

A gyermekkori szívműtét hatása a hosszútávú kimenetelre és a neuropszichológiai fejlődésre

Doktori tézisek

Dr. Czobor Nikoletta Ráhel

Semmelweis Egyetem

Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Székely Andrea, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Kövesi Tamás Ph.D., egyetemi docens

Dr. Tóth-Heyn Péter Ph.D, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Darvas Katalin, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Szabó Miklós Ph.D., egyetemi docens

Dr. Ujhelyi Enikő, Ph.D., főorvos

Budapest

2020

1. BEVEZETÉS

A veleszületett szívfejlődési rendellenességek (CHD) az élve születések közel 1%-ában fordulnak elő és több, mint az esetek fele igényel újszülöttkorban vagy korai gyermekkorban sebészi korrekciót. Európában a rendellenességek prevalenciája 8/1000 születés és 7,2/1000 élve születés. Az antenatális diagnosztika és sebészeti technikák rohamos fejlődése lehetővé tette, hogy a szívfejlődési rendellenességgel született gyermekek 90%-a megérje a felnőttkort. A perioperatív mortalitás 30%-kal csökkent az elmúlt 20 évben, mégis a CHD betegekhez köthető a mai napig a legmagasabb mortalitási ráta az összes defektus-asszociált halálok közül. A túlélők hosszú távú életminősége mindezek ellenére jelentős javulást mutat, bár bizonyos esetekben még mindig nem éri el az egészséges populáció szintjét. A gyermekszívsebészeti ellátás legmarkánsabb indikátoraként általában a mortalitás a használatos. A túlélési görbe emelkedése bizonyos malformációk esetén már elérte a platófázist (pl. PDA, szeptumdefektusok, pulmonális sztenózisok), vagyis a tendencia leginkább a komplex rendellenességgel operáltak (pl. nagyértranszpozíciók, egykamrás keringéssel rendelkezők) csökkenő halálozási aránya miatt mutat egyre jobb eredményeket. Ennek okán vált igen aktuálissá napjainkban annak vizsgálata, hogy vajon a beavatkozásoknak mik a hosszú távon várható következményei, nemcsak a fizikális jólétet tekintve, hanem mind az életminőség, a rehospitalizáció, a neurokognitív, illetve a szociális fejlődés terén. Napjainkban így teret nyernek a posztoperatív komplikációk, mint későbbi életminőséget jelentősen befolyásoló tényezők a kimenetel jellemzése során. A posztoperatív kardiális és extrakardiális komplikációk mind a kórházi tartózkodást, mind a morbiditást, mortalitást és ezek járulékos költségeit szignifikánsan megnövelik. A szövődmények előfordulásának mértékét különböző faktorokkal hozták összefüggésbe, úgy, mint cianotikus szívfejlődési rendellenesség vagy hosszú kardiopulmonális bypass idő, magas laktátszint, magas intraoperatív és posztoperatív inotróp-igény, komplex rendellenességek műtéti korrekciója, hosszú lélegeztetés vagy megnyúlt intenzív osztályos tartózkodási idő. A különböző szívsebészeti centrumok szövődményes eseteinek száma nem feltétlenül tér el egymástól, az intézmények közötti különbségeket a komplikációkat követő időszak minősége adja. A legjobb kimenetellel rendelkező centrumok egy jól kidolgozott ellátási protokollal rendelkeznek, melyek szigorú szabályok szerint ismerik fel a komplikált eseteket és jól meghatározott sémák szerint látnak el minden szövődményes beteget.

A gyermekkori szívsebészeti intervenciók feltehetően legsúlyosabb hosszú távon is megfigyelhető hatása a neurológiai fejlődés elmaradásában nyilvánul meg. Bár ezek a betegek serdülő-, és felnőttkorukban fizikálisan egészségesek, kognitív fejlődésük sok esetben elmarad kortársaikétól, ugyanis az operált túlélők 40-70%-ánál tapasztalható valamilyen mértékű neuropszichológiai probléma a gyermekkor és fiatal felnőttkor során. Ezek leggyakrabban az alapvető kommunikációs készségek elmaradásában, az autizmus iránti fokozott hajlamban, a középsúlyos kognitív deficitben és csökkent tanulási és szociális képességekben, a finom motoros funkciók fejlődésének elmaradásában vagy éppen a maladaptív viselkedési mechanizmusok előtérbe kerülésében (figyelemhiány, impulzivitás) nyilvánulnak meg.

2. CÉLKITŰZÉS

A jelen vizsgálat a gyermekszívsebészeti műtéteket követő rövid és hosszú távú következményeinek feltárását tűzte ki céljául. A tanulmánynak két fő fókuszpontja van: a műtétet követő chylothorax, mint ritka szövődmény hatásainak vizsgálata, illetve a hosszú távú neuropszichológiai fejlődés jellemzőinek elemzése.

A tanulmány céljai tehát az alábbiak:

1. Annak meghatározása, hogy a szívsebészeti beavatkozáson átesett gyermekek körében a posztoperatív időszakban megjelenő chylothorax, mint ritka szövődmény, hogyan befolyásolja a rövid távú morbiditást és mortalitást.
2. Milyen a chylothorax hosszú távon tapasztalható recidívahajlama, illetve, hogyan hat a kórkép a hosszú távú morbiditásra és mortalitásra.
3. Felállítható-e egy hatékony, magyarországi betegsoportra és ellátási rendszerre adaptált terápiás algoritmus a chylothorax ellátása kapcsán, a mortalitási mutatók figyelembevételével.
4. Milyen hatást gyakorolnak a szívsebészeti beavatkozás során fellépő perioperatív események a későbbi viselkedésfejlődésre és a megküzdési mechanizmusok jellegére.
5. A műtét időpontjának és az adott gyermek aktuális életkorának kapcsolata milyen előfordulással eredményezi az ADHD tüneteinek kialakulását.

3. MÓDSZEREK

A chylothorax vizsgálata a TUKEB 25980/2012/EKU engedélyszám alatt került lefolytatásra. A tanulmányba összesen 1664 beteg adatait vontuk be, akik 2002. január és 2012. decembere között összesen 4068 nyitott szívűtéten estek át a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Gyermekszív Központjában. Ezen időszak alatt összesen 48 gyermek esetén lépett fel chylothorax (CTX). A két csoportban (chylothorax és non-chylothorax kontroll) szereplő gyermekek számában igen nagy eltérés volt tapasztalható, mely statisztikailag nem összevethető. Az vizsgálathoz ezért a 48 CTX beteghez 48, hasonló tulajdonságokkal rendelkező, azonos korú, nemű és testsúlyú gyermeket párosítottunk, akik a kontrollcsoportból kerültek kiválogatásra (propensity matching analízis). Minden klinikai változót az Intézeti (GOKI Csecsemő- és Gyermekszívsebészeti Intenzív Osztály) adatbázisból nyertünk retrospektív módon, mely körülbelül 250 változót tartalmaz. Az utánkövetés minden esetben prospektíven zajlott.

