

## Opponensi vélemény

### Dr. SZÉKELY ANDREA akadémiai doktori értekezésének bírálata

Dr. Székely Andrea 98 oldalas doktori értekezése egy jól tagolt tartalomjegyzékkel kezdődik, melyet egy rövid bevezetés követ, s ehhez egy 2 oldalas nemzetközi kitekintés, illetve a hazai kutatások ugyancsak rövid történeti bemutatása társul. Ezt követi egy 10 oldalas összefoglaló, melyben a jelölt a gyermekkori szívűtétek alapvetői fogalmait, a felnőttkori műtétektől eltérő egyedi sajátosságait, kockázatait és lehetséges szövődményeit mutatja be. Ezt a célkitűzések összefoglalása követi. Itt a jelölt 12, - egymással olykor szorosán összefüggő témakört jelöl meg, melyeket itt nem sorolok fel, azonban bírálatom a továbbiakban a jelölt által alkalmazott felosztást, (ha nem is feltétlen a sorrendet) követi. A módszerek fejezetében az adatgyűjtés és az értekezés szempontjából kulcsfontosságú statisztikai módszereket mutatja be a jelölt. A 37 oldalas eredmények fejezetben a jelölt a célkitűzések sorrendjét követve mutatja a rész-vizsgálatok megállapításait. A 10 oldalas megbeszélés fejezetben értelmezi az eredményeket. Ezt követően a tömör összefoglalásban a jelölt ismerteti az eredmények klinikai hasznosítását, majd egy külön pontban összefoglalja a legfontosabb új megállapításokat. A köszönetnyilvánítást a 12 oldalnyi irodalomjegyzék követi.

A tézisek kifejtése, tartalmi és formai szempontból megfelel a Magyar Tudományos Akadémia Doktori Szabályzatában előírt követelményeknek. A dolgozat stílusosan és nyelvészetileg egységes, a terjedelem szabta határoknak megfelelően tömör alkotás. A néhány apróbb formai hibára, a bírálat során fogok kitérni

#### I.

Szívűtétek során számos körülmény hat a véralvadás-zavarok irányába. A hemodilúció, a kontakt-aktiváció és a konzumpció mellett a gyulladásos faktorok aktiválódásával és olyan környezeti faktorok hatásával is számolnunk kell, mint a hipotermia, az acidózis és a hipokalcémia. Gyermek műtéteknél további véralvadási zavar irányába ható tényezők is szerepet

játszanak, így a hemosztázis relatív éretlensége, az esetleges cianózis, továbbá a műtétek komplexitása, s ennek következtében azok hossza is. A műtéteknél már rég próbálkoztak olyan szerek alkalmazásával, melyek a fibrinolízis gátlásával csökkentenék a vérzési hajlamot. E szerek közül az első volt az aprotinin, egy szerin proteáz inhibitor, majd megjelentek a lizin-analógok is; a tranexámsav és az epsilon-aminokapronsav. 2007-ig a szívűtéteknél világszerte a leggyakrabban használt szer az aprotinin volt, ekkor azonban megjelentek olyan vizsgálati eredmények, melyek az aprotinin kedvezőtlen hatására utaltak a vesefunkció károsodás és a mortalitás tekintetében. A BART vizsgálat eredménye alapján az FDA figyelmeztetést adott ki, s ezt a gyógyszer gyártásának átmeneti felfüggesztése követte. A jelölt és munkatársainak közleménye pont ebben a kritikus időszakban, 2008-ban jelent meg. Jelentőségét az adta meg, hogy a korábbiakban alaposabban nem vizsgált területről, a gyermek-szívsebészeti alkalmazásról számolt be, és kis testsúlyú gyermekeket is bevont az analízisbe. Az aprotinint az aneszteziológus indikálta, így több gyermek kapta a kezelést nagy kockázatú műtétnél, illetve cianózissal, s ez természetesen befolyásolta az eredményeket. 45 preoperatív, illetve intraoperatív tényezőt magába foglaló kiegyenlítő skórt készítettek, s az eszerint igazított adatok analízisében már sem a mortalitásban, sem a pediatric RIFLE szerint értelmezett AKI gyakoriságban nem találtak szignifikáns összefüggés az aprotinin használattal. Ugyanakkor az első posztoperatív napon az aprotinin szignifikáns módon csökkentette a vérvesztést.

