

---

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје  
Медицински факултет, Катедра за педијатрија  
Универзитетска клиника за детски болести

**Тропонин – ран биомаркер за утврдување на  
исхемично оштетување на миокардот по  
педијатриска кардиохируршка интервенција**

-докторска дисертација-  
д-р Христина Манџуковска

Скопје, 2017

---

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје  
Медицински факултет, Катедра за педијатрија  
Универзитетска Клиника за детски болести

**Тропонин - ран биомаркер за утврдување на  
исхемично оштетување на миокардот по  
педијатриска кардиохируршка интервенција**

-Докторска дисертација-  
д-р Христина Манџуковска

**Ментор: Проф. Д-р. Дафина Кузмановска**

Скопје 2017

---

## **благодарност:**

- до мојот ментор, проф. д-р Дафина Кузмановска, која беше постојано покрај мене при изработката на оваа дисертација, да ме сослуша, да ме бодри, да даде критички забелешки, но и непроценливи стручни совети само со една цел - подобрување на текстот на оваа докторска дисертација. Советите и водењето за мене беа од непроценливо значење и огромна поддршка на овој долг пат;

- до проф. д-р Розана Кацарска и доцент д-р Константина Манева-Кузевска, кои целосно и несебично се вложија и ми помогнаа при изработката на студијата со нивните стручни совети и поддршка. Без нивната помош оваа студија немаше да се реализира;

- до вработените од Универзитетската клиника за детска хирургија, кои со својата ефикасност и стручност ми помогнаа при собирање на материјалите и реализација на прегледите;

- до колегите од биохемиската лабораторија при Универзитетската клиника за детски болести, кои со својата ефикасност и стручност ми помогнаа при собирање на материјалите и реализација на прегледите;

- до колегите од Одделот за интензивна нега и терапија при Универзитетската клиника за детски болести кои ми помогнаа и ми беа голема поддршка во изработката на оваа докторска дисертација.

---

*посветено на*

*моето семејство, сопругот, мојот син и ќерка*

*на моите драги родители без чија помош, поддршка и разбирање немаше  
да успеам во реализирањето на овој труд*

---

Тропонин - ран биомаркер за утврдување на исхемично оштетување на миокардот по педијатриска кардиохируршка интервенција

д-р Христина Манцуковска - Универзитетска клиника за детски болести - Скопје

### **Извадок**

Тропонин е важен биомаркер за утврдување на рано исхемично оштетување на срцевото ткиво по реализирана кардиохируршка интервенција во детска и адултна популација. Покачените вредности корелираат со периперативните и постоперативни процедури и постапки и се сигнификантен фактор за можни подоцнежни компликации.

### **Цели на студијата**

Да се следи корелацијата помеѓу покачените вредности на тропонинот на оперирани пациенти во раниот постоперативниот период со периперативни и постоперативните интервенции и процедури како времетраење на СРВ, времетраење на клемување на аорта, престој на Одделот за интензивна нега и терапија, времетраење на механичка вентилација (респираторна поддршка) и инотропна поддршка, појава на ренална или хепатална инсуфициенција. Врз основа на добиените резултати, да се воведат алгоритам за постоперативно следење, водење и спроведување медикаментозна терапија на оперирани пациенти по кардиохируршка интервенција во која, покрај класичните методи на клинички и лабораториски иследувања, е вклучен и тропонинот.

### **Материјали и методи**

Во студијата се опфатени 85 оперирани пациенти поделени во две групи, во првата група се 20 оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас СРВ, а во втората група се 65 оперирани пациенти со кардиопулмонален бајпас. Се следеше корелација помеѓу покачените вредности на тропонинот и периперативните и постоперативните параметри (времметраење на СРВ и aortic cross-clamping time, престој на Одделот за интензивна нега и терапија, време на респираторна поддршка, време на инотропна поддршка, присуство на ренална или хепатална инсуфициенција, постоперативни компликации).

---

## Резултати

Во првите постоперативни 12-48 часа просечната вредност на тропонинот во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесуваше mean  $7,05 \pm 11,8$  ng/ml, а во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас просечната вредност на тропонинот беше mean  $38 \pm 29,3$  ng/ml. Поголема вредност имаше во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас, во однос на оперираните пациенти без кардиопулмонален бајпас. Се утврди постоење на значајна статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи ( $p < 0,01$ ).

Во предоперативниот и постоперативниот период просечната вредност на тропонинот во групата на пациенти кај кои не се спроведе СРВ изнесуваше  $0,2 \pm 0$  ng/ml, а во групата на пациенти кај кои се спроведе СРВ просечната вредност на тропонинот беше  $0,25 \pm 0$  ng/ml.

## Заклучок

Тропонинот е прогностички ран маркер за докажување на исхемични и некротични промени на срцевиот миокард во педијатриската популација по кардиохируршка интервенција. Покачените вредности во првите 24-48 часа сигнификантно корелираат со периоперативните и постоперативните процедури и се важен индикатор за степенот на оштетување на срцевото ткиво. Меѓутоа, неговото прогностичко значење за исхемични промени на миокардот се губи во периодот од 2 до 6 месеци по кардиохирурската интервенција.

**Клучни зборови:** тропонин, кардиохируршка интервенција, исхемични промени на миокард

---

## Содржина

наслов	страница
1. ВОВЕД.....	9
1.1 Структура на тропонин.....	10
1.2 Градба на миоцит.....	11
1.3 Мускулна контракција.....	14
1.4 Клиничко искуство со тропонин.....	16
1.5 Механизам за настанување на миокардно оштетување.....	19
1.5.1 Кој е механизмот на исхемија и реперфузија на миокардот?.....	20
2. Разлика помеѓу педијатриска и адултна популација.....	21
2.1 Структурални и клеточни разлики.....	21
2.2 Метаболни разлики.....	22
2.3 Потреба од калциум.....	22
2.4 Ензимска активност.....	22
2.5 Осетливост на катехоламини.....	23
2.6 Функционални и физиолошки разлики .....	23
2.7 Функционални и физиолошки разлики по органи.....	23
3. Процедури и постапки при кардиохируршка интервенција.....	27
3.1 Кардиопулмонален бајпас (CPB).....	27
3.1.1 Хипотермија.....	28
3.1.2 Хемодилуција.....	29
3.1.3 Ацидобазна рамнотежа.....	30
3.1.4 Инфламаторен одговор.....	31

---

3.1.5	Системски крвен проток.....	31
3.1.6	Заштитна на миокард.....	32
3.1.7	Ультрафилтрација.....	33
3.1.8	Антикоагулација.....	34
3.1.9	Технички делови од СРВ.....	35
4.	Ренална инсуфициенција.....	35
5.	Хепатална инсуфициенција.....	36
6.	Механичка вентилација.....	37
7.	Престој на ЕИТ.....	38
8.	Илотропна поддршка.....	39
9.	Време на клемување на аорта.....	40
2.	МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА.....	42
3.	ЦЕЛИ НА ДИСЕРТАЦИЈА.....	43
4.	МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ.....	44
5.	РЕЗУЛТАТИ.....	48
6.	ДИСКУСИЈА.....	83
7.	ЗАКЛУЧОК.....	99
8.	ЛЕГЕНДА.....	101
9.	ЛИТЕРАТУРА.....	102



---

## **Тропонин – ран биомаркер за утврдување на исхемично оштетување на миокардот по педијатриска кардиохируршка интервенција**

### **1. ВОВЕД**

Со развојот на медицинската технологија секојдневно се подобруваат пристапот и оперативниот третман на многу хируршки проблеми. Во минатото хируршките интервенции биле одложувани и пролонгирани, поради комплексноста на оперативниот и постоперативниот период. Позитивни искуства со добра прогноза имале само со интервенциите во адултна популација.

Во денешно време со воведување на нови оперативни процедури и техничкиот развој на медицинската апаратура неколкукратно е зголемен бројот на хируршки интервенции на отворено срце. Примената на кардиопулмонален бајпас, клемување на аорта, кардиоплегичен арест и слично се максимално адаптирани за рана доенечка и педијатриска возраст. Притоа, посебно внимание се посветува на заштита на миокардот од исхемични и некротични промени кои настануваат во текот на кардиохируршките интервенции.

За процена на овие промени се користат биомаркери, како, на пример, креатинин киназа, натриуретски пептид, миоглобин а во поново време и тропонинот чии покачени вредности укажуваат на исхемични промени на миокардот. Тој се користи и како ран постоперативен срцев биомаркер. Супериорноста на употреба во однос на другите биомаркери лежи во неговата специфичност. Имено, една од изоформите на тропонинот познат како тропонин cTnI се среќава само во срцевиот мускул и поради тоа неговата клиничката употреба е многу поголема во однос на другите биомаркери.

Имајќи го стекнатото клиничко искуство во текот на изминатите години за значењето на тропонинот, со право може да се потврди дека претставува „златен стандард“ за детекција на рано постоперативно оштетување на срцевиот мускул [ 1,2 ].

---

## 1.1 Структура на тропонин

Тропонин е важен биомаркер за утврдување на рано исхемично оштетување на срцевото ткиво по реализирана кардиохируршка интервенција во педијатриска и адултна популација. Покачените вредности корелираат со периперативните и постоперативни процедури и постапки и се сигнификантен фактор за можни подоцнежни компликации.

Тој е комплексна протеинска формација која се состои од три изоформи:

Тропонин ТnС (калциум-врзувачки молекул) со молекуларна тежина од 18 kDa за кој се поврзуваат калциум јони и овозможува започнување на контракција.

ТnТ (тропомиозин-врзувачки молекул) со молекуларна тежина од 34 kDa директно е поврзан за тропомиозинот. Има два краја, едниот глобуларен С-терминален крај и преку него се поврзува со тропомиозин, ТnI и ТnС, а вториот издолжен N-терминален дел се поврзува само со тропомиозинот.

ТnI (инхибиторен молекул) со молекуларна тежина од 23 kDa ја инхибира активноста на ензимот миозин АТР-аза. Се среќава во три изоформи со различна протеинска структура детерминирани со специфични гени. Две изоформи се среќаваат во скелетната мускулатура, а третата е специфична за срцевиот мускул и е наречена срцев тропонин cTnI [3,4,5].

Cummins и соработниците уште во далечната 1987 година [6], користејќи ја методата за радиоимунолошка реакција во адултната популација, успеаја да го детектираат тропонинот cTnI и неговите структурни карактеристики.

Во период од дваесетина години од минатиот век (1990-1998) година се постигнати значајни откритија за ефектот на имунолошките хетерофилни антитела во плазма и серум кои се појавуваат по изложеност на надворешни протеини од телото предизвикувајќи имун одговор [7,8,9,10].

---

Добиените резултати се добиени во лабораториски услови со употреба на моноклонални антитела кај глувци и ги докажуваат канцерогените клетки. Овие антитела се од класата на IgG.

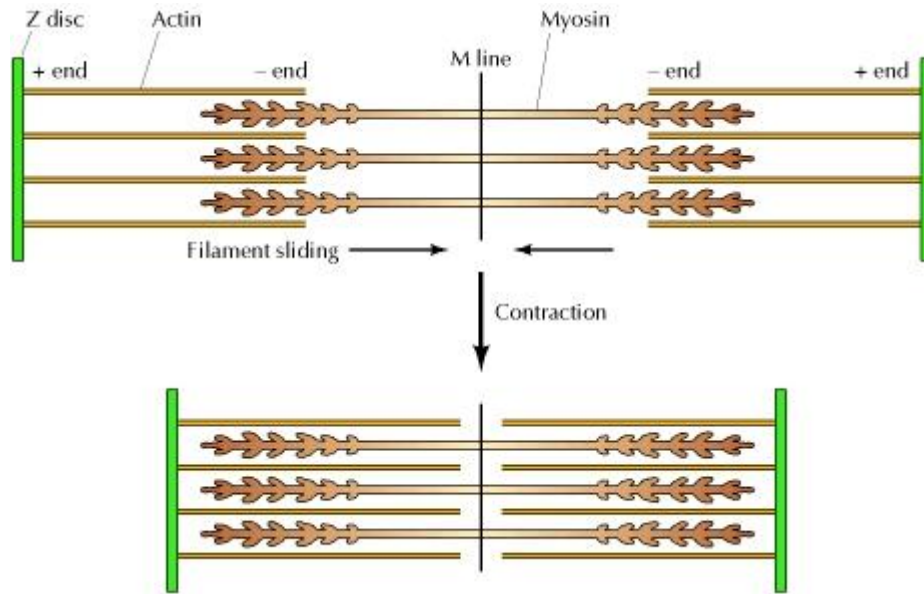
Користејќи ги овие сознанија, во годините што се следуваа се проширија сознанијата за функцијата и значењето на тропонинот, како и за неговата физиологија и патофизиологија [11,12,13,14].

## 1.2 Градба на миоцит

Тропонинот е составен, градбен дел од срцевата клетка миоцит, која е одговорна за контрактилноста на миокардот. Миоцитот е изграден од неколку стотини до илјада миофибрили. Секој миофибрил се состои од актин и миозин, големи протеински молекули, одговорни за мускулна контракција. Се смета дека во градбата на миофибрилот учествуваат 1500 миозински нишки и два пати повеќе актински нишки. На краевите на овие молекули се наоѓаат тенки продолжетоци наречени попречни мостови. Актинот од двете негови страни е прицврстен за т.н. Z-плоча. Делот од миофибрилите кој се протега помеѓу две соседни Z-плочи се означува саркомера.

Помеѓу две актински нишки во саркомерата е поставен миозинот. Актинот навлегува помеѓу две соседни миозински нишки. (Слика 1) [15,16,17].

Кога саркомерата е во мирување, краевите од актинските и миозинските нишки се преклопуваат. Кога настапува контракција, актинските нишки подлабоко се провлекуваат меѓу миозинските нишки и Z-плочи се приближуваат. Во некои случаи овие плочи може да се допираат (Слика) [18,19].

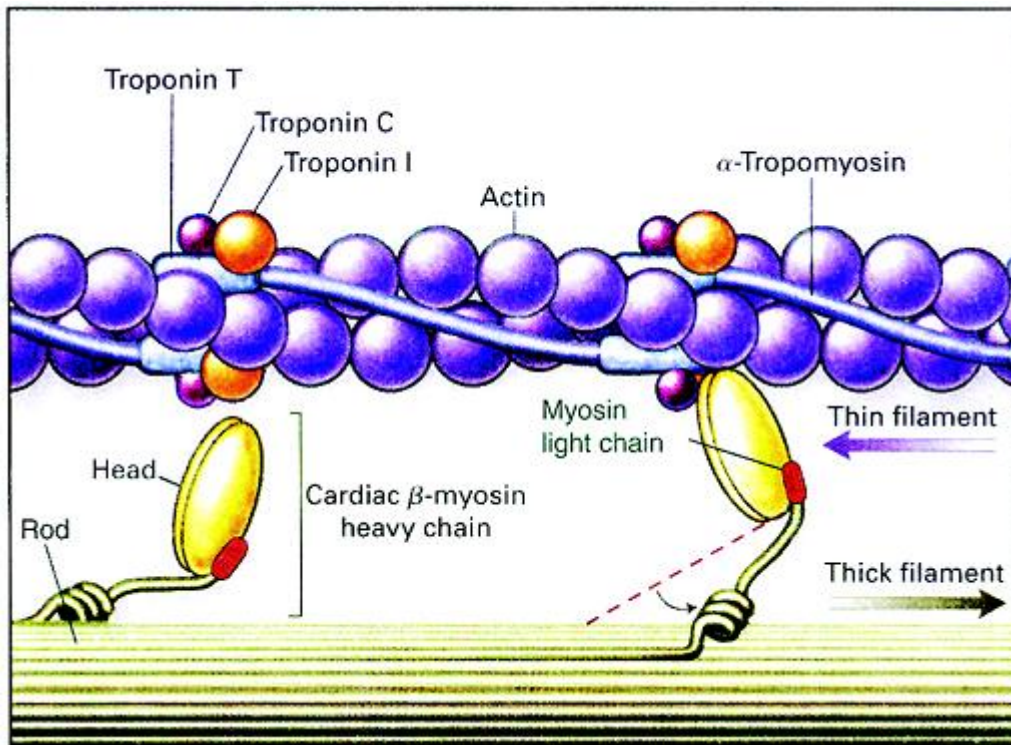


Слика 1. Миоцит во фаза на релаксација и контракција  
(преземено од Nature Reviews Mol.Cell. Biology)

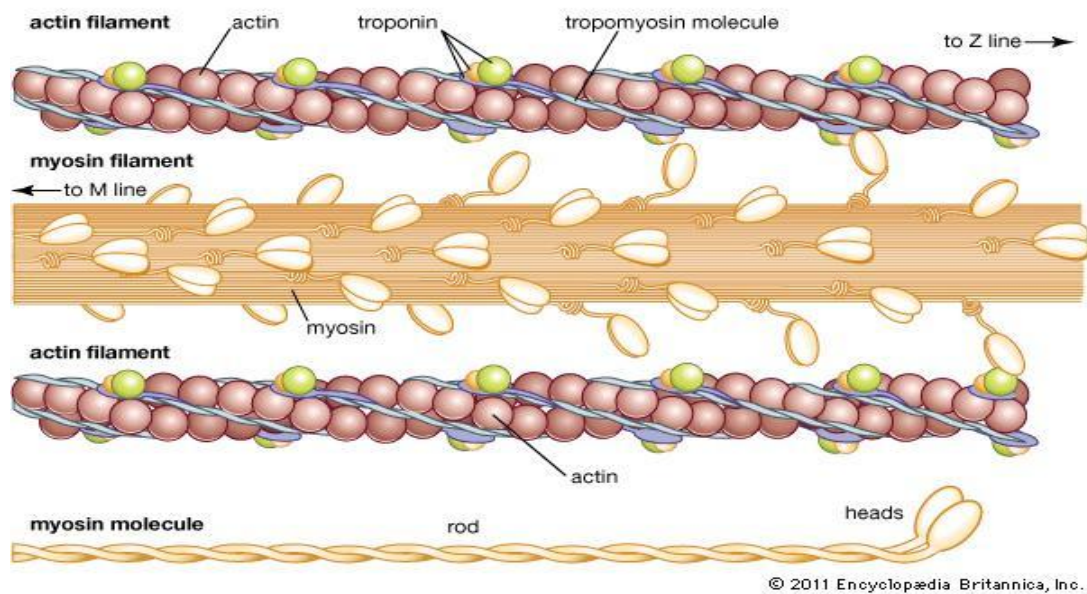
Миозинот е изграден од миозин протеински молекул кој се состои од два полипептидни ланци поставени во форма на двослоен хеликс. На крајот од молекулот има два проширени дела т.н. глави во кои се наоѓа миозин АТФ-аза (АТФ фосфохидроксилаза) кој го катализира процесот на распаѓање од АТФ во АДФ и фосфорни јони и ослободува енергија потребна за воспоставување контакт со актинот и започнување на контракцијата [20].

Актинот е со посложена градба. Тие формираат протеински комплекс кој се состои од актин, тропомиозин и тропонин. Актин е составен од глобуларни протеински молекули поставени во форма на двослоен ланец т.н. хеликс. Овој ланец е поставен на протеинот тропомиозин, носител на актинската нишка. На него на одредени растојанија е прикачен тропонинот [21,22,23].

Градбата на миоцитот е претставена на долунаведената слика ( Слика 2 ).



Слика 2. Градба на миоцит (преземено од Nature Reviews Mol.Cell. Biology)



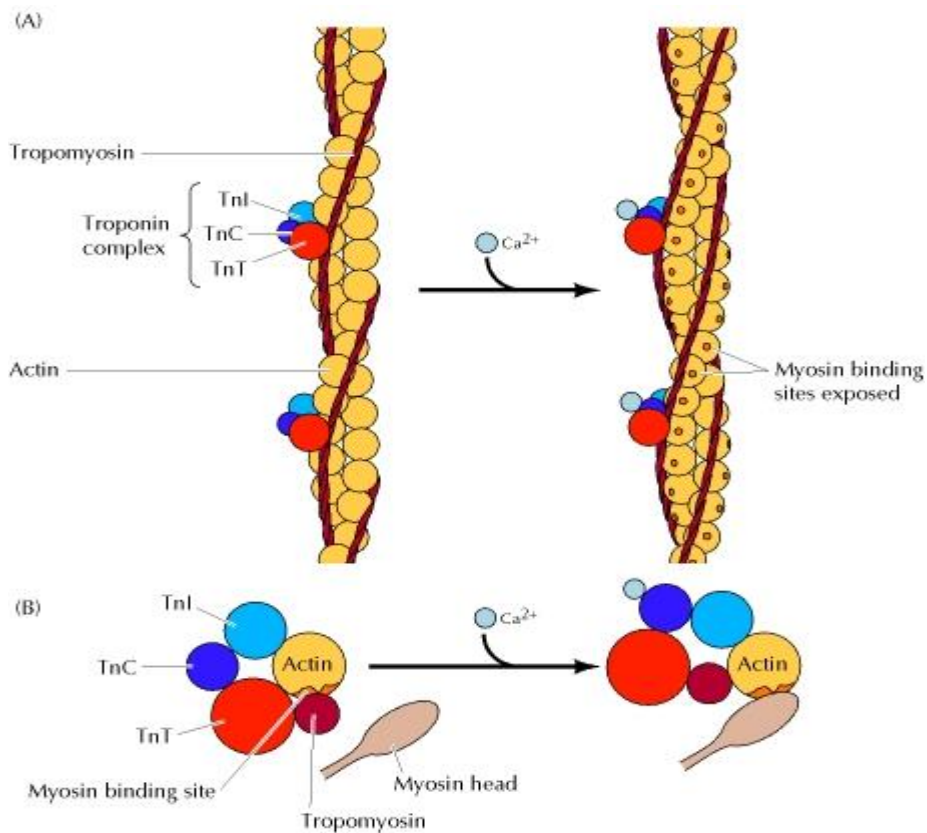
Слика 3. Фаза на мирување и контракција (преземено од Encyclopædia Britannica Inc.2011)

### 1.3 Мускулна контракција

Кога миоцитот е деполаризиран, т.е. кога на клеточната мембрана се појавува акционен потенцијал, започнува навлегувањето на калциум јони. Овие јони се ослободуваат од саркоплазматскиот ретикулум, навлегуваат преку калциум канали и количината на калциум јоните се зголемува. Слободниот калциум се поврзува со N-терминалниот дел од cTnC и започнува негова структурна промена. Се смета дека овој тропонин може да поврзе и до четири јони на калциум [24,25].

Со самото поврзување настапува повлекување на тропомиозинот кој се втиснува подлабоко помеѓу актинските нишки, и на овој начин се ослободуваат т.н. активни места. Овие активни места се спојуваат со главите од миозинот кои содржат миозин АТР-аза, се врши хидролиза и се ослободува енергија, потребна за настанокот на контракција.

Главите од миозинот се придвижуваат нанапред, со што автоматски го влечат кон напред актинот и доведуваат до скратување на саркомерата. Сè додека имаме покачени вредности на калциум, ќе се реализира контракцијата. Со намалувањето на калциум јони доаѓа до постепено намалување и невозможност на поврзување со тропонин сТnС. На тој начин, настанува периодот на реполаризација, т.е. клеточната мембрана на миоцитот е во мирување [26,27]. На Слика 4 е прикажана контракцијата на миоцитот.



Слика 4. Контракција на миоцит (преземено од Nature Reviews Mol.Cell. Biology)

---

Должината на истегнувањето на саркомерата зависи од брзината и бројот на калциум јоните; повеќе калциум – поголемо поврзување со тропонин cTnС.

Истовремено, важен механизам со кој срцето го регулира издолжувањето во саркомерата е „силата на контракција“ или Frank-Starling закон. Во адултната популација со овој Закон се потврдува односот помеѓу ударниот волумен на срцето и end diastolic волумен. Колку поголем волумен крв во коморите, односно поголемо полнење на коморите пред контракција, толку поголемо издолжување на саркомерата, т.е. на мускулните влакна од срцето. Тоа доведува до зголемување на силата на контракција, поголемо истиснување на крв во аорта, односно во системската циркулација. Истовремено, се регулира венското враќање на крв во десната преткомора. Колку побргу се испразнува левото срце, толку побргу се полни десното срце.

Во неонаталната популација поради иматурноста на миокардот Frank-Starling механизам функционира на друг начин. Кај овие деца при секоја наредна контракција доаѓа до зголемено полнење на комората, поголем волумен на крв и поголем preload. Тоа значи поголема растегливост на саркомерата, поголема контракција на комората со цел истиснување на крвта во аорта. Ова е многу важно бидејќи кај овие пациенти во текот на кардиохируршките интервенции треба многу да се внимава со употребата на СРВ, времетраењето на клемување на аортата и рационалната употреба на инотропи.

#### **1.4 Клиничко искуство со тропонин**

Во адултната популација, имаме поголемо клиничко искуство во користење на прогностичките вредности на тропонинот за докажување на исхемични промени на миокардот. Потврдено е дека постојат повеќе клинички состојби кои можат да предизвикаат некроза на срцевиот миокард како акутен и хроничен миокарден инфаркт, ангина пекторис, артериосклероза на коронарните крвни садови, миокардитис и перикардитис. Исто така, инвазивни кардиолошки процедури како аблација, пејсинг, кардиверзија, ендомиокардијална биопсија може да предизвикаат исхемија на миокардот.



---

Во голем процент и кардиохируршките интервенции на вродени срцеви мани можат да предизвикаат покачени вредности на TnT и TnI [28, 29].

Во неколку студии што се спроведени во адултната популација докажани се покачени вредности на тропонинот при акутна и хронична бубрежна инсуфициенција и кај пациенти кај кои се спроведува хемодијализа. Во плазмата се докажани повисоки вредности на TnT во однос на TnI бидејќи се елиминира со помош на дијализа [30, 31].

Во ретки случаи, при системски заболувања, како амилоидоза, саркоидоза, рабдомиолиза, тропонинот може да биде покачен. Некои медикаменти Anthracyclines, 5-Fluorouracil, симпатикомеметици, Theophylline, Cocaine, Ethanol се кардиотоксични и предизвикуваат покачени вредности на тропонинот [32].

Во педијатриската популација постојат мал број студии со кои е докажано прогностичкото значење на тропонинот во раниот постоперативен период. По кардиохируршка интервенција на вродени срцеви мани, покачените вредности на тропонинот корелираат со периоперативни и постоперативни процедури како времетраење на CPB, x-clamp aorta, хипотермија, времетраење на механичка вентилација, инотропна поддршка и престој на ЕИТ и слично [33, 34, 35].

Jarvinen и соработниците 2004 [36] потврдиле дека пролонгираниот CPB е главниот причинител за појава на периоперативна миокардна исхемија, а Gamble и соработниците утврдиле дека пролонгираниот престој на ЕИТ го зголемува ризикот за појава на покачени вредности на тропонинот [37].

Во студијата на Danielle N. Lopes [38] и соработниците докажано е дека во неонаталната и доенечката популација постојат неколку состојби со покачени вредности на тропонин, како перинатална асфикција, акутен миокардитис, срцеви аритмии, користење кардиотоксични лекови и срцева трансплатација, респираторен дистрес синдром, респираторно патолошки состојби во склоп на намалена срцева и респираторна функција и слично [39].

За следење на исхемичните промени на миокардот најважно клиничко значење има тропонин cTnI. Вредностите во серумот започнуваат да се покачуваат во првите четири часа по кардиохируршката интервенција. Највисоки вредности се достигнуваат во првите 24-48 часа, постепено се нормализираат за 5-10 дена и се враќаат во референтните граници доколку нема миокардна исхемија. Затоа тропонинот не се користи за долгорочно следење

---

на исхемични и некротични промени на миокардот. Другите биомаркери (СК, СК-МВ, миоглобин) не се специфични зашто може да бидат покачени при многу состојби кои веќе се спомнати [40,41].

За референтните вредности на тропонинот во педијатриската популација се нема конкретен став поради малото и скромно искуство. Погolem број автори ги презентираат искуствата од педијатриските кардиохируршки болници во светот кои ги употребуваат референтните вредности за тропонин од адултната популација [42, 43, 44, 45].

Како што веќе спомнавме, Jarvinen и соработниците (2004 г.) сметаат дека пролонгираното изведување на кардиопулмоналниот байпас СРВ има големо влијание за појава на исхемични промени на миокардот во раниот постоперативен период [36]. Секако, треба да се спомене и иматурноста на органите во доенечката и педијатриска популација, кои дополнително ја усложнуваат целата состојба на оперираните пациенти.

Во текот на кардиохируршката интервенција се изведуваат голем број постапки и процедури кои се составен дел од СРВ и влијаат на функцијата на миокардот во постоперативниот период. Пролонгирано изведување на СРВ може да предизвика исхемични и некротични промени на миокардот, кои дополнително ја влошуваат состојбата на оперираните пациенти.

Во неонатална и педијатриска популација поради анатомска и физиолошка иматурација на миокардот може да настанат фатални последици по живот. Затоа треба добро да ја познаваме градбата на миокардот сè со цел навремено делување и спречување понатамошни оштетувања на срцето [46, 47].

---

## 1.5 Механизам на настанување на миокардно оштетување

Миокардното оштетување кое настанува по кардиохируршка интервенција е важна компонента и може да предизвика зголемен морбидитет и морталитет во раниот постоперативен период. Појавата на исхемија и реперфузија во адултната популација зависи и од асоцирани патолошки кондиции како дијабет, хипертензија, коронарна болест, миокардна хипертрофија и слично. Во педијатриската популација најмногу зависи од возраста и општата кондиција на пациентот, од видот на срцевата мана и од времетраењето на оперативниот зафат.

