A gyermekszívsebészeti műtétet követő vesekárosodás vizsgálata és kategorizálási rendszerei

Doktori értekezés

dr. Tóth Roland

Semmelweis Egyetem
Elméleti 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 adjunktus
Szigorlati bizottság elnöke:	Dr. Horkay Ferenc, D.Sc., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai:	Dr. Újhelyi Enikő, Ph.D., főorvos Dr. Kálmán Attila, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2015

I. TARTALOM

I. TARTALOM 2

II. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE 5

III. BEVEZETÉS 7

1. A csecsemő- és gyermek szívbetegségekről általában 7

2. Alapvetések a vese élettanáról 11

A. A vese fő feladatai 12

B. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer 12

C. A veseműködés szakaszai 13

D. A glomerulus filtrációs ráta 14

E. A glomerulus filtrációs rátát befolyásoló tényezők 15

F. A clearance fogalma 16

3. Gyermek versus felnőtt intenzív osztályos ellátás – különbözőségek 17

4. A cardiopulmonalis bypass specifikumai 18

5. Szövődmények a gyermekszívsebészetben 20

6. Akut vesekárosodás és összefüggései a gyermekszívsebészettel 20

A. Pathomechanizmus, szívsebészeti specifikumok 23

B. A vesekárosodás kialakulását befolyásoló preoperatív tényezők 28

a. A műtét nehézségi foka és időzítése 28

b. Genetikai háttér, Down-szindróma 29

c. Cianózis 30

d. Poliglobulia 30

C. A vesekárosodás kialakulását befolyásoló intra- és posztoperatív tényezők 31

a. Fontan-keringés 31

b. Alacsony perctérfogat szindróma 32

c. Ultrafiltráció ... 33
d. Transzfúzió ... 34
e. Inotróp felhasználás ... 34
f. Nitrogén-monoxid ... 36
g. Szteroidok ... 36
7. Gyermek versus felnőtt vesekárosodás – különbözőségek ... 37
8. Az akut vesekárosodás megelőzésének módszerei ... 38
9. Vesepótló kezelések formái súlyos vesekárosodás esetén ... 38
10. A vesekárosodás diagnózisának felállítása ... 39
A. A jelenleg használatos módszerek ... 40
B. A vese specifikus biomarkerek szerepe a gyermekszívsebészetben ... 42
C. A vese specifikus fehérjék típusai ... 43
D. A biomarkerek diagnosztizálásban betöltött szerepének korlátai ... 45
11. Az akut vesekárosodás kategorizálási rendszerei ... 46
A. A pRIFLE klasszifikáció ... 46
B. Az AKIN klasszifikáció ... 48
C. A KDIGO klasszifikáció ... 49
IV. CÉLKITŰZÉSEK ... 51
V. MÓDSZEREK ... 53
A. Adatgyűjtési módszereink általános bemutatása ... 53
B. Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery ... 54
C. Az egyes szövődmények definíciói ... 56
D. A becsült kreatinin clearance meghatározása ... 56
E. Statisztikai módszereinkről általában ... 57
F. A propensity score matching bemutatása ... 60
1. A pRIFLE kritériumok és a szövődmények vizsgálata ... 62

2. A pRIFLE-AKIN-KDIGO osztályozások összehasonlítása 63
VI. EREDMÉNYEK 66
1. A pRIFLE kategorizálás és betegeink főbb paramétereinek kapcsolata 66
2. A pRIFLE kategorizálás betegeink renális paraméterei alapján 70
3. pRIFLE kategóriák és szövődmények 72
4. pRIFLE kategóriák és szövődmények a propensity score matching után 74
5. A pRIFLE-AKIN-KDIGO összehasonlítás a vesekárosodás tükrében 79
6. Az akut vesekárosodásra hajlamosító perioperatív rizikófaktorok 79
7. Az egyes klasszifikációk szerinti renális paraméterek 82
8. Morbiditás és mortalitás a különböző klasszifikációk szerint 82
9. Az osztályozások közötti további különbségek ismertetése 85
VII. MEGBESZÉLÉS 87
VIII. KÖVETKEZTETÉSEK 97
IX. ÖSSZEFOGLALÁS 99
X. SUMMARY 100
XI. IRODALOMJEGYZÉK 101
XII. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE 128
1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények 128
2. A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények 128
XIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS 130

II. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

a. – artéria

ACE – angiotenzin konvertáz enzim

ACT – activated clotting time (aktivált alvadási idő)

ADQI – Acute Dialysis Quality Initiative

AKI – acute kidney injury (akut vesekárosodás)

AKIN – Acute Kidney Injury Network

ANP – atriális nátriuretikus peptid

ASD – atriális szeptum defektus

ATN – akut tubuláris nekrózis

AUC-ROC – area under the receiver operating characteristic curve

AVSD – atrioventrikuláris szeptum defektus

BUN – blood urea nitrogen (vér karbamid nitrogén)

CCHD – cyanotic congenital heart disease (cianózissal járó gyermekkori szívbetegség)

CoA – coarctatio aortae

CPB – cardiopulmonary bypass (szív-tüdő bypass)

CrCl – creatinine clearance

CT – computer tomográfia

DHCA – deep hypothermic cardiac arrest (mélyhipotermiás szívmegállás)

eCrCl – estimated (becsült) creatinine clearance

eGFR – estimated (becsült) glomerulus filtrációs ráta

FE Na – frakcionált nátrium exkréció

GFR – glomerulus filtrációs ráta

GOKI – Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet

GST – glutathion-S-transzferáz

HT – hipertenzió

htk – hematokrit

ICU – Intensive Care Unit (Intenzív Osztály)

IQR – interquartile range (interkvartilis tartomány)

JGA – juxtaglomeruláris apparátus

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KIM-1 – kidney injury molecule-1

LOS – low output syndrome (alacsony perctérfogat szindróma)

MOF – modified ultrafiltration (módosított ultrafiltráció)

MRI – magnetic resonance imaging (mágneses rezonancia vizsgálat)

NEP – neutrális endopeptidáz

NGAL – neutrofil gelatinase asszociált lipocalin

NO – nitrogén-monoxid

NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drugs (nem szteroid gyulladáscsökkentők)

PDA – perzisztens ductus arteriosus Botalli

PD – peritoneális dialízis

PFO – patent foramen ovale

pRIFLE – pediatric modified Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease categorization (gyermekekre módosított pRIFLE kategorizálás)

RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system (renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer)

RACHS – Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery

RBF – renal blood flow (a vese véráramlása)

RBP – retinol binding protein (retinol kötő fehérje)

RRT – renal replacement therapy (vesepótló kezelés)

SD – standard deviáció

seCr – serum creatinine

SIRS – systemic inflammatory response syndrome (szisztémás gyulladásos válasz)

TGA – transposition of great arteries (nagyér-transzpozíció)

UO – urine output (vizeletmennyiség)

VSD – ventrikuláris szeptum defektus

III. BEVEZETÉS

1. A csecsemő- és gyermek szívbetegségekről általában

Míg a felnőttkori (szerzett) szívbetegségek nagy része iszkémiás, vagy reumás eredetű, addig a gyermekkori szívproblémák döntő részben veleszületettek, úgynevezett kongenitális víciumokról beszélünk. Utóbbiak előfordulásának valószínűsége 1% körüli, megjelenésükre koraszülötteknél szignifikánsan nagyobb mértékben számíthatunk és a szív fejlődési rendellenességei az összes veleszületett fejlődési rendellenesség 30%-át teszik ki [1, 2]. Kongenitális víciumok enyhe esetben akár nem is okoznak panaszt, de etetési nehézség, gyarapodásban való elmaradás, cianózis, patológiás izzadás fennállása esetén, vagy hallgatózás során felfedezhető zörej hátterében gyakran állhatnak szívhibák. Sok más esetben egyértelműen felismerhető, súlyos keringési zavart okozó, az élettel összeegyeztethetetlen betegségekről beszélünk, melyeket a születést követő napokban már operálni szükséges. A csecsemőkori szívműtétek jelentős része palliatív jellegű, nem hoz végleges megoldást, célja az életmentés vagy az életminőség javítása. Ilyen típusú beavatkozás például a Band-szalag felhelyezése vagy a Blalock-Taussig-sönt készítése [3, 4]. Az esetek egy részében a későbbiekben következik maga a rekonstrukciós műtét (vagy rekonstrukciós műtétek sorozata), ami akár az anatómiai viszonyok (közel) teljes helyreállítását is jelentheti. A szívsebészeti beavatkozásokat csoportosíthatjuk nyitott és zárt szívműtétek szerint. Előbbiek szív-tüdő bypass (cardiopulmonalis bypass /CPB/) segítségével folynak és a szív valamelyik üregébe a sebész behatol, míg utóbbi esetben a beavatkozás kivitelezése CPB nélkül zajlik és a szív üregei nem kerülnek megnyitásra.

