SEMMELWEIS EGYETEM

DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2122.

LEX DÁNIEL JÁNOS

Szív- és érrendszeri betegségek élettana és klinikuma

című program

Programvezető: Dr. Merkely Béla, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Székely Andrea, egyetemi docens

A folyadék túltöltés és a posztoperatív szövődmények kapcsolata gyermekszívsebészeti műtétek során

Doktori értekezés

Lex Dániel János

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Székely Andrea, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Babik Barna, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Szijártó Attila, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Szabolcs Zoltán, Ph.D., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Keltai Mátyás, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Ujhelyi Enikő, Ph.D., főorvos

Budapest
2017

1. TARTALOMJEGYZÉK

1. TARTALOMJEGYZÉK 2

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE 4

3. BEVEZETÉS 6

3.1. A csecsemő- és gyermek szívbetegségekről általában 6

3.2. Alapvetések a folyadékháztartás élettanáról 8

3.2.1. A szervezet folyadékterei 8

3.2.2. A folyadékpótlás alapjai 12

3.2.3. A szívsebészeti gyermek betegek sajátosságai 16

3.3. Alapvetések a vese élettanáról 17

3.4. A szívműtétekről nagy vonalakban 21

3.4.1. Az extrakorporális perfúzió alapjai 23

3.4.2. Hemodinamikai monitorizálás 24

3.5. Szövődmények a gyermekszívsebészetben 28

3.6. A posztoperatív akut veseelégtelenség 29

3.6.1. Az akut veseelégtelenség diagnosztikájában használatos biomarkerek 32

3.6.2. A vesepótló kezelések formái 34

4. CÉLKITŰZÉSEK 35

5. MÓDSZEREK 36

5.1. Adatgyűjtési módszereink általános bemutatása 36

5.2. Az egyes szövődmények definíciói 39

5.2.1. Az vazoaktív inotróp index meghatározása 40

5.2.2. Az alacsony perctérfogat szindróma meghatározása 40

5.2.3. Az elhúzódó gépi lélegeztetés definiálása 42

5.2.4. Az akut veseelégtelenség definiálása 42

5.3. A folyadékegyensúly és túltöltés meghatározása 44

5.4. A vizeletelválasztás meghatározása 45

5.5. A becsült kreatinin clearance meghatározása 45

5.6. Statisztikai módszereinkről általánosan 46

6. EREDMÉNYEK 49

6.1. Betegeink bemutatása 49

6.2. A folyadékegyensúly, -és túltöltés mértékének kapcsolata a posztoperatív szövődményekkel 51

6.3. A posztoperatív szövődmények előfordulásának részletes elemzése 55

6.3.1. Mortalitás 55

6.3.2. Az alacsony perctérfogat szindróma 56

6.3.3. Az elhúzódó gépi lélegeztetés 57

6.3.4. Akut veseelégtelenség 57

6.3.5. Az 5%-ot meghaladó folyadék túltöltés rizikófaktorai 62

6.3.6. A folyadék túltöltés rizikófaktorainak meghatározása 62

7. MEGBESZÉLÉS 64

7.1. A folyadék túltöltés meghatározása 65

7.2. A folyadék túltöltés kezelése 66

7.3. A folyadéktúltöltés és veseelégtelenség kapcsolata 67

8. KÖVETKEZTETÉSEK 72
9. ÖSSZEFOGLALÁS 73
10. SUMMARY 74
11. IRODALOMJEGYZÉK 75
12. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE 94
13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS 95

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE – angiotenzin konvertáz enzim
ACT – activated clotting time (aktivált alvadási idő)
ADH – antidiuretikus hormon
ADQI – Acute Dialysis Quality Initiative
AKI – acute kidney injury (akut vesekárosodás)
AKIN – Acute Kidney Injury Network
ANP – atriális nátriuretikus peptid
ASD – atriális szeptum defektus
ASO – artériás switch műtét
AT III – antithrombin III
AUC-ROC – area under the receiver operating characteristic curve
AVSD – atrioventrikuláris szeptum defektus
cFO – kumulatív folyadék túltöltés
CPB – cardiopulmonary bypass (szív-tüdő bypass)
CCl – creatinine clearance
DHCA – deep hypothermic cardiac arrest (mélyhipotermiás szívmegállás)
DOS – műtét napja
eCCl – estimated (becsült) creatinine clearance
ECF – extracelluláris folyadéktér
EEG – elektroenkefalogram
EKG – elektrokardiogram
FFP – friss fagyasztott plazma
FO – folyadék túltöltés
FS – fiziológiás sóoldat
GFR – glomerulus filtrációs ráta
GOKI – Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet
GST – glutathion-S-transzferáz
ICF – intracelluláris folyadéktér
IOP - intraoperatív
ISF – interstíciális folyadéktér
IQR – interquartile range (interkvartilis tartomány)
JGA – juxtaglomeruláris apparátus
KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KIM-1 – kidney injury molecule-1
LCOS – low cardiac output syndrome (alacsony perctérfogat szindróma)
NEP – neutrális endopeptidáz

NGAL – neutrofil gelatinase asszociált lipocalin
NO – nitrogén-monoxid
OR – odds ratio (esélyhányados)
PDA – perzisztens ductus arteriosus Botallo
POD – posztoperatív nap
PD – peritoneális dialízis
PFO – patent foramen ovale
pRIFLE – pediatric modified Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease categorization (gyermekekre módosított pRIFLE kategorizálás)
PTT – parciális thromboplasztin idő
PV – plazma volumen
RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system (renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer)
RACHS – Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery
RL – Ringer-laktát oldat
RRT – renal replacement therapy (vesepótló kezelés)
SD – standard deviáció
SCr – serum creatinine
TBW – teljes test víztartalma
UO – urine output (vizeletmennyiség)
VSD – ventrikuláris szeptum defektus
VVT - vörösvértest

3. BEVEZETÉS

3.1. A csecsemő- és gyermek szívbetegségekről általában

A veleszületett szívbetegségek előfordulása az általános vélekedésnél gyakoribb, átlagosan minden 100-125 szülésből egy gyermeknél előfordul. A kongenitális víciumok megjelenése koraszülöttek esetén gyakoribb, és az összes veleszületett fejlődési rendellenesség 30%-át jelentik (1,2). A veleszületett szívbetegség egy része már a magzati életben felfedezésre kerül, másik nagy hányad pedig a születés után a tranzitorikus időszakban. Napjainkban a kongenitális szívhibával született csecsemők, gyermekek ellátása hazánkban is jól megoldott. A keringés és az oxigénellátás romlását gyakran aspecifikus jelek, mint a súlygyarapodás elmaradása, etetési nehézségek jelzik, de jelentkezhet a keringési elégtelenség a cianózis fokozódásával vagy kardiogén sokkal is. A veleszületett szívfejlődési rendellenességek etiológiája multifaktoriális jellegű, a pontos okok tisztázása az esetek döntő többségében nem lehetséges, a genetikai (kromoszómaeltérések, poligénes és kötőszöveti betegségek) és környezeti (terhesség alatti fertőzések, alkohol, gyógyszer és drog abúzus, diabétesz, epilepszia és egyéb teratogén tényezők) hatásoknak egyaránt lehet szerepe.

A szívfejlődési rendellenességek felosztása didaktikai szempontból a legegyszerűbben a cianózis jelenléte alapján lehetséges. A cianózissal nem járó víciumok közül a bal-jobb sönttel járó eltérések esetén a nyomásgrádiensnek megfelelően a fennálló defektuson keresztül az oxigéndús vér akár a szisztémás keringés kárára a kisvérkör felé terelődik. Ilyen állapotokban jellemző a fokozott tüdőkeringés miatt előforduló nehézlégzés és tachypnoe, és amennyiben ez az állapot tartósan fennáll, kialakul a pulmonalis hypertenzió, majd a jobb kamra hypertrophia, és végül az Eisenmeger-szindróma, amely során a keringés a defektuson keresztül megfordul, ez pedig visszafordíthatatlan állapot. A bal-jobb sönttel járó leggyakoribb rendellenességek:

- pitvari szeptum defektus (ASD I-II, patent foramen ovale /PFO/)
- kamrai szeptum defektus (VSD)
- atrioventricularis szeptum defektus (AVSD)
- nyitott (perzisztens) ductus arteriosus Botallo (PDA)
- truncus arteriosus communis (aorta és a. pulmonalis közös eredete megmarad)
- atriopulmonalis fenestratio

Az acianotikus defektusok közé tartoznak még bizonyos obstruktív víciumok, ilyen az aortasztenózis és az aorta koarktációja (az aortaív szűkülete a ductus arteriosus eredésétől proximálisan). Újszülöttkorban, ezeknél a víciumoknál a szisztémás keringés jellemzően duktusz dependens, tehát a Botallo vezeték nyitvamaradásától függ az alsó testfél vérellátása. A duktusz funkcionális záródása a születést követő 12 órán, az anatómiai záródás pedig 3 héten belül lezajlik, ezért a Botallo vezeték gyógyszeres nyitvatartása (prosztaglandin E1 adása) ilyen betegekben életmentő, és mielőbb palliatív, de lehetőleg inkább korrekciós műtét elvégzése javasolt.

A cianózissal járó víciumokra jellemző a jobb-bal sönt jelenléte, ilyenkor az oxigénszegény vénás vér a tüdőn való áthaladás nélkül a szisztémás keringésbe jut, proximális pulmonális obstrukció esetén (pulmonális atrézia, sztenózis) a tüdőkeringés duktusz dependens lehet. Ezekben a gyermekekben általában korán jelentkezik a cianózis, gyakran igényelnek palliativ beavatkozást az oxigénellátás biztosításához már újszülött és csecsemőkorban. A vícium formája szerint ez söntműtét vagy kardiopulmonális bypass (CPB) védelmében végzett nagyobb, vícium specifikus műtét lehet. A pontos struktúrális eltéréstől függően mindig a korrekciós műtét elvégzésére érdemes törekedni, palliáció a kis súlyú kora, és újszülöttek esetén jön szóba. A leggyakoribb cianózissal járó víciumok a következők:

- Fallot-tetralógia: kamrai szeptum defektus+lovagló aorta+pulmonalis sztenózis+jobb kamrai hipertrófia
    - Fallot-pentalógia: fentiek+pitvari szeptum defektus
    - Eisenmenger-komplex: kamrai szeptum defektus+lovagló aorta+jobb kamrai hipertrófia
- Ebstein-anomália: kamrából eredő trikuszpidális billentyű csökevényes jobb kamrával+trikuszpidális atrézia
- trikuszpidalis atrézia
- pulmonális atrézia
- hipopláziás bal szívfél szindróma
- nagyartériák transzpozíciója
- aortaív interrupció

A veleszületett szívhibák műtéti megoldása a jelen lévő struktúrális eltéréstől függően lehet palliatív, átmeneti beavatkozás, ilyenkor nem a súlyos, sokszor életveszélyes vícium végleges megoldása a cél, hanem olyan anatómiai helyzet kialakítása, ami mellett a gyermek fejlődhet, növekedhet, és egy későbbi időpontban korrekciós műtét vagy műtétek sorozata hajtható végre, így ezek a betegek megélhetik a felnőtt kort. Ilyen beavatkozás a Blalock-Taussig sönt (aortopulmonális áthidalás) készítése vagy korábban a pulmonális szalag felhelyezése (3,4). Bizonyos palliatív beavatkozásokat sorozatban végeznek a teljes korrekció elérésének érdekében, ilyen a Norwood-eljárás, amely során a hipopláziás bal szívfél szindrómában szenvedő gyermeknek első lépésben a pulmonalis artériát a hipopláziás aorta felé terelik miközben a tüdő vérellátását egy aortopulmonális sönttel teszik lehetővé, majd miután a pulmonális vaszkuláris ellenállás lecsökken, utóbbit megszüntetik és egy bidirekcionális vena cava superior-pulmonalis söntöt hoznak létre a tüdőkeringés fenntartására (Glenn-beavatkozás). A gyermekek ekkor még cianotikusak, azonban a perifériás szaturáció akár a 85%-ot is elérheti, ami a fejlődéshez elegendő. Végül egy úgynevezett Fontan-beavatkozást hajtanak végre, mely során mind a vena cava superior, mind az inferior vére a pulmonalis artériába jut, így szétválik a kis, -és nagyvérköri keringés, és a tüdőkeringést a vénás és pulmonális nyomásviszonyok fogják fenntartani.

A gyermek szívsebészeti beavatkozásokat a fentieken kívül még feloszthatjuk a szív üregeinek megnyitását jelentő nyitott, vagy zárt szívműtétek alapján is.

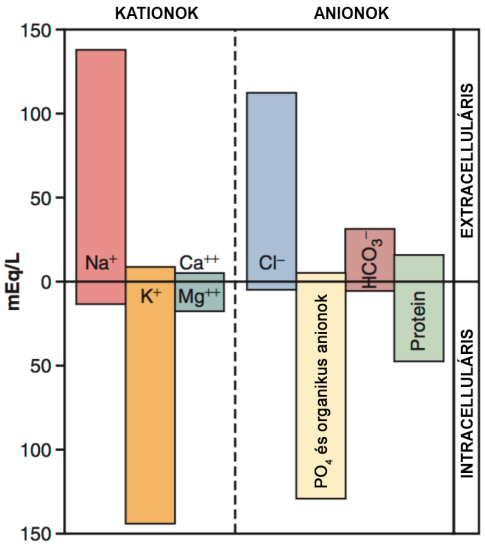
3.2. Alapvetések a folyadékháztartás élettanáról

3.2.1. A szervezet folyadékterei

A szervezet átlagosan 60% vízből épül fel, mely a sejtek anyagcseréje számára fontos tápanyagok oldószere is. A teljes test víztartalma (TBW) további folyadékterekre osztható: intracelluláris térfogat, extracelluláris térfogat és transzcelluláris térfogat. Az intracellulárs térfogat (ICF) jelenti a teljes test vízmennyiségének legnagyobb, átlagosan 67%-át. A sejtek helyes működéséhez elengedhetetlen az intracelluláris térfogat szabályozása, mely az extracelluláris ozmolalitás változtatásán keresztül történik. A centrális ozmoreceptor sejtek, melyek az elülső hypothalamusban helyezkednek el, a

szervezet ozmolalitásában bekövetkezett kis változásait is érzékelik (5). Az ozmoreceptor sejtek érzékelik az ozmolalitás növekedését és ezt jelzik az agyalapi mirigy hátsó lebenyének, ami antidiuretikus hormon (ADH) elválasztásával módosítja a disztális kanyarulatos és a gyűjtőcsatornák permeabilitását (6). Ez a víz reabszorpciójával jár, ami csökkenti az extracelluláris ozmolalitást. A plazma ozmolalitás teljes helyreállításához szükség van ezen kívül a szomjúságközpontok aktiválására is.

Az extracelluláris folyadéktér (ECF) tovább osztható intersticiális (ISF) és plazma volumenre (PV). A szöveti perfúzió fenntartásához elengedhetetlen PV szoros szabályozása a Na^+ egyensúlyán keresztül valósul meg. A legkisebb folyadékteret a transzcelluláris térfogat teszi ki, ami magában foglalja a szinoviális, perikardiális, intraokuláris, valamint a cerebrospinális folyadékokat. Az ISF és a PV nagy permeabilitású kapillárismembránokkal van elválasztva, ezért elektrolit összetételük hasonló. A legfontosabb különbség a PV-ben magasabb koncentrációban előforduló fehérjék jelenléte, mert a kapillárisok fiziológiásan kevéssé áteresztők a fehérjék számára; az ebből adódó nyomáskülönbséget nevezzük kolloidozmotikus nyomásnak, amely 75%-ért az albumin felelős (7). Az ICF és az ECF ion-összetétele azonban alapvetően különbözik. A sejtmembrán a vizet szabadon, azonban a szervezetben található elektrolitokat kevéssé vagy egyáltalán nem ereszti át. Az ECF-hez képest az IC tér alig tartalmaz Na^+ és Cl^- és Ca^{++}-t, azonban fő kationja a K^+, és magasabb koncentrációban tartalmaz Mg^{++}, $HPO4^-$ és SO4-t, emellett a sejt az EC tér fehérje mennyiségének kb. 4-szeresét tartalmazza, és vegyhatása enyhén savas (pH: 6,8) (1. ábra és 1. táblázat).



1. ábra: a kationok és anionok megoszlása a vízterek között

1. táblázat: a vízterekben található anyagok koncentrációi

	Plazma (mOsm/l)	Interstícium (mOsm/l)	Intracelluláris (mOsm/l)
Na+	142	139	14
K+	4,2	4,0	140
Ca++	1,3	1,2	0
Mg++	0,8	0,7	20
Cl−	106	108	4
HCO3−	24	28,3	10
HPO4−, H2PO4−	2	2	11
SO4−	0,5	0,5	1
Foszfokreatin			45
Aminosavak	2	2	8
Kreatin	0,2	0,2	9
Laktát	1,2	1,2	1,5
Glükóz	5,6	5,6	
Fehérje	1,2	0,2	4
Urea	4	4	4
Egyéb	4,8	3,9	10
Összesen (mOsm/l)	299,8	300,8	301,2
Korrigált ozmoláris aktivitás (mOsm/l)	282,0	281,0	281,0
Teljes ozmotikus nyomás 37°C-en (Hgmm)	5441	5423	5423

Az ECF víztérfogata, kémiai összetétele, ozmotikus koncentrációja (290-300 mOsm/l), vegyhatása (pH: 7,35-7,42) szorosan szabályozott, mely a sejtek alapvető működéséhez elengedhetetlen. Az ECF legfontosabb funkciója a sejtek működési feltételeinek biztosítása, a tápanyagszállítás, illetve a szabályzó és bomlástermékek szállítása (8,9).

Az extra- és intracelluláris terek folyadékmennyisége a kor előrehaladtával folyamatosan változik. Ezért mindig az adott korhoz kötötten kell értelmezni a térfogat, az eloszlás, a tonicitás és az összetétel homeosztázisát (2. táblázat).

2. táblázat: a vízterek megoszlása életkor szerint

Kor	Teljes testvíz %	EC víz %	IC víz %	EC/IC arány
16. gesztációs hét	90	65	25	2,6
0-1 nap	79	43,9	35,1	1,25
1-10 nap	74	39,7	34,3	1,14
3-6 hónap	70,1	30,1	40	0,75
1-2 év	58,7	25,6	33,1	0,77
3-5 év	62,2	21,4	40,8	0,52
10-16 év	58	18,7	39,3	0,48

A megfelelő só-víz háztartás gyermekkorban kritikus. A gyermekeknél a problémát a magas folyadéktartalmuk mellett a csökkent rezervkapacitásuk, a nagy testfelület és fokozott energiaforgalom okozza, melyet csak tetéznek a gyakori infekciók és az önellátás hiánya.

A folyadékvesztést több tényező befolyásolja. A vizeletürítést a glomeruláris filtráció és a tubuláris reabszorpció (mely az ADH hatásának segítségével a legfontosabb szabályozó mechanizmus) határozza meg, melyek egyaránt korfüggőek. Ezen kívül a filtrácó függ a perfúziótól és a vazoaktív faktoroktól is. Az inszenzibilis folyadékveszteség fő meghatározói a bőr és a légutak állapota. Befolyásolja a bőr felülete, az azon áthaladó vér mennyisége, permeabilitása és a légutak esetén a légzésszám. Nem elhanyagolható a környezet szerepe, a páratartalom nagyban befolyásolja a perspiratiót. A veszteségek mennyisége ezen kívül életkoronként változik (3. táblázat).

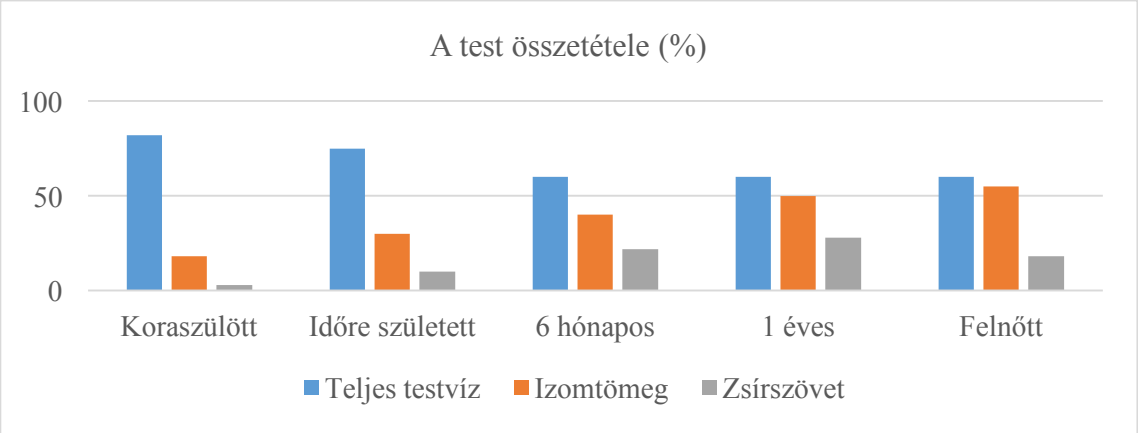
3. táblázat: a folyadékvesztés mennyisége életkor szerint

ml/kg/nap	Újszülött-6hó	6 hó-5 év	5-10 év	Serdülő
Vizelet	60	60	50	40
Inszenzibilis	40	30	20	10
Széklet	20	10	-	-
Összes	120	100	70	50

3.2.2. A folyadékpótlás alapjai

A gyermekek perioperatív folyadékterápiája régóta jelentős figyelem és vita tárgyát képezi. A bevitt folyadékokat célszerű mint gyógyszert felfogni, hasonlóan nagy körültekintéssel kell megválasztani azok összetételét és dózisát. Az újszülöttek testének víztartalma 75-80%, ami az izomzat és zsírszövet növekedésével fokozatosan a felnőtt kornak megfelelő kb. 60%-ra csökken. Az extracelluláris folyadék aránya újszülött korban a testsúly 45%-a, ez 1 éves korra 30%, majd a felnőtt kort elérve 20%-ra csökken (2. ábra) (10).

A koraszülött gyermekek kompenzációs mechanizmusai még éretlenek, azonban minden újszülött ki van téve a gyors dehidráció veszélyének a magas testfelszín-testsúly arány, a magasabb teljes testvíz tartalom, a vesék koncetrálóképességének éretlensége, és a vékony bőrön áthaladó magas véráramlás miatti megnövekedett inszenzibilis folyadékvesztés miatt (11). Az újszülöttek veséje korlátozottan képes mind a koncentrált, mind a híg vizelet képzésére. A fiziológiás vizelet ozmolalitás koraszülöttekben 50 mmol/l és 600 mmol/l között változik, ez időre született gyermekek esetén 800 mmol/l-ig terjed (12). Az újszülöttek veséje a nátrium exkréció, és visszatartás tekintetében is fejletlen, ezért emiatt, és az intracelluláris térből az extracellulárisba áttevődő folyadék miatti túlterhelés következtében az élet első 48-72 órájában gyakorlatilag víz és só vesztés figyelhető meg (13). Ezért a nátrium pótlás az egészséges diurézis megindulása, a plazma nátrium koncentrációjának csökkenése és a testsúly legalább 5-6%-os elvesztése után indítandó (12,14,15). A koraszülött gyermekek vesetubulusai nem képesek a nátrium kellő visszaszívására, ezért esetükben fokozott veszteséggel kell számolni, a nátrium igény elérheti a 3-5 mmol/kg/nap mennyiséget az első hét után.



2. ábra: A testvíz, izomtömeg és zsírtömeg aránya a testsúlyhoz életkorok szerint

Holliday és Segar 1957-ben megalkották a gyermekekben alkalmazandó intravénás folyadékpótlás protokollját, a 4/2/1 szabályt (4. táblázat) (16,17). Ajánlást tettek a gyermekek elektrolit szükségletének mennyiségéről, az emberi anyatejet alapul véve ezt K^+, és Cl^- esetén 2 mmol/100kcal/nap, Na^+ esetén 3mmol/100kcal/nap-ban határozták meg. Ezt a szükségletet elméletileg kielégíti a gyermek ellátásban széles körben alkalmazott 5%-os dextróz tartalmú 0,45%-os Na^+ tartalmú sóoldat, ezért ez alapján a fiziológiás sóoldat (FS) Na^+ tartalmához viszonyítva negyedes, harmados és feles oldatok használata tejedt el (18). A közelmúltban azonban több vizsgálat is felhívta a figyelmet a hipotóniás oldatok és a stressz kiváltotta antidiuretikus hormon szekréció miatt fellépő hiponatrémia következményére, a centrális pontin myelinolízisre ami súlyos neurológiai károsodáshoz, és akár halálhoz is vezethet (19-21).

4. táblázat: A folyadékszükséglet csecsemőkorban

Testsúly	Óránkénti folyadékszükséglet	Napi folyadékszükséglet
<10 kg	4 ml/kg	100 ml/kg
10-20 kg	40 ml + 2 ml/kg 10 kg felett	1000 ml + 50 ml/kg 10 kg felett
>20 kg	60 ml + 1 ml/ kg 20 kg felett	1500 ml + 25 ml/kg 20 kg felett

A preoperatív folyadék deficit felmérésére sokáig a Furman és munkatársai által 1975-ben ajánlott módszert alkalmazták, ami a műtétet megelőző éhezés következtében fellépő folyadékveszteséget volt hivatott pótolni, ez alapján a 4/2/1 szabály szerint az éhezéssel töltött órák szorzatát használták, a pótolandó mennyiség felét a műtét első órájában, a maradékot a következő 2 óra alatt adták be (22). Később Berry és munkatársai egyszerűsítették a formulát, ajánlásuk szerint 3 éves kor alatt 25ml/kg, e felett 15ml/kg mennyiségű pótlásban célszerű részesíteni a korábban éhező gyermeket (23). Azóta azonban sokat változott a világ, a korábbi 6-8 órás preoperatív éhezést felváltotta a műtétek előtt 2 óráig adható átlátszó folyadék szabálya (24). A preoperatív folyadék deficit felmérésére a klasszikus fizikális vizsgálattal tapasztalható jeleket, a súlyvesztést, a vizeletelválasztást és a vesefunkció monitoizálását használhatjuk (5. táblázat) (11). A dehidráció 1%-nak korrekciójára körülbelül 10ml/kg folyadékmennyiséget kell alkalmazni (18). A folyadék adagolás sebességét mindig az aktuális állapot és a

dehidráció létrejöttének kinetikája határozza meg. A súlyos dehidráció folyadék reszuszcitációjára általánosan elfogadott módszer a Ringer-laktát (RL) oldat 20ml/kg dózisban adott bólus alkalmazása, és ennek szükség szerinti ismétlése (18). Az intravaszkuláris folyadék és elektrolit egyensúly korrekciója alapvető fontosságú a kardiovaszkuláris stabilitás, a célszerv perfúzió és szöveti oxigenizáció helyreállítása céljából. Azonban - mint arról a jelen dolgozat is szól - ez a mindennapos és a betegellátásban alapvető fontosságú terápiás beavatkozás is magában hordozza a különböző szövődmények létrejöttének veszélyét.

5. táblázat: A dehidráció tünetei súlyosság szerint

Dehidráció súlyossága	**Dehidráció mértéke (%)**		**Klinikai jelek**
	Csecsemő	**Gyermek**	
Enyhe	5	3-4	Szomjúság, könnyezés, nedves nyálkahártyák, jugularis ext. látható, CRT > 2s
Közepes	10	6-8	Szárazabb nyálkahártyák, kevés könny, szapora pulzus, oliguria, CRT 2-4s, csökkent bőrturgor
Súlyos	15	10	Nincs könnyezés, száraz nyálkahártyák, beesett szemek, tachycardia, CRT > 4s, hideg perifériák, aluszékonyság
Sokk	>15	>10	Dekompenzált állapot, célszervkárosodás, eszméletlenség, hipotenzió, halál

A gyermekek intraoperatív ellátása során alkalmazott fenntartó és pótló folyadékterápia alapkövét manapság elsősorban a FS, -és a RL oldatok jelentik (25). Könnyen hozzáférhető, olcsó készítmények, anafilaxiát és fertőző ágens átvitelt okozó hatásoktól mentesek, és a véralvadásra gyakorolt hatásuk is elenyésző. Az intraoperatívan alkalmazott folyadékok esetén fontos a fiziológiáshoz közeli ozmolaritású oldatok alkalmazása a hiponatrémia elkerülése érdekében, szükség esetén a hipoglikémia elkerülésére 1-2,5% glükóz hozzáadása, és valamilyen metabolikusan aktív anion (acetát, laktát vagy malát) hozzáadása, melyek mint bikarbonát prekurzorok a hiperklorémiás acidózis elkerülésére kifejezetten ajánlottak főleg újszülöttek esetén (6. táblázat) (26,27).

6. táblázat: A gyermekkorban folyadékpótlásra alkalmazott oldatok

Folyadék	pH	Na^+	Cl	K^+	Ca^{2+}	Egyéb	Tonicitás	Megjegyzés
		mmol/l					mosm/l	
0,9% NaCl (FS)	5,5	154	154	0	0		308	Első választás, hiperklorémiás acidózis
Ringer-laktát	6,5	130	109	4	3	Laktát 28 mmol/l	275	Első választás
Dextróz 5% (D5%)	4,5	0	0	0	0	Dextróz 50 g/l	285	Szabadvíz, hipotóniás
D5% RL	5	130	109	4	3	Dextróz 50 g/l	275	Posztoperatív fenntartó
D5% FS	4	154	154	0	0	Dextróz 50 g/l	308	Posztoperatív fenntartó
D5% FS 4,5%	4	77	77	0	0	Dextróz 50 g/l	154+285	Hipotóniás
D5% FS 2,5%	4	34	34	0	0	Dextróz 50 g/l	68+285	Hipotóniás
Isolyte P + D5%	5	23	29	20	0	Mg^{2+} 3 mmol/l, $HPO4^{2+}$ 3 mmol/l, acetát 23 mmol/l, dextróz 50 g/l	75+265	Hipotóniás, metabolikus alkalózis, 170 cal/l
Plasmalyte A	7,4	140	98	5	0	Mg^{2+} 3 mmol/l, acetát 27 mmol/, glukonát 23 mmol/l	294	Izotóniás, perioperatív folyadékterápia

3.2.3. A szívsebészeti gyermek betegek sajátosságai

A szívműtéten áteső gyermekekben az intravaszkuláris térfogat fenntartását számos különleges tényező bonyolítja; számolni kell a magas vérveszteséggel, a szív-tüdő motor feltöltésével előidézett hemodilúcióval és a szívfunkció különböző mértékű csökkenésével a hőmérséklet jelentős változásaival és a gyulladásos válaszreakcióval.. Az általános gyermeksebészeti folyadékterápiától eltérően a szív-tüdő motor feltöltésére gyakran használnak humán albumin oldatot, melynek előnyös hatása a keringő fibrinogén abszorpciójának késleltetése és a trombocyta aktiváció csökkentése a CPB köreinek bevonása miatt (28). A szintetikus kolloidok alkalmazása a kezdeti lelkesedést követően a gyermek szívsebészeti ellátásban is háttérbe szorult a felnőtt vizsgálatokban tapasztalt aggasztó eredményeit (mortalitás, veseelégtelenség, és posztoperatív vérvesztés megnövekedett rizikója) látva (29-31). Magas szintű evidenciák hiányában továbbra sem javasolt a gyermek szívsebészeti ellátás során a szintetikus kolloidok alkalmazása; egy nemrégen publikált meta-analízis a trombocyta szám csökkenését, és megnövekedett intenzív osztályos tartózkodást talált a hidroxietil-keményítő oldatok alkalmazását követően (32). A vizsgált időszakban a CPB feltöltő folyadék tartlamazott zselatinoldatot, mannitolt, és 20 % human albumin. A humán albumin oldatok használata azonban továbbra is a legkézenfekvőbb választásnak tűnik az intraoperatív folyadékpótlást, főleg a szív-tüdő motor feltöltését tekintve (33). A CPB elindítását követően az albumint az 5%-os koncentráció környékén tartva jól biztosítható a megfelelő kolloidozmotikus nyomás, valamint a feltöltésre csak krisztalloid oldatokat alkalmazó eljárással összehasonlítva alacsonyabb bypass alatti folyadékegyensúlyt és posztoperatív súlynövekedést tapasztaltak (34,35). Felnőtt adatok alapján a mortalitás és posztoperatív vesekárosodás szempontjából is biztonságosnak tűnik alkalmazása (36). A kielégítő homeosztázis biztosításáoz a priminghoz vörösvértest koncentrátumot illetve friss fagyasztott plazmát adunk a testsúly és a kor függvényében.

A jelen szakmai ajánlások szerint a gyermekek két órával a műtét előtt tiszta folyadékot korlátlan mennyiségben ihatnak. Ide sorolják a vizet, a rostmentes gyümölcslevet, a teát (37). Annak ellenére, hogy a gyomortartalom volumenét és a savtartalmat nem növeli a műtét előtt két órával adott orális folyadék, sok helyen és nehéz műtétek előtt nem követik ezt a protokollt. Anyatejjel táplált gyermekek a műtét előtt 4

óráig, a tápszert vagy ételt fogyasztó gyermekek a műtétet megelőzen 6 óráig ehetnek, majd a műtét előtt 2 óráig cukros teát kapnak. Az infúzióval érkező gyermekek az éhezés időszakában 3-4 ml/kg-ra növelt folyadékmennyiséget kapnak. A gyermekek csak akkor érkeznek orális premedikációval, ha nem kaptak infúziót (38).

A posztoperatív időszakban az újszülöttek és a csecsemők az első naptól kezdve 10ml/kg dózisban aminosav oldatot, gyomorszondán keresztül először tiszta folyadékot, majd 3 óránként anyatejet kapnak. A második naptól az enteralisan nem táplálható gyermekek kezdetben 5ml/kg, majd a második naptól 10ml/kg dózisban közepes szénláncú triglicerid tartalmú parenterális táplálásban részesülnek vitaminpótlással kiegészítve.

A műtét napján a szokásos testfelszínre számolt folyadékmennyiség felét kapják a gyermekek (500ml/nap/m^2). Az összes bevitt mennyiség az infúzióból, az artériás és vénás kanülök bemosóiból, az oldott intravénás gyógyszerekből, és az enterálisan adott folyadékból áll, melyeket gondosan dokumentálunk. Infúziós kezelésre gyermekekben általánosan a negyedes, harmados, vagy feles nátrium tartalmú oldatokat alkalmazzuk a beteg súlyának, korának, aktuális folyadékegyensúlyának és szérum nátrium koncentrációjának megfelelően. Az infúziók ozmolaritásának beállításához és az energiabevitel biztosításához 5% töménységű dextróz oldatként készítjük el őket, és a vércukorszintet folyamatosan monitorizáljuk (39). A posztoperatív időszakban a folyadékterápia deeszkalációjával, a perfúzió és az óradiurézis fenntartásával előbb a negatív, majd a neutrális folyadékegyensúly elérése a cél.

