

# **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 Lívია, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Csomós Ákos, Ph.D., címzetes egyetemi tanár

Budapest  
2021

## 1. BEVEZETÉS

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 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.

### 1.1. Végstádiumú szívelégtelenség és célszervkárosodások

Szívtranszplantált betegeknél írták le, hogy bizonyos esetekben az új szív beültetésével nem sikerült a célszervek károsodását visszafordítani és a transzplantáció előtt fennálló célszerv károsodások mértéke és reverzibilitása meghatározza a mortalitást. A leggyakoribb célszervkárosodás a vesében jelentkezik, de nem elhanyagolható a szívelégtelenséggel összefüggő máj és pajzsmirigy diszfunkció sem.

#### 1.1.1. *A májkárosodás és a Model for End-stage Liver Disease pontrendszer*

A szívelégtelenség 10-30%-ában lép fel valamilyen fokú májelégtelenség. Az emelkedett vénás nyomás miatt intrahepatikus epeúti pangás alakul ki, mely az epeutak sérüléséhez, majd azok fibrotikus átalakulásához vezet. Pangásos májkárosodás esetén a máj szintetikus funkciója beszűkül.

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.

A model for end-stage liver disease (MELD) pontszámot májelégtelen betegek számára hozták létre rizikóbecslés céljából. Az eredeti MELD pontszám az international normalized ratio (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 betegnél. A szívelégtelen populáció körében gyakori K-vitamin antagonistával végzett antikoagulálás okán új igény mutatkozott olyan pontrendszerekre, melyekbe az INR-t 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. A MELD pontszám nátriummal (MELD Na) az eredeti MELD pontértékből számítható ki a szérum nátrium szint figyelembevételével. 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.

### *1.1.2. Neuroendokrin és pajzsmirigy károsodások*

A végstádiumú szívelégtelenség számos kóros neuroendokrin folyamatot indít el. A szimpatikus idegrendszer, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódása mellett a kortizol szintet emeli és a pajzsmirigy működésében is jelentős változások történnek. Kritikus sokk állapotokban a hipotalamo-hipofízis tengely aktiválódása és a hormonfelszabadulás szabályozása elengedhetetlen a megfelelő stresszválaszhoz.

A pajzsmirigy feladata a trijód-tironin ( $T_3$ ), a tiroxin ( $T_4$ ) és a reverz trijód-tironin ( $rT_3$ ), azaz a pajzsmirigyhormonok előállítása és szekréciója. 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 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. A kezdeti, akut fázisban a  $T_3$  szint csökkenése mellett a TRH, TSH és  $T_4$  szint változatlan marad. 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. Összességében a folyamat maladaptívává és a szervezet számára veszélyessé válhat.

A szívelégtelen betegpopulációban pajzsmirigyfunkciós zavarokat okozhat az amiodaron kezelés is, mely az egyik leggyakrabban alkalmazott antiaritmiás gyógyszer. A kezelés mellékhatásaként jelentkezhet hipotireózis és tireotoxikózis egyaránt. Az anamnesztikus pajzsmirigy betegséget összefüggésbe hozták, ezen mellékhatások fellépésével.

A megváltozott pajzsmirigy működés az eddigi vizsgálatok alapján felmerülhet mint a kritikus állapotú betegek halálzásának független prediktora. Szívelégtelen és szívsebészeti betegpopulációkban már vizsgálták a jelenséget, azonban szívtranszplantáció esetében kevés információ áll rendelkezésünkre.

## **1.2. Terápiás lehetőségek**

### *1.2.1. Szívelégtelenség eszközös kezelése*

Szívelégtelen betegeknél a tartós optimális gyógyszeres kezelés ellenére is fennálló tünetek esetén az eszközös terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az előrehaladott szívelégtelen betegeknél fellépő, gyógyszeres terápiára rezisztens kardiogén sokk esetében rövidtávú mechanikus keringéstámogató eszközök használata indokolt. A kezelés célja elsődleges célja a perctérfogat helyreállítása és a létfontosságú szervek perfúziójának javítása. Az eszközös kezelés megkezdése előtt fontos a terápiás terv felállítása, mely a szív működés javulásának elmaradása esetén is alkalmazható.