Подобрувањето на заштита на миокардот од исхемични и реперфузиони промени се должи на примена на кардиопленични раствори со зголемени дози на калциум, а во поново време се користат и строго селектирани гени и целуларна терапија [48].

За адултната популација постојат неколку студии во кои се потенцираат понови принципи и постапки за намалување на степенот на исхемично оштетување на миокардот. Некои автори сметаат дека големо подобрување би се постигнало со инхибицијата на ензимот моноамин оксидаза (MAO) кој предизвикува уништување на митохондриите, а други, пак, сметаат дека пониска температура во текот на CPB има подобар ефект отколку повисока температура и се намалува ризикот од периперативното оштетување на ендотелот на крвните садови.

Во педијатриската популација има скромни искуства за реперфузионите и исхемични промени на миокардот. Потребни се дополнителни истражувања, поефикасни постапки и процедури со цел скратување на времетраењето на CPB и периодот на реоксигенација. Така, во студијата на Caputo и соработниците е докажано дека кај цијаногените комплексни срцеви мани е потребна ефикасна контрола на реоксигенацијата за време на CPB [49].

M. Cherif го испитувал ефектот на Gab1 (Grb2 поврзани врзувачки протеин 1), протеин кој е неопходен за преживување на фибробластите и одржување на нормалната функција на миокардот, а во студијата на M. Shirakawa и соработниците [50, 51] се потврди дека пропофолот е кардиопротективен анестетик во текот на кардиохируршка интервенција и се препорачува негово користење.

---

### *1.5.1 Кој е механизмот на исхемија и реперфузија на миокардот?*

Постојат две претпоставки за механизмот на оштетување на ткивото.

Првата претпоставка е дека при исхемија настануваат микроваскуларни промени поради зголемената пропустливост на артериолите и капиларите. Тоа предизвикува активација на ендотелните клетки и зголемено производство на слободни кислородни радикали како супероксиден анјон ( $O_2^-$ ), водороден пероксид ( $H_2O_2$ ), хидроксилни радикали (OH), пероксинитрит ( $ONOO^-$ ) и хипоклорид радикал ( $OCl^-$ ), кои го активираат инфламаторниот одговор [52]. Самото оштетување на крвните садови придонесува за дополнително ослободување слободни радикали. Истовремено, леукоцитите започнуваат со ослободување интерлеукини како одговор на инфламаторната реакција.

Втората претпоставка е дека во нормални услови ткивата содржат слободни радикали кои делуваат превентивно на евентуално оштетување. Меѓутоа, кога настануваат исхемични промени на ткивото, се намалува дејството на овие радикали, се забавува протококот на циркулација низ крвните садови и сето тоа придонесува за оштетување на веќе исхемичното ткиво [53].

При реализирање на СРВ се зголемува ризикот од појава на исхемично оштетување на миокардот. Се ослободуваат слободни кислородни радикали, се концентрираат во митохондриите и предизвикуваат оштетување. Истовремено, се активираат комплементарниот систем, производството на цитокини, неутрофилна адхезија и агрегација и инфламаторните каскадни реакции во кои централна улога имаат неутрофилите во производство слободни радикали [54, 55, 56].

Оксидативен стрес може да биде предизвикан и од разни интервенции или состојби како кардиоплегија, трансфузија на крв и крвни деривати, хемолиза, употребата на стероиди и слично. Сепак, нема доволно докази дека сите овие кондиции може да предизвикаат исхемични и реперфузиони промени на миокардот.

Сè уште се во доменот на претпоставки поради малиот број студии во педијатриска популација и се потребни дополнителни клинички иследувања и резултати да се дефинира улогата на оксидативниот стрес кај овие пациенти.

---

## 2. Разлика помеѓу педијатриска и адултна популација

Во неонаталната и адултната популација постојат различни пристапи при реализирање на процедурите од СРВ. Разбирањето на разликите овозможува соодветна заштита на миокардот на овие пациенти.

Во неонаталната популација поради анатомските и физиолошките карактеристики на циркулаторниот систем и иматурноста на миокардот (намален циркулаторен волумен во системската и пулмоналната циркулација, зголемената потреба од кислородна поддршка, рестриктивен циркулаторен проток во пулмоналната циркулација, хемодилуција, варијабилна хипотермија, низок перфузионен притисок, широк спектар на перфузионен проток) потребно е внимателно спроведување на СРВ.

### 2.1 Структурни и клеточни разлики

Срцето во педијатриската популација е со помал обем во однос на возрасните. Кај новородените миокардот е иматурен, неразвиен, почувствителен на исхемија во однос на адултната популација, и само 30% е контрактилно способен за работа, во однос на 60% кај возрасните. Во градбата на миоцитите доминира поголемо количество вода и колаген, кои директно делуваат на намалување на степенот на контрактилност [57].

Поради ова е намален капацитетот за дејствување на инотропни медикаменти, со намален preload (дијастолен притисок на срцето пред почеток на контракција) и afterload (системска васкуларна резистенција - притисок потребен да се совлада отворањето на аортните залистоци и навлегување на крвта во аорта). На клеточно ниво миоцитите се посиромашни со саркоплазматски ретикулум и митохондрии, но имаат повисока концентрација на цитохром С. Во градбата на клеточните мембрани има незаситени масни киселини, кои кај иматурниот миокард предизвикуваат дополнителни оксидативни промени [58].

---

Во однос на функционалноста на срцето во педијатриската популација, имаме нормални коронарни крвни садови и здрав миокард, за разлика од адултната популација, каде што постојат атеросклеротичните промени на коронарни садови.

## **2.2 Метаболни разлики**

Основната енергетска вредност на миоцитите во педијатриската популација се добива од гликоза и продуктите на анаеробниот циклус, а неретко поради зголемената потреба за енергија ги користи продуктите од метаболизмот на масни киселини, кетони и аминокиселини. Со ова се зголемува отпорноста на појава на исхемични промени на миокардот. Кај адултната популација речиси 90% од енергетската вредност отпаѓа од оксидација на масни киселини со долг синџир. Остатокот од 10% е од гликоза [59, 60].

## **2.3 Потреба од калциум**

Концентрацијата на калциум во педијатриската и неонаталната популација е ниска поради отсуството на ензимот АТР-аза и слабо развиениот ендоплазматски ретикулум, кој е главен извор на интрацелуларниот калциум [61, 62, 63]. Оваа состојба не овозможува доволна контрактилната функција и способност на миокардот, поради што растат зависноста и потребата на миокардот од екстрацелуларниот калциум.

## **2.4 Ензимска активност**

Кај деца со конгенитални срцеви мани постои хиперпродукција на слободни кислородни радикали кои не можат да се отстранат поради дефицитот на некои антиоксидантни ензими како каталаза (catalase), супероксид дисмутаза (superoxide dismutase), глутатион редуктаза (glutathione reductase) [64]. Во текот на cross-clamp на аорта, и во текот на реализирањето на СРВ при употреба на хипоперфузија настанува дополнително зголемување на слободните кислородни радикали и се потенцира хипооксијата [65, 66].

---

## **2.5 Осетливост на катехоламини**

Делувањето на катехоламините кај иматурен миокард е редуцирано и покрај тоа што бројот на бета-рецепторите е ист како кај адутите. Адреналинот и норадреналинот како инотропи се помалку ефективни од милринонот, кој спаѓа во групата инхибитори на фосфодиестераза III [67, 68].

## **2.6 Функционални и физиолошки разлики**

Во педијатриската популација во текот на дијастола заостанува мала резерва на крв што е недоволна за вршење нормална функција на миокардот [69]. Постојењето на вродените комуникации како DAP, foramen ovale може да предизвикаат пренасочување на крвниот проток од виталните органи за време на СРВ и да го загрозат животот на пациентот. Истовремено е намален протокот во системската циркулација, постои зголемен васкуларен отпор во пулмоналната циркулација, што доведува до дополнително оптоварување на миокардот и хипооксија [70, 71].

## **2.7 Функционални и физиолошки разлики по органи**

Во педијатриската популација функцијата на белите дробови е со помал капацитет отколку адултната популација. Се смета дека белодробното ткиво расте и созрева до 8 година. Изградено е од два функционални дела: белодробен паренхим и васкуларно корито, кои се подложни на оштетување во текот на спроведувањето на СРВ. Притоа настанува инфламаторна реакција, оштетување на ентоделот на капиларите, екстравазација на течноста и инфламаторните клетки во белодробниот паренхим предизвикувајќи белодробен едем, намалување на комплијансата и белодробниот

---

волумен. Тоа, пак, доведува до тешкотии и пролонгирање на потребата од користење на СРВ, а како крајна солуција се користи екстракорпорална циркулација [71, 72].

Нарушувањето на реналната функција во текот на кардиохируршката интервенција може да биде причина за влошување на општата состојба. Појавата на клинички знаци за АБИ зависи од комплексноста на кардиохируршката интервенција, како и од иматурноста на бубрежното ткиво. Во неонаталната популација, гломеруларната и тубуларната функција се недоволно развиени поради реноваскуларниот отпор и нискиот артериски притисок и доведува до намалување на концентрациската и дилуционата способност на бубрезите, и, последователно, намалување на реапсорпција и екскреција на натриум, нарушување на ацидобазната рамнотежа и слично [73,74].

Во педијатриската популација при користење на СРВ посебно внимание треба да се посвети на некои процедури како хипотермија, перфузија и намален артериски притисок. Ова индиректно делува на ослободувањето на вазоактивни материи како вазопресин, ренин, ангиотензин, катехоламини, кои доведуваат до ренална вазоконстрикција и редуцирање на реналниот проток низ бубрезите, доведувајќи до олигурија или краен исход анурија. Истовремено се појавуваат и знаци за акутна бубрежна инсуфициенција со покачување на деградационите продукти уреа и креатинин. Затоа, потребно е користење поголема количина течности за непречено одвивање на реналната функција. Но, од друга страна, треба да внимаваме да не предизвикаме задршка на течност во телото (негативен биланс) и дополнително оптоварување на срцето и на бубрезите [75, 76].

Со цел намалување на процентот на појава на ренална инсуфициенција по СРВ во Единиците на интензивна нега, се започнува со терапија со диуретици (Furosemide и Ethacrynic acid) за зголемување на диурезата и спречување на дополнителни ренални оштетувања. Во некои кардиохируршки центри во постоперативен протокол е поставување катетер за перитонеална дијализа со цел превентивно делување на појава на можни бубрежни компликации [77, 78].

Во текот на одвикнувањето од СРВ, нарушувањето на хепаталната функција може да биде една од причините за зголемениот морбидитет и морталитет. Тоа се должи на иматурноста на хепаталното ткиво и промените во функционирањето на хепарот. Созревањето на функцијата на хепарот трае до втората година од животот и може да настанат нарушувања во коагулацијата и хемостазата со намалена продукција на



---

коагулационите фактори, продолжено протромбинско време (РВ), активирано парцијално тромбoplastинско време (аРТТ), намалено ниво на фибриноген и намален број тромбоцити [79, 80].

Сите овие фактори доведуваат до крвавење во текот на кардиохируршката интервенција и притоа се користат декантирани еритроцити, тромбоцити, криопреципитат и свежосмрзната плазма. Неретко се употребуваат и антифибринолитици како аминокaproична киселина (amilocarpoic acid) и транексамична киселина (tranexamic acid), кои ја намалуваат потребата од давање трансфузија на декантирани еритроцити или тромбоцитна маса. Според некои студии, тој процент кај некои оперирани деца може да изнесува од 58 до 71% [81, 82].

Во неонаталната популација поради иматурноста на организмот контролата на метаболизмот на глукозата е варијабилна од периоди на хипергликемија до периоди на хипогликемија. Ова се должи на смалените резерви на гликоген во хепар и намалената синтеза на глукоза. Хипогликемијата е почеста појава кај деца со вродени срцеви мани, но во текот на кардиохируршката интервенција поради примање инфузиони раствори со глукоза или декстроза се зголемува нивото на шеќерот во крвта и настанува хипергликемија [83, 84].

Хипергликемијата во одредени услови може да предизвика тешки невролошки нарушувања со клиничка манифестација на мозочна исхемија. Тоа настанува во состојби на кетоацидоза и енормно користење на АТР.

Овие сознанија се потврдени за адултната популација, а за педијатриската популација сè уште нема доволно податоци. Според De Ferranti и соработниците во една клиничка студија спроведена во Boston's Children's Hospital, кај 171 доенчиња со дијагноза TGA (Transposition of great arteries), кај кои е извршена операција (Switch operation), докажале дека хиперемидата нема корелација со појава на невролошки промени [59].

Во некои студии се препорачува одржување на нивото на гликемија на повисоки вредности со цел избегнување церебрална исхемија која би можела да се појави во текот на перфузијата [86, 87].

Се смета дека мозокот е најчувствителен орган на промените кои настануваат во тек на СРВ. Тие настануваат како резултат на разни хируршки и перфузиони процедури,

---

но и на директни трауматски повреди кои доведуваат до невролошки оштетувања во постоперативниот период. Инциденцата на појава е 2-30% [88, 89].

Во адултната популација најчесто настануваат како компликација на тромбемболија по трауматска повреда. Во педијатриската популација во раниот постоперативен период клинички се манифестираат како конвулзии, нарушувања во срцевата работа и дишењето, а подоцна како когнитивни нарушувања, пролонгиран хореоатетотичен синдром, промени во моториката и слично [90].

Со цел, избегнување постоперативни невролошки нарушувања, во текот на СРВ се користи умерена хипотермија (33-34 степени), која обезбедува заштита на мозочното ткиво од несакани последици [91, 92].

Со тоа настанува намалување на метаболните процеси на мозокот на најниско ниво со истовремено одржување на церебралната циркулација. Оваа процедура ако трае подолг период може да предизвика дополнителни мозочни оштетувања и тогаш како алтернативна постапка се користи намалување на протокот за време на СРВ. Постојат многу мал број студии кои ги потврдуваат овие искуства. Bradley и соработниците во студија со спроведена во тек од 4 години утврдиле корелација помеѓу намалениот проток во тек на СРВ и подоцнежна појава на когнитивни нарушувања [93].

Во текот на кардиохируршката интервенција, заштитата на мозокот е од приоритетно значење. Постојат повеќе процедури кои се применуваат за време на спроведувањето на СРВ со цел овозможување максимална заштита, како одржување адекватен перфузионен притисок, соодветна концентрација на кислород, намалување на инфламаторната реакција на стероиди, намалување на ризикот за појава на воздушна емболија. Исто така, многу се внимава на дополнителните постапки во текот на СРВ како регулација на температура, ацидобазна рамнотежа, контрола на вредностите на гликемија, намалена примена на хемодилуција и слично [93, 94].

---

### 3. Процедури и постапки при кардиохируршка интервенција

#### 3.1 Кардиопулмонален бајпас (CPB)

Во текот на кардиохируршката интервенција постојат многу фактори кои делуваат на текот, процедурите и резултатите на тропонинот во постоперативниот период. Пред сè, се мисли на спроведувањето на кардиопулмонален бајпас, кој е од витално значење за спроведување на повеќе процедури и постапки.

Во раните педесетина години од минатиот век почнало да се размислува за употреба на „кислородна пумпа“, која ќе ја игра улогата на „бескрвно оперативно поле“ со цел реализирање отворена операција на срце. Во 1950 година со методата на венеоклузија со помош на хипотермија спроведена од д-р Bigelow и соработниците покажале дека е можно преживување на куче претходно оладено на 20 степени Целзиусови. Во 1952 година Lewis и Taufic се првите хируршки оператори кои употребиле хипотермија за венска оклузија за хируршки третман на атријален септален дефект ASD кај човек. Д-р John Gibbon Jr. прв пат во текот на кардиохируршка интервенција ги употребил екстракорпорална циркулација и оксигенација, поради што се смета за основоположник на кардиопулмоналниот бајпас CPB.

Оттогаш до ден-денес CPB технички се развива и се усовршува со цел добивање подобри постоперативни резултати. Голем предизвик е создавање „идеален“ CPB кој максимално ќе се користи и ќе функционира во текот на кардиохируршка интервенција кај новородени деца стари по неколку дена [34, 61, 76, 95, 96].

Подолготрајната употреба на CPB може да предизвика појава на системски инфламаторни реакции, вклучувајќи ги хуморалниот и клеточниот имунитет. Овие комплексни реакции, од друга страна, можат да генерираат мултиорганска дисфункција со клинички знаци на коагулопатија, респираторна, хепатална, бубрежна инсуфициенција, исхемија и некроза на миокардот. Затоа, треба да се посвети големо внимание на правилното и адекватно реализирање на повеќето постапки и процедури од CPB [97, 98].

---

### 3.1.1. Хипотермија

За време на спроведување на СРВ, хипотермијата е една од најважните компоненти чија примена овозможува нормална функција на целиот организам во услови на намалена потрошувачка на кислород и намален проток низ ткивата. Притоа функционирањето на клеточниот метаболизам и користењето на енергија (АТР) се сведени на минимално ниво, при што настанува значително зголемување на интрацелуларниот натриум и калциум и може да предизвика проблеми во функционирањето на срцевата функција. Затоа треба внимателно спроведување и постепено намалување на телесната температура [99,1 00 ].

На степенот на хипотермијата големо влијание имаат возраста, телесната маса и физичката кондиција на пациентот, времетраењето и комплексноста на вродената срцева мана. Најчесто се користи блага хипотермија (30-34 C), поретко умерена (25-30 C), а во многу ретки случаи и длабока хипотермија (18-22 C). Блага и умерена хипотермија се користи кај постари деца и адолесценти каде што хируршкиот пристап и техничката поддршка полесно се спроведуваат поради големината на венските канули кои се поставуваат во V.cava superior et inferior. Исто така, блага и умерена хипотермија се користи кај полесните форми на септални дефекти ASD, VSD или замена на аортна валвула. Кај неонатуси и доенчиња со комплексни цијаногени вродени срцеви мани претежно се користи умерена и длабока хипотермија. Кај деца кои се со CoAo (коарктација на аорта), interrupted aortic arch (прекинат аортен лак), MAPCA (major aortopulmonary collateral arteries), независно од возраста и физичката кондиција, се користи длабока хипотермија со цел обезбедување „бескрвно поле“ за подобра визуелизација на срцевото ткиво [101, 102].

При несоодветна и долготрајна употреба на хипотермија може да се предизвикаат оштетувања на мозочното ткиво. Промените примарно настануваат во крвните садови на мозокот, т.е. појавата на микроемболии кои ја нарушуваат церебралната циркулација која во подоцнежните периоди може да предизвика невролошки и когнитивни нарушувања

---

[103]. Кај 10-25% од оперираните деца постои можност на појава на постоперативни невролошки нарушувања.

Церебралниот проток е регулиран од неколку контролирани параметри од кое најголемо влијание има „мозочната авторегулација“. При длабока хипотермија нејзиното влијание се намалува и тогаш церебралниот проток зависи од средниот артериски притисок. За среќа, во тие услови мозочното ткиво има потреба од мал проток поради намалениот церебрален метаболизам и намалената потреба од кислород.

Со цел избегнување на негативните последици од хипотермија и намалување на појавата на невролошки нарушувања, во некои кардиохируршки центри осум часа пред почетокот на интервенцијата интравенски се аплицираат кортикостероиди, најчесто метилпреднизолон [104, 105].

По реализирањето на CPB се започнува со затоплување на организмот. Најновите препораки се дека мозокот е подобро заштитен ако по интервенцијата настанува постепено затоплување. Наглото затоплување доведува до системска хипертензија, зголемен васкуларен отпор и церебрална исхемија. Исто така, подобри резултати се постигнуваат ако се користат вазодилататори.

### ***3.1.2. Хемодилуција***

Хемодилуција е честа кондиција која се јавува при спроведување на CPB и предизвикува нарушување на вискозноста на крвта. Истовремено, може да се појават и анемија, денатурација на протеини, намалување на коагулациони фактори што резултираат со појава на коагулопатија, промени во хемостаза електорлитен дисбаланс, ткивен едем и ослободување на стрес хормони. Хипотермијата и намалениот циркулаторен проток доведуваат до дополнителни промени во микроциркулацијата со пад на вредностите на хематокритот, кој може во некои случаи да достигне и до 10% [106].

Во педијатриската популација потребниот волумен на крв изнесува 50-85 ml/kg TT. По завршувањето на интервенцијата во процесот на затоплување, кога телесната температура се зголемува и потребите на кислород се зголемуваат, се очекува покачување на нивото на хематокритот. Според неколку автори, кај децата кои имале пониско ниво на

---

хематокрит од 20% настапило влошување на оксигенацијата и имало потреба од дополнителна интервенција како трансфузија на крв и крвни деривати [107, 108]. Во повеќето кардиохируршки центри се практикува нивото на хематокрит да се одржува помеѓу 25-30 % со помош на умерена хипотермија и зголемена потрошувачка за кислород за виталните органи [109].

### *3.1.3. Ацидобазна рамнотежа*

За време на реализирање на СРВ, одржувањето нормална ацидобазна рамнотежа е од големо значење. Досегашните искуства се однесуваат претежно на адултната популација каде што се користат две стратегии: рН-stat и alpha-stat стратегија, чија главна цел е одржување нормални вредности на рН и рСО<sub>2</sub> при хипотермија.

При alpha-stat стратегија, рН вредноста на крв е 7,4, а телесната температура изнесува 37 степени. Ова се врши со помош на авторегулацискиот церебрален систем и одржување нормален церебрален проток, со што се подобрува постоперативното затоплување без метаболни нарушувања.

рН-stat стратегијата користи додавање на СО<sub>2</sub> во оксигенаторот (контролор на гасови), при тоа се постигнува рН од 7,4 и се стреми кон задржување на температура од 37 степени. Овие две стратегии се важни за одржување на ацидобазната рамнотежа во текот на хипотермија во текот на СРВ [110, 111].

Досегашните скромни искуства покажаа дека во педијатриската и неонаталната популација подобри искуства имале со користење на рН-stat студијата поради подобра оксигенација на мозочното ткиво и подобар церебрален проток [112].

Една неодамнешна студија докажа дека кај доенчиња под 9-месечна возраст со спроведување на рН-stat стратегија при длабока хипотермија имале помал морталитет. Некои автори, пак, препорачуваат комбинирана стратегија; рН-stat стратегија при затоплување, а alpha-stat стратегија при длабока хипотермија. Целта е да се постигне ацидобазна рамнотежа во нормални граници, што овозможува добар миокарден проток и ударен волумен, а во подоцнежниот период намалување на стапката од можни невролошки нарушувања [113].

---

#### ***3.1.4. Инфламаторен одговор***

За спроведување на СРВ настанува комплексна интеракција на крвните клеточни елементи со механички делови од СРВ, при што настануваат повреди на сидовите на крвните клетки. Притоа доаѓа до активација на комплементот и активирање на инфламаторниот и имуниот систем со цел одбрана на организмот. Во педијатриската популација имуниот систем е иматурен, недоволно развиен и постои ризик од појава на зголемен морбилитет и морталитет. Затоа, се користат повеќе терапевтски постапки за да се намали ризикот од појава на дополнителни инфекции. Најчесто се применуваат кортикостероиди, профилактиска доза на антибиотик, инхибитори на протеаза и фосфодиестераза, антиоксиданси и инхибитори на комплементот. Доколку не се спроведат овие постапки, постоперативно може да се појави акутен респираторен дистрес, пулмонална хипертензија со пулмонален едем, миокардна дисфункција, циркулаторен колапс, сепса [114, 115, 116].

#### ***3.1.5. Системски крвен проток***

Оптималниот системски крвен проток зависи од телесната маса и системската перфузија низ органите. Во текот на спроведување на СРВ се препорачуваат вредности на системски проток според телесната тежина наведени во Табела бр. 1. Се забележува дека со зголемување на телесната тежина и аналогно на тоа и возраста, системскиот крвен проток се намалува.

**Табела број 1.** Потребен системски крвен проток за време на CPB

телесна тежина (kg)	вкупен проток при CPB (mL/kg/min)
под 3 kg	150-200
3-10 kg	125-175
10-15 kg	120 -150
15 -30 kg	100 -120

(преземено од Book Thoracic Cardiovascular surgery 2007)

Ова е посебно важно за нормално функционирање на виталните органи во текот на интервенцијата, со цел обезбедување адекватен проток низ миокардот, мозокот, бубрезите и надбубрежните жлезди. Церебралната и системската перфузија може да се следат преку мерење на индиректни параметри како срцевиот индекс, мерење на средниот артериски притисок, сатурација на венска крв од југуларна вена, церебрална оксиметрија, ацидобазен статус, плазма лактати, и дневна диуреза [60, 69, 108].

### **3.1.6. Заштита на миокард**

Миокардот во педијатриската популација е во посебна „клиничка кондиција“. Од една страна, е недоволно развиен и иматурен, поради што пумпната функција е намалена, а, од друга страна, поради вродената срцева мана е со хронична цијаноза како резултат на зголемениот пулмонален проток низ белите дробови, кој ретроградно го оптоварува левото срце и доведува до миокардно страдање. Но, и покрај оваа состојба, миокардот во детската популација е многу поотпорен на исхемично страдање отколку адултите.



---

Овие состојби дополнително ја усложнуваат состојбата кај децата со вродена срцева мана зашто за нормално функционирање на срцето е потребно максимална оксигенација коригирана метаболна средина и адренергична стимулација [116, 117].

Посебно внимание во текот на кардихируршката интервенција се посветува на миокардната заштита. Тоа значи да се обезбедат претходни услови за спроведување кардиоплегија, што подразбира прво пациентот да се приклучи на СРВ, да се направи cross-clamp на аортата и потоа да се започне со апликација на колоидните раствори во коренот на аортата. На тој начин се постигнува асистолија, намалување на функцијата на срцевиот миокард, намалување на температурата на миокардот и намалување на метаболните потреби за кислород (пациентот претходно е поставен на СРВ, кој на вештачки начин ги одржува функциите на срцето и на белите дробови). Во колоидните раствори има зголемена концентрација на калиум, пониска концентрација на калциум од серумскиот калциум, кои се одговорни за деполаризација на клеточната мембрана на миоцитите и магнезиум, кој е многу важен за постоперативната функција на миокардот. Во текот на интервенцијата, колоидните раствори може да се аплицираат во повеќе наврати со цел константно одржување на асистолија [117].

Кардиоплегијата претежно се спроведува во адултната популација со многу добри постоперативни резултати. Во педијатриска и неонатална популација искуството е многу скромно бидејќи се користи во ретки случаи, како при вродени срцеви мани со тешка аортна инсуфициенција и изразена вентрикуларна хипертрофија [117, 118].

### ***3.1.7. Ултрафилтрација***

Ултрафилтрацијата е редовна процедура која се изведува при СРВ со цел спречување на акумулација на голема количина течност. Причината на настанување е зголемената хемодилуција, која настанува во текот на СРВ и индицира зголемување на капиларната пропустливост и зголемување на екстрацелуларниот волумен. Постојат повеќе техники на ултрафилтрација; конвенционална, дилуциона и изменета модифицирана ултрафилтрација [119].

---

Конвенционалната ултрафилтрација се користи во текот на СРВ или кога венската циркулација е доволна за да се овозможи филтрација.

Дилуционата филтрација е поефективна за отстранување воспалителни медијатори кои се појавуваат во текот на инфламациската реакција.

Модифицирана ултрафилтрација (MUF) се користи по одвикнување од СРВ и пред апликација на Protamine преку аортната или веновенска канила.

За да се одржи стабилен циркулаторниот волумен на крвта, се користат претходно утврдени параметри: времетраење, хематокрит од 40% и употребен волумен на течност. На овој начин се избегнуваат можните несакани ефекти од MUF како пролонгиран СРВ, продолжено крвање, хипотермија, зголемување на концентрацијата на хепарин и антифибринолитични агенси и слично. Понекогаш се користат комбинирани техники од ултрафилтрации со цел постигнување подобри резултати [120, 121].

### **3.1.8. Антикоагулација**

Хепаринизацијата на системот од канили се врши со хепарин 4 mg/kg и е неопходен сегмент за правилна функција на СРВ. Целта е спречување на појава на дисеминирана интраваскуларна коагулација DIC. Меѓутоа, ако се пролонгира употребата на хепаринот, доведува до тромбоцитопенија, која дополнително треба да се третира со директни инхибитори на тромбин [ 122].

По завршувањето на СРВ, при појава на крвање се аплицира протамин (protamine sulphate). Треба да се внимава за дозирањето зашто сè уште се нема доволно искуство во педијатриската популација. Исто така, во одредени случаи дозата на протаминот може да се зголеми поради неможноста при ултрафилтрација хепаринот да се елиминира [123].

Одредени клинички искуства докажаа дека употребата на рекомбинантен фактор VIIa има подобри ефекти за спречување на постоперативно крвање, но носи значителен ризик од појава на тромбоза [124].

---

### **3.1.9. Технички делови од СРВ**

За нормално функционирање на апаратот за СРВ потребно е нормално функционирање на одреден дел од технички делови како пумпи, оксигенатори, артериски и венски циркулаторен систем од канили кои треба одлично да функционираат за да имаме нормално спроведување на кардиопулмоналниот бајпас.

## **4. Ренална инсуфициенција**

Во текот на реализирање на СРВ, постои ризик од појава на ренална дисфункција. Предоперативната кондиција на бубрезите, намалениот срцев аутпут, должината на времетраење на СРВ, хипотермијата се многу важни фактори кои влијаат на бубрежниот проток и перфузија [125].