Későbbi, ugyancsak nagy adatbázisokon alapuló vizsgálatokból a jelölt eredményeihez hasonló következtetéseket vontak le, ugyanakkor a tranexámsavat még előnyösebbnek találták.

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

II.

A jelölt és munkatársainak a vér és vérvérszítványok gyermek szívsebészeti felhasználására irányuló retrospektív vizsgálata 2009-ben került közlésre. Az elemzést ismét komplikálta, hogy különböző életkorú alanyok, eltérő komplexitású műtéteit vizsgálták. Megvizsgálták a vérvérszítványok adásával összefüggésbe hozható perioperatív és intraoperatív tényezőket, s ezek

alapján több tényezős rizikó modellt készítettek. A végső modellbe a testsúly a preoperatív kreatinin clearance (CCI), a preoperatív lélegeztetés, a műtéti idő, az aorta lefogási idő, a késleltetett mellkas-zárás, a vazoaktív-inortóp pontszám (VIS), a műtét komplexitását leíró Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery pontszám, és az NO használat ténye mellett – a szubjektív tényezők szerepét is értelmezve a sebész, illetve az aneszteziológus személye is belekerült. A modell alapján kiegyenlítő pontszámot, - propensity szkórt számítottak, s az eszerint igazított adatokat vitték a végső analízisbe. Az egyváltozós analízisekkel megállapították, hogy a vér és véralkotók adása összefüggést mutatott a halálozással, az alacsony perctérfogat szindróma jelentkezésével, a vesekárosodással, a nem-vaszkuláris légzési elégtelenséggel és az infekciók jelentkezésével. Amikor az adatokat kiegyenlítő pontszámmal igazított modellben vizsgálták, az összes transzfundált vér mennyisége az infekciók előfordulásával mutatott független összefüggést. Az infekció hajlamot a szerzők a vérkészítmények immunrendszerre gyakorolt hatásával magyarázták. Ez a tanulmány is illeszkedik azon vizsgálatok sorába, melyek az évek során a restriktív vérfelhasználási stratégiát erősítették meg a szívsebészetben. Mint a jelölt is leírja, a műtéti technikák fejlődése is elősegítette ezt a folyamatot.

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

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

III.

A jelölt és munkatársai több közleményt publikáltak a gyermek szívsebészeti gyakorlatban jelentkező vesekárosodás (AKI) összefüggéseiről és következményeiről. 2014-es

közleményükben az „Acute Kidney Injury Network” által gyermekek számára kidolgozott vese-károsodás skáláját (AKIN) a RIFLE skála gyermekek számára kidolgozott változatával, (pRIFLE), és a „Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) által javasolt beosztással hasonlították össze, retrospektív módon, saját 1489 főt számláló adatbázisukon. A kreatinin clearance (CCI) számításához a Schwartz formulát alkalmazták. Míg az AKIN és a KDIGO skála a kreatinin szérumban bekövetkező napi változásokat arányszámként értelmezi és a határokat 1.5-, 2-, illetve 3-szoros növekedésnél húzza meg a vesekárosodási kategóriák határait, a pRIFLE skála a CCI 25-, 50- és 75%-os csökkenése mentén határozza meg a „kockázat”, „károsodás” és „elégtelenség” kategóriáit. A KDIGO skála súlyosabb kategóriájában szerepel a  $CCl < 35 \text{ ml/perc/1.73m}^2$  testfelszín kritérium is, s ez ugyancsak szerepel a pRIFLE rendszer „elégtelenség” kategóriájában. Az AKIN és a KDIGO skála súlyosabb kategóriájába automatikusan bekerülnek a dialízist igénylő betegek. A jelölt és munkatársai megállapították, hogy a pRIFLE skála szerinti értékelés több esetben erősítette meg az akut vesekárosodás tényét, mint a két másik vizsgált skála. A vizsgált populáció 5%-ában csak pRIFLE skála alapján szűrték ki a vesekárosodást, a másik két beosztás elvétette ezeket. A dialízis igény tekintetében, (a KDIGO és az AKIN skáláknál természetesen csak a laboratóriumi értékeket értelmezték), a pRIFLE sokkal érzékenyebb volt a dialízis igény előjelzésére. Az enyhébb vesekárosodás detektálásában a pRIFLE skála hasznosabb volt, mint a szérumban kreatinin szinten alapuló beosztások. Ezt a dolgot az 11. Ábráján bemutatott összefüggés jól magyarázza. A szérumban kreatinin szintre épülő arányszámok és a kreatinin CCI közti összefüggés hiperbolikus, s az AKIN/KDIGO „stage I” határvonal alatt ellaposodik a görbe. A „stage I” határérték alacsonyabb szinten való meghúzásával a „stage I” és a pRIFLE „kockázat” kategóriája sokkal jobban megfelelne egymásnak.

