

Prof. Dr. Rudas László egyetemi tanár  
az MTA doktora

Tisztelt Professzor Úr!

Először is engedje meg, hogy megköszönjem bíráló és elismerő szavait, valamint azt a rendkívül aprólékos, igen sok részletkérdésre is kiterjedő elemzését – és természetesen építő kritikáit.

Az alábbiakban szeretnék válaszolni a feltett kérdésekre:

- 1. Az aprotinin használatáról a gyermek szívsebészetben úgy érzem, hogy jelenleg sincs konszenzus. Megkérdezném a jelöltet, hogy az utóbbi évek eredményeit figyelembe véve ma hogy látja most ezt a kérdést?*

Az aprotinint 2007-ben vonták ki a forgalomból, majd néhány éve ismét megjelent a piacon, bár továbbra is csak egyszerű koronáriuműtéteknél javasolják a használatát. Az aprotinin története kutatás-etikai, kutatás-módszertani, gyógyszerkövetési és marketing szempontból is rendkívül tanulságos. Az elfogadott Network for the Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis (NATA, [www.nataonline.com](http://www.nataonline.com)) 2019-es irányadó ajánlásai alapján az antifibrinolitikumok közül lizin analógok (tranexámsav, epszilon-aminokapronsav) adása extrakorporális keringés védelmében végzett műtéteknél újszülött és gyermekműtéteknél 1b ajánlás (Faraoni 2019). A görcskészség csökkentése miatt az alacsony dózisú lizin analóg adása indokolt (1c). A protinin adása nem indokolt ebben a korcsoportban (2c). Az indoklás szerint: kevés és rossz minőségű prospektív összehasonlító vizsgálatot végeztek gyermekeknél. Az elmúlt tíz évben alkalmazott olcsó, könnyen adagolható tranexámsav ismételt lecserélése szerintem még korai. Az aprotinin esetében „fiziológiásan” okozott kreatinin szint emelkedés a legújabb kutatások szerint nem az akut vesekárosodás jele, ugyanakkor az AKI kritérium rendszer számításának alapja a kreatinin szint változása.

- 2. Érdekes megfigyelés, hogy a vérlemezke készítmény adása csökkentette a nem vaszkuláris pulmonális szövődmények arányát. Megkérdezem a jelöltet, hogy lát-e valamilyen mechanizmust az összefüggés mögött?*

Az összefüggés feltételezhetően multifaktoriális. A vizsgálat időpontjában még nem voltak viszkoelasztikus vizsgálatok, így a statikus laborparaméterekre hagyatkoztunk.

Trombocitaszámot határoztunk meg minden műtét előtt. Ugyanakkor tudjuk, hogy az újszülött és csecsemőkor, a cianózis, a kardiopulmonális bypass hossza, külön-külön is okozhatnak elégtelen trombocita funkciót (Zubair 2015). A transzfúziós menedzsment és a koagulációs tesztek fejlődése hozzájárult a bizonyítékokon alapuló vér és véralkotópótláshoz. Azt feltételezem, hogy az említett tényezők együttes fennállása esetén proaktívak voltunk a trombocitakészítmények adásával, és így jobb véralvadást értünk el, kevesebb vérkészítménnyel, és csökkenthetjük a transzfúzió mennyiségét is.

3. *A vizsgálat lényegét nem érintő kérdés, mégis felmerült bennem, hogy a vazopresszor-inotróp pontszám fogalma napjainkban változtatást igényelne. A felnőtt belgyógyászati intenzív gyakorlatban egyre kiterjedtebben használunk levosimendant, s legalábbis a felnőtt szívsebészetben ugyancsak elterjedt ez a szer. Mi a véleménye a jelöltnek a VIS fogalmának olyan jövőbeli módosításáról, mely ezt a gyógyszert is figyelembe venné?*