A chylothorax az európai mellkasebészeti társaság által felállított kritériumok alapján került meghatározásra (legalább egy pozitív mellkasi képalkotó vizsgálat, döntően mellkasi röntgen vagy CT, mellkasi punktatumból nyert mintában magas triglicerid szint (>110 mg/dL), proteinémia (>20 g/L), limfocitózis ($>80\%$). A kizárólag pleurális transzudatum megjelenésével járó esetek kizárásra kerültek. A különböző sebészeti beavatkozások komplexitásait a RACHS (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery - kongenitális szívbetegségek sebészeti kockázatbecslő rendszere) pontrendszer alapján soroltuk be. A vazoaktív szerek dózisait a VIS (vasoactive inotropic scores) rendszer által kidolgozott képlet szerint határoztuk meg: dopamin dózis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + $100\times$ epinefrin dózis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + $10\times$ milrinon dózis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + $10,000\times$ vazopresszin dózis (U/kg/min) + $100\times$ norepinefrin dózis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

A CTX vizsgálata során elsődleges végpontnak a kórházi mortalitást, a morbiditást, illetve az erőforrás felhasználás különböző szintjeit tekintettük. A rövidtávú kimenetel elemzéséhez a posztoperatív szakban fellépő szövődeményeket az alábbiakban határoztuk meg: mortalitás (a kórházi tartózkodás alatt bármely okból bekövetkező halálozás); alacsony perctérfogat szindróma (magas pulzusszám, hepatomegália, szívmegállás, -4 mmol/L-nél alacsonyabb bázishiány és/vagy 2 mmol/L feletti laktátszint két egymást követő artériás vérgázvizsgálati mintán; 1 mL/kg/hr alatti óradiurézis; 20 feletti maximum VIS érték; mechanikai keringéstámogatás szükségessége); pulmonális

elégtelenség (széptikus kórállapotok talaján kialakuló oxigenizációs zavarok, pneumothorax, chylothorax, atelektázia, rekeszbénulás); akut vesekárosodás (vesepótló kezelés szükségessége); súlyos infekció (vazopresszor adagolást igénylő, folyadékterápiára refrakter széptikus állapot, mély mellkasi sebfertőzés vagy pozitív hemokultúra előfordulása); neurológiai komplikációk (görcstevékenység megelőző anamnézis nélkül; kékalkotó vizsgálattal igazolt agyvérzés vagy agyi infarktus).

A hosszú távú kimenetel elemzése során az alábbi komplikációk megjelenésére fókuszáltunk: mortalitás (az intézményből történő hazabocsátást követő 2 éven belül, bármely okból bekövetkező halálozás); reoperációk (minden tervezett és nem tervezett szívsebészeti beavatkozás); a perioperatív szakban fel nem ismert genetikai anomália későbbi diagnosztizálása (anyagcsere betegségek, központi idegrendszeri vaszkuláris malformációk, neuromuszkuláris kórképek, gasztronitesztinális rendellenességek enzimdefektusok, familiáris neuroendokrin szindrómák); cerebrovaszkuláris esemény (tranzienst vagy permanens neurológiai deficit, intrakraniális vérzés vagy iszkémia); tromboembóliás esemény (mélyvénás trombózis vagy pulmonális embólia); recidív chylothorax; epilepszia; neurokognitív zavarok (minden olyan tünetegyüttes, melyre az egyén kogníciójának, érzelmi szabályozásának, viselkedésének klinikailag jelentős zavara jellemző); rekeszbénulás (a rekesz féloldali vagy kétoldali rendellenes működése, mely nem gerincvelő-sérülés, mellkasi trauma, amiotrófiás laterálszklerózis, szklerózis multiplex vagy izomdisztrófia következménye).

A gyermekek hosszú távú utánkötési periódusa átlagosan 11,6 év volt a chylothoraxon átesett és 10,6 év a kontrollcsoport esetén.

A pszichológiai fejlődésre vonatkozó elemzés a TUKEB 190/2008 és a 696-1/2014/EKU 461/2014 szám alapján történt. A tanulmányba azon betegeket vontuk be, akik 2012. előtt legalább egy nyitott szívűműtéten átesettek Intézetünkben (n=80), a bevonási kritériumoknak megfeleltek, a későbbi ambuláns kontrollvizsgálatokon rendszeresen megjelentek és a tanulmányban részt kívántak venni. A felmérés minden esetben a szülők írásos és szóbeli beleegyezését követően történt. Az operált gyermekek adatait egy egészséges kontrollcsoport pszichológiai felmérésben elért eredményeivel viszonyítottuk. Az operáción átesett csoport értelemszerűen a csecsemőkorban beavatkozáson átesetteket jelenti, akik növekedésük és fejlődésük során rendszeres utánkötés céljából keresték fel intézetünket 2013 és 2016 között. A kontrollcsoport

azokat a kisiskolás korban járó gyermekeket foglalja magába, akik gyermekorvosi vagy háziorvosi megjelenésük kapcsán akcidentálisan fellelt szívzörej vagy ritmuszavar kivizsgálásának céljából kerültek beutalásra Intézetünkbe, de végeredményben egészségesnek bizonyultak (n=53).

Az ADHD vizsgálata esetén kizárásra kerültek az perinatális korban ismert súlyos sérülésen átesettek következményes neurológiai diszfunkcióval (2 beteg), a cerebrális parézissel diagnosztizáltak (3 beteg), a súlyos hipoxiás-iszkémiás agykárosodást szenvedettek, illetve a kognitív deficittel járógenetikai szindrómával születettek is (3 fő Down-szindrómával, 1 fő DiGeorge szindrómával). Utóbbiak esetén az önkitöltős tesztek nem tekinthetők relevánsnak. További kizárási kritérium volt a szülő vagy a gyermek bejegyzésének hiánya és a koraszülöttség. A vizsgálatba bevontak között nincs extrém kis súllyal (<2500g) vagy intrauterin növekedési retardációval született beteg sem az operált, sem a kontrollcsoportban. 3 további beteg került kizárásra a perioperatív adatok hiányossága miatt, 2 pedig a hiányosan kitöltött tesztek okán. Jelentős befolyásoló faktornak bizonyult az ambuláns kontrollvizsgálatokon történő megjelenések száma is, mivel a szülők nagy része, gyermekének fizikális jóllétét látva, hajlamos azokat kihagyni, ezzel is nehezítve az utánkövetés hatékonyságát. A vizsgálatba történő beválogatáshoz, az operált gyermekeknek a vizsgálati periódus alatt, legalább egy alkalommal extrakorporális keringéssel járó műtéten kellett átesnie. Az előzetesen bevont 146 betegből, végül 133 fő adatai kerültek elemzésre.