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

IV.

A jelölt és munkatársai 2012-es közleményükben az adatbázisukba 2004 és 2008 között bevont betegek közül 1500, 18 évnél fiatalabb szívműtéten átesett gyermek vesekárosodását retrospektív módon vizsgálták, ugyancsak a már említett pRIFLE skála alkalmazásával. 22 demográfiai és műtéti tényező figyelembevételével kiegyenlítő pontszámot kalkuláltak. A kiegyenlítő pontszám szerinti igazítást követően 325 megfelelő párt képeztek akut veseelégtelenségben szenvedő és nem szenvedő alanyokból. Az így képzett párok vizsgálatában szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő veseelégtelenséggel összefüggésben alacsony perctérfogat szindróma, légzési elégtelenség, dialízis igény; hosszabb volt a gépi lélegeztetés időtartama, és a kórházi tartózkodás. Bár a szignifikancia szintet nem érte el, a mortalitás növekedése jelentős volt, 5.2% 2.5%-al szemben.

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

V.

A folyadék túltöltés napjaink általános intenzív osztályain is erősen vitatott kérdés, például szepszis kapcsán, azonban a szívsebészeti intenzíves ellátásban ezt a problémát már évtizedekkel ezelőtt felvetették. A jelölt és munkatársai 2016-ban publikált közleményükben vizsgálták meg a folyadéktúltöltés jelentőségét. Adatbázisukból a 2004 – és 2008 közti időszakból 1520 18 évnél fiatalabb szívműtéten átesett beteg adatait elemezték, s a vizsgálat végpontjai a mortalitás, az alacsony perctérfogat szindróma jelentkezése és az elhúzódó gépi lélegeztetés voltak. A folyadéktúltöltést a literben megadott folyadékkegyensúly és a testtömeg hányadosának százalékban kifejezett értékeként naponta számították, s ennek 72 órán keresztül napról-napra göngyölt értéke képezte a kumulatív folyadéktúltöltést (cFO). A rendkívül komplex helyzet értelmezéséhez többváltozós modelljeikbe számos paramétert bevontak. A mortalitást és az elhúzódó lélegeztetést vizsgáló modellbe a bypass időt, a preoperatív inotróp használatot, a kort és a testsúlyt, a késleltetett mellkas-zárást, a műtét komplexitását leíró Risk Adjustment for

Congenital Heart Surgery pontszámot, a mély hipotermiás szívmegállást, az FFP és VVT felhasználást, az aprotinin- illetve az NO használatot, az aorta lefogási időt, a vesepótló kezelést, a műtét napján vesztett vér mennyiségét, a legmagasabb vazóaktív inotróp szkórt (VIS), a posztoperatív súlyos infekció felléptét, és végül az esetleges alacsony perctérfogat szindróma jelentkezését vonták be. Az alacsony perctérfogat szindrómát meghatározó modellbe az előzőek közül kimaradt az aprotinin használat, az aorta lefogási idő és az infekció fellépte, viszont bevonták az intraoperatív ultrafiltrációt és a maximum kreatinin értéket. A cFO értékeket mindkét modellben bevonták a végső analízisbe. Egy külön többváltozós analízisben a fenti paraméterek bevonásával arra kerestek választ, hogy milyen tényezők határozzák meg az 5%-ot meghaladó cFO-t.

