



Semmelweis Egyetem
Doktori Tanács
1085 Budapest
Üllői út 26.

Tárgy: Székely Andrea doktori értekezésének bírálata

Formai bírálat

Székely Andrea 117 oldalas magyar nyelvű dolgozatban foglalja össze doktori téziseit. A tartalomjegyzéket és a rövidítések jegyzékét követően a dolgozat tartalmi szövege 110 oldal. A dolgozathoz emellett egy 52 irodalmi hivatkozást tartalmazó irodalomjegyzék tartozik.

A dolgozat formailag, szerkezetében és tartalmilag megfelel az MTA szabályzatában doktori művel szemben támasztott követelményeknek.

A szöveget 18 ábra és 33 táblázat egészíti ki. Az ábrák saját szerkesztésűek, jelentős részben a korábban publikálásra került eredeti közlemények illusztrációi. Az illusztrációt tartalmazó ábraanyag egységes és informatív, az ábrafeliratok és maguk az ábrák általában megfelelően szerkesztettek. Sajnos, néhány esetben az ábrák beillesztése során, azok részei nehezen olvashatóak, ami miatt az ábra vagy az ábrafelirat nem, vagy nehezen értelmezhető. A táblázatok informatívak, ezek esetében a bíráló nem talált a már publikált adatokhoz képest eltérést. A táblázatok túlnyomó többségében a rövidítésjegyzék sajnos hiányzik. Az ábraanyaggal kapcsolatos észrevételeimet az alábbi listában adom meg.

Általában hibának tartom, hogy a már korábban publikált illusztrációk esetében a szerző elmulasztotta az ábra és táblázat leírásokban jelezni a megjelenés helyét.

Hibas szám	Oldalszám	Ábraszám Táblázatszám	Hibaleírás
1	14	1. ábra	Ábraleírás hiányzik
2	42	2. ábra	Ábraleírás hiányzik
3	56	7. ábra	Hiányzik a mértékegység az y tengelyen
4	74,76	23., 24., 26. táblázatok	A „p-érték” használata nem egységes
5	75	25., 31. táblázatok	A „kontroll” használata nem egységes
6	81	30., 31. táblázatok	A „p-érték” használata nem egységes
7	83	17. ábra	Az ábracím elcsúszott
8	84	18. ábra	Az ábrán testsúly helyett „weight” szerepel

Táblázat 1. Hibás és töredékes ábrák és táblázatok jegyzéke

A dolgozat magyar nyelvű. Nyelvezetét érthetőnek, olvasmányosnak ítélem meg. Szerkezetében a tudományos közlemények klasszikus összeállítását követi. A szövegben megítélésem szerint értelemzavaró megfogalmazások nem tűnnek fel. Viszont több gépelési hiba is feltűnt, illetve angol szavak szerepeltek a magyar megfelelő helyett. Ez az angol



szaknyelvi nomenklátúra invazív hatását tükröző gyakorlat a dolgozat jelentős részében, bár az élő orvosi nyelvhasználatától nem elütő módon visszaköszön. Egy kivételt érdemesnek tartok azonban kiemelni, ez a valószínűségi pontszám alapú kiegyensúlyozás, angolul propensity score matching fonetikus „szkór” formában történő átírása. A szerző ezt a bevezetőben is megemlíti, ugyanakkor a választott, hanyag nyelvhasználatot tükröző formával szemben a magyar szakirodalomban rendszeresen használt alternatívák jobb megoldást jelentettek volna.

Scientometria:

A téziseknek a jelölt széleskörű publikációs tevékenységét jelző, nagy számú közlemény képezi alapját. A dolgozat tárgyához közvetlenül 12 szakcikk kapcsolódik, melyek közül 3-ban a jelölt első szerző. Ezen publikációk közül mindegyik rangos nemzetközi folyóiratban megjelent, angol nyelvű közlemény. Kiemelendő közülük 5 és 3 további, gyermek szívsebészet témában kapcsolódó, szerkesztőségi közlemény Q1-es lapban jelent meg.

A jelölt teljes publikációs tevékenysége figyelemre méltó, az MTMT adatbázisa alapján 60 cikket köztük 31 nemzetközi folyóiratban megjelent, tudományos közleményt; 1 könyvet és 7 könyvrészletet, illetve fejezetet tartalmaz. Citációinak száma 820

Összesített impakt faktora: 84.142, ebből a doktori műhöz kapcsolódó publikációk impakt faktora: 25.492.

