

MTA Doktori Értekezés

KÁROSODÁS, SZERVELEGTELENSÉG, MÉRTÉK

a veleszületett szívbetegségek nem kardiális, műtéti rizikófaktorainak és diagnosztikájának kérdéséhez

Dr. Székely Andrea



Semmelweis Egyetem

Általános Orvostudományi Kar

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika

Budapest 2019

TARTALOMJEGYZÉK

Tartalomjegyzék	2
Rövidítések jegyzéke	5
1. Bevezetés	8
1.1. A nemzetközi kitekintés legfontosabb aspektusai	10
1.2. A hazai eredmények és ezek hatása a kutatásra.....	11
1.3. A gyermekkori szívűtékek sajátosságai	12
1.3.1. A kardiopulmonális bypass	13
1.3.2. A perioperatív kezelés szerepe	14
1.3.3. A perioperatív vesekárosodás.....	15
1.3.4. Folyadéktöltés, pozitív folyadék egyensúly	18
1.3.5. Transzfúzió	19
1.4. Szövődmények és markerek	20
1.4.1. Az alacsony perctérfogat szindróma	20
1.4.2. Légzési elégtelenség, elhúzóó gépi lélegeztetés	21
1.4.3. Veseótló kezelés a gyermek szívűtésben	21
1.4.4. Nem tervezett reoperáció vagy vérzés	22
1.4.5. Markerek a szövődmények korai felismerésében.....	22
2. Célkitűzések	24
2.1. A gépi lélegeztetés befolyásoló tényezők.....	24
2.2. Aprotinin alkalmazása	24
2.3. Transzfúzió és vérvesztés	24
2.4. Az akut vesekárosodás szövődményei	25
2.5. Az AKI osztályozó rendszerek összehasonlítása	25
2.6. Folyadéktöltés HAtásának vizsgálata.....	25
2.7. Infekció és kolonizáció vizsgálata.....	25
2.8. Chylothorax által okozott szövődmények vizsgálata.....	26
2.9. A Down-szindróma kóroki szerepének tanulmányozása.....	26
2.10. Az Inzulin és az infúzió cukortartalmának kapcsolata a posztoperatív kimenetellel	26
2.11. Hemodinamikai paraméterek mérése Egy éves kor alatt	26
2.12. Oxigénszállítás és oxigénfogyasztás egy éves kor alatt	27

3. Adatgyűjtési módszerek	27
3.1. Egyedi metodikai jellemzők	31
3.2. Az egyes szövődmények definíciói.....	36
4. Statisztikai módszerek	38
4.1. Logisztikus regresszió.....	38
4.2. ROC analízis.....	39
4.3. Propensity szkór alkalmazása.....	39
4.4. Az egyes tanulmányok specifikus statisztikai jellemzői.....	40
5. Eredmények.....	45
5.1. Gépi lélegeztetést befolyásoló faktorok	45
5.2. Aprotinin.....	48
5.3. Transzfúzió és vérvesztés	50
5.4. Akut vesekárosodás szövődményei.....	56
5.5. AKI klasszifikáció.....	60
5.6. Folyadékúltöltés Hatásának vizsgálata	65
5.7. Infekció és kolonizáció vizsgálata.....	70
5.8. Chylothorax által okozott szövődmények vizsgálata.....	73
5.9. Down-szindróma Kóroki szerepének tanulmányozása.....	75
5.10. Az Inszulin és az infúzió cukortartalma és a posztoperatív kimenetel	77
5.11. a hemodinamika mérése egy éves kor alatt	80
5.12. Oxigénszállítás és oxigénfogyasztás mérése egy éves kor alatt.....	82
6. Megbeszélés.....	85
6.1. A gépi lélegeztetést befolyásoló tényezők.....	85
6.2. Transzfúzió és vérvesztés	86
6.3. aprotinin alkalmazása	87
6.4. Az Akut vesekárosodás szövődményei	88
6.5. aki osztályozó rendszerek összehasonlítása	88
6.6. A folyadék túltöltés hatásának vizsgálata	90
6.7. Infekció és kolonizáció vizsgálata.....	91
6.8. Down-Szindróma kóroki szerepének tanulmányozása	92
6.9. chylothorax által okozott szövődmények vizsgálata	92
6.10. Az Inszulin és az infúzió cukortartalmának kapcsolata a posztoperatív kimenetellel	93
6.11. Hemodinamika mérése egy éves kor alatt	93
6.12. Oxigénszállítás és oxigénfogyasztás mérése egy éves kor alatt.....	93

7.	Összefoglalás, eredményeink klinikai hasznosítása	95
8.	A dolgozat legfontosabb új megállapításai	97
9.	Köszönetnyilvánítás.....	99
10.	Irodalomjegyzék.....	100
11.	Az értekezésben szereplő közlemények	112
11.1.	Az értekezésben nem szereplő további közlemények	113
11.2.	<i>Könyvfejezetek.....</i>	<i>116</i>
11.3.	<i>PhD értekezésben szereplő publikációk.....</i>	<i>116</i>
12.	Szcientometria.....	117

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AKI	acute kidney injury, akut vesekárosodás
AKIN	Acute Kidney Injury Network-AKI klasszifikáló rendszer
ANP	atrial natriuretic peptide, pitvari (atriális, A-típusú) nátriuretikus peptid
AOR	adjusted odds ratio, adjusztált/illesztett esélyhányados
AV	atrioventrikuláris
BNP	aqyi (brain, B-típusú) nátriuretikus peptid
BSA	body surface area, testfelszín mérete
BUN	blood urea nitrogen, karbamid nitrogén
C_aO_2	arterial oxygen content, artériás vér oxigéntartalma
$C_{av}O_2$	arteriovenous oxygen content, artério-venozus vér oxigéntartalma
CI	confidence interval, konfidencia intervallum
CCI	creatinine clearance, kreatinin klirensz
cFO	cumulative fluid overload, kumulatív folyadék túltöltés
CHD	congenital heart disease, veleszületett szívbetegség
CKMB	creatin kinase-MB isoform, kreatinkináz MB izoenzim
CO, CI	cardiac output -perctérfogot, cardiac index-szívindex
CPB	cardiopulmonary bypass, kardiopulmonális bypass
CRP	C reaktív protein
C_vO_2	venous oxygen content, vénás vér oxigéntartalma
CVP	central venous pressure, centrális vénás nyomás
DHCA	deep hypothermic cardiac arrest, mély hipotermiás keringésmegállás
DO_{2i}	oxygen delivery index, oxigén szállítási index (testfelszínre korrigált)
DOS:	day of surgery, műtét napja
ELWI	extravascular lung water index, extravaszkuláris tüdővíz index
EVLW	extravascular lung water, extravaszkuláris tüdővíz
FFP	fresh frozen plasma, friss fagyasztott plazma
FS	fractional shortening, frakcionális roströvidülés
GEDV	global enddiastolic volume, globális végdiasztolés volumen
GEDVI	global enddiastolic volume index, globális végdiasztolés volumen index
GEF	global ejection fraction, globális ejekciós frakció
GFR	glomerular filtration rate, glomerulus filtrációs ráta
GST	glutathion-S-transpherase, glutathion-S-transzferáz
Hgb	hemoglobine, hemoglobin
HR	heart rate, szívfrekvencia
IOP	intraoperative, intraoperatív
IQR	interquartile range, interkvartilis tartomány

ITO/ICU	intensive care unit, intenzív terápiás osztály
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), AKI klasszifikáció
KIM 1	kidney injury molecule 1
LCOS	low cardiac output syndrome, alacsony perctérfogat szindróma
LDH	lactate dehydrogenase, laktát-dehidrogenáz
LMV	long mechanical ventilation, hosszú idejű gépi lélegeztetés
LVEDD	left ventricle end diastolic diameter, bal kamrai végdiasztolés átmérő
LVESD	left ventricle end systolic diameter, bal kamrai végszisztolés átmérő
LVOT-VTI	left ventricular outflow tract velocity time integral, bal kamrai kiáramlás VTI
MAP	mean arterial pressure artériás középnyomás
NAG	N-acetyl-beta-D-glukóseaminidase, N-acetil-béta-D-glukózaminidáz
NEP	neutral endopeptidase, neutrális endopeptidáz
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin, neutrofil gelatinase asszociált lipocalin
NO	nitric oxide, nitrogén monoxid
NT-pro ANP	N-terminal atrial natriuretic peptide, N terminális atriális típusú nátriuretikus propeptid
NT-proBNP	N-terminal brain natriuretic peptide, N terminális brain típusú nátriuretikus propeptid
OER	oxygen extraction rate, oxygen extrakciós arány
p_aO_2	arterial oxygen tension, artériás oxygen tenzió
PC	pulse contour analysis, pulzuskontúr analízis
PICCO®	pulse contour cardiac output , termodilúciós és pulzuskontúr perctérfogatmérési eljárás
PMV	prolonged mechanical ventilation, elhúzódó idejű gépi lélegeztetés
POD	postoperative day, posztoperatív nap
PPP	pulse-pressure product, pulzus-nyomás szorzat
pRIFLE	pediatric Risk of renal disease, Injury to the kidney, Failure of kidney function, Loss of kidney function, End stage kidney disease –gyermekkori AKI klasszifikáló rendszer
p_vO_2	venous oxygen tension, vénás oxygen tenzió
RACHS-1	Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1
RBP	retinol binding protein, retinol kötő fehérje
ROC	receiver operating characteristics, ROC analízis
RRT	renal replacement therapy vesepótló kezelés
S_aO_2	arterial oxygen saturation, artériás oxigén szaturáció
ScvO2	central venous oxygen saturation, centrál vénás oxigén szaturáció
SD	standard deviation, standard deviáció
SeCr	serum creatinine, szérum kreatinin

SIRS	systemic inflammatory response syndrome, szisztémás gyulladásos válaszreakció
STS-CHSD	Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database, az Amerikai Mellkassebészeti Társaság kongenitális szívsebészeti műtéteket tartalmazó adatbázisa
SV	stroke volumen, verőtérfogat
SVI	stroke volumen index, verőtérfogat index
TK	trombocita koncentráció
TPTD	transpulmonary thermodilution, transzpulmonális termodilúció
TTE	transthoracic echocardiography, transztorakális echokardiográfia
UO	urine output, vizelet mennyisége
VIS	vasoactive inotropic score, vazoaktív inotróp szkor
VO ₂ i	oxygen consumption index, oxigén fogyasztási index
VSD	ventricular septum defect, karmrai sövényhiány
VVT	vörösvértest (itt: transzfúzióra használt)

1. BEVEZETÉS

Egy valamirevaló tudományos dolgozatnak általában nincs olyan feladata, hogy hangzatos, mondhatni kommunikációs súlyú mondatokkal vezesse be témájának felvázolását, téziseinek kibontását, következtetéseinek összefoglalását. Amikor e sorok írója most mégis egy ilyen mondatot emel a következő bekezdésbe, joggal reméli: olvasói, bírálói elhiszik neki, hogy igen személyes, nagyon közeli s mélyen megélt orvosi tapasztalatok, események, élmények, őszinte emberi sorskövetések határozzák meg a kijelentést. A gyermekéletek megmentése, a korábban kilátástalanak ítélt, mára mégis-felnőtté lett újszülött sorsok, az emberi léptékű és mértékű felnőttélet ma már valóban reálissá tehető ígérete az, ami felerősíti ezt az alapgondolatot, s az talán még kívülről számára is hihető, hogy az orvosi energiákat szinte végtelen mértékben képes erősíteni az újszülött- és gyermek-gyógyító munka minden korábbinál sikeresebb mai gyakorlata. Nos, ennek a folyamatnak a megfigyelése, vizsgálata, tudományos elemzése, értékelése áll (személyes részvétellel párosulva) a dolgozatíró több évtizedes orvosi tevékenységének fókuszában, amikor szinte közhelyi egyszerűséggel leírja tehát a fentebb ígért kezdő sorokat:

A veleszületett szívbetegségek (congenital heart disease, CHD) műtéti megoldásainak fejlődése és az ehhez szervesen kapcsolódó gyermekgyógyászati, aneszteziológiai, intenzív osztályos ellátás forradalmi változásokon ment át a világban az elmúlt 45-50 évben, s e rendkívüli folyamatok a magyarországi változásokat is hasonló intenzitással hatották át a közelmúlt másfél-két évtizedében.

E radikálisan fejlődő folyamat eredményezte azt, hogy a felnőtt korú CHD, azaz a GUCH (grown up congenital heart) ellátása önálló szakiránnyá válhatott például az Amerikai Egyesült Államokban, s hogy ott ma már csak dedikált orvosi központok láthassanak el ilyen betegeket. Ott is, itt is, kiemelt feladattá lehetett tenni, hogy a gyógyítóhelyek a CHD-s gyermekek számára valóságos testi-lelki fejlődést, eredményes társadalomba-illeszkedést tűzzenek ki reális orvos-egészségügyi célként.

Saját munkatapasztalataim harminc éve kezdődtek. Nem titok: abban az időben nálunk nagyon sok beteg még az áldozatos munka ellenére sem élte túl a műtétet vagy az azt követő rövidebb időszakot. Pályakezdő orvosnak nem túl biztató szakmai indulás volt ez, az erőfeszítések jelentős kudarca, de ugyanakkor, s talán ugyanezen okok miatt mégis serkentő motivációvá lehetett annak a vágya, hogy a jövő sikeresebb ígérte legyen, esetleg éppen az ő igyekezete nyomán is, amiért érdemes lehet akár egy egész orvos-életet át is dolgozni, működni. Aneszteziológus és intenzív terápiás orvos lettem, voltam és vagyok, ez a munka, ennek a munkának a gyakorlása, tanítása, kutatása, apró elemű továbbépítése áll mindennapi tevékenységem centrumában azóta is.

Az újszülöttkori és a gyermekkori szív-műtét célja, feladata értelemszerűen más, talán sokkal több is, mint ami felnőttkorban, éppen azáltal, hogy e cél az, hogy a szervezet az újonnan létrehozott keringési helyzetben még éveket, évtizedeket tudjon majd fejlődni, a lehető legkevesebb megszorítással fizikai és szellemi teljesítményében. Az is nyilvánvalóvá vált az évtizedek alatt számomra, hogy a műtét sikere és a gyermek gyarapodásának kulcsa nemcsak a sebészeti eredményességben keresendő: az anesztézia és az intenzív osztályos ellátás igen jelentősen hozzájárul a kimenetelhez. Egy

újszülött műtétje több kockázatot rejt, mint egy iskoláskorúé a szervek, szervrendszerek éretlensége, a szív és az erek mérete miatt. Kihívást jelenthet a genetikai rendellenességekkel született gyermekek műtét körüli ellátása is, az esetlegesen társuló bélfejlődési rendellenesség vagy mentális retardáció miatt. S ugyanilyen nehéz és összetett probléma a szervi diszfunkciók értékelése a műtét kimenetelének vizsgálatában. Fontos azonban felismernünk azokat a közvetlen betegellátási tevékenységünkkel összefüggő (periprocedurális) tényezőket, mint a transfúzió vagy a gépi lélegeztetés mikéntje, amelyeken mi magunk is változtatni tudunk. S nem utolsósorban mindig szem előtt kell tartanunk az egyént, esetünkben a beteg gyermeket, aki akár több műtéten is átesik már kora gyermekkorában, időnként igen komoly szövődményes műtét utáni időszakokkal, és mindezek ellenére újra és újra visszakerül az iskolapadba, hogy ott folytassa felkészülését a felnőttkorra. Vajon ezekre a folyamatokra van-e negatív kihatása a mi tevékenységünknek? Vannak-e olyan lépései a veleszületett szívbetegségek perioperatív ellátásának, amelyek megváltoztatásával javíthatjuk a túlélés esélyét, csökkentjük a szövődményeket, és ugyanakkor mégis csak a legkevésbé avatkozunk bele a gyermek testi és lelki fejlődésébe?

Értekezésemben ezekre a fontos kérdésekre próbáltam megkeresni a lehetséges válaszokat. A dolgozatban használt angol kifejezéseket nem magyarítottam, a latin kifejezéseket is gyakran az elterjedt magyar helyesírással írtam. Gondot okozott a gyakran alkalmazott propensity szkór matching statisztikai módszer leírása, itt az előbb említett kevert kifejezést próbáltam konzekvensen használni.

1.1. A NEMZETKÖZI KITEKINTÉS LEGFONTOSABB ASPEKTUSAI

Az egyik legnagyobb adatbázis a Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database (STS-CHSD), amely 1998 óta gyűjti az észak amerikai kórházakban végzett CHD betegek adatait. A CHD műtéteket végző kórházaknak körülbelül 90 %-át reprezentálja. Egységes kódrendszerrel dolgozik (STS Congenital Heart Surgery Database v3.0. 2014), és számos demográfiai és perioperatív változót regisztrál az egyes esetekhez (Jacobs és mtsai., 2018). Jelenleg 450 000 műtét adatait tartalmazza (STS Congenital Heart Surgery Database), és közel 900 orvos dolgozik aktívan az adatbázis feltöltésében. A mortalitást eleinte csak a műtéti komplexitás alapján elemezték. Az erre kifejlesztett metodikák: (1) Society of Thoracic Surgeons–European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Congenital Heart Surgery Mortality Categories (STAT Mortality Categories); (2) Aristotle Basic Complexity (ABC) szintek; (3) Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1 (RACHS-1) kategóriák voltak. Vizsgálatinkban a RACHS kategóriarendszert használtuk, amely 6 kategóriára osztja fel a műtéteket nehézségi fokuk szerint. Ez azért fontos, mert ugyanazon diagnózisú CHD beteg műtétje és annak lehetséges szövődménye más és más lehet különböző életkorban. A besorolást egy konszenzus konferencián készítették, gyermekszívsebészekből és gyermekkardiológusokból álló bizottság közreműködésével. Az ott hozott egyetértés alapján gyermekszív-műtét típusokat azok súlyossága és komplexitása alapján hat különböző kategóriába sorolták a. A módszer lényege, hogy a halálozás alapján hozták létre a csoportokat. A mi vizsgálatainkban a RACHS-1 hat csoportkategóriája ideális volt az elemzéshez (Jenkins, 2004a).

Az egyik analízisben olyan preoperatív faktorokat vizsgáltak, amelyeknek az előfordulása legalább 2% az adatbázisban, és legalább 20 beteg meghalt a vizsgált faktorról összefüggésben. A 25476 beteg összmortalitása 3,7% volt (943 beteg). Mindhárom életkorcsoportban (újszülött, csecsemő, gyermek) a műtét előtti mechanikus keringéstámogatás igénye, a sokk állapot, a gépi lélegeztetés és a veseműködés zavara mutatott szoros összefüggést a mortalitással, ezek alapján az adatbázisban a koraszülöttség s a veleszületett kongenitális anomáliák és szindrómák mellett a jövőben a fenti, műtét előtt fennálló tényezőket is vizsgálnunk kell a mortalitás rizikóbecslésére (Jacobs és mtsai., 2013).

A morbiditás, vagyis a szövődmények meghatározása sokkal nehezebb probléma, és nagyon gyakran nem fekete-fehér egyértelműségű (Jacobs és mtsai., 2013). Az első meghatározáshoz a posztoperatív intenzív osztályos tartózkodást (ITO) és a szövődmények számát vették alapul. A két változó ugyan szorosan összefüggött egymással, de kizárólag az ITO tartózkodás idejével és a szövődmények számával nem lehet a mortalitást egyértelműen megmagyarázni. A Jacobs által felállított rangsor szerint a posztoperatív vesekárosodás és dialízis, a távozáskor is fennálló neurológiai deficit, a pacemaker beültetést indokoltá tevő posztoperatív atrioventrikuláris (AV) blokk, a műtét utáni keringéstámogatás szükségessége, a nervus phrenicus parézis, a váratlan reoperáció és a felsoroltak közül bármelyikek együttes előfordulása számít súlyos posztoperatív szövődménynek (1. táblázat).

Szövődmény	Az műtétből	összes	A mortalitása	szövődmény		Korreláció
	eset	%	eset	%	Korrelációs együttható	
Dialízist igénylő veseelégtelenség	705	1,1%	396	56,2%	0,59	
Neurológiai deficit (elbocsátáskor)	500	0,8%	152	30,4%	0,45	
Állandó pacemakert igénylő AV-blokk	593	0,9%	28	4,7%	0,37	
Mechanikus keringéstámogatás	1110	1,8%	617	55,6%	0,54	
A nervus phrenicus sérülése/rekeszbénulás	578	0,9%	35	6,1%	0,40	
Nem tervezett reoperáció	2942	4,7%	636	21,6%	0,79	
Összes szövődmény	6428		1864			
Major szövődmény (beteg szám)	5059	8,0%	1187	23,5%		

1. TÁBLÁZAT A SZÍVMŰTÉTEK SZÖVŐDMÉNYE ÉS MORTALITÁSA JACOBS ÉS MTSAI, 2013 ALAPJÁN

Egy másik cikk a RACHS-1 kategóriák által besorolt betegek életminőségével foglalkozott. Az önbecsléses életminőség iskolás és pubertású populációban mérve nem mutatott szoros összefüggést a műtétsúlyossági kategóriákkal, tehát – visszautalva a korábban említettekre – érdemes volna kiegészíteni a rizikóbecslést egyéb perioperatív faktorokkal is (Jenkins és mtsai., 2016).

1.2. A HAZAI EREDMÉNYEK ÉS EZEK HATÁSA A KUTATÁSRA

A veleszületett szívbetegségek aránya nem változik, a gyermekkorú populáció közel egy százalékát érinti, azaz évente 900 szívfejlődési rendellenesség és 7-10 újonnan felismert szívizombetegség fordul elő Magyarországon. Hagyományos szívsebészeti beavatkozás évente 500 gyermeknél, terápiás szívkatéterezés 250 esetben történik, szívtranszplantációra „csak” 3-7 gyermeknél van szükség.

Az első nagyobb gyermeknél elvégzett transzplantáció után már 2008-ban megtörtént az első csecsemőkorú transzplantáció is, majd ugyanebben az évben végeztek Magyarországon először műszív (külső kétkamrás keringéstámogató eszköz) beültetés utáni sikeres szívtranszplantációt is. A gyermek szívsebészet fejlődése követte a nemzetközi irányzatokat. Az első nagy lépés a prosztaglandin származékok felfedezése,

majd kiterjedt alkalmazása volt, ezzel az infúzióval meg lehetett akadályozni a Botallo vezeték (ductus arteriosus persistens) bezáródását a születés után, és így a cianotikus szívhibával született babák palliatív életmentő műtétje lehetővé vált. A technika további fejlődésével a CHD betegek egyre korábban estek át a korrekciós műtéteken is. A sebészi és az extrakorporális technika fejlődésével párhuzamosan az aneszteziológiai és intenzív terápiás eszközök (katéter, tubus, infúziós pumpák), észlelő monitorok tovább finomodtak, és alkalmassá váltak újszülött és csecsemőkorú betegek magas szintű ellátására. Az 1990-től számított három évtized első tíz évében a mortalitást sikerült lecsökkenteni 3 %-ra, majd a szövődmények aránya vált elfogadhatóvá, végül az utolsó tíz évben tudtunk célzottan a műtét és a perioperatív időszak okozta idegrendszeri és pszichológiai, viselkedési és tanulási problémákkal is foglalkozni.

Az értekezésben részletezett kutatások akkor kezdődtek, amikor a bécsi Allgemeines Krankenhaus egy multicentrikus vizsgálatot indított TiToPedEx (*Time to Pediatric Extubation*) cím alatt. A vizsgálat célja az lett volna, hogy (pontosan rögzítve a műtét típusát és karakterisztikáját) prospektíven gyűjtsük a folyadék és transzfúziós adatokat a vizeletürítés és a vérvesztés mellett – végig a műtét alatt és az azt követő 48 órában. Sajnos a multicentrikus vizsgálatból nem született publikáció, de az adatbázis felépítése megkezdődött, s az első cikk is elkészült a gépi lélegeztetést befolyásoló perioperatív faktorokról (Székely és mtsai. 2006). A Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Gyermek Szív Centruma a későbbiekben is nagy volumenű és (európai színvonalú működése alapján) nemzetközi szinten is értékelhető adatállományt biztosított számunkra. Az egyetlen centrumban végzett vizsgálatok alkalmasak olyan adatok gyűjtésére is, amelyeket nagy adatbázisokban „részletkérdésnek” tartanak, mivel a tervezés időszakában még nem volt elég bizonyítékuk bizonyos faktorok fontosságára.

1.3. A GYERMEKKORI SZÍVMŰTÉTEK SAJÁTOSSÁGAI

A CHD műtéti megoldásánál figyelembe kell vennünk, hogy a gyermeknek testileg és neurológiailag is fejlődnie kell, és a mindenkori szöveti oxigénellátást ehhez kell szabnunk, igazítanunk. Jó példa erre a hipopláziás bal szívfél szindróma, amelynél az első két műtét lehetővé teszi, hogy a cianózissal járó műtéti megoldással a beteg gyarapodni és fejlődni tudjon, és csak négyéves korában lehet létrehozni a zárt keringést, azaz az egykamrás Fontan keringést. Az operáció újszülöttkorban a legnagyobb kockázatú, mert ebben jelentős súlya van a műtéti komplexitásnak, a még éretlen szerveknek, a születés utáni tranzitórius időszaknak, a kardiopulmonális bypassnak, valamint a műtéttel együttjáró transzfúciónak, inotróp szerek adásának, folyadéktöbbletnek is (Rosenthal és mtsai., 2004).

A gyermekkori szívsebészeti műtétek indikációja legtöbbször “proaktív”, azaz a műtét a szívelégtelenség bekövetkezése előtt végezzük el. Az ultrahangon látható nyomás túlterhelés (pl. aorta stenosis, coarctatio aortae, etc), a volumenterhelés (bal-jobb söntök, billentyű elégtelenségek), vagy ezek együttes fennállása (hipopláziás bal szívfél szindróma, egykamrás keringés), de akár a gyermek életkora önmagában, a klinikai tünetek megjelenése előtt is műtéti indikációt képeznek (Das, 2018). Nem ritka az sem, hogy a CHD-ban szenvedő gyermeknek kardiomiopátiája is van, ami a kórképet tovább

súlyosbítja. Azt is tudjuk, hogy a CHD nem minden formája operálható kielégítően, így például a Fontan műtét utáni egykamrás keringés 50 %-ban igényel transzplantációt a felnőttkorban (Rosenthal és mtsai., 2004).

1.3.1. A KARDIOPULMONÁLIS BYPASS

A nyitott szívsebészeti beavatkozások elvégzését a szív-tüdő motor alkalmazása teszi lehetővé, melynek segítségével vérmentes, álló (nem dobogó) szíven lehet dolgozni a keringésből való kirekesztést követően. A műtét során először heparinnal felfüggesztjük a véralvadást, így a szív-tüdő motorhoz csatlakoztatott csőrendszert összekötjük a jobb pitvarba beömlő erekkel és az aortával. Az extrakorporális keringés képes a vérkeringés fenntartására, és a tüdő gázcsere funkcióját is biztosítja. A műtégi területről az antikoagulált vér összegyűjthető és újra a keringésbe juttatható. A szívizom védelmét kardioplégias oldattal, a szervezet védelmét pedig hűtéssel és a metabolizmus csökkentésével érhetjük el (Székely és mtsai., 2009).

Kardiopulmonális bypass nélkül a CHD nagy többsége nem műthető, tehát a CPB-vel kapcsolatos patofiziológiai folyamatok (szisztémás gyulladásos válaszreakció [SIRS], hemodilúció, antikoaguláció, stb) és az ezzel kapcsolatos szövődmények elkerülhetetlenek, bár bizonyos fokig csillapíthatóak (Hirata, 2018). A korszpecifikus problémák ismerete, felismerése és kezelése a gyermek szívsebészeti anesztézia esszenciális része. Egyfelől ki kell számolnunk a CPB-t feltöltő folyadék összetételét, ozmolaritását és iontartalmát, másfelől tisztában kell lennünk a hipotermia, a termodilúció és a non-pulzatilis flow (véráramlás) hatásaival is. Ismernünk kell a fenti tényezők következményeit a hemoglobin disszociációs görbére, a szöveti oxigénigényre és a szervi diszfunkciókra (Bellinger és mtsai., 2001). Mert például nemcsak a korrall és a testsúllyal változik a perfúziós nyomás célértéke, hanem a hőmérséklettel is (Newburger és mtsai., 2008). Ugyanez igaz a szívhibával kapcsolatos speciális megfontolásokra is, mint a szisztémopulmonális kollaterálisok elhelyezkedése, a cianózis és a hipoxia kompenzálásának súlyossága, a bal-jobb, jobb-bal söntök ismerete és megfelelő kezelése a műtét fázisainak megfelelően. Annak a ténynek a tudása, hogy a mély hipotermiás műtéteknél (<25 °C) szükséges a vérgáz értékeket is a kívánt hőmérsékletre korrigálni, akkor vált kutatás tárgyává amikor egyszerre négy kisgyermeknél jelentkezett choreoatetosis, akiket újszülött korukban mély hipotermiás keringésmegállásban operáltak (du Plessis és mtsai., 1997). Mivel a komplex és finom elváltozásokat kimutató neurológiai vizsgálatok közvetlenül az újszülöttkori műtét után nem eléggé megbízhatóak, számos probléma csak iskoláskorban derül ki (Gaynor és mtsai., 2015).



1. ÁBRA A KARDIOPULMONÁLIS BYPASS

1.3.2. A PERIOPERATÍV KEZELÉS SZEREPE

Műtét után a betegek a posztoperatív szívsebészeti intenzív osztályra kerülnek. Az intenzív osztályon töltött időt számos tényező határozhatja meg. Bizonyos károsodásokra, diszfunkcióra, esetleg szervelégtelenségre már a műtét előtt felkészülhetünk (a kor vagy az alacsony testsúly miatt, illetve komplex műtétnél stb.), vannak azonban olyan változók, amelyek kifejezetten az adott műtétet jellemezhetik (pl. vérvesztés, CPB hossza, magas inotróp igény stb.), és természetesen olyanok is, amelyek a posztoperatív időszakban léphetnek fel, ilyen többek között az infekció, dialízis igény, chylothorax.

Jelenlegi tudásunk szerint a CHD műtéti megoldásai egyelőre nem képzelhetők el általános anesztézia nélkül, így minden beteg gyermek igényel gépi lélegeztetést bizonyos ideig a műtét során. A posztoperatív ellátásban a gépi lélegeztetés időtartama jelentősen meghatározza a kimenetelt (Polito és mtsai, 2011). Az okokat – mint azt a későbbiekben más szövődményeknél is látni fogjuk – oszthatjuk preoperatív, tehát műtét előtt fennálló, procedurális, azaz a műtéttel összefüggő, valamint betegspecifikus tényezőkre (Tabib, és mtsai, 2016). A 2000-es években a technika javulása lehetővé tette komplex szívműtétek sikeres végrehajtását újszülött és csecsemőkorban is. Azt gondolom, hogy ebben az évtizedben a biztonságra törekedtünk, és inkább hosszabban altattuk, relaxáltuk, lélegeztettük a betegeket. Napjainkban a cél sokkal inkább a gépi lélegeztetés csökkentése. Azonban a betegek legalább 11-30%-a még mindig 72 órán túli lélegeztetést igényel (Gaies és mtsai., 2019).

1.3.3. A PERIOPERATÍV VESEKÁROSODÁS

Az akut vesekárosodás (acute kidney injury, AKI) a szívsebészeti beavatkozások egyik súlyos szövődménye, amely valószínűleg kihat a többi szövődmény kimenetelére is (Hessey és mtsai., 2018). Az AKI komplex, multifaktoriális kórkép. Általában hirtelen rosszabbodó vesefunkció jellemzi, s megnyilvánulási formái a szérum kreatinin (seCr) szint minimális emelkedésétől az anuriás veseelégtelenségig terjednek. Koraszülöttek és a kis születési súlyú, növekedésben elmaradt újszülöttek körében gyakoribb volt a krónikus veseelégtelenség előfordulása, mint felnőttkorban (Tulassay & Vásárhelyi, 2002).

A csecsemő- és gyermekkori szívműtétek, különösen a kardiopulmonális bypass-t igénylő operációk bizonyosan jelentős ingadozást okoznak a perctérfogatban és a szisztémás vérnyomásban a műtét alatt és a közvetlen posztoperatív időszakban (Sethi és mtsai., 2011). Az AKI oka lehet prerenális (low cardiac output, low cardiac output szindróma [LCOS] vagy vazoplégia), de a műtétet követő szisztémás gyulladásos válaszreakció (SIRS) is súlyos károsodást okozhat a vesében és másutt a szervezetben egyaránt. A kialakult gyulladás részben a veseállomány közvetlen károsításával, részben a GFR által kiszűrt gyulladásos mediátorok tubulotoxikus hatása révén közvetetten károsítja a kiválasztást (Chiravuri és mtsai, 2011). A CPB káros volta több tényezőtől áll össze: ezek a vér nem fiziológias (nem endothelialis) felszínnel való érintkezése, a nagyfokú nyíróerők jelenléte, valamint egyes gyógyszerek hatásai. A CPB során alkalmazott hemodilúció, folyadékpótlás, illetve transzfúzió adása is jelentős szerepet játszik, játszhat a vesekárosodásban, sőt, ezek együttes és egyedi hatása korcsoportonként is eltérő lehet (Toda & Sugimoto, 2017). Ez a károsodás különösen súlyossá válhat cianózis, elhúzódó szívűtét, a korrekcióhoz nehezen alkalmazkodó keringés, transzfúzió, folyadéktúlterhelés együttes fennállása mellett (Dittrich, Kurschat, & Lange, 2001).

Miért olyan nehéz a vesekárosodás megítélése a gyermek szívsebészeti beteganyagban? Először is azért, mert nem vehetők át sem a felnőtt szívsebészeti, se az általános gyermekgyógyászati intenzív osztályos tapasztalatok egy az egyben ezen betegek kezelésében:

ad1. A vese működéséről elsősorban a szérum kreatinin (seCr) szint rendszeres ellenőrzését, a kreatinin clearance-t (CCI) kiszámolását, a vizelet mennyiségének óránkénti mérését és a karbamidszintet (blood urea nitrogen, BUN) tartják alkalmasnak. A kreatinin clearance-t a gyermekgyógyászatban a Schwartz-formula alapján standardizált clearance-értékekkel szükséges kiszámolnunk. A képlet a betegek szérum-kreatinin-szintje (mg/dl), magassága (cm) és egy korfüggő változó (k) alapján adja meg az értéket (Schwartz, Feld, & Langford, 1984):

$$CCI = k \times \text{testmagasság} / \text{seCr}.$$

A BUN mérése a vérben a karbamid formájában levő nitrogén mennyiségéről ad tájékoztatást, és mértéke korrelál a vesefunkcióval, mivel a karbamidot a vesék választják ki.. Mivel a seCr abszolút értékei egészen más jelentőséggel bírhatnak korcsoporttól és testmérettől függően, nem állíthatjuk, hogy a betegágy mellett, a látott értékek alapján meg tudjuk becsülni az aktuális CCI-t, s ugyanígy a változások nagyságát sem tudjuk konvertálás nélkül értelmezni. Saját tapasztalataim is ezt mutatták. Sajnos a legtöbb

kórházi laboratóriumi rendszer (ellentétben a felnőttekével) továbbra sem számolja ki a CCI értékeket.

ad2. Míg a felnőtt szívsebészetben gyakori a krónikus veseelégtelenség és a gyógyszerek (nonszteroidális gyulladáscsökkentők, NSAID, angiotenzin-konvertáz-gátlók) szerepe az AKI kialakulásában (Farrar, 2018), addig a gyermek szívsebészetben más kóroki tényezőkkel kell számolnunk. Ilyen hajlamosító tényező lehet az újszülöttek, csecsemők éretlen veséje, a cianózis vagy a korrekcióhoz alkalmazkodó keringés (Fontane műtét, VSD zárása pulmonális hipertóniában). De gyakori a műtét során elengedhetetlen kezelés (transzfúzió, vazoaktív szerek) miatt létrejövő károsodás is (Zappitelli és mtsai., 2009). Az általános gyermekintenzív terápiában veseelégtelenség túlnyomó részben kiszáradás, szepszis, hematológiai, ill. vesebetegség következtében alakul ki, így diagnosztikájuk és kezelési algoritmusuk sem vehető át direkt módon és közvetlenül a mi gyermek szívsebészeti betegeinkre (Zappitelli, 2008).

ad3. A gyermek szívsebészetben gyakrabban használunk vörösvértest, trombocita készítményeket és alvadási faktorokat, sőt az adott folyadék mennyisége testsúlykilogrammmra számolva is sokkal több, mint a felnőtt szívsebészetben. Ehhez hasonlóan a vazoaktív szerek (mind inotróp, mind vazopresszor) mennyisége is jelentősebb.

ad 4. Az újszülötteknél és a csecsemőknél a keringés érzékenyebb kalciumra, preload dependens, a verőtérfogatot nem tudja növelni, és ezért a szervezet a perctérfogot növelését csak a szívfrekvencia növelésével tudja elérni.

1.3.3.1. GYERMEKKORBAN ALKALMAZHATÓ VESEKÁROSODÁSI KATEGÓRIÁK

A veseelégtelenséget a nemzetközi szakirodalomban körülbelül harminc különböző módon határozták meg. Ez nemcsak amiatt jelentett problémát, mert megnehezítette a kutatási eredmények összehasonlítását az egyes tanulmányok között, hanem mert bonyolította az adatgyűjtést, és sokszor szinte ellehetetlenítette a betegek egységes besorolását is. (Ez a helyzet még a saját kutatási időszakomat is jellemezte.)

A fenti ellentmondások feloldására, valamint a vizsgálatok következetes feldolgozhatóságának és az eredmények összehasonlíthatóságának elősegítésére a 2004-es Acute Dialysis Quality Initiative konszenzus-konferencia egy multidimenzionális AKI klasszifikációs rendszert dolgozott ki, melyet RIFLE-nek neveztek el (2. táblázat). Ez egy angol kifejezésekből álló mozaikszó: *Risk of renal disease*, *Injury to the kidney*, *Failure of kidney function*, *Loss of kidney function*, *End stage kidney disease*, és a fellépő vesebetegséget az első három kategória szerint súlyozza (*Risk*, *Injury*, *Failure*). (Bellomo és mtsai., 2004).

