A folyadék túltöltés és a posztoperatív szövődmények kapcsolata gyermekszívsebészeti műtétek során

Doktori tézisek

Lex Dániel János

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola

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

Hivatalos bírálók:
Dr. Babik Barna, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Szijártó Attila, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke:
Dr. Szabolcs Zoltán, Ph.D., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai:
Dr. Keltai Mátyás, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Ujhelyi Enikő, Ph.D., főorvos

Budapest
2017

Bevezetés

A folyadék túltöltés (fluid overload, FO) egy komplex, multifaktoriális klinikai „entitás”, egyszerre terápiás mellékhatás, szövődmény és rizikófaktor, melynek fontosságát ugyan már felismerte a szakirodalom, azonban nem csak etiológiája, diagnosztikája, és terápiája jelent izgalmas, és egyelőre megoldatlan kérdést, de még konkrét meghatározásában sincs konszenzus a vele foglalkozók között.

A folyadék túltöltés kritikus állapotú betegekben gyakran fordul elő, minden valószínűség szerint nem csupán az AKI, endothel diszfunkció, vagy a folyadék reszuszcitáció várható következményeként célszerű értékelnünk, hanem a kedvezőtlen kimenetelek egyik önállóan is fontos közvetítőjeként. A folyadékterápia a kritikus állapotú betegek ellátásának egyik alappillére; fontos eszközünk a perctérfogat, szisztémás vérnyomás és a vese perfúziójának helyreállítására, és a szervezet homeosztázisának fenntartására. A megfelelő folyadékterápia alkalmazásában elengedhetetlen a fennálló patofiziológia ismerete, a folyadék státusz felmérése, a bevitt oldatok helyes kiválasztása, valamint a szöveti perfúzió fenntartása.

A szívműtéten átesett gyermekek perioperatív ellátását végző szakemberek számára a folyadékegyensúly szoros monitorizálásának fontossága nem újkeletű. A betegek gyógyulásában és a fontos klinikai döntések meghozatalában (pl. dialízis, extubáció) alapvető fontosságú a folyadékbevitel és leadás állandó felügyelete, az egyensúly „optimalizálásának” szinte megszállott hajszolása sokszor megmutatkozik az intenzív osztályos felvételkor és átadásokkor. Bár a gyermek intenzív osztályokon a folyadékok szoros felügyelete szervesen hozzátartozik a terápiához, keveset tudunk a folyadék túltöltés etiológiájáról és a kapcsolódó szövődményeiről. Az intravaszkuláris volumenstátusz és a renális perfúzió meghatározásának bizonytalansága és a releváns elérendő célértékek hiánya mindennap klinikai kérdések elé állítják a súlyos állapotú beteggekel foglalkozókat.

Célkitűzések

A jelen dolgozatban bemutatott vizsgálatban célunk a perioperatív FO előfordulásának, mennyiségének, rizikófaktorainak, és a posztoperatív szövődményekkel

való kapcsolatának meghatározása volt. Vizsgálatunk céljai a következők voltak:

- Az FO etiológiai hátterének vizsgálataként meghatározzuk előfordulásának gyakoriságát és mértékét.
- Az FO megjelenésének és a demográfiai tényezőknek, betegcsoportok közötti kapcsolatoknak a feltárása.
- Az FO megjelenésének mint rizikófaktornak milyen befolyása van a gyermek szívműtéteket követő szövődmények kialakulására?
- Az FO mint szövődmény diagnosztikájának és korai felismerésének elősegítése, így a rizikófaktorainak és a létrejöttéhez hozzájáruló perioperatív változók feltárása.
- Az AKI megjelenésének vizsgálata korcsoportonként, illetve annak összefüggése a FO-val, amelyhez a későbbiekben alkalmazandó, jelen betegcsoportban leginkább használható besorolási rendszer azonosítása is szükséges volt