Во неонаталната и педијатриска популација поради иматурноста на бубрежното ткиво функцијата на гломеруларната и тубуларна филтрација се намалени и дополнително го ограничуваат реналниот проток на крв низ кортикалниот и медуларниот дел. Како резултат на оваа шокова состојба, се зголемува ослободувањето на антидиуретскиот хормон (Vasopresine) со задршка на течност и дополнително го оптоварува организмот.

Во текот на реналната дисфункција доаѓа до активација на хормонскиот систем ренин-ангиотензин-алдостерон, кој доведува до задршка на натриум во клетката, екскреција на калиум и предизвикување јака вазоконстрикција на артериолите [126].

Се смета дека овие кондиции се резултат на стресната шокова состојба од кардиохируршката интервенција и би требало да се стабилизираат во тек на 48-72 часа по СРВ. Но во некои случаи настанува влошување на општата состојба и појава на постоперативни компликации. Диурезата се намалува до појава на олигурија и анурија, а деградационите продукти уреа и креатинин се зголемуваат, што претставува знак за ренална инсуфициенција. Понекогаш и покрај употребата на инотропна и диуретска медикаментозна терапија олигурија перзистира.

---

Во некои кардиохируршки центри следењето на дневната диуреза (4 ml/kg/min) е индикатор за поставување на перитонеален катетер, заради намалениот уринарен аутпут. Во принцип кај оперирани деца кои се со постоперативна ренална инсуфициенција веднаш се аплицира перитонеален катетер и се започнува со спроведување перитонеална дијализа [127, 128].

## 5. Хепатална инсуфициенција

Појавата на клинички знаци за акутна хепатална инсуфициенција во постоперативниот период е знак за прогресивно влошување на општата состојба. Најчеста причина се циркулаторните промени, намален системски проток низ хепарот, зголемен притисок во големите вени кој ретроградно делува на портниот систем и предизвикува исхемично оштетување на хепатоцитите. Клинички се манифестира со појава на жолтица, крвање, нарушување во хемостаза со пролонгирање на протромбинското време, асцит, хипотензија и енцефалопатија. Пациентот веднаш се сместува на ЕИТ, се започнува со кислородна поддршка, следење на виталните параметри и постојан мониторинг на менталниот статус.

Манифестно крвање од GIT најчесто настанува поради постоперативна портна хипертензија. Нарушувањето на факторите на коагулација се следи преку соодносот PT/INR, кој е многу важен прогностички маркер [129]. Третманот е со супституција на фактор VII, потоа свежосмрзната плазма и во поретки случаи трансфузија на декантирани еритроцити.

Аситот се јавува поретко, меѓутоа може да биде лош прогностички знак со нагло влошување на општата состојба. Клинички се манифестира со прекумерна абдоминална течност и хипоалбуминемија. Третманот е ригорозно следење на внес и изнес на течности, ординирање на диуретска терапија (spironolactone, furosemide ), а во некои случаи и парацентеза [130].

Најчеста причина за појава на хепатична енцефалопатија е пролонгирана хипотензија или длабок електролитен дисбаланс. Хиперамонемија е главната причина за

---

тоа [131, 132]. Кај овие пациенти во некои случаи настанува зголемување на интракранијалниот притисок и предизвикување на интракранијално крвање.

Третманот на хепатична енцефалопатија е мониторинг со следење на менталниот статус, EEG мониторинг, а во случаи каде што имаме зголемен интракранијален притисок се прави СТ на мозок. Сепак, оваа процедура во денешно време е контроверзна бидејќи немаме сигурни и евидентни докази за подобар исход кај пациенти со реализиран СТ на мозок [133].

## **6. Механичка вентилација**

По кардиохируршката интервенција оперираните пациенти се трансферираат во ЕИТ седирани и интубирани. Постои зголемен ризик од појава на постоперативна белодробна дисфункција која значајно ја влошува респираторната функција. Причината е комплексна, мултифакторијална и зависи од комплексноста на вродената срцева мана, времетраење на СРВ, општа анестезија, зголемување на микроваскуларната пермеабилност на белите дробови и пулмоналната васкуларна резистенција, агрегација од леукоцити и тромбоцити, редукција на виталниот капацитет итн. [134,135].

Механичката вентилација на белите дробови предизвикува механички и биолошки трауми. Со зголемувањето на зададениот волумен (tidal volume TV) и зголемениот респираторен притисок се предизвикува механичко оштетување и колабирање на алвеолите, кои стануваат афункционални за соодветна размена на гасови. Според Dreyfuss и соработниците, при механичка вентилација со висок зададен волумен настанува повисок транспулмонален притисок, кој е основна причина на пулмонална повреда [136]. Овие повреди предизвикуваат активација на каскадна реакција на инфламаторен одговор на цитокини, леукоцити, активација на комплементот, со што се предизвикуваат локални воспалителни промени на белите дробови кои дополнително ја намалуваат респираторната функција [137].

Клинички се манифестираат како ателектаза, плеврална ефузија, респираторен дистрес синдром и постоперативна хипоксемија без клинички симптоми [138, 139].

Ателектазата се третира со агресивна физикална терапија и инхалаторна терапија, за третман на плевралната ефузија се аплицира торакален дрен и се мери количината на

---

дренираниот екстракт. Според Сапр и соработниците [140], раната екстубација некаде 9 часа по кардиохируршка интервенција е добар знак за намален степен на морталитет по кардиохируршка интервенција и намален престој на ЕИТ.

Третманот е што е можна порана екстубација уште во првите 6-8 часа, а доколку состојбата дозволува, можна е екстубација и во операциона сала. На тој начин се намалува процентот на појава на компликации во постоперативниот период и престојот во ЕИТ [141].

## **7. Престој на Оддел за интензивна нега и терапија**

Мониторингот спроведуван во текот на кардиохируршката интервенција продолжува во постоперативниот период на Оддел за интензивна нега и терапија (ЕИТ) и претставува комбинација од повеќе клинички процедури како евалуација на интервенцијата, функцијата на миокардот и односот помеѓу системската и пулмоналната циркулација.

Стандарен 24-часовен мониторинг во ЕИТ опфаќа ЕКГ мониторинг (срцева акција, аритмија), следење на витални параметри, кислородна сатурација, мерење артериски притисок, централен венски притисок, температура, баланс на течности (input, output) и мерење 24-часовна диуреза.

Посебно внимание се посветува на затоплувањето до 36,5 степени, контрола на крвавењето, параметрите на механичка вентилација, нарушување на електролитниот баланс и ацидобазната рамнотежа. Во овој период е многу важно да се одржи соодветна миокардна функција и проток, правилна срцева работа, соодветен васкуларен проток и миокардна контрактилност [142].

Евалуацијата на миокардна функција во постоперативниот период се следи преку клинички знаци и хемодинамиски испитувања и ехокардиографски преглед на срцето.

Како први клинички знаци се боја и температура на кожа и видливи слузници, палпабилен периферен пулс, артериска тензија и уринарен output [143].

Од биолошките маркери се користи тропонин како постоперативен индикатор за степенот на исхемично оштетување на миокардот. Во првите два дена е покачен како

---

резултат на периперативните интервенции, а подоцна опаѓа. Доколку во подоцнежниот период е со високи вредности, тоа е знак за пролонгирано исхемично оштетување на миокардот. Мерењето на лактатите е знак за присутен анеробен метаболизам со хипооксија и ткивна исхемија [145].

Со доплер и ехокардиографскиот преглед на срцето се добиваат многу важни податоци за постоперативната состојба и функција на срцето. Се анализира пумпната функција на коморите, срцевата кинетика, следење на функцијата на валвулите, мерење на ежекционата фракција и слично. Во поретки случаи се прави и катетеризација со ангиографија за евалуација и евентуално ревизија на шантови од типот на Blalock-Taussig, евалуација на кардиопулмоналните шантови и анастомози или мерење резидуални притисочни градиенти во лева и десна комора [146].

Најголема постоперативна компликација е намалениот срцев output. Настанува како резултат на намалување на контрактилната способност на миокардот, поради хемодинамиски нарушувања поради несоодветен интраваскуларен волумен и покачен afterload (вазоконстрикција, хипотермија, користење медикаменти).

Третманот е следење на општата состојба (механичка вентилација, корекција на електролитниот баланс, терморегулација, соодветна перфузија, трансфузија на крвни деривати, користење инотрона терапија) [147, 148, 149].

## **8. Инотропна поддршка**

И покрај техничките усовршувања на СРВ со цел подобрување на заштитата на миокардот, постои голема потреба од користење инотропни медикаменти. Целта е намалување на ризикот од појава на низок миокарден проток во постоперативниот период. Најголем придонес на користењето на инотропите е брзото одвикнување од СРВ [150].

Инотропното делување на медикаментите овозможува зголемување на контрактилната способност на миокардот, кое настанува како резултат на зголемување на пропустливоста на мембраната на миоцитите за калциум јон. Со навлегувањето во клетката, калциум јонот се поврзува преку тропонин ТсС за тропомиозинот кој предизвикува скратување на саркомерата и контракција на клетката [151].

---

Постојат два механизми на делување на инотропи; првиот со активација на бета рецептори и инхибиција на ензимот фосфодиестераза, при што катехоламините делуваат на бета-рецепторите и крвните садови лоцирани во миокардот, овозможувајќи подобра пумпна функција и зголемена срцева акција. Вториот механизам на делување е преку сАМР (цикличниот аденозин монофосфат), кој ја зголемува активацијата на РКА (протеин киназа) ензим, кој преку циклусот на фосфорилација во миоцитите делува на зголемување на контракцијата. Фосфодиестеразите се ензими кои го инхибираат влијанието на сАМР. Кога количината на фосфодиестеразите во миоцитите е ниска, сАМР не ја активира доволно РКА, која индиректно делува на зголемување на контрактилноста на миоцитите. Инотропите кои спаѓаат во оваа група на делување се инхибитори на фосфодиестеразата и ја зголемуваат контракцијата на миоцитите [152].

Многу кардиохируршки центри инотропната поддршка ја започнуваат во текот на СРВ и ја продолжуваат во постоперативниот период. Постојат разни модалитети, со кој инотроп да се започне и со кој да се продолжи во текот на интервенцијата. Секако, долгогодишното лекарско искуство и практика им овозможуваат користење медикаменти кои се со најдобри терапевтски индикации. Од нив ќе ги спомнеме Dopamine, Dobutamine, Epinephrin (Adrenaline), Norepinephrine (Noradrenaline), Isoprenaline, Amiodarone, Milrinone итн. [153, 154].

## **9. Време на клемување на аорта (X-clamp Aortic cross-clamping time)**

Хируршка постапка на клемување на торакална или торако-абдоминална аорта. Се користи во кардиохируршките интервенции за намалување на протокот низ аортата. Клемувањето на аортата може да доведе до брзи и витално загрозувачки компликации на повеќе органски системи.

Примарно оваа постапка го зголемува срцевиот afterload (притисок што треба да се совлада за да се потисне крвта во аортата), ударниот волумен на срцето и индиректно го зголемува артерискиот притисок [155].

Времетраењето на клемување на аорта се настојува да трае што е можно пократко, со цел избегнување дополнителни оштетувања. Пролонгирањето доведува до зголемување на системскиот васкуларен отпор и намалување на кардиалниот output. Ова настанува



---

поради намалениот хидростатски притисок кој се појавува како резултат на зголемената транскапиларна размена на течности.

Најчеста локација на клемување на аорта е торакалниот сегмент и се посветува големо внимание на крвниот проток под сегментот на клемувањето, поради појава на можни исхемични појави на долниот дел од телото. Посебно се следат бубрежната функција и циркулацијата на долните екстремитети.

Според студијата на Омеје и Roguban, искуствата говорат за користење на пократок временски интервал на клемување на аорта. Нивните искуства говорат за подобри постоперативни резултати доколку времетраењето е под 20 минути [156].

Како најчеста постоперативна компликација по клемувањето на аортата е артериска хипертензија, која се манифестира во првите неколку часа. Потоа следува крвавење, трауматска повреда на n. phrenicus, а во поретки случаи и хилоторакс. Овие се дел од можните компликации, но во многу ретки случаи се изолирани [157].

Од досега изнесеното, видовме дека периперативните и постоперативните процедури се комплексни и се настојува нивното спроведување да се сведе на најкраток можен период. Постојат дилеми дека подолготрајни и комплексни процедури носат ризик за појава на исхемични и некротични промени на срцевиот миокард. Тоа, пак, од друга страна, се верифицира со покачени вредности на тропонинот.

Се чини дека тропонинот е ветувачки маркер во предвидувањето на раниот постоперативен тек во педијатриската популација по кардиохируршка интервенција. Максималните вредности во првите 24-48 часа имаат голем удел во предвидувањето на појава на тешки постоперативни компликации и времетраењето на постоперативниот третман на ЕИТ.

Поради тие причини неопходни се иследувања за тропонинот за да се проверат и да се разјаснат дел од поставените дилеми. Се надеваме дека преку оваа научно-истражувачка работа ќе успееме да го утврдиме тоа.

---

## 2. МОТИВ НА ИЗРАБОТКА

Според литературните податоци, вродените срцеви мани се на прво место, од сите конгенитални аномалии во неонаталната популација. Потврдено е дека на секои 1000 новородени деца се раѓаат 8 новородени со срцева аномалија.

Со започнувањето на проектот за неонаталната кардиохирургија во нашата земја се отвори ново поглавје во третманот на вродените срцеви мани. Како дел од кардиохируршкиот тим, директно сум вклучена во постоперативното следење, водење и спроведување на медикаментозна терапија на оперирани деца по кардиохируршка интервенција. Самите интервенции се специфични и комплексни и може да предизвикаат витално загрозувачки состојби (крвавење, хипотензија, аритмија, cardiac arrest).

Кај дел од оперираните пациенти може да настанат исхемични промени на миокардот кои се манифестираат во првите 24-48 часа како резултат на периперативни и постоперативни процедури и постапки.

Во литературните податоци е потврдено дека тропонинот претставува кардиолошки биомаркер кој се користи за рано постоперативно следење на исхемични промени на миокардот, проценети преку неговата покачена вредност.

Кај нас досега не е спроведена студија која би ги следела оперираните пациенти со вродени срцеви мани во раниот постоперативен период. Притоа повеќе прашања остануваат неодговорени... Дали кај овие оперирани пациенти настануваат исхемични промени на миокардот проценети преку вредноста на тропонинот, која е корелацијата помеѓу ваквите промени и времетраењето на кардиопулмоналниот бајпас СРВ, времетраењето на клемување на аорта, престојот на ЕИТ, потребата од механичка вентилација, времетраењето на инотропна поддршка и слично.

Ова ми беше предизвик и мотив за изработка на докторска студија со цел барање одговор на поставените дилеми.

---

### **3. ЦЕЛИ НА ДИСЕРТАЦИЈАТА**

1. Целта на овој труд е да се следи корелацијата по кардиохируршка интервенција помеѓу покачените вредности на тропонинот на оперирани пациенти во раниот постоперативниот период со периперативни и постоперативните интервенции и процедури како времетраење на СРВ, времетраење на клемување на аорта, престој на Одделот за интензивна нега и терапија, времетраење на механичка вентилација (респираторна поддршка) и инотропна поддршка, појава на ренална или хепатална инсуфициенција.

2. Врз основа на добиените резултати, да се воведат алгоритам за постоперативно следење, водење и спроведување медикаментозна терапија на оперирани пациенти по кардиохируршка интервенција, во кој, покрај класичните методи на клинички и лабораториски иследувања, е вклучен и тропонинот.

---

## 4. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Станува збор за проспективна студија која се изведуваше во тек од две години со 85 селектирани деца со вродени срцеви мани од двата пола на кои е извршена кардиохируршка интервенција.

Оваа студија се реализираше на Универзитетската клиника за детска хирургија, на Одделот за интензивна нега и терапија и Одделот кардиологија при Универзитетската клиника за детски болести во Скопје. Податоците беа земени од медицинската документација на двете клиници (болничка историја и отпусно писмо).

Лабораториските испитувања се реализираа во биохемиската лабораторија на Универзитетската клиника за детски болести, Универзитетската клиника за детска хирургија и клиничка биохемија.

Критериуми за вклучување во испитуваната група беа пациенти со кардиопатија на кои им беше извршена кардиохируршка интервенција.

Селекцијата на пациентите за испитување се вршеше низ јасно дефиниран процес кој опфати придржување кон претходно дефинирани инклузивни критериуми за двете групи.

Родителите на децата кај кои е земен материјал за верификација на тропонин потпишаа информирана согласност.

Согласност за изведување на овие анализи е добиена од Институционалната етичка комисија во согласност со Хелсиншката декларација.

Основните анамнестички податоци кои се користеа беа пол, возраст, место на живеење, етничка припадност, телесна тежина, кислородна сатурација мерена со пулсоксиметар пред кардиохируршката интервенција, претходна кардиолошка терапија и вид на кардиопатија (верифицирана со ехокардиографски преглед на срце и со интервентна катетеризација). Истовремено се реализираше диференцијална крвна слика (за верификација на Hct).

Во оваа проспективната студија се опфатени 85 пациенти со вродена срцева мана, на возраст од 1 месец до 10 години, кои беа оперирани и поделени во две групи, и тоа:

---

- Група 1 опфаќаше оперирани пациенти на кои им беше извршена кардиохируршка интервенција без кардиопулмонален бајпас;

- Група 2 комплексни кардиопатии, која опфаќаше оперирани пациенти на кои беше реализиран кардиопулмонален бајпас.

Мерењето на вредностите на тропонин беше предоперативно, постоперативно во период од 12 до 48 часа и по интервал од 2 до 6 месеци.

Во текот на оперативниот зафат кардиопулмоналниот бајпас се реализираше на апарат Stockert Sorin 5.

По враќањето од операциона сала на Одделот за интензивна нега и терапија децата веднаш беа приклучени на инвазивни монитори од типот Medicor, Beneview Mennical и беа мерени виталните параметри (артериска тензија, централен венски притисок, срцева акција и респирации). Овие параметри се контролираа во текот на самата интервенција, а потоа продолжуваше нивното следење во ЕИТ. Секако, при каква било отстапка од нормалните референтни вредности, веднаш се реагираше со подесување на параметрите за респираторна поддршка или со медикаментозна интравенска или орална терапија.

Вредностите на тропонинот се мереа на апарат марка Imulight 2000. Тој е автоматизиран хемилуминисцентен имуноанализатор и користи ензимски амплифицирана хемилуминисценција со која се верифицираше супкласата на тропонин I. Крвта прво се центрифугираше и во добиениот серум се одредуваше вредноста на тропонинот I. Референтните вредности се во ранг од 0,20 до 0,30 ng/ml.

Првото мерење на вредностите на тропонин беше предоперативно.

Второто мерење беше реализирано во интервал од 12 до 48 часа кога се очекуваат највисоките вредности.

Третото мерење на тропонин се реализираше во период од 2 до 6 месеци по кардиохируршката интервенција со цел следење и утврдување на евентуално постоење на исхемични промени на срцето.

При првото и третото мерење на тропонинот, крв се земаше со венепункција од периферни вени, а при второто мерење од централниот венски катетер се земаше 1,5-2 мл

---

на крв за испитување на диференцијална крвна слика, АБС, деградациони продукти уреа, креатинин, хепатални ензими и јонограм. Овие биохемиски иследувања се реализираа на апарат Cobas Integra 400+Roshe. Крвта отстојуваше краток период во епруветата, се центрифугирше и потоа серумот се аплицираше во апаратот и во рок од 30 до 60 минути се добиваат назначените иследувања.

Во диференцијалната крвна слика се следеа вредностите на хемоглобин и хематокрит. Ако беа намалени, веднаш се помислуваше на постоперативно крвање и се даваше трансфузија на крв. Доколку беа утврдени покачени вредности на леукоцити (неутрофилија) и CRP, најверојатно стануваше збор за рана инфекција и се започнуваше со антибиотска терапија.

Мерењето на вредностите на АБС се вршеше на апарат Simens Rapit Point 400. Се земаше капиларна крв во посебни капиларни садови и веднаш се поставуваше на апаратот. При појава на респираторна ацидоза или алкалоза се вршеше корекција со респираторните параметри преку респиратор (вентилатор). При длабока метаболна ацидоза се вршеше корекција со бикарбонати.

По враќањето од операционата сала се продолжуваше со континуирана инотропна терапија ординирана на перфузор или пумпа, со цел подобрување на функцијата на срцевиот миокард и подобра перфузија на органите. Се продолжуваше со доза од 0,5 mcg/kg/min како инотропна поддршка за подобра перфузија, или се зголемуваше или се намалуваше во зависност од постоперативната кондиција.

Од биохемиските иследувања се следеа вредностите во јонограмот, пред сè на калиум К, натриум Na, магнезиум Ма и калциум Са. Најчесто почетните вредности на електролитите се очекуваа дека ќе бидат нарушени, но доколку перзистираа, веднаш се коригираа со супституција на јонски раствори.

Се следеа и деградациони продукти уреа и креатинин како важни показатели за бубрежната функција. Мерењето на диуреза се вршеше секој час (2-4 ml/kg/час). Се мереше преку поставен уринарен катетер и кеса во тек од едно деноноќие како 24-часовна диуреза. Појава на олигурија или анурија (<1 ml/kg/час) и покачени вредности на уреа и креатинин беа апсолутни индикатори за спроведување перитонеална дијализа. За покачени вредности на уреа се сметаат над 6,4 mmol/L (ранг 2,6-6,4 mmol/L) и креатинин над 104 umol/L (ранг 0-104umol/L).

---

Хепаталните ензими аспартат-аминотрансфераза AST и аланин-аминотрансфераза ALT се важни маркери за верификација на хепаталната функција. Покачените вредности беа први показатели за оштетување на хепаталното ткиво. Како покачени вредности на хепаталните ензими се сметаат за AST над 59 U/L (ранг 15-59 U/L), а за ALT над 72 U/L (ранг 9-72 U/L). Секако на ова делуваше и намалената перфузија во тек на оперативната интервенција.

Гореспоменатите биохемиски лабораторски иследувања и клиничките знаци се основни и првични параметри со кои може да се процени првичната постоперативна состојба на пациентите.

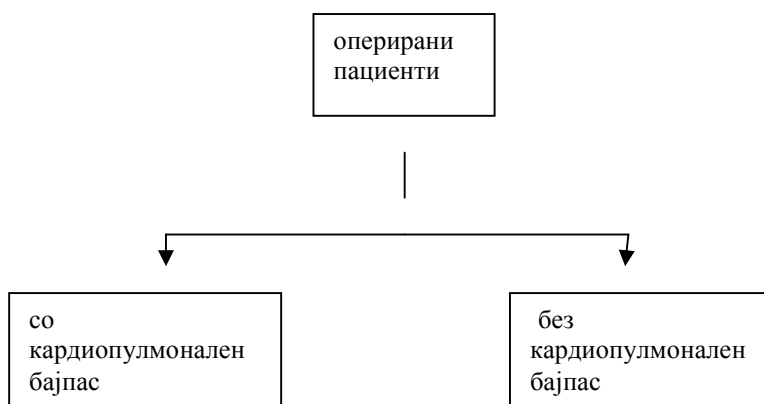
Доколку настапуваат било какви отстапки во вредностите на лабораториските испитувања или влошување на постоперативната кондиција, веднаш се спроведуваат дополнителни иследувања и инвестирации, сè со цел правилно водење на постоперативниот третман на оперираните пациенти.

---

## 5. РЕЗУЛТАТИ

Во ова истражување прикажани се резултатите добиени со обработка и анализа на податоците од 85 пациенти, и тоа 20 пациенти (23,5%) на кои им е извршена кардиохируршка интервенција без кардиопулмонален бајпас и 65 оперирани пациенти (76,5%) со кардиопулмонален бајпас.

Слика 5. Шематски опис на оперираните групи



Во текот на оперативниот зафат кардиопулмоналниот бајпас се реализираше на апарат Stockert Sorin 5.

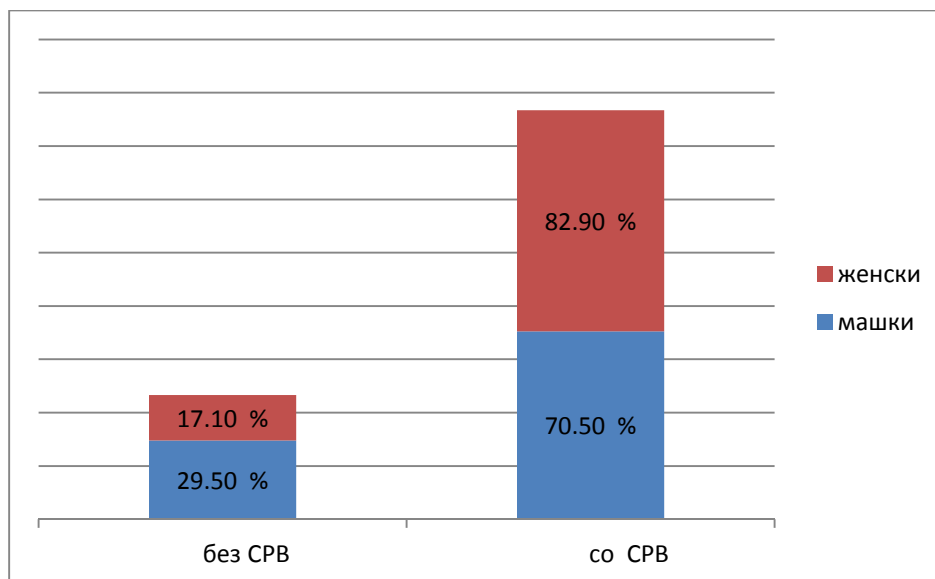
Половата дистрибуција беше презентирана со 85 оперирани пациенти (испитаници), и тоа 44 (51,7%) машки пациенти и 41 (48,2%) женски пациенти на кои им е беше извршена кардиохируршка интервенција. Во првата група од 20 оперирани пациенти (испитаници) кај кои не е реализиран кардиопулмонален бајпас, 13 пациенти беа од машки пол (29,5%), а 7 пациенти беа од женки пол (17,1%). Во втората група од 65 оперирани пациенти (испитаници) на кои беше реализиран кардиопулмонален бајпас, 31 пациент (70,5%) пациенти беа од машки пол, а 34 пациенти (82,9%) беа од женски пол (Табела 2).



Табела 2. Табеларен приказ на полова дистрибуција по групи на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас

Пол	без CPB	со CPB	Тестирани разлики
Машки 44	13 (29,5%)	31 (70,5%)	Chi-square = 8,44 p = 0,6
Женски 41	7 (17,1%)	34 (82,9%)	

Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди половата разлика во дистрибуцијата на оперираните пациенти (испитаници), а во зависност од нивниот пол Кардиохируршка интервенција беше реализирана повеќе кај машките пациенти (Табела 2, Слика 6).



Слика 6. Графички приказ на половата дистрибуција во групи на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас

Етничката структура на оперирани пациенти (испитаници) од групата без кардиопулмонален бајпас ја сочинуваа 12 (60%) оперирани пациенти од македонска, 7 (35%) од албанска и 1 (5%) од ромска националност. Во испитуваната група на оперирани пациенти ( испитаници) со кардиопулмонален бајпас 38 оперирани пациенти (58,5%) беа од македонска етничка припадност, 21 пациент (32,3 %) од албанска и 6 оперирани пациенти ( 9,23%) се од ромска етничка припадност (Табела 3).

**Табела 3.** Табеларен приказ на етничка припадност по групи на оперирани пациенти ( испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас

етничка припадност	без кардиопулмонален бајпас	со кардиопулмонален бајпас	Разлика
македонска	12 60%	38 58,5%	Chi-square = 12,4 P = 0,5
албанска	7 35%	21 32,3 %	
ромска	1 5%	6 9,23%	

Двете испитувани групи сигнификантно се разликуваат во однос на етничката припадност. Најголем број од оперираните пациенти (59,25%) се од македонска етничка припадност, потоа од албанската етничка припадност (33,6%) и во најмал процент (7,11%) од ромската етничка припадност (Табела 3).

Испитуваните групи се разликуваа и по возраста на оперирани пациенти (испитаници).

Табела 4. Табеларен приказ на возраст изразена во месеци по групи на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас

возраст (месеци)	просек $\pm$ SD	мин-макс.	медијана MD	тестирани разлики
без кардиопулмонален бајпас	6,5 $\pm$ 12,4	0,5-36	13	Chi-square = 10,4 p = 0,4
со кардиопулмонален бајпас	6,5 $\pm$ 0,35	0,5-108	6	

Просечната старост на оперирани пациенти од групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесува mean 6,5  $\pm$  12,4 и медијална вредност 13 месеци, додека просечната старост на оперирани пациенти од групата со кардиопулмонален бајпас (испитаници) беше 6,5  $\pm$  0,35 месеци и медијана од 6 недели (Табела 4).

Во Табела 5 се прикажани оперираните пациенти (испитаници) според возраста поделени по месеци. Најголем процент припаѓаше на доенечката возраст од 1 до 12 месеци во двете групи, потоа следуваше групата од 12 до 24 месеци. Поголем процент од 13,8% (над 24 месеци) беа оперирани пациенти со кардиопулмонлалниот бајпас во однос на групата без кардиопулмонален бајпас, а најмал процент беа во неонаталната возраст 0-1 месец.