Más megfontolásból született, de koncepciójában hasonló klasszifikáció az Acute Kidney Injury Network által kidolgozott AKIN rendszer is, mely három elem kivételével megfelel a RIFLE-nek. Első: a kategórianeveknél az R, I, F helyett I, II, III stádium szerepel benne. Második: az I stádium definiálható egy legalább 0,3 mg/dl-es (26,4

$\mu\text{mol/l}$) SCr-szint emelkedéssel is. Harmadik: a dialízisre szoruló betegek SeCr-szint változástól függetlenül besorolandók a III stádiumba (Bagga és mtsai., 2007). Mindezeket túl az AKIN kiköti azt is, hogy a SeCr-szint változásnak a posztoperatív szak első 48 órájában kell megtörténnie.

pRIFLE kategória	Vesefunkció /becsült CCI/	Vizelet mértéke
Risk	A CCI 25%-os csökkenése	<0,5 mL/tskg/h 8 órán át
Injury	A CCI 50%-os csökkenése	<0,5 mL/tskg/h 16 órán át
Failure	A CCI 75%-os csökkenése, vagy CCI<35 ml/min/1,73m ²	<0,3 mL/tskg/h 24 órán át, vagy anuria 12 órán keresztül
Loss	A vesefunkció teljes kiesése legalább hét erejéig	
ESKD	End Stage Kidney Disease: a vesefunkció teljes kiesése legalább három hónapig	

2. TÁBLÁZAT RIFLE KRITERIUMOK GYERMEKEK ESETÉBEN

A gyermekgyógyászati intenzív osztályokon a RIFLE kategóriákat Akcan Arikan validálta. Jól látató, hogy CCI-t alkalmazott, nem kreatinin szinteket. Ezzel párhuzamosan a felnőtt betegeknél az AKIN-t használták. Ha megnézzük a fő különbségeket, jól látható, hogy az AKIN III stádiuma (a szérum kreatinin-szint az eredetileg mért érték több mint háromszorosára emelkedik vagy >354 $\mu\text{mol/l}$) ritkán teljesül egy éves kor alatt, még akkor sem, ha manifeszt veseelégtelensége van a betegnek. Ugyanakkor a RIFLE F kategória (vagy CCI<35 ml/min/1,73 m²) akkor is teljesül, ha az újszülött komplexebb szív-műtéten esik át, de nem igényel dialízist (Akcan-Arikan és mtsai., 2007).

AKIN stádium	Vesefunkció /SeCr/	Vizelet mértéke
I	A SeCr-szint a normál érték 150-200%-a, vagy a növekedés $\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$ (0,3 mg/dl)	$<0,5 \text{ mL/tskg/h}$ 6 órán át
II	A SeCr-szint a normál érték 200-300%-ra növekszik	$<0,5 \text{ mL/tskg/h}$ 12 órán át
III	A SeCr-szint a normál érték legalább 3-szorosára növekszik, vagy a SCr $\geq 354 \mu\text{mol/l}$, vagy az emelkedés mértéke 6 órán belül $\geq 44 \mu\text{mol/l}$, illetve a dilaízis szükségessége	$<0,3 \text{ mL/tskg/h}$ 24 órán át, vagy anuria 12 órán keresztül

3. TÁBLÁZAT AZ AKIN KATEGÓRIÁI

A fenti két kategorizálási rendszer egyfajta egyesítése a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) jelenleg érvényes ajánlása. A KDIGO tartalmazza a felnőtt vizsgálatok gyermekekre adaptálását is, amelyet egy 150 fős, pRIFLE alapú, egycentrumos vizsgálat eredményeire alapozva fogadtak el (Kellum, Lameire, & KDIGO AKI Guideline Work Group, 2013). A KDIGO rendszer az AKIN SeCr alapú kategorizálási módszerét használja, azonban a pRIFLE-höz hasonlóan a CCI $35 \text{ mL/min/1,73m}^2$ alá csökkenését 18 éves kor alatt ugyanúgy a III kategóriájába sorolja. A KDIGO pedig összeolvasztotta a RIFLE F és az AKIN III kategóriát, beleértve azokat a betegeket is, akik vesepótló kezelést igényelnek. (Mivel a KDIGO irányelveket tartalmazó guideline csak 2012-ben jelent meg, korábbi cikkeinkben mi a pRIFLE-t használtuk.)

1.3.4. FOLYADÉKTÚLTÖLTÉS, POZITÍV FOLYADÉK EGYENSÚLY

A folyadék túltöltés komplex, multifaktoriális klinikai „entitás”, egyszerre terápiás mellékhatás, szövődmény és rizikófaktor, melynek fontosságát ugyan már felismerte a szakirodalom, azonban nemcsak, hogy etiológiája, diagnosztikája és terápiája megoldatlan és izgalmas téma továbbra is, de még konkrét meghatározásában sincs konszenzus a vele foglalkozók között. Összefüggést találtak például az újszülöttek első tíz napban észlelt folyadéktöbblete és a bronchopulmonális diszplázia között (Oh és mtsai., 2005). A folyadékterápia során figyelembe kell vennünk a korcsoporti jellegzetességeket, és ismernünk kell az újszülöttkori vese koncentráció-képességének határait ugyanúgy, mint a műtéti stressz hatására aktivizálódott katekolaminokat, valamint az antidiuretikus hormon szintet (Hazle és mtsai., 2013). Nem elhanyagolható a perioperatív időszakban adott gyógyszerek hatására, ill. az alacsony perctérfogat szindróma miatt kialakuló pre- és részben intrarenális veseelégtelenség sem (Kwiatkowski & Krawczeski, 2017).

A szívműtéten áteső gyermekekben az intravaszkuláris térfogat fenntartását számos különleges tényező bonyolítja: számolni kell a jelentős vérvesztéssel, a szív-tüdő motor feltöltésével előidézett hemodilúcióval, 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. Az albumin a CPB csőrendszerének bevonásával késlelteti a keringő fibrinogén abszorpcióját a cső felületén, és a trombocita aktivációját is csökkenti (Hanart és mtsai., 2009). Az élettanihoz közelítő koloidozmotikus nyomást, ill. az ionegyensúlyt krisztalloid, albumin, zselatin és mannitol testsúlykilogrammmra számolt adagjával biztosítjuk. A kielégítő homeosztázis biztosítása érdekében a feltöltő folyadékhozhoz vörösvértest koncentrátumot, ill. friss fagyasztott plazmát adunk – a testsúly és a kor függvényében.

A műtét napján a szokásos testfelszínre számolt folyadékmennyiség felét kapják a gyermekek (500ml /nap/m²). Az összes bevitt mennyiség az infúzióból, az artériás és vénás kanülök bemosóiból, az oldott intravénás gyógyszerekből és az enterálisan adott folyadékból áll, amelyeket mind gondosan dokumentálni kell. Infúziós kezelésre gyermekeknél általánosan a negyedes, harmados vagy feles nátrium tartalmú oldatokat alkalmazzuk, a beteg súlyának, korának, aktuális folyadékegyensúlyának és szérumnátrium koncentrációjának megfelelően. Az infúziók ozmolaritásának beállításához és az energiabevitel biztosításához korábban 10% (20 kg-os testsúly alatt), majd 2007-től 5% töménységű glükóz oldatot alkalmaztunk, és a vércukorszintet folyamatosan monitorizáljuk (Acsády és mtsai., 2009). A posztoperatív időszakban a folyadékterápia deeszkalációjával, folyamatos csökkentésével, a perfúzió és az óradiurézis fenntartásával előbb a negatív, majd a neutrális folyadékegyensúly elérése a cél.

1.3.5. TRANSZFÚZIÓ

A csecsemő és gyermekkori szívműtétek során gyakran van szükség transzfúzióra. Bár a transzfúzió napjainkra elfogadhatóan biztonságossá vált, a transzfúciónak olyan szövődményei is lehetnek, mint a folyadékterhelés vagy a pulmonális szövődmények (Guzzetta, 2011). A transzfúzió – és itt nem csak a vörösvértestek, hanem a friss fagyasztott plazma és trombocita koncentrátumok adása is számít – mennyisége is okozhat immunmodulációt, infekciót. Ezért van szükség arra, hogy időben felmérjük a beteggel, a műtéttel és a beavatkozással összefüggő rizikófaktorokat (Cholette és mtsai., 2017). Emellett antifibrinolitikumok adásával és célzott koagulációs menedzsmenttel is csökkenthetjük a vérzést a perioperatív időszakban (Faraoni & Van der Linden, 2014).

1.4. SZÖVŐDMÉNYEK ÉS MARKEREK

1.4.1. AZ ALACSONY PERCTÉRFOGAT SZINDRÓMA

Az alacsony perctérfogat szindróma (LCOS) meghatározására a gyermekszívsebészeti populációban a mai napig nincs egységesen kialakult álláspont. Hátterében komplex etiológiával, összetett anatómiai és patofiziológiai eltérésekkel bíró folyamatok állnak. Az LCOS kifejlődésében a szívfejlődési rendellenességnek, a betegség műtéti megoldásának, az aortalefogás miatti miokardiális iszkémiának, a kardioplégia okozta miokardiális kábultásnak és a CPB által kiváltott inflammatorikus útvonalak aktivációjának a kombinációját valószínűsítik (Wernovsky és mtsai., 1995). Akár a betegek 25%-ban is jelentkezhet, és szívleálláshoz, nagy dózisú katekolamin igényhez, elhúzódó mechanikus keringéstámogatáshoz vezethet. Az LCOS hosszabb lélegeztetési és intenzív osztályos ápolási idővel, jelentős költségnövekedéssel és a halálozás növekedésével is járhat (Parr és mtsai, 1975). A LCOS diagnózisa a mai napig nem megoldott problémát jelent. A gyakran használt klinikai paraméterek között szerepel az életkornak megfelelő hipotenzió és tahikardia, a hepatomegália, az oliguria, a hideg végtagok és a szívmegállás, melyek nem specifikusak, pusztán globális jelzői az elégtelen perfúciónak és az oxigénszállítás deficitjének. Bár a napi munkában egy gyakorlott kezelőorvos számára a tünetek könnyen felismerhetők, kutatási célokra ezeket a klinikai tüneteket pontosan meg kell határozni. A fent felsorolt általános klinikai jelek észlelésének szubjektivitása és az ebből következő vizsgálatokban használt definíciók változatossága miatt a kutatásban további paraméterek azonosítására volt szükség.

Az alacsony kevert vénás oxigén szaturációt és az emelkedő laktátszintet már korán összefüggésbe hozták a kedvezőtlen kimenetekkel, így egyszerűségük miatt gyorsan elterjedtek az LCOS-t vizsgáló tanulmányokban. Klinikai kutatások szerint gyermekszívműtétet követően a mag- és bőrhőmérséklet különbsége és a kapilláris újratelődési idő nem mutat összefüggést az invazív módon meghatározott keringési paraméterekkel és a szisztémás vaszkuláris rezisztenciával (Tibby, és mtsai., 1999). A paraméterek megfelelő értékelését jelentősen befolyásolja lázas állapot, hipotermia vagy vazóaktív gyógyszerek alkalmazása is (Ravishankar, és mtsai, 2003).

Festék-, majd termodilúciós módszerrel végzett vizsgálatok számoltak be először a szívműtéten átesett gyermekek szívindexének 2.0 l/min/m² alá csökkenéséről, mely a közvetlen posztoperatív szakban lépett fel, és a szisztémás, valamint a pulmonális vaszkuláris rezisztencia növekedésével társult (Parr és mtsai., 1975). Fontos megjegyeznünk, hogy a volumetriás hemodinamikai mérések arany-standardja, a pulmonális artériás vagy Swan-Ganz katéter általában nem alkalmazható a kis érátmérők és a CHD jobb szívfelet gyakrabban érintő elváltozásai miatt. Ezért kezdtük el használni a transzpulmonális termodilúció és pulzuskontúr analízis elve alapján mérő PICCO rendszert gyermek szívsebészeti betegeknek. Ez az eljárás ugyanis nem a jobb kamra-pulmonális artériában elhelyezett katéteren keresztül mér, hanem az artéria femorálisba behelyezett artériás kanül termisztorát használja a termodilúciós hőmérsékletváltozás méréséhez egy speciális algoritmus segítségével (Proulx, és mtsai., 2011). Nem elhanyagolható az a tény sem, hogy a felnőttkori normálértékek itt nem használhatóak,

sőt! Újszülöttekben például az extubálást követően mért, azaz normális extravaszkuláris tüdővíz mennyisége egy súlyos ARDS-ben szenvedő felnőtt tüdővíz tartalmával egyezik meg (Székely és mtsai., 2011). Véleményem szerint a PICCO hasznos kiegészítője a folyamatos perctérfogat mérésének, azonban a módszer invazivitása, az artéria femoralisba helyezett katéter relatíve nagy átmérője miatt a kritikus állapotú betegeket továbbra is kombináltan ultrahanggal, nyomásméréssel és metabolikus eltéréseik alapján kezeljük.

1.4.2. LÉGZÉSI ELÉGTELENSÉG, ELHÚZÓDÓ GÉPI LÉLEGEZTETÉS

A gépi lélegeztetés időtartama az egyik legfontosabb tényezője az intenzív osztályos tartózkodásnak. Bár a lélegeztetés ideje az elmúlt öt évben jelentősen lerövidült, és egyre gyakoribb az extubálás a műtőasztalon (Akhtar és mtsai., 2019), tíz évvel ezelőtt még akkor kezdtük el leszoktatni betegeinket a lélegeztetőgépről, ha a beteg kimelegedett, metabolikusan és hemodinamikailag stabil volt, és nem tapasztaltunk vérzést a dréncsőveken. Hemodinamikailag azonban a korrigált Fallot-tetralógia és az egykamrás keringés is sokkal jobban „működik” spontán légzés mellett. Pulmonális hipertónia is ritkábban jelentkezik, ha minél előbb eltávolítjuk a tubust, valamint a beteg spontán légzése aktív segítője a posztoperatív hemodinamikai állapotnak. Így ma inkább a korai extubáció a vezető kezelési elv.

1.4.3. VESEPÓTLÓ KEZELÉS A GYERMEK SZÍVSEBÉSZETBEN

A szívűtétet követő akut veseelégtelenség a mortalitás független prediktora abban az esetben is (Zacharias és mtsai., 2013), ha az nem igényel dialízist. Ez a mortalitási rátát 15%-nak mérték a dializáltak és 1%-nak a dialízisre nem szoruló betegek esetében, ugyanakkor különösen súlyos állapotban lévő gyerekeknél akár 60% is lehet a mortalitás (Flynn, 2002).

Súlyos vesekárosodás, terápiarezisztens folyadéktúltöltés, oligo-anuria kialakulása esetén hosszabb-rövidebb ideig szükség lehet átmeneti dializáló kezelésre (Kwiatkowski & Krawczeski, 2017). A vesedializálásnak két fő formája van gyermek szívsebészetben, a peritoneális- és a hemodialízis. A gyermek szívsebészetben a dialízis indikációja eltér az általános gyermek nefrológiai indikációtól, ebben az esetben ugyanis egyszerre kell figyelembe vennünk a folyadéktúltöltés mértékét és a keringési állapotot, valamint a hemodinamikai állapot esetleges kedvezőtlen irányát is (Kwiatkowski és mtsai., 2015). A napjainkban használatos renális angina fejezi ki azt az állapotot, amikor a vese aktuális „teljesítményét” meghaladja az aktuálisan kiválasztandó, kiürítendő igény (Matsuura és mtsai., 2018). Ilyenkor szükséges az átmeneti tehermentesítés, amire a peritoneális dialízis sokkal kézenfekvőbb megoldás, mert ilyenkor a képződő ascites is lebocsátásra kerül. A pontos etiológia multifaktoriális, hiszen a betegek a szívűtétek során gyakran kerülnek pozitív folyadékegyensúlyba, gyakran kapnak nefrotoxikus szereket és e mellett

a hemodinamikájuk instabil, kombinált vazoaktív gyógyszerelésben részesülnek (Krawczeski, 2019).

1.4.4. NEM TERVEZETT REOPERÁCIÓ VAGY VÉRZÉS

A szövődmények közül talán ez nevezhető a leginkább kiszámíthatatlannak, s nem is igazán sorolható a preoperatív vagy műtéti tényezők közé. Ugyanakkor, nemzetközi adatbázisok elemzése alapján is, a reoperáció összefüggést mutat a posztoperatív mortalitással és morbiditással. Fokozódik a transzfúzió mennyisége, gyakori a transzfúzióval kapcsolatos akut légzési elégtelenség és a folyadék túlterhelés is. Ezeknél a betegeknél gyakoribb az infekció és sebgyógyulási zavar is. Hemodinamikai instabilitást okozhat, a kettős műtéti terhelés miatt gyakoribb a mechanikus keringéstámogatási igény és az elhúzó gépi lélegeztetés.

1.4.5. MARKEREK A SZÖVŐDMÉNYEK KORAI FELISMERÉSÉBEN

Nyitott szívű műtétek kapcsán a neurohormonális rendszerek is aktiválódnak, és a kardiopulmonális bypass során, illetve azt követően számos hormon és mediátor szabadul fel, amelyek vérszintjének mérése a posztoperatív szívelégtelenség korai felismerésében alkalmazható (Lehot és mtsai., 1992). A preoperatív N-terminális brain típusú natriuretikus propeptid (NT-proBNP) szint a nyitott szívű műtét után kialakuló alacsony perctérfogat szindrómával szoros összefüggést mutatott (Costello és mtsai., 2006). Korábbi kutatásunk keretében a nátriuretikus peptideket az osztályunkon rutinszerűen meghatározott laborparaméterekkel együttesen vizsgáltuk a keringési állapot megítélése céljából (Breuer és mtsai., 2007). Eredményeink szerint a műtét utáni magas kreatinkináz-MB izoformája (CK-MB) és a laktát dehidrogenáz (LDH) szint nem függött össze a perctérfogat és az N-terminális atriális típusú natriuretikus propeptid (NT-pro ANP) és NT-pro BNP értékének változásaival. A C-reaktív protein (CRP), ami a műtéti beavatkozás hatására létrejövő szisztémás gyulladásos reakció mértékének általános jelzője (Shih és mtsai., 2006), szintén nem korrelált ezekkel a paraméterekkel. A szérumban a laktát szint a szövetekben végbemenő anaerob metabolizmus hatására emelkedik meg, ily módon indirekten jelzi a nem megfelelő szöveti oxigenizációt és az acidózis hátterében álló csökkent perctérfogatot. Szintén indirekt markernek tekinthető a szérumban a kreatinin szint, mivel emelkedése legtöbbször a kialakuló prerenális veseelégtelenség következménye. A részletesebb analízisből az is kiderült, hogy a műtét utáni első napi kreatinin szint a 12 órával korábban meghatározott NT-proBNP szinttel korrelált a legerősebben.

Az eredmények alapján a nátriuretikus peptidek posztoperatív emelkedése megelőzi a vesefunkció romlását. A vizeletelválasztás és a folyadékkegyenleg, vagy olyan markerek, mint a CK-MB és az LDH, nem voltak diagnosztikus értékűek a perctérfogatra nézve. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a nátriuretikus peptidfragmentek és az

új, virtuális nátriuretikus peptidre vonatkozó diagnosztikai teszt jó indikátorai a máskülönbösen csak invazív módon meghatározott paraméterekkel (perctérfogat) jellemezhető keringési állapotnak (Székely és mtsai., 2009). A posztoperatív NT-proBNP és NT-proXNP szintek segítségével, az optimális cut-off pontok figyelembevételével 80-90%-os szenzitivitással és specificitással diagnosztizálható az egyidejűleg fennálló alacsony perctérfogat szindróma (Breuer és mtsai., 2010). Fontos azonban megjegyeznünk, hogy a nátriuretikus peptidok műtét előtti vagy közvetlen műtét utáni rizikóbecslésre használhatók, a posztoperatív állapot utánkövetésére nem.

A vizeletből kimutatható, veseműködésbeli deficitet jelző markerek tanulmányozása ma a szívsebészet egyik vezető kutatási ágazata. Egyes vese specifikus fehérjék jól alkalmazhatók lehetnének az AKI korai diagnosztizálására. Úgy tűnik hogy ezek a markerek még enyhe, teljességgel reverzibilis, szubklinikai stádiumban levő, szövettani eltérést sem mutató vesekárosodást is ki tudják mutatni (Metzger és mtsai., 2010). A vese proximális tubulussejtjei a keringés romlására és iszkémiára nagyon érzékenyek és gyakran reagálnak károsodással.

Ezekről a fehérjékről csak néhány mondattal emlékeznénk meg, mivel a tanulmányainkban ezeket nem mértük. 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. A neutrofil gelatinase asszociált lipocalin (NGAL) a vesén kívül nem található, az ischémiás periódus után három órával mutatható csak ki. A vizeleti glutathion-S-transzferáz (GST) - α és π mind a proximális, mind a disztális tubuluskárosodás reprezentánsa. Mivel szintjük emelkedése a kreatinin eltérés előtt is megfigyelhető, ezek a korai vesekárosodás jó markerei lehetnek. Az N-acetil-béta-D-glukózaminidáz (NAG) egy proximális tubulusra specifikus lizoszomális enzim. Viszonylag nagy mérete miatt nem filtrálódik a glomerulusban, megjelenése csakis tubuluskárosodás esetén lehetséges. Az α^1 -mikroglobulin (α^1 -MG) alacsony molekulásúlyánál fogva szabadon filtrálódik, majd a tubulusokban reabszorbeálódik. (Parikh 2016, Li 2019) Vizeleti szintjének megemelkedése proximális tubulussérülésre utal, és megfigyelhető már a morfológiailag látható károsodás megjelenése előtt is. A neutrális endopeptidáz (NEP) a proximális tubulus membránjában található tubuláris enzim. vizeletben való megjelenése a tubulus károsodásának korai és szenzitív markere (Flynn és mtsai., 1992). 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 kisértékű tubuluskárosodást is jelezni képes.

Összefoglalva: a vese specifikus biomarkerekről elmondhatjuk, hogy idővel a gyermek szívsebészeti beavatkozások után fellépő AKI korai, specifikus és szenzitív előrejelzői lehetnek, de ehhez még további kutatásokra van szükség, és elengedhetetlen a betegek hosszabb távon történő követése is, hogy e módszerek késői eredményeiről is elegendő információt kapjunk (D'Arienzo és mtsai., 2019).

2. CÉLKITŰZÉSEK

Az adatbázis felépítése után először a legkézenfekvőbb intenzív osztályos kérdésekre kerestük a választ, vagyis arra, hogy milyen tényezők okoznak szövődményeket, s ezekből melyek befolyásolhatóak.

2.1. A GÉPI LÉLEGEZTETÉST BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

A gépi lélegeztetés időtartama meghatározza a felépülést és részben a kimenetelt is. Feltételeztük, hogy az intra- és posztoperatív változók (ezek közül többet az első 24 órában külön is, és az egész posztoperatív időszakban is megvizsgálva) pontosíthatják a rizikóbecslést. Feltételeztük azt is, hogy két cut-off pont a (megnyúlt/közepes és hosszú) alkalmazása a gépi lélegeztetésben sokkal több információval szolgálna, mint ha folyamatos változóként vizsgálnánk a lélegeztetés időtartamát. A megnyúlt idejű (PMV, prolonged mechanical ventilation) – az adatbázis mediánjánál hosszabb, azaz a 61 órán túli gépi lélegeztetést, a hosszú (LMV, long mechanical ventilation) – a felső decilisbe eső, azaz a 7 napon túli lélegeztetést vizsgálja.

2.2. APROTININ ALKALMAZÁSA

Az aprotinint gyermek szívsebészetben már analízisünk előtt is extenzíven használták. Az erről szóló irodalomban azonban főleg a vérvesztésre, transzfúzióra, gépi lélegeztetés időtartamára fókuszáltak, és főleg kis beteganyagon végezték az elemzést, s a 10 kg alatti gyermekek alulreprezentáltak voltak. A vesekárosodás vizsgálatában csak a kreatinin szint változását mérték, és nem számoltak kreatinin clearance-t. A mi vizsgálatunk célja viszont egy nagy adatbázison végzett, s kifejezetten az aprotinin által okozott vesekárosodással és dialízissel foglalkozó elemzés volt.

2.3. TRANSZFÚZIÓ ÉS VÉRVESZTÉS

Tíz évvel ezelőtt a transzfúzió a legtöbb gyermek és csecsemő szív-műtéténél elengedhetetlen volt. Az újszülöttek életkora, valamint a cianózis vagy a CPB csőrendszerének feltöltő volumene ismert faktorok voltak már tanulmányunk idején is. Feltételeztük, hogy a transzfúzió mennyisége számos perioperatív tényezőtől függ, beleértve a sebész vagy aneszteziológus egyéni döntését is a transzfúzió indikációjában. Nemcsak az összmennyiséggel összefüggő tényezőket, hanem a vörösvértest koncentráció (VVT), friss fagyasztott plazma (FFP) és a trombociták (TK) mennyiségével összefüggő változókat is meg akartuk vizsgálni. Továbbá arra is próbáltunk választ keresni, hogy a szövődmények kialakulásában a különféle véralkotók (vörösvértest, friss fagyasztott plazma és trombocita) milyen mértékben felelősek.

2.4. AZ AKUT VESEKÁROSODÁS SZÖVŐDMÉNYEI

A felnőtt szívsebészeti betegeknél észlelt akut vesekárosodás során hirtelen csökken a vesefunkció, azonban vesepótló kezelésre ritkán van szükség. Az AKI növelte a további szövődmények előfordulását és a kórházi tartózkodást. Hasonló vesefunkció romlást gyermekkorban is leírtak. Tanulmányunk keletkezésének idején a gyermek szívsebészeti AKI és a szövődmények kapcsolatáról, valamint a pRIFLE kategorizációs rendszer alkalmazásáról még kevés adat állt rendelkezésre. Adatbázisunk elemzésénél ezt a célt is kitűztük magunknak.

2.5. AZ AKI OSZTÁLYOZÓ RENDSZEREK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

A gyermekgyógyászatban az AKI becslésére először a pRIFLE és az AKIN osztályozó rendszerek, majd a kettő összeolvasztásából született KDIGO klasszifikáció terjedt el. Elemzésünk célja a három rendszer, valamint ezek alkalmazhatóságának összehasonlítása volt a különböző korcsoportokban, újszülötteknél, csecsemőknél és gyermekeknél.

2.6. FOLYADÉKTÚLTÖLTÉS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Szerettük volna mérni a folyadéktúltöltés hatásait a mortalitásra és a szövődmények kialakulására, vagyis azt, hogy mint független tényezőnek milyen hatása mérhető egy heterogén korú, és eltérő műtéteken átesett betegcsoporton. A tanulmány másodlagos célja a folyadéktúltöltés kialakulásához vezető tényezők vizsgálata volt.

2.7. INFЕКCIÓ ÉS KOLONIZÁCIÓ VIZSGÁLATA

A nemzetközi irodalom számtalan cikke foglalkozott a posztoperatív szepsziszhez vezető perioperatív tényezők feltérképezésével és a rizikófaktorok azonosításával. Mi ebben a tanulmányban arra kerestünk választ, hogy az infekciómentesen műtetre kerülő betegeknél vajon mitől függ a szepszis kialakulása. A mintát kolonizált flórával rendelkező, de nem szeptikus betegek csoportjával hasonlítottuk össze.

2.8. CHYLOTHORAX ÁLTAL OKOZOTT SZÖVŐDMÉNYEK VIZSGÁLATA

A posztoperatív chylothorax kialakulását általában 1-4%-ra teszik az irodalomban, viszont a szövődmények súlyossága annál sokszorosan nagyobb. Vizsgálatunkban ezért a chylothorax okozta közvetlen posztoperatív, valamint a hosszú távú szövődményeket akartuk megvizsgálni, ezért a chylothoraxban szenvedő betegeket 10 éves adatbázisból gyűjtöttük össze.

2.9. A DOWN-SZINDRÓMA KÓROKI SZEREPÉNEK TANULMÁNYOZÁSA

A Down-szindrómával gyakran társul acianotikus veleszületett szívhiba, s gyakori a pulmonális hipertónia is. A szindróma számos anyagcsere elváltozással is együttjárhat, mint a hipotireózis és a csökkent glükóz tolerancia. Célunk a Down-szindrómás betegek posztoperatív szövődményeinek összehasonlítása volt az adatbázisunkban propensity szkórral képzett kontroll csoporttal.

2.10. AZ INZULIN ÉS AZ INFÚZIÓ CUKORTARTALMÁNAK KAPCSOLATA A POSZTOPERATÍV KIMENETELLE

Felnőtt betegeknél a nem diabeteszes betegek hiperglikémiája szorosan összefügg a negatív kimenetellel. Azt is gyakran ismétljük, hogy az inzulin adása csökkenti a szövődmények előfordulását. Adatbázisunkban a vércukorszint változásáról az első 72 órában a napi átlag és a maximum vércukorszint állt rendelkezésre. Arra kerestük a választ, hogy nagy elemszámú adatbázisunkban a bevitt infúzió cukortartalma, az inzulin adása befolyásolhatja-e a szövődmények előfordulását.

2.11. HEMODINAMIKAI PARAMÉTEREK MÉRÉSE EGY ÉVES KOR ALATT

A transztorakális echokardiográfiát nemcsak a CHD diagnosztizálására lehet használni, hanem hemodinamikai mérésekre is. Hagyományosan a monitorizálásra használt paraméterek jelentős része nyomásmérésen alapul. Volumetriás méréshez, különösen újszülött és csecsemőkorban, transzpulmonális termodilúció alkalmazható, CHD esetén – a jobb szívfél és a kis átmérők miatt – a Swan-Ganz katéter nehezen alkalmazható, így rutinszerű használata nem terjedt el. A vizsgálat célja a hagyományos nyomásértékek, a TTE-vel valamint a PICCO-val mért transzpulmonális termodilúció és pulzuskontúr analízis összehasonlítása volt.

2.12. OXIGÉNSZÁLLÍTÁS ÉS OXIGÉNFOGYASZTÁS EGY ÉVES KOR ALATT

A szövetek oxigénfelhasználása és az oxigénszállítás közötti kapcsolatot terveztük megvizsgálni ebben a prospektív tanulmányban. A felnőtt intenzív terápiában használt centrál vénás oxigén szaturáció jól korrelál a perctérfogattal. Itt célunk volt az oxigenizációs indexek meghatározása, valamint az arteriovenózus széndioxid különbségek alapján a sejt oxigénfelhasználásának, mint adjuváns markernek a becslése.

3. ADATGYŰJTÉSI MÓDSZEREK

Vizsgálatunk alapja egy 2001-ben kifejlesztett számítógépes adatbázis volt, amely tartalmazta a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Gyermekszív Központjában kezelt összes beeg szívsebészeti és kardiológiai adatait melyeket elsősorban sebészeti és demográfiai szempontokat figyelembe véve rögzítettünk. A műtét előtti kivizsgálás a Kardiológiai Osztályon történt. A betegeket műtét után a Csecsemő és Gyermek Szívsebészeti Intenzív Osztályon ápoltuk, további gondozásuk pedig ismét az intézmény Kardiológiai Osztályán történt. Az intraoperatív és posztoperatív adatokat egy külön oldalon gyűjtöttük, az adatok feltöltése közvetlenül a betegek intenzív osztályos távozása után történt. Az adatokat az Etikai Bizottság előzetes engedélyével elemeztük, a posztoperatív szövődeményeket még a hipotézisek meghatározása előtt állapította meg egy gyermekkardiológus és egy aneszteziológus szakorvos. Mivel a vizsgált kérdés (pl. a folyadék túltöltés, infekció) felvetése utólag történt, ezért a vizsgálatok jelentős része retrospektív jellegű volt. A vizsgálatokban való részvételhez nem volt szükség a szülők írásbeli hozzájárulására, csak a termodilúciós vizsgálatoknál. Azon betegek esetében, akik a fenti időszak alatti hospitalizációjuk során több operáción is átestek, kizárólag az első műtét adatait használtuk fel. Tehát az általunk gyűjtött adatok forrásai: a bentfekvés során dokumentált laborértékek, a kórlapok, a műtégi leírások, altatási jegyzőkönyvek, valamint az intézetből való elbocsátáskor megírt zárójelentések. Az adatbázis 250 változót tartalmaz, csoportosítva: demográfiai adatokat, komorbiditási adatokat, sebészeti adatokat, transzfúziós értékeket, inotróp gyógyszerek dózisait, laborparamétereket, valamint 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 CPB feltöltő folyadékát (priming) krisztalloid és kolloid oldatok arányos keverékéből állítottuk össze. Ha szükségesnek ítéltük, mannitolt, albumint vagy vérkészítményt adtunk hozzá, és a perctérfogatot 2,0-2,4 l/m² között tartottuk. A hipotermia mélységét a különböző műtétek igényei szerint határoztuk meg. A miokardium védelmére anterográd, bólusban adott, hideg kardioplégiás oldatot használtunk. Alvadásgátlásra frakcionálatlan heparin 300-400 IU/kg-os dózisait adtuk a betegeknek az aktivált alvadási idő (ACT) 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 színjét: transzfúzióra került sor CPB alatt 30%-os hematokrit értéknél újszülöttek esetében, 25%-nál, ha 5-10 kg közötti csecsemőkről volt szó, a 10 kg feletti gyermekeket pedig 20%-os hematokrit szint alatt adtunk VVT koncentrátumot a priminghoz. Az extrakorporális keringés leállítását követően az oxigénszállítás, a metabolikus igény és a vérzés figyelembevételével számoltuk ki a transzfúziós igényt. A műtét során vörösvértest koncentrátumot, szükség esetén friss fagyasztott plazmát és trombocita koncentrátumot adtunk a laborértékek és az intézeti protokoll alapján (Acsády. és mtsai., 2009). A betegek minden alkalommal választott vért kaptak, egy hónapos kor vagy kimutatott irreguláris antitest esetén sugarazott vérkészítményt kaptak. Az első tíz életnapban az édesanya vérével is kompatibilitási próbát végzett az Országos Vérellátó Szolgálat. Inkompatibilitás esetén a beteg szűrt, sugarazott 0 Rh negatív vért és szűrt, sugarazott AB negatív fagyasztott plazmát kapott.

A szívsebészeti műtéteket komplexitásuk szerint az úgynevezett RACHS metodika alapján kategorizáltuk (Jenkins, 2004b). A RACHS mozaikszó, feloldva a gyermek szívű műtétek kockázati korrekcióját határozza meg: *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery* (4. táblázat).

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 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 tüdővéna korrekciója (kor>30 nap)

RACHS besorolás	Műtéttípusok
Risk 3	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
	Aorta billentyű cseréje (AVR)
	Ross műtét
	Bal kamra kiáramlás foltplasztika
	Ventrikulotómia
	Aortoplasztika
	Mitrális valvulotómia vagy valvuloplasztika
	Mitrális billentyű csere (MVR)
	Trikuszipidális billentyű kimetszése
	Trikuszipidális valvulotómia vagy valvuloplasztika
	Trikuszipidális billentyű csere (TVR)
	Trikuszipidális billentyű repozicionálása Ebstein anomália esetén (kor>30 nap)
	Rendellenes koronária artéria korrekciója intrapulmonális tunnell nélkül
	Rendellenes koronária artéria korrekciója intrapulmonális tunnelllel (Takeuchi)
	Aorta vagy pulmonális billentyűtásak zárása
	Jobb kamra – pulmonális artéria áthidalás conduittal
	Bal kamra – pulmonális artéria áthidalás conduittal
	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

RACHS besorolás	Műtéttípusok
Risk 4	Szisztemo-pulmonális artériás sönt (Blalock–Taussig sönt)
	Pitvari switch műtét
	Artériás switch műtét
	Rendellenes eredésű pulmonális artéria áthelyezése
	Annuloplasztika
	Coarctatio korrekciója VSD zárással
	Intrakardiális tumor kimetszése
	Aorta valvulotómia vagy valvuloplasztika (kor≤30 nap)
	Konno műtét
	Komplex, egykamrás szív korrekciója VSD megnagyobbításával
	Teljesen rendellenes tüdővéna 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	Trikuszipidális billentyű repozicionálása 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

4. TÁBLÁZAT A RACHS BEOSZTÁSBAN SZEREPLŐ MŰTÉTTÍPUSOK

3.1. EGYEDI METODIKAI JELLEMZŐK

Az adatbázis fokozatosan épült fel, így időrendben egyre több beteg adatait elemezhetjük. Egyes vizsgálatokban csak a CPB védelemben operált gyermekek adatait analizáltuk, máshol a vizsgált betegcsoport számát (pl.chylothorax) megnöveltük egy tíz éves periódusra, de a kontrollcsoport a rendelkezésre álló adatbázisból került ki. Ezeket a sajátosságokat részletezem az alábbiakban.

3.1.1. A GÉPI LÉLEGEZTETÉST BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

Az Intézeti Etikai Bizottság engedélyét követően 2001. augusztus 15. és 2002. augusztus 14. között operált 423 beteg konszekutív adatait dolgoztuk fel. A betegek szüleinek nem kellett írásos beleegyező nyilatkozatot tenniük. A pacemaker beültetésre várókat kizártuk a vizsgálatból. Azoknál a betegeknél, akik az egy év alatt még egyszer felvételre kerültek, csak az első perioperatív időszakot elemeztük. Tizenkét beteget kizártunk az elemzésből, nyolcat hiányos adatok, négyet második műtét miatt. A betegek kritikus adatait (lélegeztetési idő, halál, intenzíves tartózkodás) másik intézménybe szállítás után is figyelembe vettük és beleszámítottuk a vizsgált változókba. Így összesen 411 beteg adatait elemeztük. A posztoperatív lélegeztetési időt, mint elhúzódó (prolonged mechanical ventilation, median 61 óra, a kohorsz 75 %-os percentilis és hosszú (long mechanical ventilation, >7 nap, a kohorsz 90 %-os percentilis lélegeztetést vizsgáltuk.

