

A máj és a pajzsmirigy diszfunkció, mint a szívtranszplantáció és a veno-arteriózis extrakorporális membránoxigenizáció nem kardiális rizikófaktorai

Doktori értekezés

Dr. Nagy Ádám

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



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

Hivatalos bírálók: Dr. Babik Barna, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Fülöp András, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Karádi István, az MTA tagja, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Jánoskúti Livia, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Csomós Ákos, Ph.D., címzetes egyetemi tanár

Budapest

2021

1. TARTALOMJEGYZÉK

1.	TARTALOMJEGYZÉK	2
2.	RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	6
3.	BEVEZETÉS (irodalmi háttér)	9
3.1	Szívelégtelenség.....	9
3.1.1.	Definíció	9
3.1.2.	Osztályozás, terminológia	10
3.1.3.	Prevalencia.....	13
3.1.4.	Prognózis	13
3.2.	Végstádiumú szívelégtelenség és célszervkárosodások.....	14
3.2.1.	A vesekárosodás	14
3.2.2.	A májkárosodás	15
3.2.2.1.	Model for End-stage Liver Disease pontrendszerek	17
3.2.3.	Neuroendokrin betegségek és az előrehaladott szívelégtelenség	18
3.2.3.1.	Pajzsmirigy.....	18
3.3.	Terápiás lehetőségek.....	22
3.3.1.	Akut szívelégtelenség gyógyszeres kezelése.....	22
3.3.2.	Krónikus (stabil) szívelégtelenség terápiája	23
3.3.3.	A szívelégtelenség eszközös kezelése	24

3.3.4.	Szívsebészeti terápiás lehetőségek	24
3.3.5.	Rövid távú mechanikus keringéstámogató eszközök	24
3.3.6.	Kamrai keringéstámogatás	28
3.3.7.	A szívtranszplantáció.....	29
3.3.7.1.	Etiológia és indikációk	30
3.3.7.2.	Rizikóbecslés, kimenetelt befolyásoló tényezők.....	31
3.3.7.3.	Korai és késői szövődmények	32
3.4.	Eddigi munkák alapján felmerülő további kérdések.....	33
4.	CÉLKITŰZÉSEK.....	35
5.	MÓDSZEREK.....	36
5.1.	Általános jellemzők	36
5.2.	Beteg populáció	36
5.2.1.	Veno-arteriális extrakorporális membránoxigenizációs kezelésen átesett betegek	36
5.2.2.	Szívtranszplantált betegek	37
5.3.	Beavatkozások körüli időszakban rögzített változók.....	38
5.3.1.	Általános preoperatív és anamnesztikus változók.....	38
5.3.2.	Survival After Veno-arterial Exctracorporeal membrane oxygenation pontszám.....	38
5.3.3.	United Network for Organ Sharing pontszám.....	41
5.3.4.	Májműködés jellemzésére használt laboratóriumi változók.....	42

5.3.4.1.	Model for End-stage Liver Disease pontszámok	42
5.3.5.	Pajzsmirigyfunkcióval kapcsolatos változók.....	43
5.3.6.	Kimeneteli változók, szövődmények és meghatározásuk	43
5.4.	Végpontok.....	46
5.4.1.	Májdiszfunkció vizsgálatának kapcsán	46
5.4.2.	Pajzsmirigy működészavar vizsgálatának kapcsán	46
5.5.	Statisztika.....	46
6.	EREDMÉNYEK.....	48
6.1.	Májdiszfunkció hatásainak vizsgálata.....	48
6.1.1.	Általános jellemzők	48
6.1.2.	Túlélő és elhunyt betegek jellemzőinek összehasonlítása.....	50
6.1.3.	Model for End-stage Liver Disease pontszámok és összehasonlításuk....	54
6.1.4.	K-vitamin antagonistával végzett antikoagulálás kapcsolata a Model for End-stage Liver disease pontszámokkal.....	55
6.1.5.	A halálozás és a májdiszfunkció kapcsolatának vizsgálata többváltozós modellekkel	56
6.2.	A pajzsmirigy működészavar hatásainak vizsgálata.....	58
6.2.1.	Általános jellemzők	58
6.2.2.	A primer graft diszfunkcióval kezelt és a kontroll betegcsoportok összehasonlítása.....	61
6.2.3.	Összehasonlítás a szabad hormonszintek alapján.....	64

6.2.4.	A szövődmények és a pajzsmirigy működészavar kapcsolatának vizsgálata többváltozós modellekkel	68
7.	MEGBESZÉLÉS	70
7.1.	Legfontosabb eredmények	70
7.2.	Eredményeink elhelyezése a szakirodalomban.....	71
7.3.	Kutatási eredményeik jelentősége, ezek hozzáadott értéke jelenlegi tudásunkhoz	75
7.4.	Kutatásunk erősségei, limitációk	77
7.5.	Kutatási eredményeink szintézise és a jövőre vonatkozó terveink.....	78
8.	KÖVETKEZTETÉSEK	80
9.	ÖSSZEFOGLALÁS	81
10.	SUMMARY	82
11.	IRODALOMJEGYZÉK	83
12.	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	100
12.1.	A disszertáció alapját képező eredeti közlemények:.....	100
12.2.	A disszertációtól független eredeti közlemények:	100
12.3.	A disszertációtól független összefoglaló közlemények:	101
13.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	102

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACE: angiotenzin konvertáló enzim

ACS: akut koronária szindróma

AMI: akut miokardiális infarktus

ALP: alkalikus foszfatáz

ARB: angiotenzin II-receptor blokkoló

AUC: görbe alatti terület (area under the curve)

BiVAD: két-kamrai keringéstámogató eszköz (biventricular assist device)

BMI: testtömeg index (body mass index)

BTB: áthidaló kezelés egy hosszabb áthidaló kezelésig (bridge to bridge)

BTC: áthidaló kezelés a szívtranszplantációs listára kerülésig (bridge to candidacy)

BTD: áthidaló kezelés a terápiás döntésig (bridge to decision)

BTR: áthidaló kezelés a felépülésig (bridge to recovery)

BTT: áthidaló kezelés a szívtranszplantációig (bridge to transplantation)

CAV: allograft vaszkulopátia (cardiac allograft vasculopathy)

CI: testfelszínre vonatkoztatott perctérfogat (cardiac index)

CO: perctérfogat (cardiac output)

COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease)

CRT: kardiális reszinkronizációs kezelés (cardiac resynchronization therapy)

CT: számítógépes tomográfia (computer tomography)

D1: I. típusú jódtironin-dejodináz

D2: II. típusú jódtironin-dejodináz

D3: III. típusú jódtironin-dejodináz

DIT: 3,5-dijódtirozin

DT: végleges kezelés (destination therapy)

ECMO: extrakorporális membránoxigenizáció (extracorporeal membrane oxygenation)

ELSO: Extracorporeal Life Support Organization

ESS: euthyroid sick syndrome

ESC: European Society of Cardiology

FEV1: erőltetett kilégzés első másodpercében kilélegezhető levegő mennyisége (forced expiratory volume during the first second)

FFP: friss fagyasztott plazma
FVC: forszírozott vitálkapacitás (forced vital capacity)
GFR: glomeruláris filtrációs ráta
GGT: gamma-glutamil-transzferáz
GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz
GPT: glutamát-piruvát-transzamináz
HFmrEF: szívelégtelenség közepesen csökkent ejekciós frakcióval (heart failure with mid-range ejection fraction)
HFpEF: szívelégtelenség megtartott ejekciós frakcióval (heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF: szívelégtelenség csökkent ejekciós frakcióval (heart failure with reduced ejection fraction)
HFrecEF: szívelégtelenség helyreállt ejekciós frakcióval (heart failure with recovered ejection fraction)
HR: hazard ratio
IABP: intraaortikus ballonpumpa
ICD: implantálható kardioverter defibrillátor (implantable cardioverter-defibrillator)
INR: international normalized ratio
INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
IPW: inverse probability weighting
IQR: interkvartilis tartomány
IS: inotróp pontszám (inotrop score)
ISHLT: International Society for Heart and Lung Transplantation
ISZB: iszkémiás szívbetegség
LDH: laktát dehidrogenáz
LDL: alacsony sűrűségű lipoprotein (low-density lipoprotein)
L-tiroxin: levotiroxin
LVAD: bal kamrai keringéstámogató eszköz (left ventricular assist device)
LVEF: bal kamrai ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction)
MAP: artériás középnyomás (mean arterial pressure)
MCS: mechanikus keringéstámogatás (mechanical circulatory support)
MELD: Model for End-stage Liver Disease

MELD Na Model for End-stage Liver Disease with sodium
MELD XI: INR excluded Model for End-stage Liver Disease
MIT: 3-monojódtirozin
modMELD: modified Model for End-stage Liver Disease
n: elemszám (number)
NTIS: non-thyroidal illness syndrome
NYHA: New York Heart Association
PAP D: diasztolés pulmonális artériás nyomás (diastolic pulmonary artery pressure)
PAP M: pulmonális artériás középnyomás (mean pulmonary artery pressure)
PAP S: szisztolés pulmonális artériás nyomás (systolic pulmonary artery pressure)
PCWP: pulmonális kapilláris éknyomás (pulmonary capillary wedge pressure)
PGD: primer graft diszfunkció
PS: propensity score
PVR: pulmonális vaszkuláris rezisztencia
RAP: jobb pitvari nyomás (right atrial pressure)
RIFLE: Risk-Injury-Failure-Loss-End Stage
ROC: receiver operating characteristics
rT₃: reverz trijód-tironin
RVAD: jobb kamrai keringéstámogató eszköz (right ventricular assist device)
SAVE: Survival After Veno-arterial Extracorporeal membrane oxygenation
T₃: trijód-tironin
T₄: tiroxin
TBG: tiroxin kötő fehérje (thyroxine binding globulin)
TBPA: tiroxin kötő prealbumin (thyroxine binding prealbumin)
TRH: tireotropinfelszabadító hormon (thyreotropin releasing hormone)
TSH: pajzsmirigy stimuláló hormon (thyroidea stimulating hormone)
UNOS: United Network for Organ Sharing
VA ECMO: veno-arteriózis extrakorporális membránoxigenátor (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation)
VAD: kamrai keringéstámogató eszköz (ventricular assist device)
VKA: K-vitamin antagonistá antikoaguláns (vitamin K antagonist)

3. BEVEZETÉS (irodalmi háttér)

Kutatócsoportunk hosszabb ideje foglalkozik a mechanikus keringéstámogatáson és szívtranszplantáción átesett betegek nem kardiális rizikófaktoraival. A betegcsoportok kiválasztásában nagy szerepe volt a kutatásinknak otthont adó Semmelweis Egyetem Városmajori Szív-és Érgyógyászati Klinika széles és hazai szinten egyedi profiljának.

A súlyos szívelégtelen betegek hosszú távú kimenetelének több évtizedes szakirodalma van, a túlélést javító gyógyszeres terápiákat nagy randomizált vizsgálatok eredményei alapozzák meg. A szívsebészeti eszközös terápiás lehetőségek napjainkban is zajló folyamatos fejlődése mellett a betegek kimenetelének rizikófaktorai megváltozhatnak, valamint új kockázati tényezők azonosítása is lehetséges. Ezek megismerését elengedhetetlennek tartjuk a megfelelő betegkiválasztás, gondozás, illetve a megváltoztatható rizikófaktorok korrigálása céljából.

Tudományos munkánk során folyamatosan követtük a nemzetközi szakirodalmi újdonságokat. Jelen disszertációban a máj és a pajzsmirigy működészavarainak szerepét részletezzük.

3.1 Szívelégtelenség

3.1.1. Definíció

A szívelégtelenség számos strukturális és funkcionális szívbetegség közös végállapota. Hagyományosan egy klinikai szindrómaként definiáljuk, mely tipikus tünetekkel (nehézlégzés, bokadagadás, fáradékonyság, csökkent terhelhetőség) és klinikai jelekkel (emelkedett juguláris vénás nyomás, pulmonális pangás, perifériás ödéma) jár, és a kivizsgálás során a szív strukturális vagy funkcionális eltéréseire derül fény. Utóbbiak következtében csökken a perctérfogat (CO) és/vagy emelkedett töltőnyomás alakul ki a szívben nyugalomban vagy terhelés során. Annak ellenére, hogy a definíció a klinikai tünetekre fókuszál, számos esetben tünetmentes állapotban is észlelésre kerülhetnek szívelégtelenséghez vezető kóros állapotok, melyek hasonlóan rossz prognózissal járhatnak. Ezek kezelésével és követésével a betegség progresszióját igyekszünk megelőzni. A szívelégtelenség etiológiájának tisztázása lehetőséget

A Heart Failure Association és az ESC definíciója alapján négy kritérium fennállására van szükség az előrehaladott szívelégtelenség diagnózisának felállításához.³:

- Perzisztáló súlyos szívelégtelenség (NYHA III. – IV.)
- A szív súlyos működészavara (LVEF <30%) *vagy* izolált jobb kamra elégtelenség *vagy* nem operálható billentyű betegség *vagy* kongenitális vítium *vagy* magas és növekvő B típusú nátriuretikus peptid szintek *vagy* súlyos diasztolés funkciózavar *vagy* bal kamra strukturális rendelleneségei
- Egynél több nem tervezett kórházi kezelés a megelőző 12 hónapban, nagy dózisu intravénás diuretikumot igénylő kisvérköri *vagy* szisztémás pangás tünetei *vagy* inotróp kezelésre szoruló alacsony perctérfogat szindróma *vagy* malignus aritmia miatt
- Kardiális ok miatt súlyosan beszűkült fizikai terhelhetőség (hat perces járás teszt távolság <300m *vagy* a terhelés alatti oxigénfelhasználás csúcsa <12ml/kg/perc)³

Az INTERMACS funkcionális stádium beosztást a **1. táblázat** tartalmazza.⁴

1. táblázat: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support stádiumbeosztás⁴

#	Leírás	Definitív beavatkozás időzítése
1	Kritikus kardiogén sokk	percek, órák
2	Folyamatosan romló állapot állandó inotróp támogatással	napok
3	Stabil állapot állandó inotróp támogatással	napok, hetek
4	Visszatérő egyre súlyosbodó dekompenzációk	hetek, hónapok
5	Nyugalomban stabil beteg, de fizikai terhelés abszolút nem kivihető.	változó
6	Minimális fizikai terhelés kivihető, de perceken belüli teljes kifáradás.	változó
7	Stabil állapot, könnyű fizikai terhelés kivihető, korábbi dekompenzációs epizód.	változó

Krónikus, stabil szívelégtelenséggel élő betegek kórlefolyását dekompenzációval, klinikai instabilitással járó epizódok jellemzik, melyek miatt a betegek gyakran hospitalizációt is igényelnek. Sikeres ellátást követően ismét tartós plató fázis, és a betegség lassú további progressziója várható.^{1,5}

Akut szívelégtelenség klinikumával jelentkezhetnek a dekompenzált krónikus szívelégtelen betegek, akik átmeneti destabilizációját többek között infekció, diétahiba, gyógyszer módosítás okozhatja. Olyan betegeket, akiknek korábban nem volt ismert szívelégtelenségük, „de novo” akut szívelégtelen betegeknek nevezzük, melynek etiológiája leggyakrabban miokardiális infarktus, vírusmiokarditisz, vagy Takotsubo szindróma lehet.^{1,5}

Míg kardiológiai szempontból a szívelégtelenség tünetegyüttese hátterében általában elsőként a bal kamra diszfunkciójára gondolunk, a társuló vagy izolált jobbszívfél-elégtelenség sem elhanyagolható entitás. Kialakulásához számos mechanizmus vezethet, melyek csökkent jobb kamrai kontraktilitáshoz (pl.: jobb koronária elzáródása miatti infarktus), emelkedett jobb kamrai nyomáshoz (pl.: pulmonális hipertónia) vagy térfogathoz (pl.: folyadék túlterhelés, nagy tricuspidalis

insufficiencia) vezetnek. A jobb kamra elégtelensége esetén a jobb kamra nagyon hamar kitágul, kialakul és/vagy fokozódik a trikuszipidális regurgitáció, és hátrafelé ható elégtelenség (backward failure) részeként pangás alakul ki a szervekben (máj, lép, vesék). A jobb kamra dilatációja a kamrák interdependenciája miatt a bal kamrai telődést és compliance-t is csökkentheti. Emellett a jobb kamra elégtelensége csökkent előremenő perctérfogathoz (forward failure), csökkent bal kamrai előterheléshez, hipotenzióhoz és perfúziós elégtelenséghez vezet (a koronáriákat s beleértve).^{1,5}

3.1.3. Prevalencia

A szívelégtelenség prevalenciáját a teljes populációban 1-2%-ra becslik, előfordulása az életkor előrehaladtával nő. Modern definíciója alapján az adekvát képalkotó vizsgálatok, hagyományosan szívultrahang alkalmazásával a tünetmentes megelőző állapotok is detektálhatók. A koronária revaszkularizációs technikák fejlődésével és terjedésével az akut koronária szindrómás betegek túlélése nő, a betegek magasabb életkort érhetnek el, ezzel együtt a szívelégtelenség előfordulásának gyakoribbá válására kell számítani.^{1,5}

A HFpEF előfordulásával kapcsolatosan kevés adat áll rendelkezésre, de a szívelégtelenség tünetekkel kezelt betegek között 30-50% körüli arányuk is lehet. A HFpEF előfordulása is emelkedik az életkor előrehaladtával, nők között gyakoribb a férfiakhoz képest, valamint a betegek gyakran számos társbetegséggel rendelkeznek (obezitás, hipertónia, diabétesz mellitusz, pitvarfibrilláció, billentyűbetegségek, anémia, krónikus tüdőbetegség, krónikus vesebetegség). Differenciáldiagnosztikai nehézség állhat fenn, melyet a B-típusú natriuretikus peptidek emelkedett szintje, szívultrahangon látható töltőnyomás emelkedésre utaló jelek, esetleg jobbszívfél katéterezés vagy spiroergometriás vizsgálat segíthet.^{1,5}

3.1.4. Prognózis

Az elmúlt évtizedekben, de legfőképpen az utóbbi években számos nemzetközi nagy létszámú randomizált kettős vak vizsgálatot végeztek – és végeznek ma is szívelégtelen betegek körében, melyek eredményeképpen a túlélést és az életminőséget is javító új gyógyszeres és eszközös terápiákra nyílik lehetőség.⁶⁻⁸ Ennek ellenére a

szívelégtelenség prognózisa napjainkban is igen rossz: 12 hónapos mortalitás 7-17% között van, illetve a 12 hónapon belüli hospitalizáció valószínűsége 32-44%.^{1,5,9}

3.2. Végstádiumú szívelégtelenség és célszervkárosodások

A szívtranszplantált betegeknél írták le, hogy bizonyos esetekben az új szív beültetésével nem sikerült a célszervek károsodását visszafordítani és a transzplantáció előtt fennálló vese- vagy májelégtelenség mértéke és reverzibilitása meghatározza a mortalitást. Így indult el a műszívkezelés és a gyógyszeres kezelésben is egyre nagyobb szerepet kapott a szívelégtelenség neurohormonális következményeinek gátlása.^{1,3,5,9} Legújabb kutatások például a diabétesz mellitusz kezelésében használt glikoprotein-1-agonisták (pl.: liraglutid) csökkentették a kardiovaszkuláris szövődmények előfordulását a diabétesz fennállásától függetlenül. A nátrium-glukóz-kotranszporter 2-t gátlók (pl.: empagliflozin) jótékony hatása feltételezhetően a kardioreális hatások miatt jelentkezik, mint a perctérfogat emelése, az aritmia csökkenése, a glomeruláris nyomás és az albuminuria csökkenése révén.¹⁰

A leggyakoribb célszervkárosodás a vesében jelentkezik, de nem elhanyagolható a szívelégtelenséggel összefüggő máj és pajzsmirigy diszfunkció valamint a szekunder pulmonális hipertónia sem. Az újabb kutatások szoros kapcsolatot tártak fel a szívelégtelenség súlyossága és az obstruktív alvási apnoe, a kahexia vagy pszichés faktorok között, de az is valószínű, hogy a szívelégtelenség és a felsorolt betegségek egymást kölcsönösen súlyosbítják.^{1,5,9}

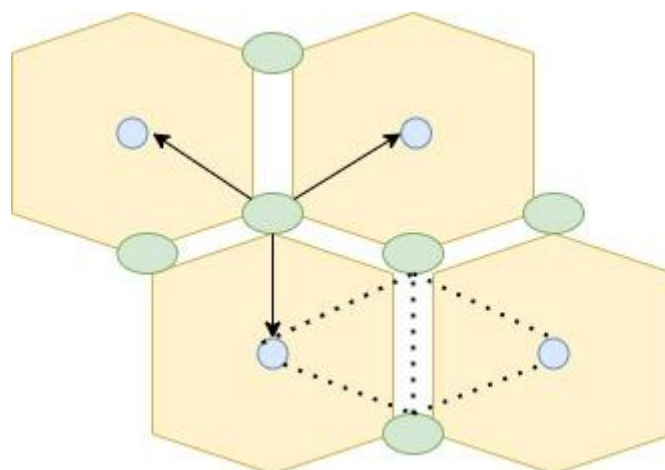
3.2.1. A vesekárosodás

Az előrehaladott szívelégtelen betegek több mint 50%-ban a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) alacsonyabb, mint 60 ml/min/1,73 m².¹¹ A Cockcroft-Gault egyenlettel számolt GFR csökkenése már enyhe esetben is független összefüggést mutatott a mortalitással. Bár a kreatinin alapú vesekárosodás becslésének számos limitációja van (pl.: a kreatinin extraglomeruláris változása a szervezetben nem állandó, a diuretikumok növelik a kreatinin szintjét, a kreatinin nem független az izomtömegtől), egyelőre továbbra is használjuk ezt az olcsó és széles körben elterjedt biomarkert.¹² A vesekárosodást a szisztémás hipovolémia, alacsony perctérfogat is okozhatja, ami viszont

növeli a nátrium és víz visszaszívást és folyadékretencióhoz, ödémaképződéshez vezet. A kompenzációs mechanizmusok kimerülése után a pangás számos szerv diszfunkciójához vezet. A vénás pangás a szplanknikus területeken jelentős redistribúciót okoz az artériás, vénás keringésben is, ami mikrocirkulációs zavarhoz, gasztrointesztinális funkciózavarhoz vezethet. ^{11,12}

3.2.2. A májkárosodás

A májat több szempontból is az agyagcsere központi szervének nevezhetjük, számos létfontosságú funkció ellátása kapcsolódik hozzá. A máj és a szívelégtelenség kapcsolatának megértéséhez tisztában kell lennünk néhány, a máj anatómiáját és élettant érintő sajátossággal. Szervezetünkben egyedülálló módon a májba két különböző ér hozza a vért és egy vezet onnan el. A két afferens ér egyike a portális véna, mely a gyomorból, a vékony- és vastagbélből, a rektum felső egyharmadából, a hasnyálmirigyből és a lépből érkező tápanyagban gazdag és oxigénben szegény vért szállítja közvetlen a májba. A másik ér a máj saját artériája, mely az oxigénben dús vért szállítja a májhoz. A beérkező portális véna és a máj saját artériájának ágai együtt oszlanak véna és artéria interlobularisokra, melyeket egy hasonló átmérőjű interlobuláris epeút kísér, így megalkotva a portális triászot. Az **1. ábrán** a májszövet funkcionális alapegységének sematikus ábráját láthatjuk rajta a máj lebenykéket, illetve acinusokat.



1. ábra: A májlebenyke és acinus sematikus képe

A portális triászokat zöld szín jelöli, míg maga a hatszögletű máj lebenyke sárga színnel lett kiemelve. Középpontjukban haladnak a kézzel ábrázolt véna centrálisok, melyek

összeszedődéséből közvetetten alakul ki végül a máj véna, mely az alsó üres visszérbe ömlik. A véna és artéria interlobulárisokból érkező tápanyagban és oxigénben gazdag vér áramlási irányát a nyilak jelölik; a vér a hatszög alakú lebenyke csúcaiból a középpont felé irányul, míg az epe áramlása a lebenyken belül ezzel pontosan ellentétes. Két háromszög alakú acinust a példa kedvéért szaggatott vonallal emeltünk ki, melyek az egyik oldaluknál fogva összefeksznek. A mesterségesen létrehozott, háromszög alakú acinust alapvetően három zónára oszthatjuk a külső portális tértől befelé a véna centralisok irányába haladva a legkülső periportális zónára, a középső zónára és a centrálisan elhelyezkedő centrilobuláris zónára. Kívülről befelé haladva egyre sérülékenyebb zónákat találunk az oxigénhiány tekintetében. Az említett szöveti sajátosságok ismerete nagyban segíti a kardiovaszkuláris behatások kapcsán létrejövő károsodások megértését.^{13,14}

A májkárosodás mértékének becslésében laboratóriumi vizsgálatok segítenek. A glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) és a gamma-glutamil-transzferáz (GGT) a májsejtekből szabadulnak fel és szérumszintjük a károsodással arányos. A GGT a májsejt membránjához kötött állapotban található, így már csekély behatás esetén is megemelkedik az aktivitása. A GPT kizárólag a májsejt citoplazmájában található. A GOT nem csak májsejtben található és a citoplazmán kívül a mitokondriumban is jelen van, így kevésbé specifikus, de súlyosabb károsodás esetén nagyobb emelkedés következik be. A máj szintetizáló kapacitásának romlását az alacsony kolinészteráz enzim, a hipalbuminémia, és a K vitamin függő alvadási faktorok közül a protrombin aktivitás csökkenésére utaló emelkedett international normalized ratio (INR) jelzi. A máj pangást a bilirubin szint, az alkalikus foszfatáz (ALP) és a GGT-emelkedésével mérjük. Hipoxiás májkárosodás esetén az ammónia szintből indirekt módon következtethetünk a máj detoxikációjának elégtelenségére. Kevert eltérések általában intrahepatikus okokra vezethetők vissza.¹⁵

A szívelégtelenség 10-30%-ában lép fel valamilyen fokú májelégtelenség.^{16,17} Az emelkedett vénás nyomás miatt intrahepatikus epeúti pangás alakul ki, mely az epeutak sérüléséhez, majd azok fibrotikus átalakulásához vezet. A kórképet emelkedett bilirubin, ALP és GGT emelkedés jellemzik. A máj diszfunkciója gyakran jár együtt vesekárosodással.¹⁸ Pangásos májkárosodás esetén a máj szintetikus funkciója beszűkül és romlik a túlélést. A INR kétszeres emelkedése független rizikófaktort jelent a

halálozásban. ¹⁷⁻¹⁹A májkárosodásban gyakran észlelhető sárgaság és/vagy az aszcitesz megjelenése. ^{13,17,18} A máj kóros átépülésének pontosabb megítélésére a non-invazív FibroScan vizsgálat használható, melynek során ultrahang segítségével ítélik meg a májfibrózis, esetleges cirrózis mértékét. ²⁰ A szisztémás pangással járó szívelégtelenség és az aktuális volumen státusz jelentősen befolyásolja a FibroScan vizsgálat eredményeit.