A folyadékbevitelnek a betegek metabolikus aktivitásához és testhőmérséklet-változásához is igazodnia kell. Minden Celsius-fok emelkedés, illetve csökkenés a folyadékigényt kb. 10%-kal növeli, illetve csökkenti. Az icterus-os és kék fény terápiában részesülő gyermekek folyadékbevitele 30%-kal emelendő (38).

3.3. Alapvetések a vese élettanáról

- Extracelluláris és keringő folyadék összetételének és mennyiségének a szabályzása.
- Sav-bázis egyensúly fenntartása.

- Fehérje és egyéb anyagcsere-intermedierek, végtermékek ürítése. Ide tartozik a vizelet, húgysav, urea, kreatinin, xenobiotikumok, gyógyszerek, inaktivált hormonok (esetleg tejsav, glükóz, ketontestek, ha a koncentráció túl magas) kiválasztása.
- Víz és elektrolitok kiválasztása.
- Vérnyomásszabályzás, a RAAS: renin-angiotenzin-aldoszteron rendszeren keresztül (endokrin működés)
- Erythtropoesis és thrombopoesis szabályozása (főként az erythropoetin, melynek termelődését hypoxia váltja ki, részben pedig a thrombopoetin is itt képződik).
- Calcitriol képzés utolsó lépésének helyszíne.
- Prosztaglandin E2 termelődése, melynek hatása ellentétes az angiotenzinnel, értágító és gyulladásmediátor.
- Kallikrein termelése, mely szintén értágító (bradikinin termelés), fokozza a vese keringését.
- Egyéb szabályzó molekulák, hormonok és parakrin mediátorok képzése. (Ezen anyagok termelése jelenleg is kutatások tárgyát képezi.)

A folyadékterek szabályozásában jelentős szerepet tölt be a vese. Mint fő kiválasztó szerv gondoskodik a homeosztázisról, melyhez elengedhetetlenül szükséges a megfelelő hormonális és neurális szabályzórendszer (40). A szabályozásban részt vesz a plexus renalis, mely a vesekapun belépve szimpatikus rostokkal látja el a vesét (41). Az endokrin szabályzásban pedig az ADH, a parathormon, az aldoszteron, az ANP: atriális nátriuretikus peptid és az angiotenzin vesz részt (7.táblázat) (42).

7. táblázat: A vese hormonális szabályozása

Hormon	Termelődést előidéző változás	Élettani hatása	Következmény
Angiotenzin II	Vértérfogat↑, vérnyomás↓ *JGA* renin termelés↑	Proximális kanyarulatos csatornában Na^+ és víz visszaszívás↑ Arteriola konstrikció↑	GFR↓ Vértérfogat↑ Vérnyomás↑
Aldoszteron	Magas angiotenzin II szint, vérplazma K^+ szintje↑ *Mellékvese kéreg*	Disztális tubulusban, gyűjtőcsatornában Na^+ és víz visszaszívás↑	Vizeletmennyiség↓ Vértérfogat↑
ADH (vazopresszin)	Plazma ozmolaritás↑, vértérfogat↓ *Hipotalamo-hipofizeális rendszer*	Gyűjtőcsatornában vízcsatorna megjelenése, víz visszaszívás↑	Vértérfogat↑ Plazma ozmolaritás↓ Vizeletmennyiség↓
ANP	Vértérfogat↑ *Pitvar* falfeszülése↑	Filtrációs felület↑ Na^+ és víz visszaszívás↓	GFR↑ Vizeletmennyiség↑ Vértérfogat ↓
Parathormon (PTH)	Plazma Ca^{2+} szint↓ *Mellékpajzsmirigy*	Disztális kanyarulatos csatornában Ca^{2+} visszaszívás↑	Plazma Ca^{2+} szint↑

A vese alapegysége a nefron, mely a Bowman-tokból és a glomerulusból, a proximális tubulusból, a Henle-kacsból és distalis tubulusból áll, ami közös gyűjőcsatornán keresztül egy vesekelyhelybe ömlik. A glomerulusok 85%-a kortikális, 15%-a pedig juxtamedulláris nefron (43).

A juxtaglomeruláris apparátusból felszabaduló proreninből renin keletkezik, mely az angiotenzinogénből angiotenzin I-t hoz létre. Az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) közreműködésével aktív angiotenzin II szabadul fel, mely több receptorral rendelkezik.

Az I receptornak van a legnagyobb jelentősége, mely az extracelluláris folyadékháztartást befolyásolja. Szűkíti a vas afferenst, csökkenti a Na^+ filtrációt, és közvetlenül hat a Na^+ reabszorpció fokozására. Serkenti az Na^+/H^+ cserét, mellyel a szervezet számára Na^+ és Cl^- ionokat takarít meg szükség esetén. Emeli az aldoszteron szintézisét a mellékvese zona glomerulosa sejtjeire hatva, így fokozza a Na^+ reabszorpciót és a K^+ szekréciót. Növeli az artériás vérnyomást, mivel a prekapilláris rezisztenciaereken gyors vasokonstrictiót hoz létre, mely emeli a perifériás ellenállást. Fokozza a szomjúságérzetet és a vazopresszin szekrécióját. Hosszabb távú hatásai: szívizomhipertrófia, az ereken pedig angioproliferáció.

A renin elválasztás fő befolyásoló tényezője a vese vérellátása. A perfúzió csökkenésére és a vas afferens nyomásának esése következtében a reninelválasztás fokozódik. A reguláció fontos tényezője a NaCl koncentrációjának a csökkenése, melynek hatására a renin szekréciója emelkedik, és fokozódik a prorenin gén transzkripciója. A juxtaglomeruláris apparátushoz (JGA) haladó idegekben szimpatikus aktivitásra nő a renin szekréciója. Ennek oka lehet az artériás nyomás vagy az extracelluláris folyadék térfogatának csökkenése. Ilyenkor a kardiovaszkuláris rendszer különböző pontjain lévő magas nyomású receptorok aktiválódnak. A felszabaduló noradrenalin, vagy a keringés útján idejutó andrenalin béta-1 receptorok által emelik a renin szekrécióját (40).

A vese működését három szakaszra: az ultrafiltrációra, a reabszorpcióra, és a szekrécióra lehet felosztani. Az ultrafiltráció a glomerulus plazmája és a Bowman-tok ürege között zajlik. A keletkezett elsődleges szűrlet sejt- és fehérjementes oldat, csak kis molekulájú anyagokat és ionokat tartalmaz. Az ultrafiltrátum mennyiségét a kapilláris és az intrakapszuláris hidrosztatikai nyomás, valamint a vér kolloid ozmotikus nyomása határozza meg. Reabszorpció során az ultrafiltrátum döntő többsége visszaszívódik a tubulusból és a gyűjtőcsatornából a plazmába. Szekréció során a plazmából a tubulusok ürege felé zajlik a transzport. A vizelet végső összetételéért a tubulusrendszer a felelős, ahol a kiválasztás és a visszaszívás történik.

A glomerulus filtrációs ráta (GFR) 80-180 Hgmm közötti artériás középnyomás tartományában állandó, ez határozza meg a glomerulusok vérátáramlását. Lecsökkent GFR esetén a kiválasztott anyagok a lassú szűrletáramlás és képzés miatt megnövekedett visszaszívás következtében nem tudnak kellő mértékben távozni a vizelettel.

Ellenkezőleg, a GFR növekedése esetén a vizelettel ürített anyagok nagyobb vesztesége fog történni, mivel a visszaszívásra szánt idő csökkenésével a szűrletáramlás és a szűrletképzés fokozódik (44). A szimpatikus idegrendszer aktiválódása során csökken az afferens arteriola átmérője, így a GFR és következményesen a vizelet mennyisége is. A magasabb angiotenzin aktivitás szintén csökkenti a GFR-t. Az ANP a mezangiális sejtek elernyedésével a filtrációs felület növelésén keresztül emeli a GFR-t. Az ANP termelődését a pitvar falfeszülése stimulálja. A bazális miogén tónus határozza meg a renális vérátáramlást és GFR-t, a vérnyomás függő reflexes miogén kontrakción keresztül. A tubuloglomeruláris feedback során a macula densa sejtjei közelében a gyorsabb szűrletáramlás miatt a nátriumion, a kloridion és víz reabszorpciója csökken, a disztális tubulusban az ozmolaritás és a térfogat pedig nő. A JGA érzékeli a falfeszülést, a renin termelése fokozódik, az arteriola afferens átmérője csökken, következményesen a vérátáramlás és a GFR is lecsökken.

3.4. A szívműtétekről nagy vonalakban

A szívsebészeti beavatkozások előtt a betegek körültekintő kivizsgálása, a társbetegségek, általános állapot felmérése alapvető fontosságú a sebészi és aneszteziológiai rizikóbecslés és a műtét sikerének biztosítása céljából (45).

A betegek preoperatív állapotfelmérése során értékeljük a a különböző fokban fennálló szívelégtelenség tüneteit, melyek gyermekekben tachypnoéval, tachycardiával, izzadással és hideg perifériák megjenelésével jellemezhetőek. Újszülött és csecsemőkorban a lassú súlygyarapodás, a nehéz táplálhatóság és a hepatomegália is figyelemfelhívó jelek lehetnek. A keringési elégtelenség korai felismerése az ilyen állapotban műtétre kerülő gyermekeknél a szívmegállás gyakoribb előfordulása, a magasabb vazopresszor igény, és általánosságban a magasabb perioperatív morbiditás miatt alapvető fontosságú. A súlyos fokban fennálló szívelégtelenség és a szívhiba patofiziológiájának pontos tisztázásához a gyermekkardiológiai konzílium elengedhetetlen, sürgető esetben az anesztézia lassú és óvatos bevezetése inhalációs szerek vagy ketamin alkalmazásával javasolt.

Pulmonális hipertenzió fennállásáról akkor beszélünk, ha az arteria pulmonalisban mért nyomás meghaladja a 25 Hgmm-t. A pulmonalis hipertenzió megjelenése a gyermekekben eleve alacsonyabb pulmonalis compliance és a magasabb légúti rezisztencia miatt nyugalomban is fokozott légzési munkával jár, melyet egy légúti infekció tovább ronthat, ilyen betegekben magas perioperatív morbiditásra lehet számítani. Ilyen esetekben gyakran lehet szükség 100%-os oxigén adására, inhalációs nitrogén-monoxid (NO), és intravénás prosztaciklin adagolására.

A preoperatív ritmuszavarok és szívblokkok felismerése szintén fontos a műtéti rizikó meghatározásában. A jobb Tawara-szár blokk előfordulása gyakori lelet, ritkán okoz trifascicularis blokkot, azonban a kamrai ektópiák jelenléte fontos a malignus ritmuszavarok és hirtelen szívmegállás magasabb rizikója miatt.

A cianózis jelenléte gyakori a a cianotikus szívhibákkal jelentkező, vagy korábban részleges palliación átesett betegeknél, krónikus fennállása vese és csontvelő diszfunkcióhoz vezethet. A szervezet a krónikus hipoxiára adott kompenzációs mechanizmusai közül a poliglobulia emelendő ki, mely következményes hiperviszkozitás szindrómához, emelkedett trombózishajlamhoz, alvadási faktorok hiányához vezethet. Ezekben az esetekben fokozottan törekedni kell az optimális hemosztázis és hidráltsági állapot fenntartására.

Gyakorlati megfontolásként a gyermekek preoperatív felmérésekor célszerű a szülőktől érdeklődni esetlegesen előforduló cianózisról (elkékül-e a gyermek nyugalomban, vagy síráskor), eszméletvesztésről, izzadásról, arcpuffadásról, illetve általános terhelhetőségről (megáll-e játék közben pihenni).

A premedikáció során β-blokkolók alkalmazása elterjedt, a szív oxigénigényét csökkentik, ellátását növelik. Antiaritmikumok közül az amiodaron használata javasolt, azonban különösen a szív-tüdő motorról való leválasztás során figyelembe kell venni a hipotenziót és bradycardiát okozó mellékhatásait (46). A trombocita-aggregáció gátló szerek biztonságos perioperatív alkalmazásáról továbbra sincs egyetértés a szakmában, azonban egy korábbi vizsgálat eredményei alapján csökkentette a halálozást és az ischaemiás szövődmények előfordulását (47). Jelenleg az aszpirint 5 nappal a műtét előtt elhagyjuk és trombózis veszély esetén alacsony molekulasúlyú heparint adunk. Szájon át adagolt benzodiazepinek közül midazolamot használunk, rektálisan is. Preoperatívan morfin adása is elfogadott, de saját gyakorlatunkban nem alkalmaztuk.

Az anesztézia bevezetésének biztonságos módja a megnyúlt keringési idő, és az esetlegesen fennálló hemodinamikai instabilitás miatt a kis dózisú, frakcionált indukció, mely történhet inhalációs szerrel (sevoflurane), vagy intravénás anesztetikummal (ketamin, etomidate, midazolam). A propofol alkalmazása keringési elégtelenségben a szisztémás vaszkuláris rezisztencia és következményesen az artériás vérnyomás csökkentő hatása miatt csak nagy körültekintéssel adandó. Az intraoperatív fájdalomcsillapításra fentanylt vagy sufentanilt alkalmazunk. A vázizmok ellazítására hosszú hatású nem-depolarizáló (pancuronium) relaxáns alkalmazása javasolt. A narkózis fenntartására inhalációs anesztetikumok (sevoflurane, isoflurane) javasoltak, korábbi vizsgálatok alapján kedvező kardioprotektív és iszkémia-reperfúzió prekondícionáló hatásuk miatt (48). Használatuk az extrakorporális keringés időszakában is lehetséges.

A műtét alatti kiterjedt monitorizálás a rutinszerűen alkalmazott folyamatos EKG, artériás és centrális vénás nyomás, pulzoximetria és testhőmérséklet mérésén kívül rendszeres artériás vérgázvizsgálatokkal, a heparinhatás megítélésére aktivált alvadási idő (ACT) és dinamikus alvadási paraméterek (TEG, ROTEM) mérésével, relaxométer használatával, transoesophageális szívultrahang diagnosztikával egészül ki. Az intraoperatív hemodinamika fenntartására a dopamin, dobutamin mellett presszoraminok közül adrenalint és noradrenalint, valamint a foszfodiészteráz gátló milrinone-t használunk. Az extrakorporális keringéshez elengedhetetlen antikoagulációra heparint, hatásának felfüggesztésére protamint alkalmazunk, a szív-tüdő motor leválasztásakor a hemosztázis helyreállítására tranexámsavat, fibrinogént és szükség esetén faktor, és vérkészítményeket adunk. A szív-tüdő motorról való leválasztást követően a betegek kiterjesztett monitorizálás mellett intenzív osztályra szállítandóak, gyakran a halasztott extubáció is itt történik.

3.4.1. Az extrakorporális perfúzió alapjai

A nyitott szívsebészeti beavatkozások elvégzését a szív-tüdő motor alkalmazása teszi lehetővé, mely segítségével a szívet a keringésből való kirekesztést követően azon vérmentes, mozdulatlan állapotban lehet dolgozni. A heparin antikoagulációs védelemben bevezetett extrakorporális keringés közbeiktatása átveszi a vérkeringés fenntartásának és a tüdő gázcsere funkciójának feladatát, és biztosítja a sebészi vérzés összegyűjtését és újra felhasználását, a szívizom védelmét (hűtés, metabolizmus

csökkentés útján) és a beteg testhőmérsékletének szabályozását.

Az oxigén szegény vér a vénás száron kerül a szív-tüdő motorba, majd egy filteren áthaladva rezervoárban kerül tárolásra, ahonnan rollerpumpa meghajtással az oxigenátorba kerül; itt történik a gázcsere. Ezt követően egy hőmérséklet szabályozó rendszeren és az artériás filteren áthaladva jut vissza a testbe. Kis súlyú gyermekek esetén a motor akár már 200ml térfogatú oldattal is feltölthető, mely albumint, vörösvérsejt koncentrátumot, friss fagyasztott plazmát, heparint, nátrium-bikarbonátot és kalcium-kloridot tartalmaz.

A hosszú és megterhelő szívműtétek alatt a sejtek oxigénigényének és metabolizmusának csökkentése, a hipoxia tűrőképesség fokozása, a reperfúziós károsodás és a szisztémás gyulladásos válaszreakció csökkentése alapvető fontosságú, a műtét alatti biztonságos hipotermia fenntartását szintén a szív-tüdő motor végzi. A hipotermia mértéke függ a beavatkozás típusától, általában a 28 °C-os célértéket alkalmazzuk, azonban elhúzódó, kifejezetten komplex műtétek esetén szükség lehet a testhőmérséklet 18 °C-ra hűtésére is, ezt nevezzük mély hipotermiában végzett szívmegállásnak (deep hypothermic cardiac arrest, DHCA). A nyitott szívműtétek során a szívizom hipoxia tűrőképességének maximalizálása érdekében a miokardiumot teljes elektromechanikai nyugalomba helyezzük, az anyagcsere folyamatok csökkentésére a koszorúserekbe adott hideg, magas kálium tartalmú kardioplégiás oldat használata mellett felületi hűtésre hideg sóoldatot vagy jégkását alkalmazunk.

3.4.2. Hemodinamikai monitorizálás

A hemodinamikai monitorizálás a gyermekek szívműtétje során, és azt követően elengedhetetlen, mivel így tudjuk a betegek állapotát valós időben nyomon követni és szükség szerint azonnal beavatkozni. Minden szívműtétre kerülő betegnél alapvető monitorozási eszközünk az artériás kanül segítségével mért folyamatos artériás vérnyomás, valamint a centrális vénás kanüllel mért centrális vénás nyomás, amely azonban a preload nyomások és volumenek rossz korrelációja miatt csak korlátozottan használható a volumenstátusz megítélésére (38).

A perctérfogat – mint a szívfunkció klinikai megfelelője – az egyik legfontosabb paraméterünk, becsült értékét elsősorban a mért nyomásokból számoljuk. Gyermekeknél a testfelszínre számított értékét használjuk, amely normálisan 3-5 l/min/m^2 [49]. A perctérfogat mérésére több módszerünk is van, invazivitása a beteg állapotától és betegségétől, az ellátóhely, és személyzet felkészültségétől, valamint tapasztalatától is függ, természetesen figyelembe véve a kockázat-nyereség arányt (50). A Fick-elvet követve kiszámolhatjuk a perctérfogatot az oxigénfogyasztás és az arteriovenózus oxigénkülönbség alapján. A dilúciós technikák során valamilyen beadott jelzőanyag koncentrációjának változását mérjük és a vérrel való keveredésből származtatjuk a paramétereket. Pontos mérésre csak anatómiai sönt, vagy valvuláris regugitáció hiányában alkalmas, így sajnos a szívbeteg gyermek populációban sok esetben nem alkalmazhatóak az egyébként elterjedt technikák. A termodilúciós eljárások során ismert hőmérsékletű anyag befecskendezésével és hígulásának mérésével következtetünk a perctérfogatra, továbbá a használt intravascularis katéterek segítségével nyomásmérésre is képesek vagyunk, így komplex képet kaphatunk a beteg kardiovaszkuláris állapotáról. Ilyen technika a pulmonális termodilúció, amikor egy speciális, 110cm hosszúságú, többszárú, felfújható ballonnal és hőérzékelő szenzorral rendelkező, úgynevezett pulmonalis, vagy Swan-Ganz-katétert centrális vénás behatolásból a jobb szívfél üregein keresztül az arteria pulmonálison felúsztatva rögzítünk (beékelünk) a tüdő West III zónájának egyik végartériájában. A katéter segítségével közvetlenül mérhetjük a centrális vénás, jobb kamrai, pulmonális szisztolés és diasztolés nyomásokat, valamint a beékelt katétervég segítségével a bal pitvari nyomásra is következtethetünk, valamint igazi kevert vénás vérminta vizsgálatára is lehetőségünk van (51). Továbbá a termodilúció használatával származtatott paraméterként kiszámolhatjuk a verőtérfogatot, a perctérfogatot, valamint a szisztémás és a kisvérköri erek ellenállását is (52). A veleszületett szívfejlődési rendellenességnél a jobb szívfél gyakran érintett, ezért gyermekekben a pulmonalis katéter használata a felnőtt szív, -és mellkassebészethez képest jóval kevésbé terjedt el. A módszer használatakor számos súlyos szövődmény előfordulására kell számítani. A termodilúciós eljárások közül a kevésbé invazív transzpulmonális módszer (PiCCO) során a leggyakrabban az arteria femoralisba helyezett termisztoros katéter segítségével mérjük a centrális vénán keresztül beadott hideg oldat által lehűtött vér továbbhaladását, és a kapott hőmérséklet görbe logaritmikus

transzformációjával nem csak a perctérfogatot, hanem számos hasznos származtatott volumetriás paramétert is megkapunk (8. táblázat) (53). A termodilúciós származtatott paraméterek közül a volumenterápia nyomonkövetésére alkalmas a globális végdiasztolés volumen (GEDI), valamint az extravaszkuláris tüdővíztartalom (EVLW), mely a tüdőödéma súlyosságának, az optimális lélegeztetési módnak és a terápiás válasz megítélésének is hasznos jelzője (54). A globális ejekciós frakció (GEF), amely a szív preload térfogatának ejekciós frakcióját jelzi, jól használható a miocardiális elégtelenség diagnosztikájában. A pulmonalis vaszkuláris permeabilitás index (PVPI) hasznos továbbá a pulmonalis ödéma differenciáldiagnosztikájában, a hidrosztatikus és permeabilis ödémák egymástól való elkülönítésére (54,55).

8. táblázat: Hemodinamikai paraméterek normálértékei gyermekekben

	Tartomány	**Gyermek**	**Csecsemő**	**Egység**
Szívindex (CI)	3.0 – 5.0		3,3 ± 0,9	l/min/m2
Stroke volumen index (SVI)	40 – 60		23,6 ± 7,4	ml/m2
Artériás középnyomás (MAP)	70 – 90			mmHg
Szisztémás vaszkuláris rezisztencia (SVRI)	1200 – 1800		1378 ± 393	dyn*s*cm-5*m
Szívfrekvencia (HR)	60 – 90			1/min
Cardiac function index (CFI)	4.5 – 6.5	7,4± 2,6	9,7 ± 1,8	1/min
Global ejection fraction (GEF)	25 – 35			%
Stroke volumen variabilitás (SVV)	< 10		13,7 ± 5,3	%
Globális végdiasztolés volumen index (GEDI)	680 – 800	507± 85	314 ± 127	ml/m2
Intratorakális vérvolumen index (ITBI)	850 – 1000	750± 120	393 ± 159	ml/m2
Extravaszkuláris tüdővíz index (ELWI)	3.0 – 7.0		22,7 ± 8,8	ml/kg
Pulmonális permeabilitási index (PVPI)	1.0 – 3.0			

A behelyezett femorális katéterrel folyamatos artériás nyomásmérést, direkt hőmérsékletmérést is végezhetünk, illetve a fent leírt termodilúciós mérést – kalibrációt – követően számos paramétert valós időben folyamatosan is nyomon követhetünk. A módszer hátránya, hogy a femoralis katéter behelyezése gyakorlott személyzetet igényel, valamint a mérésekhez beadott folyadékmennyiségek is hozzáadódnak a napi bevitelhez, ami kissúlyú gyermek esetén nem elhanyagolható. A módszer lényegéből következik a gyermek szívsebészeti populációban alkalmazásának egyik limitációja is, vagyis hogy intrakardiális söntök fennállása esetén a volumetriás paraméterek nem mindig megbízhatóak. Hátránya továbbá hogy a hideg oldat beadása során átmeneti bradycardia és antriventrikuláris blokk is előfordulhat.

A nem invazív – vagy transoesophagealis útvonal esetén is jóval kevésbé invazív -, vizsgálómódszereket tekintve hasznos eszközünk az echokardiográfia, melynek a perctérfogat mérésén kívül számos más előnye is van. Nem csak áramlási értékeket tudunk a Doppler-technikával mérni, de képet kapunk a szív üregeinek és képleteinek morfológiai (perikardiális folyadék és billentyűk struktúrája) és funkcionális állapotáról (szisztolés és diasztolés funkció, ejekciós frakció). Ezt használhatjuk akár intraoperatívan, a műtét különböző szakaszai alatt, akár posztoperatívan, a szövődmények korai diagnózisában és a betegek hemodinamikai státuszának követésében (56). Szakértő kezekben felbecsülhetetlen eszközünk, teljesítménye megközelíti a fenti módszereket, használata a modern szívsebészetben elengedhetetlen.

A betegek hemodinamikai állapotának rutinszerű vizsgálatához hozzátartozik a globális, indirekt paraméterek követése, ilyen a szérum laktát szintjének, illetve a centrális vénás vér oxigénszaturációjának követése, melyek főleg mint trendek kíválóan használhatóak a terápiás válasz megítélésére (57,58). A Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet perioperatív monitorizálási irányelveit a 3. ábra mutatja.

Szervrendszerek	Megjegyzések
EKG (5 elvezetés, ST-szegment-analízis, oesophaguselvezetés)	
Oesophagus-sztetoszkóp	fakultatív
Pulzoximetria	
Neminvazív vérnyomásmérés	az artéria kanülálás előtt
Invazív artériás nyomásmérés (a. radialis, a. femoralis, a. brachialis, a. axillaris)	intubálás után
Centrális vénás nyomásmérés (v. jugularis interna vagy externa, v. femoralis)	intubálás után
Pulmonalis nyomásmérés (sebészi, transthoracalis vagy percutan, VJI vagy v. femoralis)	fakultatív
Bal pitvari nyomásmérés (transthoracalis sebészi bevezetés)	fakultatív
Echokardiográfia	a patoanatómia, a billentyű, illetve kamrafunkció megítélésére
Termodilúció és pulzuskontúr-analízis	volumetriás hemodinamikai monitorizálás
Perifériás idegrendszer: idegstimulátor	fakultatív, rövid műtéteknél
Központi idegrendszer: EEG	fakultatív
Kapnográfia, lélegeztetési paraméterek	
Inhalációs anesztetikumok monitorizálása	
Veseműködés: Foley-katéter	óra- vagy percdiurézis
Hőmérséklet: nasopharyngeális, rectalis	
Alvadási paraméterek: ACT	a heparinhatás ellenőrzésére műtét előtt és után, vagy
Quick-érték, PTT, AT III, thromboelasztográfia	az ECC utáni alvadási zavar esetén
Vérgázanalízis, sav-bázis egyensúly	
Elektrolitok	
Laktát, vércukor	

3. ábra: A Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet perioperatív monitorizálási protokollja

3.5. Szövődmények a gyermekszívsebészetben

Az újszülöttek szívizma speciális mind a teljesítményt, mind a felépítést tekintve: az utóterhelésre fokozottan érzékeny, korlátozott a preload tartalék, csökkent kontraktilitás és kamrai compliance (ennek oka az újszülött szívizom több víz és kevesebb rugalmasrost tartalma a felnőtt szívizomhoz képest). A jobb és bal kamra izomtömege ebben az életkorban még nem alakult át, a septum könnyedén közvetíti a nyomást a

kamrák között (a felnöttekben a bal kamra izomtömege kétszerese a jobbnak), az autonóm beidegzés még éretlen, továbbá a szívizom anyagcsere is fejletlen, jobban elviseli az anaerob anyagcserét, illetve jobban tűri a hipoxiát is (59).

A gyors dekompenzáció miatt ezen csecsemőknek mielőbb műtétre kell kerülniük. Az eredmények egyre javulnak, ami köszönhető a korszerűbb technológiának és a korai felismerésnek (60).

A gyermek szívműtétek után előforduló szövődmények előfordulása jelentős, elérheti a 40%-ot és súlyosságuktól függően a mortalitást akár kétszeresére is növelhetik. A súlyos szövődmények előfordulása a gyermek populáció és a korábban tárgyalt egyéb rizikótényezők miatt fokozott terhet rónak a betegekre (61). Egy 62851 gyermek szívsebészeti műtétet feldolgozó adatbázis alapján az előforduló leggyakoribb posztoperatív szövődmények a 9. táblázatban láthatók (61).

9. táblázat: A gyermek szívműtétek gyakori szövődményei

Szövődmény	**Az összes műtétből**	**A szövődmény mortalitása**
Dialízist igénylő **veseelégtelenség**	705 (1,1%)	396 (56,2%)
Neurológiai deficit (elbocsájtáskor)	500 (0,8%)	152 (30,4%)
Állandó pacemakert igénylő **AV-blokk**	593 (0,9%)	28 (4,7%)
Mechanikus keringéstámogatás	1110 (1,8%)	617 (55,6%)
A nervus phrenicus sérülése/**rekeszbénulás**	578 (0,9%)	35 (6,1%)
Nem tervezett **reoperáció**	2942 (4,7%)	636 (21,6%)

3.6. A posztoperatív akut veseelégtelenség

A szívműtétek után fellépő akut veseelégtelenség – mely elnevezés alternatívájaként a magyar nómenklatúrában alig használt, tágabban értelmezett akut

vesekárosodás helyett dolgozatomban az angolszász terminológiában széleskörűen elterjedt Acute Kidney Injury (AKI) kifejezést használom – a mai napig az egyik legsúlyosabb posztoperatív szövődmény. Az AKI megjelenése nem csak a kielégítő vesefunkció elvesztését jelenti, de megteremtheti a lehetőségét más életveszélyes komplikációk megjelenésének, mint a szepszis, gasztrointesztinális vérzés, vagy a központi idegrendszer diszfunkciója.

A perioperatív AKI mortalitása a magas rizikójú betegek csoportjában az elmúlt három évtizedben nem mutatott javulást (62). A szív- és egyéb aortovaszkuláris műtéten áteső gyermekekben a posztoperatív AKI incidenciája a 33%-ot is elérheti (63). Az AKI mortalitása ebben a populációban a használt diagnosztikai módszertől függően 20% és 79% között mozog (63). Ezen kívül a morbiditás és mortalitás tekintetében értelmezhető magas közvetlen és közvetett terhek, a hosszú intenzív osztályos tartózkodás, a dialízis erőforrásigénye és egyéb kórházi díjak miatt a perioperatív veseelégtelenség a mai napig kritikus tényező marad a magasszintű ellátás költséghatékonyságának fenntarthatóságában (64).

Különösen nagy veszélynek vannak kitéve a koraszülöttek és a kis születési súlyú, növekedésben elmaradt újszülöttek, mivel esetükben a szívműtétet követően nagyobb arányban alakul ki az AKI, valamint a későbbiekben gyakrabban lép fel náluk krónikus veseelégtelenség is (65). Szintén bizonyítást nyert, hogy az AKI legnagyobb eséllyel az intenzív osztályon való tartózkodás első szakaszában alakul ki. Amennyiben a veseelégtelenség nem lép fel a műtétet követő hét nap valamelyikén, a későbbi megjelenés esélye csekély (66).

Ez a megfigyelés ellentétben áll a felnőtt betegeknél észleltekkel és felhívja a figyelmet a gyermekek eltérő reakciókészségére, melyet a kórállapot súlyozásánál is szigorúan figyelembe kellene venni. A felismerések között szerepel még, hogy azoknál az AKI-s betegeknél, akiknek az állapota nem javul a posztoperatív időszak első 48 órájában, nagyobb eséllyel lesz szükség valamilyen vesepótló kezelésre (RRT) (67).

Kimutatták továbbá, hogy a szívműtétet követő akut veseelégtelenség független prediktora a mortalitásnak abban az esetben is, ha az nem igényel dialízist (68). A halálozás rizikója 15% a dializáltak és 1% a dialízist nem igénylők esetében, de különösen súlyos állapotban lévő gyerekeknél akár a 60%-ot is elérheti (68,69). Mindemellett ezen betegek hosszabb időt töltenek az intenzív osztályon és a teljes kórházi tartózkodási

idejük is jelentősen meghaladja azokét, akik nem szenvedik el ezt a szövődményt. Az előzőekből kifolyólag természetesen az ápolási költségek is jelentősen megemelkednek (70).

Ahhoz, hogy az AKI, és szövődményeinek előfordulását csökkentsük és a mortalitást visszaszorítsuk, elsősorban a vese működési zavarainak a korai diagnosztizálására, pontosabban nagyszámú beteganyagból felépített adatbázisok segítségével a kiváltó tényezők azonosítására volna szükség, amely lehetővé tenné a mielőbbi beavatkozást (71).

Az AKI-t legegyszerűbben a glomerulus filtrációs ráta hirtelen romlásával definiálhatjuk, melyet klinikailag a kreatinin clearance (CCl) csökkenése, a szérum kreatinin szint (SCr) emelkedése, illetve a dialízis szükségessége jellemez (72). A nemzetközi szakirodalomban körülbelül harminc különböző módon definiálják a veseelégtelenséget. Ez nem csak amiatt jelent problémát, mert megnehezíti a kutatási eredmények összehasonlítását az egyes tanulmányok között, hanem bonyolítja az adatgyűjtést és sokszor szinte ellehetetleníti a betegek egységes besorolását is (73).

A veseelégtelenséghez vezető patofiziológiai mechanizmusok közül az egyik legfontosabb a renális vérátáramlás megváltozása (64,74). A vese perfúziójának autoregulációja összetett. Szerepet kapnak a katekolaminok, a pitvari nátriuretikus peptid (ANP), az angiotenzin (AT) és egyes prosztaglandinok is. Az ischemia okozta AKI-t a glomerulusok hemodinamikájában létrejövő változások jellemzik.

Bár a műtétek után fellépő AKI leggyakoribb okaként elsősorban prerenális mechanizmusok tehetők felelőssé (hipotenzió, alacsony perctérfogat, folyadék depléció, hipoxia), bizonyítást nyert, hogy gyulladásos folyamatok is komoly szerepet játszanak (68). Gyermek szívsebészeti beavatkozások különböző mechanizmusokon keresztül bonyolult kardiovaszkuláris és biokémiai válaszokat indukálnak a betegekben. Egy gyermek szívműtét során aktiválódik a komplement rendszer, a véralvadási, illetve a fibrinolítikus kaszkád, citokinek szintetizálódnak és szabadulnak fel, neutrofil sejtek aktivációja következik be, valamint jelentősen nő a szabadgyökök termelődésének mértéke (75). Ezen gyulladásos folyamatok kialakulásáért elsősorban a CPB alkalmazása tehető felelőssé annak ellenére, hogy az utóbbi években komoly fejlesztéseket hajtottak végre az extrakorporális keringés eszköztárának tökéletesítésére. A CPB káros volta több tényezőből áll össze: a vér nem fiziológiás (nem endotheliális) felszínnel való

érintkezése, nagyfokú nyíróerők jelenléte, hemodinamikai variabilitás, sav-bázis eltérések, hipotermia alkalmazása, valamint egyes gyógyszerek (heparin, dopamin, mannitol, furosemid, szteroidok, nitrogénoxid, fenilefrin) hatásai (76). A kialakult gyulladás részben a vese szöveteinek involválásával fejti ki káros hatását a kiválasztásra, részben pedig azáltal, hogy a GFR által kiszűrt gyulladásos mediátoroknak tubulotoxikus hatása lehet (77,78). A CPB mellett sok egyéb faktor is létezik, amely gyermekeknél megnöveli a vesekárosodás kialakulásának valószínűségét. Ide tartoznak többek között a már meglévő társbetegségek, egyes gyógyszerek és a hemodinamikai instabilitás. Ezek mind összefüggésben lehetnek a perioperatív időszakban kialakuló vesekárosodással (79,80).