3.1.2. APROTININ ALKALMAZÁSA

Az Etikai Bizottság engedélye (482 /07) után a prospektív módon gyűjtött adatbázisból retrospektív módszerrel vizsgáltuk az aprotinin hatását a 2002. január 1-től 2003. december 31-ig operált 18 évnél fiatalabb betegeknél. A vizsgált időszakban 837 beteget operáltunk, de az elemzésbe csak a nyitott szívűműtéten átesetteket vontuk be. Kizártuk az analízisből a műtőben meghaltakat (n=13), a kardiopulmonális bypass nélkül operált gyermekeket (n=153) és a hiányos adatokkal rendelkező eseteket (n=14), így 657 beteg maradt az adatbázisban. A műtőben elhunyt betegek halál oka refrakter miokardiális elégtelenség (n=8), kis kamra méret (n=3) és pulmonális hipertóniás krízis (n=2) volt.

3.1.3. TRANSZFÚZIÓ ÉS VÉRVESZTÉS

Az Etikai Bizottság engedélye után (482-2/07) a prospektív módon gyűjtött adatbázisból retrospektív módszerrel vizsgáltuk a transzfúzió és a vérvesztés hatását a 2002. január 1-től 2003. december 31-ig operált 18 évesnél fiatalabb betegeknél. Az aprotininnel foglalkozó cikkhez hasonlóan itt is 657 beteg adatai kerültek a végső elemzésre.

3.1.4. AZ AKUT VESEKÁROSODÁS SZÖVŐDMÉNYEI

Az adatokat az Etikai Bizottság előzetes engedélyével vettük fel, vizsgálatunk engedélyszáma: TUKEB 189/2008. Az adatbázisunkban 1767 beteg volt. 102 beteget kizártunk, mert a másodikként szereplő műtét egy bentfekvés alatt történt, 8 beteg pedig nem volt RACHS szerint besorolható. További 155 beteget kizártunk, mert 35-en meghaltak a műtétet követő 24 órán belül, 76 betegnek pedig nem állt rendelkezésre preoperatív, 44 betegnek pedig posztoperatív kreatinin clearance-e. Az elemzésben végül 1510 szívűtéten átesett beteg gyermek (<18 év) szerepel, akiket 2004. 01. 01. és 2008. 12. 31. között operáltak. A végső elemzésre kerülő betegcsoportban minden egyes betegnél rendelkezünk a kreatinin clearance és a vizelet mennyiség adataival, és ezeknek megfelelően soroltuk be őket a releváns pRIFLE kategóriába, amennyiben átlépték az adott kategória által támasztott határértékeket. Besorolásunkban vagy az CCI, vagy a vizelet mennyiség szerinti számítását vettük alapul, de nem kombináltuk a kettőt a pRIFLE klasszifikáció során.

3.1.5. AZ AKI OSZTÁLYOZÓ RENDSZEREK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

Az adatbázisunkban 1665 szívűtéten átesett beteg (<18 év) szerepel, akiket 2004. 01. 01. és 2008. 12. 31. között operáltak. A betegek 80%-a esett át nyitott szívűtéten. Az adatokat 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 átesetek, kizárólag az első műtétjük adatait használtuk fel. A vizsgált időszakban 1665 műtét történt. 155 beteget (9,3%) azért kellett kizárnunk a vizsgálatból, mert esetükben hiányzó veseműködési paraméterek miatt a CCI nem volt kiszámítható, másik 21 beteget (1,3%) pedig további meghatározó változók hiánya miatt távolítottunk el a rendszerből. A fennmaradó 1489 beteget a már ismert kritériumok szerint soroltuk be a három klasszifikáció alapján, a negyedik csoportot pedig a vesekárosodás szerint egyik kritériumrendszer által sem besorolt betegek alkották.

3.1.6. A FOLYADÉKTÚLTÖLTÉS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

Prospektív módon gyűjtött, konszekutív adatbázisunkban 1665 szívűtéten átesett beteg (<18 év) szerepel, akiket 2004. 01. 01. és 2008. 12. 31. között operáltak. A betegek 80%-a esett át nyitott szívűtéten. Az adatokat 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 átesetek, kizárólag az első műtétjük adatait használtuk fel. 144 beteget zártunk ki az analizisből, akik preoperatív is vesepótló kezelésre szorultak, vagy folyadékadataik hiányosak voltak, így végül 1520 beteg adatait elemeztük.

3.1.7. AZ INFEKCIÓ ÉS A KOLONIZÁCIÓ VIZSGÁLATA

Ez az adatbázis is a 2004. január és 2008. december között ápolt betegek adataiból állt. A betegeket két csoportra osztottuk: azokra, akiknél szepszist diagnosztizáltunk (infekciós csoport), és azokra, akiknek pozitív tenyésztési leletük volt a posztoperatív intenzív osztályra kerülésük után, a szepszis klinikai tünetei nélkül (kolonizált csoport). Azokat a betegeket, akiknek endokarditiszük, preoperatív fennálló infekciójuk vagy kontaminációjuk volt az orr- és szájüregben, kizártuk az analízisből. A vizsgált ötéves periódusban 1665 beteget operáltunk meg. A betegek 9,3 %-ának (179 beteg) volt bizonyított infekciója, 253 betegnél (15,2 %) pedig kolonizáció fordult elő. Ebben az analízisben a szeptikus és kolonizált betegek posztoperatív szövődményeit, a patogén kórokozókat elemeztük. Így 141 kolonizált beteg adatait hasonlítottuk össze 141 szeptikus beteggel, propensity szkór párosítás segítségével.

3.1.8. A CHYLOTHORAX ÁLTAL OKOZOTT SZÖVŐDMÉNYEK VIZSGÁLATA

2004 januárja és 2008 decembere között 1664 beteget ápoltunk a GOKI Posztoperatív Intenzív osztályán. Közülük 24 betegnek volt chylothoraxa, így a chylothoraxban szenvedő betegeket 10 éves idő intervallumban kerestük. A TUKEB engedély száma 25980/2012/EKU volt. A chylothorax előfordulását tehát a 2001-2012 időszakra számoltuk ki. A propensity szkórral párosítással végzett analízisben a 2004-2008-ban gyűjtött adatbázisban kerestünk párokat. A chylothorax diagnózisát a pleurális folyadék megléte és annak triglicerid (>110 mg/dL) és fehérjetartalma (>20 g/L) alapján diagnosztizáltuk.

3.1.9. DOWN-SZINDRÓMA KÓROKI SZEREPÉNEK TANULMÁNYOZÁSA

A 2003 januárja és 2008 decembere közötti időszak 2063, konsekutív, 18 évnél fiatalabb, szívsebészeti műtéten átesett és a szívsebészeti intenzív osztályra felvett betegének adatait használtuk ebben az adatbázisban, a retrospektív vizsgálat engedélyezési száma TUKEB 567/2012. 366 betegnél voltak hiányosak az adatai, 27 beteg halt meg a műtét során (egyik sem szenvedett Down szindrómában). Az analízisben 1538 kontroll és 129 Down szindrómás beteg adatait használtuk. A Down szindróma meghatározása a külső jegyek meglétén túl a genetikailag igazolt 21-es triszómia diagnózisát is igényelte. Az elemzésben 298 újszülött, 570 csecsemő és 799 gyermek adataiból propensity szkórral képeztünk két összehasonlítható kohorszt. Így képeztünk egy 222 beteg adatait tartalmazó mintát, tehát 111 Down szindrómás beteghez képeztünk 111 párt a kontroll csoportból.

3.1.10. AZ INZULIN ÉS AZ INFÚZIÓ CUKORTARTALMÁNAK KAPCSOLATA A POSZTOPERATÍV KIMENETELLE

Ebben az adatbázisban a 2003. január és 2008. december közötti periódus 2063, konsekutív, 18 évnél fiatalabb szívsebészeti műtéten átesett és a szívsebészeti intenzív osztályra felvett betegének adatait használtuk. A retrospektív vizsgálat engedélyezési száma TUKEB 567/2012. A hiányzó adatokat tartalmazó esetek kiszűrése után 1667 beteget tudtunk elemezni az inzulinnal kezelt analízisben, és 1401 esetet a glükóz mennyiségét elemző analízisben. Az utóbbi esetben ugyanis csak a 20 kg alatti betegeket vizsgáltuk, mert itt történt változás az infúziós oldat cukor koncentrációjában. Egyik betegnek sem volt diabetesze.

3.1.11. HEMODINAMIKAI PARAMÉTEREK MÉRÉSE EGY ÉVES KOR ALATT

A prospektív vizsgálatba egy év alatti, 10 kilogrammnál kisebb súlyú betegeket vontunk be az Etikai Bizottság előzetes engedélyét és a szülők beleegyező nyilatkozatát követően. Mind a 13 csecsemő elektív kardiopulmonális bypass-szal végzett műtéten esett át, és minden beteg komplett kétkamrás, zárt keringésű rekonstrukciós műtétet kapott. Minden beteg egy jobb oldali juguláris vénás katétert és egy 3 French átmérőjű artéria femoralisba helyezett, termostoros termodilúció mérésére alkalmas katétert kapott (PVPK20133L07-N, Pulsion Medical Systems, München, Németország). A mérésekhez a PICCO plus hemodinamikai monitort használtuk (PICCO Plus v4.12, Pulsion Medical Systems, München, Németország). A termodilúciós méréseket a műtőben CPB előtt és után, majd a posztoperatív intenzív részlegre érkezéskor, valamint azt követően hat óránként legalább egyszer elvégeztük. A transzpulmonális termodilúció során három alkalommal fecskendeztünk 3 ml hideg izotóniás konyhasóoldatot a vena jugularis internába helyezett kanülbe. A három mérés értékét átlagoltuk, a perctérfogatot (cardiac output, CO) mértük meg. A mérés további számolt paraméterei voltak a verőtérfogat (stroke volumen, SV), a globális végdiasztolés volumen (Global enddiastolic volume, GEDV), valamint a fentiek testfelszínre indexált értékei, mint a perctérfogatindex (cardiac index, CI), a verőtérfogat index (stroke volume index, SVI) és a végdiasztolés index (global enddiastolic volume index, GEDVI). A monitor kiszámolt még két paramétert, az extravaszkuláris tüdővizet (extravascular lung water, EVLW), melyet testsúlyra indexáltunk (extravascular lung water index, ELWI), és a globális ejekciós frakciót (global ejection fraction, GEF).

A transzpulmonális termodilúciós mérést a transztorakális szív ultrahang vizsgálattal párhuzamosan is megismételtük. A vizsgálat GE Vivid-i (GE, Waukesha, Wisconsin Állam, USA) ultrahanggal történt. Az ultrahanggal a bal kamrai végdiasztolés átmérőt (LVEDD, left ventricle end diastolic diameter), a bal kamrai végszisztolés átmérőt (LVESD, left ventricle end systolic diameter) és a bal kamra kiáramlási pálya sebesség idő integrálját (left ventricular outflow tract velocity time integral, LVOT-VTI) mértük, és a frakcionális rövidülést (fractional shortening, FS) számoltuk a

$$FS(\%) = [(LVEDD - LVESD) / LVEDD] \cdot 100$$

képlet alapján. Minden mérésnél regisztráltuk a monitor nyomásértékeit is.

3.1.12. OXIGÉNSZÁLLÍTÁS ÉS OXIGÉNFOGYASZTÁS VIZSGÁLATA EGY ÉVES KOR ALATT

Az oxigénszállítás és -fogyasztás vizsgálatához a termodilúciós összehasonlító vizsgálatból gyűjtött adatokat használtuk. A termodilúciós vizsgálatok idejében artériás és vénás vérgáz vizsgálatok is készültek (Cobas b 221, Roche Ltd, Basel, Svájc). Ezek eredményeit használtuk fel a származtatott értékek kiszámolásánál.

Az artériás és vénás parciális oxigén nyomást (arterial and venous oxygen partial pressure P_aO_2 , P_vO_2), a széndioxid parciális nyomást (carbon dioxide partial pressure P_aCO_2 , P_vCO_2), az oxigén szaturációt (oxygen saturation S_aO_2 , $S_{cv}O_2$), a pH-t, a base excess-t és a hemoglobin koncentrációt (Hgb) regisztráltuk. Az alábbi egyenletek alapján számoltuk ki az artériás oxigén tartalmat (arterial oxygen content, C_aO_2), a vénás oxigén tartalmat (venous oxygen content C_vO_2), az arteriovenózus oxigén különbséget (arterio-venous oxygen content difference, $C_{av}O_2$), az oxigén szállítás testfelszínre indexált értékét (oxygen delivery indexed for body surface area, DO_2i), az oxigénfogyasztás testfelszínre indexált értékét (oxygen consumption indexed for body surface area, VO_2i) és az oxigén extrakciót (Oxygen extraction, OER). A számításokhoz a 5. táblázatban látható képleteket használtuk.

Paraméter	Kiszámítása
$C_aO_2=$	$1,34 \times Hgb \times S_aO_2 + 0,0031 \times P_aO_2$
$C_vO_2=$	$1,34 \times Hgb \times S_{cv}O_2 + 0,0031 \times P_vO_2$
$C_{av}O_2=$	$C_aO_2 - C_vO_2$
$DO_2i=$	$CO \times C_aO_2 / BSA$
$VO_2i=$	$CO \times (C_aO_2 - C_vO_2) / BSA$
OER=	$100 \times VO_2i / DO_2i$

5. TÁBLÁZAT OXIGÉNSZÁLLÍTÁSI KÉPLETEK

3.2. AZ EGYES SZÖVŐDMÉNYEK DEFINÍCIÓI

Mortalitáson a kórházi halálozást értettük.

A pulmonális elégtelenség meghatározásakor csak a nem vaszkuláris és nem szeptikus eredetű pulmonális kórállapotokat (pneumothorax, chylothorax, atelektázia, nervus phrenicus parézis) 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 (renal replacement therapy, RRT) a peritoneális- vagy a hemodialízis jelentette, mely irányulhatott a metabolikus vagy az elektrolitháztartás felborulásának, az ascites megjelenésének, vagy a túlzott mennyiségben bevitt folyadék eliminációjának rendezésére.

3.2.1. A VAZOAKTÍV INOTRÓP INDEX MEGHATÁROZÁSA

Miután több próbálkozás történt a kongenitális szívűtéten áteső gyermekek kardiovaszkuláris támogatásának számszerűsítésére, Wernovsky és munkacsoportja javasolta a vazoaktív szerek dózisa által számított index használatát (Wernovsky és mtsai., 1995). A gyermekszívsebészeti szakirodalomban a betegség súlyosságának megítélésére rutinszerűen használt score-t azóta milrinon, vazopresszin és noradrenalin hozzáadásával módosították, és mint vazoaktív inotróp score-t (VIS) jelen kutatásunkban is alkalmaztuk: dopamin ($\mu\text{g}/\text{tskg}/\text{min}$) + dobutamin ($\mu\text{g}/\text{tskg}/\text{min}$) + $100 \times$ adrenalin ($\mu\text{g}/\text{tskg}/\text{min}$) + $100 \times$ noradrenalin ($\mu\text{g}/\text{tskg}/\text{min}$) + $10 \times$ milrinon ($\mu\text{g}/\text{tskg}/\text{min}$) + $10000 \times$ vazopresszin ($\text{E}/\text{kg}/\text{min}$), (Gaies és mtsai., 2014).

3.2.2. AZ ALACSONY PERCTÉRFOGAT SZINDRÓMA MEGHATÁROZÁSA

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 (urine output, UO) $1 \text{ ml}/\text{kg}/\text{h}$ alatti szintjét, a VIS 20 feletti értékét, valamint a mechanikai keringéstámogatás elindítását használtuk.

3.2.3. AZ ELHÚZÓDÓ GÉPI LÉLEGEZTETÉS DEFINIÁLÁSA

Az elhúzódó gépi lélegeztetés fogalmát (PMV) a 72 óránál hosszabb ideig respirátoron lévő betegek esetére 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 három nap volt, és ez alatt az idő alatt a komplex beavatkozásokon átesett gyermekek gépről való levétele általában lehetséges is volt.

3.2.4. AZ AKUT VESEELÉGTELENSÉG DEFINIÁLÁSA

Az AKI-t legegyszerűbben a glomerulus filtrációs ráta hirtelen romlásával definiálhatjuk, melyet klinikailag a CCl csökkenése, a SeCr emelkedése, illetve a dialízis szükségessége jellemez. A 2004-es Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) konszenzus-konferencia RIFLE kategorikus rendszerét használtuk. Szintén kategorizáltuk betegeinket az AKIN és a KDIGO szerint is az összehasonlításoknál. Legérzékenyebbnek a pRIFLE kritériumot tartottuk, ez használtuk a transzfúzióval, aprotininnel foglalkozó tanulmányainkban, valamint azért, mert a KDIGO kategóriákat csak később alakították ki.

3.2.5. A BECSÜLT KREATININ CLEARANCE MEGHATÁROZÁSA

A clearance a vizsgált anyagnak az a mennyisége, amelyet a vese a plazmából egységnyi idő alatt megtisztít. Schwartz-formula alapján standardizált clearance-értékekkel szükséges kiszámolnunk. A képlet a betegek szérum-kreatinin-szintje ($\mu\text{mol/l}$), magassága (cm) és egy korfüggő változó (k) alapján adja meg az értéket (Schwartz, Feld, & Langford, 1984):

$$CCl = k \times \text{testmagasság} / \text{seCr}.$$

3.2.6. A FOLYADÉKEGYENSÚLY ÉS TÚLTÖLTÉS MEGHATÁROZÁSA

A folyadékegyensúly meghatározásához a betegek összes folyadékbevitelét és összes folyadékvesztését regisztráltuk a perioperatív időszak első 72 órájában. A beadott folyadékmennyiségbe számított a krisztalloid és koloid oldatok mellett a parenterális és a szájon át történő táplálással bejutatott folyadék, illetve a transzfúziót is. Ebből levonásra került az összes mellkasi csöveken, valamint a székletként és vizeletként elvesztett folyadékmennyiség, valamint a vérvételhez társuló és aktívként megjelenő vérzés is. Vizsgálatunk karakterisztikájából fakadóan a betegek folyadék-adatainak pontossága elsődleges fontosságú volt, ezért különös hangsúlyt fektettünk az adatok minőségének ellenőrzésére. Az adatbázis felépítése során – ekkora esetszámnál már nem elhanyagolható erőfeszítést sem kímélve – az altatási jegyzőkönyvek áttekintésével az összes intraoperatív alkalmazott koloid, 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:

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

A fenti képlet alapján elmondható, hogy 5%-os folyadéktúltöltés 50ml/kg folyadéktöbbletnek felel meg. A betegek testtömegének a kórházi felvételnél vagy az intenzív osztályon mért legfrissebb testtömeget vettük. A kumulatív folyadéktúltöltés (cumulative fluid overload, cFO) számolása a posztoperatív időszakban addig elért napi FO-k összegeként történt:

cFO a műtét napján = intraoperatív folyadékkegyensúly + FO a műtét napján

cFO (1. posztoperatív nap) = cFO (műtét nap) + FO (1. posztoperatív nap)

cFO (2. posztoperatív nap) = cFO (1. posztoperatív nap) + FO (2. posztoperatív nap)

3.2.7. A VIZELETVÁLASZTÁS MEGHATÁROZÁSA

A vizeletválasztás mennyiségének meghatározása az óradiurézis adatok alapján, számolása pedig ml/kg/h szerint történt. A pRIFLE osztályozásnál nem kevertük a vizelet mennyiség és a CCL alapon meghatározott kategóriákat.

4. STATISZTIKAI MÓDSZEREK

Adatbázisunkban a következők szerint soroltuk a változókat öt csoportba: a kardiológus által meghatározott preoperatív, illetve a posztoperatív adatok, a sebészi adatok, az aneszteziológiai adatok, valamint egy intenzív terápiás szakorvos konszekutívan dokumentált változói. Az adatok összegzése céljából leíró statisztikát alkalmaztunk, s azokat először eloszlás szerint elemeztük. A gyűjtött adatokat kategorikus és folytonos változóként kezeltük, az előbbieket gyakorisággal és százalékos értékkel, az 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 az azoktól mentes betegek összehasonlítására Mann-Whitney U-próbát alkalmaztunk.

4.1. LOGISZTIKUS REGRESSZIÓ

A logisztikus regressziós vizsgálat egy, a valószínűségi eloszláson alapuló számítást hajt végre. A végeredmény az esély-arány, azaz az odds ratio (OR), amely, ahogy neve is mutatja, két esély (odds) arányulása. Az egyváltozós regressziós analízisben a $p < 0,2$ -nél kisebb értéket adó változókat többváltozós modellel vizsgáltuk. Azonban fontos követelmény, hogy a megfigyelések legyenek függetlenek, és a független változók lineárisan utaljanak a függő változóra. A betegség vagy a szövődmény (AKI, chylothorax, infekció, Down-szindróma) kéttagú, s függő változóként jelent meg. A további, a szövődmények megjelenésével összefüggésben levő kovariánsok pedig prediktív változókként szerepeltek e módszerben. A fent ismertetett statisztikai modell megbízhatóságának és prediktív képességének bizonyítása érdekében végzett számításoknál a modellek megkülönböztetésére c-indexet, kalibrációjukhoz Hosmer-Lemeshow tesztet alkalmaztunk. Utóbbi azt a nullhipotézist vizsgálja, hogy az algoritmus hatékonyan szétválasztja-e az adott két csoportot. 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 modell ellenőrzésére és a prediktivitás becslésére a c-

indexet és a Hosmer-Lemeshow tesztet használtuk.

4.2. ROC ANALÍZIS

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 mortalitás, valamint a dialízis szükségességének becslésére. Az ROC elemzéssel egyrészt az AKI osztályozó rendszerek hatékonyságáról kapunk információt, másrészt a görbe alatti terület (area under the curve, AUC), vagy c-statisztika értéke az algoritmusok komparatív validációja is. Ha a terület, azaz a c-index maximális (=1), akkor a betegek és az egészségesek a vizsgálati eredményeik alapján teljesen elkülönülnek, ha 0,5 akkor az algoritmus/osztályozó rendszer használhatatlan az elkülönítésre. Az ROC-görbe az 1-diagnosztikai specificitás [valódi negatív/(tévesen pozitív+valódi negatív)] függvényében, az egyes diagnosztikai határértékek alapján fejezi ki a diagnosztikai szenzitivitást [valódi pozitív/(valódi pozitív+tévesen negatív)].

4.3. PROPENSITY SZKÓR ALKALMAZÁSA

A módszer alkalmas a regiszter/kohorsz vizsgálatokban a kezelőorvos egyéni megítélésén alapuló terápiás döntésekből adódó torzítások kiküszöbölésére, valamint megmutatja egy kezelés átlagos hatását a kezelt betegekben a nem kezelt kontrollcsoporthoz képest. A propensity szkórt adatbázisunkban többváltozós logisztikus regresszió alkalmazásával hoztuk létre. Minden egyes beteg propensity szkórájának kiszámításánál a propensity szkór derivációs modellt alkalmaztunk. A propensity szkórhoz olyan változókat vettünk be, ami lényeges vagy különbözik a két betegcsoportban az összehasonlítás szempontjából. A kovariánsok egyensúlyának jellemzésére és ellenőrzésére az abszolút standardizált differencia érték szolgál, a standardizált differencia <0,1 alatt jó, de legfeljebb 0,25 lehet. A módszer alkalmazásával megfelelő egyensúly volt elérhető a kiindulási kovariánsok között, a standardizált differencia valamennyi esetben <0,25 volt.

Az így eredeztetett értékeket használva hozzárendeltünk minden egyes szövődményes beteghez egy, a rendszerben vizsgált tulajdonságait illetően leginkább hozzá illő kontroll beteget. A hozzárendelés során az 5→1 computerized greedy logaritmust használtuk, vagyis az első körben az adott szövődményes beteghez olyan kontroll pácienszt csatoltunk, akinek a propensity értéke öt számjegyben azonos volt. Akiknél ez nem állt fenn, azokhoz a következő körben négy számjegy azonoságban rendeltünk beteget, és ezt így folytattuk tovább adott esetben egészen az egy számjegy-azonosságig.

A fenti szisztéma szerint párokba rendszerezett beteg és kontroll betegek adatait folyamatos változók esetén a korábban ismertetett páros t-próbával és Wilcoxon-féle signed rank tesztel, míg kategorikus változóknál McNemar-féle tesztel hasonlítottuk

össze. A McNemar-próba kategorizált változók eloszlását vizsgálja egy csoportban, vagy két összetartozó csoportban.

Kutatásunk során az SPSS 16.0 (SPSS Inc. Chicago, IL), illetve a későbbi verziójú statisztikai szoftvert használtuk, és 0,05-nél kisebb p érték esetén mondtuk ki a statisztikailag szignifikáns különbség tényét.

4.4. AZ EGYES TANULMÁNYOK SPECIFIKUS STATISZTIKAI JELLEMZŐI

4.4.1. A GÉPI LÉLEGEZTETÉST BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

A változókat preoperatív, intraoperatív és posztoperatív változókra osztottuk. A preoperatív változók között demográfiai paraméterek (kor, testsúly, nem, percentilis), Down-szindróma, diszmorfia, kromoszóma abnormalitás, preoperatív pulmonális hipertónia, tracheomalácia, neurológiai károsodások (ultrahanggal, CT-vel igazolt neurológiai elváltozás, görcsök, parézisek), preoperatív gépi lélegeztetés, preoperatív inotróp támogatás, műtét előtti intenzív osztályos tartózkodás, láz szerepeltek. A műtétről gyűjtött változók közé tartozott a kardiopulmonális bypass ideje, az aortalefogás ideje, a teljes keringés leállítása, a műtét idő, a reoperáció, a műtét sürgőssége (emergenciális, sürgető vagy elektív) és a műtét komplexitása, a RACHS kategóriákkal kifejezve. A legalacsonyabb base excess, a pH, a transzfúzió mennyisége (ml/kg-ban), az inotróp szerek mennyisége (dopamin, dobutamin), a harmadik inotróp szer igény szintén külön változóként szerepelt. A műtét végén a Horowitz kvóciens (paO_2/FiO_2), a nyitott mellkas tényét, a pacemaker igényt és a base excess is regisztráltuk. Az első 24 órában a fentiekén kívül a folyadék bevitel, a vizelet mennyisége, a vérvesztés, a transzfúzió mennyisége szerepelt további változóként. A késői posztoperatív faktorok közé tartozott a reoperáció szükségessége, a dialízis igény, az alacsony perctérfogat szindróma, a keringési instabilitást okozó ritmuszavar, a szepszis, a nonvaszkuláris légzési elégtelenség, a neurológiai szövődmény, tracheomalácia, valamint a lélegeztetési és az intenzív osztályos tartózkodási idő.

A megnyúlt (prolonged mechanical ventilation, PMV, $t > 61$ h) és a hosszú lélegeztetés (LMV; long mechanical ventilation, $t > 7$ nap) szerepeltek függő változóként, és a fent felsorolt változókat elemeztük egyváltozós logisztikus regresszióval. A $p < 0,20$ alatti összefüggés esetén a többváltozós modellben elemeztük a pre-, intra- és posztoperatív változókat külön-külön és egy modelben is. Megnéztük a 24 órán belül jelentkező, független összefüggést mutató változókat, és azokat, amelyek az egész perioperatív időszakban jelen voltak.

4.4.2. AZ APROTININ ALKALMAZÁSA

Az aprotininnel kezelt, ill. nem kezelt csoportok nem voltak egyformák, ezért propensity szkórt képeztünk 45 pre- és intraoperatív változóból. A modell binominális, logisztikus regresszióval készült, ahol az aprotinin kezelés volt a függő változó. A modell erejét Hosmer-Lemeshow teszttel és c-indexszel vizsgáltuk.

A kimenő változó a dialízis igény és a renális diszfunkció előfordulása volt. A renális diszfunkció meghatározása a pRIFLE kategória szerinti AKI kategória szerint történt. Ezekben a modellekben a $p < 0,20$ alatti, egyváltozós összefüggést mutató változókat többváltozós backward eliminációs, logisztikus regressziós modellben elemeztük. Ezt követően a független összefüggést mutató változók mellé egy külön modellben odatettük a propensity szkórt és az aprotinin adásának tényét is.

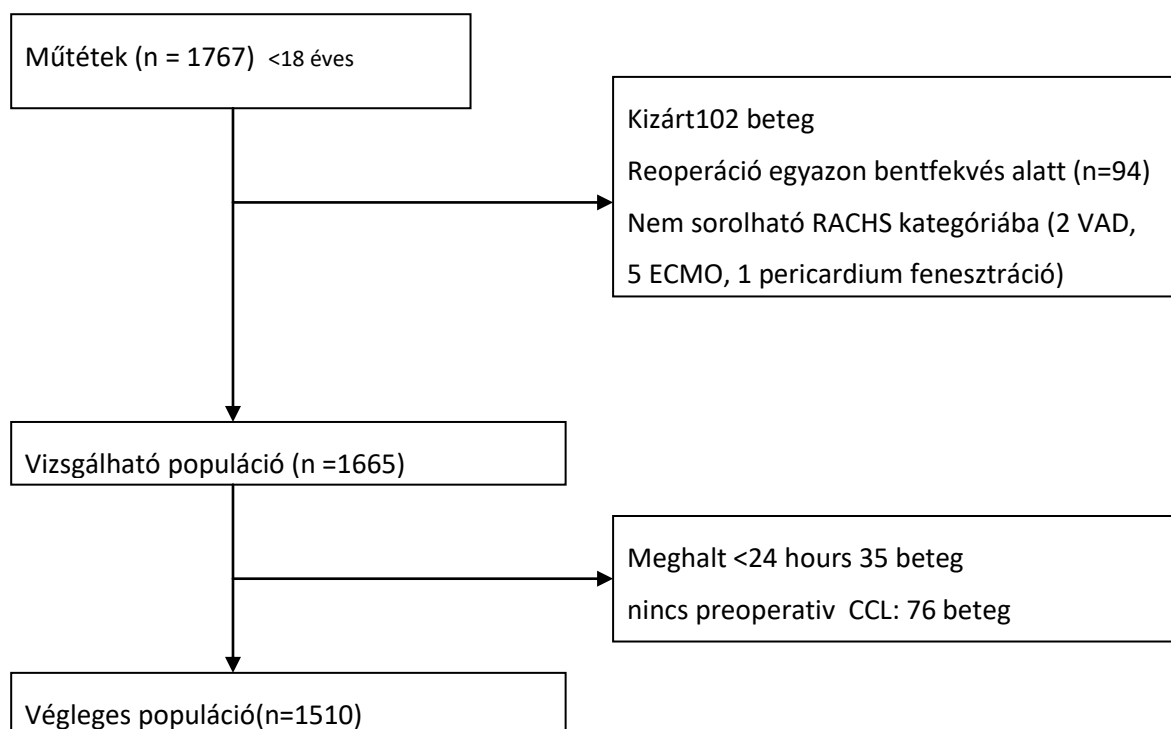
4.4.3. TRANSZFÚZIÓ ÉS VÉRVESZTÉS

Az alapstatisztikai elemzéseket követően a műtét alatt és a műtét napján adott vörösvértest, friss fagyasztott plazma és a trombocita prediktorait lineáris regresszióval számoltuk ki. A többváltozós lineáris regressziós modelleket a transzfundált vérkészítményekre külön-külön, valamint az összes adott mennyiségre (ml/kg-ban) is elkészítettük. A vérkészítmények mennyiségének normalizálását négyzet gyököt vonva számoltuk át (square root transformation). Az egyváltozós lineáris regresszió kiszámítása után a $p < 0,2$ alatti összefüggést mutató változókat tettük be a többváltozós modellbe, és backward eliminációt használtunk. Meghatároztuk a koefficienseket, majd variancia inflációs faktoral vizsgáltuk a kolinearitást.

Ezt követően az össztranszfúzió mennyiségét, majd külön-külön a vérkészítmények független kapcsolatát elemeztük – a mortalitással, az alacsony perctérfogattal, a dialízis igényvel, a légzési elégtelenséggel, az infekcióval és a neurológiai szövődményekkel. Először propensity szkórt használtunk a mortalitással és a szövődményekkel összefüggésben lévő egyéb tényezőkre, s azt minden betegre és minden szövődményre kiszámoltuk. A többváltozós logisztikus regresszió eredményeit az ROC analízis c-indexszével ellenőriztük. Végül az össztranszfúzió és a vérkészítmények (ml/kg-ban és egységenként mérve) független összefüggését elemeztük egy propensity szkórral és a betegség súlyosságával független összefüggésben lévő perioperatív tényezőkre illesztett többváltozós modellben.

4.4.4. AKUT VESEKÁROSODÁS SZÖVŐDMÉNYEI

A szövődmények és a pRIFLE szerinti kategóriák közötti összefüggést Wilcoxon rank teszttel elemeztük. A betegek és a kohorsz aránya az látható. A RACHS kategóriába be nem sorolható, az elhunyt és a számunkra meghatározó adatok tekintetében hiányossággal bíró betegeket eltávolítva az adatbázisunkból végül 1510 gyermek változónak segítségével végeztük el a statisztikai számításokat (2. Ábra).



2. ÁBRA

A CONSORT MEGÁLLAPODÁS FOLYAMATÁBRÁJA

Az AKI és nem AKI betegek számos pre- és intraoperatív változójuk tekintetében különböztek egymástól, ezért a kiegyenlítéshez propensity szkórral párokat képeztünk. A propensity szkórt binomiális logisztikus regresszióval, 20 változóval képeztük. A modellt Hosmer-Lemeshow tesztel és c-indexszel ellenőriztük. Ennek segítségével 325 párt állítottunk össze. A szövődményeket páros t-tesztel vagy Wilcoxon tesztel, a kategorikus változókat McNemar tesztel elemeztük.

4.4.5. AZ AKI OSZTÁLYOZÓ RENDSZEREK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

A KDIGO, pRIFLE, AKIN kategóriák és a mortalitás kapcsolatát először egyváltozós analízissel elemeztük. Megvizsgáltuk a különböző korcsoportokban (újszülött, csecsemő, gyermek) az AKIN és a pRIFLE kategorizálás prognosztikai képességét a mortalitásra és a dialízis igényre. A diszkriminatív analízist ROC görbékkel végeztük.

4.4.6. FOLYADÉKTÚLTÖLTÉS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

A folyadék túlterhelés adjusztált modelljét – a mortalitásra, az alacsony perctérfogat szindrómára (LCOS) és az elhúzódó gépi lélegetetésre (PMV) – többváltozós logisztikus regresszióval elemeztük. A modell kiválasztását az Akaike Information Criterion segítségével végeztük, backward stepwise szelekciós metodikával. A mortalitás rizikófaktorainak meghatározására az első modell a következő változókat tartalmazta:

CPB idő (perc), műtési idő (perc), preoperatív inotróp alkalmazása, késleltetett mellkas-zárás, 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 alkalmazás, legmagasabb VIS pontszám, nem (férfi), aortalefogás ideje (perc), nitrogén monoxid (NO) alkalmazása, vérvesztés a műtét napján (ml/kg), vesepótló kezelés (renal replacement therapy, RRT) alkalmazása, LCOS megjelenése, posztoperatív súlyos infekció fellépte. A mortalitás rizikófaktorait leíró végső modellben maradt nem szignifikáns változók pedig: a legmagasabb VIS pontszám, a férfi nem és a posztoperatív súlyos infekció voltak, amelyek nem kerültek feltüntetésre.

Az LCOS rizikófaktorainak meghatározására az első modell a fentiekén kívül (az intraoperatív aprotinin felhasználás, a percben mért aortalefogási idő és a posztoperatív infekció nélkül) a következő változókat tartalmazta: intraoperatív ultrafiltráció használata, a mért legmagasabb SeCr érték ($\mu\text{mol/l}$). Az LCOS rizikófaktorait leíró végső modellben maradt nem szignifikáns változók: az intraoperatív VVT felhasználás (ml/kg), az intraoperatív FFP felhasználás (ml/kg), az intraoperatív NO adás és az intraoperatív ultrafiltráció voltak, amelyek 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 SeCr szint ($\mu\text{mol/l}$), RACHS pontszám, akut műtét, CPB idő (perc), DHCA, intraoperatív VVT felhasználás (ml/kg), intraoperatív FFP felhasználás (ml/kg), intraoperatív ultrafiltráció alkalmazása, késleltetett mellkas-zárás, legmagasabb VIS pontszám, legmagasabb posztoperatív SCr érték ($\mu\text{mol/l}$), NO alkalmazása, vérvesztés a műtét napján (ml/kg), RRT. LCOS. Az 5%-nál nagyobb folyadéktúltöltés rizikófaktorait leíró végső modellben maradt nem szignifikáns változók: a CPB idő (perc) és a RRT voltak, melyek nem kerültek feltüntetésre.

A folyadéktúltöltés, mint folyamatos változó rizikófaktorainak meghatározására lineáris regressziót alkalmaztunk. A folyadéktúltöltés rizikófaktorait leíró végső modellben maradt nem szignifikáns változók: a kor (logaritmikusan transzformálva), a férfi nem, a CPB idő (perc) és a DHCA voltak, amelyek 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.

4.4.7. INFEKCIÓ ÉS KOLONIZÁCIÓ

Az infekciós és a kolonizált csoport pre- és intraoperatív változói különböztek, ezért a különbségek kiegyenlítésére propensity szkórt hoztunk létre, többváltozós logisztikus regressziót 20 változóból (súly, kor, cianózis, univentrikuláris szív, RACHS, reoperáció, pulmonális hipertenzió, pangásos szívelégtelenség, preoperatív inotróp kezelés captoprilrel, preoperatív ICU tartózkodás, preoperatív lélegeztetés, CPB idő, aorta lefogás ideje, műtési idő, legalacsonyabb hőmérséklet, DHCA, ultrafiltráció, posztoperatív inotróp

szkór, transzfúzió mennyisége, aprotinin, nitrogén-monoxid). Az alkalmazott szkórral 141 párt tudtunk összeállítani a 253 kolonizált és a 179 infekciós betegből.

