

A perioperatív májelégtelenség és a perioperatív pajzsmirigyhormon szubsztitúció hatása a szívtranszplantációt követő túlélésre

Doktori értekezés

Dr. Holndonner-Kirst Enikő

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Székely Andrea, PhD, med. habil, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Babik Barna, PhD, egyetemi tanár
Dr. Fülöp András, PhD, szakorvosjelölt

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Sótonyi Péter, PhD, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Fazakas János, PhD, egyetemi docens
Dr. Bobek Ilona, PhD, osztályvezető főorvos

Budapest
2020

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	5
1. Bevezetés – irodalmi háttér	10
1.1 A végstádiumú szívelégtelenség és a szívatültetés	10
1.1.1. A magyarországi szívatültetések története és helyzete napjainkban.....	10
1.1.2. A szívtranszplantációt indikáló végállapotú szívelégtelenség etiológiája	11
1.1.3. A szívtranszplantációs várólistára kerülés feltételei.....	12
1.1.4. A peritranszplantációs ellátás legfontosabb elemei.....	14
1.1.4.1. A legfontosabb perioperatív aneszteziológiai szempontok.....	14
1.1.4.2. Immunszuppresszív kezelés és antibiotikum profilaxis.....	16
1.1.5. A szívtranszplantációk kimenetelét befolyásoló tényezők, szövődmények	17
1.1.5.1. Korai szövődmények.....	18
1.1.5.2. Késői szövődmények.....	20
1.1.6. A donorok felismerése és kezelése.....	21
1.1.7. A recipiens-donor párok közös rizikójának felmérése	23
1.2. A májdiszfunkció és a szívelégtelenség kapcsolata.....	24
1.2.1. A máj anatómiája és működése	24
1.2.1.1. A máj anatómiája	25
1.2.1.2. A máj vérellátása.....	25
1.2.1.3. A májkárosodás jellemző laboratóriumi eltérései	26
1.2.2. Az szívelégtelenségben kialakuló hepatopátia mechanizmusa és jellemzői	26
1.2.2.1. Isémiás májkárosodás.....	26
1.2.2.2. Kongesztív hepatopátia	27

1.2.3.	A Model for End-Stage Liver Disease (MELD) pontrendszer és módosított változatai	27
1.3.	A pajzsmirigyműködés és a szívtranszplantáció kapcsolata.....	28
1.3.1.	A pajzsmirigyhormonok szerepe a szervezet működésében	28
1.3.1.1.	A pajzsmirigyhormonok képzése, hatásmechanizmusa	28
1.3.1.2.	A pajzsmirigyhormon szekréció és hatás szabályozása	29
1.3.1.3.	A pajzsmirigyhormonok hatásai.....	30
1.3.2.	A kritikus állapotú betegekben jellemző alacsony T ₃ szindróma.....	31
1.3.3.	A pajzsmirigyhormonok szintjének és hatásának változásai szívbetegben	34
1.3.4.	A donorok pajzsmirigyhormon kezelése	34
1.3.5.	A pajzsmirigyhormonok termelődését és hatását befolyásoló gyógyszerek	35
2.	Célkitűzések	37
3.	Módszerek	38
3.1.	A vizsgált betegcsoport.....	38
3.2.	A recipiensek adatai.....	38
3.2.1.	Preoperatív adatok	38
3.2.1.1.	Általános preoperatív adatok, anamnézis.....	38
3.2.1.2.	Hemodinamikai mérések.....	39
3.2.2.	Perioperatív adatok.....	39
3.2.2.1.	Perioperatív szövődmények	39
3.2.2.2.	Echokardiográfiás mérések	41
3.2.2.3.	A májműködés jellemzésére szolgáló laboratóriumi adatok.....	41
3.2.2.4.	Model for End-Stage Liver Disease (MELD) pontszámok.....	43
3.2.2.5.	A pajzsmirigyhormon-pótlásra vonatkozó adatok	44
3.3.	A felhasznált donor adatok	44

3.4.	United Network for Organ Sharing (UNOS) pontszám.....	44
3.5.	A vizsgált kimenetel	46
3.6.	Alkalmazott statisztikai módszerek	46
3.6.1	A májdiszfunkció túlélésre gyakorolt hatásának elemzése	46
3.6.2.	A pajzsmirigyműködés, és -hormonpótlás túlélésre gyakorolt hatásának elemzése ⁴⁷	
4.	Eredmények.....	48
4.1.	A májdiszfunkció szerepének vizsgálata	48
4.1.1.	A recipiensek preoperatív jellemzőinek vizsgálata	48
4.1.2.	A posztoperatív laboratóriumi értékek és szövődmények előfordulásának vizsgálata a hosszú távon túlélő és nem túlélő betegek körében.....	54
4.1.2.1.	Az első posztoperatív héten végzett echokardiográfiás mérések eredményei.....	59
4.1.3.	A posztoperatív bilirubin és transzamináz értékek hosszú távú mortalitásra mutatott diszkriminatív értékének vizsgálata	59
4.1.4.	A posztoperatív 4-7. napi maximális bilirubin és transzamináz értékek posztoperatív kimenetelre gyakorolt hatásának vizsgálata	60
4.1.5.	A hosszú távú mortalitás rizikófaktorait vizsgáló egy- és többváltozós tesztek	64
4.2	A pajzsmirigyhormon szubsztitúció szerepének vizsgálata.....	68
4.2.1.	A preoperatív tiroxin pótlásban részesült és nem részesült recipiensek összehasonlítása	69
4.2.2.	A recipiens jellemzőinek és a túlélés kapcsolatának vizsgálata	73
4.2.3.	A donor pajzsmirigyhormon szubsztitúciójának hatása a recipiens túlélésére.....	75
4.2.4.	A recipiens és a donor jellemző adatainak hosszú távú mortalitással mutatott kapcsolatának vizsgálata többváltozós modellekkel.....	77
5.	Megbeszélés	79

5.1.	A perioperatív májelégtelenség túlélésre gyakorolt hatása.....	79
5.2.	A recipiens és a donor pajzsmirigyhormon szubsztitúciójának hatása a szívtranszplantációt követő túlélésre	89
5.3.	Limitációk.....	92
6.	Következtetések	93
7.	Összefoglalás.....	94
8.	Summary	95
9.	Irodalomjegyzék.....	96
10.	Saját publikációk jegyzéke	117
10.1.	Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények.....	117
10.2.	Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények.....	117
11.	Köszönetnyilvánítás	118

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACHD - adult congenital heart disease, felnőtt veleszületett szívhibával

AHA - American Heart Association

Akt – protein kináz B

ALP – alkalikus foszfatáz

anti-HBs - hepatitisz B felszíni (surface) antigén elleni antitest

APACHE II - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

ATP-áz – adenzin-trifoszfátáz

AUC - area under the curve, görbe alatti terület

BiVAD - biventricular assist device, két kamrás keringéstámogató eszköz

BMI - body mass index, testtömegindex

BSA – body surface area, testfelszín

C1, 2, 3 - 1-es, 2-es,3-as kategória

cc. - koncentrátum

CD – cluster of differentiation

CHARM - Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity

CI – cardiac index, szívindex

CMV – citomegalovírus

CMV IgG - citomegalovírus elleni immunglobulin G

CO - cardiac output, verőtérfogat

COPD - chronic obstructive pulmonary disease, krónikus obstruktív tüdőbetegség

D₁ – 1-es típusú dejodináz enzim

D₂ – 2-es típusú dejodináz enzim

D₂ receptor- 2-es típusú dopamin receptor

D₃ - 3-as típusú dejodináz enzim

DPAP - diastolic pulmonary arterial pressure, diasztolés pulmonális artériás nyomás

ECMO - extracorporeal membrane oxygenator, extrakorporális membránoxigénátor

EBV IgG - Epstein-Barr vírus elleni immunglobulin G

EKG - elektrokardiográfia

EüM – Egészségügyi Minisztérium

EVEREST - Efficacy and Safety of Ranibizumab With or Without Verteporfin
Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy

FFP – friss fagyasztott plazma

ft3 – szabad trijód-tironin

ft4 – szabad tetrajód-tironin (tiroxin)

GH - growth hormone, növekedési hormon

GHRP-2 - growth hormone-releasing peptide

GGT - gamma-glutamil transzferáz

GnRH – gonadotropin releasing hormone

GOT - glutamát-oxálacetát transzamináz

GPT - glutamát-piruvát transzamináz

HbsAg - hepatitisz B felszíni (surface) antigén

HCV - hepatitisz C vírus

HIV - humán immundeficiencia vírus

HLA – humán leukocita antigén

HR – hazard ratio

HSV IgG - herpesz szimplex vírus elleni immunglobulin G

HTX - szívtranszplantáció

I⁻ - jodid

IABP – intraaortic balloon pump, intraaortikus ballonpumpa

ICD – implantable cardioverter defibrillator, implantálható kardioverter defibrillátor

IDCM - ischemic dilated cardiomyopathy, isémiás eredetű dilatatív kardiomiopátia

IL-2 – interleukin 2

INR - international normalized ratio

IQR – interkvartilis tartomány

ISHLT – International Society for Lung and Heart Transplantation

IVSEDD - interventricular septal end diastolic diameter, kamrák közötti sövény
végdisztolés vastagsága

K⁺ - kálium (ion)

K1, K2 – korrekciós konstans

kvart. - kvartilis

LDH – laktát-dehidrogenáz

LPWEDD – left posterior wall end diastolic diameter, bal kamra hátsó falának végdiasztolés vastagsága

LVAD - left ventricular assist device, bal kamra keringéstámogató eszköz

LVEDD - left ventricular end diastolic diameter, bal kamra végdiasztolés átmérője

LVEF – left-ventricular ejection fraction, bal kamrai ejekciós frakció

MA – MELD aszcitesz pontszám

MAP – mean arterial pressure, artériás középnyomás

MAPK – mitogén-aktivált protein kináz

max. - maximális

MCS - mechanical circulatory support, mechanikus keringéstámogatás

MDH – malát-dehidrogenáz

MELD - Model for End-Stage Liver Disease

NMELD - MELD-nátrium

MELD-XI –MELD excluding INR, INR-t kizáró MELD pont

modMELD - módosított MELD

mort. - mortalitás

MPAP - mean pulmonary arterial pressure, pulmonális artériás középnyomás

mTOR - mammalian target of rapamycin

n – elemszám

Na⁺ - nátrium (ion)

NAD⁺ - nikotinamid-adenin-dinukleotid (oxidált alak)

NADH - nikotinamid-adenin-dinukleotid (redukált alak)

NIDCM - non ischemic dilated cardiomyopathy, nem-isémiás dilatatív kardiomiopátia

NLR – negative likelihood ratio, negatív valószínűségi arány

norm. – normális

NPV – negatív prediktív érték

ns. – nem szignifikáns

NSAID - non steroidal anti-inflammatory drug, nem szteroid gyulladáscsökkentő

NTIS - non-thyroidal illness syndrome

NYHA - New York Heart Association

OPTN - Organ Procurement and Transplantation Network

OR – odds ratio

össz. – összes

PCWP - pulmonary capillary wedge pressure, pulmonális kapilláris éknyomás

PK – prospektív kohorsz

PLR – positive likelihood ratio, pozitív valószínűségi arány

PO - posztoperatív

PPV – pozitív prediktív érték

PreOP - preoperatív

PVR – pulmonális vaszkuláris rezisztencia

Q1,2,3,4 - első, második, harmadik, negyedik kvartilis

RAP – right atrial pressure, jobb pitvari nyomás

RCM - restrictive cardiomyopathy, restriktív kardiomiopátia

ref. - referencia

RIFLE – Risk-Injury-Failure-Loss-End Stage Renal Disease

RK – retrospektív kohorsz

RO – retrospektív obszerváció

ROC - receiver operating characteristic

rT₃ - reverz T₃

RVAD - right ventricular assist device, jobb kamrai keringéstámogató eszköz

SAPS II – Simplified Acute Physiology Score II

SPAP - systolic pulmonary arterial pressure, pulmonális artériás szisztolés nyomás

spec. – specificitás

SURVIVE - Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support

szenz. - szenzitivitás

T₃ – L- trijód-tironin

T₄ – L- tetrajód-tironin (tiroxin)

TAPSE - tricuspid annular plane systolic excursion, trikuszipidális anulusz síkjának szisztolés elmozdulása

Tb – a vér hőmérséklete

TBG – thyroxine binding globulin, tiroxinkötő globulin

TBPA – thyroxin binding prealbumin, tiroxinkötő prealbumin

TdP - Torsade de Pointes

Ti - a befecskendezett folyadék hőmérséklete

TIPS – transzjugular intrahepatic portosystemic shunt, transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás sönt

TPG - transpulmonary gradient, transzpulmonális grádiens

TRH - tireotropin releasing hormon

TSH - tireoidea stimuláló hormon

TUKEB - Tudományos és Kutatásetikai Bizottság

UH - ultrahang

UNOS - United Network for Organ Sharing

V – térfogat

VAST - varixok, ascitesz, szplenomegália, trombocitopénia

VDRL - Venereal Diseases Research Laboratory teszt a szifilisz kimutatására

vs. - versus

VVT - vörösvértest

VZV IgG - varicella zoster vírus elleni immunglobulin G

95% CI – 95%-os konfidencia intervallum

1. BEVEZETÉS – IRODALMI HÁTTÉR

1.1 A végstádiumú szívelégtelenség és a szívatültetés

A társadalom öregedésével párhuzamosan nő a végstádiumú szívelégtelenség előfordulása. A kardiovaszkuláris halálozás az összes haláleset harmadáért felelős, előfordulása növekszik. (1) Végleges terápiás megoldást egyelőre csak a szívatültetés jelent, bár a mechanikus keringéstámogató eszközök fejlődésével várható, hogy hamarosan nem csak bridge terápiaként, hanem jó életminőséget biztosító végleges megoldásként is alkalmazhatóak lesznek. (2) Addig azonban a szívatültetésekre koncentrálva a donorszervek számának és minőségének maximalizálása, gondos allokációs döntések meghozása, valamint a recipiensek szoros követése és kezelése a feladatunk.

Az első szívtranszplantáció óta a sebészi technika, az immunszuppresszió és az intenzív terápia fejlődésével a recipiensek életkilátásai drámaian javultak. Világszerte jellemző azonban a donorhiány, és ebből következően a várólistán lévő betegek magas halálozási aránya. (3) Az Amerikai Egyesült Államokban a várólistán lévő betegek száma duplája az évente transzplantálhatóknak. (4) Magyarországon a feltételezett beleegyezés elvének köszönhetően relatíve magasabb számban végeznek szívtranszplantációt. A világon tavaly megvalósult 5400 szívatültetésből 2019-ben hetvenkettőt végeztek hazánkban. Jelenleg 101 beteg szerepel a várólistán, közülük 62-en aktív státuszban. (5,6)

1.1.1. A magyarországi szívatültetések története és helyzete napjainkban

A világon első, Christian Barnard professzor által 1967-ben végzett szívtranszplantációt követően a hatvanas-hetvenes években a műtét hatalmas mortalitással járt, mely kis híján az eljárás csődjéhez és elvetéséhez vezetett. Ekkor még nem volt kidolgozott definíciója és diagnosztikája az agyhalálnak, emiatt csak a szív megállást követően kerülhettek explantációra a szervek. Nem nehéz belátni, hogy ez a donorszervek életképességére milyen komoly hatással van. (7) Mindemellett az immunszuppresszió sem volt megoldott ebben az időszakban, e tekintetben a ciklosporin 1980-ban történő első alkalmazása jelentett mérföldkövet. (8)

Az első hazai szívátültetést Szabó Zoltán Professzor Úr végezte el 1992-ben. Kezdetben a program megszervezése, az alapvető feltételek biztosítása volt a feladat. Ezt követte a mennyiségi mutatók javulása, míg mára már a minőségi mutatókra is rendkívül büszkék lehetünk. A lakosságszámra vonatkoztatott transzplantációk száma alapján Európa élvonalába tartozunk, a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika a kontinens második legjelentősebb centrumává vált. Annak ellenére, hogy a recipiensek kifejezetten magas kockázatúak primer graftelégtelenség és egyéb szövődmények tekintetében nemzetközi összehasonlításban is (idős átlagéletkor, diabéteszesek magas aránya, obezitás), az egyéves túlélés 2017-ben már 90%-os arányt mutatott, felzárkózva ezzel a nemzetközi vezető centrumok eredményeihez. (7,9) Ebben a rohamos fejlődésben kulcsszerepe van a 2012-ben elindult mechanikus keringéstámogató programnak, mellyel mind preoperatíván, mind posztoperatíván átmeneti támogatást tudnak biztosítani a betegeknek. (7,10,11) Továbbá számos procedurális újítás segítheti a graftok funkciójának megőrzését. Ilyen például a retrográd adagolt kardioplégiás oldat, mellyel megfelelőbb szívizomvédelem érhető el a kizárólagos anterográd perfúzióval szemben. A reperfúziós károsodást csökkentheti a magas antioxidáns és szubsztrát tartalmú meleg reperfúziós oldat bevezetése, valamint rutinszerűvé tették a nitrogén monoxid alkalmazását. Nemrégiben elindult a CytoSorb alkalmazása is, mely a gyulladáshoz vezető mediátorok megkötésével segítheti a graft működését. (7,12)

1.1.2. A szívtranszplantációt indikáló végállapotú szívelégtelenség etiológiája

A végállapotú szívelégtelenséghez vezető ok felnőtt szívtranszplantáltak esetében leggyakrabban isémiás vagy nem isémiás eredetű kardiomiopátia. Előbbi okozza a 70 év feletti szívtranszplantációra kerülő betegek felének szívelégtelenségét, továbbá kortól függetlenül gyakoribb férfiakban. Részaránya lassú csökkenést mutat az utóbbi években, helyüket a nem isémiás okok veszik át. Hosszú távú túlélés tekintetében a nem isémiás ok miatt transzplantált betegek jobb túlélési esélyeket mutatnak isémiás szívbeteg társaiknál, ennek hátterében valószínűleg alacsonyabb átlagéletkoruk áll. (9,13)

A legrosszabb halálozási adatok a retranszplantáltakra jellemzőek. A veleszületett szívbetegségben szenvedők esetében az első évben magasabb halálozását látunk, hosszú távon azonban jelentősen javuló túlélés adatokat mutatnak. (9) Az International Society

for Lung- and Heart Transplantation (ISHLT) etiológiai beosztását az 1. táblázat mutatja be.

1. táblázat: A transzplantációt szükségessé tevő szívbetegségek és etiológiájuk (9).

Rövidítések: ISHLT: International Society for Lung- and Heart Transplantation

ISHLT kategória	Diagnózisok
Veleszületett szívhibák	Veleszületett szívbetegségek korábban műtéten átesett, illetve nem operált esetei, hipopláziás bal kamra szindróma
Hipertrófiás kardiomiopátia	Hipertrófiás kardiomiopátia
Isémiás kardiomiopátia	Koronáriabetegség, isémiás eredetű dilatatív kardiomiopátia
Nem isémiás kardiomiopátia	Oka: alkoholos, doxorubicin kezelés, familiáris, idiopátiás, miokarditisz, posztpartum, virális, egyéb
Restriktív kardiomiopátia	Oka: amiloidózis, endokardiális fibrózis, szarkoidózis, idiopátiás, radio-, kemoterápia, egyéb
Retranszplantáció	Oka: primer graftelégtelenség, hiperakut, akut vagy krónikus rejekció, koronáriabetegség, restriktív vagy konstriktív okok, nem specifikus eredet, egyéb
Valvuláris kardiomiopátia	Billentyűbetegség
Egyéb	Arritmogén jobb kamrai diszplázia, tumor, izomdisztrófia, egyéb kardiális ok

1.1.3. A szívtranszplantációs várólistára kerülés feltételei

A súlyos szívelégtelen betegek szívtranszplantációs várólistára kerülését számos vizsgálat, komoly mérlegelés előzi meg. Mindez a donorszervek megfelelő felhasználását segíti, a gondos allokáció szavatolja a rendelkezésre álló donorszervekkel elérhető minőségi életév nyereség maximalizálását.

Az American Heart Association (AHA) és a European Society of Cardiology ajánlása szerint alapvetően azon súlyos, AHA D, illetve New York Heart Association (NYHA) III/IV stádiumú szívbeteg esetében kell fontolóra venni a transzplantáció lehetőségét,

akiknél jól beállított gyógyszeres kezelés, eszközös és sebészi terápia ellenére nem tudunk állapotjavulást elérni. (14-16)

Különböző pontrendszerek alkalmazásával, mint például a Heart Failure Survival Score (17) vagy a Seattle Heart Failure Model (18) strukturált rizikóbecslésre törekszenek a transzplantáció indikációjának felállításánál. A legfontosabb faktorok közt szerepel a betegek életkora, BMI-je (body mass index, testtömegindex), társbetegségei. A szívelégtelenség súlyosságának becslésében számos paramétert figyelembe vesznek: az ejekciós frakciót, a vérnyomás és pulzus értékeket. Kiterjedt echokardiográfiás hemodinamikai és laboratóriumi vizsgálatok előzik meg a listázást, valamint a várólistán töltött idő alatt ezeket rendszeresen ismételni is szükséges. A szívkatéteres vizsgálatok során nyert paraméterek közül az egyik legfontosabb a szövődményként kialakuló pulmonális hipertónia felismerése, és reverzibilitásának vizsgálata. Sokatmondó paraméter továbbá a maximális oxigénfogyasztás stressz teszt során. Mindemellett fontos ismerni a beteg gyógyszerelését, esetleges inotróp, vagy mechanikus keringés-, vagy légzéstámogatási igényét. Komoly mérlegelést igényel a korábban tumoros betegségben szenvedők daganatkiújulási kockázata, valamint egyes társbetegségek, larvált infekciók esetén az infekciómentesség gondos megítélése. Nem elhanyagolható a beteg funkcionális állapota, pszichoszociális státusza, a támogató közeg megléte, esetleges aktív szerhasználata, dohányzása. (13,14)

Kizáró okok között az aktív infekció, a súlyos perifériás érbetegség vagy cerebrovaszkuláris betegség, az irreverzibilis pulmonális hipertónia, aktív tumoros betegség, irreverzibilis veseelégtelenség (kreatinin clearance <30 ml/perc), szisztémás betegség többszervi érintettséggel, egyéb súlyos, rossz prognózisú betegség, súlyos obezitás (BMI >35 kg/m²), idős kor (70 évnél idősebb), alkohol és drogfüggőség valamint nem megfelelő posztoperatív ellátást biztosító szociális helyzet szerepel mind az európai, mind az amerikai ajánlásban. Látható, hogy a listázást ezek alapján időről-időre újra kell értékelni: az infekció múltával elvégezhetővé válhat a szívatültetés, onkológiai konzultáció alapján, az immunszuppresszió kockázatait figyelembe véve remisszióban lévő betegnél megfontolandó lehet a listázás. A pulmonális hipertóniában szenvedő beteg bal kamrai keringéstámogató eszköz segítségével alkalmassá válhat a transzplantációra, vagy kombinált, szív-tüdő transzplantáció is szóba jöhet. Veseelégtelen betegek esetében hasonlóan megfontolható a szív-vese transzplantáció. A perifériás, illetve agyi

érbetegségben szenvedőknél revaszkularizációs eljárások segíthetnek, ezek a betegségek hagyományosan relatív kontraindikációt jelentenek. Elhízott betegek fogyást, szerhasználók sikeres leszoktatási programot követően válhatnak transzplantációra alkalmassá. Ugyanígy, a betegek szociális helyzetének rendezése is lehetővé teheti az újraértékelést. Továbbá, válogatott esetekben 70 évnél idősebb betegek esetében is megfontolható a transzplantáció. (14-16,19)

A beválasztási kritériumrendszer ennél részletesebb ismertetése meghaladja jelen dolgozat kereteit.

1.1.4. A peritranszplantációs ellátás legfontosabb elemei

1.1.4.1. A legfontosabb perioperatív aneszteziológiai szempontok

A beteg transzplantációra kerülésekor ismét ellenőrizni kell minden feltétel meglétét, illetve az esetleges kontraindikációk hiányát. Az általános anesztéziai elveken túl kiemelt jelentősége van az infekciómentességnek, a súlyos állapotú beteg legutóbbi megjelenése óta bekövetkezett állapotváltozásoknak. A preoperatív éhezésre figyelmet kell fordítani, szükség esetén a beteget teltgyomrúnak tekintve kell végezni az indukciót.

Az anesztézia során kiemelt fontosságú a végállapotú szívelégtelen beteg kardiális stabilitásának megőrzése. A transzplantációra várókban legtöbbször mind súlyos szisztolés, mind diasztolés diszfunkció jelen van. A perctérfogatot nem tudják fenntartani, a hátraható elégtelenség talaján pedig tüdőödémára hajlamosak. Ezen, bal szívfél elégtelenségre jellemző tüneteket a sok esetben társuló jobb szívfél elégtelenség tovább bonyolítja. Jellemző a szimpatikus tónusfokozódás, a víz- és sóretenció, valamint a katekolamin érzékenység csökkenése. (20)

A fenti patofiziológiai eltérésekre tekintettel a betegeink számos aneszteziológiai szempontból releváns gyógyszert szednek. A diuretikumok alkalmazása miatt a transzplantációra kerülő betegek hipovolémák lehetnek, ionstátuszuk szoros monitorozást igényel. Figyelembe kell vennünk a krónikusan alkalmazott vazodilatátorok és a béta-blokkolók hatásait. Az inotróp szerek közül figyelmet kell fordítani a digoxin esetleges toxicitására, valamint a katekolaminok esetében a csökkent válaszkészségre a receptorok számának és válaszkészségének csökkenése miatt. Az antikoagulált betegek alvadásmenedzsmentje kritikus kérdés a perioperatív szakban. Szintén kiemelt figyelmet

érdemel a pulmonális hipertóniával szövődött esetekben a pulmonális vazodilatátorok perioperatív alkalmazása a bypass-ról való leszoktatás sikeressége és a jobb kamra elégtelenség megelőzése céljából. (20,21)

A betegek jelentős része pacemakerrel vagy implantálható kardioverter defibrillátorral (ICD) él. Ezeket a transzplantációt megelőzően ellenőrizni szükséges, át kell programozni, az anti-tahikardia funkciót ki kell kapcsolni. (22)

Az alapvető nem-invazív monitorozáson felül számos invazív eszköz behelyezése szükséges az indukciót megelőzően. Ehhez megfelelő szedációt és lokális érzéstelenítést szükséges alkalmazni. Artériás, centrális vénás és pulmonális artériás katéter, valamint nagy lumenű perifériás vénás kanülök behelyezése szükséges, továbbá külső pacemaker elektródák felhelyezése megfontolandó. (20)

Az indukció során törekedni kell a lehető legstabilabb hemodinamika megőrzésére. Az anesztetikumok lassú, fokozatos titrálása szükséges, szükség esetén adrenalin és vazopresszor támogatás mellett. Az indukciót követően transzözofageális ultrahang transzducert szükséges bevezetni. (20)

A műtét első fázisa a kardiopulmonális bypass bevezetéséig tart, majd a bypass időszaka alatt a ventilációt megszüntetjük, hűtést alkalmazunk. A legkiemeltebb időszak a bypassról való leszoktatás. Ennek során a betegek rendszerint inotróp és kronotróp támogatást, esetleg elektromos ritmusszabályozóval végzett ingerlést igényelnek. A koagulációs státusz szoros monitorozása és rendezése szükséges. Magas pulmonális nyomások, jobb kamrai diszfunkció esetén pulmonális vazodilatátorok alkalmazása válhat szükségessé a leszoktatáshoz. Sikertelen leszoktatás esetén pedig mechanikus keringéstámogató eszköz behelyezése jelenthet megoldást. (20)

A gyógyszeres terápiával nem uralható, mechanikus keringéstámogatást igénylő betegek különös figyelmet érdemelnek, ellátásukat számos speciális szempont vezérli. A tartósan alkalmazott eszközök esetében különös figyelmet kell fordítani a korábbi szternotómia miatt megnövekedett vérzésveszélyre a műtét alatt, legfőképpen a szternotómia során. A betegek antikoaguláltak, melynek megfelelő idejű kihagyására általában nincs lehetőség a műtétet megelőzően, így felfüggesztésükről gondoskodni kell. Előfordulhat szerzett von Willenbrand betegség, XIII. faktor deficiencia, valamint későbbi vazoplégiára hajlamosító gyulladás és szöveti átépülés az erekben. Felmerül továbbá az alloszenzitizáció ezen betegek körében, melynek esélyét a többszörös transzfúziók tovább

növelik. Nem ritka az anémia és a hemolízis és a trombocitopénia ezen betegcsoportban, melyeknek korrekciója, megfelelő transzfúziós triggerek alkalmazása mellett szükséges a műtét előtt. A kanülök jelentősen fokozott infekciós rizikót jelentenek, amit a perioperatív antibiotikum választásnál figyelembe kell venni. Minden eszközt megfelelően ellenőrizni kell a műtét előtt, valamint működésüket szorosan monitorozni a műtét alatt. A perioperatív monitorozáshoz alkalmazott kanülök (centrális vénás és pulmonális artériás katéter) bevezetése során speciális szempontokat kell figyelembe venni az egyes eszközök esetében. (23)

1.1.4.2. Immunszuppresszív kezelés és antibiotikum profilaxis

Mint minden szervátültetésnél, a szívtranszplantáció esetében is központi fontosságú a befogadó szervezet immunválaszának visszaszorítása a graft kilökődésének megelőzése érdekében. Egyértelmű, hogy az ehhez szükséges immunszuppresszív kezelés a fertőzésekre való fokozott fogékonysággal jár. Megelőzőképpen a recipienseket kombinált, széles spektrumú antimikrobás kezelésben kell részesíteni.

Az esetek többségében a perioperatív időszakban mono- vagy poliklonáris indukciós kezeléssel kezdik meg az immunszuppresszív kezelést. Monoklonáris szerek az anti-CD25 (cluster of differentiation) baziliximab, és az anti-CD52 hatású alemtuzumab. A hazai centrumban poliklonáris indukciós kezelést alkalmaznak anti-timocita globulinnal, melyet a beteg az első, második és harmadik posztoperatív napon kap meg, az intenzív osztályra megérkezvén. Az indukciótól magas infekciós kockázat esetén eltekinthetünk. (19)

A fenntartó kezelés alapja a kalcineurin-inhibitor, legtöbbször takrolimusz (esetleg ciklosporin), melyet antimetabolitikkal (mikofenolát-mofetil vagy azatioprin) és szteroiddal egészítenek ki. Szóba jöhet mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitorok (szirolimusz, everolimusz) alkalmazása is, melyek csökkenthetik a hosszú távon komoly veszélyt jelentős kardiális allograft vaszkulopátia kialakulását. (19,24,25) A hazai standard kezelésben az első adag mikofenolát-mofetilt a betegek a műtét előtt két órával kapnak, majd a későbbiekben fenntartó adagban krónikusan szednek. Az első szteroid dózis intraoperatív esedékes, fokozatosan csökkentett dózisban szintén része a

krónikus terápiának. A bázisszer, takrolimusz a műtét utáni 4-7. naptól indul, dózist fokozatosan emelik, lehetőleg T-sejtszám monitorozás mellett.