Табела 5. Табеларен приказ на возраст по групи на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас

возраст во месеци	без кардиопулмонален бајпас	со кардиопулмонален бајпас
0-1 месец	2 10%	3 4,6%
1-12 месеци	13 65%	46 70,7 %
12-24 месеци	3 15%	7 10,7 %
Над 24 месеци	2 10%	9 13,8%

Застапеноста на коморбидитет во групи на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас е претставена во Табела 6.

Табела 6. Дистрибуција по коморбидитет на оперирани пациенти (испитаници) во групи со кардиопулмонален бајпас

коморбидитет	со кардиопулмонален бајпас
Sy.Down	9 (13,84%)
витамин К-дефицит	1 (1,53%)
полиглобулија	1 (1,53%)
единечен бубрег	1 (1,53%)
хипотироидизам	1 (1,53%)
ретардација со лесен степен	1 (1,53%)
пулмонална хипертонија	4 (6,15%)
спина бифида	1 (1,53%)
ателектаза на бели дробови	1 (1,53%)

Од изнесените податоци утврдено е дека во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас не е утврдено постоење на коморбидитет, а во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас кај 15 пациенти се потврдени неколку кондиции, и тоа кај еден пациент Sy.Down и хипотироидизам, кај втор Sy.Down и ретардација од лесен степен и кај трет пациент ателектаза и пулмонална хипертонија. Кај девет оперирани пациенти како коморбидитет се појавува Sy. Down, и тоа најчесто вродените срцеви мани canalis atrioventricularis (CAV) пет пациенти, ventricular septal defect (VSD), три пациенти и artial septal defect (ASD) secundum еден пациент.

Предоперативно во двете групи на оперирани пациенти се следеше вредноста на кислородната сатурација. Вредностите се прикажани во Табела 7.

Табела 7. Табеларен приказ вредности на сатурација по групи на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас

сатурација изразена во процент				тестирани разлики
	просек $\pm$ SD	мин-макс.	медијана MD	
без кардиопулмонален бајпас	92,1 $\pm$ 6,26	85-98%	50,1	Z = 7,8 p = 0,4
со кардиопулмонален бајпас	90,7 $\pm$ 5,77	79-98%	48,8	Z = 9,1 p = 0,6

Просекот на вредноста на сатурација мерена на пулсоксиметар кај оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас изнесуваше (mean 92,1  $\pm$  % и медијална вредност 50,1% а во групата со кардиопулмонален бајпас беше 90,7  $\pm$  5,77 и медијална вредност 48,8 % и не се утврди сигнификантна разлика помеѓу групите на оперирани пациенти со и без кардиопулмонален бајпас (p = 0,4 p = 0,6) (Табела 7).

Во првата група на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас беа вкупно оперирани 20 пациенти, од кои 6 пациенти со дијагноза Coartatio aortae

---

(CoAo), 2 со прекинат аортен лак и 12 пациенти со Ductus arteriosus persistens (PDA) (Табела 8).

Табела 8. Табеларен приказ на вродени срцеви мани во група на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас

без кардиопулмонален бајпас	вкупен број оперирани пациенти
PDA	12 (60%)
CoAo	6 (30%)
Прекинат аортен лак	2 (10%)

*PDA - Persistens Ductus Arteriosus CoAo-Coartation of the Aorta*

Кај оперираните пациенти со PDA се реализираше лигатура на дуктус артериосус перзистанс, а кај пациентите со CoAo се реализираше оперативна интервенција, и тоа кај три пациенти end-end анастомоза, кај два пациенти беше направена репарација на аркус на аорта со аортопластика и кај еден пациент со flap. Кај две деца со CoAo предоперативно беше започната континуирана терапија со простангладини заради одржување отворен дуктус артериосус сè до реализирање на кардиохируршката интервенција.

Во втората група оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас вкупно оперирани пациенти беа 65 пациенти (Табела 9).

Табела 9. Вродени срцеви мани во група на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас

со кардиопулмонален бајпас	вкупен број оперирани пациенти
ASD	13 (20%)
VSD	24 (36,9%)
CAV	5 (7,69%)
TOF	14 (21,5%)
TGA	4 (6,15%)
Stenosis.v.mitralis	1 (1,53%)
Stenosis v. aortalis	2 (3,07%)
DORV ( double outlet right ventricle)	1 (1,53%)
Anomal.pulmonary venous return	1 (1,53%)

*ASD - Atrial septal defect, VSD- Ventricular septal defect, TOF-Tetralogy of Fallot, TGA – Transposition of the great arteries, DORV - Double outlet right ventricle.*

Кај 37 пациенти со дијагноза на ASD и VSD имавме полесен вид кардиохируршка интервенција и постоперативно водење. Од комплексните цијаногени вродени срцеви мани најголем број припаѓаа на TOF, TGA, CAV а потоа следуваа DORV, аномален венски влив на пумоналките стеноза на аортната и митрална валвула итн.

Кардиохируршките интервенции кај овие вродени срцеви мани беа различни во зависност од тежината и видот на маната. VSD се третираше со поставување на patch на интервентрикуларниот септум, ASD се коригираше со затворање на дефектот со patch, TOF со тотална корекција на маната (затворање на VSD со patch, ресекција на излезниот тракт на десна комора со или без поставување на трансануларен patch), TGA (Rashkin - атриосептектомија, а потоа со switch по Janten), CAV со затворање на атријалниот и

интервентрикуларниот септум со patch и пластика на митрална валвула), DORV (затворање на VSD и пренасочување на аортата кон левата комора), аномалниот венски влив на vv. pulmonales се третираше со реинплатација на аномалните вени во левата комора, стеноза на аорта со отстранување на стенозата итн.

Постоперативно оперираните пациенти беа третирани на Одделот за интензивна нега и терапија (ЕИТ) и веднаш беа приклучени на инвазивни монитори од типот Medicor, Beneview и Mennical. На нив се вршеше мерење на виталните параметри артериска тензија, срцева акција и респирации.

Во Табела 10 се прикажани постоперативните просечни вредности на артериска тензија во првите 24 часа.

Табела 10. Табеларен приказ на постоперативни вредности на артериска тензија во групи на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас

артериска тензија mm/Hg систола/дијастола				тестирани разлики
	просек ± SD	мин-макс.	медијана MD	
без кардиопулмонален бајпас	83/102 (92,5)	70/90 - 92/125 (83) – ( 102)	95	p = 0,9
со кардиопулмонален бајпас	76,5 /99,5 (87,4)	63/90 - 89/121 (76,5) –( 99.5)	89	p = 0,2

Просечната вредност на артериската тензија во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесуваше 92,5 mm/Hg и медијална вредност mm/Hg, а во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас просечната вредност на артериска тензија беше 87,4 mm/Hg.

Поголема вредност имаше во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас отколку кај оперираните пациенти со кардиопулмонален бајпас,

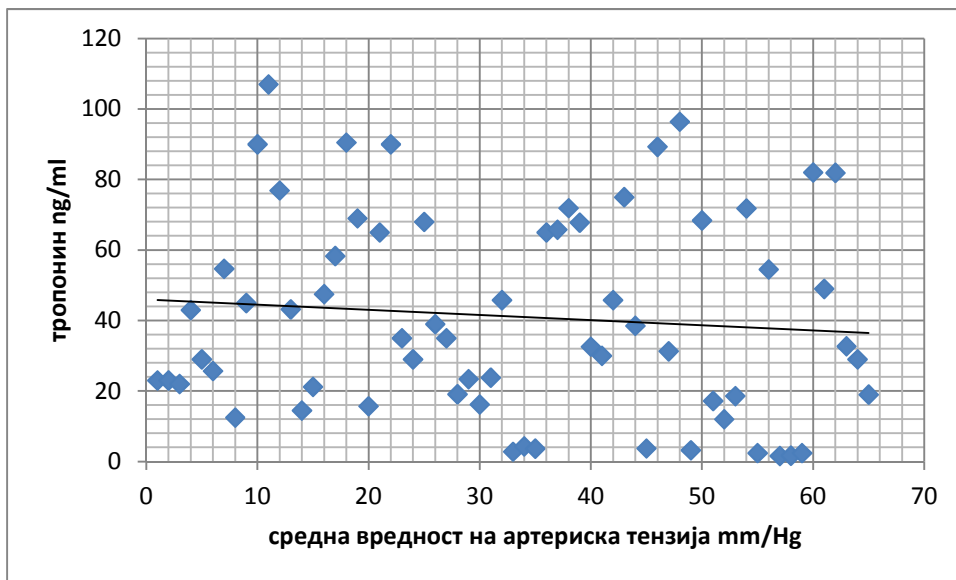


заради хемодинамиските нарушувања на CoAo и PDA, кои се рефлектираа во првите неколку постоперативни часови. Не се утврди постоење на статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи ( $p = 0,9$   $p = 0,2$ ) (Табела 10, Слика 7, 8).

Слика 7. Графички приказ на вредности на постоперативна артериска тензија во групи на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас



Слика 8. Графички приказ на вредности на постоперативна артериска тензија во групи на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас



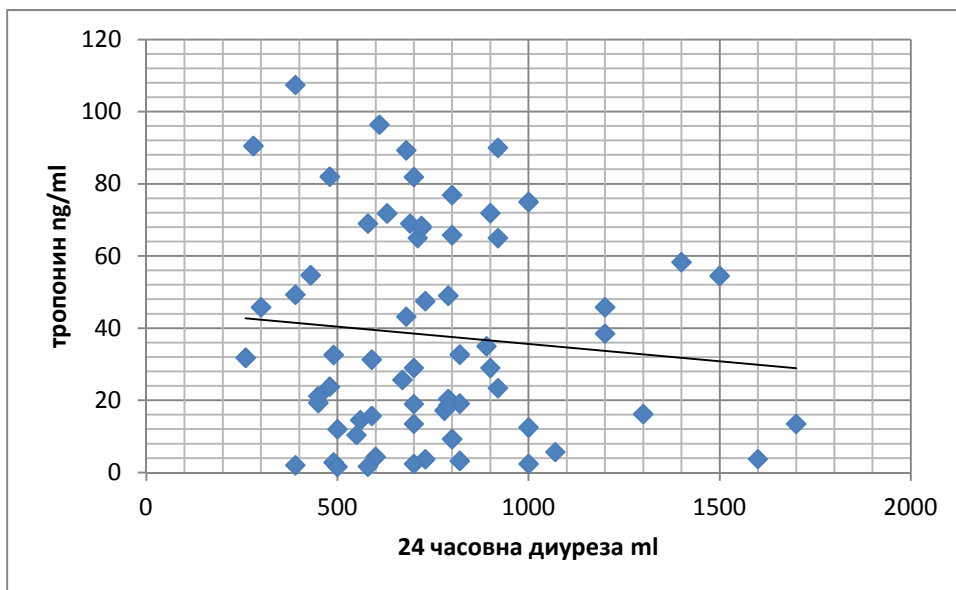
Табела 11. Табеларен приказ на 24-часовна диуреза кај оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас

24-часовна диуреза изразена во ml				тестирани разлики
	просек $\pm$ SD	мин-макс.	медијана MD	
без кардиопулмонален бајпас 24-часовна диуреза	377 $\pm$ 99	200-520	244	Z = 15,4 p = 0,3
со кардиопулмонален бајпас 24-часовна диуреза	583 $\pm$ 325	260-1700	377	Z = 8,2 p = 0,6

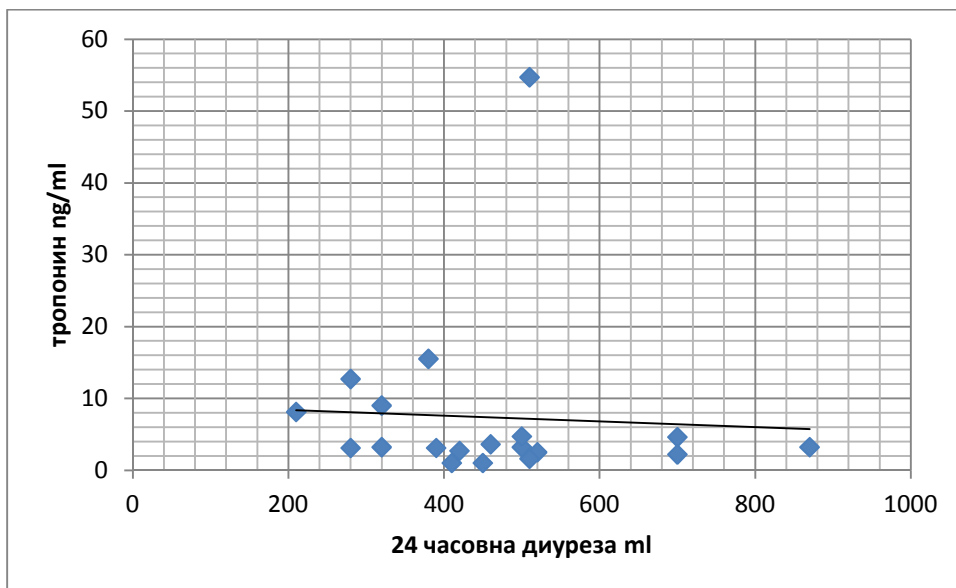
Просечната вредност на 24-часовна диуреза изнесуваше mean  $377 \pm 99$  ml и медијална вредност 244 ml, во групата на оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас. Во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас беше измерена повисока просечна вредност на 24-часовна диуреза, mean  $583 \pm 325$  ml и медијална вредност 377 ml.

Просечната вредност на измерената диуреза во двете групи несигнификантно се разликува помеѓу групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас. Во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас  $Z = 15,4$   $p = 0,3$ ;  $Z = 8,2$   $p = 0,6$ , следствено (Табела 11, Слика 9, 10).

Слика 9. Графички приказ на 24-часовна диуреза кај групи на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас



Слика 10. Графички приказ на 24-часовна диуреза кај групи на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас



Табела 12. Табеларен приказ на серумски вредности на тропонин во група на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас

тропонин ng/ml				тестирани разлики
	просек $\pm$ SD	мин-макс.	медијана MD	
<b>предоперативни вредности</b>				
без кардиопулмонален бајпас	0,2 $\pm$ 0	0,2-0,3	0,2	p < 0,001
со кардиопулмонален бајпас	0,25 $\pm$ 0	0,2-0,3	0,2	p < 0,001
<b>во период од 12 до 48 часа</b>				
без кардиопулмонален бајпас	7,05 $\pm$ 11,8	1,4-54,7	3	p < 0,01
со кардиопулмонален бајпас	38 $\pm$ 29,3	5,0-192	31	Z = 5,24 p < 0,01
<b>во период од 2 до 6 месеци</b>				
без кардиопулмонален бајпас	0,2 $\pm$ 0	0,2-0,3	0,23	p < 0,001
со кардиопулмонален бајпас	0,25 $\pm$ 0,1	0,2-0,3	0,24	p < 0,001

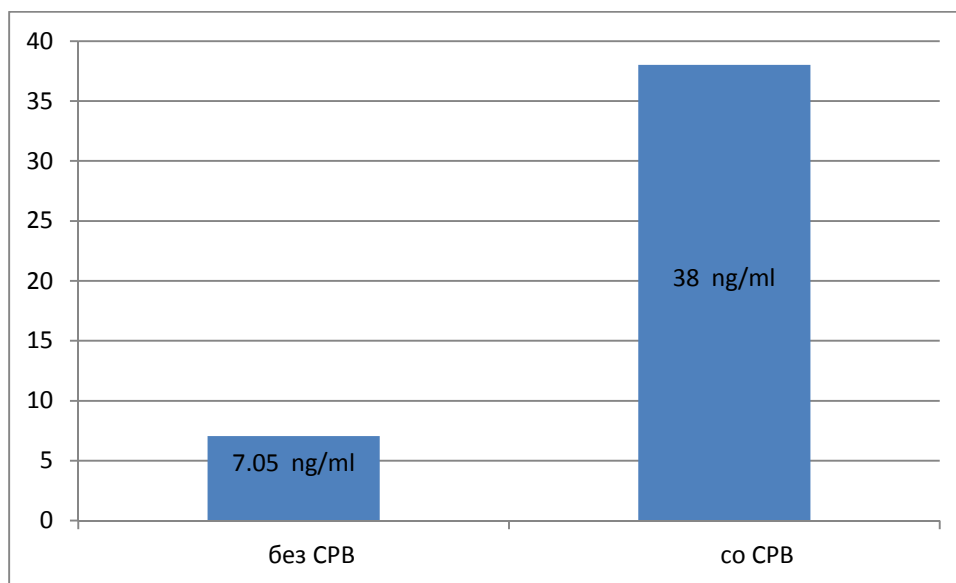
Просечната вредност на тропонинот во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесуваше mean 7,05  $\pm$  11,8 ng/ml и медијална вредност 3 ng/ml, а во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас просечната вредност на тропонинот беше mean 38  $\pm$  29,3 ng/ml и медијална вредност 31 ng/ml. Поголема вредност имаше во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас, во однос на оперираните пациенти без кардиопулмонален бајпас. Се утврди постоење на значајна статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи (p < 0,01) (Табела 12, Слика 11).

Вредностите на тропонинот се добиени со користење ензимски амплифицирана хемилуминисценциска метода.

Во предоперативниот период просечната вредност на тропонинот во групата на пациенти (испитаници) кај кои нема да се спроведе кардиопулмонален бајпас изнесуваше  $0,2 \pm 0$  ng/ml и медијална вредност 0,2 ng/ml, а во групата на пациенти (испитаници), кај кои ќе се спроведе кардиопулмонален бајпас просечната вредност на тропонинот беше  $0,25 \pm 0$  ng/ml и медијална вредност 0,2 ng/ml.

Во постоперативниот период просечната вредност на тропонинот во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесуваше  $0,2 \pm 0$  ng/ml и медијална вредност 0,23 ng/ml, а во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас просечната вредност на тропонинот беше  $0,25 \pm 0,1$  ng/ml и медијална вредност 0,24 ng/ml (Табела 12).

Слика 11. Графички приказ на средната серумска вредност на тропонин во групата на оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас



Табела 13. Табеларен приказ на времетраење на кардиопулмонален бајпас кај оперирани пациенти (испитаници) со вредности на тропонин

времетраење на кардиопулмонален бајпас во минути				тестирани разлики
	просек $\pm$ SD	мин-макс.	медијана MD	
со кардиопулмонален бајпас	68,32 $\pm$ 31,9	10-190	64	Z = 5,24 p < 0,01
тропонин	38 $\pm$ 29,3	5,0-192	31	

Просечната вредност на времетраењето на кардиопулмоналниот бајпас во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас изнесуваше mean 68,32  $\pm$  31,9 мин. и медијана 64 мин.

Просечната вредност на тропонинот во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас вредност на тропонинот беше mean 38  $\pm$  29,3 ng/ml и медијана 31 ng/ml.

Се утврди постоење на статистички сигнификантна значајна разлика помеѓу вредностите на тропонинот и времетраењето на кардиопулмоналниот бајпас кај оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас (p < 0,01) (Табела 13, Слика 12).

Слика 12. Графички приказ на корелација помеѓу времетраење на кардиопулмонален бајпас и вредности на тропонин



Табела 14. Табеларен приказ на времетраење на клемување на аорта кај оперирани пациенти (испитаници) од двете групи со вредности на тропонин

времетраење на клемување на аорта во минути				тестирани разлики
	просек $\pm$ SD	мин-макс.	медијана MD	
без кардиопулмонален бајпас	22,97 $\pm$ 15,1	10-54	18,5	Z = 3,64 p < 0,01
тропонин	7,05 $\pm$ 11,8	1,4-54,7	3	
со кардиопулмонален бајпас	32,7 $\pm$ 18,4	10-70	30	Z = 1,36 p < 0,01
тропонин	38 $\pm$ 29,3	5,0-192	31	

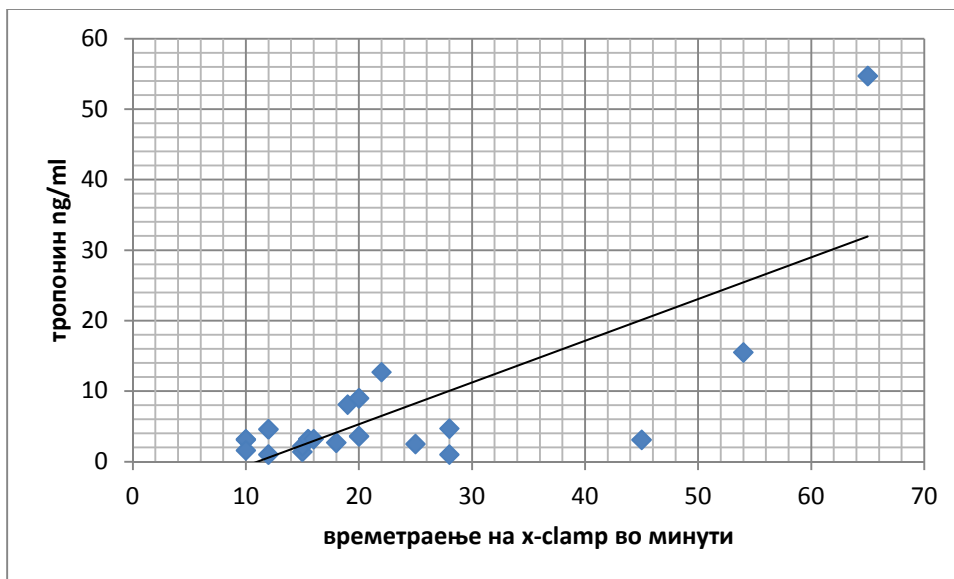


Просечната вредност на времетраењето на клемување на аорта во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесуваше mean  $22,97 \pm 15,1$  мин. медијана 18,5 мин., а во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас просечната вредност изнесуваше mean  $32,7 \pm 18,4$  мин. медијана 30 мин.

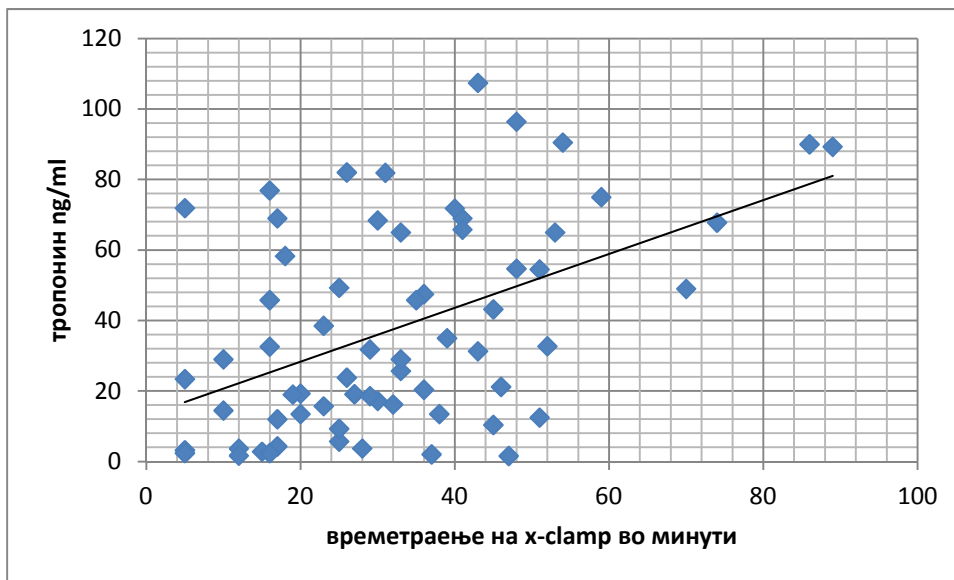
Просечната вредност на тропонинот во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас вредност на тропонинот беше mean  $38 \pm 29,3$  ng/ml и медијана 31 ng/ml.

Се утврди постоење на статистички сигнификантна значајна разлика помеѓу вредностите на тропонинот и времетраењето на клемување на аортата кај оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас ( $p < 0,01$ ) (Табела 14, Слика 13,14).

Слика 13. Графички приказ на корелација помеѓу времетраење на клемување на аорта без кардиопулмонален бајпас со вредности на тропонин



Слика 14. Графички приказ на корелација помеѓу времетраење на клемување на аорта со кардиопулмонален бајпас со вредности на тропонин



Во текот на кардиохируршките интервенции, посебно внимание се посветуваше на телесната температура, т.е. хипотермија со цел одржување на минимални потребни метаболни процеси. Во Табела 16 се претставени вредностите на телесната температура кај оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас.

Табела 15. Табеларен приказ на вредности на телесна температура кај оперирани пациенти (испитаници) во тек на хируршка интервенција без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас со вредности на тропонин

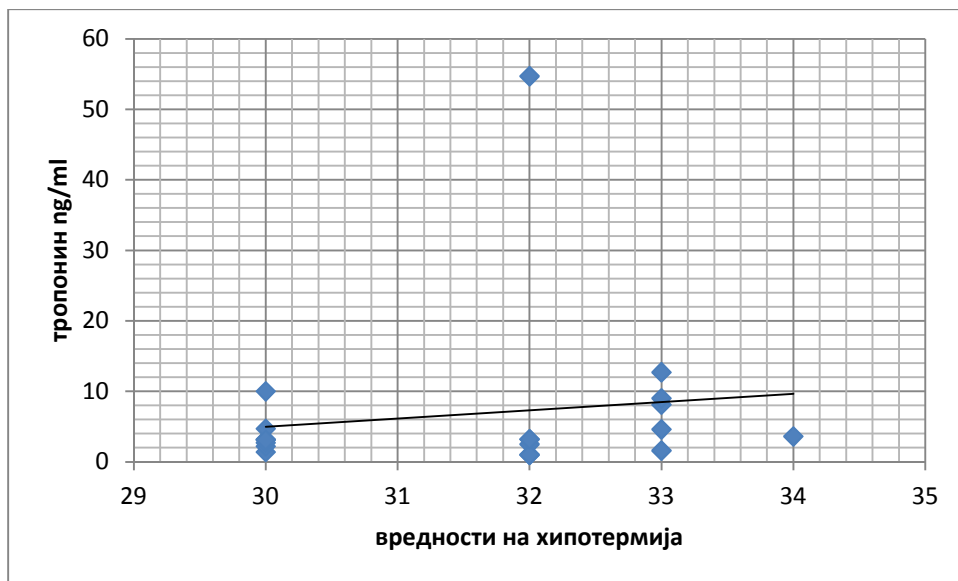
вредности на хипотермија изразена во Целзиусови степени ( C )				тестирани разлики
	просек ± SD	мин-макс.	медијана MD	
без кардиопулмонален бајпас вредности на хипотермија	33,1 ± 0,91	31-34	33	Z = 9,0 p < 0,04
тропонин	7,05 ± 11,8	1,4-54,7	3	
со кардиопулмонален бајпас вредности на хипотермија	32,8 ± 1,28	30-34	32	Z = 2,05 p < 0,03
тропонин	38 ± 29,3	5,0-192	31	

Просечната вредност на хипотермија во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесуваше  $33,1 \pm 0,91$  C и медијална вредност 33 C, а во групата на оперирани пациенти со кардиопулмонален бајпас просечната вредност на хипотермија беше mean  $32,8 \pm 1,28$  C и медијана 32 C.

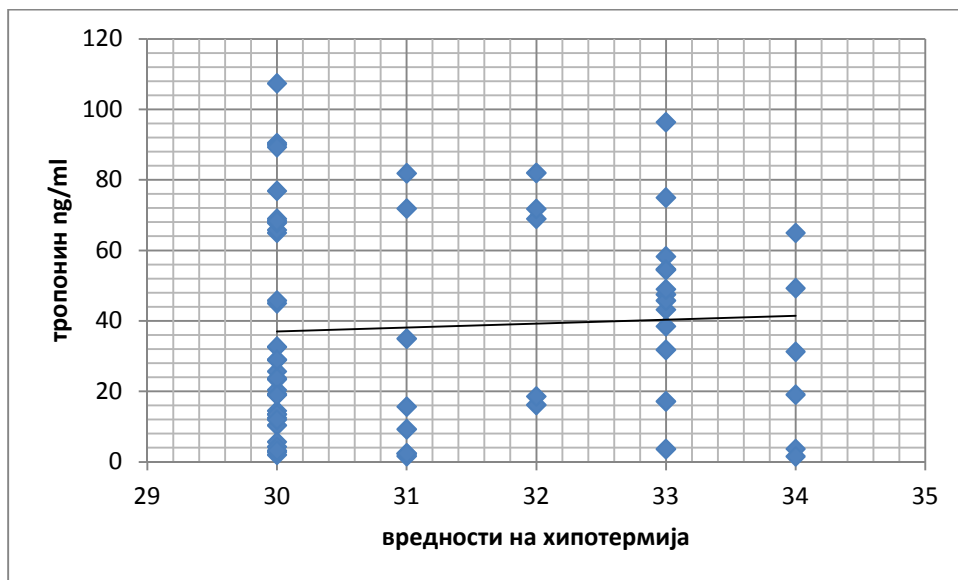
Просечната вредност на тропонинот во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесуваше mean  $7,05 \pm 11,8$  ng/ml и медијана 3 ng/ml, а во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас просечната вредност на тропонинот беше mean  $38 \pm 29,3$  ng/ml и медијана 31 ng/ml.

Се утврди постоење на статистички незначајна разлика помеѓу вредностите на тропонинот и хипотермија кај оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас (хипотермија  $p < 0,04$   $p < 0,03$ ) (Табела 15, Слика 15, 16).