Iszkémiás májkárosodáshoz szívelégtelen betegek esetén súlyos, kritikus keringési elégtelenség, alacsony perctérfogat, illetve hipoxia vezethet. Az extenzív májsejtelhalás döntően az acinusok centrilobuláris részét érinti és a transzaminázok jelentős emelkedése jellemzi. ¹⁶⁻¹⁸

3.2.2.1. *Model for End-stage Liver Disease pontrendszerek*

A model for end-stage liver disease (MELD) pontszámot májelégtelen betegek számára hozták létre rizikóbecslés céljából. Elsősorban transzjuguláris intrahepatikus sönt képzést és májtranszplantációt megelőzően használták fel a prognózis megítélésének céljából. ²¹⁻²³ Az eredeti MELD pontszám az INR, a kreatinin és a totál bilirubin értékét foglalja magában. Ennek köszönhetően a MELD pontszám egy, a máj szintetikus kapacitását és funkcionalitását, illetve a vese működését is magába foglaló, átfogó rizikóbecslő pontszám. Az utóbbi évtizedben egyre több tanulmány igazolta a MELD használhatóságát végstádiumú szívelégtelen betegeknél, a kimenetel becslésében független prediktív tényezőnek bizonyult. ²⁴ A szívelégtelen populáció körében gyakori K-vitamin antagonistával végzett antikoagulálás okán új igény mutatkozott olyan pontrendszerekre, melyekbe az INR nem foglaltatik benne. Megszületett a módosított MELD (modMELD) pontszám, melyben az INR helyét az albumin vette át, és az INR kizárt MELD (MELD XI) pontszám, melyben kizárólag a totál bilirubin és a kreatinin értéke szerepel. ^{25,26} A májtranszplantációra váró betegek körében fontos predikciós értéke lehet az alacsony szérum nátrium szintnek éppúgy, mint a kritikus állapotú betegekben. ²⁷⁻³⁰ Ezt felhasználva született meg a MELD pontszám nátriummal (MELD Na), amely az eredeti MELD pontértékből számítható ki a szérum nátrium szint figyelembevételével. ²⁷ A különböző MELD pontszámok predikciós értékét vizsgáló tanulmányok biztató eredményekről számoltak be a szívelégtelenség speciális szubpopulációiban, mint például a szívtranszplantált vagy veno-arteriális extrakorporális membránoxigenizációs (VA ECMO) kezelésen átesett betegek. ^{26,31}

3.2.3. Neuroendokrin betegségek és az előrehaladott szívelégtelenség

A dekompenzálódó végstádiumú szívelégtelenség számos kóros neuroendokrin folyamatot indít el, melyeket evidenciákon alapuló gyógyszeres kezeléssel igyekszünk mérsékelni. A szimpatikus idegrendszeri tónus fokozódik. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódása mellett a kortizol szintet is emelkedik és a pajzsmirigy működésében is jelentős változások történnek. Kritikus sokk állapotokban a hipotalamo-hipofízis tengely aktiválódása és a hormonfelszabadulás szabályozása elengedhetetlen a megfelelő stresszválaszhoz.^{1,3,9,32}

3.2.3.1. *Pajzsmirigy*

A pajzsmirigy feladata a trijód-tironin (T_3), a tiroxin (T_4) és a reverz trijód-tironin (rT_3), azaz a pajzsmirigyhormonok előállítását és szekrécióját. A pajzsmirigy hormontermelésének lépései a tireoglobulin szintézis a pajzsmirigy folliculusokban, ezt követi a jódfelvétel a keringő vérből a folliculussejteken megtalálható Na^+ -jodid szimporter segítségével. A jodid jóddá oxidálódik a peroxidáz enzim hatására. A tireoglobulinhoz kapcsolt tirozin molekulák jodizálódnak 3-monójódtirozinná (MIT), majd 3,5-dijódtirozinná (DIT). A MIT és DIT molekulák összekapcsolódásával létrehozzák a T_3 molekulát, két DIT összekapcsolódásával pedig a T_4 molekulát. Az összekapcsolást a peroxidáz enzim végzi. A T_3 és T_4 molekulák továbbra is a tireoglobulinhoz kötötten tárolódnak amíg a megfelelő inger hatására a folliculussejtek a véráramba nem juttatják őket.^{14,15,32}

A véráramba jutott T_3 és T_4 molekulák többsége transzportfehérjékhez kötődik. A szabad és kötött állapotú hormonok aránya 1 az 1000-hez. Biológiai aktivitással csak a szabad frakció rendelkezik. A perifériás szervekben elsősorban a T_3 az aktív hormon, a T_4 -et prohormonnak tekinthetjük. A T_4 - T_3 átalakulás a különböző típusú jódtironin-dejodináz enzimek segítségével történik. A T_3 egy része már a pajzsmirigyben létrejön az I. típusú jódtironin-dejodináz (D1) segítségével, azonban a nagyobb hányada csak a periférián alakul át T_4 -ből a II. típusú jódtironin-dejodináz (D2) közreműködésével. A III. típusú jódtironin-dejodináz (D3) inaktiválja a T_4 -et rT_3 molekulává. A pajzsmirigyhormonok lebontásában is főszerep jut a dejodináz enzimeknek. Lépésről-

lépésre lehasítja a jód molekulákat, majd a dijód-tironin konjugációt követően a vesén keresztül ürül. A T_3 átlagos felezési ideje 19 óra, a T_4 -é pedig 190 óra. ^{14,15,32}

A pajzsmirigyhormonok termelését többlépcsős kör szabályozza. A hipotalamusz tireotropinfelszabadító hormont (TRH) szintetizál, mely a hipofízis elülső lebenyében irányítja a pajzsmirigy stimuláló hormon (TSH) termelődését és leadását. A TSH növeli a bélből történő jód felszívást, fokozza a pajzsmirigyhormonok szintézisét és felszabadulását is, illetve a T_3 - T_4 arányt az előbbi javára tolja el. A szabályozási kört a szabad T_3 és T_4 mennyisége zárja: alacsony szint esetén fokozódik a magasabb központok TRH és TSH termelése, míg magas szintek esetén negatív visszacsatolás érvényesül. A negatív visszacsatolás mértékét a dejodináz enzimek tudják befolyásolni a T_3 - T_4 és a T_3 - rT_3 arány változtatásával. ³³ A régóta ismert, hagyományos szabályozó kör mellett a dejodináz enzimeknek is egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a pajzsmirigyhormonok termelődésének és hatásának dinamikus szabályozásában. ³³

Az elmúlt évtizedek során leírt, de leginkább az utóbbi 10 évben tanulmányozott jelenség a kritikus állapotú betegek körében fellépő pajzsmirigyfunkció változás. A megfigyelések alapján az egész szervezetet érintő stresszhatást követően már néhány órán belül csökkenés figyelhető meg a keringő szabad T_3 mennyiségében, melyhez nem tartozik TSH emelkedés. ³⁴ A szakirodalomban fellelhető elnevezések, mint a non-thyroidal illness syndrome (NTIS) és az euthyroid sick syndrome (ESS) egy primer pajzsmirigy betegség nélküli pajzsmirigyfunkciós zavart sugallanak. ³⁵ A jelenség dinamikáját tekintve két részre bontható.

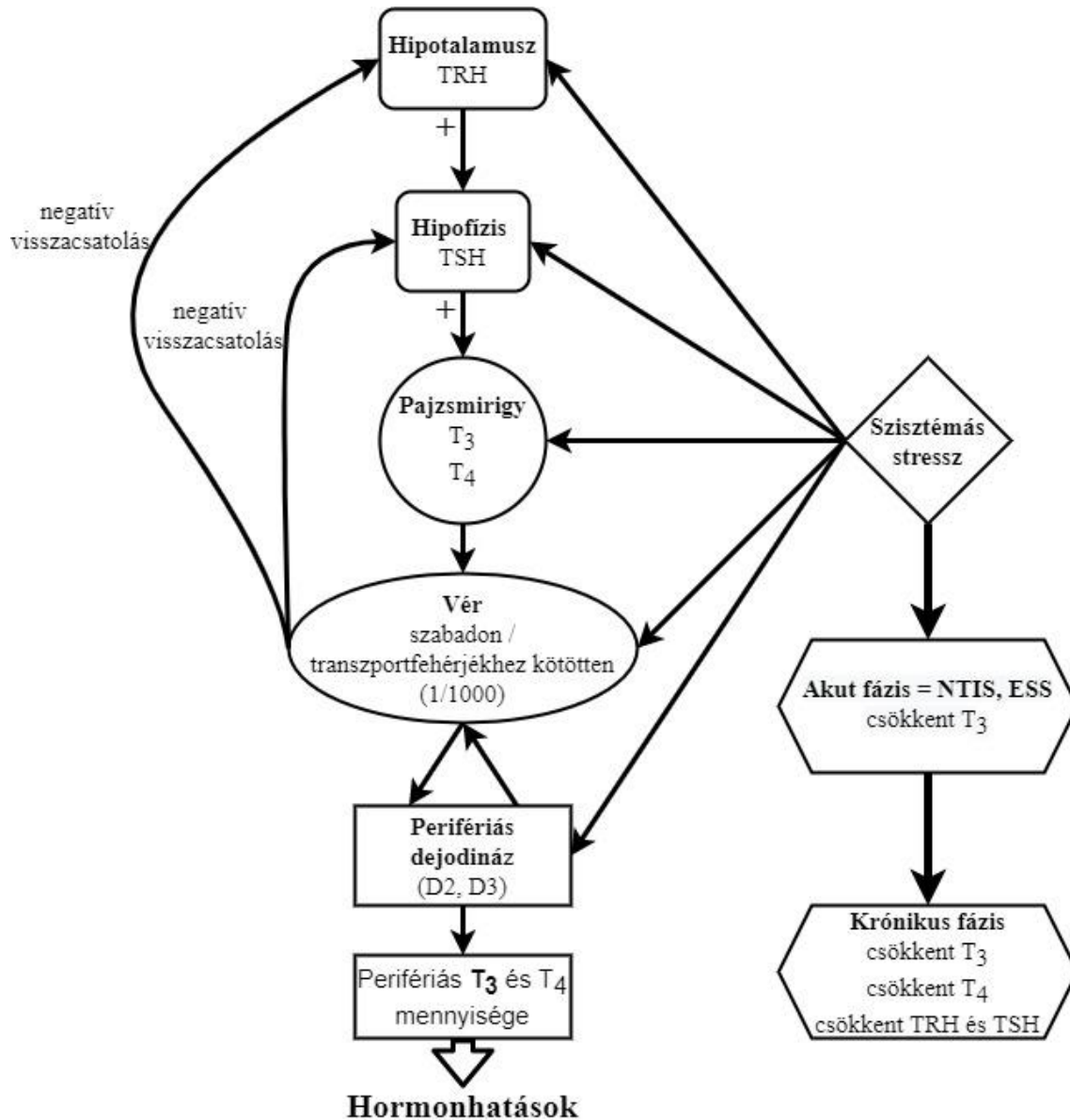
A kezdeti, akut fázisban a T_3 szint csökkenése mellett a TRH, TSH és T_4 szint változatlan marad. A különböző dejodináz enzimek aktivitása is megváltozik: a D1 esetében csökkenés a D3 esetében aktivitás fokozódás történik. Ezek a mechanizmusok nagy valószínűséggel az akut válaszreakció szerves részei, melyek alapvetően jótékonyak és az adaptációt segítik elő. ³⁶⁻⁴¹ Amennyiben a stresszhelyzet hosszabb távon fennáll, krónikus fázisról beszélünk. A T_3 szint továbbra is alacsony marad, de már a TSH és T_4 szint is a normál határérték alá süllyed és a hormonok célreceptorainak érzékenysége is csökken. A dejodinázok aktivitása csökken, a metabolizmus romlik. Összességében a folyamat maladaptívva és a szervezet számára veszélyessé válhat. ^{42,43}

A megváltozott pajzsmirigy működés pontos patofiziológiáját és a betegek kimenetelében betöltött szerepét még nem tudjuk. Az eddigi vizsgálatok alapján

felmerülhet mint a kritikus állapotú betegek halálozásának független prediktora. ⁴⁴⁻⁴⁸ Szívelégtelen és szívsebészeti betegpopulációkban már vizsgálták a jelenséget, azonban szívtranszplantáció esetében kevés információ áll rendelkezésünkre. ⁴⁹⁻⁵³

A szívelégtelen betegpopulációban pajzsmirigyfunkciós zavarokat okozhat az amiodaron kezelés is, mely az egyik leggyakrabban alkalmazott antiaritmiás gyógyszer. Felépítését tekintve egy benzofurán származék, mely 2 jód atomot tartalmaz és így szerkezete hasonlít a T₃ és T₄ molekulákra. Alkalmazása különböző változásokat indukál a pajzsmirigyhormonok metabolizmusában és a pajzsmirigy funkciójában. A kezelés mellékhatásaként jelentkezhethet hipotireózis és tireotoxikózis egyaránt. Az anamnesztikus pajzsmirigy betegséget összefüggésbe hozták, ezen mellékhatások fellépésével. ^{54,55} A pajzsmirigy működésére a végstádiumú szívelégtelen betegek esetében hatással lehet a kontrasztanyag terhelés is. Az említett betegpopuláció számos képalkotó és intervenciós beavatkozáson esik át, melyekhez jód tartalmú kontrasztanyagot használnak.

A **2. ábrán** összegezzük a pajzsmirigy működését és a szisztémás stressz hatására bekövetkező hormonszint változásokat.



2. ábra: A pajzsmirigy működésének összefoglalása és hormonszint változások szisztémás stressz reakcióban

TRH: tireotropinfelszabadító hormon, TSH: pajzsmirigy stimuláló hormon, T₃: trijód-tironin, T₄: tiroxin, D2: II. típusú jódtironin-dejodináz, D3: III. típusú jódtironin-dejodináz, NTIS: non-thyroidal illness syndrome, ESS: euthyroid sick syndrome

3.3. Terápiás lehetőségek

3.3.1. Akut szívelégtelenség gyógyszeres kezelése

Az akut szívelégtelenség – legyen az krónikus szívelégtelenség akut dekompenzációja, vagy „de novo” szívelégtelenség – akut életveszélyes állapot, mely azonnali hospitalizációt, kivizsgálást és kezelést igényel. ^{1,3,5,9}

Akut szívelégtelenség gyanúja esetén (beleértve a posztreszuszcitációs állapotot is) az első ellátó felméri és igyekszik stabilizálni a beteg állapotát:

- folyadéktúlterhelés esetén pangást csökkentő (dekongesztív) kezelést indít (diuretikumok, vazodilatátorok),
- perifériás hipoperfúzió, kardiogén sokk esetén keringéstámogatást kezd, mely
 - elsődlegesen gyógyszeres (dobutamin, de béta blokkolót szedő betegnél inkább levosimendan vagy milrinon, hipotenzio esetén vazopresszor kezelés mellett, a lehető legrövidebb ideig alkalmazva),
 - a gyógyszerekre refrakter keringési elégtelenség esetén megfelelő áthidaló (bridge) indikációval rövid távú eszközös keringéstámogatás (elsősorban mechanikus szövődmény esetén intraaortikus ballonpumpa (IABP), valamint rövid távú eszközök pl.: Impella, ECMO).
- légzési elégtelenség esetén légzéstámogatást (oxigén, non-invazív vagy invazív lélegeztetés) alkalmaz.

A kezdeti ellátás mellett haladéktalanul meg kell kezdeni a szükséges vizsgálatokat az etiológia tisztázása, ezzel együtt a lehetséges specifikus terápia lehetősége érdekében.

Ennek során a CHAMP angol betűszó alkalmazása lehetséges:

- C: akut koronária szindróma (ACS),
- H: hipertenzív excesszus,
- A: aritmia
- M: mechanikus okok
- P: pulmonális embólia

A mechanikus okok között gondolni kell az ACS mechanikus szövődményeire (szabad falú ruptúra, kamrai szeptum ruptúra, akut mitrális regurgitáció), mellkasi traumára, intervenciós szövődményre, billentyű elégtelenségre (aortadisszekció vagy endokarditisz

miatt), illetve műbillentyű-trombózisra. Egyéb etiológiák között felmerül gyógyszereszedési vagy folyadék/sóbeviteli non-compliance, akut infekció, intoxikáció (alkohol, drog, gyógyszerek, pl.: non-szteroid gyulladáscsökkentők), krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) exacerbációja, hormonális vagy metabolikus eltérések (pl.: pajzsmirigy diszfunkció, vagy peripartum kardiomiopátia), valamint cerebrovaszkuláris események.^{1,3,5,9}

3.3.2. Krónikus (stabil) szívelégtelenség terápiája

Krónikus szívelégtelenség terápiájának alapvető része az optimális gyógyszeres terápia felépítése. Jelenlegi evidenciákon alapuló ajánlások alapján a kimenetelt javító stratégiai szerek:

- az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók, melyeknek alternatívái lehetnek második vonalban az angiotenzin receptor blokkolók (ARB); illetve újabb evidenciák szerint előtérbe került az angiotenzin-receptor blokkoló – neprilizin inhibitor kombinációs készítmény (sacubitril-valsartan) alkalmazása,
- a béta blokkolók, illetve a maximálisan tolerált dózisuk ellenére >75/perc szinusz ritmus esetén az ivabradin,
- mineralokortikoid receptor antagonisták,
- legújabb evidenciák alapján az nátrium-glükóz kotranszporter-2 gátlók.

Tüneti kezelésben szerepet játszanak a diuretikumok, digitálisz glikozidok, egyéb antiaritmiás szerek (elsősorban amiodaron), nitrát készítmények, valamint a hidralazin. Társbetegségek esetén azok szoros kontrollja és optimális kezelése is szükséges. Az alkalmazott gyógyszeres kezelés mellett a vesefunkció és az ionok rendszeres kontrollja indokolt.^{1,5,9}

HFpEF betegek esetén kevesebb kimenetelt javító gyógyszeres kezelésre van evidencia. Napjainkban alkalmazott terápiájuk főként tüneti kezeléssel áll, melyhez diuretikumot alkalmazhatunk, illetve fontos a miokardiális iszkémia kezelése, illetve a társbetegségek terápiájának optimalizálása (pl.: hipertónia, pitvarfibrilláció).^{1,5,9}

3.3.3. A szívelégtelenség eszközös kezelése

Szívelégtelen betegek esetén tartós optimális gyógyszeres kezelés ellenére is fennálló tünetek esetén az alábbi eszközös terápiás lehetőségeket kell mérlegelni a teljesség igénye nélkül:

- iszkémiás etiológia esetén koronária revaszkularizáció (katéteres vagy műtéti),
- ritmuszavarok katéteres ablációja (pl.: pitvarfibrilláció),
- életveszélyes aritmiák előfordulása vagy magas rizikója esetén implantálható defibrillátor beültetés (ICD),
- a bal kamrai disszinkrónia kezelésére (csökkent szisztolés bal kamra funkció, széles QRS komplexum, bal Tawara-szár blokk esetén) kardiális reszinkronizációs kezelés (CRT),
- különféle telemonitorozási eszközök,
- kamrai keringéstámogató eszközök (VAD)
- szívtranszplantáció.

Minden szívelégtelen beteg esetén tervezni kell a kardiológiai rehabilitációt, illetve a terápiás lehetőségek kimerítését követően a palliatív ellátást. ^{1,5,9}

3.3.4. Szívsebészeti terápiás lehetőségek

Szívsebészeti műtétek a koszorús erek és a billentyűk szívműtéttel javítható betegségeinek esetén indikáltak. Csökkent szisztolés bal kamra funkció (LVEF <35%) és a bal főtörzs vagy azzal ekvivalens ág szignifikáns szűkülete esetén a koszorúsér bypass műtét bizonyítottan javítja a túlélést. ^{56,57}

3.3.5. Rövid távú mechanikus keringéstámogató eszközök

Az előrehaladott szívelégtelen betegeknél fellépő, gyógyszeres terápiára rezisztens kardiogén sokk esetében (elsősorban amennyiben reverzibilis, vagy kezelhető ok áll a háttérben) rövidtávú mechanikus keringéstámogató eszközök használata indokolt. A kezelés elsődleges célja a perctérfogat helyreállítása és a létfontosságú szervek perfúziójának javítása. Az eszközös kezelés megkezdése előtt fontos a terápiás terv felállítása, mely a szívműködés javulásának elmaradása esetén is alkalmazható. A

2.táblázat tartalmazza a mechanikus keringéstámogató eszközök alkalmazásának lehetséges stratégiáit. ^{1,3-5}

2. táblázat: Mechanikus keringéstámogató eszközök alkalmazásának stratégiái ¹⁹

BTD: áthidaló kezelés a terápiás döntésig; BTB: áthidaló kezelés egy hosszabb áthidaló kezeléssel; IABP: intraaortikus ballonpumpa; VA ECMO: veno-arteriális extrakorporális membránoxigenátor; BTC: áthidaló kezelés a szívtranszplantációs listára kerülésig; LVAD: bal kamrai keringéstámogató eszköz; BiVAD: két kamrai keringéstámogató eszköz; BTT: áthidaló kezelés a szívtranszplantációig; BTR: áthidaló kezelés a felépülésig; RVAD: jobb kamrai keringéstámogató eszköz; DT: definitív kezelés

Stratégia	Jelentése	Alkalmazható eszközök
BTD és BTB	Áthidaló kezelés a beteg stabilizálásáig és a további kezelési lehetőségek felméréséig.	IABP, VA ECMO Impella
BTC	Áthidaló kezelés a transzplantációra alkalmassá válásig, amennyiben csak átmeneti kontraindikáció áll fenn.	LVAD, BiVAD
BTT	Áthidaló kezelés a definitív megoldást jelentő transzplantációig.	LVAD, BiVAD
BTR	Áthidaló kezelés reverzibilis károsodás esetén a szív pumpafunkciójának visszatéréséig.	IABP, VA ECMO, LVAD, RVAD, BiVAD
DT	Szívátültetésre alkalmatlan beteg esetében végleges mechanikus keringéstámogató eszköz beültetése.	LVAD

A rövidtávú keringéstámogató eszközök között elkülönítjük az IABP-t, a VA ECMO-t, az Impella katétert és néhány gyártó különböző készülékeit. Legrégebben az IABP-t használjuk, de alkalmazása rutinszerűen már nem javasolt.⁵⁸ Jelenleg az egyedüli indikációja a mechanikus szövődmény (pl.: papilláris izom ruptúra) okozta kardiogén sokk átmeneti kezelése, melynek során a bal kamra utóterhelését csökkentheti, illetve a diasztolés nyomás emelésével a coronariaperfúziót javíthatja. Ugyanakkor nagy az iszkémia veszélye a lábon és a gasztrointesztinális régióban, a beteg mobilizálása

nehézkés és fiatalokon, alacsony testsúlyú betegeken és súlyos tahikardia esetén hatékonysága rossz. A folyamatos szoros antikoaguláns kezelés szövődményei és az idővel kialakult trombocitopénia is limitálja az alkalmazását. A jobb kamra asszisztálására kifejlesztett Impella RP vagy Protek Duo eszközök újak, kevés tapasztalat áll rendelkezésre.⁵⁹

A VA ECMO készülék eredetét visszakövethetjük egészen 1953-ig, amikor Gibbon és munkatársai alkották meg az első szív-tüdő motort, mely forradalmi változásokat hozott a szívsebészetben.⁶⁰ Ez a készülék még alkalmatlannak bizonyult néhány óránál hosszabb ideig tartó alkalmazásra a közvetlen gázcsere miatt. Az 1960-as évektől bevezetésre kerülő szilikonmembránok már elválasztották az oxigént és a széndioxidot a vértől, így alkalmazásukkal kevesebb sérülést okoztak a vér alakos elemeiben.^{61,62} A fokozatos technikai fejlődés az oxigenizátorok, pumpák és a csőrendszerek terén lehetővé tette az ECMO eljárás széleskörű alkalmazását szív- és légzési elégtelenségben.