A betegeket már preoperatívan antibiotikum profilaxisban kell részesíteni. Alapvetően, ez az egyéb esetekben alkalmazott perioperatív profilaxisnak megfelelő, a bőrön található Staphylococcusok ellen hatékony béta-laktámot, pl. első generációs cefalosporint jelent. Ezt módosíthatja, ha a betegnek nemrégiben kanül asszociált infekciója zajlott, vagy a donornál fertőzés lépett fel. Ez esetben az ismert tenyésztési eredmények és a baktériumok érzékenysége alapján kell kiegészítenünk a profilaxist. (20,24)

A recipiensek és a donorok citomegalovírus (CMV) szerostátuszának ismeretében megkülönböztethetünk, alacsony, közepes és magas kockázatú betegeket. Az alacsony kockázatúak esetében elegendő lehet csupán anti-herpesz szimplex profilaxisként aciklovir alkalmazása, de alapvetően a betegek CMV profilaxisban is részesülnek ganciklovir vagy valganciklovir három hónapig történő alkalmazásával. A hazabocsátásig a mukokután kandidiázis megelőzésére nisztatinos ecsetelést alkalmazunk. Élethosszig alkalmazandó a Pneumocystis jirovecii és a Toxoplasma profilaxis, melyre kontraindikáció hiányában szufametoxazol/trimetoprim adható. (24)

Az immunszuppresszív szerek jellemző mellékhatásait kiküszöbölendő, a betegeket ulkusz- és oszteoporózis profilaxisban szükséges részesíteni, illetve az immobilizáció időszakában tromboprofilaxis alkalmazása szükséges. Gyakori továbbá a hiperkoleszterinémia, melynek kezelésére rutinszerűen sztatinokat adnak. (24)

1.1.5. A szívtranszplantációk kimenetelét befolyásoló tényezők, szövődmények

A preoperatív tényezők közt az életkoron és társbetegségeken, mint általános, szinte minden műtét kimenetelét jelentősen befolyásoló tényezőn túl több specifikus rizikófaktor is azonosítható, mely kisebb-nagyobb mértékben befolyásolja a kimenetelt. Fontos tényező a transzplantáció indokál szolgáló kardiális alapbetegség, a műtét előtti szervtámogató kezelések igénye, valamint immunológiai szenzitizáció. A recipiens jellemzőin túl jelentős hatása van a donor egyes tulajdonságainak a transzplantációt követő túlélésre. Ilyen a donor életkora, a méretbeli és nembeli különbség a recipiens és a donor között. (26)

A szívtranszplantáltak halálzásáért különböző okok felelősek a korai, illetve a késői posztoperatív időszakban. A korai, 30 napon belüli halálzásért nagy arányban a graftelégtelenség felelős, ezt követi a többszervi elégtelenség és az infekció. Az első év végére az infekciók előfordulása lesz a vezető halálok, az előbbiek előfordulásának csökkenése mellett. Rejekciós eredetű halálzás és a graft immunológiai károsodása egy éven túl jellemző. A későbbi 1-5 éves, illetve 5 évet meghaladó posztoperatív halálzásban fokozatosan emelkedő tendenciát mutat a malignitások, illetve az allograft vaszkulopátia előfordulása. (26)

1.1.5.1. Korai szövődmények

A korai szövődmények között primer és szekunder graft diszfunkció, vazoplégia, valamint infekció fordul elő a leggyakrabban. (19)

Primer graft diszfunkcióról abban az esetben beszélünk, ha egyértelmű kiváltó ok nem ismert: nincs sebészi, anatómiai eltérés, pulmonális hipertónia, immunológiai eredet, kilökődés. A transzplantációt követően 24 órán belül jelenik meg. További csoportosítása az érintett kamrák alapján lehetséges (bal kamrai vagy mindkét kamrát érintő, illetve kizárólag jobb kamrai elégtelenség). (27) Konszenzuson alapuló súlyossági beosztását a 2. táblázat részletezi.

2. táblázat: A primer graftelégtelenség súlyossági beosztása (27)

Inotróp pontszám= dopamin + dobutamin + amrinon + 15x milrinon + 100x adrenalin + 100x noradrenalin, ahol minden gyógyszer dózisa µg/kg/min-ban van megadva.

Rövidítések: LVEF : left ventricular ejection fraction, bal kamrai ejekciós frakció; RAP: right atrial pressure, jobb kamrai nyomás; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, pulmonális kapilláris éknyomás; CI: cardiac index, szívindex; MAP: mean arterial pressure, artériás középnyomás; IABP: intraaortic balloon pump, intraaortikus ballonpumpa; LVAD: left ventricular assist device, bal kamrai keringéstámogató eszköz; BiVAD: biventricular assist device, két kamrás keringéstámogató eszköz; ECMO: extracorporeal membrane oxygenator, extrakorporális membránoxigenátor; TPG: transpulmonary gradient, transzpulmonális grádiens; SPAP: systolic pulmonary arterial pressure, pulmonális artériás szisztolés nyomás; RVAD: right ventricular assist device, jobb kamrai keringéstámogató eszköz

Primer bal kamrai elégtelenség	Enyhe: egy feltétel az alábbiakból	LVEF≤40% echokardiográfia alapján
		RAP>15 Hgmm, PCWP>20 Hgmm, CI<2,0 l/min/m ² legalább egy órán keresztül, a beteg kis dózisu inotrópot igényel
	Középsúlyos: legalább egy feltétel az I. kategóriából, valamint egy a II-ből	I.: RAP> 15 Hgmm, PCWP>20 Hgmm, CI<2,0 l/min/m ² , MAP <70 Hgmm legalább egy órán keresztül
II.: Inotróp pontszám>10 vagy újonnan behelyezett IABP		
	Súlyos	Mechanikus keringéstámogatási igény: LVAD, BiVAD, ECMO, percután LVAD (az IABP nem tartozik ide)
Primer jobb kamrai elégtelenség	I. és II., vagy III. önmagában	I.: RAP>15 Hgmm, PCWP<15 Hgmm, CI<2,0 l/min/m ²
		II.: TPG<15 Hgmm, és/vagy SPAP<50 Hgmm
		III.: RVAD igény

Kilöködés szintén károsíthatja a korai posztoperatív szakban a graft működését. Ez esetben egy immunmediált folyamatról van szó a befogadó immunrendszere és a beültetett szerv között. Kategorizálása a súlyossága alapján, illetve a háttérben álló immunmechanizmus alapján lehetséges. Utóbbi szerint megkülönböztetünk antitestes és celluláris rejekciót. Az akut celluláris rejekció a transzplantációt követő első évben jelenik meg, ezt követően, stabil immunszuppresszió mellett nem jellemző. Súlyos kardiális diszfunkciót is okozhat, de tünetmentes esetekre is fény derül a rutin biopsziák során. Kezelése szteroid lökésterápiával történik a szupportív kezelés mellett. Az antitestmediálta kilöködési reakció HLA-ellenes (humán leukocita antigén) komplement kötő antitestek által jön létre, melyek a transzplantációt megelőzően, vagy azt követően is képződhetnek. Mind a korai, mind a késői poszttranszplantációs időszakban megjelenhet. Kezelése plazmaferezissel, intravénás immunglobulinnal vagy monoklonáris antitestekkel lehetséges. (19)

Vazoplégia alatt súlyos vazodilatatív sokkot értünk, amely szisztémás hipotenzióval, csökkent szisztémás vaszkuláris rezisztenciával és megtartott, vagy emelkedett szívindexszel jár, mely állapot katekolamin rezisztens. Általában azonnal jelentkezik, vagy 6 órán belül a műtét után. Más szerzők azonban 4 nappal később is beszámolnak megjelenéséről. (28) Pontos definícióját eleddig nem fektették le, így poszttranszplantációs előfordulásáról is nagymértékben eltérő adatokat olvashatunk, 11-54% közt. (29) Pontos patomechanizmusa sem teljesen tisztázott, de a gyulladásozó mediátorok excesszív felszabadulása, az endotél diszfunkció valamint a NO-szintetáz aktivitásának növekedése nagy valószínűséggel kulcsszerepet játszik kialakulásában. (28-30) Kezelése vazopresszinnel, vagy analógjaival lehetséges, esetleg metilénkéssel, angiotenzin II-vel, vagy hidroxikobalaminnal kiegészítve. (29,31) Megelőzésében felmerül az intraoperatív citokin adszorpció, mellyel munkatársaink kedvező eredményeket értek el. (12)

1.1.5.2. Késői szövődmények

Késői, azaz egy éven túl jelentkező szövődmények közt a leggyakoribb a magasvérnyomás, mely a betegek 70%-ában jelentkezik. Szintén sokakat érint a hiperlipidémia és diabétesz, mely az immunszuppresszív szerek jellemző mellékhatása,

illetve már a transzplantáció előtt is fennállhat. Veseelégtelenség is nagy számban, a betegek 8,4%-ában jelentkezik. A hipertónián túl a calcineurin-inhibitorok tehetők felelőssé a transzplantációt követő hosszú távú megjelenésében. Számos betegnél alakul ki malignitás, melyek jelentős részében vírusfertőzések etiológiai szerepe is felmerül. Az immunszuppresszió szerepe azonban nem csak a látens vírusfertőzések kialakulása miatt növeli a tumorkockázatot, hanem a fényérzékenység is szerepet játszik egyes gyakori bőrdaganatok kialakulásában. A daganatos megbetegedések jelentik a második leggyakoribb halálokat a szívtranszplantált betegek körében. (13,19)

A leggyakrabban halálhoz vezető késői szövődmény a koronária vaszkulopátia, amely a betegek 30-40%-át érinti. Kóroki tényezői között immunmediált és nem immunmediált folyamatok is felmerülnek. Pánartériás gyulladással jellemzi, mely longitudinális intima hiperpláziát és következményes diffúz koronária szűkületet okoz. Az elváltozás diffúz elhelyezkedéséből adódóan a revaszkularizációs eljárások ritkán járnak hosszú távú sikerrel, valódi megoldás a retranszplantáció jelent. (13,19,25)

1.1.6. A donorok felismerése és kezelése

A transzplantációs folyamat kulcseleme a potenciális donorok felismerése, kezelése, a transzplantációra alkalmas szervek kiválasztása és funkciójuk megóvása a teljes folyamat során. A kadáver donációnál két nagy csoportot kell elkülöníteni: a gyakrabban, hazánkban kizárólagosan alkalmazott agyhalott donorokból történő donációt, valamint a manapság nemzetközi viszonylatban lényegesen ritkábban szervkivételig eljutó keringésmegállást követő szervkivételt. Potenciális donor az a beteg, akinél a klinikai tünetek alapján feltételezhető az agyhalál, illetve akinél beállt a keringésmegállás vagy az életfenntartó terápia korlátozása folytán várható. Megfelelő donorról akkor beszélünk, ha bizonyított az agyhalál, illetve a keringésmegállás és a donor megfelel az alapvető kritériumoknak (szervezési oldalról rendezett körülmények, a halál körülményei és diagnózisa megfelelő, relatíve stabil beteg, nem ismert egyértelmű kizáró anamnesztikus, anatómiai vagy funkcionális ok, rendelkezésre állnak a megfelelő bejegyző nyilatkozatok, illetve tiltakozó nyilatkozat hiánya). Aktuális donor, akiben a donációs eljárást, szervkivételt megkezdték, felhasznált donor pedig az a donor, akinek legalább egy szervét transzplantálták. (32)

Az agyhalott donoroknál, akik jelenleg hazánk kizárólagos kadáver donor poolját alkotják, a donorkezelés rendkívül fontos a szervek funkciójának megőrzésében, a donor stabil állapotának fenntartása által. A donorkezelés során az intenzív terápia, gépi lélegeztetés, egyéb terápiás lépések mind a fenti célt szolgálják. A transzplantációra való alkalmasság, a szervek funkciójának megítélése végett számos vizsgálat elvégzése szükséges.

A súlyos agykárosodás minden esetben egy szisztémás gyulladáshoz vezet, amely a válaszreakciót indukál az agyhalál beállta előtt. Ezt követően pedig egy vegetatív vihar kíséri az agyhalál beálltát, míg az azt követő időszakot a centrális szimpatikus adrenerg hatások fokozatos megszűnése jellemzi. Erre jellemző a kardiovaszkuláris instabilitás, a hipotermia, endokrin kisiklások, legfőképpen diabétesz inszpidusz, az anyagcsere lassulása, ezáltal a széndioxid termelés csökkenése. Mindezen eltérések szoros monitorozása, megelőzése és kezelése a kulcsa a szervfunkciók megőrzésének. (33)

Az általános donorkezelési elveken túl minden szervnek megvannak a speciális kívánalmak az optimális szerv adományozáshoz. Szív donoroknál különösen fontos az életkor, a társbetegségek, esetleges káros szenvedélyek és következményeik felkutatása. Figyelembe kell venni az esetleges kardiális eltéréseket, billentyűbetegségeket, hipertrófiát, aritmiát, dilatatív kardiomiopátiát, traumát. Különös figyelemmel kell keresni a kardiális isémiás eltéréseket, a morfológiai eltéréseket pedig alapos echokardiográfiás vizsgálattal kell felderíteni. Magas rizikójú donoroknál megfontolandó a koronarográfia vagy az adenosin stressz teszt elvégzése. Fontos figyelembe venni a reszuszcitáció, majd a donorgondozás során nyert klinikai adatokat, az alkalmazandó keringésmegállás mértékét. A végső döntésben a szerv megtekintése döntő az explantáció során, valamint logisztikai kérdéseket is figyelembe kell venni az isémiás idő minimalizálása érdekében. (33)

Néhány egyesült államokbeli, ausztrál és angol centrumban megkezdtek a keringésmegállás követő donációt is. Ez alapvetően nem újdonság, hiszen a transzplantáció hőskorában, egyértelmű agyhalál kritériumok híján, keringésmegállás követően történtek az explantációk. Ezt követően azonban a szervek meleg isémiás károsodásának minimalizálása érdekében a megtartott keringésű, agyhalott donorok alkalmazása volt az egyeduralgó. Az egyre fokozódó transzplantációs igény és donorhiány azonban arra terelte a gyakorlatot, hogy ismét, új technikák alkalmazásával,

keringésmegállást követő donációt is végezzenek. (19) Szív adományozásnál ezekben a centrumokban kizárólag olyan donorokból származó szerveket alkalmaznak, akikről visszafordíthatatlannak ítélt károsodásokat követően az életfenntartó kezelést megvonták, majd a bekövetkező keringésmegállást követően távolították el a szerveket. (34-37) Ez a 2013-ban megújított, a keringésmegállást követő szerv- és szövetaományozás donor kritériumait lefektető maastrichti beosztás szerinti III. csoportot jelenti. (38) A keringésmegállást követő szív donációban részesülő recipiensek korai mortalitása nem különbözik jelentősen az agyhalott donorokból származó szívet kapó társaikétól. Sőt, esetükben a korai posztoperatív időszakban jobb kardiális funkciót mértek. Ennek oka a szállítás alatt alkalmazott hideg isémia hiánya, az agyhalál kardiális következményeinek kiküszöbölése, valamint a keringésmegállással bekövetkező isémiás prekondicionálás jótékony hatása lehet. (39)

Hazánkban a szervadományozásról rendelkező 18/1998. (XII. 27.) EüM (Egészségügyi Minisztérium) rendelet kizárólag agyhalott donorokból történő szervadományozást engedélyez, eltekintve természetesen az élődonoros átültetések lehetőségétől bizonyos szervek esetében. A keringésmegállást követő szívatültetés legfőbb akadályá hazánkban az életfenntartó kezelések fenntartásának kötelezettsége, mely alól csak a beteg korábbi nyilatkozata esetén tehetünk kivételt. Ilyen nyilatkozat hiányában az ellátó kötelessége az életmentő kezelés megkezdése és az életfenntartó kezelés folytatása az 1997. évi CLIV. törvény alapján.

1.1.7. A recipiens-donor párok közös rizikójának felmérése

A korábban tárgyalt rizikóbecslő pontrendszerektől eltérő logikát alkalmaz a United Network for Organ Sharing (UNOS). Ez a kockázatbecslő rendszer a transzplantációs folyamat későbbi szakaszában méri fel a betegeket: recipiens és donor párok összesített rizikójával számol.

Számításba veszi a recipiens életkorát és testtömegindexét, a pulmonális hipertenzió mutatójaként a pulmonális artériás középnyomás értékét. A preoperatív fennálló szervdiszfunkciók becslésére a szérum kreatinin és össz. bilirubin szint, a gépi lélegeztetési és a mechanikus keringéstámogató, bridge terápia igény szerepel a

pontrendszerben. Emellett a retranszplantációt és a tumoros anamnézist is figyelembe veszi, mint kockázatonövelő tényezőt.

A pontszám alapján a recipienseket nagyon alacsony, alacsony, közepes, magas, és nagyon magas kockázatú csoportba sorolják.

A donor tekintetében figyelembe veszi annak életkorát, diabéteszes anamnéziséét. A szerv isémiás idejét, valamint a donor és a recipiens ellentétes nemét, mint rizikófaktort. Esetükben három csoport képezhető a pontszám alapján: alacsony, közepes és magas.

A fenti két, recipiensre és donorra vonatkozó pontszám összegéből adódik a teljes pontszám, mely az adott transzplantáció kockázatának jellemzésére szolgál, az egyéves és az ötéves túlélésnek is jó előrejelzője a kapott érték. A szerzők, Trivedi és munkatársai arra a megállapításra jutottak nagy esetszámú validáló vizsgálatuk során, hogy a recipiens jellemzői erősebb befolyást gyakorolnak a kimenetelre, mint a donor jellemzői. (40)

1.2. A májdiszfunkció és a szívelégtelenség kapcsolata

A szívelégtelenségben megfigyelhető többszervi diszfunkció részjelenségei közül kezdetben a kardio-renális kölcsönhatások kaptak kiemelt figyelmet. Az utóbbi években azonban egyre nagyobb érdeklődés mutatkozott a szív és a máj bonyolult kölcsönhatásának feltárására, melynek a legújabb eredmények szerint prognosztikai szerepe is van a szívelégtelen betegek túlélésének vizsgálatában.

1.2.1. A máj anatómiája és működése

A máj a legnagyobb anyagcsereszervünk, melynek számos szerteágazó funkciója van. A szervezet cukorháztartásában jelentős szerepet játszik, hiszen glikogént raktároz, melyet szükség esetén gyorsan felszabadítani képes, segítve ezzel a vércukorszint fenntartását. Részt vesz a zsírok és aminosavak lebontó és átalakító folyamataiban, valamint a fehérje szintézisben. Számos endogén és exogén anyag lebontását és kiválasztását végzi. A vérfestékek anyagcseréjében kritikus szerepet tölt be, valamint magzati vérképzőszerv. (41)

1.2.1.1. *A máj anatómiája*

A máj szövettani szerkezetét és működését tekintve háromféle egységet különíthetünk el. Az anatómia egység, a májlebenyke. A hatszög átmetszetű egység központjában egy vena centrális fut, mely a vena hepatica-n keresztül a vena cava inferiorba szedődik össze. A vena centralis körül sugárszerű sejtsorokban helyezkednek el a hepatociták, közöttük fenesztrált endotéllel bélelt szinuszoidok futnak, melyek az arteria hepatica és a vena portae ágainak összeömléséből jönnek létre. Ebből akár nagyobb molekulák is könnyedén kiléphetnek a májsejtekkel érintkező Disse-térbe. A hepatociták egymással érintkező felszínei pedig egy-egy epekanalikulust fognak közre. Az epekanaliculus és a szinuszoidok éles elhatárolását a hepatociták közti junkcionális komplexek biztosítják. (41,42)

A máj exokrin működési egysége azonban ezzel részben átfedő rombusz alakú terület, melynek két-két szemközi csúcsa egy-egy vena centralis, és egy-egy portális triád. Közepén halad egy interlobuláris artéria. Három zónára osztjuk, az I. zóna az arteria interlobularis körüli rész, melynek a legnagyobb az oxigénellátása, viszont epepangásra ez a legérzékenyebb terület. A II. zóna átmeneti jellemzőkkel bír, míg a III. zóna vérellátása a leggyérebb, ez a terület a legérzékenyebb az isémiára. (41)

1.2.1.2. *A máj vérellátása*

A máj meglehetősen nagy keringési igénnyel bír, 1 ml/g/perc perfúziós ráta fedezi a rendkívüli metabolikus aktivitását, ami a szív perctérfogatának 25%-át jelenti. (43,44) Egyedülálló, kettős vérellátása, mely kisebb részben az artéria hepatica-ból, nagyobb részben a vena portae-ból származik, védelmet jelent a keringésmegingásból származó isémia ellen. (45) A fenesztrált szinuszoidok miatt a hepatociták felé az oxigén rendkívül könnyen diffundál, a májsejtek akár 90%-os oxigén-extrakciót is képesek elérni. A csökkent vérátáramlásra válaszul a máj képes adozint kiválasztani, ezáltal az ereket tágítani. (46) Azonban a szívelégtelenség retrográd hatására létrejövő pangással szemben védtelen, tekintve, hogy a vénás elvezetését biztosító vena hepatica-ban nincsenek billentyűk, melyek a nyomásemelkedés hatására létrejövő visszaáramlástól és következményes pangástól védenék a májat. (44)

1.2.1.3. A májkárosodás jellemző laboratóriumi eltérései

A hepatociták integritásának sérülését a transzaminázok vérbe kerülése jelzi. Ezek citoplazmatikus, illetve mitokondriális enzimek, melyek többé-kevésbé specifikusak a májkárosodásra és arányosak a májsejt károsodás mértékével. Legérzékenyebb a gamma-glutamil transzferáz (GGT). A glutamát-piruvát transzamináz (GPT) és a glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT) később jelzi a májsejt károsodást, az utóbbi pedig szívizom, vagy harántcsíkolt izom-károsodásból is származhat.

A máj szintetizáló működésének sérülését az albumin, a kolinészteráz, illetve a K-vitamin függő alvadási faktorok (II, VII, IX, X. faktor, protein C és protein S) szintjének csökkenése jellemzi. Súlyosabb esetekben a többi alvadási faktor szintézise is zavart szenved.

A méregtelenítő működés kiesését hiperammonémia jelzi.

Az epepangásra a szérum össz bilirubin szintjének emelkedése mellett az alkalikus-foszfataz és a GGT emelkedés utal. A bilirubin emelkedés direkt, vagy konjugált bilirubinból származik elzáródásos epepangás esetén. Hepatikus okok, pangásos máj esetén mind a direkt, mind az indirekt bilirubin megemelkedik. A hemolitikus eredetű sárgaság pedig indirekt bilirubin emelkedéssel jár. (47)

1.2.2. Az szívelégtelenségben kialakuló hepatopátia mechanizmusa és jellemzői

A szívelégtelenség előreható és a hátraható komponense különböző változásokat indukál a májban. Legtisztabban előreható, isémiás elégtelenség jellemzi az akut szívelégtelenséget, míg a krónikus szívelégtelenségre inkább pangásos eltérések jellemzőek. Súlyos szívelégtelenségekben azonban különböző mértékben kevert eltérések jellemzőek. (44)

1.2.2.1. Isémiás májkárosodás

Akut szívelégtelenségre jellemző a szisztolés elégtelenség, artériás hipotenzió talaján létrejövő hipoxiás májkárosodás. Érthető módon, a hipoxiás hepatitisz az acinus 3-as zónájában, a centrális véna mellett a legkifejettebb, mely fiziológiás körülmények

között is a legkisebb oxigénellátásban részesül. A kórfolyamat előrehaladtával a májsejt nekrozis egyre kiterjedtebb lesz, eléri a periportális területeket is, majd kötőszövetes átalakulás folytán cirrózis alakul ki. (44,48) A májsejt nekrozis jeleként a transzaminázok, valamint a laktát-dehidrogenáz (LDH) gyors emelkedése jellemző a szérumban. Az EVEREST (Efficacy and Safety of Ranibizumab With or Without Verteporfin Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy) tanulmányban, melyben akut szívelégtelen betegeket vizsgáltak, a betegek 26%-ban bilirubin emelkedés is kísérte a transzamináz eltéréseket. Ha a máj szintetikus aktivitása is jelentősen csökken, melyet a koagulációs faktorok és a hipalbuminémia jelez, az már prognosztikai jellemzőnek tekinthető. (45,49,50) Az akut szívelégtelenség mellett ritkábban szepszis hatására létrejövő szisztémás hipotenzió, hipoxia is okozhat hipoxiás hepatitiszt, mely az intenzíves populációban 2,5%-os előfordulást mutat. (46)

1.2.2.2. Kongesztív hepatopátia

A pangásos májelégtelenség legfőképpen a krónikus jobb szívfél elégtelenség hátraható komponensének következtében jön létre. A megnövekedett vénás nyomás májpangáshoz vezet. Ennek hatására az acinusok feszülés alá kerülnek, a szoros sejtkapcsolatok felbomlásával megnyílnak az epekanalikulusok a szinuszoidok felé. Emiatt a szérumban bilirubin, alkalikus-foszfataz és gamma-glutamil-transzferáz emelkedést észlelünk. A pangás miatt a szinusz trombózis gyakorisága jelentősen nő. (44) Szintén a trombózis magyarázza a fibrotikus szöveti átépülés gyakorta atípusos eloszlását a májban. (51) Krónikus szívelégtelen betegekben is kimutatható a májdiszfunkció prognosztikai jelentősége a túlélésre nézve, melyet a nagy betegszámon elvégzett CHARM (Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) vizsgálat eredményei is megerősítettek. (52)

1.2.3. A Model for End-Stage Liver Disease (MELD) pontrendszer és módosított változatai

A MELD pontrendszert elsősorban májelégtelen betegek prognózisának becslésére fejlesztették ki (53), transzjuguláris intrahepatikus portoszisztémás söntre (TIPS) és

májátültetésre várókban is alkalmazták. (54,55) A pontrendszer a bilirubin, az INR (international normalized ratio) és a kreatinin értéket foglalja magában, ezáltal figyelembe veszi a máj szintetikus és metabolikus aktivitását valamint a társuló veseelégtelenség súlyosságát, ezáltal egyfajta multiszisztémás rizikóbecslő pontszám.

Hamarosan azonban szívelégtelen transzplantációra váró, és mechanikus keringéstámogatott betegcsoportokon is alkalmazták, ebben a populációban is hasznos prognosztikai markernek bizonyult. (56) Ekkor fontossá vált az antikoaguláció hatásától független számítási mód, melyre a MELD-XI (MELD excluding INR) (57) és módosított MELD (modMELD) (58) adott megoldást. Előbbi nélkülözi a szintetikus funkció beszámítását, utóbbi pedig INR helyett albuminszinttel számol.

1.3. A pajzsmirigyműködés és a szívtranszplantáció kapcsolata

A szívtranszplantációra kerülő betegek súlyos krónikus szívelégtelenségben szenvednek. Ebben a betegcsoportban, mint más súlyos kórállapotokban is ismert, és intenzíven kutatott a pajzsmirigy diszfunkció előfordulása és a hormonpótlás szerepe a kimenetel javításában.

1.3.1. A pajzsmirigyhormonok szerepe a szervezet működésében

1.3.1.1. A pajzsmirigyhormonok képzése, hatásmechanizmusa

A pajzsmirigyhormonok képzéséhez jód szükséges. A jódot a $\text{Na}^+\text{-I}^-$ (nátrium-jodid) kotranszporter juttatja a tireocitába másodlagos aktív transzporttal a $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-áz}$ (nátrium-kálium adenozin-trifoszfátáz) által kiépített Na^+ gradiens terhére. A jód ezt követően a pajzsmirigysejtet excitózással éppen elhagyó tireoglobulin molekula tirozin oldalláncához kapcsolódva monojód-tironint képez. Amennyiben egy további pozícióban is bekövetkezik a jód szubsztitúció, dijód-tironin képződik. Egy monojód-tironin és egy dijód-tironin összekapcsolódásával L-trijód-tironin (T_3), két dijód-tironin összekapcsolódásával pedig L-tetrajód-tironin (T_4) jön létre. A hormonok szekréciója a tireoglobulin proteolízisét követően jöhet létre. A hormonok a vérben legnagyobb részben transzportfehérjékhez (tiroxinkötő globulin (TBG), tiroxinkötő prealbumin (TBPA), és

albumin) kötődve szállítódik. A teljes hormonmennyiség mindössze ezred része van szabad, biológiailag aktív állapotban. (47,59)

A célsejtbe történő belépést membrán transzporterek segítik: az organikus anion transzporter és a monokarbixilát transzporter. (59) Ezt követően kapcsolódhat a hormonmolekula a sejtmagban található tiroidea-hormon receptorokhoz, majd a hormon-receptor komplex a megfelelő gének úgynevezett tiroid rezponzív eleméhez kötődve módosítja a génátírást és a fehérjeszintézist. (60)

A receptorok jelentősen nagyobb affinitást mutatnak a T_3 , mint a T_4 iránt, utóbbinak egy része már a pajzsmirigyben T_3 -má alakul át az 1-es típusú dejodináz enzim segítségével. A célsejtben a 2-es típusú dejodináz (D_2) segítségével képződik a T_4 -ből T_3 , míg a 3-as típusú dejodináz (D_3) enzim reverz T_3 -má inaktíválja azt, amely iránt minimális receptor affinitás mutatkozik. A pajzsmirigyben a keringő T_3 -nak mindössze 15%-a képződik, a többi a periférián, az 1-es és 2-es típusú dejodinázok (D_1 , D_2) segítségével. A pajzsmirigyhormonok metabolizmusában szintén a dejodinázoké a főszerep: lépésenként egy-egy jodid lehasításával végül jód-tironin képződik, mely glükoronidáció és szulfatálás után a vesén keresztül ürül. A T_3 felezési ideje átlagosan 19 óra, míg a T_4 -é 190 óra. (59,61)

1.3.1.2. *A pajzsmirigyhormon szekréció és hatás szabályozása*

A pajzsmirigyhormonok képződését legmagasabb szinten a hipotalamuszban termelődő tireotropin releasing hormon (TRH) szabályozza, mely serkenti a hipotalamusz elülső lebenyében a tiroidea stimuláló hormon (TSH) termelését. (62) A TRH termelést serkenti felnőttekben a tartósan nagyon hideg környezet, a stresszhatás, az éhezés, a következményes magasabb dopamin és kortizolszint. A magasabb keringő pajzsmirigyhormon szintek pedig gátolják. (60,63)

A TSH termelődését és szekrécióját a fentiek alapján a TRH serkenti, míg a negatív visszacsatolás ezen a ponton is érvényesül a szabad pajzsmirigyhormonok által. Ennek erősségét a T_3/T_4 és a T_3/rT_3 arány változtatásával a dejodinázok, mind a hipotalamusz, mind a hipofízis szintjén jelentősen befolyásolják. (59) A TSH fokozza a pajzsmirigyhormonok képzését, a jódfelvételt, a dejodinázokra gyakorolt hatásával a

T₃/T₄ arányt, valamint növeli a tireociták méretét, számát és a pajzsmirigy vaszkularizációját. (60)

A fentiekből kitűnik, hogy a dejodinázok kulcsszerepet töltenek be a pajzsmirigyhormonok termelésének és hatásának szabályozásában. A legfrissebb kutatások alapján valószínűleg ez a legmeghatározóbb eleme a hatások dinamikus szabályozásának. (59)

1.3.1.3. A pajzsmirigyhormonok hatásai

A pajzsmirigyhormonok szerteágazó hatásaikkal több ponton beleszólnak a szervezet szabályozó mechanizmusába. Hatásaikat a génátírás fokozásán vagy éppen gátlásán keresztül fejtik ki. (60)

A pajzsmirigyhormonok egyik legfontosabb hatása az alapanyagcsere szabályozása. Hatásukra nő a szervezet oxigénfogyasztása, nő az alapanyagcsere, a sejtek transzport- és oxidatív folyamatai megélnkülnek, a hőtermelés fokozódik. (60) A fejlődő szervezetben serkentik a növekedést, illetve a méhen belüli életben az agy fejlődésében játszanak esszenciális szerepet. (47) Posztnatálisan is fontos hatással bírnak az idegi funkciókra: a reflexek élénkségét, a reakcióidőt, a motoros koordinációt, a hangulati állapotot és a kognitív funkciókat is befolyásolják. (47,60) Befolyást gyakorolnak továbbá a csontanyagcserére, a bőr kötőszöveti sejtjeinek mátrixfehérje termelésére. (60)

A megnövekedett alapanyagcserével párhuzamosan növekszik a keringési perctérfogat is. A pajzsmirigyhormonok pozitív kronotróp, inotróp és luzitrop hatással rendelkeznek. Az erek simaizmainak tónusát mindeközben csökkentik, a koronária perfúzió javul. A hatások eredője folytán a szív hatékonysága növekszik: a perctérfogat növekedése meghaladja az oxigénfogyasztás növekedését. Jelenlétükben fokozódik a szívizom katekolamin érzékenysége is. (47,60,64,65)

A hipo- illetve hipertireózisban szenvedőkben létrejövő kardiovaszkuláris szövődmények jól szemléltetik a hormonok fiziológiás hatásait. (3. táblázat)

3. táblázat: A pajzsmirigybetegek kardiovaszkuláris következményei (64)

Rövidítések: TdP: Torsade de Pointes

	Hipotireózis	Hipertireózis
Szisztolés funkció	↓	↑
Diasztolés funkció	↓	↑
Szívfrekvencia	↓	↑
Szisztémás vaszkuláris rezisztencia	↑	↓
Pulzusnyomás	↓	↑
Vércsőmennyiség	↓	↑
Szövődmények	Bradikardia, mérsékelt hipertenzió, perikardiális fluidum, mixödéma, megnyúlt akciós potenciál és QT, kamrai irritabilitás, TdP, hiperkoleszterinémia, ateroszklerózis, koronáriabetegség	Palpitáció, szinusz tachikardia, csökkent terhelhetőség, pitvarfibrilláció, szívelégtelenség

1.3.2. A kritikus állapotú betegekben jellemző alacsony T₃ szindróma

Régóta ismert, hogy a kritikus állapotú betegekben a pajzsmirigy hormonok szintje a legtöbb esetben elmarad a normálistól. (66,67) Az elmúlt néhány év kutatási eredményei azonban arra utalnak, hogy a betegség akut fázisában jelentkező változások adaptívak, egyfajta éhezési, takarékos üzemmódba állítják a szervezetet. Sem a hormonpótlás, sem a korai táplálás nem ajánlott ebben a korai fázisban. (63,68) Ilyen változásokat egyébként egészséges éhezőkben, vagy egyébként jó állapotú, sebészi beavatkozásokon vagy hirtelen, súlyos megbetegedésen átesettekben látunk. (69) A hormonális változásokat feltehetően a gyulladáshoz vezető mediátorok felszaporodása indukálja. (66) Az akut fázisban a leghatékonyabb T₃ szintjének csökkenése mellett a kevésbé hatékony T₄ átmeneti emelkedése, majd csökkenése, és a reverz T₃ emelkedett szintje jellemző. Ezen változások hátterében a dejodinázok aktivitásának változása (70), a TSH éjszakai

csúcsának kiesése (71), valamint a kötőfehérjék csökkent szintjének hatására a szabad hormonok gyorsabb metabolizációja (72) áll.