Слика 15. Графички приказ на корелација помеѓу вредности на телесна температура во текот на кардиохируршка интервенција кај оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас и вредности на тропонин



Слика 16. Графички приказ на корелација помеѓу вредности на телесна температура кај оперирани пациенти со кардиопулмонален бајпас и вредности на тропонин



Престојот на Одделот за интензивна нега и терапија зависеше директно од потребата од механичка вентилација, т.е. вентилатор.

Табела 16. Приказ на корелација помеѓу времетраење на механичка вентилација (МВ) кај оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас со вредности на тропонин

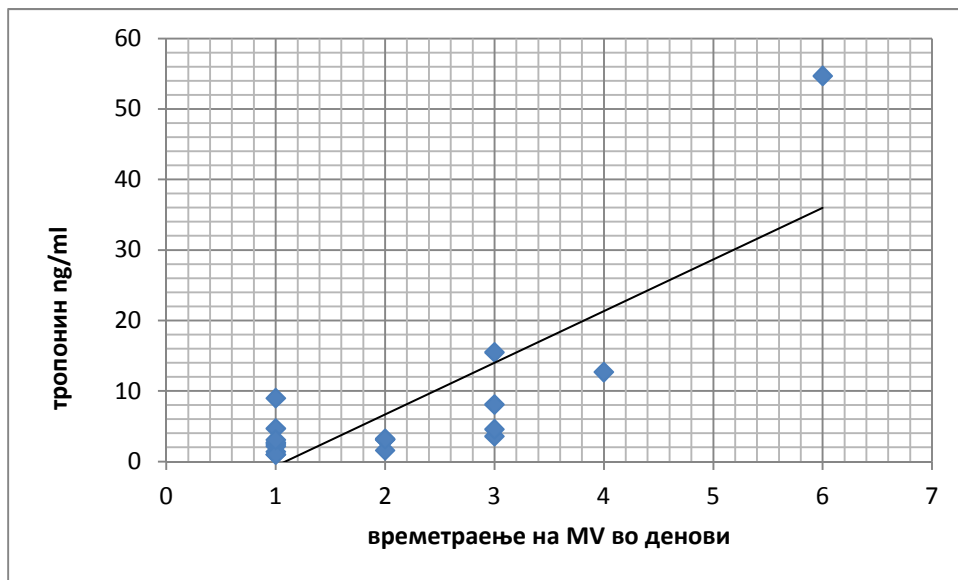
Времетраење на МВ изразена во денови				тестирани разлики
	просек $\pm$ SD	мин-макс.	медијана MD	
без кардиопулмонален бајпас	1,65 $\pm$ 1	1-7	1	Z = 1,91 p < 0,01
тропонин	7,05 $\pm$ 11,8	1,4-54,7	3	
со кардиопулмонален бајпас	2,04 $\pm$ 2,42	1-12	2	Z = 9,1 p < 0,01
тропонин	38 $\pm$ 29,3	5,0-192	31	

Просечната вредност на времетраење на механичка вентилација (МВ) во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесуваше mean 1,65  $\pm$  0,67 дена и медијана 1 ден, а во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас просечната вредност на времетраење на МВ беше mean 2,04  $\pm$  2,4 дена и медијана 2 дена.

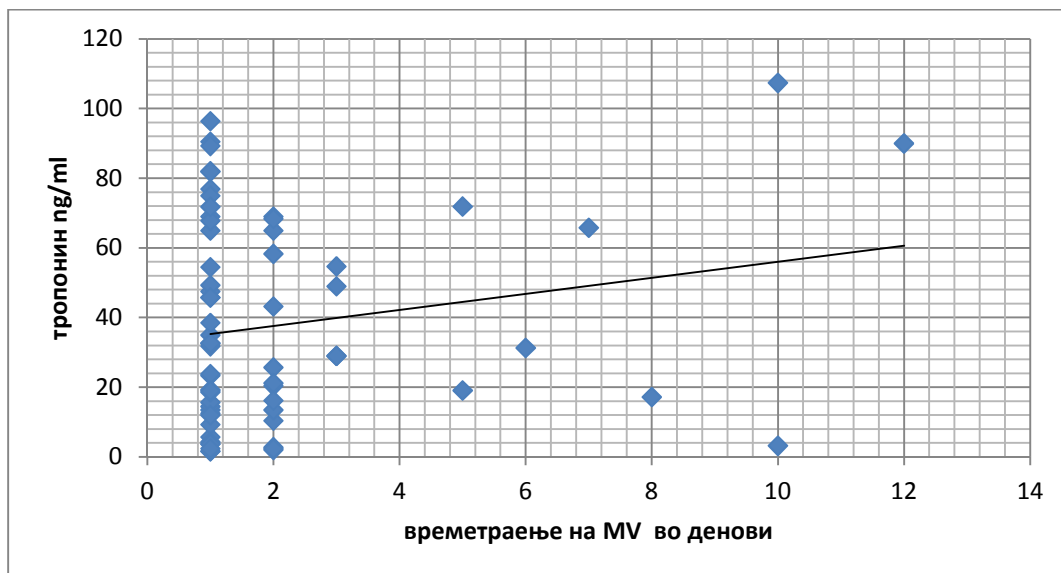
Просечната вредност на тропонинот во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесуваше mean 7,05  $\pm$  11,8 ng/ml и медијана 3 ng/ml, а во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас просечната вредност на тропонинот беше mean 38  $\pm$  29,3 ng/ml и медијана 31 ng/ml.

Се утврди постоење на статистички сигнификантна значајна разлика помеѓу времетраењето на МВ кај оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас со вредностите на тропонинот (p < 0,01) (Табела 16, Слика 17, 18).

Слика 17. Графички приказ на корелација помеѓу вредности на тропонин и времетраење на механичка вентилација кај оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас



Слика 18. Графички приказ на корелација помеѓу вредности на тропонин и времетраење на механичка вентилација кај оперирани пациенти со кардиопулмонален бајпас



Табела 17. Приказ на корелација помеѓу престој на Одделот за интензивна нега и терапија кај оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас со вредности на тропонин

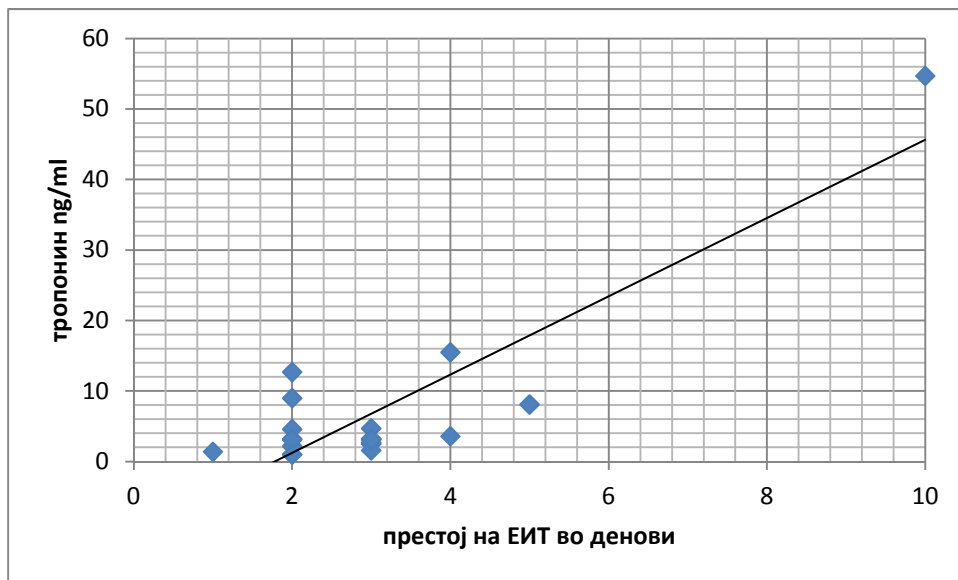
Престој на ЕИТ изразена во денови				тестирани разлики
	просек $\pm$ SD	мин-макс.	медијана MD	
без кардиопулмонален бајпас	2,8 $\pm$ 2	2-10	3	Z = 1,5 p < 0,01
тропонин	7,05 $\pm$ 11,8	1,4-54,7	3	
со кардиопулмонален бајпас	3,90 $\pm$ 3,45	2-17	3	Z = 9,3 p < 0,01
тропонин	38 $\pm$ 29,3	5,0-192	31	

Просечната вредност на престој на Одделот за интензивна нега и терапија (ЕИТ) во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесуваше mean 2,8  $\pm$  2 дена и медијана 3 дена, а во групата на оперирани пациенти со кардиопулмонален бајпас просечната вредност на престој на ЕИТ беше mean 3,90  $\pm$  3,45 дена и медијална вредност 3 дена.

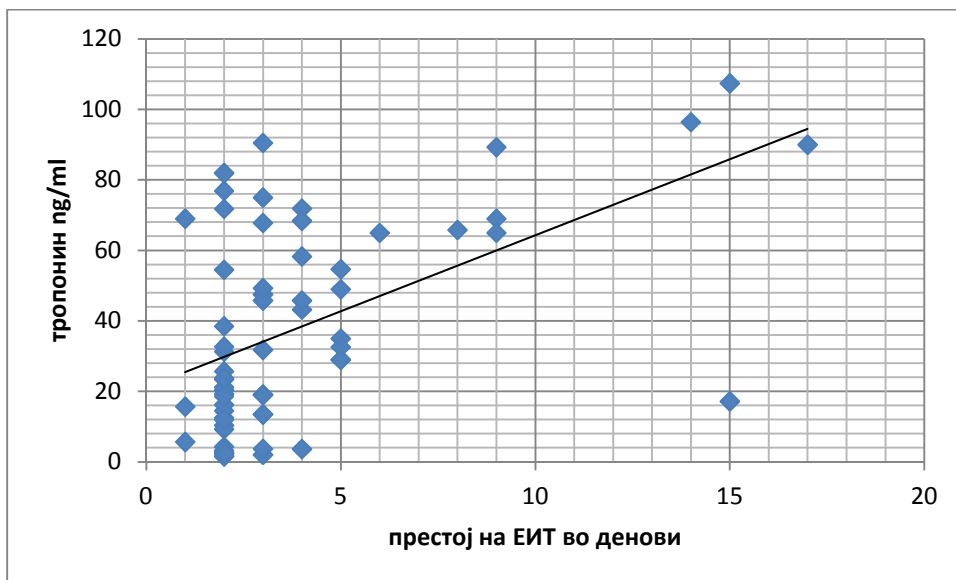
Просечната вредност на тропонинот во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесуваше mean 7,05  $\pm$  11,8 ng/ml и медијална вредност 3,0 ng/ml, а во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас просечната вредност на тропонинот беше mean 38  $\pm$  29,3 ng/ml и медијална вредност 31 ng/ml.

Се утврди постоење на статистички сигнификантна значајна разлика помеѓу престојот на ЕИТ кај оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас со вредностите на тропонинот (p < 0,01) (Табела 17, Слика 19, 20).

Слика 19. Графички приказ на корелација помеѓу вредности на тропонин и престој на ЕИТ изразена во денови кај оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас



Слика 20. Графички приказ на корелација помеѓу вредности на тропонин и престој на ЕИТ изразена во денови кај оперирани пациенти со кардиопулмонален бајпас





Табела 18. Приказ на корелација помеѓу времетраење и потреба од инотропна поддршка кај оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас со вредности на тропонин

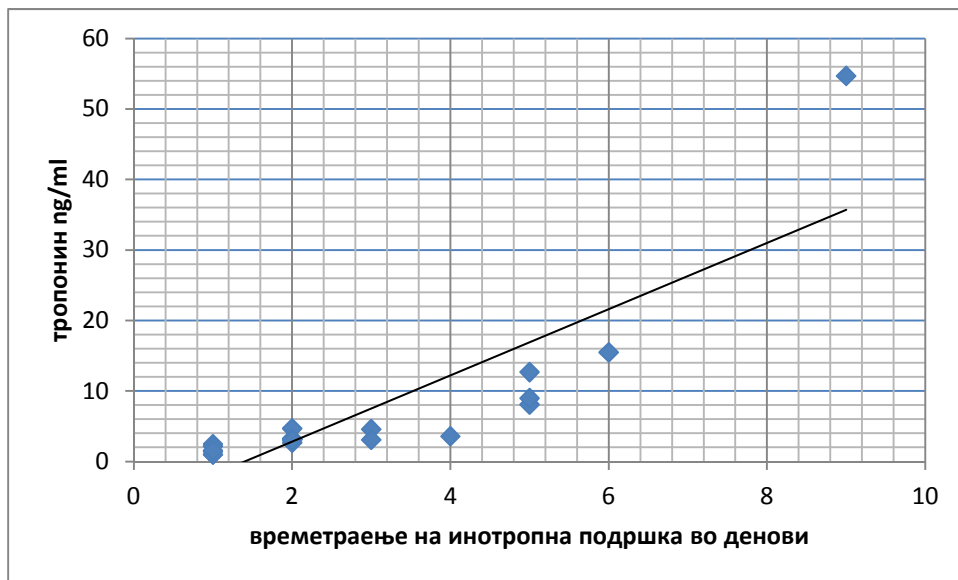
инотропна поддршка изразена во денови				тестирани разлики
	просек $\pm$ SD	мин-макс.	медијана MD	
без кардиопулмонален бајпас	1,75 $\pm$ 1,94	1-9	1	Z = 1,5 p < 0.01
тропонин	7,05 $\pm$ 11,8	1,4-54,7	3	
со кардиопулмонален бајпас	2,55 $\pm$ 2,91	1-14	2	Z = p < 0,01
тропонин	38 $\pm$ 29,3	5,0-192	31	

Просечната вредност на времетраење и потреба од инотропна поддршка на ЕИТ во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесуваше mean 1,75  $\pm$  1,94 дена и медијана 1 ден, а во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас просечната вредност на потреба од инотропна поддршка изнесуваше mean 2,55  $\pm$  2,91 дена и медијална вредност 2 дена.

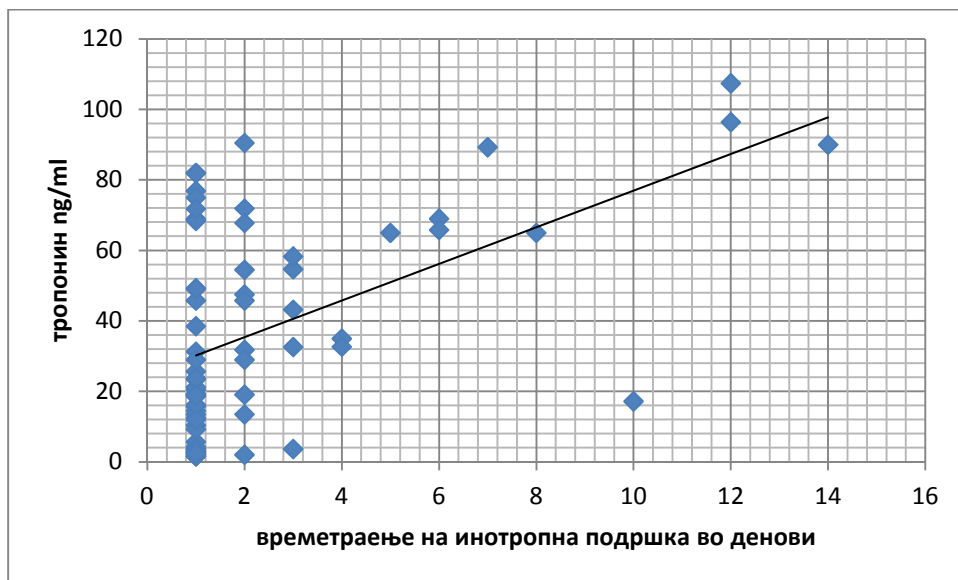
Просечната вредност на тропонинот во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесуваше mean 7,05  $\pm$  30,2 ng/ml и медијална вредност 3 ng/ml, а во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас просечната вредност на тропонинот беше mean 38  $\pm$  29,3 ng/ml и медијална вредност 31 ng/ml.

Се утврди постоење на статистички сигнификантна значајна разлика помеѓу потребата од инотропна поддршка за време на престојот на ЕИТ кај оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас со вредностите на тропонинот (p < 0,01) (Табела 18, Слика 21, 22).

Слика 21. Графички приказ на потреба од инотропна поддршка на ЕИТ изразена во денови кај оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас



Слика 22. Графички приказ на потреба од инотропна поддршка на ЕИТ изразена во денови кај оперирани пациенти со кардиопулмонален бајпас



Во Табела 19 и Слика 23, 24, 25, 26 е прикажана анализа на серумските вредности на хепаталните ензими во трите контролни мерења, просечна вредност, минимални и максимални измерени вредности и медијана.

Табела 19. Дескриптивна анализа на серумските вредности на хепатални ензими кај оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас

хепатални ензими U/L				тестирани разлики
	просек ± SD	мин-макс.	медијана MD	
<b>без кардиопулмонален бајпас</b>				
AST U/L	20,9 ± 23,3	17-40	29	p = 0,5
ALT U/L	41,9 ± 41,3	15-70	32	
тропонин ng/ml	7,05 ± 11,8	1,4-54,7	3	
<b>со кардиопулмонален бајпас</b>				
AST U/L	33,3 ± 20,4	16-157	33	p = 0,56
ALT U/L	56,4 ± 77,5	10-500	41	
тропонин ng/ml	38,9 ± 29,3	5,0-192	31	

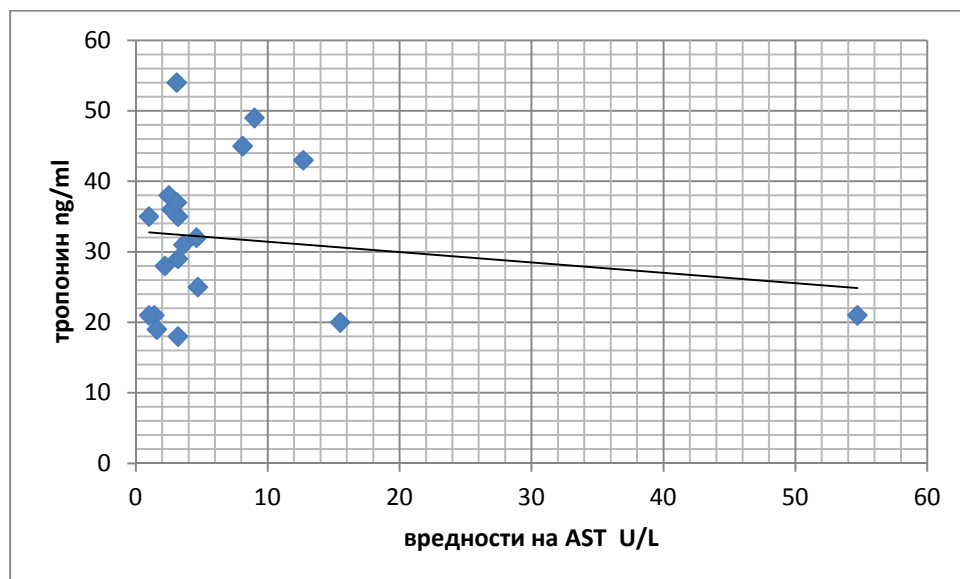
Со мерењето на серумските вредности на хепаталните ензими не се потврди постоење на хепатална инсуфициенција на оперираните пациенти (испитаници) во двете групи. Во групата на оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас беше измерена просечна серумска концентрација на AST (аспартат аминотрансфераза) од 20,9 ± 23,3 U/L и медијална вредност 29 U/L, а во групата со кардиопулмонален бајпас беше измерена повисока просечна серумска концентрација на AST, која изнесуваше 33,3 ± 20,4 U/L и медијалната вредност 33 U/L. Просечната вредност на ALT (аланин аминотрансфераза) во серумот во групата на оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас изнесуваше 41,9 ± 41,3 U/L со медијална вредност од 32 U/L, а додека во групата на оперирани пациенти со

кардиопулмонален бајпас просечната вредност на ALT беше  $56,4 \pm 77,5$  U/L со медијална вредност од 41 U/L.

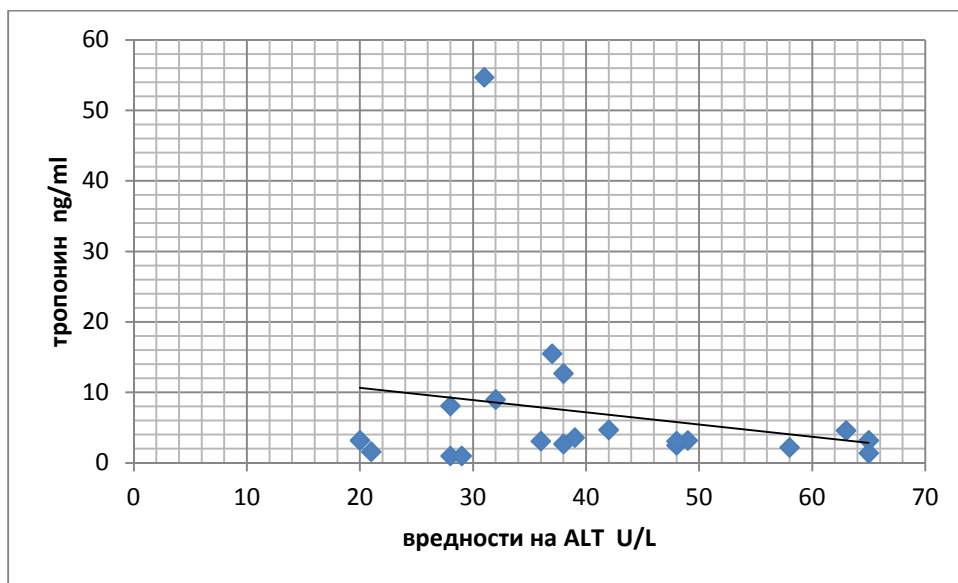
Просечната вредност на тропонинот во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесуваше mean  $7,05 \pm 30,2$  ng/ml и медијална вредност 3 ng/ml, а во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас просечната вредност на тропонинот беше mean  $38 \pm 29,3$  ng/ml и медијална вредност 31 ng/ml.

Само кај еден опериран пациент со кардиопулмонален бајпас како постоперативна компликација се манифестираше хепатална лезија по неколкудневна антибиотска апликација на антибиотик. Вредностите на хепаталните ензими во сите контролни мерења несигнификантно се разликуваат помеѓу двете групи. Не се утврди постоење на статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи ( $p = 0,5$   $p = 0,56$ , следствено) (Табела 19, Слика 23, 24, 25, 26).

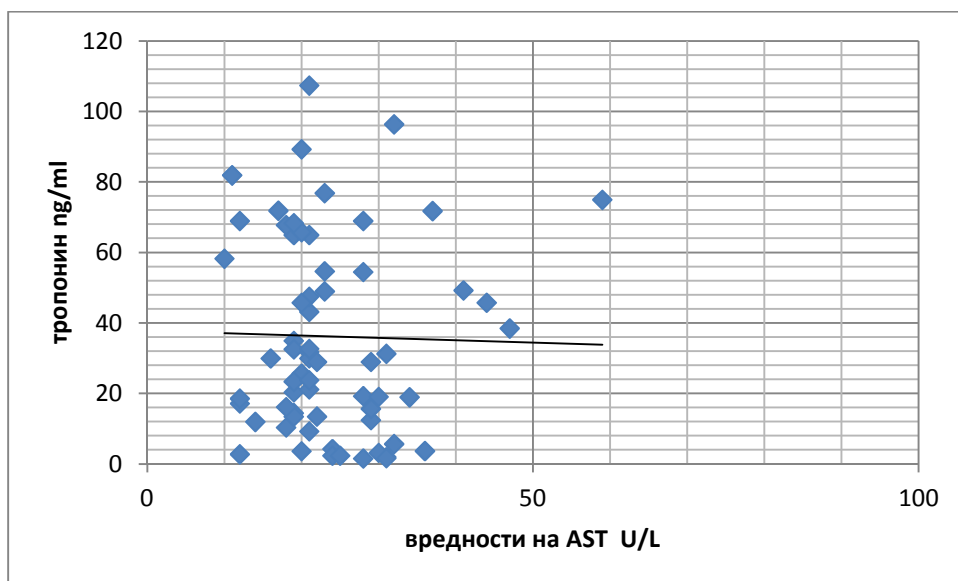
Слика 23. Графички приказ на серумските вредности на хепаталниот ензим AST кај оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас



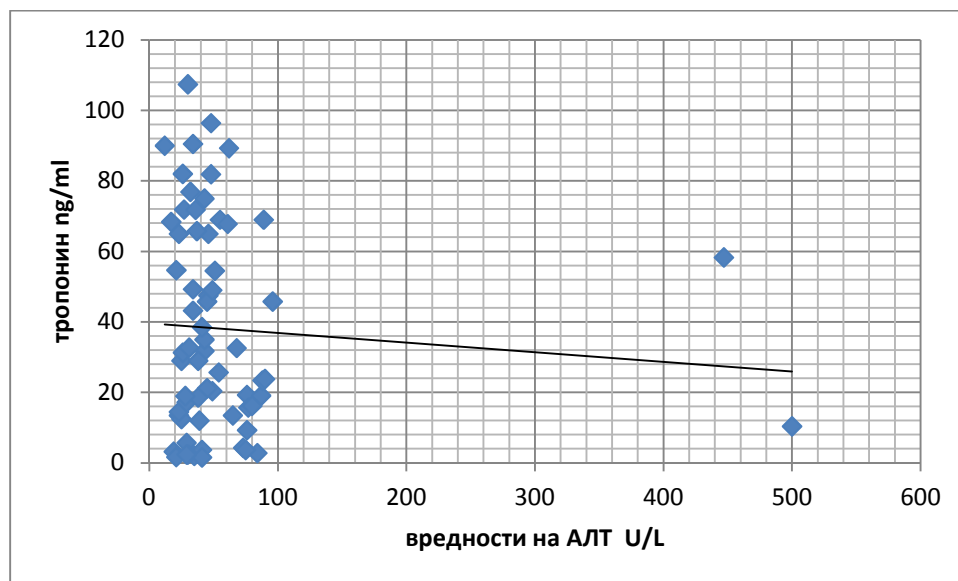
Слика 24. Графички приказ на серумските вредности на хепаталниот ензим ALT кај оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас



Слика 25. Графички приказ на серумските вредности на хепаталниот ензим AST кај групи на оперирани пациенти со кардиопулмонален бајпас



Слика 26. Графички приказ на серумските вредности на хепаталниот ензим АЛТ кај групи на оперирани пациенти со кардиопулмонален бајпас



Во Табела 20 и Слика 27, 28, 29, 30 се прикажани анализите на серумските вредности на деградационите продукти во трите контролни мерења, просечна вредност, минимални и максимални измерени вредности и медијана.

Табела 20. Вредности на деградациони продукти уреа и креатинин кај оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас и со кардиопулмонален бајпас

деградациони продукти mmol/l				тестирани разлики
	просек ± SD	мин-макс.	медијана MD	
<b>без кардиопулмонален бајпас</b>				
уреа mmol/l	3,27 ± 2,2	2,0-4,2	3,3	p = 0,56
креатинин umol/l	27,1 ± 25,1	10-60	20	p = 0,41
тропонин ng/ml	7,05 ± 11,8	1,4-54,7	3	
<b>со кардиопулмонален бајпас</b>				
уреа mmol/l	4,06 ± 3,01	2,6-6,1	4,0	p = 0,2
креатинин umol/l	38,9 ± 26,5	9-90	40	p = 0,1
тропонин ng/ml	38,9 ± 29,3	5,0-192	31	

Кај четири оперирани пациенти со кардиопулмонален бајпас поради појава на постоперативна олигурија со диуреза од < 0,5 ml/kg/час, и покрај тоа што деградационите продукти не беа со покачени вредности, превентивно се поставуваше перитонеален катетер и се спроведуваше перитонеална дијализа.

Просечните вредности на деградационите продукти уреа и креатинин несигнификантно се разликуваа во двете групи. Серумската концентрација на уреа кај оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас изнесуваше 3,27 ± 2,2 U/L и медијална вредност 3,3 U/L, а во групата со кардиопулмонален бајпас беше измерена незначително повисока просечна серумска концентрација од 4,06 ± 3,01 U/L и медијална вредност 4,0 U/L.

---

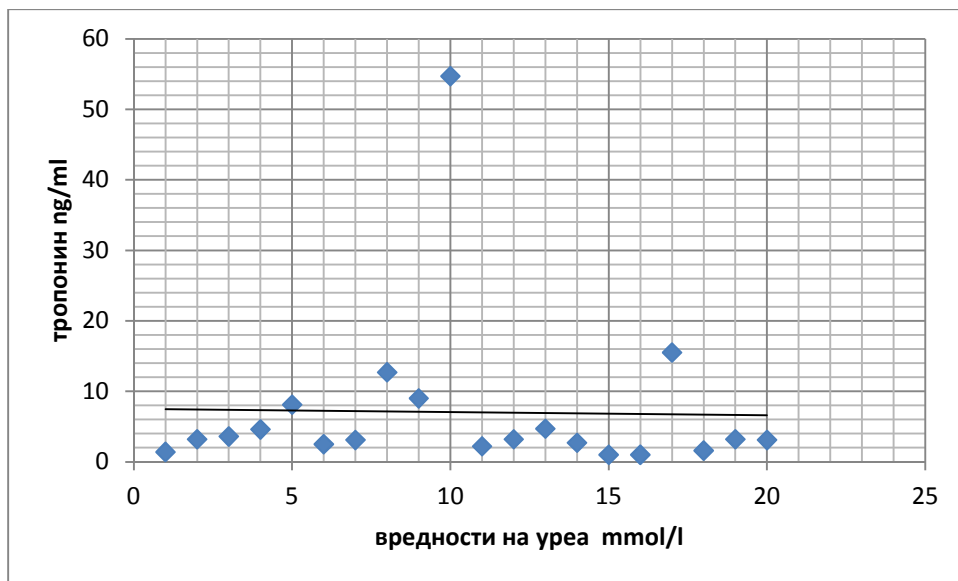
Просекот на серумската концентрација на креатинин кај оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас изнесуваше  $27,1 \pm 25,1$  U/L и медијална вредност 20 U/L, а во групата со кардиопулмонален бајпас беше  $38,9 \pm 26,5$  U/L и медијална вредност 40 U/L.

