukupnim plućnim protokom (55). Nakon otpuštanja aortalne stezaljke neutrofili, no ne i limfociti, ostaju u plućnim kapilarama, te postoji korelacija sekvestracije neutrofila i duljine ishemije, odnosno cijelog izvantjelesnog krvotoka. Sekvestracija je obično prolazna pojava.

Značajnija je uloga elastaze koja nastaje u primarnim neutrofilima, tzv. azurofilima, te laktoferina, glikoproteina koji nastaje u sekundarnim granulama. Neutrofilna elastaza je jaki enzim koji se u stanicama nalazi u velikim koncentracijama, a može djelovati na mnogim razinama:

- mijenja koagulacijsku proteazu
- inaktivira njene glavne antagoniste
- izaziva hidrolizu Gp-Ib
- eksponira fibrinogenske receptore na površini trombocita.

Svi ovi načini djelovanja mogu imati značajnog učinka na krvarenje, naročito kod produženog vremena izvantjelesnog krvotoka (56).

Otpuštanje elastaze iz neutrofila za vrijeme izvantjelesnog krvotoka dokazano je kao što je i dokazana veza leukosekvestracije u plućima i povećane permeabilnosti nakon izvantjelesnog krvotoka, čemu je vjerojatno uzrok otpuštanje elastaze.

Do veoma važne spoznaje došlo je daljnjim istraživanjima u ponašanju vezivanja neutrofila i njihovu transmigraciju kroz endotel (57). Veliki broj veoma moćnih prirodnih supstanci koje imaju učinak na adheziju neutrofila otkriveno je i istraživano. To uključuje medijatore lipida, faktore aktivacije trombocita, leukotriene B<sub>4</sub>, frakciju komplemenata proteina C<sub>5a</sub> i vrijednosti svih povišene su primjenom izvantjelesnog krvotoka (58). Štoviše i jedan od interleukina, IL-8, ima slične učinke na neutrofile. IL-8 nastaje iz različitih tipova stanica *in vitro*, uključujući stanice endotela, fibroblaste, alveolarne makrofage, leukocite, posebice neutrofile (59). Intravenozna primjena interleukina-8 u pokusu na životinjama uzrokuje neutrofiliju, sekvestraciju neutrofila u plućima, histološku sliku akutnog respiratornog distress sindroma odraslih, a ekstravaskularna primjena uzrokuje brzo lokalno nakupljanje neutrofila i lokalni edem (60).

Da dolazi do povećane prolazne koncentracije IL-8 nakon primjene izvantjelesnog krvotoka kod djece, nesporno je prema objavljenim radovima (61). Moguće je da IL-8 djeluje kao medijator neutrofilima izazvane ozljede endotela u takovih bolesnika. Oslobođanje IL-8 u pozitivnoj je korelaciji s vremenom trajanja izvantjelesnog krvotoka. Promjene u koncentraciji javljaju se na kraju i po svršetku bypassa čak i kada je trajanje produljeno. To objašnjava činjenicu s primijećenom kliničkom slikom nastajanja edema poslijeoperacijski, obično u prvih 12-24 sata. Ovakovo ponašanje navodi na daljnja razmišljanja te se zagrijavanje (rewarming) bolesnika krajem izvantjelesnog krvotoka može smatrati glavnim čimbenikom oslobođanja IL-8, a jednako tako to može biti i ponovna primjena mehaničke ventilacije te stoga dolazi do reperfuzije srca i pluća. Moguće je naime i da promjena temperature i hipoksija-ishemija ili zajedno mogu biti direktni čimbenici oslobođanja IL-8. Neki autori u svojim su radovima pokazali da ukoliko se mehanička ventilacija primijenjuje za vrijeme trajanja izvantjelesnog krvotoka ne dolazi do nakupljanja tekućine u plućima što može biti jedna od terapijskih mjera u smanjivanju sistemskog upalnog odgovora na primjenu izvantjelesnog krvotoka (62).

Kao što je već rečeno sindrom niskog minutnog volumena srca (SNMVS) i/ili sistemski upalni odgovor javlja se u 25-32% bolesnika nakon operacijskog zahvata na otvorenom srcu uz primjenu izvantjelesnog krvotoka (63). SNMVS stoga je najčešći uzrok produženom boravku u jedinici intenzivnog liječenja, povećanoj i produženoj potrebi za vazoaktivnom potporom i posljedično većem riziku dobivanja hospitalne infekcije i višeorganskog zatajenja.