Az új vazoaktív inotróp pontszám már a levozimendánt és a vazopresszint is hozzá tudja számolni a képlethez. A két számítási képletet az alábbiakban mutatom. Minden esetben a maximum dózist veszi figyelembe. (Gaies, Koponen):

$$\text{dopamin } (\mu\text{g/tskg/min}) + \text{dobutamin } (\mu\text{g/tskg/min}) + 100 \times \text{adrenalin } (\mu\text{g/tskg/min}) + 100 \times \text{noradrenalin } (\mu\text{g/tskg/min}) + 10 \times \text{milrinon } (\mu\text{g/tskg/min}) + 10000 \times \text{vazopresszin } (\text{E/kg/min}) + 50 \times \text{levosimendan } (\mu\text{g/tskg/min})$$

4. *Megjegyzem, hogy a 60. oldal legalsó bekezdésében a szöveg félreérthető, mintha a két szérum kreatinin szinten alapuló rendszer egymással való összehasonlításáról lenne szó. Ezt korrigálni kell.*

Köszönöm a jogos észrevételt. A mondat helyesen: A legjelentősebb különbségeket az AKIN/ KDIGO és a pRIFLE klasszifikáció között véltük felfedezni. Az AKIN/KDIGO I stádiuma (ami a kreatinin emelkedés 1,5-szeres emelkedése) nem egyenlő a kreatinin klírens 25%-os csökkenésével. Ezzel magyarázható a 74 beteg „elvesztése” az AKIN/KDIGO rendszerben.

5. *A megfigyelések érdekes aspektusa, hogy a vizelet ürítés nem áll összhangban a vesekárosodás laboratóriumi értékeken alapuló kategóriáival. Megkérdezem a jelöltet, hogy mivel magyarázható ez a megfigyelés? Felmerül az a kérdés, hogy szükséges-e mindezek fényében egyáltalán mérlegelnünk a különböző vesekárosodási skálák vizeletürítési kritériumait?*

Véleményem szerint a gyermek és a felnőtt szívsebészetben az általános vizeletürítési kritériumok nehezen vagy egyáltalán nem alkalmazhatók, különösen a műtét utáni első 48 órában. Ennek egyik oka az lehet, hogy a kardiopulmonális bypass alatt a perctérfogat normális, ezek hatására a prerenális veseelégtelenség átmenetileg javul. (Lassnigg) Ugyanilyen hatása lehet a diuretikumok adásának a műtét alatt. Általános gyermekgyógyászati tanulmányok viszont javasolják a kettős (vizeletmennyiségen és kreatininváltozáson alapuló) AKI meghatározását (Darienizio). Ugyanakkor tanulmányukban, a gyermek szívsebészeti betegeket külön elemezve, csak az AKI betegek 60%-ban teljesült a vizelet kritérium.

**6. Tudom, hogy a gyermekszívsebészetben már jóval korábban igyekeztek megszorítani a folyadékbevitelt, mégis megkérdezem a jelölttől, hogy lát-e a közlemény megjelenése óta számottevő változást gyakorlatukban?**

A jelenleg alkalmazott kezelési séma a következő:

- Az alapfolyadék 1 éves korig 5% glükóz oldat (vércukor szint!), e fölött Ringerfundin infúziós oldat.
- Az alap nátrium<sup>+</sup> bevitel 4-5mmol/tskg/24óra, az alap kálium<sup>+</sup> bevitel 2,5 mmol/tskg/24óra. A szérum szinteknek megfelelően a bevitel módosítható.

Folyadékbevitel zárt műtét után:

- a műtét napján 3 ml/kg/óra az első 10 tskg-ig, 1,5 ml/kg/óra a következő 10 tskg-ra, majd 1 ml/kg/óra az ezen felüli tskg-okra.
- ezt követően 4 ml/kg/óra az első 10 tskg-ig, 2 ml/kg/óra a következő 10 tskg-ra, majd 1 ml/kg/óra az ezen felüli tskg-okra.
- a folyadékbevitelt természetesen növelni, illetve csökkenteni kell, ha fokozott folyadékvesztés, vagy retenció van jelen.