Просечната вредност на тропонинот во групата на оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас изнесуваше mean  $7,05 \pm 30,2$  ng/ml и медијална вредност 3 ng/ml, а во групата на оперирани пациенти (испитаници) со кардиопулмонален бајпас просечната вредност на тропонинот беше mean  $38 \pm 29,3$  ng/ml и медијална вредност 31 ng/ml.

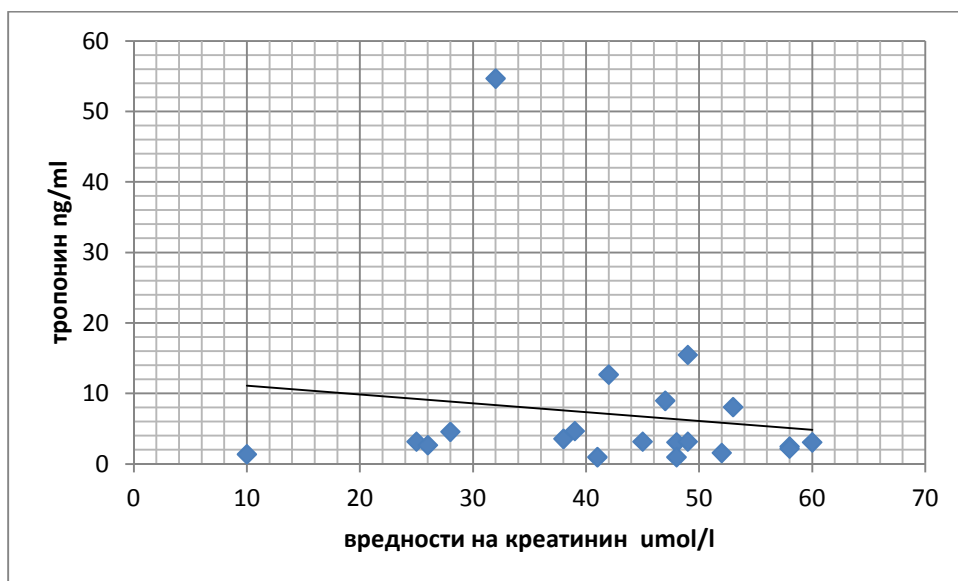
Вредностите на деградационите продукти уреа и креатинин во сите контролни мерења несигнификантно се разликуваат помеѓу групите на оперирани пациенти со и без кардиопулмонален бајпас. Не се утврди постоење на статистички сигнификантна разлика помеѓу двете групи (уреа  $p = 0,56$   $p = 0,2$ ), (креатинин  $p = 0,4$   $p = 0,1$ , следствено) (Табела 20, Слика 27, 28, 29, 30).



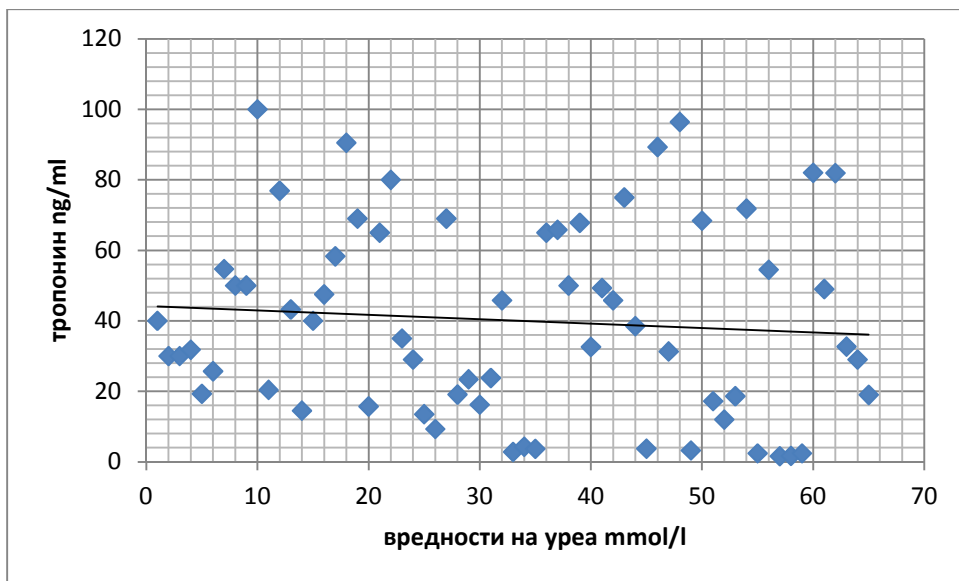
Слика 27. Графички приказ на серумските вредности на деградационите продукти уреа кај групи на оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас



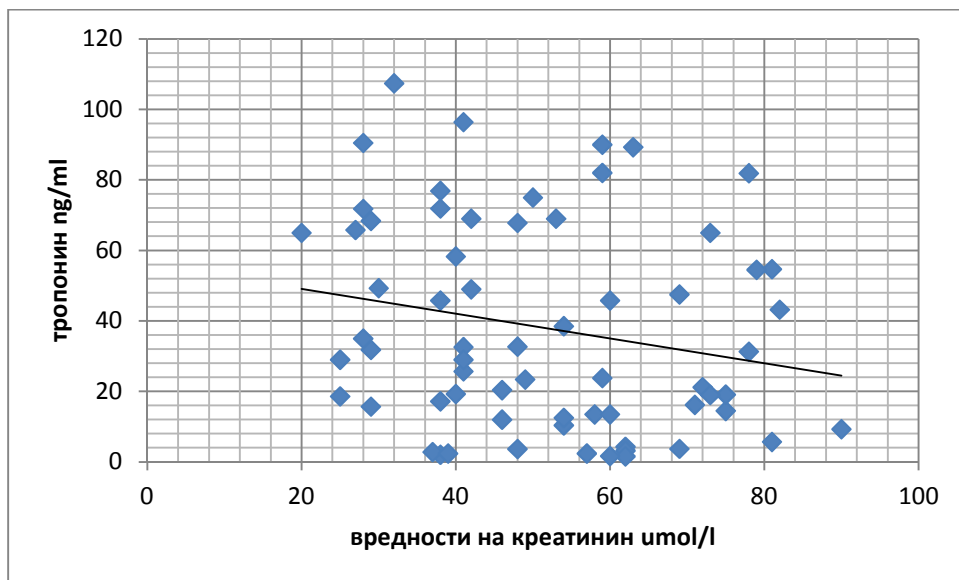
Слика 28. Графички приказ на серумските вредности на деградационите продукти креатинин кај групи на оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас



Слика 29. Графички приказ на серумските вредности на деградационите продукти уреа кај групи на оперирани пациенти со кардиопулмонален бајпас



Слика 30. Графички приказ на серумските вредности на деградационите продукти креатинин кај групи на оперирани пациенти со кардиопулмонален бајпас



---

## 6. ДИСКУСИЈА

Во последните дваесетина години со развојот на медицинската технологија се постигнаа големи успеси во спроведувањето на процесите и процедурите во текот на кардиохируршка интервенција, посебно во усовршувањето на кардиопулмоналниот бајпас (CPB). Потребата во последните години станува рутинска процедура без кое не може да се замислат интервенциите на комплексните цијаногени вродени срцеви мани.

Во минатото интервенциите на новородени под 2000 гр. беа незамисливи, но денес со развојот на технологијата станаа реалност. Во многу светски педијатриски кардиохируршки центри операциите се изведуваат рутински, и покрај тоа што се работи за многу мали пациенти. Секако, тоа се должи на прилагодување и адаптирање на многу параметри, постапки и процеси, сè со цел минимално оштетување на срцевиот миокард. Посебно внимание се посветува на можните постоперативни компликации во првите 48 часа кои најчесто настануваат како резултат на периоперативните промени на миокардот [1,32].

Во 2013 година во нашата земја започна да се спроведува проектот Неонатална кардиохирургија за третман на вродени срцеви мани. За нас, лекарите од ЕИТ, беше од огромно значење работењето со интернационалниот тим лекари составен од кардиохирурзи, неонатолози-интензивисти, педијатри-кардиолози. Во текот од три години заедничка работа стекнавме големо искуство за правилно следење, водење и ординирање на медикаментозна терапија во раниот постоперативен период на пациентите. Стекнатите искуства ги применуваме до ден-денешен со цел подобрување на општата состојба по интервенцијата и обезбедување подобар и поквалитетен живот.

Една од основните постапки во текот на кардиохируршката интервенција е кардиопулмоналниот бајпас CPB или познат како екстракорпорална циркулација, кој во текот на интервенцијата ја презема функцијата на срцето и на белите дробови. Притоа се обезбедува бескрвно оперативно поле за интервенција, од една страна, а од друга страна, виталните органи се снабдуваат со доволна количина крв. Реализацијата на CPB е комплексна и потребно е спроведување на повеќе постапки и процедури. Какво било пролонгирање на CPB може да предизвика промени и несакани оштетувања на срцето.

---

Искусствата од користење на CPB покажуваат дека може да се предизвикаат инфламаторни и реперфузни промени на миокардот [54]. Контактот помеѓу внатрешните површини од системот на пумпи од CPB и крвта доведуваат до ослободување слободни кислородни радикали кои настануваат како резултат на повеќе механизми како хемолиза, активација на комплементот, исхемични реперфузни повреди или реоксигенација на хипооксичен миокард. Се смета дека употребата на CPB е најголемиот активатор на системскиот инфламаторен одговор со активација на неутрофилите [55].

Оксидативниот стрес може да биде предизвикан и при користење разни интервенции или постапки како супституција на крвни елементи, раствор за кардиоплегија, употреба на стероиди и слично. Притоа, во клетките се зголемува нивото на слободните радикали и предизвикува клеточно оштетување. Сè уште постојат контроверзии во однос на природата на исхемичното оштетување во постоперативниот период во педијатриската популација, но се смета дека оксидативниот стрес и исхемија корелираат со периоперативните постапки и процедури [54, 55, 56].

Во нашата проспективна студија анализираме две групи испитаници од педијатриската популација на кои им беше реализирана кардиохируршка интервенција. Ги групиравме во две групи, првата составена од 20 испитаници (23,5%) на кои не им беше реализиран кардиопулмонален бајпас, а втората група составена од 65 испитаници (76,5%) на кои им беше реализиран кардиопулмонален бајпас. Беа анализирани податоци од преоперативната и постоперативната историја, клинички и лабораториски параметри и правени споредби помеѓу групите. Од една страна, се доведени во корелација и правена компаративна анализа на клиничките и лабораториските параметри помеѓу испитуваните групи со и без кардиопулмонален бајпас. Во вториот дел од статистичките анализи се корелирани параметрите во рамките на двете групи испитаници: правена е споредба помеѓу вредностите на тропонинот со периоперативните и постоперативните процедури и постапки.

Статистичката анализа како несигнификантна ја потврди разликата во половата дистрибуцијата на оперираните пациенти од двете групи испитаници со и без CPB. И во двете испитувани групи машката популација беше позастапена од женската популација ( $p = 0,6$ ).

---

Статистички несигнификантна разлика се утврди помеѓу двете испитувани групи во однос на возрасната дистрибуција ( $p = 0,4$ ). Просечната старост на оперирани пациенти од групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас mean 8 месеци и медијана 2,5 месеци, додека просечната старост на оперирани пациенти со кардиопулмонален бајпас mean 13,7 месеци, медијана 14,3 месеци. Најголем процент на оперирани пациенти 59 се во доенечката возраст, потоа следуваат над едногодишна возраст и 5 оперирани пациенти во неонатална возраст.

По враќањето од оперативната сала, сите пациенти беа сместувани на Одделот за интензивна нега и терапија, се приклучуваа на монитори за следење на основните витални параметри, респирации, срцев пулс, артериска тензија, диуреза и слично. За цело време срцевиот пулс и респирациите беа во граничните очекувани вредности.

Во постоперативниот период во првите 24-48 часа вредностите на артериската тензија не покажаа статистички сигнификантна разлика во двете оперирани групи. Просечната вредност на артериската тензија во групата на оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас е 86 mm Hg,  $p = 0,9$ , а во групата на оперираните пациенти со кардиопулмонален бајпас 73 mm Hg,  $p = 0,2$ . Ова е за очекување бидејќи како прва постоперативна компликација се јавува хипертензија, во групата на пациенти со опериран прекинат аортен лак и СоАо. Главната причина за тоа е покачениот циркулаторен проток кој се појавува по дилатациониот дел на коарктација. Наглото зголемување на срцевиот output доведува до дополнително оптоварување на системската циркулација посебно на виталните органи како бубрези и мозок.

Навремено започнатата терапија со бета-блокатори и АСЕ инхибитори е прв избор во третманот и корекцијата на артериска тензија [169, 170, 171].

Во нашата студија просечната вредност на артериската тензија (86 mm Hg) во групата на оперирани пациенти (испитаници) без кардиопулмонален бајпас кореспондира со студијата на J O'Sullivan 2002 година. Постоперативно се следени 119 пациенти со корекција на лакот на аорта, кај 30 пациенти е појавена постоперативна хипертензија со средна вредност (83 mm Hg) [172].

Во однос на диуреза (urine output) просечните вредности несигнификантно се разликуваа во двете групи. Просечната вредност на диурезата во групата на оперирани

---

пациенти без кардиопулмонален бајпас изнесуваше mean 337 ml, а во групата со кардиопулмонален бајпас беше измерена mean 583 ml.

И во двете групи на оперирани пациенти количината на урина во текот на едно деноноќие е во референтни граници и покрај тоа што се земаа во обзир бројот и возраста на пациентите, користењето инотропна поддршка и диуретици. Инотропната поддршка започнуваше уште во операционата сала и продолжуваше во ЕИТ каде што се употребуваа и диуретици. Затоа, имавме одлични резултати кај овие оперирани пациенти благодарение на навремената употреба на овие медикаменти.

Само кај четири оперирани пациенти, во текот на постоперативниот период поради појава на олигурија  $< 0,5 \text{ ml/kg/час}$  се спроведе перитонеална дијализа со поставување перитонеален катетер [173, 174]. Целта беше навремено елиминирање на вишокот течност и доведување до нормален електролитен баланс.

По кардиохируршката интервенција поради трауматско оштетување на миокардот настанува намалување на срцевиот output и намалување на перфузијата низ виталните органи како мозок, бубрези, бели дробови и слично. Бубрежната перфузија се намалува, настанува хипооксија на бубрежното ткиво, и доколку оваа состојба се пролонгира, може да премине во преренална, а во потешки случаи и ренална инсуфициенција. Во најтешките случаи доведува до тубуларна некроза. Затоа превентивно со поставувањето на перитонеалниот катетер се избегнуваше појавата на акутна бубрежна инсуфициенција и потреба од перитонеалната дијализа.

Според некои автори, кај сите пациенти со вродена комплексна срцева мана треба да се размислува за превентивно поставување перитонеален катетер.

Во нашата студија главен акцент беше ставен на утврдување на корелацијата помеѓу покачените вредности на тропонинот со периперативните и постоперативните процедури.

Порано, како маркери на исхемично оштетување на миокардот се користеле СК, СК-МВ и миоглобин. Во многуте студии спроведени за адултна популација овие биомаркери биле со покачени вредности и корелирале со клиничката слика и состојба на пациентот (артериосклероза, миокарден инфаркт, ангина пекторис, коронарна болест на крвните садови и сл.). Покачени вредности се среќавале и во постоперативниот период како резултат на периперативни и постоперативни постапки и процедури.

---

Последните петнаесетина години тропонинот се користи како специфичен биомаркер за процена на исхемично оштетување на миокардот. Тој е строго специфичен и неговите поткласи наоѓаат клиничка примена.

За доенечката и педијатриска популација постојат мал број студии кои ги потврдуваат промените на миокардот по кардиохируршка интервенција. Се смета дека покачените вредности на тропонинот се резултат на периперативните и постоперативните процедури како времетраење на СРВ, клемување на аорта, престој на ЕИТ, времетраење на респираторна и инотропна поддршка, постоперативни компликации, појава на хепатална и ренална инсуфициенција.

Во последните десетина години тропонинот како високосензитивен биомаркер го потврди своето дијагностичко значење за процена на исхемични промени на миокардот [158, 159]. Посебно значење има во постоперативниот период во неонаталната и педијатриска популација и се користи за процена на миокардна функција која настанува како резултат на исхемија, реперфузиона повреда, инфламација или хируршка траума. Притоа, без разлика која е причината за покачените вредности на тропонинот, треба веднаш да спроведе соодветна терапија со цел минимизирање на постоперативните компликации, и да се обезбеди нормална срцева функција на миокардот [183].

Тропонинот е составен од три протеински изомери: Тропонин ТnС (калциум-врзувачки молекул), ТnТ (тропомиозин-врзувачки молекул) и ТnI (инхибиторен молекул). Поголемо медицинско и клиничко значење има тропонинот ТnI поради неговата клиничка употреба за дијагностицирање патолошки промени на миокардот.

Тропонинот ТnI е важен биомаркер во процена на миокардната исхемија во доенечката и педијатриска популација по кардиохируршка интервенција. Тој е посензитивен и има поголема клиничка примена и значење во однос на другите две поткласи од тропонинот. Во неколку студии е докажано дека неговите покачени вредности корелираат со степенот на периперативното оштетување на миокардот и затоа се користи како прогностички маркер при пролонгиран престој на ЕИТ [160, 161] и спроведување интензивен третман (користење респираторна и инотропна поддршка третман на компликации и сл.) [162,163].

---

Sobki со соработниците во својата студија [164] успеа да го докаже клиничкото значење на тропонинот, потврдувајќи ја висока специфичност, сензитивност во раниот постоперативен период.

Во повеќето студии што се однесуваат на адултната популација [12, 13, 36, 165], се потврди дека покачените вредности на тропонинот може да се сретнат и при други патолошки и исхемични кондиции на миокардот како аритмија, суправентрикуларна тахикардија, миокаритис, акутна и хронична слабост на срцето. Голем дел од нив се настанати како резултат на долгорочни, хронични, патолошки состојби кои предизвикуваат миокардно оштетување.

За разлика од адултната популација, во доенечката и педијатриска популација патолошките исхемични промени на миокардот настануваат како резултат на периперативните процедури и постапки и трауматските оштетувања во текот на кардиохируршките интервенции [40, 166, 167, 168].

Во нашата студија главен акцент беше ставен на утврдување на корелацијата помеѓу покачените вредности на тропонинот со периперативните и постоперативните процедури.

Како што веќе спомнавме, во нашата студија се испитува корелацијата помеѓу покачените вредности на тропонинот и времетраењето на СРВ.

Просечната вредност на тропонинот во постоперативниот период од 24 до 48 часа во групата на оперирани пациенти без кардиопулмонален бајпас изнесува mean 7,05 медијана 3,2 ng/ml, а во групата на оперирани пациенти со кардиопулмонален бајпас вредноста на тропонинот е mean 38 ng/ml и медијана 31 ng/ml ( $p < 0,01$ ). Врз основа на овие податоци се утврди постоење на статистички сигнификантна разлика помеѓу двете просечни вредности во двете испитувани групи. Ваквата разлика е резултат на повеќе процедури како времетраењето на СРВ, клемување на аорта, престој на ЕИТ, времетраење на MV, инотропна поддршка и сл.

Споредувајќи ги податоците во нашата студија и во студијата на Franz F. Immer [40], заклучивме дека вредностите на тропонинот линеарно се зголемуваат и пропорционално зависат од времетраењето на СРВ, механичка вентилација, престој на ЕИТ, потреба од инотропна поддршка. Средните вредности на тропонинот во првите 4-24 часа се mean 46,5 ng/ml медијана 53,2 ng/ml, а во нашата студија вредностите на



---

тропонинот со CPB во период од 12 до 48 часа се mean 38 ng/ml и медијана 31 ng/ml ( $p < 0,01$ ). Споредувајќи ги вредностите, се забележуваат повисоки вредности на тропонинот во студијата Immer отколку во нашата студија. Ова се должи на тоа што во студијата на Immer земањето материјал е во првите 4-24 часа, а во нашата студија тропонинот се испитуваше во нешто пролонгиран период 24-48 часа. Сметаме дека причината за ваквите резултати е во краткиот временски интервал кога сè уште имаат влијание постоперативните последици од реализирањето на CPB.

Во истата студија просечната вредност на времетраење на CPB изнесува mean 108, медијана 22 мин. ( $p < 0,01$ ), а во нашата студија просечната вредност на времетраење на CPB mean 68,3 мин. и медијана од 64 мин. ( $p < 0,01$ ). Максималните вредности на тропонинот во првата студија се измерени во првите 4-24 часа по кардиохируршката интервенција и се со просечна вредност од 35 ng/ml, а во нашата студија со просечна вредност од просек 38 ng/ml ( $p < 0,01$ ), со што се утврди постоење на правопрпорционална корелација помеѓу вредностите на тропонинот и времетраењето на CPB.

Споредувајќи ги резултатите од нашата студија и од студијата на Bottio 2006 [175], дојдовме до заклучок дека постои правопрпорционална корелација помеѓу вредностите на тропонинот и времетраењето на CPB. Во оваа студија на оперирани пациенти просекот на времетраење на CPB е 195 минути, а средната вредност на тропонинот е 45,6 ng/ml ( $p = 0,05$ ).

И во студијата на Steven E и соработниците [176] највисоките постоперативни вредности на тропонинот се во првите 48 часа и линеарно пропорционално корелираат со периоперативните процедури како времетраењето на CPB и клемување на аортата. Истата таква корелација ја утврдивме во нашата студија каде што повисоки постоперативни вредности на тропонин се верифицираат при пролонгиран CPB и продолжено времетраење на клемување на аорта.

При споредување на резултатите од нашата студија не можевме да ги потврдиме со резултатите од студијата на Taggart. Имено, во студијата на Taggart и соработниците 1997 [177] во двете испитувани групи на оперирани пациенти вредностите на тропонинот се пониски во однос на вредностите од нашата студија. Во првата група на оперирани пациенти без CPB вредноста на тропонинот median 0,82 ( $p = 0,001$ ), а во втората група со

---

CPB вредноста на тропонинот (median 0,08). Сметаме дека причината е во тоа што во студијата на Taggart се презентирани оперирани пациенти кои не се со комплексни вродени срцеви мани ( Transpositio vasorum, Single ventricle и слично), туку со полесни форми на вродени срцеви мани. Аналогно на тоа, и времетраењето на CPB и другите периперативни и постоперативни процедури се временско пократки, поради што е намален процентот на ризик за појава на исхемични промени на миокардот.

Во студијата на Kirklin и соработниците [178] се обработени оперирани пациенти кои се со комплексни вродени срцеви мани и кардиохируршките интервенции се покомплицирани и траат подолго. Тоа значи и подолготраен постоперативен третман со респираторна, инотропна и медикаментозна терапија и подолготрајно закрепнување по интервенцијата. Kirklin докажува дека покачените вредности на тропонинот корелираат со пролонгираното времетраење на CPB и клемување на аортата. Покачените вредности на тропонинот над 100 ng/ml ги смета за летални резултати бидејќи кај пет оперирани пациенти со летален исход биле потврдени високи вредности на тропонинот над 100 ng/ml.

За разлика од студијата на Kirklin, во нашата студија кај двајца оперирани пациенти имавме покачени вредности на тропонин над 100 ng/ml во раниот постоперативен период. Престојот на ЕИТ, респираторната и инотропна поддршка беа пролонгирани, но беа во стабилна општа состојба со стабилни витални параметри. Денес тие се во одлична здравствена состојба со одлични постоперативни резултати и редовно се следат на одделот ревмокардиологија.

Од презентираниите резултати од нашата студија може да се заклучи дека утврдивме постоење на правопрпорционална корелација помеѓу покачените вредности на тропонин и времетраењето на CPB. Во нашата студија се опфатени оперирани пациенти со многу комплексни цијаногени вродени срцеви мани, со пролонгиран престој на ЕИТ, пролонгирана респираторна и инотропна поддршка и појава на тешки постоперативни компликации.

Клемување на аорта е периперативна метода која е неопходна за намалување на срцевиот output и овозможува подобар хируршки пристап до аортата. Пролонгираниот период на клемување на аортата може да предизвика постоперативни компликации како хипертензија, која веќе ја спомнавме погоре, појава на невролошки нарушувања, поради

---

нарушената мозочна циркулација и намалување на срцев output, што делува на нарушување на васкуларната резистенција во системската и пулмоналната циркулација, намалување на протокот низ долниот дел од телото и појава на регургитација на крв низ шантовите. Овие промени предизвикуваат исхемични нарушувања на миокардот во раниот постоперативен период.

Клемувањето се изведува на торакалниот дел од аортата и притоа многу се внимава на крвниот проток под сегментот на клемувањето. Се настојува да трае што пократко заради избегнување постоперативни промени на миокардот и хипоперфузија на виталните органи.

Искуствата на Omeje и Roguban што ги имаат стекнато низ долгогодишната работа говорат за подобри постоперативни резултати доколку клемувањето на аортата изнесуваат под 20 минути [156].

Во нашата студија просечната вредност на времетраење на клемување на аорта во групата без CPB изнесуваше mean 22,97 минути ( $p < 0,01$ ), во групата со CPB просечната вредност е mean 32,7 минути ( $p < 0,01$ ). Разликата во времетраењето на клемување на аортата помеѓу вредностите во двете групи се должи на комплексноста и сложеноста на вродените срцеви мани во втората група. Станува збор за комплексни вродени срцеви мани кои имаат потреба од пролонгирано времетраење на CPB и клемување на аорта, а тоа подоцна се рефлектира на продолжен престој на ЕИТ, пролонгиранана потреба од инотропи и механичка вентилација.

Споредувајќи ги резултатите од нашата студија со резултатите од веќе спомнатата студија на Bottio 2006 [175], дојдовме до заклучок дека се идентични. Во оваа студија се утврди постоење на правопрпорционална корелација помеѓу времетраењето на клемување на аорта mean 26 минути со покачените вредности на тропонин 45,6 ng/ml ( $p = 0,05$ ). Резултатите од двете студии се речиси со идентични вредности.

Во студијата на Immer и соработниците [40] просечното времетраење на клемување на аорта е со нешто повисоки вредности во однос на нашите резултати mean 68 мин. ( $p = 0,03$ ). Тоа се должи на пролонгираното времетраење на клемување на аортата поради појава на периперативни компликации (хипотензија, крвавење, конвулзии и слично), кои дополнително ги комплицираат кардиохируршките интервенции.

---

Во нашата студија се следеше корелацијата помеѓу покачените вредности на тропонинот и постоперативниот третман и менаџирање на оперираните пациенти.

По кардиохируршката интервенција, сите оперирани пациенти се трансферираат на ЕИТ и се врши интензивен мониторинг на сите витални параметри со посебен акцент на функцијата на миокардот и системската циркулација.

Какво било отстапување во миокардната функција се манифестира со намален срцев output, кој настанува поради намалување на контрактилната способност на миокардот, хемодинамиски нарушувања, несоодветен интраваскуларен волумен и покачен afterload (вазоконстрикција, хипотермија, користење медикаменти).

Третманот е следење на општата состојба (механичка вентилација, корекција на електролитниот баланс, терморегулација, соодветна перфузија, трансфузија на крвни деривати, користење инотрона терапија) [147, 148, 149].

Во нашата студија се утврди постоење на правопрпорционална корелација помеѓу покачените вредности на тропонинот со должината на престојот изразен во денови на ЕИТ. Во групата на оперирани пациенти без СРВ престојот на ЕИТ беше mean 2,8 дена ( $p < 0,01$ ), а во групата на оперирани пациенти со СРВ беше mean 3,9 дена ( $p < 0,01$ ). Вредностите на тропонинот се следователни за истите групи. Разликата во престојот на ЕИТ помеѓу двете групи се должи на тоа што во втората група се оперирани пациенти со комплексни вродени срцеви мани кај кои се изведуваат покомплексни кардиохируршки интервенции, времетраењето на СРВ и клемување на аорта, исто така, е пролонгирано, а тоа последователно повлекува подолг престој на ЕИТ.

Добиените резултати од нашата студија, споредувајќи ги со резултатите од студијата на Tomaso Bottio [175] ( $p < 0,02$ ) и студијата на Froese [179] ( $p < 0,02$ ), утврдивме дека се идентични. Во двете студии е утврдено постоење на правопрпорционална корелација помеѓу должината на престој на ЕИТ и покачените вредности на тропонинот. И во студијата на Steven E. и соработниците [176] докажано е дека пролонгираниот престој на ЕИТ корелира со покачени вредности на тропонинот.