Primjena kortikosteroida nije nepoznanica u dječjoj kardijalnoj kirurgiji. Djelovanje im je trenutno i odgođeno. Dokazano je da smanjuju kapilarnu propusnost bilo spriječavajući aktivaciju bijele loze ili inhibirajući stvaranje prostaciklina a stimulirajući

sintezu dušičnog oksida (4). Istovremeno kortikosteroidi povećavaju koncentraciju anti-inflamatornih a smanjuju koncentraciju pro-inflamatornih citokina (64). Reguliraju stvaranje  $\beta$ -adrenergičkih receptora i njihovu osjetljivost na endogene i egzogene kateholamine. Naime primjena kateholamina u visokim dozama da bi se održao perfuzijski tlak ima brojne štetne učinke koji uključuju povećanu potrošnju kisika u miokardu, visoki žilni periferni otpor, tahikardiju i rizik od poremećaja ritma. Fiziološke doze kortikosteroida utiču na ulazak kalcija u stanicu i na taj način pojačavaju snagu kontrakcije (65).

Dokazano je da djeca rođena prije termina tj. gestacijske dobi ispod 36 tjedana a koja su kritično bolesna i ne odgovaraju na terapiju volumenom i vazoaktivnom potporom, pokazuju izuzetno dobar odgovor na terapiju kortikosteroidima (hidrokortizon) te veoma brzo dolazi do normalizacije hemodinamskog statusa (65). Jednako tako primjena kortikosteroida kod djece hemodinamski nestabilne zbog sepse i adrenalne insuficijencije ima izuzetno pozitivan učinak (66).

2001. god. po prvi puta se pojavljuje članak kojim grupa autora dokazuje da niska doza kortikosteroida značajno smanjuje potrebu za vazoaktivnom potporom nakon operacijskog zahvata korekcije prirođene srčane greške (67). Sukladno tome istraživanja na tom polju idu dalje te se 2005. god. javlja grupa autora koja je dokazala da izuzetno visoke doze kortikosteroida (100mg/kg/dan prvi dan; 50mg/kg/dan drugi dan, 25mg/kg/dan kroz slijedeća 2 dana), davane perioperacijski zasigurno poboljšavaju hemodinamske parametre i znatno smanjuju potrebu za inotropima. Protokol po kojem su primijenjivali kortikosteroide nazvan je «rescue protocol hydrocortisone» (68). Patofiziologija sindroma niskog minutnog volumena srca rezistentnog na primjenu vazoaktivne potpore nije poznata. Sve više postoji dokaza da je mehanizam djelovanja kortikosteroida u bolesnika s hipotenzijom koja ne odgovara na vazoaktivnu i volumnu terapiju u «steroid genomic i non genomic» učinku na

cirkulaciju i hemodinamski status (65). Takav odgovor posljedica je brojnih čimbenika. Jedan od njih je da kortikosteroidi smanjuju ulazak noradrenalina u stanicu inhibirajući catechol-O-methyltransferaze enzim uključen u metabolizam kateholamina. Na taj način dolazi do povećane koncentracije kateholamina u plazmi koji mogu djelovati na adrenergičke receptore (69). U prilog ovakovom razmišljanju i kliničkom iskustvu ide i naše istraživanje. Naime, analizirajući dobivene rezultate klinički i laboratorijski najbolje učinke postigli smo u skupini II gdje je primjena kortikosteroida u visokoj dozi bila u 2 navrata. Prema našem istraživanju, kao i do sada objavljenoj literaturi može se samo nagađati kojim točno mehanizmom kortikosteroidi izazivaju nagle promjene hemodinamskog statusa, no zasigurno su odgovorni za te promjene.

Dokazano je da jednokratna doza kortikosteroida pa makar bila i izuzetno visoka ne može izazvati bilo kakav štetan učinak na organizam. Štoviše i terapija kortikosteroidima u trajanju od nekoliko dana malo je vjerojatno da će imati štetan učinak posebice ako ne postoje posebne kontraindikacije za njihovu primjenu (73.)

Terapija kortikosteroidima treba biti istraživana dalje. Potrebno je provesti multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo-kontrolirano ispitivanje kako bi se razriješile dileme vezane uz primjenu terapije kortikosteroidima.