A fenti adatok alapján tudományos publikációs tevékenysége megfelelő, illetve az a citációk alapján igazolt jelentőségű.

Tartalmi bírálat

Az elmúlt évtizedekben a szívsebészeti eljárások, a radiológiai képalkotás és diagnosztika, illetve a szívsebészeti technikák fejlődésének köszönhetően a szívfejlődési rendellenességgel született gyermekek több mint 90%-a megéri a felnőttkort. A betegpopuláció mortalitása ugyanezen időszakban a fent említett okok miatt nagyjából 30%-kal csökkent.

A vitiumok jelentős része már úgy korrigálható, hogy a betegek az egészségesekhez hasonló teljes életet élhet, de bizonyos szívhibáknak az anatómiai korrekciója nem megoldható, illetve a beavatkozások olyan keringési szövődményekkel járnak, amelyek ismételt sebészeti beavatkozást tesznek szükségessé. A fentebb említettek kombinálódása a felnőttkor egyéb problémáival (terhesség, szülés, életvitel, munkavállalás, egyéb szervi problémák ...) újabb kihívásokat jelentenek a szívsebészek, kardiológusok számára. Bár a gyermekek a műtéteket követően fizikailag egészségesen fejlődnek tovább, a perioperatív szakban elszenvedett különböző stresszfaktorok és komplikációk a hosszú távú neurokognitív és pszichés fejlődésre is hatással vannak. A különböző szívfejlődési rendellenességek sebészi korrekciója és az időszakot jellemző behatások együttese a későbbi életminőséget rontják.



A veleszületett szív–érrendszeri betegség a gyermekek körülbelül 0,8 százalékánál fordul elő Magyarországon. Hagyományos szívsebészeti beavatkozás évente 500 gyermeknél, terápiás szívkatéterezés 250 esetben történik, szívtranszplantációra 3-7 gyermeknél kerül sor.

A jelölt doktori műben bemutatott tudományos munkássága több fő területet, a gépi lélegeztetést befolyásoló tényezők rizikó-stratifikációban történő felhasználása, a transfúzió összmennyisége és azzal összefüggő változók szerepe a szövödmények kialakulásában, a gyermek szívsebészeti akut vesekárosodás és szövödményeinek kapcsolata, a posztoperatív szepszishez vezető perioperatív rizikófaktorok azonosítása, a posztoperatív chylothorax által okozott szövödmények vizsgálata, a Down-szindrómás betegcsoport posztoperatív tényezőinek vizsgálata, az inzulin és az infúzió cukortartalmának a posztoperatív kimenetelt módosító hatásának a vizsgálata, hemodinamikai paraméterek összehasonlításának a hagyományos nyomásértékekkel történő vizsgálata és az oxigénszállítás és oxigénfogyasztás egy éves kor alatti összefüggéseivel kapcsolatos vizsgálatokból áll össze.

A veleszületett szívbetegséggel műtéti beavatkozásra kerülő újszülött adekvát aneszteziológiai ellátása kihívást jelent, mivel ez az állapot jelentősen súlyosbíthatja a posztoperatív kimenetelt. A doktori értekezés első részében bemutatott vizsgálatok középpontjában a gépi lélegeztetést befolyásoló intra- és posztoperatív rizikóbecslést pontosító változók, az aprotinin által okozott vesekárosodás és a transfúzió hatásával kapcsolatos vizsgálatok állnak. A Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Gyermekszív Központjában kezelt 411 beteg adatát dolgozta fel a gépi lélegeztetést befolyásoló tényezők vizsgálata során egyváltozós logisztikus regresszió módszerrel vizsgálva az összefüggéseket.

A prospektív módon gyűjtött adatbázisból retrospektív módszerrel került vizsgálatra az aprotinin hatása 657 nyitott szív-műtéttel operált betegnél. A regiszter adatokat többváltozós logisztikus regresszió módszerével elemezte. A 31. oldalon 657, addig a 48. oldalon 675 fős betegcsoportot nevez meg. Az akut vesekárosodás szövödményeit 1510 beteg adatainak felhasználásával nézték propensity score segítségével.

A dolgozat második részét képezi a 2004 január és 2008 december közötti időszakból származó regiszteradatok vizsgálata. Az itt bemutatott vizsgálatok által feltárt összefüggések klinikai jelentősége hozzájárul a CHF újszülöttek/ gyermekek műtéti szövödmények alaposabb ismeretéhez.