Ezzel szemben a hosszan fennálló súlyos betegség eltérő hormonális változásokkal jár. Ebben a fázisban már a T₄ szint is csökkent (akárcsak alultáplált, régebb óta éhezõ betegek állapotromlása esetén a kezdeti fázisban is), a TSH és a TRH termelés is csökken. (63) A kép egészében egyfajta centrális hipotireózisra emlékeztet. (73) A háttérben álló kórfolyamatokból kiemelendõ a hipotalamusz visszacsatolási pontjának változása a hipotalamikus 2-es típusú dejodináz aktivitásának növekedése (74), valamint a TRH termelés csökkenése (75) nyomán. Mindezek kiváltó okai egyelőre tisztázatlanok, felmerül a megnövekedett endogén dopamin- és kortizolszint a hipotalamuszban, vagy ezek exogén adagolásának szerepe. (76,77) Mindezen változások maladaptívnak tûnnek: a csökkent T₄ szint a mortalitás független prediktora volt. (78,79) Legjobb eredménnyel a GHRP-2-vel (growth hormone-releasing peptide) kiegészített TRH pótlással orvosolhatóak a kritikus állapotú betegekben mutatkozó hormonális és metabolikus változások. Van den Berghe és munkatársai kombinált hormonpótlással (TRH, GnRH (gonadotropin releasing hormone), GHRP-2) meg tudták fordítani az állapotra jellemző katabolizmust és visszaállították a hipotalamusz- hipofízis- pajzsmirigy tengely megfelelő működését. (79) A súlyos állapotú betegek pajzsmirigy funkciójának változásait a 4. táblázat összegzi.

4. táblázat: A súlyos állapotú betegek pajzsmirigyfunkciójának komplex változásai (63)

Rövidítések: T_3 : L-trijód-tironin; T_4 : L-tiroxin; rT_3 : reverz T_3 ; TSH: tireoidea stimuláló hormon; TRH: tireotropin releasing hormon; TBG: thyroxine binding globulin, tiroxinkötő globulin; D1,2,3: 1-es, 2-es, 3-as típusú dejodináz enzim; norm.: normális; GH: growth hormone, növekedési hormon.

	Akut fázis	Késői fázis
Jelleg	„Alacsony T_3 szindróma”	„Centrális hipotireózis”
Ok	Éhezés, stressz, gyulladás	? (Endo-/exogén dopamin, kortizol)
T_3	↓	↓↓
T_4	↑	↓
rT_3	↑↑	↑
TSH	↑/norm. (nincs éjszakai csúcs)	norm./↓ (nincs pulzatilitás)
TRH	norm.	↓
TBG, albumin	↓	↓
D₁ ($T_4 \rightarrow T_3$)	↓	↓
D₃ ($T_4 \rightarrow rT_3$)	↑	↑
D₂ ($T_4 \rightarrow T_3$)	norm.	↑ (izom, hipotalamusz visszacsatolás)
Receptor szenzitivitás	norm.	↑
Eredmény	Adaptív, hasznos	Maladaptív
Hormonpótlás	Nem javasolt	TRH (T_3 , T_4 ?) + GH? (D ₃ gátlás)

Továbbá több közleményben olvasható, hogy összefüggést találtak a pajzsmirigyhormonok szintjének csökkenése és a mortalitás, intenzív tartózkodás, gépi lélegeztetési igény és a különböző rizikóbecslő (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)) pontszámok között. (80-84)

1.3.3. A pajzsmirigyhormonok szintjének és hatásának változásai szívbetegekben

A kritikus állapotú betegekhez hasonlóan krónikus, súlyos szívelégtelenekben is jellemző a T₃ szint csökkenése, mely a mortalitással összefüggést mutat. (85) A pajzsmirigy hormonpótlás ilyen esetekben javította a hemodinamikai állapotot, szövődményt, pl. ritmuszavart, isémiás epizódot nem észleltek. (86,87)

Novitzky és munkatársai több, állatkísérletes vizsgálatban kimutatták a pajzsmirigyhormon adagolás jótékony hatását az isémiás inzultust követő miokardium regenerációban. (88,89) Eredményeiket más munkacsoportok is megerősítették. A jelenség hátterében az ischémiás-reperfúziós károsodás során aktiválódó p38 mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) és az protein kináz B (Akt) jelátviteli utak által indukált apoptózis T₃ és T₄ által történő gátlása állhat. (90-92)

A szívműtéten átesett betegekben is megfigyelhető a T₃ szint jelentős csökkenése a posztoperatív szakban. Felmerült, hogy ez a kardiopulmonális bypass következménye lenne, azonban a csökkenés mértéke nem különbözött motoros, és nem motoros műtétek esetén. (65) Az ilyen esetekben végzett hormonpótlást több munkacsoport is vizsgálta, ám a hemodinamikai paraméterek, vazodilatátor igény szignifikáns javulása mellett az intenzíves tartózkodásban és a mortalitásban nem találtak jelentős változást. (93-96) Mások eredményei szerint, bár ebben a vizsgálatban rendkívül rövid követési időt alkalmaztak, kis betegcsoportot vizsgáltak, a placebóval kezelttekkel képest nem mutattak jobb hemodinamikai eredményeket, nagyobb katekolamin válaszkészséget a pajzsmirigyhormonnal kezelt betegek. (97)

1.3.4. A donorok pajzsmirigyhormon kezelése

Az agyhalott donorokban a szabályozó működések zavarának részeként megjelenik a hipotalamo-hipofizeális tengely működészavara is. A donorok kardiovaszkuláris instabilitásának hátterében éppen emiatt felmerül, hogy a pajzsmirigyhormon hiány is szerepet játszik. A hormonpótlás szükségességét és hasznosságát vizsgáló tanulmányok eredményei ellentmondóak. (98)

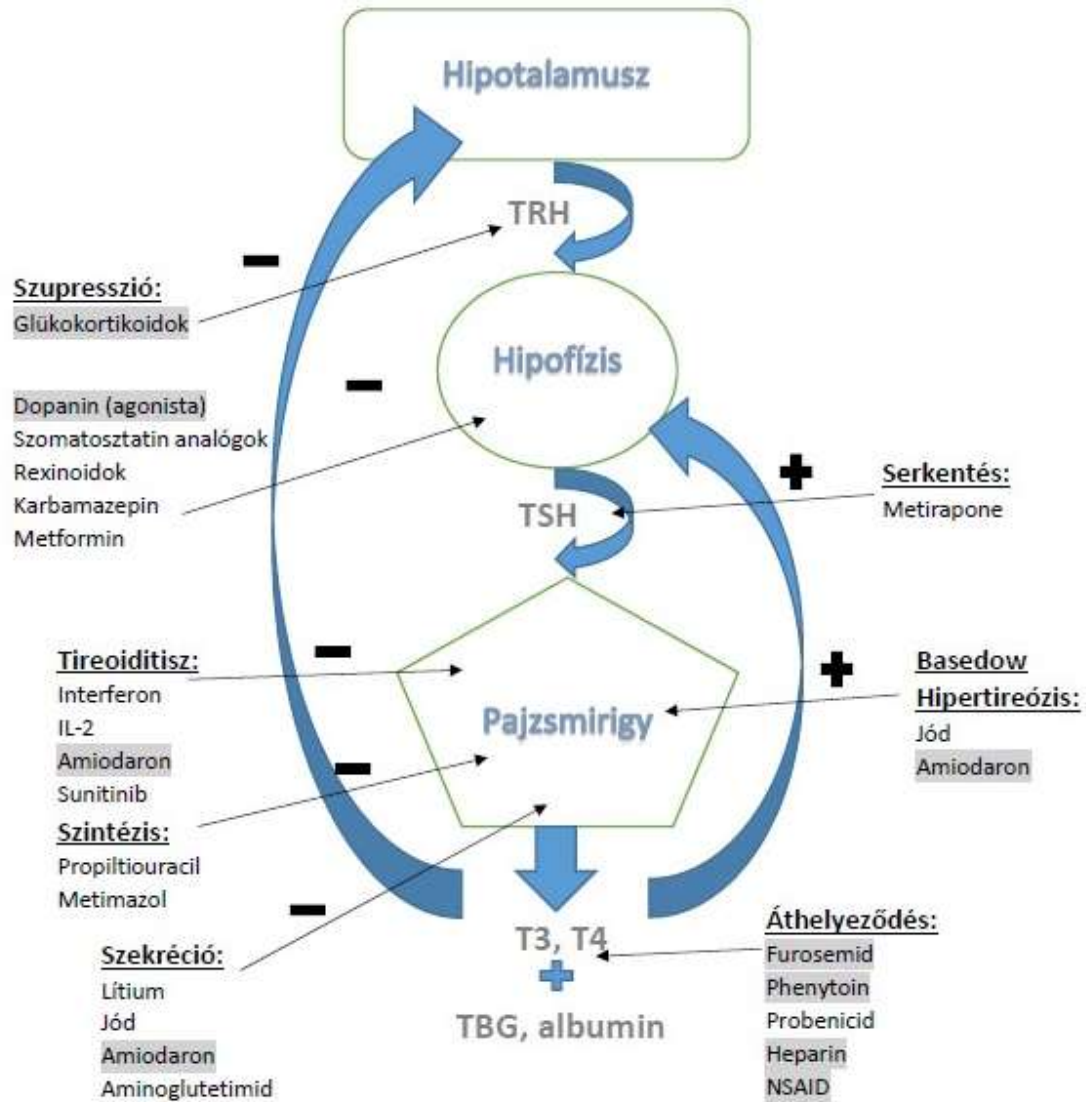
Mindezek alapján sem az amerikai, sem az európai donorgondozási irányelv nem javasolja a rutinszerűen a pajzsmirigyhormon-pótlást, azonban instabil, szívátültetésre egyébként alkalmas donor esetében alkalmazása jótékony lehet. (33,99)

1.3.5. A pajzsmirigyhormonok termelődését és hatását befolyásoló gyógyszerek

A hipotalamusz-hipofízis-pajzsmirigy tengelyre számos támadásponton gyakorolnak szuprimáló vagy éppen serkentő hatást egyes gyógyszerek. Szintén gyógyszer mellékhatásként jelentkezhethet a pajzsmirigyhormon kötőfehérjéről való leszorítása, ezáltal a szabad hormonszintek megnövekedése, a metabolizmusuk serkentése, illetve gátlása. Továbbá az exogén adagolt hormonkészítmények felszívódását is befolyásolhatják egyes gyógyszerek. (100) A továbbiakban a jelentősebb hatású, illetve a szívsebészeti és súlyos szívelégtelen betegekben gyakrabban használt szerek hatását részletezem, melyet az 1. ábra szemléltet.

A glükokortikoidok, bár általában nem okoznak klinikailag releváns tüneteket, a TRH szekréció befolyásolásával mérhető TSH csökkenést okoznak, egyfajta szubklinikus centrális hipotireózist. (100-103)

A kritikus állapotú betegekben gyakran használt dopamin a hipofízisben a 2-es típusú dopamin receptorok ((D₂ receptor) aktiválása, ezáltal a T₃ okozta negatív visszacsatolás erősítése eredményeként csökkenti a TSH produkciót. (104) A dopamin adagolás a kritikus állapotban gyakran előforduló alacsony T₃ szindrómát ezáltal súlyosbíthatja. (77) A leggyakrabban ilyenfajta kifejezett mellékhatást okozó gyógyszer az amiodaron. (105) Ez az antiaritmiás szer egy jódtartalmú benzofurán származék, mely szerkezetileg nagyon hasonlít a T₃-ra. (106) Számos laboratóriumi eltérés mellett igen kifejezett tirotoxikózis és kissé larváltabb lefolyású hipotireózis is előfordul az alkalmazása mellett. (107-109)



1. ábra: A pajzsmirigy funkciót befolyásoló gyógyszerek. A szívbetegekben, szívműtéten átesettekben leggyakrabban alkalmazott szerek szürkével kiemelve láthatóak. „+” jellel ellátott nyilakkal a serkentő, míg „-”, jellel ellátott nyilakkal a gátló folyamatokat jelöltük. Rövidítések: T₃: L-trijód-tironin; T₄: L-tiroxin; TSH: tireoidea stimuláló hormon; TRH: tireortopin releasing hormon; TBG: thyroxine binding globulin, tiroxinkötő globulin; IL-2: interleukin 2; NSAID: non steroidal anti-inflammatory drug, nem szteroid gyulladáscsökkentő

[Szerk.: dr. Holndonner-Kirst Enikő]

2. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatócsoporthunk a szívműtétek és a szívtranszplantációk nem kardiális rizikófaktorainak feltérképezésével foglalkozik.

Jelen dolgozatban a perioperatív májelégtelenség hatását tárgyalom a poszttranszplantációs túlélésre. A korábbi irodalmi adatok főként a preoperatív májelégtelenség hatásáról szóltak, emellett jelen vizsgálatainkban az értékek perioperatív változását és a posztoperatív májdiszfunkciós paraméterek szerepét is vizsgáltuk. Ehhez kapcsolódóan a MELD pontszám, és különböző módosított formáinak alkalmazhatóságát is elemeztük a transzplantáció előtti, illetve a hazabocsátáskor végzett hosszú távú mortalitási rizikóbecslésben.

Az értekezés másik fókuszpontja a recipiensek és a donorok pajzsmirigyhormon szubsztitúciója. Megvizsgáltuk, hogy a perioperatív pajzsmirigyhormon-pótlás mutat-e kapcsolatot a poszttranszplantációs túléléssel. Mindemellett a donorok hormonszubsztitúciójának hatását is vizsgáltuk a recipiensek túlélésére.

3. MÓDSZEREK

3.1. A vizsgált betegcsoport

A perioperatív májdiszfunkció poszttranszplantációs túlélésre gyakorolt hatására vonatkozó retrospektív vizsgálatunkat a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján 2012 január 30. és 2016 október 19. között szívatültetésen átesett betegek körében végeztük. A perioperatív pajzsmirigyhormon szubsztitúció hatását vizsgáló tanulmányunkba, melyet szintén retrospektív módszerrel végeztünk, már a 2017 december 31-ig transzplantációra került betegeket is bevontuk a korábbi betegcsoportot bővítve. Mindkét vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának (TUKEB) engedélyével végeztük, melyeknek száma: TUKEB 54/2016 és 65/2017. A betegek mind 18 évnél idősebbek voltak, egyéb kizárási kritériumot nem alkalmaztunk. Így az első időszakban 209, a második, kibővített időszakban pedig összesen 266 konszekutív beteg került bevonásra.

3.2. A recipiensek adatai

Az elemzéshez felhasznált adatok az egyetemi MedSol rendszerből, a Klinika CorDB adatbázisából, az írott betegdokumentációkból (pl. lázlap, aneszteziológiai jegyzőkönyv, elektrokardiográfia (EKG), vérgázvizsgálatok), valamint a transzplantációs regiszterből származtak. Mindkét vizsgálatához felhasználtuk a recipiensek demográfiai adatait, perioperatív laborvizsgálataik eredményeit, vércsoportját, a preoperatív hemodinamikai vizsgálatokat és a közvetlen posztoperatív három napban végzett echokardiográfias méréseket.

3.2.1. Preoperatív adatok

3.2.1.1. Általános preoperatív adatok, anamnézis

A betegek gyógyszereit rögzítettük: különös tekintettel az amiodaron szedésre, valamint a perioperatív pajzsmirigyhormon-pótlásra vagy tireosztatikus kezelésre. Ezek között feltüntettük a preoperatív, vagy a közvetlen posztoperatív szakban alkalmazott l-tiroxin kezelést, metimazol vagy propiltiouracil terápiát (utóbbiakat posztoperatíván nem

indítottunk). Külön feltüntettük és elemeztük az anamnesztikus hipo-, illetve hipertireózist, függően attól, hogy preoperatíván ezt gyógyszeresen kezelték vagy nem. Elemzéseinkhez felhasználtuk a betegek transzplantációt szükségessé tevő kardiológiai diagnózisát, NYHA státuszukat, valamint szerepeltettük társbetegségeiket (krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), diabétesz mellitusz, magasvérnyomás betegség, pajzsmirigybetegség), és esetleges dohányzásukat, alkohol vagy kábítószer abúzusukat és a várólistán eltöltött idő hosszát. Feltüntettük, és analízisünkbe bevontuk a preoperatív gépi lélegeztetési vagy mechanikus keringéstámogatási igényt, illetve a perioperatív transzfúziós igényüket. Az elvégzett vírusserológiai és vércsoport vizsgálatok eredményét szintén szerepeltettük adatbázisunkban.

3.2.1.2. *Hemodinamikai mérések*

A transzplantációs várólistára kerülést megelőzően Swan-Ganz katéterrel végzett jobb szívfél katéterezés során rögzített értékek közül a szisztolés pulmonális artériás nyomást (SPAP), a diasztolés pulmonális artériás nyomást (DPAP), a pulmonális artériás középnyomást (MPAP), a pulmonális kapilláris éknyomást (PCWP) higanymilliméterben, a perctérfogatot (CO) liter per percben (l/perc), a pulmonális vaszkuláris rezisztenciát (PVR) pedig Wood egységben adtuk meg. A perctérfogat számítása a Stewart-Hamilton formulával lehetséges, mely szerint $CO = \frac{V (Tb - Ti) K1 K2}{Tb(t) dt}$, ahol V a befecskendezett folyadék térfogata, Tb a vér hőmérséklete, Ti a befecskendezett folyadék hőmérséklete, K1 és K2 korrekciós konstans, a testtömeg, a vérhőmérséklet és az befecskendezett folyadék hőmérséklete és denzitása alapján. A nevezőben pedig a vér hőmérsékletváltozásának idő szerinti integráltja szerepel.

3.2.2. *Perioperatív adatok*

3.2.2.1. *Perioperatív szövődmények*

Rögzítettük a perioperatív szakban bekövetkező, illetve a poszttranszplantációs szövődményeket, melyek az adott kórházi kezelés alatt léptek fel. Ezek között vizsgáltuk a légzési elégtelenség, a hemodialízis kezelést igénylő veseelégtelenség, infekciók, primer graftelégtelenség, mechanikus keringéstámogatási igény, cerebrovaszkuláris

események és a kórházon belüli halálozás előfordulását. A fent említett szövődményeket a következőképpen definiáltuk:

- légzési elégtelenség: posztoperatíván 72 órát meghaladó gépi lélegeztetési igény
- hemodialízis kezelést igénylő veseelégtelenség: korábban hemodialízis kezelést nem igénylő betegekben jelentkező hemodialízis igény a Risk-Injury-Failure-Loss-End Stage Renal Disease (RIFLE) kritériumok alapján (24,110,111)
- infekciók: bármely origóból induló fertőzés, klinikai tünetek, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok eredményei alapján, lehetőség szerint tenyésztési eredménnyel megerősítve
- primer graftelégtelenség: 24 órán belül jelentkező, egyéb okkal nem magyarázható (pl. pulmonális hipertónia, vérzés, hiperakut kilökődés, stb.) keringésmegingással járó graft diszfunkció, mely megfelel az ISHLT enyhe bal kamrai vagy jobb kamrai primer graftelégtelenség kritériumainak (27)
- kilökődés: biopsziával, szerológiai eredményekkel és képalkotókkal igazolt, immunmechanizmussal létrejövő graftkárosodás (19)
- mechanikus keringéstámogatási igény: bypass-ról való leszoktatás sikertelensége kapcsán intraoperatíván megkezdett vagy posztoperatíván jelentkező, maximális konzervatív terápia ellenére fennálló keringési elégtelenség esetén posztoperatív ECMO, LVAD, RVAD vagy BiVAD terápia, klinikusi csoport döntése alapján
- stroke: akut fokális vagy globális neurológiai funkciózavar, melynek hátterében agyi, gerincvelői vagy retinális vérzés vagy infarktus áll, és a tünetek 24 órát meghaladóan fennállnak (111)
- vazoplégia: alacsony artériás középnyomás normál, vagy emelkedett szívindex ellenére és csökkent perifériás vaszkuláris rezisztencia mellett. Az állapot a konvencionálisan alkalmazott noradrenalinra rezisztens. (112)
- reoperáció: ismételt operáció vérzés, tamponád vagy egyéb kardiális ok miatt (111)
- retranszplantáció: primer vagy szekunder graftelégtelenség miatt végzett ismételt transzplantáció
- kórházon belüli halálozás: a transzplantációt követően, hazabocsátást vagy rehabilitációs intézménybe való elbocsátást megelőzően bekövetkező halálozás, annak okától függetlenül. (111)

Mindemellett rögzítettük a felhasznált vérkészítmények mennyiségét, és az esetlegesen alkalmazott mechanikus keringéstámogató eszköz típusát (ECMO, LVAD, RVAD, BiVAD).

3.2.2.2. *Echokardiográfiás mérések*

Az első és második posztoperatív napon legtöbbször transzözofageális, míg a harmadik napon mellkasi ultrahang (UH) segítségével végezték a méréseket. Felhasználtuk a bal kamrai ejekciós frakciót (LVEF, %), a trikuszipidális anulusz síkjának szisztolés elmozdulását (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE), az üregméreteket (jobb- és bal kamra és –pitvar), a kamrák közötti sövény végdiasztolés vastagságát (IVSEDD – interventricular septal end diastolic diameter) és a bal kamra hátsó falának végdiasztolés vastagságát (LPWEDD – posterior wall end diastolic diameter). (5. táblázat)

5. táblázat: A szívultrahanggal nyert, későbbi számításainkhoz felhasznált adatok

Jobb szívfelet jellemző paraméterek	Bal szívfelet jellemző paraméterek
Jobb pitvar üregmérete	Bal pitvar üregmérete
Jobb kamra üregmérete	Bal kamra üregmérete (végszisztolés, végdiasztolés)
Trikuszipidális anulusz síkjának szisztolés elmozdulása (TAPSE)	Bal kamrai ejekciós frakció (LVEF)
	Hátsó fal és a szeptum végdiasztolés vastagsága (LPWEDD, IVSEDD)

3.2.2.3. *A májműködés jellemzésére szolgáló laboratóriumi adatok*

A májműködés jellemzésére rögzítettük és elemeztük a preoperatív, a posztoperatív első, második és harmadik napi, a posztoperatív 4-7. napi maximális, és a kórházból való hazabocsátást megelőző utolsó elérhető transzamináz és szérum össz. bilirubin értékeket. Ezek ismeretében kiszámítottuk a posztoperatív 4-7. nap közt elért maximális növekedést a preoperatív értékekhez képest. Mindezek mellett a 4-7. posztoperatív nap maximális

értékeit kvartilisekbe sorolva is elemeztük. Továbbá az ebben az időszakban mért maximális értékeket kifejeztük a laborunkban alkalmazott nemre specifikus normál tartomány felső határértékének többszöröseként is. A Klinika laborja a szérum össz bilirubin szintjének meghatározásához kolorimetriás diazo eljárást alkalmaz. GOT kimutatásánál a mintában lévő GOT katalizálja az L-aszpartát és a 2-oxoglutarát közötti, egy aminocsoport átvitelével járó reakciót, amelynek során oxál-acetát és L-glutamát keletkezik. Ezután a keletkezett oxál-acetát malát-dehidrogenáz (MDH) jelenlétében reakcióba lép a nikotinamid-adenin-dinukleotid redukált alakjával (NADH) és NAD^+ -á oxidálja azt. GPT kimutatásánál a szérumban lévő GPT katalizálja az L-alanin és a 2-oxoglutarát közötti reakciót. A laktát-dehidrogenáz (LDH) által katalizált reakcióban a keletkezett piruvátot az NADH L-laktáttá redukálja, miközben NAD^+ keletkezik. A NADH oxidáció sebessége mindkét esetben egyenesen arányos az GOT, illetve a GPT katalitikus aktivitásával. Meghatározása az abszorbancia csökkenés mérésével történik, 340 nm-en. GGT mérésénél szintén enzimatikus kolorimetriás vizsgálati eljárást alkalmaznak, melynek során a gamma-glutamil-transzferáz átviszi a glicil-glicinre az L- γ -glutamil-3-carboxi-4-nitroanilid γ -glutamil csoportját. A felszabaduló 5-amino-2-nitrobenzoát mennyisége arányos a minta GGT-aktivitásával. Az abszorbancia-növekedést ez esetben 409 nm-en mérik.

Az albumin kimutatás is kolorimetriás elven működik. Enyhén savas közegben, 4,1-es pH-n az albumin kationos formában van jelen, így kapcsolódni képes az anionos tulajdonságú bromkrezol-zöld festékkel, mellyel kékeszöld komplexet alkot. A színintenzitás, melyet 583 nm-en abszorbanciával mérnek, arányos a komplex, indirekt módon pedig a vizsgált minta albumin koncentrációjával.

Szintén kolorimetriás diazo eljárással méri laborunk az összes bilirubin szérumszintjét. Megfelelő oldószer jelenlétében a bilirubin erősen savas közegben összekapcsolódik a 3,5-diklórfenil-diazóniummal. A képződött vörös azo-bilirubin mennyisége, amely arányos a minta össz bilirubin szintjével kolorimetriás méréssel meghatározható.

Minden vizsgálatot COBAS Integra 400 Plus automatával végeznek (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

Laborunk GOT normálérték felső határát nők esetében 32 U/l-ben, míg férfiak esetében 40 U/l-ben adja meg. Ugyanígy, GPT-re nézve nők esetében 33 U/l-es, férfiak esetében 41 U/l-es határértéket alkalmaz.

3.2.2.4. *Model for End-Stage Liver Disease (MELD) pontszámok*

A preoperatív és a kórházi elbocsátást megelőző utolsó elérhető laborparaméterek alapján kiszámítottuk a recipiensek MELD pontértékét, az alábbi formulák alkalmazásával:

- standard MELD= $11,2 \times \ln(\text{INR}) + 3,78 \times \ln(\text{össz. bilirubin (50)}) + 9,57 \times \ln(\text{kreatinin [mg/dl]}) + 6,43$. Amennyiben az INR, a bilirubin vagy a kreatinin értéke egynél kisebb volt, úgy a pontos érték helyett egyet használtunk a számításnál, hogy negatív értékek ne adódjanak. (53,54)
- modMELD= $11,2 \times \ln(4,1 - \text{szérum albumin [g/dl]}) + 3,78 \times \ln(\text{össz. bilirubin [mg/dl]}) + 9,57 \times \ln(\text{kreatinin [mg/dl]}) + 6,43$. Amennyiben az INR kiváltására használt albumin normál értékétől való különbség számításánál kapott érték pozitív volt, úgy a kapott értékhez egyet hozzáadunk a behelyettesítést megelőzően. Amennyiben a kivonás negatív értéket ad, úgy egyet helyettesítünk be a különbség pontos értéke helyett. (58)
- MELD-XI= $5,11 \times \ln(\text{össz. bilirubin [mg/dl]}) + 11,76 \times \ln(\text{kreatinin [mg/dl]}) + 9,44$. Amennyiben a bilirubin vagy a kreatinin értéke egynél kisebb volt, úgy a pontos érték helyett egyet használtunk a számításnál, hogy negatív értékek ne adódjanak. (57)
- MELD-nátrium (NMELD)= MELD – szérum nátrium – $[0,025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{szérum nátrium})] + 140$ (113)

Mind a standard, mind pedig a módosított MELD pontszám esetében a kapott nyers értékeket megszorozzuk tízzel, és egész számra kerekítjük.