Módszerek

Prospektív módon gyűjtött, konszekutív adatbázisunkban szívműtéten átesett gyermekek (<18 év) szerepelnek, akiket 2004. 01. 01. és 2008. 12. 31. között operáltak meg a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet (GOKI) Gyermekszív Központjának Csecsemő- és Gyermekszívsebészeti részlegén, további gondozásuk pedig az intézmény Csecsemő- és Gyermekszívsebészeti Intenzív Osztályán történt. A betegek adatait az Etikai Bizottság előzetes engedélyével vettük fel, vizsgálatunk engedélyszáma: TUKEB 189/2008. A vizsgálaton való részvételhez nem volt szükség a szülők írásbeli hozzájárulására. Azon betegek esetében, akik a fenti időszak alatti hospitalizációjuk során több operáción is átestek, kizárólag az első műtétjük adatait használtuk fel. Az általunk kigyűjtött adatok a betegek által a GOKI Csecsemő- és Gyermekszívsebészeti Intenzív Osztályán eltöltött idő során dokumentálásra került laborértékekből, kórlapokból, a műtéti leírásból, az altatási jegyzőkönyvből, valamint az intézetből való elbocsájtáskor megírt zárójelentésekből származnak.

Mortalitás alatt a kórházi halálozást értettük. A pulmonális elégtelenség meghatározásakor csak a nem vaszkuláris és nem szeptikus eredetű oxigenizációs kórállapotokat (pneumothorax, chylothorax, atelektázia, rekeszbénulás) vettük figyelembe. Súlyos infekciónak a vazopresszor adagolást igénylő, folyadékadásra refrakter szeptikus állapot megjelenését, a mély mellkasi sebfertőzés jelenlétét vagy a pozitív hemokultúra előfordulását tekintettük. A vesepótló kezelést (RRT) peritoneális-, vagy hemodialízis jelentette, mely irányulhatott a metabolikus vagy elektrolitháztartás felborulásának, az ascites megjelenésének, vagy a túlzott mennyiségben bevitt folyadék eliminációjának rendezésére. Az elhúzódó gépi lélegeztetést (PMV) a 72 óránál hosszabb ideig respirátoron lévő betegek esetén mondtuk ki.

A gyermekszívsebészeti szakirodalomban a betegség súlyosságának megítélésére rutinszerűen használt vazoaktív inotróp score-t (VIS) jelen kutatásunkban is alkalmaztuk: dopamin (µg/tskg/min) + dobutamin (µg/tskg/min) + 100 x adrenalin (µg/tskg/min) + 100 x noradrenalin (µg/tskg/min) + 10 x milrinon (µg/tskg/min) + 10000 x vazopresszin (E/kg/min).

Az alacsony perctérfogat szindróma (LCOS) meghatározására az általános használt klinikai jeleken kívül (tachycardia, hepatomegália, szívmegállás) a két egymást követő artériás vérgázanalízisben mérhető bázistöbblet -4 mmol/l alatti vagy a laktátszint 2 mmol/l feletti értékét, a vizeletkiválasztás (UO) 1 ml/kg/h alatti szintjét, a VIS 20 feletti értékét, valamint a mechanikai keringéstámogatás elindítását használtuk.

Az AKI meghatározására világszerte számos módszert alkalmaznak, jelen kutatásban a gyermekek esetén alkalmazott pRIFLE (pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease), AKIN (Acute Kidney Injury Network) és KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) rendszereket hasonlítottuk össze egymással és határoztuk meg kapcsolatukat a FO-val. Mindhárom kategorizálási rendszer a szérum kreatinin, illetve a becsült kreatinin clearance értékek alapján jelzi a fennálló AKI-t.