## ZAKLJUČAK

1. Primjena izvantjelesnog krvotoka izaziva sistemski upalni odgovor. Dokazi za to su otpuštanje citokina i ostalih pokazatelja akutnog upalnog odgovora u cirkulaciju, koji mogu dovesti do sindroma niskog minutnog volumena srca, višeorganskog zatajenja i smrtnog ishoda nakon operacijskog zahvata korekcije prirodene srčane greške.
2. Primjena kortikosteroida u svrhu ublažavanja sistemskog upalnog odgovora više nije upitna.
3. Dokazano je da jednokratna doza kortikosteroida pa makar bila i izuzetno visoka ne može izazvati bilo kakav štetan učinak na organizam. Štoviše i terapija kortikosteroidima u trajanju od nekoliko dana malo je vjerojatno da će imati štetan učinak posebice ako ne postoje posebne kontraindikacije za njihovu primjenu.
4. Prednost pri tome imaju kako prema literaturi tako i u ovoj studiji visoke doze davane barem kroz 2-3 dana perioperativno. Laboratorijski pokazatelji upalnog odgovora (L, CRP, TNF, IL-6, IL-8 ) imali su najniže vrijednosti u skupini II gdje su kortikosteroidi davani u 2 navrata u dozi od 15mg/kg.
5. Klinički najbolji ishod postignut je u skupini Ia (30mg/kg metilprednisolona po uvodu u anesteziju), gdje bilježimo najkraći boravak u JIL-u (2,6 dana vs. 7,9 – Ib; 4,8 – II; 5,4 – IIIa; 8,7 – IIIb), najniži postotak potrebe za vazoaktivnom potporom (40 % vs. 80 % - Ib; 75 % - II; 100 % - IIIa, IIIb), najbrže vrijeme odvajanja od mehaničke ventilacije (0,7 sati vs. 24,6 – Ib; 9,75 – II; 9,70 – IIIa; 16,6 – IIIb).
6. Potrebno je provesti multicentričnu, randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo-kontroliranu studiju kako bi se razriješile još uvijek postojeće dileme oko doze i vremena davanja kortikosteroidne terapije.



## SAŽETAK

Primjena izvantjelesnog krvotoka i podhlađivanje bolesnika tijekom kardiokirurških operacija danas je uobičajeni postupak. Već nekoliko godina poznata je činjenica da primjena izvantjelesnog krvotoka uzrokuje sistemni upalni odgovor organizma u odraslih, a najnovije spoznaje ukazuju da je on jači i s ozbiljnijim posljedicama u djece i novorođenčadi. Dokazi za to su otpuštanje citokina i ostalih pokazatelja akutnog upalnog odgovora u cirkulaciju, koji mogu dovesti do sindroma niskog minutnog volumena srca, višeorganskog zatajenja i smrtnog ishoda nakon operacijskog zahvata korekcije prirodene srčane greške. Sindrom niskog minutnog volumena srca i/ili sistemski upalni odgovor ne rijetka je komplikacija ranog poslijeoperacijskog tijeka. Zbog sve većih spoznaja o komplikacijama vezanim uz primjenu izvantjelesnog krvotoka danas su u primjeni metode koje smanjuju pojavnost sistemskog upalnog odgovora. Jedna od njih je i primjena kortikosteroida u perioperacijskom vremenu.

Dokazano je da jednokratna doza kortikosteroida pa makar bila i izuzetno visoka ne može izazvati bilo kakav štetan učinak na organizam. Iako još uvijek nije dokazano koju dozu treba primijeniti i u koje vrijeme prednost prema najnovijoj literaturi a i ovim istraživanjem imaju visoke doze davane kroz 2-3 dana perioperativno.

Ovom studijom ispitivan je učinak primjene kortikosteroida u različitim dozama kao i različitim vremenima. Laboratorijski i klinički najbolji ishod postignut je u skupini gdje su davane visoke doze kortikosteroida.

Da bi se došlo do pravih spoznaja u daljnjim istraživanjima potrebno je provesti multicentričnu, randomiziranu, dvostruko slijepu, placebo – kontroliranu studiju kako bi se razriješile još uvijek postojeće dileme oko doze i vremena davanja kortikosteroidne terapije.