3.2.2.5. *A pajzsmirigyhormon-pótlásra vonatkozó adatok*

A betegek anamnesztikus adatain és gyógyszerelésén kívül gyűjtöttük a perioperatív pajzsmirigyhormon vizsgálati eredményeket. Tekintettel arra, hogy ez a rutin pretranszplantációs és perioperatív vizsgálatoknak nem képezi részét, retrospektív vizsgálatunkban nem találtunk megfelelő mennyiségű hormonvizsgálati eredményt a további analízishez. Így betegeinket a kórtörténetben szereplő hipo-, eu-, vagy hipertireózis, valamint a preoperatív, vagy posztoperatív megkezdett pajzsmirigyhormon-pótlás alapján csoportosítottuk későbbi analíziseinkhez.

3.3. A felhasznált donor adatok

A donorról a transzplantációs regiszterben és a klinikai CorDB adatbázisban elérhető adatokat is bevontuk vizsgálatunkba: korukat, nemüket, testmagaságukat, testtömegindexüket, inotróp igényüket, szérum nátrium szintjüket, diabéteszes anamnézisüket. Mindemellett a donorkezelés alatt alkalmazott szteroid-, l-thyroxin és desmopresszin pótlásról is gyűjtöttünk adatokat, valamint rögzítettük a szerv isémiás idejét.

3.4. United Network for Organ Sharing (UNOS) pontszám

Többváltozós Cox-regressziós analíziseinket UNOS összpontszámra adjusztáltuk. (6. táblázat) Felhasználtuk továbbá a pontszámok alapján alkotott rizikócsoportokat is analíziseinkhez. Alacsony rizikót jelent a 2, vagy az alatti pontszám, közepes rizikót a 3-5 közötti, míg magas rizikót az ötöt meghaladó összpontszám.

6. táblázat: United Network for Organ Sharing (UNOS) rizikóbecslő skála szívtranszplantációkra (40)

Rizikófaktorok	Pontszám
Recipiens jellemzői	
Életkor >65 év	1
Testtömegindex (BMI) (kg/m ²)	
30-35	1
>35	2
Pulmonális artériás átlagnyomás (MPAP) >30 Hgmm	1
Szérum össz. bilirubin (mg%)	
1,5-1,9	1
>1,9	2
Szérum kreatinin (mg%)	
1,5-2,0	1
>2,0	2
Korábbi szívtranszplantáció	2
Tumoros anamnézis	2
Gépi lélegeztetési igény	2
Nem folyamatos áramlású kamrai keringéstámogató eszköz	2
Maximális recipiens pontszám	16
Donor jellemzők	
Donor életkora (év)	
50-55	1
>55	2
Isémiás idő >4 óra	2
Különböző nemű recipiens és donor	1
Diabétesz	1
Maximális donor pontszám	6
Maximális össz. UNOS pontszám	22

3.5. A vizsgált kimenetel

Mindkét vizsgálatunk végpontja a transzplantációt követő halálozás volt, melybe bármely okból bekövetkező halálozást bevontunk, a teljes követési idő alatt. A perioperatív májműködés hatását vizsgáló tanulmányunk esetében az utolsó túlélési adatok 2016. november 15-éről származnak, míg a később operált betegeket is bevonó pajzsmirigyhormon szubsztitúcióval foglalkozó vizsgálatunkban 2018 április 27-én ellenőriztük a halálozási adatokat tartalmazó klinikai adatbázist. Az elbocsátáskor mért májdiszfunkció hosszú távú hatásának vizsgálatánál a kórházban elhunyt recipienseket, értelem szerűen nem szerepeltettük.

3.6. Alkalmazott statisztikai módszerek

Statisztikai elemzéseinket az SPSS 22.0 programmal (IBM Corp., Armonk, NY, USA) végeztük. A folyamatos változókat mediánjukkal és interkvartilis tartományukkal (IQR, azaz 25-75-ös percentilis közti távolság), míg a kategorikus változókat elemszámmal és százalékkal adtuk meg. A folyamatos változók különböző betegcsoportok közti összehasonlításánál Mann-Whitney-U tesztet, a kategorikus változóknál pedig chi-négyzet tesztet használtunk. A követési idők mediánjának meghatározásához inverz Kaplan-Meier módszert használtunk. Túlélési, illetve követési idő vizsgálatoknál a kórházi hazabocsátás és a halálozás közötti időt vettük figyelembe. Kétoldalú teszteket alkalmaztunk, és a $p < 0,05$ -ös értékeket tekintettük szignifikánsnak.

3.6.1 *A májdiszfunkció túlélésre gyakorolt hatásának elemzése*

Az GOT és GPT értékeket minden esetben külön analízisben szerepeltettük. Mindkét változó kvartiliseivel is végeztünk a túlélésre vonatkozó vizsgálatokat, melyeknél minden esetben a 25-ös percentil alattiak csoportja jelentette a referenciát. Logisztikus regresszió, Kaplan-Meier és Cox-regresszió módszerével vizsgáltuk a különböző percentilekhez tartozó mortalitási rizikót. A különböző kvartilisek túlélési esélyének összehasonlítására Mantel-Cox-féle log-rank tesztet alkalmaztunk. A transzamináz értékek megfelelő

vágópontjainak meghatározásához receiver operating characteristic (ROC) analízist végeztünk.

A vizsgált pre-, peri- és posztoperatív tényezők túlélésre gyakorolt hatását első lépésben egyváltozós Cox-regressziós analízissel vizsgáltuk. A többváltozós modellekbe azon változókat vontuk be, melyek az egyváltozós analízisben $p < 0,2$ értéket ért el. A modelleket korrigáltuk az irodalmi adatok, és a saját mintánkon végzett egyváltozós analíziseink szerint jelentős változókra: UNOS összpontszám, nem, posztoperatív mechanikus keringéstámogatási igény és elhúzódó (72 órát meghaladó) gépi lélegeztetési igény. A modelleknél visszafelé haladó eliminációs (backward elimination) módszert alkalmaztunk. A $p < 0,05$ összefüggést tekintettük szignifikánsnak.

A posztoperatív össz bilirubin, GOT és GPT esetén külön-külön többváltozós modellekben vizsgáltuk a műtét utáni 4-7- nap közötti maximális érték (folyamatos változó, vagy a nemre specifikus normáltartomány felső értékének többszöröseként kifejezett), és a műtét utáni maximális és műtét előtti érték differenciájának mortalitásra gyakorolt hatását.

3.6.2. A pajzsmirigyműködés, és -hormonpótlás túlélésre gyakorolt hatásának elemzése

A betegek túlélését Kaplan-Meier módszerrel elemeztük. A pajzsmirigyhormon kezelésben nem részesülő, preoperatíván, illetve a posztoperatíván kezdett hormonpótlásban részesülő betegcsoportok túlélését a Mantel-Cox-féle log-rank teszttel hasonlítottuk össze.

A vizsgált tényezők túlélésre gyakorolt hatását első lépésben egyváltozós Cox-regressziós analízissel vizsgáltuk. A többváltozós modellekbe azon változókat vontuk be, melyek az egyváltozós analízisben $p < 0,2$ értéket ért el. A modelleket UNOS összpontszámra korrigáltuk. A modelleknél visszafelé haladó eliminációs (backward elimination) módszert alkalmaztunk. A $p < 0,05$ összefüggést tekintettük szignifikánsnak. A változók időfüggő hatását is vizsgáltuk, ebben az analízisben is visszafelé haladó eliminációs (backward elimination) módszert alkalmaztunk, $p < 0,1$ kizárási határral.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A májdiszfunkció szerepének vizsgálata

A 2012 január 1-e és 2016 október 15-e közti első vizsgált időszakban 209 transzplantált beteg került bevonásra. Életkori mediánjuk 53 év (interkvartilis tartomány 44-58,5 év) volt. Túlnyomó többségük (elemszám (n)= 156, 74,6%) férfi volt. A követési idő alatt 55 beteg (26,3%) halt meg, a 30-napos mortalitás pedig 14,4% volt (n= 30). Az átlagos túlélés 3,61 év volt (95%-os konfidencia intervallum (95% CI) 3,3-3,6 év).

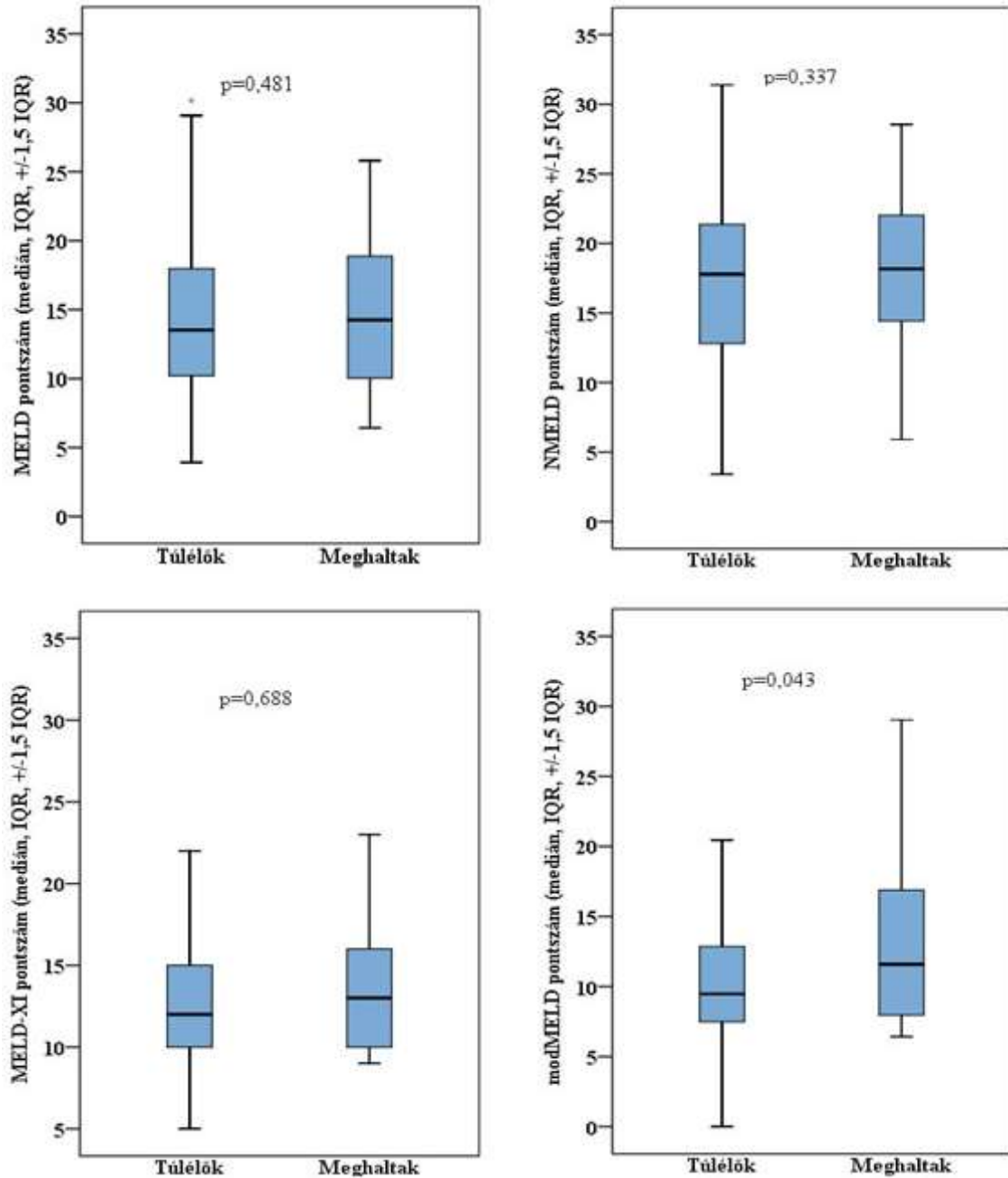
4.1.1. A recipiensek preoperatív jellemzőinek vizsgálata

A recipiensek jellemző adatait a 7. táblázat mutatja be a hosszú távú túlélés alapján képzett csoportok szerint.

7. táblázat: A recipiensek preoperatív jellemzői a hosszú távú túlélés alapján képzett csoportok szerint. Rövidítések: *IQR*: interkvartilis tartomány; *BMI*: testtömegindex; *NIDCM*: nem isémiás eredetű dilatatív kardiomiopátia; *IDCM*: isémiás dilatatív kardiomiopátia; *RCM*: restriktív kardiomiopátia; *COPD*: krónikus obstruktív tüdőbetegség; *MCS*: mechanikus keringéstámogatás

	Összes beteg (n=209)	Túlélők (n=154)	Meghaltak (n=55)	P
	medián (IQR) vagy n (%)	medián (IQR) vagy n (%)	medián (IQR) vagy n (%)	
férfi nem	156 (74,6%)	121 (78,6%)	35 (63,6%)	0,029
életkor (év)	53,0 (44,0-58,5)	52,0 (43,0-58,0)	57,0 (47,0-59,0)	0,123
testmagasság (cm)	174,0 (168,0-180,0)	174,5 (169,8-181,3)	172,0 (167,0-177,0)	0,062
testtömeg (kg)	77,0 (69,5-86,0)	78,0 (70,0-87,0)	75,0 (68,0-86,0)	0,354
BMI (kg/m ²)	25,4 (23,0-28,1)	25,6 (23,0-28,1)	25,1 (22,9-28,1)	0,993
várólistán töltött napok	61 (19-226)	73 (19-224)	44 (12-244)	0,447
Indikáció				0,074
<i>NIDCM</i>	141 (67,5%)	107 (69,5%)	34 (61,8%)	
<i>IDCM</i>	50 (23,9%)	38 (24,7%)	12 (21,8%)	
<i>RCM</i>	6 (2,9%)	2 (1,3%)	4 (7,3%)	
<i>egyéb</i>	12 (5,7%)	7 (4,5%)	5 (9,1%)	
COPD	21 (10,0%)	14 (9,1%)	7 (12,7%)	0,665
Magasvérnyomás	88 (42,1%)	69 (44,8%)	19 (34,5%)	0,186
Diabétesz	45 (21,5%)	31 (20,1%)	14 (25,5%)	0,410
Dohányzás	34 (16,3%)	22 (14,3%)	12 (21,8%)	0,194
preoperatív MCS igény	23 (11,0%)	10 (6,5%)	13 (23,6%)	0,001

Látható, hogy a hosszú távú követés során meghalt betegek közt nagyobb arányban szerepeltek nők, valamint olyan betegek, akik a műtétet megelőzően már bridge terápiaaként mechanikus keringéstámogatásra szorultak. (7. táblázat) A legtöbb preoperatíván mért laboratóriumi paraméter és a MELD pontszám nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport közt. Kivétel volt ez alól a preoperatív albumin szint, mely a túlélőkben szignifikánsan magasabb volt (medián a túlélők csoportjában: 44,24 g/l, IQR= 38,5- 47,4 vs. medián a meghaltak csoportjában: 39,9 g/l, IQR=33,8-75,0; $p=0,004$). A preoperatív adatokból számított modMELD pontszám is jelentős eltérést mutatott: a túlélőkben szignifikánsan alacsonyabb volt (medián a túlélők csoportjában: 9,47, IQR= 7,47-12,89 vs. medián a meghaltak csoportjában 11,59, IQR= 7,94-16,93; $p=0,043$). (2. ábra)



2. ábra: A recipiensek preoperatív MELD, NMELD, MELD-XI és modMELD pontszámai a hosszútávú túlélés szerinti csoportosításban. Rövidítések: IQR: interkvartilis tartomány; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; NMELD: MELD-nátrium; MELD-XI: INR-t kizáró MELD pontszám; modMELD: módosított MELD. [Szerk. dr. Holndonner-Kirst Enikő]

A betegek vírusserológiai eredményeit, alkohol, illetve droghasználatukat vizsgálva sem mutatkozott jelentős különbség a hosszú távú kimenetel szerinti csoportosításban (8. táblázat). Nem találtunk jelentős különbséget a két csoport között a szívelégtelenség etiológiájában (7. táblázat) és a transzplantációs listára helyezéskor végzett hemodinamikai mérések eredményében (9. táblázat). A hosszú távon túlélők azonban jelentősen kevesebb vörösvértest, friss fagyasztott plazma és trombocita transfúziót igényeltek (10. táblázat).

8. táblázat: A recipiensek vírusserológiai eredményei, alkohol és droghasználati adataik. Rövidítések: *HbsAg: hepatitisz B felszíni (surface) antigén, anti-HBs: hepatitisz B felszíni (surface) antigén elleni antitest, CMV IgG: citomegalovírus elleni immunglobulin G; EBV IgG: Epstein-Barr vírus elleni immunglobulin G, HSV IgG: herpesz szimplex vírus elleni immunglobulin G, VZV IgG: varicella zoster vírus elleni immunglobulin G, HCV: hepatitisz C vírus, HIV: humán immundeficiencia vírus, VDRL: Venereal Diseases Research Laboratory teszt a szifilisz kimutatására.*

	Összes beteg (n=209)	Túlélők (n=154)	Meghaltak (n=55)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
HBsAg	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	0,254
anti-HBs	5 (2,4%)	3 (2,0%)	2 (3,7%)	0,608
Toxoplazma	61 (33,3%)	44 (32,1%)	17 (37,0%)	0,547
CMV IgG	155 (80,3%)	112 (77,8%)	43 (87,8%)	0,129
EBV IgG	177 (96,2%)	44 (93,6%)	133 (97,1%)	0,374
HSV IgG	169 (91,8%)	127 (92,0%)	42 (91,3%)	1,000
VZV IgG	176 (85,4%)	130 (5,5%)	46 (85,2%)	1,000
HCV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
HIV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
VDRL	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Alkohol	4 (1,9%)	3 (1,9%)	1 (1,8%)	1,000
Drog	12 (5,7%)	8 (5,2%)	4 (7,3%)	0,519

9. táblázat: A recipiensek preoperatív hemodinamikai mérési eredményei a hosszú távú túlélés szerinti csoportosításban. Rövidítések: IQR: interkvartilis tartomány; PVR: pulmonális vaszkuláris rezisztencia; SPAP: szisztolés pulmonális artériás nyomás; DPAP: diasztolés pulmonális artériás nyomás; MPAP: pulmonális artériás középnyomás; PCWP: pulmonális kapilláris éknyomás; CO: verőtérfogat.

	Összes beteg n= 209	Túlélők n= 154	Meghaltak n= 55	p
	medián (IQR)	medián (IQR)	medián (IQR)	
PVR (Wood egység)	2,4 (1,9-3,2)	2,4 (1,9-3,2)	2,4 (1,8-3,1)	0,774
SPAP (Hgmm)	44,0 (34,0-54,0)	44,0 (34,8-54,0)	44,5 (32,8-57,3)	0,744
DPAP (Hgmm)	15,0 (20,0-26,0)	20,0 (15,0-26,0)	20,5 (14,0-27,0)	0,937
MPAP (Hgmm)	30,0 (23,0-37,0)	30,0 (23,0-37,0)	30,5 (20,8-39,0)	0,895
PCWP (Hgmm)	20,0 (14,3-25,0)	20,0 (15,0-26,0)	19,5 (14,0-24,2)	0,720
CO (l/min)	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (3,0-4,8)	4,0 (3,5-5,0)	0,036

10. táblázat: A recipiensek perioperatív transfúziós adatai a hosszú távú túlélés szerinti csoportosításban. Rövidítések: IQR: interkvartilis tartomány

	Összes beteg n= 209	Túlélők n= 154	Meghaltak n = 55	p
	medián (IQR)	medián (IQR)	medián (IQR)	
Vörösvértest koncentrátum (egység)	8 (4-22)	7 (3-16)	22 (10-39)	0,001
Friss fagyasztott plazma (egység)	4 (2-8)	3 (2-6)	7 (3-17)	0,001
Trombocita koncentrátum (egység)	7 (3-19)	4 (3-12)	20 (10-32)	0,001

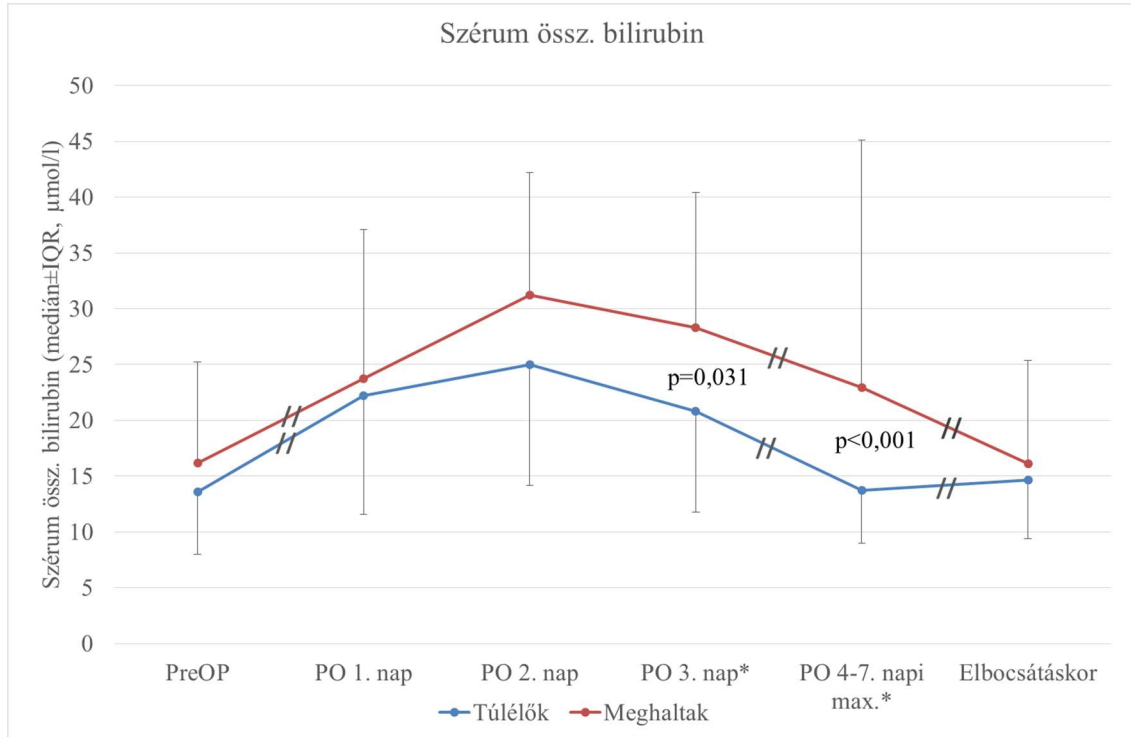
4.1.2. A posztoperatív laboratóriumi értékek és szövődmények előfordulásának vizsgálata a hosszú távon túlélő és nem túlélő betegek körében

A poszttranszplantációs időszakot vizsgálva elmondható, hogy a hosszú távon meghaltak között nagyobb arányban fordult elő primer graftelégtelenség és nagyobb részük szorult posztoperatíván szervpótló kezelésekre, mint például mechanikus keringéstámogatásra, elhúzó gépi lélegeztetésre és hemodialízis kezelésre. Ezen adatokat részletesen a 11. táblázat mutatja be.

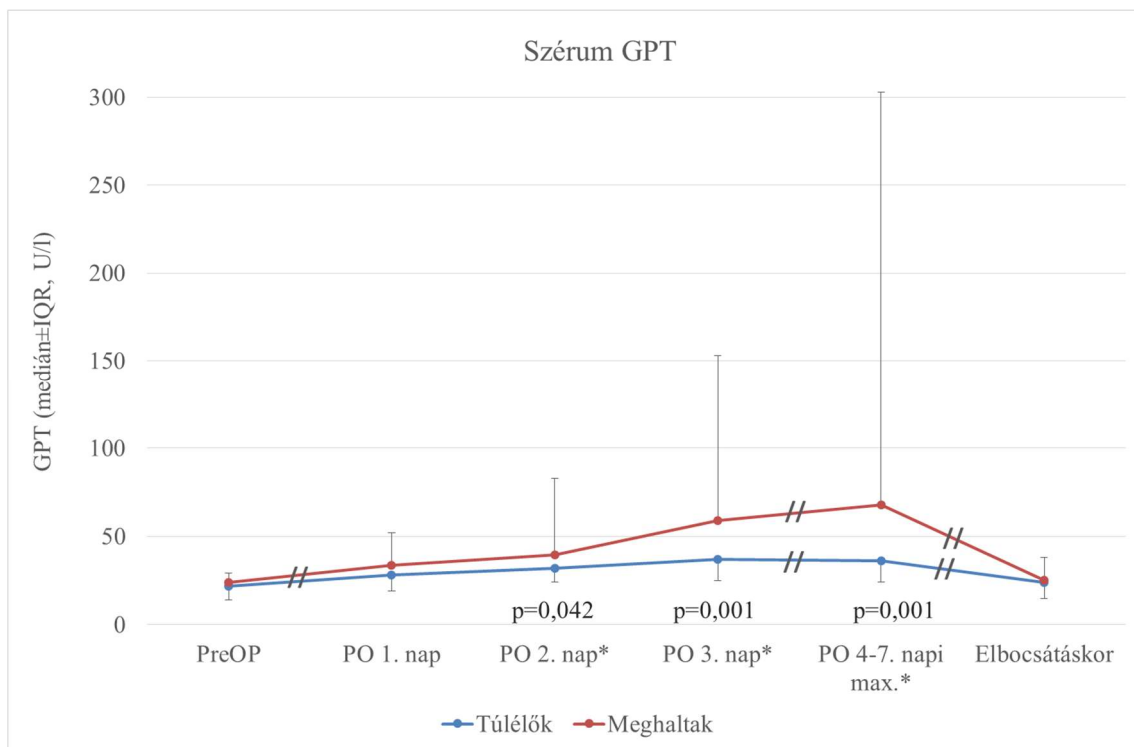
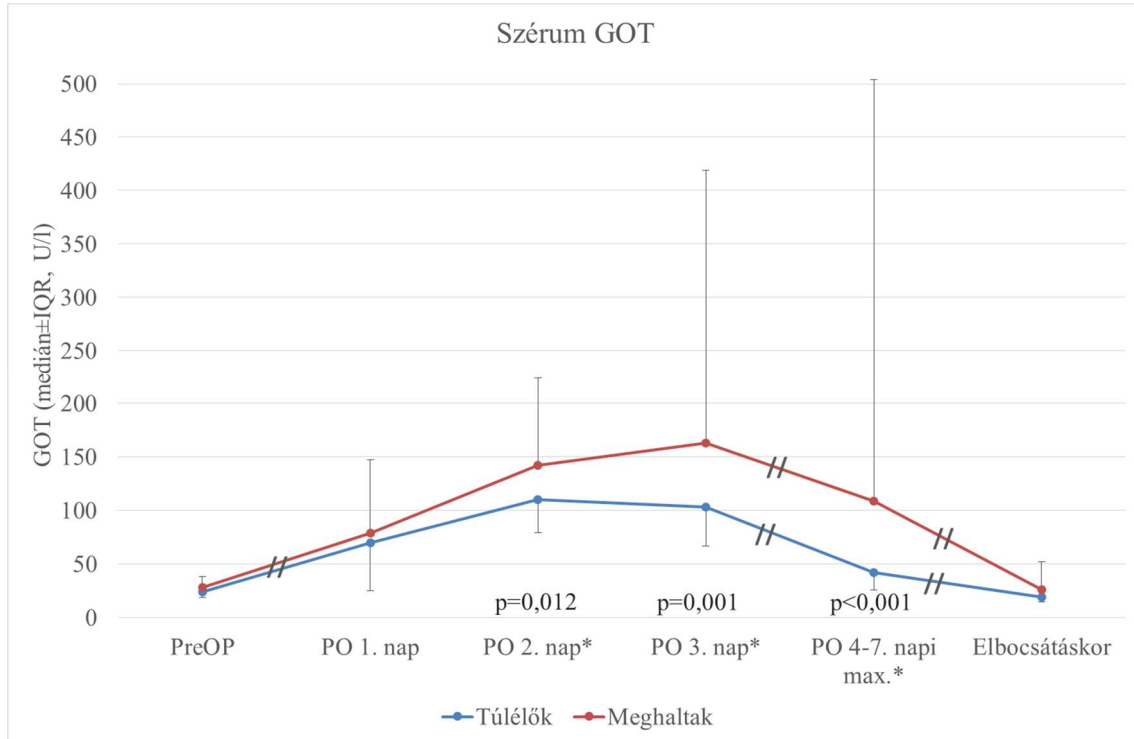
11. táblázat: Poszttranszplantációs szövődmények előfordulása a hosszú távú túlélés szerinti csoportosításban. Rövidítések: MCS: mechanikus keringéstámogatás

	Összes beteg (n=209)	Túlélők (n=154)	Meghaltak (n=55)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Akut hemodialízis igény	55 (26,3%)	31 (20,1%)	24 (43,6%)	0,001
>72 órás gépi lélegeztetési igény	107 (51,2%)	63 (40,0%)	44 (80,0%)	0,001
Stroke	6 (2,9%)	3 (1,9%)	3 (5,5%)	0,180
Primer graft elégtelenség	27 (12,9%)	10 (6,5%)	17 (30,9%)	<0,001
Posztoperatív MCS igény	42 (20,1%)	15 (9,1%)	27 (49,7%)	0,001

Az első poszttranszplantációs héten mért bilirubin és transzamináz értékekben szignifikáns különbség mutatkozott a hosszú távon túlélő és nem túlélő betegek között. Látható a 3. és a 4. a, b ábrákon, hogy a különbség a hét második felére egyre kifejezettebbé vált a két csoport között. A kórházból való elbocsátás előtt mért értékek azonban már nem különböztek jelentősen a két csoportban.



3. ábra: A perioperatív szakban mért bilirubin értékek változása a hosszú távon túlélő és meghalt betegek csoportjában. Rövidítések: össz.: összes, IQR: interkvartilis tartomány; PreOP: preoperatív; PO: posztoperatív, max.: maximális [Szerk. dr. Holndonner-Kirst Enikő]



4. a, b ábra: A perioperatív szakban mért transzamináz értékek változása a hosszú távon túlélő és meghalt betegek csoportjában. Rövidítések: össz.: összes, IQR: interkvartilis tartomány; PreOP: preoperatív; PO: posztoperatív, max.: maximális, GOT: glutamát-oxálacetát transzamináz; GPT: glutamát-piruvát transzamináz [Szerk. dr. Holndonner-Kirst Enikő]

A kórházi elbocsátáskor mért paraméterek, valamint az ezekből számított MELD pontszámok közül mindössze az INR, NMELD és modMELD érték mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között: a túlélők csoportjában jelentősen alacsonyabb értékeket találtunk. Megjegyzendő, hogy a késői transzamináz és bilirubin értékek már nem mutattak különbséget a két csoportban (12. táblázat).