Etiológiájukat tekintve a gyermekkori szívbetegségek multifaktoriális eredetűek. Okuk 90 %-ban ismeretlen marad, de leginkább genetikai faktoroknak (poligénes betegségek, kromoszómaanomáliák, kötőszöveti betegségek) és környezeti tényezőknek (terhesség alatti anyai fertőzések; diabétesz; epilepszia; anyai alkohol, gyógyszer és drog abúzus; további teratogén hatások) van meghatározó szerepe. A legtöbb esetben mutatható ki familiaritás, a családi halmozódás jelentős, akár 1-3 % is lehet [5].

Patológiai csoportosításukat tekintve a gyermekkori víciumok két nagy csoportra választhatók szét: bal-jobb sönttel és jobb-bal sönttel járó víciumok. A bal-jobb sönttel járó gyermekkori szívbetegségekre jellemző a fokozott tüdőkeringés, ezért ezek a gyermekek tahipnoésak, diszpnoésak, könnyen alakul ki náluk pulmonális hipertenzió, majd teljes keringési elégtelenség. A fokozott kisvérköri terhelés idővel a tüdőerek károsodásához vezethet és Eisenmenger-szindróma alakulhat ki, vagyis a tüdő ereinek rugalmassága csökken, a jobb kamra így egyre nagyobb erővel préseli a vért a tüdő felé. A jobb szívfélben fokozatos nyomásnövekedés lesz tapasztalható, majd egy ponton a jobb kamrai nyomás meghaladja a bal kamra nyomását és az addig bal-jobb irányú sönt megfordul. Ez az állapot már inoperábilisnak tekinthető. A leggyakoribb bal-jobb sönttel járó víciumok az alábbiak:

- atriális szeptum defektus (ASD I-II, patent foramen ovale /PFO/)
- ventrikuláris szeptum defektus (VSD)
- atrioventrikuláris szeptum defektus (AVSD)
- nyitott (perzisztens) ductus arteriosus Botalli (PDA)
- truncus arteriosus communis (az aorta és az a. pulmonalis közös eredete perzisztál)
- aortopulmonális fenesztráció

A jobb-bal sönttel járó gyermek szívbetegségekre leginkább jellemző, hogy korai cianózissal járnak, általában ductus dependensek, vagyis a tüdőkeringés a Botall-vezeték nyitva maradásának függvénye. A csökkent tüdőkeringés következtében a betegek tahipnoésak, cianotikusak, a hipoxia miatt rosszul fejlődnek. A fentiek következtében kompenzatórikusan kialakult poliglobulia miatt ezek a gyermekek embolizációra hajlamosabbak. Műtéti kezelésükben első körben a tüdőkeringés javítása szükséges palliatív műtéttel, majd a későbbiekben korrekciós szívműtét elvégzésére kell törekedni.

A leggyakoribb jobb-bal sönttel járó víciumok:

- Fallot-tetralogia (VSD+lovagló aorta+pulmonális sztenózis+jobb kamrai hipertrófia)
    - Fallot-pentalógia (fentiek+ASD)
    - Eisenmenger-komplex (VSD+lovagló aorta+jobb kamrai hipertrófia)
- Ebstein-anomália (disztálisabbról, a kamrából eredő trikuszpidális billentyű csökevényes jobb kamrával+trikuszpidális atrézia)
- trikuszpidális atrézia
- pulmonális atrézia