A folyadékegyensúly meghatározására a betegek összes folyadékbevitelét,- és vesztését regisztráltuk a perioperatív időszak 72 órájában. Ez magában foglalta a bevitt krisztalloid és kolloid oldatok mellett, a parenterális és szájon át történő táplálással bejutatott

folyadékokat, illetve a transzfúziót. Ebből levonásra került az összes draineken, mellkasi csöveken, a székletként és vizeletként elveszített folyadékmennyiség, valamint a vérvételhez társuló és aktívként megjelenő vérzés is. A betegek napi folyadékegyensúly adatait felhasználva a napi folyadéktúltöltést a következőképpen számoltuk ki:

$$\text{Folyadéktúltöltés (\%)} = \frac{\text{Teljes folyadékbevitel (l)} - \text{Teljes folyadékvesztés (l)}}{\text{Testtömeg (kg)}} \times 100$$

A betegek testtömegének a kórházi felvételkor, vagy az intenzív osztályon mért legfrissebb testtömeget vettük. A kumulatív folyadéktúltöltés (cFO) számolása a posztoperatív időszakban addig elért napi FO-k összegeként történt:

A vizeletelválasztás mennyiségének meghatározása az óradiurézis adatok alapján, számolása ml/kg/h szerint történt. A becsült CCl kiszámításához a Schwartz-formulát alkalmaztuk:

$$\text{eCCl (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{k} \times \text{testmagasság (kg)}}{\text{plazma kreatinin (mg/ml)}}$$

Az adatok összegzése céljából leíró statisztikát alkalmaztunk, azokat először eloszlás szerint elemeztük. A kigyűjtött adatokat kategorikus és folytonos

változóként kezeltük, előbbieket gyakorisággal és százalékos értékkel, utóbbiakat parametrikus esetben átlaggal és standard deviációval (SD), nonparametrikus esetben mediánnal (med) és 25%-75% közötti interkvartilis tartománnyal (IQR) tüntettük fel. A hiányos adatokkal bíró betegeket – különös tekintettel a kiindulási változókra és a klinikai eredményekre – kizártuk a vizsgálatunkból. Folyamatos változók esetén a szövődményekkel rendelkező és azoktól mentes betegek összehasonlítására Mann-Whitney U-próbált alkalmaztunk. A folyadék túltöltés rizikóját a halálozásra, alacsony perctérfogat szindrómára és elhúzódó gépi lélegeztetésre többváltozós logisztikus regresszióval határoztuk meg. A folyadéktúltöltés, mint folyamatos változó rizikófaktorainak meghatározására lineáris regressziót alkalmaztunk. A túlélési adatok vizualizációjára Kaplan-Meier log-rank páronkénti összehasonlítást alkalmaztunk. Receiver operating characteristic (ROC) elemzéssel és az area under curve (AUC) számolásával állapítottuk meg, hogy a pRIFLE, AKIN, KDIGO besorolás különböző életkorban milyen mértékben képes a mortalitási és dialízisre való hajlam becslésére.

Eredmények

Az 1520 vizsgált betegből 90 meghalt, 370 betegnél (25,4%) alakult ki LCOS és 102 beteg (6,7%) szorult RRT alkalmazására. 22 beteg (1,3%) halt meg a műtét napján, 21 beteg (1,3%) az első, 6 beteg (0,4%) pedig a második napon hunyt el, ezáltal a az összes halálozás 54%-a a vizsgált periódus alatt történt. A műtét napján dialízisre szoruló betegek magasabb intraoperatív folyadékegyensúllyal rendelkeztek (ml/kg, 20.3±25.3 vs 24.16±41.1; p = 0.004). 121 beteg (7,3%) érte el a KDIGO I-es; 29 beteg (1,7%) a II-es, és 114 beteg (6,8%) érte el a KDIGO III-as szintjét. Azok közül a 153 beteg közül, akiknek a cFO-ja 5%-nál magasabb volt a második posztoperatív nap végén 30-an (20%) voltak újszülöttek, 35-en (23%) estek át akut vagy sürgető műtéten, 20-nak (13%) univentricularis vitiuma volt, 9 beteg (6%) esett át artériás switch, 10 beteg (7%) módosított Blalock-Taussig shunt és 10 beteg (7%) Norwood-műtéten.