3.6.1. Az akut veseelégtelenség diagnosztikájában használatos biomarkerek

A biomarker fogalmát sokféleképpen definiálhatjuk. Leginkább egy olyan jellegzetességként írhatnánk le, amely objektíven mérhető és értékelhető a normális biológiai, patológiai, gyógyszerhatásbeli folyamatok, vagy terápiás beavatkozások indikátoraként (81). Bár a folyadék státusz felmérésére alkalmas biomarkert még nem ismerünk, azonban az ahhoz szorosan kapcsólódó akut veseelégtelenség diagnosztikájára használható endogén anyagok közül számos intenzív kutatás tárgya.

A vizeletből kimutatható, veseműködésbeli deficitet jelző markerek tanulmányozása a szívsebészet egyik vezető kutatási ágazata. A legfrissebb eredmények szerint egyes vese specifikus fehérjék jól alkalmazhatók lehetnének az AKI korai diagnosztizálására. Ezen faktorok akár a még enyhe, teljességgel reverzibilis, szubklinikai stádiumban levő, szövettani eltérést sem mutató veseelégtelenséget is ki tudják mutatni (82).

A hipoperfúzióra és ischaemiára a vese proximális tubulussejtjei reagálnak leghamarabb és legérzékenyebben károsodással. Az eddigi standard módszerekkel szemben ezek a fehérjék alkalmasak lehetnek a sérült veseszakasz lokalizálására és a defektus mértékét is pontosabban meghatároznák.

Az egyik ilyen fehérje a kidney injury molecule 1 (KIM 1), amely az egyes típusú transzmembrán fehérjék közé tartozik. A proximális tubulusban termelődik és normális veseműködés esetén nem mutatható ki. Mivel az ischaemia után szintje megemelkedik,

jól kimutatható segítségével az ischemiás proximális tubuluskárosodás. Szintje a vizeletben a vesét ért inzultus után körülbelül 12 órával emelkedik meg (83). A Tamm - Horsfall glikoprotein a Henle-kacs vékony felszálló szárának és a disztális kanyarulatos csatornának az érintettségét hivatott detektálni (84). A neutrofil gelatinase asszociált lipocalin (NGAL) a lipocalin szupercsalád tagja. Kovalens kötődése specifikus, a vesén kívül csak gyéren detektálható másutt az emberi szervezetben és szintén az AKI korai markerének számít. Ischemia esetén a nefron több részén is megnő a mennyisége, de különösen igaz ez a proximális tubulus szakaszára. Állatkísérletekben már az ischemiás periódus után három órával kimutatható volt és ezzel messze megelőzte a többi markert (85,86). Egy ennél is frissebb, CPB-n átesett, szívműtött gyermekeket vizsgáló tanulmány szerint szintje az operáció után két órával 25-szörösére emelkedett (87). A vizeleti glutathion-S-transzferáz (GST) -α és π mind a proximális, mind a disztális tubuluskárosodás reprezentánsa. Mivel szintjük emelkedése a kreatinin eltérés előtt egy, de akár már két nappal is megfigyelhető, a korai vesekárosodás jó markerei lehetnek (88). Az N-acetil-béta-D-glukózaminidáz (NAG) egy proximális tubulusra specifikus lizoszomális enzim. Viszonylag nagy mérete miatt nem filtrálódik a glomerulusban. A tubulusban nem adszorbeálódik és nem is szekretálódik. Mindezek miatt a vizeletben való megjelenése csakis tubuluskárosodás esetén lehetséges, így ez a molekula is szenzitív és korai markere lehet az AKI-nak (89). Az α^1-mikroglobulin (α^1-MG) alacsony molekulasúlyánál fogva szabadon filtrálódik, majd a tubulusokban reabszorbeálódik. Vizeleti szintjének megemelkedése proximális tubulussérülésre utal, és megfigyelhető már a morfológiailag látható károsodás megjelenése előtt is (90). A neutrális endopeptidáz (NEP) egy, a proximális tubulus membránjában található tubuláris enzim. Vizeletben való megjelenése a tubulus károsodásának korai és szenzitív markere (91). A retinol binding protein (RBP) szabadon filtrálódik a glomerulusban és csaknem teljes egészében visszaszívódik a proximális tubulusokban. Ez a fehérje érzékeny jelzője a korai AKI-nek és már a rendkívül kisfokú tubuluskárosodást is jelezni képes (92).

Összefoglalva elmondhatjuk a vese specifikus biomarkerekről, hogy a gyermek szívsebészeti beavatkozások után fellépő AKI korai, specifikus és szenzitív előrejelzői lehetnek idővel, de ehhez még további kutatásra van szükség és a betegeket hosszabb távon is követni szükséges, hogy e módszerek késői eredményeiről is információt

kapjunk. Nagyon fontos megjegyezni, hogy ezen markerek szintjének emelkedése és a mortalitás összefüggése egyelőre nem bizonyított (93).

3.6.2. A vesepótló kezelések formái

A vesefunkció súlyos károsodása esetén, függetlenül annak átmeneti vagy végleges formájától vesepótló kezelést, dialízist alkalmazunk. A vese funkciójának pótlására a peritoeális- és a hemodialízist alkalmazhatjuk. Gyermekekben gyakrabban alkalmazzuk a peritoneális dialízist, amelyhez egy speciális intraperitoneális térbe helyezett katéter percutan beültetése szükséges, és amin keresztül a testhőmérsékletű dializáló oldatot infúziós pumpa segítségével juttatjuk be. A dializáló membrán funkcióját ebben az esetben a peritoneum látja el, a bejuttatott oldat mennyisége 1200ml/m^2 –ig növelhető, a diffúziós idő általában a 10-15-20 szabály alapján kerül kiszámolásra (10 perc alatt juttatjuk be a dializáló folyadékot, ami 15 percig marad bennt, majd újabb 20 perc alatt kerül kivezetésre). A peritoneális dialízis szövődménye lehet hemoperitoneum, hydrothorax, bélperforáció, következményes peritonitisz, valamint a katéter mechanikus sérülése (94).

Hemodialízis, vagy hemodiafiltráció alkalmazása során nemcsak a mérgező anyagok, hanem a felesleges folyadék is eliminációra kerülhet. A testből katétereken keresztül kivezetett vér egy szemipermeábilis membránon keresztül érintkezik az dializáló folyadékkal, a membránon keresztül az anyagok áramlása az ozmózis elve szerint koncentrációfüggően zajlik, a kiválasztandó anyagok méretét a membrán fizikai tulajdonságának változtatásával, a kölcsönhatás kinetikáját pedig az áramlás sebességének állításával szabályozhatjuk. A kezelés a beteg hemodinamikai állapotától, kísérőbetegségeitől, illetve a választandó modalitástól (dialízis vagy filtráció, esetleg mindkettő egyszerre) függően lehet intermittáló, amelyre hetente 2-3 alkalommal kerül sor (akár ambulánsan is), vagy folyamatos, a betegágy melletti készülékkel kivitelezett (95).

4. CÉLKITŰZÉSEK

A folyadék túltöltés (fluid overload, FO) egy komplex, multifaktoriális klinikai „entitás”, egyszerre terápiás mellékhatás, szövődmény és rizikófaktor, melynek fontosságát ugyan már felismerte a szakirodalom, azonban nem csak etiológiája, diagnosztikája, és terápiája jelent izgalmas, és egyelőre megoldatlan kérdést, de még konkrét meghatározásában sincs konszenzus a vele foglalkozók között.

A jelen dolgozatban bemutatott vizsgálatban célunk a perioperatív FO előfordulásának, mennyiségének, rizikófaktorainak, és a posztoperatív szövődményekkel való kapcsolatának meghatározása volt. Ehhez egy olyan egyedülállóan nagy esetszámú, szívműtéten átesett gyermekek részletes perioperatív adatait tartalmazó kohorsz adatait használtuk fel, amely segítségével a multifaktoriális és sokszor egymással is összefüggő rizikófaktorokat és a közrejátszó változókat komplex módon tudtuk vizsgálni. Vizsgálatunk céljai a következők voltak:

- Az FO etiológiai hátterének vizsgálataként meghatározzuk előfordulásának gyakoriságát és mértékét.
- Az FO megjelenésének és a demográfiai tényezőknek, betegcsoportok közötti kapcsolatoknak a feltárása.
- Az FO megjelenésének mint rizikófaktornak milyen befolyása van a gyermek szívműtéteket követő szövődmények kialakulására?
- Az FO mint szövődmény diagnosztikájának és korai felismerésének elősegítése, így a rizikófaktorainak és a létrejöttéhez hozzájáruló perioperatív változók feltárása.
- Az AKI megjelenésének vizsgálata korcsoportonként, illetve annak összefüggése a FO-val, amelyhez a későbbiekben alkalmazandó, jelen betegcsoportban leginkább használható besorolási rendszer azonosítása is szükséges volt

5. MÓDSZEREK

5.1. Adatgyűjtési módszereink általános bemutatása

Prospektív módon gyűjtött, konszekutív adatbázisunkban szívműtéten átesett gyermekek (<18 év) szerepelnek, akiket 2004. 01. 01. és 2008. 12. 31. között operáltak meg a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet (GOKI) Gyermekszív Központjának Csecsemő- és Gyermekszívsebészeti részlegén, további gondozásuk pedig az intézmény Csecsemő- és Gyermekszívsebészeti Intenzív Osztályán történt. A betegek adatait az Etikai Bizottság előzetes engedélyével vettük fel, vizsgálatunk engedélyszáma: TUKEB 189/2008. A vizsgálaton való részvételhez nem volt szükség a szülők írásbeli hozzájárulására. Azon betegek esetében, akik a fenti időszak alatti hospitalizációjuk során több operáción is átestek, kizárólag az első műtétjük adatait használtuk fel. Az általunk kigyűjtött adatok a betegek által a GOKI Csecsemő- és Gyermekszívsebészeti Intenzív Osztályán eltöltött idő során dokumentálásra került laborértékekből, kórlapokból, a műtéti leírásból, az altatási jegyzőkönyvből, valamint az intézetből való elbocsájtáskor megírt zárójelentésekből származnak. A fenti adatok felhasználásával egy konszekutív, prospektív adatbázist hoztunk létre. Az adatbázis 250 változót tartalmaz, úgymint demográfiai adatokat, komorbiditási adatokat, sebészeti adatokat, transzfúziós értékeket, inotróp gyógyszerek dózisait, laborparamétereket és további peri- és posztoperatív jellemzőket.

Az altatás során a következő gyógyszerek kerültek alkalmazásra: fentanyl, midazolam, propofol, pancuronium; az inhalációs altatószerek közül sevoflurane-t, vagy isoflurane-t használtunk. A membrán oxigenátor feltöltő folyadéka krisztalloid és kolloid oldatok keveréke volt. Ha szükséges volt mannitolt, albumint vagy vérkészítményt adtunk a szív-tüdő motorba, melynek beállításai során az áramlás aránya 2,0-2,4 l/m^2 között váltakozott. A hipotermia mélységét a különböző műtétek előírásai szerint határoztuk meg a szükséges módon. A miokardium védelmére anterográd, szakaszosan adagolt, hideg kardioplégiás oldatot használtunk. Alvadásgátlásra frakcionálatlan heparin 300-400 IU/tskg-os dózisait adtuk a betegeknek az aktivált alvadási idő függvényében, amelynek célértéke 480 másodperc volt. A CPB alkalmazásának befejeztével a heparin hatását protamin-szulfát 1:1 arányban való adásával szüntettük meg.

Vérkészítmény adásakor a következők szerint vettük figyelembe a gyermek korát, súlyát és hematokrit szinjét: transzfúzióra került sor CPB alatt 30%-os htk értéknél újszülöttek esetében, 25%-nál ha 5-10 kg közötti csecsemőkről volt szó, a 10 kg feletti gyermekeket 20%-os htk szint alatt kezdtük transzfundálni. Az extrakorporális keringés leállítását követően az oxigénszállítás és a metabolikus igény figyelembevételével számoltuk ki a transzfúziós igényt. Vérkészítményt adtunk akkor is, ha a kórjelek hipoxiára utaltak. A műtét során vörösvértest koncentrátumot, utána pedig szükség esetén friss fagyasztott plazmát és trombocita koncentrátumot alkalmaztunk (96).

A szívsebészeti műtéteket komplexitásuk szerint az úgynevezett RACHS metodika alapján kategorizáltuk. A RACHS egy mozaikszó, feloldva a gyermek szívműtétek kockázati korrekcióját határozza meg: Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery. Ezt a beosztást egy 11 tagból álló nemzetközi bizottság határozta meg, mely gyermekszívsebészekből és gyermekkardiológusokból állt. A fenti szakemberek egy konszenzus alapú kutatás kapcsán hat különböző kategóriába sorolták a gyermek szívműtét típusokat azok súlyossága és komplexitása alapján, melyhez a kórházon belüli mortalitást vették alapul. A módszer a megközelítőleg azonos várható halálozással járó beavatkozásokat hat különböző csoportba sorolja. Az egyes csoportba kerülő beavatkozások az előrelátható legkisebb mortalitással bírnak, míg a hatos csoportba soroljuk a legnagyobb eséllyel halálozással járó beavatkozásokat (10. táblázat) (97,98).

10. táblázat: A RACHS beosztásban szereplő műtéttípusok

RACHS besorolás	Műtéttípusok
Risk 1	• ASD zárása (secundum típusú, sinus venosus típusú, ill. patent foramen ovale) • Aortopexia • PDA zárása (kor >30 nap) • Coarctatio sebészete (kor >30 nap) • Részlegesen rendellenes tüdővéna beszájadzás (PAPVC) sebészete
Risk 2	• Aorta valvulotómia vagy valvuloplasztika (kor >30 nap) • Subaortikus sztenózis rezekció • Pulmonális valvulotómia vagy valvuloplasztika • Pulmonális billentyű csere • Jobb kamra infundibulektómia • Pulmonális kiáramlás nagyobbítása • Koronária artéria fisztula korrekciója

10. táblázat: A RACHS beosztásban szereplő műtéttípusok (folyt.)

RACHS besorolás	Műtéttípusok
	• Primum típusú ASD vagy VSD korrekció • VSD zárása pulmonális valvulotómiával vagy infundibuláris rezekcióval • VSD zárás és pulmonális artéria beszűkítése • Nem specifikus sövényhiány korrekciója • Fallot – tetralógia teljes korrekciója • Teljesen rendellenes tüdővénák korrekciója (kor >30 nap) • Glenn sönt műtét • Vaszkuláris ring sebészete • Aorto-pulmonális ablak korrekciója • Coarctatio sebészete (kor ≤30 nap) • Pulmonális artéria sztenózis sebészete • Artéria pulmonális átmetszése • Közös pitvar zárása • Bal kamra – jobb pitvar sönt készítése
Risk 3	• Aorta billentyű cseréje (AVR) • Ross műtét • Bal kamra kiáramlás foltplasztika • Ventrikulotómia • Aortoplasztika • Mitrális valvulotómia vagy valvuloplasztika • Mitrális billentyű csere (MVR) • Trikuszpidális billentyű kimetszése • Trikuszpidális valvulotómia vagy valvuloplasztika • Trikuszpidális billentyű csere (TVR) • Trikuszpidális billentyű repozícionálása Ebstein anomália esetén (kor >30 nap) • Rendellenes koronária artéria korrekciója intrapulmonális tunnel nélkül • Rendellenes koronária artéria korrekciója intrapulmonális tunnellel (Takeuchi) • Aorta vagy pulmonális billentyűtasak zárása • Jobb kamra – pulmonális artéria áthidalás konduittal • Bal kamra – pulmonális artéria áthidalás konduittal • Kettős kiáramlású jobb kamra korrekciója jobb kamrai obstrukcióval vagy anélkül • Fontan műtét • Részleges vagy teljes pitvar-kamrai összeköttetés korrekciója billentyű cserével vagy anélkül • Pulmonális artéria szűkítése • Fallot – tetralógia korrekciója pulmonális atréziával • Cor triatriatum korrekciója • Szisztemo-pulmonális artériás sönt (Blalock–Taussig sönt)

10. táblázat: A RACHS beosztásban szereplő műtéttípusok (folyt.)

RACHS besorolás	Műtéttípusok
	• Pitvari switch műtét • Artériás switch műtét • Rendellenes eredésű pulmonális artéria áthelyezése • Annuloplasztika • Coarctatio korrekciója VSD zárással • Intrakardiális tumor kimetszése
Risk 4	• Aorta valvulotómia vagy valvuloplasztika (kor ≤30 nap) • Konno műtét • Komplex, egykamrás szív korrekciója VSD megnagyobbításával • Teljesen rendellenes tüdővénák korrekciója (kor ≤30 nap) • Pitvari sövénykimetszés • Nagyér-transzpozíció, VSD és szubpulmonális sztenózis korrekciója (Rastelli műtét) • Pitvari switch műtét VSD zárással • Pitvari switch műtét szubpulmonális sztenózis korrekciójával • Artériás switch műtét a pulmonális artéria szűkítésének feloldásával • Artériás switch műtét VSD zárással • Artériás switch műtét szubpulmonális sztenózis korrekciójával • Truncus arteriosus korrekciója • Hipopláziás vagy megszakított aortaív korrekciója VSD zárása nélkül • Hipopláziás vagy megszakított aortaív korrekciója VSD zárásával • Graft beültetése az aortaíven • Fallot – tetralógia és pulmonális atrézia unifokalizációja • Double switch műtét
Risk 5	• Trikuszpidális billentyű repozícionálása Ebstein anomália esetén (kor ≤30 nap) • Truncus arteriosus és megszakított aortaív korrekciója
Risk 6	• Hipopláziás bal kamra szindróma korrekciójának első szakasza (Norwood műtét) • Nem hipopláziás bal kamra szindrómához kapcsolódó szívhibák korrekciójának első szakasza • Damus-Kaye-Stansel műtét

5.2. Az egyes szövődmények definíciói

Mortalitás alatt a kórházi halálozást értettük.

A pulmonális elégtelenség meghatározásakor csak a nem vaszkuláris és nem szeptikus eredetű oxigenizációs kórállapotokat (pneumothorax, chylothorax, atelektázia, rekeszbénulás) vettük figyelembe.

Súlyos infekciónak a vazopresszor adagolást igénylő, folyadékadásra refrakter szeptikus állapot megjelenését, a mély mellkasi sebfertőzés jelenlétét vagy a pozitív hemokultúra előfordulását tekintettük.

A vesepótló kezelést (RRT) peritoneális-, vagy hemodialízis jelentette, mely irányulhatott a metabolikus vagy elektrolitháztartás felborulásának, az ascites megjelenésének, vagy a túlzott mennyiségben bevitt folyadék eliminációjának rendezésére (99).

5.2.1. Az vazoaktív inotróp index meghatározása

Miután több próbálkozás történt a kongenitális szívműtéten áteső gyermekek kardiovaszkuláris támogatásának számszerűsítésére, Wernovsky és munkacsoportja javasolta a vazoaktív szerek dózisa által számított index használatát (100). A gyermekszívsebészeti szakirodalomban a betegség súlyosságának megítélésére rutinszerűen használt score-t azóta a milrinon, vazopresszin és noradrenalin hozzáadásával módosították, és mint vazoaktív inotróp score-t (VIS) jelen kutatásunkban is alkalmaztuk: dopamin (μg/tskg/min) + dobutamin (μg/tskg/min) + 100 x adrenalin (μg/tskg/min) + 100 x noradrenalin (μg/tskg/min) + 10 x milrinon (μg/tskg/min) + 10000 x vazopresszin (E/kg/min) (101).

5.2.2. Az alacsony perctérfogat szindróma meghatározása

Az alacsony perctérfogat szindróma (LCOS) meghatározására a gyermekszívsebészeti populációban mai napig nincs egységesen kialakult álláspont. Hátterében a komplex etiológiával, anatómiai és patofiziológiai eltérésekkel bíró betegcsoportnak megfelelően a betegség hátterét adó szívfejlődési rendellenesség, az aortalefogás miatti myocardialis ischaemia, a kardioplégia maradvány-hatása és a CPB

által kiváltott inflammatorikus útvonalak aktivációjának kombinációját valószínűsítik (102-104). Akár a betegek 25%-ban jelentkezhet, és szívleálláshoz is vezethet, vagy mechanikus keringéstámogatás válhat szükségessé, valamint hosszabb lélegeztetési és intenzív osztályos ápolási idővel és a halálozás növekedésével járhat (105,106). Először 1975-ben Parr és munkatársai, majd 1995-ben Wernovsky és munkatársai számoltak be – először indikátor, majd termodilúciós módszerrel végezve – a szívműtéten átesett gyermekek szívindexének 2.0 l/min/m2 alá csökkenéséről, mely a közvetlen posztoperatív szakban lépett fel, és a szisztémás és pulmonális vaszkuláris rezisztencia növekedésével társult (100,107-109). A LCOS diagnózisa a mai napig nem megoldott problémát jelent. A vizsgálatok az LCOS meghatározására tradicionálisan klinikai jeleket és globális perfúziós paramétereket használtak. A gyakran használt klinikai paraméterek között szerepel az életkornak megfelelő hypotensio és tachycardia, a hepatomegália, oliguria, hideg végtagok és a szívmegállás, melyek mind nemspecifikus, globális jelzői az elégtelen perfúziónak és az oxigénszállítás deficitjének (110). A fent felsorolt általános klinikai jelek szubjektivitása és az ebből következő vizsgálatokban használt definíciók változatossága miatt további paraméterek azonosítására volt szükség (111). Az alacsony kevert vénás oxigén szaturációt és az emelkedő laktátszintet már korán összefüggésbe hozták a kedvezőtlen kimenetelekkel így egyszerűségük miatt hamar elterjedtek az LCOS-t vizsgáló tanulmányokban (57,107,112-115). A kevert centrális vénás oxigén szaturáció mérését a jobb kamrában, vagy a pulmonális artériában ajánlják. Ennek csökkenése megelőzheti a laktátszint emelkedését, melynek prediktív erejét ugyanakkor javította a mortalitás tekintetében (115,116). Az ultrahang használata a LCOS diagnosztikájában is értékes vizsgálóeljárás; az LCOS-hoz hozzájáruló kiváltó tényezők pl. perikardiális folyadék, fennmaradó strukturális elváltozások, falmozgászavarok, a szívüregek dilatációja, vagy a billentyűk kóros működésének felismerésére jelenleg nincs jobb diagnosztikai eszközünk. A szívindex kvantitatív mérése ebben a betegcsoportban nem megbízható a változatos intrakardiális söntök miatt, a termodilúciós mérések a kissúlyú szívműtéten átesett gyermekekben technikailag is nehezen kivitelezhetők és validáció hiányában interpretációjuk is kérdéses (117,118). A potenciális biokémiai vagy biofizikai markerek felhasználása az LCOS diagnózisára egyelőre nem megoldott és vitatott kérdés (119-121). A regionális szöveti oxigenizáció noninvazív mérése (pl. közeli infravörös spektroszkópia) az LCOS diagnosztikájában is sok sikerrel kecsegtetett,

azonban az utóbbi években nem sikerült egyértelműen bemutatni a klinikai használhatóságát (122,123). Az LCOS kezelési lehetőségei – preload és afterload optimalizáció, farmakológiai és nem-farmakológiai beavatkozások, stb. – között találunk olyan ún. „helyettesítő markereket”, melyek használata pontosíthatja a diagnózist. Az LCOS meghatározására használt változók közt szerepel a katekolamin támogatás mértékének a növelése, új inotróp gyógyszer alkalmazása, vagy mechanikai keringéstámogatás elindítása (124).

Az LCOS meghatározására az általános használt klinikai jeleken kívül (tachycardia, hepatomegália, szívmegállás) a két egymást követő artériás vérgázanalízisben mérhető bázistöbblet -4 mmol/l alatti vagy a laktátszint 2 mmol/l feletti értékét, a vizeletkiválasztás (UO) 1 ml/kg/h alatti szintjét, a VIS 20 feletti értékét, valamint a mechanikai keringéstámogatás elindítását használtuk.

5.2.3. Az elhúzódó gépi lélegeztetés definiálása

Az elhúzódó gépi lélegeztetést (PMV) a 72 óránál hosszabb ideig respirátoron lévő betegek esetén mondtuk ki. Ennek az önkényesen megválasztott vágópontnak a létjogosultságát az adta, hogy a betegek 75%-a sikeresen extubálásra került a vizsgálati periódus végére, emellett korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy a medián lélegeztetési idő 3 nap volt, és ez alatt az idő alatt a komplex beavatkozáson átesett gyermekek gépről való levétele is általában lehetséges is volt (106,125-127).

5.2.4. Az akut veseelégtelenség definiálása

Az AKI-t legegyszerűbben a glomerulus filtrációs ráta hirtelen romlásával definiálhatjuk, melyet klinikailag a CCl csökkenése, a SCr emelkedése, illetve a dialízis szükségessége jellemez (72). A nemzetközi szakirodalomban körülbelül harminc különböző módon definiálják a veseelégtelenséget. Ez nem csak amiatt jelent problémát, mert megnehezíti a kutatási eredmények összehasonlítását az egyes tanulmányok között, hanem bonyolítja az adatgyűjtést és sokszor szinte ellehetetleníti a betegek egységes besorolását is (73). A fenti ellentmondások feloldására, a vizsgálatok következetes

feldolgozhatóságának és eredményeik összehasonlíthatóságának elősegítésére a 2004-es Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) konszenzus konferencia egy multidimenzionális AKI klasszifikációs rendszert dolgozott ki, melyet RIFLE-nek neveztek el (73). Ez egy angol kifejezésekből álló mozaikszó: **R**isk of renal disease, **I**njury to the kidney, **F**ailure of kidney function, **L**oss of kidney function, **E**nd stage kidney disease. A világszerte elterjedt és azóta a további AKI vizsgálatok végpontjaként használt rendszer a fellépő veseelégtelenséget három kategória (Risk, Injury, Failure) szerint súlyozza a vesefunkciók dinamikus változásának megfelelően, és a közelmúltban módosították olyan módon, hogy gyermekeknél is megfelelően alkalmazható legyen (pediatric /p/ RIFLE). (11. *táblázat*)

11. táblázat: A pRIFLE beosztás

pRIFLE kategória	***Vesefunkció /becsült CCl/***	***Vizelet mértéke***
Risk	A CCl 25%-os csökkenése	<0.5 mL/tskg/h 8órán át
Injury	A CCl 50%-os csökkenése	<0.5 mL/tskg/h 16 órán át
Failure	A CCl 75%-os csökkenése, vagy CCl<35 ml/min/1,73m²	<0.3 mL/tskg/h 24 órán át, vagy anuria 12 órán keresztül
Loss	A vesefunkció teljes kiesése legalább négy hét erejéig	
ESKD	End Stage Kidney Disease: a vesefunkció teljes kiesése legalább három hónapig	

Egy más megfontolásból született, de koncepciójában hasonló klasszifikáció az Acute Kidney Injury Network által kidolgozott AKIN rendszer (128), mely három kivétellel megfelel a RIFLE-nek: 1) a kategóriák neve R, I, F helyett 1, 2, 3; 2) az 1-es stádium definiálható egy legalább 0,3 mg/dl-es (26,4 µmol/l) SCr-szint emelkedéssel is; és 3) a dialízisre szoruló betegek SCr-szint változástól függetlenül besorolandók a 3-as stádiumba. Továbbá az AKIN kiköti, hogy a SCr-szint változásnak a posztoperatív szak első 48 órájában kell megtörténnie. *(12. táblázat)*

12. táblázat: Az AKIN beosztás

AKIN stádium	*Vesefunkció /SCr/*	*Vizelet mértéke*
1	A SCr-szint a normál érték 150-200%-a, vagy a növekedés ≥ 26,4 µmol/l (0,3 mg/dl)	<0.5 mL/tskg/h 6 órán át
2	A SCr-szint a normál érték 200-300%-ra növekszik	<0.5 mL/tskg/h 12 órán át
3	A SCr-szint a normál érték legalább 3-szorosára növekszik, vagy a SCr ≥ 354 µmol/l, vagy az emelkedés mértéke 6 órán belül ≥ 44 µmol/l, illetve a dilaízis szükségessége	<0.3 mL/tskg/h 24 órán át, vagy anuria 12 órán keresztül

A fenti két kategorizálási rendszer egyfajta egyesítése a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) jelenleg érvényes ajánlása, mely felnőtt vizsgálatok gyermekekre adaptálásával, illetve egy 150 fős pRIFLE alapú egycentrumos vizsgálat eredményeire alapozva született (129,130). A KDIGO rendszer az AKIN SeCr alapú kategorizálási módszerét használja, azonban a pRIFLE-höz hasonlóan a CCl 35 ml/min/1,73m^2 alá csökkenését ugyanúgy a III. kategóriájába sorolja.

5.3. A folyadékegyensúly és túltöltés meghatározása

A folyadékegyensúly meghatározására a betegek összes folyadékbevitelét,- és vesztését regisztráltuk a perioperatív időszak 72 órájában. Ez magában foglalta a bevitt krisztalloid és kolloid oldatok mellett, a parenterális és szájon át történő táplálással bejutatott folyadékokat, illetve a transzfúziót. Ebből levonásra került az összes draineken, mellkasi csöveken, a székletként és vizeletként elveszített folyadékmennyiség, valamint a vérvételhez társuló és aktívként megjelenő vérzés is. Vizsgálatunk karakterisztikájából fakadóan a betegek folyadék adatai minőségének biztosítása elsődleges fontosságú volt, ezért különös hangsúlyt fektettünk azok pontosságának ellenőrzésére. Az adatbázis felépítése során – ekkora esetszámnál nem elhanyagolható erőfeszítést nem kímélve – az altatási jegyzőkönyvek áttekintésével az összes intraoperatívan alkalmazott kolloid, krisztalloid oldatot és vérkészítményt regisztráltuk,

a vizsgálati periódusban szereplő három posztoperatív nap intenzív osztályos lázlapjairól pedig részletes folyadék adatokat nyertünk. Az óránként lejegyzett folyadékegyensúly adatokat napi összesítésben és ml/kg-ként használtuk fel. A betegek napi folyadékegyensúly adatait felhasználva a napi folyadéktúltöltést a következőképpen számoltuk ki:

$$\text{Folyadéktúltöltés (\%)} = \frac{\text{Teljes folyadékbevitel (l)-Teljes folyadékvesztés (l)}}{\text{Testtömeg (kg)}} \times 100$$

A fenti képlet alapján elmondható, hogy 5%-os folyadéktúltöltés 50ml/kg folyadéktöbbletnek felel meg. A betegek testtömegének a kórházi felvételkor, vagy az intenzív osztályon mért legfrissebb testtömeget vettük. A kumulatív folyadéktúltöltés (cFO) számolása a posztoperatív időszakban addig elért napi FO-k összegeként történt:
cFO a műtét napján = intraoperatív folyadékegyensúly + FO a műtét napján.
cFO az első posztoperatív napon = cFO a műtét napján + FO az első posztoperatív napon.
cFO a második posztoperatív napon = cFO az első posztoperatív napon + FO a második posztoperatív napon.

5.4. A vizeletelválasztás meghatározása

A vizeletelválasztás mennyiségének meghatározása az óradiurézis adatok alapján, számolása ml/kg/h szerint történt.

5.5. A becsült kreatinin clearance meghatározása

A clearance a vizsgált anyagnak az a mennyisége, melyet a vese a plazmából egységnyi idő alatt megtisztít. Értéke a glomeruláris filtráció növekedésével, a tubuláris kiválasztás és a szintézis fokozódásával nő, a tubuláris reabszorpció és a kiválasztás során történő lebomlás mérséklődésével pedig csökken. Ha a clearance mértéke egyenlő a GFR-el akkor az adott anyag nem reabszorbálódik, szekretálódik vagy bomlik, azonban szabadon filtrálódik. Amennyiben kisebb, mint a GFR, az anyag a filtráció mellett vissza is szívódik, ha nagyobb, akkor szekréció is megfigyelhető (131).

A becsült CCl kiszámításához a Schwartz-formulát alkalmaztuk (132):

$$eCCl\ (ml/min/1{,}73m^2) = \frac{k \times \text{testmagasság (kg)}}{\text{plazma kreatinin (mg/ml)}}$$

k változó értéke egy évnél fiatalabb csecsemőknél 0,45, a 12 évnél idősebb fiú gyermekeknél 0,7, minden más gyermek esetén 0,55 volt.

5.6. Statisztikai módszereinkről általánosan

Adatbázisunkban a következők szerint soroltuk a változókat öt csoportba: kardiológus által meghatározott pre- és posztoperatív adatok, sebészi adatok, aneszteziológiai adatok, valamint egy intenzív terápiás szakorvos konszekutívan dokumentált változói. Az adatok összegzése céljából leíró statisztikát alkalmaztunk, azokat először eloszlás szerint elemeztük. A kigyűjtött adatokat kategorikus és folytonos változóként kezeltük, előbbieket gyakorisággal és százalékos értékkel, utóbbiakat parametrikus esetben átlaggal és standard deviációval (SD), nonparametrikus esetben mediánnal (med) és 25%-75% közötti interkvartilis tartománnyal (IQR) tüntettük fel. A hiányos adatokkal bíró betegeket – különös tekintettel a kiindulási változókra és a klinikai eredményekre – kizártuk a vizsgálatunkból.

Folyamatos változók esetén a szövődményekkel rendelkező és azoktól mentes betegek összehasonlítására Mann-Whitney U-próbált alkalmaztunk.

A folyadék túltöltés rizikóját a halálozásra, alacsony perctérfogat szindrómára és elhúzódó gépi lélegeztetésre többváltozós logisztikus regresszióval határoztuk meg. Az adatsor modellezésére, a modellszelekcióra és a legjobban illeszkedő végső modell kiválasztására az Akaike információs kritérium módszert alkalmaztuk a visszafelé haladó (backward stepwise) regressziós lépések során. A folyadék túltöltést leíró változók a végső modellekhez lettek hozzáadva.

