





**Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2013**  
*Område 1, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Sektionen  
för kvinnors och barns hälsa, Sahlgrenska akademien*

*Förord*

Kvinnosjukvård samt Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus bildar tillsammans Område 1 inom Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Området har tre huvuduppgifter: sjukvård, undervisning och forskning. Sektionen för kvinnors och barns hälsa ingår i institutionen för kliniska vetenskaper vid Sahlgrenska akademien. Sedan några år redovisar vi årligen gemensamt forskningen i en särskild katalog som i denna årgång omfattar publikationer utgivna under 2013.

Syftet är att samla information om denna viktiga verksamhet i ett dokument så att alla som arbetar vid sjukhuset och inom Västra Götalandsregionen samt vid Sahlgrenska akademien och Göteborgs universitet, men också forskare vid övriga universitetssjukhus liksom en större allmänhet, lätt kan få en bild av vår forskning.

Som framgår av redovisningen från de olika forskningsgrupperna bedrivs klinisk forskning av hög klass inom Sahlgrenska Universitetssjukhusets kvinnosjukvård och barn- och ungdomssjukhus samt Sahlgrenska akademien. För sjukvårdens kvalitet och utveckling är detta viktigt. Det finns ett stimulerande växelspel mellan aktiv forskning och sjukvården, som genom denna samverkan kan integrera nya rön. Vi är också övertygade om att ett sjukhus med aktiv forskning och hög kvalitet på sin sjukvård bättre förmår fullgöra sina undervisningsuppgifter.

Det är viktigt att den kliniska forskningen ständigt kan utvecklas och att olika kategorier av medarbetare i sjukvården kan känna intresse av att medverka i forskning. Vi hoppas att denna sammanställning skall stimulera sådana medarbetare att ta kontakt med någon av grupperna.

Det är därför med både glädje och förhoppningar som vi överlämnar denna forskningssammanställning.

Kvinnosjukvård  
Drottning Silvias barn- och  
ungdomssjukhus  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset



Margareta Hammarström  
Områdeschef

Sektionen för kvinnors och barns hälsa  
Institutionen för kliniska vetenskaper  
Sahlgrenska akademien vid  
Göteborgs universitet



Paul Uvebrant  
Sektionschef

I samarbete med redaktionskommittén:  
Professor Göran Wennergren samt Forskningssekreterare Ann Nordström

**Forskning inom barn- och kvinnosjukvård 2013**  
*Område 1, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och Sektionen  
för kvinnors och barns hälsa, Sahlgrenska akademien*

<i>Förord</i>	1
<i>Disputerade 2013</i>	2

**Barnoperation, barnanestesi och barn-IVA**

***Birgitta Romlin***

Mätning av koagulation och trombocyt funktion under barnhjärtkirurgi.....	3
---	---

***Elin Thorlacius***

Akut njurskada hos barn efter öppen hjärtkirurgi.....	5
---	---

<i>Medarbetarförteckning</i>	7
------------------------------	---

<i>Lista över finansiärer</i>	7
-------------------------------	---

*Disputerade 2013*

**Barnoperation, barnanestesi och barn-IVA**

***Birgitta Romlin, disputation 4/12***

*Inst. för kliniska vetenskaper, avd. för anesthesiologi och intensivvård/Inst. för  
medicin, avd. för molekylär och klinisk medicin*

Monitoring of coagulation and platelet function in paediatric cardiac surgery.