A posztoperatív időszak második napjának végén 1367 betegnek (89,9%) volt 5%-nál alacsonyabb; 120 betegnek (7,8%) volt 5% és 10% közötti, és 33 betegnek (2,1%) volt 10% feletti cFO-ja. Az 5%-nál nagyobb cFO-

val rendelkező betegek fiatalabbak voltak, alacsonyabb testsúllyal rendelkeztek, komplexebb műtéteken estek át, nagyobb volt körükben a cianotikus vitiumok aránya, hosszabb CPB és aortalefogási időkkel.

A szövődménymentes betegekhez képest a RRT-re szoruló betegeknek magasabb intraoperatív, a műtét napján és az első posztoperatív napon, illetve alacsonyabb második posztoperatív napon mért folyadékegyensúlyuk és cFO-juk volt. A szövődménymentes betegekhez képest a posztoperatív LCOS-ban szenvedő betegeknek magasabb intraoperatív, a műtét napján, illetve alacsonyabb második posztoperatív napon mért folyadékegyensúlyuk és cFO-juk volt. A szövődménymentes betegekhez képest a hosszú lélegeztetésre szoruló betegeknek magasabb folyadékegyensúlyuk és cFO-juk volt a műtét napján.

A szövődménymentes betegeknél az elhunytaknak a műtét napján, és az első posztoperatív napon is alacsonyabb volt a mért UO. A posztoperatív LCOS-ban szenvedő betegeknek magasabb UO-ja volt az első és második posztoperatív napon. A dialízisre szoruló betegeknek mindhárom posztoperatív napon alacsonyabb volt a mért UO. A KDIGO beosztás alapján a II-es és III-

as stádiumot elérő betegeknek mind az első, mind a második posztoperatív napon alacsonyabb volt a mért UO. A hosszú lélegeztetésre szoruló betegeknek a műtét napján alacsonyabb, míg az első és második posztoperatív napon magasabb volt a mért UO.

A komplikációmen tes betegekhez képest az elhunytaknak magasabb folyadékegyensúlyaik és cFO-juk volt a műtét napján és az első posztoperatív napon

A zavaró változókra történő illesztés után a műtét napján mért cFO független változója maradt a halálozásnak; a cFO minden egyes százalékával a halálozás bekövetkeztének esélye 14 %-os emelkedést mutatott. A halálozás legfőbb prediktoraként az LCOS előfordulása 14-szeresére növelte a halál bekövetkeztének esélyét. A kórházban elhunyt betegek közül a második posztoperatív nap végén az 5% cFO-t el nem érő betegek átlagos túlélési ideje 67,7 nap volt (95% CI, 62,1–73,4), míg az 5% és 10% közötti cFO-t elérő betegeknek 39,9 nap (95% CI, 35,6–44,3; p=0,03), az 5%-ot meghaladó cFO-t elérő betegeknek pedig 35,6 nap volt (95% CI, 23,2–48,1; p<0,001).

A zavaró változókra történő illesztés után a műtét napján mért cFO független prediktora maradt az alacsony

perctérfogat szindróma kialakulásának; a cFO minden egyes százalékával a LCOS bekövetkeztének esélye 21%-os emelkedést mutatott. Az alacsony perctérfogat szindróma megjelenésének legfőbb prediktora, a dialízis alkalmazása 5-szörösére növelte előfordulásának esélyét.

A zavaró változókra történő illesztés után a második posztoperatív napon mért cFO független prediktora volt a 72 óránál hosszabb gépi lélegeztetés előfordulásának; a cFO minden egyes százalékával a bekövetkeztének esélye 1,2%-os emelkedést mutatott. A hosszantartó lélegeztetés legfőbb prediktoraként az alacsony perctérfogat szindróma megjelenése több, mint 7-szeresére növelte előfordulásának esélyét.