A mortalitás és elhúzódó gépi lélegeztetés rizikófaktorainak meghatározására az első modell a következő változókat tartalmazta: CPB idő (perc), műtét hossza (perc), preoperatív inotróp alkalmazás, késleltetett mellkaszárás, RACHS pontszám, akut műtét, a kor logaritmikus transzformációja, mély hipotermiás szívmegállás (DHCA), testsúly (kg), intraoperatív VVT felhasználás (ml/kg), intraoperatív FFP felhasználás (ml/kg), intraoperatív aprotinin alkalmazása, legmagasabb VIS pontszám, nem (férfi),

aortalefogás ideje (perc), NO alkalmazása, vérvesztés a műtét napján (ml/kg), RRT alkalmazása, LCOS megjelenése és posztoperatív súlyos infekció fellépte. A mortalitás rizikófaktorait leíró végső modellben maradt nem szignifinkáns változók a legmagasabb VIS pontszám, a férfi nem és a posztoperatív súlyos infekció voltak, melyek nem kerültek feltüntetésre. A PMV rizikófaktorait leíró végső modellben maradt nem szignifinkáns változók az intraoperatív FFP felhasználás (ml/kg) és a műtét napján mért vérvesztés (ml/kg) voltak, melyek nem kerültek feltüntetésre.

Az LCOS rizikófaktorainak meghatározására az első modell a fentieken kívül (az intraoperatív aprotinin felhasználás, az aortalefogási idő (perc) és a posztoperatív infekció nélkül) a következő változókat tartalmazta: intraoperatív ultrafiltráció használata és a legmagasabb mért SCr érték (µmol/l). Az LCOS rizikófaktorait leíró végső modellben maradt nem szignifinkáns változók az intraoperatív VVT felhasználás (ml/kg), az intraoperatív FFP felhasználás (ml/kg), az intraoperatív NO adás és az intraoperatív ultrafiltráció voltak, melyek nem kerültek feltüntetésre.

A második posztoperatív napon az 5%-nál nagyobb cFO rizikófaktorainak meghatározására szintén többváltozós logisztikus regressziót alkalmaztunk. Az első modell a következő változókat tartalmazta: nem (férfi), a kor logaritmikus transzformációja, testsúly (kg), preoperatív inotróp alkalmazás, preoperatív SCr szint (µmol/l), RACHS pontszám, akut műtét, CPB idő (perc), DHCA, intraoperatív VVT felhasználás (ml/kg), intraoperatív FFP felhasználás (ml/kg), intraoperatív ultrafiltráció alkalmazása, késleltetett mellkaszárás, legmagasabb VIS pontszám, legmagasabb posztoperatív SCr érték (µmol/l), NO alkalmazása, vérvesztés a műtét napján (ml/kg), RRT, LCOS. Az 5%-nál nagyobb folyadék túltöltés rizikófaktorait leíró végső modellben maradt nem szignifinkáns változók a a CPB idő (perc) és a RRT voltak, melyek nem kerültek feltüntetésre.

A folyadéktúltöltés, mint folyamatos változó rizikófaktorainak meghatározására lineáris regressziót alkalmaztunk. A folyadék túltöltés rizikófaktorait leíró végső modellben maradt nem szignifinkáns változók a kor (logaritmikusan transzformálva), a férfi nem, a CPB idő (perc) és a DHCA voltak, melyek nem kerültek feltüntetésre. A végső modell statisztikailag szignifikáns volt ($F=21,164$; igazított $R^2 = 0,347$; $p<0,001$), nem fordult elő elsőrendű lineáris autokorelláció ($d=1,967$) és multikollinearitás.

A túlélési adatok vizualizációjára Kaplan-Meier log-rank páronkénti

összehasonlítást alkalmaztunk.

Receiver operating characteristic (ROC) elemzéssel és az area under curve (AUC) számolásával állapítottuk meg, hogy a pRIFLE, AKIN, KDIGO besorolás különböző életkorban milyen mértékben képes a mortalitási és dialízisre való hajlam becslésére.

6. EREDMÉNYEK

6.1. Betegeink bemutatása

Az 1520 vizsgált betegből 90 meghalt, 370 betegnél (25,4%) alakult ki LCOS és 102 beteg (6,7%) szorult RRT alkalmazására. 22 beteg (1,3%) halt meg a műtét napján, 21 beteg (1,3%) az első, 6 beteg (0,4%) pedig a második napon hunyt el, ezáltal a az összes halálozás 54%-a a vizsgált periódus alatt történt. A műtét napján dialízisre szoruló betegek magasabb intraoperatív folyadékegyensúllyal rendelkeztek (ml/kg, 20.3±25.3 vs 24.16±41.1; p = 0.004). 121 beteg (7,3%) érte el a KDIGO I-es; 29 beteg (1,7%) a II-es, és 114 beteg (6,8%) érte el a KDIGO III-as szintjét. Azok közül a 153 beteg közül, akiknek a cFO-ja 5%-nál magasabb volt a második posztoperatív nap végén 30-an (20%) voltak újszülöttek, 35-en (23%) estek át akut vagy sürgető műtéten, 20-nak (13%) univentricularis vitiuma volt, 9 beteg (6%) esett át artériás switch, 10 beteg (7%) módosított Blalock-Taussig shunt és 10 beteg (7%) Norwood-műtéten (13. táblázat).

A posztoperatív időszak második napjának végén 1367 betegnek (89,9%) volt 5%-nál alacsonyabb; 120 betegnek (7,8%) volt 5% és 10% közötti, és 33 betegnek (2,1%) volt 10% feletti cFO-ja. Az 5%-nál nagyobb cFO-val rendelkező betegek fiatalabbak voltak, alacsonyabb testsúllyal rendelkeztek, komplexebb műtéteken estek át, nagyobb volt körükben a cianotikus vitiumok aránya, hosszabb CPB és aortalefogási időkkel (14. táblázat).

13. táblázat: Az elvégzett beavatkozások száma a folyadék túltöltés és dialízis szerint (VSD: kamrai szeptum defektus; cFO: kumulatív folyadék túltöltés; ASO: arteriás switch műtét)

Beavatkozás	n	%	cFO <5%	cFO > 5%	Dialízis
Artériás switch műtét	68	4.1	65	3	8
Bidirekcionális Glenn műtét	41	2.5	41	0	2
Norwood beavatkozás	37	2.2	31	6	11
ASO + VSD korrekció	33	2	31	2	9
Fallot-tetralógia korrekció ventrikulotómiával	33	2	32	1	0
Fontan-beavatkozás (fenesztrált)	26	1.6	21	5	11
Fontan-beavatkozás (nem fenesztrált)	26	1.6	23	3	0
Ross-beavatkozás	26	1.6	26	0	1
Fallot-tetralógia korrekció ventrikulotómia nélkül	21	1.3	21	0	2
Fallot-tetralógia korrekció (jobb kamra-a. pulmonalis összeköttetéssel)	16	1	15	1	1

14. táblázat: Demográfiai adatok az 5%-os folyadéktúltöltés szerint (cFO: kumulatív folyadék túltöltés; eCCL: becsült kreatinin-clearance; RACHS: Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery; CPB: cardiopulmonalis bypass; VIS: vazoaktív inotróp pontszám)

	cFO <5%	**cFO >5%**	**p**
	n=1367 (90%)	n=153 (10%)	
Kor (napok)	448 (169-2037)	151 (47-453)	<0.001
Férfi nem, n (%)	868 (55)	59 (67.8)	0.019
Súly (kg)	8.4 (4.9-17)	4.3 (3.1-9.1)	<0.001
Preop. eCCl (ml/min/1.73m2)	87 (61-111)	64 (45-88)	<0.001
Cianotikus vitium, n (%)	508 (32.2)	43 (49.4)	0.001
RACHS pontszám 1-2	955 (60.6)	24 (27.6)	<0.001
RACHS pontszám 3-6	620 (39.4)	63 (72.4)	<0.001
CPB idő (min)	78 (54.5-129)	131 (107-191)	<0.001
Aortalefogás ideje (min)	39 (25-71)	69 (49-84)	<0.001
Maximális VIS pontszám	6 (0-18)	26 (13-46.5)	<0.001
Legalacsonyabb vizeletelválasztás (ml/kg/h)	2.6 (1.9-3.4)	1.69 (0.6-2.6)	<0.001

6.2. A folyadékegyensúly, -és túltöltés mértékének kapcsolata a posztoperatív szövődményekkel

A betegek napi folyadékadatait illetve vizeletmennyiségeit a szövődmények szerint csoportosítva a 15. táblázatban mutatjuk be. A szövődménymentes betegekhez képest a RRT-re szoruló betegeknek magasabb intraoperatív, a műtét napján és az első posztoperatív napon, illetve alacsonyabb második posztoperatív napon mért folyadék

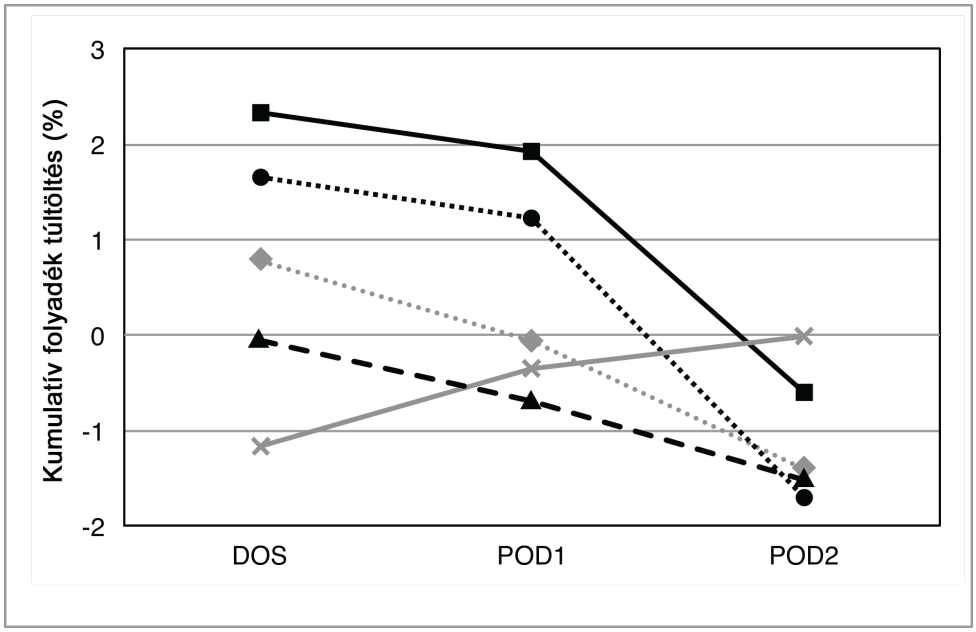
egyensúlyuk és cFO-juk volt. A szövődménymentes betegekhez képest a posztoperatív LCOS-ban szenvedő betegeknek magasabb intraoperatív, a műtét napján, illetve alacsonyabb második posztoperatív napon mért folyadékegyensúlyuk és cFO-juk volt. A szövődménymentes betegekhez képest a hosszú lélegeztetésre szoruló betegeknek magasabb folyadékegyensúlyuk és cFO-juk volt a műtét napján.

A szövődménymentes betegeknél az elhunytaknak a műtét napján, és az első posztoperatív napon is alacsonyabb volt a mért UO. A posztoperatív LCOS-ban szenvedő betegeknek magasabb UO-ja volt az első és második posztoperatív napon. A dialízisre szoruló betegeknek mindhárom posztoperatív napon alacsonyabb volt a mért UO. A KDIGO beosztás alapján a II-es és III-as stádiumot elérő betegeknek mind az első, mind a második posztoperatív napon alacsonyabb volt a mért UO. A hosszú lélegeztetésre szoruló betegeknek a műtét napján alacsonyabb, míg az első és második posztoperatív napon magasabb volt a mért UO.

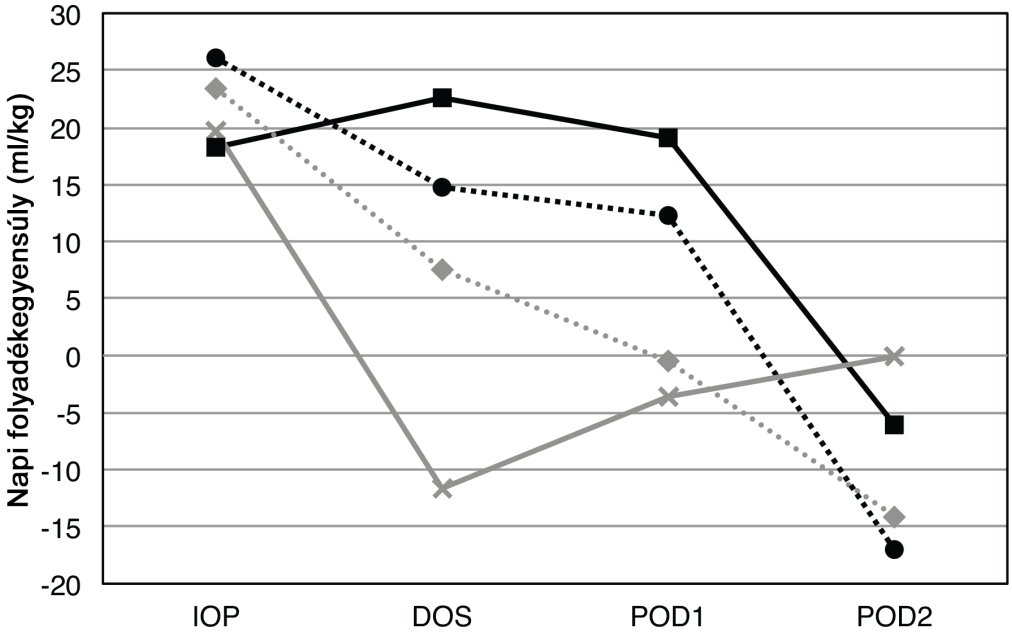
A komplikációmentes betegekhez képest az elhunytaknak magasabb folyadékegyensúlyaik és cFO-juk volt a műtét napján és az első posztoperatív napon (15. táblázat, 4. és 5. ábra).

15. táblázat: Folyadék és vizeletkiválasztás adatok a kimenetelek függvényében (félkövéren a szövődménymentes betegektől szignifikánsan eltérő értékek; IOP: intraoperatív; DOS: műtét napja; POD: posztoperatív nap; FO: folyadék túltöltés; LCOS: alacsony perctérfogat szindróma; PMV: elhúzódó gépi lélegeztetés)

	Elhunytak	**LCOS**	**Dialízis**	**KDIGO II+III**	**PMV**	**Szövődménymentesek**
	n=90 (5,9%)	n=370 (24,3 %)	n=102 (6,7%)	n=143 (9,4%)	n=427 (28%)	n=729 (47,9%)
Folyadékegyensúly						
IOP (ml/kg)	22,5 (4,3-39,2)	**21,7 (9,7-40,7)**	**32,2 (10,5-49,2)**	**25,0 (10,5-39,6)**	21,4 (8,9-39,5)	16,9 (7,9-27,6)
DOS (ml/kg)	**16,9 (-12,5-48,0)**	**16 (-12,9-43,2)**	**12,3 (-17,5-39,3)**	**21,9 (-8,7-48,5)**	**0,5 (-23,8-28,8)**	-10,3 (-23,5-0,1)
POD1 (ml/kg)	**7,6 (-18,8-65,3)**	-3,1 (-24,4-16,3)	**5,2 (-16,1-35,5)**	0,2 (-15,3-31,6)	-5,5 (-25,3-12,7)	-1,3 (-17,8-11,4)
POD2 (ml/kg)	-9,0 (-26,6-17,1)	**-13,4 (-44,7-6,1)**	**-14,8 (-48,3-4,8)**	**-20,3 (-52,6-2,3)**	-19,7 (-39,6-0,7)	-0,1 (-15,3-15,1)
Kumulatív FO						
DOS (%)	**2,2 (-1,3-5,0)**	**1,6 (-1,2-4,3)**	**1,2 (-1,7-4,2)**	**2,1 (-0,8-4,8)**	**0,2 (-1,3-2,8)**	-1,0 (-2,3-0,01)
POD1 (%)	**0,7 (-1,8-6,5)**	-0,3 (-2,4-1,6)	**0,5 (-1,6-3,5)**	0,1 (-1,5-3,1)	0,5 (-1,5-2,2)	-0,1 (-1,7-1,14)
POD2 (%)	-0,5 (-5,5-2,1)	**-1,3 (-4,4-0,6)**	**-1,4 (-4,8-0,4)**	**-2,0 (-5,2-0,2)**	**0,1 (-1,9-1,1)**	0,01 (-1,5-1,5)
Vizeletkiválasztás						
DOS (ml/kg/h)	**3,0 (1,4-3,7)**	2,5 (1,4-3,6)	**1,7 (0,7-3,1)**	1,9 (1,1-2,7)	**3 (1,94-4)**	3,1 (2,1-3,9)
POD1 (ml/kg/h)	**3,7 (0,2-7,1)**	**3,9 (2,5-5,2)**	**1,9 (0,7-4,0)**	**2,4 (0,9-4,0)**	**4,5 (3,1-5,8)**	3,9 (2,7-5,4)
POD2 (ml/kg/h)	6,5 (0,2-10,1)	**4,4 (2,6-5,8)**	**2,6 (0,9-5,5)**	**3,3 (1,6-5,4)**	**5,1 (3,6-6,4)**	4,1 (2,9-5,7)



4. ábra: A kumulatív folyadék túltöltés a szövődmények szerint (DOS: műtét napja; POD: posztoperatív nap; négyzet: elhunytak; rombusz: alacsony perctérfogat szindróma; kör: dialízis; háromszög: elhúzódó gépi lélegeztetés; kereszt: komplikációmentes)



5. ábra: A napi folyadékegyenlegek a szövődmények szerint (IOP: intraoperatív; DOS: műtét napja; POD: posztoperatív nap; négyzet: elhunytak; rombusz: alacsony perctérfogat szindróma; kör: dialízis; háromszög: elhúzódó gépi lélegeztetés; kereszt: komplikációmentes)

6.3. A posztoperatív szövődmények előfordulásának részletes elemzése

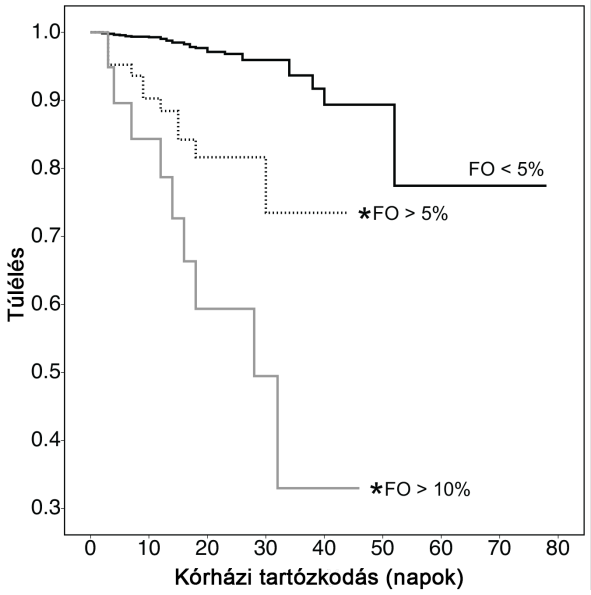
6.3.1. Mortalitás

A zavaró változókra történő illesztés után a műtét napján mért cFO független változója maradt a halálozásnak; a cFO minden egyes százalékával a halálozás bekövetkeztének esélye 14 %-os emelkedést mutatott (16. táblázat). A halálozás legfőbb prediktoraként az LCOS előfordulása 14-szeresére növelte a halál bekövetkeztének esélyét.

16. táblázat: A halálozás többváltozós logisztikus regresszió modellje

Prediktorok	Illesztett OR (95% CI)	p
Kor (log)	0,520 (0,282-0,958)	0,036
Akut műtét	4,682 (1,341-16,34)	0,016
CPB hossza (perc)	1,005 (1,001-1,012)	0,031
Dialízis	2,937 (1,027-8,401)	0,045
Alacsony perctérfogat szindróma	14,08 (2,951-67,199)	0,001
cFO DOS (%)	1,142 (1,008-1,303)	0,041

A kórházban elhunyt betegek közül a második posztoperatív nap végén az 5% cFO-t el nem érő betegek átlagos túlélési ideje 67,7 nap volt (95% CI, 62,1–73,4), míg az 5% és 10% közötti cFO-t elérő betegeknek 39,9 nap (95% CI, 35,6–44,3; p=0,03), az 5%-ot meghaladó cFO-t elérő betegeknek pedig 35,6 nap volt (95% CI, 23,2–48,1; p<0,001) (6. ábra).



6. ábra: Az elhunyt betegek átlagos túlélési ideje a túltöltés mértéke szerint (*-gal a statisztikailag szignifikáns eltérés; FO: folyadék túltöltés)

6.3.2. Az alacsony perctérfogat szindróma

A zavaró változókra történő illesztés után a műtét napján mért cFO független prediktora maradt az alacsony perctérfogat szindróma kialakulásának; a cFO minden egyes százalékával a LCOS bekövetkeztének esélye 21%-os emelkedést mutatott (17. táblázat). Az alacsony perctérfogat szindróma megjelenésének legfőbb prediktora, a dialízis alkalmazása 5-szörösére növelte előfordulásának esélyét.

17. táblázat: Az alacsony perctérfogat szindróma többváltozós logisztikus regresszió modellje (CPB: cardiopulmonalis bypass; DOS: műtét napja, cFO: kumulatív folyadék túltöltés; VIS: vazoaktív inotróp index)

Prediktorok	**Illesztett OR (95% CI)**	**p**
CPB hossza (perc)	1,005 (1,001-1,009)	0,046
Késleltetett mellkas zárás	2,314 (1,24-4,317)	0,008
Dialízis	6,206 (2,152-17,899)	0,001
Vérvesztés DOS (ml/kg)	1,018 (1,005-1,032)	0,007
Legmagasabb VIS pontszám	1,017 (1,004-1,03)	0,009
cFO DOS (%)	1,149 (1,059-1,246)	0,001

6.3.3. Az elhúzódó gépi lélegeztetés

A zavaró változókra történő illesztés után a második posztoperatív napon mért cFO független prediktora volt a 72 óránál hosszabb gépi lélegeztetés előfordulásának; a cFO minden egyes százalékával a bekövetkeztének esélye 1,2%-os emelkedést mutatott (18. táblázat). Az elhúzódó lélegeztetés legfőbb prediktoraként az alacsony perctérfogat szindróma megjelenése több, mint 7-szeresére növelte előfordulásának esélyét.

18. táblázat: Az elhúzódó gépi lélegeztetés többváltozós logisztikus regresszió modellje (cFO: kumulatív folyadék túltöltés; POD2: második posztoperatív nap; VIS: vazoaktív inotróp index)

Prediktorok	Illesztett OR (95% CI)	p
Kor (log)	0,545 (0,352-0,845)	0,007
Késleltetett mellkas zárás	3,402 (1,542-7,504)	0,002
Posztoperatív infekció	8,792 (3,926-19,686)	<0,001
Legmagasabb VIS pontszám	1,005 (1,005-1,045)	0,016
Alacsony perctérfogat szindróma	7,363 (4,035-13,434)	<0,001
cFO POD2 (%)	1,012 (1,005-1,032)	0,025

6.3.4. Akut veseelégtelenség

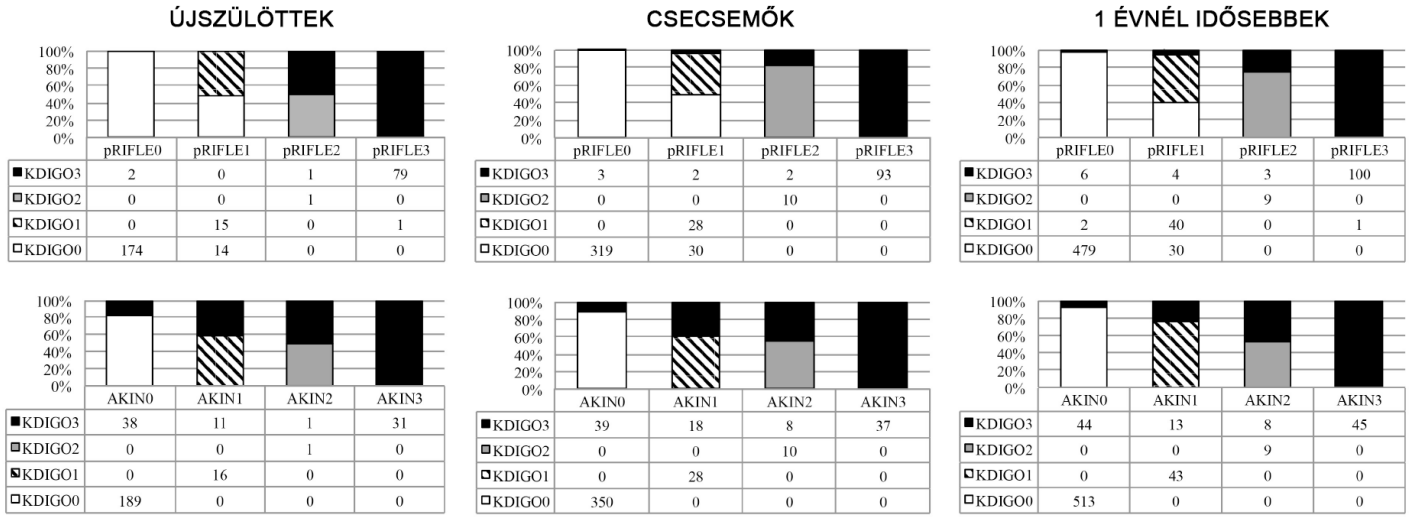
A teljes beteganyagot vizsgálva mortalitás és a pRIFLE Failure kategóriája (OR: 13,6, 95% CI: 7-26,3, p< 0,001), az AKIN III. fokozata (OR: 38,3, 95% CI: 20,6-70,9, p< 0,001) és a KDIGO III. fokozata (OR: 18,8, 95% CI: 9,6-36,6, p< 0,001) között találtunk összefüggést. ROC analízist követően a mortalitás előrejelzését illetően az összes korcsoportban a görbe alatti terület a pRIFLE rendszer esetén 0,78, az AKIN és a KDIGO esetén pedig 0,81 volt. A korcsoportok szerinti mortalitást vizsgálva az újszülöttek esetében az AKIN, a csecsemőket tekintve a pRIFLE, az egy évnél idősebb gyermekeket nézve pedig a KDIGO bizonyult a legmegbízhatóbbnak (19. táblázat). Az RRT szükségességét az ROC analízis alapján legjobb arányban a pRIFLE rendszer jelezte előre. Az AKIN és a KDIGO rendszerek a dializált betegeket automatikusan a harmadik

kategóriába sorolja, így az összehasonlításokat elvégeztük e feltétel nélkül, és azt találtuk, hogy kisebb prediktivitással bírtak, mint a pRIFLE (19. táblázat és 7. ábra).

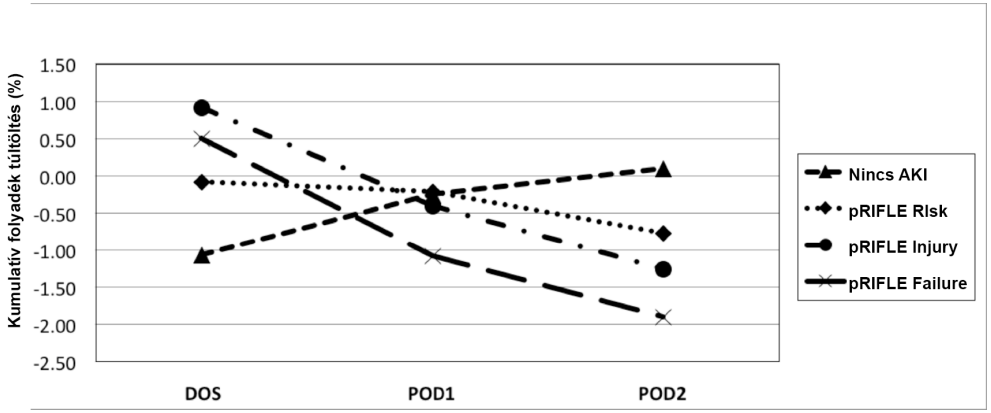
A pRIFLE osztályozás alapján a közepes súlyosságú (Injury) AKI betegek szignifikánsan több folyadékot kaptak a műtét alatt. A normális veseműködésű betegekhez képest mindhárom súlyossági fokozatot elérő gyermekeknek szignifikánsan magasabb volt volt a műtét napján mért folyadékegyensúlya. Az enyhe és a súlyos fokozatú veseelégtelenség kritériumát kimerítő betegek esetében a második posztoperatív napon mért folyadékegyensúly szignifikánsan alacsonyabb volt a vesekárosodás jeleit nem mutató betegekhez képest, ami a felesleges folyadék eliminációjának elégtelenségére utal. Mindhárom pRIFLE kategóriát elérő betegek magasabb kumulatív folyadék túltöltéssel rendelkeztek a műtét napján a kielégítő vesefunkciójú gyermekekhez képest. A második posztoperatív napon, bár az enyhe és súlyos fokú veseelégtelenség kritériumát kimerítő betegekben alacsonyabb volt a túltöltés mértéke, eredményeink alapján a felesleges folyadék eliminációjának kinetikája így sem érte el megfelelő mértéket. A vizeletelválasztás mértéke a várakozásoknak megfelelően a műtét napján az enyhe és közepes vesekárosodást mutató betegekben szignifikánsan alacsonyabb volt. (20. táblázat és 8. ábra).

19. táblázat: Adjusted risk modell a mortalitás és a dialízis összefüggéseiben
(Félkövéren szedve az adott korcsoport legmagasabb AUC értéke. AUC: görbe alatti terület; C.I.: konfidencia intervallum; RRT: vesepótló kezelés)

			Összes beteg	**Újszülött**	**Csecsemő**	**Egy évnél idősebb gyerek**
Mortalitás	**AKIN**	AUC	**0,81**	**0,83**	0,8	0,8
		(95% C.I.)	(0,74-0,88)	(0,7-0,95)	(0,67-0,92)	(0,68-0,91)
		p-érték	0,001	0,001	0,001	0,001
		Szenzitivitás	71%	76%	70%	69%
		Specificitás	84%	84%	82%	85%
	pRIFLE	AUC	0,78	0,78	**0,81**	0,73
		(95% C.I.)	(0,71-0,85)	(0,66-0,89)	(0,72-0,91)	(0,61-0,86)
		p-érték	0,001	0,001	0,001	0,001
		Szenzitivitás	78%	82%	88%	67%
		Specificitás	70%	65%	69%	74%
	KDIGO	AUC	**0,81**	0,81	0,79	**0,81**
		(95% C.I.)	(0,75-0,87)	(0,72-0,91)	(0,69-0,90)	(0,70-0,91)
		p-érték	0,001	0,001	0,001	0,001
		Szenzitivitás	82%	89%	80%	78%
		Specificitás	75%	69%	74%	78%
Dialízis	**pRIFLE**	AUC	**0,87**	**0,85**	**0,89**	**0,86**
		(95% C.I.)	(0,83-0,91)	(0,78-0,92)	(0,85-0,94)	(0,79-0,92)
		p-érték	0,001	0,001	0,001	0,001
		Szenzitivitás	91%	92%	96%	87%
		Specificitás	72%	67%	70%	76%
	AKIN (RRT nélkül)	AUC	0,75	0,70	0,78	0,76
		(95% C.I.)	(0,69-0,81)	(0,58-0,83)	(0,67-0,88)	0,66-0,86)
		p-érték	0,001	0,001	0,001	0,001
		Szenzitivitás	60%	52%	65%	63%
		Specificitás	87%	88%	86%	87%
	KDIGO (RRT nélkül)	AUC	0,5	0,51	0,52	0,46
		(95% C.I.)	(0,44-0,55)	(0,40-0,62)	(0,42-0,62)	(0,38-0,55)
		p-érték	0,99	0,8	0,6	0,4
		Szenzitivitás				
		Specificitás				



7. ábra: A különböző kategorizálási rendszerek által detektált betegek száma korcsoportonként (n, betegek száma)



8. ábra: A kumulatív folyadék túltöltés a posztoperatív napokon a pRIFLE kategóriák szerint (AKI: akut vesekárosodás; IOP: intraoperatív; DOS: műtét napja; POD: posztoperatív nap)

20. táblázat: A betegek folyadékegyensúlya, kumulatív folyadék túltöltés mértéke és a napi átlagos vizeletkiválasztás mértéke a pRIFLE kategóriák szerint (Félkövérrel szedve a szignifikáns eltérések az AKI nélküli betegekhez képest. cFO: kumulatív folyadék túltöltés; AKI: akut vesekárosodás; IOP: intraoperatív; DOS: műtét napja; POD: posztoperatív nap)

	Nincs AKI	**pRIFLE Risk**	**pRIFLE Injury**	**pRIFLE Failure**
	n=1029	n=173	n=26	n=282
Folyadékegyensúly IOP (ml/kg)	18,04 (8,55-28,6)	18,2 (6,11-39,21)	**30,33 (6,32-42,82)**	20,58 (6,7-41,66)
Folyadékegyensúly DOS (ml/kg)	-10,8 (-29,6-1,4)	**-2,65 (-18,08-17,2)**	**21 (-1,3-32,05)**	**6,3 (-18,2-29)**
Folyadékegyensúly POD1 (ml/kg)	-3,3 (-20,8-10,4)	-3,25 (-20,63-10,98)	-3,9 (-17,8-29,45)	-11,9 (-30,6-12,6)
Folyadékegyensúly POD2 (ml/kg)	0,9 (-15,8-15,8)	**-7,85 (-19,83-7,33)**	-15,4 (-39,3-5)	**-19,2 (-38,9-0,7)**
cFO DOS (%)	-1,08 (-2,96-0,14)	**-0,26 (-1,81-1,72)**	**2,1 (-0,13-3,2)**	**0,63 (-1,82-2,9)**
cFO POD1 (%)	-0,33 (-2,08-1,04)	-0,33 (-2,06-1,09)	-0,39 (-1,78-2,94)	-1,19 (-3,06-1,26)
cFO POD2 (%)	0,09 (-1,58-1,58)	**-0,78 (-1,98-0,73)**	-1,54 (-3,93-0,5)	**-1,92 (-3,89-0,07)**
Vizeletkiválasztás DOS (ml/kg/h)	3,06 (2,29-3,83)	**2,27 (1,7-2,94)**	**2,15 (1,76-2,83)**	2,35 (1,61-3,67)
Vizeletkiválasztás POD1 (ml/kg/h)	4,14 (3,11-5,26)	3,64 (2,78-4,61)	3 (2,12-4,26)	4,45 (2,42-5,68)
Vizeletkiválasztás POD2 (ml/kg/h)	4,42 (3,13-5,46)	3,92 (2,91-5)	4,29 (3,04-5,52)	**5,08 (3,38-6,63)**

6.3.5. Az 5%-ot meghaladó folyadék túltöltés rizikófaktorainak meghatározása

A 21. táblázatban bemutatjuk a vizsgált periódus (72 óra) végén összesített cFO 5%-os, mint klinikailag korábban többször alkalmazott végpont rizikófaktorait. A magasabb testsúly, mint protektív prediktor szerepel a végső modellben, míg a vizsgált periódusban mért legmagasabb SCr szint és vazoaktív inotróp score (VIS), a műtét napján elvesztett vérmennyiség és a LCOS előfordulása, mint független tényezők – utóbbi fennállása esetén több, mint háromszorosára – növelték az 5%-nál nagyobb cFO bekövetkeztének esélyét.