A VA ECMO készülék részeit és felépítését tekintve egy lekicsinyített, és ezáltal sokkal mobilisabbá tett szív-tüdő motor készülék. A rendszer alapvetően egy vénás és egy artériás kanülből, egy membránoxigenátorból, egy pumpából, egy hűtő-fűtő modulból, egy gázkeverő egységből és egy kezelő felületről áll. A kanülálás szempontjából megkülönböztetünk centrális és perifériás VA ECMO kezelést. A centrális kanülálás során a vénás kanül, mely a vért elvezeti a betegből, közvetlenül a jobb pitvarba kerül, míg az artériás kanül, melyen át a vért visszakerül a betegbe, a felszálló aortába helyezik. Beültetéséhez medián sternotómiára van szükség, leggyakrabban posztkardiotómiás kardiogén sokk és a szívtranszplantációt követően fellépő primer graft diszfunkció (PGD) kapcsán kerül behelyezésre. Előnyei közé tartozik, hogy a szív-tüdő motorhoz behelyezett kanüloket fel lehet használni a VA ECMO kezeléshez is, illetve könnyen behelyezhető a bal kamra tehermentesítésére szolgáló vent kanül is. A szinusz vénózusból, a Thebesius vénákból és a bronhiális keringésből a bal szívfélbe visszakerülő vér ejektáló kamra és nyíló aortabillentyű esetén visszajut a szisztémás keringésbe az ECMO kezelés mellett is, azonban álló bal kamránál ezt a vérmennyiséget kanül segítségével kell eltávolítani és visszajuttatni a keringésbe.⁶³ Az ECMO keringés megszüntetése után a csőrendszer eltávolításához mindenképpen újabb mellkasnyitás szükséges.^{4,5}

A perifériás kanülálás során egy vagy több vénás kanül kerül behelyezésre, általában a femorális vénába az artériás kanül pedig az femorális artériába. A kanülálás kivihető a Seldinger technika segítségével, így behelyezése nem feltétlenül igényel műtői körülményeket. Az artériás kanül pozíciója és a retrográd áramlás miatt gyakran lép fel alsó végtagi iszkémia perifériás kanülálást követően, ezért az érintett láb perfúziójáról úgynevezett. backflow katéterrel gondoskodni kell. A jelenleg alkalmazott kanülok belső felületén általában egy véralvadástgátlóból álló bevonat van, azonban így is szükséges a szisztémás antikoagulálás minden kezelés kapcsán. A vénás vért először az elektromágneses elven működő rotorpumpa továbbítja az oxigenizátorba, ahonnan az oxigénben gazdag és szén-dioxidban szegényebb vért az artériás száron keresztül visszapumpálja az artériás rendszerbe. A kezelő felületen részletes információkat nyerhetünk a rendszer sajátosságairól és a dinamikusán változó paramétereiről. A leglényegesebbek, ezek közül a valós idejű áramlásmérés, a rotorpumpa fordulatszámát és a rendszer fontosabb részeiben történő nyomásmérések.⁶⁴

A VA ECMO minden esetben áthidalást jelent a gyógyulásig vagy a következő terápiás lehetőséggel kapcsolatos döntésig, mely a gyakorlatban hosszútávú keringéstámogató eszközt vagy szívtranszplantációt jelent.⁶⁵ Az indikáció felállítása esetén indokolt a kezelés mihamarabbi megkezdése. A három leggyakoribb klinikai indikáció az akut kialakuló kardiogén sokk állapotok, a szívsebészeti tevékenységhez társult akut szívelégtelenség és az előrehaladott krónikus szívelégtelenség akut dekompenzációja.⁶⁶⁻⁶⁹ A háttérben leggyakrabban az alábbi kórképek állnak: tüdőembólia, akut miokardiális infarktus, miokarditisz, refrakter kamrai aritmia, légzési elégtelenség súlyos kardiális funkciózavarral, poszt-kardiotómias szívelégtelenség, szívtranszplantációhoz kapcsolt PGD, krónikus szívelégtelenség akut dekompenzációja, sikeres újraélesztést követő állapot, szívet érintő trauma és anafilaxiás reakció.⁶⁵ A VA ECMO kezelés kontraindikációját képezi a disszeminált tumoros betegség, a magas életkor, a súlyos központi idegrendszeri sérülés és a szemtanú nélküli keringésmegállás. Technikai nehezítettséget képez az aorta billentyű elégtelensége, az aorta disszekció, az antikoagulálás kontraindikációinak fennállása illetve a hipopláziás érrendszer.

A VA ECMO kezelés során a szövődmények gyakoriak és sok beteget veszünk el a kezelés során.^{67,69,70} A kezelés nagy humán és anyagi erőforrásokat igényel. A beültetést megelőző széleskörű rizikóbecslés és az erőforrások ez alapján történő

allokációja kulcsfontosságú. Fontos terület a túlélést befolyásoló faktorok ismerete.^{67,69-}
⁷¹ Különböző pontrendszereket validáltak rizikóbecslés céljából, azonban egy részük szűk betegpopulációval dolgozik, így széleskörben korlátozottan alkalmazhatók.^{72,73} A Survival After Venous-arterial ECMO (SAVE) pontrendszert általánosabb betegpopuláción alkották meg a Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) regiszterének felhasználásával. A modell megalkotásához egy 10 éves időintervallum összegyűjtött VA ECMO kezeléseinek adatait használták fel, a végső analízisbe 3846 kezelés részleteit bevonva.⁷⁴

A SAVE pontrendszer öt rizikócsoportha sorolja a betegeket. Az alábbi 13 beültetés előtti változót veszi figyelembe: a kardiogén sokk etiológiája, életkor, testtömeg, májelégtelenség, központi idegrendszeri diszfunkció, akut vagy krónikus veseelégtelenség, kezelés előtti intubáció szükségessége és hossza, lélegeztetési csúcsnyomás, beültetést megelőző keringésmegállás, diasztolés vérnyomás, pulzusnyomás, beültetést megelőző bikarbonát érték⁷⁴ A SAVE pontrendszer részletes ismertetésére a módszerek fejezetben került sor.

3.3.6. Kamrai keringéstámogatás

A hosszútávú mechanikus keringéstámogató eszköz közé tartoznak a bal kamrai, jobb kamrai és két-kamrai keringéstámogató eszközök (LVAD, RVAD és BiVAD). Tartós, életminőséget és mortalitást javító mechanikus támogatás az LVAD. Jelenleg a transzplantáció szempontjából átmenetileg vagy tartósan kontraindikációval rendelkező végstádiumú szívbetegeknél nyújt kezelési alternatívát, az egy éves túlélést bizonyítottan javítja.⁷⁵ Azonban az LVAD beültetésre nem alkalmas mindenki, leggyakrabban a jobb kamra diszfunkciója és irreverzibilis máj diszfunkció miatt.^{3,9} A máj esetében, ha a teljes bilirubin 51 $\mu\text{mol/l}$ -nél magasabb, MELD >17 és cirrózis diagnózisa önmagában is elégséges kontraindikációként. Más szervek esetén a Tiffenau index (FEV1/FVC) 40 %-nál alacsonyabb értéke, vagy az együttes parenchimás és magas pulmonális vaszkuláris rezisztencia fennállása szintén kontraindikációt képez.

3.3.7. A szívtranszplantáció

A Christiaan Barnard 1967-ben végezte az első ortotópikus szívátültetést emberben. ⁷⁶ A recipiens 18 napot élt új szívével, így bizonyítottá vált, hogy műtéttechnikailag kivitelezhető a szívátültetés, és a donor szív megfelelő perctérfogatot képes biztosítani. A két legfontosabb limitációt a donorszervek életképessége és a megfelelő immunuszuppresszív gyógyszerek hiánya jelentette. ^{77,78} Az 1980-as évek közepére robbanásszerűen megugrott a végrehajtott szívtranszplantációk száma. Az 1990-es évek közepére az átlagosan egy évben végrehajtott szívátültetések száma elérte a 3500-at világszerte. ^{79,80} A végrehajtott beavatkozások számában jelenleg tapasztalható lassuló növekedés illetve stagnálás hátterében a megfelelő donorszívek hiánya áll, hiszen az új szívre váró betegek száma évről-évre gyarapszik. ⁸¹ A COVID-19 pandémia mellett 2020-ban csökkenés figyelhető meg a szívtranszplantációk számában, melyhez az infekciós kockázat mellett az intenzív terápiás kapacitáscsökkenés miatt a donorgondozási és műtéti lehetőségek csökkenése is vezethetett. Ennek hosszabb távú tendenciáit és következményeit még nem látjuk. ⁸²

Hazánkban az első szívátültetést Szabó Zoltán Professzor Úr és csapata végezte 1992-ben az akkori Ér- és Szívsebészeti Klinikán. Az azóta eltelt 28 évben nagy fejlődés következett be a hazai szívtranszplantációs programban. A következő nagy lépést az 1969-ben alakult Eurotranszplant donorszerv allokációs rendszerhez történő 2013-as kétlépcsős csatlakozásunk jelentette. Jelenleg Klinikánk a kontinens második legaktívabb szívtranszplantációs centrumának számít. A fejlődéshez új lendületet adott a klinikán 2012-ben elinduló mechanikus keringéstámogató program ^{77,83,84}

A hosszútávú mechanikus keringéstámogató eszközök kínálhatnak a közeljövőben alternatívát, de jelenleg még nem alkalmasak a transzplantáció kiváltására. ⁸⁵ A transzplantációra váró betegek száma a fejlett társadalmakban évről-évre növekszik, mellyel a donorszívek száma nem tud lépést tartani, így a várólisták világszerte egyre hosszabbra nyúlnak. ⁸⁶ A szívsebészetben, a transzplantációs medicinában, a szívsebészeti anesztéziában és az intenzív terápiában lezajlott dinamikus fejlődésnek köszönhetően egyre magasabb rizikójú betegek kaphatnak új szívet és új esélyt egy aktív életre. A donorszervek szűkössége miatt a megfelelő, beavatkozást megelőző rizikóbecslés, illetve az optimális donormenedzsment fontosabb, mint valaha.

3.3.7.1. *Etiológia és indikációk*

A szívátültetés lehetősége felmerülhet minden végstádiumú előrehaladott szívelégtelen beteg kezelésében. ^{87,88} Az International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) regisztere alapján a betegek 59 éves koráig a nem iszkémiás kardiomiopátia a vezető ok, e fölött már az iszkémiás eredetű kardiomiopátia dominál. A billentyűbetegséghez társult kardiomiopátiák az esetek 2-3%-át teszik ki, hasonlóan a szívelégtelen betegpopulációhoz. Ezzel szemben a restriktív kardiomiopátia, a szívfejlődési rendelleneségek és a hipertrófiás kardiomiopátia gyakoribb kórok a transzplantált betegek körében összehasonlítva a szívelégtelen populációval. A felsoroltak mellett még elkülönítünk retranszplantációt és egyéb kategóriákat. ⁸⁹ Újabban egyre gyakoribb a VAD diszfunkció és trombózis miatti sürgős transzplantáció is.

A szívtranszplantáció indikációja minden olyan, végstádiumú előrehaladott szívelégtelen beteg esetében fennáll, ahol a szakmai irányelveknek megfelelő gyógyszeres, eszközös és sebészi kezelés mellett sem lehet érdemi javulást elérni a beteg állapotában. A végső döntést arról, hogy ki kerülhet transzplantációs várólistára egy multidiszciplináris transzplantációs bizottság hozza meg. A transzplantációt megelőző kivizsgálás legfőbb célja a diagnózis megerősítése és a kórkép lefolyásának megítélése. Az ISHLT legfrissebb ajánlásai alapján az alábbiak képezik a pontos indikációt és kontraindikációt ⁹⁰:

Indikációk, melyek mindegyikének teljesülnie kell:

- Végstádiumú előrehaladott szívelégtelenség, rossz prognózissal a szakmai irányelveknek megfelelően optimalizált gyógyszeres és eszközös kezelés mellett.
- Motiváltság, jól informáltság, illetve érzelmi stabilitás.
- A beteg alkalmassága a transzplantációt követő posztoperatív szak nehézségeivel való megküzdésre.

○ *Kontraindikációk:*

- Aktív, zajló infekció
- Súlyos perifériás artériás vagy cerebrovaszkuláris érbetegség
- Gyógyszeres kezelésre nem reagáló fixált pulmonális hipertónia (LVAD kezelés szóba jöhet, ezt követően újbóli alkalmasság felmérés szükséges a listára kerüléshez).

- Aktív daganatos betegség (Onkológiai konzílium szükséges a kiújulás esélyének pontos megítéléshez).
- Visszafordíthatatlan, súlyos veseelégtelenség.
- Súlyos betegség többszervi érintettséggel.
- Egyéb társbetegség rossz prognózissal.
- Beültetést megelőzően a testtömeg index (BMI) értéke 35 fölötti.
- Alkohol vagy kábítószer abúzus.
- A szociális háttér elégtelensége, mely feltételezhetően a szoros utógondozás komoly akadályát képezne.⁹⁰

3.3.7.2. Rizikóbecslés, kimenetelt befolyásoló tényezők

A rizikóbecslés és az ezen alapuló donorszerv allokáció kulcsfontosságú. A United Network for Organ Sharing (UNOS) szívtranszplantációt feldolgozó adatbázisából született meg az UNOS pontrendszer, mely külön-külön figyelembe veszi a recipienst és donort érintő faktorokat és külön rizikócsoportokra osztja azokat.⁵² Az UNOS pontrendszer megalkotásához az Amerikai Egyesült Államokban 8 év alatt végrehajtott 17131 felnőtt szívátültetésének adatait használták fel. Az UNOS pontrendszert a dolgozat témáját adó kutatásunkban is felhasználtuk, így részletes bemutatására a módszerek fejezetben kerül sor. A modellben foglalt recipiens faktorok az életkor, a BMI, a pulmonális artériás középnyomás, a totál bilirubin, a kreatinin, a korábbi transzplantáció, a korábbi daganatos betegség, a közvetlen műtét előtti gépi lélegeztetés és a nem folyamatos áramlású mechanikus keringéstámogató eszközről történő transzplantáció. Ezen szempontok mentén összesen 16 pont szerezhető. A modellben foglalt donor faktorok pedig az életkor, a hideg iszkémiás idő, a donor és a recipiens különböző neműsége és a cukorbetegség. A donor számára összesen 6 pont gyűjthető. Az összegyűjtött pontok alapján értékelhető külön-külön a recipienshez és a donorhoz tartozó várható túlélés, illetve ezeket összegezve, magának az átültetésnek is becsülhető a rizikója és a hozzá társuló várható túlélés.⁹¹

A fent említett és az UNOS pontszámában foglalt tényezők mellett egyéb szempontok is meghatározóak lehetnek, ilyen a donormenedzsmet, a donorszerv allokációja, a donorszerv explantációja és eljutasának körülményei és ideje az implantációig, a sebészi beültetés, a korai és késői immunszuppressziós kezelés, az

intenzív terápiás kezelés a perioperatív időszakban, illetve a transzplantációs centrum éves esetszáma.⁹²⁻⁹⁵

3.3.7.3. Korai és késői szövődmények

A szívtranszplantáció rövid- és hosszútávú kimenetelét, illetve a beteg életminőségét jórészt a beavatkozás sajátosságaihoz társuló szövődmények fellépése határozza meg. Korai szövődményekről a beültetést követő első 30 posztoperatív nap során beszélhetünk. A késői szövődmények az ezt követő időszakban léphetnek fel.

Korai szövődmények:

➤ *Primer graft diszfunkció (PGD):*

A PGD pontos meghatározását az ISHLT konszenzus definíciója adja meg.⁹⁶ A PGD a beültetett szív működési zavarát vagy elégtelenségét jelenti, mely nem vezethető vissza egyéb extrakardiális vagy perioperatív tényezőre. Fellépésében szerepet játszik a donor szervezetében az agyhalál beálltát követően megjelenő fokozott katekolamin kiáramlás hatására bekövetkező kalcium túltöltöttség a miokardiumban, mely sejtszintű károsodásokhoz vezet.^{97,98} Az első 30 nap során bekövetkező halálozás több mint 40%-áért közvetlenül a PGD felelős.⁹⁵ A részletes definíció és felosztás a módszerek fejezetben kerül tárgyalásra.

➤ *Infekció:*

Az infekciók a korai és késői időszakban egyaránt jelentkezhetnek. Megelőzésükre a perioperatív időszakban antibiotikum profilaxis indokolt, de a krónikus immunszupprimált állapotra tekintettel bizonyos fertőzések ellen célzott profilaktikus terápia lehet szükséges a transzplantáció után. Az immunszuppresszív kezelés tovább fokozza az infekcióveszélyt és a fertőzések lefolyása is aspecifikus lehet. Az első 30 napban bekövetkező halálozás 14%-áért fertőzések tehetők közvetlenül felelőssé, mely a második posztoperatív hónapban 31%-ra emelkedik.^{93,95}

➤ *Hiperakut rejekció:*

A hiperakut rejekció a beültetést követően órák-napok alatt megkezdődik. Hátterében az ABO antigének, a HLA antigének vagy endoteliális antigének elleni antitestek jelenléte áll. A donor és recipiens kompatibilitás széleskörű szűrésének köszönhetően manapság ritkán tapasztalható szövődmény, amely azonban szinte mindig végzetes kimenetellel jár. A korai halálozások 4%-ért tehető felelőssé.^{93,95}

Késői szövődmények:➤ *Malignitás*

Az élethosszig tartó immunszuppresszív kezelés miatt megnő a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata. Prevenciójára a megfelelő életvezetés, korai észlelésére pedig a gyakori, célzott szűrések alkalmasak. Az átültetést utáni 5. évet követően a vezető halálok a maga több, mint 20%-os részesedésével.

➤ *Akut rejekció*

Az akut rejekció két formáját szokás elkülöníteni: a cellulárist és a humorálist. Az ISHLT definíciója szerint súlyosságát egy négy fokozatú skálán (grade 0, 1, 2, 3) adják meg. A rejekció vizsgálatához a beültetett szívből biopsziára van szükség. A celluláris rejekció stádium beosztása tisztán a szövettani kép alapján történik. A humorális vagy antitest mediálta rejekció beosztásához a szövettani kép mellett immunpatológiai vizsgálatokra (immunfluoreszcencia) is szükség van. Az akut celluláris rejekció esetében egy T-sejt mediálta folyamat indul be, mely a graft különböző fokú károsodásához vezethet. Fellépésének csúcsa a műtétet követő 6. hónapra tehető és a betegek 20-40%-ában fellép. Kezelését elsősorban a tünetek súlyossága szabja meg. Az akut humorális rejekció egy antitest mediált károsodáshoz vezet, mely alapvetően a cellulárisnál hamarabb fordul elő, de legtöbbször súlyosabb tünetekkel jár. Kezelésüknél az immunszuppressziós kezelés módosítása, illetve mélyítése jön szóba, vagy a keringő antitestek eltávolítása plazmaferezissel. A beültetést követő első néhány évben a halálozás 10%-áért tehető felelőssé. ^{92,95,99}

➤ *Allograft vaszkulopátia (CAV)*

A CAV egy humorális és celluláris elemeket magában foglaló immunmediált folyamat, amely a koszorúerekben miointima proliferációhoz és következményes szűkülethez, elzáródáshoz vezethet. A szív denervációja nehezíti diagnózist, melyet így rutinszerűen végzett koronarográfiával vagy koronária CT vizsgálattal lehet megtenni. A transzplantációt követő első évtől kezdve a halálozások legalább 10%-ának hátterében CAV áll. ^{92,95,99}

3.4. Eddigi munkák alapján felmerülő további kérdések

A szívtranszplantáció perioperatív időszakában mért hepatikus biomarkerek prognosztikai értékével illetve a pajzsmirigy szubsztitúció hatásával foglalkozó

eredményeink már megjelentek Dr. Holndonner-Kirst Enikő PhD dolgozatában „A perioperatív májelégtelenség és a perioperatív pajzsmirigyhormon szubsztitúció hatása a szívtranszplantációt követő túlélésre” címmel. A szívtranszplantáción átesett betegek preoperatív és elbocsátás utáni MELD pontszáma független összefüggést mutatott a mortalitással. A posztoperatív időszakban mért magas transzamináz értékek és a bilirubin szint emelkedése független összefüggést mutatott a kétéves mortalitással, ezeknél a betegeknél hipoxiás májkárosodás okozhatta a GOT, GPT, bilirubin emelkedést. A másik retrospektív vizsgálat eredményei alapján megállapítottuk, hogy a recipiens preoperatív megkezdett tiroxin pótlása, valamint a donor l-tiroxin szubsztitúciója jobb hosszú távú túléléssel járt szívtranszplantációt követően. Így vetődött fel a kérdés, hogy a hepatikus markerek és a származtatott MELD pontszám alkalmazható-e a rövidtávú keringéstámogatás kimenetelének becslésére illetve segítséget nyújt-e a terápiás terv felállításában. A pajzsmirigyműködésről az elmúlt időszakban egyre alaposabb ismeretekkel rendelkezünk, mind akut állapotokban, mind krónikus betegségek kapcsán. Továbbfűzve gondolatunkat, a hormonszintek prognosztikus lehetséges szerepét vizsgáltuk beteganyagunkban.

4. CÉLKITŰZÉSEK

Az értekezés legfőbb célkitűzéseit két fő témakör, a hepatikus diszfunkció és a pajzsmirigyműködés zavara köré csoportosítottuk:

1. A MELD pontszámok segítségével felmért májdiszfunkció összefüggésben áll-e a VA ECMO kezelést igénylő, előrehaladott szívelégtelenséggel küzdő betegek túlélésével?
2. A VA ECMO kezelést megelőző adatokból kiszámított MELD pontszámok összefüggésben állnak-e az abszolút halálozással és a kórházi halálozással? Használható-e a SAVE pontszám kiegészítésére?
3. A VA ECMO kezelésben részesült betegek különböző indikációs csoportjai esetén a MELD pontszámok milyen prognosztikus erővel bírnak?
4. A perioperatív időszakban mért csökkent szabad pajzsmirigyhormon szintekkel jellemezhető pajzsmirigy működészavar összefüggésben áll-e szívtranszplantáción átesett betegek műtét utáni szövődményeivel és túlélésével?
5. Tulajdonítható-e az amiodaronnak kóroki szerep a perioperatív alacsony pajzsmirigy hormon szintekben?
6. A perioperatív időszakban mért csökkent szabad T3 szint összefüggésben áll-e a PGD fellépésével és a 30 napos halálozással?
7. A perioperatív időszakban mért csökkent szabad T4 szint összefüggésben áll-e a PGD fellépésével és a 30 napos halálozással?

5. MÓDSZEREK

5.1. Általános jellemzők

A dolgozat témáját nyújtó vizsgálatainkat prospektíven gyűjtött, konszekutív adatok retrospektív elemzésével végeztük. A kutató munkánknak a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, illetve a Semmelweis Egyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika adott otthont.

A feldolgozott adatokat alapvetően öt különböző forrásból nyertük. A Semmelweis Egyetem klinikáin használatos e-MedSol rendszerből rögzítettük a páciensek részletes kórlapjából és zárójelentéséből kinyerhető adatokat. Az Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikán működő corDB szívtranszplantációs és mechanikus keringéstámogatáson átesett betegek regiszteréből gyűjtöttük ki a laboratóriumi adatokat, illetve a szívatültetéshez és a VA ECMO készülék beültetéséhez kapcsolódó sajátosságokat. A papíralapú írott műtéti leírásokat felhasználtuk az intraoperatív változók rögzítésénél. A donorok, illetve recipiensek specifikus változóit pedig a transzplantációs dokumentációkból nyertük. A vérkészítmények transfúziójához kapcsolódó adatokat a helyi transfúziós labor és az Országos Vérellátó Szolgálat segítségével tudtuk rögzíteni.

Vizsgálataink az SE Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (1091, Budapest, Üllői út 93.) engedélyével folytak. A VA ECMO kezelés és a májdiszfunkció kapcsolatát feltáró vizsgálatunk engedélyének száma és dátuma: 141/2018; Budapest, 2018. augusztus 3. A szívtranszplantáció és a pajzsmirigy működészavar viszonyát kutató vizsgálatunk engedélyének száma és dátuma: 65/2017; Budapest, 2017. április. 6.

5.2. Beteg populáció

5.2.1. Veno-arteriózus extrakorporális membránoxigenizációs kezelésen átesett betegek

A 2012 januárja és 2018 augusztusa között VA ECMO kezelésen átesett páciensek adatait elemeztük. Vizsgálatunkba kizárólag 18 évesnél idősebb pácienseket

vontunk be. A többszöri VA ECMO kezelésen átesett betegeknél csak az első kezelés adatait vettük figyelembe. Kizárásra kerültek azok a páciensek, akiknek túlélési ideje nem haladta meg a 6 órát a beültetést követően. Ugyanezzel a betegcsoporttal foglalkozó korábbi tanulmányok is hasonló kizárási kritériumot használtak, mert ez a betegcsoport a beültetést megelőzően irreverzibilis károsodásokat szenvedhetett el, melyekre már a VA ECMO nem tudott érdemi hatással lenni, így vizsgálatunk eredményét lehetségesen torzította volna a bevonásuk.^{100,101} A klinikai gyakorlat során összegyűlt tapasztalatok segítettek – és segítik ma is a megfelelő betegkiválasztást, így a fenti okból előforduló betegkizárások az idő előrehaladtával ritkábbá váltak.

Adatbázisunkban az alábbi négy indikációt különböztettünk meg: szívtranszplantációt követő PGD okán kialakuló szívelégtelenség (poszt-HTX csoport), szívműtétek kapcsán a szív-tüdő motorról történő sikertelen leállítás, azaz poszt-kardiotómias kardiogén sokk (poszt-CPB csoport), heveny miokardiális infarktushoz kapcsolódó gyógyszeres terápiára nem reagáló kardiogén sokk állapot (AMI-CS csoport) és előrehaladott szívelégtelenség egyéb okokból, kiknek áthidaló kezelésre volt szüksége a szívtranszplantációig vagy a transzplantációs listára kerülésig (INTERMACS 1-2 csoport).

5.2.2. Szívtranszplantált betegek

A 2015 januárjától 2018 decemberéig tartó időszak során szívátültetésen átesett betegek adatait használtuk fel. A transzplantált betegek mind 18 évnél idősebbek voltak. Retranszplantáció esetén az első beültetés adatait használtuk elemzésünkben. Vizsgálatunkban a perioperatív időszakban készült pajzsmirigyfunkciós laboratóriumi teszttel rendelkező betegek kerültek be. Perioperatív időszaknak a műtétet megelőző napot, a műtét napját és a műtétet követő első napot egyaránt magában foglaló 72 órát tekintettük. Utánkövetésünk a 2019. május 2-ai állapotokat tükrözi.