A többváltozós vizsgálat a mortalitás tekintetében független prediktornak találta a cFO-t, a mortalitás legerősebb prediktorának maga az alacsony perctérfogat szindróma bizonyult. Ez utóbbit vizsgálva is független előjelző volt a cFO. A 72 órát meghaladó lélegeztetés tekintetében a cFO ugyancsak független előjelzőnek bizonyult, e mellett az alacsony perctérfogat szindróma jelentkezése a posztoperatív infekció és a késleltetett mellkas-zárás játszottak nagy szerepet.

72 óránál vizsgálva azt találták, hogy a betegek közel 905-a az 5%-os cFO érték alatt maradt. Az 5% cFO feletti értékek hátterében a fiatalabb életkor, a kisebb testsúly a cianózis, továbbá a nagyobb komplexitású, hosszabb műtétek álltak.

Összességében elmondható, hogy ez a rendkívüli munkaigényű, tekintélyt parancsoló statisztikai közreműködést igénylő tanulmány jelentősen bővítette ismereteinket a gyermek-szívsebészeti posztoperatív időszakban kialakuló folyadék-túltöltésről. Az adatgyűjtésre kijelölt 4 év során feltehetőleg nem változott a műtéti, illetve posztoperatív ellátásban a kezelési protokoll. A felnőtt intenzív gyógyászatban azt látom, hogy miután nagy vizsgálatok igazolták nem sebészi csoportokban a „restriktív” folyadékbeviteli stratégiák hasznát a „liberális” stratégiákkal szemben, az elmúlt évtizedben a hétköznapi gyakorlatban is egyre inkább a restriktív folyadékbeviteli sémákat követik.

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

## VI.

A szívsebészeti intenzív osztályon jelenős probléma az elhúzódó gépi lélegeztetés, a jelölt és munkatársai 2006-ban publikált közleménye foglalkozik ezzel a kérdéssel. 2001 és 2002 között 411 betegnél folytattak prospektív adatgyűjtést. A betegek 75%-át a posztoperatív 61-ik óránál már sikerült leválasztani a lélegeztető gépről, s ezt az értéket fogadták el a megnyúlt idejű lélegeztetés határaként. **(Megjegyzem, hogy a dolgozat 24. oldalán a 2.1. alatti bekezdésben tévesen a medián szerepel a felső quartilis-határ helyett, ez javításra szorul.)** A hosszú lélegeztetési kategóriába a felső decilisbe eső, 7 napon túl lélegeztetett betegeket sorolták. A lélegeztetés hosszát befolyásoló paraméterek három csoportját határozták meg. A preoperatív tényezők között demográfiai adatok, a Down szindróma előfordulása, tracheomalácia, neurológiai károsodás, preoperatív intenzív ellátás, lélegeztetés és inotróp támogatás szerepeltek. A műtéttel összefüggő paraméterek közt volt a bypass és az aortalefogás időtartama, az esetleges reoperáció, illetve a sürgősségi műtét ténye, továbbá a Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery pontszám. Az inotróp szerek számát és dózisát is figyelembe vették, valamint a legalacsonyabb base excess értéket, a pH-t, a nyitott mellkas tényét, valamint a műtét végén regisztrált Horowitz kvócienszt. Az első 24 órában regisztrálták a folyadék bevitelt, a vizeletürítést, a vérvesztés és a transfúzió mennyiségét. A késői posztoperatív tényezők között egyebek mellett a reoperáció szükségessége, a dialízis igény az alacsony perctérfogat szindróma, a neurológiai szövődmény és a nem vaszkuláris légzési elégtelenség szerepelt. Egyváltozós analízisükben a három paraméter csoportból számos tényező összefüggést mutatott a megnyúlt, illetve hosszú lélegeztetési idővel. Amennyiben a műtétet követő 24 óráig érvényesülő faktorokra szorítkoztak, úgy több változós analízisükben a bypass idő, a műtét végén detektált Horowitz kvóciens és az első napi folyadékbevitel a megnyúlt lélegeztetési idővel; a fennálló tracheobronchomalácia, a nyitott mellkas, az NO használat ténye és az UN érték pedig a hosszú lélegeztetéssel álltak összefüggésben. Amennyiben valamennyi vizsgált tényezőt bevonták a több változós analízisbe, úgy a megnyúlt lélegeztetés a pulmonális hipertenziós eseményekkel, a késleltetett sternum zárással, a peritoneális dialízis igénnyel, a nem vaszkuláris tüdő szövődményekkel, az alacsony perctérfogat szindróma jelentkezésével és a folyadékbevitellel állt összefüggésben. Ugyanebben az analízisben a hosszú lélegeztetés az UN értékkel, az NO alkalmazással, a műtét utáni neurológiai szövődmények jelentkezésével, és az esetleges reoperációval állt kapcsolatban.