## SUMMARY

Using of the extracorporeal circulation and cooling the patients during cardiac surgery, today is a usual procedure. For a few years now it is a well known fact that extracorporeal circulation causes a systemic inflammatory response syndrome in adults which is more serious and with deleterious consequences in childrens and infants. The evidence for that is realising of cytokines and others mediators of acute inflammatory response in circulation, which may lead to low cardiac output syndrome, multiorgan failure and letal outcome after surgical total correction of congenital heart disease. Low cardiac output syndrome is well known complication during early postoperative course. Because of a lot of new comprehensions about complications related to extracorporeal circulation, many cardiac centers are using methods which are reducing the appearance of systemic inflammatory response. The one of that method is the use of corticosteroids in perioperative period.

It is proved that single dose of corticosteroids, no matter if it is very high, can not cause any harmful effect on organism. It is written in literature that despite of no knowledge which dose and in what time to give corticosteroids, and with this study it is proved that high doses given through 2-3 days perioeratively have the preference.

In this study we examine the effects of corticosteroids in different doses and different time. With laboratory data and clinical signs the best outcome was reched in group were was given high doses of corticosteroids.

To go through to the real knowledge in further examination it is necessary to conduct through multicentric, randomized, double blind, placebo-controlled study which would help to solve out still existing dilemmas about the dose and the time of giving corticosteroids therapy.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 30.05.1956.godine u Zagrebu. Nakon završenog osnovnog obrazovanja, školovanje nastavljam kao učenik V gimnazije, gdje srednjoškolsko obrazovanje zbog odličnog uspjeha završavam oslobođena polaganja maturalnog ispita.

U jesen 1975. god. upisujem se na Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Diplomirala sam u jesen 1980.god. Nakon obaveznog staža i polaganja stručnog ispita zapošljam se kao liječnik opće prakse 1982.god. Iste godine upisujem poslijediplomski studij iz Kliničke farmakologije koji tijekom 1985. god završavam. Tijekom 1987. god. upisujem poslijediplomski studij iz Medicine rada te i njega završavam 1989.god.

Specijalizaciju iz Anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja započinjem 1990. god., a specijalistički ispit polažem u veljači 1994. god. Od tada sam u stalnom radnom odnosu pri Zavodu, danas Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Od listopada 1997. god. pročelnik sam Odjela za anesteziologiju i intenzivno liječenje kardiokirurških bolesnika. Od posebnog interesa mi je dječja kardijalna anestezija, stoga obavljam praksu putujući kao član tima prof. dr W. Novicka u nekoliko zemalja ( Peru, Kina, Venecuela, Bjelorusija, Bosna i Hercegovina) gdje stičem dodatno iskustvo na tom području.

Krajem 2000. god branim magistarsku disertaciju te stičem naslov magistra znanosti.

2004. god. stičem naslov «Primarius».

Sve ove godine aktivno sudjelujem na brojnim domaćim i svjetskim kongresima, a aktivan sam član kako domaćeg društva za anesteziologiju i intenzivnu medicinu, tako i Europskog i Američkog udruženja.

ROPEAN  
CURRICULUM VITAE  
FORMAT



**OSOBNİ PODACI**

Ime i prezime	<b>VIŠNJA IVANČAN</b>
Adresa	DEANOVEČKA 21; ZAGREB
Telefon	2931 971; 098 319659
Telefaks	
Elektronička pošta, Web adresa	<a href="mailto:vivancan@kbc-zagreb.hr">vivancan@kbc-zagreb.hr</a> ivancan@cheerful.com
Državljanstvo	HRVATSKO
Datum rođenja	30. 05. 1956.
Matični broj iz Upisnika znanstvenika	<b>236535</b>

**RADNO ISKUSTVO**

• Datumi (od – do)	OPĆA PRAKSA 01.07 1982. – 31.12. 1989. KBC ZAGREB 01.01.1990.
Ustanova zaposlenja	KBC ZAGREB
Naziv radnog mjesta	KLINIKA ZA ANESTEZIOLOGIJU, REANIMATOLOGIJU I INTENZIVNO LIJEČENJE
Funkcija	PROČELNIK ODJELA
Područje rada	KARDIJALNA ANESTEZIJA

**ŠKOLOVANJE**

Datum	1975. – 1980.
Mjesto	ZAGREB
Ustanova	MEDICINSKI FAKULTET
Zvanje	DR. MED

**USAVRŠAVANJE**

Godina	1990. -1994.
Mjesto	ZAGREB
Ustanova	KBC ZAGREB
Područje	ANESTEZIOLOGIJA I INTENZIVNO LIJEČENJE