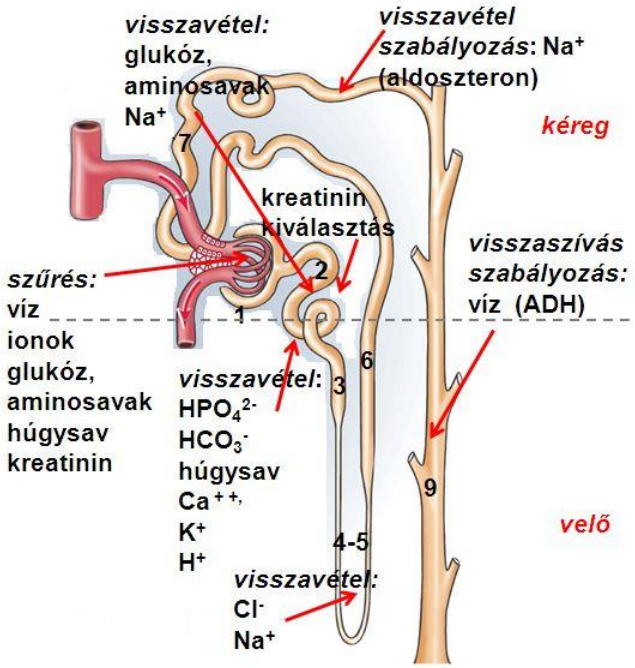
A fenti két nagy kategóriába sorolható betegségeken túl léteznek kevert típusú, sönttel és cianózissal járó víciumok. Ezeknél a betegeknél szintén jobb-bal irányú shunt áll fenn, ami miatt dominál a cianózis, azonban a képhez keringési elégtelenség is társul. A tüdőkeringés a vitium részét képező elváltozásoktól függ. A Rashkind szerint végzett atrioszeptosztómia életmentő beavatkozás az ilyen újszülötteknél. A kevert típusú víciumok közül a leggyakoribbak a teljes tüdővéna transzpozíció és a teljes nagyér transzpozíció /TGA/ formái.

A fentieken túl a gyermekkori víciumok kategóriái közé tartoznak az obstruktív kongenitális víciumok. Ennek a csoportnak jellegzetes betegségei a kritikus aorta sztenózis, a pulmonális sztenózis, aortaív-interrupció vagy a hipopláziás bal szívfél szindróma. Ezeknél a kórformáknál a szisztémás keringés a ductus arteriosus nyitva maradásának függvényében működik, amelyen a keringés így jobb-bal irányú. A születéskor magas kisvérköri nyomás tartósan magas marad. A fentiek miatt elsőrendű fontosságú a ductus arteriosus gyógyszeres (prosztaglandin E1 infúzió) nyitva tartása, ellenkező esetben ezek az újszülöttek meghalnak. A betegség jellegétől függően mielőbbi palliatív vagy ha lehetséges, teljes korrekciós műtétet kell végezni, különben nehezen uralható kardiogén sokk lép fel náluk.

Végül a gyerekkori szívbetegségeknek létezik egy olyan csoportja is, amibe az izolált fejlődési rendellenességek tartoznak. Ezek az elváltozások gyakran csak késői csecsemő-, illetve gyermekkorban kerülnek diagnosztizálásra. Megoldásukra műtét javasolt, bár bizonyos esetekben egyre gyakrabban intervenciós beavatkozással is megoldható a probléma. Leggyakoribb betegségek a csoportban a valvuláris aorta sztenózis, a valvuláris vagy infundibuláris pulmonális sztenózis és a coarctatio aortae (CoA).

2. Alapvetések a vese élettanáról

A vese a kiválasztás fő szerve, eltávolítja a szervezet anyagcseréje közben keletkezett vízoldékony anyagcsere-végtermékeket, szabályozza a só- és vízháztartást és szerepe van a homeosztázis fenntartásában, továbbá vérnyomás-szabályozó, a vörösvértestek termelését indukáló és a kalcium anyagcserét befolyásoló folyamatokat indít el. Idegi szabályozását a plexus renalis látja el, mely a vesekapun keresztül szimpatikus rostokkal látja el a szervet. Endokrin működését tekintve az antidiuretikus hormon, az aldoszteron, a parathormon, az atriális nátriuretikus peptid (ANP) és az angiotenzin játszik meghatározó szerepet. A vese alapegysége a nefron, ami a Bowman-tokból, a glomerulusból, a proximális tubulusból, a Henle-kacsból és a disztális tubulusból áll. Utóbbiak közös gyűjőcsatornán át vezetnek a vesekehelybe.