A teljes beteganyagot vizsgálva mortalitás és a pRIFLE Failure kategóriája (OR: 13,6, 95% CI: 7-26,3, p< 0,001), az AKIN III. fokozata (OR: 38,3, 95% CI: 20,6-70,9, p< 0,001) és a KDIGO III. fokozata (OR: 18,8, 95% CI: 9,6-36,6, p< 0,001) között találtunk összefüggést. ROC analízist követően a mortalitás előrejelzését illetően az összes korcsoportban a görbe alatti terület a pRIFLE rendszer esetén 0,78, az AKIN és a KDIGO esetén pedig 0,81 volt. A korcsoportok szerinti mortalitást vizsgálva az újszülöttek esetében az AKIN, a

csecsemőket tekintve a pRIFLE, az egy évnél idősebb gyermekeket nézve pedig a KDIGO bizonyult a legmegbízhatóbbnak. Az RRT szükségességét az ROC analízis alapján legjobb arányban a pRIFLE rendszer jelezte előre. Az AKIN és a KDIGO rendszerek a dializált betegeket automatikusan a harmadik kategóriába sorolja, így az összehasonlításokat elvégeztük e feltétel nélkül, és azt találtuk, hogy kisebb prediktivitással bírtak, mint a pRIFLE.

A pRIFLE osztályozás alapján a közepes súlyosságú (Injury) AKI betegek szignifikánsan több folyadékot kaptak a műtét alatt. A normális veseműködésű betegekhez képest mindhárom súlyossági fokozatot elérő gyermekeknek szignifikánsan magasabb volt volt a műtét napján mért folyadékegyensúlya. Az enyhe és a súlyos fokozatú veseelégtelenség kritériumát kimerítő betegek esetében a második posztoperatív napon mért folyadékegyensúly szignifikánsan alacsonyabb volt a vesekárosodás jeleit nem mutató betegekhez képest, ami a felesleges folyadék eliminációjának elégtelenségére utal. Mindhárom pRIFLE kategóriát elérő betegek magasabb kumulatív folyadék túltöltéssel rendelkeztek a műtét napján a kielégítő vesefunkciójú

gyermekekhez képest. A második posztoperatív napon, bár az enyhe és súlyos fokú veseelégtelenség kritériumát kimerítő betegekben alacsonyabb volt a túltöltés mértéke, eredményeink alapján a felesleges folyadék eliminációjának kinetikája így sem érte el megfelelő mértéket. A vizeletelválasztás mértéke a várakozásoknak megfelelően a műtét napján az enyhe és közepes vesekárosodást mutató betegekben szignifikánsan alacsonyabb volt.

A vizsgált periódus (72 óra) végén összesített cFO 5%-ot meghaladó mértéke, mint klinikailag korábban többször alkalmazott végpont előfordulását vizsgálva a magasabb testsúly, mint protektív prediktor szerepelt a végső modellben, míg a vizsgált periódusban mért legmagasabb SCr szint és vazoaktív inotróp score (VIS), a műtét napján elvesztett vérmennyiség és a LCOS előfordulása, mint független tényezők – utóbbi fennállása esetén több, mint háromszorosára – növelték az 5%-nál nagyobb cFO bekövetkeztének esélyét.

A vizsgált periódus végén összesített cFO lineáris regresszióval vizsgált rizikótényezőit közül független prediktorok voltak: a preoperatív inotróp gyógyszerek alkalmazása, a magasabb intraoperatív VVT felhasználás,

a magasabb vérvesztés a műtét napján, a legmagasabb VIS, a legmagasabb SCr szint, a késleltetett mellkaszárás előfordulása, a LCOS megjelenése és az RRT szükségessége.

Következtetések

Vizsgálatunk eredményei alapján a szívműtéten átesett gyermekek esetén a posztoperatív szövődményektől mentes betegekhez képest az elhunytak magasabb folyadékegyenleggel rendelkezdtek a műtét napján és az első posztoperatív napon. Többváltozós analízist követően a műtét napján mért folyadék túltöltés független prediktora volt a halálozásnak.