**OSOBNİ VJEŠTINE I KOMPETENCIJE**

Materinji jezik	HRVATSKI
Strani jezici	
Jezik	ENGLISKI

Govori	DA
Piše	DA
Čita	DA
<b>SOCIJALNE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE</b>	HRVATSKO DRUŠTVO ZA ANESTEZIOLOGIJU; HRVATSKO DRUŠTVO ZA INTENZIVNU MEDICINU ( ČLAN ORGANIZACIJSKOG ODBORA); EUROPSKO DRUŠTVO ZA INTENZIVNU MEDICINU; AMERIČKO DRUŠTVO KARDIJALNE ANESTEZIJE
<b>ORGANIZACIJSKE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE</b>	PROČELNIK ODJELA ZA ANESTEZIJU I INTENZIVNO LIJEČENJE KARDIOKIRURŠKIH BOLESNIKA
<b>TEHNIČKE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE</b>	POZNAJEM OSNOVE RADA NA RAČUNALU ( MCROSOFT OFFICE)
<b>UMJETNIČKE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE</b>	PLEŠEM, PJEVAM
<b>OSTALE VJEŠTINE I KOMPETENCIJE</b>	SKIJANJE, TENIS, PLANINARENJE, PLIVANJE, ŠAH
<b>VOZAČKA DOZVOLA</b>	DA
<b>DODATNI PODACI</b>	
<b>PRIVITCI</b>	

VLASTORUČNI POTPIS

---

## LITERATURA:

1. Tveita T: Myocardial effects of hypothermia and rewarming. *CVE* 2000; 5(3):179-87
2. Shen I, Giacomuzzi C, Ungerleider R.M: Current strategies for optimizing the use of cardiopulmonary bypass in neonates and infants. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S729-34.
3. Kilger E, Weis F, Briegel J, et all: Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2003;31:1068-1074.
4. Chaney MA: Corticosteroids and cardiopulmonary bypass: A review of clinical investigations, *Chest* 2002; 121:921-931.
5. Kirklin JK: Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991;51:529-31.
6. Beal AL, Cerra FB: Multiple organ failure syndrome in the 1990s: Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 1994; 271:226-33.
7. Butler J, Chong GL, Baigrie RJ, Pillai R, Westbay S, Rocker GM: Cytokine Response to cardiopulmonary bypass with membrane and bubble oxygenation. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 833-8.
8. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW: Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Eng J Med* 1981; 304: 497-503.
9. Foreman KE, Vaporciyan AA, Bonish BK: C5a-induced expression of P-selectin in endothelial cells. *J Clin Invest* 1994; 94: 1147-55.



10. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 277-84.
11. Tonnesen E, Christensen VB, Toft P: The role of cytokines in cardiac surgery. *International Journal of Cardiology* 1996; 53(Suppl.):S1-S10.
12. Jansen NJG, Van Oeveren W, Gu YJ, Van den Broek L, Oudemans-van Straaten HM, Stoutenbeek CP, Joen MC, Roozendaal KJ, Eysman L, Wildevuur CRH: Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 515-25.
13. Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmonts JM: Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 636-41.
14. Baigre RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D: Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 757-60.
15. Inaba H, Kochi A, Yorozu S: Suppression by methyl-prednisolone of augmented plasma endotoxin-like activity and interleukin-6 during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1994; 108: 636-41.
16. Checchia PA, Bronicki RA, Costello JM et al: Steroid use before pediatric cardiac operations using cardiopulmonary bypass: An international survey of 36 centers. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:442-445.
17. Varan B, Tokel K, Mercan S, Donmez A, Aslamaci S: Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methyl prednisolone: high dose versus low dose. *Pediatr Cardiol* 2002; 23(4): 437-41.

18. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL: Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 1989; 84: 1045-9.
19. Ballow M, Nelson R: Immunopharmacology, Immunomodulation and immunotherapy. *JAMA* 1997; 278: 2008-17.
20. Claman HN: Corticosteroids as immunomodulators. *Ann NY Acad Sci* 1993; 685: 288-92.
21. Wilckens T, Rijk RD: Glucocorticoids and immune function: unknown dimensions and new frontiers. *Immunol Today* 1997; 18: 418-23.
22. Ramirez F, Fowell DJ, Puklavec M, Simmonds S, Mason D: Glucocorticoids promote a  $T_H2$  cytokine response by  $CD4^+$  T cells in vitro. *J Immunol* 1996; 156: 2406-12.
23. Novak I, Davies PSW, Elliot MJ: Non invasive estimation of total body water in critically ill children after open heart surgery. *J Thorac and Cardiovasc Surg* 1992; 104:585-589.
24. Naik SK, Balaji S, Elliot MJ: Modified ultrafiltration improves haemodynamics after cardiopulmonary bypass in children. *J Am Coll Card*; 1993; 19:37.
25. Tamok A, Hambach J, Emmrich F, Sack U, van Son J, Bellinghausen W, Borte M, Schneider P: Complement activation, cytokines, and adhesion molecules in children undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Pediatr Cardiol* 1999; 20:113-125.
26. Seghaje MC, Grabitz RG, Duchateau J, Busse S, Dabritz S, Koch D, Alzen G, Homchen H, Messmer BJ, von Bermuth G: Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:687-697.

27. Markewitz A, Lante W, Franke A, Marohl K, Kuhlmann WD, Weinhold C: Alterations of cell-mediated immunity following cardiac operations: clinical implications and open questions. *Shock* 2001; 16 (Suppl):10-15.
28. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:269-276.
29. Qing M, Vazquez-Jimenez JF, Klosterhalfen B, Sigler M, Schumacher K, Duchateau J, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC: Influence of temperature during cardiopulmonary bypass on leukocyte activation, cytokine balance, and post-operative organ damage. *Shock* 2001; 15:372-377.
30. Casey WF, Hauser GJ, Hannallah RS, Midgley FM, Khan WN: Circulating endotoxin and tumor necrosis factor during pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 1992; 20:1090-6.
31. Holzheimer RG, Molloy RG, Gorlach H, Wilkert S, Hehrlein F: IL-6 and TNF $\alpha$  release in association with neutrophil activation after cardiopulmonary bypass surgery. *Infection* 1994; 22:37-42.
32. Sason-Ton J, Abraham RB, Lotan D, Dagan O, Prince T, Barzilay Z, Paret G: Tumor necrosis factor and clinical metabolic courses after cardiac surgery in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:991-998.
33. Kawamura T, Wakusawa R, Okada K, Inada S: Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. *Can J Anaesth* 1993; 40:1016-21.
34. Markewitz A, Faist E, Lang S, Endres S, Hultner L, Reichart B: Regulation of acute phase response after cardiopulmonary bypass by immunomodulation. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:389-94.

35. Butler J, Parker D, Pillai R, Westaby S, Shale DJ, Rocker GM: Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:25-30.
36. Munoz R, Laussen PC, Palacio G, Zienko L, Piercey G, Wessel DL: Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:155-62.
37. 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.
38. Teoh KH, Bradley CA, Gauldie J, Burrows H: Steroid inhibition of cytokine-mediated vasodilatation after warm heart surgery. *Circulation* 1995; 92 Suppl:II347-53.
39. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, Marecaux G, Shahla M, Barvais L, et al: Corticosteroids increase blood interleukin 10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996; 119:76-80.
40. Carney DE, Lutz Cj, Picone AL, Gatto LA, Schiller HJ, Finck CM, et al: Soluble tumor necrosis factor receptor prevents post-pump syndrome. *J Surg Res* 1999; 83:113-21.
41. Bettendorf M, Schmidt KG, Tiefenbasher U, Grulich-Henn J, Heinrich UE, Schonberg DK: Transient secondary hypothyroidism in children after cardiac surgery. *Pediatr Res* 1997; 41:375-379.
42. Saatvedt K, Lindberg H: Depressed thyroid function following pediatric cardiopulmonary bypass: Association with interleukin-6 release? *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 30:61-64.