4.4.8. CHYLOTHORAX ÁLTAL OKOZOTT SZÖVŐDMÉNYEK VIZSGÁLATA

A chylothoraxban szenvedő betegek különböztek az adatbázis többi betegétől, ezért propensity szkórral párokat képeztünk 14 változóból: kor, RACHS, preoperatív ICU tartózkodás, preoperatív inotróp kezelés, captopril, CPB idő, aorta lefogás ideje, műtési idő, legalacsonyabb műtét alatti hőmérséklet, DHCA, folyadék egyensúly, nitrogén-monoxid adása, RBC transzfúzió, aprotinin. 48 párt képeztünk. A továbbiakban a vaszkuláris ringgel operált betegeket és párjaikat kizártuk az elemzésből, mert más volt a kezelési algoritmusuk. Így végül 42 pár adatait elemeztük.

4.4.9. DOWN-SZINDRÓMA KÓROKI SZEREPÉNEK TANULMÁNYOZÁSA

A Down-szindrómás betegek posztoperatív szövődményeit hasonlítottuk össze az adatbázisunkban propensity szkórral képzett kontroll csoporttal. A Down-kóros betegek a kontroll csoporttól kor, akut műtét, reoperáció, preoperatív ICU tartózkodás, cianózis, pulmonális hipertenzió, preoperatív proszttaglandin adása, RACHS, transzfúzió mennyisége, posztCPB inotróp index, CPB idő, késleltetett mellkas-zárás, valamint aprotinin és posztCPB NO adásban különböztek. Összesen 111 párt tudtunk képezni. Az 1667 fős elemezhető adatbázisban 129 Down szindrómás beteg volt.

4.4.10. AZ INZULIN ÉS AZ INFÚZIÓ CUKORTARTALMÁNAK KAPCSOLATA A POSZTOPERATÍV KIMENETELLE

Kétszer két csoportot vizsgáltunk: inzulint kapott és inzulint nem kapott betegeket hasonlítottunk össze, ill. a posztoperatív időszakban adott 5%-os és 10 %-os cukoroldattal kezelt betegeket. Mindkét esetben propensity szkór segítségével egyenlítettük ki a különbségeket, és képeztünk párokat. 171 inzulinos beteget tudtunk párosítani nem inzulinos betegekkkel. A cukortartalom szempontjából vizsgált csoportokban csak a 20 kg alatti betegeket vizsgáltuk. Az 1401 beteget tartalmazó adatbázisban 319 beteget kezeltünk 5%-os glukózoldattal a posztoperatív időszakban. 298 párt képeztünk az 5% és a 10% cukoroldattal (változó nátrium tartalommal) képzett posztoperatív infúziós oldattal kezelt gyermekekből.

Az inzulinos kohorszban a propensity szkórt a következő változókból előállított többváltozós logisztikus regressziós modellből képeztük: férfi nem, logaritmikusan transzformált kor, akut műtét, reoperáció, preoperatív ICU tartózkodás, cianózis, pulmonális hipertenzió, preoperatív proszttaglandin adása, RACHS, transzfúzió mennyisége, posztCPB inotróp index, CPB idő, aprotinin, késleltetett mellkas-zárás, posztCPB NO adás, valamint a műtési napon mért maximum vércukor érték.

4.4.11. HEMODINAMIKAI PARAMÉTEREK MÉRÉSE 1 ÉVES KOR ALATT

Tizenhárom újszülött és csecsemő adatait elemeztük prospektíven. A többszörös összehasonlítást az ANOVA megismételt vizsgálattal (repeated measurements for AnOVA) és post hoc Bonferroni teszttel végeztük. A betegekre külön a súlyozott lineáris regressziós analízist alkalmaztuk, miután az egyes betegek az átlagértéket kiszámoltuk. Két mérés között a delta értékeket – mint a százalékos változást az egymást követő paraméterek között – elemeztük.

4.4.12. OXIGÉNSZÁLLÍTÁS ÉS OXIGÉNFOGYASZTÁS VIZSGÁLATA EGY ÉVES KOR ALATT

Az alap statisztikai elemzések után az előző pontban részletezett többszörös ANOVA-t használtuk Bonferroni korrekcióval. Minden termodilúciós mérés után artériás és vénás vérgázelemzést végeztünk. Az oxigénszállítás, az oxigénfogyasztás származtatott értékei és az egyéb monitorizált paraméterek között Pearson korrelációt végeztünk. Két egymást követő mérés közötti különbségeket is kiszámoltuk és korrelációs analízisben vizsgáltuk a kapcsolatot az oxygen fogyasztás és széndioxid termelés között.

5. EREDMÉNYEK

5.1. GÉPI LÉLEGEZTETÉST BEFOLYÁSOLÓ FAKTOROK

A 411 beteg átlagos lélegeztetési ideje 16 óra volt, a betegek 25%-a igényelt 61 óránál hosszabb lélegeztetést, 38 beteg (a minta 9,2 %-a) pedig hét napnál hosszabb időt töltött a lélegeztetőgépen. Az utóbbi betegcsoport intenzív osztályos tartózkodási idejének mediánja 14,9 nap (min-max: 7-58 nap) volt, az összes intenzív ápolás nap 33%-át tette ki. A betegek 29,1%-a igényelt komplex műtétet (RACHS 4-6), 25%-ának a CPB ideje hosszabb volt, mint 120 perc. Tizenöt beteget helyeztünk át másik kórházba, közülük kettő meghalt, a kórházunkban bekövetkezett mortalitási ráta 3,16% volt.

Az egyváltozós analízisben a perioperatív tényezők összefüggése a közepes és hosszú távú lélegeztetéssel különbözött egymástól. Down szindróma vagy dialízis csak a közepes idejű lélegeztetéssel mutatott összefüggést. A posztoperatív időszakban fellépő aritmia például megnöveli a közepes idejű gépi lélegeztetés idejét, de a hosszú távú lélegeztetés idejét nem.

A közepes idejű lélegeztetésnél külön elemeztük a 24 órán belül mérhető rizikófaktorokat is. Három tényező maradt szignifikáns összefüggésben a kimenetellel a többváltozós modellben: a CPB hossza, a műtét alatt adott transzfúzió mennyisége és a CPB utáni Horowitz kvóciens (p_aO_2/FiO_2). Az eredményeket a 6. táblázat és a 7. táblázat mutatja. A végső modellben (azaz a posztoperatív faktorok elemzése után) a

posztoperatív szövődmények már sokkal erősebb faktoroknak bizonyultak, mint a pre- vagy intraoperatív tényezők (7. táblázat). A hosszú távú lélegeztetés independens prediktorai: az urea nitrogén értékek, a nitrogén-monoxid igény, a nyitott szternum kezelés és a tracheobronchomalácia voltak. Itt is magas odds rációt mutattak a posztoperatív szövődmények.

	Gépi lélegeztetés >61 óra (PMV)				Gépi lélegeztetés >168 óra (LMV)			
	AOR	95 % CI		P érték	AOR	95%CI		P érték
<u>Preoperatív tényezők</u>								
Tracheobronchomalácia	3,8	1,19	12,03	0,02	6,16	1,91	19,89	0,002
Pulmonális hipertenzió					2,63	1,13	6,1	0,02
Down szindróma	3,87	1,55	9,64	0,003				
Intenzív osztályos kezelés	2,29	1,01	5,27	0,04				
<u>Műtéti tényezők</u>								
CPB (egység 30perc)	2,14	1,33	3,45	0,001	1,64	1,01	2,67	0,04
Pacemaker igény	4,79	1,89	12,11	0,0001	4,61	1,68	12,64	0,003
Magas inotróp igény					74,35	1,24	442,52	0,04
Nyitott mellkas	6,07	1,28	28,78	0,02				
Transzfúzió >50 ml/kg	3,64	1,33	9,96	0,01				
<u>Műtéti nap tényezői</u>								
BUN >7 mmol/l	2,86	1,19	6,85	0,01	3,44	1,21	9,89	0,02
Volumenigény >5ml/kg/h	4,99	1,47	16,94	0,01				
Magas inotróp igény	1,59	1,33	1,89	0,0001				
Nyitott mellkas	14,62	4,222	50,62	0,0001	3,24	1,02	10,22	0,04
Nitrogén monoxid	16,39	2,58	103,9	0,003	10,21	2,87	36,22	0,0003
<u>Posztoperatív szövődmények</u>								
Aritmia	5,83	1,14	29,74	0,03				
Neurológiai	13,25	2,12	82,89	0,005	16,1	2,75	94,62	0,002
LCOS	24,85	8,35	73,9	0,0001	5,25	1,69	16,31	0,004
Pulmonális	22,89	7,23	72,41	0,0001	5,9	1,94	17,91	0,001
Dialízis	63,35	6,71	598,81	0,0003				
Infekció	22,01	5,47	88,4	0,0001				
Pulmonális hipertenzió	25,6	4,91	134,07	0,0001	4,73	1,54	14,54	0,006
Reoperáció a szíven					7,85	2,03	30,36	0,002

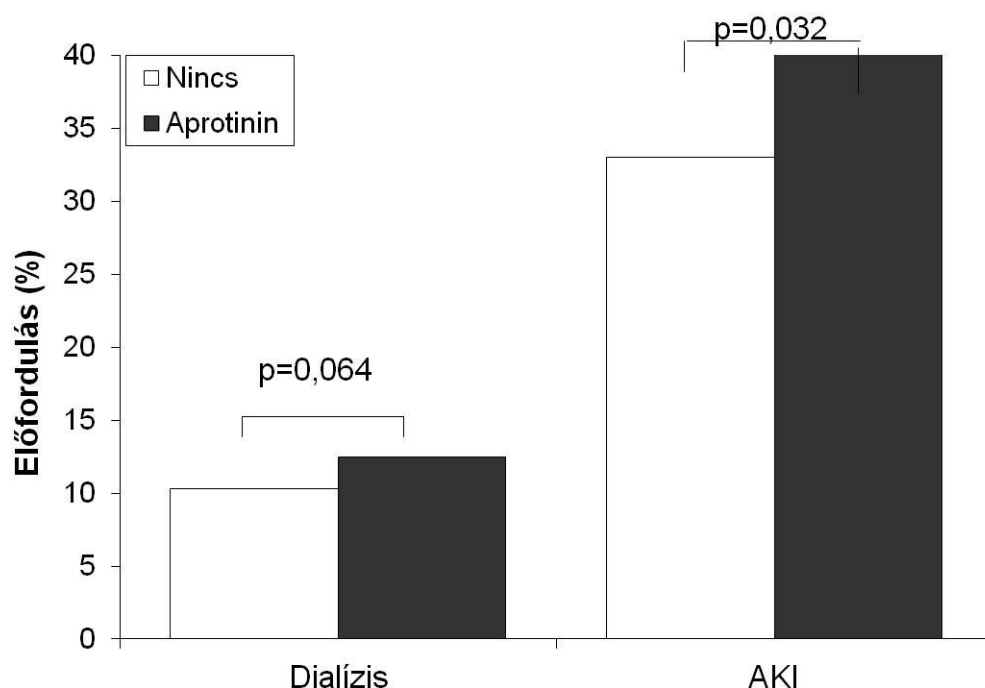
6. TÁBLÁZAT ADJUSZTÁLT MODELL KÖZEPES ÉS HOSSZÚ GÉPI LÉLEGEZTETÉSRE – 24 ÓRÁN BELÜLI MODELL

	Gépi lélegeztetés >61 óra (PMV)			Gépi lélegeztetés >168 óra (LMV)		
	AOR	95 % CI	P érték	AOR	95%CI	P érték
24 órán belül						
CPB (egység:30 perc)	1,57	1,26-1,95	0,0001			
Transzfúzió (10ml/kg)	1,41	1,18-1,71	0,001			
paO2/FiO2 (100 Hgmm)	1,57	1,22-2,03	0,004			
Volumen igény(ml/kg/h)	1,84	1,42-2,38	0,0001			
BUN (mmol/l)				1,75	1,39-2,21	0,0001
Nitrogén-monoxid				13,25	4,02-43,61	0,0001
Tracheobronchomalacia				4,12	1,07-15,71	0,03
Nyitott mellkas				6,52	2,62-16,02	0,0001
Összes perioperatív faktor						
BUN (mmol/l)				1,58	1,19-2,10	0,001
Tracheobronchomalacia				11,99	2,95-48,58	0,0004
Nitrogén-monoxid				15,93	3,95-64,16	<0,0001
Reoperáció szíven				28,49	6,71-120,9	0,0001
Neurológiai szövődmény				13,34	2,54-70,11	0,002
Pulmonális szövődmény	7,95	2,54-24,82	0,003			
Pulmonális hipertenzió	15,56	3,94-25,06	0,01	7,01	2,05-23,94	0,001
Veseelégtelenség-dialízis	9,55	1,03-88,2	0,04			
LCOS	7,28	2,55-20,75	0,0001			
Nyitott szternum	9,08	2,57-32,08	0,0005			
Volumen igény(ml/kg/h)	1,73	1,25-2,38	0,0007			
LCOS						

7. TÁBLÁZAT ADJUSZTÁLT MODELL KÖZEPES ÉS HOSSZÚ GÉPI LÉLEGEZTETÉSRE – TELJES MODELL

5.2. APROTININ

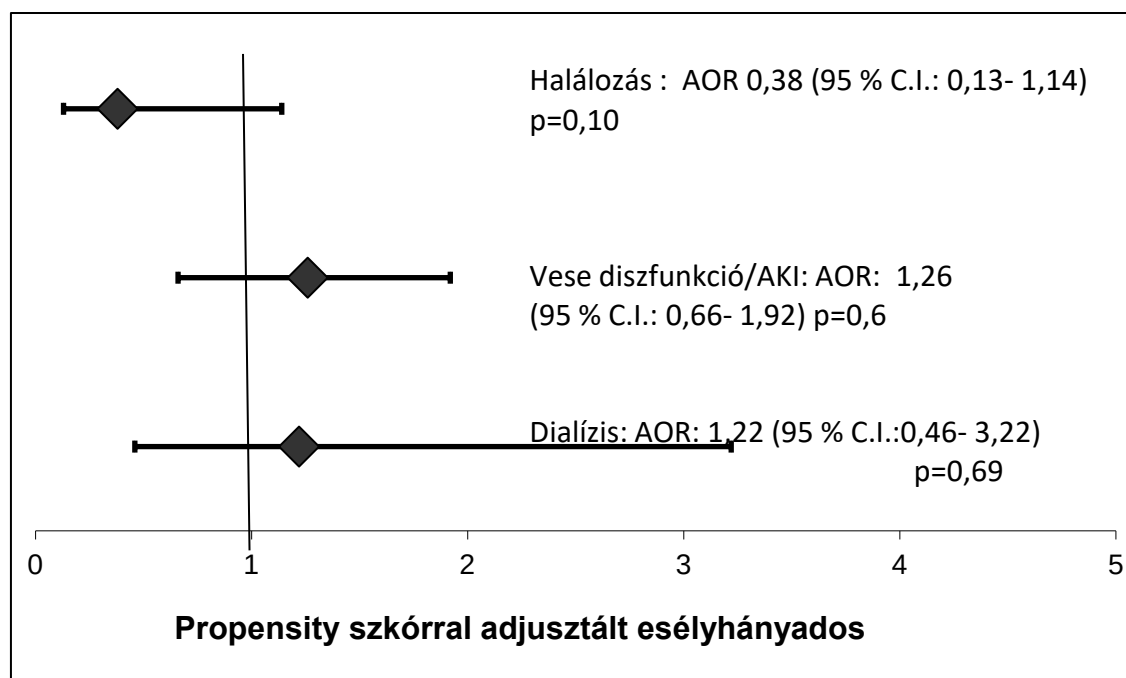
A vizsgált betegcsoport 675 főből állt. A vizsgált időszakban a betegek 40%-a kapott aprotinint, a komplex betegcsoportban ez az arány 58% volt. Aprotinint gyakrabban kaptak azok, akik cianotikus szívhibában szenvedtek, reoperációra volt szükségük és/vagy nagy kockázatú műtéten estek át. Ekkor az intraoperatív folyadék bevitel nagyobb volt, a CPB és az aortalefogás ideje is hosszabb lett, ezért ezekből a változókból egy kiegyenlítő, azaz propensity szkórt számoltunk. (A modell C-index: 0,86, Hosmer-Lemeshow test: 3,9, $p=0,86$.)



3. ÁBRA APROTININ ÉS VESEKÁROSODÁS

A betegek közül 41-en (a populáció 6,24 %-a) igényeltek peritoneális dialízist, és a pRIFLE szerint 21,3%-ban fordult elő AKI. Bár az AKI és a dialízis előfordulása magasabb volt az aprotininnel kezelt csoportban a kontroll csoporthoz képest (3. ábra), ez a különbség már nem volt szignifikáns, ha a betegeket a műtét súlyossága szerint osztályoztuk (RACHS 1-3 versus 4-6). Az aprotininnel kezelt csoportban a műtét utáni vérvesztés szignifikánsan alacsonyabb volt, és kevesebb friss fagyasztott plazmát és trombocitát igényeltek a komplex műtéti csoportban. Az AKI előfordulása a CPB idejével és a vazoaktív támogatás kumulatív mennyiségével mutatott független összefüggést.

A propensity szkórra adjusztált többváltozós modellben az aprotinin nem mutatott összefüggést sem az AKI-val, sem a dialízis szükségességével (4. ábra). Az aprotinin nem emelte a halálozás kockázatát sem. Mindkét alcsoportban a CCI csökkenés tendenciózan nagyobb volt az aprotininnel kezelt csoportban (8. táblázat).



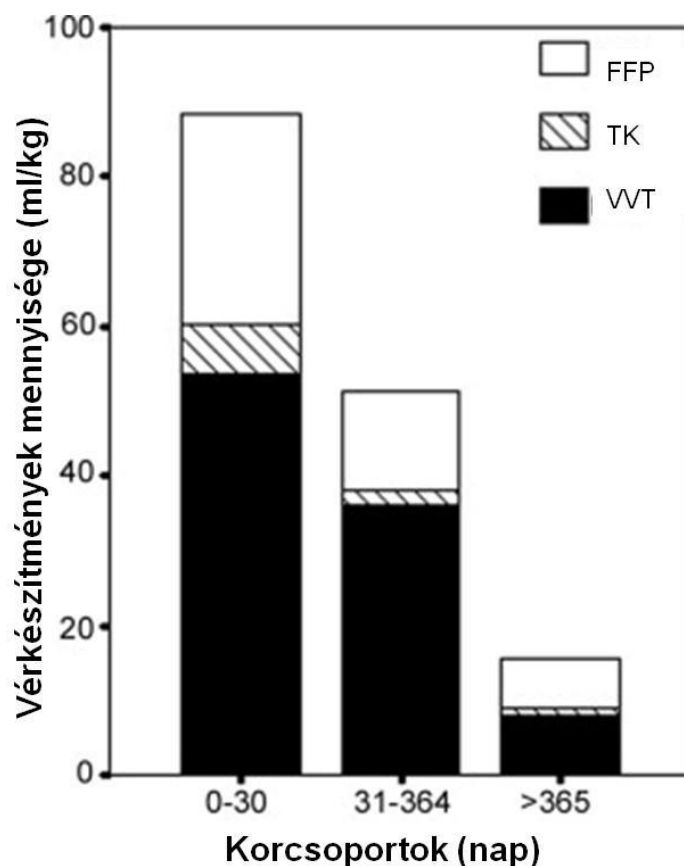
4. ÁBRA APROTININ HATÁSA A VESEKÁROSODÁSRA ÉS A HALÁLOZÁSRA

	AOR	95%CI		P érték
Dialízis				
CPB idő (egység 30 perc)	1,55	1,22	1,96	<0,001
Kumulatív inotrop index (1/1)	1,03	1,01	1,04	<0,001
Aprotinin	1,37	0,49	3,88	0,54
Propensity szkór	1,13	0,18	6,91	0,89
Vese diszfunkció/AKI				
CPB idő (egység 30 perc)	1,35	1,15	1,59	<0,001
Intraoperatív transzfúzió (ml/kg)	1,01	1,01	1,03	0,025
Pulmonális hipertenzió	1,85	1,07	1,03	0,039
Kumulatív inotrop index (1/1)	1,02	1,01	1,04	0,024
Preoperatív CCL(ml/min/1.73 m2)	1,02	1,01	1,03	<0,001
Kor (évek)	0,88	0,82	0,96	0,002
Aprotinin	1,19	0,63	1,99	0,70
Propensity szkór	0,94	0,32	2,70	0,91

8. TÁBLÁZAT APROTININ SZEREPE A DIALÍZIS ÉS A VESE DISZFUNKCIÓ KIALAKULÁSÁBAN – TÖBBVÁLTOZÓS PROPENSITY SCORE, ADJUSZTÁLT MODELL

5.3. TRANSZFÚZIÓ ÉS VÉRVESZTÉS

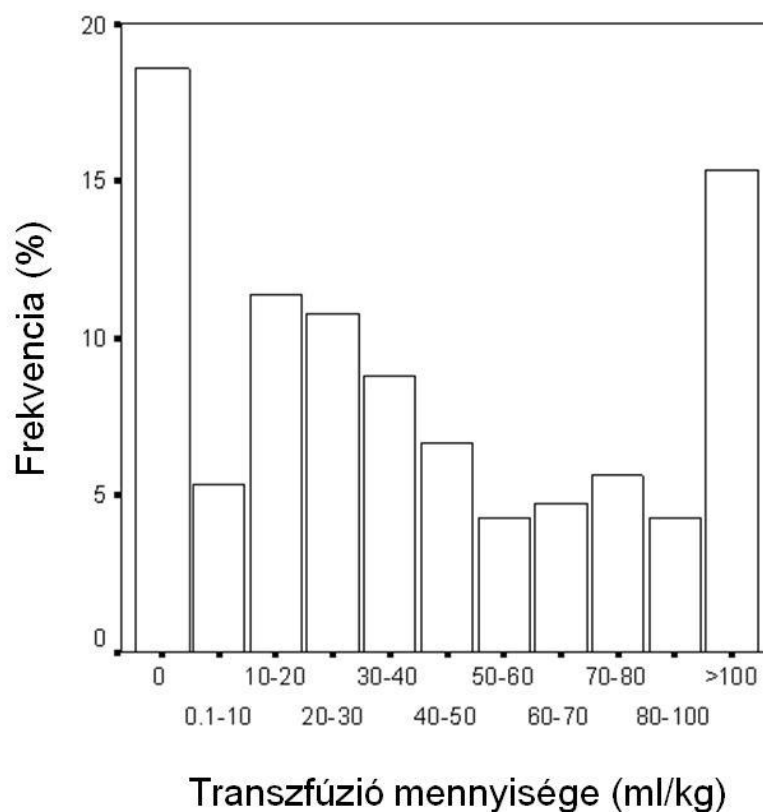
Ebben a tanulmányban a vizsgált betegcsoport 657 betegből állt. Egy éves kor alatt minden beteg kapott transzfúziót. Az FFP adása 100%, 44% és 30% volt rendre az újszülötteknél, a csecsemőknél, illetve a gyermekeknél, trombocitát pedig 38, 16, ill. 30% igényelt ugyanilyen megosztásban (5. ábra). Közülük 19,1% nem kapott vért, 13,2% több, mint 100 ml/kg-ot, 4,9% 150 ml/kg felett kapott. Azoknak a betegek az 50%-a, akik a műtéti időszakban 50 ml/kg felett kaptak vért, az első posztoperatív 24 órában is jelentős transzfúzióra szorult (6. ábra). Cianotikus és reoperáción átesett betegek transzfúziós igénye szintén magasabb volt.



5. ÁBRA A TRANSZFÚZIÓS IGÉNY KOR SZERINTI ELOSZLÁSA

Számos perioperatív változó mutatott szignifikáns összefüggést a transzfúzió mennyiségével. Ugyanez igaz a különféle véralkotók esetében is. A többváltozós lineáris regressziós modellben a testsúly mind az összes beadott, mind a VVT, az FFP és a trombocita beadott mennyiségével külön-külön vizsgálva is független összefüggést mutatott. Az FFP adása a pulmonális hipertenzióval, a preoperative CCI-lel és az intraoperatív folyadék egyensúllyal, valamint más összefüggésben nézve: egyes

sebészekkel és aneszteziológusokkal volt független kapcsolatban. B sebész esetében magasabb volt a transzfúzió mennyisége, míg C aneszteziológus esetében kevesebb volt az FFP adása. A trombocita adása műtéti faktorokkal, mint pl. a műtéti idő hossza, a vasoaktív szkórral és a halasztott szternumzárással mutatott független összefüggést (9. táblázat).



6. ÁBRA A TRANSZFÚZIÓ MENNYISÉGÉNEK MEGOSZTLÁSA

A posztoperatív időszakban 30 beteg halt meg (4,6%), 105 betegnek (16,1%) volt alacsony perctérfogat szindrómája, 41 beteg (6,2%) igényelt dialízist, 77 betegnek (11,7%) keletkezett nem vaszkuláris eredetű légzési elégtelensége, és 110 betegnek (16,7%) lett infekciója. Minden szövődmény korrelált a transzfúzió mennyiségével egyváltozós analízisben. A transzfúzióra kiszámított propensity szkór c-indexe teljes vérmennyiségre 0,952, a FFP-re 0,856, a trombocitára 0,883 és a vörösvértest transzfúzióra 0,964 volt. Propensity szkórra illesztve a modellt: a vér és véralkotók adása független összefüggést mutatott a halálozással, az alacsony perctérfogat szindrómával, a pRIFLE AKI-val, a nonvaszkuláris légzési elégtelenséggel és az infekció előfordulásával (10. táblázat). A VVT adása összefüggött az alacsony perctérfogat szindrómával, a nem vaszkuláris légzési elégtelenség előfordulása pedig a FFP és a VVT adásával. Ugyanakkor a trombocita mennyisége csökkentette a légzési elégtelenség kialakulását.

Végül készítettünk egy olyan modellt, amelyikben egyszerre vizsgáltuk az összes transzfundált vérmennyiséget, azaz a VVT-t, FFP-t és trombocitát egyik modelben ml/kg-

ban, a másikon egységeken mérve. Ezekben a modellekben korra, cianózisra, preoperatív ITO tartózkodásra, Down szindrómára, RACHS skórra, sebészre, aneszteziológusra, a CPB és műteti időre, aprotininre, minimum hőmérsékletre, nyitott mellkasra, kumulatív vazoaktív skórra, nitrogén monoxid adására, pacemaker használatra adjusztáltuk a transzfúziót. A VVT adása összefüggött a dialízis igénnyel és a LCOS-sel, de a propenzity skórral ontrollált modelben már nem maradt az összefüggés szignifikáns. Az infekció előfordulása az összes transzfundált vér mennyiségével független összefüggést mutatott. Az FFP adása fokozta a pulmonális szövődmények előfordulását. A trombocita adása viszont csökkentette a nonvaszkuláris szövődmények kialakulását.

	Össztranszfúzió(ml/kg)				Vörösvértest (ml/kg)				Fagyasztott plazma (ml/kg)				Trombocita(ml/kg)			
	Koefficiens (95% CI)		P érték		Koefficiens (95% CI)		P érték		Koefficiens (95% CI)		P érték		Koefficiens (95% CI)		P érték	
Kor (napok)									-0,49	(-0,86	-0,12)	0,009				
Súly (kg)	-1,77	(-1,98	-1,56)	<0,001	-1,33	(-1,48	-1,19)	<0,001	-1,42	(-1,58	-1,26)	<0,001	-0,96	(-1,15	-0,77)	<0,001
Egykamrás szív									-0,75	(-1,23	-0,28)	0,002	-1,67	(-2,50	-0,84)	0,001
Pulm. hipertenzió									0,47	(0,11	0,83)	0,009				
Preop lélegeztetés	-1,15	(-2,20	-0,10)	0,031	1,25	(0,31	2,19)	0,001	-0,88	(-1,65	-0,11)	0,025				
MVMVlélegeztetés													0,73	(0,20	1,25)	0,007
Preop. cianózis																
Preop. kreatinin clearance	-0,01	(-0,02	-0,001)	0,008	-0,02	(-0,02	-0,01)	<0,001	-0,01	(-0,02	-0,001)	0,004				
Műtési idő (perc)	0,01	(0,01	0,01)	<0,001					0,01	(0,01	0,01)	<0,001	0,01	(0,01	0,02)	<0,001
Aorta lefogás (perc)	0,01	(0,001	0,01)	0,001	0,01	(0,001	0,01)	<0,001								
DHCA	1,35	(0,01	2,69)	0,048												
Sebész B	1,05	(0,67	1,44)	<0,001	0,45	(0,19	0,72)	0,001	0,75	(0,46	1,03)	<0,001	1,06	(0,60	1,52)	<0,001
Aneszteziológus C									-0,35	(-0,63	-0,08)	0,012				
Op. egyensúly (ml/kg)					0,01	(0,001	0,01)	<0,001	0,001	(0,001	0,01)	0,001	-0,01	(-0,01	-0,001)	<0,001
Aprotinin	-0,39	(-0,78	-0,01)	0,046									-0,65	(-1,11	-0,18)	0,006
Nyitott mellkas	0,95	(0,31	1,60)	0,004									1,23	(0,47	1,98)	0,002
Nitrogén monoxid	0,98	(0,29	1,68)	0,006									1,10	(0,28	1,92)	0,009
Vasoaktív-inotróp index	0,01	(0,001	0,02)	0,020									0,02	(0,001	0,03)	0,009
Adjusztált r2	0,738				0,746				0,775				0,461			

9. TÁBLÁZAT AZ ÖSSZTRANSZFÚZIÓT ÉS A VÉRALKOTÓK ADÁSÁT MEGHATÁROZÓ TÉNYEZŐK

Szövődmény	Össztranszfúzió(ml/kg)					Vörösvértest (ml/kg)				Fagyasztott plazma (ml/kg)				Trombocita(ml/kg)			
Halálozás	AOR (95% CI)		P érték			AOR (95% CI)		P érték		AOR (95% CI)		P érték		AOR (95% CI)		P érték	
	Vér	1,01	(1,01	1,02)	0,001	1,02	(1,01	1,04)	0,006	1,02	(1,001	1,03)	0,011	1,04	(0,98	1,10)	0,23
LCOS	Prop.	1829	(0,01	3,2E+08)	0,22	15,68	(0,44	560)	0,13	25,21	(4,09	155,3)	0,001	42,14	(8,95	198,4)	<0,001
	Vér	1,01	(1,01	1,02)	<0,001	1,02	(1,01	1,03)	0,001	1,01	(1,00	1,02)	0,09	1,04	(1,00	1,10)	0,07
Dialízis	Prop.	55,32	(4,43	690,1)	0,002	25,15	(4,55	139)	<0,001	27,30	(11,08	67,26)	<0,001	28,53	(9,89	82,3)	<0,001
	Vér	1,01	(1,001	1,01)	0,01	1,02	(1,01	1,03)	0,001	1,01	(1,00	1,02)	0,13	1,02	(0,96	1,07)	0,43
Pulmonális	Prop.	2,1E+10	(1,1E-04	4,3E+24)	0,15	25,15	(4,55	139,0)	<0,001	55,41	(11,36	270,3)	<0,001	70,7	(17,6	282,8)	<0,001
	Vér	1,01	(1,001	1,01)	0,001	1,02	(1,01	1,03)	0,001	1,01	(1,001	1,02)	0,02	0,99	(0,94	1,04)	0,64
Infekció	Prop.	256	(4,06	1,6E+04)	0,008	13,76	(2,07	91,2)	0,007	3,33	(1,27	8,76)	0,01	8,58	(2,73	26,96)	0,001
	Vér	1,011	(1,007	1,02)	<0,001	1,01	(1,001	1,02)	0,02	1,01	(1,001	1,02)	0,02	1,03	(0,98	1,08)	0,21
Neurológiai	Prop.	3,711	(1,018	13,53)	0,047	4,22	(1,45	12,31)	0,008	4,81	(2,06	11,24)	<0,001	7,09	(2,50	20,16)	0,001
	Vér	1,006	(1,00	1,01)	0,11	1,01	(0,98	1,04)	0,59	1,00	(0,98	1,03)	0,82	0,99	(0,89	1,11)	0,85
	Prop.	0,92	(0,07	12,77)	0,95	1,46	(0,10	20,35)	0,77	5,81	(0,54	62,61)	0,14	11,86	(0,99	141,8)	0,05

10. TÁBLÁZAT VÉRALKOTÓK ÉS ÖSSZTRANSZFÚZIÓ ÖSSZEFÜGGÉSE A KIMENETELLE – PROPENSITY SZKÓRRA ADJUSZTÁLT MODEL

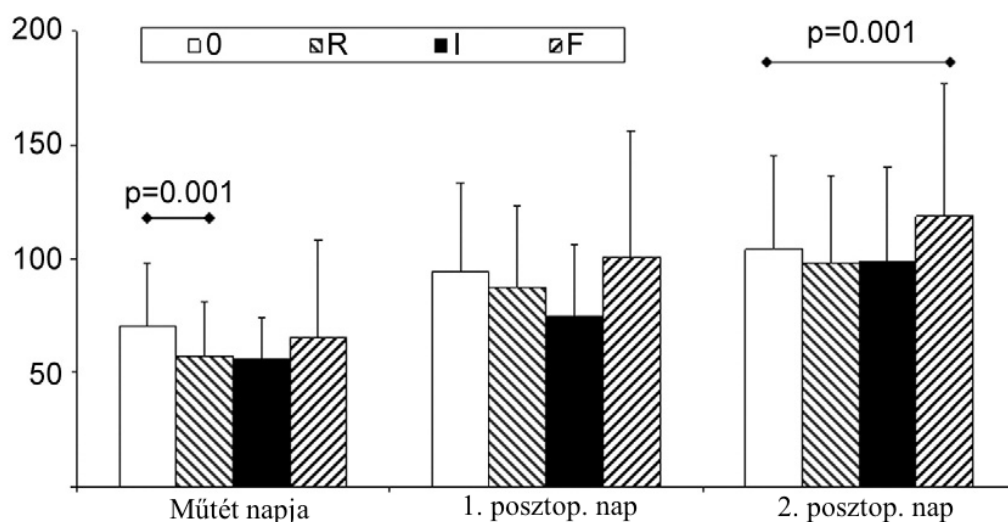
		Mennyiség (egység)				Mennyiség (ml/kg)							
		AOR (95% CI)				AOR (95% CI)		P érték	AOR (95% CI) ^a				P
Halálozás	VVT	1,0	(0,78	1,45)	0,704	1,01	(1,00	1,03)	0,079				
	FFP	1,1	(0,77	1,69)	0,523	1,01	(0,99	1,03)	0,218				
	Trombocita	0,9	(0,74	1,28)	0,842	0,99	(0,92	1,08)	0,900				
	Összesen	1,0	(0,89	1,20)	0,629	1,00	(0,99	1,01)	0,651				
Dialízis	VVT	1,3	(1,03	1,77)	0,030	1,01	(1,00	1,02)	0,045	1,01	(0,99	1,03)	0,142
	FFP	1,2	(0,90	1,74)	0,176	0,98	(0,97	1,00)	0,071				
	Trombocita	0,9	(0,75	1,19)	0,630	1,00	(0,93	1,07)	0,982				
	Összesen	1,0	(0,96	1,22)	0,196	1,00	(0,99	1,00)	0,335				
Pulmonális szövődmény	VVT	1,1	(0,94	1,52)	0,154	1,00	(0,99	1,01)	0,781				
	FFP	1,6	(1,23	2,28)	0,001	1,00	(0,98	1,01)	0,521				
	Trombocita	1,0	(0,82	1,24)	0,928	0,87	(0,78	0,96)	0,006	0,89	(0,79	0,99)	0,049
	Összesen	1,1	(0,99	1,22)	0,075	1,00	(1,00	1,01)	0,723				
LCOS	VVT	1,2	(1,03	1,54)	0,028	1,01	(1,00	1,02)	0,019	1,01	(0,99	1,02)	0,092
	FFP	1,0	(0,83	1,40)	0,555	0,99	(0,98	1,01)	0,440				
	Trombocita	1,0	(0,92	1,24)	0,408	1,02	(0,95	1,09)	0,573				
	Összesen	1,0	(0,99	1,19)	0,073	1,00	(1,00	1,01)	0,296				
Infekció	VVT	1,2	(1,01	1,52)	0,040	1,01	(1,00	1,02)	0,073				
	FFP	1,4	(1,12	1,85)	0,005	1,00	(0,99	1,02)	0,585				
	Trombocita	1,1	(0,98	1,30)	0,102	0,97	(0,91	1,03)	0,278				
	Összesen	1,1	(1,04	1,24)	0,005	1,01	(1,00	1,02)	0,005	1,01	(1,002	1,02)	0,009

11. TÁBLÁZAT AZ ÖSSZTRANSZFÚZIÓ ÉS A VÉRALKOTÓK MINT RIZIKÓFAKTOROK – ADJUSZTÁLT MODELEK

5.4. AKUT VESEKÁROSODÁS SZÖVŐDMÉNYEI

A vizsgált adatbázis 270 (17,9%) újszülött, 517 (34,2%) csecsemő és 723 (47,9%) gyermek adatait tartalmazta. A vizsgálatba került 1510 betegből 481-nek (31,9%) volt AKI-je a pRIFLE kritériumok alapján. Közülük 173 (11,5%) került a Risk, 26 (1,7%) az Injury, és 282 (18,7%) a Failure kategóriákba. A vizsgálat alatt összesen 55 beteg (3,6%) halt meg, közülük 12 (az elhunytak 21,8%-a) nem került egyik kategóriába sem, 4 (7,3%) a Risk és 39 (70,9%) a Failure csoportokba tartozott, az Injury csoportban nem volt halálozás. A dialízis szükségessége 96 betegnél (6,4%) állt fenn, közülük nyolcan (0,5% a teljes, és 8,3% az eredtileg is dializált populációból) nem érték el pRIFLE kritériumot. A vizeletmennyiségen alapuló kategorizáció nem mutatott összefüggést a szövődményekkel a korai posztoperatív szakban (7. ábra).

A posztoperatív szövődmények előfordulásának gyakorisága a pRIFLE kategóriák súlyossága szerint növekedett (8. ábra). A Failure kategória független összefüggésben állt a posztoperatív morbiditás több tényezőjének megnövekedett kockázatával. A szövődmények előfordulása a pRIFLE kategóriák küszöbértékeit követve növekvő tendenciát mutatott (8. ábra).