Folyadékbevitel ECC-ben végzett műtét után:

- A műtét napján 2 ml/kg/óra az első 10 tskg-ig, majd 1 ml/kg/óra az ezen felüli tskg-okra.
- az 1. posztoperatív. napon 3 ml/kg/óra az első 10 tskg-ig, 1,5 ml/kg/óra a következő 10 tskg-ra, majd 1 ml/kg/óra az ezen felüli tskg-okra.
- a 2. posztoperatív.naptól 4 ml/kg/óra az első 10 tskg-ig, 2 ml/kg/óra a következő 10 tskg-ra, majd 1 ml/kg/óra az ezen felüli tskg-okra.
- a folyadékbevitelt természetesen növelni, illetve csökkenteni kell, ha fokozott folyadékvesztés, vagy retenció van jelen.

Az első posztoperatív napon elkezdjük az enterális táplálást gyomorszondán keresztül. Újszülött és csecsemőkorban az első posztoperatív naptól elkezdjük az aminosav 1-1,5 g/kg/nap dózisban, ami szintén beleszámít a napi folyadék bevitelbe. Ezt egészítjük ki intravénás zsíroldattal az első posztoperatív naptól.

Ezen kívül fontos a megfelelő vérzéscsillapítás, a reoperáció elkerülése, a megfelelő inotróp szer adása, és alacsony perctérfogat szindróma esetén nyitott mellkas kezelés alkalmazása. Ugyanakkor a korai extubálás, korai mobilizálás szintén csökkenti a szövődmények kialakulását. Az egykamrás és a jobb kamrás keringésű betegek esetén pedig a mellkas negatív nyomása spontán légzés esetén a szisztémás keringés preloadját lényegesen javítja. De a nemzetközi irodalom nem egységes a folyadék mennyiségét és milyenségét illetően.

*7. Megkérdezem a jelöltet, hogy a mai körülményeket figyelembe véve miben látja a posztoperatív mikrocirkulációs zavarok jelentőségét, és lát-e módot a monitorozásra?*

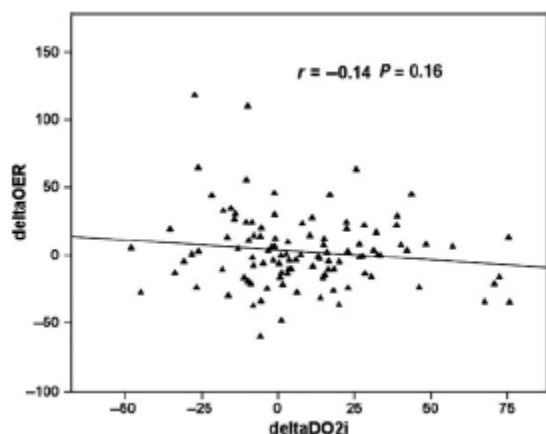
A jelenlegi posztoperatív kezelésben a legnagyobb lehetőséget a noninvazív vizsgálóeszközök szélesebb alkalmazásában látom. A perctérfogat kiszámítása transztorakális ultrahang vizsgálattal könnyen kivitelezhető, így az artériás és centrális vénás oxigén és széndioxid tenzió különbségei jól használhatóak indirekt oxigén fogyasztás, széndioxid termelés kiszámítására. Szintén gyakran használjuk a near infrared spektroszkópiát (NIRS), amely nemcsak a frontális agyszövetek hemoglobinszaturációjáról adhat információt, hanem a test egyéb tájaira ragasztva a gerincvelő, a máj, a vese, a végtagok vérellátásáról is nyújt hasznos információt. A mikrocirkulációval foglalkozó irodalomban a kapilláris denzitás méréseiről újszülötteknél biztató tanulmányok jelentek meg. A száj nyálkahártyájának kapilláris denzitás-változása igen korai jelzője lehet a mikrocirkuláció romlásának. A jövőben a videomikroszkópos vizsgálatok még pontosabb képet nyújthatnak a makro- és a mikrocirkuláció szétkapcsolódásáról és annak formáiról, mint a flow heterogenitás, a hemodilúció, az obstrukció és a szöveti ödéma. Sajnos saját tapasztalataim nincsenek a témával kapcsolatban (Kuiper).