43. Boelen A, Maas MA, Lowik CW, Platvoet MC, Wiersinga WM: Induced illness in interleukin-6 (IL-6) knock-out mice: A casual role of IL-6 in the development of the low 3,5,3-triiodothyronine syndrome. *Endocrinology* 1996; 137:5250-5254.
44. Tassani P: Corticosteroids during operations using cardiopulmonary bypass. *J Clin Anesth* 2000; 12:242-247.
45. Bronicki RA, Backer CL, Baden HP, Mavroudis C, Crawford SE, Green TP: Dexamethasone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1490-1495.
46. Malagon I, Onkenhout W, Klok M, Linthorst L, van der Poel P.F.H, Bovill JG: Dexamethasone reduces gut permeability in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:265-271.
47. Fortenberry JD, Bhardwaj V, Niemer P, et al: Neutrophil and cytokine activation with neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1996; 128:670-678.
48. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, et al: Systemic inflammatory response after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1714-1720.
49. Menasche P, Haydan S, Peynet J, et al: A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 109: 293-299.
50. Hill GE, Whitten CW, Landers DF: The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:367-375.
51. Gessler P, Phenninger J, Pfammatter JP, Carrel T, Baenziger O, Dahinden C: Plasma levels of interleukin-8 and expression on interleukin-8 receptors on circulating neutrophils and monocytes after cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:718-725.

52. Holmes JH 4th, Connolly NC, Paull DL, et al: Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes. *Inflamm Res* 2002; 51:579-586.
53. Hirai S, Sueda T, Orihashi K, Watari M, Okada K: Kinetics of pro-inflammatory cytokines release in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49:216-219.
54. Stahl RF, Fisher CA, Kucich U, et al: Effects of simulated extracorporeal circulation on human leukocyte elastase release, superoxide generation, and procoagulant activity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:230-239.
55. Martin BA, Wright JL, Thommasen H, Hogg J: Effects of pulmonary blood flow on the exchange between the circulating and marginating pool of polymorphonuclear leukocytes in dog lungs. *J Clin Invest* 1982; 69:1277-1285.
56. Smedly LA, Tonnesen MG, Sandhaus RA, et al: Neutrophil mediated injury to endothelial cells: enhancement by endotoxin and essential role of neutrophil elastase. *J Clin Invest* 1986; 77:1233-1243.
57. Osborn L: Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation. *Cell* 1990; 62:3-6.
58. Utoh J, Yamamoto T, Kambara T, Goto H, Miyauchi Y: Perioperative alteration of neutrophil functions after open heart and other major surgeries. A comparative study. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30:692-695.
59. Bazzoni F, Cassatella MA, Rossi F, Ceska M, Dewald B, Baggiolini M: Phagocytosing neutrophils produce and release high amount of the neutrophil-activating peptide 1/interleukin 8. *J Exp Med* 1991; 173:771-774.

60. Rot A: Some aspects of NAP-1 pathophysiology: lung damage caused by a blood-borne cytokine. In: Westwick J, ed. Chemotactic cytokines. New York: Plenum Press 1991; 127-35.
61. Finn A, Naik S, Klein N, Levinsky RJ, Strobel S, Elliot M: Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:234-241.
62. Boldt J, Zickmann B, Dapper F, Hempelmann G: Does the technique of cardiopulmonary bypass affect lung water content? *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5:22-26.
63. Hoffman TH, Wernovsky G, Atz AM, et al: Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation* 2003; 107:996-1002.
64. Duffy JY, Nelson DP, Schwartz SM, et al: Glucocorticoids reduce cardiac dysfunction after cardiopulmonary bypass and circulatory arrest in neonatal piglets. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:28-34.
65. Seri I, Tan R, Evans J: Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics* 2001; 107:1070-1074.
66. Hatherill M, Tibby SM, Hilliard T, et al: Adrenal insufficiency in septic shock. *Arch Dis Child* 1999; 80:51-55.
67. Shore S, Nelson DP, Pearl JM, et al: Usefulness of corticosteroid therapy in decreasing epinephrine requirements in critically ill infants with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2001; 88:591-594.

68. Suominen PK, Dickerson HA, Moffett BS, Ranta SO, et al: Hemodynamic effects of rescue protocol hydrocortisone in neonates with low cardiac output syndrome after cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:655-659.
69. Wehling M: Specific, nongenomic actions of steroid hormones. *Annu Rev Physiol* 1997; 59:365-393.
70. Dawson B, Trapp RG: *Basic and Clinical Biostatistics*. McGraw Hill: NY. 2004.
71. Davis CS: *Statistical Methods for the Analysis of Repeated Measurements*, Springer, New York, 2002.
72. (Electronic version): StatSoft, Inc.(2007). *Electronic Statistics Textbook*. Tulsa, OK: StatSoft. WEB: <http://www.statsoft.com/textbook/stathome.html>.
73. Chaney MA: Corticosteroids and cardiopulmonary bypass: A review of clinical investigations. *Chest* 2002; 121:921-931.