5.3. *Beavatkozások körüli időszakban rögzített változók*

5.3.1. Általános preoperatív és anamnesztikus változók

Rögzítettük a betegek életkorát években, nemüket, testtömegüket kilogrammban és testmagasságukat méterben megadva. Pácienseink vércsoportra vonatkozó adatait is feltüntettük az ABO- és Rh- vércsoport rendszerek szerint. A BMI-t a következő képlet alapján számítottuk: $BMI = \text{testtömeg (kg)} / (\text{testmagasság (m)} * \text{testmagasság (m)})$. A legfőbb társbetegségek is kigyűjtésre kerültek, úgymint: magasvérnyomás betegség, cukorbetegség, COPD, iszkémiás szívbetegség, dohányzás, alkohol és kábítószer abúzus és daganatos betegség vagy akut miokardiális infarktus az anamnézisben. Adatbázisunkban szerepeltettük betegeink rendszeresen szedett gyógyszereit. A beavatkozást megelőző utolsó elérhető laboratóriumi vizsgálat eredményeit vettük preoperatív értéknek, ezen vizsgálatok általában 12 órával a beavatkozás előtt történtek. A vizsgálatunk szempontjából kiemelten lényeges társbetegségeket, beállított gyógyszeres kezeléseket és laboratóriumi változókat a további pontok során külön kiemeljük. VA ECMO kezelésen átesett betegek esetében feltüntettük a beültetésnél használt kanülálás perifériás vagy centrális, illetve a kezelés hosszát is rögzítettük. Szívtranszplantált betegeknél felhasználtuk a transzplantációs listára kerülését megelőző kötelező Swan-Ganz katéteres hemodinamikai mérés eredményeit, illetve az átültetéshez vezető alapbetegség is rögzítésre került.

5.3.2. Survival After Venous-arterial Extracorporeal membrane oxygenation pontszám

VA ECMO kezelésen átesett betegeinknél kiszámítottuk a SAVE pontszámot, természetesen az ehhez szükséges adatok mind rögzítésre kerültek. A SAVE pontszám kiszámítása és alkotói a **3. táblázat**ban találhatóak.

A SAVE pontszám szervelegtelenségre vonatkozó meghatározásai:

- Májelégtelenségként határozta meg a totál bilirubin szint 33 $\mu\text{mol/L}$ fölötti értékét vagy a GOT / GPT 70 U/l-nél magasabb szintjét.

- Központi idegrendszeri működészavarnak számított bármilyen koponya trauma, sztrók, központi idegrendszeri gyulladás, embolizáció vagy görcsroham.
- Veseelégtelenség 132,6 $\mu\text{mol/l}$ feletti kreatinin érték vagy vesepótló kezelés esetén állt fenn.
- Krónikus veseelégtelenségnek a legutóbbi három hónapban mért 60 ml/min/1,73m² alatti GFR számított.

3. táblázat: Survival After Venno-arterial Extracorporeal membrane oxygenation pontszám számítása ⁷⁴

<i>Paraméter</i>	<i>Pontszám</i>
Akut kardiogén sokk kiváltó oka	
Miokarditisz	3
Refrakter kamrai tahikardia vagy fibrilláció	2
Szív- vagy tüdőtranszplantációt követően	3
Kongenitális szívfejlődési rendellenesség	-3
Egyéb kiváltó ok	0
Életkor (évek)	
18-38 / 39-52 / 53-62 / 63≤	7 / 4 / 3 / 0
Testtömeg (kg)	
≤65 / 65-89 / 90≤	1 / 2 / 0
Beültetés előtti szervelegtelenség	
Májelégtelenség	-3
Központi idegrendszeri működészavar	-3
Veseelégtelenség	-3
Krónikus veseelégtelenség	-6
Beültetés előtti gépi lélegeztetés hossza (órák)	
≤10 / 11-29 / 30≤	0 / -2 / -4
Egyéb faktorok	
Legmagasabb belégzési nyomás ≤20 H ₂ Ocm	3
Beültetés előtti szívmegeállás	-2
Diasztolés vérnyomás beültetés előtt ≥40 Hgmm	3
Pulzusnyomás beültetés előtt ≤20 Hgmm	-2
HCO ₃ beültetés előtt ≤15 mmol/L	-3
Konstans érték, mely mindig hozzáadásra kerül	-6
Összesített pontszám:	-35 - 23

5.3.3. United Network for Organ Sharing pontszám

A szívatültetésen átesett betegek esetében kigyűjtöttük az UNOS pontszám kiszámításához szükséges recipiens és donor adatokat, majd kiszámítottuk a végleges pontértéket a recipiensre, a donorra és összegezve is. A UNOS pontszám alkotói a **4. táblázat**ban találhatóak.

4. táblázat: United Network for Organ Sharing pontszám számítása⁹¹

<i>Paraméter</i>	<i>Pontszám</i>
Recipiens jellemzők	$\Sigma=16$
Életkor ≥ 65 év	1
Body Mass Index (kg/m ²)	
30-35 / 35<	1 / 2
Pulmonális artériás átlagnyomás > 30 Hgmm	1
Szérum totál bilirubin (mg%)	
1,5-1,9 / 1,9<	1 / 2
Kreatinin (mg%)	
1,5-2,0 / 2,0<	1 / 2
Korábbi transzplantáció	2
Korábbi daganatos betegség	2
Lélegeztetési igény a beültetést megelőzően	2
Nem folyamatos áramlású kamrai keringéstámogató eszköz	2
Donor jellemzők	$\Sigma=6$
Donor életkor (évek)	
50-55 / 55<	1 / 2
Iszkémiás idő > 4 óra	2
Különböző nemű recipiens és donor	1
Donor cukorbetegség	1
Összesített pontszám:	16+6=22

5.3.4. Májműködés jellemzésére használt laboratóriumi változók

A VA ECMO beültetést megelőző utolsó elérhető laboratóriumi vizsgálat eredményeit használtuk fel. A májműködés monitorizálására hagyományos laboratóriumi változókat, mint a GOT, GPT, GGT, ALP és LDH enzimeket értékét rögzítettük a posztoperatív időszak első hetében. A máj szintetizáló képességének meghatározására az albumin és az INR, továbbá a szérum totál bilirubin értékek szerepelnek adatbázisunkban. Az első posztoperatív héten mért GOT és GPT legmagasabb értékeit is rögzítettük. K-vitamin antagonistákkal kezelt betegek hemosztázis menedzsmentje

Elektív beavatkozások esetén legalább 5 nappal a műtét előtt a K-vitamin antagonistákat leállítottuk. Az antikoagulálást ezután alacsony molekula súlyú vagy nem frakcionált heparin kezeléssel folytattuk. Akut és sürgős műtétek esetében, amennyiben K-vitamin antagonistával kezelt beteg INR értéke a műtéthez szükséges optimális tartományon kívül esett (INR >1,5), úgy az indukció során alvadási faktorokat pótolunk.

5.3.4.1. *Model for End-stage Liver Disease pontszámok*

A beültetés előtti utolsó elérhető laborparaméterek alapján kiszámítottuk minden VA ECMO kezeléssel átesett beteg MELD pontértékeit, a következő formulák alapján:

- $MELD = 11,2 \times \ln(INR) + 3,78 \times \ln(\text{totál bilirubin [mg/dl]}) + 9,57 \times \ln(\text{kreatinin [mg/dl]}) + 6,43$. Abban az esetben, ha az INR vagy a bilirubin vagy a kreatinin egyénél kisebb volt, akkor egyet használtuk a számítás elvégzésénél. ^{13,21}
- $ModMELD = 11,2 \times \ln(4,1 - \text{albumin [g/dl]}) + 3,78 \times \ln(\text{totál bilirubin [mg/dl]}) + 9,57 \times \ln(\text{kreatinin [mg/dl]}) + 6,43$. Abban az esetben, ha az albumin normálértéktől való különbségének számításánál a kapott érték pozitív, úgy hozzáadtunk egyet a behelyettesítést megelőzően. Abban az esetben, ha a különbség negatív eredményt adott, úgy egyet helyettesítettünk be. ²⁶
- $MELD_{XI} = 5,11 \times \ln(\text{totál bilirubin [mg/dl]}) + 11,76 \times \ln(\text{kreatinin [mg/dl]}) + 9,44$. Abban az esetben, ha a bilirubin vagy a kreatinin egyénél kisebb volt, akkor egyet használtunk a számítás elvégzésénél. ²⁵
- $MELD_{Na} = MELD - \text{szérum nátrium} - [0,025 \times MELD \times (140 - \text{szérum nátrium})] + 140$. ²⁷

MELD és modMELD esetében a kapott számértéket megszoroztuk tízzel és egész számra kerekítettük.

5.3.5. Pajzsmirigyfunkcióval kapcsolatos változók

A szívtranszplantált betegcsoportban rögzítettük az anamnézisben szereplő hipo- és hipertireózist. A fennálló pajzsmirigy betegségtől függetlenül feltüntettük az átültetés előtti vagy utáni időszakban alkalmazott l-tiroxin, metimazol vagy propil-tiouracil kezelést. Az l-tiroxin kezelésre vonatkozó adatokat a donoroknál is regisztráltuk. Az adatbázisban a recipiensek amidaron szedését is szerepelt.

A pajzsmirigyfunkció monitorizálására a TSH, a szabad T₃ és a szabad T₄ szérumszinteket használtunk. A műtétet megelőző napot, a műtét napját és a műtétet követő első napot magában foglaló, 72 órát felölelő perioperatív időszakban mért értékeket rögzítettük adatbázisunkban. A mérések elektro-kemilumineszcenciás módszerrel történtek, teljes vénás vérminta felhasználásával a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika saját laboratóriumában. A méréseket a Cobas e 411 (Roche, Basel, Switzerland) készülék segítségével végezték. A normál tartományok az egyes hormonok számára a következők voltak:

- TSH = 0,35 – 4,94 mU/l
- szabad T₃ = 2,89 – 4,88 pmol/l
- szabad T₄ = 9,00 – 23,20 pmol/l

A fenti referencia tartományok felhasználásával tekintettük egy hormon szintjét alacsonynak vagy magasnak és így képeztünk kategorikus változókat.

5.3.6. Kimeneteli változók, szövődmények és meghatározásuk

Rögzítésre kerültek a perioperatív időszakban fellépő szövődmények, illetve specifikusan a szívtranszplantációhoz köthető szövődmények is. Az alábbiakban pontokba szedve felsoroljuk és definiáljuk őket:

- *Abszolút halálozás:* Az utánkövetés során bármilyen okból bekövetkező halálozás.
- *30 napos halálozás:* A beavatkozást követő 30 napon belül bármilyen okból bekövetkező halálozás.

- *Kórházi halálozás:* A beavatkozást követő elsődleges kórházi kezelés során bármilyen okból bekövetkező halálozás.
- *Vazoplégia szindróma:* Az első három posztoperatív napban jelentkező, 12 óránál hosszabban tartó folyamatos vazopresszor igény (noradrenalin > 0,2 µg/kg/min és/vagy bármilyen dózisú terlipressin) és megtartott testfelszínre vonatkoztatott perctérfogat ($\geq 2,2$ L/min/m²) esetén mondtuk ki.¹⁰²
- *Veseelégtelenség, mely vesepótló kezelést igényelt:* vesepótló kezelést korábban nem igénylő betegnél jelentkező kezelési igény a risk-injury-failure-loss-end stage (RIFLE) vesebetegség kritériumok figyelembevételével.
93,103,104
- *Légzési elégtelenség:* A beavatkozást követően 72 órát meghaladó gépi lélegeztetési igény.
- *Sztrók:* Neurológiai funkciózavar, melynek háttérében iszkémiás vagy vérzéses eredetű irreverzibilis központi idegrendszert érintő szöveti károsodás áll.
- *Infekció:* Klinikai tünetekkel, laboratóriumi eltérésekkel, illetve egyéb diagnosztikus eszközökkel, a lehetőség szerint tenyésztéssel alátámasztott, bármilyen gócból kiinduló fertőzés.
- *Reoperáció:* Ismételt műtéti beavatkozás vérzés, tamponád, illetve egyéb kardiális okból kifolyólag.¹⁰⁴

Specifikusan a szívtranszplantációhoz kapcsolódó szövődmények és definíciójuk:

- *Rejekció:* A recipiensben immunmediáltan létrejövő graft károsodás. A reguláris szívizombiopsziák eredményeiben legalább 1 R fokozatú celluláris rejekció (az ISHLT kritériumok alapján), mely kezelést igényelt vagy legalább 2 R fokozatú celluláris vagy legalább 1 fokozatú humorális rejekció.¹⁰⁵
- *Retranszplantáció:* Elsődleges vagy másodlagos graft elégtelenség okán végzett ismételt transzplantáció.
- *PGD:* A beültetést követő első 24 óra folyamán fellépő, egyéb okkal nem magyarázható keringésmegingással járó graft diszfunkció. Pontos diagnózishoz az ISHLT konszenzus definícióját használtuk fel, melyet a 5. **táblázat**ban részletezünk.

5. táblázat: Primer graft diszfunkció beosztása és kategorizálása az International Society for Heart and Lung Transplantation konszenzus definíciója szerint ⁹⁶

LVEF: bal kamrai ejekciós frakció; RAP: jobb pitvari nyomás; PCWP: pulmonális kapilláris éknyomás; CI: testfelszínre vonatkoztatott perctérfogat; MAP: artériás középnyomás; IS: inotróp pontszám; IABP: intraaortikus ballonpumpa; ECMO: extrakorporális membránoxigenátor; LVAD: bal kamrai keringéstámogató eszköz; BiVAD: két-kamrai keringéstámogató eszköz; RVAD: jobb kamrai keringéstámogató eszköz

PGD	Súlyosság	Kritériumok
Bal kamrai	<i>Enyhe</i>	LVEF \leq 40% vagy RAP > 15 Hgmm, PCWP > 20 Hgmm, CI < 2,0 L/min/m ² és alacsony dózisú inotróp támogatás
	<i>Mérsékelt</i>	LVEF \leq 40% vagy RAP > 15 Hgmm, PCWP > 20 Hgmm, CI < 2,0 L/min/m ² , hipotenzió MAP < 70 Hgmm több mint 1 órán át és magas dózisú inotróp támogatás (IS > 10) vagy IABP beültetés
	<i>Súlyos</i>	Mechanikus keringéstámogató eszköz beültetése (ECMO, LVAD, BiVAD)
Jobb kamrai		RAP > 15 Hgmm, PCWP < 15 Hgmm, CI < 2,0 L/min/m ² és transzpulmonális nyomás grádiens < 15 Hgmm és/vagy szisztolés pulmonális artériás nyomás < 50 Hgmm vagy RVAD beültetés

Minden beteg esetén rögzítettük a beavatkozást követő időszakban beültetett, bármilyen mechanikus keringéstámogató eszköz fajtáját, továbbá a műtét alatt és után adott vörösvértest massa, trombocita szuszpenzió és friss fagyasztott plazma mennyiségét. A közvetlen műtét körüli időszakban elkezdett, illetve folytatott gyógyszeres keringéstámogatási igény az inotróp pontszám és a vazoaktív inotróp pontszám formájában szerepel adatbázisunkban. ^{106,107}

5.4. Végpontok

5.4.1. Májdiszfunkció vizsgálatának kapcsán

Elsődleges végpontunk az abszolút halálozás (bármely okból bekövetkezett halálozás), másodlagos végpontunk pedig a kórházi halálozás volt. A mortalitási adatokat utoljára 2018. november 20-án frissítettük.

5.4.2. Pajzsmirigy működészavar vizsgálatának kapcsán

Elsődleges végpontunk a PGD bármely formájának fellépése, másodlagos végpontjaink a 30 napos halálozás, illetve a vazoplégia szindróma voltak.

5.5. Statisztika

A folytonos változók eloszlásának normalitását Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőriztük. Normál eloszlású változók leírására átlagot és standard deviációt használtunk, összehasonlításukra pedig Student féle t-próbát. Nem normális eloszlást mutató változók esetében mediánt és interkvartilis tartományt (IQR) használtunk, összehasonlításukra pedig Mann-Whitney-féle U- tesztet végeztünk. Kategorikus változók leírására elemszámok (n) és százalékok (%) szolgáltak, összevetésükre chi-négyzet vagy Fischer féle egzakt próbát alkalmaztunk. Az utánkövetési idők mediánjának megállapítására az inverz Kaplan-Meier módszert használtuk. Minden esetben kétoldali próbákat végeztünk és a $p < 0,05$ értéket tekintettünk szignifikáns eltérésnek.

Propensity score (PS) és inverse probability weighting (IPW) értékek számítását végeztük, hogy biztonsággal kizárhassuk az alacsony szabad T_4 szintek lehetséges összefüggéseit a műtét előtti állapot súlyosságával. A PS és IPW értékek kiszámításánál az alacsony vagy normális szabad T_4 -et használtuk fel, illetve 24 preoperatív recipiens és donor változót, fókuszálva a pajzsmirigyet érintő kórtörténetre és gyógyszeres anamnézisre. A PS értékeket többváltozós logisztikus regresszió segítségével számítottuk ki, ahol az alacsony T_4 szint mint binomiális függő változó szerepelt, a preoperatív változók pedig mint kofaktorok. Hosmer-Lemeshow teszttel határoztuk meg modellünk alkalmazhatóságát és megbízhatóságát.¹⁰⁸ A PS értékeiből kiindulva számítottuk ki az

IPW értékeit, hogy tovább finomítsuk analízisünket és súlyozzuk a kapott értékeinket a kiválasztás valószínűségével.

A különböző túlélési adatok vizualizációjára Kaplan-Meier görbéket alkalmaztunk, illetve páronkénti log-rank összehasonlítást végeztünk.

A négyféle MELD pontszám predikciós értékét az abszolút halálozásra nézve receiver operating characteristics (ROC) elemzéssel és görbe alatti terület (AUC) számolásával állapítottuk meg. Az ROC elemzés segítségével különböző prediktorok összehasonlítására nyílik lehetőség specificitásuk és szenzitivitásuk alapján. ROC-görbével jól láthatóvá tehetők a predikciós értékek közötti eltérések, az AUC kiszámításával pedig számszerűsíthetők ezen értékek. Az AUC értéke maximálisan 1, vizsgálatunkban pedig az $AUC > 0,7$ értéket tekintettük elfogadhatónak az egyes prediktorok esetében.¹⁰⁹

A végpontjainkkal összefüggő független perioperatív tényezők vizsgálatára egy- és többváltozós Cox regressziós analízist alkalmaztunk. Többváltozós modelljeinkbe a felmerülő tényezők közül azok kerültek be, melyek az egyváltozós analízis során $p < 0,20$ értékkel rendelkeztek. A vizsgált végpontot potenciálisan meghatározó, illetve a vizsgált tényezővel szorosan összefüggő faktorokra adjusztáltuk végső többváltozós modelljeinket, hogy kizárjuk ezek torzító hatását és kimondhassuk a rizikótényezők független mivoltát.

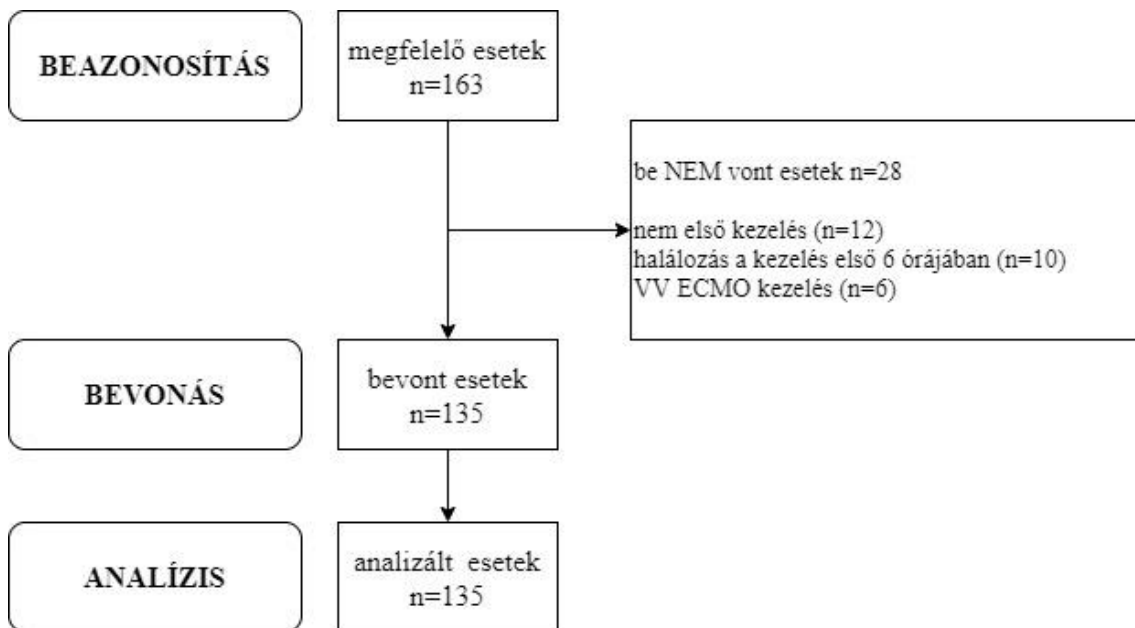
Statisztikai analízisünket az SPSS 22.0 szoftver (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) segítségével végeztük

6. EREDMÉNYEK

6.1. Májdiszfunkció hatásainak vizsgálata

6.1.1. Általános jellemzők

A végső elemzésbe 135 VA ECMO kezelésen átesett beteg adatai kerültek. A végső elemszám kialakulása a **3. ábrán** látható. A páciensek életkorának mediánja 58 év (IQR: 48-64), az utánkövetés idejének mediánja pedig 952 nap (IQR: 417-1555) volt. Az utánkövetés alatt 96 beteg (71,1%) halt meg, a 30 napos halálozás 47,4%-os (n=64), a kórházi halálozás pedig 62,2%-os (n=84) volt. A VA ECMO kezelés hosszának mediánja 6 nap (IQR: 3-7), a túlélés mediánja pedig 31 nap (IQR: 8-338) volt.

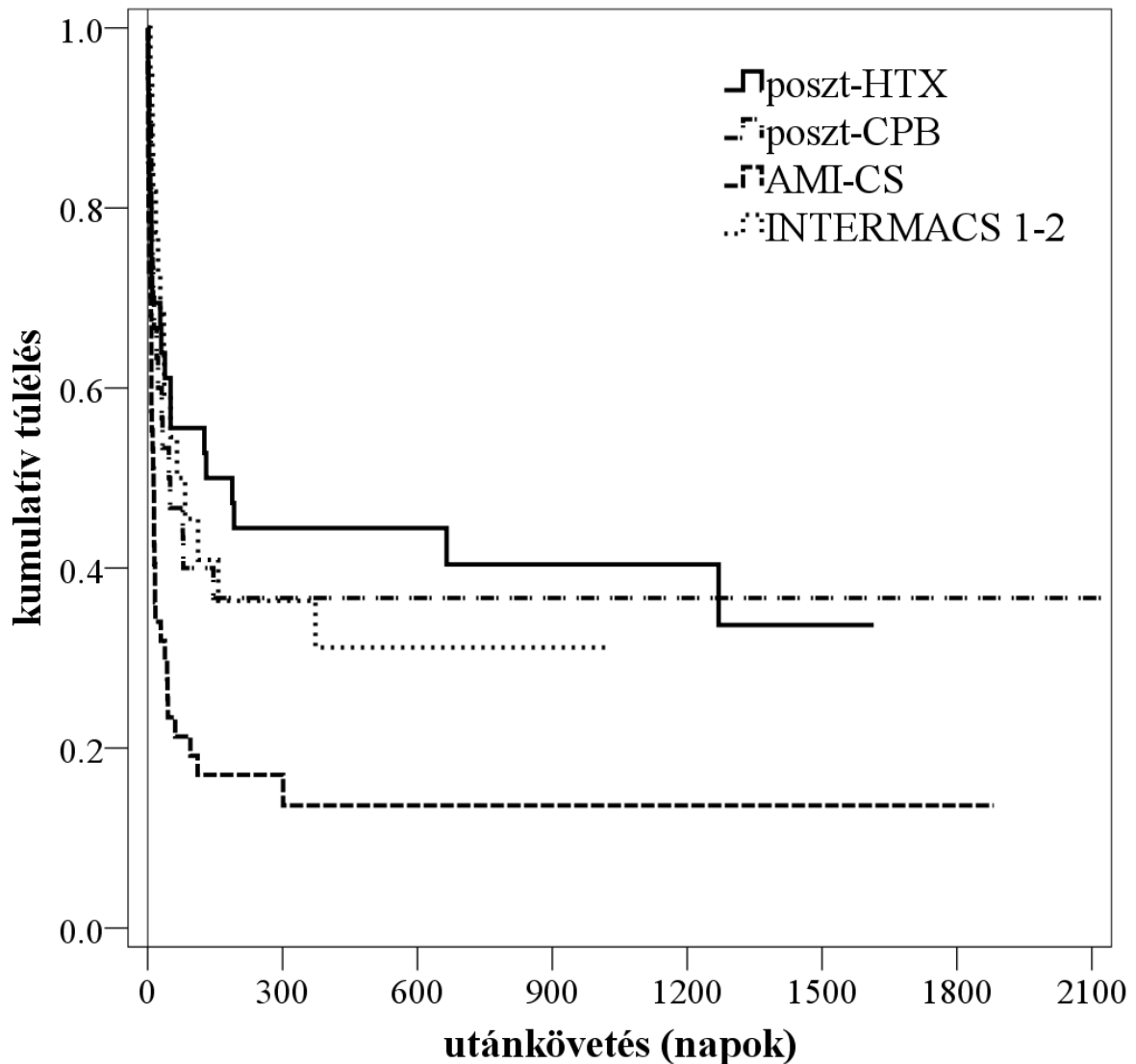


3. ábra: Folyamatábra a vizsgálatba történő bevont esetek számáról

n: elemszám; VV ECMO: veno-venózus extrakorporális membránoxigenátor

A VA ECMO beültetés indikációi alapján 36 beteg (26,7%) tartozott a poszt-HTX, 30 beteg (22,2%) a poszt-CPB, 47 beteg (34,8%) az AMI-CS és 22 beteg (16,3%) a INTERMACS 1-2 csoportba. A kórházi halálozás a poszt-HTX csoportba tartozó betegek körében volt a legalacsonyabb, 52,8%, míg az AMI-CS csoportba tartozóknál volt a legmagasabb, 76,6%. A poszt-CPB csoportban a betegek 53,3%-a hunyt el a kórházban, az INTERMACS 1-2 csoport esetében ez az érték 59,1% volt. A különböző

csoportok túlélésének összehasonlítása a 4. ábrán látható



4. ábra: Kaplan-Meier görbe a különböző indikációk szerinti túlélés összevetésére

poszt-HTX: VA ECMO kezelés szívtranszplantációt követően; poszt-CPB: VA ECMO kezelés szív-tüdő motorról történő leállási nehézségek kapcsán; AMI-CS: VA ECMO beültetés akut miokardiális infarktust követő terápia rezisztens kardiogén sokk állapot okán; INTERMACS 1-2: VA ECMO beültetés előrehaladott szívelégtelenség kapcsán áthidaló kezelésként a transzplantációig vagy transzplantációs listára kerülésig

A log-rank teszt alapján az AMI-CS betegek túlélése szignifikánsan rosszabb volt összemérve a többi indikációs csoporttal, úgymint poszt-HTX ($\chi^2=9,41$; $p=0,002$), poszt-CPB ($\chi^2=6,29$; $p=0,012$) és INTERMACS 1-2 ($\chi^2=6,87$; $p=0,009$).