*8. Megkérdezem a jelöltet, van-e ilyen irányú tapasztalat a gyermek intenzív anyagokban?*

A rezisztencia értékek és a perctérfogat összefüggését egy korábbi vizsgálatban hasonlítottuk össze újszülötteken (Székely, 2010). Transzpulmonális termodilúciós mérésekkel az SVRI változás és a perctérfogatindex változás között fordított összefüggést találtunk, de csak zárt mellkas esetén ( $r=-0,92$ ;  $p<0,001$ ). Ezt azzal magyaráztuk, hogy a javuló perctérfogat miatt csökkentettük a vazopresszorok mennyiségét, és ez okozhatta ezt a korrelációt. A oxigenizációs

értékekkel a SVR nem mutatott szignifikáns összefüggést (ez a cikkben szerepelt). Egyetérték a bírálóval: a teljes képhez hozzátartozott volna ezen táblázat bemutatása is.

Ugyanígy jogos a bírálónak az az észrevétele, hogy a 16. ábráról hiányzik az oxigén extrakciós index és az oxigénszállítási index korrelációjának ábrája. Íme:



9. *Bár a vizsgálatok idején már nagy figyelem irányult a szoros glukóz kontrol lehetséges kockázataira, erről a közleményben nem esik szó. Megkérdezem a jelöltet, hogy találkoztak-e a vizsgálat során hipoglikémiás szövődménnyel?*

A bemutatott adatbázisban sajnos csak maximum és átlagos vércukorszinteket regisztráltunk. A 2002-2003-adatbázisból ugyanakkor utólag kiszámoltam a hipoglikémia előfordulását, és azt találtam, hogy a mintában 751 beteg közül 80 kapott inzulin infúziót. Az első három napon a minimális vércukorszint átlagértéke nem különbözött a két csoportban, viszont a 2,2 mmol/l alatti vércukorérték előfordulása az első posztoperatív napon az inzulinos csoportban lényegesen magasabb volt (11,3% az inzulint kapott, és 1,3 % a kontroll csoportban  $p < 0,001$ ). A műtét napján és a második posztoperatív napon a hipoglikémia előfordulása nem különbözött szignifikánsan. A maximum és a minimum vércukor értékek közötti különbség viszont az inzulinos csoportban mindhárom napon magasabb volt.

10. *Mivel nem volt utalás a szövegben erre, ezért megkérdezem a jelöltet, hogy a mintavételeket, különösen a hemokulturát milyen feltételek mentén végezték, - rutinszerűen, algoritmus alapján, vagy tünet-orientáltan?*

A hemokultúra, ha láz esetén került levételre, a centrális vénás kanülből, és egy frissen szűrt vénából történik egy-két órán belül. Endokarditisz gyanúja esetén a mintavételt 5-6 óránként megismételtük. Antibiotikus kezelést kapó betegnél, ha a beteg állapota megengedte, 24 órás

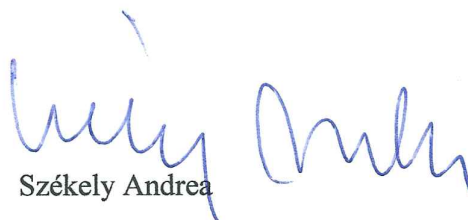
szünetet tartottunk. Gyermekpalackot használtunk egy aerob és egy anaerob mintavételre. A fertőzőforrást minden esetben aktívan kerestük, a centrális vénákat, a tubust, a vizeletes katétert kicseréltük, a szívsebészekkel együtt ellenőriztük a mellkasi sebet, a drének helyét, és ennek alapján döntöttünk a mellkasnyitásról is. Az infektológus konzílium és a kórházi higiénikussal történő folyamatos, 24 órás, személyes és telefonos egyeztetés segítségével szoros infekciókontrollra törekedtünk. Jelenleg a 2019-es módszertani levél, a Nemzeti Népegészségügyi Központ Járványügyi és Infekciókontroll Főosztálya által az „Egészségügyi ellátórendszer szakmai módszertani fejlesztése” c. (EFOP-1.8.0-VEKOP-17-2017-0001 azonosítószámú) projekt keretében kidolgozott eredménytermék alapján felállított intézeti protokollt használjuk.