**Huvudman**

Birgitta Romlin  
*birgitta.romlin@vgregion.se*

**Medarbetare**

Fariba Baghaei  
Stefan Hallhagen  
Ander Jeppsson<sup>1\*\*</sup>  
Boris Nilsson  
Kriser Nilsson  
Eva Strömvall-Larsson  
Mats Synnergren  
Fredrik Söderlund\*  
Håkan Wählander<sup>\*\*\*</sup>

\**Doktorand*

\*\**Huvudhandledare*

\*\*\**Biträdande handledare*

<sup>1</sup>*Avd. för thoraxkirurgi, SU/  
Sahlgrenska*

**Finansiärer**

ALF  
Drottning Silvias barn-  
& ungdomssjukhus  
Forskningsfond  
Göteborgs Läkaresällskap  
Hjärt-Lungfonden

## Mätning av koagulation och trombocytfunktion under barnhjärtkirurgi

### Sammanfattning

#### Bakgrund

Barnhjärtkirurgin har utvecklats dramatiskt under de senaste decennierna, idag opereras allt från för tidigt födda barn till ungdomar som vuxit upp med ”medfödda” hjärtfel. Blödning under och efter hjärtkirurgi är fortfarande vanligt och en av de allvarligaste komplikationerna. Stora mängder transfusioner av blodprodukter kan också bidra till att öka sjukligheten och dödligheten i denna patientgrupp. Åtgärder för att begränsa blödning och transfusioner av blodprodukter har idag hög prioritet inom all hjärtkirurgi, både på barn och vuxna.

#### Målsättning

Projektets övergripande syfte är att studera om dynamisk monitorering av koagulation och trombocytfunktion under och efter barnhjärtkirurgi kan leda till ett bättre strukturerat och individanpassat omhändertagande avseende per- och postoperativ blödningskontroll, transfusionsbehov samt farmakologisk behandling avseende trombocythämning för att påverka uppkomst av trombos efter hjärtkirurgi.

#### Metod

1. Minska blödning och transfusioner genom att mäta blodets koagulationsförmåga (levringsförmåga) hos barn som hjärtopereras.
2. Tidigarelägga diagnosen av eventuell koagulationsrubbing genom att göra mätningarna redan under operationen, när patienten fortfarande är på hjärtlungmaskin.
3. Följa effekten av läkemedel som hämmar blodplättarna (acetylsalicylsyra) då vissa patientgrupper behöver denna medicin för att inte bilda blodproppar efter operation.
4. Kartlägga blodplättarnas funktion under hjärtoperationen.

#### Betydelse

Rutinmässig mätning av koagulationsförmågan, i kombination med klinisk bedömning av blödningsstatus under barnhjärtkirurgi, minskar dramatiskt andelen transfunderade barn och mängden blodprodukter. Mätningarna gör det också möjligt att bedöma varje barns specifika behov av blodprodukter. Studierna visar också att det går att få fram analysresultaten snabbare genom att mäta koagulation och funktionen hos blodplättarna redan under tiden på hjärtlungmaskin. Detta gör att man får tidig information om eventuell försämring i barnets koagulationsförmåga och då kan vidta åtgärder i tid.

## Summary

### Background

Paediatric cardiac surgery has developed dramatically during the last decades. Today, a wide range of patients is operated on-from premature neonates to grown up children with congenital heart disease. Excessive bleeding during and after cardiac surgery is still common, and it is one of the most serious complications. In this thesis, we consider different aspects of monitoring of coagulation and platelet function during and after paediatric cardiac surgery. The aims were to determine (1) whether thromboelastometry analyses can be accelerated, (2) whether routine use of intraoperative thromboelastometry reduces perioperative transfusions, (3) whether platelet inhibition can be monitored with impedance aggregometry in children with systemic-to-pulmonary shunts, (4) how platelet count and function varies perioperatively, (5) whether ultrafiltration influences coagulation and platelet function, and (6) whether thromboelastometry detects clinically significant platelet dysfunction.

### Method

Paediatric patients undergoing cardiac surgery were included in five prospective studies. Coagulation was assessed with standard laboratory tests and thromboelastometry while platelet function was assessed with impedance aggregometry.