12. táblázat: A kórházi elbocsátáskor mért és számított paraméterek a hosszú távú túlélés szerinti csoportosításban. Rövidítések: IQR: interkvartilis tartomány; GOT: glutamát-oxálacetát transzamináz; GPT: glutamát-piruvát transzamináz; INR: international normalized ratio; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; NMELD: MELD-nátrium; MELD-XI: INR-t kizáró MELD pontszám; modMELD: módosított MELD. *a kórházban elhunyt betegeket nem szerepeltettük az analízisben

	Túlélők (n=154)	Meghaltak (n=27)*	p
	Medián (IQR)	Medián (IQR)	
GOT (U/l)	19 (15-25)	26 (16-52)	0,057
GPT (U/l)	24 (15-43)	25 (0-38)	0,660
össz. bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	14,7 (9,3-27,2)	16,1 (10,4-25,4)	0,700
kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	95 (68-118)	96 (64-193)	0,733
INR	1,10 (1,00-1,19)	1,21 (1,14-1,33)	0,001
MELD	10 (8-13)	12 (8-17)	0,100
NMELD	11 (9-15)	16 (12-20)	0,005
MELD-XI	12 (9-16)	13 (9-19)	0,785
modMELD	12 (8-16)	15 (11-21)	0,017

4.1.2.1. *Az első posztoperatív héten végzett echokardiográfiás mérések eredményei*

Akárcsak a preoperatív hemodinamikai mérések során, a korai posztoperatív szak echokardiográfiás mérési eredményei esetében sem találtunk jelentős különbséget a hosszú távon túlélő és meghalt betegek csoportjai közt. Kizárólag a harmadik műtét utáni napon, a végdiasztolés bal kamra hátsó falvastagsága mutatott szignifikáns különbséget (túlélők mediánja 12 mm, IQR 11-13 mm; meghaltak mediánja: 11 mm, IQR 9-12,3 mm, $p=0,025$).

A mért értékeket túlélési modellben és a hepatobiliáris markerekkel mutatott korrelációban vizsgálva a jobb kamra longitudinális kontraktilitását jellemző TAPSE szignifikáns összefüggést mutatott a hosszú távú mortalitással (hazard ratio, HR) = 0,89, 95% CI = 0,80-1,00; $p=0,044$) és inverz összefüggést a maximális bilirubin szinttel ($r=-0,163$, $p=0,029$).

4.1.3. *A posztoperatív bilirubin és transzamináz értékek hosszú távú mortalitásra mutatott diszkriminatív értékének vizsgálata*

Az első, második, harmadik műtét utáni napon mért, valamint a 4-7. posztoperatív napok maximális GOT szintjének diszkriminatív értékét ROC analízissel vizsgálva a hét második felében mért maximális értékek mutatták a legjobb diszkriminatív eredményt a hosszú távú mortalitásra nézve (első napi értékek: 0,54; második: 0,55; harmadik: 0,71; 4-7. napi maximális értékek: 0,79).

A posztoperatív első hét második felében mért maximális bilirubin és transzamináz szintek diszkriminatív értékének összehasonlítása során a GOT érték c-indexe volt a legmagasabb (GOT: 0,69; GPT: 0,65; bilirubin 0,67).

A 60 U/litert meghaladó posztoperatív 4-7. napi maximális GOT értékek hosszú távú mortalitásra nézve mutatott negatív prediktív értéke 84,6% volt, specificitása és szenzitivitása egyaránt 65,4% volt. Ugyanígy, az 50 U/liter feletti posztoperatív 4-7. napi maximális GPT érték negatív prediktív értéke 83%, specificitása 64,9%, szenzitivitása pedig 61,5% volt.

A kórházi elbocsátás előtti utolsó mért értékeket vizsgálva a GOT érték mutatott szignifikáns diszkriminatív erőt, c-indexe 0,78 volt. A normál értékbe eső, 26,5 U/literes

határértékekkel számolva szenzitivitása és specificitása egyaránt magas, 71,05%, és 79,1% volt (13. táblázat).

13. táblázat: A posztoperatív transzamináz értékek ROC (receiver operating characteristic) analízise. Rövidítések: *Senz.:* szenzitivitás; *Spec.:* specificitás; *PPV:* pozitív prediktív érték; *NPV:* negatív prediktív érték; *PO:* posztoperatív; *max.:* maximális; *CI:* konfidencia intervallum; *GPT:* glutamát-piruvát transzamináz; *GOT:* glutamát-oxalacetát transzamináz.

	Senz.	Spec.	PPV	NPV
4-7. PO napi max. GPT>60 U/l	61,5%	64,9%	37,7%	83,1%
95% CI	47,0%-74,7%	56,7%- 72,5%	30,8%-45,0%	77,3%-87,6%
4-7. PO napi max. GOT>50 U/l	65,4%	65,6%	39,5%	84,6%
95% CI	50,9%-78,0%	57,4%-73,1%	32,7%-46,8%	78,8%-89,1%
Elbocsátási GOT>26,5 U/l	71,1%	79,1%	49,1%	90,6%
95% CI	54,1%-84,6%	71,2%-85,6%	39,6%-58,7%	85,3%-94,1%

4.1.4. A posztoperatív 4-7. napi maximális bilirubin és transzamináz értékek posztoperatív kimenetelre gyakorolt hatásának vizsgálata

A posztoperatív 4-7. napon mért maximális transzamináz és bilirubin értékeket kvartiliseik szerint vizsgálva a legmagasabb negyedbe tartozó transzamináz értékek magasabb 30 napos, illetve hosszú távú mortalitást és korai szövődményrátát jeleztek. A bilirubin értékek már a medián felett magasabb rövid- és hosszú távú mortalitással párosultak, a negyedik kvartilisbe tartozó értékek pedig magasabb szövődményrátaival mutattak összefüggést. Az adatokat a 14., 15. és 16. táblázat részletezi, a posztoperatív első hét második felében mért maximális GOT értékek hosszú távú mortalitással mutatott kapcsolatát pedig a 5. ábra szemlélteti.

14. táblázat: A posztoperatív 4-7. napi maximális GOT (glutamát-oxálacetát transzamináz) értékek 30 napos mortalitással és posztoperatív szövődeményekkel való kapcsolatának vizsgálata egyváltozós analízissel. Szürkével a referenciacsoport értékeitől szignifikánsan eltérő eredményeket emeltük ki. A vizsgált laboratóriumi adatok 203 betegnél voltak elérhetőek, így ekkora mintán végeztük az analízist. Rövidítések: Q1,2,3,4: Első, második, harmadik, negyedik kvartilis; PO: posztoperatív; max.: maximális; IQR: interkvartilis tartomány; mort.: mortalitás, HR: hazard ratio; CI: konfidencia intervallum, össz.: összes; ref.: referencia.

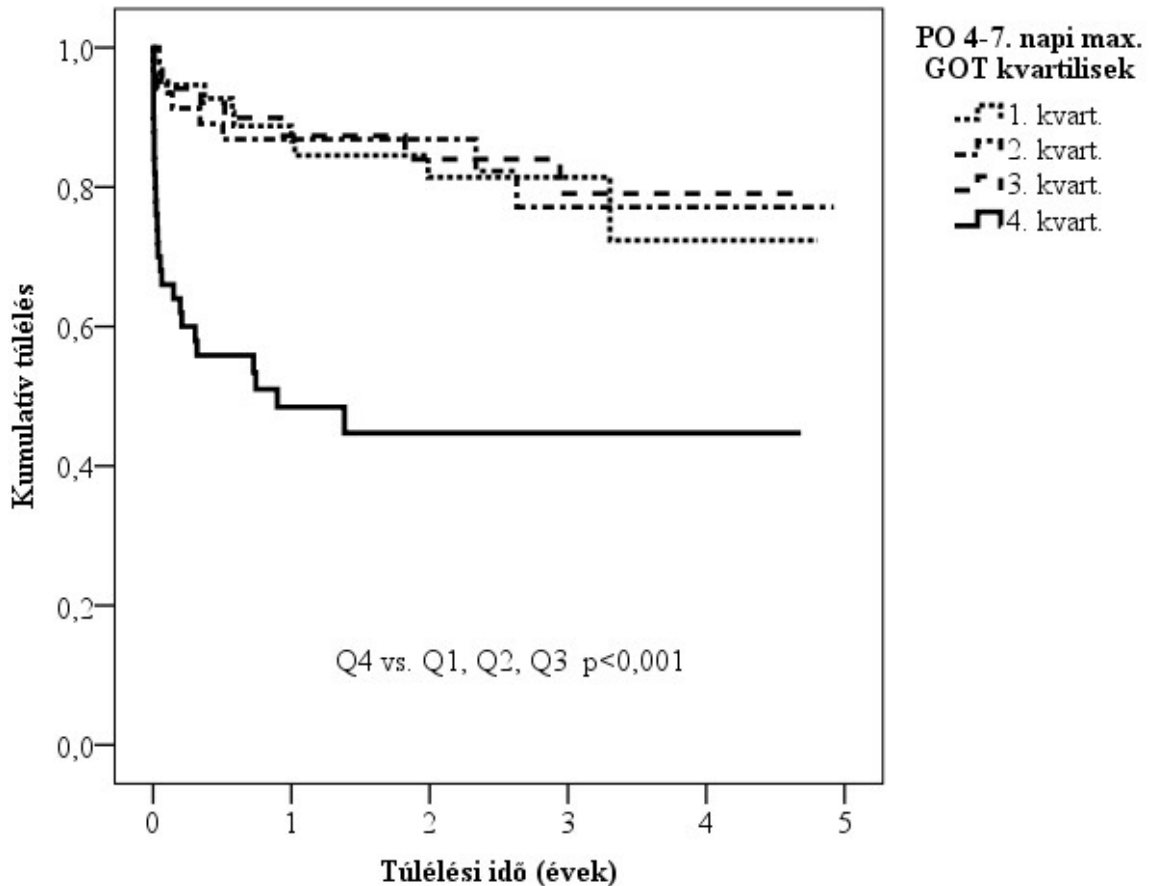
	Q1	Q2	Q3	Q4
PO 4-7. napi max. GOT				
Medián (IQR)	21 (17 - 25)	36 (30 - 42)	67 (58 - 84)	217 (155 - 569)
n/N	56/203	49/203	48/203	50/203
30 napos mort., n (%)	4 (14,8%)	3 (11,1%)	3 (11,1%)	17 (63,0%)
HR (95% CI)	ref.	0,84 (0,19 - 3,73)	0,88 (0,20 - 3,92)	5,73 (1,92 - 17,05)
Össz. mort., n (%)	10 (19,2%)	8 (15,4%)	8 (15,4%)	26 (50,0%)
HR (95% CI)	ref.	0,89 (0,35 - 2,55)	0,91 (0,36 - 2,91)	4,36 (2,09 - 9,08)
Infekció, n (%)	15 (20,5%)	19 (26,0%)	15 (20,5%)	24 (32,9%)
HR (95% CI)	ref.	1,73 (0,76 - 3,95)	1,24 (0,53 - 2,91)	2,53 (1,12 - 5,67)
Dialízis igény, n (%)	8 (15,1%)	10 (18,9%)	10 (18,9%)	25 (47,2%)
HR (95% CI)	ref.	1,54 (0,55 - 4,27)	1,58 (0,57 - 4,39)	6,00 (2,36 - 15,23)

15. táblázat: A posztoperatív 4-7. napi maximális GPT (glutamát-piruvát transzamináz) értékek 30 napos mortalitással és posztoperatív szövődeményekkel való kapcsolatának vizsgálata egyváltozós analízissel. Szürkével a referenciacsoport értékeitől szignifikánsan eltérő eredményeket emeltük ki. A vizsgált laboratóriumi adatok 203 betegnél voltak elérhetőek, így ekkora mintán végeztük az analízist. Rövidítések: Q1,2,3,4: Első, második, harmadik, negyedik kvartilis; PO: posztoperatív; max.: maximális; IQR: interkvartilis tartomány; mort.: mortalitás, HR: hazard ratio; CI: konfidencia intervallum, össz.: összes; ref.: referencia.

	Q1	Q2	Q3	Q4
PO 4-7. napi max. GPT				
Medián (IQR)	20 (17 - 22)	32 (28 - 35)	50 (43 - 61)	133 (95- 410)
30 napos mort., n (%)	4 (14,8%)	3 (11,1%)	3 (11,1%)	17 (63,0%)
HR (95% CI)	ref.	0,80 (0,18 - 3,56)	0,73 (0,16-3,27)	5,61 (1,88 - 16,61)
Össz. mort., n (%)	14 (26,9%)	6 (11,5%)	7 (13,5%)	25 (48,1%)
HR (95% CI)	ref.	0,47 (0,18 - 1,22)	0,47 (0,19 - 1,17)	2,66 (1,38 - 5,12)
Infekció, n (%)	17 (23,3%)	17 (23,3%)	19 (26,0%)	20 (27,4%)
HR (95% CI)	ref.	1,13 (0,49 - 2,56)	1,18 (0,53 - 2,65)	1,51 (0,67 - 3,41)
Dialízis igény, n (%)	12 (22,6%)	6 (11,3%)	15 (28,3%)	20 (37,7%)
HR (95% CI)	ref.	0,48 (0,16 - 1,39)	1,35 (0,56 - 3,25)	2,44 (1,03 - 5,78)

16. táblázat: A posztoperatív 4-7. napi maximális össz. bilirubin értékek 30 napos mortalitással és posztoperatív szövődeményekkel való kapcsolatának vizsgálata egyváltozós analízissel. Szürkével a referenciacsoport értékeitől szignifikánsan eltérő eredményeket emeltük ki. A vizsgált laboratóriumi adatok 203 betegnél voltak elérhetőek, így ekkora mintán végeztük az analízist. Rövidítések: Q1,2,3,4: Első, második, harmadik, negyedik kvartilis; PO: posztoperatív; max.: maximális; IQR: interkvartilis tartomány; mort.: mortalitás, HR: hazard ratio; CI: konfidencia intervallum, össz.: összes; ref.: referencia.

	Q1	Q2	Q3	Q4
PO 4-7. napi max. össz. bilirubin				
Medián (IQR)	7,8 (6,3 - 8,7)	12,1 (10,7 - 13,3)	20,1 (17,7 - 23,1)	45,7 (33,7 - 61,1)
30 napos mort., n (%)	1 (3,7%)	3 (11,1%)	10 (37,0%)	13 (48,1%)
HR (95% CI)	ref.	2,97 (0,31 - 28,55)	10,06 (1,29 - 78,59)	14,16 (1,85 - 108,28)
Össz. mort., n (%)	5 (9,6%)	13 (25,0%)	14 (26,9%)	20 (38,5%)
HR (95% CI)	ref.	2,72 (0,97 - 7,62)	2,90 (1,04 - 8,05)	4,59 (1,72 - 12,23)
Infekció, n (%)	9 (12,5%)	19 (26,4%)	18 (25,0%)	26 (36,1%)
HR (95% CI)	ref.	2,74 (1,09 - 6,92)	2,36 (0,94 - 5,96)	4,90 (1,96 - 12,25)
Dialízis igény, n (%)	6 (11,3%)	11 (20,8%)	12 (22,6%)	24 (45,3%)
HR (95% CI)	ref.	2,03 (0,68 - 6,01)	2,15 (0,74 - 6,30)	6,72 (2,42 - 18,68)



5. ábra: A posztoperatív 4-7. napi maximális GOT (glutamát-oxálacetát transzamináz) érték mortalitással való kapcsolatának vizsgálata Kaplan-Meier görbe és log-rank teszt segítségével. A betegek azon negyedének szignifikánsan rosszabb volt a hosszú távú túlélése, akik a posztoperatív 4-7. napon a legmagasabb GOT értéket mutatták. Rövidítések: Q1,2,3,4: Első, második, harmadik, negyedik kvartilis; PO: posztoperatív; max.: maximális; kvart.: kvartilis; vs.: versus. [Szerk. dr. Holndonner-Kirst Enikő]

4.1.5. A hosszú távú mortalitás rizikófaktorait vizsgáló egy- és többváltozós tesztek

Az egyváltozós Cox-regressziós analízisek során a preoperatív hepatobiliáris markerek szoros összefüggést mutattak a hosszú távú mortalitással. Továbbá a preoperatív értékekből képzett modMELD pontszám is szignifikáns eredményt mutatott (HR= 1,06, 95% CI= 1,01-1,11; p= 0,012).

Megvizsgáltuk a UNOS pontszám, a preoperatív adatokból képzett modMELD pontszám, a posztoperatív szövődmények (mechanikus keringéstámogatási vagy elhúzó gépi lélegeztetési igény) és a 4-7. posztoperatív napon mért maximális GOT szint

diszkriminatív erejét a hosszú távú mortalitásra nézve. A UNOS pontszám c-értéke önmagában 0,603 volt. Hozzáadva a modellhez a preoperatív modMELD értéket, ez 0,631-re javult. A posztoperatív mechanikus keringéstámogatási vagy elhúzó gépi lélegeztetéssel bővítve a modell már 0,799-es c-értéket ért el, míg a posztoperatív első hét második felében mért maximális GOT értékkel kiváló diszkriminatív erőt mutatott, 0,837-es görbe alatti területtel.

Többváltozós Cox-regressziós modellünk tanúsága szerint, melyet nemre, UNOS pontszámra és a posztoperatív mechanikus keringéstámogatási vagy elhúzó gépi lélegeztetésre adjusztáltunk, a preoperatív értékekből számított modMELD pontszám, valamint a posztoperatív 4-7. napon mért maximális GOT és GPT érték független rizikófaktora a hosszú távú mortalitásnak (utóbbiakat kvartilisekben feltüntetve). A fenti transzamináz értékeket a nemre specifikus normálérték felső határának többszöröseként szerepeltetve a modellben ugyanígy a hosszú távú mortalitás független rizikófaktorának bizonyultak.

Ugyanezen változókra adjusztált modellben szintén független kapcsolatot találtunk a bilirubin és a GOT érték preoperatív szinthez képest mutatott növekedése és a mortalitás között. A fenti többváltozós modellek eredményeit a 17., 18., 19. táblázat mutatja be.

17. táblázat: Többváltozós Cox-regressziós modellek a 4-7. posztoperatív napon mért legmagasabb GOT és GPT kvartilisek szerinti vizsgálatával. Minden modellt korigáltunk UNOS (United Network for Organ Sharing) pontszámra, nemre, posztoperatív mechanikus keringéstámogatási elhúzó gépi lélegeztetési igényre. Rövidítések: HR: hazard ratio; CI: konfidencia intervallum; PO: posztoperatív, max.: maximális, GOT: glutamát-oxálacetát transzamináz; GPT: glutamát-piruvát transzamináz; modMELD: módosított MELD.

Változók	HR (95% CI)	p	Változók	HR (95% CI)	p
modMELD	1,05 (1,00-1,10)	0,051	modMELD	1,06 (1,01-1,12)	0,025
PO 4-7. napi max. GOT		0,009	PO 4-7. napi max. GPT		<0,001
1. kvartilis	referencia		1. kvartilis	referencia	
2. kvartilis	0,85 (0,32-2,26)	0,744	2. kvartilis	0,86 (0,31-2,38)	0,767
3. kvartilis	0,73 (0,27-1,97)	0,537	3. kvartilis	0,56 (0,21-1,46)	0,231
4. kvartilis	2,47 (1,12-5,45)	0,025	4. kvartilis	2,87 (1,35-6,10)	0,006

18. táblázat: Többváltozós Cox-regressziós modellek a 4-7. posztoperatív napon mért legmagasabb GOT és GPT vizsgálatával (a nemre specifikus felső normálérték többszöröseként kifejezve). Minden modellt korigáltunk UNOS (United Network for Organ Sharing) pontszámra, nemre, posztoperatív mechanikus keringéstámogatási elhúzó gépi lélegeztetési igényre. Rövidítések: HR: hazard ratio; CI: konfidencia intervallum; PO: posztoperatív, max.: maximális, GOT: glutamát-oxálacetát transzamináz; GPT: glutamát-piruvát transzamináz; modMELD: módosított MELD.

Változók	HR (95% CI)	p	Változók	HR (95% CI)	p
modMELD	1,05 (1,003-1,11)	0,039	modMELD	1,05 (1,004-1,11)	0,033
PO 4-7. napi max. GOT	1,02 (1,01-1,02)	<0,001	PO 4-7. napi max. GPT	1,02 (1,01-1,03)	0,001

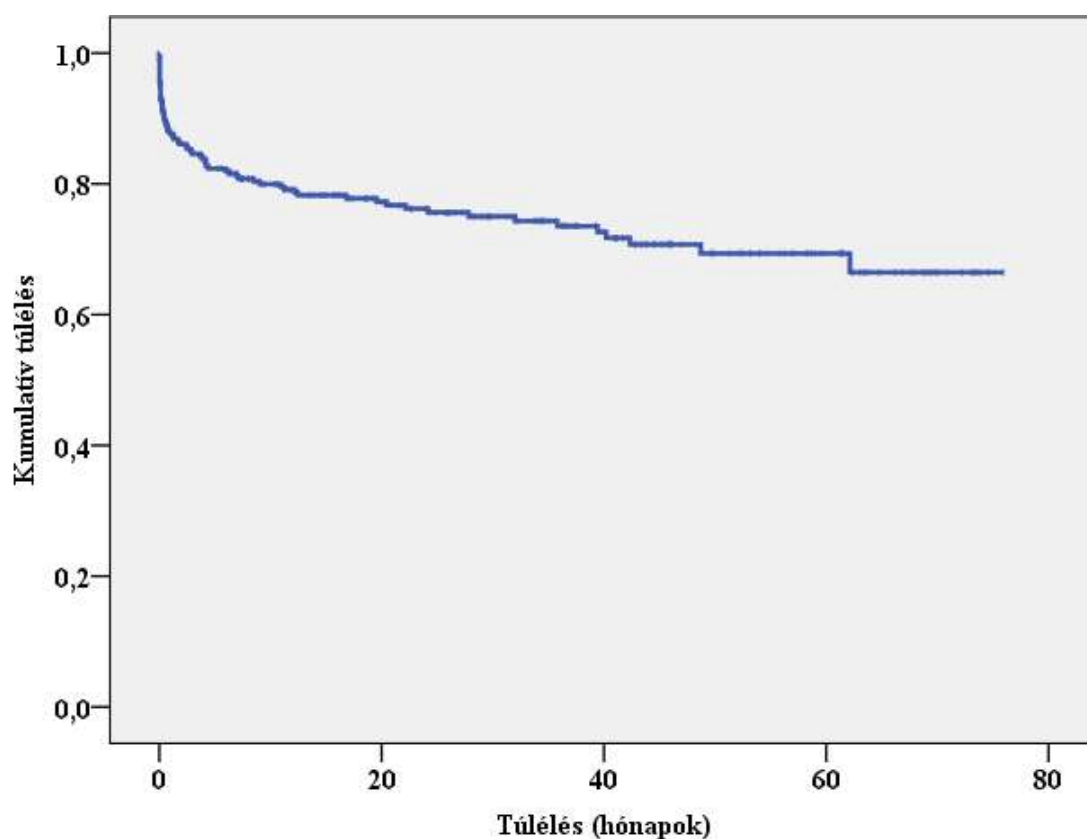
19. táblázat: Többváltozós Cox-regressziós modellek a szérum össz. bilirubin, GOT és GPT emelkedés vizsgálatával (a 4-7. posztoperatív napon mért legmagasabb érték és a preoperatív érték különbsége). Minden modellt korrigáltunk UNOS (United Network for Organ Sharing) pontszámra, nemre, posztoperatív mechanikus keringéstámogatási elhúzó gépi lélegeztetési igényre. Rövidítések: HR: hazard ratio; CI: konfidencia intervallum; PO: posztoperatív, max.: maximális, GOT: glutamát-oxálacetát transzamináz; GPT: glutamát-piruvát transzamináz; modMELD: módosított MELD.

Változók	HR (95% CI)	p	Változók	HR (95% CI)	p
modMELD	1,06 (1,01-1,11)	0,029	modMELD	1,06 (1,01-1,12)	0,016
Bilirubin emelkedés (µmol/l)	1,01 (1,002-1,02)	0,014	Bilirubin emelkedés (µmol/l)	1,01 (1,003-1,02)	0,008
GOT emelkedés (U/l)	1,000 (1,000-1,001)	<0,001	GPT emelkedés (U/l)	1,001 (1,000-1,001)	0,007

Megvizsgáltuk a kórházból való hazabocsátás előtt mért utolsó transzamináz értékek, illetve az ekkor mért adatokból számított modMELD érték és a hosszú távú halálozás kapcsolatát is. A magasabb modMELD pontszám (HR= 1,17, 95%CI= 1,09- 1,27; p <0,001), valamint a magasabb késői posztoperatív GOT érték is (folyamatos változóként vizsgálva: HR= 1,002, 95%CI= 1,001-1,003; p <0,001; a nemre specifikus normálérték felső határának többszöröseként kifejezve: HR= 1,07, 95%CI= 1,05- 1,10; p <0,001) független kapcsolatot mutatott a halálozással. Ezeket a modelleket is UNOS pontszámra, nemre, posztoperatív mechanikus keringéstámogatási és elhúzó gépi lélegeztetési igényre adjusztáltuk. Értelem szerűen a kórházi elbocsátást közvetlenül megelőző értékek vizsgálatakor a kórházban meghalt recipiensek adatai nem szerepeltek az elemzésben.

4.2 A pajzsmirigyhormon szubsztitúció szerepének vizsgálata

A kiterjesztett vizsgálati idő alatt 266 beteget vontunk be vizsgálatunkba. Életkoruk mediánja 53 év volt (IQR= 44-58,5 év), közülük 156 férfi volt (74,6%). Az átlagos túlélési idő 4,59 év volt (95% CI= 4,26-4,92 év). (6. ábra) A követési idő alatt 70 beteg halt meg (26,3%). A betegek halálához leggyakrabban graftelégtelenség (n=17, a halálesetek 24,7%-a), többszervi elégtelenség (n=15, 21,4%), illetve infekció (n= 13, 18,6%) vezetett. A kevésbé gyakori halálokok közt szerepelt a szív allograft vaszkulopátiája (n= 8, 11,4%), hirtelen szívhalál (n=7, 10%), rejekció (n=3, 4,3%), malignitás (n=2, 2,9%), és egyéb okok 5 esetben (7,4%).



6. ábra: Kaplan- Meier túlélési görbe a teljes betegcsoportról

[Szerk. dr. Holndonner-Kirst Enikő]

A betegek közül 48-an (18,1%) részesültek l-tiroxin pótlásban a műtét körüli időszakban, Közülük 30 betegnél (11,3%) ezt már preoperatíván megkezdték. Preoperatív TSH, szabad tiroxin (fT₃) vagy szabad trijód-tironin (fT₄) érték a betegek mindössze 18,8%-ban (n=48) állt rendelkezésre, az műtétet követő első hétről pedig 48%-uknál történt mérés (n=129). Tekintettel az adatok kis számára, további analízist ezekkel nem végeztünk. Harmincnégy beteg kórtörténetében szerepelt hipotireózis, 12 recipiensében hipertireózis. Az amiodaron kezelés gyakorisága (n=65, 24,4%) nem mutatott szignifikáns különbséget a pajzsmirigybetegségben szenvedő és nem szenvedő recipiensek csoportja közt (23,2% versus 30,4%; p = 0,298).

4.2.1. A preoperatív tiroxin pótlásban részesült és nem részesült recipiensek összehasonlítása

A preoperatív l-tiroxin pótlásban részesült és nem részesült betegeket külön csoportokban elemezve statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk demográfiai paramétereikben, valamint szív perctérfogatukban (20. és 21. táblázat). A preoperatív szubsztitúcióban részesülők csoportjában fele-fele arányban fordultak elő nők és férfiak, míg a teljes betegpopulációt, és a műtét előtt pajzsmirigyhormonnal nem kezelték csoportjában a férfiak voltak többségben.

A preoperatív hormonpótlásban nem részesülők testtömege, magassága, valamint BMI-je és testfelülete nagyobb volt. A szívelégtelenség etiológiájában és társbetegségekben nem mutatkozott különbség. A preoperatív hemodinamikai adatok közül csak a szívperctérfogat különbözött: ami a nem szubsztituáltak csoportjában magasabb értéket mutatott. (21. táblázat)

20. táblázat: A recipienseket jellemző adatok a preoperatív pajzsmirigyhormon-pótlás szerinti csoportosításban. Rövidítések: *preop.*: preoperatív; *IQR*: interkvartilis tartomány; *UNOS*: United Network for Organ Sharing; *BMI*: testtömegindex; *BSA*: testfelszín; *NIDCM*: nem isémiás eredetű dilatatív kardiomiopátia; *IDCM*: isémiás dilatatív kardiomiopátia; *RCM*: restriktív kardiomiopátia; *COPD*: krónikus obstruktív tüdőbetegség; *MCS*: mechanikus keringéstámogatás

	Preop. nem	Preop. l-tiroxin pótlásban	p
	szubsztituáltak n=236	részesülők n=30	
	Medián (IQR) vagy n (%)	Medián (IQR) vagy n (%)	
Nem (férfi)	174 (79,5%)	15 (50,0%)	0,001
Életkor (év)	53,0 (44,3-59,0)	54,0 (43,0-58,0)	0,693
UNOS összpontszám	3 (1-4)	2 (1-4)	0,783
UNOS kategória			0,598
<i>alacsony rizikó</i>	118 (50,0%)	16 (53,3%)	
<i>közepes rizikó</i>	87 (36,9%)	12 (40,0%)	
<i>magas rizikó</i>	31 (13,1%)	2 (6,7%)	
testtömeg (kg)	79,0 (70,0-88,0)	68,0 (53,8-78,8)	0,020
testmagasság (cm)	175,0 (170,0-182,0)	172,0 (164,0-176,5)	0,034
BMI (kg/m ²)	25,7 (23,1-28,2)	23,1 (20,6-27,6)	0,029
BSA (m ²)	1,97 (1,83-2,09)	1,83 (1,66-2,06)	0,045

20. táblázat (folytatás): A recipienseket jellemző adatok a preoperatív pajzsmirigyhormon-pótlás szerinti csoportosításban.

	Preop. nem szubsztituáltak n=236	Preop. l-tiroxin pótlásban részesülők n=30	p
	Medián (IQR) vagy n (%)	Medián (IQR) vagy n (%)	
Etiológia			0,051
<i>NIDCM</i>	156 (66,1%)	20 (66,7%)	
<i>IDCM</i>	59 (25%)	5 (16,7%)	
<i>RCM</i>	4 (1,7%)	3 (10%)	
<i>egyéb</i>	17 (7,2%)	2 (6,7%)	
Magasvérnyomás	97 (41,5%)	10 (33,3%)	0,394
Diabétesz	49 (20,8%)	4 (13,3%)	0,607
Dohányzás	42 (18%)	7 (23,3%)	0,482
COPD	27 (11,6%)	5 (16,7%)	0,451
Preoperatív MCS	31 (13,1%)	3 (10%)	0,778

21. táblázat: A recipienseket jellemző hemodinamikai és transfúziós adatok a preoperatív pajzsmirigyhormon-pótlás szerinti csoportosításban. Rövidítések: IQR: interkvartilis tartomány; PVR: pulmonális vaszkuláris rezisztencia; SPAP: szisztolés pulmonális artériás nyomás; DPAP: diasztolés pulmonális artériás nyomás; MPAP: pulmonális artériás középnyomás; PCWP: pulmonális kapilláris éknyomás; CO: verőtérfogat; VVT: vörösvértest, FFP: friss fagyasztott plazma, cc.: koncentrátum

	Preop. nem	Preop. l-tiroxin pótlásban	p
	szubsztituáltak n=236	részesülők n=30	
	Medián (IQR) vagy n (%)	Medián (IQR) vagy n (%)	
Hemodinamika			
PVR (Wood egység)	2,3 (1,8-3,0)	2,6 (2,0-3,2)	0,160
SPAP (Hgmm)	43,5 (34,0-53,3)	44,5 (36,0-54,5)	0,387
DPAP (Hgmm)	20,0 (15,0-26,0)	21,0 (14,8-25,3)	0,787
MPAP (Hgmm)	30,0 (23,0-37,0)	31,0 (23,5-37,3)	0,850
PCWP (Hgmm)	20,0 (14,0-25,0)	21,5 (15,0-24,3)	0,810
CO (l/min)	4,0 (3,2-5,0)	3,2 (2,6-4,2)	0,007
Transzfúzió			
VVT cc. (egység)	8 (4-22)	9 (5-16)	0,514
FFP (egység)	3 (2-7)	3 (0-7)	0,547
Trombocita cc. (egység)	6 (3-16)	4 (3-13)	0,576

A posztoperatív szak szövődményeinek előfordulásában a két csoport között nem mutatkozott jelentős különbség (22. táblázat).