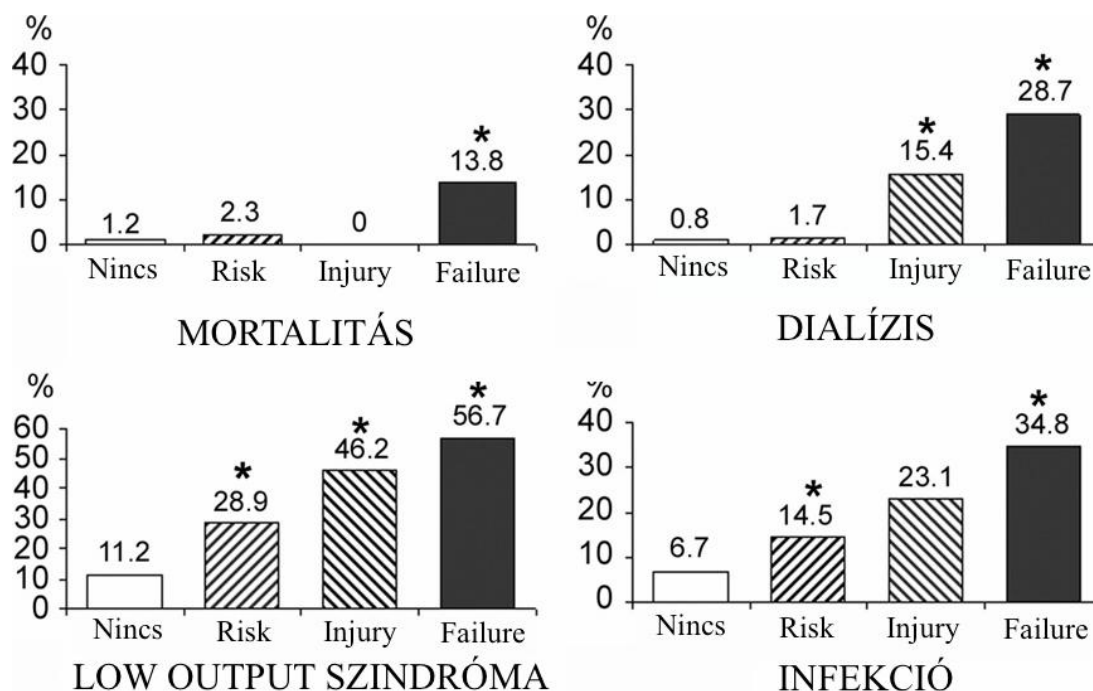


7. ÁBRA A NAPI VIZELETMENNYISÉG (ML/KG) ALAKULÁSA A PRIFLE KATEGÓRIÁK SZERINT - (0-Non-Aki, R-Rifle, I-Injury, F-Failure Csoport)

Propensity szkórral segítségével párosítottunk 325 AKI-s beteget (481-ből) szintén 325 nem AKI-s kontroll beteggel (1081-ből), így két, párhuzamosan homogén csoportot hoztunk létre, ahol az egyes párba állított tagok hasonló rizikójú szív-műtéten estek át, a vizsgált változók tekintetében pedig nem különböznek egymástól lényegileg. A két csoport betegei között fennálló egyetlen meghatározó eltérés az AKI fennállása, illetve hiánya.

	Nincs AKI (N=1029)			Risk (N=173)			Injury (N=26)			Failure (N=282)		
	Átlag	SD		Átlag	SD	P-érték	Átlag	SD	P-érték	Átlag	SD	P-érték
Szérum Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)												
Preoperatív	47,4	11,9		44,1	12,0	0,20	40,4	12,0	0,33	67,9	35,3	<0,001
1. posztoperatív	46,8	12,3		65,1	19,6	<0,001	74,0	26,5	<0,001	80,7	25,2	<0,001
2. posztoperatív	42,7	12,7		57,1	21,2	<0,001	91,7	43,0	<0,001	98,2	46,2	<0,001
Becsült kreatinin clearance (ml/min/1.73 m^2)												
Preoperatív	87,4	29,8		90,1	25,6	0,99	104,2	17,0	0,02	43,9	25,7	<0,001
1. posztoperatív	88,8	32,4		61,2	18,7	<0,001	59,1	15,7	<0,001	31,0	10,1	<0,001
2. posztoperatív	93,8	33,8		71,7	26,1	<0,001	51,5	18,5	<0,001	27,7	7,8	<0,001
Vizeletmennyiség (ml/kg/24h)												
A műtét napján	70,8	27,4		57,1	24,1	<0,001	56,0	18,4	0,09	65,5	42,3	0,14
1. posztoperatív	94,2	39,2		87,6	36,2	0,64	75,1	31,6	0,18	100,9	55,4	0,31
2. posztoperatív	104,1	41,0		98,0	38,5	0,99	98,4	42,2	0,99	118,7	58,4	0,001
A becsült kreatinin clearance eltérése az alapértéktől (ml/min/1.73 m^2)												
1. posztoperatív	3,2	17,6		-31,7	10,0	<0,001	-42,9	13,2	<0,001	-14,8	35,0	<0,001
2. posztoperatív	13,1	18,5		-19,9	16,9	<0,001	-51,1	15,4	<0,001	-25,2	49,0	<0,001
Minimum	2,7	17,4		-34,4	6,9	<0,001	-55,9	5,7	<0,001	-24,0	36,3	<0,001

12. TÁBLÁZAT KREATININ-SZINTEK, BECSÜLT KREATININ CLEARANCE, ÉS A VIZELETMENNYISÉG A PRIFLE KATEGÓRIÁK SZERINT



8. ábra A szövődmények előfordulása pRIFLE kategóriák szerint (csillaggal a szignifikáns összefüggéseket jelöltük)

Modellünk megbízható (a Hosmer-Lemeshow teszt alapján $p=0,3$) és diszkriminatív ($c\text{-index}=0,94$) volt.

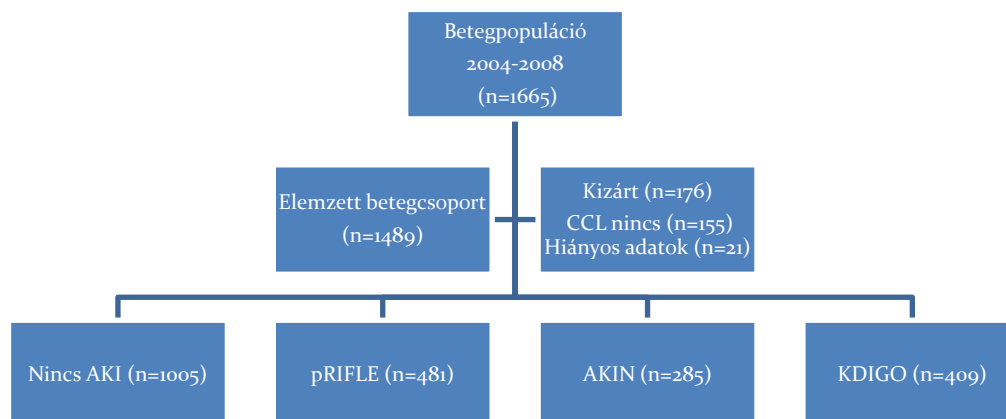
A párosítást követően azt találtuk, hogy a nem AKI-s betegekhez képest az AKI-t elszenvedett betegeknek nagyobb eséllyel volt alacsony perctérfogat szindrómájuk, nagyobb arányban kellett őket dializálni, és gyakrabban fordult elő náluk infekció, továbbá, hogy a gépi lélegeztetés ideje és az intenzív osztályon töltött idő szintén hosszabb volt a vesekárosodottaknál, mint a szövődménymentes betegeknél (13. táblázat).

Változó	Propensity szkór párosítás előtt					Propensity szkór párosítás után				
	AKI (n = 481)		Nem AKI (n = 1029)		p- érték	AKI (n= 325)		Nem AKI (n = 325)		p-érték
	Med /N	(IQR)/%	Me d/N	(IQR)/%		Me d/N	(IQR)/%	Me d/N	(IQR)/%	
Mortalitás	43	8,9%	12	1,2%	<0,001	17	5,2%	8	2,5%	0,09
LCOS	222	46,2%	115	11,2%	<0,001	116	35,7%	80	24,6%	0,002
Légzési	124	25,8%	122	11,9%	<0,001	77	23,7%	66	20,3%	0,63
Dialízis	88	18,3%	8	0,8%	<0,001	23	7,1%	6	1,8%	<0,001
Infekció	101	21,0%	64	6,2%	<0,001	69	21,2%	47	14,5%	0,03
ITO napok	6,1	(3,4–9,2)	3,5	(1,7–4,5)	<0,001	5,1	(2,9–7,9)	4,1	(2,2–7,1)	0,001
MV (óra)	87	(32–166)	13	(7–35)	<0,001	49	(26–112)	33	(15–76)	<0,001

13. TÁBLÁZAT A VESEKÁROSODÁS SZEREPE A SZÖVŐDMÉNYEK KIALAKULÁSÁBAN

5.5. AKI KLASSZIFIKÁCIÓ

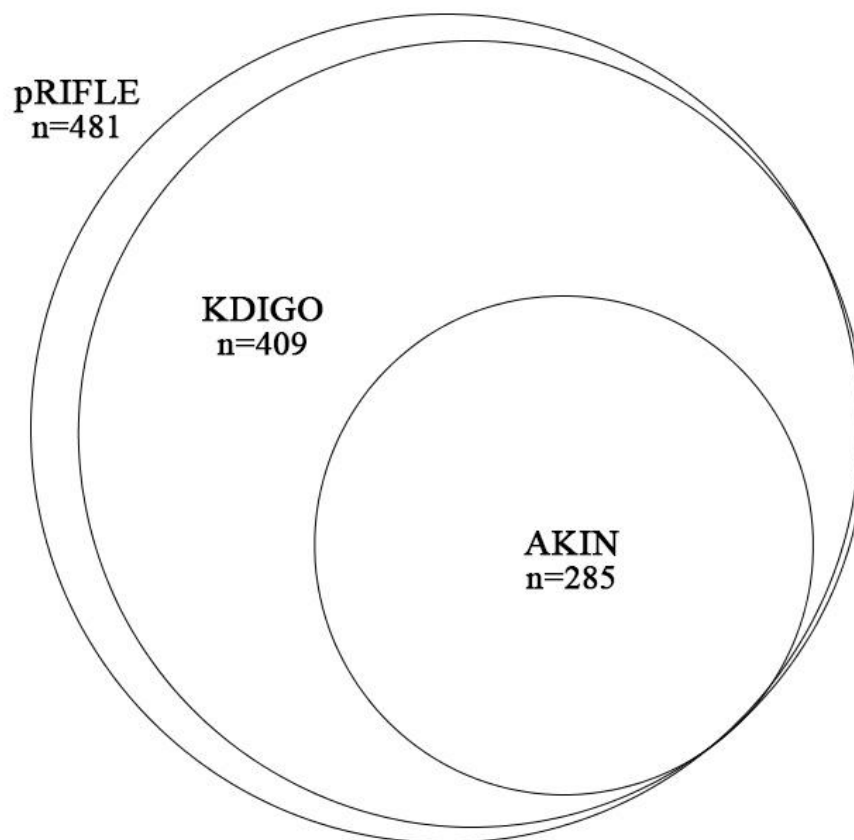
A három klasszifikáció összehasonlítása kapcsán a következőképpen alakult a vizsgált populáció és az egyes besorolások szerinti AKI-csoportokban szereplő gyerekek száma (9. ábra):



9. ÁBRA AZ AKI KLASSZIFIKÁCIÓK MEGOSZLÁSA A BETEGPOPULÁCIÓN

Vizsgálatunkban összesen 1489 beteg szerepelt, közülük 481-nek (32,3%) volt vesekárosodása a pRIFLE rendszer szerint, 285-nek (19,1%) az AKIN klasszifikációnak megfelelően, és 409-nek (27,4%) a KDIGO kritériumai alapján. 74 beteg (5%) került úgy az AKI kategóriába a pRIFLE osztályozás alapján, hogy az AKIN és a KDIGO besorolás nem jelzett vesekárosodást (10. ábra).

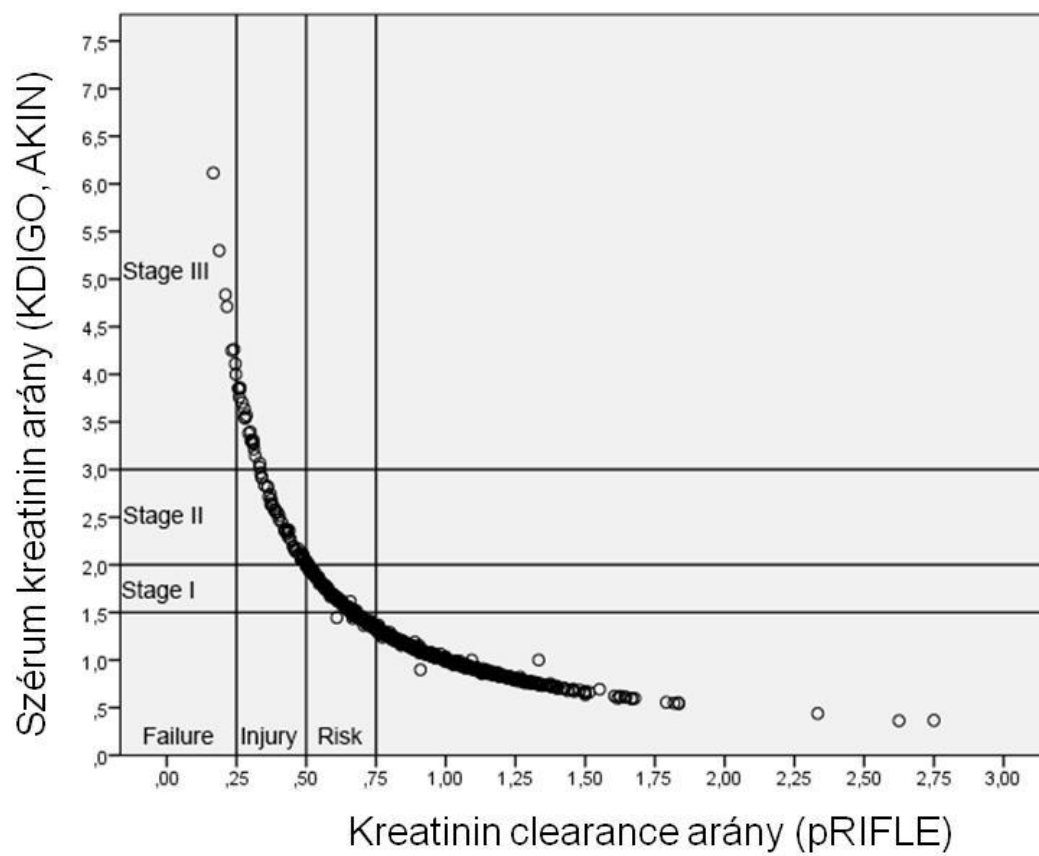
54 beteg (3,6%) halt meg, és 96-nál (6,4%) volt szükség dialízisre. A legjelentősebb különbségeket az AKIN és KDIGO klasszifikáció között véltük felfedezni. A KDIGO által III-as kategóriába sorolt betegek egy jelentős része az AKIN kritériumok alapján alsóbb csoportba került (11. ábra). Az osztályozási rendszerek fokozatai szerint besorolt betegek közötti különbségeket az életkor függvényében az 12. ábra mutatja.



10. ÁBRA A KLASSZIFIKÁCIÓK ÁTFEDÉSEI ÉS KÜLÖNBSÉGEI

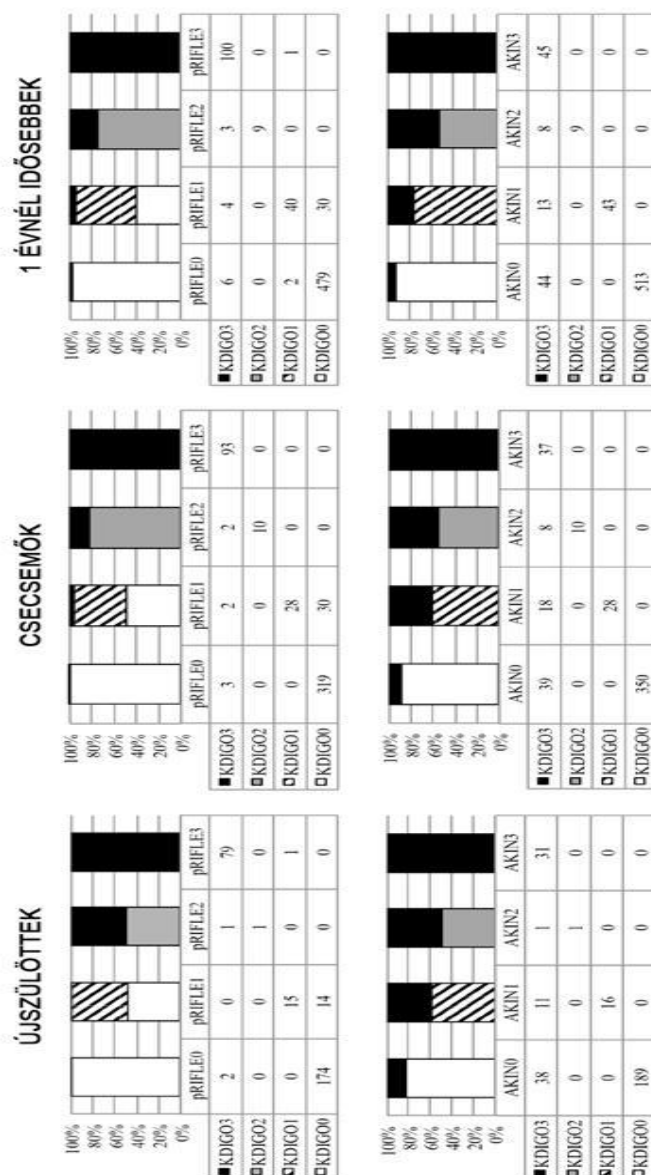
Statisztikánk szerint az AKIN I kategóriának megfelelő, az alapértékhez képest történő 150-200%-os seCr szint emelkedés különbözik a pRIFLE legenyhébb, Risk kategóriájának 25%-os kreatinin clearance csökkenésétől. Ez a magyarázata annak, hogy miért nem kategorizálta egyik seCr alapon működő csoport sem a 74 (5%), kizárólag pRIFLE által besorolt beteget. Számításaink alapján az AKIN/KDIGO osztályozás I-es fokozata 33%-osnál nagyobb CrCl csökkenésnek felel meg.

A teljes populációt vizsgálva 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, $p < 0,001$) esetében találtunk összefüggést a megnövekedett mortalitással. A ROC analízis szerinti AUC a teljes populációra vonatkoztatott mortalitás tekintetében hasonló értéket mutatott (AUC: 0,81).



11. ÁBRA A PRIFLE ÉS AKIN KATEGÓRIÁK ÖSSZEVETÉSE

A korcsoportok szerinti mortalitást vizsgálva az újszülöttek esetében az AKIN (AUC: 0,83), a csecsemőket tekintve a pRIFLE (AUC: 0,81), az egy évnél idősebb gyermekeket nézve pedig a KDIGO (AUC: 0,81) bizonyult a legmegbízhatóbbnak (14. táblázat). Az AKI klasszifikációk prediktív értéke a mortalitásra és a dialízisre). Összességében a betegek 6,2%-ának (92 beteg) volt szüksége dialízisre. A vesepótló kezelés szükségességét az ROC analízis alapján legjobb arányban a pRIFLE rendszer jelezte előre a csecsemő korosztályban (AUC: 0,89).



12. ÁBRA KORCSOPORT SZERINTI KLASSZIFIKÁCIÓS KATEGÓRIÁK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

			Összes beteg	Újszülött	Csecsemő	1 évnél idősebb
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%
	pRIFLE	Specificitás	84%	84%	82%	85%
		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%
	AKIN	Specificitás	72%	67%	70%	76%
		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
	(RRT nélkül)	Szenzitivitás	60%	52%	65%	63%
		Specificitás	87%	88%	86%	87%
		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)
	(RRT nélkül)	p-érték	0,99	0,8	0,6	0,4
		Szenzitivitás				
		Specificitás				

14. TÁBLÁZAT AZ AKI KLASSZIFIKÁCIÓK PREDIKTÍV ÉRTÉKE A MORTALITÁSRA ÉS A DIALÍZISRE, RRT (RENAL REPLACEMENT THERAPY) ÉS DIALÍZIS

Az AKIN és KDIGO kategóriákat az RRT-re vonatkozó kitétel nélkül vizsgálva azt találtuk, hogy kisebb prediktivitással bírtak, mint a pRIFLE (14. t).

5.6. FOLYADÉKTÚLTÖLTÉS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

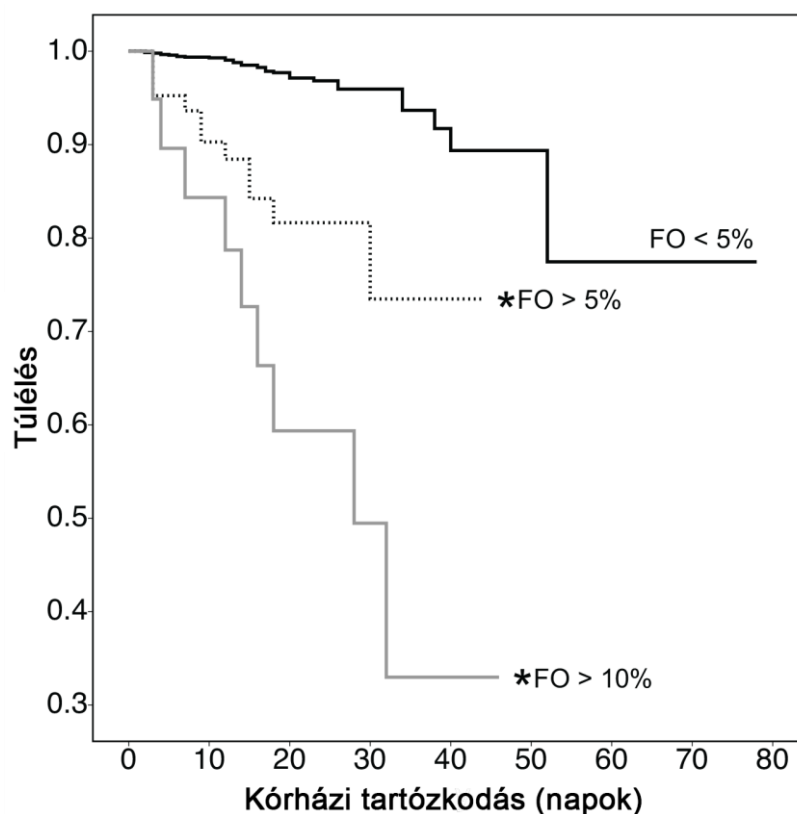
Az 1520 vizsgált betegből 90 meghalt, 370 betegnél (25,4%) alakult ki LCOS, és 102 beteg (6,7%) szorult RRT alkalmazására. 22 beteg (1,3%) halt meg a műtét napján, 21 beteg (1,3%) az első, 6 beteg (0,4%) pedig a második napon hunyt el, ezáltal az összes halálozás 54%-a a vizsgált periódus alatt történt. A műtét napján dialízisre szoruló betegek magasabb intraoperatív folyadékkegyensúlyal rendelkeztek (ml/kg, $20,3 \pm 25,3$ vs $24,16 \pm 41,1$; $p = 0,004$). 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 (153 beteg), 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.

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

Változók	AOR (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

15. TÁBLÁZAT A HALÁLOZÁS TÖBBVÁLTOZÓS, LOGISZTIKUS, REGRESSZIÓS MODELLJE

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; $p<0,001$) (13. ábra).

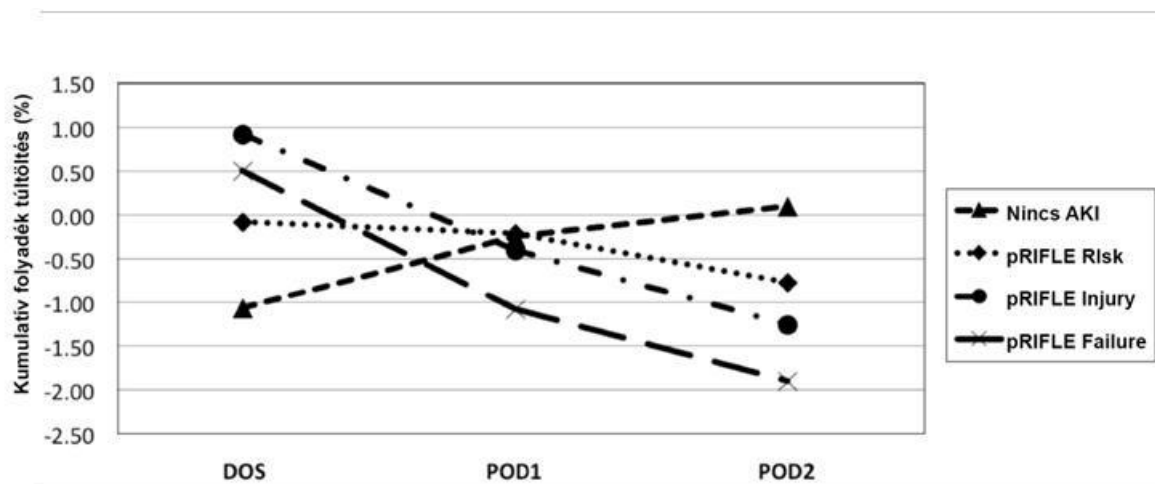


13. ÁBRA A KÓRHÁZI TARTÓZKODÁS ÉS A FOLYADÉKTÚLTÖLTÉS KAPCSOLATA – A KAPLAN-MEIER GÖRBE

A többváltozós modelben a műtét napján mért cFO független összefüggést mutatott az alacsony perctérfogat szindróma kialakulásával; a cFO minden egyes százalékaival a LCOS bekövetkeztének esélye 21%-os emelkedést mutatott (16. táblázat). Az alacsony perctérfogat szindróma megjelenésének legfőbb prediktora, a dialízis alkalmazása, 5-szörösére növelte előfordulásának esélyét.

Változó	AOR (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

16. TÁBLÁZAT AZ ALACSONY PERCTÉRFOGAT SZINDRÓMA TÖBBVÁLTOZÓS LOGISZTIKUS REGRESSZIÓS MODELLJE



14. ÁBRA A KUMULATÍV FOLYADÉKTÚLTÖLTÉS A POSZTOPERATÍV NAPOKON – PRIFLE KATEGÓRIÁK SZERINT

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 pozitívabb volt a műtét napján mért folyadékegyensúlya (14. ábra).

Az enyhe és a súlyos fokozatú veseelégtelenség kritériumát kimerítő betegek esetében a második posztoperatív napon mért folyadékegyensúly ugyan negatívba fordult és szignifikánsan alacsonyabb volt a vesekárosodás jeleit nem mutató betegekhez képest is, de a pozitív kumulatív folyadékegyensúlyt a pRIFLE risk és injury csoportjának még így sem sikerül kiüríteni (vagyis még összességében pozitív az egyensúly). 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 a súlyos fokú veseelégtelenség kritériumát kimerítő betegekben alacsonyabb volt a kumulatív túltöltés mértéke a műtéti napi és első posztoperatív naphoz képest, a felesleges folyadék eliminációjának kinetikája így sem érte el eredményeink alapján megfelelő mértéket. A vizeletválasztás mértéke, a várakozásoknak megfelelően, a műtét napján az enyhe és közepes vesekárosodást mutató betegekben szignifikánsan alacsonyabb volt (18. táblázat).

A 17.Táblázatban bemutatjuk a vizsgált periódus (72 óra) végén összesített cFO 5%-os, mint a klinikailag korábban többször is alkalmazott végpont rizikófaktorait. A magasabb testsúly mint protektív prediktor szerepel a végső modellben, míg a vizsgált periódusban mért legmagasabb SeCr 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.

Változók	AOR (95% CI)	p
Testsúly (kg)	0,942 (0,894-0,993)	0,026
Legmagasabb SCr ($\mu\text{mol/l}$)	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

17. TÁBLÁZAT AZ 5%-NÁL NAGYOBB FOLYADÉKTÚLTÖLTÉS TÖBBVÁLTOZÓS LOGISZTIKUS REGRESSZIÓS MODELLJE

	Nincs AKI n=1029	pRIFLE Risk n=173	pRIFLE Injury n=26	pRIFLE Failure 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)

18. TÁBLÁZAT A BETEGEK FOLYADÉKEGYENSÚLYA, A 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)

5.7. INFЕКCIÓ ÉS KOLONIZÁCIÓ VIZSGÁLATA

A vizsgált ötéves periódusban 1665 beteget operáltunk meg. A betegek 9,3%-ának (179 beteg) volt bizonyított infekciója, 253 betegnél (15,2%) pedig kolonizációja. Azok a betegek, akiknek infekciója volt fiatalabbak voltak, nagyobb inotrop támogatást igényeltek, gyakoribb volt a pulmonális hipertónia, transzfúzió és a nitrogen-monoxid igény. Propensity szkórral végzett párosítással 141 kolonizált beteg adatait hasonlítottuk össze 141 infekciós beteggel. A párosítás után a kolonizált csoportban szignifikánsan magasabb volt a Gram pozitív baktériumok aránya. A baktériumok további vizsgálatánál a koaguláz negatív *Staphylococcus aureus* volt gyakoribb a kolonizált csoportban az infekciós csoporthoz képest, míg a koaguláz pozitív *Staphylococcus aureus* az infekciós csoportban volt gyakoribb (19. táblázat MIKROBIOLOGIAI eredmények megoszlása). A minta forrása szerint a kolonizációs csoportban gyakoribb volt a katéterből vett pozitív tenyésztés, míg a hemokultúra pozitivitás az infekciós csoportban volt gyakoribb (20. táblázat).

Kórokozó	Propensity párosítás után				
	Infekció (n=141)		Kolonizáció (n=141)		P-érték
	N	%	N	%	
Gram negatív	48	34	50	35	0,92
Gram pozitív	84	59	99	70	0,04
Gomba	9	6	7	5	0,62
Baktériumok					
Enterobacter sp.	10	7	13	9	0,39
Klebsiella	8	6	7	5	0,75
Pseudomonas sp.	17	12	16	11	0,83
Coag. Neg. Staph. Aureus	45	32	73	52	<0,001
Staph. Aureus	21	15	9	6	0,002
Enterococcus sp.	11	8	14	10	0,42
Egyéb	29	20	31	22	0,49

19. TÁBLÁZAT MIKROBIOLOGIAI EREDMÉNYEK MEGOSZLÁSA

Propensity párosítás után					
Leoltás helye	Infekció (n=141)		Kolonizáció (n=141)		P-érték
	N	%	N	%	
Kanül	35	25%	59	42%	0,004
Sebváladék	19	13%	23	16%	0,58
Vizelet	21	15%	27	19%	0,42
Vér/hemokultúra	58	41%	41	29%	0,04
Trachea	18	13%	15	11%	0,71
Egyéb	16	11%	22	16%	0,27

20. TÁBLÁZAT A POZITÍV MINTÁK FORRÁSAI

Kimenetel/Szövődmény	Infekció (n = 179)		Kolonizáció (n=253)		P
	Átlag/N	SD/%	Átlag/N	SD/%	
Kórházi napok	26,1	12,5	19,8	8,4	<0,001
Halálozás	10	6,0%	19	8,0%	0,431
Dialízis	41	23,0%	27	11,0%	0,001
Pulmonális	80	45,0%	53	21,0%	<0,001
LCOS	100	56,0%	89	35,0%	<0,001
Cianózis	50	28,0%	63	25,0%	0,480
Reoperáció, szív	35	20,0%	18	7,0%	<0,001
ICU napok	10,4	7,56	6,3	5,3	0,001
Lélegeztetési idő (órák)	213,7	202,4	97,9	149,2	<0,001

21. TÁBLÁZAT SZÖVŐDMÉNYEK ALAKULÁSA PROPENSITY SZKÓR PÁROSÍTÁS ELŐTT

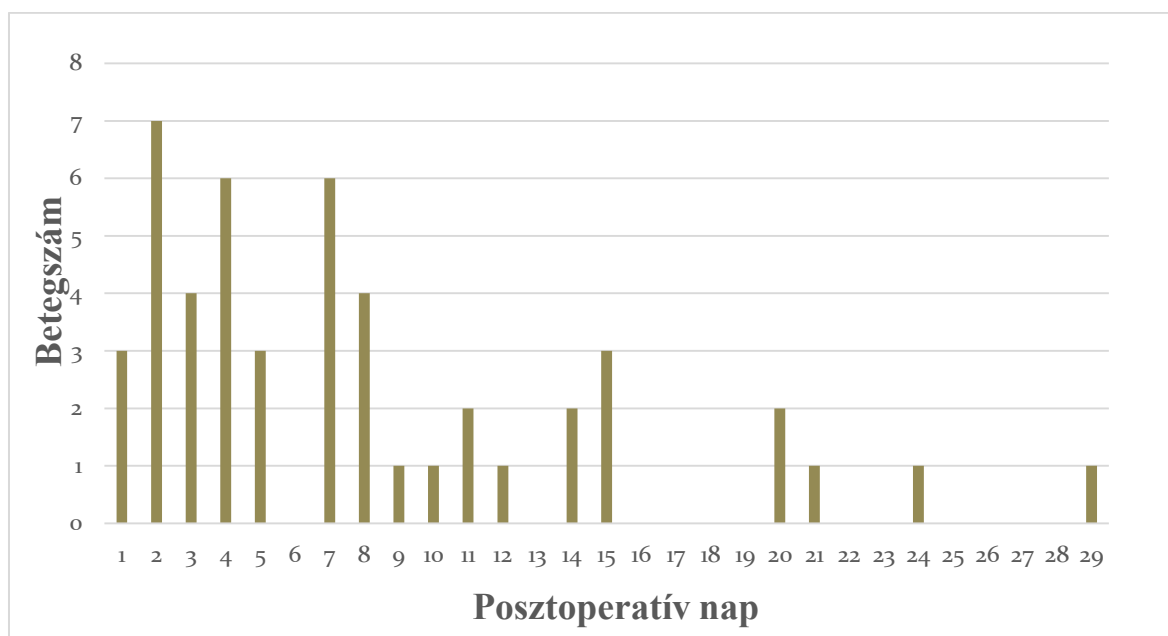
A szövődmények közötti különbségeket a 21. táblázat és a 22. táblázat mutatja. Az infekciós csoportban gyakoribb volt a pulmonális szövődmények előfordulása. Az infekció jelentősen megnövelte a kórházi tartózkodás, a lélegeztetési idő és a ráfordítás mértékét.

Propensity párosítás után					
Kimenetel/Szövődmény	Infekció (n = 141)		Kolonizáció (n=141)		P érték
	Átlag/N	SD/%	Átlag/N	SD/%	
Kórházi napok	25,9	13,11	21,3	9,10	0,002
Halálozás	7	5%	17	12,00%	0,060
Dialízis	23	16%	22	16,00%	0,310
Pulmonális	57	40%	36	26,00%	0,010
LCOS	74	52%	65	46,00%	0,320
Cianózis	43	30%	36	26,00%	0,410
Reoperáció, szív	26	18%	16	11,00%	0,130
ICU napok	10	7,42	7,9	6,21	0,006
Lélegeztetési idő (órák)	184,8	168,30	132,0	157,10	0,006

22. TÁBLÁZAT SZÖVŐDMÉNYEK ALAKULÁSA PROPENSITY SZKÓR PÁROSÍTÁS UTÁN

5.8. CHYLOTHORAX ÁLTAL OKOZOTT SZÖVŐDMÉNYEK VIZSGÁLATA

A perioperatív chylothorax előfordulásának, rövid és hosszú távú kimenetelének elemzése volt a célja a következő tanulmányunknak. Mivel 2004-2008 között 24 betegnek volt chylothoraxa, az adatgyűjtést kiterjesztettük 2012-ig és visszamenőleg 2001-ig. Így 10 év alatt 48 chylothoraxos betegség rövid és hosszú távú kimenetelét hasonlítottuk össze az 1640 beteg adatait tartalmazó, 2004 és 2008 között operált betegcsoporttal. Propensity szkór párosítás segítségével hasonlítottuk össze a két betegcsoport rövid távú és elbocsátás utáni morbiditását és mortalitását. A chylothorax előfordulása 1,1% volt, megjelenése az első és a 29. nap között történt, mediánja a második posztoperatív napra tehető (15. ábra). Hét beteg halt meg a közvetlen posztoperatív időszakban, tizenegy betegnek valamilyen genetikai betegsége is volt (3 Down szindróma, 3 Di-Giorgio szindróma, 1 IgA hiány, 1 VACTERL, 1 minor anomália). A kórházi tartózkodás és a lélegeztetési idő szignifikánsan magasabb volt a chylothorax csoportban.



15. ÁBRA A CHYLOTHORAX MEGJELENÉSÉNEK ELOSZLÁSA A POSZTOPERATÍV IDŐSZAKBAN

A chylothorax megjelenése nem emelte a mortalitást sem rövid, sem hosszú távon, sőt, a chylothorax nem jelent meg a későbbi műtétek során sem komplikációként (23. táblázat). Az utánkövetési idő alatt nem volt különbség fejlődésneurológiai elmaradás és epilepszia tekintetében, viszont nem nevezhető megnyugtatónak a neurológiai szövődmények előfordulási aránya a komplex szívhibák miatt operált betegek körében a chylothorax tényétől függetlenül.