1. ábra: a nefron és működésének sémás ábrázolása

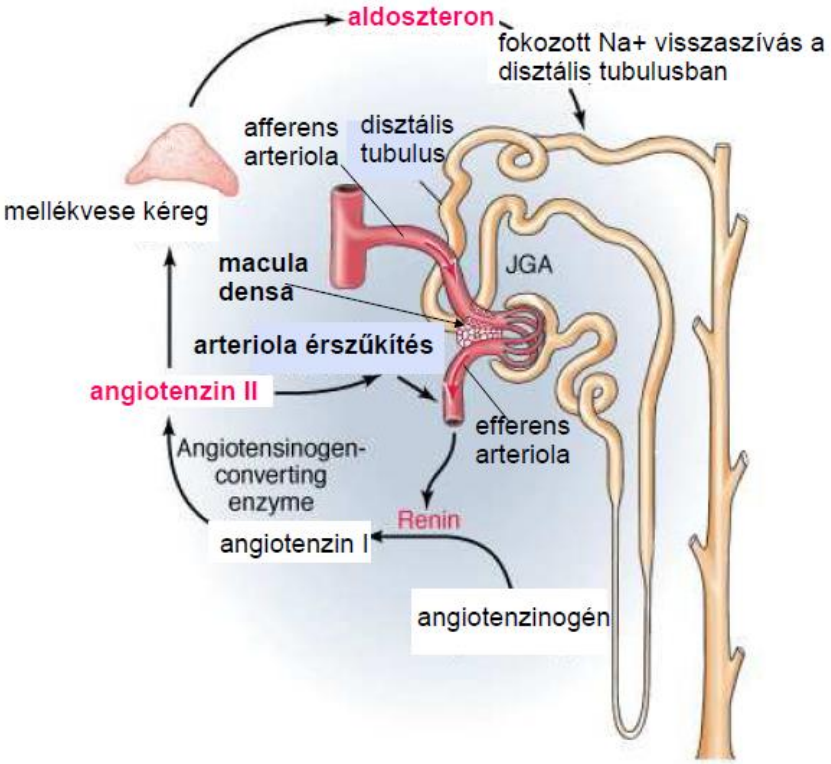
A. A vese fő feladatai

- az extracelluláris- és keringő folyadék összetételének, mennyiségének szabályozása
- fehérje- és egyéb anyagcseretermékek eltávolítása (pl. húgysav, urea, kreatinin, xenobiotikumok, gyógyszerek, inaktivált hormonok)
- víz és elektrolitok kiválasztása
- sav-bázis egyensúly fenntartása
- vérnyomásszabályzás a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszeren keresztül
- eritropoézis és trombopoézis szabályozása
- a kalcitriol-képzés utolsó lépésének helyszíne
- prosztaglandin E2 termelése
- kallikrein termelése [6].

B. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer

A renin-angiotenzin-aldoszteron (RAAS) rendszer működése során a juxtaglomeruláris apparátusból (JGA) felszabaduló proreninből keletkezik renin, ez pedig az angiotenzinogént angiotenzin I-gyé alakítja át, majd az angiotenzin konvertáló enzim aktív angiotenzin II-t szabadít fel (2. ábra). Ez utóbbi receptorai közül az I-es receptornak van kiemelt szerepe, ezen keresztül zajlik az extracelluláris folyadékháztartás szabályozása: szűkíti a vas afferenst, csökkenti a Na^+-filtrációt, befolyásolja a Na^+-reabszorpciót, serkenti a Na^+/H^+ cserét, fokozza az aldoszteron termelést a mellékvese zona glomerulosa sejtjein keresztül, így növeli a Na^+ reabszorpcióját és a K^+ szekrécióját. A prekapilláris rezisztenciaereken létrehozott vazokonstrikcióval emeli a perifériás ellenállást, így növeli az artériás vérnyomást, valamint fokozza a szomjúságérzetet és a vazopresszin-szekréciót. Hosszútávú hatásai között a szívizom-hipertrófiát és az angioproliferációt említhetjük.

A renin elválasztását leginkább a vese vérellátása befolyásolja. Amennyiben a vese perfúziója csökken és ezáltal a vas afferens nyomása kisebb lesz, úgy a renin elválasztása fokozódik. A szabályozásban főszerepe van a NaCl-koncentráció csökkenésének, mely serkentőleg hat a prorenin gén transzkripciójára, ezáltal a renin termelődésére. A JGA-hoz futó idegekben a szimpatikus aktivitás szintén emeli a renin szekrécióját, továbbá a noradrenalin és az adrenalin ß-1 receptorokon keresztül növeli a szekréciót [7].