Пролонгиран престој на ЕИТ индиректно значи и пролонгирана потреба од механичка вентилација, најчесто поради можна појава на пулмонални постоперативни компликации како пулмонална хипертонија или зголемен пулмонален васкуларен отпор кој дополнително го оптоварува белодробие. Во постоперативниот третман се настојува

---

да се сведе на минимум респираторна поддршка, со цел побрзо одвикнување од механичка вентилација и намалување на пулмоналната резистенција. За таа цел, во неколку студии за педијатриска популација се препорачува поставување мод SIMV (synchronized intermittent mechanical ventilation) [180, 181].

Најдобар ефект ќе се постигне ако е можна што поскора екстубација уште во првите 6-12 часа, а доколку состојбата дозволува, можна е екстубација и во операциона сала. Според Camp и соработниците [140], раната екстубација некаде 9 часа по кардиохируршка интервенција е добар знак за намален степен на морталитет по кардиохируршка интервенција и намален престој на ЕИТ.

Во нашата студија во групата на оперирани пациенти (испитаници) без СРВ времетраењето на механичка вентилација беше mean 1,65 денови, а во групата со СРВ просечната вредност беше mean 2,04 денови ( $p < 0,01$ ). Вредностите на тропонинот се следователни mean 7,05 медијана 3,2 ng/ml и mean 38 ng/ml и медијана 31 ng/ml ( $p < 0,01$ ). Разликата во двете групи повторно се должи на покомплексните и подолготрајните хируршки интервенции кои предизвикуваат исхемични промени на миокардот и овие пациенти имаат потреба од пролонгиран постоперативен третман. Резултатите од нашата студија корелираат со резултатите од студиите на Bottio [175] и Immer и соработниците [40], каде што е воочена пропорционална корелација помеѓу времетраењето на механичка вентилација и покачените вредности на тропонинот.

За одржување адекватен постоперативен срцев output, големо значење има инотропната поддршка. Целта е намалување на ризикот од појава на низок миокарден проток во постоперативниот период. Најголем придонес на користењето на инотропната поддршка е брзото одвикнување од СРВ [150].

Во текот на кардиохируршката интервенција, кога има потреба од покачување на дозата на инотропи заради престанокот на СРВ, или, пак, продолжено користење во раниот постоперативен период, се забележува и пропорционално зголемување на вредностите на тропонинот, кои се појавуваат уште во првите 4-6 постоперативни часови.

Според Siaplaouras, ова се должи на исхемичното оштетување на миокардот во првите 24 часа, но во некои случаи може да доведе до летален исход [182].

---

Во нашата студија во групата на оперирани пациенти без СРВ времетраењето на инотропна поддршка (mean 1,75 дена) е пократко во однос на групата со СРВ (mean 2,55 дена), и постои пропорционална корелација со покачените вредности на тропонинот (mean 7,05, медијана 3,2 ng/ml и mean 38 ng/ml и медијана 31 ng/ml). Ова повторно се должи на тоа што во втората група се оперирани пациенти со комплексни вродени срцеви мани кај кои се изведуваат покомплексни кардиохируршки интервенции за разлика од првата група каде што оперираните пациенти се со полесни оперативни интервенции.

Резултатите од нашата студија се речиси идентични со резултатите од студиите на Nagy и соработниците [181] и Bottio [175], каде што е докажана пропорционална корелација помеѓу времетраењето на инотропната поддршка и покачените вредности на тропонинот.

Споредувајќи го резултатите од нашата студија со резултатите на студијата на Kirklin и соработниците [178], утврдивме постоење на корелација помеѓу времетраењето на инотропната поддршка и покачените вредности на тропонинот. Иако во оваа студија се оперирани пациенти со комплексни вродени срцеви мани, времетраењето на инотропна поддршка е речиси идентично. Просечната вредност на времетраење е mean 2,03 дена.

Со веќе споменатите периперативни и постоперативни постапки (времтраење на СРВ и клемување на аорта, престој на ЕИТ, времетраење на механичка вентилација и инотропна поддршка) потенциравме дека се многу важни и потребно е континуирано следење во постоперативниот период. Последиците во подоцнежниот период можат да предизвикаат траен инвалидитет со фатални последици. Затоа е неопходен мултидисциплинарен пристап во водењето и следењето на овие пациенти, со посебен осврт на раниот постоперативен период кога миокардот е најчувствителен на исхемични промени.

Реналната функција во постоперативниот период се следеше преку мерење на вредностите на деградационите продукти уреа и креатинин. Во нашата студија не се докажа статистички сигнификантна разлика во двете групи на испитаници во однос на појава на нарушување на реналната функција. И покрај тоа што кај четири оперирани пациенти поради појава на постоперативна олигурија под  $< 0,5$  ml/kg/час беше поставен перитонеален катетер и се спроведуваше перитонеална дијализа, деградационите продукти уреа и креатинин не беа со покачени вредности.

---

Просечните вредности несигнификантно се разликуваа во двете групи. Во групата со СРВ, серумските вредности на деградационите продукти уреа и креатинин беа незначително повисоки отколку во групата на оперирани пациенти без СРВ.

Во студиите на Amir Farhang Zand-Pars и Young Song [183,184] резултатите покажаа дека навремено започнатата инотропна поддршка уште во текот на кардиохируршката интервенција и раниот постоперативен период овозможува соодветна перфузија на бубрезите. Притоа вредностите на деградационите продукти уреа и креатинин останаа во референтните граници. Појавата на олигурија иницираше навремено спроведување перитонеална дијализа и спречување какво било дополнително оштетување на бубрежната функција. Ова се потврди и во нашата студија, каде што деградационите продукти уреа и креатинин не се зголемија, поради навремено започнатата инотропна поддршка и не настапи нарушување на бубрежната функција. Тропонинот беше во референтните граници.

Меѓутоа, не се утврди постоење на корелација помеѓу резултатите од нашата студија и резултатите од студијата на Simon Li и соработниците изработена во 2011 година. Во оваа студија е потврдена корелацијата помеѓу појава на АБИ и пролонгирано времетраење на СРВ, пролонгиран престој на ЕИТ и времетраење на механичка вентилација. Од 130 пациенти кај 2% имало потреба од перитонеална дијализа поради олигурија и покачени вредности на деградационите продукти уреа и креатинин [128]. Тропонинот беше со покачени вредности ( $\text{mean} > 32 \text{ ng/ml}$ ).

Во нашата студија со мерење на вредностите на хепаталните ензими се следеше и хепаталната функција во постоперативниот период. Појавата на клинички знаци за акутна хепатална инсуфициенција во постоперативниот период е знак за прогресивно влошување на општата состојба. Најчеста причина се циркулаторните промени и намален системски проток низ хепарот, што може да доведе до хепатална лезија и инсуфициенција.

Средните просечни вредности на ензимите несигнификантно се разликуваат во двете групи. Серумската концентрација на AST и ALT кај оперирани пациенти без СРВ е со нешто пониски вредности во однос на групата пациенти со СРВ. Во ниеден момент не настана покачување на вредностите на хепаталните ензими и нарушување на хепаталната функција. Тоа се должи на употребата на инотропи за подобра перфузија и доброто постоперативно водење и следење на оперираните пациенти.

---

Резултатите од нашата студија корелираат со резултатите од студиите на Squires и соработниците [185] и Ian D [186] во кои не се потврдува корелација помеѓу покачени вредности на хепатални ензими како резултат на постоперативни компликации.

Според студијата на Vázquez и соработниците [187], ако серумската вредност на AST >100 U/L, тогаш најверојатно се појавуваат првите знаци за хепатално нарушување или хепатална инсуфициенција. Тие ја потврдија корелацијата помеѓу покачените вредности на AST и оперираните пациенти со комплексни вродени срцеви мани. Вредностите на тропонинот беа зголемени (mean 12 ng/ml).

Ние во нашата студија не утврдивме корелација помеѓу покачените серумски концентрации на хепаталните ензими и оперираните комплексни вродени срцеви мани. За цело време од постоперативниот престој средните вредности беа во референтните очекувани граници независно од степенот на сложеност на вродените срцеви мани. Притоа, и вредностите на тропонинот беа во референтните граници.

Како што претходно посочивме, во стручната литература постојат поголем број студии во кои се испитува поврзаноста помеѓу вредностите на тропонин и компликациите кои настануваат по кардиохируршките интервенции. Притоа, тропонинот има улога за процена на исхемичното оштетување на миокардот во раниот постоперативен период [190, 191, 192]. Овие студии главно се однесуваат на адултната популација [188, 189], а многу е помал бројот на педијатриски студии кои ја потврдуваат корелацијата кај доенчињата и децата.

Нашата студија, како и резултатите на други слични студии презентирани во медицинската литература покажуваат дека тропонинот е ветувачки маркер, кој со голема сигурност може да се предвиди постоперативниот тек кај доенчињата и децата по кардиохируршка интервенција. Максималните вредности во првите 24 часа, како и резултатите добиени по 4 часа од приемот во единицата за интензивна нега овозможуваат да се предвиди настанување тешки постоперативни компликации, како и да се предвидат траењето и екстензивноста на интензивниот третман.

Затоа предлагаме тропонинот да се вклучи во протоколите за водење деца по кардиохируршка интервенција. Ние предлагаме алгоритам, кој, покрај класичните клинички и лабораториски иследувања, задолжително би вклучил и испитување на вредностите на тропонинот, како и динамиката на овие вредности. Сметаме дека е

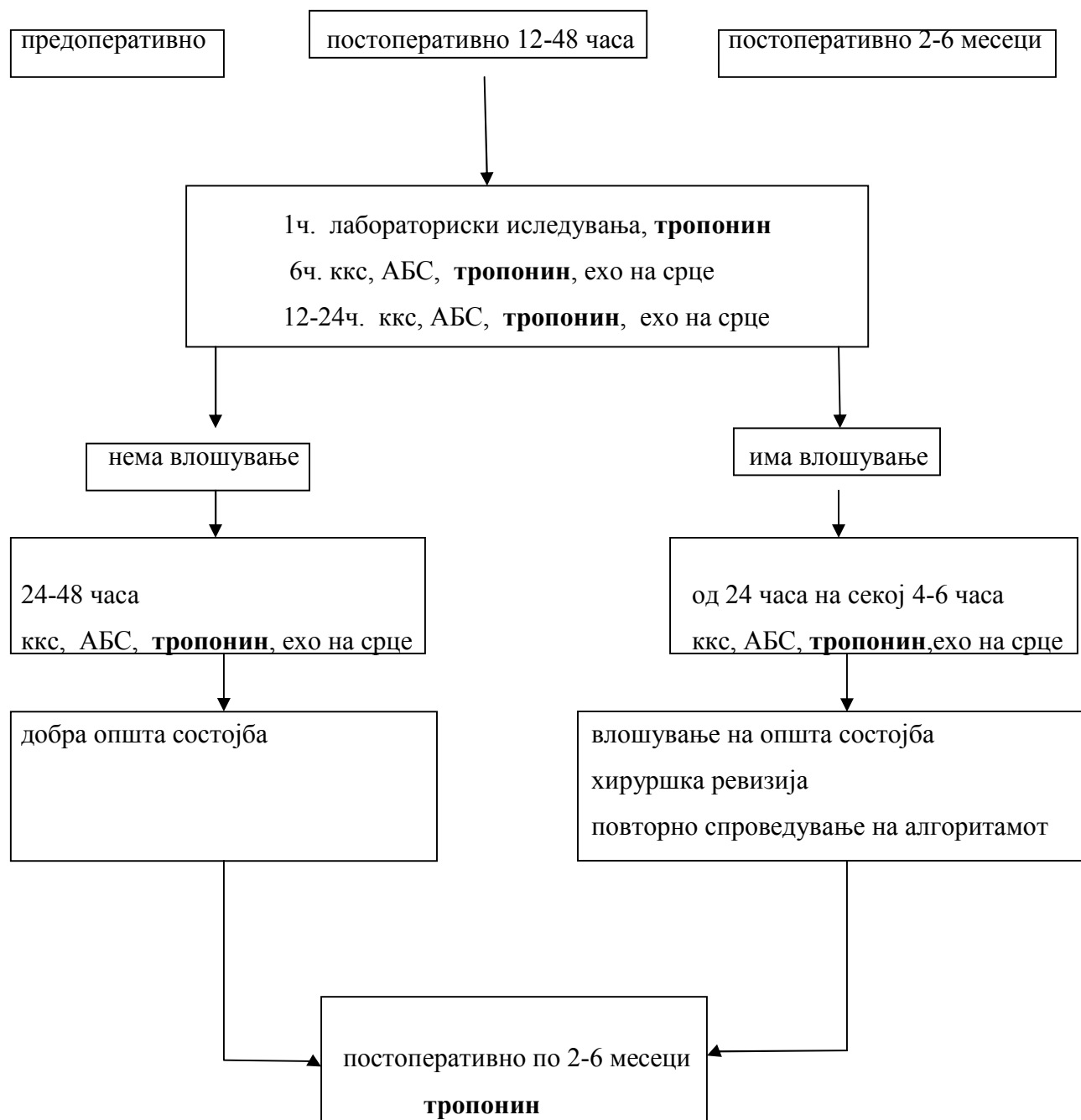


---

оптимално тропонинот стартно да се одреди во предоперативниот период, а потоа во раниот постоперативен период по 6 часа и по 12-48 часа. Доколку настапи клиничко влошување, предлагаме вонредно испитување на секои 4-6 часа, како и продлабочување на иследувањата со цел да се исклучи, дијагностицира миокардно оштетување (се прави ехокардиограм, ЕКГ, се следи миокардната функција). Доколку општата состојба прогресивно се влошува, понекогаш е потребна хируршка ревизија и започнување нов протокол за следење на вредностите на тропонинот. Контролниот преглед на тропонинот по 2-6 месеци, во контекст на подобрување и нормализација на клиничките наоди, треба да потврди нормализирање и на вредностите на тропонин.

Веруваме дека со рутинската евалуација на вредностите на тропонинот на начин како што е претставено во алгоритамот, ќе ги идентификуваме пациентите со висок ризик за постоперативни компликации, и ќе може да започнеме навремена и соодветна медикаментозна терапија.

Алгоритам за тропонин



Слика 31. Алгоритам за тропонин

---

## 7. ЗАКЛУЧОК

Во педијатриската популација, по реализирана кардиохируршка интервенција поради разни индикации, исхемичното миокардно оштетување е клучна детерминанта на постоперативното функционално закрепнување на срцето, морбидитетот и морталитетот. Тропонинот е широкоприфатен како ран биомаркер за утврдување исхемија на миокардот.

Во нашата студија, со испитување на вредностите на тропонин, кај 85 деца пред и по кардиохируршката интервенција утврдивме сигнификантен пораст на тропонинот во раниот постоперативен период (12-48 часа), во споредба со вредностите пред оперативниот зафат и во подоцнежниот постоперативен период (2-6 месеци). Овој наод укажува дека кај дел од нашите пациенти непосредно по кардиохируршката интервенција настанала исхемична повреда на миокардот.

Со компарација на наодите во зависност од тоа дали при кардиохируршката интервенција е употребен СРВ, утврдивме сигнификантно повисоки вредности на тропонинот во групата со СРВ, што укажува дека во оваа група почесто настанува исхемично миокардно оштетување.

Вулнерабилноста на срцето кон исхемија во детската возраст е различна, но тригерите/медијаторите на кардијална целуларна смрт не се доволно разјаснети. Во нашата студија, компарирајќи ги покачените вредности на тропонинот со времетраењето на клемување на аорта, престојот на ЕИТ, времетраењето на респираторна и инотропна поддршка, утврдивме правопрпорционална корелација во двете испитувани групи, со и без СРВ, што укажува дека овие фактори контрибуираат во настанување на исхемични промени на миокардот.

Истовремено, не утврдивме корелација помеѓу покачените вредности на тропонинот и појавата на ренална и хепатална инсуфициенција.

---

Врз основа на добиените резултати, сметаме дека тропонинот, како ран биомаркер за исхемично оштетување на миокардот, треба да најде место во дијагностичкиот арментариум кај деца по направена кардиохируршка интервенција. Раната дијагноза на миокардно исхемично оштетување ќе овозможи дизајнирање навремен и адекватен терапевтски протокол со цел да се намали ефектот на оштетувањето.

Ние предлагаме алгоритам за постоперативно менаџирање на децата по кардиохируршка интервенција, во кој, покрај класичните методи на клинички и лабораториски иследувања, е вклучен и тропонинот.

---

## 8. ЛЕГЕНДА

**Afterload** - Притисок во левата комора кој притиска на аортните залистоци да се отворат и крвта од комората да навлезе во аортата

**ASD** - Atrial septal defect

**Cardiac output** - Вкупниот волумен на крв кој се истиснува во крвните садови за една минута

**CoAo** - Коарктација на аорта

**CPB** - Кардиопулмонален бајпас

**Cross-clamp aorta** - Клемување на аорта

**DORV** - Double outlet right ventricle

**ЕИТ** - Оддел за интензивна нега и терапија

**Interrupted aortic arch** - Прекинат аортен лак

**MAPCA** - Major aortopulmonary collateral arteries

**PDA** - Ductus arteriosus persistens

**Preload** - Волуменот на крвта во коморите на крајот од дијастола, пред да започне контракцијата на коморите

**SIMV** - Synchronized intermittent mechanical ventilation

**TGA** - Transposition of the great arteries

**TOF** - Tetralogy of Fallot

**VSD** - Ventricular septal defect

---

## 9. ЛИТЕРАТУРА

1. Pouard P, Bojan M, "Neonatal cardiopulmonary bypass ", *Pediat.Cardio Surg.* 2013;16(1):59-61.
2. Laurie Dijoy, BS, John Scott Dean, BS, Carla Bistrick, MS CCP, and Joseph J. Sistino, " The History of Goal-Directed Therapy and Relevance to Cardiopulmonary Bypass" , *J.Extra Corporal Tech.* 2015 Jun; 47(2): 90–94.
3. Bhavsar, P. K., Dellow, K. A., Yacoub, M. H., Brand, N. J., and Barton, P. J. "Identification of cis-acting DNA elements required for expression of the human cardiac troponin I gene promoter", *J. Mol. Cell Cardiol.* 2000; 32, 95-108.
4. Dellow, K. A., Bhavsar, P. K., Brand, N. J., and Barton P. J, "Identification of novel, cardiac-restricted transcription factors binding to a CACC-box within the human cardiac troponin I promoter", *Cardiovasc. Res.* 2001; 50, 24-33.
5. Bodor, G. S., Porterfield, D., Voss, E. M., Smith, S., and Apple, F. S. "Cardiac troponin T composition in normal and regenerating human skeletal muscle", *Clin. Chem.*1995; 41, 1710-1715.
6. Cummins B, Aucland ML, " Cardiac specific troponin I radioimmunoassay in the diagnosis of the acute myocardial infarction", *Amer.Heart J.* 1987; 113(6):1333-44.
7. Boscato LM, Stuart MC" Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays", *Clin. Chem.* 1988; 34:27-33.
8. Kricka LJ, Schmerfeld-Pruss D, Senior M, Goodman DBP, Kaladas P. " Interference by anti-mouse antibody in two-site immunoassays", *Clin. Chem.* 1990; 36:892-894.

- 
9. Levinson SS. "Antibody multispecificity in immunoassay interference", *Clin. Biochem.* 1992; 25:77-87.
  10. Ward G, McKinnon L, Badrick T, Hickman PE. " Heterophilic antibodies remain a problem for the immunoassay laboratory", *Am. J Clin Pathol* 1997; 108:417-421.
  11. Katrukha A, Bereznikova A, Filatov V & Esakova T " Biochemical factors influencing measurement of cardiac troponin I in serum", (1999); 37 (11/12): 1091-1095.
  12. Michaela Adamcova, Martin Sterba, Tomas Simunek, Anna Potacova, Olga Popelova, Yvona Mazurova Vladimir Gersl " Troponin as a marker of myocardial damage in drug-induced cardiotoxicity", *Expert Opin. Drug Saf.* (2005); 4(3):457-472.
  13. Latini R, Masson S, Anand IS, " Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure ", *Circulation* 2007; 116: 1242–1249.
  14. Apple FS, Collinson PO, "Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays ", *IFCC Clin Chem* 2012; 58: 54–61.
  15. Colegrave M, Peckham M. " Structural implications of  $\beta$ -cardiac myosin heavy chain mutations in human disease ", *Anat.Rec* 2014 Sep; 297(9):1670-80.
  16. Du SJ, Tan X, Zhang J. " SMYD proteins: key regulators in skeletal and cardiac muscle development and function", *Anat.Rec* 2014 Sep;297(9):1650-62.
  17. Mathieu Unbekandt, Michael F. Olson "The actin-myosin regulatory MRCK kinases: regulation, biological functions and associations with human cancer " *J.Mol.Med* 2014; 92(3): 217-225.

- 
18. Thom, S. R., Bhopale, V. M., Mancini, D. J. Milovanova, T. N. J." Actin S-nitrosylation inhibits neutrophil  $\beta 2$  integrin function ", *J. Biol. Chem.* 2008; 283, 10822–10834.
  19. Taylor, M. P., Koyuncu, O. O. & Enquist, L. W. " Subversion of the actin cytoskeleton during viral infection ", *Nat. Rev. Microbiol.* 2011; 9, 427–439.
  20. Primal de Lanerolle, Leonid Serebryanny "Nuclear actin and myosins: Life without filaments", *Nature cell biology* 2015; 13, 1282–1288.
  21. Schoenenberger, C. A. et al. " Conformation-specific antibodies reveal distinct actin structures in the nucleus and the cytoplasm " , *J. Struct. Biol.* 2005;152, 157–168.
  22. Domazetovska, A. et al. " Intranuclear rod myopathy: molecular pathogenesis and mechanisms of weakness", *Ann. Neurol.* 2007; 62, 597–608.
  23. Taylor, M. P., Koyuncu, O. O. & Enquist, L. W." Subversion of the actin cytoskeleton during viral infection", *Nat. Rev. Microbiol.* 2011; 9, 427–439.
  24. I. A. Katrukha, " Human Cardiac Troponin Complex. Structure and Functions", *Biochemistry* 2013; Vol. 78, No. 13, pp. 1447-1465.
  25. TE Gillis " Cardiac Excitation–Contraction Coupling: Calcium and the Contractile Element From Genome to Environment", 2011; Vol. 2, 1054-1059.
  26. Maia V. Vinogradova, Deborah B. Stone, Galina G. Malanina, Christina Karatzaferi, Roger Cooke, Robert A. Mendelson, Robert J. Fletterick, "  $Ca^{2+}$ -regulated structural changes in troponin", 2004; vol. 102 ( 14),5038–43.
  27. Robert Stehle, Bogdan Iorga, and Gabriele Pfitzer," Calcium regulation of troponin and its role in the dynamics of contraction and relaxation", *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: R1125–R1128.



- 
28. Nedaa Skeik, Deevia Chandrakant Patel, "A review of troponins in ischemic heart disease and other conditions", *Int.J.of Angiology* 2007; 16(2): 53–58.
29. Jeremias A, Gibson M. "Alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded", *Ann Intern Med.* 2005;142:786–91.
30. Jaffe A. "Elevations in cardiac troponin measurements: false false-positives. The real truth", *Cardiovascular Toxicology* 1 2001; (2): 87-92.
31. Adams III P, Apple F, Jaffe A, Wu A. " Markers in cardiology: Current and future clinical applications", Futura Publishing Company, Inc, 1999; 159-171.
32. Herman E, Ferrans V In: Adams III P, Apple F, Jaffe A, Wu A " The use of cardiac biomarkers for the detection of drug-induced myocardial damage. Markers in cardiology: Current and future clinical applications", Futura Publishing Company, Inc, 2001; 211-233.
33. Montgomery VL, Sullivan JE, Buchino JJ. Prognostic value of pre- and postoperative cardiac troponin I measurement in children having cardiac surgery Montgomery VL, Sullivan JE, Buchino JJ. *Pediatr Dev Pathol.* 2000; 3(1):53-60.
34. Hammer S, Loeff M, Reichenspurner H, Daebritz S, Tiete A, Kozlik-Feldmann R, et al. " Effect of cardiopulmonary bypass on myocardial function, damage and inflammation after cardiac surgery in newborns and children", *Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 49(6):349-54.
35. Kannankeril PJ, Pahl E, Wax DF " Usefulness of troponin I as a marker of myocardial injury after pediatric cardiac catheterization", *Am J Cardiol.* 2002; 90(10):1128-32.
36. Jarvinen O, Julkunen J, Saarinen T, Huhtala H, " Perioperative myocardial infarction has negative impact on health –related quality of life following coronary artery bypass graft surgery *Europ.Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2004; vol.26 no.3 621-27

- 
37. Gamble J, Carlton E, Orr W, Greaves K, " High sensitivity troponin six lessons and a reading", *British Jor. of Cardiology* 2013; vol 20 ( 3)109-12
38. Danielle N. Lopes, José M. Moraes Ramos, Maria Elizabeth Lopes Moreira, Jofre A. Cabral, Manoel de Carvalho, and José Maria de Andrade Lopes " Cardiac Troponin T and Illness Severity in the Very-Low-Birth-Weight Infant", *International Journal of Pediatrics* Volume 2012; Article ID 479242
39. M. Adamcová, "Troponins in children and neonates" M. Adamcová, *Acta Paediatrica*, 2003; vol. 92, no. 12, pp. 1373–1375
40. Immer F, Stocker F, Seiler A, Pfammatter JP, "Troponin I for prediction of early postoperative course after pediatric cardiac surgery", *J.American Coll Cardiology* 1999; 33(6): 1719-23
41. Hirsch R, Dent C, Wood K, " Patterns and potencial value of cardiac troponin I elevations after cardiac operations", *Ann.Thorac Surgery* 65 1998; 1394-99
42. Hirsch R, Landt Y, Porter S, Canter CE, Jaffe AS, Ladenson JH, et al." Cardiac troponin I in pediatrics: normal values and potential use in the assessment of cardiac injury", *J Pediatr.* 1997;130(6):872-7.
43. Soldin SJ, Murthy JN, Agarwalla PK, Ojeifo O, Chea J. " Pediatric reference ranges for creatine kinase, CK-MB, Troponin I, iron and cortisol", *Clin Biochem.* 1999;32(1):77-80.
44. Quivers ES, Murthy JN, Soldin SJ. " The effect of gestacional age, birth weight, and disease on troponin I and creatine kinase MB in the first year of life ", *Clin Biochem.*1999; 32(6):419-21.
45. EL-Khuffash A.F Molloy " Serum Troponin in Neonatal Intensive Care", *EJ Neonatology* 2008; 94:1-7.
46. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, et al. " Goal-directed therapy—What is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups", *Crit Care.* 2013;17:209.

- 
47. Goepfert MS, Richter HP, Zu Eulenburg C, et al. " Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: A prospective, randomized controlled trial", *Anesthesiology*. 2013;119:824–836.
48. M-Saadeh Suleiman, Malcolm Underwood, Hajime Imura, and Massimo Caputo "Cardioprotection during Adult and Pediatric Open Heart Surgery", *BioMed Research International* Volume 2015; Article ID 712721, 2 pages
49. Caputo, A. Mokhtari, A. Miceli et al. "Controlled reoxygenation during cardiopulmonary bypass decreases markers of organ damage, inflammation, and oxidative stress in single-ventricle patients undergoing pediatric heart surgery," *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2014; vol. 148, no. 3, 792–801.
50. K.H.H. Lim, A. P. Halestrap, G. D. Angelini, and M.-S. Suleiman "Propofol is cardioprotective in a clinically relevant model of normothermic blood cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass," *Experimental Biology and Medicine*, 2005; vol. 230, no. 6, pp. 413–420.
51. Z. E. Plummer, S. Baos, C. A. Rogers et al., "The effects of propofol cardioplegia on blood and myocardial biomarkers of stress and injury in patients with isolated coronary artery bypass grafting or aortic valve replacement using cardiopulmonary bypass: protocol for a single-center randomized controlled trial," *JMIR Research Protocols*, 2014; vol. 3, no. 3, article.
52. Carden, DL, Granger, DN, "Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury" , *The Journal of Pathology* 2000; 190 (3): 255–66.
53. Mustoe T "Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy" *T.American Journal of Surgery*. 2004; 187 (5A): 65S–70S.

- 
54. M. Zakkar, G. Guida, M.-S. Suleiman, and G. D. Angelini, "Cardiopulmonary bypass and oxidative stress", *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2015; Article ID 189863, 8 pages
55. B. M. Babior, "Phagocytes and oxidative stress", *The American Journal of Medicine*, 2000; vol. 109, no. 1, pp. 33–44.
56. C. I. McDonald, J. F. Fraser, J. S. Coombes, and Y. L. Fung, "Oxidative stress during extracorporeal circulation," *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2014; vol. 46, no. 6, pp. 937–943.
57. Boudoulas KD, Paraskevaïdis IA, Boudoulas H, Triposkiadis FK. "The Left Atrium: From the Research Laboratory to the Clinic", *Cardiology*. 2014; Jun 19. 129(1):1-17.
58. Orzechowska S, Wróbel A, Goncerz G, Podolec P, Rokita E. *J "Physicochemical and microtomographic characterization of inorganic deposits associated with aortic stenosis", J Heart Valve Dis.* 2014; 23(1):40-7.
59. De Ferranti S, Gauvreau K, Hickey PR, et al. "Intraoperative hyperglycemia during infant cardiac surgery is not associated with adverse neurodevelopmental outcomes at 1, 4, and 8 years". *Anesthesiology*. 2004; 100:1345–52.
60. A, Huebler M, Boetcher W, et al: "A new miniaturized cardiopulmonary bypass system reduces transfusion requirements during neonatal cardiac surgery: initial experience in 13 consecutive patients" *J.Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:1565-1568.
61. Munoz R, Victor Morrell, Eduardo, Manrique AM, Kelly K, Litchenstein SE "The effects of cardiopulmonary bypass following Pediatric Cardiac Surgery", *Textbook of critical care of children with heart disease: basic medical and surgical concepts*. Pittsburgh, Springer, 2010; pp. 103-120.