A következő elemzés során 1489 betegadatot vizsgáltak akut vesekárosodás klasszifikáció összehasonlítása kapcsán. (A 10. ábra leírás hiányos, nincs megnevezve milyen módszerrel készült.) A folyadéktúltöltés hatásának vizsgálata az előbb említett prospektív konszekutív adatbázisból végezték. Az infekció és kolonizáció vizsgálata során PS párosítással kialakított kontrolcsoport felhasználásával vizsgálták a szövödmények alakulását.

A chylothorax előfordulásának alacsony száma miatt, a vizsgált időtartamot 10 évre terjesztették ki. Szintén PS használatával elemezte a chylothorax jelenlétével összefüggő szövödmények jelenlétét. Metodikailag magas színvonalúak az itt bemutatott elemzések.

A dolgozat harmadik része metabolikus anyagcsere-zavarral is rendelkező szívsebészeti műtéten átesett betegek adatait dolgozta fel. PS kiegyensúlyozás felhasználásával hasonlított össze 111 Down-szindrómás és 111 Down-szindróma nélküli populációt. Hiányolom a



korcsoportra lebontott újszülött, csecsemő és gyermek csoportok alapján való szövődmények előfordulásának leírását. Továbbá a kontroll csoportot tulajdonságait bemutató összefoglaló táblázattal való szemléltetése is hasznos lett volna. Az inzulin és az infúzió cukortartalmának vizsgálata egy ötéves adatbázisból történő retrospektív analízis volt szintén PS párosítást követően történt.

A dolgozat utolsó részében újszerű mérési módszereket vizsgált hemodinamikai és oxigénmetabolizmus jellemzésére. Az ezzel kapcsolatos prospektív adatbázisból származó vizsgálatok bemutatása tartalmilag és metodikailag is külön egységet képez a dolgozat többi részétől. A hemodinamikai mérés során kis esetszámú, 13 újszülött és csecsemő adatait vizsgálta. A súlyozott lineáris regresszió statisztikai megbízhatóságát a kis esetszám torzíthatja. Végezetül az utolsó tanulmány az oxigénszállítás és oxigénfogyasztás adataival egészíti ki az előbbi vizsgálatot. Az ehhez kapcsolódó ábraanyagról hiányzó, pontatlan leíró adatok az értelmezést némileg nehezítik.

A vizsgálatok során megerősített és a disszertációban bemutatott fő megállapítások:

- A lélegeztetés időtartamával foglalkozó vizsgálataikban igazolta, hogy megnyúlt intervallumra főként a műtéttel összefüggő káros hatások szövődményeinek megelőzése miatt volt szükség (transzfúzió mennyisége, hosszabb CPB, pozitív folyadékegyensúly). Ugyanakkor a 7 napon túli lélegeztetésnél már a szövődmények kialakulása (reoperáció, neurológiai károsodás, pulmonális hipertóniás krízis) volt az indok.
- Vizsgálata hozzájárult a transzfúzióhoz kapcsolódó szövődmények pontosabb identifikálásához. Igazolta, 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. Igazolta az összefüggést a vörösvértestek adása és az alacsony perctérfogat szindróma között. Igazolta a nem vaszkuláris légzési elégtelenség előfordulása és a FFP és VVT adása közti korrelációt. Demonstrálta a trombocita mennyiségének csökkenése és a légzési elégtelenség kialakulása közötti összefüggést.
- Az aprotinin adása nincs közvetlen összefüggésben sem a mortalitással, sem a dialízisigénnyel, sem a pRIFLE-AKI vesekárosodással.
- Vizsgálatai során szignifikánsan több vesekárosodott beteget identifikált a pRIFLE és a KDIGO gyerek populációkban, mint az, AKIN beosztás. Mindegyik kategorizálás esetében független kapcsolatot demonstrált az adott kategorizálás legmagasabb fokozata és a mortalitás között, valamint szoros összefüggést talált a morbiditással is. A vizelet mennyiségével meghatározott kritériumokat nem találta használhatónak.



- Vizsgálatának eredményei alapján demonstrálta, hogy a szívűtéten átesett gyermekek esetén a korai posztoperatív folyadék túltöltés független prediktív tényezője több szövödménynek is. A műtét napján mért magasabb túltöltés független összefüggést mutat a halálozás emelkedett rizikójával. A műtét napján mért, korai pozitív folyadék egyensúly az alacsony perctérfogát szindróma kialakulásával; a késői, második posztoperatív napon mért folyadéktöbblet az elhúzódo lélegeztetéssel mutat összefüggést.