21. táblázat: Az 5%-nál nagyobb folyadék túltöltés többváltozós logisztikus regressziós modellje

Prediktorok	Illesztett OR (95% CI)	p
Testsúly (kg)	0,942 (0,894-993)	0,026
Legmagasabb SCr (µmol/l)	1,012 (1,003-1,021)	0,009
Alacsony perctérfogat szindróma	3,179 (1,298-7,451)	0,009
Vérvesztés DOS (ml/kg)	1,014 (1,004-1,025)	0,015
Legmagasabb VIS pontszám	1,013 (1,005-1,029)	0,042

6.3.6. A folyadék túltöltés rizikófaktorainak meghatározása

A 22. táblázatban a vizsgált periódus végén összesített cFO lineáris regresszióval vizsgált rizikótényezőit mutatjuk be. Független prediktorok voltak: a preoperatív inotróp gyógyszerek alkalmazása, a magasabb intraoperatív VVT felhasználás, a magasabb vérvesztés a műtét napján, a legmagasabb VIS, a legmagasabb SCr szint, a késleltetett mellkaszárás előfordulása, a LCOS megjelenése és az RRT szükségessége.

22. táblázat: A folyadék túltöltés lináris regressziós modellje

Prediktorok	β	95%CI	p
Preoperatív inotróp használat	1,172	0,094-2,250	0,033
Intraoperatív VVT felhasználás (ml/kg)	0,025	0,014-0,036	0,007
Vérveszteség DOS (ml/kg)	0,017	0,004-0,030	0,011
Legmagasabb VIS pontszám	0,021	0,006-0,037	0,008
Legmagasabb SCr szint (µmol/l)	0,010	0,002-0,019	0,022
Késleltetett mellkaszárás	1,120	0,460-1,954	0,003
Alacsony perctérfogat szindróma	1,420	0,554-2,434	<0,001
Dialízis	1,387	0,249-2,525	0,017

7. MEGBESZÉLÉS

Vizsgálatunk eredményei alapján bemutattuk, hogy a szívműtéten átesett gyermekek esetén a korai posztoperatív folyadék túltöltés független prediktív tényezője volt több szövődménynek is. A műtét napján mért magasabb túltöltés összefüggést mutatott a halálozás és más szövődmények létrejöttének emelkedett rizikójával, azonban ez a kapcsolat az első posztoperatív napon lecsökkent, és a második napon mért kumulatív folyadékegyensúly nem különbözött a mortalitás tekintetében. A műtét napján mért, tehát korai pozitív folyadékegyensúly az alacsony perctérfogat szindróma kialakulásával, a késői, második posztoperatív napon mért folyadéktöbblet pedig az elhúzódó lélegeztetéssel állt kapcsolatban. A folyadék túltöltés létrejöttének vizsgálata során a magasabb kreatinin szintet és inotróp követelményt, a korai posztoperatív vérvesztést, és az alacsony perctérfogat szindróma megjelenését azonosítottuk, mint rizikófaktorokat. Eredményeink alapján a klinikailag veszélyes korai posztoperatív folyadéktöbblet mértéke a korábbi vizsgálatok során megállapítottaknál alacsonyabb, elhunyt betegeink háromnegyedének a műtét napján mért legmagasabb folyadéktöbblete 6,03% volt. Korábbi vizsgálatunk eredményei alapján a CCl alapú, és gyermekekre validált pRIFLE rendszer mutatta a legnagyobb szenzitivitást a vesekárosodás korai jelzésére. A posztoperatív vesekárosodás besorolási rendszereinek korcsoportonkénti összehasonlítása során eredményeink alapján a pRIFLE módszer csecsemők esetén az AKIN és KDIGO rendszerekhez képest jobb teljesítményt mutatott a mortalitás, és minden korcsoportban az RRT bevezetésének előrejelzésében. Továbbá megmutattuk, hogy a pRIFLE rendszer mindhárom súlyossági fokozatát elérő betegekben magasabb volt a korai posztoperatív folyadék túltöltés mértéke.

A szívműtéten átesett gyermekek perioperatív ellátását végző szakemberek számára a folyadékegyensúly szoros monitorizálásának fontossága nem újkeletű. A betegek gyógyulásában és a fontos klinikai döntések meghozatalában (pl. dialízis, extubáció) alapvető fontosságú a folyadékbevitel és leadás állandó felügyelete, az egyensúly „optimalizálásának” szinte megszállott hajszolása sokszor megmutatkozik az intenzív osztályos felvételkor és átadásokkor. Bár a gyermek intenzív osztályokon a folyadékok szoros felügyelete szervesen hozzátartozik a terápiához, keveset tudunk a folyadék túltöltés etiológiájáról és a kapcsolódó szövődményeiről. Az intravaszkuláris volumenstátusz és a renális perfúzió meghatározásának bizonytalansága és a releváns

elérendő célértékek hiánya mindennap klinikai kérdések elé állítják a súlyos állapotú beteggekel foglalkozókat.

További nehézségként említhetőek a jelen dolgozatban is vizsgált betegek különlegességei: az alapbetegségként szereplő változatos anatómiai rendellenességeket kísérő funkcionális eltérések mellett mindig megtaláljuk a különböző mértékben fennálló és nehezen meghatározható kóros miokardiális és a kardiopulmonális bypasst követő endoteliális eltéréseket is. Mint látható, a különböző szervrendszerek egymásra hatása és a rövidebb-hosszabb ideig fennálló noxákra adott válaszok szövevényes labirintusában közlekedni és az egész rendszert individuálisan, betegenként megérteni szinte lehetetlen. Amit tehetünk viszont, és a jelen dolgozatban egy ilyen kutatásról számoltunk be, hogy alapvető eszközök használatával (folyadékegyensúly mérés) megvizsgálunk betegcsoportokat és olyan összefüggéseket keresünk, melyek segíthetnek az egyes betegek ellátásában megtalálni az optimális terápiás útvonalat, időben felismerni a szövődmények kialakulásának veszélyét és lépéseket tenni azok ellen.

7.1. A folyadék túltöltés meghatározása

A folyadék túltöltés kritikus állapotú betegekben gyakran fordul elő, minden valószínűség szerint nem csupán az AKI, endothel diszfunkció, vagy a folyadék reszuszcitáció várható következményeként célszerű értékelnünk, hanem a kedvezőtlen kimenetelek egyik önállóan is fontos közvetítőjeként. A folyadékterápia a kritikus állapotú betegek ellátásának egyik alappillére; fontos eszközünk a perctérfogat, szisztémás vérnyomás és a vese perfúziójának helyreállítására, és a szervezet homeosztázisának fenntartására (133,134). A megfelelő folyadékterápia alkalmazásában elengedhetetlen a fennálló patofiziológia ismerete, a folyadék státusz felmérése, a bevitt oldatok helyes kiválasztása, valamint a szöveti perfúzió fenntartása (135).

A folyadék túltöltés, mint klinikai marker vizsgálatakor azonnal szembesülünk több megválaszolatlan, azonban alapvetően fontos problémával; hogyan definiáljuk, és ehhez szervesen kapcsolódva: hogyan mérjük? A gyermekekkel foglalkozó legtöbb irodalom – így a jelen dolgozat is - a Goldstein és munkatársai által 2001-ben leírt definíciót használja, mely az intenzív osztályos tartózkodás során bevitt és kiválasztott

folyadékmennyiség alapján számol (136). A folyadékegyenlegek napi utánkövetése nem egyszerű, és bár az intenzív osztályos rutin észleléshez hozzátartozik, számos kalkulációs hibalehetőséggel, a nem mérhető folyadékveszteség pontatlan becslésével kell számolni, valamint fontos hátránya, hogy nem veszi figyelembe a beteg preoperatív – vagy kórházi tartózkodást megelőző – folyadék státuszát, ami a szívsebészeti gyermek populációban a már meglévő, különböző mértékű szív, és veseelégtelenség, illetve a változatos fejlődési rendellenességek és táplálási nehézségek miatt kiemelten fontos (137). A folyadékegyenleg utánkövetésének másik módszere a betegek súlyának folyamatos mérése: Selewski és munkatársai általános gyermek intenzív osztályos populációban hasznosnak találták a testsúly alapú meghatározást, majd Hazle és munkatársai a két módszert összevetve hasonlóan jól alkalmazhatónak találták gyermek szívsebészeti betegeknél (138,139). Fontos megjegyezni, hogy a testsúly folyamatos méréséhez a megfelelő tárgyi feltételek mellett abban jártas személyzet is szükséges, valamint az intenzív osztályon kezelt beteg esetén a különböző eszközök mellett a pontos mérés nem egyszerű.

Kritikus állapotú felnőtt betegeken végzett vizsgálatok során a 10%-nál magasabb túltöltést összefüggésbe hozták a hosszútávú mortalitással és az AKI előfordulásával (140,141). A 10%-os vágópont vizsgálata gyermekek esetében is pozitív összefüggéseket mutatott a szövődményekkel, ugyanakkor – mint arra a saját vizsgálatunkban is rámutatunk – a túltöltés mértéke, mint negatív prediktor megjelenése egy kevésbé statikus vágópontra enged következtetni (142-144). Saját beteganyagunkon végzett vizsgálatunk alapján a klinikailag releváns túltöltés mértéke valószínűleg 10% alatt van.

7.2. A folyadék túltöltés kezelése

A felesleges folyadékmennyiség eliminációjának egyik alapköve megtartott vesefunkció esetén a vizeletkiválasztás fokozása diuretikum adagolásával. Erre a célra leggyakrabban kacsdiuretikumot, azon belül is furosemidet alkalmazunk, gyermekekben 1mg/kg, maximum 20mg dózisban, bólus adagolással, a klinikai válasznak megfelelő gyakorisággal. A diuretikus terápia során elengedhetetlenül fontos az ionok és sav-bázis háztartás szoros monitorizálása. A kacsdiuretikumok alkalmazása során fellépő kálium

és magnézium veszteség korrekciója rutin feladat az intenzív osztályokon. Az akut veseelégtelenségben szenvedő betegek furosemidre adott válaszkészsége súlyosan lecsökken, ezért magasabb dózisok alkalmazása szükséges, ami növeli a furosemid ototoxikus mellékhatásának esélyét (145). Magas dózisú furosemid alkalmazás során továbbá leírtak myokardiális diszfunkciót is, melyért feltehetőleg gyógyszer által indukált vazokonstrikció a felelős (146).

Kritikus állapotú gyermekekben a hemodinamikai instabilitás, akut vesekárosodás és a folyadék túltöltés megjelenése esetén alkalmazott terápiás modalitás az RRT, azonban ennek optimális időzítése továbbra is kérdéses (147-151). Többszervi elégtelenségben szenvedő gyermekeket vizsgálva az elhunyt betegekben a folyadék túltöltés mértéke nagyobb volt, valamint a súlyosabb mértékű túltöltés a dialízist megelőzően vagy annak indításakor független prediktora volt a mortalitásnak (136,142,152,153). Ugyan gyermekek esetén csak obszervációs vizsgálatok állnak rendelkezésünkre, ezek alapján az eredmények alapján valószínűleg a korán, alacsonyabb küszöb mellett, célorientáltan indított dialízis lehet a helyes eljárás (154). Selewski és munkatársai szívműtéten átesett, extrakorporális membrán oxigenizációval kezelt gyermekeket vizsgálva sem a dialízis alatti folyadék eltávolításának sebességét, sem a túltöltés korrigálását nem találta protektív tényezőnek a mortalitást illetően, eredményeik alapján a folyadék eltávolítása szignifikáns mértékű túltöltés (10%-ban határozták meg) felett nem javította a kimenetelt, ezzel is a prevenciót, a korai felismerést és beavatkozást hangsúlyozva (155). Az RRT választandó modalitásáról (peritoneális, intermittáló vagy folyamatos hemodialízis) ellentmondásos adataink vannak, azonban az extrakorporális folyamatos eljárások száma a gyermek intenzív ellátásban is növekvő tendenciát mutat (147-149,156-159). Saját vizgálatunk eredményei alapján az RRT bevezetése független prediktora volt a halálozásnak, az alacsony perctérfogat szindróma kialakulásának és a második posztoperatív nap végén összesített folyadék túltöltésnek is.

7.3. A folyadéktúltöltés és veseelégtelenség kapcsolata

Krititikus állapotú gyermekekben korábbi vizsgálatok alapján az AKI fellépésére az intenzív osztályos felvételt követően nagyon hamar lehet számítani (130,160-162).

Szívműtéten átesett gyermekekben már a korai kis mértékű (50%-nál kevesebb) SCr szint emelkedés jelezte a későbbi AKI előfordulását, ennek az egyszerű, gyors és olcsó diagnosztikus eljárásnak a használhatóságát bizonyítva (163). Felnőtteken végzett vizsgálatok alapján ismert, hogy az AKI megjelenése komoly prediktora az intenzív osztályról történő elbocsájtást követő mortalitásnak és krónikus vesekárosodás kialakulásának, azonban gyermekek esetén alig áll erről rendelkezésünkre adat (164,165). Azoknál a kritikus állapotú gyermekeknél, akiknél AKI lépett fel, az intenzív osztályos kezelés alatti utolsó mért SCr érték nem tért vissza a bazális szintre, tehát náluk nagyobb valószínűséggel fordulhat elő később krónikus vesekárosodás (160). Egy korábbi vizsgálat eredményei alapján a kórházi tartózkodás során elszenvedett AKI-t túlélő gyermekek fele mutatta 3-5 évvel később a krónikus veseelégtelenség legalább egy jelét (166). Továbbá egy számítógép-asszisztált morfometriás vizsgálat során Rodriguez és munkatársai elhunyt gyermekek veséit vizsgálva a gesztációs időre született gyermekekhez képest a koraszülött csecsemőkben alacsonyabb glomerulus számot figyeltek meg még akkor is, ha megérték a 40-hetes kort, és hasonlót figyeltek meg az AKI-t elszenvedő betegeknél, ami egyrészt az extrauterin glomerulogenezis elégtelenségére, másrészt az ebben a kritikus állapotban elszenvedett vesekárosodás súlyos nefron-szám csökkentő hatására utal (167).

A folyadék túltöltés és veseelégtelenség kapcsolatát szívműtéten átesett gyermekekben vizsgáló kutatások száma a felnőtt szakirodalomban fellelhetőhöz képest sajnos elenyésző, jelenlegi ismereteink kis esetszámú retrospektív vizsgálatok eredményeiből származnak. Hassinger és munkatársai alapján a korai túltöltést mutató betegekben nagyobb eséllyel alakult ki AKI (168). A folyadékszintek csak a súlyosan veseelégtelen betegekben különböztek, és a túltöltés megelőzte az AKI megjelenését, a korábban már vázolt ok-okozati kérdésekre azonban nem kapunk választ. Ez alapján a vesefunkció legalább 75%-nak elvesztése járt csak a folyadékegyenleg észrevehető növekedésével, ami annak kevésbé szenzitív prediktív képességét jelzi, legalábbis a GFR csökkenés szempontjából. Ugyanakkor a klinikus számára a folyadék túltöltés megjelenése fontos figyelmeztető jel lehet a vesefunkció jelentős hányadának elvesztésére. Egy magyarázat szerint az AKI felismerésére alkalmazott jelenlegi diagnosztikus fegyvertárunk nem elég érzékeny annak legkorábbi felismerésére, így a betegek túltöltötté válnak, mire a laboratóriumi eredményekből az AKI-t észrevesszük.

A jelenleg rutinszerűen alkalmazott SCr szinten alapuló diagnosztika az új biomarkerekhez képest később jelzi az AKI-t (169). Seguin és munkatársai saját vizsgálatukban alapján javasolták a folyadék túltöltés mint AKI prediktor hozzáadását esetleges jövőbeli prospektív intervenciós kutatásokhoz. Ezzel kapcsolatban egy kontrollált folyadék menedzsment betegcsoport vizsgálata sok kérdésre választ adhatna (170).

A folyadék retenció, mint a már megjelent vesekárosodást súlyosbító tényezőt már más etiológiájú AKI eseteiben is leírták, mint nefrotikus szindrómában, szisztémás gyulladásos válaszreakcióban és intraabdominális nyomásfokozódással járó állapotokban (171-173). Saját adataink is megerősitik a korábbi vizsgálatok utalását a túltöltött betegek csökkent vizeletelválasztására, ami vagy a globálisan endotél szinten jelentkező, vagy az AKI-hoz kötődő glomeruláris kapilláris diszfunkció eredménye lehet. Ok-okozati bizonyítékok hiányában, a jelen kutatásban is megfigyelt összefüggések is a korai folyadék túltöltés felismerésének fontosságát jelzik. Ezen új diagnosztikai eszköz iránti éberség gondolata jelenik meg Goldstein és Chawla által nemrégen megfogalmazott úgynevezett „renális angina" elmélet hátterében is (174). Ez alapján, mivel a miokardiális infarktustól eltérően az AKI megjelenése nem jár fájdalommal, és nincs még a troponinhoz hasonló megbízható biomarkerünk a diagnózis felállítására, a korai SCr emelkedés, tehát a pRIFLE kategóriák alkalmazása, az oliguria és a folyadék túltöltés megjelenése lehetnek az AKI első jelei. A pRIFLE Risk kategóriája, mint renális angina megjenelése esetén tehát fel kell, hogy merüljön a korai vesekárosodás lehetősége, és ilyen esetekben érdemes az AKI kezelhető okainak értékelése (rabdomiolízis, obstrukció, hypovolaemia, glomerulonephritis, szepszis, akut interstíciális nephritis), a hemodinamika optimalizációja és a perctérfogat mérése, célorientált folyadékterápia alkalmazása a konzervatív oldalon maradva, a nefrotoxikus gyógyszerek alkalmazásának kerülése, és végül folyadék túltöltés esetén az RRT indításának megfontolása (175-177).

A diuretikumok alkalmazásának hatásossága és biztonságossága kritikus állapotú veseelégtelen gyermekekben továbbra sem kellően tisztázott. A felnőtt vizsgálatok egy része a posztoperatív szakban alkalmazott diuretikumok vesefunkciót csökkentő hatásait írta le, míg más kutatások az óradiurézist fokozó és a vesepótló kezelések számát csökkentő következményekről számoltak be (178-180). Ezek az eredmények nagyjából összhangban állnak a nagy esetszámú meta-analízisek következtetéseivel, melyek alapján

a kacsdiuretikumok alkalmazása ugyan növelte a diurézist, de sem a mortalitást, sem a vesepótló kezelések szükségességét nem csökkentette (181,182). Klinkai szempontból fontos megjegyezezni, hogy a túltöltött betegek kevésbé jól reagálnak a diuretikumok alkalmazására, így nagyobb dózisokra lehet szükség, annak minden káros velejárójával.

Szívműtéten átesett csecsemőkben a felesleges folyadék eliminációjára és a hemodinaikai paraméterek optimalizására az AKI megjelenésétől függetlenül is hatékony és biztonságos módszernek bizonyult a PD bevezetése, azonban ezek az eredmények is csak kis esetszámú obszervációs kutatásokból származnak (94,183-185).
Ezen a logikán haladva juthatunk el a jelen dolgozatban közölt vizsgálat célkitűzéseihez, tehát a folyadék túltöltés lehet egy egyszerűen használható korai jele késői szövődményeknek, de legalábbis fontos figyelemfelkeltő kell, hogy legyen.

A jelen dolgozatban közölt vizsgálatunknak vannak korlátai. A kutatás retrospektív jellegéből következően nem tudunk az ok-okozati összefüggésekre egyértelmű válaszokat adni. Azonban az adatbázis felépítése során 4 éven keresztül konszekutív módon minden az intenzív osztályra felvett beteg számos klinikai paraméterét felhasználtuk, így a szakirodalomban egyedülállóan nagy esetszámú, a kongenitális szívhibák és az elvégzett beavatkozások tekintetében is heterogén kohorsz adatait használtuk fel. További limitáció, hogy a folyadék túltöltés meghatározásában alapvető fontosságú testúly alapjául a preoperatív értéket vettük, akkor is ha a beteg a műtétre már valamilyen fokú túltöltött állapotban került a fennálló szívelégtelenség vagy megelőző folyadékterápia miatt. A preoperatív folyadék státusz felmérése sajnos kifejezetten nehéz, a betegek súlyának folyamatos mérése az intenzív osztályon pedig technikailag nehezen megoldható. Ugyanakkor a hasonló témájú vizsgálatok szintén ezt a metodikát követik, így az eredmények összehasonlíthattóak, ami a bizonyítékok összegzése szempontjából előnyös. A betegek preoperatív tápláltsági státuszának felmérése szintén nehezen volt megoldható a vizsgálatunk során, azonban a rutinszerűen mért szérum albumin-szintek analízise, mint a súlyos alultápláltságot potenciálisan jelző marker nem mutatott összefüggést a szövődmények előfordulásával. Eredményeink a szakirodalomban található csekély számú, kis beteganyagon obszervációs megfigyelésből származó kutatások egyes felismeréseinek megfeleltethetőek, azonban

azokon túlmutatva először írtuk le több fontos és korábban már tisztázott szövődmény kapcsolatát a folyadék túltöltéssel ilyen nagyszámú és heterogén beteganyagon.

8. KÖVETKEZTETÉSEK

Vizsgálatunk eredményei alapján a szívműtéten átesett gyermekek esetén a posztoperatív szövődményektől mentes betegekhez képest az elhunytak magasabb folyadékegyenleggel rendelkezdtek a műtét napján és az első posztoperatív napon. Többváltozós analízist követően a műtét napján mért folyadék túltöltés független prediktora volt a halálozásnak.

A vesepótló kezelésre szoruló betegek magasabb intra, -és posztoperatív folyadékegyensúllyal, és mindhárom posztoperatív napon alacsonyabb átlagos óradiurézissel rendelkeztek.

A műtét napján mért folyadék túltöltés független prediktora volt az alacsony perctérfogat szindróma kialakulásának.

A második posztoperatív napon mért folyadék túltöltés független prediktora volt az elhúzódó gépi lélegeztetés igényének.

A második posztoperatív nap végén mért 5%-nál magasabb kumulatív folyadék túltöltés rizikófaktorainak vizsgálatakor független pozitív prediktorként azonosítottuk a vizsgálati periódus alatt mért legmagasabb szérum kreatinin szintet, a műtét napján mért vérvesztést, a magas inotróp igényt és az alacsony perctérfogat szindróma megjelenését, a magasabb preoperatív testsúly protektív tényezőnek mutatkozott.

A második posztoperatív nap végén mért folyadék túltöltés, mint folyamatos változó vizsgálatakor annak rizikófaktoraként azonosítottuk a preoperatív inotróp alkalmazást, az intraoperatív vörösvértest adagolást, a műtét napján mért vérvesztést, a magas inotróp igényt, a legmagasabb szérum kreatinin-szintet, a halasztott mellkaszárást, az alacsony perctérfogat szindróma megjelenését és a vesepótló kezelés szükségességét.

A posztoperatív vesekárosodás diagnosztikájára használt kategorizálási rendszerek korcsoportonkénti összehasonlítása során mind a kreatinin-clearance-et használó pRIFLE, mind a szérum kreatinin szintet használó AKIN, és a kettő kombinációjából álló KDIGO rendszer jó szenzitivitást mutatott a mortalitás előrejelzésére. A gyermekekre egyedül validált pRIFLE rendszer a csecsemők esetén megbízhatóbb volt, mint a szérum-kreatinin szint változásán alapuló rendszerek, és jobban alkalmazható volt a dialízis szükségességének előrevetítésére.

9. ÖSSZEFOGLALÁS

A szívsebészeti beavatkozásra szoruló gyermekek perioperatív ellátását illetően a felnőtt és általános gyermek populációtól eltérően jóval kevesebb klinikai adat áll rendelkezésünkre. A szívműtéten átesett gyermekek posztoperatív kezelésében egyre inkább a figyelem középpontjába került a folyadék túltöltés és a vesekárosodás, mint a kimenetelt befolyásoló tényezők. Jelen dolgozatban ismertetett vizsgálataink során egy ebben a szűk betegpopulációban kivételesen nagy esetszámú és heterogén beteganyagon igazoltuk a korábbi feltevéseket, és új eredményekkel járultunk hozzá a lassan növekvő ismeretanyaghoz.

A műtét napján mért folyadék túltöltés független prediktora volt a halálozásnak és az alacsony perctérfogat szindróma kialakulásának, míg a második posztoperatív napon mért folyadék túltöltés az elhúzódó gépi lélegeztetés rizikóját növelte. Eredményeink alapján tehát a posztoperatív folyadék túltöltés önmagában is meghatározó rizikófaktor a későbbi szövődmények kialakulásában, hangsúlyozva a korai felismerés és beavatkozás fontosságát. Kialakulásában számos tényező szerepét igazoltuk, mint a műtétet megelőző inotróp adagolás szükségességét, a magas szérum kreatinin szintet, a műtét alatti vörösvértest-készítmény adagolást, a műtét napján mért vérvesztés mennyiségét, a magas posztoperatív inotróp igényt, az alacsony perctérfogat szindróma megjelenését, a vesepótló kezelés szükségességét, és a mellkas halasztott zárásának szükségességét. Eredményeink alapján ezek fennállása esetén számolhatunk a folyadék túltöltés megjenelésével, így a rizikófaktorok felmérésével és folyamatos értékelésével releváns klinikai döntések korai meghozatala is lehetséges lesz. A posztoperatív akut vesekárosodás megjelenése a folyadékfelesleg elimináció zavarától függetlenül is fontos rizikófaktora a későbbi szövődmények kialakulásának, ezért korai diagnózisa a dolgozatban bemutatott módszerrel kiemelt fontosságú.

Konklúzióként elmondhatjuk, hogy a gyermekek szívsebészeti ellátása során alapvető fontosságú a folyadék egyensúly szoros követése, a konzervatív, célorientált folyadékterápia alkalmazása, a korai posztoperatív szakban már a kis mértékű túltöltés mielőbbi felismerése és a gyors terápiás beavatkozások foganatosítása.

10. SUMMARY

Fluid overload in pediatric cardiac patients continues to be a challenging problem in the perioperative period despite a growing body of evidence and advancement in therapeutic goals. Little is known about the specifics of fluid overload in the pediatric cardiac population with regard to its degree, and its circumstances and relationship with adverse events.

Based on our results, we showed that early postoperative fluid overload was independently associated with adverse outcomes. While a positive postoperative fluid balance on the day of surgery was associated with higher risks of mortality and adverse outcomes, this association decreased on the first postoperative day, and no relationships were observed with mortality on the second day. Fluid overload on the day of surgery was also associated with higher risk of low cardiac output syndrome, while cumulative fluid overload by the end of the second postoperative day was associated with higher risk of prolonged mechanical ventilation (>72h). After analyzing the potential predictors of fluid overload, we found higher risk in the case of higher maximum serum creatinine levels and inotrope requirements, higher intraoperative transfusion requirements, early postoperative blood loss, the occurrence of low cardiac output syndrome, the need for renal replacement therapy, and the occurrence of delayed chest closure.

Using an exceptionally large cohort of pediatric patients undergoing cardiac surgery, we found that fluid overload was independently associated with an increased risk for mortality, low cardiac output syndrome and prolonged mechanical ventilation. Our data also indicate that the degree of fluid overload that is dangerous appears to be lower than previously hypothesized. Our study adds to the growing body of evidence regarding risk factors of postoperative fluid overload and aims to help in the early identification of high-risk patients.

Avoidance of aggressive fluid therapy and early intervention with fluid removal or institution of renal replacement therapy appear to be the key therapeutic concepts, although the correct timing of dialysis initiation is still unclear because of the lack of clinical definitions and thresholds and unconfirmed biomarker values.

11. IRODALOMJEGYZÉK

1. Calzolari E, Barisic I, Loane M, Morris J, Wellesley D, Dolk H, Addor MC, Arriola L, Bianchi F, Neville AJ, Budd JL, Klungsoyr K, Khoshnood B, McDonnell B, Nelen V, Queisser-Luft A, Rankin J, Rissmann A, Rounding C, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, de Walle H, Garne E. (2014) Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 100(4):270-276.
2. Cheng HH, Almodovar MC, Laussen PC, Wypij D, Polito A, Brown DW, Emani SM, Pigula FA, Allan CK, Costello JM. (2011) Outcomes and risk factors for mortality in premature neonates with critical congenital heart disease. Pediatr Cardiol, 32(8):1139-1146.
3. Edwards L, Morris KP, Siddiqui A, Harrington D, Barron D, Brawn W. (2007) Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome: BT shunt or RV-PA conduit? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 92(3):F210-214.
4. Yoshii T, Miyamoto T, Inui A, Tanaka Y, Yoshitake S, Seki M, Kobayashi T. (2014) Fontan completion following flow adjustable bilateral pulmonary artery banding. Int Heart J, 55(6):552-554.
5. Thrasher TN, Keil LC, Ramsay DJ. (1982) Lesions of the organum vasculosum of the lamina terminalis (OVLT) attenuate osmotically-induced drinking and vasopressin secretion in the dog. Endocrinology, 110(5):1837-1839.
6. Muto S. (1995) Action of aldosterone on renal collecting tubule cells. Curr Opin Nephrol Hypertens, 4(1):31-40.
7. Hankins J. (2006) The role of albumin in fluid and electrolyte balance. J Infus Nurs, 29(5):260-265.
8. Polgár V. Az emberi test funkcionális szerveződése. In: Ormai S (szerk.), Élettan-kórélettan. Semmelweis, Budapest, 1999: 18-52.
9. Lamboy L. A homeosztázis heveny zavarai. In: Gőbl G (szerk.), Oxiológia. Medicina, Budapest, 2001: 269-286.
10. Friis-Hansen BJ, Holiday M, Stapleton T, Wallace WM. (1951) Total body water in children. Pediatrics, 7(3):321-327.
11. Holliday MA, Ray PE, Friedman AL. (2007) Fluid therapy for children: facts, fashions and questions. Arch Dis Child, 92(6):546-550.

12. Modi N. Renal function, fluid and electrolyte balance and neonatal renal disease. In: Rennie JM, Roberton NRC, (szerk.), Textbook of neonatology. Churchill Livingstone, Edinburgh ; New York, 2000: 1009-1037.
13. Bell EF, Oh W. Fluid and electrolyte management. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, (szerk.), Neonatology : pathophysiology and management of the newborn. Lippincott, Williams & Wilkins, New York, 1999: 345-361.
14. Hartnoll G, Betremieux P, Modi N. (2001) Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation in infants of 25-30 weeks gestational age: effects on cardiopulmonary adaptation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 85(1):F29-32.
15. Hartnoll G, Betremieux P, Modi N. (2000) Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25 to 30 week gestational age infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 82(1):F24-28.
16. Holliday MA, Segar WE. (1957) The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. Pediatrics, 19(5):823-832.
17. Oh TH. (1980) Formulas for calculating fluid maintenance requirements. Anesthesiology, 53(4):351.
18. Murat I, Dubois MC. (2008) Perioperative fluid therapy in pediatrics. Paediatr Anaesth, 18(5):363-370.
19. Halberthal M, Halperin ML, Bohn D. (2001) Lesson of the week: Acute hyponatraemia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. BMJ, 322(7289):780-782.
20. Dearlove OR, Ram AD, Natsagdoy S, Humphrey G, Cunliffe M, Potter F. (2006) Hyponatraemia after postoperative fluid management in children. Br J Anaesth, 97(6):897-898; author reply 898.
21. Montanana PA, Modesto i Alapont V, Ocon AP, Lopez PO, Lopez Prats JL, Toledo Parreno JD. (2008) The use of isotonic fluid as maintenance therapy prevents iatrogenic hyponatremia in pediatrics: a randomized, controlled open study. Pediatr Crit Care Med, 9(6):589-597.
22. Furman EB, Roman DG, Lemmer LA, Hairabet J, Jasinska M, Laver MB. (1975) Specific therapy in water, electrolyte and blood-volume replacement during pediatric surgery. Anesthesiology, 42(2):187-193.

23. Berry FA. Anesthetic Management of Difficult and Routine Pediatric Patients. In: Churchill Livingstone, 1986:
24. (1999) Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. Anesthesiology, 90(3):896-905.
25. Snaith R, Peutrell J, Ellis D. (2008) An audit of intravenous fluid prescribing and plasma electrolyte monitoring; a comparison with guidelines from the National Patient Safety Agency. Paediatr Anaesth, 18(10):940-946.
26. Sumpelmann R, Becke K, Crean P, Johr M, Lonnqvist PA, Strauss JM, Veyckemans F, German Scientific Working Group for Paediatric A. (2011) European consensus statement for intraoperative fluid therapy in children. Eur J Anaesthesiol, 28(9):637-639.
27. Sumpelmann R, Mader T, Dennhardt N, Witt L, Eich C, Osthaus WA. (2011) A novel isotonic balanced electrolyte solution with 1% glucose for intraoperative fluid therapy in neonates: results of a prospective multicentre observational postauthorisation safety study (PASS). Paediatr Anaesth, 21(11):1114-1118.
28. Hanart C, Khalife M, De Ville A, Otte F, De Hert S, Van der Linden P. (2009) Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. Crit Care Med, 37(2):696-701.
29. Aubron C, Bellomo R. (2013) Infusion of hydroxyethyl starch-containing fluids. Minerva Anestesiol, 79(9):1088-1092.
30. Perel P, Roberts I, Ker K. (2013) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev, (2):CD000567.
31. Navickis RJ, Haynes GR, Wilkes MM. (2012) Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. J Thorac Cardiovasc Surg, 144(1):223-230.
32. Li L, Li Y, Xu X, Xu B, Ren R, Liu Y, Zhang J, He B. (2015) Safety evaluation on low-molecular-weight hydroxyethyl starch for volume expansion therapy in pediatric patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care, 19:79.