22. táblázat: Posztoperatív szövődmények előfordulása a preoperatív pajzsmirigyhormon-pótlásban részesülő és nem részesülő recipiensek körében

	Preoperatíván nem	Preop. l-tiroxin pótlásban	p
	szubsztituáltak n=236	részesülők; n=30	
	n (%)	n (%)	
Dialízis igény	54 (22,9%)	8 (26,7%)	0,644
>72 óra gépi lélegeztetés	91 (38,6%)	16 (53,3%)	0,276
Stroke	9 (3,8%)	0 (0,0%)	0,604
Rejekció	61 (25,8%)	9 (30,0%)	0,627
Reoperáció	38 (16,1%)	5 (16,7%)	0,937
Retranszplantáció	4 (1,7%)	0 (0,0%)	1,000
Primer graftelégtelenség	34 (14,4%)	5 (16,7%)	0,742
Vazoplégia	36 (16,4%)	2 (7,7%)	0,389

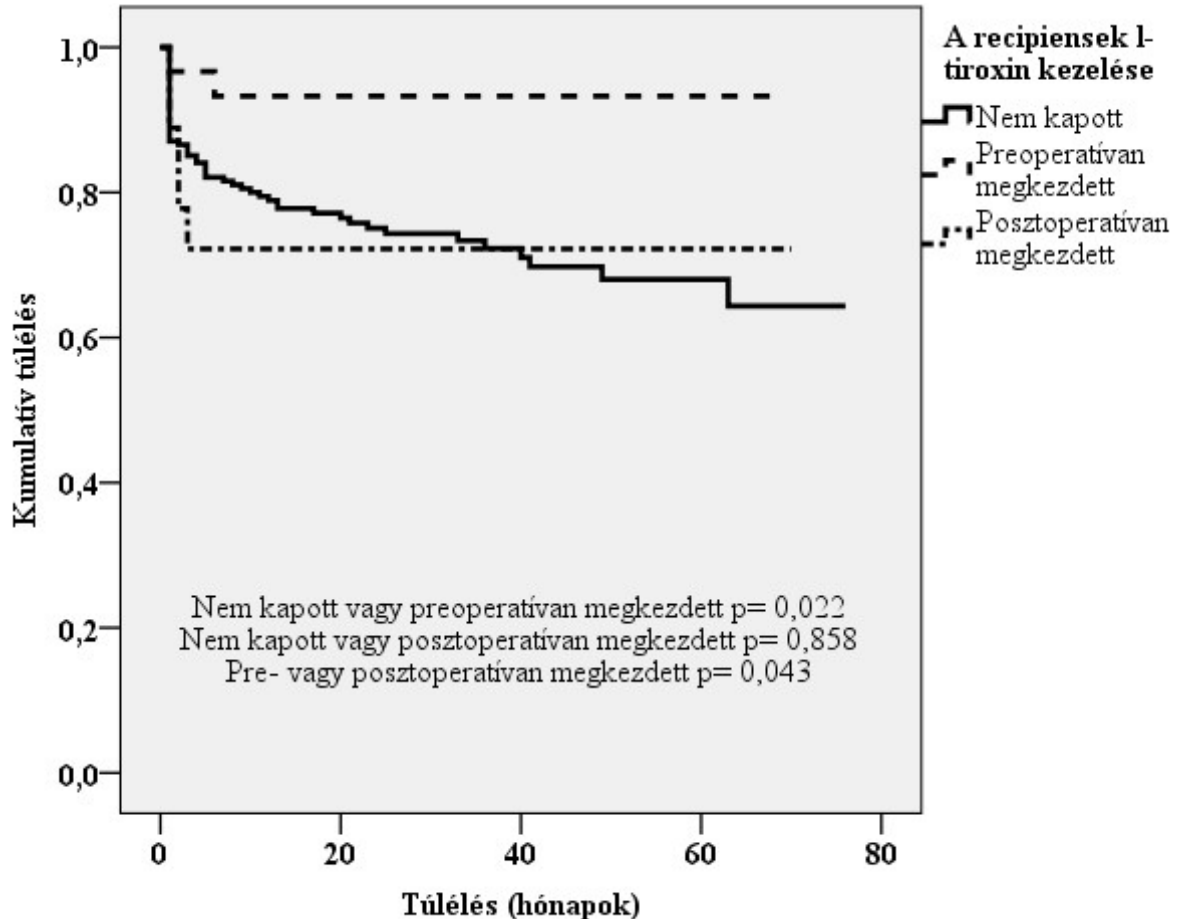
4.2.2. A recipiens jellemzőinek és a túlélés kapcsolatának vizsgálata

Egyváltozós Cox-regressziós analíziseink tanúsága szerint a betegeink jellemző demográfiai adatai (a testmagasságtól eltekintve), társbetegségeik, hemodinamikai mérési eredményeik nem állnak kapcsolatban a mortalitással. Ugyanakkor a preoperatíván megkezdett l-tiroxin szubsztitúció szignifikáns védőfaktornak, a magasabb UNOS pontszám (mind a recipiens pontok, mind az összpontszám, mind pedig az ebből képzett rizikó besorolás), a műtétet megelőző gépi lélegeztetési és mechanikus keringéstámogatási igény pedig rizikófaktor bizonyult (23. táblázat).

23. táblázat: Egyváltozós Cox-regressziós analízis a recipiens jellemző adatai és a mortalitás kapcsolatának jellemzésére. Rövidítés: HR: hazard ratio; CI: konfidencia intervallum, preop.: preoperatív, BMI: testtömegindex; COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség, NYHA: New York Heart Association; posztop.: posztoperatív; PVR: pulmonális vaszkuláris rezisztencia; MPAP: pulmonális artériás középnyomás; CO: verőtérfogát; MCS: mechanikus keringéstámogatás; UNOS: United Network for Organ Sharing

	Hosszú távú mortalitás		
	HR	95% CI	p
Férfi nem	1,48	0,89-2,45	0,127
Életkor (év)	1,02	0,99-1,04	0,136
Testtömeg (kg)	1,00	0,98-1,02	0,948
Testmagasság (cm)	0,97	0,95-1,00	0,030
BMI (kg/m ²)	1,04	0,99-1,11	0,146
COPD	0,76	0,41-1,48	0,362
Magasvérnyomás	1,23	0,76-1,96	0,400
Diabetes mellitus	1,53	0,92-2,54	0,103
Dohányzás	1,08	0,59-1,98	0,804
NYHA IV. szívelégtelenség	1,28	0,82-1,99	0,282
L-tiroxin pótlás			0,108
Preop. megkezdett	0,22	0,05-0,91	0,037
Posztop. megkezdett	1,09	0,43-2,71	0,860
Amiodaron kezelés	1,56	0,92-2,54	0,099
Preop. gépi lélegeztetés	3,10	2,01-4,76	<0,001
Preop. MCS	2,94	1,70-5,10	<0,001
PVR (Wood egység)	1,08	0,89-1,32	0,412
MPAP (Hgmm)	1,01	0,99-1,04	0,364
CO (l/min)	1,08	0,96-1,22	0,204
Recipiens UNOS pontszám	1,18	1,04-1,33	0,009
UNOS összpontszám	1,12	1,02-1,23	0,017
UNOS rizikócsoport	1,41	1,02-1,94	0,037

A recipiensek pajzsmirigyhormon kezelésének hatását a túlélésre Kaplan-Meier analízissel vizsgáltuk, melyet az 7. ábra szemléltet. A preoperatívan megkezdett hormonpótlásban részesülők szignifikánsan hosszabban éltek túl a hormonpótlásban nem, vagy csak posztoperatívan részesülő betegtársaikhoz képest.



7. ábra.: Kaplan-Meier túlélési görbe a betegek l-tiroxin kezelése szerinti csoportosításban [Szerk. dr. Holndonner-Kirst Enikő]

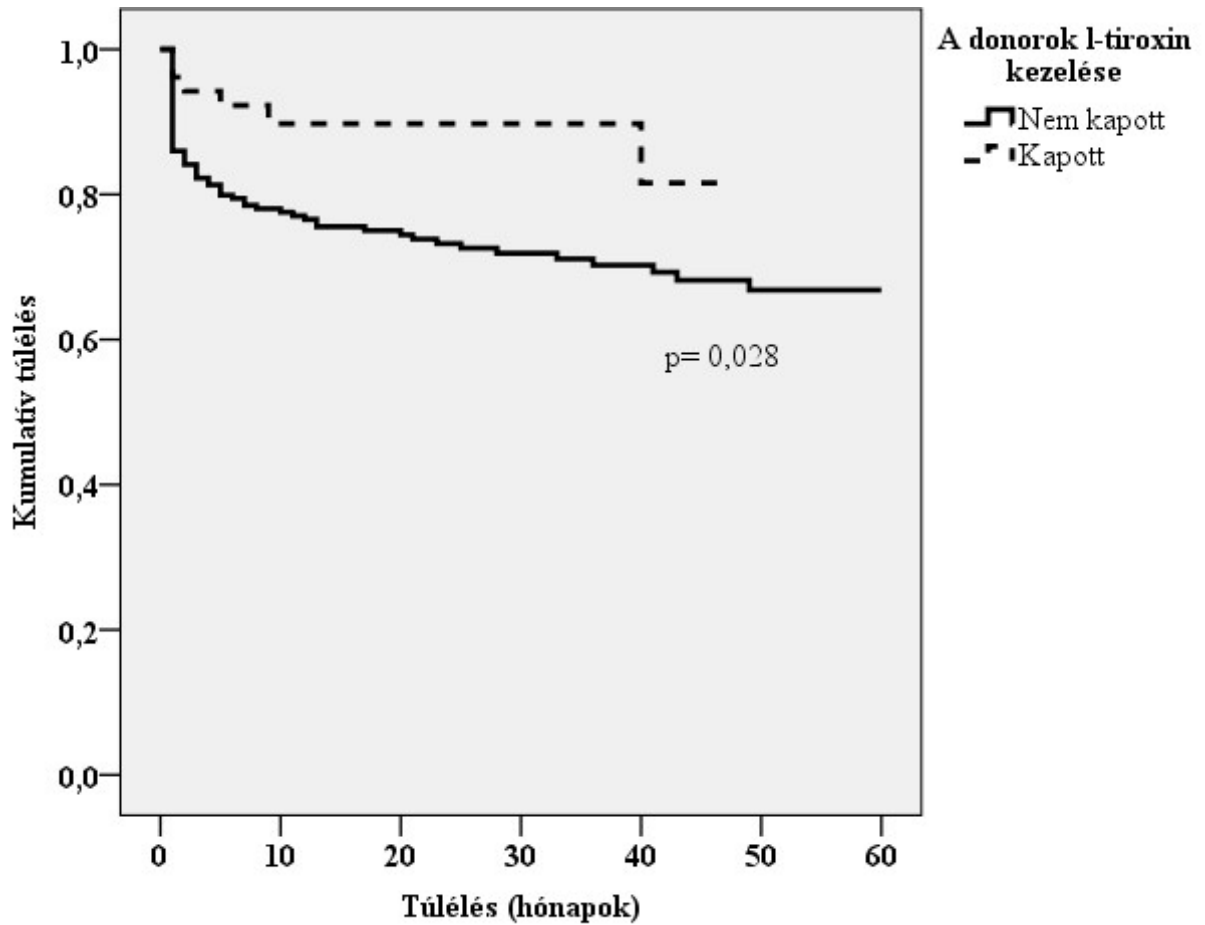
4.2.3. A donor pajzsmirigyhormon szubsztitúciójának hatása a recipiens túlélésére

A donor jellemző adatainak, valamint a szerv isémiás idejének vizsgálata során, melynek eredményeit a 24. táblázat mutatja be, kizárólag a testmagasság és az l-tiroxin kezelés mutatott összefüggést, mégpedig negatív összefüggést a recipiens hosszú távú mortalitásával.

24. táblázat: Egyváltozós Cox-regressziós analízis a donor jellemző adatai, az isémiás idő és a mortalitás kapcsolatának jellemzésére. Rövidítések: HR: hazard ratio, CI: konfidencia intervallum, BMI: testtömegindex, UNOS: United Network for Organ Sharing.

	Hosszú távú mortalitás		
	HR	95% CI	p
Teljes isémiás idő (perc)	1,00	1,00-1,01	0,537
Férfi nem	1,60	0,96-2,65	0,071
Testtömeg (kg)	1,00	0,98-1,01	0,641
Testmagasság (m)	0,97	0,94-1,00	0,020
BMI (kg/m ²)	1,03	0,97-1,08	0,364
Életkor (év)	1,01	0,98-1,03	0,633
Donor UNOS pontszám	1,08	0,89-1,32	0,430
Dezmopresszin kezelés	0,89	0,55-1,43	0,708
L-tiroxin kezelés	0,41	0,18-0,94	0,035

A donorok közül 52-en kaptak l-tiroxint a donorkezelés alatt (19,5%). Azon recipiensek, akik l-tiroxinnal kezelt donor szívet kapták, szignifikánsan jobb hosszú távú túlélést mutattak ($p=0,028$), mindezt a 8. ábra szemlélteti.



8. ábra: Kaplan-Meier túlélési görbe a donorok l-tiroxin kezelése szerinti csoportosításban [Szerk. dr. Holndonner-Kirst Enikő]

4.2.4. A recipiens és a donor jellemző adatainak hosszú távú mortalitással mutatott kapcsolatának vizsgálata többváltozós modellekkel

Az egyváltozós modellekben a mortalitással jelenős kapcsolatot mutató faktorokat többváltozós modellben vizsgáltuk meg. Az elvégzett statisztikai számítások szerint, melyet a vizsgálat relatíve alacsony elemszáma miatt UNOS összpontszámra korigáltunk, a recipiens preoperatíván megkezdett l-tiroxin kezelése, és a donor l-tiroxin szupportációja független védőfaktornak mutatkozott a hosszú távú mortalitás vizsgálata során. A modell tanúsága szerint a posztoperatíván megkezdett l-tiroxin pótlás már nem javítja a túlélést (25. táblázat).

25. táblázat: A tiroxin pótlás és a hosszú távú mortalitás kapcsolatának vizsgálata többváltozós Cox-regressziós analízissel. Rövidítések: HR: hazard ratio; CI: konfidencia intervallum; UNOS: United Network for Organ Sharing; preop.: preoperatív, postop.: posztoperatív.

Többváltozós Cox-regressziós analízis hosszú távú mortalításra nézve			
	HR	95% CI	p
UNOS összpontszám	1,09	0,98-1,20	0,101
Recipiens pajzsmirigyhormon szubsztitúció			0,130
Nincs szupplementáció	referencia		
Preop. indított kezelés	0,24	0,06-0,98	0,047
Posztop. indított kezelés	1,14	0,46-2,85	0,780
Donor l-tiroxin pótlás	0,31	0,11-0,87	0,025

5. MEGBESZÉLÉS

A szívelégtelenség prevalenciájának növekedésével egyre nagyobb igény mutatkozik az eddig egyetlen, tartós és jó életminőséget biztosító gyógymód, a szívtranszplantáció iránt. (114) A donorszervek száma azonban mindössze kismértékben növekszik a korábban marginálisnak minősített donorok bevonásával. Ilyen esetekben ugyanakkor magasabb szövődmenyrátával kell számolnunk, a recipiensek terápiáját ki kell egészítenünk. (25) Fontos tehát az elérhető szervek optimális allokációja, a donorok megfelelő kezelése, illetve a recipiensek szoros követése és szövődményeik mihamarabbi felismerése és kezelése.

5.1. A perioperatív májelégtelenség túlélésre gyakorolt hatása

Vizsgálatunk a preoperatív májdiszfunkció mortalitásra gyakorolt hatása mellett a májműködést jelző laboratóriumi paraméterek posztoperatív változásának szerepére irányult.

Eredményeink szerint a preoperatív modMELD pontszám független rizikófaktora a hosszú távú mortalitásnak. A preoperatívan emelkedett modMELD pontszám egyfajta mérőszáma a súlyos krónikus szívelégtelenséghez társuló többszervi működészavarnak. Figyelembe veszi a veseműködés zavarát a kreatinin szint bevonásával, a máj konjugációs, kiválasztó és szintetikus funkciójának beszűkülését a bilirubin és az albumin szint inkorporálásával. (58) Figyelemre méltó továbbá, hogy a hemodinamikai mérések adatai nem mutattak szignifikáns korrelációt a túléléssel. Ez arra enged következtetni, hogy nem önmagában a mérhető hemodinamikai elégtelenség okozza a rosszabb kimenetelt, hanem az általa okozott szervdiszfunkciók érdemelnek inkább különös figyelmet. Míg a szívtranszplantációval az elégtelen pumpafunkciót orvosoljuk, addig a szekunder szervdiszfunkciók reverzibilitása már nem minden esetben lehetséges a javuló keringésük ellenére sem.

Az irodalomban egyre gyarapszik a MELD pontszám különböző formáinak vagy egyéb hepatobiliáris laboratóriumi paraméterek, májelégtelenségre utaló tünetek pretranszplantációs vizsgálatával foglalkozó tanulmány (26. és 27. táblázat). A vizsgálatok többségében független rizikófaktor volt a májelégtelenség,

mindössze néhány vizsgálat cáfolta jelentőségét. A jelenleg használt szívsebészeti rizikóbecslő modellek, mint például az EuroSCORE II (115), vagy a Parsonnet (116) nem veszik figyelembe ezeket a tényezőket (117), holott egyéb beavatkozásokat követően, például mechanikus keringéstámogatott betegek körében is (118-122) rosszabb prognózist jelez. A szívtranszplantációk rizikóbecslésében alkalmazott UNOS pontszám már számításba veszi mind a bilirubin, mind a kreatinin szint emelkedést két-két súlyossági kategória szerint. (40) A jelen beteganyagban elvégzett ROC analízis szerint azonban a UNOS pontszám diszkriminatív értékénél jobb teljesítményű az a modell, amely a preoperatív modMELD pontszámot is figyelembe veszi. Mindezek alapján megfontolandó a MELD pontszám, illetve valamely módosított változatának alkalmazása a transzplantációt megelőző rizikóbecslésben, az allokációs és sürgősségi kérdések mérlegelésében. Tekintve, hogy a betegek jelentős része antikoagulált, az INR értéket kihagyó MELD-XI, vagy helyette a máj szintetikus aktivitását albuminszinttel figyelembe vevő modMELD alkalmazása helytállóbb.

26. táblázat: A preoperatív májdiszfunkció rövid távú poszttranszplantációs túlélésre gyakorolt hatását vizsgáló közlemények (szisztematikus összefoglalás)

Minden közlemény retrospektív kohorsz módszerrel készült. Rövidítések: GOT: glutamát-oxálacetát transzamináz; GPT: glutamát-piruvát transzamináz, HR: hazard ratio; össz.: összes; vs.: versus, ns., nem szignifikáns, HTX: szívtranszplantáció, ALP: alkalikus foszfatáz, GGT: gamma-glutamil transzferáz; MELD: Model for End-stage Liver Disease; modMELD: módosított MELD; MELD-XI: INR-t kizáró MELD pontszám; Q1,2,3,4: 1., 2., 3., 4. kvartilis; UNOS: United Network for Organ Sharing; ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation; posztop.: posztoperatív; **MA: MELD, ascitesz pontszám, $1/(1 + e^{-(1,09 \times (\text{Ascitesz}=1)+0,11 \times \text{MELD}-2,95)})$), AUC: area under the curve, görbe alatti terület, CI: konfidencia intervallum; C1,2,3: 1-es, 2-es, 3-as kategória, szenz.: szenzitivitás; VAST pontszám: ,varixok, ascitesz, szplenomegália, trombocitopénia, mindegyikre 1-1 pontot adva, OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network, OR: esélyhányados; *máj fibrózis pontszám: 0-4, ultrahang alapján.

Első szerző, évszám	Populáció, típus	Májműködés vizsgált adatai	Főbb eredmények
Bonet, 2003 (123)	3786, spanyol regiszter	GOT és/vagy GPT>40 mg/dl	HR=1,6; p=0,03
Chokshi, 2012 (58)	617	GOT, GPT, össz. bilirubin, összfehérje, albumin, ALP, GGT, MELD modMELD	albumin HR=0,63; p=0,003
Deo, 2016 (124)	36005, UNOS regiszter	MELD-XI	HR=1,68; p<0,001
Grimm, 2015 (125)	22597, UNOS regiszter	MELD-XI	folyamatos változóként: HR= 1,06; p<0,001; kvartilisekben: Q1 vs. Q3: p=0,001; Q1 vs. Q4: p<0,001

26. táblázat (folytatás): A preoperatív májdiszfunkció rövid távú poszttranszplantációs túlélésre gyakorolt hatását vizsgáló közlemények (szisztematikus összefoglalás)

Első szerző, évszám	Populáció, típus	Májműködés vizsgált adatai	Főbb eredmények
Healy, 2016 (126)	2152, ISHLT regiszter	bilirubin	(csak grafikus adat) rizikófokozó, $p < 0,001$
Hsu, 2007 (127)	256	pre-, posztop. bilirubin, aszcitesz, albumin, protrombin idő	posztop. hiperbilirubinémia 86% vs. 52%, $p < 0,001$
Lebray, 2018 (128)	321, magas rizikójú betegek	aszcitesz	HR 2,26; $p = 0,014$
	200, alcsoport: nagyon magas rizikó	MELD, aszcitesz, MA pontszám**	MELD: HR= 1,08; $p < 0,001$ aszcitesz HR= 2,06; $p = 0,01$; MA>0,5: AUC 0,73 (95% CI= 0,55—0,82); szenz.: 96,5%;
Murtuza, 2017 (129)	26, Fontan-t követően	MELD, máj fibrózis pontszám, VAST pontszám	ns.
Ortiz-Bautista, 2018 (130)	190	MELD-XI, bilirubin, kreatinin	ns.
Singh, 2012 (131)	4248, OPTN regiszter	Össz bilirubin (C3: >2,5 mg/dl, C2: 1,0 –2,5 mg/dl, C1: <1,0 mg/dl)	C1 vs. C3: HR= 2,48; $p=0,001$, AUC=0,722
Vanhuysse, 2013 (132)	43, sürgős HTX	MELD>16	AUC: $0,89 \pm 0,05$; 95% CI: 0,79–0,99; OR=10,1; $p= 0,006$

27. táblázat: A preoperatív májdiszfunkció hosszú távú poszttranszplantációs túlélésre gyakorolt hatását vizsgáló közlemények (szisztematikus összefoglalás). Rövidítések: RK: retrospektív kohorsz, RO: retrospektív obszervációs, PK: prospektív kohorsz, ACHD: adult congenital heart disease, felnőtt veleszületett szívhibával, vs.: versus; MELD: Model for End-stage Liver Disease; ns.: nem szignifikáns; GOT: glutamát-oxálacetát transzamináz, GPT: glutamát-piruvát transzamináz; UNOS: United Network for Organ Sharing, MELD-XI: INR-t kizáró MELD pontszám, HR: hazard ratio; Q1,2,3,4: 1., 2., 3., 4. kvartilis; preop.: preoperatív; össz.: összes; VAST pontszám: ,varixok, ascitesz, szplenomegália, trombocitopénia, mindegyikre 1-1 pontot adva, *máj pontszám: Máj fibrózis pontszám: 0-4, ultrahang alapján. Máj rizikó pontszám= (fibrózis pontszám+1) x (MELD-XI); szenz.: szenzitivitás; spec.: specificitás.

Első szerző, évszám	Populáció, típus	Követési idő	Májműködés vizsgált adatai	Főbb eredmények
Bhama, 2013 (133)	19 ACHD vs. nem ACHD 428, RK	5 év	MELD>15	ns.
Bonet, 2003 (123)	3786, spanyol regiszter, RK	hosszú távú	GOT és/vagy GPT>40 mg/dl	ns.
Deo, 2016 (124)	36005, UNOS regiszter, RK	hosszú távú	MELD-XI	folyamatos változóként: HR=1,021; p<0,001; kvartilisek szerint: Q1 vs. Q4: p<0,001

27. táblázat (folytatás): A preoperatív májdiszfunkció hosszú távú poszttranszplantációs túlélésre gyakorolt hatását vizsgáló közlemények (szisztematikus összefoglalás)

Első szerző, évszám	Populáció, típus	Követési idő	Májműködés vizsgált adatai	Főbb eredmények
Farr, 2015 (134)	68 betegből 36 esett át HTX-n, PK	1 év	listázáskor és preop. MELD-XI és máj rizikó pontszám, albumin, MELD-XI változás (listázás -preop.), máj fibrózis pontszám*	preop. MELD-XI: HR= 2,22; p= 0,04; listázáskor felvett máj rizikó pontszám: HR=1,08; p=0,02
Grimm, 2015 (125)	22597, UNOS regiszter, RK	1 év	MELD-XI	folyamatos: HR=1,05; p<0,001; kvartilisekben: Q1 vs. Q3: p<0,001; Q1 vs. Q4: p<0,001
		5 év		folyamatos: HR= 1,03, p <0,001; kvartilisekben: Q1 vs. Q3: p<0,001; Q1 vs. Q4: p<0,001

27. táblázat (folytatás): A preoperatív májdiszfunkció hosszú távú poszttranszplantációs túlélésre gyakorolt hatását vizsgáló közlemények (szisztematikus összefoglalás)

Első szerző, évszám	Populáció, típus	Követési idő	Májműködés vizsgált adatai	Főbb eredmények
Kato, 2013 (135)	822, egy centrum, RK	1 év	albumin, össz. bilirubin	albumin: HR=0,461; p <0,0001; össz. bilirubin: OR= 1,264; p=0,0002
	13671, UNOS regiszter, RK	1 év, 5 év		1 év normál vs. hipalbuminémia 88,4% vs. 84,8%; p<0,001; 5 év: 75,0% vs. 71,1%; p<0,0001
Lewis, 2016 (136)	48, ACHD, RO	5 év	MELD-XI>18	HR= 6,27; p=0,01
Murtuza, 2017 (129)	26, Fontan-t követően, RK	1 év	MELD, máj fibrózis pontszám, VAST pontszám	ns.
Ortiz-Bautista, 2018 (130)	190, RK	1 év	MELD-XI, bilirubin, kreatinin	ns.

27. táblázat (folytatás): A preoperatív májdiszfunkció hosszú távú poszttranszplantációs túlélésre gyakorolt hatását vizsgáló közlemények (szisztematikus összefoglalás)

Első szerző, évszám	Populáció, típus	Követési idő	Májműködés vizsgált adatai	Főbb eredmények
Szygula-J, 2016 (137)	87, RK	1 év	Na, MELD-XI	MELD-XI: HR= 1,625; p < 0,001; AUC 0,997; p < 0,04 MELD-XI=15 cut-off 100% szenz., spec.: 95,8%; Na: AUC 0,901; p < 0,01, cut-off: 130 mmol/l szenz.: 87,5%; spec.5,9%
Trivedi, 2016 (40)	17131, UNOS, RK	hosszú távú	bilirubin	HR= 1,12; p<0,0001

Eredményeink alapján a posztoperatív szakban jelenlévő májdiszfunkció szintén rosszabb hosszú távú kimenetelt jelez a szívtranszplantáción átesett betegek körében. Az első posztoperatív hét második felében mutatkozott a legkifejezettebb transzamináz és bilirubin emelkedés. A bilirubin emelkedés lassabb és kevésbé kifejezett voltát a lényegesen hosszabb, majdnem két hetes felezési ideje magyarázhatja, szemben a GOT 16 órás és a GPT 50 órás felezési idejével. A preoperatív értékekhez mért bilirubin emelkedés azonban már kellően hosszú időtávot ölel fel, így érthető, hogy az értékek ilyen kontextusban történő vizsgálata szignifikáns eredményt hozott.

Továbbá figyelemre méltó egy korábbi vizsgálat eredménye is, melyben a késői, több, mint három nappal a műtétet követően jelentkező hiperbilirubinémia rosszabb kimenetellel társult, mint a korai, valószínűleg a kardiopulmonális bypass okozta átmeneti bilirubin emelkedés. A későbbi, és nagyobb mértékű bilirubin emelkedés már a többszervi diszfunkció részjelensége, melynek háttérében keringési elégtelenség, vagy szeptikus állapot állhat. (127,138)

A perioperatív májdiszfunkciót jelző értékek vizsgálatunkban a primer graftelégtelenségtől és az echokardiográfiás, jobb kamra funkciót illető mérésektől függetlenül jelezték a hosszú távú mortalitást. Ez szintén a korábbi megállapítást támasztja alá, miszerint a szervi diszfunkciók megjelenése érzékenyebb markere a rossz prognózisnak, mint önmagában a kardiális funkció mérése. Több korábbi tanulmány is vizsgálta a kardiális funkció mérésére használt paraméterek és a májdiszfunkció kapcsolatát, és egyedül a véna portae pulzatilitási indexe volt független prediktora az emelkedett bilirubin szintnek, míg a transzaminázok magasabb szintjével a LVEDD mutatott független kapcsolatot.(139) Természetesen nem zárhatjuk ki annak lehetőségét sem, hogy a jobb kamrai túlterhelés jelentőségét a korán megkezdett mechanikus keringéstámogatás miatt nem mutatják az adataink. Jelen beteganyagban a GOT szintjük alapján a legmagasabb kvartilisbe tartozó betegek mindössze fele igényelt perioperatív mechanikus keringéstámogatást. Elemzéseink szerint a pulmonális vaszkuláris rezisztencia mérések sem mutattak független összefüggést a mortalitással.

A súlyos szívelégtelen betegek körében gyakran észlelünk következményes többszervi diszfunkciót. A májdiszfunkció súlyossága a túlélést jelentősen befolyásolja. (140,141) Vizsgálatunkban a preoperatív rizikóbecslésben alkalmazott UNOS és modMELD pontszám mellett a posztoperatív maximális GOT emelkedést és a szövődeményeket is magában foglaló modell diszkriminatív ereje kiváló volt a hosszú távú mortalitásra nézve. A szívelégtelenség hátraható komponense a pangás, mely a májban szöveti destrukciókat okoz. Kezdetben a stromális reakció mellett megfigyelhető a zona pellucida felszakadozása, amely fisztula képződéshez vezet az epekanalikulusok és a szinuszok között. (142,143)

A krónikus pangás fibrotikus átalakulást okoz, valamint kolesztázishoz vezet, melyről a GGT és az ALP emelkedés árulkodik. A csökkenő szív perctérfogat pedig anterográd elégtelenséget okoz: a hipoxia és hipoperfúzió talaján a májban centrális nekrosis figyelhető meg. A hepatocelluláris károsodást a szérumban növekvő transzamináz és bilirubin szint jelzi (43,144), ami nem ritka jelenség a súlyos szívelégtelen betegek körében, hovatovább prognosztikai jelentőséggel is bír. A CHARM vizsgálat krónikus szívelégtelen betegek körében (145), a SURVIVE (Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) pedig akut dekompenzáció esetén talált a transzamináz szintek és a túlélés közt független kapcsolatot.(141)

Súlyos esetben a máj szintetikus funkciója is károsodik, ami hipalbuminémiához, aszciteszhez, valamint a májban termelődő alvadási faktorok hiánya miatt vérzékenységhez vezet. (146) A májelégtelenség egyéb tünetei, mint például a hiponatrémia szintén megfigyelhető.