6.1.2. Túlélő és elhunyt betegek jellemzőinek összehasonlítása

A beültetés előtti változók közötti különbséget a **6. táblázat** tartalmazza.

6. táblázat: Túlélő és elhunyt betegek beültetés előtti demográfiai adatainak és társbetegségeinek összevetése

n: elemszám; *IQR*: interkvartilis tartomány; *BMI*: testtömeg index; *VKA*: K-vitamin antagonistá antikoaguláns; *ECMO*: extrakorporális membránoxigenátor; *SAVE*: survival after veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation; *COPD*: krónikus obstruktív tüdőbetegség; *ISZB*: iszkémiás szívbetegség; *AMI*: akut miokardiális infarktus

	Összes beteg (<i>n</i> =135)	Túlélők (<i>n</i> =39)	Elhunytak (<i>n</i> =96)	<i>p</i>
	Medián (IQR) / <i>n</i> (%)	Medián (IQR) / <i>n</i> (%)	Medián (IQR) / <i>n</i> (%)	
Női nem	28 (20,7)	6 (15,4)	22 (22,9)	0,328
Életkor (év)	58,0 (48,0-64,0)	55,0 (39,0-60,0)	60,0 (51,3-66,8)	0,011
Testmagasság (cm)	176,5 (170,0-182,0)	175,5 (170,0-181,8)	177,5 (169,3-182,0)	0,761
Testtömeg (kg)	85,0 (72,0-92,0)	80,0 (70,5-87,5)	85,0 (74,0-94,0)	0,073
BMI (kg/m ²)	26,2 (24,2-29,3)	25,9 (24,2-27,5)	26,8 (24,2-30,1)	0,075
VKA kezelés	27 (20,0)	7 (17,9)	20 (20,8)	0,704
Centrális ECMO	87 (64,4)	31 (79,5)	56 (58,3)	0,020
SAVE pontszám	-4,0 (-9,0-2,0)	0,0 (-3,0-3,0)	-6,0 (-10,8- -1,0)	<0,001
Társbetegségek:				
COPD	10 (7,4)	3 (7,7)	7 (7,3)	1,000
Magasvérnyomás	72 (54,5)	22 (57,9)	50 (53,2)	0,623
Cukorbetegség	35 (26,5)	5 (13,2)	30 (31,9)	0,027
ISZB	73 (55,3)	21 (55,3)	52 (55,3)	0,995
AMI	58 (43,0)	12 (30,8)	46 (47,9)	0,063
Dohányzás	22 (16,7)	6 (15,8)	16 (17,0)	0,863

A túlélő betegcsoport tagjai fiatalabbak voltak, ritkábban fordult elő közöttük a cukorbetegség, nagyobb részük kapott ECMO kezelést centrális kanülálással. Ugyanakkor magasabb SAVE pontszámuk volt, mint az elhunytaknak.

A túlélők körében magasabb, a normál tartománnyal jobban átfedésben lévő nátrium és albumin szinteket mértünk. Az elhunytak kreatinin, bilirubin és INR értékei szignifikánsan magasabbak voltak a beültetést közvetlenül megelőzően. A májműködéssel összefüggő enzimaktivitások nem mutattak különbséget. A laboratóriumi paramétereket a **7. táblázat** tartalmazza.

7. táblázat: Túlélő és elhunyt betegek beültetés előtti laborparamétereinek összevetése
n: elemszám; IQR: interkvartilis tartomány; INR: international normalized ratio; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT: glutamát-piruvát-transzamináz; GGT: gamma-glutamil-transzferáz; ALP: alkalikus foszfatáz; LDH: laktát dehidrogenáz

	Összes beteg (n=135)	Túlélők (n=39)	Elhunytak (n=96)	p
	Medián (IQR)	Medián (IQR)	Medián (IQR)	
Nátrium (mmol/l)	137,0 (134,0-141,0)	140,0 (136,0-144,0)	136,0 (132,0-139,8)	<0,001
Kreatinin (µmol/l)	110,0 (83,0-164,0)	89,0 (74,0-118,0)	132,0 (89,8-174,0)	<0,001
Albumin (g/l)	30,8 (25,3-38,9)	38,9 (30,7-43,8)	28,9 (23,3-34,8)	<0,001
INR	1,63 (1,24-1,98)	1,43 (1,18-1,76)	1,71 (1,28-2,06)	0,033
Totál bilirubin (µmol/l)	16,5 (10,5-26,8)	12,8 (7,9-22,4)	18,5 (11,8-33,1)	0,015
GOT (U/l)	57,0 (24,0-190,5)	56,5 (22,8-144,3)	57,0 (24,0-205,0)	0,396
GPT (U/l)	40,0 (22,8-159,0)	32,5 (19,8-91,8)	45,5 (24,0-182,5)	0,124
GGT (U/l)	69,0 (31,0-115,8)	64,0 (29,0-129,0)	69,0 (34,5-113,0)	0,593
ALP (U/l)	79,0 (55,0-118,0)	74,0 (49,0-134,5)	82,5 (57,8-113,3)	0,721
LDH (U/l)	651,5 (364,3-1323,3)	513,0 (335,0-975,0)	706,0 (395,0-1574,0)	0,233

A három alapvető vérkészítmény transfúzió igényének szempontjából nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget, az eredmények a **8. táblázat**ban láthatóak.

8. táblázat: Túlélő és elhunyt betegek beültetés körüli időszakban adott vérkészítmény transzfúziói

IQR: interkvartilis tartomány; n: elemszám; FFP: friss fagyasztott plazma

	Összes beteg (n=135)	Túlélők (n=39)	Elhunytak (n=96)	p
	medián (IQR)	medián (IQR)	medián (IQR)	
Vörösvértest (E)	22 (13-36)	23 (13-36)	22 (13-38)	0,856
Trombocita (E)	7 (3-16)	7 (3-17)	7 (2-15)	0,608
FFP (E)	12 (6-21)	12 (7-20)	12 (5-21)	0,938

A szövődmények és kamrai keringéstámogató eszköz beültetésének tekintetében szintén nem volt különbség, az eredmények a **9. táblázatban** láthatóak.

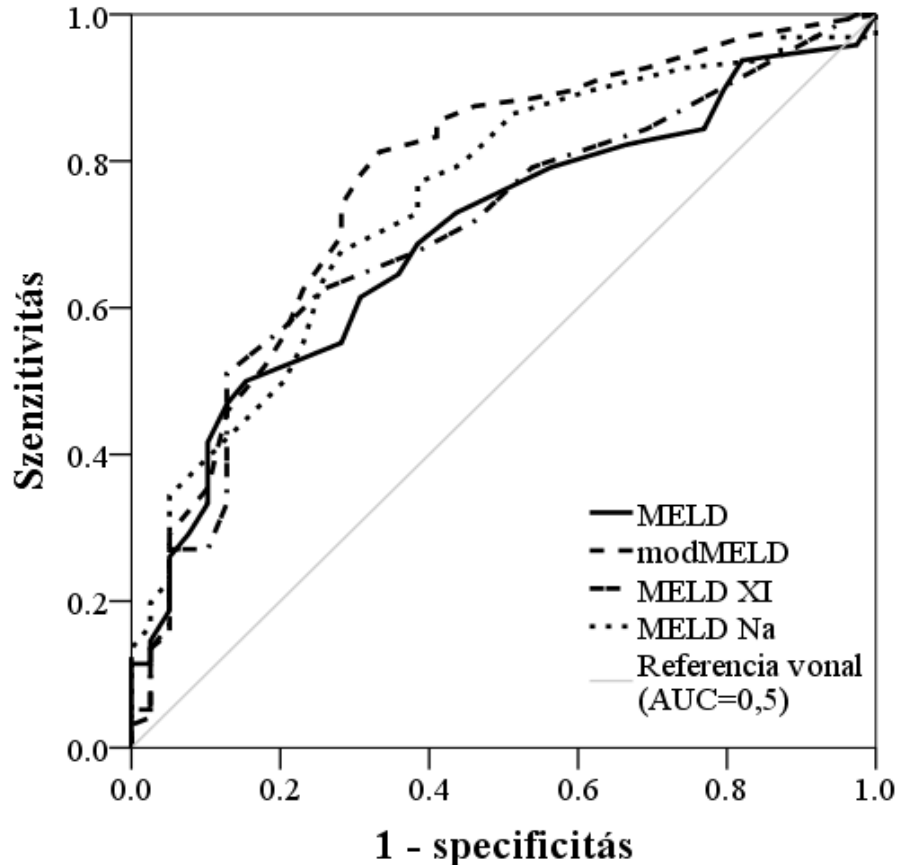
9. táblázat: Túlélő és elhunyt betegek beültetést követő időszakban elszenvedett szövődményei, illetve kamrai keringéstámogató eszköz beültetése

n: elemszám; VAD: kamrai keringéstámogató eszköz

	Összes beteg (n=135)	Túlélők (n=39)	Elhunytak (n=96)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Vesepótló kezelés	38 (28,1)	7 (17,9)	31 (32,3)	0,093
Gépi lélegeztetés > 72 óra	131 (97,0)	39 (100,0)	92 (95,8)	0,324
Infekció	53 (39,3)	14 (35,9)	39 (40,6)	0,610
VAD beültetés	30 (22,2)	9 (23,1)	21 (21,9)	0,879

6.1.3. Model for End-stage Liver Disease pontszámok és összehasonlításuk

Az utánkövetési idő során elhunyt betegek körében szignifikánsan magasabb MELD pontértékeket találtunk mind a négy pontrendszer szerint. A MELD pontszámok predikciós értékét ROC elemzés és AUC érték segítségével is jellemeztük, melynek eredményei alább, a **5. ábrán** láthatóak.



5. ábra: Receiver operating characteristics elemzés a Model for End-stage Liver Disease pontszámok abszolút halálózásra nézett predikciós értékének kifejezésére

MELD: model for end-stage liver disease; modMELD: modified MELD; MELD XI: INR excluded MELD; MELD Na: MELD with sodium; AUC: area under curve (görbe alatti terület)

A fenti ábrához a következő AUC értékek társultak: MELD pontszám AUC=0,697; modMELD pontszám AUC=0,773; MELD XI pontszám AUC=0,706; MELD Na pontszám AUC= 0,747.

6.1.4. K-vitamin antagonistával végzett antikoagulálás kapcsolata a Model for End-stage Liver disease pontszámokkal

A betegek közül 27-en (20%) részesültek K-vitamin antagonistá kezelésben. Közülük 5-en kaptak alvadási faktorpótlást a VA ECMO beültetést megelőzően. A fennmaradó 22 páciens esetében vagy a beavatkozás előtt időben le lehetett állítani a kezelést, vagy a beavatkozás előtt vett minták alapján az INR értéke alacsonyabb volt 1,5-

nél. A **10. táblázat**ban összevetettük a MELD pontszámok mediánjait a K-vitamin antagonistával végzett antikoaguláló kezelés szempontjából.

10. táblázat: A különböző Model for End-stage Liver Disease pontszámok értékei K-vitamin antagonistával antikoagulált és nem antikoagulált betegek között

VKA: K-vitamin antagonista; IQR: interkvartilis tartomány; MELD: model for end-stage liver disease; modMELD: modified MELD; MELD XI: INR excluded MELD; MELD Na: MELD with sodium

	VKA-val NEM antikoaguláltak (n=108)	VKA-val antikoaguláltak (n=27)	p
	Medián (IQR)	Medián (IQR)	
MELD	14,0 (10,0-20,0)	21,0 (18,0-27,0)	<0,001
modMELD	18,0 (12,0-23,09)	21,0 (9,0-25,0)	0,288
MELD XI	13,5 (10,0-18,8)	15,0 (12,0-20,0)	0,126
MELD Na	17,0 (12,0-23,0)	23,0 (20,0-28,0)	<0,001

A K-vitamin antagonistával kezelték körében szignifikánsan magasabb MELD és MELD Na értékek mutatkoztak.

6.1.5. A halálozás és a májdiszfunkció kapcsolatának vizsgálata többváltozós modellekkel

Az egyváltozós Cox regressziós analízisünk alapján az alábbi beültetés előtti változók kerültek be többváltozós modelljeinkbe mind a két végpontunk tekintetében: SAVE pontszám, életkor, centrális kanülálással behelyezett VA ECMO; albumin, INR, kreatinin, nátrium, totál bilirubin, MELD, modMELD, MELD XI és MELD Na.

A **11. táblázat** tartalmazza többváltozós Cox regressziós analízisünk végső modelljeit az abszolút és kórházi halálozásra vonatkozóan. A modellek mindegyikét adjusztáltuk a SAVE pontszámra, a VA ECMO beültetés indikációjára, a centrális kanülálásra, illetve a K-vitamin antagonistával végzett antikoagulálásra.

11. táblázat: Többváltozós Cox regressziós analízis a különböző Model for End-stage Liver Disease pontszámokra

HR: hazard ratio; 95% CI: 95%-os konfidencia intervallum; SAVE: survival after veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation; VKA: K-vitamin antagonistá; MELD: model for end-stage liver disease; modMELD: modified MELD; MELD XI: INR excluded MELD; MELD Na: MELD with sodium

/A	Kórházi halálozás			Abszolút halálozás		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
SAVE	0,93	0,90-0,97	<0,001	0,94	0,91-0,97	<0,001
Indikáció	0,96	0,77-1,20	0,722	0,97	0,79-1,20	0,797
Centrális Kanülálás	0,85	0,54-1,46	0,502	0,77	0,50-1,18	0,229
VKA kezelés	0,68	0,38-1,24	0,209	0,71	0,41-1,23	0,222
MELD	1,04	1,00-1,07	0,040	1,04	1,01-1,07	0,015

/B	Kórházi halálozás			Abszolút halálozás		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
SAVE	0,93	0,90-0,97	<0,001	0,94	0,91-0,97	<0,001
Indikáció	0,96	0,77-1,20	0,711	0,97	0,79-1,20	0,780
Centrális Kanülálás	0,82	0,51-1,30	0,390	0,74	0,48-1,14	0,167
VKA kezelés	0,83	0,48-1,44	0,508	0,87	0,53-1,44	0,594
modMELD	1,02	1,00-1,05	0,118	1,03	1,00-1,05	0,032

/C	<i>Kórházi halálozás</i>			<i>Abszolút halálozás</i>		
	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>
SAVE	0,93	0,89-0,96	<0,001	0,93	0,90-0,96	<0,001
Indikáció	0,97	0,77-1,21	0,753	0,98	0,80-1,20	0,838
Centrális Kanülálás	0,79	0,50-1,25	0,318	0,71	0,46-1,09	0,114
VKA kezelés	0,83	0,48-1,44	0,506	0,88	0,53-1,46	0,608
MELD XI	1,02	0,99-1,05	0,280	1,02	0,99-1,05	0,151

/D	<i>Kórházi halálozás</i>			<i>Abszolút halálozás</i>		
	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>p</i>
SAVE	0,94	0,90-0,97	<0,001	0,94	0,91-0,97	<0,001
Indikáció	0,96	0,77-1,20	0,744	0,98	0,80-1,20	0,826
Centrális Kanülálás	0,93	0,58-1,49	0,757	0,83	0,53-1,29	0,410
VKA kezelés	0,63	0,35-1,14	0,127	0,66	0,39-1,14	0,138
MELD Na	1,05	1,02-1,09	0,003	1,05	1,02-1,09	0,001

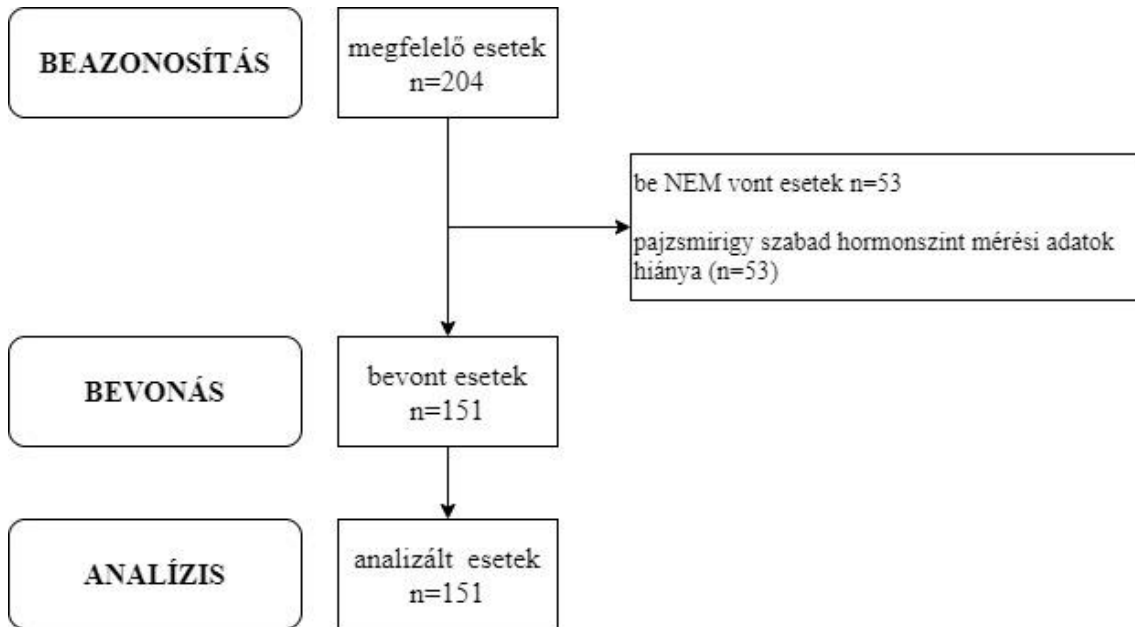
Az abszolút halálozással független összefüggést mutatott a MELD, modMELD és MELD Na pontszám. A kórházi halálozással, pedig a MELD és MELD Na pontszám.

6.2. A pajzsmirigy működészavar hatásainak vizsgálata

6.2.1. Általános jellemzők

Végző analízisünkben 151 felnőtt, szívtranszplantáción átesett beteg adatait dolgoztuk fel. Az **6. ábra** mutatja a folyamatábrát a bevont esetszámok változásáról. Életkoruk mediánja 54 év (IQR: 45-59) volt. A szívatültetésre az esetek legnagyobb hányadában nem iszkémiás dilatatív kardiomiopátia (61,6%) és iszkémiás dilatatív kardiomiopátia (24,5%) okán volt szükség. PGD 29 (19,2%) beteg esetében lépett fel a szívtranszplantációt követően. A jobb szívfél önállóan 4 esetben volt érintett, a bal

szívfelet és mindkét szívfelet érintő diszfunkcióból 19 volt súlyos és 3-3 eset volt mérsékelt, illetve enyhe az ISHLT konszenzus definíció alapján. A műtétet követő első 30 napban 10 (6,6%) beteg hunyt el. Egy páciens leszámítva mind érintettek voltak PGD-ben. A vazoplégia előfordulása 15,2%-os volt.



6. ábra: Folyamatábra a vizsgálatba bevont esetek számáról

n: esetszám

A PS és az abból számított IPW megalkotásához felhasznált legfontosabb perioperatív változókat a **12.táblázat**ban foglaltuk össze.

12. táblázat: A propensity score, majd inverse probability weighting számításához felhasznált perioperatív recipiens és donor változók

BMI: testtömeg index; COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség

Perioperatív recipiens változók
Nem
Életkor (év)
BMI (kg/m ²)
Hipotireózis
Hipertireózis
L-tiroxin kezelés
Metimazol kezelés
Amiodaron kezelés
Magasvérnyomás betegség
Cukorbetegség
COPD
Dohányzás
Mechanikus keringéstámogatás
Pulmonális vaszkuláris rezisztencia (Wood)
Szisztolés pulmonális artériás nyomás (Hgmm)
Diasztolés pulmonális artériás nyomás (Hgmm)
Pulmonális artériás középnyomás (Hgmm)
Pulmonális artériás éknyomás (Hgmm)
Perctérfogat (L/min)
Donor változók
Nem
Életkor (évek)
BMI (kg/m ²)
Iszkémiás idő (perc)
L-tiroxin kezelés

6.2.2. A primer graft diszfunkcióval kezelt és a kontroll betegcsoportok összehasonlítása

A PGD-s betegcsoportban szignifikánsan magasabb volt a BMI, az UNOS recipiens, donor és egyesített pontszám, valamint többen szorultak az átültetés előtt mechanikus keringéstámogató kezelésre, és a beültetett donor szívek hideg iszkémiás ideje hosszabb volt a kontroll csoporthoz viszonyítva. A részletes adatok a **13. táblázat**ban találhatóak.

13. táblázat: A primer graft diszfunkción átesett és át nem esett betegcsoportok összehasonlítása az általános perioperatív változók tekintetében

n: elemszám; PGD: primer graft diszfunkció; IQR: interkvartilis tartomány; UNOS: United Network for Organ Sharing; BMI: testtömeg index; MCS: mechanikus keringéstámogatás; COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség

Recipiens változók	Összes beteg (n=151)	PGD nem lépett fel (n=122)	PGD (n=29)	p
	Medián (IQR) / n (%)	Medián (IQR) / n (%)	Medián (IQR) / n (%)	
UNOS pontszám	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	3,0 (1,5-5,0)	<0,001
Női nem	40 (26,5)	35 (28,7)	5 (17,2)	0,209
Életkor (év)	54,0 (45,0-59,0)	53,0 (44,8-59,0)	55,0 (46,0-59,5)	0,732
BMI (kg/m ²)	26,1 (23,1-28,9)	25,6 (22,9-28,1)	28,1 (26,4-30,9)	0,001
Preoperatív MCS	25 (16,6)	14 (11,5)	11 (37,9)	0,001
Magasvérnyomás	63 (41,7)	52 (42,6)	11 (37,9)	0,645
Cukorbetegség	31 (20,5)	25 (20,5)	6 (20,7)	0,981
COPD	22 (14,69)	19 (15,6)	3 (10,3)	0,572
Dohányzás	31 (20,5)	25 (20,5)	6 (20,7)	0,981
Donor változók				
UNOS pontszám	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	2,0 (0,0-2,0)	0,037
Női nem	38 (25,2)	32 (26,2)	6 (20,7)	0,537
Életkor (év)	42,0 (32,0-50,0)	42,0 (33,0-49,0)	42,0 (26,5-52,5)	0,795
BMI (kg/m ²)	26,1 (23,9-27,8)	26,0 (23,6-27,7)	27,0 (24,6-29,4)	0,136
Iszkémiás idő (perc)	200 (166-228)	194,0 (164-225)	220 (171-264)	0,011
Közös				
UNOS egyesített	3,0 (1,0-5,0)	3,0 (1,0-4,0)	5,0 (3,0-6,0)	<0,001

Az elemzett populációban 29 betegnek már műtét előtt diagnosztizáltak pajzsmirigy betegségét, közülük 20-nál hipotireóvizist és 9-nél hipertireóvizist állapítottak meg. A transzplantációt megelőzően 24 recipiens és 45 donor részesült valamilyen formában l-tiroxin kezelésben. A PGD-s betegek között gyakoribb volt az alacsony T₄

szint és az együttesen alacsony T₃ és T₄ előfordulása. Egyéb, a pajzsmirigyfunkcióval kapcsolatos perioperatív változók tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget. Az adatok a **14. táblázat**ban lelhetőek fel.