- 
62. Shi WY, Li S, Collins N, Cottee DB, Bastian BC, James AN, Mejia R. "Peri-operative Levosimendan in Patients Undergoing Cardiac Surgery": An Overview of the Evidence. *Heart Lung Circul.* 2015; 24(7):667-72.
63. Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, Levin R, Harrington RA, Alexander JH. " Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis", *J.Cardiovas.Anest.* 2013; 27(6):1224-32
64. Al-Arifi MN, Maayah ZH, Alshamrani AA, Korashy HM. " Impact of cigarette smoke exposure on the expression of cardiac hypertrophic genes, cytochrome P450 enzymes, and oxidative stress markers in rats", *J Toxicol Sci.* 2012; 37(5):1083-90
65. Valenti VE, De Abreu LC, Sato MA, Fonseca FL, Riera AR, Ferreira C "Catalase inhibition into the fourth cerebral ventricle affects bradycardic parasympathetic response to increase in arterial pressure without changing the baroreflex", *J Integr Neurosci.* 2011;10(1):1-14
66. Rodrigues FL, de Oliveira M, Salgado HC, Fazan R " Effect of baroreceptor denervation on the autonomic control of arterial pressure in conscious mice", *Jr. Exp Physiol.* 2011;96(9):853-62.
67. J. Lauren Ruoss, Christopher McPherson, James Di Nardo "Inotrope and Vasopressor Support in Neonates" *Neo Reviews* 2015; 16 (6)
68. Robel-Tillig E, Knüpfer M, Pulzer F, Vogtmann C." Cardiovascular impact of dobutamine in neonates with myocardial dysfunction", *Early Hum Dev.* 2007;83(5):307-12.
69. Darling E, Harris-Holloway S, Kern FH, et al " Impact of modifying priming components and fluid administration using miniaturized circuitry in neonatal cardiopulmonary bypass", *Perfusion* 2000; 15: 3-12.

- 
70. Miyaji K, Kohira S, Miyamoto T, et al " Pediatric cardiac surgery without homologous blood transfusion, using a miniaturized bypass system in infants with lower body weight", *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134:284-289.
71. Gunaydin S," Emerging technologies in biocompatible surface modifying additives: quest for physiologic cardiopulmonary bypass", *Curr Med Chem* 2004; 2:295-302.
72. Hickey E, Karamlou T, You J, Ungerleider RM " Effects of circuit miniaturization in reducing Inflammatory response to infant cardiopulmonary bypass by elimination of allogeneic blood products", *Ann Thorac Surg* 2006; 81:S2367-72
73. Guan Y, Wan C, Wang S, et al." Balanced ultrafiltration: inflammatory mediator removal capacity", *Artif Organs* 2012; 36: 894-900.
74. Redlin M, Huebler M, Boettcher W, et al " Minimizing intraoperative hemodilution by use of a very low priming volume cardiopulmonary bypass in neonates with transposition of the great arteries", *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:875-881.
75. Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM. " Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials", *J Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004; 18: 429-37.
76. Miyaji K, Miyamoto T, Kohira S, Nakashima K, Inoue N, Sato H, Ohara K. " Miniaturized cardiopulmonary bupass system in neonates and small children", *Interact Cardio Vasc Thorac Surg* 2008; 7: 75-79.
77. Tassani P, Schad H, Schreiber C, ZaccariaF, Haas F, Mossinger H, Altmeyer S, Kohler R, Seghaye M-C, Lange R. "Extravasation of albumin after cardiopulmonary bypass in newborns", *J. Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007; 21:174-178.

- 
78. Brudney CS, Gosling P, Manji M." Pulmonary and renal function following cardiopulmonary bypass is associated with systemic capillary leak", *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005; 19:188-92.
79. Hickey E, Karamlou T, You X, Komanapalli C, Person T, Wehrley K, Ungerleider R, Hawley H. "The use of a miniaturized circuit and bloodless prime to avoid cerebral no-reflow after neonatal cardiopulmonary bypass", *Ann Thorac Surg.* 2007; 83: 895-901.
80. Michael P. Eaton, Ellen M. Iannoli " Coagulation considerations for infants and children undergoing cardiopulmonary bypass ", *Pediatric Anesthesia* 2010; 21 (2011) 31–42.
81. Campbell DJ, Dixon B, Kladis A et al. " Activation of the kallikrein-kinin system by cardiopulmonary bypass in humans", *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: 1059–1070.
82. Ging AL, Onge JR St, Fitzgerald DC, Collazo LR, Bower LS, Shen I." Bloodless cardiac surgery and the pediatric patient: a case study", *Perfusion* 2008; 23: 131-134.
83. Miyaji K, Kohira S, Miyamoto T, Nakashima K, Sato H, Ohara K, Yoshimura H. " Pediatric cardiac surgery without homologous blood transfusion, using a miniaturized bypass system in infants with lower body weight", *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 134: 284-9.
84. Ulate KP, Lima Falcao GC, Bielefeld MR, Morales JM, Rotta AT " Strict glycemic targets need not be so strict: a more permissive glycemic range for critically ill children. *Pediatrics* 2008; 122: 898- 904.
85. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V et al. " Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients", *N. Engl J. Med* 2009; 360: 1283-1297.
86. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, Wouters PJ, Vanhorebeek I, van dH, I et al. "Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study", *Lancet* 2009; 373: 547-556.

- 
87. Yates AR, Dyke PC, Taeed R, Hoffman TM, Hayes J, Feltes TF et al. "Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient", *Pediatr. Crit. Care Med* 2006; 7: 351- 355.
88. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, et al: "Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children." *Pediatr. Crit. Care Med* 2004; 5:329–336
89. Preissig CM, Rigby MR, Maher KO, " Glycemic control for postoperative pediatric cardiac patients", *Pediatr. Cardiol.* 2009; 30: 1098-1104.
90. De Campli WM, Olsen MC, Munro HM, Felix DE " Perioperative hyperglycemia: effect on outcome after infant congenital heart surgery", *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 89: 181-185.
91. Williams GD, Ramamoorthy C. Sem " Brain monitoring and protection during pediatric cardiac anesthesia", *Cardiothorac Vasc. Anesth.* 2007;.11:23-33.
92. Goldberg CS, Bove EL, Devaney EJ, et al "A randomized clinical trial of regional cerebral perfusion versus deep hypothermic circulatory arrest: outcomes for infants with functional single ventricle", *J. Thorac Cardio. Surg.* 2007;133,4:880-7.
93. Bradley S.Marino, Paul H Lipkin et al. " Neurodevelopmental Outcomes in children with congenital Heart disease: Evaluation and Menagement" *J of Heart Assos* 2012; 126: 1143-1172.
94. Karamlou T, Hickey E, Silliman C, Shane I, Ungerleider R. " Reducing risk in infant cardiopulmonary bypass: the use of a miniaturized circuit and a crystalloid prime improves cardiopulmonary function and increases cerebral blood flow", *Sem. Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2005; 8: 3-11.



- 
95. Miyaji K, Miyamoto T, Kohira S, et al " Miniaturized cardiopulmonary bypass system in neonates and small infants", *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7:75-78.
96. Philippe Pouard , Mirela Bojan "Neonatal Cardiopulmonary Bypass", *J. Pediat. Cardiosur.* 2013; 16 (1) 59-61.
97. Grocott HP, Stafford-Smith M, Mangano CTM: Cardiopulmonary bypass management and organ protection, in Kaplan JA, Reich DL, Konstadt SN (eds). *Kaplan's cardiac anesthesia. The echo era*, ed 6. Philadelphia, Elsevier, 2011; pp. 838-897.
98. Esper SA, Subramaniam K, Tanaka KA " Pathophysiology of Cardiopulmonary Bypass: Current Strategies for the Prevention and Treatment of Anemia, Coagulopathy, and Organ Dysfunction", *Cardiothor.Vascular.Anesthe.* 2014 Jun;18(2):161-76.
99. Augoustides JGT " The inflammatory response to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: should steroid prophylaxis be routine?", *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26:952-958.
100. Young MN, Hollenbeck RD, Pollock JS, McPherson JA, Fredi JL, Piana RN, Mah ML, Fish FA, Markham L " Effectiveness of mild therapeutic hypothermia following cardiac arrest in adult patients with congenital heart disease", *Am.J.Cardiology* 2014;114(1):128-30.
101. Tomas Gudbjartsson, Manu Mathur, Tomislav Mihaljevic, Lishan Aklog, John G. Byrne, Lawrence H. Cohn, MD " Hypothermic Circulatory Arrest for the Surgical Treatment of Complicated Adult Coarctation of the Aorta", *Journal of the American College of Cardiology* 2003; Vol. 41, No. 5, 849-51.
102. Hager A, Schreiber C, Nutzl S, Hess "Mortality and restenosis rate of surgical coarctation repair in infancy: a study of 191 patients", *J. Cardiology.* 2009; 112(1):36-41.
103. Bacha EA "Long-term outcomes after coarctation repair in infancy", *Cardiology.* 2009; 112(1):35.

- 
104. Ahmed Anwer Attia Khattab Sameh, Abdallah Abd-Elnaby, Ashrf Abd-Elraa "Cardiac troponin I (CTnI) level among children with epileptic seizures" *The Egyptian Heart J.* 2014; Pages 277–282.
105. Jennifer C. Hirsch, Marshall L. Jacobs, Dean Andropoulos, Erle H. Austin, Jeffrey P. Jacobs, Daniel J. Licht, Frank Pigula, James S. Tweddell "Protecting the Infant Brain During Cardiac Surgery: A Systematic Review", *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94(4) 1365-1373.
106. Schure AY, S "Cardiopulmonary bypass in infants and children: what's new?" *Afr J Anaesth. Analg.* 2010; 16(1)25-27.
107. Coagulation considerations for infants and children undergoing cardiopulmonary bypass. Eaton MP, Iannoli EM: *Paedia. Anaesth.* 2011; 21 (1):31-42.
108. Durandy Y. "The impact of vacuum-assisted venous drainage and miniaturized bypass circuits on blood transfusion in pediatric cardiac surgery", *ASAIO journal* 2009; 55: 117-120.
109. Ging, Onge JR St, Fitzgerald DC, Collazo LR, Bower LS, Shen I "Bloodless cardiac surgery and the pediatric patient: a case study", *Perfusion* 2008; 23: 131-134.
110. Abdul Aziz KA, Meduoye A "Is pH-stat or alpha-stat the best technique to follow in patients undergoing deep hypothermic circulatory arrest?", *Cardiovascular Torac. Surgery* 2010; 10(2):271-82.
111. Baraka A, "Alpha-stat vs. pH-stat strategy during hypothermic cardiopulmonary bypass", *Middle East J. Anest.* 2004 Feb; 17(4):705-12.

- 
112. Nawid Khaladj et.al " Hypothermic circulatory arrest with selective antegrade cerebral perfusion in ascending aortic and aortic arch surgery", *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2008; 908-14.
113. Lennart F. Duebener, Ikuo Hagino, Takahiko Sakamoto, Lotfi Ben Mime, Christof Stamm, David Zurakowski, Hans-Joachim, Richard A. Jonas " Effects of pH Management During Deep Hypothermic Bypass on Cerebral Microcirculation: Alpha-Stat Versus pH-Stat", *Circulation* 2002; (1) 103-108.
114. Heying R, Wehage E, Schumacher K, et al. " Dexamethasone pretreatment provides antiinflammatory and myocardial protection in neonatal arterial switch operation", *Ann. Thorac Surg* 2012; 93:869-876.
115. Kozik DJ, Tweddell JS. " Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children", *Ann. Thorac. Surg* 2006; 81:S2347-54.
116. Amark K, Berggren H, Björk K, Ekroth A, Ekroth R, Nilsson K, Sunnegårdh J " Myocardial metabolism is better preserved after blood cardioplegia in infants", *Ann.Torac.Surgery* 2006 Jul;82(1):172-8.
117. Kotani Y, Tweddell J, Gruber P, Pizarro C, Austin EH "Current cardioplegia practice in pediatric cardiac surgery: a North American multiinstitutional survey", *Ann.Torac.Surgery* 2013 Sep;96(3):923-9.
118. Giordano R, Arcieri L, Cantinotti M, Pak V, Poli V, Maizza A, Melo M, Assanta N, Moschetti R, Murzi B. " Custodiol Solution and Cold Blood Cardioplegia in Arterial Switch Operation: Retrospective Analysis in a Single Center", *Th.Vas.Surgery* 2016 Jan; 64(1):53-8.

- 
119. Merkle F, Boettcher W, Schulz F, Koster A, Huebler M, Hetzer R " Perfusion technique for nonhaemic cardiopulmonary bypass prime in neonates and infants under 6 kg body weight", *Perfusion* 2004; 19: 229-237.
120. Ziyaeifard M, Alizadehasl A, Massoumi G. " Modified ultrafiltration during cardiopulmonary bypass and postoperative course of pediatric cardiac surgery", *Res.Cardiovasc.Med.* 2014; 3(2):e17830
121. Raja SG. " Modified ultrafiltration for paediatric cardiac surgical patients: additional benefits and concerns ", *Chin Med J (Engl)*. 2004;117(2):318–9.
122. Suzuki Y, Daitoku K, Minakawa M et al. " Poly-2-methoxyethylacrylate-coated bypass circuits reduce activation of coagulation system and inflammatory response in congenital cardiac surgery", *J Artif. Organ.* 2008; 11: 111–116.
123. Odegard KC, Zurakowski D, DiNardo JA et al. " Prospective longitudinal study of coagulation profiles in children with hypoplastic left heart syndrome from stage I through Fontan completion ", *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 934–941.
124. Jensen E, Andreasson S, Bengtsson A et al. " Influence of two different perfusion systems on inflammatory response in pediatric heart surgery ", *Ann. Thorac Surg* 2003; 75: 919–925.
125. Merkle F, Boettcher W, Schulz F, Koster A, Huebler M, Hetzer R " Perfusion technique for nonhaemic cardiopulmonary bypass prime in neonates and infants under 6 kg body weight", *Perfusion* 2004; 19: 229-237.
126. Askenazi DJ, Koralkar R, Hundley HE, Montesanti A, Parvar P, " Urine biomarkers predict acute kidney injury in newborns", *J. Pediat.*2012; 161( 2): 270-5.

- 
127. Askenazi DJ, Montesanti A, Hundley H, Koralkar R, Parvar P, Shuaib F " Urine biomarkers predict acute kidney injury and mortality in very low birth weight infants ", *Pediat. Res.* 2011;159(6):207-12
128. Simon Li, Catherine D. Krawczeski, Michael Zappitelli, Prasad Devarajan " Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery – a prospective multicenter study" *Critical Care medicine* 2011; 39 (6) 1493-99.
129. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. " Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease", *Aliment Pharm. Therapy* 2007; 26: 141-148.
130. Arin L Madenci, Ravi R Thiagarajan, Alexandar P.Stoffan, Sitaram Emani, Satish K.Rajagopal, Christofer B Weldon, " Characterizing peritoneal dialysis catheter use in pediatric patients after cardiac surgery" *The Journal of Thoracic and cardiovas. surgery* 2013; 146(2) 334-338
131. Michael P. Eaton & Ellen M. Iannoli " Coagulation considerations for infants and children undergoing cardiopulmonary bypass", *Pediatric Anesthesia* 2011; 21 31–42
132. Brusilow SW. "Hyperammonemic encephalopathy, *Medicine (Baltimore)* 2002; 81: 240-249.
133. Vaquero J, Fontana RJ, Larson AM. "Complications and use of intracranial pressure monitoring in patients with acute liver failure and severe encephalopathy", *Liver Transpl* 2005; 11: 1581-1589.
134. D.P.Taggart " Respiratory dysfunction after cardiac surgery: effects of avoiding cardiopulmonary bypass and the use of bilateral internal mammary arteries", *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 18, no. 1, pp. 31–37, 2000.

- 
135. G. Asimakopoulos, P. L. C. Smith, C. P. Ratnatunga, and K. M. Taylor " Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass", *Annals of Thoracic Surgery*, 1999; vol. 68, no. 3, pp. 1107–1115.
136. D. Dreyfuss, P. Soler, G. Basset, and G. Saumon " High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure ", *The American Review of Respiratory Disease*, 1988; vol. 137, no. 5, pp. 1159–1164.
137. C. S. H. Ng, A. A. Arifi, S. Wan et al. " Ventilation during cardiopulmonary bypass: impact on cytokine response and cardiopulmonary function", *Annals of Thoracic Surgery*, 2008; vol. 85, no. 1, pp. 154–162.
138. F. S. Vargas, K. K. Uezumi, F. B. Janete et al "Acute pleuropulmonary complications detected by computed tomography following myocardial revascularization," *Revista do Hospital das Clinicas de Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo*, 2002; vol. 57, no. 4, pp. 135–142.
139. R. Wynne and M. Botti " Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice", *The American Journal of Critical Care*, 2004; vol. 13, no. 5, pp. 384–393.
140. S. L. Camp, S. C. Stamou, R. M. Stiegel et al., " Can timing of tracheal extubation predict improved outcomes after cardiac surgery? ", *HSR Proceedings in Intensive Care & Cardiovascular Anesthesia*, 2009; vol. 1, no. 2, pp. 39–47.
141. Cislighi F, Condemi AM, Corona A. " Predictors of prolonged mechanical ventilation in a cohort of 3,269 CABG patients", *Minerva Anesthesiol.* 2007;73:615–621

- 
142. Howard F. Brown K.L.,Garside V. Walker I. Elliott M.J. " Fast-track paediatric cardiac surgery: the feasibility and benefits of a protocol for uncomplicated cases", Eur. J Cardioth. Sur 2010; vol. 37 193-196
143. Izabela Pagowska-Klimek Magdalena Pychynska-Pokorska Wojciech Krajewski Jacek J. Moll " Predictors of long intensive care unit stay following cardiac surgery in children", Eur. J Cardioth. Sur. 2011; 40 (1): 179-184.
144. Sznycer-Taub, Mackie, S., Peng, Y. W., Donohue, J., Yu, S., Aiyagari, R., & Charpie, J. "Myocardial Oxidative Stress in Infants Undergoing Cardiac Surgery". Pediatric Cardiology, 2016; 37(4), 746-750.
145. Taggart DP, Hadjinikos L. Hooper J et al. " Effects of age and ischemic time on biochemical evidence of myocardial injury after pediatric cardiac operation", J. Th. Cardiovasc. Surg. 1997; 113:728-35.
146. Székely A, Sápi, Király L, Szatmári A, Dinya E. " Intraoperative and postoperative risk factors for prolonged mechanical ventilation after pediatric cardiac surgery", Pedia. Anest.2006; vol.16 (11) 1166-1175.
147. Feltes T, Garson Jr A " Postoperative recovery from congenital heart disease. The science and practice of pediatric cardiology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998. p. 2387-413.
148. Wolf MJ , Maher KO, Kanter KR, Kogon BE, Guzzetta NA, Mahle WT " Early postoperative bleeding is independently associated with increased surgical mortality in infants after cardiopulmonary bypass", J.Torac. Cardiovas.Sur. 2014 Aug;148(2):631-6.
149. Kipps AK, Wypij D, Thiagarajan RR, Bacha EA, Newburger JW. " Blood transfusion is associated with prolonged duration of mechanical ventilation in infants undergoing reparative cardiac surgery ", Ped.Critical care 2011 Jan;12(1):52-6

- 
150. Kumar M, Sharma R, Sethi SK, Bazaz S, Sharma P, Bhan A, Kher V. " Vasoactive Inotrope Score as a tool for clinical care in children post cardiac surgery", *Indian J. Critical care Med.* 2014 Oct;18(10):653-8.
151. Scholz H. " Inotropic drugs and their mechanisms of action", *J Am Coll Car.* 1984; 4: 389-397.
152. Teresa Bishara, "Use of Milrinone in Critically Ill Children", *Can.J. Hosp.*2010; 63(6): 420–428.
153. Benotti JR, Grossman W, Braunwald E, et al. " Hemodynamic assessment of amrinone", *N Engl J Med.* 1987; 299: 1371-1377.
154. Zuppa AF, Nicolson SC, Adamson PC, Wernovsky G, Mondick JT, Burnham N, et al. " Population pharmacokinetics of milrinone in neonates with hypoplastic left heart syndrome undergoing stage I reconstruction ", *Anesth Analg.* 2006;102(4):1062–1069.
155. Gelman S. "The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping", *Anesthesiology.* 1995 Apr; 82(4):1026-60.
156. IC Omeje, R Poruban, M Šagát, M Nosál, and V Hraška " Surgical treatment of aortic coarctation ", *Images Ped. Cardiology* 2004 Apr-Jun; 6(2): 18–28.
157. J. Morgan, Kyong Jin Lee, Rajiv Chaturvedi, Timothy J. Bradley, Luc Mertens, Lee Benson " Systemic Blood Pressure After Stent Management for Arch Coarctation Implications for Clinical Care" *JACC: Cardiovascular Interventions* 2013 Feb;6(2):192-201
158. Agzew Y. " Elevated serum cardiac troponin in non-acute coronary syndrome ", *Clinical Cardiology.* 2009; 32(1):15–20



- 
159. De Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT " Value of myoglobin, troponin T, and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room", *Circulation* 1995;92:3401—7.
160. De Gennaro L, Brunetti ND, Cuculo A, et al. " Increased troponin levels in nonischemic cardiac conditions and noncardiac diseases", *Journal of Interventional Cardiology*. 2008; 21(2):129–139.
161. Immer FF, Stocker FP, Seiler AM, Pfammatter JP, Printzen G, Carrel TP.  
" Comparison of troponin-I and troponin-T after pediatric cardiovascular operation " *Ann. Thorac Surg*. 1998;.66:2073—7.
162. Kannankeril PJ, Pahl E, Wax DF. " Usefulness of troponin I as a marker of myocardial injury after pediatric cardiac catheterization", *Am J Car*. 2002;90(10):1128-32.
163. Antonio Carlos Arruda Souto; Werther Brunow de Carvalho " Evaluation of serum cardiac troponin I values in children less than 1 year of age", *Rev. Bras Cir Cardiovasc* 2008; 23(3): 378-382
164. Sobki SH, Saadeddin SM, Habbab MA. Cardiac markers used in the detection of myocardial injury. *Saudi Medical Journal*. 2000; 21(9):843–846.
165. Till Keller, Tanja Zeller, Dirk Peetz, Stergios Tzikaz, Alexander Roth " Sensitive Troponin I Assay in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction", *N. Eng J Med* 2009; 361:868-877
166. Shah A, Feraco AM, Harmon C, Tacy T, Fineman JR, Bernstein HS " Usefulness of various plasma biomarkers for diagnosis of heart failure in children with single ventricle physiology", *American Journal of Cardiology* 2009;104(9):1280–1284

- 
167. Daniel C. Vijlbrief, Manon J.N.L. Benders, Hans Kemperman, Frank van Bel, Willem B. de Vries " Use of cardiac biomarkers in neonatology", *Pediatric Research* 2012; 72 337–343
168. Neshar N, Alghamdi AA, Singh SK, Sever JY, Christakis GT, Goldman BS, Cohen GN, Moussa F, Froles SE. " Troponin after cardiac surgery: a predictor or a phenomenon?", *Thoracic Surgery* 2008; 85(4):1348-54.
169. Azar Nickavar, Farahnak Assad " Managing Hypertension in the Newborn Infants", *Inter.J. Prev. Med.* 2014; 5: S39–S43.
170. Janis M. Dionne & Carolyn L. Abitbol & Joseph T. Flynn " Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome", *Ped.Nephrol.* 2010 DOI 10.1007/s00467-010-1755-z
171. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT " Hypertension in infancy: Diagnosis, management and outcome", *Ped.Nephrol.* 2012; 27:17–32.
172. J J O'Sullivan, G Derrick, R Darnell " Prevalence of hypertension in children after early repair of coarctation of the aorta: a cohort study using casual and 24 hour blood pressure measurement ", *Heart* 2002 Aug; 88(2): 163–166.
173. Monesha Gupta-Malhotra, Jeffrey H. Kern, Patrick A. Flynn, Myles S. Schiller, Jan M. Quaegebeur, and Deborah M. Friedman " Cardiac troponin I after cardiopulmonary bypass in infants in comparison with older children", *Car. Young.* 2013; 23(3): 431-435
174. Fischer JE, Remppis A, Ehlermann P, Schmid E, Fanconi S. " Troponin-T in monitoring of myocardial injury in critically ill children ", *Circulation* 1996; 94:I-56.
175. Tomaso Bottio, Vladimiro Vida , Massimo Padalino , Gino Gerosa , Giovanni Stellin " Early and long-term prognostic value of Troponin-I after cardiac surgery in newborns and children", *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2006; 30 250—255

- 
176. Steven E. Lipshultz, Nader Rifai, Stephen E. Sallan, Stuart R. Lipsitz, Virginia Dalton, David B. Sacks, Michael E. Ottlinger " Predictive Value of Cardiac Troponin T in Pediatric Patients at Risk for Myocardial Injury", *Circulation* 1997;96:2641-2648
177. DP Taggart, L Hadjinikolas, J Hooper, J Albert " Effects of age and ischemic times on biochemical evidence of myocardial injury after pediatric cardiac operations", *J Thor. Car. Surg* 1997;113:728-35
178. Kirklin JH, Blackstone EH, Kirklin JW, McKay R, Pacifico AD, Barger LM " Intracardiac surgery in infants under age 3 of months: incremental risk factors for hospital mortality", *Am. J Car.* 1981;48:500—6.
179. Norbert R Froese, Suvro S Sett, Thomas Mock and Gordon E Krahn " Does troponin-I measurement predict low cardiac output syndrome following cardiac surgery in children? *Critical Care and Resuscitation*", Volume 11 Number 2 June 2009; 116-121
180. Eerola A, Jokinen EO, Savukoski TI, Pettersson KS, Poutanen T, Pihkala JI " Cardiac troponin I in congenital heart defects with pressure or volume overload", *Scandin. Cardio. J.* 2013;47(3):154-9.
181. Nagy ZL, Collins M, Sharpe T, Mirsadraee S, Guerrero RR, Gibbs J, Watterson KG. " Effect of two different bypass techniques on the serum troponin-T levels in newborns and children: does pH-Stat provide better protection? " *Circulation* 2003 Aug 5;108(5):577-82
182. Siaplaouras J, Thul J, Will JC, et al. " Cardiac troponin I after heart surgery corrective operation in infancy and childhood ", *Cardiol.* 2001;90: 408—413
183. Amir Farhang Zand-Pars, Mahsa Sedaghati-Hagh, Mitra Mahdavi-Mazdeh, Alireza Abdollahi " Correlation between the Level of Creatinine, Serum Cardiac Troponines and Left Ventricle Function Tests in Patients with Chronic Renal Diseases without Acute Coronary Syndrome", *Iranian Journal of Pathology* 2011; 6(3): 133-138

- 
184. Young Song, Dong Wook Kim, Young Lan Kwak, Beom Seok Kim, Hyung Min Joo, Jin Woo Ju, Young Chul Yoo "Urine Output During Cardiopulmonary Bypass Predicts Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery" *Medicine* 2016; 95(22): e3757.
185. Robert H. Squires, Jr. Semin "Acute Liver Failure in Children", *Liver Dis.* 2008; 28(2):153-166.
186. Ian D. D'Agata, and William F. Balistreri, " Evaluation of Liver Disease in the Pediatric Patient", *Pediatrics in Review* 1999; Vol. 20 No. 11
187. Vázquez, Paula; López-Herce et al. " Hepatic dysfunction after cardiac surgery in children", *Pediatric Critical Care Medicine*: January 2001; - Volume 2 - Issue 1 - pp 44-50
188. Takeda S , Nakanishi K, Ikezaki H, Kim C, Sakamoto A, Tanaka K, Ogawa R. " Cardiac marker responses to coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamping", *Cardiotho. Vasc.J* 2002 Aug;16(4):421-5.
189. Nikolas Greenon, John Macoviak, Padma Krishnaswamy, Robin Morrissey, Cherimarie James, Paul Clopton, MS, Robert Fitzgerald, and Alan S. Maisel, " Usefulness of Cardiac Troponin I in Patients Undergoing Open Heart Surgery", San Diego, Calif *Am. Heart J.* 2001;141(3)
190. Karunakara Padhy, Ponangi Venkat Satyanarayana, Thota Mohan Sankarji Maharaj, " Normothermic CPB in congenital heart disease", *Indian J. of Thorac et Cardiovas Surgery* 2010-11; Volume 26, Issue 4, pp 235–238
191. Andre´ Ruﬀer , Frank Mu¨nch, Sergej Potapov, Ariawan Purbojo, Okan Toka, " Troponin I Levels in Extracorporeal Membrane Oxygenation Following Congenital Heart Surgery", *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 2014; Vol. 5(2) 229-235

---

192. Jones BO, Pepe S, Sheeran FL, Donath S, Hardy P, Shekerdemian L, Penny DJ, McKenzie I, Horton S, Brizard CP, d'Udekem Y, Konstantinov IE, Cheung MM " Remote ischemic preconditioning in cyanosed neonates undergoing cardiopulmonary bypass: a randomized controlled trial", *J. Thor.Car.* 2013; 146(6):1334-40