A szívműtét és a felmérés között átlagosan eltelt idő 10,5 (SD±3,3) év volt. A későbbi életkorban fellépő ADHD-ra való hajlamot, viselkedésjellemzőket és megküzdési stratégiákat pszichológiai tesztek segítségével prospektív módon gyűjtöttük, míg a klinikai változókat a CTX vizsgálatához is használt intézeti adatbázisból nyertük retrospektíven.

A cianotikus állapot befolyásoló hatásának vizsgálata során két, fejlődési rendellenesség alapján homogénnek tekinthető betegcsoport került meghatározásra az operált csoporton belül: az egykamrás keringéssel, illetve a teljes kavopulmonális anasztomózis kialakítását igénylő víciummal rendelkezők alkotják (TCPC csoport), akik egy korai palliatív megoldást követően 2-3 éves korukig cianotikus állapotban várnak a végleges korrekciós műtétre. A cianózis időtartama ilyenkor az 1 évet meghaladja. A 2.

csoportha az izolált kamrai szeptumdefektussal diagnosztizáltak kerültek (acianotikus VSD csoport), akiknél cianotikus állapot biztosan nem állt fenn. Az ADHD tünetek vizsgálatához az operáción átesetteket életkor alapján különítettük el: 3 éves kor alatt (n=54), illetve 3 éves kor felett (n=26) operációra kerülő egyének csoportjára. Mindkét csoportot egymással, illetve egy egészséges, nem operált gyermekpopulációval hasonlítottuk össze. A korhatár meghatározása szakirodalmi adatok alapján történt, melyek a neurológiai fejlődés és a szinaptogenezis csúcspontjait a három éves életkor környékén határozzák meg.

A viselkedésfejlődés vizsgálatát az alábbi mérőeszközök segítségével végeztük:

1. A gyermekviselkedés és megküzdés jellemzőinek vizsgálatához a Gyermekviselkedési Kérdőív Önértékelő (Youth Self Report - YSR) változatának alskálái és a Megküzdési Módk Kérdőív (MMK) került felvételre. Az YSR egy 6 alskálából álló kérdőív, melynek részét képezi a társas kapcsolati problémákra (I), a szorongásra és depresszióra (II), a szomatizációra (III), a figyelemzavarra (IV), a deviáns viselkedésre (V) és az agresszív viselkedésjellemzőkre (VI) irányuló kérdéscsoportok. Az I. és a II. alcsoport együttesen az internalizációs, az V. és a VI. alcsoport pedig az externalizációs tüneteket méri. Vizsgálatunkban a magyar populációra adaptált verziót használtuk.

A Lazarus által készített Megküzdési módok kérdőív a személy stresszel való megküzdését hivatott mérni. Az eredeti kérdőív 68 elemből áll, és a Lazarus elméletének megküzdési dimenziói mentén sorolja 7 csoportba az egyes elemeket, melyek 2 főskálában (probléma és érzelmi fókuszú megküzdési mód) összegződnek. Az egyes alskálák összértékét az alájuk tartozó elemek pontszámainak összege adja ki. A főskálák pontszámát az őket kitevő alskálák pontszámainak összege adja. A jelen tanulmányban a Kopp és Skrabski által rövidített és adaptált 22 kérdésből álló magyar verziót használtuk. Az első 3 alskála a problémafókuszú (problémaelemző, kognitív átstrukturálás/célorientált cselekvés, alkalmazkodási képesség), míg a többi 4 az érzelempontú (érzelmi indíttatású cselekvés, pozitív átértékelés, menekülés-elkerülés, szociális támaszkeresés) megküzdési stratégiákat méri.

2. Az ADHD tüneteinek diagnosztizálására kétféle mérőtesztet alkalmaztunk: a Gyermekviselkedési Kérdőív IV. alskáláját (CBCL_{AD} – Child Behaviour

Checklist IV – attention disorders subscale) és az ADHD Rating Scale-IV tesztet. A CBCL_{AD} kérdőívet mind a szülők, mind a gyermekek maguk kitöltötték. A teszt belső megbízhatósága jónak bizonyult a szülői pontszámok tekintetében (Chronbach alpha 0,82), míg szuboptimális, de még elfogadható a gyermekek esetében (Chronbach alpha 0,63). Az ADHD Rating Scale IV kérdőívet a szülők töltötték ki. A 18 elemből álló kérdéssor 2 alskálát különböztet meg az összpontszám mellett (ADHD RS_{TOT}). Az ADHD RS_{AD} a figyelemhiányt, míg az ADHD RS_{HI} a hiperaktivitás-impulzivitás szintjét méri. A teszt belső konzisztenciája mindkét alskálán és az összpontszám tekintetében is kitűnő volt (Chronbach alpha 0,95 és 0,97).

Az utánkövetési periódus 2016. november 15-én ért véget. Az időintervallum alatt regisztrálásra kerültek a reoperációk perioperatív paraméterei, illetve a neuropszichológiai és viselkedési mintázatok jellemzői, fókuszálva a figyelemhiányos-hiperaktivitászavar (ADHD) megjelenésére, a gyermekek viselkedésére és a megküzdési stratégiáira. A perioperatív adatokat a CTX vizsgálatának módszereinél leírtak szerint definiáltuk.

Statisztikai elemzés

A változókat a következők alapján soroltuk alkategóriákba: pre- és posztoperatív adatok, sebészi adatok, aneszteziológiai változók, intenzív osztályon regisztrált adatok. Az adatok összegzése céljából leíró statisztikát alkalmaztunk, melyeket első körben eloszlás szerint elemeztük. A kigyűjtött adatokat kategorikus és folytonos változóként adtuk meg, melyek esetén átlagot és standard deviációt közöltünk. A demográfiai és perioperatív adatok különbségeit χ^2 -teszt, Fisher's exact teszt és *t*-teszt alapján kaptuk. A hiányos adatokkal bíró betegeket a vizsgálatból kizártuk.