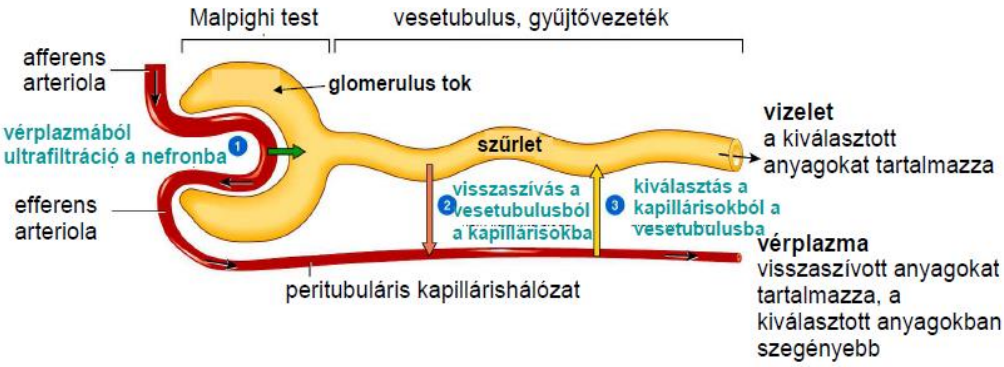


2. ábra: a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer működése

C. A veseműködés szakaszai

Az első szakasz az ultrafiltráció, amely a glomerulus plazmája és a Bowman-tok ürege között zajlik. Az így keletkezett elsődleges szűrlet sejt- és fehérjementes folyadék, mindössze kismolekulájú szerves anyagokat és ionokat tartalmaz. Az ultrafiltrációt elsősorban a kapilláris hidrosztatikai nyomás, az intrakapszuláris

hidrosztatikai nyomás, valamint a vér kolloidozmotikus nyomása határozza meg. Visszaszívás/reabszorpció során az ultrafiltrátum 99%-a visszaszívódik a tubulus egyes szakaszaiból és a gyűjtőcsatornából a plazmába. Kiválasztás/szekréció során a plazmából a tubuláris folyadék irányába zajlik a transzport. A kiválasztott vizelet végső összetételéért és mennyiségéért a tubulusrendszer felelős, ahol a szekréció és a reabszorpció történik. A vizelet a húgyvezetékeken keresztül jut a húgyhólyagba [8]. A fentieket részben a 3. ábra szemlélteti.



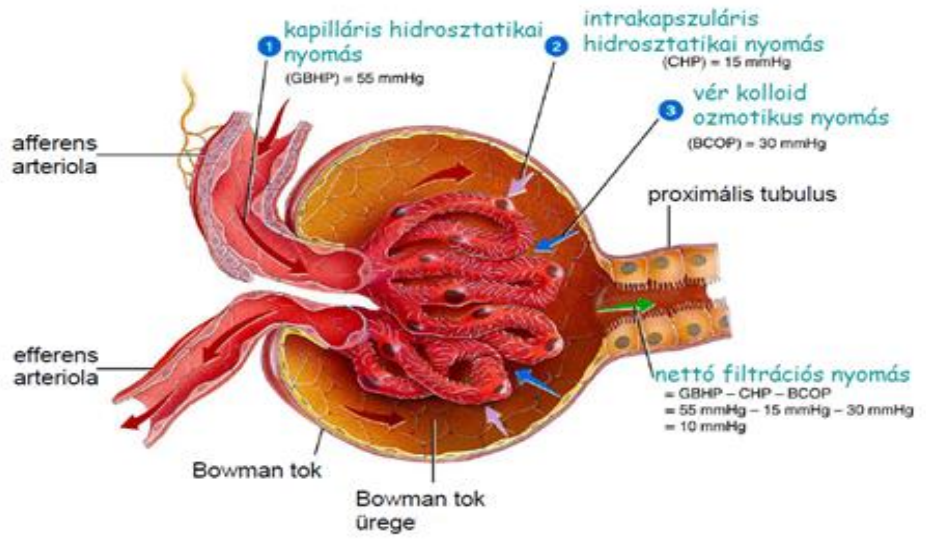
3. ábra: a veseműködés egyes szakaszainak sémás ábrázolása

D. A glomerulus filtrációs ráta

A glomerulus filtrációs ráta (GFR) 80-180 Hgmm közötti artériás középnyomás esetén konstans, állandósága szükséges a glomerulusok vérátáramlása és a homeosztázis fenntartása szempontjából. Csökkent GFR esetén a kiválasztott termékek nem tudnak a vizelettel távozni a lassú szűrletáramlás és kevés szűrletképzés miatt megnövekedett visszaszívás következtében. Ha a GFR túlzottan megnövekszik, a vizeletben túlzott anyagveszteség fog zajlani, mivel a visszaszívásra szánt idő lerövidültével megnövekszik a szűrletáramlás és nő a szűrletképzés [9].