Összességében elmondható, hogy a megnyúlt lélegeztetés zömmel a műtéti tényezőkkel, a hosszú lélegeztetés pedig a szövődmények jelentkezésével magyarázható. Mint ahogy a jelölt is megállapítja, 2006 óta változtak a kezelési elvek, a korai extubáció a prioritások közé került, s ez vélhetőleg elsősorban a korai posztoperatív időszak eseményeit változtatta meg. Ugyanakkor a hosszú, 72 órán túli lélegeztetésre hajlamosító tényezők feltehetőleg kevésbé változtak, és jelenleg is számolnunk kell velük.

## VII.

A jelölt és munkatársai rendkívül érdekes 2014-es közleményükben újszülöttek, illetve csecsemők szív-műtétét követően vizsgálták a perfúzió és a szöveti oxigenizáció összefüggéseit. A vizsgálatban kitüntetett figyelmet szenteltek a centrális vénás oxigén szaturáció ( $S_{cv}O_2$ ) és az arterio-venozus parciális széndioxid nyomáskülönbség ( $P_{va}CO_2$ ) alakulásának. Hemodinamikai méréseket is végeztek, a perctérfogatot transzpulmonális termodilúcióval (TPTD) mérték, a PiCCO-plus monitor alkalmazásával. Az oxigén kínálat ( $DO_{2i}$ ), fogyasztás ( $VO_{2i}$ ) és extrakciós ráta (OER) testfelszínre indexált értékeinek számítására a standard formulákat alkalmazták. Megvizsgálták, hogy a fenti értékek alakulása az első posztoperatív 48 óra során miként függték össze egymással. A jelölt és munkatársai az  $S_{cv}O_2$  és a  $P_{va}CO_2$  szoros összefüggését igazolta. Mindkét paraméterről megállapították, hogy ugyancsak szorosan összefüggnek az oxigén extrakciós rátával, így információt szolgáltatnak erről a fontos paraméterről. Egyébként elmondható, hogy napjainkban az  $S_{cv}O_2$  és a  $P_{va}CO_2$  monitorozást a felnőtt intenzív gyakorlatban is kiterjedten alkalmazzuk.

Fontos megfigyelésük a  $\Delta DO_{2i}$  és a  $\Delta VO_{2i}$  közti szoros korreláció. Ez, mint ahogy a jelölt is megállapítja, a korai posztoperatív időszakban egyértelműen kínálat dependenciára utal. Figyelemre méltó, hogy a vizsgálati idő alatt a fokozatosan növekvő  $DO_{2i}$  értékek nem mutattak semmiféle összefüggést az oxigén extrakciós rátával. **(Megjegyzem, hogy sajnos a jelenséget illusztráló panel lemaradt a dolgozat 16. ábrájáról, ezt korrigálni kell).** A jelenség hátterében én magam a makro- és mikrocirkulációs jellemzők alakulásának különbözőségét feltételezem. A „hemodinamikai koherencia” elvesztésének számos feltételezett oka jelen lehet a szívsebészeti posztoperatív időszakban. A SIRS-szerű kép a sepszishez hasonlóan a kapilláris



keringés inhomogenitásával járhat, az inhomogenitást fokozhatják a vazoaktív szerek, és a dilúciós anémia is inadekvát oxigén transzportozhoz vezethet.