	Chylothorax		Kontroll		p-érték
	n = 42		n = 42		
<u>Szövődmény</u>	átlag/n	IQR/%	átlag/n	IQR/%	
Dialízis	15	35,7	16	38,1	0,81
Pulmonális	23	54,8	9	21,4	0,001
LCOS	25	59,5	21	50	0,25
Neurológiai	4	9,5	2	4,8	0,42
Infekción	21	50	13	31	0,06
ITO napok	14	7-20	7	4-11	0,05
Kórházi napok	32	23-40	23	15-28	0,01
Lélegeztetési idő (órák)	238	91-456	121	68-247	0,002

23. TÁBLÁZAT SZÖVŐDMÉNYEK ALAKULÁSA A CHYLOTHORAXOS ÉS A KONTROLL CSOPORT KÖZÖTT

	Chylothorax (n=42)	Kontroll (n=42)	P value
Halálozás	10	12	1,00
Utánkövetés(évek)	11,6 (9,9-13,4)	10,6 (8,7-12,5)	0,47
Reoperáció	1 (0-2)	0 (0-1)	0,13
Reoperáció száma	20/9/2/1	17/2/2/2	
Genetikus szindróma	11 (26,2%)	7 (16,7%)	0,29
Idegrendszeri sérült	7 (16,7%)	4(9,5%)	0,37
Epilepszia	1(2,3%)	3(7,1%)	0,32
Fejlődésneurológiai lemaradás	4(9,5%)	5(11,9 %)	1,00
Tromboembólia	5(11,9%)	3(7,1%)	0,72
Chylothorax	0	0	1,00
Phrenicus bénulás	5(11,9%)	1(2,3%)	0,12

24. TÁBLÁZAT A SZÖVŐDMÉNYEK ALAKULÁSA A KÉT CSOPORTBAN AZ UTÁNKÖVETÉS SORÁN

5.9. DOWN-SZINDRÓMA KÓROKI SZEREPÉNEK TANULMÁNYOZÁSA

Ebben a vizsgálatban 1667 beteg adatait elemeztük. A minta 129 Down szindrómás és 1538 nem Down-szindrómás beteg adatait hasonlította össze. A Down szindróma diagnózisa a látható külső jelek, ill. a 21-es kromoszóma triszómiája alapján történt. A 23. táblázatban jól látható, hogy a párosítás előtt a két csoport szövődményei jelentősen különböztek egymástól (25. táblázat). Propensity matching segítségével 222 beteg adatait hasonlítottuk össze, közülük 111 beteg (50%) Down szindrómás volt. A posztoperatív szövődmények előfordulása is hasonlóan alakult, csak a Down szindrómás betegek trombocita száma és kreatinin clearance-e volt alacsonyabb a kontroll csoport adatainál (26. táblázat).

Szövődmények	Control (n=1538)		Down (n=129)		p érték
	n / medián	% / IQR	n / medián	% / IQR	
összes szövődmény	246	16,0	34	26,4	0,002
Halálozás	55	3,6	5	3,9	0,86
LCOS	326	21,2	42	32,6	0,003
Lélegeztetett órák	22	(9-72)	49	(24-117)	0,007
Pulmonális	215	14,0	37	28,7	<0,001
Dialízis	88	5,7	9	7,0	0,56
Súlyos infekció	183	11,9	29	22,5	0,001
Neurológiai	35	2,3	0	0,00	0,08
ITO napok	6,9	(4,2-12,4)	8,3	(5,3-13,2)	0,04
Kórházi napok	17,3	(13,3-23,2)	18,3	(15,1-23,6)	0,05

25. TÁBLÁZAT SZÖVŐDMÉNYEK ALAKULÁSA A DOWN KÓROS ÉS A KONTROLL CSOPORTBAN

Szövődmény	Propensity párosítás után				
	Control (n=111)		Down (n=111)		p Value
	n / median	% / IQR	n / median	% / IQR	
Összes szövődmény	25	22,5	27	24,3	0,76
Halálozás	6	5,4	5	4,5	1,00
LCOS	32	28,9	35	31,5	0,67
Lélegeztetett órák	32	(11-75)	46	(23-114)	0,12
Pulmonális	23	20,7	31	27,9	0,22
Dialízis	5	4,5	6	5,4	1,00
Súlyos infekció	20	18,0	22	19,8	0,74
Neurológiai	3	2,7	0	0,0	0,25
ICU stay (days)	7,2	(4,4-11)	8,2	(5,3-12,9)	0,15
Hospital stay (days)	17,5	(14,2-23,7)	18,1	(14,3-23,3)	0,27

26. TÁBLÁZAT SZÖVŐDMÉNYEK ALAKULÁSA PROPENSITY SZKÓR PÁROSÍTÁS UTÁN

5.10. AZ INZULIN ÉS AZ INFÚZIÓ CUKORTARTALMA ÉS A POSZTOPERATÍV KIMENETEL

Az öt éves periódusban 2060 beteget műtöttünk meg. A vizsgát adatbázis 1667 beteg adatait tartalmazta: 298 (17,8%) beteg volt újszülött korú, 577 (34,6%) volt csecsemő, 792 (47,5%) gyermek. A perioperatív időszakban 198 (11,8%) beteg kapott inzulin infúziót. Az inzulinnal kezelt csoportban a kiegyenlítő pontszám alkalmazása előtt magasabb volt a komplex műtétek aránya, a hosszabb CPB idő és a műtét előtti intenzív osztályos tartózkodás. Az intraoperatív időszakban gyakoribb volt a magasabb transzfúziós és inotróp igény. A kiegyenlítő pontszám alkalmazása után az inzulinos csoportban az infekció előfordulása (18,1% vs. 28,7%, $p = 0,0143$), a dialízis igény (11,7% vs. 24%, $p < 0,01$), az intenzív tartózkodás ideje hosszabb volt az inzulinos csoportban, ugyanakkor a halálozás az inzulinos csoportban alacsonyabb volt (27. táblázat).

Összehasonlítottuk az 5%-os glukóz infúziót kapó csoportot a 10% glukózt kapó infúziós csoporttal (korcsoportnak megfelelő nátrium tartalom egyidejű adása mellett). A kiegyenlítő pontszám alkalmazása után a két csoport (298-298 fő) összehasonlításánál a LCOS (17,1% vs 30,87% $p < 0,01$), a pulmonális szövődmény (13,08% vs 22,48% $p < 0,01$), a súlyos infekció (10,06% vs 20,46%, $p < 0,01$) és a kórházi tartózkodás szignifikánsan magasabb volt a 10% tartalmú infúziót kapó betegeknél (28. TÁBLÁZAT).

Szövődmények	Propensity párosítás előtt					Propensity párosítás után				
	Kontroll n=1469		Inzulin n=198		p érték	Kontroll n=171		Inzulin n=171		p érték
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Összkimenetel	191	13,0	89	44,9	<0,01	66	38,6	71	41,5	0,5413
Halálozás	43	2,9	17	8,6	<0,01	22	12,9	12	7,0	0,0499
LCOS	260	17,7	108	54,5	<0,01	75	43,9	89	52,0	0,099
Pulmonális	205	14,0	47	23,7	<0,01	36	21,1	40	23,4	0,5994
Dialízis	43	2,9	54	27,3	<0,01	20	11,7	41	24,0	0,0017
Súlyos infekció	156	10,6	56	28,2	<0,01	31	18,1	49	28,7	0,0143
Neurologiai	23	1,6	12	6,1	<0,01	8	4,7	8	4,7	1

27. TÁBLÁZAT AZ INZULINNAL KEZELT ÉS A KONTROLL CSOPORT SZÖVŐDMÉNYEI

	Propensity párosítás előtt						Propensity párosítás után					
	Glükóz 5% (n=319)			Glükóz 10% (n=1089)			Glükóz 5% (n=298)			Glükóz 10% (n=298)		
	n/medián	%/IQR		n/medián	%/IQR	P érték	n/medián	%/IQR		n/medián	%/IQR	P érték
Szövődmény												
Összkimenetel	46	14,42		226	20,75	0,01	41	13,75		74	24,83	<0,01
Halálozás	10	3,13		46	4,22	0,37	10	3,35		11	3,69	1
LCOS	54	16,92		300	27,54	<0,01	51	17,11		92	30,87	<0,01
Pulmonális	43	13,47		207	19,00	0,02	39	13,08		67	22,48	<0,01
Dialízis	19	5,95		73	6,70	0,61	15	5,03		20	6,71	0,37
Súlyos infekció	34	10,65		174	15,97	0,01	30	10,06		61	20,46	<0,01
Neurológiai	6	1,88		26	2,38	0,58	5	1,67		10	3,35	0,31
Kórházi napok	16,6	(13,3-22,2)		18,1	(14-24,5)	<0,01	16,4	(13,1-21,6)		18,1	(13,8-24,6)	<0,01
Lélegeztetett órák	25	(9-79)		31,5	(12-94)	0,16	24	(9-76)		34	(12-97)	0,12
ICU napok	8	(5,1-14)		7,4	(5,1-14)	0,39	7,55	(4,6-1,4)		8,2	(5,3-14)	0,08

28. TÁBLÁZAT AZ INFÚZIÓ CUKORTARTALMA ÉS A SZÖVŐDMÉNYEK

5.11. A HEMODINAMIKA MÉRÉSE EGY ÉVES KOR ALATT

Tizenhárom újszülöttet és csecsemőt vontunk be ebbe a vizsgálatba. Átlagéletkoruk 128 nap, a standard deviáció 126 nap volt. Testsúlyuk 2,9 és 6,5 kilogramm között volt, átlagosan 4,6 kg. A posztoperatív intenzív osztályon átlagosan nyolc napot (SD: 4,4 nap) töltöttek. A vizsgált időszakban 145 transzpulmonális termodilúció (TPTD) és 35 transztorakális echokardiográfiás (TTE) vizsgálat történt. A betegek legfontosabb perioperatív jellemzőit a 29. táblázat mutatja. Mindegyik beteg egy évnél fiatalabb volt és a műtét során zárt keringésű műtéti megoldással oldották meg szívhibájukat.

A korrelációs együtthatókat a 30. táblázat mutatja az echokardiográfiás értékek és a termodilúciós értékek között. Jól megfigyelhető az összefüggés a perctérfogat és a TEE bal kamrai szisztolés és diasztolés átmérők között. A végdiasztolés volumen korrelációs együtthatója a legerősebb.

#Nº	Fiú/Lány	Kor (nap)	Súly (kg)	Diagnózis	CPB (perc)	ICU (nap)	TPTD (szám)
1	L	239	5,2	VSD+PH	60	3	10
2	F	285	6,5	BWG-CM	91	17	10
3	F	9	3,4	TGA	162	6	15
4	F	196	6,4	MI	100	5	11
5	F	102	3,7	CAVD	100	8	11
6	L	11	3,8	TGA	161	17	8
7	F	5	3,4	TGA	192	8	19
8	F	254	6,4	TOF	98	7	8
9	F	9	2,9	TGA	179	10	1
10	L	13	4,0	TGA+VSD	196	4	13
11	L	196	4,5	VSD+PH	73	5	15
12	F	340	6,0	VSD+PH	76	6	7
13	F	10	4,1	TGA	134	8	17

29. TÁBLÁZAT A BETEGEK EGYES PERIOPERATÍV JELLEMZŐI (rövidítés TGA-komplett nagyértranszpozíció, BWG_CM Bland-White Garland szindróma, kardiomiopátiával, TOF-Fallot Tetralógia, CAVD-komplett atrioventrikuláris szeptum defektus, PH pulmonális hipertónia, VSD kamrai sövényhiány)

	LVDD		LVSD			EF		LV VTI	
	r	P-érték	r	P-érték		r	P-érték	r	P-érték
CO	0,61	0,035	0,55	0,06	CI	0,41	0,16	0,19	0,57
SV	0,73	0,007	0,69	0,013	SVI	0,53	0,06	0,19	0,56
GEDV	0,84	0,001	0,80	0,02	GEDVI	0,81	0,001	0,09	0,77

30. TÁBLÁZAT KAPCSOLAT A VOLUMETRIÁS ÉS ECHOKARDIOGRÁFIÁS MÉRÉSEK KÖZÖTT – SÚLYOZOTT LINEÁRIS REGRESSZIÓ

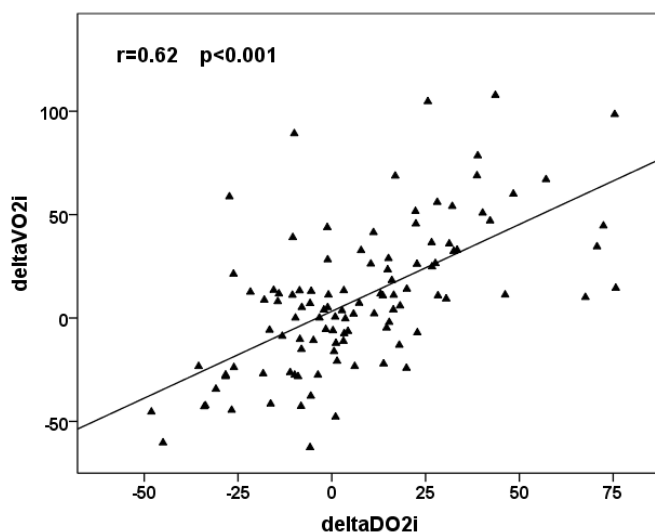
A 31. táblázat a változások (két egymást követő időpont közötti) korrelációját mutatja. A GEDVI és a sztrokevolumen közötti, valamint a GEDVI és a perctérfogat közötti korreláció volt szignifikáns. Ugyanakkor a frakcionális roströvidülés és a bal kamrai szisztolés átmérő fordított korrelációja is szignifikánsan magas volt. A TTE segítségével mért értékek szoros korrelációt mutattak a TPTD-vel mért értékekkel, ugyanakkor a hagyományosan monitorizált nyomásértékek a TPTD volumetriás értékeivel (CO, SVI, GEDVI) nem mutattak összefüggést.

	Δ CVP		Δ GEDVI		Δ LVDD		Δ LVDS	
	r	P-value	r	P-value	r	P-value	r	P-value
Δ CI	-0,02	0,92	0,67	0,001	0,14	0,56	0,39	0,09
Δ SVI	0,21	0,38	0,57	0,008	0,09	0,70	0,34	0,16
Δ GEF	0,32	0,18	-0,15	0,53	-0,18	0,47	0,10	0,70
Δ FS	0,24	0,28	-0,26	0,24	-0,06	0,79	-0,86	0,001
Δ LVVTI	-0,08	0,83	0,19	0,61	0,65	0,06	0,08	0,84

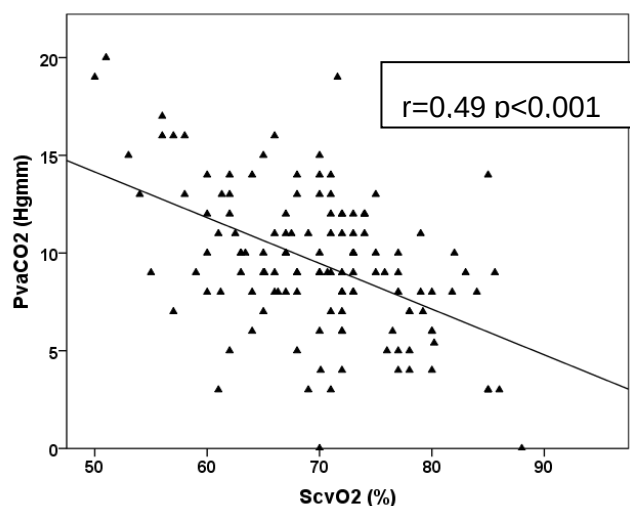
31. TÁBLÁZAT PEARSON KORRELÁCIÓ A DELTA ÉRTÉKEKBEN – HEMODINAMIKAI VÁLTOZÓK ÉS PRELOAD PARAMÉTEREK KÖZÖTT

5.12. OXIGÉNSZÁLLÍTÁS ÉS OXIGÉNFOGYASZTÁS MÉRÉSE EGY ÉVES KOR ALATT

A következő tanulmányban ugyanennek a betegcsoportnak az oxigénszállítását és oxigénfogyasztását elemeztük. Ehhez a termodilúciós adatokon kívül a 305 vérgázmérés adatait is hozzárendeltük. Eredményeink alapján a betegeknél magasabb oxigénszállítási indexet mértünk, de az oxigénfogyasztási index relative stabil maradt (32. táblázat). Az első posztoperatív 72 órában az oxigénszállítás javult, az arteriovenozus széndioxid differencia csökkent. Az oxigénszállítás (DO_2), az oxigén fogyasztás (VO_2), és az oxygen extrakció (OER) változásai alapján a korai időszak oxigén dependenciáját feltételezzük (16. ábra). A $S_{cv}O_2$ és a $P_{va}CO_2$ változása a korai posztoperatív időszakban párhuzamos (17. ábra).



16. ÁBRA KAPCSOLAT AZ OXIGÉNSZÁLLÍTÁS (ΔDO_{2i}), AZ OXIGÉN FOGYASZTÁS (ΔVO_{2i}) ÉS AZ OXIGÉN EXTRAKCIÓ KÖZÖTT (ΔOER).



17. ábra Kapcsolat a centrál vénás oxigén szaturáció (ScvO₂) és a venoarteriozus

Postop. Time	T1 (0-6h)	T2 (6-12h)	T3 (12-18h)	T4 (18-24h)	T5 (24-30h)	T6 (30-36h)	T7 (36-42h)	T8 (42-48h)	ANOVA (p)
MAP (Hgmm)	57 ± 4	60 ± 4	58 ± 5	56 ± 4	66 ± 13	67 ± 13	68 ± 13	73 ± 9*	0.001
HR (bpm)	151 ± 18	145 ± 12	148 ± 21	143 ± 17	144 ± 10	145 ± 9	139 ± 14	138 ± 11	0.54
CVP (Hgmm)	7.6 ± 3.3	9.1 ± 2.7	9.6 ± 2.2	9.0 ± 2.3	10.7 ± 2.7	11.3 ± 2.2	10.7 ± 1.9*	11.7 ± 3.0	0.039
CI (l/min/m ²)	3.17 ± 0.6	3.24 ± 0.9	3.07 ± 0.9	3.12 ± 0.9	3.78 ± 1.3	3.96 ± 1.3	4.17 ± 1.2*	4.08 ± 1.1*	0.009
SVI (ml/m ²)	20.2 ± 3.8	22.3 ± 8.2	22.0 ± 9.3	24.9 ± 12.4	25.8 ± 9.1	27.3 ± 9.6	29.4 ± 9.2	30.0 ± 7.4*	0.037
GEDVI (ml/m ²)	311 ± 112	307 ± 104	338 ± 180	329 ± 161	359 ± 152	346 ± 141	384 ± 146	350 ± 118	0.09
ELWI (ml/kg)	24.1 ± 9.0	21.6 ± 10.2	21.1 ± 7.1	22.8 ± 9.6	21.6 ± 8.5	20.8 ± 8.3	24.3 ± 10.4	22.8 ± 10.5	0.62
ScvO ₂ (%)	73.3 ± 8.6	69.2 ± 3.5	68.7 ± 3.5	67.3 ± 5.2	70.7 ± 6.0	74.8 ± 5.5	70.4 ± 6.8	76.1 ± 4.8	0.23
PvaCO ₂ (Hgmm)	10.1 ± 4.6	11.3 ± 3.3	11.3 ± 1.6	11.1 ± 2.5	10.0 ± 1.7	9.3 ± 2.3	9.5 ± 2.7	6.8 ± 2.5*	0.047
pH	7.35 ± 0.09	7.38 ± 0.06	7.34 ± 0.06	7.37 ± 0.08	7.37 ± 0.05	7.38 ± 0.03	7.39 ± 0.04	7.39 ± 0.03	0.37
BE (mmol/l)	-4.0 ± 3.2	-3.5 ± 2.8	-4.6 ± 2.8	-3.3 ± 3.1	-3.2 ± 2.4	-2.8 ± 2.7	-0.6 ± 3.2*	-0.5 ± 2.0*	0.012
Hgb (g/l)	98 ± 16	123 ± 18*	120 ± 9	114 ± 14	121 ± 11	119 ± 10	118 ± 15	117 ± 6	0.037
CavO ₂ (ml/100ml)	42 ± 17	50 ± 10	45 ± 12	44 ± 13	47 ± 17	40 ± 11	40 ± 7	34 ± 9	0.13
DO ₂ i (ml/min/m ²)	400 ± 41	488 ± 170	496 ± 137	477 ± 117	551 ± 166	606 ± 211*	654 ± 198*	628 ± 191*	0.004
VO ₂ i (ml/min/m ²)	95 ± 25	144 ± 35	141 ± 21	142 ± 46	156 ± 79	133 ± 60	172 ± 51	136 ± 65	0.73
OER (%)	25% ± 8%	30% ± 4%	30% ± 3%	29% ± 5%	28% ± 7%	22% ± 5%	28% ± 8%	21% ± 5%	0.25

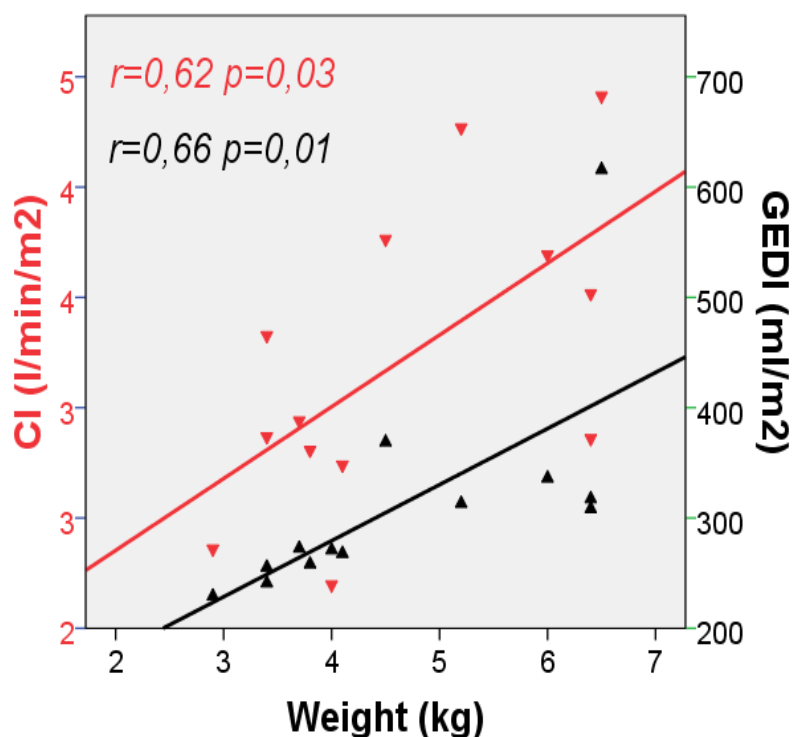
széndioxid különbség között (PvaCO₂).

32. TÁBLÁZAT A NYOMÁS, A VOLUMEN ÉS AZ OXIGENIZÁCIÓS ÉRTÉKEK VÁLTOZÁSA AZ ELSŐ POSZTOPERATÍV NAPOKON

Fontos megjegyeznünk, hogy a testsúllyal (mely a korról kevésbé korrelál) a betegnek nemcsak a perctérfogata, végdiasztolés volumene nő, hanem ezen paraméterek indexált értékei (CI, SVI, GEDI) is nőnek. Ezeket az értékeket extubálás után mértük és elemeztük (18. ábra és 33. táblázat).

Testsúly (kg)	CI		SVI		SVRI		GEDI		ITBI	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
	0,62	0,03	0,66	0,01	-0,46	0,12	0,66	0,01	0,67	0,01

33. TÁBLÁZAT A TESTSÚLY ÉS A VOLUMETRIÁS VÁLTOZÓK ÖSSZEFÜGGÉSE



18. ÁBRA A TESTSÚLY KAPCSOLATA A GEDVVEL ÉS A PERCTÉRFOGATINDEXSZEL

6. MEGBESZÉLÉS

Elfogadhatjuk alapkiindulásként, hogy a legutóbbi évtizedben igen jelentős fejlődésen ment át a gyermek szívsebészet. Például meghatározó módon megváltozott a gépi lélegeztetési protokoll, amit a hemodinamika jobb, pontosabb megértése is támogatott. Gyakoribb a rövid hatású gyógyszerek használata, valamint a műtéti technika gyorsulása és a monitorok pontossága is sokat csökkentett a morbiditáson és mortalitáson. Ezekkel párhuzamosan a gyermekgyógyászati betegekre szabott mai rizikóbecslés és beteg-súlyossági klasszifikáció (pl. NT-proBP, pRIFLE, hemodinamikai normálértékek) is nagyban elősegítették a lélegeztetési idő és az intenzív osztályos tartózkodás idő lecsökkentését, hasonlóképpen a szervpótló eljárások helyes megválasztását (pl. vesepótlás mikéntje, mechanikus keringéstámogatás stb.). A **Megbeszélés**-ben igyekszem rámutatni néhány fontos, újabb összefüggésre is, végigtekintve a tanulmányainkban vizsgált perioperatív tényezőket. Megpróbáltam rámutatni eredményeink lehetséges jelenkori értékére és jelentőségére vagy épp ellenkezőleg jelentéktelenné válására.

6.1. A GÉPI LÉLEGEZTETÉST BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

A gyermek szívsebészeti adatbázis elemzésének első kérdése volt a korai, a 61 órán túli és az elhúzódó, vagyis hét napon túli lélegeztetéssel független összefüggésben lévő perioperatív faktorok azonosítása. A kérdés tizenöt évvel ezelőtt egy nemzetközi vizsgálat része lett volna, de az intézetben finanszírozási szempontból is hasznos lett volna ismernünk az intenzív osztályos tartózkodás alapvetően meghatározó faktorát/faktorait. A kutatások kiindulási időszakában újszerű megközelítésnek számított, hogy a vizsgált tényezőket a pácienssel kapcsolatosan preoperatíván fennálló, intraoperatív (procedurális) és a kettő „következményeként” létrejövő posztprocedurális változókként elemeztük. Műtét előtt tudjuk például, hogy pontosan milyen műtétet tervezünk, akut vagy tervezett műtétről van szó, tájékozottak vagyunk az esetleges genetikai szindrómáról, tracheomaláciáról stb.. Az egyes műtét során fellépő vérzésmennyiség, az inotróp vagy a transzfúziós igény, a szervek válasza (pl. a vese) a műtéti stresszre vagy a keringés alkalmazkodása a megváltozott keringéshez már nem becsülhető ilyen egyértelműen. Például az elhúzódó CPB is ilyen tényező lehet, ez már nem feltétlenül azonos még ugyanazon műtét típusok esetén sem. Sőt, a beteg és a műtét (patient and procedure) „hasonlósága” mellett egy-egy akut vesekárosodás vagy egy neurológiai szövődmény további független tényezőként jelenik meg a szövődmények kialakulásában. A kutatásunkban alkalmazott kérdésfelvetési és elemzési módszert viszont alkalmasnak találtuk a további adatokkal bővülő adatbázis elemzésére is, és a talált független tényezőket (pl. transzfúzió, vesekárosodás, folyadék túltöltés) mind-mind külön-külön is megvizsgáltuk a későbbiekben.

Adataink elemzésével igazoltuk, hogy közepes időtartamra, tehát 61 óránál hosszabb időre főként a műtéttel összefüggő tényezők (a transzfúzió mennyisége, a hosszabb CPB, a pozitív folyadék egyensúly) miatt volt szükség, az ébredési reakció késleltetésével stabilabb kardiorespiratórikus állapotot biztosíthatunk. Ugyanakkor a 7 napon túli lélegeztetésnél már a szövődmények kialakulása (reoperáció, neurológiai károsodás vagy pulmonális hipertóniás krízis) volt a legfőbb ok. Bár az elhúzó gépi lélegeztetést igénylő betegek perioperatív jellemzői nem változtak az elmúlt tizenhárom év alatt (Monteverde és mtsai., 2011), (Tabib és mtsai., 2016), a korai extubálás egyre elterjedtebbé vált a gyermek szívsebészetben is. Megfelelő, gyors és vérmentes sebészeti technikával, normotermiás bypasssal, verő szíven végzett műtétekkel először a Fontan műtéteknél lehetett jelentősen csökkenteni a szövődményeket (Mutsuga és mtsai., 2012), majd a nagy volumenű centrumokban a Fallot tetralógia után is sikeresen extubálták a betegeket 6 órán belül (Mahle és mtsai., 2016).

Napjainkban már az asztalon is történik extubálás egyszerűbb műtétek után, sőt, néhány centrumban már Norwood műtéten átesett újszülötteket is extubálnak a műtőben (Akhtar és mtsai., 2019b). Így csökken a szövődmények előfordulása, a szervezet gyorsabban alkalmazkodik a korrigált keringéshez, az enterális táplálás is korábban megkezdhető. Egy indiai tanulmányban 5 év alatt 448 beteg 85%-át sikeresen extubálták az asztalon (Joshi, Aggarwal, Agarwal, Dinand, & Joshi, 2016). Ehhez persze nekünk is változtatnunk kellett a szokásainkon, hiszen csak azoknál a betegeknél lehet az extubálást megpróbálni, akik a műtét végén normotermek, akik kevés inotróp szert kapnak, és oxigenizációjuk megfelelő.

6.2. TRANSZFÚZIÓ ÉS VÉRVESZTÉS

A transzfúzió indikációja és a vérkészítmények, antifibrinolitikumok adása jelen tudásunk szerint nem annyira tényeken alapuló, mint amennyire szükség lenne volna rá. Ennek számos oka van. A véradással összefüggő legfontosabb tényezőket osztályozhatjuk beteggel kapcsolatos, műtéttel kapcsolatos és un. procedure related, azaz magával a folyamattal kapcsolatos faktorokra (Faraoni & Van der Linden, 2014). A műtét előtti alapos felmérés része a beteg anamnézise, hemoglobin szintje, véralvadási faktorainak és trombocitáinak mennyisége, a véralvadás gátló gyógyszerek ismerete (Cholette és mtsai., 2017). Ugyanakkor fontos az optimális műtét előtt felkészítés (eritropoetin szedése, aspirin elhagyása), vagy súlyos menorrhéa esetekben a fogamzásgátló szedése is megfontolandó lehet (Guzzetta, 2011).

Az intraoperatív vérmentő vagy a vértakarékos eljárások közé tartozik a kardiopulmonális bypass rendszer (és a feltöltő folyadék) volumenének csökkentése, a biztonságos hemoglobin szint CPB alatti fenntartása, antifibrinolitikumok adása. Bár a transzfúziót befolyásoló egyik legfontosabb tényező a kor, de ismerjük azokat a tanulmányokat, és saját cikkünkben is rámutattunk arra, hogy a sebész vagy az aneszteziológus személye is (pozitív vagy negatív) tényezője lehet a transzfúzió menedzsmentjének (Faraoni és mtsai., 2017). A kezdeti kecsegtető eredmények ellenére sem a műtét alatti ultrafiltráció, sem a műtét utáni ultrafiltráció nem javította a kimenetelt (Kuratani és mtsai., 2011). Hasonló eredményekre jutottunk a saját betegcsoportunkban

is (Székely és mtsai., 2009). Ennek magyarázata talán az is lehet, hogy az ultrafiltráció nemcsak a pro- hanem az antiinflammatorikus anyagokat is kiszűri.

A jelenlegi guideline-ok, bár hangsúlyozzák a restriktív transzfúziós politika hatásosságát, továbbra sem kínálnak hemoglobin célértékeket sem a cianotikus, sem a cianózis nélküli betegcsoportban. Abban azonban egybeesnek a mi vizsgálataink tapasztalataival, hogy a dinamikus véralvadási monitorizálás és a tromboelasztográfok ágy melletti használata mellett elkerülhető a fölösleges véradás (Faraoni, Willems, Romlin, Belisle, & Van der Linden, 2015b). De a mi kutatásunk is hozzájárult a transzfúzió veszélyeinek pontosabb identifikálásához, és jelentős eredményünk annak a dokumentálása is, hogy a vér és véralkotók adása független összefüggést mutat a halálozással, az alacsony perctérfogat szindrómával, a pRIFLE AKI-val, a nonvaszkuláris légzési elégtelenséggel és az infekció előfordulásával. Ugyanakkor a transzfundált trombocita mennyisége csökkentette a légzési elégtelenség kialakulását.

6.3. APROTININ ALKALMAZÁSA

Az antifibrinolitikumok használata a vérszpórolás fontos tényezője. A perioperatív időszakban adott antifibrinolitikum meggátolja a fibrinolízist. A folyamatért felelős enzim a plazmin, amely a keringő inaktív plazminogénből keletkezik, melynek lizinkötő régiója a fibrinszálak lizin oldalláncaihoz kapcsolódik, és konformációváltozást hoz létre. A keletkezett plazmin egyik tulajdonsága, hogy lebontja a fibrint, de lizinanalógok (azaz tranexámsav, ϵ -aminokapronsav vagy aprotinin) adása ezt a hatást felfüggeszti (Fergusson és mtsai., 2008). Az aprotinin és a tranexámsav között az a legnagyobb különbség, hogy az aprotinin a felszabadult, keringő lizinek mellett is képes a fibrinolízis csökkentésére, míg ugyanez nem igaz a tranexámsavra vagy az ϵ -aminokapronsavra. Ugyanakkor az aprotinin nem alkalmazható az expozíciót követően egy éven belül. A felnőtt irodalomban beszámoltak a kreatinin szint átmeneti öt napig tartó emelkedéséről, ami aztán visszatér a kiindulási értékre. Tekintettel arra, hogy a jelenlegi AKI klasszifikáció pont a kreatinin értéket használja az AKI meghatározására, ez a tulajdonság problémás lehet. (De Hert, 2015) Bár abban minden kutatócsoport megegyezett, hogy az aprotinin a legerősebb vérzéscsökkentő a három szer közül (Walkden, Verheyden, Goudie, & Murphy, 2013), de az aprotinin vesediszfunkciót okozó szerepe, vesepótló kezelést vagy mortalitást fokozó hatása tekintetében már távolról sem egységes az irodalom (Székely, Lex, & Merkely, 2014), (Howell, Senanayake, Freemantle, & Pagano, 2013).

A fellelhető gyermek szívsebészeti vizsgálatok dokumentációjában – hasonlóan a mi tanulmányunk eredményeihez – az aprotinin adása nem volt közvetlen összefüggésben sem a mortalitással, sem a dialízis igényével (Guzzetta, 2011). A mi statisztikánkban propensity szkórral kiegyenlített többváltozós modellek szerepelnek.

Az elmúlt két évtizedben – pontosan az aprotinin történetén keresztül – végigkövethetők voltak a jelen olyan vívmányai, mint a postmarketing gyógyszerелеmzés fontossága, a gyógyszergyárak által szponzorált tevékenységek azonosíthatósága vagy a kutatás etika és metodika szigorodása (Hutton és mtsai., 2012). Így lehetséges, hogy újra előtérbe kerülhet az aprotinin ismételt alkalmazása Magyarországon is.

6.4. AZ AKUT VESEKÁROSODÁS SZÖVŐDMÉNYEI

Az AKI kialakulásához vezető rizikófaktorok gyermek szívsebészeti beteganyagban nem egyeznek meg a felnőtt szívsebészeti vagy az általános gyermekgyógyászati intenzív terápiából ismert tényezőkkel (Chiravuri és mtsai., 2011). A mi vizsgálati eseteinkben a CCI csökkenésének leggyakoribb oka az alacsony életkor, az alacsony perctérfogat és a hosszú kardiopulmonális bypass idő, illetve ezen tényezők együttes fennállása. A 120 percnél hosszabb ideig tartó CPB miatt nemcsak a gyulladásos reakció súlyosbodik, hanem a nagy kiterjedésű idegen felület és a rollerpumpa mechanikus hatása is szerepet játszanak az alvadási faktorok fokozottabb elhasználódásában, valamint a vér alakos elemeinek sérülésében (Pedersen és mtsai., 2007). Propensity szkórral végzett vizsgálatunkban nemcsak a fenti rizikófaktorokat találtuk rizikófaktoroknak, hanem az egykamrás keringést, a RACHS-1 operatív súlyossági besorolást, a preoperatív intenzív osztályos tartózkodást, a cianózist, a korábbi szívműtétet és a pulmonális hipertóniát is. A cianózis az a rizikófaktor, amely önmagában is károsítja a vesét (Dittrich és mtsai., 2001), valószínűleg a fokozott vér-viszkozitás miatt.

Vizsgálataink alapján arra a következtetésre jutottunk, Zappitelli azonos időszakban szerzett következtetéseivel egyetértve, hogy az AKI jóval gyakrabban fordul elő, mint a dialízist igénylő AKI, de a szövődmények előfordulása már dialízis nélküli AKI esetében is lényegesen gyakoribb a közvetlen posztoperatív időszakban. Ugyanakkor, a műtét előtt a rizikófaktorok (proteinuria, csökkent CCI) lényegesen ritkábban fordulnak elő, a gyermekeknél, mint felnőtteknél (Zappitelli és mtsai., 2009).

A RIFLE-R és I csoportok esetén felmerül a renális angina fennállta (Basu, Chawla, Wheeler, & Goldstein, 2012), ami azt jelenti, hogy a szervezet „igényei” a folyadék elimináció és méregtelenítő funkciók tekintetében átmenetileg meghaladják a vese teljesítőképességét. A renális angina fogalmát Goldstein és Chawla vezette be – az angina pectoris-hoz hasonlítva a kórképet. Vizsgálatunkban is jól látható, ha együttesen ábrázoljuk a napi, kumulatív folyadékkegyensúlyt, valamint a vizeletmennyiséget a RIFLE kategóriák szerint, hogy a folyadéktöbblet 24-48 órával később ürül ki, mint az AKI nélküli csoportban. A RIFLE-F csoportban ez azért nem jellemző, mert a dialízis „segít” a folyadék eltávolításában.

6.5. AKI OSZTÁLYOZÓ RENDSZEREK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

Korábbi vizsgálatunk eredményei alapján a CCI alapú, gyermekekre validált pRIFLE rendszer mutatta a legnagyobb szenzitivitást a vesekárosodás korai jelzésére, aminek gyakorlati fontosságát talán nem hangsúlyoztuk eléggé. A posztoperatív vesekárosodás besorolási rendszereinek korcsoportonkénti összehasonlítása során, eredményeink alapján, a pRIFLE módszer – összemérve az AKIN és KDIGO rendszerrel – csecsemők esetén jelentősen jobb prediktív karakterisztikát mutatott a mortalitás valószínűsítésében és az RRT bevezetésének előrejelzésében, minden korcsoportban. Továbbá sikerült megmutatnunk, hogy a pRIFLE rendszer mindhárom súlyossági fokozatát elérő betegekben magasabb volt a korai posztoperatív folyadéktúltöltés mértéke.

