



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Gut permeability and myocardial damage in paediatric cardiac surgery

Malagon, Ignacio

Citation

Malagon, I. (2005, December 1). *Gut permeability and myocardial damage in paediatric cardiac surgery*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3741>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3741>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

SAMENVATTING

Het gebruik van de hart-long machine (cardiopulmonale bypass) veroorzaakt een systemische inflammatoir response syndroom (SIRS) bij patiënten na hartchirurgie. Deze SIRS kan aanleiding geven tot ernstige orgaanschade en postoperatieve morbiditeit. Na het starten van cardiopulmonale bypass (CPB) ontstaat een zeer complexe, multimodale respons, waarbij de activatie van complementfactoren enerzijds en de activatie van trombocyten, neutrofielen, monocytten en macrofagen anderzijds, op haar beurt leidt tot activatie van de stollings, fibrinolytische en kallikreïne cascaden. De activatie van deze cascaden, veroorzaakt een toename van verscheidene endotoxinen en cytokinen in het bloed. Bovendien neemt de permeabiliteit van het vasculaire endotheel toe.

Deze basale pathofysiologische deraïllering ten gevolge van CPB wordt geassocieerd met ernstige postoperatieve morbiditeit, zoals neurologische, pulmonale en adrenerge dysfunctie, en/of hematologische afwijkingen. Additionele verschijnselen van SIRS bestaan uit: een verhoogd metabolisme (koorts), de neiging tot vochtretentie, cardiaal oedeem en een negatief hemodynamisch profiel.

Steroïden zijn gebruikt om de verschijnselen van SIRS te voorkomen of te minimaliseren in een volwassen populatie, en als zodanig uitgebreid onderzocht. In de pediatrie populatie zijn echter slechts weinig klinische studies verricht. Het doel van deze studie was te onderzoeken hoe dexamethason de met CPB geassocieerde bijwerkingen in twee organen, de dunne darm en het hart, zou kunnen beïnvloeden. Hiervoor werd gebruik gemaakt van twee “surrogate markers”, darm permeabiliteit en cardiale troponine T uitscheiding, deze vormen een indirecte maat voor orgaanschade van, respectievelijk, de dunne darm en het hart.

Ischaemie van de intestinale mucosa, hoewel voorbijgaand, kan optreden bij babies en kinderen, zowel tijdens als na CPB. De permeabiliteit van de darm is nog niet eerder onderzocht bij kinderen die hartchirurgie ondergaan. In *hoofdstuk 2* wordt beschreven, middels een observationele studie, het natuurlijk verloop van de darmpermeabiliteit bij patiënten die hartchirurgie met en zonder CPB ondergaan. De darmpermeabiliteit is slechts onderzocht bij gezonde kinderen en neonaten die geen medische of chirurgische interventies ondergingen gedurende het studieinterval.

Patiënten met aangeboren hartafwijkingen hebben preoperatieve waarden voor darmpermeabiliteit tot zeven keer hoger dan hetgeen gemeten wordt

bij gezonde kinderen van vergelijkbare leeftijd. Bij patiënten die geopereerd werden zonder CPB was de darmpermeabiliteit afgenomen in de direct postoperatieve fase, waarna de darmpermeabiliteit zich herstelde tot bijna normale waarden in de eerste 24 uur na chirurgie. Dit in tegenstelling tot patiënten die geopereerd werden met CPB, waarbij de darmpermeabiliteit nog verder toenam in de postoperatieve periode.

In *hoofdstuk 3* rapporteren wij de resultaten van een studie ontworpen om de hypothese te testen dat dexamethason een positief effect heeft op het verloop van de darmpermeabiliteit in de postoperatieve fase. Dexamethason gegeven voor het starten van CPB reduceert de darmpermeabiliteit binnen 24 uur na chirurgie. In vergelijking met de controlegroep die geen dexamethason kregen zijn de verschillen zeer significant.

Hoofdstuk 4 beschrijft een studie naar de veranderingen in darmpermeabiliteit bij patiënten die fase I van de Norwood procedure ondergaan. Neonaten met het hypoplastisch linker hart syndroom (HLHS) worden in drie fasen chirurgisch gecorrigeerd. Bij deze patiënten is er sprake van een abnormale, ongebalanceerde circulatie, waarbij de darm potentieel blootgesteld wordt aan chronische ischaemie. De chirurgische correctie gaat gepaard met een periode van circulatie arrest. Dientengevolge is het niet verwonderlijk dat HLHS patiënten een hoog risico op necrotiserende enterocolitis lopen, met potentieel zeer ernstige gevolgen. Wij vonden dat HLHS-patiënten zowel pre- als postchirurgie een abnormale darmpermeabiliteit hebben.

Rhamnose is één van de vier suikers die gebruikt worden om darmpermeabiliteit te meten. De laatste dertig jaar werd verondersteld dat rhamnose een inerte suiker is die niet gemetaboliseerd wordt door het lichaam. Onze resultaten, beschreven in *hoofdstuk 5*, laten zien dat dit niet het geval is.

Het soort anaestheticum gebruikt gedurende coronaire bypasschirurgie bij volwassenen zou mogelijk een aanzienlijke invloed kunnen hebben op de postoperatieve waarden van cardiale troponine T (cTnT). Dit proteïne is een maat voor de ernst van myocardschade na een periode van hypoxie. In het bijzonder zouden gehalogeneerde ethers een positief effect kunnen uitoefenen middels “anaesthetic preconditioning”, een verschijnsel vergelijkbaar met “ischaemic preconditioning.”

Er is veel minder onderzoek verricht naar “anaesthetic preconditioning” in de kinderhartchirurgie dan in de volwassen hartchirurgie. In *hoofdstuk 6* presenteren wij een studie naar de effecten op de postoperatieve

productie van cTnT bij kindercirurgische patiënten van drie verschillende anaesthetica: propofol, midazolam en sevofluraan. In tegenstelling tot de bevindingen bij volwassen patiënten vonden wij geen significante verschillen in de postoperatieve productie van cTnT bij gebruik van midazolam, propofol of sevofluraan als anaesthetica.

In *hoofdstuk 7*, rapporteren wij een studie ontworpen om de hypothese te testen dat dexamethason, gegeven vóór de start van CPB, een beschermend effect heeft op het myocard, gemeten middels de postoperatieve productie van cTnT. Dezelfde hypothese werd ook getoetst in subgroepen van neonatale en cyanotische patiënten. Hoewel wij hebben aangetoond dat dexamethason postoperatieve cTnT concentraties verminderde, was deze reductie slechts kortdurend en ging deze niet gepaard met gunstige veranderingen van de overige gemeten klinische parameters.