E. A glomerulus filtrációs rátát befolyásoló tényezők

Szimpatikus idegi hatásra csökken az arteriola afferens keresztmetszete, ezáltal a GFR és a vizelet mennyisége. Az angiotenzin érszűkítő hatására csökken a GFR. Hipoxia és alacsony tenzió hatására a renin átalakítja az angiotenzinogént angitoenzin-I-gyé. ANP hatására nő a GFR, mivel a mezangiális sejtek elernyedésével növekszik a filtrációs felület. Az ANP termelődését a pitvarfal feszülése stimulálja. A bazális miogén tónus lényege, hogy vérnyomás-emelkedés hatására nő a vérátáramlás és a GFR, ekkor az arteria afferens fala kitágul, reflexes miogén kontrakció alakul ki, így csökken a vérátáramlás és a GFR. A tubuloglomeruláris feedback lényege, hogy a macula densa sejtjeinél a megnövekedett GFR gyorsabb szűrletáramlást hoz létre és a Na^+-, Cl^-- és víz reabszorpciója csökken, a disztális tubulusban az ozmolaritás és a térfogat pedig nő. Mivel a JGA érzékeli a falfeszülést, a renin termelése és az arteriola afferens kontrakciója megnő, vagyis a vérátáramlás és a GFR csökken. A fentieket sémás formában a 4. ábra szemlélteti.



4. ábra: a GFR szabályozásának sémás ábrázolása

F. A clearance fogalma

Egy anyag clearance-e az az anyagmennyiség, melyet a vese egységnyi idő alatt a plazmából megtisztít. Értékét a glomerusokban megnövekedett filtráció, a fokozott tubuláris szintézis és kiválasztás emeli, a tubuláris reabszorpció mérséklődése, a kiválasztás során történő lebomlás csökkenése pedig csökkenti. Ha a clearance értéke egyenlő a GFR-rel, akkor az anyag nem szívódik vissza, nem szekretálódik és bomlik, de szabadon filtrálódik. Ha kisebb, mint a GFR, akkor az anyag filtráció mellett reabszorbeálódik is, ha nagyobb, akkor a filtráció mellett szekretálódik is [10]. A clearance kiszámítása tehát a következő módon történik:

$$C=U*V/P, \text{ ahol:}$$

- C: clearance
- P: az anyag plazmakoncentrációja
- V: egy perc alatti vizelet mennyisége
- U: az anyag koncentrációja a vizeletben.

Saját vizsgálatunk során a vesekárosodás diagnosztizálására az úgynevezett Schwartz-formula alapján standardizált clearance-értékekkel számoltunk:

$$eCrCl = [k \text{ (változó)}*\text{testmagasság (cm)}]/seCr \text{ (mg/dl)}, \text{ ahol:}$$

- eCrCl: estimated (becsült) kreatinin clearance
- k: korfüggő változó
- seCr: a szérum kreatinin koncentrációja.

Utóbbi módszer gyermekek esetén pontosabb és korábbi eredményt ad, így használatával specifikusabb eredményt kapunk, működőképességét számos vizsgálatban bizonyították a közelmúltban is [11, 12].

3. Gyermek versus felnőtt intenzív osztályos ellátás – különbözőségek

Az újszülöttek szívizomzata az afterloadra érzékenyebb és a preload tartalék jobban korlátozott, mint felnőtteknél. Csökkent kontraktilitás és kamrai complience jellemzi, mivel az izomzat több vizet és kevesebb rugalmas rostot tartalmaz. A jobb és bal kamra izomzata még nem módosult a később rá jellemző módon, a septum könnyedén közvetíti a nyomást a kamrák között. Az autonóm beidegzés éretlen, az anyagcsere fejletlen, jobban tűri az anaerob anyagcserét és ezáltal a hipoxiát [13].