.Azt, hogy a gyermekeknél fellépő vesekárosodás vizsgálatához a felnőttekétől eltérően, egyedi módon, a betegek korát és testméretét is figyelembe véve szükséges megbecsülni a CCI-t, Schwartz és munkatársai már 1987-ben leírták (Schwartz 1987). Az AKI kategóriák eloszlása a mi mintánkban nem volt egyenletes. Az ok a pRIFLE Failure kategóriájának egyik követelményében keresendő, az $eCCI < 35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ érték ugyanis nagyon közel áll az újszülöttek és csecsemők normálértékéhez, így már kis változások hatására is a Failure kategóriába csoportosítja őket a rendszer. $CCI < 35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ esetén, bármilyen hirtelen fellépő, fokozott veseműködést igénylő állapotban (SIRS, LOS, vazokonstrikció, vesetoxikus szerek expozíciója) a veseműködés súlyos zavarával kell számolnunk. A Failure csoportba való besorolás önmagában is független tényezővé vált a morbiditást illetően, de a Risk, valamint az Injury kategóriákhoz képest szignifikáns rizikónövekedést jelentett az egyéb vesepótló kezelés és a szövődmények tekintetében is. A KDIGO III kategóriájának 18 éves kor alattiakra vonatkoztatott definíciója tartalmazza a $CCI < 35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ kritériumot, s ezt sokkal értékesebb és hasznosabb megközelítésnek tartom, mint a KDIGO III kategóriájában a vesepótló kezelés (RRT) alkalmazásának CCI-től független besorolását.

A KDIGO megjelenéséig (közel tíz év) a különböző osztályozások összehasonlítása meghatározó fontosságú téma volt. A felnőtt szívsebészeti vizsgálatokhoz hasonlóan (Bagshaw, 2010), (Englberger és mtsai., 2011) a mi gyermek populációnkban is szignifikánsan több beteget határozott meg a pRIFLE és a KDIGO, mint az AKIN. Mindegyik kategorizálás esetében független kapcsolatot találtunk az adott kategorizálás legmagasabb, III fokozata és a mortalitás között, valamint szoros volt az összefüggés a morbiditással is. Ugyanakkor a vizelet mennyiségével meghatározott kritériumok nem használhatóak. Egy közel 15000 gyermeket elemző vizsgálatban az AKI előfordulása a pRIFLE osztályozás alapján 51,1% volt, a KDIGO 40,3%-ban sorolta be a betegeket, míg az AKIN a maga 37,3%-ával volt a legkevésbé érzékeny (Sutherland és mtsai, 2010).

Vizsgálatunk eredményei alapján a CCI alapú, gyermekekre validált pRIFLE rendszer mutatta a legnagyobb szenzitivitást a vesekárosodás korai jelzésére, szerintünk jelentős gyakorlati hasznossággal. A posztoperatív vesekárosodás besorolási rendszereinek korcsoportonkénti összehasonlítása során eredményeink alapján a pRIFLE módszer csecsemők esetén az AKIN és a KDIGO rendszerekhez képest jobb teljesítményt mutatott a mortalitás és (minden korcsoportban) az RRT bevezetésének előrejelzésében. Kutatásunk megmutatta továbbá, hogy a pRIFLE rendszer mindhárom súlyossági fokozatát elérő betegekben magasabb volt a korai posztoperatív folyadéktúltöltés mértéke (Toth, 2012, Lex, 2014).

A Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in Acute Kidney Injury (TRIBE-AKI) konzorcium a biomarker integrálásával szeretne javítani a gyermekkori vesekárosodás előrejelzésében (Coca és mtsai., 2018). Abban a gyermekgyógyászok többsége egyetért, hogy a kreatinin szint mérése nem elegendő. Megjegyzem, a GFR becsléséhez nincs jó szemünk, pedig hasznos lenne a számított érték szerepeltetése a laborleleten. Ennek bevezetését mi is javasoltuk, azonban az adatok feltüntetését nem sikerült elérnünk. A biomarkerek alkalmazása a preoperatív időszakban jelentheti a rizikocsoport kiszűrését, de használható a posztoperatív progresszió jellemzésére is. (Zappitelli és mtsai., 2009). A cisztatin-C javíthat a műtét előtti AKI becslésen, de úgy tűnik, az AKI kialakulásában a műtét alatti és utáni történések sokkal meghatározóbbak

(Toda & Sugimoto, 2017). A posztoperatív időszakban az interleukin-8 megnövekedett vérszintje (de Fontnouvelle és mtsai., 2017), valamint a vizeletben a liver fatty acid binding protein emelkedése bizonyult az AKI progresszió markerének (Coca és mtsai., 2018). Ezekkel a problémákkal azért kell foglalkoznunk, mert az AKI szövődménnyel járó szívműtét után a további szövődmények is lényegesen gyakoribbak, és magasabb a hipertónia és a proteinuria előfordulása is az AKI után (Greenberg és mtsai., 2016).

6.6. A FOLYADÉK TÚLTÖLTÉS HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

A folyadék túltöltést nem tárgyalhatjuk külön entitásként: az szorosan összefügg az AKI-val. A CPB egyrészt szisztémás gyulladásos folyamatokat indít meg a szervezetben – fokozott kapilláris permeabilitással, ödéma hajlammal, másrészt a műtét után kialakuló alacsony perctérfogat szindróma, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválásával együttesen csökkenti a vese perfúziós nyomását, emelve a vénás nyomást és a folyadék túlterhelést. Ha a folyamatot nem sikerül megállítani, további súlyos szervkárosodáshoz vezet (Kwiatkowski & Krawczeski, 2017). Először Sutherland írta le a folyadék túlterhelés kapcsolatát a mortalitással – folyamatos vesepótló kezelésben részesülő gyermekeknél (Sutherland és mtsai., 2010). Vizsgálatukban 10 %-nál nagyobb folyadéktöbblet számított jelentős morbiditási tényezőnek. Saját adataink is megerősítik a korábbi vizsgálatok utalását a túltöltött betegek csökkent vizeletelkiválasztására, ami vagy a globálisan endotél szinten jelentkező, vagy az AKI-hoz kötődő glomeruláris kapilláris diszfunkció eredménye lehet (Demirjian és mtsai., 2012). Ok-okozati bizonyítékok hiányában a jelen kutatásban is megfigyelt összefüggések is csak a korai folyadék túltöltés felismerésének fontosságát jelzik, azt azonban kijelenthetjük, hogy a klinikailag releváns túltöltés mértéke a gyermek szívsebészeti posztoperatív időszakban valószínűleg 10% alatt van. Elhunyt betegeink háromnegyedének a műtét napján mért legmagasabb folyadéktöbblete 6,03% volt.

A Goldstein és munkatársai által 2001-ben leírt definíciót használtuk mi is, mely az intenzív osztályos tartózkodás során bevitt és kiválasztott folyadékmennyiség alapján számol (Goldstein és mtsai., 2001). A folyadékegyenlegek napi utánkövetése nem egyszerű, és bár az intenzív osztályos rutin-észleléshez hozzátartozik, jónéhány kalkulációs hibalehetőségre és a nem mérhető folyadékvesztés pontatlan becslésére kell számítani, de fontos hátránya az is, hogy nem veszi figyelembe a beteg preoperatív – vagy a kórházi tartózkodást megelőző – folyadék státuszát. A folyadékegyenleg utánkövetésének másik módszere a betegek súlyának folyamatos mérése (Selewski és mtsai., 2017), (Hazle és mtsai., 2013). Egy friss metaanalízis szerint a beteg súlyának mérése sokkal pontosabban becsli meg a folyadéktöbblet mértékét, mint a bevitel és vesztés alapján számított módszer (Raina és mtsai., 2018). Magam is egyetértek ezzel az eredményeken alapuló felvetéssel, de a mi vizsgálatunk időpontjában nem álltak rendelkezésre ilyen ágyak.

A folyadék túlterhelés, az alacsony perctérfogat és az AKI együttes fennállása esetén alkalmazzuk a vesepótló kezelést, de ennek optimális időzítése továbbra is a lényeges pontja a kezelésnek. Úgy tűnik, a proaktív eljárások (mint a peritoneális dialízis idő előtti alkalmazása vagy a modifikált ultrafiltráció) nem hoztak egyértelműen pozitív eredményeket (Saini, Delius, Seshadri, Walters, & Mastropietro, 2012), (Ryerson és mtsai., 2015). Az RRT választandó modalitásáról (peritoneális, intermittáló vagy folyamatos hemodialízis) ellentmondásos adataink vannak, azonban az extrakorporális

folyamatos vesepótló kezelések száma a gyermek intenzív ellátásban is növekvő tendenciát mutat (Pedersen és mtsai., 2007). Mindenki egyetért abban, hogy gyógyszeresen nem uralható vesediszfunkció, instabil keringés esetén a dialízis mihamarabbi elkezdése szükséges (Cortina és mtsai., 2018).

Az újszülötteken végzett újabb vizsgálatok jól mutatták a kapcsolatot a születés utáni folyadék túltöltés, a megnövekedett lélegeztetési nyomás, a tüdő folyadék akkumulációja és a bronchopulmonális diszplázia között (Oh és mtsai., 2005). Mivel a pontos, mindenképpen kezelendő pontokat még nem találtuk meg, feltételezzük, hogy fontos lehet a folyadék mennyisége mellett annak összetétele, ozmolaritása stb. is (Hanart és mtsai., 2009). A gyermek szívsebészeti kontextusban nem elhanyagolható a vérkészítményadás a korai perioperatív időszakban. A jelenlegi guideline-ok az egyénre szabott kezelést ajánlják, hiszen a folyadék válaszkészség nem egyforma a betegek között, sőt, időbeli különbségek is lehetnek ugyanannál a személynél, például más a hatás az első hat órában, és más a második napon. (Gan, Cannesson, Chandler, & Ansermino, 2013).

Érdemes felhívni a figyelmet Akcan-Arikan tanulmányára, aki Fluid Overload Kidney Injury Score (FOKIS) rizikóbecsléssel megpróbálta egyszerre a folyadék túltöltés és az AKI rizikófaktorait együttesen számba venni általános gyermek intenzív populáción (Akcan-Arikan, Gebhard, Arnold, Loftis, & Kennedy, 2017). A súlyossági pontokban a pRIFLE szerinti CCI súlyossága, a vizeletmennyiség, a folyadék túlterhelés (%-ban kifejezve) és a nefrotoxikus gyógyszerek adása szerepeltek. Saját anyagunkban a folyadék túltöltés létrejöttének vizsgálata során a magasabb kreatinin szintet és inotróp igényt, a korai posztoperatív vérvesztést, valamint az alacsony perctérfogat szindróma megjelenését azonosítottuk, mint a folyadék túlterhelést magyarázó rizikófaktorokat. De egyúttal azt is megfogalmaztuk: nagy a valószínűsége, hogy a gyermek szívsebészeti beteganyagban a FOKIS skórrendszert ki kellene egészíteni az inotróp szerek dózisával és a transzfúzió mennyiségével.

6.7. INFЕКЦИÓ ÉS KOLONIZÁCIÓ VIZSGÁLATA

Az adatbázisban elemzett infekció és kolonizáció kutatásunk egyik mellékvonala volt. Közismert, hogy a perioperatív időszakban fellépő infekció súlyos szövődmény, mely meghosszabbítja az intenzív osztályos tartózkodást, emeli a költségeket és növeli a mortalitást. A kolonizáció ezzel szemben nem okoz szöveti károsodást és szepszist. A propensity skórral kiegyenlített modellben azt találtuk, hogy infekció esetén nagyobb a gyulladásos reakció mértéke, a kolonizáció ezzel szemben leggyakrabban a centrális vénás kanülnél jelentkezik, és gyakrabban okozza Gram pozitív baktériumok, főleg koaguláz negatív *Staphylococcus aureus* fajok. Az infekcióra pozitív hemokultúra jellemző. Vizsgálatainkban a szepszis előfordulása hasonló volt a nemzetközi irodalomban közltekkel. A kórházi fertőzések előfordulása 10-31% között mozog, ezek közül a véráram és a sebfertőzés a leggyakoribb. (Taylor & Shekerdemian, 2016).

Az International Quality Improvement Collaborative (IQIC) for Congenital Heart Surgery nevű konzorciumot 2007-ben hozták létre azzal a céllal, hogy lecsökkentsék a

mortalitást és morbiditást szívműtétek után a közepes és alacsony jövedelmű országokban. A pakisztáni tanulmány kiemeli, hogy az irányelvek és protokollok alkalmazása lényegesen csökkenti a posztoperatív infekciók előfordulását (Khan és mtsai., 2017). A tanulási folyamat eredményeként az infekciók száma 30%-ról 1%-ra csökkent, és a mortalitás 9%-ról 6%-ra. A legfontosabb irányelvnek azt tekintik, hogy szepszis gyanúja esetén az összes guideline-t egyszerre kell alkalmazni az első órában.

6.8. DOWN-SZINDRÓMA KÓROKI SZEREPÉNEK TANULMÁNYOZÁSA

A Down-szindrómás gyermekeknél gyakori (kb 50%-os) a szívfejlődési rendellenesség előfordulása, s ezek túlnyomó része bal-jobb sönttel járó vícium (kamrai sövényhiány, komplett atrioventrikuláris szeptum defektus). A nagy adatbázisban a szövődményeket összehasonlítva magasabb volt a Down-szindrómás betegeknél a low output szindróma előfordulása, hosszabb gépi lélegeztetést igényeltek, és gyakoribb volt az infekciós szövődmény is. Ezt azonban nem sikerült bizonyítanunk propensity szkórral kiegyenlített analízisünkben. Bár a Down szindrómás betegeknél a CCI és a trombocita szám alacsonyabb volt az első három posztoperatív napban, ez nem okozott fokozott szövődmény rátát. Hasonló eredményekre jutottak a National Surgical Quality Improvement Program Pediatric 91 478 beteget tartalmazó adatbázisának vizsgálatánál is, ahol 1458 Down szindrómás beteg adatait elemezték. Arra a következtetésre jutottak, hogy a Down szindrómás betegnél észlelt magasabb szövődmény arány a nagyobb komorbiditással magyarázható (vontatott neurológiai fejlődés, táplálási nehézségek, stb.), (Bartz-Kurycki és mtsai., 2018). Egy másik vizsgálat a pulmonális hipertóniát teszi felelőssé az elhúzódó gépi lélegeztetésért Down szindrómában (Nasser, Mesned, Mohamad, & Kabbani, 2018).

6.9. CHYLOTHORAX ÁLTAL OKOZOTT SZÖVŐDMÉNYEK VIZSGÁLATA

Ugyanígy kíváncsiak voltunk egy ritkán előforduló, de annál súlyosabb szövődményekkel járó kórképre, a chylothoraxra. Tíz év alatt 48 beteg szenvedett chylothoraxban. A nyirokfolyás átlagosan a hetedik nap jelentkezett, és propensity szkórral kiegyenlített analízisünk eredményeként a chylothoraxos csoportban hosszabb volt a lélegeztetési igény és a kórházi tartózkodás ideje. Eredményeink nem különböztek lényegesen a chylothoraxról megjelent eddigi publikációk eredményeitől, sem a gyógyszeres (Soto-Martinez & Massie, 2009), sem a sebészi ellátást tekintve (Caverly, Rausch, Da Cruz, & Kaufman, 2010). Ugyanakkor hosszú távú utánkövetés során azt találtuk, hogy a chylothorax ugyanannál az egyénnél nem fordul elő még egyszer, és hogy hosszú távú szövődmények tekintetében a chylothoraxos betegek életkilátásai hasonlóak a komplex műtéten átesett kontrollcsoportéhoz. Az utánkövetés azonban felhívja a figyelmet arra is, hogy az összetett szívműtéten átesett betegeknél beleértve a chylothoraxos csoportot is igen magas a neurológiai (mind szervi, mind fejlődési elmaradottság miatti)

szövődmények előfordulása, valamint a rekeszparézisek és az ismételt-tervezett műtétek száma.

6.10. Az Inszulin és az infúzió cukortartalmának kapcsolata a posztoperatív kimenetellel

Felnőtteknél szívsebészeti műtét után a posztoperatív hiperglikémia szintje összefüggést mutatott a nem diabeteszes betegek mortalitásával. (Székely, 2011) Gyermekek szívműtétek után is vizsgálták a hiperglikémia és a morbiditás kapcsolatát (Blinder és mtsai., 2017). Szoros vércukor kontroll (4,4-6,1mmol/l) csökkentette az infekciók előfordulását (Gaies és mtsai., 2013). Saját eredményeink alapján az inzulinnal nem kezelt csoportban a műtét napján mért maximum vércukorszint független összefüggést mutatott a kombinált morbiditással, míg az inzulinnal kezelt csoportban a vércukorszint nem volt független kapcsolatban a morbiditással az illesztett modellben. A magas cukortartalmú infúzió esetén gyakoribb volt a LCOS, pulmonális szövődmény és infekció előfordulása. Bár a hiperglikémiával foglalkozó kutatásaink igen ígéretesek voltak tíz évvel ezelőtt, az adatbázis felállítása során két lényeges kezelési elv megváltozott: a posztoperatív időszakban adott cukortartalmú infúzió mennyiségét lecsökkentettük 10%-osról 5%-osra, és a mg% mérésről a mmol/l alapú vércukormeghatározásra tértünk át így eredményeink nehezebben összehasonlíthatók az irodalmi adatokkal.

6.11. HEMODINAMIKA MÉRÉSE EGY ÉVES KOR ALATT

A volumetriás mérések jelentőségéről több mint 20 éve jelentek meg az első cikkek (Tibby, Hatherill, Marsh, & Murdoch, 1997), de a katéterek invazivitása, az artéria femoralis kanülálás fokozott infekció veszélye, az alsó végtagi artériák elzáródásának veszélye, illetve az artéria femoralis gyakori igénybevétele (érfestéses katéterezés) miatt nem bizonyult optimális monitorizálási eljárásnak. Eredményeink alátámasztották, hogy a klinikai kép és a nyomásmérésen alapuló vizsgálatok nem mutatnak összefüggést a volumetriás értékekkel (Tibby és mtsai., 1999), ugyanakkor a volumetriás értékek szoros összefüggést mutatnak a nátriuretikus peptidok és a CCI alakulásával Breuer és mtsai., 2007), (Breuer és mtsai., 2011). Jelenleg transztorakális echokardiográfiával mért hemodinamikai adatokkal és nyomásgörbékkel monitorizálunk a közvetlen posztoperatív időszakban, de a jövőben fontos lenne olyan noninvazív, folyamatosan mérő monitorok kidolgozása, amely a perctérfigatról illetve a szervezet extravaszkuláris víztartalmáról szolgáltatna információt.

6.12. OXIGÉNSZÁLLÍTÁS ÉS OXIGÉNFOGYASZTÁS MÉRÉSE EGY ÉVES KOR ALATT

Az szöveti oxigénszállítás optimalizálása és annak becslése nagyon fontos része a perioperatív időszaknak. A "fekete dobozról" azonban csak közvetett információink vannak. Különösen fontos megjegyezni, hogy a CHD betegek keringését egyaránt jellemezheti a nem teljesen zárt keringés (söntök, szisztemo-pulmonális kollaterálisok jelenléte), a poliglobúlia (Newburger és mtsai., 2008), a szervezet fokozottabb hipoxiaturó

képessége és alkalmazkodása a hipoxiához, és természetesen az életkori sajátságok is egyszerre lehetnek befolyásolók (Dittrich és mtsai., 2001). Ezeknek a tényezőknek a mikrocirkulációt érintő egyes hatásairól nagyon kevés információ áll rendelkezésre (Soto-Martinez & Massie, 2009), (Li és mtsai., 2000).

Az általunk elemzett betegcsoportban is csak azokat a betegeket vizsgálhattuk, akik teljes korrekciót kaptak műtétjük során (Grindheim, Eidet, & Bentsen, 2016). Az első posztoperatív 72 órában az oxigénszállítás javult, az arteriovenozus széndioxid differencia csökkent. A DO_2 , VO_2 , OER változásai alapján a korai időszak oxigén dependenciáját feltételezzük. A $S_{cv}O_2$ és a $P_{va}CO_2$ változása párhuzamos volt, ez arra utalt, hogy szöveti szinten a sejtek oxigént vesznek fel és széndioxidot termelnek. Az anerob irányba tolódó szöveti metabolizmus tehát hamarabb felismerhető és így az acidosis és laktát megjelenése előtt kezelhető. A mi CPB utáni értékeink hasonlóak az irodalomban található más kalorimetriás vizsgálatokhoz. Ez a módszer (azaz az oxigénfogyasztás kiszámolása) segíthet a betegek aktuális táplálási tervének felállításában is (Smallwood, Walsh, Bechard, & Mehta, 2015), de akut esetben alkalmas lehet azoknak a betegre jellemző egyedi hemodinamikai paramétereknek a meghatározására, ami a beteg számára nem biztosítja a megfelelő oxigén ellátást.

7. ÖSSZEFOGLALÁS, EREDMÉNYEINK KLINIKAI HASZNOSÍTÁSA

Egy mondatként összefoglalva: az elmúlt húsz évben megpróbáltuk szisztematikusan elemezni azoknak a szövődményeknek a rizikófaktorait, amelyeket betegeink kezelése során figyelembe kell vennünk, és elmondhatjuk, sikerült olyan összefüggésekre is rávilágítanunk, amelyek megváltoztathatóak, amelyeknek hatásereősége csökkenthető, vagy a terápia célzott megváltoztatásával hatásuk akár meg is szüntethető. Megnyugtató, hogy e a tapasztalatainkat a publikációink nyomán más kutató és gyógyító centrumok is hasznosítják, továbbfejleszthetik.

Ilyen fontos összefüggésnek tartom a transzfúzióval összefüggő analízisünk eredményeit is, amely reményeink szerint hozzájárulhatott olyan modernebb koncepciók és irányelvek kialakításához, továbbgondolásához, mint amilyen a célzott kivizsgálás, vagy a vérzés esetén kidolgozott protokollok követése (Faraoni, Willems, Romlin, Belisle, & Van der Linden, 2015a). Szintén fontos mérföldkőnek tartom az elmúlt két évtized tükrében az antifibrinolitikumok szigorúbb indikációinak általunk is megfogalmazott felállítását. Az aprotinin története elősegítette a kutatásban szigorodó standardizált kutatási munkafolyamatok megalkotását és standardizálását, valamint a gyógyszeralkalmazásban használt posztmarketing vizsgálatok szükségességét (Howell és mtsai., 2013).

Egyes tanulmányaink mára, az idő múlásával túlhaladottnak tűnnek (lélegeztetés), mert az extubálás „siettetésével” bizonyos szövődmények előfordulását csökkenteni lehet. De ugyanakkor a vizsgálataink azt is mutatják, hogy a hosszú távú lélegeztetés bizony továbbra is a gyermek szívsebészeti populáció legalább 15 %-át érinti, és a mai, „aktuális” rizikófaktorok megegyeznek a régebbi tényezőkkel.

A vesekárosodással foglalkozó kutatásaink során elsőként sikerült rámutatnunk az AKI kóroki szerepére a műtét utáni időszakban. Az is fontos megállapításunk volt, hogy a vesekárosodás klasszifikációja a vesepótló kezelés számbavétele nélkül kevésbé szenzitív, mint a pRIFLE kategóriák, és hogy a korcsoportok szerinti összehasonlításban a csecsemő, újszülött korban a legproblémásabb a kategóriába sorolás. Ez valószínűleg azért van, mert az újszülöttek s a néhány hónapos betegek CCL-e nagyon közel van a normális határhoz, így feltételezzük, hogy a csökkent CCI és gyenge detoxikáló képesség összefüggésben lehet a vesekárosodás kialakulásával, amit enyhe formában renális anginának is nevezünk.

Ehhez a témához szorosan kapcsolódik a folyadék túltöltés témaköre is. Tanulmányainkban nagyszámú beteget tartalmazó adatbázison elemezve tudtuk megfogalmazni és pontosítani a folyadéktúltöltés kapcsolatát a mortalitással és a kardiális, renális szövődményekkel. Arra is rámutattunk, hogy a rizikófaktorok nem egyeznek meg sem az általános gyermek intenzív beteganyag sem a felnőtt szívsebészeti betegek rizikófaktoraival.

Korábbi eredményeink rávilágítottak a perctérfogat szoros kapcsolatára a vese diszfunkcióval és a natriuretikus peptide emelkedésével (Breuer és mtsai., 2007). A

volumetriás vizsgálatok értékei jól korrelláltak a transztorakális echokardiográfiás paraméterekkel, de nem mutattak összefüggést a nyomásmérésekkel, vagyis kijelenthettük, hogy a perctérfogat becslése elengedhetetlen. Az oxigén fogyasztásával foglalkozó kutatásunk pedig szoros összefüggést talált az oxigenfogyasztás és a széndioxid termelés között, és ezek az elemzéseink felvetik a korai posztoperatív időszak oxigéndependenciáját is.

Végül egy kutatási célról, amelyet megfogalmazni a vizsgálatok alapján lehetséges volt, de – bár szerettem volna bizonyítani – eleddig az még nem sikerült: A chylothoraxszal kezelt betegek elemzése során észleltük, hogy a hosszú távú kimenetel komplex szívműtéten átesett betegeknél bizony távolról sem kielégítő, vagy megnyugtató. Sok beteg szenved maradványtünetekkel, s egyszerűen fogalmazva: rosszak az iskolai teljesítmények. 2014-ben egy részletes kérdőívet töltöttünk ki a korábban, csecsemőkorban osztályunkon operált betegekkal és szüleikkel. S bár az elsődleges eredmények a viselkedéssel kapcsolatban nem olyan aggasztóak, mint feltételezhetnénk, azt ki kell jelentenünk, hogy továbbra sem szabad elhanyagolni a betegek szoros követését a kórházból távozás után. A maradványtünetek visszamenőleg is figyelmeztetnek és tanítanak minket.

8. A DOLGOZAT LEGFONTOSABB ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSAI

- A lélegeztetés időtartamával foglalkozó vizsgálatainkban azt találtuk, hogy megnyúlt intervallumra, tehát 61 óránál hosszabb időre főként a műtéttel összefüggő káros hatások szövődményeinek megelőzése miatt volt szükség (transzfúzió mennyisége, hosszabb CPB, pozitív folyadékgyengesúly). Ugyanakkor a 7 napon túli lélegeztetésnél már a szövődmények kialakulása (reoperáció, neurológiai károsodás pulmonális hipertóniás krízis) volt az indok.
- Kutatásunk hozzájárult a transzfúzió veszélyeinek pontosabb identifikálásához, és jelentős eredményünk annak dokumentálása, hogy a vér és véralkotók adása független összefüggést mutatott a halálozással, az alacsony perctérfogat szindrómával, a pRIFLE AKI-val, a nonvaszkuláris légzési elégtelenséggel és az infekció előfordulásával. A vörösvértestek adása összefüggött az alacsony perctérfogat szindrómával, a nem vaszkuláris légzési elégtelenség előfordulása pedig a FFP és VVT adásával mutatott korrelációt. Ugyanakkor a trombocita mennyisége csökkentette a légzési elégtelenség kialakulását.
- Az aprotinin adása nem volt közvetlen összefüggésben sem a mortalitással, sem a dialízisigénnyel, sem a pRIFLE-AKI vesekárosodással. A mi statisztikánkban propensity szkórral kiegyenlített többváltozós modellek szerepelnek.
- A gyerek populációinkban is szignifikánsan több vesekárosodott beteget határozott meg a pRIFLE és a KDIGO, mint az AKIN. Mindegyik kategorizálás esetében független kapcsolatot találtunk az adott kategorizálás legmagasabb fokozata és a mortalitás között, valamint szoros volt az összefüggés a morbiditással is. Ugyanakkor a vizelet mennyiségével meghatározott kritériumok nem használhatóak.
- Vizsgálatunkban jól megfigyelhető, hogy a kumulatív folyadékgyengesúlya pRIFLE Risk és Injury csoportjaiban 24-48 órával később ürül ki, mint az AKI nélküli csoportban. A RIFLE-F csoportban ez azért nem jellemző, mert a dialízis „segít” a folyadék eltávolításában.
- A posztoperatív vesekárosodás besorolási rendszereinek korcsoportonkénti összehasonlítása során, eredményeink alapján, a pRIFLE módszer – összemérve az AKIN és KDIGO rendszerrel – csecsemők esetén jelentősen jobb teljesítményt mutatott a mortalitás valószínűsítésében, 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.
- Vizsgálatunk eredményei alapján bemutattuk, hogy a szív-műtéten átesett gyermekek esetén a korai posztoperatív folyadék túltöltés független prediktív tényezője volt több szövődménynek is. A műtét napján mért magasabb túltöltés független összefüggést mutatott a halálozás emelkedett rizikójával. A műtét napján mért, tehát korai pozitív folyadékgyengesúly 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 igényt, a korai posztoperatív vérvesztést és az alacsony perctérfogat szindróma megjelenését azonosítottuk, mint a folyadék túlterheléssel független összefüggésben lévő rizikófaktorokat.

- A propensity szkórral kiegyenlített modellben azt találtuk, hogy infekció esetén magasabb a gyulladásos reakció mértéke, a kolonizáció leggyakrabban a centrális vénás kanülnél jelentkezik, és gyakrabban okozzák Gram pozitív baktériumok, főleg koaguláz negatív Staphylococcus aureus fajok. Az infekciót, azaz gyulladásos reakciót kiváltó betegcsoportnál szignifikánsan gyakoribb volt a kórokozó kimutatása a véráramból.
- A chylothoraxos csoportban hosszabb volt a lélegeztetési igény és a kórházi tartózkodás ideje propensity szkórral kiegyenlített analízisünk szerint. Ugyanakkor hosszú távú utánkövetés során észleltük, hogy a chylothorax ugyanannál az egyénnél nem fordul elő még egyszer, és hogy kimenetele hasonló a kontrollcsoport eseteihez, melynek tagjai szintén komplex műtéten estek át, hasonlóan szövődményes posztoperatív időszakkal.
- Down-szindrómás gyermekek műtét utáni mortalitása és szövődményei nem különböznek a kontrollcsoportéhoz képest, propensity szkórral kiegyenlített vizsgálatainkban.
- A hemodinamikai mérések alapján elmondhatjuk, hogy a transzpulmonális termodilúcióval mért volumetriás értékek jól korreláltak a TTE paraméterekkel, de nem a a nyomásértékekkel.
- Oxigénfogyasztással foglalkozó kutatásunk pedig szoros összefüggést talált az oxigénfogyasztás és a széndioxid termelés között, s hogy a tapasztalatok felvetik a korai posztoperatív időszak oxigéndependenciáját is.

9. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Végül felhasználok a következő, dolgozat-záró bekezdéseket arra, hogy köszönetet mondjak azoknak a személyeknek, akik az elmúlt évtizedekben közel álltak hozzám, az életemhez vagy a tanulmányaimhoz, a munkámhoz vagy a gyógyító–oktató tevékenységhez, és tudatosan, hangsúlyosan támogatták azt, vagy egyszerűen csak a létezésükkel, a szeretetükkel segítettek engem abban, hogy ez az értekezés elkészülhessen. Köszönöm hát a családomnak, legelső helyen a gyógyszerkutatással, gyártással foglalkozó szüleimnek, Székely Dénesnek és Székelyné Zsiga Júliának, akik már nincsenek közöttünk: a tanítást és a gondviselő, erősítő jelenlétet, valamint köszönöm orvostestvéremnek, Székely Juditnak is a kitartó figyelmet meg a bátorítást. Köszönöm író, költő, szociológus férjemnek, Dr. Bakonyi Péternek az oltalmazó jelenlétet s az értő, megértő türelmet. Neki és külön kisfiamnak, a kerek 14 éves Samunak pedig, hogy végig mellettem álltak (helytálltak) ügyeleteim, külföldi, hazai kongresszusaim, átdolgozott hétvégéim idején.

Az első indítást a tudomány felé Hajós Ferenc Professzortól kaptam, még az Anatómiai Intézetben. Megköszönöm most is. Azután jelentős lépés volt előre a müncheni ösztöndíjas négy esztendő: Bernhard Becker Professzornak, Ulrich Jaennicke-nek és Peter Conzen Professzornak köszönhetek sokat.

Hazatértem után is sokat tanulhattam: a SOTE II. Gyermekklinikáján, majd utána a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Gyermekszívsebészeti Osztályán. Hálás köszönet jár Lozsádi Károly és Hartyánszky István Professzor Uraknak és Sági Erzsébet Osztályvezető Főorvos Asszonynak, hogy támogató együttműködésük mellett lefolytathattam jelen értekezésem klinikai tanulmányait, kutatásait. S itt kell elmondanom, hogy az osztály lelkiismeretes és szakértő dolgozóinak tudása, segítsége is hozzájárult az eredményekhez, valamint publikálhatóságukhoz. Ők azok, akik minden, a betegosztályokon folyó tudományos, kutatói munkában mindig névtelenek maradnak, miközben természetesen nélkülözhetetlenek.

Ismét főállást váltva a Semmelweis Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinikája vált a munkahelyemmé. Külön köszönöm tehát az újabb segítséget és támogatást Gál János Professzornak és Németh Endre Adjunktus Úrnak, és köszönettel emelem ki a klinikavezető Professzor és Rektor Merkely Béla nevét, aki mindig szinte kitüntető figyelemmel követte sok időt igénylő tudományos tevékenységemet.

De nem jöhetett volna létre e nagyobb lélegzetű munka kiváló TDK-s, PhD-s diákjaim együttműködése és szorgalma nélkül sem. Fontos megemlítenem dr. Breuer Tamás, dr. Lex Dániel, dr. Tóth Roland és dr. Fazekas Levente nevét és érdemeit, s azokat is, akik még sokat dolgoztak velünk a közös kutatásokban: Gergely Mihály, Cserép Zsuzsanna és Székely Edgár doktorokét. De elismerésem és köszönetem a még ifjabbaknak is: Holndonner-Kirst Enikőnek, Czobor Ráchel Nikolettnek, Nagy Ádámnak, Szabó Andrásnak, Sándor Áginak és Eke Csabának. Kedves Hallgatóim! Tietek a jövő!