Az alapbetegség fent részletezett májműködésre gyakorolt hatása mellett a szívtranszplantáció körüli időszakban számos egyéb faktor is negatívan befolyásolja a májműködést. Régóta ismert a kardiopulmonális bypass-szal végzett szívműtéteket követő májműködési zavar, a posztoperatív szakban megfigyelhető alacsony perctérfogat okozta eltérések. (138,147-149) Mindezek mellett az alkalmazott gyógyszerek is, mint például a vazoaktív szerek, egyes antiaritmiás szerek, véralvadásgátlók, valamint az immunszuppresszánsok is májkárosító mellékhatásokkal rendelkeznek. (150) Az általunk végzett vizsgálatban csak az amiodaron kezeléssel nyertünk adatokat, ezzel azonban nem állt összefüggésben a betegeknél észlelt májdiszfunkció. Az alkalmazott immunszuppressziós rezsimben pedig nem történt lényeges változás a vizsgált időszakban.

Primer májbetegségek, főként transzfúzió asszociált hepatotróp vírusfertőzések természetesen előfordulhatnak a szívtranszplantációra szoruló betegek körében. Ezen tényezők szerepe azonban jelen beteganyagunkban nem volt jelentős. Így a vizsgált populációban a szívelégtelenség talaján kialakult többszervi diszfunkció, hipoxia vagy gyógyszer mellékhatás okozhatta a posztoperatív transzamináz emelkedést. A reperfúziós károsodás, a bypass okozta funkciózavar lehetősége természetesen fennáll, azonban ennek hatása hamarabb lecseng, akárcsak a bilirubin esetében. (127,138)

Az egyéb poszt-bypass szakban megjelenő változásokat, mint például a koagulációs zavart és az emelkedett INR-t, a vesefunkció beszűkülést, a laktatémiát a májdiszfunkció jellemző eltéréseinél könnyebb gyógyszeres vagy egyéb beavatkozásokkal orvosolni, illetve a bypass-t követően jellemző dilúció is maszkírozhatja. Feltételezhetően ez okozza azt a jelenséget, hogy jelen vizsgálatunkban nem találtunk esetükben szignifikáns összefüggést a rossz prognózissal.

Továbbá feltételezhető, hogy a poszttranszplantációs időszak patofiziológiai változása, valamint az alkalmazott terápiák szinergista módon károsítják a májműködést. A poszt-bypass hatások, a keringési elégtelenség, a nagy dózisú vazopresszor terápia, valamint a

immunszuppresszió indukciója mind-mind hozzájárulhat a transzaminázok szintjének kiugrásához.

A máj-szív kölcsönhatást azonban az ellenkező oldalról is meg kell vizsgálnunk. A cirrózis következtében vazodilatáció, hipervolémia lép fel (44,151,152), mely az amúgy is csökkent rezervvel rendelkező szívnek kritikus terhelést jelenthet. Továbbá szoros metabolikus és endokrin kapcsolat fűzi egymáshoz a két szervet. (150) Mindezek alapján könnyen belátható, hogy a májelégtelenség önálló rizikófaktora lehet a hosszú távú mortalitásnak abban az esetben is, ha az pusztán a szívelégtelenség talaján, szekunder módon alakult ki.

5.2. A recipiens és a donor pajzsmirigyhormon szubsztitúciójának hatása a szívtranszplantációt követő túlélésre

Eredményeink szerint a recipiens preoperatív megkezdett tiroxin pótlása valamint a donor l-tiroxin szubsztitúciója jobb hosszú távú túléléssel társul szívtranszplantált betegek körében.

A pajzsmirigyhormonok jelentős szerepet játszanak számos élettani és kóreltani folyamatban. Befolyást gyakorolnak az alapanyagcserére, a szervezet folyadék- és ionháztartására, a gyulladással válaszreakcióra. Jelentős hatással bírnak a kardiovaszkuláris rendszer működésére: csökkentik a perifériás érellenállást, pozitív inotróp és kronotróp hatással bírnak. (83,153)

Van den Berghe és munkatársai részletes leírást közöltek az alacsony T₃/T₄ szindrómáról, melyet közleményükben „non-thyroidal illness syndrome (NTIS)” névvel említik. A hipotalamusz-hipofízis tengely működésének változásait tárgyalták hosszantartó kritikus betegségben. (73,154) Krónikus betegségben a centrális hipotireózisra jellemző alacsony-normális TSH szint, az éjszakai csúcsok hiánya, valamint alacsony keringő szabad T₃ szint és fokozott tiroxin receptor szenzitivitás figyelhető meg. (78,155) Ezek a változások nem sorolhatóak be az adaptívnak látszó, akut betegségben megfigyelhető éhezési reakcióra emlékeztető hormonális változások közé. (63) Kritikus állapotú betegekben az emelkedett endogén és exogén dopamin és kortizon szintek (76,77), a magasabb 2-es típusú dehidrogénáz aktivitás és a hipotalamusz-hipofízis-pajzsmirigy tengely megváltozott feedback alapértéke (74) mind hozzájárulhatnak a csökkent tirotropin felszabadító

hormon (TRH) elválasztáshoz. Valószínűleg a szívatültetést megelőző pajzsmirigy diszfunkció nagyban hasonló a krónikus betegségeknel megfigyelhető pajzsmirigy működészavarhoz. (156) Mindazonáltal a súlyos szívelégtelenség szövődményei közt a többszervi elégtelenség mellett az endokrin működészavar is ismert szövődmény. (157,158) Így a súlyos, krónikus szívelégtelen betegek, akik szívatültetésre szorulnak, már a NTIS késői fázisában lehetnek, nem pedig a kezdeti, adaptív, például szeptikus betegekben megfigyelhető pajzsmirigy diszfunkció fázisában.

Eredményünk, miszerint a recipiensek preoperatív l-tiroxin pótlása erős protektív hatással van a szívtranszplantációt követő hosszú távú mortalitásra a fentiek alapján azzal magyarázható, hogy az endokrin diszfunkció mellett jótékony hatású az exogén pajzsmirigyhormon-pótlás. Az irodalmi adatok alapján a szívelégtelenek alacsony szabad T₃ és T₄ szintje rosszabb túléléssel párosul (159), és több tanulmány szerint a pajzsmirigyhormon-pótlás ez esetben védő hatású. (160,161) Mindezek alapján, ha a súlyos szívelégtelen recipiensben preoperatív rendszeresen ellenőrizzük és szükség esetén megkezdjük a hormonpótlást, egy rendezett endokrin működés támogatja a beültetett szerv működését és a normális receptor szenzitivitás segíti a keringés adaptációját. Tudomásunk szerint korábban nem publikáltak a recipiensek pajzsmirigyhormon-pótlásáról szóló eredményeket.

Továbbá a krónikus súlyos szívelégtelen, szívatültetésre szoruló betegek nem ritkán kapnak olyan gyógyszereket, melyek befolyásolják a pajzsmirigyműködést. Ilyenek például a glükokortikoidok, a dopaminerg szerek vagy a szomatosztatin, melyek centrális TSH szupressziót okoznak, de ritkán jelentkezik klinikailag releváns hipotireózis mellettük. (100)

A végállapotú szívelégtelen populációban széles körben alkalmazott amidaron számos ismert pajzsmirigy működésre vonatkozó mellékhatással bír, mely a betegek 15-20%-ban megjelenik. (162,163) A betegek a terápia folyamán általában eutireoidok, de számos ártalmatlan laboreltérés mellett hipotireózis vagy amidaron indukálta tirotoxikózis előfordulhat. (106) Szívtranszplantált betegekben is leírtak krónikus amidaron terápia indukálta pajzsmirigy diszfunkciót, melynek a mortalitásban betöltött szerepéről eltérő eredményeket közöltek. (164,165) Az általunk vizsgált populációban nem találtunk összefüggést az amidaron szedés és a mortalitás között.

Az agyhalott donorok endokrin szubsztitúciójának szerepe a szervfunkciók megőrzésében továbbra is kérdéses a szakirodalomban. (166-168) A hipofízis hátsó lebenyének működészavara folytán csökkent vazopresszin elválasztás és következményes diabétesz inszipitusz viszonylag gyakori jelenség a donorkezelés során. Az elülső lebeny által termelt hormonok szintjének csökkenése, így a következményes hipotireózis és a kortizol alultermelés kevésbé kifejezett, ezen hormonok pótlásának szükségessége vitatott az irodalomban. (168-173)

A donorkezelés alatt alkalmazott endokrin szubsztitúció jelenleg a szoros glikémiás kontroll mellett a poliúriára, a következményes dehidrációra és hipernatrémiára fókuszál. Ezen tünetek megjelenése esetén a hatályos protokoll szerint dezmozopresszin vagy vazopresszin adása javasolt a donorszervek működésének megőrzése céljából. (33,174) A pajzsmirigyhormonok rutinszerű pótlása nem javasolt, ám mind az európai (33), mind az amerikai irányelv (99) szerint megfontolandó hemodinamikai instabilitás esetén, különösen potenciális szív donoroknál, akik csökkent ejekciós frakcióval bírnak. A legtöbb tiroxin pótlással foglalkozó tanulmány a donor keringési stabilitását, kardiális funkcióját, vagy a transzplantációra alkalmasnak ítélt donorszívek számának növekedését vizsgálta, eredményeik azonban ellentmondásosak voltak. (98,168,173,175-178) Kevés vizsgálat irányult a recipiensek túlélésére, ezek alapján a tiroxin pótlás előnyös, bár egyik sem volt randomizált vizsgálat. (173,179,180)

Novitzky, Cooper és munkatársaik több prospektív vizsgálatban arra az eredményre jutottak, hogy a pajzsmirigyhormon-pótlás javítja a donorok hemodinamikai stabilitását és a szervek korai funkcióját. (181) Nagy esetszámú retrospektív analízisük az átültetésre alkalmas szív graftok számának növekedése mellett a recipiensek egy hónapos és egy éves túlélésében is javulást találtak. (173)

Salim és munkatársai prospektív vizsgálatukban a fentiekhez hasonlóan, donor a pajzsmirigyhormon-pótlás hemodinamikai stabilizáló hatását erősítették meg. (178)

Rosendale és munkatársai nagy esetszámú retrospektív analíziseket végeztek a UNOS adatbázisokon. Ekkorra már meghonosodott az úgynevezett hármas hormon-reszuszcitáció, azaz a donorkezelésben elterjedten alkalmaztak szteroid, vazopresszin és pajzsmirigyhormon támogatást. Ezek eredményei szerint a transzplantációra alkalmas szervek száma szignifikánsan magasabb a hormonkezelésben részesült donorok esetében. (177) Továbbá jelentősen jobb kimenetelt értek el azon szívtranszplantált betegek

esetében, akik hormonpótlásban részesült donortól kapták a szervet: mind a harminc napos mortalitásuk, mind a korai graft diszfunkció előfordulása alacsonyabb volt esetükben. (179)

A fenti, nagyobb esetszámú vizsgálatok mellett számos szerző foglalkozott a kérdéssel. Egy 2012-ben megjelent szisztematikus összefoglaló közleményben Macdonald és munkacsoportja arra az eredményre jutott, hogy míg a retrospektív és esetsorozat vizsgálatok a pajzsmirigyhormon-pótlás jótékony hatását mutatták a donorok hemodinamikai stabilitását, illetve a transzplantációra alkalmas szervek számának növekedése tekintetében. A placebo-kontrollált, randomizált vizsgálatok azonban sem a donorok vazoaktív igényében, sem a szívindexük tekintetében nem mutattak szignifikáns különbséget. (98)

5.3. Limitációk

Vizsgálataink számos limitációval rendelkeznek. Elsőként említendő azok retrospektív volta, mely miatt kauzatív következtetések levonására nincs lehetőségünk. Másodsorban a vizsgált populáció egy centrumból került ki, a betegek létszáma nem kifejezetten nagy. Statisztikai elemzéseinket bootstrapping módszerrel elvégezve a fentiekkel egyező eredményeket kaptunk. Elmondható, hogy a klinikai forrásaink a perioperatív májdiszfunkció szerepének vizsgálatához megfelelő mennyiségű adatot tartalmaztak mind a perioperatív időszakból, mind a követési időből a retrospektív vizsgálatok elvégzéséhez. A májműködés vizsgálatába bevont adatok mindössze 9%-a hiányzott, 5% azon betegektől, akik az első 48 órában meghaltak.

A perioperatív pajzsmirigy diszfunkció vizsgálatához nem állt rendelkezésre megfelelő mennyiségű adat, a recipiensek mindössze 48%-ánál rögzítettek TSH, T₃, vagy T₄ értéket. A recipiensek és a donorok gyógyszerelése azonban maradéktalanul rögzítve volt a rendelkezésre dokumentációban.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

A szívtranszplantáció egy rendkívül nagy megterheléssel járó sebészi beavatkozás, melynek komoly hatása van számos szervrendszer működésére. Ezen betegek perioperatív gondozása rendkívüli kihívást jelent szövődménymentes esetekben is, melyet a társuló többszervi diszfunkció tovább bonyolít.

Jelen eredményeink szerint a perioperatív emelkedett transzamináz szintek és a májdiszfunkció rosszabb hosszú távú posztoperatív túléléssel társul. Fontos ezen paraméterek szoros monitorozása a posztoperatív szakban csakúgy, mint a transzplantáció előtt fennálló súlyos eltérések figyelembevétele a rizikóbecslésben és allokációs kérdések mérlegelésénél. A májdiszfunkció kezelésére számos lehetőség áll rendelkezésre (pl. májpótló kezelés, eritromicin, laktulóz, terlipresszin terápia, aminosav pótlás), ám ezek nem jelentenek hosszú távú megoldást. Ezen terápiák hatásának vizsgálata túlmutat a jelen értekezés keretein. Továbbá meglátásunk szerint a súlyos szívelégtelen betegekben jelentkező májdiszfunkció egyfajta funkcionális, érzékeny markere a szív működés rendkívül súlyos károsodásának, mely a hemodinamikai vagy echokardiográfias méréseknél érzékenyebben jelezheti a rossz prognózist. Ezek alapján felmerül, hogy a súlyos májdiszfunkciót mutató betegek preoperatív kivizsgálásában a májbiopsziának helye lenne.

A recipiensek l-tiroxin pótlásának vizsgálata alapján elmondható, hogy jobb hosszú távú túlélési eredményeket mutattak azon betegek, akiknél a pajzsmirigyhormon-pótlást már preoperatíván megkezdtük. Ez alapján feltételezhető, hogy ezek a súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek az alacsony T₃/T₄ szindróma késői, maladaptív fázisában vannak. A donorszerv működését az exogén adagolt l-tiroxin támogatja, rendezett endokrin állapotban kerül műtétre a beteg.

Továbbá eredményeink szerint a donor l-tiroxin szupplementációja is a recipiensek hosszabb túlélésével társul. Mindezek alapján megfontolandó az l-tiroxin alkalmazása a donorkezelés során.

Mindazonáltal hangsúlyozandó, hogy jelen eredmények önmagukban nem elegendőek. További prospektív, több centrumban végzett vizsgálatok szükségesek a felmerült kérdések, feltevések meggyőző igazolására, kauzatív és terápiás következtetések levonására, ennek megfelelően kutatócsoportunk is több prospektív vizsgálatot indított.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: Kutatásunkban a recipiensek perioperatív májdiszfunkciójának, illetve a recipiensek és a donorok pajzsmirigyhormon-pótlásának poszttranszplantációs túléléssel mutatott összefüggését vizsgáltuk.

Módszerek: A perioperatív májdiszfunkció retrospektív vizsgálatánál 209 konszekutív, felnőtt, szívátültetésen átesett beteg adatait vettük figyelembe, míg a perioperatív pajzsmirigyhormon-pótlás hatásának vizsgálatokor 266 betegét. Rögzítettük a betegek és a donorok széleskörű demográfiai és anamnesztikus adatait, perioperatív laboratóriumi, hemodinamikai és echokardiográfiai vizsgálati eredményeit, szövödményeiket és szervpótló kezelési igényüket, továbbá a donorkezelés alatt alkalmazott szteroid-, l-thyroxin és desmopresszin pótlást. Vizsgálataink elsődleges végpontja a hosszú távú össz mortalitás volt.

Eredmények: A preoperatív modMELD pontszám mellett a posztoperatív 4-7. napon mért maximális GOT és GPT mutatott független kapcsolatot a mortalitással (HR= 2,46, 95% CI: 1,09-5,55; p=0,031 és HR=2,41, 95% CI: 1,13-5,18; p=0,024). Szintén független kapcsolatot találtunk a bilirubin és a GOT érték preoperatív szinthez képest mutatott növekedése és a mortalitás között. A kórházi hazabocsátáskor mért magasabb modMELD pontszám (HR= 1,17, 95%CI= 1,09- 1,27; p <0,001), valamint a magasabb késői posztoperatív GOT érték is (HR= 1,002, 95%CI= 1,001-1,003; p <0,001) független kapcsolatot mutatott a halálozással. A recipiens preoperatív megkezdett l-tiroxin kezelése, és a donor l-tiroxin szupportációja független védőfaktornak mutatkozott a hosszú távú mortalitás tekintetében.

Következtetések: A preoperatív modMELD pontszám segítségünkre lehet szerv allokációs kérdések mérlegelésében, míg a posztoperatív transzamináz és bilirubin emelkedés érzékeny jelzője lehet a graft diszfunkció talaján létrejövő többszervi elégtelenségnek és a következményes magasabb mortalitásnak. Eredményeink szerint a preoperatív pajzsmirigyhormon-pótlás optimálisabb környezetet biztosíthat a graft működésének. A donoroknál tapasztalható kedvező eredményeink pedig egy régebb óta vitatott kérdés megválaszolásában nyújthatnak segítséget.

8. SUMMARY

Introduction: We have investigated the impact of the recipient's hepatic failure and recipient and donor preHTX l-thyroxin supplementation on mortality following cardiac transplantation.

Methods: We have retrospectively analysed the data of 206 and 266 patients undergoing orthotopic heart transplantation in the investigation of hepatic dysfunction and thyroid hormone supplementation, respectively. Donor and recipient demographic, perioperative laboratory, haemodynamic and echocardiographic data, medical history, perioperative adverse events, need for mechanical organ support were recorded and analysed. PreHTX and postdischarge standard and modified MELD scores were calculated. Our primary end-point was long-term mortality.

Results: Preoperative modMELD score and greater maximum GOT and GPT levels on 4th through 7th PO days were independently associated with greater mortality (HR= 2.46, 95% CI: 1.09-5.55; p=0.031 and HR=2.41, 95% CI: 1.13-5.18; p=0.024 for GOT and GPT, respectively). The differences between the baseline and the greatest bilirubin and AST levels were also independently associated with mortality. Among postdischarge parameters, modMELD score (HR=1.17, 95% CI: 1.09-1.27; p <0.001) and GOT levels were significantly associated with postdischarge mortality (HR=1.002, 95% CI: 1.001-1.003; p<0.001). Preoperatively initiated recipient and donor l-thyroxine substitution was associated with a significantly lower hazard for long-term mortality.

Conclusions: The preoperative modMELD score is a good predictor of mortality and may be used in graft allocation. The elevated transaminase and bilirubin levels in the early posttransplantation period are sensitive markers of graft dysfunction, subsequent multiorgan failure and mortality.

Based on the well described low T₃ levels in end-stage heart failure, our results comply with the aforementioned findings, suggesting that better conditions can be achieved for the graft by thyroid hormone support. Conflicting results has been reported regarding the hormone replacement of donors. Our results may indicate further prospective studies in cardiac donors.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. Global Burden of Disease Study GBD, Causes of Death Collaborators CoDC. (2017) Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 390(10100):1151-1210.
2. Cook JA, Shah KB, Quader MA, Cooke RH, Kasirajan V, Rao KK, Smallfield MC, Tchoukina I, Tang DG. (2015) The total artificial heart. *J Thorac Dis*, 7(12):2172-2180.
3. Sandhu AT, Woo YJ, Khush KK. (2019) Optimizing the Use of Heart Transplant in the United States. *JAMA*, 322(18):1772-1774.
4. Hsich EM. (2016) Matching the Market for Heart Transplantation. *Circ Heart Fail*, 9(4):e002679.
5. Országos Vérellátó Szolgálat OVSZ. Donációs, transzplantációs alapadatok. 2020; <http://www.ovsz.hu/oco/donacios-transzplantacios-alapadatok-2019>.
6. Eurotransplant. Active heart-only waiting list (at year-end) in 2019, by country, by characteristic. [online]. 2020; <http://statistics.eurotransplant.org/>. Accessed 20.01.2020, 2020.
7. Hartyanszky I, Horkay F, Huttl T, Fazekas L, Polos M, Daroczi L, Heltai K, Sax B, Becker D, Nemeth E, Merkely B, Szabolcs Z. (2018) [Evolution of the Hungarian adult heart transplantation program]. *Orv Hetil*, 159(46):1869-1875.
8. Colombo D, Ammirati E. (2011) Cyclosporine in transplantation - a history of converging timelines. *J Biol Regul Homeost Agents*, 25(4):493-504.
9. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Yusen RD, Stehlik J, International Society for H, Lung T. (2016) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *J Heart Lung Transplant*, 35(10):1158-1169.
10. Hartyanszky I, Koppanyi A, Szabolcs Z, Horkay F, Fazekas L, Huttl T, Polos M, Daroczi L, Koszegi A, Benke K, Toth R, Kovacs P, Barabas JI, Nemeth E, Edes IF, Merkely B. (2018) [The Semmelweis University extracorporeal membrane

- oxygenation program - 5 years' results and perspectives]. *Orv Hetil*, 159(46):1876-1881.
11. Szentmihalyi I, Barabas JI, Bali A, Kapus G, Tamas C, Sax B, Nemeth E, Polos M, Daroczi L, Koszegi A, Cao C, Benke K, Kovacs PB, Fazekas L, Szabolcs Z, Merkely B, Hartyanszky I. (2016) [Heart transplantation and long-term lvad support cost-effectiveness model]. *Magy Seb*, 69(4):186-193.
 12. Nemeth E, Kovacs E, Racz K, Soltesz A, Szigeti S, Kiss N, Csikos G, Koritsanszky KB, Berzsenyi V, Trembickij G, Fabry S, Prohaszka Z, Merkely B, Gal J. (2018) Impact of intraoperative cytokine adsorption on outcome of patients undergoing orthotopic heart transplantation-an observational study. *Clin Transplant*, 32(4):e13211.
 13. Alraies MC, Eckman P. (2014) Adult heart transplant: indications and outcomes. *J Thorac Dis*, 6(8):1120-1128.
 14. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, Danziger-Isakov L, Kirklin JK, Kirk R, Kushwaha SS, Lund LH, Potena L, Ross HJ, Taylor DO, Verschuuren EA, Zuckermann A, International Society for Heart Lung Transplantation Infectious Diseases C, International Society for Heart Lung Transplantation Pediatric Transplantation C, International Society for Heart Lung Transplantation Heart F, Transplantation C. (2016) The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*, 35(1):1-23.
 15. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL, American College of Cardiology F, American Heart Association Task Force on Practice G. (2013) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 62(16):e147-239.
 16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM,

- Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Group ESCSD. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37(27):2129-2200.
17. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. (1997) Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation*, 95(12):2660-2667.
 18. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, Anand I, Maggioni A, Burton P, Sullivan MD, Pitt B, Poole-Wilson PA, Mann DL, Packer M. (2006) The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*, 113(11):1424-1433.
 19. Bhagra SK, Pettit S, Parameshwar J. (2019) Cardiac transplantation: indications, eligibility and current outcomes. *Heart*, 105(3):252-260.
 20. Murray AW, Quinlan JJ, Blasiolo B, Adams P. Anesthesia for Heart, Lung and Heart-Lung Transplantation. In: Kaplan JA, Augoustides JGT, Manecke GR, Maus T, Reich DL, (szerk.), *Kaplan's cardiac anesthesia : for cardiac and noncardiac surgery*. Elsevier,, Philadelphia, PA, 2017: 974-993.
 21. Groves DS, Blum FE, Huffmyer JL, Kennedy JL, Ahmad HB, Durieux ME, Kern JA. (2014) Effects of early inhaled epoprostenol therapy on pulmonary artery pressure and blood loss during LVAD placement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 28(3):652-660.
 22. Crossley GH, Poole JE, Rozner MA, Asirvatham SJ, Cheng A, Chung MK, Ferguson TB, Jr., Gallagher JD, Gold MR, Hoyt RH, Irefin S, Kusumoto FM, Moorman LP, Thompson A. (2011) The Heart Rhythm Society (HRS)/American Society of Anesthesiologists (ASA) Expert Consensus Statement on the perioperative management of patients with implantable defibrillators, pacemakers and arrhythmia monitors: facilities and patient management this document was developed as a joint project with the American Society of Anesthesiologists

- (ASA), and in collaboration with the American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). *Heart Rhythm*, 8(7):1114-1154.
23. Kwak J, Majewski M, LeVan PT. (2018) Heart Transplantation in an Era of Mechanical Circulatory Support. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 32(1):19-31.
 24. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli L, McGiffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Uber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R, Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O'Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaecke J, International Society of H, Lung Transplantation G. (2010) The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 29(8):914-956.
 25. Shah KS, Kittleson MM, Kobashigawa JA. (2019) Updates on Heart Transplantation. *Curr Heart Fail Rep*, 16(5):150-156.
 26. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Goldfarb S, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Yusen RD, Stehlik J. (2015) The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report--2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*, 34(10):1244-1254.
 27. Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, LePrince P, Esmailian F, Luu M, Mancini D, Patel J, Razi R, Reichenspurner H, Russell S, Segovia J, Smedira N, Stehlik J, Wagner F, Consensus Conference p. (2014) Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 33(4):327-340.
 28. Patarroyo M, Simbaqueba C, Shrestha K, Starling RC, Smedira N, Tang WH, Taylor DO. (2012) Pre-operative risk factors and clinical outcomes associated with vasoplegia in recipients of orthotopic heart transplantation in the contemporary era. *J Heart Lung Transplant*, 31(3):282-287.

29. Neethling E, Moreno Garijo J, Mangalam TK, Badiwala MV, Billia P, Wasowicz M, Van Rensburg A, Slinger P. (2019) Intraoperative and Early Postoperative Management of Heart Transplantation: Anesthetic Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*.
30. Chan JL, Kobashigawa JA, Aintablian TL, Dimbil SJ, Perry PA, Patel JK, Kittleson MM, Czer LS, Zarrini P, Velleca A, Rush J, Arabia FA, Trento A, Esmailian F. (2018) Characterizing Predictors and Severity of Vasoplegia Syndrome After Heart Transplantation. *Ann Thorac Surg*, 105(3):770-777.
31. Shanmugam G. (2005) Vasoplegic syndrome--the role of methylene blue. *Eur J Cardiothorac Surg*, 28(5):705-710.
32. Dominguez-Gil B, Delmonico FL, Shaheen FA, Matesanz R, O'Connor K, Minina M, Muller E, Young K, Manyalich M, Chapman J, Kirste G, Al-Mousawi M, Coene L, Garcia VD, Gautier S, Hasegawa T, Jha V, Kwek TK, Chen ZK, Loty B, Costa AN, Nathan HM, Ploeg R, Reznik O, Rosendale JD, Tibell A, Tsoulfas G, Vathsala A, Noel L. (2011) The critical pathway for deceased donation: reportable uniformity in the approach to deceased donation. *Transpl Int*, 24(4):373-378.
33. EDQM. Guide to the quality and safety of organs for transplantation. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM); 2018.
34. Boucek MM, Mashburn C, Dunn SM, Frizell R, Edwards L, Pietra B, Campbell D, Denver Children's Pediatric Heart Transplant T. (2008) Pediatric heart transplantation after declaration of cardiocirculatory death. *N Engl J Med*, 359(7):709-714.
35. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, Chew HC, Gao L, Doyle A, Hicks M, Kumarasinghe G, Soto C, Dinale A, Cartwright B, Nair P, Granger E, Jansz P, Jabbour A, Kotlyar E, Keogh A, Hayward C, Graham R, Spratt P, Macdonald P. (2015) Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *Lancet*, 385(9987):2585-2591.
36. Garcia Saez D, Bowles CT, Mohite PN, Zych B, Maunz O, Popov AF, Hurtado A, Raj B, Rahman-Haley S, Banner N, Simon AR. (2016) Heart transplantation

- after donor circulatory death in patients bridged to transplant with implantable left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant*, 35(10):1255-1260.
37. Messer SJ, Axell RG, Colah S, White PA, Ryan M, Page AA, Parizkova B, Valchanov K, White CW, Freed DH, Ashley E, Dunning J, Goddard M, Parameshwar J, Watson CJ, Krieg T, Ali A, Tsui S, Large SR. (2016) Functional assessment and transplantation of the donor heart after circulatory death. *J Heart Lung Transplant*, 35(12):1443-1452.
 38. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, Neuberger J, Ploeg R. (2016) New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int*, 29(7):749-759.
 39. Messer S, Page A, Axell R, Berman M, Hernandez-Sanchez J, Colah S, Parizkova B, Valchanov K, Dunning J, Pavlushkov E, Balasubramanian SK, Parameshwar J, Omar YA, Goddard M, Pettit S, Lewis C, Kydd A, Jenkins D, Watson CJ, Sudarshan C, Catarino P, Findlay M, Ali A, Tsui S, Large SR. (2017) Outcome after heart transplantation from donation after circulatory-determined death donors. *J Heart Lung Transplant*, 36(12):1311-1318.
 40. Trivedi JR, Cheng A, Ising M, Lenneman A, Birks E, Slaughter MS. (2016) Heart Transplant Survival Based on Recipient and Donor Risk Scoring: A UNOS Database Analysis. *ASAIO J*, 62(3):297-301.
 41. Szentágothai J, Réthelyi M. *Funkcionális anatómia*. Medicina, Budapest, 2006: 1052-1076.
 42. Fonyó A. A tápcsatorna szekréciós funkciói. In: Fonyó A, Ligeti E, (szerk.), *Az orvosi élettan tankönyve*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2008: 399-420.
 43. Auer J. (2013) What does the liver tell us about the failing heart? *Eur Heart J*, 34(10):711-714.
 44. Moller S, Bernardi M. (2013) Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J*, 34(36):2804-2811.
 45. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. (2002) The liver in heart failure. *Clin Liver Dis*, 6(4):947-967, viii-ix.
 46. Waseem N, Chen PH. (2016) Hypoxic Hepatitis: A Review and Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol*, 4(3):263-268.

47. Herold G. *Belgyógyászat. B+V (medical&technical)*, Budapest, 2007: 479-521., 690-704.
48. Birrer R, Takuda Y, Takara T. (2007) Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern Med*, 46(14):1063-1070.
49. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, Schellongowski P, Angermayr B, Kitzberger R, Warszawska J, Holzinger U, Schenk P, Madl C. (2009) Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 35(8):1397-1405.
50. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, Khan S, Kwasny MJ, Fought AJ, Maggioni AP, Swedberg K, Konstam MA, Zannad F, Gheorghiade M, investigators Et. (2012) Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*, 14(3):302-311.
51. Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G. (1995) Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology*, 21(5):1238-1247.
52. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB, Investigators C. (2009) Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail*, 11(2):170-177.
53. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33(2):464-470.
54. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R, United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score C. (2003) Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124(1):91-96.
55. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. (2000) A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31(4):864-871.