A chylothoraxos és non-chylothoraxos betegek populációja igen heterogén és az alap jellemzőikben nagymértékben különböznek, így fontos kovariánsokban statisztikailag összehasonlíthatók ugyan, de szignifikánsan eltérnek egymástól. Éppen ezért az elemzéseket megelőzően propensity-matching analízis történt, mely a két különböző csoport egyéneit azonos alapjellelmezőik alapján párosította (testsúly, nem, életkor, komorbiditások), redukálva ilyen módon a tanulmány jellegéből eredő statisztikai

hibákat. A párosítás maga többváltozós logisztikus regressziós modellel történt. A CTX képezte a binominális függő változót, míg az összes többi, a CTX-al potenciálisan összefüggésbe hozható vizsgált kovariáns, a prediktor változót. Ez utóbbiakból összesen 14-et határoztunk meg: életkor (nap), RACHS pontszám, preoperatív intenzív osztályos tartózkodás hossza (nap), preoperatív inotróp-igény, preoperatív kaptopril-igény, CPB (kardiopulmonális bypass) idő (perc) aortalefogási idő (perc), műteti idő (perc), nazális hőmérséklet (Celsius-fok), mély-hipothermiás keringés leállás (DHCA - deep hypothermic cardiac arrest) ideje (perc), nitrogén-oxidul iránti igény, folyadékegyensúly, vörösvértest transzfúzió, antifibrinolítikum. Ezen változók esetén mind $p < 0.2$ értéket kaptunk az egyváltozós elemzés során. A modell megbízhatóságát és prediktív értékét Hosmer-Lemeshow teszttel és c-index segítségével ellenőriztük. A ROC görbe (receiver operating characteristic - befogadó működési karakterisztika) alatti terület c-indexe 0,834-nek, míg a Hosmer-Lemeshow teszt által generált C-érték 11,3-nak bizonyult 0,183-as p-értékkel, 8-as szabadságfok mellett.

A CTX és a kontroll csoport betegeinek párosítása propensity pontjaik alapján történt. 1:1 arányú párosítást követően a pár tagjai egy következő matching-hez nem voltak felhasználhatók. A propensity matching logit modelljében az SD szélessége egy 0.2-es értéknek felelt meg. A 48 párosított egyént alap karakterisztikáik és kimeneteli változóik szerint elemeztük. A vaszkuláris ringgel diagnosztizált és kezelt betegek terápiás lehetőségei alapvetően mások, mint az többi betegé. Így ezen rendellenességgel operált gyermekek kizárásra kerültek ($n=6$, 12,5%), az összesítő értéktáblázatok pedig 42 egyénpárt tüntetnek fel. Az alap tulajdonságokat különbözőségeik szerint standardizáltuk azért, hogy a statisztikai hatékonyságok növeljék. A standardizált differenciák -0,1 és 0,1 mentén változtak a 14 alap kovariáns esetén. Minden esetben kétoldalú próbát alkalmaztunk, a végpontok és a mért kovariánsok összehasonlítása nonparametrikus teszttel történt a folyamatos és McNemar teszttel a kategorikus változók esetén.

Az analízishez SPSS 21.0, illetve 23.0 statisztikai szoftvert használtunk (SPSS, Chicago, IL, USA). Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük. Az utánkövetési periódus a hazabocsátás napjától a vizsgálat lezárásáig (2 év) vagy az intézményen kívül bekövetkező halálozás dátumáig terjedt. A medián értékeket Kaplan-Meier analízissel határoztuk meg.

A viselkedést mérő tesztek tekintetében első körben leíró statisztikát közöltünk. Az operált és a kontrollcsoport teszteredményeinek összehasonlításához kétmintás t-próbát használtunk, az egyváltozós modelleket ANOVA, χ^2 -teszt és t-tesztek segítségével számoltuk (kontrollcsoport, 3 éves kor alatt, illetve felett operált csoportok). A szórásnégyzetek egyenlőségének reprezentálására F-értéket is feltüntettük. Alacsony F-érték alacsony variabilitást, magas F-érték magas variabilitást feltételez a csoportok átlagai között. A többváltozós esetekre lineáris regressziós modellt építettünk. Ez utóbbi a szívűtét időzítését hivatott megvizsgálni a különböző ADHD tünetek súlyosságával összefüggésben. Vagyis az 5 általunk mért tünetskála [CBLC_{AD} (child), CBLC_{AD} (parent), ADHD RS_{AD}, ADHD RS_{HI}, ADHD RS_{TOT}] mennyiben függött össze a műtét idején betöltött életkorral. Minden többváltozós modellt nemre és a teszt felvételekor regisztrált életkorra korrigáltunk. A kórházi és intenzív osztályos tartózkodás esetén, módszeres léptetéssel figyelve a szignifikancia szint változását, a modell határait a műtétet követő ötödik és huszadik napnál húztuk meg.

Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A különböző kutatások és saját eredményeink standard összehasonlításához hatásnagyság-mutatókat tüntettünk fel. A hatásnagyság egy jelenség erősségét jelző kvantitatív mutató, mely kiegészíti a hipotézis tesztelését. Minden típusára jellemző, hogy minél nagyobb az abszolút értéke, annál erősebb a hatásnagyság. Az átlagok különbségén alapuló csoportok hatásnagyságát a Cohen-féle d érték mutatja meg. A hatásnagyság kicsi, ha a Cohen d értéke 0,2-0,3, közepes, ha 0,5 körüli és nagy, ha 0,8 feletti. A korreláción alapuló csoportok hatásnagyságát, pl. T-próbák és varianciaanalízis, az éta-négyzet (η^2) reprezentálja. A statisztikai analízishez és az eredmények interpretációjához a chyllothoraxnál leírt és bemutatott szoftver került alkalmazásra.