10. IRODALOMJEGYZÉK

Akcan-Arikan, A., Gebhard, D. J., Arnold, M. A., Loftis, L. L., & Kennedy, C. E. (2017). Fluid Overload and Kidney Injury Score: A Multidimensional Real-Time Assessment of Renal Disease Burden in the Critically Ill Patient. *Pediatric Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001123>

Akcan-Arikan, A., Zappitelli, M., Loftis, L. L., Washburn, K. K., Jefferson, L. S., & Goldstein, S. L. (2007). Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney International*, 71(10), 1028–1035. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002231>

Akhtar, M. I., Momeni, M., Szekely, A., Hamid, M., El Tahan, M. R., & Rex, S. (2019a). Multicenter International Survey on the Clinical Practice of Ultra-Fast-Track Anesthesia with On-Table Extubation in Pediatric Congenital Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 33(2), 406–415. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.07.006>

Bagga, A., Bakkaloglu, A., Devarajan, P., Mehta, R. L., Kellum, J. A., Shah, S. V, ... Acute Kidney Injury Network. (2007). Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 22(10), 1655–1658. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0565-4>

Bagshaw, S. M. (2010). Diagnosis and classification of AKI: AKIN or RIFLE? *Nature Reviews Nephrology*, 6(2), 71–73. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2009.225>

Bartz-Kurycki, M. A., Anderson, K. T., Austin, M. T., Kao, L. S., Tsao, K., Lally, K. P., & Kawaguchi, A. L. (2018). Increased complications in pediatric surgery are associated with comorbidities and not with Down syndrome itself. *Journal of Surgical Research*, 230, 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.04.010>

Basu, R. K., Chawla, L. S., Wheeler, D. S., & Goldstein, S. L. (2012). Renal angina: an emerging paradigm to identify children at risk for acute kidney injury. *Pediatric Nephrology*, 27(7), 1067–1078. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-2024-5>

Bellinger, D. C., Wypij, D., du Plessis, A. J., Rappaport, L. A., Riviello, J., Jonas, R. A., & Newburger, J. W. (2001). Developmental and neurologic effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 121(2), 374–383. <https://doi.org/10.1067/mtc.2001.111206>

Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., Palevsky, P., & Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. (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. *Critical Care*, 8(4), R204. <https://doi.org/10.1186/cc2872>

Blinder, J. J., Asaro, L. A., Wypij, D., Selewski, D. T., Agus, M. S. D., Gaies, M., & Ferguson, M. A. (2017). Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery: A Secondary

Analysis of the Safe Pediatric Euglycemia After Cardiac Surgery Trial. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 18(7), 638–646. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001185>

Breuer, T., Skoumal, R., Horkay, F., Merkely, B., Ala-Kopsala, M., Leppäluoto, J., ... Székely, A. (2010). Strong relationship between NT-proXNP levels and cardiac output following cardiac surgery in neonates and infants. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 54(4), 502–509. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.02162.x>

Breuer, T., Gál, J., Hauser, B., Szatmári, A., Székely, A., Székely, E., ... Tóth, M. (2011). Transpulmonary thermodilution in neonates undergoing arterial switch surgery. *Pediatric Cardiology*. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9828-0>

Breuer, T., Sápi, E., Skoumal, R., Tóth, M., Ala-Kopsala, M., Vuolteenaho, O., ... Székely, A. (2007). N-terminal probrain natriuretic peptide level inversely correlates with cardiac index after arterial switch operation in neonates. *Paediatric Anaesthesia*, 17(8), 782–788. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2007.02256.x>

Caverly, L., Rausch, C. M., Da Cruz, E., & Kaufman, J. (2010). Octreotide Treatment of Chylothorax in Pediatric Patients following Cardiothoracic Surgery. *Congenital Heart Disease*, 5(6), 573–578. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2010.00464.x>

Chiravuri, S. D., Riegger, L. Q., Christensen, R., Butler, R. R., Malviya, S., Tait, A. R., & Voepel-Lewis, T. (2011). Factors associated with acute kidney injury or failure in children undergoing cardiopulmonary bypass: a case-controlled study. *Pediatric Anesthesia*, 21(8), 880–886. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2011.03532.x>

Cholette, J. M., Faraoni, D., Goobie, S. M., Ferraris, V., & Hassan, N. (2017). Patient Blood Management in Pediatric Cardiac Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, XXX(Xxx), 1. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002504>

Coca, S., Jia, Y., Wilson, F. P., Devarajan, P., Thiessen-Philbrook, H. R., Parikh, C. R., ... Greenberg, J. H. (2018). Biomarkers of AKI Progression after Pediatric Cardiac Surgery. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(5), 1549–1556. <https://doi.org/10.1681/asn.2017090989>

Cortina, G., McRae, R., Hoq, M., Donath, S., Chiletto, R., Arvandi, M., ... Butt, W. (2018). Mortality of Critically Ill Children Requiring Continuous Renal Replacement Therapy: Effect of Fluid Overload, Underlying Disease, and Timing of Initiation. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001806>

Costello, J. M., Goodman, D. M., & Green, T. P. (2006). A review of the natriuretic hormone system??s diagnostic and therapeutic potential in critically ill children*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 7(4), 308–318. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000224998.97784.A3>

D'Arienzo, D., Hessey, E., Ali, R., Perreault, S., Samuel, S., Roy, L., ... Zappitelli, M. (2019). A Validation Study of Administrative Health Care Data to Detect Acute Kidney Injury in the Pediatric Intensive Care Unit. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, 6, 205435811982752. <https://doi.org/10.1177/2054358119827525>

Das, B. (2018). Current State of Pediatric Heart Failure. *Children*, 5(7), 88. <https://doi.org/10.3390/children5070088>

De Hert, S., Gill, R., Habre, W., Lancé, M., Llau, J., Meier, J., ... Von Heyman, C. (2015). Aprotinin: Is it time to reconsider? The European Society of Anaesthesiology task force reports on the place of aprotinin in clinical anaesthesia *European Journal of Anaesthesiology*, 32(9), 591–595. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000284>

de Fontnouvelle, C. A., Greenberg, J. H., Thiessen-Philbrook, H. R., Zappitelli, M., Roth, J., Kerr, K. F., ... Krawczeski, C. (2017). Interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor Predict Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery. *Annals of Thoracic Surgery*, 104(6). <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.04.038>

Demirjian, S., Schold, J. D., Navia, J., Mastracci, T. M., Paganini, E. P., Yared, J.-P., & Bashour, C. A. (2012). Predictive Models for Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery. *American Journal of Kidney Diseases*, 59(3), 382–389. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.10.046>

Dittrich, S., Kurschat, K., & Lange, P. E. (2001). Abnormal rheology in cyanotic congenital heart disease--a factor in non-immune nephropathy. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 35(5), 411–415.

du Plessis, A. J., Jonas, R. A., Wypij, D., Hickey, P. R., Riviello, J., Wessel, D. L., ... Newburger, J. W. (1997). Perioperative effects of alpha-stat versus ph-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 114(6), 991–1001. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70013-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70013-8)

Englberger, L., Suri, R. M., Li, Z., Casey, E. T., Daly, R. C., Dearani, J. A., & Schaff, H. V. (2011). Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Critical Care*, 15(1), R16. <https://doi.org/10.1186/cc9960>

Faraoni, D., Emani, S., Halpin, E., Bernier, R., Emani, S. M., DiNardo, J. A., & Ibla, J. C. (2017). Relationship Between Transfusion of Blood Products and the Incidence of Thrombotic Complications in Neonates and Infants Undergoing Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 31(6). <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.04.039>

Faraoni, D., & Van der Linden, P. (2014). Factors affecting postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 9(1), 32. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-9-32>

Faraoni, D., Willems, A., Romlin, B. S., Belisle, S., & Van der Linden, P. (2015a). Development of a specific algorithm to guide haemostatic therapy in children undergoing cardiac surgery: a single-centre retrospective study. *European Journal of Anaesthesiology*, 32(5), 320–329. <https://doi.org/10.1097/EJA.000000000000179>

Farrar, A. (2018, December 1). Acute Kidney Injury. *Nursing Clinics of North America*. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.07.001>

Fergusson, D. A., Hébert, P. C., Mazer, C. D., Fremes, S., MacAdams, C., Murkin, J. M., ... BART Investigators. (2008). A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *The New England Journal of Medicine*, 358(22), 2319–2331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802395>

Flynn, J. T. (2002). Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. *Pediatric Nephrology*, 17(1), 61–69. <https://doi.org/10.1007/s004670200011>

Flynn, F. V., Lapsley, M., Sansom, P. A., & Cohen, S. L. (1992). Urinary excretion of beta 2-glycoprotein-1 (apolipoprotein H) and other markers of tubular malfunction in “non-tubular” renal disease. *Journal of Clinical Pathology*, 45(7), 561–567. <https://doi.org/10.1136/jcp.45.7.561>

Gaies, M. G., Jeffries, H. E., Niebler, R. A., Pasquali, S. K., Donohue, J. E., Yu, S., ... Thiagarajan, R. R. (2014). Vasoactive-Inotropic Score Is Associated With Outcome After Infant Cardiac Surgery. *Pediatric Critical Care Medicine*, 15(6), 529–537. <https://doi.org/10.1097/PCC.000000000000153>

Gaies, M. G., Langer, M., Alexander, J., Steil, G. M., Ware, J., Wypij, D., ... Agus, M. S. (2013). Design and rationale of Safe Pediatric Euglycemia after Cardiac Surgery (SPECS): a randomized controlled trial of tight glycemic control after pediatric cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med*, 14(2), 148–156. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31825b549a>

Gaies, M., Pasquali, S. K., Nicolson, S. C., Shekerdemian, L., Witte, M., Wolf, M., ... Pediatric Heart Network Investigators. (2019). Sustainability of Infant Cardiac Surgery Early Extubation Practices After Implementation and Study. *The Annals of Thoracic Surgery*, 107(5), 1427–1433. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.09.024>

Gan, H., Cannesson, M., Chandler, J. R., & Ansermino, J. M. (2013). Predicting fluid responsiveness in children: a systematic review. *Anesthesia and Analgesia*, 117(6), 1380–1392. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182a9557e>

Gaynor, J. W., Stopp, C., Wypij, D., Andropoulos, D. B., Atallah, J., Atz, A. M., ... International Cardiac Collaborative on Neurodevelopment (ICCON) Investigators. (2015). Neurodevelopmental outcomes after cardiac surgery in infancy. *Pediatrics*, 135(5), 816–825. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3825>

Goldstein, S. L., Currier, H., Graf Cd, Cosio, C. C., Brewer, E. D., & Sachdeva, R. (2001). Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics*, 107(6), 1309–1312.

Greenberg, J. H., Zappitelli, M., Devarajan, P., Thiessen-Philbrook, H. R., Krawczeski, C., Li, S., ... Parikh, C. R. (2016). Kidney Outcomes 5 Years After Pediatric Cardiac Surgery. *JAMA Pediatrics*, 170(11), 1071. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.1532>

Grindheim, G., Eidet, J., & Bentsen, G. (2016). Transpulmonary thermodilution (PiCCO) measurements in children without cardiopulmonary dysfunction: Large interindividual variation and conflicting reference values. *Paediatric Anaesthesia*, 26(4), 418–424. <https://doi.org/10.1111/pan.12859>

Guzzetta, N. A. (2011). Benefits and risks of red blood cell transfusion in pediatric patients undergoing cardiac surgery. *Pediatric Anesthesia*, 21(5), 504–511. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2010.03464.x>

Hanart, C., Khalife, M., De Villé, 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. *Critical Care Medicine*, 37(2), 696–701. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181958c81>

Hazle, M. A., Gajarski, R. J., Yu, S., Donohue, J., & Blatt, N. B. (2013). Fluid Overload in Infants Following Congenital Heart Surgery. *Pediatric Critical Care Medicine*, 14(1), 44–49. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182712799>

Hessey, E., Morissette, G., Lacroix, J., Perreault, S., Samuel, S., Dorais, M., ... Zappitelli, M. (2018). Healthcare Utilization after Acute Kidney Injury in the Pediatric Intensive Care Unit. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 13(5), 685–692. <https://doi.org/10.2215/CJN.09350817>

Hirata, Y. (2018). Cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 66(2), 65–70. <https://doi.org/10.1007/s11748-017-0870-1>

Howell, N., Senanayake, E., Freemantle, N., & Pagano, D. (2013). Putting the record straight on aprotinin as safe and effective: Results from a mixed treatment meta-analysis of trials of aprotinin. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 145(1), 234–240. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.018>

Hutton, B., Joseph, L., Fergusson, D., Mazer, C. D., Shapiro, S., & Tinmouth, A. (2012). Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*, 345(sep11 2), e5798–e5798. <https://doi.org/10.1136/bmj.e5798>

Jacobs, M. L., Jacobs, J. P., Hill, K. D., O'Brien, S. M., Pasquali, S. K., Vener, D., ... Fernandez, F. G. (2018). The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database: 2018 Update on Research. *The Annals of Thoracic Surgery*, 106(3), 654–663. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.06.032>

Jacobs, M. L., O'Brien, S. M., Jacobs, J. P., Mavroudis, C., Lacour-Gayet, F., Pasquali, S. K., ... Clarke, D. R. (2013). An empirically based tool for analyzing morbidity associated with operations for congenital heart disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 145(4), 1046-1057.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.06.029>

Jenkins, K. J. (2004a). Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual*, 7(1), 180–184. <https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2004.02.009>

Jenkins, K. J. (2004b). Risk adjustment for congenital heart surgery: The RACHS-1 method. *Pediatric Cardiac Surgery Annual*, 7(1), 180–184. <https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2004.02.009>

Jenkins, K. J., Koch Kupiec, J., Owens, P. L., Romano, P. S., Geppert, J. J., & Gauvreau, K. (2016). Development and Validation of an Agency for Healthcare Research and Quality Indicator for Mortality After Congenital Heart Surgery Harmonized With Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery (RACHS-1) Methodology. *Journal of the American Heart Association*, 5(5). <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003028>

Joshi, R. K., Aggarwal, N., Agarwal, M., Dinand, V., & Joshi, R. (2016). Assessment of Risk Factors for a Sustainable “On-Table Extubation” Program in Pediatric Congenital Cardiac Surgery: 5-Year Experience. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 30(6), 1530–1538. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.06.017>

Kellum, J. A., Lameire, N., & KDIGO AKI Guideline Work Group. (2013). Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical Care*, 17(1), 204. <https://doi.org/10.1186/cc11454>

Khan, A., Abdullah, A., Ahmad, H., Rizvi, A., Batool, S., Jenkins, K. J., ... Hasan, B. (2017). Impact of International Quality Improvement Collaborative on Congenital Heart Surgery in Pakistan. *Heart*, 103(21), 1680–1686. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310533>

Krawczeski, C. D. (2019). Cardiopulmonary Bypass and AKI: AKI Is Bad, So Let's Get Beyond the Diagnosis. *Frontiers in Pediatrics*, 7(November), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00492>

Kuratani, N., Bunsangjaroen, P., Srimueang, T., Masaki, E., Suzuki, T., & Katogi, T. (2011). Modified versus conventional ultrafiltration in pediatric cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials comparing clinical outcome parameters. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 142(4), 861–867. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.04.001>

Kwiatkowski, D. M., & Krawczeski, C. D. (2017). Acute kidney injury and fluid overload in infants and children after cardiac surgery. *Pediatric Nephrology*, 32(9), 1509–1517. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3643-2>

Kwiatkowski, D. M., Menon, S., Krawczeski, C. D., Goldstein, S. L., Morales, D. L. S., Phillips, A., ... Cooper, D. S. (2015). Improved outcomes with peritoneal dialysis catheter placement after cardiopulmonary bypass in infants. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 149(1). <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.11.040>

Lehot, J. J., Villard, J., Piriz, H., Philbin, D. M., Carry, P. Y., Gauquelin, G., ... Estanove, S. (1992). Hemodynamic and hormonal responses to hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 6(2), 132–139.

Lex, D. J., Tóth, R., Cserép, Z., Alexander, S. I., Breuer, T., Sápi, E., ... Székely, A. (2014). A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *The Annals of Thoracic Surgery*, 97(1), 202–210. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.09.014>

Li, J., Schulze-Neick, I., Lincoln, C., Shore, D., Scallan, M., Bush, A., ... Penny, D. J. (2000). Oxygen consumption after cardiopulmonary bypass surgery in children: Determinants and implications. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 119(3), 525–533. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(00\)70132-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(00)70132-2)

Li, S., Krawczeski, C. D., Zappitelli, M., Devarajan, P., Thiessen-Philbrook, H., Coca, S. G., ... Parikh, C. R. (2011). Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: A prospective multicenter study. *Critical Care Medicine*, 39(6), 1493–1499. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31821201d3>

Mahle, W. T., Jacobs, J. P., Jacobs, M. L., Kim, S., Kirshbom, P. M., Pasquali, S. K., ... Hill, K. D. (2016). Early Extubation After Repair of Tetralogy of Fallot and the Fontan Procedure: An Analysis of The Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *The Annals of Thoracic Surgery*, 102(3), 850–858. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.03.013>

Matsuura, R., Srisawat, N., Claire-Del Granado, R., Doi, K., Yoshida, T., Nangaku, M., & Noiri, E. (2018). Use of the Renal Angina Index in Determining Acute Kidney Injury. *Kidney International Reports*, 3(3). <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2018.01.013>

Metzger, J., Kirsch, T., Schiffer, E., Ulger, P., Menten, E., Brand, K., ... Herget-Rosenthal, S. (2010). Urinary excretion of twenty peptides forms an early and accurate diagnostic pattern of acute kidney injury. *Kidney International*, 78(12), 1252–1262. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.322>

Monteverde, E., Fernández, A., Poterala, R., Vidal, N., Siaba Serrate, A., Castelani, P., ... Farias, J. A. (2011). Characterization of pediatric patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 12(6), e287-91. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182191c0b>

Mutsuga, M., Quiñonez, L. G., Mackie, A. S., Norris, C. M., Marchak, B. E., Rutledge, J. M., ... Ross, D. B. (2012). Fast-track extubation after modified Fontan procedure. *The*

Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 144(3), 547–552.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.05.047>

Nasser, B. A., Mesned, A. R., Mohamad, T., & Kabbani, M. S. (2018). Incidence and causes of prolonged mechanical ventilation in children with Down syndrome undergoing cardiac surgery. *Journal of the Saudi Heart Association*.
<https://doi.org/10.1016/j.jsha.2018.01.004>

Newburger, J. W., Jonas, R. A., Soul, J., Kussman, B. D., Bellinger, D. C., Laussen, P. C., ... Wypij, D. (2008). Randomized trial of hematocrit 25% versus 35% during hypothermic cardiopulmonary bypass in infant heart surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 135(2), 347–354, 354.e1-4.
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.01.051>

Ödek, Ç., Kendirli, T., Uçar, T., Yaman, A., Tutar, E., Eyileten, Z., ... Atalay, S. (2016). Predictors of Early Extubation After Pediatric Cardiac Surgery: A Single-Center Prospective Observational Study. *Pediatric Cardiology*, 37(7), 1241–1249.
<https://doi.org/10.1007/s00246-016-1423-6>

Oh, W., Poindexter, B. B., Perritt, R., Lemons, J. A., Bauer, C. R., Ehrenkranz, R. A., ... Neonatal Research Network. (2005). Association between Fluid Intake and Weight Loss during the First Ten Days of Life and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants. *The Journal of Pediatrics*, 147(6), 786–790.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.06.039>

Parikh, C. R., Moledina, D. G., Coca, S. G., Thiessen-Philbrook, H. R., & Garg, A. X. (2016). Application of new acute kidney injury biomarkers in human randomized controlled trials. *Kidney International*, 89(6), 1372–1379. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.027>

Parr, G. V., Blackstone, E. H., & Kirklin, J. W. (1975). Cardiac performance and mortality early after intracardiac surgery in infants and young children. *Circulation*, 51(5), 867–874.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.51.5.867>

Pedersen, K. R., Povlsen, J. V., Christensen, S., Pedersen, J., Hjortholm, K., Larsen, S. H., & Hjortdal, V. E. (2007). Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 51(10), 1344–1349. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01379.x>

Polito, A., Patorno, E., Costello, J. M., Salvin, J. W., Emani, S. M., Rajagopal, S., ... Thiagarajan, R. R. (2011). Perioperative factors associated with prolonged mechanical ventilation after complex congenital heart surgery*. *Pediatric Critical Care Medicine*, 12(3), e122–e126. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e912bd>

Proulx, F., Lemson, J., Choker, G., & Tibby, S. M. (2011). Hemodynamic monitoring by transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis in critically ill children. *Pediatric Critical Care Medicine*, 12(4), 459–466. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182070959>

Raina, R., Sethi, S. K., Wadhwani, N., Vemuganti, M., Krishnappa, V., & Bansal, S. B. (2018). Fluid Overload in Critically Ill Children. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 306. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00306>

Ravishankar, C., Tabbutt, S., & Wernovsky, G. (2003). Critical care in cardiovascular medicine. *Current Opinion in Pediatrics*, 15(5), 443–453.

Rosenthal, D., Chrisant, M. R. K., Edens, E., Mahony, L., Canter, C., Colan, S., ... Towbin, J. (2004). International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 23(12), 1313–1333. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2004.03.018>

Ryerson, L. M., Mackie, A. S., Atallah, J., Joffe, A. R., Rebeyka, I. M., Ross, D. B., & Adatia, I. (2015). Prophylactic peritoneal dialysis catheter does not decrease time to achieve a negative fluid balance after the Norwood procedure: A randomized controlled trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 149(1), 222–228. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.08.011>

Saini, A., Delius, R. E., Seshadri, S., Walters, H., & Mastropietro, C. W. (2012). Passive peritoneal drainage improves fluid balance after surgery for congenital heart disease. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41(2), 256–260. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.05.037>

Schwartz, G. J., Feld, L. G., & Langford, D. J. (1984). A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *The Journal of Pediatrics*, 104(6), 849–854.

Selewski, D. T., Askenazi, D. J., Bridges, B. C., Cooper, D. S., Fleming, G. M., Paden, M. L., ... Zappitelli, M. (2017). The Impact of Fluid Overload on Outcomes in Children Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 18(12), 1126–1135. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001349>

Sethi, S. K., Goyal, D., Yadav, D. K., Shukla, U., Kajala, P. L., Gupta, V. K., ... Juneja, A. (2011). Predictors of acute kidney injury post-cardiopulmonary bypass in children. *Clinical and Experimental Nephrology*, 15(4), 529–534. <https://doi.org/10.1007/s10157-011-0440-2>

Shih, C.-Y., Sapru, A., Oishi, P., Azakie, A., Karl, T. R., Harmon, C., ... Fineman, J. R. (2006). Alterations in plasma B-type natriuretic peptide levels after repair of congenital heart defects: a potential perioperative marker. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 131(3), 632–638. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.10.052>

Smallwood, C. D., Walsh, B. K., Bechard, L. J., & Mehta, N. M. (2015). Carbon dioxide elimination and oxygen consumption in mechanically ventilated children. *Respiratory Care*, 60(5), 718–723. <https://doi.org/10.4187/respcare.03605>

Soto-Martinez, M., & Massie, J. (2009). Chylothorax: Diagnosis and Management in Children. *Paediatric Respiratory Reviews*, 10(4), 199–207. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2009.06.008>

STS Congenital Heart Surgery Database v3.0. 2014. Available at http://www.sts.org/sites/default/files/documents/pdf/congenitaldataspecificationsv3_0_20090904.pdf. Accessed July 4

STS Congenital Heart Surgery Database (<https://www.sts.org/registries-research-center/sts-national-database/sts-congenital-heart-surgery-database> accessed 12.03.2018

Sutherland, S. M., Zappitelli, M., Alexander, S. R., Chua, A. N., Brophy, P. D., Bunchman, T. E., ... Goldstein, S. L. (2010). Fluid Overload and Mortality in Children Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry. *American Journal of Kidney Diseases*, 55(2), 316–325. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.048>

Székely, A., Levin, J., Miao, Y., Tudor, I. C., Vuylsteke, A., Ofner, P., & Mangano, D. T. (2011). Impact of hyperglycemia on perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 142(2), 430-437.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.03.009>

Székely, A., Breuer, T., Sápi, E., Székely, E., Szatmári, A., Tóth, M., ... Gál, J. (2011). Transpulmonary Thermodilution in Neonates Undergoing Arterial Switch Surgery. *Pediatric Cardiology*, 32(2), 125–130. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9828-0>

Székely, A., Cserép, Z., Sápi, E., Breuer, T., Nagy, C. A., Vargha, P., ... Treszl, A. (2009). Risks and Predictors of Blood Transfusion in Pediatric Patients Undergoing Open Heart Operations. *Annals of Thoracic Surgery*, 87(1), 187–197. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.09.079>

Székely, A., Lex, D. J., & Merkely, B. (2014). Aprotinin: Pharmacological benefits and safety concerns. Reducing Mortality in the Perioperative Period. https://doi.org/10.1007/978-3-319-02186-7_16

Székely, A., Sápi, E., Király, L., Szatmári, A., & Dinya, E. (2006). Intraoperative and postoperative risk factors for prolonged mechanical ventilation after pediatric cardiac surgery. *Paediatric Anaesthesia*, 16(11), 1166–1175. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.01957.x>

Székely, A., Breuer, T., & Merkely, B. (2012). Relationship Between Natriuretic Peptides and Hemodynamic Parameters Following Heart Surgery in Infancy. In *Perioperative Considerations in Cardiac Surgery*. InTech. <https://doi.org/10.5772/25535>

Székely A, Hartyánszky I, Király L, és mtsai., eds. *Veleszületett szívbetegségek ellátása*. Budapest: Semmelweis; 2009. Barankay A, Darvas K, Szabolcs Z, eds. *Szív- és ér betegek perioperatív ellátása* (ISBN 978 963 9656 97 0)

Tabib, A., Abrishami, S. E., Mahdavi, M., Mortezaeian, H., & Totonchi, Z. (2016). Predictors of Prolonged Mechanical Ventilation in Pediatric Patients After Cardiac Surgery for Congenital Heart Disease. *Research in Cardiovascular Medicine*, 5(3), e30391. <https://doi.org/10.5812/cardiovascmed.30391>

Taylor, R. S., & Shekerdemian, L. S. (2016). Avoidance of Hospital-Acquired Infections in Pediatric Cardiac Surgical Patients. *Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 17(8 Suppl 1), S279-86. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000758>

Tibby, S. M., Hatherill, M., Marsh, M. J., & Murdoch, I. A. (1997). Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. *Archives of Disease in Childhood*, 77(6), 516–518. <https://doi.org/10.1136/adc.77.6.516>

Tibby, S. M., Hatherill, M., & Murdoch, I. A. (1999). Capillary refill and core-peripheral temperature gap as indicators of haemodynamic status in paediatric intensive care patients. *Archives of Disease in Childhood*, 80(2), 163–166. <https://doi.org/10.1136/adc.80.2.163>

Toda, Y., & Sugimoto, K. (2017). AKI after pediatric cardiac surgery for congenital heart diseases-recent developments in diagnostic criteria and early diagnosis by biomarkers-. *Journal of Intensive Care*. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0242-z>

Tóth, R., Breuer, T., Cserép, Z., Lex, D., Fazakas, L., Sápi, E., ... Székely, A. (2012). Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. *Annals of Thoracic Surgery*, 93(6), 1984–1990. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.10.046>

Tulassay, T., & Vásárhelyi, B. (2002). Birth weight and renal function. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 11(3), 347–352.

Walkden, G. J., Verheyden, V., Goudie, R., & Murphy, G. J. (2013). Increased perioperative mortality following aprotinin withdrawal: a real-world analysis of blood management strategies in adult cardiac surgery. *Intensive Care Medicine*, 39(10), 1808–1817. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3020-y>

Wernovsky, G., Wypij, D., Jonas, R. A., Mayer, J. E., Hanley, F. L., Hickey, P. R., ... Wessel, D. L. (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. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.8.2226>

Zacharias, M., Mugawar, M., Herbison, G. P., Walker, R. J., Hovhannisyan, K., Sivalingam, P., & Conlon, N. P. (2013). Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003590.pub4>

Zappitelli, M. (2008). Epidemiology and Diagnosis of Acute Kidney Injury. *Seminars in Nephrology*, 28(5), 436–446. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2008.05.003>

Zappitelli, M., Bernier, P.-L., Saczkowski, R. S., Tchervenkov, C. I., Gottesman, R., Dancea, A., ... Alkandari, O. (2009). A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. *Kidney International*, 76(8), 885–892. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.270>

11. AZ ÉRTEKEZÉSBEN SZEREPLŐ KÖZLEMÉNYEK

1. Székely A, Sápi E, Király L, Szatmári A, Dinya E. Intraoperative and postoperative risk factors for prolonged mechanical ventilation after pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth.* 2006;16(11):1166-1175. doi:10.1111/j.1460-9592.2006.01957.x
2. Székely A, Sápi E, Breuer T, és mtsai. Aprotinin and renal dysfunction after pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(2):151-159. doi:10.1111/j.1460-9592.2007.02398.x
3. Székely A, Cserép Z, Sápi E, és mtsai. Risks and predictors of blood transfusion in pediatric patients undergoing open heart operations. *Ann Thorac Surg.* 2009;87(1):187-197. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.09.079
4. Lex D, Szántó P, Breuer T, és mtsai. Impact of the insulin and glucose content of the postoperative fluid on the outcome after pediatric cardiac surgery. *Interv Med Appl Sci.* 2014;6(4):160-169. doi:10.1556/IMAS.6.2014.4.4
5. Czobor NR, Roth G, Prodán Z, és mtsai. Chylothorax after pediatric cardiac surgery complicates short-term but not long-term outcomes-a propensity matched analysis. *J Thorac Dis.* 2017;9(8):2466-2475. doi:10.21037/jtd.2017.07.88
6. Lex DJ, Tóth R, Czobor NR, és mtsai. Fluid Overload Is Associated With Higher Mortality and Morbidity in Pediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery*. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(4):307-314. doi:10.1097/PCC.0000000000000659
7. Toth R, Szanto P, Prodan Z, és mtsai. Down syndrome and postoperative complications after paediatric cardiac surgery: a propensity-matched analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(4):691-697. doi:10.1093/icvts/ivt267
8. Gergely M, Ablonczy L, Székely EA, és mtsai. Assessment of global tissue perfusion and oxygenation in neonates and infants after open-heart surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18(4):426-431. doi:10.1093/icvts/ivt537
9. Lex DJ, Tóth R, Cserép Z, és mtsai. A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(1):202-210. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.09.014
10. Lex DJ, Tóth R, Cserép Z, és mtsai. Postoperative differences between colonization and infection after pediatric cardiac surgery-a propensity matched analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8(1):166. doi:10.1186/1749-8090-8-166
11. Tóth R, Breuer T, Cserép Z, és mtsai. Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(6):1984-1990. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.10.046

12. Gergely M, Ablonczy L, Kramer S, és mtsai. Comparison of transpulmonary thermodilution, transthoracic echocardiography and conventional hemodynamic monitoring in neonates and infants after open heart surgery: a preliminary study. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(10):1101-1108. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23059514>. Accessed June 26, 2019.

11.1. AZ ÉRTEKEZÉSben NEM SZEREPLŐ TOVÁBBI KÖZLEMÉNYEK

Lozsádi K, Hartyánszky I, Hüttl I, és mtsai. Vascular ring and pulmonary loop: experience with the surgical treatment | Sosudistoe kol'tso i legochnaia petlia: opyt khirurgicheskogo lechenia. *Grud i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 1991.

Tassani P, Otto D, Székely A, és mtsai. Transfusion of platelet-rich plasma from the organ donor during cardiac transplantation. *J Clin Anesth.* 1997. doi:10.1016/S0952-8180(97)00071-8

Hartyánszky I, Kádár K, Prodán Z, Székely A, Tamás C. Primary reconstruction of the common truncus arteriosus in infants, using modified pulmonary homograft | Truncus arteriosus communis primer rekonstrukciója csecsemőkorban, méretre alakított pulmonalis homograft felhasználásával. *Orv Hetil.* 1999.

Székely A, Benkő E, Varga A, Mészáros R. Postoperative depression after open heart surgery. *Orv Hetil.* 2001;142(41):2263–2265.

Hartyánszky I, Kollár A, Szatmári A, és mtsai. Aortic root replacement with pulmonary allograft (Ross procedure) in children. Early results | Veleszületett aortabillentyű-betegség kezelése aortagyökpótlással pulmonalis allografttal (Ross-műtét) gyermekkorban. Korai eredmények. *Orv Hetil.* 2002.

Király L, Temesvári A, Székely A, és mtsai. [Adult congenital heart program in a tertiary care facility of pediatric cardiology]. *Orv Hetil.* 2005;146(5):209–214.

Székely A, Breuer T. Az altatógázok prekondicionáló és kardioprotektív tulajdonságai. *Lege Artis Med.* 2005;15(12):905–912.

Király L, Temesvári A, Székely A, és mtsai. Felnőttkori congenitalis szívsebészet gyermekkardiológiai és szívsebészeti központban. *Orv Hetil.* 2005;146(5):209–214.

Székely A, Balog P, Benkő E, és mtsai. Anxiety predicts mortality and morbidity after coronary artery and valve surgery - A 4-year follow-up study. *Psychosom Med.* 2007;69(7):625–631. doi:10.1097/PSY.0b013e31814b8c0f

Kassai I, Földesi C, Székely A, Mihalik C, Szili-Török T. Alternative method for cardiac resynchronization: transapical lead implantation | Alternatív módszer a szívelégtelenség reszinkronizációs kezelésére: az elektróda transapicalis beültetése. *Magy sebészet*. 2008. doi:10.1556/MaSeb.61.2008.4.6

Kassai I, Foldesi C, Szekely A, Szili-Torok T. New method for cardiac resynchronization therapy: Transapical endocardial lead implantation for left ventricular free wall pacing. *Europace*. 2008;10(7):882–883. doi:10.1093/europace/eun090

Cserép Z, Losoncz E, Malik A, Székely A, Balog P, Kopp M. Nyitott szívmutéten átesett betegek életkilátásait meghatározó pszichoszociális tényezők. *Orv Hetil*. 2008;149(33):1549–1554. doi:10.1556/OH.2008.28383

Kassai I, Foldesi C, Szekely A, Szili-Torok T. Alternative Method for Cardiac Resynchronization: Transapical Lead Implantation. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(2):650–652. doi:10.1016/j.athoracsurg.2008.04.080

Hartyánszky I, Székely A, Király L, és mtsai. Surgical management of congenital heart defects in adolescent and adult patients, between years 2001-2008 | Tapasztalataink a fiatal- és felnőttkori veleszületett szívhibák sebészi kezelésében 2001-2008. *Orv Hetil*. 2009. doi:10.1556/OH.2009.28683

Hartyánszky I, Székely A, Király L, és mtsai. Tapasztalataink a fiatal- és felnőttkori veleszületett szívhibák sebészi kezelésében 2001-2008. *Orv Hetil*. 2009;150(37):1739–1743. doi:10.1556/OH.2009.28683

Breuer T, Cserép Z, Gál J, és mtsai. Impact of blood glucose values in patients with and without insulin treatment following paediatric cardiac surgery. *Interv Med Appl Sci*. 2010. doi:10.1556/IMAS.2.2010.1.3

Balog P, Dégi L. C, Csaba Szabó, és mtsai. Magas vérnyomás vagy depresszió? Rossz házasságban másképp betegek a férfiak és másképp a nők. *Mentalhig es Pszichoszomatika*. 2010;11(4):313–333. doi:10.1556/Mental.11.2010.4.5

Nussmeier NA, Miao Y, Roach GW, és mtsai. Predictive value of the National Institutes of Health Stroke Scale and the Mini-Mental State Examination for neurologic outcome after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(4):901–912. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.07.055

Cserép Z, Balog P, Székely J, és mtsai. Psychosocial factors and major adverse cardiac and cerebrovascular events after cardiac surgery☆. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;11(5):567–572. doi:10.1510/icvts.2010.244582

Breuer T, Skoumal R, Horkay F, és mtsai. Strong relationship between NT-proXNP levels and cardiac output following cardiac surgery in neonates and infants. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(4):502–509. doi:10.1111/j.1399-6576.2009.02162.x

Székely A, Nussmeier NA, Miao Y, és mtsai. A multinational study of the influence of health-related quality of life on in-hospital outcome after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J.* 2011;161(6). doi:10.1016/j.ahj.2011.03.012

Gergely M, Ablonczy L, Sapi E, Szudi L, Gal J, Szekely A. Comparison of transpulmonary thermodilution, echocardiography and conventional haemodynamic parameters in infants after open heart surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28:37. doi:10.1097/00003643-201106001-00113

Hartvánszky I, Bodor G, Mihályi S, és mtsai. Heart transplantation after corrective surgery of a congenital heart disease. Surgical technical problems | Sikeres szívtültetés veleszületett szívhiba korrekciós szívmutété után. Sebésztechnikai problémák. *Orv Hetil.* 2011. doi:10.1556/OH.2011.28999

Székely A, Levin J, Miao Y, és mtsai. Impact of hyperglycemia on perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(2). doi:10.1016/j.jtcvs.2011.03.009

Székely A, Breuer T, Sapi E, és mtsai. Transpulmonary thermodilution in neonates undergoing arterial switch surgery. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(2):125–130. doi:10.1007/s00246-010-9828-0

Landoni G, Rodseth RN, Santini F, és mtsai. Randomized evidence for reduction of perioperative mortality. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(5):764–772. doi:10.1053/j.jvca.2012.04.018

Cserép Z, Losoncz E, Balog P, és mtsai. The impact of preoperative anxiety and education level on long-term mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7(1). doi:10.1186/1749-8090-7-86

Landoni G, Bove T, Székely A, és mtsai. Reducing mortality in acute kidney injury patients: Systematic review and international web-based survey. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013. doi:10.1053/j.jvca.2013.06.028

Fazekas L, Sax B, Hartvánszky I, és mtsai. Mechanical circulatory support saves lives - three years' experience of the newly established assist device program at Semmelweis University | A mechanikus keringéstámogatás életet ment-A muszívprogram első három évének tapasztalata a Semmelweis Egyetemen. *Orv Hetil.* 2015. doi:10.1556/OH.2015.30115

Landoni G, Comis M, Conte M, és mtsai. Mortality in multicenter critical care trials: An analysis of interventions with a significant effect. *Crit Care Med.* 2015. doi:10.1097/CCM.0000000000000974

Benke K, Barabás JI, Daróczi L, és mtsai. Routine aortic valve replacement followed by a myriad of complications: Role of 3D printing in a difficult cardiac surgical case. *J Thorac Dis.* 2017;9(11). doi:10.21037/jtd.2017.10.77

Holndonner-Kirst E, Nagy A, Czobor NR, és mtsai. Higher Transaminase Levels in the Postoperative Period After Orthotopic Heart Transplantation Are Associated With Worse Survival. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018. doi:10.1053/j.jvca.2018.01.002

Czobor NR, Lehot J-J, Holndonner-Kirst E, Tully PJ, Gal J, Szekely A. Frailty In Patients Undergoing Vascular Surgery: A Narrative Review Of Current Evidence. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;Volume 15:1217–1232. doi:10.2147/tcrm.s217717

Akhtar MI, Momeni M, Szekely A, Hamid M, El Tahan MR, Rex S. Multicenter International Survey on the Clinical Practice of Ultra-Fast-Track Anesthesia with On-Table Extubation in Pediatric Congenital Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(2):406–415. doi:10.1053/j.jvca.2018.07.006

Holndonner-Kirst E, Nagy A, Czobor NR, és mtsai. The Impact of L-Thyroxine Treatment of Donors and Recipients on Postoperative Outcomes After Heart Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(6):1629–1635. doi:10.1053/j.jvca.2018.10.024

11.2. KÖNYVFEJEZETEK

Székely A, Hartyánszky I, Király L, és mtsai., eds. *Veleszületett szívbetegségek ellátása*. Budapest: Semmelweis; 2009. Barankay A, Darvas K, Szabolcs Z, eds. *Szív- és ér betegek perioperatív ellátása* (ISBN 978 963 9656 97 0).

Székely A, Breuer T, Merkely B. Relationship Between Natriuretic Peptides and Hemodynamic Parameters Following Heart Surgery in Infancy. In: *Perioperative Considerations in Cardiac Surgery*. InTech; 2012. doi:10.5772/25535

Székely A, Lex DJ, Merkely B. *Aprotinin: Pharmacological benefits and safety concerns.*; 2014. doi:10.1007/978-3-319-02186-7_16

11.3. PHD ÉRTEKEZÉSBEN SZEREPLŐ PUBLIKÁCIÓK

Szekely A, Heindl B, Zahler S, Conzen PF, Becker BF. S(+)-ketamine, but not R(-)-ketamine, reduces postischemic adherence of neutrophils in the coronary system of isolated guinea pig hearts. *Anesth Analg*. 1999. doi:10.1097/00000539-199905000-00009

Szekely A, Heindl B, Zahler S, Conzen PF, Becker BF. Nonuniform behavior of intravenous anesthetics on postischemic adhesion of neutrophils in the guinea pig heart. *Anesth Analg*. 2000;90(6):1293–1300. doi:10.1097/00000539-200006000-00007

12. SZCIENTOMETRIA

Székely Andrea tudományos és oktatási közleményeinek összefoglalása MTA V. Orvostudományi Osztály (2020.01.07)

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	60	---	---	---
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	31	602	639
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	2	1	1
szakcikk, magyar nyelvű	---	12	6	11
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	6	65	125
összefoglaló közlemény	---	5	0	0
rövid közlemény	---	4	31	39
II. Könyv	1	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	1	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	1	0	1
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	7	---	---	---
idegen nyelvű	---	2	0	0
magyar nyelvű	---	5	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	0	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)	---	1	0	1
Tudományos közlemények összesen (I-IV.)	---	67	705	815
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	68	---	705	816
V. További tudományos művek	5	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkek és a nem ismert lektorált sűrű folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkek is	---	2	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	3	4	4
Ötletalk, szabadalmak	---	0	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok⁵	0	---	0	0
Összes hivatkozás¹	---	---	709	820
Hirsch index⁶	16	---	---	---
g index⁶	28	---	---	---

Speciális tudományometriai adatok	Szám	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	15	418
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	20	217
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2003) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	48	749
Az utolsó 10 év (2010 - 2020) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	34	390
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	104	12,68%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben	---	16
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	0	0