33. Rizza A, Romagnoli S, Ricci Z. (2016) Fluid Status Assessment and Management During the Perioperative Phase in Pediatric Cardiac Surgery Patients. J Cardiothorac Vasc Anesth, 30(4):1085-1093.
34. Golab HD, Scohy TV, de Jong PL, Kissler J, Takkenberg JJ, Bogers AJ. (2011) Relevance of colloid oncotic pressure regulation during neonatal and infant cardiopulmonary bypass: a prospective randomized study. Eur J Cardiothorac Surg, 39(6):886-891.
35. Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM. (2004) Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. J Cardiothorac Vasc Anesth, 18(4):429-437.
36. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, Investigators SS. (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med, 350(22):2247-2256.
37. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O'Sullivan G, Søreide E, C. S, Veld itB. (2011) Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol, 28:556-569.
38. Székely A, Hartyánszky I, Király L, Sápi E, Lozsádi K, Richter JA, Barankay A. Veleszületett szívbetegségek ellátása. In: Barankay A, Darvas K, Szabolcs Z (szerk.), Szív- és érbetegek perioperatív ellátása. Semmelweis, Budapest, 2009: 161-232.
39. Lex DJ, Szanto P, Breuer T, Toth R, Gergely M, Prodan Z, Sapi E, Szatmari A, Szanto T, Gal J, Szekely A. (2014) Impact of the insulin and glucose content of the postoperative fluid on the outcome after pediatric cardiac surgery. Interventional medicine & applied science, 6(4):160-169.
40. Fonyó A. A vese működése; a bomlástermékek kiválasztása és a szervetlen anyagok homeosztázisa. In: Fonyó A, Ligeti E (szerk.), Az orvosi élettan tankönyve. Medicina, Budapest, 2008: 354-446.
41. Réthelyi M, Szentágothai J. Húgy- ivar szervi készülék. In: Réthelyi M, Szentágothai J (szerk.), Funkcionális anatómia. Medicina, Budapest, 2006: 238-315.
42. Magyar I. A vizeletkiválasztás szerveinek betegségei. In: Imre M (szerk.), Rövid belgyógyászat. Medicina, Budapest, 1985: 35-39.

43. Turunen AJ, Lindgren L, Salmela KT, Kyllonen LE, Makisalo H, Siitonen SM, Pesonen EJ. (2004) Association of graft neutrophil sequestration with delayed graft function in clinical renal transplantation. Transplantation, 77(12):1821-1826.
44. Levey AS, Inker LA, Coresh J. (2014) GFR estimation: from physiology to public health. Am J Kidney Dis, 63(5):820-834.
45. Lencz L. A beteg vizsgálata és előkészítése a műtéti érzéstelenítéshez. In: Pénzes I, Lencz, L., (szerk.), Az aneszteziológia és intenzív terápia tankönyve. Alliter kiadó és oktatásfejlesztő alapítvány, Budapest, 2003: 16-23.
46. Gergely M, Ablonczy L, Kramer S, Szekely EA, Sapi E, Gal J, Szatmari A, Szekely A. (2012) Comparison of transpulmonary thermodilution, transthoracic echocardiography and conventional hemodynamic monitoring in neonates and infants after open heart surgery: a preliminary study. Minerva Anestesiol, 78(10):1101-1108.
47. Mangano DT, Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research G. (2002) Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. N Engl J Med, 347(17):1309-1317.
48. Landoni G, Bignami E, Oliviero F, Zangrillo A. (2009) Halogenated anaesthetics and cardiac protection in cardiac and non-cardiac anaesthesia. Ann Card Anaesth, 12(1):4-9.
49. Tibby SM, Murdoch IA. (2002) Measurement of cardiac output and tissue perfusion. Curr Opin Pediatr, 14(3):303-309.
50. Egan JR, Festa M, Cole AD, Nunn GR, Gillis J, Winlaw DS. (2005) Clinical assessment of cardiac performance in infants and children following cardiac surgery. Intensive Care Med, 31(4):568-573.
51. Thompson AE. (1997) Pulmonary artery catheterization in children. New Horiz, 5(3):244-250.
52. Pauli C, Fakler U, Genz T, Hennig M, Lorenz HP, Hess J. (2002) Cardiac output determination in children: equivalence of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle. Intensive Care Med, 28(7):947-952.

53. Gergely M, Ablonczy L, Szekely EA, Sapi E, Gal J, Szatmari A, Szekely A. (2014) Assessment of global tissue perfusion and oxygenation in neonates and infants after open-heart surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 18(4):426-431.
54. Szekely A, Breuer T, Sapi E, Szekely E, Szatmari A, Toth M, Hauser B, Gal J. (2011) Transpulmonary thermodilution in neonates undergoing arterial switch surgery. Pediatr Cardiol, 32(2):125-130.
55. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Morrison G, Anderson D, Murdoch IA. (1997) Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants. Intensive Care Med, 23(9):987-991.
56. Kallmeyer IJ, Collard CD, Fox JA, Body SC, Shernan SK. (2001) The safety of intraoperative transesophageal echocardiography: a case series of 7200 cardiac surgical patients. Anesthesia & Analgesia, 92(5):1126-1130.
57. Cheung PY, Chui N, Joffe AR, Rebeyka IM, Robertson CM, Western Canadian Complex Pediatric Therapies Project F-uG. (2005) Postoperative lactate concentrations predict the outcome of infants aged 6 weeks or less after intracardiac surgery: a cohort follow-up to 18 months. J Thorac Cardiovasc Surg, 130(3):837-843.
58. Osthaus WA, Huber D, Beck C, Roehler A, Marx G, Hecker H, Sumpelmann R. (2006) Correlation of oxygen delivery with central venous oxygen saturation, mean arterial pressure and heart rate in piglets. Paediatr Anaesth, 16(9):944-947.
59. DiNardo JA, Zvara, D. A.,. Congenital Heart Disease. In: DiNardo JA, Zvara, D. A., (szerk.), Anesthesia for Cardiac Surgery,3 ed. Blackwell Massachusetts, 2008: 167-251.
60. Barankay A, Richter, J. A.,. Szívsebészeti anaesthesia. In: Pénzes I (szerk.), Aneszteziológia és intenzív terápia. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 1997: 294-319.
61. Jacobs ML, O'Brien SM, Jacobs JP, Mavroudis C, Lacour-Gayet F, Pasquali SK, Welke K, Pizarro C, Tsai F, Clarke DR. (2013) An empirically based tool for analyzing morbidity associated with operations for congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg, 145(4):1046-1057 e1041.

62. McCarthy JT. (1996) Prognosis of patients with acute renal failure in the intensive-care unit: a tale of two eras. Mayo Clin Proc, 71(2):117-126.

63. Pedersen KR, Povlsen JV, Christensen S, Pedersen J, Hjortholm K, Larsen SH, Hjortdal VE. (2007) Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children. Acta Anaesthesiol Scand, 51(10):1344-1349.

64. Aronson S, Blumenthal R. (1998) Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: concerns and controversies. J Cardiothorac Vasc Anesth, 12(5):567-586.

65. Tulassay T, Vasarhelyi B. (2002) Birth weight and renal function. Curr Opin Nephrol Hypertens, 11(3):347-352.

66. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. (1996) Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. Chest, 109(4):1033-1037.

67. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams MD. (2005) Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. Crit Care Med, 33(10):2194-2201.

68. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K. (1999) Acute renal failure following cardiac surgery. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 14(5):1158-1162.

69. Flynn JT. (2002) Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. Pediatr Nephrol, 17(1):61-69.

70. Yallop KG, Smith DC. (2004) The incidence and pathogenesis of acute renal failure following cardiac surgery, and strategies for its prevention. Ann Card Anaesth, 7(1):17-31.

71. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT. (2006) Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. Anesthesiology, 105(3):485-491.

72. Lameire N, Hoste E. (2004) Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. Curr Opin Crit Care, 10(6):468-475.

73. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w. (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care, 8(4):R204-212.
74. Byrick RJ, Rose DK. (1990) Pathophysiology and prevention of acute renal failure: the role of the anaesthetist. Can J Anaesth, 37(4 Pt 1):457-467.
75. Butler J, Rocker GM, Westaby S. (1993) Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg, 55(2):552-559.
76. Skippen PW, Krahn GE. (2005) Acute renal failure in children undergoing cardiopulmonary bypass. Crit Care Resusc, 7(4):286-291.
77. Gormley SM, McBride WT, Armstrong MA, Young IS, McClean E, MacGowan SW, Campalani G, McMurray TJ. (2000) Plasma and urinary cytokine homeostasis and renal dysfunction during cardiac surgery. Anesthesiology, 93(5):1210-1216; discussion 1215A.
78. Baker RC, Armstrong MA, Allen SJ, McBride WT. (2002) Role of the kidney in perioperative inflammatory responses. Br J Anaesth, 88(3):330-334.
79. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. (1997) Preoperative renal risk stratification. Circulation, 95(4):878-884.
80. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. (1998) Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Ann Intern Med, 128(3):194-203.
81. Biomarkers Definitions Working G. (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther, 69(3):89-95.
82. Herget-Rosenthal S. (2005) One step forward in the early detection of acute renal failure. Lancet, 365(9466):1205-1206.

83. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. (2002) Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. Kidney Int, 62(1):237-244.

84. Torffvit O, Kamper AL, Strandgaard S. (1997) Tamm-Horsfall protein in urine after uninephrectomy/transplantation in kidney donors and their recipients. Scand J Urol Nephrol, 31(6):555-559.

85. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. (2003) Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. J Am Soc Nephrol, 14(10):2534-2543.

86. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. (2005) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. Lancet, 365(9466):1231-1238.

87. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, Dent C, Devarajan P, Edelstein CL. (2006) Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. Kidney Int, 70(1):199-203.

88. Branten AJ, Mulder TP, Peters WH, Assmann KJ, Wetzels JF. (2000) Urinary excretion of glutathione S transferases alpha and pi in patients with proteinuria: reflection of the site of tubular injury. Nephron, 85(2):120-126.

89. Gormley SM, McBride WT, Armstrong MA, McClean E, MacGowan SW, Campalani G, McMurray TJ. (2002) Plasma and urinary cytokine homeostasis and renal function during cardiac surgery without cardiopulmonary bypass. Cytokine, 17(2):61-65.

90. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. (2003) Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 18(3):543-551.

91. Flynn FV. (1990) Assessment of renal function: selected developments. Clin Biochem, 23(1):49-54.

92. Boldt J, Wolf M. (2008) Identification of renal injury in cardiac surgery: the role of kidney-specific proteins. J Cardiothorac Vasc Anesth, 22(1):122-132.

93. Wijeysundera DN, Rao V, Beattie WS, Ivanov J, Karkouti K. (2003) Evaluating surrogate measures of renal dysfunction after cardiac surgery. Anesth Analg, 96(5):1265-1273, table of contents.

94. Pedersen KR, Hjortdal VE, Christensen S, Pedersen J, Hjortholm K, Larsen SH, Povlsen JV. (2008) Clinical outcome in children with acute renal failure treated with peritoneal dialysis after surgery for congenital heart disease. Kidney Int Suppl, (108):S81-86.

95. Fischbach M, Edefonti A, Schroder C, Watson A, European Pediatric Dialysis Working G. (2005) Hemodialysis in children: general practical guidelines. Pediatr Nephrol, 20(8):1054-1066.

96. Szekely A, Cserep Z, Sapi E, Breuer T, Nagy CA, Vargha P, Hartyanszky I, Szatmari A, Treszl A. (2009) Risks and predictors of blood transfusion in pediatric patients undergoing open heart operations. Ann Thorac Surg, 87(1):187-197.

97. Jenkins KJ, Gauvreau K. (2002) Center-specific differences in mortality: preliminary analyses using the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) method. J Thorac Cardiovasc Surg, 124(1):97-104.

98. Jenkins KJ. (2004) Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 7:180-184.

99. Walters S, Porter C, Brophy PD. (2009) Dialysis and pediatric acute kidney injury: choice of renal support modality. Pediatr Nephrol, 24(1):37-48.

100. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Jr., Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castaneda AR, Newburger JW, Wessel DL. (1995) Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. Circulation, 92(8):2226-2235.

101. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, Charpie JR, Hirsch JC. (2010) Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. Pediatr Crit Care Med, 11(2):234-238.

102. Brix-Christensen V. (2001) The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. Acta Anaesthesiol Scand, 45(6):671-679.

103. Burrows FA, Williams WG, Teoh KH, Wood AE, Burns J, Edmonds J, Barker GA, Trusler GA, Weisel RD. (1988) Myocardial performance after repair of congenital cardiac defects in infants and children. Response to volume loading. J Thorac Cardiovasc Surg, 96(4):548-556.

104. Bailey JM, Hoffman TM, Wessel DL, Nelson DP, Atz AM, Chang AC, Kulik TJ, Spray TL, Akbary A, Miller RP, Wernovsky G. (2004) A population pharmacokinetic analysis of milrinone in pediatric patients after cardiac surgery. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 31(1):43-59.

105. Delmo Walter EM, Alexi-Meskishvili V, Huebler M, Loforte A, Stiller B, Weng Y, Berger F, Hetzer R. (2010) Extracorporeal membrane oxygenation for intraoperative cardiac support in children with congenital heart disease. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 10(5):753-758.

106. Shi S, Zhao Z, Liu X, Shu Q, Tan L, Lin R, Shi Z, Fang X. (2008) Perioperative risk factors for prolonged mechanical ventilation following cardiac surgery in neonates and young infants. Chest, 134(4):768-774.

107. Parr GV, Blackstone EH, Kirklin JW. (1975) Cardiac performance and mortality early after intracardiac surgery in infants and young children. Circulation, 51(5):867-874.

108. Pesonen EJ, Peltola KI, Korpela RE, Sairanen HI, Leijala MA, Raivio KO, Andersson SH. (1999) Delayed impairment of cerebral oxygenation after deep hypothermic circulatory arrest in children. Ann Thorac Surg, 67(6):1765-1770.

109. du Plessis AJ, Jonas RA, Wypij D, Hickey PR, Riviello J, Wessel DL, Roth SJ, Burrows FA, Walter G, Farrell DM, Walsh AZ, Plumb CA, del Nido P, Burke RP, Castaneda AR, Mayer JE, Jr., Newburger JW. (1997) Perioperative effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. J Thorac Cardiovasc Surg, 114(6):991-1000; discussion 1000-1001.

110. Tibby SM, Hatherill M, Murdoch IA. (1999) Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. Arch Dis Child, 80(2):163-166.

111. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Murdoch IA. (1997) Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. Arch Dis Child, 77(6):516-518.

112. Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS, Mosca RS, Bove EL, Kulik TJ. (2000) Serial blood lactate measurements predict early outcome after neonatal repair or palliation for complex congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg, 120(1):73-80.

113. Duke T, Stocker C, Butt W. (2004) Monitoring children after cardiac surgery: a minimalist approach might be maximally effective. Crit Care Resusc, 6(4):306-310.

114. Allen M. (2011) Lactate and acid base as a hemodynamic monitor and markers of cellular perfusion. Pediatr Crit Care Med, 12(4 Suppl):S43-49.

115. Francis DP, Willson K, Thorne SA, Davies LC, Coats AJ. (1999) Oxygenation in patients with a functionally univentricular circulation and complete mixing of blood: are saturation and flow interchangeable? Circulation, 100(21):2198-2203.

116. Trittenwein G, Pansi H, Graf B, Golej J, Burda G, Hermon M, Marx M, Wollenek G, Trittenwein H, Pollak A. (1999) Proposed entry criteria for postoperative cardiac extracorporeal membrane oxygenation after pediatric open heart surgery. Artif Organs, 23(11):1010-1014.

117. Teng S, Kaufman J, Pan Z, Czaja A, Shockley H, da Cruz E. (2011) Continuous arterial pressure waveform monitoring in pediatric cardiac transplant, cardiomyopathy and pulmonary hypertension patients. Intensive Care Med, 37(8):1297-1301.

118. Bohn D. (2011) Objective assessment of cardiac output in infants after cardiac surgery. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 14(1):19-23.

119. Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. (2004) Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. Int J Cardiol, 95(1):13-17.

120. Carmona F, Manso PH, Vicente WV, Castro M, Carlotti AP. (2008) Risk stratification in neonates and infants submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a multimarker approach combining inflammatory

mediators, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and troponin I. Cytokine, 42(3):317-324.

121. McCullough PA, Sandberg KR. (2003) Sorting out the evidence on natriuretic peptides. Rev Cardiovasc Med, 4 Suppl 4:S13-19.

122. Bhalala US, Nishisaki A, McQueen D, Bird GL, Morrison WE, Nadkarni VM, Nathan M, Starr JP. (2012) Change in regional (somatic) near-infrared spectroscopy is not a useful indicator of clinically detectable low cardiac output in children after surgery for congenital heart defects. Pediatr Crit Care Med, 13(5):529-534.

123. Ghanayem NS, Wernovsky G, Hoffman GM. (2011) Near-infrared spectroscopy as a hemodynamic monitor in critical illness. Pediatr Crit Care Med, 12(4 Suppl):S27-32.

124. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, Bailey JM, Akbary A, Kocsis JF, Kaczmarek R, Spray TL, Wessel DL. (2003) Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. Circulation, 107(7):996-1002.

125. Ip P, Chiu CS, Cheung YF. (2002) Risk factors prolonging ventilation in young children after cardiac surgery: Impact of noninfectious pulmonary complications. Pediatr Crit Care Med, 3(3):269-274.

126. Thompson LD, McElhinney DB, Findlay P, Miller-Hance W, Chen MJ, Minami M, Petrossian E, Parry AJ, Reddy VM, Hanley FL. (2001) A prospective randomized study comparing volume-standardized modified and conventional ultrafiltration in pediatric cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg, 122(2):220-228.

127. Fischer JE, Allen P, Fanconi S. (2000) Delay of extubation in neonates and children after cardiac surgery: impact of ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med, 26(7):942-949.

128. Bagga A, Bakkaloglu A, Devarajan P, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Joannidis M, Levin A, Acute Kidney Injury N. (2007) Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. Pediatr Nephrol, 22(10):1655-1658.

129.) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 1–138.

130. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. (2007) Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney Int, 71(10):1028-1035.

131. Seifter J, Sloane D, Ratner A. Concepts in medical physiology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PAI, 2005I.

132. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. (1984) A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. J Pediatr, 104(6):849-854.

133. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. (2010) Fluid balance and acute kidney injury. Nat Rev Nephrol, 6(2):107-115.

134. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, Vincent JL, Townsend S, Lemeshow S, Dellinger RP. (2012) Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. Lancet Infect Dis, 12(12):919-924.

135. Mehta RL, Bouchard J. (2011) Controversies in acute kidney injury: effects of fluid overload on outcome. Contrib Nephrol, 174:200-211.

136. Goldstein SL, Currier H, Graf C, Cosio CC, Brewer ED, Sachdeva R. (2001) Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. Pediatrics, 107(6):1309-1312.

137. Bellomo R, Raman J, Ronco C. (2001) Intensive care unit management of the critically ill patient with fluid overload after open heart surgery. Cardiology, 96(3-4):169-176.

138. Selewski DT, Cornell TT, Lombel RM, Blatt NB, Han YY, Mottes T, Kommareddi M, Kershaw DB, Shanley TP, Heung M. (2011) Weight-based determination of fluid overload status and mortality in pediatric intensive care unit patients requiring continuous renal replacement therapy. Intensive Care Med, 37(7):1166-1173.

139. Hazle MA, Gajarski RJ, Yu S, Donohue J, Blatt NB. (2013) Fluid overload in infants following congenital heart surgery. Pediatr Crit Care Med, 14(1):44-49.

140. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, Ronco C. (2008) Fluid balance as a biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. Crit Care, 12(4):169.

141. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL, Program to Improve Care in Acute Renal Disease Study G. (2009) Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. Kidney Int, 76(4):422-427.

142. Gillespie RS, Seidel K, Symons JM. (2004) Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. Pediatr Nephrol, 19(12):1394-1399.

143. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, Pettignano R, Merritt RK, Heard ML, Rogers K, Reid C, Tanner AJ, Easley KA. (2004) Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. Crit Care Med, 32(8):1771-1776.

144. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, Chua AN, Brophy PD, Bunchman TE, Hackbarth R, Somers MJ, Baum M, Symons JM, Flores FX, Benfield M, Askenazi D, Chand D, Fortenberry JD, Mahan JD, McBryde K, Blowey D, Goldstein SL. (2010) Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. Am J Kidney Dis, 55(2):316-325.

145. Rybak LP. (1982) Pathophysiology of furosemide ototoxicity. J Otolaryngol, 11(2):127-133.

146. De Vecchis R, Ciccarelli A, Cioppa C. (2012) [Intermittent intravenous infusion of high-dose loop diuretics and risk for iatrogenic ototoxicity: an unresolved issue from the DOSE study]. G Ital Cardiol (Rome), 13(10):701-702; author reply 702-704.

147. Belsha CW, Kohaut EC, Warady BA. (1995) Dialytic management of childhood acute renal failure: a survey of North American pediatric nephrologists. Pediatr Nephrol, 9(3):361-363.

148. Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, De Felice R, Rossi S, Bolgan I, Bonello M, Zamperetti N, Petras D, Salvatori G, Dan M, Piccinni P. (2006) Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an

international survey. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 21(3):690-696.

149. Warady BA, Bunchman T. (2000) Dialysis therapy for children with acute renal failure: survey results. Pediatr Nephrol, 15(1-2):11-13.

150. Palevsky PM. (2008) Indications and timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. Crit Care Med, 36(4 Suppl):S224-228.

151. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL. (2008) Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. Am J Kidney Dis, 52(2):272-284.

152. Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, Brophy PD, Blowey D, Bunchman TE, Baker C, Mottes T, McAfee N, Barnett J, Morrison G, Rogers K, Fortenberry JD. (2005) Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. Kidney Int, 67(2):653-658.

153. Hayes LW, Oster RA, Tofil NM, Tolwani AJ. (2009) Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. J Crit Care, 24(3):394-400.

154. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, Doctor A, Davis A, Duff J, Dugas MA, Duncan A, Evans B, Feldman J, Felmet K, Fisher G, Frankel L, Jeffries H, Greenwald B, Gutierrez J, Hall M, Han YY, Hanson J, Hazelzet J, Hernan L, Kiff J, Kissoon N, Kon A, Irazuzta J, Lin J, Lorts A, Mariscalco M, Mehta R, Nadel S, Nguyen T, Nicholson C, Peters M, Okhuysen-Cawley R, Poulton T, Relves M, Rodriguez A, Rozenfeld R, Schnitzler E, Shanley T, Kache S, Skippen P, Torres A, von Dessauer B, Weingarten J, Yeh T, Zaritsky A, Stojadinovic B, Zimmerman J, Zuckerberg A. (2009) Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med, 37(2):666-688.

155. Selewski DT, Cornell TT, Blatt NB, Han YY, Mottes T, Kommareddi M, Gaies MG, Annich GM, Kershaw DB, Shanley TP, Heung M. (2012) Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy. Crit Care Med, 40(9):2694-2699.

156. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. (2007) Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. Cochrane Database Syst Rev, (3):CD003773.

157. Rabindranath KS, Strippoli GF, Daly C, Roderick PJ, Wallace S, MacLeod AM. (2006) Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. Cochrane Database Syst Rev, (4):CD006258.

158. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M, Alberta Kidney Disease N. (2008) Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. JAMA, 299(7):793-805.

159. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. (2002) Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. Am J Kidney Dis, 40(5):875-885.

160. Alkandari O, Eddington KA, Hyder A, Gauvin F, Ducruet T, Gottesman R, Phan V, Zappitelli M. (2011) Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study. Crit Care, 15(3):R146.

161. Schneider J, Khemani R, Grushkin C, Bart R. (2010) Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. Crit Care Med, 38(3):933-939.

162. Bailey D, Phan V, Litalien C, Ducruet T, Merouani A, Lacroix J, Gauvin F. (2007) Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. Pediatr Crit Care Med, 8(1):29-35.

163. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, Tchervenkov CI, Gottesman R, Dancea A, Hyder A, Alkandari O. (2009) A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. Kidney Int, 76(8):885-892.

164. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, Mortis G, Fick GH, Mucenski M, Godinez-Luna T, Svenson LW, Rosenal T. (2005) Prognosis for long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. Crit Care, 9(6):R700-709.

165. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. (2009) Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis, 53(6):961-973.

166. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. (2006) 3-5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. Kidney Int, 69(1):184-189.

167. Rodriguez MM, Gomez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. (2004) Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. Pediatr Dev Pathol, 7(1):17-25.

168. Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM. (2014) Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. Pediatr Crit Care Med, 15(2):131-138.

169. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A. (2004) Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. Kidney Int, 66(3):1115-1122.

170. Seguin J, Albright B, Vertullo L, Lai P, Dancea A, Bernier PL, Tchervenkov CI, Calaritis C, Drullinsky D, Gottesman R, Zappitelli M. (2014) Extent, risk factors, and outcome of fluid overload after pediatric heart surgery*. Crit Care Med, 42(12):2591-2599.

171. Lowenstein J, Schacht RG, Baldwin DS. (1981) Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. Am J Med, 70(2):227-233.

172. Benes J, Chvojka J, Sykora R, Radej J, Krouzecky A, Novak I, Matejovic M. (2011) Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study. Crit Care, 15(5):R256.

173. Wauters J, Claus P, Brosens N, McLaughlin M, Malbrain M, Wilmer A. (2009) Pathophysiology of renal hemodynamics and renal cortical microcirculation in a porcine model of elevated intra-abdominal pressure. J Trauma, 66(3):713-719.

174. Goldstein SL, Chawla LS. (2010) Renal angina. Clin J Am Soc Nephrol, 5(5):943-949.

175. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, Schietz M, Okusa MD, Warnock D, Laghi F, Goldstein SL, Prielipp R, Parikh CR, Pannu N, Lobo SM, Shah S,

D'Intini V, Kellum JA. (2008) Evaluation and initial management of acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol, 3(4):962-967.

176. Molitoris BA, Melnikov VY, Okusa MD, Himmelfarb J. (2008) Technology Insight: biomarker development in acute kidney injury--what can we anticipate? Nat Clin Pract Nephrol, 4(3):154-165.

177. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, Micek ST, Kollef MH. (2009) The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. Chest, 136(1):102-109.

178. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, Presterl E, Druml W, Hiesmayr M. (2000) Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. J Am Soc Nephrol, 11(1):97-104.

179. Kunt AT, Akgun S, Atalan N, Bitir N, Arsan S. (2009) Furosemide infusion prevents the requirement of renal replacement therapy after cardiac surgery. Anadolu Kardiyol Derg, 9(6):499-504.

180. Mahesh B, Yim B, Robson D, Pillai R, Ratnatunga C, Pigott D. (2008) Does furosemide prevent renal dysfunction in high-risk cardiac surgical patients? Results of a double-blinded prospective randomised trial. Eur J Cardiothorac Surg, 33(3):370-376.

181. Ho KM, Sheridan DJ. (2006) Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. BMJ, 333(7565):420.

182. Bagshaw SM, Gibney RT. (2007) Ideal determinants for the initiation of renal replacement therapy: timing, metabolic threshold or fluid balance? Acta Clin Belg, 62 Suppl 2:357-361.

183. Dittrich S, Dahnert I, Vogel M, Stiller B, Haas NA, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. (1999) Peritoneal dialysis after infant open heart surgery: observations in 27 patients. Ann Thorac Surg, 68(1):160-163.

184. Sorof JM, Stromberg D, Brewer ED, Feltes TF, Fraser CD, Jr. (1999) Early initiation of peritoneal dialysis after surgical repair of congenital heart disease. Pediatr Nephrol, 13(8):641-645.

185. Chien JC, Hwang BT, Weng ZC, Meng LC, Lee PC. (2009) Peritoneal dialysis in infants and children after open heart surgery. Pediatr Neonatol, 50(6):275-279.

12. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó eredeti közlemények

Lex DJ, Tóth R, Czobor NR, Alexander SI, Breuer T, Sápi E, Szatmári A, Székely E, Gál J, Székely A. (2016) Fluid overload is associated with higher mortality and morbidity in pediatric patients undergoing cardiac surgery. Pediatr Crit Care Med, 17(4):367-8. [IF: 3,495]

Lex DJ, Tóth R, Cserép Zs, Alexander SI, Breuer T, Sápi E, Szatmári A, Székely E, Gál J, Székely A. (2014) A Comparison of the Systems for the Identification of Postoperative Acute Kidney Injury in Pediatric Cardiac Patients, Ann Thorac Surg, 97(1):202-10 [IF: 3,849]

A disszertációhoz nem kapcsolódó eredeti közlemények

Lex DJ, Szántó P, Breuer T, Tóth R, Gergely M, Prodán Z, Sápi E, Szatmári A, Szántó T, Gál J, Székely A. (2014) Impact of the insulin and glucose content of the postoperative fluid on the outcome after pediatric cardiac surgery. Interv Med Appl Sci, 6(4): 160-169

Lex DJ, Tóth R, Cserép Zs, Breuer T, Sápi E, Szatmári A, Gál J, Székely A. (2013) Postoperative differences between colonization and infection after pediatric cardiac surgery-a propensity matched analysis. J Cardiothorac Surg, 8:166 [IF: 1,018]

Tóth R, Szántó P, Prodán Z, **Lex DJ**, Sápi E, Szatmári A, Gál J, Szántó T, Székely A. (2013) Down syndrome and postoperative complications after paediatric cardiac surgery: a propensity- matched analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 17(4): 691-697 [IF: 1,109]

Tóth R, Breuer T, Cserép Zs, **Lex D**, Fazekas L, Sápi E, Szatmári A, Gál J, Székely A. (2012) Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. Ann Thorac Surg, 93(6):1984-90 [IF: 3,454]

13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönet illeti elsősorban témavezetőmet, Székely Andrea tanárnőt, aki megismertetett a gyermek és felnőtt szívsebészeti anesztézia bonyolult szépségével, bevezetett a klinikai kutatás mélységeibe, éveken keresztül támogatta munkámat és mindig segített, hogy a legtöbbet hozhassam ki magamból. Köszönöm Szatmári András Professzor Úrnak, hogy intézetében támogatta tudományos munkám végzését, valamint Hartyánszky István Professzor Úrnak és Prodán Zsolt Főorvos Úrnak, illetve Sápi Erzsébet Főorvos Nőnek, hogy osztályvezetőkként támogatták munkámat. Köszönöm továbbá Merkely Béla Professzor Úrnak, hogy PhD programja keretei között végezhettem doktori tanulmányaimat.

Köszönöm minden orvos, ápoló, PhD- és orvostanhallgató munkatársamnak a betegellátásban és kutatásban való részvételét, a GOKI Gyermekszív Központ adminisztrátorainak segítségét az adatgyűjtésben és természetesen minden kis betegünknek.

Végül köszönöm családomnak és barátaimnak, akik a kutatás, az előadások és közlemények elkészítése és a dolgozat megírása során végig türelmesen támogattak.

Fluid Overload Is Associated With Higher Mortality and Morbidity in Pediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery

Daniel J. Lex, MD[1]; Roland Tóth, MD[1]; Nikoletta R. Czobor, MD[1]; Stephen I. Alexander, MBBS, MPH, FRACP[2]; Tamás Breuer, MD, PhD[3]; Erzsébet Sápi, MD[3]; András Szatmári, MD, PhD[4]; Edgár Székely, MD[3]; János Gál, MD, PhD[5]; Andrea Székely, MD, PhD[3,5]

Objectives: Fluid overload after pediatric cardiac surgery is common and has been shown to increase both mortality and morbidity. This study explores the risk factors of early postoperative fluid overload and its relationship with adverse outcomes.

Design: Secondary analysis of the prospectively collected data of children undergoing open-heart surgery between 2004 and 2008.

Setting: Tertiary national cardiac center.

Patients: One thousand five hundred twenty consecutive pediatric patients (<18 years old) were included in the analyses.

Interventions: None.

Measurements and Main Results: In the first 72 hours of the postoperative period, the daily fluid balance was calculated as milliliter per kilogram and the daily fluid overload was calculated as fluid balance (L)/weight (kg) × 100. The primary endpoint was in-hospital mortality; the secondary outcomes were low cardiac output syndrome and prolonged mechanical ventilation. One thousand three hundred and sixty-seven patients (89.9%) had a cumulative fluid overload below 5%; 120 patients (7.8%), between 5% and 10%; and 33 patients (2.1%), above 10%. After multivariable analysis, higher fluid overload on the day of the surgery was independently associated with mortality (adjusted odds ratio, 1.14; 95% CI, 1.008–1.303; $p = 0.041$) and low cardiac output syndrome (adjusted odds ratio, 1.21; 95% CI, 1.12–1.30; $p = 0.001$). Higher maximum serum creatinine levels (adjusted odds ratio, 1.01; 95% CI, 1.003–1.021; $p = 0.009$), maximum vasoactive-inotropic scores (adjusted odds ratio, 1.01; 95% CI, 1.005–1.029; $p = 0.042$), and higher blood loss on the day of the surgery (adjusted odds ratio, 1.01; 95% CI, 1.004–1.025; $p = 0.015$) were associated with a higher risk of fluid overload that was greater than 5%.

Conclusions: Fluid overload in the early postoperative period was associated with higher mortality and morbidity. Risk factors for fluid overload include underlying kidney dysfunction, hemodynamic instability, and higher blood loss on the day of the surgery. (*Pediatr Crit Care Med* 2016; XX:00–00)

Key Words: cardiopulmonary bypass; congenital heart disease; fluid overload; fluid therapy; mortality

Fluid overload (FO) both during and after pediatric cardiac surgery is common. Intraoperative FO is associated with factors such as lower tolerability and reserve capacity in children, excessive exogenous fluid used for the cardiopulmonary bypass (CPB) priming, cardioplegia, medication administration, and hypotension management. Children undergoing cardiac surgery often arrive in the operating room already overloaded due to a degree of heart failure, complex congenital abnormalities, and diminished baseline renal function (1). Recently, FO has been shown to be associated with poor outcomes, including increased mortality, acute kidney injury (AKI), acute lung injury, sepsis, and low cardiac output syndrome (LCOS) (2–5). The assessment of the severity of FO suggests that a cutoff value of 10% is associated with increased mortality in children (3). Furthermore, intraoperative CPB and surgical stress cause ischemia, reperfusion injury, and systemic inflammatory response, and these processes also augment edema formation and damaged microcirculation (6). We have previously shown that AKI is associated with increases in both morbidity and resource utilization regardless of differences in severity scoring systems (7, 8). We hypothesized that

[1]School of PhD Studies, Semmelweis University, Budapest, Hungary.

[2]Centre for Kidney Research, Children's Hospital at Westmead, Sydney, NSW, Australia.

[3]Department of Anesthesia and Intensive Care, Gottsegen György Hungarian Institute of Cardiology, Budapest, Hungary.

[4]Department of Pediatric Cardiology, Gottsegen György Hungarian Institute of Cardiology, Budapest, Hungary.

[5]Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Semmelweis University, Budapest, Hungary.

The authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: szekelya@kardio.hu

Copyright © 2016 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies

DOI: 10.1097/PCC.0000000000000659

Copyright © 2016 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Unauthorized reproduction of this article is prohibited

AKI and/or LCOS might be exacerbated by FO, and if so, the exploration of risk factors for FO is crucial in reducing acute and long-term adverse outcomes.

The aim of this study was to investigate the relationship between FO and adverse outcomes in a large and heterogeneous cohort of pediatric patients undergoing open-heart surgery in a single center. As a novel approach, we also aimed at exploring the risk factors of developing early FO.