A VA ECMO készülék részeit és felépítését tekintve egy lekicsinyített és ezáltal sokkal mobilisabbá tett szív-tüdő motor készülék. A rendszer egy vénás és egy artériás kanülből, egy membránoxigénátorból, egy pumpából, egy hűtő-fűtő modulból, egy gázkeverő egységből és egy kezelő felületből áll. A VA ECMO minden esetben egy

áthidalást jelent a gyógyulásig vagy a következő terápiás lehetőséggel kapcsolatos döntésig. Ami a gyakorlatban hosszútávú keringéstámogató eszközt vagy szívtranszplantációt jelent. A három leggyakoribb klinikai indikáció az akutan kialakuló kardiogén sokk állapotok, a szívsebészeti tevékenységhez társuló akut szívelégtelenség és az előrehaladott krónikus szívelégtelenség akut dekompenzációja.

### *1.2.2. Szívtranszplantáció*

A szívatültetés lehetősége felmerülhet minden végstádiumú előrehaladott szívelégtelen beteg kezelésében és 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 rizikóbecslés és az ezen alapuló donorszerv allokáció kulcsfontosságú. 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. Ezt az időszakot követően léphetnek fel a késői szövődmények.

Korai szövődmények:

- Primer graft diszfunkció (PGD)
- Infekció
- Hiperakut rejekció

Késői szövődmények:

- Malignitás
- Akut rejekció
- Allograft vaszkulopátia (CAV)

## 2. CÉLKITÚZÉS

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?*

### **3. MÓDSZEREK**

#### **3.1. Általános jellemzők**

A dolgozat témáját nyújtó vizsgálatainkat prospektíven gyűjtött, konsekutív 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.

Vizsgálataink az SE Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (1091, Budapest, Üllői út 93.) engedélyével folytak. Vizsgálatunk engedélyeinek számai és dátumai: 141/2018; Budapest, 2018. augusztus 3 és 65/2017; Budapest, 2017. április 6.

#### **3.2. Beteg populáció**

A 2012 januárja és 2018 augusztusa között VA ECMO kezelésen átesett felnőtt páciensek adatait elemeztük és a 2015 januárjától 2018 decemberéig tartó időszak során szívatültetésen átesett felnőtt betegek adatait használtuk fel.

#### **3.3. Rögzített változók**

Rögzítettük a betegek életkorát, nemüket, testtömegüket, testmagasságukat és legfontosabb társbetegségeiket. Pácienseink vércsoportra vonatkozó adatait is feltüntettük az ABO- és Rh- vércsoport rendszerek szerint. Adatbázisunkban szerepeltettük betegeink rendszeresen szedett gyógyszereit. A beavatkozást megelőző utolsó elérhető laboratóriumi vizsgálat eredményeit vettük preoperatív értéknek. VA ECMO kezelésen átesett betegek esetében feltüntettük a beültetésnél használt kanülálás típusát, 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.

### *3.3.1. Survival After Veno-arterial Extracorporeal membrane oxygenation pontszám*

VA ECMO kezelésen átesett betegeinknél kiszámítottuk a SAVE pontszámot. A SAVE pontrendszer öt rizikócsoportba sorolja a betegeket az alábbi 13 beültetés előtti változó számbavételével, úgymint: 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 érték.

### *3.3.2. United Network for Organ Sharing pontszám*

A szívtranszplantáción átesett betegek esetében kiszámítottuk az UNOS pontszámokat. 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. A modellben foglalt donor faktorok pedig az életkor, a hideg iszkémiás idő, a donor és a recipiens különböző neműsége és a cukorbetegség.

### *3.3.3. Model for End-stage Liver Disease pontszámok*

A beültetés előtti utolsó elérhető laborparaméterek alapján kiszámítottuk minden VA ECMO kezelésen átesett beteg MELD, modMELD, MELD XI és MELD Na pontszámát.

### *3.3.4. Pajzsmirigyfunkcióval kapcsolatos változók*

A szívtranszplantált betegcsoportban rögzítettük az anamnézisben szereplő hipo- és hipertireózist. Feltüntettük az átültetés előtti vagy utáni időszakban alkalmazott l-tiroxin, metimazol vagy propil-tiouracil és amiodaron kezelést. A pajzsmirigyfunkció monitorizálására a TSH, a szabad T3 és a szabad T4 szérumszinteket használtunk.



### **3.4. Végpontok**

A májdiszfunkció vizsgálatának kapcsán az 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.

A pajzsmirigy működészavar vizsgálatának kapcsán pedig az elsődleges végpontunk a PGD bármely formájának fellépése, másodlagos végpontjaink a 30 napos halálozás, illetve a vazoplégia szindróma voltak.