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

VIII.

A jelölt és munkatársai 2012-es közleményükben 13 újszülött, illetve csecsemő zárt keringésű szívűműtétét követő időszakban hasonlították össze a hemodinamikai vizsgálat, (TPTD) illetve a transztorakális echokardiográfia (TTE) során nyert adatokat. Az a tény, hogy 145 TPTD mérés mellett csak 35 TTE vizsgálatra került sor azt bizonyítja, hogy az echokardiográfias vizsgálat szükségszerűen kevesebb mintavételezést tesz lehetővé. A várakozásnak megfelelően a vizsgálatban a szerzők szoros összefüggést találtak a két vizsgálati módszer volumeneket leíró paramétereit között. A TEE paramétereken belüli összefüggésekből fontosnak tartom, hogy a végszisztolés diaméterek csökkenése jól korrelált a frakcionális roströvidülés növekedésével. A sorozatban végzett egyszerű átmérő vizsgálatok így a kontraktilitás alakulásáról is felvilágosítást adhatnak.

Sajnálom, hogy a közleményben nem számoltak be a vaszkuláris rezisztencia értékek alakulásáról. A felnőtt intenzív tapasztalatok, (elsősorban szeptikus betegeken) arra utalnak, hogy a vaszkuláris rezisztencia esetenként gyors változásai befolyásolják az echocardiográfias értékek, (pl. bal kamrai EF) alakulását.

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

IX.

A jelölt és munkatársai 2016-ban megjelent közleménye az adatbázisukba 2003 és 2008 között bevont Down szindrómás gyermekek szívűműtét után jelentkező komplikációit analizálták. A teljes adatbázis alapján a Down szindrómás gyermekek közt kisebb arányban fordult elő cianózis, viszont gyakoribb volt a pulmonális hipertenzió. Nagyobb volt köztük az elektív

műtétek aránya, és komplexebb, hosszabb ideig tartó műtétekben részesültek. Az összesített végpont szignifikánsan gyakrabban fordult elő a Down szindrómások között, ez elsősorban a gyakoribb alacsony perctérfogat szindrómás epizódokkal, az elhúzódóbb lélegeztetéssel, a gyakoribb pulmonális szövődeményekkel volt magyarázható. Kiegyenlítő pontszámot szerkesztettek, s a szerzőknek sikerült 111 Down szindrómás illetve kontroll párt találniuk. Az egyeztetett csoportokban már sem az összesített végpontban, sem annak komponenseiben nem találtak számottevő különbséget. A vizsgálat igen hatékonyan erősíti meg azt az álláspontot, hogy a Down szindróma önmagában nem fokozza a műtéti, illetve posztoperatív kockázatot, így önmagában ellenjavallatot sem képezhet.

## X.

A jelölt és munkatársai 2014-ben publikált közleményükben a posztoperatív időszakban folytatott glükóz-kontrollhoz kapcsolódó kérdéseket vizsgáltak. A vizsgálatához az adatbázisukba 2002 és 2008 közt bevont nem cukorbeteg páciensek adatait használták. Az inzulin infúzió indítását ugyancsak protokoll alapján kezdték, 0.1 IU/kg/óra adagban 10 mmol/l glükóz szint ismételt mérésekor. A végpontok közt az alacsony perctérfogat szindróma jelentkezése, a nem vaszkuláris pulmonális komplikációk, a vesekárosodás, a neurológiai komplikációk, illetve az infekciók fellépte szerepelt. A teljes vizsgálati anyagot figyelembe véve a fiatalabb kor, a komplexebb, hosszabb műtétek, a reoperációk/sürgős műtétek, a cianózis, a preoperatív lélegeztetési igény, a nagyobb inotróp-vazopresszor- illetve transzfúzió igény álltak összefüggésben az inzulin igénnyel. 16 paraméter alapján végeztek kiegyenlítő pontszám-szerkesztést és igazítást, s így 171 egyező párt sikerült választaniuk. Az egyeztetett csoportok közt is szignifikánsan nagyobb volt az inzulinos alcsoportban az infekció, a vesekárosodás, továbbá a lélegeztetés és az ITO ápolás tartama. Ezekkel szemben a mortalitás, ugyan nem túl erős szignifikancia szinttel, de alacsonyabbnak bizonyult.