- A folyadék túltöltés vizsgálata során a magasabb kreatinin szintet és inotróp igényt, a korai posztoperatív vérvesztést és az alacsony perctérfogát szindróma megjelenését azonosította a folyadék túlterheléssel független összefüggésben lévő rizikófaktoraként.

- Demonstrálta, hogy infekció esetén magasabb a gyulladásos reakció mértéke; a kolonizáció leggyakrabban a centrális vénás kanülnél jelentkezik; melyet gyakran Gram pozitív baktériumok okoznak. A gyulladásos reakciót kiváltó betegcsoportnál szignifikánsan gyakoribb a kórokozó kimutatása a véráramból.

- Hosszabb lélegeztetési igényt és kórházi tartózkodási időt igazolt a chylothorax csoportban. Hosszú távú utánkövetés során a chylothorax ugyanannál az egyénnél nem fordul elő még egyszer, és kimenetele hasonló a kontrollcsoport eseteihez.

- Igazolta, hogy a Down-szindrómás gyermekek műtét utáni mortalitása és szövödményei nem különböznek a kontrollcsoportéhoz képest.

- A hemodinamikai mérések segítségével igazolta, hogy a transzpulmonális termodilúcióval mért volumetriás értékek jól korrelálnak a TTE paraméterekkel, de nincs összefüggés a nyomásértékekkel.

- Oxigénfogyasztással foglalkozó vizsgálata során szoros összefüggést igazolt az oxigénfogyasztás és a széndioxid termelés között, ezen korreláció hozzájárulhat a korai posztoperatív időszak oxigéndependenciájának megértéséhez.

Kérdések

1. Az infekciós és kolonizációs vizsgálat, amely mellékvonalként szerepel a vizsgálatok között felhívja a figyelmet a perioperatív időszakot befolyásoló fertőzések fontosságára. A 21. táblázatban a kolonizációs csoportban számszerűen magasabb volt a halálozás, mint az infekciós csoportban. Mi okozhatta ezt a különbséget? Milyen infekció csökkentő protokoll van jelenleg érvényben az intézetben szívűtéteket követően?
2. Az inzulin és az infúzió cukortartalmának a posztoperatív kimenetellel való kapcsolatával foglalkozó vizsgálatban a jelölt állítása szerint a 198 főből álló



betegcsoport egyik esetben sem volt diabéteszes. Volt-e rendelkezésre álló adat az anya gestatis diabéteszére vonatkozóan?

3. A jelölt vizsgálatait során a posztoperatív kimenetelt jelentősen befolyásoló tényezőket írt le. Ezeket a paramétereket rizikóbecslő modellben a morbiditási és mortalitási rizikó jellemzésére alkalmazhatónak tartja-e?

Összefoglalás

Nagy örömmre szolgált, hogy lehetőségem nyílt dr. Székely Andrea doktori értékezésén keresztül betekintést nyerni a szívsebészeti perioperatív ellátás színes, izgalmas és tudományos kutatás szempontjából megannyi kihívást támasztó területeibe. Székely Andrea dolgozata azonban ennél sokkal több. A dolgozat a benne bemutatott vizsgálatok, a veleszületett szívhibák operatív korrekcióval való kezelésén túl, egy sokkal tágabb, a technokrata orvoslás időszakában talán egyre ritkábban felszínre kerülő, emberi aspektusába enged betekintést. A nemzetközi perspektívában is gond nélkül vállalható beteganyagon végzett, obszervációs vizsgálatait mögött, nem csak egy, a munkáját tudományos alapossággal végző ember, hanem a betegek sorsáért aggódó, azok jólétével jövőjével törődő orvos képe rajzolódik ki.

A disszertáció jó stílusban, nagy gondossággal, szövegezésében apróbb gépelési, helyesírási hibákkal készült el.

A bemutatott kutatások jelentősen hozzájárultak a veleszületett szívbetegségek perioperatív ellátásának jobb megértéséhez, az intenzív osztályos vizsgálómódszerek diagnosztikus alkalmazhatóságának fejlesztéséhez, a műtétek során esetlegesen fellépő szövődményekről és azok prevenciójáról gyűjtött ismeretek gazdagításához.

Mindezekre és a megfelelő publikációs tevékenységre alapozva javaslom, a disszertáció nyilvános vitára történő bocsátását és sikeres védelem esetén támogatom az MTA doktora cím megítélését.

Prof. Dr. Komócsi András
Az MTA doktora
Pécsi Tudományegyetem

Pécs, 2020 március 03.