### **3.5. Statisztika**

Statisztikai analízisünket az SPSS 22.0 szoftver (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) segítségével végeztük. 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. Minden esetben kétoldali próbákat végeztünk és a  $p < 0,05$  értéket tekintettünk szignifikáns eltérésnek. Propensity score (PS) és inverse probability weighting (IPW) értékeket számítottunk. A végpontjainkkal összefüggő független perioperatív tényezők vizsgálatára egy- és többváltozós Cox regressziós analízist alkalmaztunk. Többváltozós modelljeinkbe azon tényezők kerültek be, melyek az egyváltozós analízis során  $p < 0,20$  értékkel rendelkeztek. A vizsgált végpontot meghatározó, illetve a vizsgált tényezővel szorosan összefüggő faktorokra adjusztáltuk végső többváltozós modelljeinket.

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1. Májdiszfunkció hatásainak vizsgálata

135 VA ECMO kezelésen átesett beteg adatait elemeztük. 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.

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 három alapvető vérkészítmény transzfúzió igényének szempontjából nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget. A szövődmények és kamrai keringéstámogató eszköz beültetésének tekintetében szintén nem volt különbség.

Az utánkövetési idő során elhunyt betegek körében szignifikánsan magasabb MELD pontértékeket találtunk mind a négy pontrendszer szerint az elhunytakhoz képest.

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. Az **1. 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.

**1. 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

	<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	0,90-0,97	<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
<b>MELD</b>	<b>1,04</b>	<b>1,00-1,07</b>	<b>0,040</b>	<b>1,04</b>	<b>1,01-1,07</b>	<b>0,015</b>

/B

	<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	0,90-0,97	<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
<b>modMELD</b>	<b>1,02</b>	<b>1,00-1,05</b>	<b>0,118</b>	<b>1,03</b>	<b>1,00-1,05</b>	<b>0,032</b>

/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
<b>MELD XI</b>	<b>1,02</b>	<b>0,99-1,05</b>	<b>0,280</b>	<b>1,02</b>	<b>0,99-1,05</b>	<b>0,151</b>

/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
<b>MELD Na</b>	<b>1,05</b>	<b>1,02-1,09</b>	<b>0,003</b>	<b>1,05</b>	<b>1,02-1,09</b>	<b>0,001</b>

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

#### 4.2. A pajzsmirigy működészavar hatásainak vizsgálata

151 felnőtt, szívtranszplantáción átesett beteg adatait dolgoztuk fel. Életkoruk mediánja 54 év (IQR: 45-59) volt. A szívátültetésre 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 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.

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. Az elemzett populációban 29 betegnek már műtét előtt diagnosztizáltak pajzsmirigy betegségét, közülük 20-nál hipotireózist és 9-nél hipertireózist 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. Végpontjaink előfordulásában nem mutatkozott szignifikáns különbség a normális és alacsony szabad T3 szinttel rendelkező betegek között. Az alacsony szabad T4 szinttel rendelkező betegek gyakoribb volt a PGD, vazoplégia előfordulása, a normális szabad T4 szinttel rendelkező csoporttal összehasonlítva.

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 **2. táblázatban** láthatóak.

**2. táblázat: Többváltozós Cox regressziós analízis az alacsony szabad T<sub>4</sub> illetve alacsony szabad T<sub>3</sub> és T<sub>4</sub> szintekre**

HR: hazard ratio; 95% CI: 95%-os konfidencia intervallum; PGD: primer graft diszfunkció; UNOS: United Network for Organ Sharing; IPW: inverse probability weighting; T<sub>3</sub>: trijód-tironon; T<sub>4</sub>: 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
<b>Alacsony T<sub>4</sub></b>	<b>5,49</b>	<b>0,72-42,09</b>	<b>0,101</b>	<b>6,49</b>	<b>2,26-18,60</b>	<b>0,001</b>

/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
<b>Alacsony T<sub>3</sub> és T<sub>4</sub></b>	<b>2,99</b>	<b>0,49-18,32</b>	<b>0,237</b>	<b>4,87</b>	<b>1,52-15,58</b>	<b>0,008</b>

## 5. KÖVETKEZTETÉSEK

A négyféle 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 rizikófelmérést 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 szívátültetésen vagy VA ECMO kezeléssel 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.

## 6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### 6.1. A disszertációhoz kapcsolódó 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.

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.

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.

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.

### 6.2. A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

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.

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.

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.

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.