A fenti vizsgálati időszakban a szerzők intézetében protokoll-váltás zajlott le. A korábbi protokoll a <20 kg súlyú gyermekek számára 10% glükóz tartalmú, a >20 kg súlyúaknak pedig 5% glükóz tartalmú fenntartó infúzió adását írta elő. A protokollváltás lehetővé tette a kis súlyú gyermekek két időszakban mért adatainak ugyanezen közleménybe foglalt összehasonlítását. A

demográfia, a műtét és a kezelések 16 paraméterét magába foglaló kiegyenlítő pontszám alkalmazásával 298 egyező párt sikerült képezniük. A 10% glükóz oldatot kapó csoportban gyakoribb volt az alacsony perctérfogat szindróma, gyakoribb volt az infekció és a pulmonális komplikációk aránya, valamint gyakoribb volt az összesített végpont előfordulása.

A szerzők a két alvizsgálat eredményeinek magyarázatát a glükóz kontrollban jelölik meg. A magasabb vércukor szint, (amint azt az 5 vs 10%-os cukor infúziót összevető alvizsgálatuk bizonyítja), a szövődmények és a kedvezőtlen kimenetel arányának növekedésével jár. Az inzulin használat ugyanakkor nem véletlenszerűen oszlott meg a csoportokban, az 5%-os cukrot kapók csoportjában a betegek 11.7%-os, a 10%-os cukrot kapók között pedig 67%-os volt az inzulin használat. Felmerül a lehetőség, hogy az inzulin használat egyfajta markerként a magasabb vércukor szinteket jelzi, s ezen keresztül is kapcsolódhat a szövődményekhez.

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

XI.

A jelölt és munkatársai a 2004- és 2008 között végzett szív-műtétek posztoperatív időszakában vizsgálták az infekció-, illetve a kolonizáció gyakoriságát, hajlamosító tényezőit és következményeit. Az infekció megállapításához a pozitív tenyésztési lelet mellett a jól ismert pediatric SIRS kritériumok közül kettő jelenlétét várták el. Az 1665 operált beteg közül 179-nél igazolódott infekció, és 253 betegnél pedig kolonizáció. 20 perioperatív tényező bevonásával kiegyenlítő pontszám rendszert szerkesztettek, s ennek segítségével 141-141 egyeztetett infektált-, illetve kolonizált betegnél hasonlították össze a klinikai jellemzőket és a kimenetelt. A leggyakoribb kórokozónak a gram pozitív coccusok bizonyultak. A párosított vizsgálatban a kolonizációért koaguláz negatív staphylococcusok voltak a leggyakrabban felelősek, s az infekciónál ugyancsak ezek voltak a leggyakoribb kórokozók. A második leggyakoribb infekciót okozó baktérium a staphylococcus aureus volt. Az infekciót igazoló leggyakoribb vizsgálat a hemokultúra a kolonizációt igazoló leggyakoribb vizsgálat pedig a kanül-tenyésztés

volt. A kolonizációval szemben az infekció a párosított vizsgálatok szerint hosszabb kórházi és ITO-s kezeléssel, későbbi extubációval, és a pulmonális szövődmények halmozódásával járt.

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

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

XII.

A chylothorax egy ritka gyermek szívsebészeti szövődmény. A jelölt és munkatársai 2004 és 2008 közt felvett adatbázisukból 24 két évnél fiatalabb szívűtött chylothoraxos gyermek anyagát tudták megvizsgálni, az adatbázisban további 1640 ez időszakban operált gyermeknél ez a szövődmény nem fordult elő. A chylothorax diagnózisát laboratóriumi kritériumok alapján erősítették meg. Az adatkeresést a 2002- és 2012 közti időszakra kiterjesztve további 24 chylothoraxos esetet találtak, s így összesen 48 betegből álló minta állt rendelkezésükre. Az eredeti adatbázis nem chylothoraxos anyagából ehhez a mintához választottak kiegyenlítő pontszámmal igazított értékek alapján azonos mintaszámú kontroll csoportot. A kiegyenlítő pontszámot 14 perioperatív paraméter felhasználásával készített modellben határozták meg.