4. EREDMÉNYEK

A chyllothorax hatása rövid-, és hosszútávon

A 10 éves vizsgálati periódus alatt 48 operált gyermek esetén lépett fel chyllothorax, mint szövődmény, 1,2%-os incidenciával. Egy esetben állt fel CTX már preoperatíván és egy gyermeknél találtunk addicionális anomáliát a nyelőcső és a gége szintjén, mely a kialakulást befolyásolhatta. A CTX fellépése a posztoperatív 1. (n=3;

6,2%) és 29. nap (n=1; 2%) közé korlátozódott, ezen intervallumon túl kialakulást nem figyeltünk meg. Az előfordulás csúcspontja a posztoperatív 2. napra tehető (n=7; 14,6%). A kórházi tartózkodás során 7 beteg exitált (14,6%). Az előfordulást és annak csúcspontjait a 4. ábra tartalmazza. A halálokok az alábbiak voltak: 2 esetben infekció, következményes súlyos szepszis klinikai képével; 2 esetben terápiarefrakter alacsony perctérfogat-szindróma (LCOS); 1 esetben fatális akut légzési elégtelenség reziduális pulmonális véna obstrukciója miatt, mely sebészeti beavatkozással már nem volt ellátható; 1 esetben tromboembóliás szövődmény, következményes VCS szindrómával és 1 esetben irreverzibilis pulmonalis hipertenzió akut légzési elégtelenséggel a pleurodézist követően. Ugyanerre az időintervallumra vonatkoztatva a kontrollcsoport mortalitása 4,8% volt (80/1640 fő). A CTX betegcsoportban 11 egyénnél (23%) állt fenn genetikai anomália: 3 Down-szindróma, 3 Di-George-szindróma, 1 IgA deficiencia, 1 VACTERL (csigolyarendellenesség-V; anális atrézia-A; szívfejlődési anomália-C; tracheoözofageális fisztula-TE; veserendellenesség-R; végtagdefektus-L) és 3 minor rendellenesség.

23 CTX betegnél (48%) figyeltünk meg igen magas centrális vénás nyomásokat (>18 Hgmm) a posztoperatív szakban, ebből 2 esetben (4,2%) a centrális vénás kanül implantáció okozta duktusz toracikus sérülés lehetett a legvalószínűbb ok. A 6 vaszkuláris ring miatt operált gyermek kizárását követően, a propensity-matching 42, alap karakterisztikák és perioperatív státusz alapján összehozott párt eredményezett. A vaszkuláris ring miatt operált, majd chylothorax-szal diagnosztizált gyermek esetén a terápiás algoritmus kihagyásával, azonnal sebészeti ellátás történt, ezért ezeket a gyermekeket a további analízisbe nem vontuk be.

Érdekes megfigyelés, hogy a propensity-matching analízist megelőzően a CTX betegcsoport jelentősen fiatalabbnak bizonyult (308,1±688,2 nap vs. 1056,4±1510,7 nap, p<0,001), magasabb RACHS pontszámokat kapott (3,1±1,2 vs. 2,4±1,1, p<0,001) és a műtét alatti CPB idők minden esetben hosszabbak voltak a kontrollcsoportéhoz képest (143,4±48,1 perc vs. 104,1±83,5 perc, p<0,001). Magasabbnak tűnt mind az intraoperatív transzfúziós igényük (54,5±54,3 ml/ttkg vs. 27,5±37,9 ml/ttkg, p=0,003), mind az inotróp (11±23 ug/ttkg vs. 180±11 ug/ttkg, p=0,016) és nitrátigényük (14±29 vs. 102±6, p<0,001) és pozitívabbnak bizonyult az első 3 posztoperatív napon a folyadékkegyenlegük (31,9±34,5 mg/ttkg vs. 20,3±26,1 mg/ttkg, p=0,025). A matchinget követően kapott

„balanszírozott” populációban ezen különbségek gyakorlatilag eltűntek, sem pre-, sem intraoperatív változóikban a csoportok nem különböztek. A posztoperatív és kumulatív mortalitási mutatókban a két csoport közt szignifikáns különbséget szintén nem találtunk. Szignifikánsan magasabb volt viszont a légzési elégtelenség ($23\pm 54,8$ vs. $9\pm 21,4$, $p<0,001$) incidenciája a CTX csoportban, mely következményesen a hosszabb gépi lélegeztetési igényt vonta maga után ($M=238$, IQR 91–456 vs. $M=121$, IQR 68–247, $p=0,002$). Ezzel együtt szignifikánsan megnyúlt az intenzív osztályos és a kórházi tartózkodás hossza is esetükben ($M=14$, IQR 7–20 vs. $M=7$, IQR 4–11, $p=0,049$ és $M=32$, IQR 23–40 vs. $M=23$, IQR 15–28, $p=0,01$). A csoportok nem mutattak eltérést az LCOS incidenciában, a vesekárosodás mértékében, illetve a neurológiai szövödmények előfordulásában.

A chylothorax diagnosztizálását követően minden esetben konzervatív kezelés indult. Az első lépést az anyatejes táplálás leállítása és a zsírszegény diéta alkalmazása jelentette. 3 (6%) esetben már ennyi elég volt a CTX tartós regressziójához. Azon betegek, akiknél a betegség 24 órán túl perzisztált, a diéta leállt és közepes szénlancú triglicerideket tartalmazó tápszer (Monogén) alkalmazása indult. A betegek közel harmadánál a terápia hatékonynak bizonyult, de 29 gyermeknél (60%) jelentős regresszió nem történt (>72 óra), így náluk teljes parenterális nutríció (TPN) vált szükségessé. A TPN elindítását követő 72 órán belül a gyermekek 14,5%-ában a CTX regrediált. Az MCT, illetve TPN terápia bevezetését követően a teljes regresszió minden esetben 3 napon belül megvalósult és az enterális táplálás felépítését átlagosan 12,2 nap elteltével kezdtük meg. A CTX egyetlen esetben sem recidivált.

A diétára nem reagáló esetekben szomatosztatin-analógot vezettünk be, vagyis oktreotid infúzió indult 8-10 ug/kg/óra folyamatos intravénás infúzió formájában, átlagosan 4 nappal a megkezdett TPN terápia után. Egy esetben ennek adagolását súlyos hiperszenzitivitási reakció miatt le kellett állítanunk. Az oktreotid-terápia magas telítő dózissal került bevezetésre, melyet egy fokozatos deeszkaláció követett. Ilyen módon alkalmazva, az oktreotid-terápia 48 óra elteltével 11 (23%) esetben a CTX teljes regresszióját eredményezte. A további, oktreotidra nem reagáló 17 gyermeknél (35%) mellkasi drenázst alkalmaztunk és az adagolást további 24 órán át folytattuk. 11 gyermeknél ezt követően gyors állapotjavulás következett be, azonban 6 beteg (12%)

esetében a lebecsátást követő 24 órán túl sem tudunk kielégítő regressziót elérni, így végül sebészi ellátás vált szükségessé.