11. *A vizsgálat lezárása óta megváltozott az infekciók megítélése, a szepszis kategória definícióját például már nem kötjük a SIRS kritériumokhoz. Valóban, e kritériumok jó része infekció nélkül is előfordulhat posztoperatív környezetben. Megkérdezem a jelöltet, hogy a napi gyakorlatukban miként változott meg a megközelítésük.*

Az infekció felismerése az intenzív osztályon talán kisebb kihívást jelent. A gyerek szívsebészeti osztályon túlnyomó részt olyan betegekkel találkoztunk, akik inkább egészségügyi kezeléshez kapcsolt fertőzést (healthcare associated infection, HCA) kaptak. A betegség súlyosságát a szervdiszfunkciók súlyosságával, a keringés instabilitásával és a szöveti hipoxiával mérhetjük. Utóbbinak legjobb specifikus markere a laktát. Legfontosabb azonban a korai felismerés és az azonnal megkezdett reszuszcitációs és antiszeptikus kezelés, a bundle-ok alkalmazása. Ezt segítik a protokollok és az ellenőrző listák. Elengedhetetlen az oktatás, az ellenőrzés és az auditálás osztályos szinten. Az antibiotikum elkezdése előtt minden esetben hemokultúrát veszünk. A septicus sokk kezelésében a noradrenalin az elsőként választandó szer, és az echokardiográfia segít a volumen státusz és a miokardiális funkció megítélésében.

Tisztelt Professzor Úr! Még egyszer köszönöm bírálatát és dolgozatom gondos áttanulmányozását, elemzését. Remélem, elfogadhatónak találja válaszaimat is.

Budapest, 2021. május 18.

  
Székely Andrea

Felhasznált irodalom:

- Faraoni D, Meier J, New HV, Van der Linden PJ, Hunt BJ. Patient Blood Management for Neonates and Children Undergoing Cardiac Surgery: 2019 NATA Guidelines. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Dec;33(12):3249-3263. doi: 10.1053/j.jvca.2019.03.036. Epub 2019 Mar 20. PMID: 31076306.
- Zubair MM, Bailly DK, Lantz G, et al. Preoperative platelet dysfunction predicts blood product transfusion in children undergoing cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 20: 24–30
- Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, Gall C, Rice TB, Thiagarajan RR. 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 Jul;15(6):529-37. doi: 10.1097/PCC.0000000000000153
- Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T, Pietiläinen L, Uusaro A, Lahtinen P. Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery *Br J Anaesth*. 2019 Apr;122(4):428-436. doi: 10.1016/j.bja.2018.12.019. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30857599
- Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, Schmidlin D. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4):1129-37. doi: 10.1097/CCM.0b013e318169181a. PMID: 18379238.
- D'Arienzo D, Hessey E, Ali R, Perreault S, Samuel S, Roy L, Lacroix J, Juvet P, Morissette G, Dorais M, Lafrance JP, Phan V, Pizzi M, Chanchlani R, Zappitelli M. A Validation Study of Administrative Health Care Data to Detect Acute Kidney Injury in the Pediatric Intensive Care Unit. *Can J Kidney Health Dis*. 2019 Feb 10;6:2054358119827525. doi: 10.1177/2054358119827525. PMID: 30792872; PMCID: PMC6376545.
- Kuiper JW, Tibboel D, Ince C. The vulnerable microcirculation in the critically ill pediatric patient. *Crit Care*. 2016 Oct 30;20(1):352. doi: 10.1186/s13054-016-1496-x. PMID: 27794361; PMCID: PMC5086412
- Szekely A, Breuer T, Sapi E, Szekely E, Szatmari A, Toth M, Hauser B, Gal J Transpulmonary thermodilution in neonates undergoing arterial switch surgery *Pediatric Cardiology* 32:(2) pp. 125-130. (2011)