A vesepótló kezelésre szoruló betegek magasabb intra, -és posztoperatív folyadékegyensúllyal, és mindhárom posztoperatív napon alacsonyabb átlagos óradiurézissel rendelkeztek.

A műtét napján mért folyadék túltöltés független prediktora volt az alacsony perctérfogat szindróma kialakulásának.

A második posztoperatív napon mért folyadék túltöltés független prediktora volt az elhúzódó gépi lélegeztetés igényének.

A második posztoperatív nap végén mért 5%-nál magasabb kumulatív folyadék túltöltés rizikófaktorainak vizsgálatakor független pozitív prediktorként azonosítottuk a vizsgálati periódus alatt mért legmagasabb szérum kreatinin szintet, a műtét napján mért vérvesztést, a magas inotróp igényt és az alacsony perctérfogat szindróma megjelenését, a magasabb preoperatív testsúly protektív tényezőnek mutatkozott.

A második posztoperatív nap végén mért folyadék túltöltés, mint folyamatos változó vizsgálatakor annak rizikófaktoraként azonosítottuk a preoperatív inotróp alkalmazást, az intraoperatív vörösvértest adagolást, a műtét napján mért vérvesztést, a magas inotróp igényt, a legmagasabb szérum kreatinin-szintet, a halasztott mellkaszárást, az alacsony perctérfogat szindróma megjelenését és a vesepótló kezelés szükségességét.

A posztoperatív vesekárosodás diagnosztikájára használt kategorizálási rendszerek korcsoportonkénti összehasonlítása során mind a kreatinin-clearance-et használó pRIFLE, mind a szérum kreatinin szintet használó AKIN, és a kettő kombinációjából álló KDIGO rendszer jó szenzitivitást mutatott a mortalitás

előrejelzésére. A gyermekekre egyedül validált pRIFLE rendszer a csecsemők esetén megbízhatóbb volt, mint a szérum-kreatinin szint változásán alapuló rendszerek, és jobban alkalmazható volt a dialízis szükségességének előrevetítésére.

Saját publikációk listája

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. **Lex DJ**, Tóth R, Czobor NR, Alexander SI, Breuer T, Sápi E, Szatmári A, Székely E, Gál J, Székely A. (2016) Fluid overload is associated with higher mortality and morbidity in pediatric patients undergoing cardiac surgery. Pediatr Crit Care Med, 17(4):367-8.
2. **Lex DJ**, Tóth R, Cserép Zs, Alexander SI, Breuer T, Sápi E, Szatmári A, Székely E, Gál J, Székely A. (2014) A Comparison of the Systems for the Identification of Postoperative Acute Kidney Injury in Pediatric Cardiac Patients, Ann Thorac Surg, 97(1):202-10

A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

1. **Lex DJ**, Szántó P, Breuer T, Tóth R, Gergely M, Prodán Z, Sápi E, Szatmári A, Szántó T, Gál J, Székely A. (2014) Impact of the insulin and glucose content of the postoperative fluid on the outcome after pediatric cardiac surgery. Interv Med Appl Sci, 6(4): 160-169
2. Tóth R, Szántó P, Prodán Z, **Lex DJ**, Sápi E, Szatmári A, Gál J, Szántó T, Székely A. (2013) Down syndrome and postoperative complications after paediatric cardiac surgery: a propensity-matched analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 17(4): 691-697
3. **Lex DJ**, Tóth R, Cserép Zs, Breuer T, Sápi E, Szatmári A, Gál J, Székely A. (2013) Postoperative differences between colonization and infection after pediatric cardiac surgery-a propensity matched analysis. J Cardiothorac Surg, 8:166
4. Tóth R, Breuer T, Cserép Zs, **Lex D**, Fazekas L, Sápi E, Szatmári A, Gál J, Székely A. (2012) Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. Ann Thorac Surg, 93(6):1984-90