PATIENTS AND METHODS

Institutional review board approval (189/2008) was given for the retrospective use of the selected data collated from a prospectively collected database of consecutive pediatric patients undergoing cardiac surgery and who were admitted to our cardiac ICU at Gottsegen Hungarian Institute of Cardiology in Budapest, Hungary, between January 1, 2004 and December 31, 2008, including waiving the requirement for informed consent from the parents. During the study period, 1,665 cardiac surgeries were performed. Only patients undergoing open-heart surgery and less than 18 years old were considered for the study. One thousand two hundred and sixteen patients (80%) were on CPB during surgery. One hundred forty-five patients were excluded in the case of preoperative renal replacement therapy (RRT) administration, and where the fluid balance for the study period could not be calculated due to missing data. Only the first operation was considered for the present analysis. The surgical and medical management of the patients, and institutional policies were identical during the study period (9).

Outcome Assessment

The fluid intake and output were recorded perioperatively up to 72 hours after the surgery. The urine output (UO) was recorded and analyzed as milliliter per kilogram per hour. The daily fluid balance was calculated from the difference between the intake (crystalloids, colloids, parenteral nutrition, oral intake, and transfusion) and the output (recorded fluid loss included any fluid removed by a drain or chest tube, urine or stool, and blood for testing or lost from bleeding). The fluid intake and output were recorded hourly, and the daily data were analyzed as milliliter per kilogram. As a general guideline, patients were treated with dextrose containing (D5) 0.45% normal saline as much as 750 mL/m^2 and 1,000 mL/m^2 body surface area on the day of surgery (DOS) and postoperative day (POD)1, respectively. Serum creatinine (SCr) values were adjusted to the patient's fluid balance as proposed by Liu et al (10) by using total body water estimation as per Wells et al (11).

Using the patient's fluid balance in milliliter per kilogram, the percentage of FO was calculated for each patient by the following formula: (total fluid intake – total fluid output) (L)/body weight (kg) × 100. The body weight was based on the patient's weight at hospital admission or on the most recent available patient weight measured in the ICU. The cumulative FO (cFO) was calculated by summarizing the respective %FO of the PODs (e.g., cFO POD1 = %FO DOS + %FO POD1); also, for DOS, the cFO includes intraoperative fluid status. Based on this calculation, 5% FO is the equivalent of 50 mL/kg positive balance.

RRT was defined as the implementation of either peritoneal dialysis or hemodialysis for indications such as metabolic/electrolyte imbalance, ascites, pulmonary edema, and excess fluid removal as per the attending physician's preference (12). Furosemide was used as 1 mg/kg bolus administration without an institutional protocol.

LCOS during the study period was defined by using clinical signs (tachycardia, hepatomegaly, cardiac arrest), with a base excess lower than –4 mmol/L or a lactate level higher than 2 mmol/L in two consecutive arterial blood samples, a UO lower than 1 mL/kg/hr, a maximum vasoactive-inotropic score (VIS) higher than 20, or the need for mechanical circulatory support (13, 14). An intensivist and a cardiologist determined separately all of the patient outcomes included in the database during the discharge of the patient from the hospital.

Prolonged mechanical ventilation (PMV) was defined as longer than 72 hours, as 75% of our patients were extubated by POD2 and previous studies showed a median duration of 3 days (15, 16).

VIS was calculated as dopamine (μg/kg/min) + dobutamine (μg/kg/min) + 100 × epinephrine (μg/kg/min) + 10 × milrinone (μg/kg/min) + 10,000 × vasopressin (U/kg/min) + 100 × norepinephrine (μg/kg/min) (17).

Statistical Analysis

The continuous variables were expressed as medians and interquartile ranges. For continuous variables, the *p* values are based on a Mann-Whitney *U* test comparing patients with and without adverse outcomes.

The adjusted risk of FO and mortality, LCOS, and PMV were calculated by using multivariable logistic regression. Model selection and fitting was based on Akaike Information Criterion by using the backward stepwise selection method. For the mortality and PMV model, the variables added in the first step of the stepwise process were as follows: CPB time (minute), operation time (minute), preoperative inotrope administration, delayed chest closure, Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery (RACHS) score, acute operation, logarithmic transformation of age, deep hypothermic cardiac arrest (DHCA), body weight (kg), intraoperative RBC use (mL/kg), intraoperative fresh frozen plasma (FFP) use (mL/kg), intraoperative aprotinin use, maximum VIS score, gender (male), aorta cross-clamp time (min), nitric oxide administration, blood loss on DOS (mL/kg), RRT, LCOS, and postoperative infection. For the LCOS model, the variables added in the first step of the stepwise process were as indicated earlier and also intraoperative ultrafiltration (UF) administration and maximum SCr (μmol/L), with the exclusion of intraoperative aprotinin use, aorta cross-clamp time (min), and postoperative infection. cFO variables were added to the final models. Deaths prior to the investigated cFO day were excluded.

A separate multivariable model was constructed for the analysis of the predictors for a cFO greater than 5%, and also a linear regression model was constructed for the analysis of cFO on the POD2. The variables added in the first step of the stepwise process were as follows: gender (male), logarithmic

Copyright © 2016 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.
Unauthorized reproduction of this article is prohibited

transformation of age, body weight (kilogram), preoperative inotrope administration, preoperative SCr (micromole per liter), RACHS score, acute operation, CPB time (minute), DHCA, intraoperative RBC use (milliliter per kilogram), intraoperative FFP use (milliliter per kilogram), intraoperative UF administration, delayed chest closure, maximum VIS score, maximum SCr (micromole per liter), NO administration, blood loss on DOS (milliliter per kilogram), RRT, and LCOS.

For survival analysis, Kaplan-Meier log-rank pairwise comparison was used.

SPSS 21 statistical software (SPSS, Chicago, IL) was used. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Of the 1,520 patients, 90 patients (5.9%) died, 370 patients (25.4%) had postoperative LCOS, and 102 patients (6.7%) required RRT. Twenty-two patients (1.3%) died on the DOS, 21 patients (1.3%) died on the POD1, and 6 patients (0.4%) died on the POD2; thus, 54% of all deaths occurred during the study period. Patients requiring RRT on the DOS ($n = 75$) had higher intraoperative fluid balances (milliliter per kilogram, 20.3 ± 25.3 vs 24.16 ± 41.1; $p = 0.004$). One hundred twenty-one patients (7.3%) reached Kidney Disease Improving Global Outcomes stage I, 29 (1.7%) reached stage II, and 114 (6.8%) reached stage III. Of the 153 patients with a cFO greater than 5% at the end of POD2, 30 patients (20%) were newborns, 35 (23%) underwent an acute or urgent operation, 20 (13%) had univentricular physiology, 9 (6%) underwent arterial switch, 21 (14%) had modified Blalock-Taussig Shunt, and 10 (7%) underwent Norwood procedure.

We found that during the first 72 hours of the postoperative period, 1,367 patients (89.9%) had a cFO below 5%, 120 patients (7.8%) had a cFO between 5% and 10%, and 33 patients (2.1%) had a cFO above 10%. Patients with a cFO greater than 5% were younger, had lower body weight, and underwent more complex surgeries with higher occurrence of cyanotic lesions, longer CPB, and aortic cross-clamp time (**Table 1**).

When comparing unadjusted and adjusted SCr values, we found that the adjusted SCr levels were significantly higher on all 3 PODs ($p = 0.028$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively), although no difference was observed between them regarding patients with or without a cFO greater than 5% on POD2.

The nonsurvivors had higher fluid balances and cFOs on DOS and POD1 compared with the patients without complications (**Table 2** and **Fig. 1**). After adjusting for confounding variables, cFO by DOS remained an independent predictor of mortality, as for every %FO by the end of DOS, the risk of mortality increased by 14% (**Table 3**). As the strongest predictor, the occurrence of LCOS increased the risk for mortality by 14 times. Mean survival times for patients with a cFO less than 5%, greater than 5%, and greater than 10% on POD2 were 67.7 (95% CI, 62.1–73.4), 39.9 (95% CI, 35.6–44.3; $p = 0.03$), and 35.6 days (95% CI, 23.2–48.1; $p < 0.001$), respectively (**Fig. 2**).

Patients requiring RRT had higher intraoperative, DOS, POD1 and lower POD2 fluid balances and cFO compared with those without complications (Table 2).

Patients with LCOS had higher intraoperative, DOS and lower POD2 fluid balances and cFO compared with those without complications. After adjusting for confounding variables, cFO by DOS remained an independent predictor of LCOS, as

TABLE 1. Demographic Variables by 5% Fluid Overload at the End of the Second Postoperative Day

	cFO < 5%	cFO > 5%	
Variables	***n* = 1,367 (90%)**	***n* = 153 (10%)**	***p***
Age (d)	448 (169–2,037)	151 (47–453)	< 0.001
Male, *n* (%)	868 (55)	59 (67.8)	0.019
Weight (kg)	8.4 (4.9–17)	4.3 (3.1–9.1)	< 0.001
Baseline estimated creatinine clearance (mL/min/1.73 m^2)	87 (61–111)	64 (45–88)	< 0.001
Cyanotic lesion, *n* (%)	508 (32.2)	43 (49.4)	0.001
RACHS score			
RACHS score 1–2	955 (60.6)	24 (27.6)	< 0.001
RACHS score 3–6	620 (39.4)	63 (72.4)	< 0.001
Cardiopulmonary bypass time (min)	78 (54.5–129)	131 (107–191)	< 0.001
Aortic cross-clamp time (min)	39 (25–71)	69 (49–84)	< 0.001
Maximum vasoactive-inotropic score	6 (0–18)	26 (13–46.5)	< 0.001
Lowest urine output (mL/kg/hr)	2.6 (1.9–3.4)	1.69 (0.6–2.6)	< 0.001

cFO = cumulative fluid overload, RACHS = Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery.
Data are presented as median and interquartile range and number of patients and percentage.

Copyright © 2016 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.
Unauthorized reproduction of this article is prohibited

TABLE 2. Daily Fluid Data and Urine Output According to Adverse Outcomes

Variables	Nonsurvivors	Low Cardiac Output Syndrome	Renal Replacement Therapy	Kidney Disease Improving Global Outcomes Stage II + III	Prolonged Mechanical Ventilation	No Complications
	n = 90 (5.9%)	*n* = 370 (24.3%)	*n* = 102 (6.7%)	*n* = 143 (9.4%)	*n* = 427 (28%)	*n* = 729 (47.9%)
Fluid balance, intraoperative (mL/kg)	22.58 (4.30 to 39.25)	**21.7 (9.75 to 40.75)**	**32.20 (10.50 to 49.20)**	**25.00 (10.50 to 39.60)**	21.4 (8.9 to 39.5)	16.94 (7.94 to 27.67)
Fluid balance, DOS (mL/kg)	**16.90 (−12.50 to 48.00)**	**16 (−12.95 to 43.2)**	**12.35 (−17.50 to 39.33)**	**21.91 (−8.72 to 48.54)**	**0.5 (−23.88 to 28.88)**	−10.35 (−23.50 to 0.10)
Fluid balance, POD1 (mL/kg)	**7.60 (−18.85 to 65.30)**	−3.1 (−24.4 to 16.3)	**5.20 (−16.10 to 35.50)**	0.23 (−15.31 to 31.66)	−5.55 (−25.3 to 12.73)	−1.30 (−17.80 to 11.40)
Fluid balance, POD2 (mL/kg)	−9.00 (−26.68 to 17.13)	**−13.4 (−44.7 to 6.15)**	**−14.80 (−48.30 to 4.80)**	**−20.32 (−52.65 to 2.34)**	−19.75 (−39.6 to 0.78)	−0.05 (−15.30 to 15.13)
cFO, DOS (%)	**2.24 (−1.31 to 5.02)**	**1.6 (−1.29 to 4.32)**	**1.22 (−1.78 to 4.28)**	**2.18 (−0.87 to 4.85)**	**0.24 (−1.38 to 2.89)**	−1.03 (−2.35 to 0.01)
cFO, POD1 (%)	**0.76 (−1.88 to 6.53)**	−0.31 (−2.43 to 1.63)	**0.52 (−1.61 to 3.55)**	0.02 (−1.52 to 3.15)	0.56 (−1.53 to 2.27)	−0.13 (−1.78 to 1.14)
cFO, POD2 (%)	−0.56 (−5.57 to 2.13)	**−1.34 (−4.47 to 0.61)**	**−1.48 (−4.83 to 0.48)**	**−2.02 (−5.25 to 0.23)**	**0.12 (−1.96 to 1.07)**	0.01 (−1.53 to 1.51)
Urine output, DOS (mL/kg/hr)	**3.03 (1.46 to 3.77)**	2.57 (1.49 to 3.62)	**1.7 (0.79 to 3.12)**	1.9 (1.06 to 2.77)	**3 (1.94 to 4)**	3.12 (2.14 to 3.91)
Urine output, POD1 (mL/kg/hr)	**3.74 (0.22 to 7.06)**	**3.94 (2.51 to 5.29)**	**1.95 (0.73 to 4.00)**	**2.45 (0.95 to 4.05)**	**4.57 (3.17 to 5.87)**	3.90 (2.76 to 5.45)
Urine output, POD2 (mL/kg/hr)	6.5 (0.29 to 10.16)	**4.45 (2.64 to 5.81)**	**2.66 (0.91 to 5.50)**	**3.37 (1.66 to 5.45)**	**5.17 (3.66 to 6.41)**	4.04 (2.95 to 5.70)

DOS = day of surgery, POD = postoperative day, cFO = cumulative fluid overload.

Data are presented as median and interquartile range. All comparisons were made with patients without any complications by using Mann-Whitney *U* test. Significant values are represented in bold at $p < 0.05$.

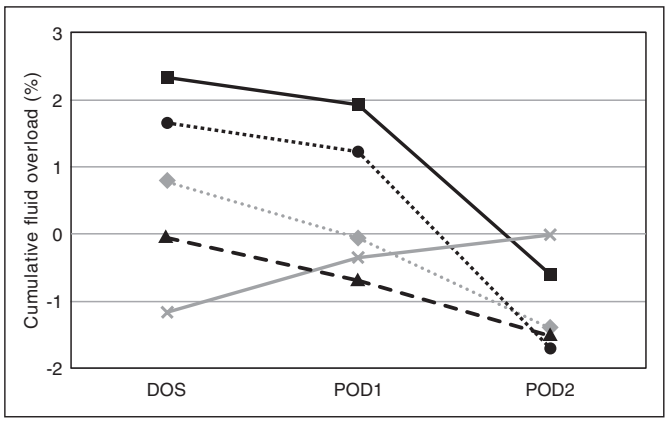


Figure 1. Cumulative fluid overload (FO) and complications. Data are presented as cumulative median FO in percentage according to the different outcomes on the postoperative days (PODs). DOS = day of surgery, POD1 = first postoperative day, POD2 = second postoperative day. *Black squares* = nonsurvivors, *gray diamonds* = low cardiac output syndrome, *black circles* = renal replacement therapy, *black triangles* = prolonged mechanical ventilation, *gray crosses* = no complications.

for every %FO by the end of DOS, the risk of LCOS increased by 15% (**Table 4**). As the strongest predictor, the need for RRT increased the risk for LCOS by five times.

Patients requiring PMV had higher fluid balance and cFO on DOS compared with those without complications. After adjusting for confounding variables, cFO by POD2 remained an independent predictor of PMV, as for every % FO by the end of POD2 the risk of PMV increased by 1.2% (**Table 5**). As the strongest predictor, the occurrence of LCOS increased the risk for PMV by seven times.

The nonsurvivors had a lower UO on the DOS and POD1 compared with the patients without complications, and the patients with LCOS had a higher UO on POD1 and POD2 compared with those without complications (Table 2). Patients requiring RRT had a lower UO on all 3 PODs compared with those without complications.

Independent risk factors of a cFO greater than 5% by the end of POD2 include maximum SCr level, blood loss on DOS,

Copyright © 2016 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Unauthorized reproduction of this article is prohibited

TABLE 3. Multivariable Logistic Regression Model for In-Hospital Mortality

Predictors	Adjusted OR (95% CI)	*p*
Age (log)	0.520 (0.282–0.958)	0.036
Acute operation	4.682 (1.341–16.34)	0.016
Cardiopulmonary bypass time (min)	1.005 (1.001–1.012)	0.031
Renal replacement therapy	2.937 (1.027–8.401)	0.045
Low cardiac output syndrome	14.08 (2.951–67.199)	0.001
Cumulative fluid overload on the day of the surgery (%)	1.142 (1.008–1.303)	0.041

OR = odds ratio.
Data are presented as adjusted OR (95% CI) of the predictors according to the risk of in-hospital mortality. Nonsignificant variables in the final model were maximum vasoactive-inotropic score, gender (male), and postoperative infection.

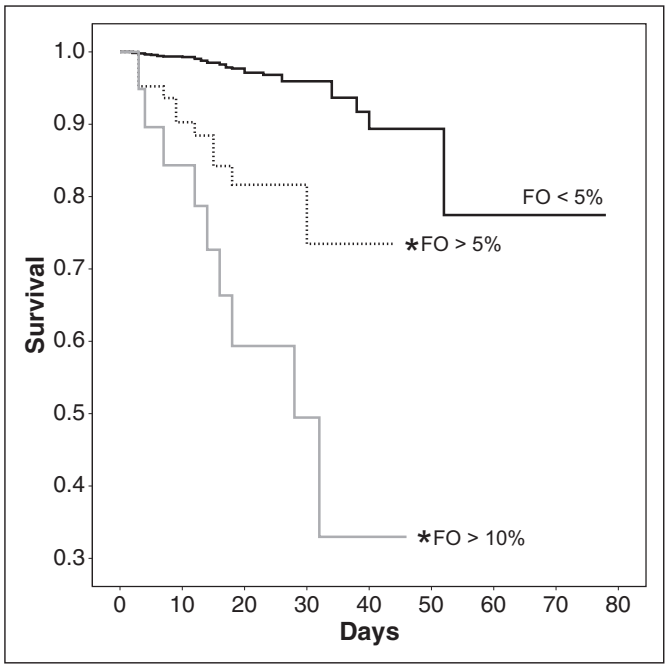


Figure 2. Survival according to different severities of cumulative fluid overload (FO). Data are presented as cumulative survival according to the severity of cumulative FO by the end of the second postoperative day. *Asterisks* represent significant comparisons as obtained by using Kaplan-Meier survival analysis.

maximum VIS point, and the occurrence of LCOS, whereas higher body weight shows a protective association (**Table 6**). Every point increase in the maximum VIS, every μmol/L elevation in the maximum SCr level, and every 1 mL/kg blood loss on DOS increased our patient's risk for a cFO greater than 5% by 1.3%, 1.2%, and 1.4%, respectively. As the strongest predictor, the occurrence of LCOS increased the risk for an FO greater than 5% by three times.

After multivariable linear regression analysis, risk factors of cFO by the end of POD2 include preoperative inotrope

TABLE 4. Multivariable Logistic Regression Model for Low Cardiac Output Syndrome

Predictors	Adjusted OR (95% CI)	*p*
Body weight (kg)	0.971 (0.946–0.996)	0.025
Cardiopulmonary bypass time (min)	1.014 (1.006–1.021)	0.001
Delayed chest closure	2.314 (1.259–4.254)	0.007
Renal replacement therapy	5.303 (1.725–15.815)	0.004
Blood loss DOS (mL/kg)	1.011 (1.004–1.029)	0.042
Maximum vasoactive-inotropic score	1.016 (1.003–1.029)	0.015
Cumulative fluid overload DOS (%)	1.211 (1.126–1.303)	0.001

OR = odds ratio, DOS = day of surgery.
Data are presented as adjusted OR (95% CI) of the predictors according to the risk of low cardiac output syndrome. Nonsignificant variables in the final model: intraoperative RBC use (milliliter per kilogram), intraoperative fresh frozen plasma use (mL/kg), intraoperative nitric oxide use, and intraoperative ultrafiltration.

TABLE 5. Multivariable Logistic Regression Model for Prolonged Mechanical Ventilation (> 72 Hours)

Predictors	Adjusted OR (95% CI)	*p*
Age (log)	0.545 (0.352–0.845)	0.007
Delayed chest closure	3.402 (1.542–7.504)	0.002
Postoperative infection	8.792 (3.926–19.686)	< 0.001
Maximum vasoactive-inotropic score	1.005 (1.005–1.045)	0.016
Low cardiac output syndrome	7.363 (4.035–13.434)	< 0.001
Cumulative fluid overload on second postoperative day (%)	1.012 (1.005–1.032)	0.025

OR = odds ratio, DOS = day of surgery.
Data are presented as adjusted OR (95% CI) of the predictors according to the risk of prolonged mechanical ventilation > 72 hr. Nonsignificant variables in the final model: intraoperative fresh frozen plasma use (milliliter per kilogram) and blood loss on the day of the surgery (milliliter per kilogram).

administration, intraoperative RBC use (milliliter per kilogram), blood loss on DOS (milliliter per kilogram), maximum VIS point, maximum SCr level, delayed chest closure, occurrence of LCOS, and the need for RRT (**Table 7**). The final model was statistically significant ($F = 21.164$, adjusted $R^2 = 0.347$; $p < 0.001$). There was no first-order linear auto-correlation in the final model ($d = 1.967$). There was no multicollinearity present in the final model (highest variance inflation factor = 3).

DISCUSSION

Based on our results, we show that early postoperative FO was independently associated with adverse outcomes. Although a

Copyright © 2016 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.
Unauthorized reproduction of this article is prohibited

TABLE 6. Multivariable Logistic Regression Model for Cumulative Fluid Overload Greater Than 5% at the Second Postoperative Day

Predictors	Adjusted OR (95% CI)	*p*
Body weight (kg)	0.942 (0.894–993)	0.026
Maximum serum creatinine (μmol/L)	1.012 (1.003–1.021)	0.009
Low cardiac output syndrome	3.179 (1.298–7.451)	0.009
Blood loss on day of surgery (mL/kg)	1.014 (1.004–1.025)	0.015
Maximum vasoactive-inotropic score	1.013 (1.005–1.029)	0.042

OR = odds ratio.
Data are presented as adjusted OR (95% CI) of the predictors.
Nonsignificant variables in the final model were cardiopulmonary bypass time (min) and renal replacement therapy.

positive postoperative fluid balance on the DOS was associated with higher risks of mortality and adverse outcomes, this association decreased on POD1, and no relationships with mortality were observed on POD2. Early positive FO on DOS was associated with a higher risk of LCOS, whereas cFO by the end of POD2 was associated with a higher risk of PMV. After analyzing the potential predictors of FO, we found a higher risk in the case of higher maximum creatinine levels and inotrope requirements, early postoperative blood loss, and the occurrence of LCOS.

FO in pediatric cardiac patients continues to be a challenging problem in the perioperative period despite a growing body of evidence and advancement in therapeutic goals (18). Studies of adult critically ill patients have shown that an FO above 10% is associated with a higher long-term mortality and a higher occurrence of AKI, thus indicating this threshold as a potential indicator of adverse outcomes (19, 20). Studies of pediatric patients requiring RRT showed a correlation of the degree of FO with poor outcomes and mortality, hinting at a dynamic FO value for predicting adverse outcomes, with the 10% cutoff value proving to be clinically significant (3, 5, 21). However, little is known about the specifics of FO in the pediatric cardiac population with regard to the degree of FO, the circumstances, and its relationship between adverse events. In a recent study of infants undergoing congenital heart surgery, early FO was associated with a composite poor outcome (with a mean maximum FO of 12%) but not with mortality when using fluid balance and daily weight methods (22). We used the 5% cutoff, as our results show an even lower value; 75% of the nonsurviving infants had a maximum %FO of only 6.03 on the DOS. Basu et al (23) proposed a higher risk of AKI if an FO criterion greater than 5% is met in very-high-risk patients (requiring inotropes and mechanical ventilation). By using a 5% cutoff, Hassinger et al (24) showed an association between FO and the development of AKI.

Several risk factors of FO overlap with the predictors of other adverse outcomes, pointing at possible additive effects. Preoperative poor status requiring inotrope administration possibly carries an existing volume load that poses a difficult assessment later. Intraoperative RBC use and early postoperative blood loss are markers of operational complexity and surgical success. High postoperative SCr values correlate with kidney dysfunction, and high postoperative inotropic requirement and delayed chest closure are possibly surrogate markers of LCOS and hemodynamic instability, leading to diminished UO and FO. Identification of high-risk patients for FO by calculation of fluid balance has its limitations, and here, we present additional markers that are available for use as early as POD1. Early intervention in the management of FO appears to be the key factor for reducing mortality and morbidity, although the correct timing of RRT initiation is still unclear because of the lack of clinical definitions and thresholds and unconfirmed biomarker values (25, 26). A detailed analysis of the fluid balance, UO, and cFO has also confirmed the renal angina phenomenon in the pediatric cardiac population; that

TABLE 7. Multivariable Linear Regression Model for Cumulative Fluid Overload at the Second Postoperative Day

Predictors	β	95% CI	*p*
Preoperative inotrope administration	1.172	0.094–2.250	0.033
Intraoperative RBC use (mL/kg)	0.025	0.014–0.036	0.007
Blood loss on day of surgery (mL/kg)	0.017	0.004–0.030	0.011
Maximum vasoactive-inotropic score	0.021	0.006–0.037	0.008
Maximum serum creatinine (μmol/L)	0.010	0.002–0.019	0.022
Delayed chest closure	1.120	0.460–1.954	0.003
Low cardiac output syndrome	1.420	0.554–2.434	< 0.001
Renal replacement therapy	1.387	0.249–2.525	0.017

Data are presented as adjusted regression coefficient and 95% CI of the predictors. Nonsignificant variables in the final model: logarithmic transformation of age, gender (male), cardiopulmonary bypass time (min), and deep hypothermic cardiac arrest.

Copyright © 2016 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.
Unauthorized reproduction of this article is prohibited

is, a large proportion of the patients (most likely those with a pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage renal disease-Risk category) are unable to fulfill the higher demand for fluid excretion in the intraoperative and early postoperative period. This inability may be due to both prerenal and renal causes. These patients will have a positive fluid balance, which will be eliminated at the end of the POD2 (27). This may be exacerbated in cases where normal creatinine and poor UO are ascribed to prerenal factors, including volume depletion, and it is treated with additional fluids. In these cases, the renal injury may have already occurred and not been recognized, leading to an imbalance in fluids, which is later recognized and dealt with on POD1 and POD2 (10).

Similar to Seguin et al (28), we also showed POD2 cFO and younger age as risk factors for PMV. In contrast with Sampaio et al (29), we observed higher inotrope requirements and LCOS to be significant predictors of PMV. This might be due to differences in the patient population, as we had more cyanotic children with higher RACHS scores. Also, in contrast to Hassinger et al, we showed that early FO is a predictor of PMV and we did not observe CPB time as a significant risk factor. However, our patients had shorter CPB durations and lower RACHS scores. The comparability of the studies might be undermined by differences in center performance, patient numbers, and heterogeneity. Consistent with our other results, postoperative LCOS and high inotrope requirements proved to be the most important predictors for every adverse outcome, including PMV.

Limitations of this study include its retrospective nature and the lack of randomization. Although these results come from a single center, we aimed at overcoming this by using large patient number and a heterogeneous population. Also, our methods do not allow us to define the preoperative characteristics that may influence the outcomes, as we used the preoperative weight as the baseline even if FO was present. The use of clinical parameters for the definition of LCOS is subjective, although two independent experts defined the outcomes prospectively, which were later validated by using variables recorded in the database, in an attempt to minimize bias. Also, the study design is limited in its ability to ascertain direct causal relationships between LCOS, renal dysfunction, and FO, as detailed timing information of outcomes in relationship to FO during the study period is unavailable and volume therapy in the more severely ill patients as a valid therapeutic intervention is also considered in the analyses.

CONCLUSIONS

Using an exceptionally large cohort of pediatric patients undergoing cardiac surgery, we found that FO was independently associated with an increased risk for mortality, LCOS, and PMV, after adjustment for covariates such as age, weight, acute operation, RACHS score 1, CPB time, intraoperative RBC use, RRT, delayed chest closure, maximum VIS score, early postoperative blood loss, and postoperative infection. Our data also indicate that the degree of FO that is dangerous appears to be lower than 10%. Our study adds to the growing body of evidence regarding risk factors of postoperative FO, and it aims at helping in the early identification of high-risk patients. Avoidance of aggressive fluid therapy and early intervention with fluid removal or institution of RRT appear to be the key therapeutic concepts. Furthermore, the uncertain methodology of assessing fluid balance, the lack of a universal definition for FO, and the need to better evaluate preoperative fluid status in the pediatric cardiac population call for further studies on this subject.

REFERENCES

1. Bellomo R, Raman J, Ronco C: Intensive care unit management of the critically ill patient with fluid overload after open heart surgery. *Cardiology* 2001; 96:169–176
2. Goldstein SL, Currier H, Graf Cd, et al: Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001; 107:1309–1312
3. Gillespie RS, Seidel K, Symons JM: Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:1394–1399
4. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators: A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008; 12:R74
5. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, et al: Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: A retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004; 32:1771–1776
6. Butler J, Rocker GM, Westaby S: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:552–559
7. Tóth R, Breuer T, Cserép Z, et al: Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:1984–1990
8. Lex DJ, Tóth R, Cserép Z, et al: A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg* 2014; 97:202–210
9. Székely A, Cserép Z, Sápi E, et al: Risks and predictors of blood transfusion in pediatric patients undergoing open heart operations. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:187–197
10. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, et al; National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Acute kidney injury in patients with acute lung injury: Impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med* 2011; 39:2665–2671
11. Wells JC, Fewtrell MS, Davies PS, et al: Prediction of total body water in infants and children. *Arch Dis Child* 2005; 90:965–971
12. Walters S, Porter C, Brophy PD: Dialysis and pediatric acute kidney injury: Choice of renal support modality. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:37–48
13. Allen M: Lactate and acid base as a hemodynamic monitor and markers of cellular perfusion. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:S43–S49
14. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al: Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation* 2003; 107:996–1002
15. Ip P, Chiu CS, Cheung YF: Risk factors prolonging ventilation in young children after cardiac surgery: Impact of noninfectious pulmonary complications. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3:269–274
16. Shi S, Zhao Z, Liu X, et al: Perioperative risk factors for prolonged mechanical ventilation following cardiac surgery in neonates and young infants. *Chest* 2008; 134:768–774
17. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, et al: Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: An analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:529–537
18. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock:

Copyright © 2016 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Unauthorized reproduction of this article is prohibited

2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37:666–688

19. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group: Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76:422–427
20. Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, et al: Fluid balance as a biomarker: Impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2008; 12:169
21. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, et al: Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: The prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:316–325
22. Hazle MA, Gajarski RJ, Yu S, et al: Fluid overload in infants following congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14:44–49
23. Basu RK, Chawla LS, Wheeler DS, et al: Renal angina: An emerging paradigm to identify children at risk for acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:1067–1078
24. Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM: Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:131–138
25. Gibney N, Hoste E, Burdmann EA, et al: Timing of initiation and discontinuation of renal replacement therapy in AKI: Unanswered key questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:876–880
26. Hayes LW, Oster RA, Tofil NM, et al: Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *J Crit Care* 2009; 24:394–400
27. Basu RK, Zappitelli M, Brunner L, et al: Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. *Kidney Int* 2014; 85:659–667
28. Seguin J, Albright B, Vertullo L, et al: Extent, risk factors, and outcome of fluid overload after pediatric heart surgery. *Crit Care Med* 2014; 42:2591–2599
29. Sampaio TZ, O'Hearn K, Reddy D, et al: The influence of fluid overload on the length of mechanical ventilation in pediatric congenital heart surgery. *Pediatr Cardiol* 2015; 36:1692–1699

Copyright © 2016 by the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies. Unauthorized reproduction of this article is prohibited

A Comparison of the Systems for the Identification of Postoperative Acute Kidney Injury in Pediatric Cardiac Patients

Daniel J. Lex, MD, Roland Tóth, MD, Zsuzsanna Cserép, MD, Stephen I. Alexander, MBBS, MPH, Tamás Breuer, MD, Erzsébet Sápi, MD, András Szatmári, MD, PhD, Edgár Székely, MD, János Gál, MD, PhD, and Andrea Székely, MD, PhD

School of PhD Studies, Semmelweis University, Budapest, Hungary; Department of Anesthesia and Intensive Care, Gottsegen György Hungarian Institute of Cardiology, Budapest, Hungary; Centre for Kidney Research, Children's Hospital at Westmead, Westmead, New South Wales, Australia; Department of Pediatric Cardiology, Gottsegen György Hungarian Institute of Cardiology, Budapest, Hungary; and Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, Semmelweis University, Budapest Hungary

Background. **The pediatric-modified Risk, Injury, Failure and Loss, and End-Stage (pRIFLE) criteria and a different but conceptually similar system termed Acute Kidney Injury Network (AKIN) were created to standardize the definition of acute kidney injury (AKI) in children. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) currently recommends a combination of AKIN and pRIFLE in AKI. This study aimed to compare the three classifications for predicting AKI in pediatric patients undergoing cardiac operations.**

Methods. **We analyzed the prospectively collected data of 1,489 consecutive pediatric patients undergoing cardiac operations between January 2004 and December 2008. AKI presence and severity was assessed for each classification using the change in serum creatinine and estimated creatinine clearance levels calculated by the Schwartz equation.**

Results. **AKI was present in 285 (20%), 481 (34%), and 409 (29%) patients according to the AKIN, pRIFLE, and KDIGO systems, respectively. The KDIGO classification categorized 121 patients (8%) who were placed in the AKIN 0 category, whereas the pRIFLE system categorized 74 (5%) in KDIGO 0 and 200 (14%) in AKIN 0 stages as having an AKI. The overall mortality rate was 3.9%. The KDIGO stage III (odds ratio [OR], 18.8; 95% confidence interval [CI], 9.6 to 36.6, $p < 0.001$), the AKIN stage III (OR, 38.3; 95% CI, 20.6 to 70.9, $p < 0.001$), and pRIFLE failure group (OR, 13.6, 95% CI, 7 to 26.3; $p < 0.001$) were associated with increased mortality.**

Conclusions. **The pRIFLE system was the most sensitive test in detecting AKI, and this was especially so in the infant age group and also in the early identification of AKI in low-risk patients. The AKIN system was more specific and detected mostly high-risk patients across all age groups. The KDIGO classification system fell between pRIFLE and AKIN in performance. All three had increasing severity of AKI associated with mortality.**

(Ann Thorac Surg 2014;97:202–10)
© 2014 by The Society of Thoracic Surgeons

Acute kidney injury (AKI) occurs in one-third of patients undergoing cardiac operations [1]. In addition, AKI is associated with an increased complication rate, including morbidity and mortality [2]. The complication rate is also affected by the degree and severity of AKI, and the need for renal replacement therapy (RRT) is approximately 1.1% to 1.4% after cardiac operations [3].

An association of morbidity and mortality with AKI has been shown in pediatric populations [4–6]. The Risk, Injury, Failure and Loss, and End-Stage (RIFLE) assessment and, more recently, the Acute Kidney Injury Network (AKIN) system, have been validated in pediatric populations [5]. The use of differing criteria to define AKI in children is a fundamental problem because of the difficulties in making comparisons across studies [7, 8].