A hosszútávú utánkövetés során (2 év) sem az oktreotid alkalmazása, sem a sebészi ellátás nem volt összefüggésbe hozható a megnövekedett mortalitással (log-rank $p=0,54$ és $p=0,91$). Az átlagos túlélési idő 11,2 év volt (95% CI: 9,9–13,4 év) a kontrollcsoportban és 10,6 év (95% CI: 8,7–12,5 év) a CTX csoportban. Az utánkövetési időszak alatt további 3 haláleset történt a CTX csoportban, tehát a 10 éves periódus alatt összesen 10 beteg (23,8%) exitált, míg a kontrollcsoportban összesen 12 fő (28,2%). A CTX csoport 2 éves mortalitási okai az alábbiak voltak: 1 esetben súlyos pneumónia indukálta szeptikus sokk, 2 esetben cerebrovaszkuláris esemény – 1 intrakraniális vérzés következményes herniációval és 1 iszkémiás esemény. A CTX betegek 2/3-a szorult a 2 év alatt tervezett reoperációra, mely magasabb arány, mint a kontrollcsoporté, de a különbség nem szignifikáns. A reoperációk során chylothorax egyetlen esetben sem ismétlődött. További, nem fatális szövödmények az utánkövetési periódus alatt a tromboembóliás események (4 fő, melyből 2 igazolt trombofiliás beteg a CTX csoportban és 3 eset a kontrollcsoportban); a neurológiai szövödmények (MRI segítségével diagnosztizált hipoxiás léziók megjelenése) és az epilepszia voltak. Ez utóbbiak mindkét csoportban jellemzően léptek fel és hasonló arányban. A CTX csoportban a rekeszbénulásos esetek száma szignifikánsan magasabb arányban fordult elő, mint a kontrollcsoportban ($N=5$, 11,9%; $N=1$, 2,3%, $p<0,001$).

Viselkedésfejlődés és megküzdés

A viselkedészavarok és a megküzdés vizsgálatába összesen 142 gyermek került bevonásra (80 szívsebészeti beavatkozáson átesett és 62 egészséges kontroll). Az átlagéletkor a tesztfelvétel idején $11,5\pm 3,4$ év volt a műtött (47,5% fiú, 52,5% lány) és $11,3\pm 3,5$ a kontrollcsoportban (58% fiú, 42% lány) szignifikáns eltérés nélkül. A különböző szívfejlődési rendellenességek típusai és azok százalékos megoszlása az alábbiak szerint alakult: szeptumdefektusok ($n=15$; 18,75%), billentyűhibák ($n=15$; 18,75%), aorta koarktáció billentyűhibával és/vagy szeptumdefektussal ($n=5$; 6,25%), nagyértranszpozíció ($n=9$; 11,25%), teljes kavopulmonális anasztomózis (TCPC) képzését igénylő víciumok ($n=20$; 25%), Fallot-tetralógia ($n=7$; 8,75%), egyéb ($n=9$; 11,25%). Kizárásra kerültek azok, akik súlyos és közepsúlyos mentális retardációval járó genetikai kórképpel születtek (Down-szindróma, DiGeorge szindróma), mivel ilyenkor

az önkitöltős kérdőívek használata nem lehetséges. Kizárási kritérium volt továbbá a szülői beleegyezés hiánya, a megelőző traumás fejsérülés és a koraszülöttség is. Extrém kis súllyal született beteg (<2500 g) sem az operált, sem a kontrollcsoportban nem volt. A 150 bevont résztvevőből további nyolc fő adatai nem kerültek figyelembevételre: 3 fő a perioperatív adatok hiányossága miatt, 2 fő nem töltötte ki a pszichológiai kérdőívcsomagot, 3 fő pedig végül nem esett át beavatkozáson. Az átlagos RACHS pontszám $2,5 \pm 0,7$ volt, az átlagos intenzív osztályos tartózkodási idő $5,9 \pm 6,7$ nap, az átlagos kórházban eltöltött idő pedig $8,7 \pm 10,6$ nap. A 80 operált gyermek közül 38 került műtetre cianózissal járó, 42 pedig acianotikus szívhibával. A 80 beteg összesen 150 műtéten esett át. 34 beteg esetén került sor tervezett reoperációra. A statisztikai elemzésbe a tervezett reoperáción átesettek kerültek bevonásra. 14 betegnél (17.5%) volt szükséges halasztott sternumzárás.

A cianotikus állapot befolyásoló hatásának vizsgálata során két, fejlődési rendellenesség alapján homogénnek tekinthető betegcsoport került meghatározásra az operált csoporton belül. A legvulnerábilisabb betegcsoportot az egykamrás keringéssel, illetve a TCPC kialakítását igénylő víciummal rendelkezők alkotják (TCPC csoport), akik egy korai palliatív megoldást követően 2-3 éves korukig cianotikus állapotban várnak a végleges korrekciós műtetre. A cianózis időtartama ilyenkor az 1 évet meghaladja. A 2. csoportba az izolált VSD-vel diagnosztizáltak kerültek, akiknél cianotikus állapot biztosan nem állt fenn (acianotikus csoport). A MMK az operált csoportban a problémamegoldó főskálán (operált $10,7 \pm 8,1$ vs. kontroll $14,5 \pm 6,1$, $p=0,002$), azon belül is főként a problémaelemzésre (operált $3,4 \pm 3,1$ vs. $4,6 \pm 2,1$, $p=0,007$) és az alkalmazkodásra (operált $2,8 \pm 2,4$ vs. kontroll $4,7 \pm 2,3$, $p<0,001$) vonatkozóan szignifikánsan alacsonyabb értékeket mutatott a kontrollcsoportéhoz képest. Az érzelmközpontú megküzdési főskálán (operált $9,6 \pm 6,9$ vs. kontroll $13,6 \pm 4,9$, $p=0,026$) szintén szignifikánsan alacsonyabb eredmények születtek a műtéten átesettek körében, leginkább az érzelmi egyensúly keresésének tekintetében (operált $2,3 \pm 1,9$ vs. $3,8 \pm 1,9$, $p<0,001$). A teszteredmények szignifikáns eltérést mutattak a TCPC és a kontrollcsoport között a társas támaszkeresés alszkáláján (operált $4,9 \pm 1,5$ vs. $3,1 \pm 1,5$, $p=0,017$), illetve az érzelmi központú megküzdés főskáláján (operált $10,4 \pm 4,4$ vs. kontroll $13,6 \pm 4,9$, $p=0,03$); előbbinél az operált, míg utóbbinál a kontrollcsoportban magasabb eredményekkel. Az acianotikus és a kontrollcsoport között szignifikáns különbségek