14. táblázat: A primer graft diszfunkción átesett és át nem esett betegcsoportok pajzsmirigyfunkcióját jellemző paraméterek összehasonítása

n: elemszám; PGD: primer graft diszfunkció; IQR: interkvartilis tartomány; T₃: trijód-tironon; T₄: tiroxin; TSH: pajzsmirigy stimuláló hormon

	Összes beteg (n=151)	PGD nem lépett fel (n=122)	PGD (n=29)	<i>p</i>
	Medián (IQR) / n (%)	Medián (IQR) / n (%)	Medián (IQR) / n (%)	
Szabad T ₃ (pmol/l)	2,78 (2,31-3,34)	2,81 (2,33-3,34)	2,73 (2,10-3,33)	0,124
Alacsony szabad T ₃	84 (55,6)	67 (54,9)	17 (58,6)	0,718
Szabad T ₄ (pmol/l)	12,36 (10,51-15,13)	12,47 (10,60-15,17)	11,88 (8,06-14,89)	0,422
Alacsony szabad T ₄	14 (9,3)	5 (4,1)	9 (31,0)	<0,001
Alacsony szabad T ₃ és T ₄	10 (6,6)	4 (3,3)	6 (20,7)	0,004
TSH (mU/l)	1,52 (0,73-3,45)	1,44 (0,69-3,26)	2,21 (1,10-4,21)	0,152
Alacsony TSH	19 (12,6)	15 (12,3)	4 (13,8)	0,763
Magas TSH	23 (15,2)	18 (14,8)	5 (17,2)	0,775
Hipotireózis	20 (13,2)	16 (13,1)	4 (13,8)	1,000
Hipertireózis	9 (6,0)	7 (5,7)	2 (6,9)	0,683
Recipiens l-tiroxin kezelése	24 (15,9)	19 (15,6)	5 (17,2)	0,783
Donor l-tiroxin kezelése	45 (29,8)	36 (29,5)	9 (31,0)	1,000
Metimazol	9 (6,0)	8 (6,6)	1 (3,4)	1,000
Amiodaron	40 (26,5)	30 (24,6)	10 (34,5)	0,278

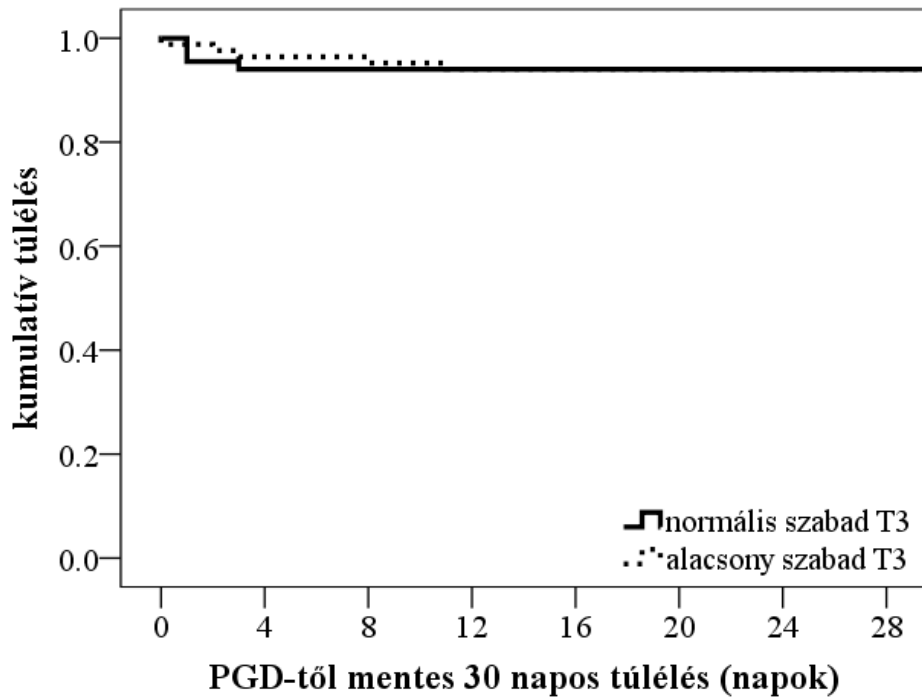
6.2.3. Összehasonlítás a szabad hormonszintek alapján

Végpontjaink előfordulásában nem mutatkozott szignifikáns különbség a normális és alacsony szabad T₃ szinttel rendelkező betegek között. A PGD mentes 30 napos túlélés szempontjából sem volt szignifikáns különbség a két csoport között ($\chi^2=0,250$; $p=0,617$) (7. *ábra/A*). Az alacsony szabad T₄ szinttel rendelkező betegek gyakoribb volt a PGD, vazoplégia előfordulása, a normális szabad T₄ szinttel rendelkező csoporttal összehasonlítva. Az adatok a **15. táblázat**ban találhatóak. A PGD mentes 30 napos túlélés rosszabb volt az alacsony T₄ csoportban ($\chi^2=36,65$; $p<0,001$) (7. *ábra/B*).

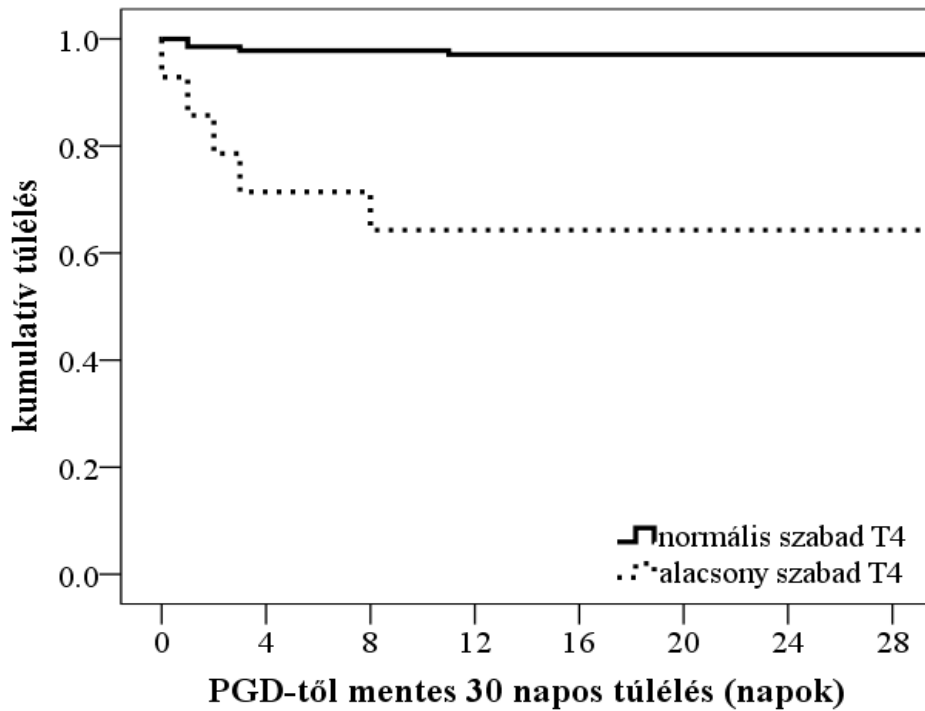
15. táblázat: Szabad hormon szintek és a korai szövődmények kapcsolata

n: elemszám; T₃: trijód-tironon; T₄: tiroxin; PGD: primer graft diszfunkció

	Összes beteg (<i>n</i> =151)	Normál szabad T₃ (<i>n</i> =67)	Alacsony szabad T₃ (<i>n</i> =84)	<i>p</i>	Normál szabad T₄ (<i>n</i> =137)	Alacsony szabad T₄ (<i>n</i> =14)	<i>p</i>
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	
PGD	29 (19,2)	12 (17,9)	17 (20,2)	0,719	20 (14,6)	9 (64,3)	<0,001
30 napos halálozás	10 (6,6)	4 (6,0)	6 (7,1)	1,000	5 (3,6)	5 (35,7)	<0,001
Vazoplégia	24 (15,9)	9 (13,4)	15 (17,9)	0,460	19 (13,9)	5 (35,7)	0,033



/A



/B

7. ábra: Kaplan-Meier görbe a szabad pajzsmirigyhormon szintek és a primer graft diszfunkciótól mentes 30 napos túlélésről

PGD: primer graft diszfunkció; T₃: trijód-tironon; T₄: tiroxin

Az alapvető preoperatív recipiens és donor változók szempontjából összevetettük az alacsony és normális szabad T₄ szinttel rendelkező betegeket. A statisztikailag robusztusabb összehasonlítás érdekében adjusztáltuk analíziseinket az IPW értékekre. Az adjusztálást követően nem mutatkoztak szignifikáns különbségek a két betegcsoport között preoperatív jellemzői között. Az eredmények a **16. táblázat**ban láthatóak.

16. táblázat: Általános preoperatív változók összehasonlítása normál és alacsony szabad T₄ szint alapján

p* : p érték a normál és alacsony T₄ értékekkel rendelkezők összevetéséből

p# : p értékek, melyeket adjusztáltunk az inverse probability weighting-re

T₄: tiroxin; n: elemszám; IQR: interkvartilis tartomány; BMI: testtömeg index; MCS: mechanikus keringéstámogatás; COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; PVR: pulmonális vaszkuláris rezisztencia; PAP S: szisztolés pulmonális artériás nyomás; PAP D: diasztolés pulmonális artériás nyomás; PAP M: pulmonális artériás középnyomás; PCWP: pulmonális kapilláris éknyomás; CO: perctérfogat

Recipiens változók	Normál szabad T ₄ (n=137)	Alacsony szabad T ₄ (n=14)	p*	p#
	Medián (IQR) / n (%)	Medián (IQR) / n (%)		
Női nem	38 (27,7)	2 (14,3)	0,060	0,059
Életkor (év)	53,0 (44,5-59,0)	58,0 (53,3-60,3)	0,356	0,271
BMI (kg/m ²)	25,8 (23,0-28,1)	29,1 (25,1-31,9)	0,007	0,367
Preoperatív MCS	22 (16,1)	3 (21,4)	0,704	0,445
Magasvérnyomás	56 (40,9)	7 (50,0)	0,575	0,529
Cukorbetegség	27 (19,7)	4 (28,6)	0,487	0,709
COPD	19 (13,9)	3 (21,4)	0,432	0,195
Dohányzás	27 (19,7)	4 (28,6)	0,487	0,744
Amiodaron	36 (26,3)	4 (28,6)	1,000	0,761
L-tiroxin kezelés	21 (15,3)	3 (21,4)	0,468	0,205
Hipotireózis	18 (13,1)	2 (14,3)	1,000	0,739
Hipertireózis	8 (5,8)	1 (7,1)	0,594	0,240
PVR (Wood)	2,51 (1,79-3,30)	2,76 (2,23-3,73)	0,347	0,194
PAP S (Hgmm)	44,0 (34,0-54,5)	45,0 (33,0-56,5)	0,969	0,932
PAP D (Hgmm)	20,0 (16,0-24,0)	20,5 (12,8-29,3)	0,770	0,187
PAP M (Hgmm)	29,0 (23,0-35,0)	32,5 (21,0-37,8)	0,630	0,360
PCWP (Hgmm)	20,0 (15,0-23,5)	20,5 (14,8-26,3)	0,612	0,785
CO (L/min)	3,65 (3,09-4,50)	3,60 (3,41-3,90)	0,802	0,378

<i>Donor változók</i>	<i>Normál szabad T₄ (n=137)</i>	<i>Alacsony szabad T₄ (n=14)</i>	<i>p</i> [*]	<i>p</i> [#]
	<i>Medián (IQR) / n (%)</i>	<i>Medián (IQR) / n (%)</i>		
Női nem	35 (25,5)	3 (21,4)	1,000	0,963
Életkor (év)	42,0 (32,0-49,0)	44,5 (33,5-55,3)	0,285	0,829
BMI (kg/m ²)	26,1 (23,7-27,8)	26,1 (25,0-28,6)	0,323	0,282
L-tiroxin kezelés	40 (29,2)	5 (35,7)	0,760	0,237
Iszkémiás idő (perc)	198 (166-228)	223 (160-268)	0,220	0,305

6.2.4. A szövődmények és a pajzsmirigy működészavar kapcsolatának vizsgálata többváltozós modellekkel

Egyváltozós analízisünk után az alacsony szabad T₄ és együttesen alacsony T₃ és T₄ szintet vizsgáltuk tovább többváltozós modellek segítségével. Az egyesített UNOS pontszámra történt adjusztálást követően független összefüggést találtunk az alacsony szabad T₄ szint és a PGD (HR: 5,23; 95% CI: 2,26-12,08; p<0,001), illetve a 30 napos halálozás (HR:7,23; 95% CI: 2,07-25,23; p=0,002) között.

Az együttesen alacsony T₃ és T₄ szint és a PGD (HR: 3,91; 95% CI: 1,50-10,19; p=0,005), illetve a 30 napos halálozás (HR:6,03; 95% CI: 1,66-21,95; p=0,006) között is szoros egyváltozós kapcsolatot tudtunk kimutatni. Többváltozós modelljeinket adjusztáltuk az anamnesztikus pajzsmirigy betegségekre, a beültetést megelőző pajzsmirigyhormon kezelésre, a krónikusan alkalmazott amiodaron kezelésre és a preoperatív változók IPW értékeire is. Az alacsony szabad T₄ és az alacsony szabad T₃ és T₄ szint független összefüggést mutatott a PGD fellépésével. A 30 napos halálozással nem találtunk független kapcsolatot. Az eredmények a **17. táblázat**ban láthatóak.

17. táblázat: Többváltozós Cox regressziós analízis az alacsony szabad T₄ illetve alacsony szabad T₃ és T₄ szintekre

HR: hazard ratio; 95% CI: 95%-os konfidencia intervallum; PGD: primer graft diszfunkció; UNOS: United Network for Organ Sharing; IPW: inverse probability weighting; T₃: trijód-tironon; T₄: tiroxin

/A	30 napos halálozás			PGD		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
UNOS	1,48	1,16-1,89	<0,001	1,30	1,13-1,50	<0,001
Hipotireózis	-	-	-	0,51	0,09-2,95	0,450
Hipertireózis	-	-	-	0,61	0,11-3,34	0,571
Recipiensek l-tiroxin pótlása	-	-	-	1,07	0,21-5,41	0,931
Donorok l-tiroxin pótlás	0,75	0,14-3,98	0,733	2,04	0,84-4,94	0,113
Amiodaron	1,59	0,42-6,02	0,496	1,30	0,55-3,06	0,550
IPW	1,19	0,74-1,93	0,471	0,97	0,78-1,21	0,794
Alacsony T₄	5,49	0,72-42,09	0,101	6,49	2,26-18,60	0,001

/B	30 napos halálozás			PGD		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
UNOS	1,43	1,14-1,80	0,002	1,30	1,14-1,49	<0,001
Hipotireózis	-	-	-	0,30	0,05-1,96	0,209
Hipertireózis	-	-	-	0,69	0,14-3,47	0,654
Recipiensek l-tiroxin pótlása	-	-	-	1,61	0,31-8,40	0,570
Donorok l-tiroxin pótlás	0,84	0,15-4,77	0,840	2,31	0,98-5,43	0,056
Amiodaron	1,62	0,41-6,48	0,494	1,34	0,58-3,13	0,498
IPW	1,40	0,89-2,20	0,147	1,03	0,86-1,24	0,721
Alacsony T₃ és T₄	2,99	0,49-18,32	0,237	4,87	1,52-15,58	0,008

7. MEGBESZÉLÉS

7.1. Legfontosabb eredmények

A hipotézisben feltett kérdéseink alapján eredményeinket összefoglalva a következő megállapításokat tehetjük:

1. *A MELD pontszámok segítségével felmért májdiszfunkció összefüggésben áll-e a VA ECMO kezelést igénylő, előrehaladott szívelégtelenséggel küzdő betegek túlélésével?*
A MELD pontszámok segítségével felmért májdiszfunkció összefüggést mutatott a VA ECMO kezelésen átesett betegek túlélésével. A VA ECMO kezelést megelőzően kiszámított MELD, modMELD és MELD Na pontszámok független összefüggést mutattak az abszolút halálozással.
2. *A VA ECMO kezelést megelőző adatokból kiszámított MELD pontszámok összefüggésben állnak-e az abszolút halálozással és a kórházi halálozással? Használható-e a SAVE pontszám kiegészítésére?*
A MELD és MELD Na pontszámok hasonló összefüggést mutattak a kórházi halálozással. Végző többváltozós modelljeinket adjusztáltuk a SAVE pontszámra, a VA ECMO kezelés indikációs csoportjára, a kanülálás típusára és a K-vitamin antagonistával végzett antikoagulálásra.
3. *Az VA ECMO kezelésben részesült betegek különböző indikációs csoportjai esetén a MELD pontszámok milyen prognosztikus erővel bírnak?*
A különböző indikációkkal indított VA ECMO kezelt betegek körében a modMELD és a MELD Na pontszámok bizonyultak az abszolút mortalitás legjobb prediktorainak az ROC görbe alapján.
4. *A perioperatív időszakban mért csökkent szabad pajzsmirigyhormon szintekkel jellemezhető pajzsmirigy működészavar összefüggésben áll-e szívtranszplantáción átesett betegek műtét utáni szövődményeivel és túlélésével?*
A csökkent szabad pajzsmirigyhormon szintekkel jellemezhető pajzsmirigy működészavar független összefüggésben állt a szövődmények fellépésével a szívtranszplantáción átesett betegek körében. A 30 napos halálozás esetében szignifikáns összefüggést nem találtunk.

5. *Tulajdonítható-e az amiodaronnak kóroki szerep a perioperatív alacsony pajzsmirigy hormon szintekben?*

Az amiodaron szedése nem mutatott összefüggést a perioperatív alacsony hormon szintek megjelenésével.

6. *A perioperatív időszakban mért csökkent szabad T3 szint összefüggésben áll-e a PGD fellépésével és a 30 napos halálozással?*

Az alacsony szabad T₃ szint esetében nem találtunk összefüggést semmilyen kimenő változóval.

7. *A perioperatív időszakban mért csökkent szabad T4 szint összefüggésben áll-e a PGD fellépésével és a 30 napos halálozással?*

A szívtranszplantációt követően fellépő PGD esetében a perioperatív alacsony szabad T₄ szint mutatott független összefüggést.

Többváltozós modellünket adjusztáltuk az UNOS pontszámra, a recipiensek és donorok l-tiroxin kezelésére, az amiodaron kezelésre, a hipo- és hipertireózisra és a preoperatív változók IPW-re. Az adjusztálással célunk a krónikus pajzsmirigy betegségek, a hormonpótlás, illetve az amiodaron kezelés jelentette torzító hatások kizárása volt. Az IPW-re történő adjusztálással pedig az alacsony és normális szabad T₄ szinttel rendelkező betegek közötti preoperatív különbségek kiegyenlítésére használtuk.

7.2. Eredményeink elhelyezése a szakirodalomban

A VA ECMO kezelés továbbra is magas mortalitással jár. A nemzetközi szakirodalomban azonban nagy eltérések mutatkoznak a különböző indikációs köröknek megfelelően. Az ELSO regiszteréből, 2699 VA ECMO kezelés adatainak felhasználásával készült vizsgálatban a kórházi halálozás 58,6%, azonban a különböző diagnózisoknak megfelelően 35,6-64,1% között mozgott.¹¹⁰ A posztcardiotómias szívelégtelenség során beültetett VA ECMO kezelt betegek körében 53,3%-os kórházi halálozásról számoltak be egy 24 tanulmányt, és ezzel 1926 kezelést felölelő metaanalízisben.¹¹¹ A szívatültetést követően VA ECMO kezelésre szoruló betegek körében egy 15 tanulmányt elemző összefoglaló közlemény 20% és 55% közötti kórházi halálozást talált.¹¹² Egy 2962 kezelést felölelő amerikai összefoglaló szerint az akut miokardiális infarktus következtében kialakult refrakter kardiogén sokk okán szükséges VA ECMO kezelésekre némi emelkedettebb kórházi halálozás, 59,2% társult.¹¹³ A

saját vizsgálatunkban talált 62,2%-os kórházi halálozás összemérhető a fent említett adatokkal. A vizsgálatunkban alkalmazott négy indikációs csoport közül egyedül az AMI-CS csoportban találkozhatunk a nemzetközi tapasztalatoknál jelentősen magasabb kórházi mortalitással, ez azonban a nagy számú posztinfarktusos kamrai szeptum defektusos betegeknek is tulajdonítható, akiknél a tartós túlélést lehetővé tevő terápiás erőfeszítések kevésbé bizonyultak sikeresnek. A klinikai tapasztalatok gyarapodásával nagyobb hangsúlyt kell fektetni a megfelelő betegkiválasztásra.

Az utóbbi években egyre több tanulmány foglalkozott a MELD pontszámok alkalmazhatóságával szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. A kutatások többsége összefüggést talált az emelkedett MELD pontértékek és a kedvezőtlen kimenetek között.¹¹⁴ Az egyik első ilyen vizsgálat eredményeit 2012-ben Assenza és kollégái publikálták. Negyvenhat egykamrás keringéssel élő betegnél a MELD XI pontszám magas prognosztikai értéket mutatott a hirtelen szívhalál, a pangásos szívelégtelenség és a szívtranszplantáció rizikójának becslésében.¹¹⁵ Kim és munkatársai szívtranszplantációs kivizsgálás során 343 előrehaladott szívelégtelenséggel küzdő betegnél a MELD, MELD XI és MELD Na pontszámokat használták rizikóbecslésre. A MELD pontszámokat külön –külön és az előrehaladott szívelégtelenséggel küzdők körében alkalmazott legelterjedtebb predikációs modellekre (Heart Failure Survival Score, The Seattle Heart Failure Model) illetve is elemezték.^{116,117} A halálozás, szívtranszplantáció és a VAD kezelés rizikóbecslésében a MELD és MELD Na pontszámok egyedül is jó prognosztikus tulajdonsággal rendelkeztek. A Heart Failure Survival Score és Seattle Heart Failure Model pontszámok által meghatározott rizikócsoportokban további finomabb elkülönítést tettek lehetővé.

A MELD XI pontszámok a K-vitamin antagonistával kezelt betegek körében bizonyultak hasznos predikációs eszköznek.¹¹⁸ Inohara és munkatársai egy 820 előrehaladott szívelégtelenséggel küzdő beteg körében végzett retrospektív kutatás során talált összefüggést a 10 pontszám feletti MELD XI és a kedvezőtlen kimenetel között.¹¹⁹ Összefüggést találtak a szívsebészeti betegek körében a 12 fölötti MELD és MELD XI pontszám, valamint az abszolút halálozás és a kórházi tartózkodás hossza között.¹²⁰ Szívfejlődési rendellenességgel született felnőttek körében további két vizsgálat is készült, melyek megerősítették a talált pozitív összefüggést a MELD XI pontszám és a kedvezőtlen kimenetel között.^{121,122} Choski és mtsai 617 felnőtt szívtranszplantált beteg

adatait vizsgálta retrospektíven és azt találta, hogy az emelkedett MELD és modMELD pontszámok független összefüggést mutattak a 30 napos halálozással, illetve a 10 éves utánkövetés alatti abszolút halálozással is.⁴² A rákövetkező években számos eredeti és egy áttekintő közlemény jelent meg, melyek megerősítették a talált összefüggéseket a MELD pontszámok és a szívtranszplantáció kimenetele között.^{42,123-127} Természetesen születtek tanulmányok, melyek nem találták hasonló összefüggést.¹²⁸ Mivel előző eredményeink a MELD pontok prognosztikus szerepét Klinikánk beteganyagában alátámasztották, felmerült a kérdés lehet-e áthidaló kezelés esetén is alkalmazni a MELD pontszámokat.

A VA ECMO kezelésen átesett betegek körében a MELD pontszámok felhasználhatóságával két eredeti közlemény foglalkozott.^{129,130} Lim vizsgálatában a MELD, MELD XI és MELD Na pontszám és a 30 napos halálozás kapcsolatát vizsgálta 26 VA ECMO kezelésen átesett beteg esetében, akik akut kardiális dekompenzáció miatt szorultak mechanikus keringéstámogatásra. A vizsgálatból kizárásra kerültek az akut miokarditisz, akut miokardiális infarktus és posztkardiotómiás sokk indikációjával kezelt betegek. A vizsgált betegek INTERMACS 1-2 stádiumban voltak és az ECMO kezelés a szívtranszplantációig vagy a hosszútávú LVAD kezelésig történő áthidalást célozta. Végpontként a 30 napos abszolút halálozást vették, amely a populációban 50%-os volt. A többváltozós logisztikus regressziós analízis során a 14-nél magasabb MELD XI pontszám független összefüggést mutatott a 30 napos halálozással. A szerzők megállapításai szerint a beültetés előtt időben kiszámított MELD XI pontok alapján történő szelektálással jobb kimenetel érhető el.¹²⁹ Lim és mtsai egy homogénebb betegcsoportot vizsgáltak saját betegpopulációjukhoz képest, de saját eredményeink alapján az ECMO kezelés előtt kiszámított MELD minden indikáció során használható.

Ayers és kollégáinak frissen megjelent közleménye 187 VA ECMO kezelésen átesett felnőtt beteg adatait elemezte a kezelés indikációjától függetlenül. Az ECMO beültetést megelőzően már 85 beteg mechanikus keringéstámogató kezelésre szorult (IABP vagy Impella). Kizárólag a MELD XI pontszámot elemezték. Tanulmányukban a MELD XI pontszámokat a VA ECMO kezelés megkezdését követően az első 48 óra során levett laboratóriumi minták eredmények alapján számolták. Végpontnak a kórházi halálozást vették, amely 60%-os volt. Hasonlóan Lim eredményeihez a 14 feletti MELD XI pontszámhoz rosszabb prognózis társult. ROC analízis alapján a MELD XI 0.69-es

AUC-cal rendelkezett. A VA ECMO kezelés első 48 órájában magasabb MELD XI pontszámok rosszabb kórházi kimenetelhez társultak.¹³⁰ Munkánkhoz hasonlóan egy viszonylag heterogén betegpopulációt vizsgáltak. Akut vagy krónikus szívelégtelenség miatt beültetett VA ECMO kezelt betegek között ők sem tettek különbséget. Jelentős eltérést a MELD pontszám felvételének időpontja jelenti, hiszen Ayers és kollégái ezt a kezelés megkezdését követően vett laborértékekből számolták.