The current Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) recommendations for AKI in children are based on the report of pediatric-modified RIFLE (pRIFLE) in 150 patients aged older than 1 year at a single center [5] and on extrapolation from adult data. Analyses of the adult data from AKIN and RIFLE have led to the KDIGO proposal of a combined system because AKIN detects some patients not detected by RIFLE but only those of low risk. However, pRIFLE, which uses calculated creatinine clearance (CrCl), overcomes some of these issues in pediatrics, and that KDIGO recommends combining AKIN and pRIFLE without further analysis in a pediatric cohort is therefore surprising. Using the validated pRIFLE criteria in a large cohort of pediatric patients, we have found that AKI was associated with increased morbidity and resource utilization [9].

Accepted for publication Sept 4, 2013.

Address correspondence to Dr Székely, Kútvölgyi út 4, H-1125 Budapest, Hungary; e-mail: szekelya@kardio.hu.

© 2014 by The Society of Thoracic Surgeons
Published by Elsevier Inc

0003-4975/$36.00
http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.09.014

Abbreviations and Acronyms

AKI	=	acute kidney injury
AKIN	=	Acute Kidney Injury Network
CI	=	confidence interval
CPB	=	cardiopulmonary bypass
CrCl	=	creatinine clearance
DHCA	=	deep hypothermic cardiac arrest
eCrCl	=	estimated creatinine clearance
ICU	=	intensive care unit
IQR	=	interquartile range
KDIGO	=	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LOS	=	low-output syndrome
OR	=	odds ratio
pRIFLE	=	Pediatric-modified Risk Injury Failure Loss and End-stage renal disease
RACHS	=	Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery
RBC	=	red blood cells
RRT	=	renal replacement therapy
SCr	=	serum creatinine
SD	=	standard deviation
w/o	=	without

This report addresses the issue with a comparison of the utility of the KDIGO, pRIFLE, and AKIN classification systems, three clinical measures of kidney injury, in a pediatric cardiac surgical population. We hypothesized that the validated and previously standardized pRIFLE system would still provide the best results in the early detection of AKI.

Patients and Methods

Institutional Review Board approval (IRB 189/2008) was given for the selected data collated from a prospectively collected database of consecutive pediatric patients undergoing cardiac operations who were admitted to our cardiac intensive care unit (ICU) between January 1, 2004, and December 31, 2008, including waiving the requirement for informed consent from the parents. During the study period, 1,665 cardiac operations were performed. Only the first operation that each patient underwent was considered for the present analysis.

The perioperative data were obtained by a method previously described [10]. The cardiac surgical procedures were graded as class 1 to 6 according to the complexity of the operation using the Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery method [11]. The modified Wernovsky score [12] was used to calculate the cumulative inotropic index.

Definitions

Low output syndrome (LOS) was defined as hepatomegaly, oliguria, tachycardia, systolic blood pressure below 80 mm Hg, and a base excess lower than −4 mmol/L or a lactate level higher than 2 mmol/L in two consecutive arterial blood samples. Pulmonary failure was defined as noninfectious, nonvascular oxygenation problems, including atelectasia, pneumothorax, chylothorax, and phrenic paresis. Serious infection was defined as sepsis, deep sternal wound infection, or a positive blood culture. Death was defined as an in-hospital death after arrival at the ICU. An intensivist and a cardiologist separately determined all of the patient outcomes included in the database during the patient's discharge from the hospital.

Outcome Assessment

AKI was classified according to the pRIFLE categories [5]. The Schwartz formula was used to determine the estimated CrCl (eCrCl) [13].

For pRIFLE, the risk stage was defined as an eCrCl decrease of 25%, injury was defined as an eCrCl decrease of 50%, and failure was defined as an eCrCl decrease of 75% or an eCrCl of less than 35 mL/min/1.73 m^2.

For AKIN, stage I was defined as an increase of the serum Cr (SCr) level by 0.3 mg/dL or more or an increase to 150% to 200% of the preoperative (24 hours before the operation) value in 48 hours; stage II was defined as an increase to 200% to 300% of the preoperative value in 48 hours; and stage III was defined as an increase to more than 300% of the reference value, a value greater than 4.0 mg/dL, or the need for RRT.

As proposed, KDIGO stage III was additionally defined by a decrease in eCrCl to less than 35 mL/min/1.73 m^2.

Urine output criteria were not used for AKI diagnosis. RRT was defined as the implementation of peritoneal or hemodialysis.

Statistical Analysis

Categoric variables are summarized as frequencies and percentages. Continuous variables are expressed as the means and standard deviations for parametric variables or medians and interquartile ranges for nonparametric variables. The p values for categoric variables are based on a two-sided χ^2 or the Fisher exact test (as appropriate), comparing AKI patients vs non-AKI patients. The p values for continuous variables are based on a t test or the Wilcoxon rank sum test. The unadjusted associations of the three thresholds of KDIGO, pRIFLE, and AKIN categories with death were calculated using univariate analysis. We further assessed the RIFLE and AKIN definitions in different age groups on their ability to predict in-hospital mortality and dialysis by means of calculation of the area under the receiver operating characteristic (AUC-ROC) curve. SPSS 16.0 statistical software (SPSS Inc, Chicago, IL) was used for analysis. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

The future use of risk classifications for pediatric cardiac patients is a major area to improve risk recognition and stratification that can enhance clinical care. Thus, the selection of the appropriate tool for measuring risk of acute kidney injury in these patients is of major importance.

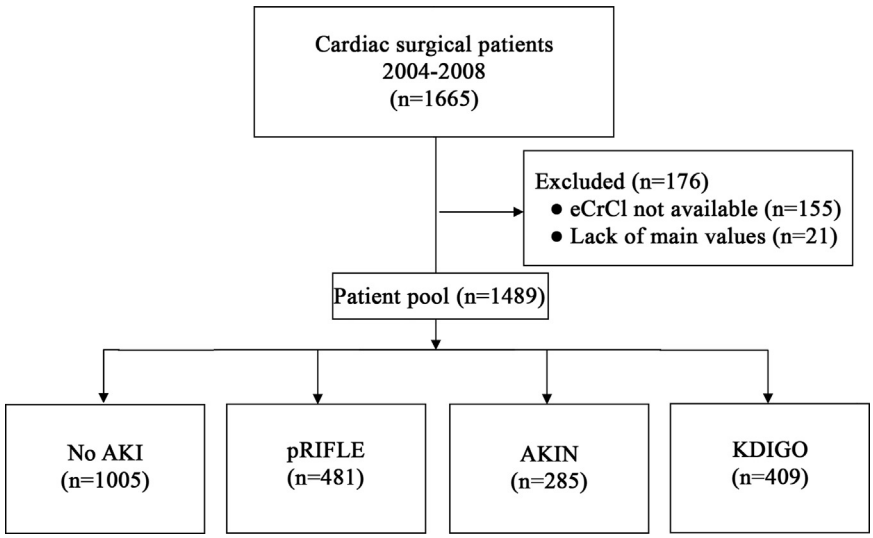


Fig 1. Patient enrollment. (AKI = acute kidney injury; AKIN = Acute Kidney Injury Network; eCrCl = estimated creatinine clearance; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; pRIFLE = pediatric-modified Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage.)

Results

During the 5-year period, 1,665 patients underwent operations. The eCrCl could not be calculated in 155 patients (9.3%), and the three classifications could not be compared in 21 patients (1.3%) because of a lack of clinical data (Fig 1). In the study population of 1,489 patients, 481 (32.3%) had AKI according to the pRIFLE, 285 (19.1%) according to the AKIN, and 409 (27.4%) patients to the KDIGO criteria; 74 (5%) patients had AKI classified by pRIFLE but not by AKIN or KDIGO (Fig 2). RRT was needed in 96 patients (6.4%), and 54 patients (3.6%) died.

The differences among the stages of the categories are shown in neonates (aged 0 to 28 days), infants (aged >28 days), and those aged older than 1 year in Figure 3. The largest discrepancies were found between the AKIN and KDIGO systems, considering the number of KDIGO stage III patients categorized in the lower AKIN stages.

Risk Factors for AKI

The demographic and perioperative characteristics of the patients clustered by the classification systems are reported in Table 1. The patients with AKI classified by all three criteria underwent more complex operations with longer cardiopulmonary bypass durations, were more likely to have cyanosis and congestive heart failure, and needed preoperative mechanical ventilation more frequently than those without renal problems. AKI patients had higher inotropic scores, received more transfusions, and needed nitric oxide, steroids, ultrafiltration, and aprotinin more frequently. Patients classified only by the pRIFLE system underwent more complex operations with longer operation times and required higher inotropic doses, more blood transfusions, aprotinin, and ultrafiltration in the postbypass period more frequently than those without an AKI.

The preoperative Cr levels, eCrCl, and urine output, and the levels of these variables on the day of the operation and on the first and second postoperative days for the four groups (pRIFLE only, pRIFLE, AKIN, and KDIGO) are reported in Table 2. All classification systems were associated with significantly higher SCr and lower eCrCl levels on any measurement points, including preoperative levels. Fluid balance was positive on the day of operation in every classification compared with the non-AKI patients. AKIN-positive patients had similar intraoperative fluid status, which remained positive on the first postoperative day, whereas patients without AKI, and also pRIFLE and KDIGO patients, started compen-

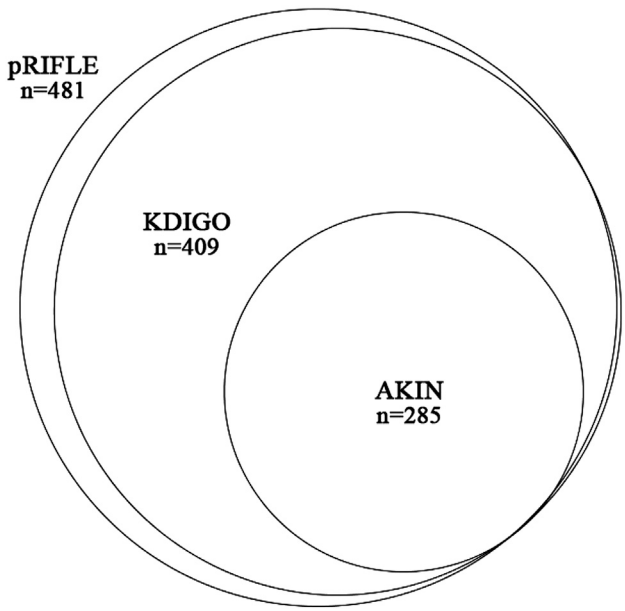


Fig 2. Proportions of patients by classifications. (AKIN = Acute Kidney Injury Network; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; pRIFLE = pediatric-modified Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage.)

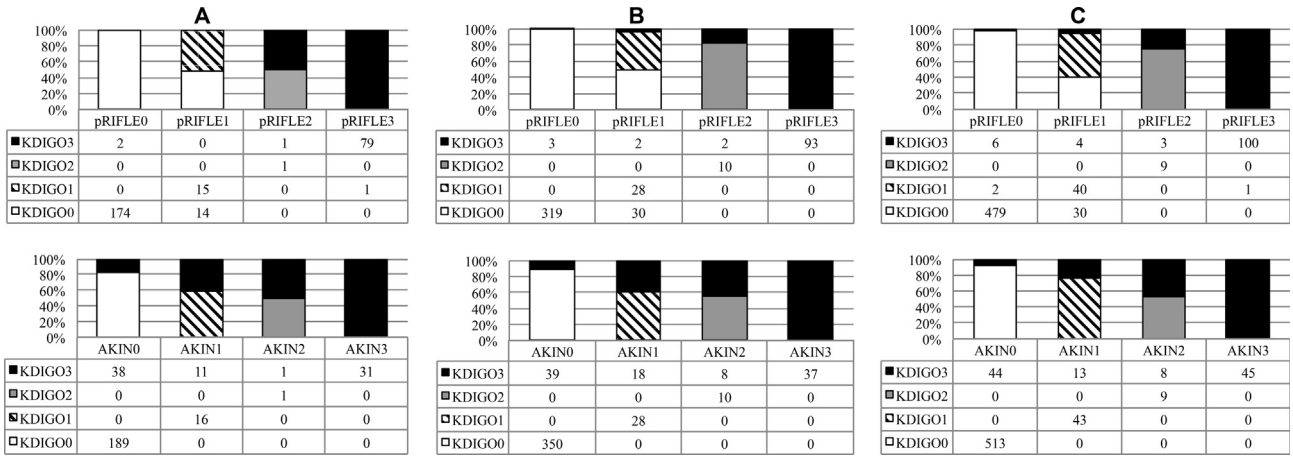


Fig 3. The differences of the categories in children group by age: (A) neonates, (B) infants, and (C) children older than 1 year. (AKIN0 =Acute Kidney Injury Network; AKIN0 = AKIN stage 0; AKIN2 = AKIN stage II; AKIN3 = AKIN stage III; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; KDIGO0 = KDIGO stage 0; KDIGO2 = KDIGO stage II; KDIGO3 = KDIGO stage III; pRIFLE = pediatric-modified Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage.)

sation of fluid overload by the first day. Patients classified by all systems reached similar negative fluid balances by the second postoperative day.

The mortality and morbidity rates classified by the AKI categories are reported in Table 3. AKI was associated with an increased risk of morbidity and death regardless of the classification system applied. The patients classified with an AKI by only pRIFLE had a greater risk of pulmonary complications.

We noted that stage I (a Cr elevation 1.5 times from baseline) is different than a 25% decrease in the CrCl, which explains the 74 patients (5%) missed by both SCr methods (Fig 4). A classification of KDIGO/AKIN stage I would therefore be equivalent to a decrease in CrCl exceeding 33%.

In the entire population, the KDIGO stage III (odds ratio [OR], 18.8; 95% confidence interval [CI], 9.6 to 36.6; $p < 0.001$), the AKIN stage III (OR, 38.3; 95% CI, 20.6 to 70.9; $p < 0.001$), and the pRIFLE failure group (OR, 13.6; 95% CI, 7 to 26.3; $p < 0.001$) were associated with increased mortality. The AUCs for death were similar (AUC, 0.81) with the KDIGO and AKIN systems in the entire population, whereas by age groups, AKIN was more reliable in neonates (AUC, 0.83), pRIFLE in infants (AUC, 0.81), and KDIGO in those aged older than 1 year (AUC, 0.81; Table 4). Overall, 6.2% of the patients required RRT, for which the highest AUC-ROC curve was 0.89 in infant patients categorized by the pRIFLE system. ROC curve analysis using AKIN and KDIGO categories, without the inclusion of RRT criteria, showed weaker prediction value than pRIFLE (Table 4).

Comment

Kidney function can rapidly change in the immediate postoperative period after cardiac operations [2]. The Acute Dialysis Quality Initiative Working Group published the RIFLE classification, a consensus-based and evidence-based definition for an AKI, based on the changes in CrCl or urine output, or both, compared with baseline. The pediatric-validated pRIFLE adds eCrCl, using the Schwartz formula, making it more appropriate for pediatric patients [5, 14]. The AKIN criteria do not use the CrCl calculation, and thus, the classification is simpler. The recently validated version for a pediatric cardiac population aged younger than 90 days omitted the need for dialysis from the stage III classification because peritoneal dialysis was also used to treat fluid overload and not solely as a treatment for kidney failure, and we have included this classification in our analysis [5]. Our results showed that, unsurprisingly, the removal of RRT from the stratification of AKIN and KDIGO reduced identification of patients at risk for dialysis.

Our results also showed that positive intraoperative and late (48-hour) postoperative fluid balance was associated with AKI by pRIFLE and KDIGO, whereas early postoperative overload was associated with AKIN-defined AKI. These associations highlight not only the interaction between the heart and kidney [23] but also the importance of fluid balance and fluid-transfusion management in the perioperative period [15]. Our results indicate that postoperative fluid overload is more important than positive intraoperative fluid balance as a possible risk factor in the development of AKI.

In comparing the AKI categories, we found that in our population, compared with reported adult populations, a significant number of patients were captured by KDIGO and pRIFLE that were missed by AKIN. Furthermore, pRIFLE captured 5% of children missed by both KDIGO and AKIN.

Adult patients with diminished baseline renal function can more easily reach a risk or injury postoperative AKI classification because they need a smaller additional fall in CrCl than those who with a normal baseline function [17, 18]. This relationship can be detected in infants and neonates, who normally have a CrCl level

Table 1. Demographic, Surgical and Intraoperative Variables According to the Pediatric-Modified Risk, Injury, Failure and Loss, and End-Stage Criteria and the Acute Kidney Injury Network Categories

	No AKI	pRIFLE only		pRIFLE		AKIN		KDIGO	
Variables[a]	(n = 1,005)	(n = 74)	*p* Value[b]	(n = 481)	*p* Value[b]	(n = 285)	*p* Value[b]	(n = 409)	*p* Value[b]
Age, d	488 (177–2124)	303.5 (153–929)	0.82	135 (11–463)	**<0.001**	238 (22–922)	**<0.001**	53 (9–433)	**<0.001**
Weight, kg	8.6 (5.3–18)	7 (4.9–12.1)	0.84	4.3 (3.2–8.9)	**<0.001**	6.2 (3.5–10)	**<0.001**	4 (3–8)	**<0.001**
RACHS, points	2.1 (0.8)	2.4 (0.8)	0.11	2.8 (1.1)	**<0.001**	2.9 (1.1)	**<0.001**	2.8 (1.1)	**<0.001**
Redo operation	180 (17%)	24 (32.4%)	**0.003**	101 (21%)	0.28	73 (25.60%)	**0.003**	72 (17.60%)	0.349
Pulmonary hypertension	136 (13%)	19 (25.6%)	**0.02**	105 (22%)	**<0.001**	57 (20%)	**0.08**	87 (21.30%)	**0.003**
Cyanosis	221 (21%)	29 (39.1%)	0.17	246 (51%)	**<0.001**	154 (54%)	**<0.001**	211 (51.60%)	**<0.001**
Captopril	163 (16.2%)	22 (29.7%)	**0.004**	89 (18.50%)	0.42	61 (21%)	**0.03**	71 (17.40%)	0.891
Furosemide	147 (14.6%)	16 (21.6%)	0.11	73 (15.20%)	0.96	46 (16%)	0.58	60 (14.70%)	0.66
Inotropics/digoxin	104 (10.3%)	11 (14.8%)	0.6	141 (29%)	**<0.001**	76 (27%)	**<0.001**	132 (32.30%)	**<0.001**
Prostaglandin	58 (5.7%)	0 (0%)		147 (31%)	**<0.001**	69 (24%)	**<0.001**	147 (36%)	**<0.001**
Preoperative ICU stay	92 (9.1%)	8 (10.8%)	0.027	203 (42.20%)	**<0.001**	100 (35%)	**<0.001**	199 (48.70%)	**<0.001**
Mechanical ventilation	31 (3%)	6 (8.1%)	0.46	58 (12.10%)	**<0.001**	24 (8%)	**0.04**	51 (12.50%)	**<0.001**
Intraoperative:									
CPB time, min	65 (50–97)	87.5 (59.2–139.7)	0.16	131 (90–174)	**<0.001**	131 (98–180)	**<0.001**	137 (100–185)	**<0.001**
Cross-clamp time, min	32 (21–54)	42 (30–75)	0.23	72 (42.5–96)	**<0.001**	73 (50–102)	**<0.001**	75 (50–101)	**<0.001**
DHCA	11 (1%)	0 (0%)		34 (7%)	**<0.001**	24 (8%)	**<0.001**	34 (8.30%)	**<0.001**
Operation time, min	143.5 (110–190)	180 (133.7–251.2)	**0.02**	225 (147–300)	**<0.001**	250 (190–340)	**<0.001**	235 (151–300)	**<0.001**
Rectal temp min °C	33.4 (2.2)	32.8 (1.7)	**0.06**	31.7 (3.95)	**<0.001**	31 (3.9)	**<0.001**	31.5 (4.2)	**<0.001**
RBC, mL/kg	12.8 (0–31.3)	29.2 (10–45.8)	**0.003**	32.3 (10.1–62.5)	**<0.001**	33 (14–68)	**<0.001**	33.3 (10–69)	**<0.001**
Inotropic score	4 (0–10)	12 (4–24)	**0.001**	16 (8–24.5)	**<0.001**	19 (9–30)	**<0.001**	17 (8–27)	**<0.001**
Ultrafiltration	32 (3.1%)	10 (13.5%)	**0.09**	88 (18.30%)	**<0.001**	59 (20%)	**<0.001**	76 (18.60%)	**<0.001**
Aprotinin	141 (14%)	21 (28.4%)	**0.05**	134 (28%)	**<0.001**	93 (32%)	**<0.001**	110 (26.90%)	**<0.001**
Nitric oxide	21 (2%)	5 (6.8%)	0.9	78 (16.20%)	0.13	71 (25%)	**<0.001**	78 (19.10%)	**<0.001**
Open chest	43 (4.2%)	10 (13.5%)	0.63	177 (37%)	**<0.001**	125 (44%)	**<0.001**	172 (42.10%)	**<0.001**

[a] Categoric variables are shown as number (%), and continuous variables are shown as mean (standard deviation) or median (interquartile range). [b] Bold values represent statistical significance.

AKI = acute kidney injury; AKIN = acute kidney injury network; CPB = cardiopulmonary bypass; DHCA = deep hypothermic cardiac arrest; ICU = intensive care unit; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; pRIFLE = pediatric-modified Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage; RACHS = Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery; RBC = red blood cells.

Table 2. Creatinine Levels, Estimated Creatinine Clearance, and Urine Output in the Acute Kidney Injury Categories

	No AKI (n = 1,005)	pRIFLE only (n = 74)		pRIFLE (n = 481)		AKIN (n = 285)		KDIGO (n = 409)	
Variable	Mean (SD)	Mean (SD)	*p* Value[a]	Mean (SD)	*p* Value[a]	Mean (SD)	*p* Value[a]	Mean (SD)	*p* Value[a]
Serum creatinine, mg/dL[b]									
Preoperative	0.53 (0.13)	0.47 (0.10)	**<0.001**	0.65 (0.34)	**<0.001**	0.61 (0.33)	**0.02**	0.68 (0.36)	**<0.001**
POD1	0.52 (0.11)	0.63 (0.12)	**0.01**	0.84 (0.28)	**<0.001**	0.91 (0.31)	**<0.001**	0.88 (0.29)	**<0.001**
POD2	0.47 (0.12)	0.53 (0.11)	0.96	0.95 (0.49)	**<0.001**	1.09 (0.55)	**<0.001**	1.02 (0.50)	**<0.001**
Creatinine clearance, mL/min									
Preoperative	87.7 (29.8)	85.4 (24.3)	0.23	65.7 (35)	**<0.001**	74.7 (33.6)	**0.001**	61.7 (35.2)	**<0.001**
POD1	89.9 (32.3)	63.3 (19.2)	**0.03**	43.7 (20.5)	**<0.001**	45.7 (20.4)	**<0.001**	40.3 (18.9)	**<0.001**
POD2	95.3 (33.4)	72.7 (25)	0.43	44.3 (26.6)	**<0.001**	43.6 (27.5)	**<0.001**	40 (24)	**<0.001**
Fluid balance, mL/kg									
Intraoperative	20.6 (17)	29 (29.7)	0.18	24.3 (30.5)	**0.037**	22.5 (31)	0.21	23.5 (30.7)	**0.09**
Day of operation	−12.5 (24)	−3.3 (30.3)	0.51	3.8 (36.8)	**<0.001**	11.2 (40)	**<0.001**	5.4 (40)	**<0.001**
POD1	−4.6 (23.1)	−11.4 (29.1)	0.15	−4.4 (34)	0.258	3.5 (35)	**<0.001**	−1.75 (35.1)	0.81
POD2	−1 (26.3)	−16 (33)	0.11	−15.8 (34)	**<0.001**	−14.3 (34.6)	**<0.001**	−15.6 (35.2)	**<0.001**
Urine output, mL/kg									
Day of operation	70 (27)	66.5 (26.3)	0.81	61.8 (35.5)	**<0.001**	50 (26)	**<0.001**	60.3 (36.2)	**<0.001**
POD1	94 (38.8)	102 (41.3)	0.17	94.3 (48.4)	0.9	75.1 (41)	**<0.001**	92 (49)	0.32
POD2	104.3 (40.8)	114 (39.3)	0.33	110 (52.4)	**0.089**	95.5 (53.6)	**<0.001**	109 (55.2)	0.41

[a] Bold values represent statistical significance. [b] Conversion factor for serum creatinine in mg/dL to μmol/L: ×88.4.

AKI = acute kidney injury; AKIN = Acute Kidney Injury Network; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; POD = postoperative day; pRIFLE = pediatric-modified Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage.

Table 3. Postoperative Complications According to the Different Acute Kidney Injury Categories

	No AKI (n = 1,005)	pRIFLE only (n = 74)		pRIFLE (n = 481)		AKIN (n = 285)		KDIGO (n = 409)	
Complication	No. (%)	No. (%)	*p* Value[a]	No. (%)	*p* Value[a]	No. (%)	*p* Value	No. (%)	*p* Value[a]
Death	8 (0.8)	2 (2.7)	0.56	43 (9)	**<0.001**	43 (15)	**<0.001**	50 (12)	**<0.001**
LOS	103 (10.2)	21 (28.4)	0.21	222 (46.2)	**<0.001**	164 (58)	**<0.001**	210 (41)	**<0.001**
Dialysis	0 (0)	0 (0)	…	88 (18.3)	**<0.001**	102 (36)	**<0.001**	102 (25)	**<0.001**
Pulmonary	115 (11.4)	21 (28.4)	**<0.001**	124 (25.8)	**<0.001**	71 (25)	**<0.001**	104 (25)	**<0.001**
Infection	63 (6.2)	9 (12.2)	0.7	129 (26.8)	**<0.001**	88 (31)	**<0.001**	124 (30)	**<0.001**

[a] Bold values represent statistical significance.

AKI = acute kidney injury; AKIN = Acute Kidney Injury Network; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; LOS = low output syndrome; pRIFLE = pediatric-modified Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage.

that is one-half to two-thirds of that of pediatric patients aged older than 1 year [14]. However, these patients have a higher incidence of adverse outcomes, regardless of the underlying pathophysiology. This finding might be explained by insufficient renal function, which is unable to control homeostasis below a certain level, indicating that less renal reserve is available to address the AKI-induced compromise in function. Nevertheless, cyanosis and LOS may also contribute to the frequent occurrence of AKI in these age groups [19–21]. Our data support the calculation of eCrCl in the pediatric population to more accurately reflect renal function than using SCr alone [22]. The use of different AKI definitions can cause interstudy heterogeneity and limit comparison among studies [8, 24]. The results of our study suggest that pRIFLE is the most sensitive measure of AKI in pediatric patients [16].

Our results indicate that the AKIN system was more specific for AKI patients, whereas KDIGO and pRIFLE were more sensitive, particularly pRIFLE, in the early detection of AKI. The difference among the methods applied in the categorization yielded a significant number of patients undetected by both SCr systems compared with eCrCl. However, the higher fluid balances in these patients, by diluting SCr, may have led to a potential overstatement of the CrCl decrease. This amounts to the consideration earlier established regarding the bedside ease of use that the application of only one type of clinically measured factor would be desired. The pediatric-validated pRIFLE classification system is particularly useful in this particular patient population. These results also raise the issue that follow-up of longer-term outcomes in these groups may demonstrate persistent morbidity not yet identified.

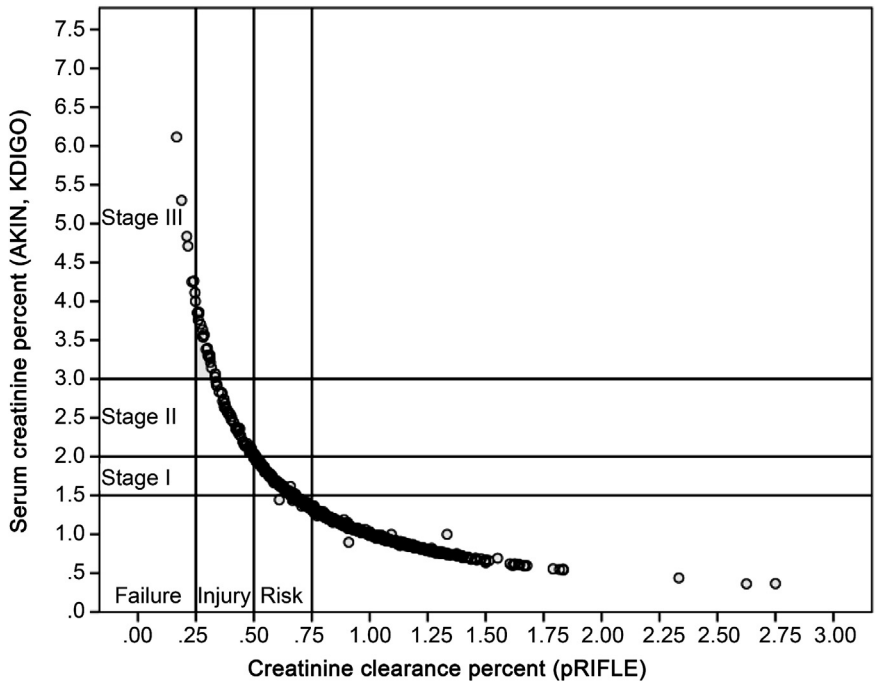


Fig 4. Percentage of serum creatinine increase by creatinine clearance decrease (AKIN = Acute Kidney Injury Network; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; pRIFLE = pediatric-modified Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage.)

Table 4. The Adjusted Risk Models for Death in the Pediatric-Modified Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage and Acute Kidney Injury Network Categories

Variable[a]	All	Neonate	Infant	>1 year old
Death				
AKIN				
AUC (95% CI)	**0.81** (0.74–0.88)	**0.83** (0.7–0.95)	0.8 (0.67–0.92)	0.8 (0.68–0.91)
p Value	0.001	0.001	0.001	0.001
Sensitivity, %	71	76	70	69
Specificity, %	84	84	82	85
pRIFLE				
AUC (95% CI)	0.78 (0.71–0.85)	0.78 (0.66–0.89)	**0.81** (0.72–0.91)	0.73 (0.61–0.86)
p Value	0.001	0.001	0.001	0.001
Sensitivity, %	78	82	88	67
Specificity, %	70	65	69	74
KDIGO				
AUC (95% CI)	**0.81** (0.75–0.87)	0.81 (0.72–0.91)	0.79 (0.69–0.90)	**0.81** (0.70–0.91)
p Value	0.001	0.001	0.001	0.001
Sensitivity, %	82	89	80	78
Specificity, %	75	69	74	78
Dialysis				
pRIFLE				
AUC (95% CI)	**0.87** (0.83–0.91)	**0.85** (0.78–0.92)	**0.89** (0.85–0.94)	**0.86** (0.79–0.92)
p Value	0.001	0.001	0.001	0.001
Sensitivity, %	91	92	96	87
Specificity, %	72	67	70	76
AKIN w/o RRT				
AUC (95% CI)	0.75 (0.69–0.81)	0.7 (0.58–0.83)	0.78 (0.67–0.88)	0.76 (0.66–0.86)
p Value	0.001	0.001	0.001	0.001
Sensitivity, %	60	52	65	63
Specificity, %	87	88	86	87
KDIGO w/o RRT				
AUC (95% CI)	0.5 (0.44–0.55)	0.51 (0.40–0.62)	0.52 (0.42–0.62)	0.46 (0.38–0.55)
p Value	0.99	0.8	0.6	0.4
Sensitivity, %	24	30	30	15
Specificity, %	77	74	76	79

[a] Bold values represent the highest AUC values in the age group.

AKIN = Acute Kidney Injury Network; AUC = area under the receiver operating characteristic curve; CI = confidence interval; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcomes; pRIFLE = pediatric-modified Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage; RRT = renal replacement therapy; w/o = without.

Our results showed increased sensitivity of the pRIFLE system in detecting AKI, particularly in neonates and infants where data in the original KDIGO assessment were limited. It suggests that pRIFLE alone in young infants was superior to other assessments of AKI [16]. It raises the need further assess AKI measures in the full range of children and not just extrapolate adult data before the implementation of KDIGO as the recommended AKI measure for children.

References

1. Aronson S, Blumenthal R. Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: concerns and controversies. J Cardiothorac Vasc Anesth 1998;12:567–86.
2. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. J Am Soc Nephrol 2004;15:1597–605.
3. Simmons PI, Anderson RJ. Increased serum creatinine: a marker for adverse outcome before and after cardiac surgery. Crit Care Med 2002;30:1664–5.
4. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, et al. Turkish Society for Pediatric Nephrology Acute Kidney Injury Study Group. Etiology and outcome of acute kidney injury in children. Pediatr Nephrol 2010;25:1453–61.
5. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney Int 2007;71:1028–35.
6. Blinder JJ, Goldstein SL, Lee VV, et al. Congenital heart surgery in infants: effects of acute kidney injury on outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;143:368–74.
7. Welke KF, Dearani JA, Ghanayem NS, Beland MJ, Shen I, Ebels T. Renal complications associated with the treatment of patients with congenital cardiac disease: consensus definitions

from the Multi-Societal Database Committee for Pediatric and Congenital Heart Disease. Cardiol Young 2008;18:S2:222–5.
8. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:948–54.
9. Tóth R, Breuer T, Cserép Z, et al. Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. Ann Thorac Surg 2012;93:1984–90.
10. Székely A, Cserép Z, Sápi E, et al. Risks and predictors of blood transfusion in pediatric patients undergoing open heart operations. Ann Thorac Surg 2009;87:187–97.
11. Jenkins KJ. Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu 2004;7:180–4.
12. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL, Hickey PR. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. Circulation 1995;92:2226–35.
13. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. Pediatrics 1985;106:522–6.
14. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure—definition outcome measures animal models fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004;8:R204–12.
15. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. Pediatr Crit Care Med 2012;13:253–8.
16. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012;2:122–3, http://dx.doi.org/10.1038/kisup.2011.37.
17. Englberger L, Suri RM, Li Z, et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. Crit Care 2011;15:R16.
18. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, et al. A small postoperative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. Kidney Int 2009;76:885–92.
19. Moffett BS, Goldstein SL, Adusei M, Kuzin J, Mohan P, Mott AR. Risk factors for postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac surgery patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. Pediatr Crit Care Med 2011;12:555–9.
20. Skippen PW, Krahn GE. Acute renal failure in children undergoing cardiopulmonary bypass. Crit Care Resusc 2005;7:283–5.
21. Dittrich S, Kurschat K, Dähnert I, et al. Renal function after cardiopulmonary bypass surgery in cyanotic congenital heart disease. Int J Cardiol 2000;73:173–9.
22. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. Pediatrics 2003;111:1416–21.
23. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, et al; for the TRIBE-AKI Consortium. Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. Crit Care Med 2011;39:1493–9.
24. Robert AM, Kramer RS, Dacey LJ, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. Ann Thorac Surg 2010;90:1939–43.