### Results

Thromboelastometry can be accelerated by performing the analysis before ultrafiltration and weaning of cardiopulmonary bypass, and by analyzing clot firmness after 10 minutes. Routine use of intraoperative thromboelastometry reduces the overall proportion of patients receiving transfusions (64% vs. 92%,  $p < 0.001$ ). Impedance aggregometry can be used to monitor anti-platelet effects of acetyl salicylic acid after shunt implantation in paediatric patients. A substantial proportion of the patients are outside the therapeutic range 3-6 months after surgery. There are substantial reductions both in platelet count and platelet function during and immediately after surgery. Platelet function, but not platelet count, recovers during the first 24 hours after surgery. Ultrafiltration has no or limited effect on platelet count, platelet function, and thromboelastometry analyses. Thromboelastometry has acceptable ability to detect intraoperative but not postoperative ADP-induced platelet dysfunction.

### Conclusion

Monitoring of coagulation and platelet function gives important information about haemostatic disturbances during and after paediatric cardiac surgery. Routine monitoring of the coagulation markedly reduces transfusion requirements in paediatric cardiac surgery. After surgery, more specific platelet tests are necessary to assess platelet function.

## Vetenskaplig rapport

### Publicerade originalartiklar

**Romlin BS, Wåhlander H, Synnergren M, Baghaei F, Jeppsson A.** Earlier detection of coagulopathy with thromboelastometry during pediatric cardiac surgery: a prospective observational study. *Paediatr Anaesth.* 2013;23:222-7.

**Romlin BS, Wåhlander H, Strömvall-Larsson E, Synnergren M, Baghaei F, Jeppsson A.** Monitoring of acetyl salicylic acid-induced platelet inhibition with impedance aggregometry in children with systemic-to-pulmonary shunts. *Cardiol Young.* 2013;23:225-32.

### Doktorsavhandling

**Birgitta Romlin.** Monitoring of coagulation and platelet function in paediatric cardiac surgery. *Avd. för anesthesiologi och intensivvård, Inst. för kliniska vetenskaper/Avd. för molekylär och klinisk medicin, Inst. för medicin, Göteborgs universitet, 4 december 2013.*

### Medarbetares pågående doktorandprojekt

**Anders Jeppsson**

**Fredrik Söderlund.** Platelet aggregation in infants and children.

### Huvudman

Elin Thorlacius

*elin.thorlacius@vgregion.se*

### Medarbetare

Albert Castellheim\*

Sven-Erik Ricksten\*\*

Birgitta Romlin

Mats Synnergren

\*Huvudhandledare

\*\*Biträdande handledare

### Finansiärer

ALF<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Huvudsökande: Albert

Castellheim

## Sammanfattning

### Bakgrund

Akut njurskada definieras som minst 50% ökning av kreatinin inom 48 timmar från den händelse som orsakar njurskadan, exempelvis hjärtkirurgi. Trettio till förtio procent av barn som genomgår öppen hjärtkirurgi får någon grad av akut njurskada och 2% utvecklar fulminant njursvikt med behov av dialys. Dödligheten hos de barn som behöver dialys är upp till 50%. Till och med barn med lindrig akut njurskada efter hjärtkirurgi riskerar förlängd respirator- och intensivvårdstid samt ökad dödlighet.

Mekanismerna bakom akut njurskada efter öppen hjärtkirurgi anses vara systemisk inflammatorisk reaktion och syrebrist i njurvävnaden.

Läkemedlet Levosimendan (Simdax) ökar hjärtats pumpförmåga och används frekvent på barn efter hjärtkirurgi. Levosimendan är även kärlvidgande och ökar genomblödningen i njurarna. Det har visats förbättra njurfunktionen efter hjärtkirurgi på vuxna och har sannolikt även en antiinflammatorisk effekt.

### Målsättning

Utvärdera om läkemedlet Levosimendan (Simdax) minskar akut njurskada hos barn som genomgår hjärtkirurgi.