mutakoztak a problémaközpontú megküzdés több pontján (problémaelemzés, $p=0,013$; alkalmazkodási képesség, $p=0,027$) és az érzelmközpontú megküzdés érzelmi egyensúlykeresésre vonatkozó részén, csökkent szinteket eredményezve az operált alcsoporthoz képest. A reoperáción átesettek szignifikánsan alacsonyabb pontszámot értek el a problémaközpontú megküzdési főkálán minden alskáláján (problémaelemzés $2,4\pm 3,1$ vs. $4,2\pm 2,5$, $p=0,035$; kognitív átstrukturálás/célorientált cselekvés $2,8\pm 3,5$ vs. $5,8\pm 2,9$, $p=0,003$; alkalmazkodás $1,6\pm 2,1$ vs. $4,9\pm 1,9$, $p<0,001$; problémamegoldó főkála $8,4\pm 8,2$ vs. $14,9\pm 5,4$, $p<0,001$), illetve az érzelmközpontú megküzdés érzelmi egyensúlykeresés (reoperált $1,4\pm 1,9$ vs. $3,2\pm 1,8$, $p=0,003$) és társas támaszkeresés (reoperált $1,6\pm 2,2$ vs. $3,8\pm 1,4$, $p<0,001$) alskáláján, míg magasabbat a menekülés-elkerülés (reoperált $2,9\pm 1,3$ vs. $1,3\pm 1,6$, $p=0,002$) alskálán. Mind a 4 napot meghaladó gépi lélegeztetés (>4 nap $4,9\pm 1,8$ vs. <4 nap $3,1\pm 0,88$; $p=0,007$), mind a halasztott sternumzárás az elkerülő megküzdést erősítette fel (halasztott $5,5\pm 1,41$ vs. nem halasztott $3,0\pm 1,75$; $p<0,001$). Az 5 napnál hosszabb intenzív osztályos tartózkodás magasabb pontszámokat eredményezett a problémaelemzésre (>5 nap $5,7\pm 2,4$ vs. <5 nap $3,9\pm 2,5$; $p=0,006$) és a menekülő-elkerülő magatartásra (>5 nap $4,2\pm 1,7$ vs. <5 nap $2,7\pm 1,8$; $p=0,002$) vonatkozóan. További megfigyelésünk, hogy a 20 napot meghaladó kórházi tartózkodás szintén a menekülés-elkerülés tüneteit (>20 nap $4,3\pm 1,8$ vs. <20 nap $3,1\pm 1,8$; $p=0,02$) erősítette fel szignifikánsan.

A CBCL önjellemző kérdőív (YSR) összpontszáma alapján nem volt szignifikáns különbség a műtéten átesett és a kontrollcsoport egyénei között, sem az internalizáció, sem az externalizáció tekintetében. A cianotikus állapot befolyásoló hatásának vizsgálata során megfigyeltük, hogy a TCPC csoport szignifikánsan magasabb pontszámokat ért el a szomatizációra vonatkozó alskálán (TCPC $2,9\pm 3,2$ vs. kontroll $1,4\pm 2,1$, $p=0,049$) a kontrollcsoportéhoz képest. Az acianotikus és a kontrollcsoport között nem találtunk szignifikáns különbséget. Az operált csoporton belül az YSR szorongás-depresszió alskáláján szignifikánsan magasabb pontszámot értek el azok, aki 5 napnál rövidebb ideig tartózkodtak intenzív osztályon (>5 nap $1,9\pm 1,7$ vs. <5 nap $3,2\pm 2,9$; $p=0,017$), vagyis a rövid idejű intenzív osztályos jelenlét az internalizációs tüneteket erősítette fel jelentősen.

Figyelemhiány és hyperaktivitászavar - ADHD

A tanulmány ezen részébe összesen 53 egészséges kontroll és 80 operáción átesett gyermek került bevonásra. Az ADHD vizsgálata során a három csoport neme és életkora között jelentős eltéréseket nem találtunk, bár a 3 éves kor felett operáltak idősebbek voltak a teszt felvételének időpontjában, mint a kontrollcsoport egyénei vagy a fiatalabb korban műtéten átesettek.

A csoportok mind az 5 vizsgált ADHD alszkálán elért eredményeikben [CBCL_{AD} (szülői), YSR_{AD} (gyermek); ADHD RS_{AD}, ADHD RS_{HI}, ADHD RS_{TOT}] szignifikáns különbséget mutattak. Minden esetben azok értek el jelentősen magasabb pontszámokat a tünetlistán, akik 3 éves koruk után kerültek műtetre (CBCL_{AD} $F=1,89$, $p=0,156$, $\eta^2=0,028$; YSR_{AD} $F=4,463$, $p=0,013$, $\eta^2=0,064$; ADHD RS_{AD} $F=9,716$, $p<0,001$, $\eta^2=0,130$; ADHD RS_{HI} $F=7,640$, $p<0,001$, $\eta^2=0,105$; ADHD RS_{TOT} $F=7,92$, $p<0,001$, $\eta^2=0,109$). A két operált csoport klinikai változóikban nem tértek el különösképpen, bár a lineáris modellben az a perioperatív státusz nemre és életkorra való korrekcióját követően, jelentős prediktornak bizonyult a későbbiekben elért teszteredmények kapcsán (vagyis ezen betegeken több ADHD-ra különösen jellemző tünetet produkáltak). A CBCL szülői változata esetén a műtéti komplexitás elvesztette ugyan prediktív értékét, de tendenciáját megtartotta. Viszont ezen kérdőív összpontszámai igen erősen korreláltak az ADHD tünetek súlyosságával (YSR_{AD} $F=3,920$, $p=0,022$, $\eta^2=0,058$; CBCL_{AD} $F=1,566$, $p=0,213$, $\eta^2=0,024$). Ebben az esetben a 3 éves kor felett operáltak szignifikánsan magasabb pontszámokat produkáltak a kontrollcsoportéhoz képest, ellenben a 3 év alatt műtöttekhez képest ez a nagyságrend eltűnt szintén csak tendencia szintjén maradt meg. A post hoc tesztek tehát megerősítették, hogy az idősebb életkorban operáltak ADHD tünetei sokkal súlyosabbak és kifejezettebbek, mint a kontroll vagy a 3 éves kor alatt operáltaké (ADHD RS_{AD} $F=9,759$, $p<0,001$, $\eta^2=0,132$; ADHD RS_{HI} $F=8,756$, $p<0,001$, $\eta^2=0,120$; ADHD RS_{TOT} $F=8,846$, $p<0,001$, $\eta^2=0,121$). Érdekesség, hogy a korai életkorban műtéten átesettek és a kontrollcsoport hasonló eredményeket produkált, jelentős eltéréseket itt nem találtunk.