A szívtranszplantáció és a pajzsmirigy működészavar kapcsolatát vizsgáló tanulmányok elsősorban az úgynevezett NTIS-sel foglalkoznak, melynek fő ismérve az alacsony T_3 szint egyéb eltérések mellett. A témában eddig Wang és munkatársai közöltek egy metaanalízist 2017-ben, amely az NTIS előfordulásával és kimenetelre gyakorolt hatásával foglalkozott szívbetegek körében. A metaanalízishez 41 különböző típusú eredeti közlemény adatait használták fel. Az NTIS összesített előfordulása 21,7%-nak bizonyult, a különböző betegcsoportokban 17,1% és 24,5% között mozgott. Az NTIS fennállása független összefüggést mutatott az abszolút halálozással, a kardiális okokból bekövetkező halálozással és az esetlegesen fellépő nagyobb kardiális szövődményekkel is.¹³¹ Kannan és munkatársai a Penn Heart Failure Tanulmányba bevont 1365 szívelégtelen beteg adatait elemezték. Összefüggést kerestek a pajzsmirigy diszfunkció és az NYHA stádium beosztás, illetve egy kompozit végpont között, melybe a VAD beültetés, a szívtranszplantáció és a halálozás tartozott. Az NYHA stádium alapján súlyosabb tünetekkel küzdő betegek körében alacsonyabb T_3 szinteket fedeztek fel, továbbá az alacsony T_3 szint összefüggésben állt a VAD beültetés, szívtranszplantáció és elhalálozás alkotta kompozit végponttal.¹³² Iervasi és kollégái két eredeti közleményben is foglalkoztak a témával. Első vizsgálatuk 573 konzekutív ambulánsan érkező szívbeteg adatait elemezte, az anamnesztikus pajzsmirigy betegséggel küzdők kizárásával. Egyváltozós analízisükben mind a T_3 , mind a T_4 szint összefüggést mutatott az abszolút halálozással. Többváltozós modelljeikben pedig az alacsony szabad T_3 szint mutatkozott a halálozás legfontosabb prediktorának.¹³³ Második vizsgálatuk során 3121 beteg adatait vonták be a végső analízisbe, ezúttal is szigorú kizárási kritériumok mentén. A betegek csoportokba sorolása a laboratóriumi pajzsmirigyfunkciós mérések eredményei alapján történt. Az abszolút halálozást és a kardiális okokkal összefüggő halálozást vették végpontnak. A pajzsmirigy diszfunkciót mutató csoportok körében szignifikánsan magasabb kardiális okokkal összefüggő halálozást találtak összehasonlítva az eutiroid

csoporttal.¹³⁴ A fentebb részletezett vizsgálatokon kívül néhány további hasonló méretű és típusú munka született, melyek hasonló összefüggést találtak.^{135,136} Az alacsony szabad T₃ szint előfordulását a szívbetegek körében megközelítőleg 20-35% közé tehetjük.¹³¹⁻¹³³

Van den Berghe és munkatársai írták le először a NTIS és a krónikus betegséghez társuló hormonszintváltozásokat. A T₄ szint mint prekursor szerepe és nem csak a hipo- vagy hipertireózis ténye fontos lehet a transzplantáció korai időszakában. A T₃ szint alacsony szintje valószínűleg a transzplantáció és a jelentős stresszválasz által okozott NTIS, ami a betegek 60-70 %-át érinti és ennél a műtétnél nem tekinthető a betegsúlyosság vagy a kimenetel markerének a perioperatív időszakban. Az eddig kevésbé vizsgált és ritkábban előforduló alacsony szabad T₄ szint prognózisra gyakorolt hatását a súlyosabb funkcionális és neuroendokrin státusz magyarázhatja, ami előrehaladott szívelégtelen betegek esetében fennáll. A kritikus állapotban fellépő akut fázis reakciónak részét képezi az NTIS jelensége, melyért döntően egy centrális hipotireózis és egy megváltozott perifériás dehidrogénáz enzimaktivitás tehető felelőssé.^{42,137} Eddigi ismereteink alapján ez döntően egy adaptációt segítő, jótékony folyamat, mely a szervezet gyógyulásában jelentékeny szerepet tölthet be. Azonban, ha nem következik be javulás, és a súlyos állapot perzisztál akkor egy krónikus fázisba léphet át, amit már maladaptívnek tartunk és a felépülés esélyeit ronthatja.^{42,43,137} Előfordulhat, hogy az alacsony szabad T₃ szint megjelenése az akut fázis bekövetkeztét jelzi, és így a fiziológiás adaptáció része. Míg az alacsony szabad T₄ szint fellépése már az adaptációs kísérlet sikertelenségének indikátora, és a krónikus maladaptív fázis megindulását jelzi. Az alacsony szabad T₄ szint ritkább, de a pajzsmirigyfunkció egyfajta kimerülését jelezheti, mely már önmagában rontja a betegek túlélését.

7.3. Kutatási eredményeik jelentősége, ezek hozzáadott értéke jelenlegi tudásunkhoz

A VA ECMO kezelés életmentő, de átmeneti kezelési lehetőséget jelent a kardiogén sokkos illetve a megfelelő gyógyszeres kezelés mellett dekompenzálódó betegek számára. A halálozás továbbra is magas.¹³⁸ A kezelés megkezdése során a rizikóbecslés és a körültekintő mérlegelés segíthet a kezelés módjának optimális

megválasztásában. A rizikóbecslésben a SAVE pontrendszer egy elterjedten használt algoritmus.⁷⁴ A modell az általunk vizsgált betegpopulációra is megfelelően illeszkedett, ezért használtuk fel adjusztálásra végső többváltozós modelljeink megalkotásakor. A K-vitamin antagonistával antikoagulált betegek körében magasabb MELD és MELD Na értékeket tapasztaltunk. Azonban, hogy ezen torzító hatást kizárjuk, a K-vitamin antagonistával végzett kezelésre adjusztáltuk modelljeinket. Megismételtük modelljeinket a fent említett kezelés alatt álló betegek kizárásával is. Az összefüggés iránya és szignifikanciája nem változott.

A VA ECMO kezelt felnőtt betegekben a MELD pontszám indikációtól független alkalmazhatóságáról még kevés vizsgálat ismert. Betegcsoportunkban mind a négy különböző MELD pontszám lehetséges szerepét felmértük. Vizsgálatunkban a MELD, a modMELD és a MELD Na pontszámok mutattak összefüggést a halálozással. A VA ECMO kezelés legfontosabb célja a kardiogén sokk állapotban a létfontosságú szervek megfelelő vérátáramlásának fenntartása, illetve a hipoperfúzió hatására bekövetkező másodlagos károsodások megelőzése. A kimenetel szempontjából meghatározó szerepe van a kiindulási állapotnak és a beültetés időzítésének. Egy későn beültetett VA ECMO esetén már olyan kialakulnak irreverzibilis metabolikus és szervi károsodások, melyek a mechanikus keringéstámogatás ellenére a beteg halálához vezetnek. A beültetés előtti MELD pontértékek a vese és máj károsodások mértéke becsülhető. A kreatinin, bilirubin, INR, albumin és nátrium szintek a kritikus állapotú betegeknél naponta mért paraméterek, így kiszámításához nem szükségesek költséges többletvizsgálatok. Az egyszerűsége mellett viszont jó közelítést adhat a már kialakult vesekárosodásról a kreatinin, illetve a májdiszfunkcióról a teljes bilirubin szint segítségével. A máj szintetikus kapacitásának beszűküléséről az INR, a modMELD pontszámában pedig az albumin szintek nyújtanak információt. A MELD Na pontszám a nátrium szint hozzáadásával még jobb közelítést adhat, hiszen az alacsony nátrium szint jól jelzi az elektrolit- és folyadékgyensúly kisiklását. Az alacsony szérum nátrium szint már önmagában összefüggést mutat a kedvezőtlen kimenetellel szívelégtelen betegek esetében.^{139–142}

Az endokrin rendszer, de különösen a pajzsmirigy diszfunkció fontos szerepet játszhat a végstádiumú szívbetegek kedvezőtlen kimenetelében. Előrehaladott szívelégtelenség esetén az alacsony szabad T₃ szint esetén gyakoribb a szövődmények kialakulása, emelkedik az LDL koleszterin szint és emelkedik a TSH is. A krónikus

kezelés alatt álló betegekkel foglalkozó tanulmányokkal ellentétben, nem találtunk összefüggést az alacsony szabad T_3 szint és a kedvezőtlen kimenetel között szívtranszplantáción átesett betegeinknél az első 48 órában. Ugyanakkor, a szabad T_4 szintekkel viszont független összefüggést mutatott a korai szövődmények kialakulása. Eredményeink háttérben számos tényező állhat. Az általunk vizsgált szívtranszplantált betegpopulációban a korábban leírtakhoz képest közel kétszer gyakoribb volt az alacsony szabad T_3 szint, ami tekintve, hogy előrehaladott szívelégtelenséggel küzdőket vizsgáltunk nem meglepő, hiszen a pajzsmirigyhormon szint csökkenés mértéke és előfordulása összefüggésben áll a betegség súlyosságával.^{43,143} Az irodalomban vizsgált, elsősorban ambuláns kardiológiai betegpopulációkkal összemérve elmondhatjuk, hogy jóval súlyosabb funkcionális állapotú csoportot képeznek a szívatültetésre váró páciensek. A kritikus állapotú és súlyos, krónikus betegséggel küzdők esetében az alacsony szabad T_3 és T_4 szint együttes fellépése már indokolhatja a hormonpótlást.¹⁴⁴

Megvizsgáltuk azt is, hogy az amiodaronnak lehet-e kóroki szerepe az alacsony T_3 és T_4 szintek alakulásában, de nem találtunk összefüggést. Ugyanakkor a hipertireózis vagy a késői időszakban tapasztalt hipotireózis betegeink 19,2%-ában szerepelt a kórelőzményben. A hormonszinteket a metimazol és L-thyroxin szedésre is adjusztáltuk. Kutatásunkkal egy kevésbé vizsgált összefüggést, jelenséget sikerült feltárnunk az alacsony szabad T_4 szint és a szívatültetést követő kedvezőtlen kimenetel között. Az alacsony szabad T_4 szint megjelenésének fontos szerepe lehet a kritikus betegség folyamán fellépő neuroendokrin válaszreakcióban. Ugyanakkor eredményeink alapján fontosnak tartjuk a pajzsmirigyfunkció rendszeres mérését, a posztoperatív időszakban hetente történő meghatározását és az eddigi eredmények alapján a gyógyszeres szubsztitúciót a T_4 szint alapján.

7.4. Kutatásunk erősségei, limitációk

A több évet felölelő időszakban konszekutív módon gyűjtöttük és rendszereztük adatainkat. Vizsgálatunk során igyekeztünk számba venni a potenciálisan torzító faktorokat, illetve a legmegfelelőbb, széleskörben elfogadott rizikóbecslő skálákat, hogy végső eredményeinkhez vezető modelljeinket adjusztáljuk azokra. A 4 év hazai, felnőtt szívtranszplantáción átesett betegeit feldolgozó adatbázisunkban a legfontosabb

szövődmények fellépését tekintve a nemzetközi eredményekkel összemérhető szövődmény előfordulást kaptunk.^{145,146}

A retrospektív elemzések jellegéből fakadóan eredményeink nem alkalmasak okozati összefüggések feltárására. Kutatásunkat csak egy centrum adatainak bevonásával végeztük. A VA ECMO kezelt betegek között jelentős heterogenitás volt jelen a beültetés indikációjának függvényében. Számos szívtranszplantált beteget nem tudtunk bevonni elemzéseinkbe a hiányos laboratóriumi pajzsmirigyhormon mérések okán, illetve a bevont betegeknél is viszonylagosan széles időablakot adtunk meg perioperatív időszakként. Végző analízisünket az alacsony szabad pajzsmirigyhormon szintekkel, mint kategorikus változókkal végeztük. A folytonos változók kategorikussá történő átalakításával önmagában gyengült analízisünk ereje, illetve a különböző laboratóriumok eltérő referencia tartományaiból is adódhatnak differenciák más kutatásokkal történő összehasonlításokor. A donorok és recipiensek esetleges l-tiroxin kezelésében különbségek adódhattak az ellátó intenzív terápia szakorvos egyéni döntéséből fakadóan, mivel a hormonszint alapú pajzsmirigy kezelésre kritikus állapotban egységes ajánlás továbbra sincs.

7.5. Kutatási eredményeink szintézise és a jövőre vonatkozó terveink

Jelenleg a szívtranszplantáció nyújtja a legjobb hosszú távú életkilátást és életminőséget az előrehaladott szívelégtelenséggel küzdő betegek számára. A VA ECMO mint rövid távú mechanikus keringéstámogató kezelés, lehetőséget nyújt a gyógyszeres terápiára refrakter előrehaladott szívelégtelenséggel küzdők számára a perctérfogat rendezésére és a célszervkárosodások javítására. A kezelés szerves része a tervezés és az áthidaló kezelések alkalmazása a hosszútávú megoldást jelentő transzplantációig vagy LVAD beültetésig. Az akutan kialakuló és krónikus előzményekkel nem rendelkező terápia refrakter kardiogén sokkban szintén a VA ECMO kezelés kínál lehetőséget a kritikus időszak áthidalására a kardiális funkció visszatéréséig. A szívtranszplantáció és a VA ECMO beültetés esetében is kulcsfontosságú a beavatkozás időzítése. Az optimális időzítésben segítségünkre vannak a különböző rizikóbecslő pontrendszerek. A kiindulási kardiális és hemodinamikai státuszon túl jelentős szerepük van a már kialakult egyéb szervrendszereket ért károsodásoknak.

Kutatásunk az említett csoportból a májdiszfunkció és a pajzsmirigy működészavar összefüggését vizsgálta a szövődmények fellépésével és a túléléssel VA ECMO kezelést vagy szívtranszplantációt követően. Eredményeinket több részre osztva publikáltuk vagy tervezzük publikálni. A májdiszfunkció egyértelmű összefüggésben állt a mortalitással. Szívtranszplantált betegeink esetében a preoperatív modMELD pontszám és korai posztoperatív transzamináz és bilirubin emelkedés mutatott kapcsolatot az abszolút halálozással.³¹ A VA ECMO kezelt betegeknél a beültetést megelőző MELD, modMELD és MELD Na pontszámok és az abszolút halálozás között hasonló összefüggést találtunk. A preoperatív pajzsmirigyhormon pótlás kapcsolatban állt a szívtranszplantációt követő kedvezőbb túléléssel.¹⁴⁷ Következő lépésként a szabad pajzsmirigyhormon szintek és a szövődmények kialakulása, illetve a túlélés kapcsolatát vizsgáltuk egy kibővített időintervallumban. Az alacsony szabad T₄ szint és a PGD kialakulása között összefüggést találtunk. A VA ECMO kezelésen átesett betegek esetében a pajzsmirigyfunkció- és hormonok kapcsolatát a kimenetellel még vizsgáljuk.

Összességében a szívtranszplantáció vagy a VA ECMO kezelést megelőzően kiszámított MELD pontszámok segítségünkre lehetnek a szervi diszfunkciók felmérésében és a kezelések mérlegelésében. Az alacsony szabad T₄ szint megjelenése egy kritikus pontot jelölhet ki a szívtranszplantált betegek esetében a korai graft funkció szempontjából. A pajzsmirigyhormon pótlás segíthet a beültetett graft funkciójának javításában.

Jövőbeli terveink között szerepel a pajzsmirigy működészavar vizsgálata VA ECMO kezelésen áteső betegeknél, továbbá a donorokon végzett pajzsmirigyhormon pótlás eredményeivel kapcsolatos részeredményeink publikálása. Terveink között szerepel további nem kardiális rizikófaktorok vizsgálata szívműtéten vagy szívtranszplantáción vagy mechanikus keringéstámogatáson átesett betegek körében, ennek megfelelően több prospektív vizsgálatot is indított kutatócsoportunk.

8. KÖVETKEZTETÉSEK

A négy féle különböző MELD pontszám felhasználhatóságát vizsgáltuk a különböző indikációkban végzett VA ECMO kezelést megelőző rizikóbecslésben. A halálozásban kulcsszerepet játszanak a már fennálló szervi diszfunkciók. Elsősorban a modMELD és MELD Na pontszámok segítenek a vesét és májat érintő szervi diszfunkciók felmérésében, és így érzékeny prediktorai a VA ECMO kezeléssel összefüggő abszolút halálozásnak. A különböző diagnózisok okán felmerülő VA ECMO kezelés előtt a MELD, modMELD és MELD Na pontszámok kiszámításával egy egyszerű, könnyen elérhető és reprodukálható eszközt kaphatunk, melynek felhasználásával javíthatjuk a rizikófelmerést és mérlegelhetjük a kezelést.

Az alacsony szabad pajzsmirigyhormon szintek és a szívtranszplantációt követő kedvezőtlen kimenetel összefüggéseit vizsgáltuk. Az alacsony szabad T₃ szint önmagában nem állt összefüggésben a PGD fellépésével, viszont az alacsony szabad T₄ szint fellépése igen. Az alacsony szabad T₄ szint megjelenése az előrehaladott szívelégtelenség progressziójában egy olyan pontot jelölhet ki, melyet követően már felmerül a hormonpótlás lehetősége.

A két vizsgálat alapján elmondhatjuk, hogy a szívatültetésen vagy VA ECMO kezelésen átesett betegek esetében is fontos a hagyományos kardiális rizikófaktorokon túlra is tekintenünk, hiszen ott új, és betegeink életkilátásainak szempontjából akár meghatározó tényezőket találhatunk. Az általunk felmért máj és pajzsmirigy diszfunkció kettő ezek közül, melyek pontos megismerése további prospektív, több centrumos vizsgálatokat igényel.

9. ÖSSZEFOGLALÁS

A mechanikus keringéstámogatás és a szívtranszplantáció az előrehaladott szívelégtelenséggel küzdő betegek számára nyújt megoldást. Az ismert kardiális rizikófaktorokon túl, egyre hangsúlyosabb a nem kardiális tényezők vizsgálata is. Kutatásunk első részében a model for end-stage liver disease (MELD) pontszámok segítségével felmért májdiszfunkció összefüggéseit vizsgáltuk veno-arteriális extrakorporális membránoxigenizációs (VA ECMO) kezelésen átesett betegek túlélésével. Második részében a csökkent szabad pajzsmirigyhormon szintek kapcsolatát elemeztük a szívtranszplantáción átesett betegek műtét utáni szövődményeivel és túlélésével.

Megfigyeléses vizsgálatunkat prospektíven gyűjtött adatok retrospektív elemzésével végeztük. A 2012 januárja és 2018 augusztusa között VA ECMO kezelésen és 2015 januárja és 2018 decembere között szívtranszplantáción átesett betegek adatai kerültek elemzésre. A májdiszfunkció jellemzésére kiszámítottuk a különböző MELD pontszámokat. A pajzsmirigy működészavar jellemzésére a csökkent szabad T_3 és T_4 szinteket használtuk. A VA ECMO kezelésen átesetteknél az abszolút halálozás, a szívtranszplantált betegek esetében a primer graft diszfunkciót (PGD) használtuk elsődleges végpontként.

A 135 VA ECMO kezelésen átesett beteg esetében a többváltozós Cox regressziós modelljeink alapján az abszolút halálozással független összefüggést mutattak a MELD (HR: 1,04; 95% CI: 1,01-1,07; $p=0,015$), modMELD (HR: 1,03; 95% CI: 1,00-1,05; $p=0,032$) és MELD Na (HR: 1,05; 95% CI: 1,02-1,09; $p=0,001$) pontszámok. A 151 szívtranszplantált páciens esetében az alacsony T_4 szint (HR: 6,49; 95% CI: 2,26-18,60; $p=0,001$), az együttesen alacsony T_3 és T_4 szint (HR: 4,87; 95% CI: 1,52-15,58; $p=0,008$), valamint a PGD kialakulása között mutattak független összefüggést.

A VA ECMO kezelést megelőzően kiszámított MELD, modMELD és MELD Na pontszámok használhatóak a mortalitás becslésére. Az alacsony T_4 szint markere lehet a poszttranszplantációs morbiditásnak.

10. SUMMARY

Veno-arteriosus extracorporeal membrane oxygenation (VA ECMO) and orthotopic heart transplantation provide treatment option for patients with advanced heart failure. Beyond cardiac risk factors, the investigation of non-cardiac factors is becoming increasingly important. In the first part of our study, we examined the association between liver dysfunction assessed by model for end-stage liver disease (MELD) scores and survival in patients undergoing veno-arteriosus extracorporeal membrane oxygenation (VA ECMO) treatment. In the second part, we examined the relationship between free thyroid hormone levels and postoperative complications and survival after heart transplantation.

After Institutional Review Board Approval, we have performed a retrospective analysis from a prospectively collected database. Data of patients who underwent VA ECMO treatment between January 2012 and August 2018 and those who underwent heart transplantation between January 2015 and December 2018 were analyzed. MELD scores and their modifications were calculated. Free T3 and T4 levels were used dichotomized according to ranges of our clinical laboratory. Primary endpoint was overall mortality and primary graft dysfunction (PGD) in the ECMO study and in the transplantation study, respectively.

In the multivariable Cox regression, overall mortality of the 135 VA ECMO-treated patients was independently associated with MELD (score; AHR: 1.04; 95% CI: 1.01-1.07; $p = 0.015$), modMELD (score; AHR: 1.03, 95% CI: 1.00-1.05; $p = 0.032$) and MELD Na (score; AHR: 1.05; 95% CI: 1.02-1.09; $p = 0.001$) scores. In the analysis of the 151 heart transplanted patients, PGD was independently associated with low T4 levels (HR: 6.49; 95% CI: 2.26-18.60; $p = 0.001$) and combined low T3 and T4 levels (HR: 4.87; 95% CI: 1.52–15.58; $p = 0.008$).

Calculation of MELD, modMELD, and MELD Na scores may be useful in the risk stratification of VA ECMO treatment regardless of the indication. Low T4 levels in the immediate period of heart transplantation could be applied as marker of thyroid dysfunction.

11. IRODALOMJEGYZÉK

1. Camm A. J., Lüscher F. T. Maurer G., Serruys P.W. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford University Press, Oxford, 2019: 1741-1926
2. Jane E. Wilcox, James C. Fang, Kenneth B. Margulies, and Douglas L. Mann (2020) Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*, 76:719-734.
3. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, De Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hülsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. (2018) Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 20:1505-1535.
4. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, Jessup M, Miller L, Kormos RL, Naftel DC, Ulisney K, Desvigne-Nickens P, Kirklin JK. (2009) INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant*, 28:535-541.
5. Tubaro M., Vranckx P. The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiovascular Care. Oxford University Press, Oxford, 2015: 459-502.
6. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau J, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Committees and Investigators. (2013) Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*, 15:1062-73.
7. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. (2020) SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*, 396:819-829.
8. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L,

- Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D; CASTLE-AF Investigators. (2018) Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*, 378:417-427.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, Meer P van der, ESC Scientific Document Group. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 37:2129-2200.
 10. Butler J, Hamo CE, Filippatos G, Pocock SJ, Bernstein RA, Brueckmann M, Cheung AK, George JT, Green JB, Januzzi JL, Kaul S, Lam CSP, Lip GYH, Marx N, McCullough PA, Mehta CR, Ponikowski P, Rosenstock J, Sattar N, Salsali A, Scirica BM, Shah SJ, Tsutsui H, Verma S, Wanner C, Woerle HJ, Zannad F, Anker SD, Program ET. (2017) The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodiumglucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail*, 19:1390-1400.
 11. Damman K, Valente MA, Voors AA, O' Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. (2014) Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*, 35:455-469.
 12. Costanzo MR. (2020) The cardiorenal syndrome in heart failure. *Heart Fail Clin*, 16:81-97.
 13. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R. A máj, az epehólyag és az epeútrendszer. In: Kumar V, Abbas A, Fausto N, Mitchell R (szerk.). *Robbins: A patológia alapjai*. Medicina, Budapest, 2009:703-751.
 14. Szentágothai J, Réthelyi M. *Funkcionális anatómia*. Medicina, Budapest, 2006:1052-1072; 1296-1302.
 15. Herold G. *Belgyógyászat*. Medicina, Budapest, 2009:753-758; 1102-1109.
 16. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, Khan S, Kwasny MJ, Fought AJ, Maggioni AP, Swedberg K, Konstam MA, Zannad F, Gheorghiade M, investigators E trial. (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*, 14:302–311.

17. Auer J. (2013) What does the liver tell us about the failing heart?. *Eur Heart J*, 34:711–714.
18. Møller S, Bernardi M. (2013) Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J*, 34:2804–2811.
19. 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*, 35:1397–1405.
20. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. (2003) Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*; 29:1705-1713
21. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R, Colombani PM, Cottingham PC, Dunn SP, Fung JJ, Hanto DW, McDiarmid S V., Rabkin JM, Teperman LW, Turcotte JG, Wegman LR. (2003) Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*, 124:91–96.
22. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Borg PC ter. (2000) A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*, 31:864–871.
23. 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*, 33:464–470.
24. Szygula-Jurkiewicz B, Zakliczyński M, Andrejczuk M, Mościński 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*, 11:178–181.
25. 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 Transplant*, 13:30–37.
26. 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 Transpl*, 31:591–600.
27. 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*, 359:1018–1026.
 28. Vandergheynst F, Sakr Y, Felleiter P, Hering R, Groeneveld J, Vanhems P, Taccone FS, Vincent JL. (2013) Incidence and prognosis of dysnatraemia in critically ill patients: Analysis of a large prevalence study. *Eur J Clin Invest*, 43:933–948.
 29. Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, Metnitz PGH. (2010) Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med*, 36:304–311.
 30. Sakr Y, Rother S, Ferreira AMP, Ewald C, Dünisch P, Riedemann N, Reinhart K. (2013) Fluctuations in serum sodium level are associated with an increased risk of death in surgical ICU patients. *Crit Care Med*, 41:133–142.
 31. Holndonner-Kirst E, Nagy A, Czobor NR, Fazekas L, Lex DJ, Sax B, Hartyanszky I, Merkely B, Gal J, Szekely A. (2018) Higher Transaminase Levels in the Postoperative Period After Orthotopic Heart Transplantation Are Associated With Worse Survival. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 32:1711-1718.
 32. Fonyó A, Kollai M. *Az orvosi élettan tankönyve*. Medicina, Budapest 2011:480-491.
 33. Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B, Ribeiro MO, Fonseca TL, Fernandes GW, Bocco BMLC. (2019) Paradigms of Dynamic Control of Thyroid Hormone Signaling. *Endocr Rev*, 40:1000–1047.
 34. Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M, Kalfarentzos F, Kyriazopoulou V. (2001) Dissociation of the Early Decline in Serum T₃ Concentration and Serum IL-6 Rise and TNF α in Nonthyroidal Illness Syndrome Induced by Abdominal Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*, 86:4198–4205.
 35. Wartofsky L, Burman KD. (1982) Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The “Euthyroid sick syndrome”. *Endocr Rev*, 3:164–217.
 36. Chopra IJ, Sakane S, Tecu GNC. (1991) A study of the serum concentration of tumor necrosis factor- α in thyroidal and nonthyroidal illnesses. *J Clin Endocrinol*

- Metab, 72:1113–1116.
37. Pang XP, Hershman JM, Mirell CJ, Pekary AE. (1989) Impairment of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats treated with human recombinant tumor necrosis factor- α (cachectin). *Endocrinology*, 125:76–84.
 38. Pålsson-McDermott EM, O'Neill LAJ. (2004) Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. *Immunology*, 113:153–162.
 39. Vries EM De, Kwakkel J, Eggels L, Kalsbeek A, Barrett P, Fliers E, Boelen A. (2014) NF κ B signaling is essential for the lipopolysaccharide-induced increase of type 2 deiodinase in tanocytes. *Endocrinology*, 155:2000–2008.
 40. Zeöld A, Doleschall M, Haffner MC, Capelo LP, Menyhért J, Liposits Z, Silva WS Da, Bianco AC, Kacs Kovics I, Fekete C, Gereben B. (2006) Characterization of the nuclear factor- κ B responsiveness of the human *dio2* gene. *Endocrinology*, 147:4419–4429.
 41. Kwakkel J, Wiersinga WM, Boelen A. (2006) Differential involvement of nuclear factor- κ B and activator protein-1 pathways in the interleukin-1 β -mediated decrease of deiodinase type 1 and thyroid hormone receptor β 1 mRNA. *J Endocrinol*, 189:37–44.
 42. Berghe G Van den. (2014) Non-Thyroidal Illness in the ICU: A Syndrome with Different Faces. *Thyroid*, 24:1456–1465.
 43. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. (2015) Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3:816–825.
 44. Bello G, Pennisi MA, Montini L, Silva S, Maviglia R, Cavallaro F, Bianchi A, Marinis L De, Antonelli M. (2009) Nonthyroidal illness syndrome and prolonged mechanical ventilation in patients admitted to the ICU. *Chest*, 135:1448–1454.
 45. Plikat K, Langgartner J, Buettner R, Bollheimer LC, Woenckhaus U, Schölmerich J, Wrede CE. (2007) Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism*, 56:239–244.
 46. 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*, 28:1301–1308.
 47. Rothwell PM, Lawler PG. (1995) Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med*, 23:78–83.