### Metod

Studie 1: Levosimendan ges under hjärtoperationen i förebyggande syfte för att minska utveckling av akut njurskada. Hypotesen är att ökningen av Kreatinin, Cystatin C och akut njurskademarkören NGAL i blodet blir mindre hos de patienter som får Levosimendan jämfört med patienterna i kontrollgruppen.

Studie 2: Levosimendan ges på intensivvården första dagen efter hjärtoperationen till patienter som har en ökning av serum kreatinin som överstiger 50% från det preoperativa kreatinin värdet. Hypotesen är att Levosimendan kan förbättra njurfunktionen efter hjärtkirurgi. Njurfunktionen (kreatinin klarans) före och efter Levosimendan behandlingen estimeras utifrån Kreatinin och Cystatin C värden i blodet.

### Betydelse

Akut njurskada efter öppen hjärtkirurgi ökar risken för förlängd respirator- och intensivvårdstid samt ökar dödligheten. Risken ökar med graden av njurskadan. Upptäckt av läkemedel som kan förebygga utvecklingen av akut njurskada efter hjärtkirurgi och/eller reducera njurskadan i det akuta postoperativa förloppet, leder till förbättrad överlevnad och förkortad intensivvårdstid hos hjärtopererade barn.

## **Summary**

### **Background**

Acute kidney injury is defined as more than 50% increase in serum creatinine from baseline, within 48 hours from the insult, e.g. cardiac surgery. The incidence of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery is 30-40%. Furthermore, 2% of the children develop fulminant renal failure with need for dialysis. The mortality for children who require dialysis after heart surgery is 50%. Even a small postoperative rise in serum creatinine (25-50%) is correlated to increased morbidity and mortality.

The mechanism behind acute kidney injury after open heart surgery is ischaemia and systemic inflammation.

The drug Levosimendan (Simdax) improves the hearts contractile function and it is commonly used during and after pediatric cardiac surgery. Levosimendan also has vasodilating effects and increases renal blood flow. Studies on adults after cardiac surgery have shown improved renal function. It is also believed to have an antiinflammatory effect.

### **Aim**

The aim of the project is to evaluate whether the drug Levosimendan can reduce acute kidney injury after pediatric cardiac surgery.

### **Project plan**

1. In the first study, patients will receive the drug Levosimendan during heart surgery, with the aim to reduce the development of acute kidney injury. Measurements of serum Creatinine, Cystatin C and the acute marker of kidney injury called NGAL will be compared between the two groups of patients, i.e. the patients receiving Levosimendan and the patients in the control group.
2. In the second study, the patients, that have developed a 50% increase in Creatinine or more on the first postoperative day after heart surgery, will receive Levosimendan. The hypothesis is that Levosimendan improves renal function after heart surgery. The renal function (creatinine clearance) is estimated before and after the treatment with Levosimendan, by measuring serum creatinine and Cystatin C.

### **Significance**

Acute kidney injury is known to increase morbidity and mortality after heart surgery. The discovery of a drug that can reduce the risk of acute kidney injury and/or improve the renal function during the postoperative period is of great importance, by shortening the time in respirator, the length of stay in the intensive care unit and by improving survival after heart surgery.



## Medarbetare och Finansiärer

### Medarbetare

**Baghaei, Fariba** (3)  
**Castellheim, Albert** (5)  
**Hallhagen, Stefan** (3)  
**Jeppsson, Anders** (3)  
**Nilsson, Boris** (3)  
**Nilsson, Krister** (3)  
**Ricksten, Sven-Erik** (5)  
**Romlin, Birgitta** (3, 5)  
**Strömvall-Larsson, Eva** (3)  
**Synnergren, Mats** (3, 5)  
**Söderlund, Fredrik** (3)  
**Thorlacius, Elin** (5)  
**Wählander, Håkan** (3)

### Finansiärer

**ALF** (3, 5)  
**Drottning Silvias barn- & ungdomssjukhus  
Forskningsfond** (3)  
**Göteborgs Läkaresällskap** (3)  
**Hjärt-Lungfonden** (3)