56. Szygula-Jurkiewicz B, Zakliczynski M, Andrejczuk M, Moscinski M, Zembala M. (2014) The Model for End-Stage Liver Disease (MELD) can predict outcomes in ambulatory patients with advanced heart failure who have been referred for cardiac transplantation evaluation. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*, 11(2):178-181.
57. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ, Fisher RA. (2007) MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl*, 13(1):30-37.
58. Chokshi A, Cheema FH, Schaeffle KJ, Jiang J, Collado E, Shahzad K, Khawaja T, Farr M, Takayama H, Naka Y, Mancini DM, Schulze PC. (2012) Hepatic dysfunction and survival after orthotopic heart transplantation: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Heart Lung Transplant*, 31(6):591-600.
59. Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B, Ribeiro MO, Fonseca TL, Fernandes GW, Bocco B. (2019) Paradigms of Dynamic Control of Thyroid Hormone Signaling. *Endocr Rev*, 40(4):1000-1047.
60. Fonyó Attila LE. A pajzsmirigy működése. In: Fonyó Attila LE, (szerk.), *Az orvosi élettan tankönyve*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, Hungary, 2008:
61. Maiden MJ, Torpy DJ. (2019) Thyroid Hormones in Critical Illness. *Crit Care Clin*, 35(2):375-388.
62. Leövey A. A pajzsmirigy betegségei. In: Tulassay Z, (szerk.), *A belgyógyászat alapjai*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2007: 1395-1407.
63. Van den Berghe G. (2014) Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid*, 24(10):1456-1465.
64. Klein I. (1990) Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med*, 88(6):631-637.
65. Ranasinghe AM, Bonser RS. (2010) Thyroid hormone in cardiac surgery. *Vascul Pharmacol*, 52(3-4):131-137.
66. Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. (2011) Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr Rev*, 32(5):670-693.

67. Boonen E, Van den Berghe G. (2014) Endocrine responses to critical illness: novel insights and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(5):1569-1582.
68. Langouche L, Vander Perre S, Marques M, Boelen A, Wouters PJ, Casaer MP, Van den Berghe G. (2013) Impact of early nutrient restriction during critical illness on the nonthyroidal illness syndrome and its relation with outcome: a randomized, controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(3):1006-1013.
69. Van den Berghe GH. (1998) Acute and prolonged critical illness are two distinct neuroendocrine paradigms. *Verh K Acad Geneeskd Belg*, 60(6):487-518; discussion 518-420.
70. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. (2003) Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(7):3202-3211.
71. Romijn JA, Wiersinga WM. (1990) Decreased nocturnal surge of thyrotropin in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 70(1):35-42.
72. Docter R, van Toor H, Krenning EP, de Jong M, Hennemann G. (1993) Free thyroxine assessed with three assays in sera of patients with nonthyroidal illness and of subjects with abnormal concentrations of thyroxine-binding proteins. *Clin Chem*, 39(8):1668-1674.
73. Van den Berghe G, de Zegher F, Veldhuis JD, Wouters P, Gouwy S, Stockman W, Weekers F, Schetz M, Lauwers P, Bouillon R, Bowers CY. (1997) Thyrotrophin and prolactin release in prolonged critical illness: dynamics of spontaneous secretion and effects of growth hormone-secretagogues. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 47(5):599-612.
74. Boelen A, Kwakkel J, Thijssen-Timmer DC, Alkemade A, Fliers E, Wiersinga WM. (2004) Simultaneous changes in central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in lipopolysaccharide-induced acute illness in mice. *J Endocrinol*, 182(2):315-323.
75. Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, Swaab DF. (1997) Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(12):4032-4036.

76. Faglia G, Ferrari C, Beck-Peccoz P, Spada A, Travaglini P, Ambrosi B. (1973) Reduced plasma thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone after dexamethasone administration in normal subjects. *Horm Metab Res*, 5(4):289-292.
77. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. (1994) Dopamine and the sick euthyroid syndrome in critical illness. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 41(6):731-737.
78. Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. (2005) Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(8):4559-4565.
79. Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F, Wouters P, Bowers CY, Iranmanesh A, Veldhuis JD, Bouillon R. (2002) The combined administration of GH-releasing peptide-2 (GHRP-2), TRH and GnRH to men with prolonged critical illness evokes superior endocrine and metabolic effects compared to treatment with GHRP-2 alone. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 56(5):655-669.
80. Bello G, Pennisi MA, Montini L, Silva S, Maviglia R, Cavallaro F, Bianchi A, De Marinis L, Antonelli M. (2009) Nonthyroidal illness syndrome and prolonged mechanical ventilation in patients admitted to the ICU. *Chest*, 135(6):1448-1454.
81. Plikat K, Langgartner J, Buettner R, Bollheimer LC, Woenckhaus U, Scholmerich J, Wrede CE. (2007) Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism*, 56(2):239-244.
82. Ray DC, Macduff A, Drummond GB, Wilkinson E, Adams B, Beckett GJ. (2002) Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Med*, 28(9):1301-1308.
83. Rothwell PM, Lawler PG. (1995) Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med*, 23(1):78-83.
84. Chinga-Alayo E, Villena J, Evans AT, Zimic M. (2005) Thyroid hormone levels improve the prediction of mortality among patients admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*, 31(10):1356-1361.
85. Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M, Walden JA. (1990) Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 16(1):91-95.

86. Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, Steimle A, Goldhaber JI, Child JS, Chopra IJ, Moriguchi JD, Hage A. (1998) Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 81(4):443-447.
87. Pingitore A, Galli E, Barison A, Iervasi A, Scarlattini M, Nucci D, L'Abbate A, Mariotti R, Iervasi G. (2008) Acute effects of triiodothyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(4):1351-1358.
88. Novitzky D, Human PA, Cooper DK. (1988) Inotropic effect of triiodothyronine following myocardial ischemia and cardiopulmonary bypass: an experimental study in pigs. *Ann Thorac Surg*, 45(1):50-55.
89. Novitzky D, Matthews N, Shawley D, Cooper DK, Zuhdi N. (1991) Triiodothyronine in the recovery of stunned myocardium in dogs. *Ann Thorac Surg*, 51(1):10-16; discussion 16-17.
90. Pantos C, Malliopolou V, Paizis I, Moraitis P, Mourouzis I, Tzeis S, Karamanoli E, Cokkinos DD, Carageorgiou H, Varonos D, Cokkinos DV. (2003) Thyroid hormone and cardioprotection: study of p38 MAPK and JNKs during ischaemia and at reperfusion in isolated rat heart. *Mol Cell Biochem*, 242(1-2):173-180.
91. Pantos C, Mourouzis I, Saranteas T, Clave G, Ligeret H, Noack-Fraissignes P, Renard PY, Massonneau M, Perimenis P, Spanou D, Kostopanagiotou G, Cokkinos DV. (2009) Thyroid hormone improves postischaemic recovery of function while limiting apoptosis: a new therapeutic approach to support hemodynamics in the setting of ischaemia-reperfusion? *Basic Res Cardiol*, 104(1):69-77.
92. Chen YF, Kobayashi S, Chen J, Redetzke RA, Said S, Liang Q, Gerdes AM. (2008) Short term triiodo-L-thyronine treatment inhibits cardiac myocyte apoptosis in border area after myocardial infarction in rats. *J Mol Cell Cardiol*, 44(1):180-187.
93. Novitzky D, Cooper DK, Barton CI, Greer A, Chaffin J, Grim J, Zuhdi N. (1989) Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 98(5 Pt 2):972-977; discussion 977-978.

94. Vavouranakis I, Sanoudos G, Manios A, Kalogeropoulou K, Sitaras K, Kokkinos C. (1994) Triiodothyronine administration in coronary artery bypass surgery: effect on hemodynamics. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 35(5):383-389.
95. Spratt DI, Frohnauer M, Cyr-Alves H, Kramer RS, Lucas FL, Morton JR, Cox DF, Becker K, Devlin JT. (2007) Physiological effects of nonthyroidal illness syndrome in patients after cardiac surgery. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293(1):E310-315.
96. Kaptein EM, Sanchez A, Beale E, Chan LS. (2010) Clinical review: Thyroid hormone therapy for postoperative nonthyroidal illnesses: a systematic review and synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(10):4526-4534.
97. Teiger E, Menasche P, Mansier P, Chevalier B, Lajeunie E, Bloch G, Piwnica A. (1993) Triiodothyronine therapy in open-heart surgery: from hope to disappointment. *Eur Heart J*, 14(5):629-633.
98. Macdonald PS, Aneman A, Bhonagiri D, Jones D, O'Callaghan G, Silvester W, Watson A, Dobb G. (2012) A systematic review and meta-analysis of clinical trials of thyroid hormone administration to brain dead potential organ donors. *Crit Care Med*, 40(5):1635-1644.
99. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, Malinoski D, Ahya VN, Angel L, Byrnes MC, DeVita MA, Grissom TE, Halpern SD, Nakagawa TA, Stock PG, Sudan DL, Wood KE, Anillo SJ, Bleck TP, Eidbo EE, Fowler RA, Glazier AK, Gries C, Hasz R, Herr D, Khan A, Landsberg D, Lebovitz DJ, Levine DJ, Mathur M, Naik P, Niemann CU, Nunley DR, O'Connor KJ, Pelletier SJ, Rahman O, Ranjan D, Salim A, Sawyer RG, Shafer T, Sonneti D, Spiro P, Valapour M, Vikraman-Sushama D, Whelan TP, Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Donor Management Task F. (2015) Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. *Crit Care Med*, 43(6):1291-1325.
100. Haugen BR. (2009) Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 23(6):793-800.

101. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, Ranft U, Schmidt FW, Hesch RD, von zur Muhlen A. (1989) The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 121(1):95-100.
102. Rubello D, Sonino N, Casara D, Girelli ME, Busnardo B, Boscaro M. (1992) Acute and chronic effects of high glucocorticoid levels on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in man. *J Endocrinol Invest*, 15(6):437-441.
103. Alkemade A, Unmehopa UA, Wiersinga WM, Swaab DF, Fliers E. (2005) Glucocorticoids decrease thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid expression in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(1):323-327.
104. Samuels MH, Henry P, Ridgway EC. (1992) Effects of dopamine and somatostatin on pulsatile pituitary glycoprotein secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 74(1):217-222.
105. Thorne SA, Barnes I, Cullinan P, Somerville J. (1999) Amiodarone-associated thyroid dysfunction: risk factors in adults with congenital heart disease. *Circulation*, 100(2):149-154.
106. Jabrocka-Hybel A, Bednarczyk T, Bartalena L, Pach D, Ruchala M, Kaminski G, Kostecka-Matyja M, Hubalewska-Dydejczyk A. (2015) Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol*, 66(2):176-186.
107. Harjai KJ, Licata AA. (1997) Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med*, 126(1):63-73.
108. Mosher MC. (2011) Amiodarone-induced hypothyroidism and other adverse effects. *Dimens Crit Care Nurs*, 30(2):87-93.
109. Capel I, Tasa-Vinyals E, Cano-Palomares A, Berges-Raso I, Albert L, Rigla M, Caixas A. (2017) Takotsubo cardiomyopathy in amiodarone-induced hyperthyroidism. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2017.
110. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w. (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. *Crit Care*, 8(4):R204-212.

111. O'Brien SM, Feng L, He X, Xian Y, Jacobs JP, Badhwar V, Kurlansky PA, Furnary AP, Cleveland JC, Jr., Lobdell KW, Vassileva C, Wyler von Ballmoos MC, Thourani VH, Rankin JS, Edgerton JR, D'Agostino RS, Desai ND, Edwards FH, Shahian DM. (2018) The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 2-Statistical Methods and Results. *Ann Thorac Surg*, 105(5):1419-1428.
112. Ortoleva J, Shapeton A, Vanneman M, Dalia AA. (2019) Vasoplegia During Cardiopulmonary Bypass: Current Literature and Rescue Therapy Options. *J Cardiothorac Vasc Anesth*.
113. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. (2008) Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*, 359(10):1018-1026.
114. Mancini D, Lietz K. (2010) Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation*, 122(2):173-183.
115. Carnero-Alcazar M, Silva Guisasola JA, Reguillo Lacruz FJ, Maroto Castellanos LC, Cobiella Carnicer J, Villagran Medinilla E, Tejerina Sanchez T, Rodriguez Hernandez JE. (2013) Validation of EuroSCORE II on a single-centre 3800 patient cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 16(3):293-300.
116. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. (1989) A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation*, 79(6 Pt 2):I3-12.
117. Geissler HJ, Holzl P, Marohl S, Kuhn-Regnier F, Mehlhorn U, Sudkamp M, de Vivie ER. (2000) Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg*, 17(4):400-406.
118. Correale M, Ieva R, Pappalardo F, Santoro F, De Bonis M, Di Biase M. (2013) Gastrointestinal bleeding and coagulation disorders in a patient with left-ventricular assist device. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 14(2):173-174.
119. Yang JA, Kato TS, Shulman BP, Takayama H, Farr M, Jorde UP, Mancini DM, Naka Y, Schulze PC. (2012) Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: Use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD eXcluding INR (MELD-XI) scoring system. *J Heart Lung Transplant*, 31(6):601-610.

120. Sern Lim H. (2016) Baseline MELD-XI score and outcome from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support for acute decompensated heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 5(7):82-88.
121. Matthews JC, Pagani FD, Haft JW, Koelling TM, Naftel DC, Aaronson KD. (2010) Model for end-stage liver disease score predicts left ventricular assist device operative transfusion requirements, morbidity, and mortality. *Circulation*, 121(2):214-220.
122. Bonde P, Ku NC, Genovese EA, Bermudez CA, Bhama JK, Ciarleglio MM, Cong X, Teuteberg JJ, Kormos RL. (2012) Model for end-stage liver disease score predicts adverse events related to ventricular assist device therapy. *Ann Thorac Surg*, 93(5):1541-1547; discussion 1547-1548.
123. Bonet LA. (2003) Predictors of mortality following heart transplantation: Spanish Registry of Heart Transplantation 1984-2001. *Transplant Proc*, 35(5):1946-1950.
124. Deo SV, Al-Kindi SG, Altarabsheh SE, Hang D, Kumar S, Ginwalla MB, ElAmm CA, Sareyyupoglu B, Medalion B, Oliveira GH, Park SJ. (2016) Model for end-stage liver disease excluding international normalized ratio (MELD-XI) score predicts heart transplant outcomes: Evidence from the registry of the United Network for Organ Sharing. *J Heart Lung Transplant*, 35(2):222-227.
125. Grimm JC, Shah AS, Magruder JT, Kilic A, Valero V, 3rd, Dungan SP, Tedford RJ, Russell SD, Whitman GJ, Sciortino CM. (2015) MELD-XI Score Predicts Early Mortality in Patients After Heart Transplantation. *Ann Thorac Surg*, 100(5):1737-1743.
126. Healy AH, Stehlik J, Edwards LB, McKellar SH, Drakos SG, Selzman CH. (2016) Predictors of 30-day post-transplant mortality in patients bridged to transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices--An analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Transplant Registry. *J Heart Lung Transplant*, 35(1):34-39.
127. Hsu RB, Lin FY, Chen RJ, Chou NK, Ko WJ, Chi NH, Wang SS, Chu SH. (2007) Incidence, risk factors, and prognosis of postoperative hyperbilirubinemia after heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 32(6):917-922.
128. Lebray P, Varnous S, Pascale A, Leger P, Luyt CE, Ratziu V, Munteanu M, Ould Amar S, Thabut D, Chastre J, Pavie A, Poynard T, Leprince P. (2018) Predictive

- value of liver damage for severe early complications and survival after heart transplantation: A retrospective analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 42(5):416-426.
129. Murtuza B, Hermuzi A, Crossland DS, Parry G, Lord S, Hudson M, Chaudhari MP, Haynes S, O'Sullivan JJ, Hasan A. (2017) Impact of mode of failure and end-organ dysfunction on the survival of adult Fontan patients undergoing cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 51(1):135-141.
 130. Ortiz-Bautista C, Garcia-Cosio MD, Lora-Pablos D, Ponz-de Antonio I, Rodriguez-Chaverri A, Moran-Fernandez L, de Juan-Baguda J, Perez-de la Sota E, Cortina-Romero JM, Arribas-Ynsaurriaga F, Delgado-Jimenez JF. (2018) Predicting Short- and Long-Term Outcomes in Adult Heart Transplantation: Clinical Utility of MELD-XI Score. *Transplant Proc*, 50(10):3710-3714.
 131. Singh TP, Almond CS, Semigran MJ, Piercey G, Gauvreau K. (2012) Risk prediction for early in-hospital mortality following heart transplantation in the United States. *Circ Heart Fail*, 5(2):259-266.
 132. Vanhuyse F, Maureira P, Mattei MF, Laurent N, Folliguet T, Villemot JP. (2013) Use of the model for end-stage liver disease score for guiding clinical decision-making in the selection of patients for emergency cardiac transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 44(1):134-138.
 133. Bhamra JK, Shulman J, Bermudez CA, Bansal A, Ramani R, Teuteberg JJ, Shullo M, McNamara DM, Kormos RL, Toyoda Y. (2013) Heart transplantation for adults with congenital heart disease: results in the modern era. *J Heart Lung Transplant*, 32(5):499-504.
 134. Farr M, Mitchell J, Lippel M, Kato TS, Jin Z, Ippolito P, Dove L, Jorde UP, Takayama H, Emond J, Naka Y, Mancini D, Lefkowitz JH, Schulze PC. (2015) Combination of liver biopsy with MELD-XI scores for post-transplant outcome prediction in patients with advanced heart failure and suspected liver dysfunction. *J Heart Lung Transplant*, 34(7):873-882.
 135. Kato TS, Cheema FH, Yang J, Kawano Y, Takayama H, Naka Y, Farr M, Lederer DJ, Baldwin MR, Jin Z, Homma S, Mancini DM, Schulze PC. (2013) Preoperative serum albumin levels predict 1-year postoperative survival of patients undergoing heart transplantation. *Circ Heart Fail*, 6(4):785-791.

136. Lewis M, Ginns J, Schulze C, Lippel M, Chai P, Bacha E, Mancini D, Rosenbaum M, Farr M. (2016) Outcomes of Adult Patients With Congenital Heart Disease After Heart Transplantation: Impact of Disease Type, Previous Thoracic Surgeries, and Bystander Organ Dysfunction. *J Card Fail*, 22(7):578-582.
137. Szygula-Jurkiewicz B, Zakliczynski M, Szczurek W, Nadziakiewicz P, Gasior M, Zembala M. (2016) Predictive Value of the Model for End-Stage Liver Disease Score Excluding International Normalized Ratio One Year After Orthotopic Heart Transplantation. *Transplant Proc*, 48(5):1703-1707.
138. Wang MJ, Chao A, Huang CH, Tsai CH, Lin FY, Wang SS, Liu CC, Chu SH. (1994) Hyperbilirubinemia after cardiac operation. Incidence, risk factors, and clinical significance. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 108(3):429-436.
139. Styczynski G, Milewska A, Marczevska M, Sobieraj P, Sobczynska M, Dabrowski M, Kuch-Wocial A, Szmigielski C. (2016) Echocardiographic Correlates of Abnormal Liver Tests in Patients with Exacerbation of Chronic Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr*, 29(2):132-139.
140. Szygula-Jurkiewicz B, Nadziakiewicz P, Zakliczynski M, Szczurek W, Chraponski J, Zembala M, Gasior M. (2016) Predictive Value of Hepatic and Renal Dysfunction Based on the Models for End-Stage Liver Disease in Patients With Heart Failure Evaluated for Heart Transplant. *Transplant Proc*, 48(5):1756-1760.
141. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, Seronde MF, Kivikko M, Laribi S, Paugamburtz C, Cai D, Pohjanjousi P, Laterre PF, Deye N, Poder P, Cohen-Solal A, Mebazaa A. (2013) Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J*, 34(10):742-749.
142. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zuckerman E, Yeshurun D. (2000) Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J*, 140(1):111-120.
143. Cogger VC, Fraser R, Le Couteur DG. (2003) Liver dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol*, 91(11):1399.
144. Givertz MM. (2015) Assessing the liver to predict outcomes in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 34(7):869-872.

145. Batin P, Wickens M, McEntegart D, Fullwood L, Cowley AJ. (1995) The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J*, 16(11):1613-1618.
146. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. (2000) Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med*, 109(2):109-113.
147. Olsson R, Hermodsson S, Roberts D, Waldenstrom J. (1984) Hepatic dysfunction after open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*, 18(3):217-222.
148. Michalopoulos A, Alivizatos P, Geroulanos S. (1997) Hepatic dysfunction following cardiac surgery: determinants and consequences. *Hepatology*, 44(15):779-783.
149. Hosotsubo KK, Nishimura M, Nishimura S. (2000) Hyperbilirubinaemia after major thoracic surgery: comparison between open-heart surgery and oesophagectomy. *Crit Care*, 4(3):180-187.
150. Correale M, Tarantino N, Petrucci R, Tricarico L, Laonigro I, Di Biase M, Brunetti ND. (2018) Liver disease and heart failure: Back and forth. *Eur J Intern Med*, 48:25-34.
151. Blendis L, Wong F. (2001) The hyperdynamic circulation in cirrhosis: an overview. *Pharmacol Ther*, 89(3):221-231.
152. Moller S, Henriksen JH. (1997) Circulatory abnormalities in cirrhosis with focus on neurohumoral aspects. *Semin Nephrol*, 17(6):505-519.
153. Klein I, Ojamaa K. (2001) Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*, 344(7):501-509.
154. Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, Veldhuis JD, Wouters P, Schetz M, Verwaest C, Van der Vorst E, Lauwers P, Bouillon R, Bowers CY. (1998) Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(2):309-319.
155. Mebis L, Debaveye Y, Ellger B, Derde S, Ververs EJ, Langouche L, Darras VM, Fliers E, Visser TJ, Van den Berghe G. (2009) Changes in the central component of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in a rabbit model of prolonged critical illness. *Crit Care*, 13(5):R147.

156. Bossone E, Arcopinto M, Iacoviello M, Triggiani V, Cacciatore F, Maiello C, Limongelli G, Masarone D, Perticone F, Sciacqua A, Perrone-Filardi P, Mancini A, Volterrani M, Vriz O, Castello R, Passantino A, Campo M, Modesti PA, De Giorgi A, Monte I, Puzzo A, Ballotta A, Caliendo L, D'Assante R, Marra AM, Salzano A, Suzuki T, Cittadini A, Investigators T. (2018) Multiple hormonal and metabolic deficiency syndrome in chronic heart failure: rationale, design, and demographic characteristics of the T.O.S.CA. Registry. *Intern Emerg Med*, 13(5):661-671.
157. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, L'Abbate A, Donato L. (2003) Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*, 107(5):708-713.
158. Opasich C, Pacini F, Ambrosino N, Riccardi PG, Febo O, Ferrari R, Cobelli F, Tavazzi L. (1996) Sick euthyroid syndrome in patients with moderate-to-severe chronic heart failure. *Eur Heart J*, 17(12):1860-1866.
159. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. (2005) Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med*, 118(2):132-136.
160. Pingitore A, Iervasi G. (2005) Thyroid (dys)function in heart failure: is it a potential target for medical treatment? *Vasc Health Risk Manag*, 1(2):97-100.
161. Kozdag G, Ural D, Vural A, Agacdiken A, Kahraman G, Sahin T, Ural E, Komsuoglu B. (2005) Relation between free triiodothyronine/free thyroxine ratio, echocardiographic parameters and mortality in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, 7(1):113-118.
162. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. (1998) Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart*, 79(2):121-127.
163. Piepoli M, Villani GQ, Ponikowski P, Wright A, Flather MD, Coats AJ. (1998) Overview and meta-analysis of randomised trials of amiodarone in chronic heart failure. *Int J Cardiol*, 66(1):1-10.
164. Cooper LB, Mentz RJ, Edwards LB, Wilk AR, Rogers JG, Patel CB, Milano CA, Hernandez AF, Stehlik J, Lund LH. (2017) Amiodarone use in patients listed for

- heart transplant is associated with increased 1-year post-transplant mortality. *J Heart Lung Transplant*, 36(2):202-210.
165. Rivinius R, Helmschrott M, Ruhparwar A, Schmack B, Erbel C, Gleissner CA, Akhavanpoor M, Frankenstein L, Darche FF, Schweizer PA, Thomas D, Ehlermann P, Bruckner T, Katus HA, Doesch AO. (2016) Long-term use of amiodarone before heart transplantation significantly reduces early post-transplant atrial fibrillation and is not associated with increased mortality after heart transplantation. *Drug Des Devel Ther*, 10:677-686.
 166. Gramm HJ, Meinhold H, Bickel U, Zimmermann J, von Hammerstein B, Keller F, Dennhardt R, Voigt K. (1992) Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation*, 54(5):851-857.
 167. Smith M. (2004) Physiologic changes during brain stem death--lessons for management of the organ donor. *J Heart Lung Transplant*, 23(9 Suppl):S217-222.
 168. Venkateswaran RV, Steeds RP, Quinn DW, Nightingale P, Wilson IC, Mascaro JG, Thompson RD, Townend JN, Bonser RS. (2009) The haemodynamic effects of adjunctive hormone therapy in potential heart donors: a prospective randomized double-blind factorially designed controlled trial. *Eur Heart J*, 30(14):1771-1780.
 169. Dupuis S, Amiel JA, Desgroseilliers M, Williamson DR, Thiboutot Z, Serri K, Perreault MM, Marsolais P, Frenette AJ. (2014) Corticosteroids in the management of brain-dead potential organ donors: a systematic review. *Br J Anaesth*, 113(3):346-359.
 170. Kutsogiannis DJ, Pagliarello G, Doig C, Ross H, Shemie SD. (2006) Medical management to optimize donor organ potential: review of the literature. *Can J Anaesth*, 53(8):820-830.
 171. Pinsard M, Ragot S, Mertes PM, Bleichner JP, Zitouni S, Cook F, Pierrot M, Dube L, Menguy E, Lefevre LM, Escaravage L, Dequin PF, Vignon P, Pichon N. (2014) Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. *Crit Care*, 18(4):R158.
 172. Wood KE, Becker BN, McCartney JG, D'Alessandro AM, Coursin DB. (2004) Care of the potential organ donor. *N Engl J Med*, 351(26):2730-2739.

173. Novitzky D, Mi Z, Sun Q, Collins JF, Cooper DK. (2014) Thyroid hormone therapy in the management of 63,593 brain-dead organ donors: a retrospective analysis. *Transplantation*, 98(10):1119-1127.
174. Plurad DS, Bricker S, Falor A, Neville A, Bongard F, Putnam B. (2012) Donor hormone and vasopressor therapy: closing the gap in a transplant organ shortage. *J Trauma Acute Care Surg*, 73(3):689-694.
175. Buchanan IA, Mehta VA. (2018) Thyroid hormone resuscitation after brain death in potential organ donors: A primer for neurocritical care providers and narrative review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*, 165:96-102.
176. Goarin JP, Cohen S, Riou B, Jacquens Y, Guesde R, Le Bret F, Aurengo A, Coriat P. (1996) The effects of triiodothyronine on hemodynamic status and cardiac function in potential heart donors. *Anesth Analg*, 83(1):41-47.
177. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chabalewski FL, Zaroff JG, Garrity ER, Delmonico FL, Rosengard BR. (2003) Aggressive pharmacologic donor management results in more transplanted organs. *Transplantation*, 75(4):482-487.
178. Salim A, Vassiliu P, Velmahos GC, Sava J, Murray JA, Belzberg H, Asensio JA, Demetriades D. (2001) The role of thyroid hormone administration in potential organ donors. *Arch Surg*, 136(12):1377-1380.
179. Rosendale JD, Kauffman HM, McBride MA, Chabalewski FL, Zaroff JG, Garrity ER, Delmonico FL, Rosengard BR. (2003) Hormonal resuscitation yields more transplanted hearts, with improved early function. *Transplantation*, 75(8):1336-1341.
180. Jeevanandam V. (1997) Triiodothyronine: spectrum of use in heart transplantation. *Thyroid*, 7(1):139-145.
181. Novitzky D, Cooper DK, Chaffin JS, Greer AE, DeBault LE, Zuhdi N. (1990) Improved cardiac allograft function following triiodothyronine therapy to both donor and recipient. *Transplantation*, 49(2):311-316.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

10.1. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

1. Holndonner-Kirst E, Nagy A, Czobor NR, Fazekas L, Dohan O, Kertai MD, Lex DJ, Sax B, Hartyanszky I, Merkely B, Gál J, Székely A. (2019) The impact of l-thyroxine treatment of donors and recipients on postoperative outcomes after heart transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 33(6):1629-35.

2. Holndonner-Kirst E, Nagy A, Czobor NR, Fazekas L, Lex DJ, Sax B, Hartyanszky I, Merkely B, Gál J, Székely A. (2018) Higher transaminase levels in the postoperative period after orthotopic heart transplantation are associated with worse survival. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 32(4):1711-18.

3. Nagy A, Holndonner-Kirst E, Eke Cs, Kertai MD, Fazekas L, Benke K, Pólos M, Szabolcs Z, Hartyánszky I, Gál J, Merkely B, Székely A. (2020) Model for End-Stage Liver Disease Scores in Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Int J Artif Organs*, 2020 Febr 25. Published Online Ahead of Print

10.2. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

1. Czobor NR, Lehot JJ, Holndonner-Kirst E, Tully PJ, Gál J, Székely A. (2019) Frailty in patients undergoing vascular surgery: a narrative review of current evidence. *Ther Clin Risk Manag.* 15: 1217-32.

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Munkámat rengetegen segítették, így eme köszönetnyilvánítás a legnagyobb igyekezetem ellenére sem lehet teljes.

Doktori tanulmányaim kezdetétől támogató témavezetőm Székely Andrea Docens Asszony. Ő mindig kész volt szakmai és emberi segítséget, meghallgatást nyújtani. Nagyon hálás vagyok érte!

Munkacsoportunk tagjainak, az Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika és a Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika dolgozóinak önzetlen segítsége nélkül ez a munka nem készülhetett volna el. A csapatmunka a nehezebb pillanatokban, megtorpanások esetén is átsegített és hitet, készíttést adott a folytatáshoz. Nagyon köszönöm mindezt! Külön köszönettel tartozom munkahelyi vezetőimnek a szakmai és emberi támogatásért, megértő biztatásért!

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm a családom segítségét! Szüleimnek és nagyszüleimnek azt, hogy szorgalomra, analitikus gondolkodásra neveltek, valamint végtelen odaadással segítettek munkámat, rengeteg otthoni feladatomat átvállalva. Köszönöm férjem megértő, türelmes szeretetét és támogatását, otthoni helytállását. Janka és Barnus gyermekeimnek pedig végtelen rugalmasságukat és szeretetüket.

A dolgozatot pedig Édesapámnak ajánlom, aki a leadás előtt néhány nappal, felfoghatatlanul hirtelen tért haza Urunkhoz. Remélem, örömmel tekint munkámra, hiszen utamon atyai szeretettel, odaadással kísért végig.