5. KÖVEKEZTETÉSEK

A jelen dolgozatban a gyermekkori szívűtét hosszútávú kimenetelére és a neuropszichológiai fejlődésre kifejtett hatását vizsgáltuk. Megmutattuk a korai életkorban végzett szívűtét szövődményeként fellépő chylothorax hatását a túlélésre és leírtuk, hogy a műtét és a műtétet követő perioperatív időszak hogyan befolyásolja a viselkedésfejlődést és a későbbi pszichológiai morbiditást. A dolgozat által részletezett új megállapítások a következők:

1. A chylothorax ritka szövődmény a magyar szívsebészeti populációban, melynek következtében a betegek invazív lélegeztetési igénye jelentősen elhúzódik és a kórházi tartózkodásuk ideje is jelentősen nő. A chylothoraxos betegek rövidtávú mortalitási mutatói nem különböznek a non-CTX betegektől.
2. A chylothorax-os betegek hosszú távú mortalitási mutatói szintén nem különböznek a non-CTX betegektől a későbbi morbiditások és a különböző terápiai modalitások figyelembevételével sem. A betegség hosszú távú prognózisa jó, függetlenül a sebészeti beavatkozás komplexitásától és a szövődmény egyetlen esetben sem recidivált.
3. Javasunk egy körültekintően és fokozatosan felépített, centrumra adaptált terápiai algoritmust, mely konzervatív diétával és/vagy parenterális táplálással indul és nonresponder esetekben megfelelően dozírozott oktrotid infúzióval egészítendő ki. A mellkasi folyadékgyülem drenázsa a kezelés bármely szakában végezhető, amennyiben invazív lélegeztetési igény, oxigenizációs zavar, vagy légzési distress jelentkezik. Sebészeti ellátás csak igen megfontolt esetben, mint utolsó lépcső szerepel. Kivételt képeznek ez alól a vaszkuláris ring miatt műtetre kerülők, akiknél a sebészeti ellátás az elsődlegesen választandó.
4. A 3 éves kor alatt szívűtéten átesett gyermekek megküzdési stratégiái és pszichés adaptációja több ponton eltér az egészséges populációtól. A beavatkozáson átesetteknél mind az érzelmközpontú, mind a problémamegoldó megküzdés mozgósítása nehézségekbe ütközik, a hosszú kórházi tartózkodás nagyobb mértékű szomatizációs tendenciát, a reoperációk magas száma pedig a menekülő-elkerülő magatartásforma előtérbe kerülését eredményezi. A hosszú időn át inkomplett keringéssel élő gyermekeknél főleg az érzelmközpontú megküzdés, míg az acianotikus vicium miatt műtetre kerülőknél a problémaközpontú megküzdés aktiválódása, valamint az alkalmazkodás jelenti a fő problémát.

5. A szívsebészeti műtéten átesett gyermekek közül a 3 év alatt műtétre kerülők között nem, azonban a 3 év felett operáltak körében szignifikánsan magasabb ADHD előfordulási arány volt kimutatható, mely nem függött az inkomplett keringés jelenlététől, illetve a reoperációk számától.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó eredeti közlemények

Czobor NR, Roth G, Prodán Z, Lex DJ, Sápi E, Ablonczy L, Gergely M, Székely EA, Gál J, Székely A. (2017) Chylothorax After Pediatric Cardiac Surgery Complicates Short-term but not Long-term Outcomes – a Propensity Matched Analysis. J Thorac Dis 2017. DOI: 10.21037/jtd.2017.07.88

[IF 1.804]

Czobor NR, Ocsovszky Z, Csabai M, Róth G, Konkoly-Thege B, Ablonczy L, Székely E, Gál J, Székely A. (2020) Long-term psychological effects of pediatric cardiac surgery. Orv Hetil 2020. DOI [Hungarian]

[IF 0.497]

A disszertációhoz nem kapcsolódó eredeti közlemények

Czobor NR, Lehot JJ, Holndonner-Kirst E, Tully PJ, Gal J, Szekely A. (2019) Frailty In Patients Undergoing Vascular Surgery: A Narrative Review Of Current Evidence. Ther Clin Risk Manag. 2019; 15:1217–1232. doi:10.2147/TCRM.S217717

[IF 1.888]

Holndonner-Kirst E, Nagy A, **Czobor NR**, Fazekas L, Dohan O, Kertai MD, Lex DJ, Sax B, Hartyanszky I, Merkely B, Gal J, Szekely A. (2018) The Impact of l-Thyroxine Treatment of Donors and Recipients on Postoperative Outcomes After Heart

Transplantation. (2018) J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018 Oct 25. pii: S1053-0770(18)30950-9. doi: 0.1053/j.jvca.2018.10.024.

[IF 2.258]

E Holndonner-Kirst MD, A Nagy MD, **NR Czobor MD**, L Fazekas MD, PhD, DJ Lex MD, B Sax MD, PhD, I Hartyanszky MD, PhD, B Merkely MD, PhD, DSc, J Gal MD, PhD, A Szekely MD, PhD. (2018) Higher transaminase levels in the postoperative period after orthotopic heart transplantation are associated with worse survival. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018 Aug; 32(4):1711-1718. doi: 10.1053/j.jvca.2018.01.002.

[IF 1.882]

Lex DJ, Tóth R, **Czobor NR**, Alexander SI, Breuer T, Sápi E, Szatmári A, Székely E, Gál J, Székely A. (2016) Fluid Overload Is Associated With Higher Mortality and Morbidity in Pediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery. Pediatric Critical Care Medicine 2016 Apr; 17(4):307-14. doi: 10.1097/PCC.0000000000000659

[IF 3.495]

Czobor NR, Holndonner-Kirst E, Nagy Á, Tóth K, Hrbáček R, Lex D, Németh E, Merkely B, Gál J, Székely A. (2018) Prognostic role of frailty in vascular surgery patients' outcome.

ANESZTEZIOLÓGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA 48: 4 pp. 20-26. 7 p. (2018)
[Hungarian]