48. 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*, 31:1356–1361.
49. Gerdes AM, Iervasi G. (2010) Thyroid replacement therapy and heart failure. *Circulation*, 122:385–393.
50. Sirlak M, Yazicioglu L, Inan MB, Eryilmaz S, Tasoş R, Aral A, Ozyurda U. (2004) Oral thyroid hormone pretreatment in left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*, 26:720–725.
51. Güden M, Akpınar B, Sağbaşı E, Sanisođlu I, Cakali E, Bayindir O. (2002) Effects of intravenous triiodothyronine during coronary artery bypass surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 10:219–222.
52. Choi YS, Kwak YL, Kim JC, Chun DH, Hong SW, Shim JK. (2009) Peri-operative oral triiodothyronine replacement therapy to prevent postoperative low triiodothyronine state following valvular heart surgery. *Anaesthesia*, 64:871–877.
53. Choi YS, Shim JK, Song JW, Song Y, Yang SY, Kwak YL. (2013) Efficacy of perioperative oral triiodothyronine replacement therapy in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 27:1218–1223.
54. Danzi S, Klein I. (2015) Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *J Intensive Care Med*, 30:179-185
55. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. (2019) Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med*, 29:285-295.
56. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yii M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL; (2011) STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*, 364:1607–1616.
57. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL; (2016) STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 374:1511–1520.

58. Cheng JM, Corstiaan A den Uil, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LSD, van Domburg RT, Serruys PW. (2009) Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J*, 30:2102-2108
59. Palmér O, Palmér K, Hultman J, Broman M. (2016) Cannula design and recirculation during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*, 62: 737-742.
60. Castillo JG, Silvay G. (2013) John H. Gibbon Jr, and the 60th Anniversary of the first successful heart-lung machine. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 27:203–207.
61. Iwahashi H, Yuri K, Nosé Y. (2004) Development of the oxygenator: Past, present, and future. *J Artif Organs*, 7:111–120.
62. Somer F De. (2013) Does contemporary oxygenator design influence haemolysis?. *Perfusion*, 28:280–285.
63. Eudailey KW, Yi SY, Mongero LB, Wagener G, Guarrera J V., George I. (2015) Trans-diaphragmatic left ventricular venting during peripheral venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*, 30:701–703.
64. Lebreton G, Sanchez B, Hennequin JL, Resière D, Hommel D, Léonard C, Mehdaoui H, Roques F. (2012) The French airbridge for circulatory support in the Carribean. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 15:420–425.
65. Ventetuolo CE, Muratore CS. (2014) Extracorporeal life support in critically III adults. *Am J Respir Crit Care Med*, 190:497–508.
66. Bakhtiary F, Keller H, Dogan S, Dzemali O, Oezaslan F, Meininger D, Ackermann H, Zwissler B, Kleine P, Moritz A. (2008) Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock: Clinical experiences in 45 adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 135:382–388.
67. Combes A, Leprince P, Luyt CE, Bonnet N, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, Chastre J. (2008) Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med*, 36:1404–1411.
68. Marasco SF, Vale M, Pellegrino V, Preovolos A, Leet A, Kras A, Schulberg E, Bergin P, Esmore DS. (2010) Extracorporeal membrane oxygenation in primary graft failure after heart transplantation. *Ann Thorac Surg*, 90:1541–1546.

69. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, Doll N, Falk V, Walther T, Mohr FW. (2010) Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 139:302-311.
70. Mirabel M, Luyt CE, Leprince P, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, Chastre J, Combes A. (2011) Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Critical Care Med*, 39:1029–1035.
71. Smedira NG, Moazami N, Golding CM, McCarthy PM, Apperson-Hansen C, Blackstone EH, Cosgrove DM, Bartlett RH, Magovern J, Kolvekar SK, Turina MI. (2001) Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: Survival at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 122:92–102.
72. Wang L, Yang F, Wang X, Xie H, Fan E, Ogino M, Brodie D, Wang H, Hou X. (2019) Predicting mortality in patients undergoing VA-ECMO after coronary artery bypass grafting: The REMEMBER score. *Crit Care*, 23: 11.
73. Muller G, Flecher E, Lebreton G, Luyt CE, Trouillet JL, Bréchet N, Schmidt M, Mastroianni C, Chastre J, Leprince P, Anselmi A, Combes A. (2016) The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med*, 42:370–378.
74. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, Hodgson C, Scheinkestel C, Cooper DJ, Thiagarajan RR, Brodie D, Pellegrino V, Pilcher D. (2015) Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J*, 36:2246–2256.
75. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL; (2001) Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med*, 345:1435–1443.

76. Buchanan E. (2017) The operation: A human cardiac transplant: An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. Author: C N Barnard. *S Afr Med J*, 107:1041–1044.
77. Hartyánszky I, Horkay F, Hüttl T, Fazekas L, Pólos M, Daróczy L, Heltai K, Sax B, Becker D, Németh E, Merkely B, Szabolcs Z. (2018) Evolution of the Hungarian adult heart transplantation program. *Orv Hetil*, 159:1869–1875.
78. Colombo D, Ammirati E. (2011) Cyclosporine in transplantation - A history of converging timelines. *J Biol Regul Homeost Agents*, 25:493–504.
79. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Novick RJ. (1997) The registry of the international society for heart and lung transplantation: Fourteenth official report - 1997. *J Heart Lung Transplant*, 16:691–712.
80. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. (1998) The registry of the international society for heart and lung transplantation: Fifteenth official report-1998. *J Heart Lung Transplant*, 17:656–668.
81. Sandhu AT, Woo YJ, Khush KK. (2019) Optimizing the Use of Heart Transplant in the United States. *JAMA*, 322:1772–1774.
82. DeFilippis E, Farr MA, Givertz MM. (2020) Challenges in heart transplantation in the era of COVID-19. *Circulation*, 141:2048-2051
83. Hartyánszky I, Koppányi Á, Szabolcs Z, Horkay F, Fazekas L, Hüttl T, Pólos M, Daróczy L, Kószegi A, Benke K, Tóth R, Kovács P, Barabás JI, Németh E, Édes IF, Merkely B. (2018) A Semmelweis Egyetem extracorporalis membránoxigenizációs programja – az 5 éves Városmajori-eredmények függvényében. *Orv Hetil*, 159:1876–1881.
84. Szentmihályi I, Barabás JI, Bali Á, Kapus G, Tamás C, Sax B, Németh E, Pólos M, Daróczy L, Kószegi A, Cao C, Benke K, Kovács PB, Fazekas L, Szabolcs Z, Merkely B, Hartyánszky I. (2016) Szívtranszplantáció és műsívkezelés költséghatékonysági elemzési modellje. *Magy Sebészet*, 69:186–193.
85. 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*, 7:2172–2180.
86. US Department of Health and Human Services. (2018) OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Heart.

- https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2018/Heart.aspx
87. Banner NR, Bonser RS, Clark AL, Clark S, Cowburn PJ, Gardner RS, Kalra PR, McDonagh T, Rogers CA, Swan L, Parameshwar J, Thomas HL, Williams SG. (2011) UK guidelines for referral and assessment of adults for heart transplantation. *Heart*, 97:1520–1527.
 88. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, Russell S, Uber PA, Parameshwar J, Mohacsi P, Augustine S, Aaronson K, Barr M. (2006) Listing Criteria for Heart Transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Cardiac Transplant Candidates-2006. *J Heart Lung Transplant*, 25:1024–1042.
 89. Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Yusen RD, Stehlik J, International Society for Heart and Lung Transplantation. (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 Transpl*, 35:1158–1169.
 90. 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 EAM, Zuckermann A. (2016) The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*, 35:1–23.
 91. Trivedi JR, Cheng A, Ising M, Lenneman A, Birks E, Slaughter MS. (2016) Heart Transplant Survival Based on Recipient and Donor Risk Scoring. *ASAIO J*, 62:297–301.
 92. Heltai K, Király Á, Kosztin A, Merkely B, Sax B, Szabolcs Z, Szelényi Zs, Vándor L, Zima E. Szívelégtelenség. In: Merkely B, Becker D (szerk.), Szív- és Érgyógyászat. Semmelweis kiadó, Budapest, 2020:325-391.
 93. 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, International Society for Heart and Lung

- Transplantation. The international society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, 29:914–956.
94. Jonge N De, Kirkels JH, Klöpping C, Lahpor JR, Caliskan K, Maat APWM, Brügemann J, Erasmus ME, Klautz RJM, Verwey HF, Oomen A, Peels CH, Golüke AEJ, Nicastia D, Koole MAC, Balk AHMM. (2008) Guidelines for heart transplantation. *Neth Heart J*, 16:79–87.
 95. K. Khush K, Cherikh WS, Chambers DC, Goldfarb S, Hayes D, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J. (2018) The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth Adult Heart Transplantation Report—2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 37:1155–1168.
 96. 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 participants. (2014) Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 33:327–340.
 97. Shivalkar B, Loon J Van, Wieland W, Tjandra-Maga TB, Borgers M, Plets C, Flameng W. (1993) Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation*, 87:230–239.
 98. Yen WL, Klionsky DJ. (2008) How to live long and prosper: Autophagy, mitochondria, and aging. *Physiology*. *Physiology*, 23:248–262.
 99. Lindenfeld JA, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, Mestroni L, Page RL, Kobashigawa J. (2004) Drug therapy in the heart transplant recipient - Part II: Immunosuppressive drugs. *Circulation*, 110:3858–3865.
 100. Bougouin W, Aissaoui N, Combes A, Jouven X, Cariou A, SDEC investigators. (2017) Post-cardiac arrest shock treated with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Resuscitation*, 110:126-132.
 101. Antonucci E, Lamanna I, Fagnoul D, Vincent JL, De Backer D, Taccone FS. (2016) The Impact of renal failure and renal replacement therapy on outcome during extracorporeal membrane oxygenation therapy. *Artif Organs*, 40:746-754.

102. Vessem ME van, Palmen M, Couperus LE, Mertens B, Berendsen RR, Tops LF, Verwey HF, Jonge E de, Klautz RJM, Schalijs MJ, Beeres SLMA. (2016) Incidence and predictors of vasoplegia after heart failure surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 51:532-538.
103. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care*, 8:R204-R212.
104. O'Brien SM, Feng L, He X, Xian Y, Jacobs JP, Badhwar V, Kurlansky PA, Furnary AP, Cleveland JC, 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*, 105:1419–1428.
105. Bhagra SK, Pettit S, Parameshwar J. (2019) Cardiac transplantation: Indications, eligibility and current outcomes. *Heart*, 105:252–260.
106. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, Gall C, Rice TB, Thiagarajan RR. (2014) Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med*, 15:529–537.
107. Belletti A, Lerosé CC, Zangrillo A, Landoni G. (2020) Vasoactive-inotropic score: evolution, clinical utility and pitfalls. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.117. (Megjelenés alatti közlemény)
108. Austin PC. (2011) An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res*, 46:399–424.
109. Cook NR. (2007) Use and Misuse of the Receiver Operating Characteristic Curve in Risk Prediction. *Circulation*, 115:928–935.
110. Smith M, Vukomanovic A, Brodie D, Thiagarajan R, Rycus P, Buscher H. (2017) Duration of veno-arterial extracorporeal life support (VA ECMO) and outcome: An analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *Crit*

- Care, 21:45.
111. Khorsandi M, Dougherty S, Bouamra O, Pai V, Curry P, Tsui S, Clark S, Westaby S, Al-Attar N, Zamvar V. (2017) Extra-corporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*, 12:55.
 112. Mastroianni C, Nenna A, Lebreton G, D'Alessandro C, Greco SM, Lusini M, Leprince P, Chello M. (2019) Extracorporeal membrane oxygenation as treatment of graft failure after heart transplantation. *Ann Cardiothorac Surg*, 8:99–108.
 113. Vallabhajosyula S, Prasad A, Bell MR, Sandhu GS, Eleid MF, Dunlay SM, Schears GJ, Stulak JM, Singh M, Gersh BJ, Jaffe AS, Holmes DR, Rihal CS, Barsness GW. (2019) Extracorporeal Membrane Oxygenation Use in Acute Myocardial Infarction in the United States, 2000 to 2014. *Circ Heart Fail*, 12:e005929.
 114. Eisen HJ. (2013) The meld scoring system and the prediction of outcomes in heart failure patients: What we have learned from the hepatologists. *J Am Coll Cardiol*, 61:2262–2263.
 115. Assenza GE, Graham DA, Landzberg MJ, Valente AM, Singh MN, Bashir A, Fernandes S, Morteale KJ, Ukomadu C, Volpe M, Wu F. (2013) MELD-XI score and cardiac mortality or transplantation in patients after Fontan surgery. *Heart*, 99:491–496.
 116. 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*, 95:2660–2667.
 117. 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*, 113:1424–1433.
 118. Kim MS, Kato TS, Farr M, Wu C, Givens RC, Collado E, Mancini DM, Schulze PC. (2013) Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Am Coll Cardiol*, 61:2253–2261.
 119. Inohara T, Kohsaka S, Shiraishi Y, Goda A, Sawano M, Yagawa M, Mahara K,

- Fukuda K, Yoshikawa T, West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. (2014) Prognostic impact of renal and hepatic dysfunction based on the MELD-XI score in patients with acute heart failure. *Int J Cardiol*, 176:571–573.
120. Murata M, Kato TS, Kuwaki K, Yamamoto T, Dohi S, Amano A. (2016) Preoperative hepatic dysfunction could predict postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery: Utilization of the MELD scoring system. *Int J Cardiol*, 203:682–689.
 121. Adams ED, Jackson NJ, Young T, DePasquale EC, Reardon LC. (2018) Prognostic utility of MELD-XI in adult congenital heart disease patients undergoing cardiac transplantation. *Clin Transplant*, 32:e13257.
 122. Konno R, Tatebe S, Sugimura K, Satoh K, Aoki T, Miura M, Suzuki H, Yamamoto S, Sato H, Terui Y, Miyata S, Adachi O, Kimura M, Saiki Y, Shimokawa H. (2019) Prognostic value of the model for end-stage liver disease excluding INR score (MELD-XI) in patients with adult congenital heart disease. *PLoS One*, 14:e0225403.
 123. 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*, 31:601–610.
 124. Loforte A, Fiorentino M, Gliozzi G, Mariani C, Folesani G, Suarez SM, Russo A, Masetti M, Potena L, Pacini D. (2019) Heart Transplant and Hepato-Renal Dysfunction: The Model of End-Stage Liver Disease Excluding International Normalized Ratio as a Predictor of Postoperative Outcomes. *Transplant Proc*, 51:2962-2966.
 125. Deo S V., 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*, 35:222–227.
 126. 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, Christian Schulze P.

- (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*, 34:873-882.
127. Moraes ACO de, Fonseca-Neto OCL da. (2018) The use of meld score (Model for end-stage liver disease) and derivatives in cardiac transplantation. *Arq Bras Cir Dig*, 31:e1370.
 128. Ortiz-Bautista C, García-Cosío MD, Lora-Pablos D, Ponz-de Antonio I, Rodríguez-Chaverri A, Morán-Fernández L, Juan-Bagudá J de, Pérez-de la Sota E, Cortina-Romero JM, Arribas-Ynsaurriaga F, Delgado-Jiménez JF. (2018) Predicting Short- and Long-Term Outcomes in Adult Heart Transplantation: Clinical Utility of MELD-XI Score. *Transplant Proc*, 50:3710–3714.
 129. Sern Lim H. (2016) Baseline MELD-XI score and outcome from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support for acute decompensated heart failure. *Eur Hear J Acute Cardiovasc Care*, 5:82–88.
 130. Ayers B, Wood K, Melvin A, Prasad S, Gosev I. (2020) MELD-XI is predictive of mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Card Surg*, 35:1275–1282.
 131. Wang B, Liu S, Li L, Yao Q, Song R, Shao X, Li Q, Shi X, Zhang J. (2017) Non-thyroidal illness syndrome in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*, 226:1–10.
 132. Kannan L, Shaw PA, Morley MP, Brandimarto J, Fang JC, Sweitzer NK, Cappola TP, Cappola AR. (2018) Thyroid Dysfunction in Heart Failure and Cardiovascular Outcomes. *Circ Heart Fail*, 11:e005266.
 133. 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*, 107:708–713.
 134. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F, L'Abbate A, Pingitore A. (2007) Association Between Increased Mortality and Mild Thyroid Dysfunction in Cardiac Patients. *Arch Intern Med*, 167:1526-1532.
 135. Frey A, Kroiss M, Berliner D, Seifert M, Allolio B, Güder G, Ertl G, Angermann CE, Störk S, Fassnacht M. (2013) Prognostic impact of subclinical thyroid dysfunction in heart failure. *Int J Cardiol*, 168:300–305.

136. Chen P, Li S, Lei X, Liu Z, Luo Y, Wu D, Xu D. (2015) Free Triiodothyronine Levels and Short-Term Prognosis in Chronic Heart Failure Patients With Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci*, 350:87–94.
137. Vries EM de, Fliers E, Boelen A. (2015) The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol*, 225:R67–R81.
138. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. (2016) In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 5,263 patients using a national inpatient database in Japan. *Crit Care*, 20:80.
139. Deursen VM van, Damman K, Hillege HL, Beek AP van, Veldhuisen DJ van, Voors AA. (2010) Abnormal Liver Function in Relation to Hemodynamic Profile in Heart Failure Patients. *J Card Fail J*, 16:84–90.
140. Lee WH, Packer M. (1986) Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation*, 73:257–267.
141. Gheorghide M, Rossi JS, Cotts W, Shin DD, Hellkamp AS, Piña IL, Fonarow GC, DeMarco T, Pauly DF, Rogers J, DiSalvo TG, Butler J, Hare JM, Francis GS, Stough WG, O'Connor CM. (2007) Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE trial. *Arch Intern Med*, 167:1998–2005.
142. Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, Gattis-Stough W, Piña IL, Felker GM, Adams KF, Califf RM, Gheorghide M. (2005) Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: Results from the outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbations of chronic heart failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation*, 111:2454–2460.
143. Arem R, Thornby JI, Deppe SA. (1997) Comparison of thyroid hormone and cortisol measurements with APACHE II and TISS scoring systems as predictors of mortality in the medical intensive care unit. *J Intensive Care Med*, 12:12–17.
144. Téblick A, Langouche L, Berghe G Van den. (2019) Anterior pituitary function in critical illness. *Endocr Connect*, 8:R131–R143.
145. Nicoara A, Ruffin D, Cooter M, Patel CB, Thompson A, Schroder JN,

- Daneshmand MA, Hernandez AF, Rogers JG, Podgoreanu M V., Swaminathan M, Kretzer A, Stafford-Smith M, Milano CA, Bartz RR. (2018) Primary graft dysfunction after heart transplantation: Incidence, trends, and associated risk factors. *Am J Transplant*, 18:1461–1470.
146. Depasquale EC, Ardehali A. (2018) Primary graft dysfunction in heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 23:286–294.
147. Holndonner–Kirst E, Nagy A, Czobor NR, Fazekas L, Dohan O, Kertai MD, Lex DJ, Sax B, Hartyanszky I, Merkely B, Gal J, Szekely A. (2019) The Impact of l-Thyroxine Treatment of Donors and Recipients on Postoperative Outcomes After Heart Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 33:1629-1635.

12. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

12.1. *A disszertáció alapját képező eredeti közlemények:*

Nagy Á; 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 veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. **Int J Artif Organs**, 43: (10) 684-691.

IF (2019) = 1,337

Nagy Á; Holndonner-Kirst E; Eke Cs; Szécsi B; Szabó A; Plamondon M; Fazekas L; Pólos M; Benke K; Szabolcs Z; Hartyánszky I; Merkely B; Gál J; Székely A. (2020) Perioperative Low Tetraiodothyronine Levels and Adverse Outcomes After Heart Transplantation: A Retrospective, Observational Study. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, 34: (10) 2648-2654.

IF (2019) = 2,258

Σ IF = 3,595 + 4,140

12.2. *A disszertációtól független eredeti közlemények:*

Holndonner-Kirst E; Nagy Á; Czobor NR; Fazekas L; Lex DJ; Sax B; Hartyánszky 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) 1711-1718.

IF (2018) = 1,882

Holndonner-Kirst E; Nagy Á; Czobor NR; Fazekas L; Dohán O; Kertai MD; Lex DJ; Sax B; Hartyánszky 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) 1629-1635.

IF (2019) = 2,258

Pólos M; Benke K; Ágg B; Stengl R; Szabó A; Nagy Á; Ruskó B; Hedberg J; Radovits T; Susánszky É; Merkely B; Székely A; Szabolcs Z. (2020) Psychological factors

affecting Marfan syndrome patients with or without cardiac surgery. **Ann Palliat Med**, 9: (6) 52-52.

IF (2019) = 1,681

12.3. A disszertációtól független összefoglaló közlemények:

Nagy Á; Kim JH; Jeong ME; H MH; Putzu A; Belletti A; Biondi-Zoccai G; Landoni G. (2019) Non-vitamin K oral anticoagulants for coronary or peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis of mortality and major bleeding. **Minerva Cardioangiol**, 67: (6) 477-486.

IF (2019) = 0,713

Belletti A; Nagy Á; Sartorelli M; Mucchetti M; Putzu, A; Sartini C; Morselli F; De Domenico P; Zangrillo A; Landoni G, Lembo R. (2020) Effect of Continuous Epinephrine Infusion on Survival in Critically Ill Patients. **Crit Care Med**, 48: (3) 398-405.

IF (2019) = 7,414

Kim JH; Nagy Á; Putzu A; Belletti A; Biondi-Zoccai G; Likhvantsev VV; Yavorovskiy AG; Landoni G.(2020) Therapeutic Hypothermia in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of High Quality Randomized Trials. **Crit Care Med**, 48: (7) 1047-1054.

IF (2019) = 7,414

Összesített IF = 24,957

13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Először is Dr. Székely Andrea Professzor Asszonynak szeretnék köszönetet mondani a kiváló témavezetői tevékenységéért és támogatásáért, amiknek köszönhetően eljuthattunk mostanáig és jelen dolgozat alakot ölthetett. Az ő elnyúlhatlansága, türelme és a közvetlen, családi légkör, ami munkacsoportját mindig jellemzi nélkülözhetetlen volt a hosszú közös út során. Az általa vezetett kutatócsoport minden tagjának is köszönettel tartozom, hiszen megannyi munkaórájuk és energiájuk van e lapok sorai mögött.

A helyet és a lehetőséget a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikája és Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinikája adta meg. Hálás köszönettel tartozom, ezen intézmények dolgozóinak és vezetőinek egyaránt, akik nélkül szintén nem lett volna lehetséges a dolgozat megszületése.

Szeretnék továbbá köszönetet mondani két kiemelkedő tanítómnak Giovanni Landoninak és Gianluca Paternosternak, kik külföldi tanulmányútjaim alkalmával patronáltak. A dolgozathoz közvetlenül nem járultak hozzá, azonban elvülhetetlen érdemeik vannak jelenlegi szemléletem és tudásom kialakításában és megszerzésében.

Nem utolsó sorban pedig hálásan köszönöm közvetlen munkatársaimnak, akik bevezettek és tanítanak jelenleg is az orvosi hivatásunk szépségeire a nem is annyira szürke hétköznapiak során.

A nyelvtani és nyelvhelyeségi ellenőrzésért, pedig testvéremnek, Nagy Zsoltnak és feleségének, Steiner Johannának tartozom köszönettel.

Jelen dolgozatot pedig Nagy Zsoltnak és Nagy Zsoltnénak, Édesapámnak és Édesanyámnak szeretném ajánlani, kiket remélem büszkeséggel tölt el a fáradtságos és néha viszontagságos út, amit végig jártam jelen sorok megírásáig.

Köszönöm szépen!