A chylothoraxos esetek leginkább a májor aortopulmonális kollaterális artériák, az aortaív interrupció, és a vaszkuláris gyűrűk műtétei után fordultak elő, de a kisebb chylothoraxos szövődmény aránnyal bíró, de nagyobb volumenben végzett switch műtétéhez is hasonló esetszám társult. A szövődményt leggyakrabban a második posztoperatív napon detektálták. A kiegyenlítő pontszámmal igazított kontrollcsoporthoz viszonyítva a chylothoraxos gyermekek gépi lélegeztetési-, ITO- ápolási-, és kórházi tartózkodási ideje szignifikánsan hosszabb volt. Összesen 13 esetben került sor a szövődmény műtéti megoldására. A hosszú távú túlélés kontroll csoport és a chylothoraxos gyermekek között nem különbözött.

Dr. Székely Andrea doktori értekezésében a gyermek szívsebészeti posztoperatív szövődmények számos specifikus kérdését járta körbe. Megvizsgálta a szövődmény diagnosztika, monitorizálás, a kezelés és a prevenció lehetőségeit is. Az egymással számos ponton kapcsolódó kérdések egységes szemléletű feldolgozásával komplett képet nyújt a szakma közelmúltbeli és jelen kihívásairól.

A dolgozat alábbi megállapításait tekintem új megfigyelésnek:

1. A gyermek szívsebészeti posztoperatív időszakban a megnyúlt lélegeztetés döntően a műtéti tényezőkkel, a hosszú lélegeztetés azonban már a posztoperatív szövődmények jelentkezésével magyarázható.
2. A vér és véralkotók adása a gyermek szívsebészeti populációban független összefüggést mutat a halálozással, az alacsony perctérfogat szindrómával, a vesekárosodással, a nem vaszkuláris légzési elégtelenséggel, és az infekciók jelentkezésével.
3. Az elsők közt igazolták többváltozós modellben, hogy a gyermekszívsebészeti populációban az aprotinin alkalmazása nem növeli a mortalitást, a vesekárosodást és a dialízis igényt.
4. Bizonyították, hogy a gyermekszívsebészeti populációban a vesekárosodás követésére az alternatív skálákkal szemben a pRIFLE skála a legszenzitívebb mutató. A skála legmagasabb fokozatát elérő vesekárosodás a mortalitás és a morbiditás prediktora. Igazolták továbbá, hogy a pRIFLE skála mindegyik fokozatánál magasabb volt a posztoperatív túltöltöttség a kontrollcsoporthoz képest.
5. Igazolták, hogy a műtét napján mért magasabb túltöltés a halálozás független prediktora, s ugyancsak összefügg az alacsony perctérfogat szindróma kialakulásával. A posztoperatív első napon mért túltöltés az elhúzódó lélegeztetési igénnyel függ össze. A túltöltés maga összefügg továbbá az inotróp igénnyel, a vesekárosodással és a korai posztoperatív vérvesztéssel.
6. Megállapították, hogy a Down szindrómás gyermekek műtéti kockázata a hasonló társ-kockázati tényezőkkel bíró gyermekekkel szemben nem emelkedett.

7. Megállapították, hogy újszülöttek és csecsemők komplex szívműtéteit követően a  $\Delta DO_2i$  és a  $\Delta VO_2i$  közti szoros korreláció. Ez a korai posztoperatív időszakban egyértelműen kínálat dependenciára utal.

A bírálóat összegzéseként megállapítható, hogy Dr. Székely Andrea kutatásai a gyermek-csecsemőkori szívműtétek perioperatív szövődményeiről, illetve ezek ellátásáról egyértelműen bővítették ismereteinket, és a jelölt számos új megállapítást tett. Az értekezés vitára bocsátását és számára az MTA doktori fokozat megítélését javaslom.

Szeged, 2020, Április 7



Dr. Rudas László

Az MTA doktora