Egy Gyermek Kardiológiai és Szívsebészeti Intenzív Osztály betegpopulációja és felépítése különbözik az Általános Gyermek Intenzív Osztályokétól. Ahhoz, hogy az itt kezelt betegek a legmegfelelőbb ellátásban részesüljenek, nem csak speciális technikai felszereltségre és egyedi gyógyszerekre, de a különféle orvosi szakirányok, elsősorban sebészek, aneszteziológusok és kardiológusok szoros együttműködésére, valamint speciális kiképzésben részesült szakápolók munkájára van szükség. Egy nagy esetszámú vizsgálat szerint a speciálisan kardiológiai eredetű betegségeket kezelő Gyermek Intenzív Osztályokon a betegek átlagéletkora és súlya szignifikánsan alacsonyabb, mint az Általános Intenzív Osztályokon kezelteké, továbbá a preoperatív rizikófaktoraikat (beleértve a nem szív eredetűeket is), valamint a műtét előtt az Intenzív Osztályon eltöltött napjaikat számításba véve sokkal súlyosabb állapotúak is a Kardiológiai Intenzív Osztályon kezelt gyerekek [14]. Több kutatás is rávilágított arra, hogy a szívműtéten átesett betegek ellátására a Gyermekszívsebészeti Intenzív Osztály a legmegfelelőbb helyszín [15, 16]. A külön Gyermek Intenzív Osztályon kezelt szívműtött gyerekek korábban extubálhatók voltak, rövidebb idő alatt elhagyhatták az osztályt és az infekciós rátájuk is alacsonyabb volt az Általános (felnőtt) Intenzív Osztályon kezeltekhez képest [16]. Az Általános Intenzív Osztály helyett Gyermek Intenzív Osztályon kezelt beteg gyermekek esetében szignifikánsan csökkent a sebfertőzések, a retorakotómiák és a reszuszcitációk aránya, összességében pedig javult a mortalitási ráta [17].

4. A cardiopulmonalis bypass specifikumai

Nyitott szívműtétek alatt a szív-tüdő motor teszi lehetővé a szív kirekesztését a keringésből, így a műtét vértől mentes, mozdulatlan területen kerülhet kivitelezésre. A heparin hatása alatt zajló művi keringés közbeiktatása az alábbi feladatokat veszi át a szívtől és a tüdőtől:

- a vérkeringés fenntartását
- a tüdő légcsere-funkcióját
- a műtéti vérzés összegyűjtését, szűrését és keringésbe való visszaadását
- a szívizom védelmét (hűtés, izommunka átvétele)
- a teljes test hőmérsékletének szabályozását.

5. ábra: a szív-tüdő motor működése szívműtét közben

A test vénás vére a szív-tüdő motor vénás szárán keresztül, a vénás filteren át egy rezervoárba kerül, majd a vért egy rollerpumpa továbbhajtja az oxigenátorba, ahol megtörténik a gázcsere és a hűtő-fűtő berendezés közbeiktatása után az artériás filtert elérve az artériás száron át visszajut a testbe. Csecsemőkben a szívmotor töltőtérfogata akár mindössze 200 ml, mely vörösvérsejt masszát, friss fagyasztott plazmát, heparint, nátriumbikarbonátot és kalcium-kloridot tartalmaz.

A hőmérséklet emelkedése a biokémiai reakciók felgyorsulását eredményezi, azonban a CPB alkalmazásával, a test és a miokardium hűtésével ennek a folyamatnak a fordítottja tud érvényesülni. Tehát hipotermiában a biokémiai folyamatok csökkent mértékben zajlanak úgy, hogy a sejtorganellumok és a membrán transzport mechanizmusok morfológiai elemeinek integritása megmarad. A következmény, hogy csökken a szervezet oxigénigénye és ezáltal csökkenthető a pertérfogat is. Malacokon végzett állatkísérlet kapcsán bizonyítást nyert, hogy 28 ºC-ra lehűtött szervezet esetén az agy oxigénigénye 50%-a a normál hőmérsékletű szervezetének, a metabolikus aktivitás testhőmérséklettel való csökkenését pedig embereken is kimutatták [18, 19]. A test hűtésének mértéke az operáció típusától függ, általában 25-28 ºC-os hőmérsékletet alkalmazunk, de komplex vagy elhúzódó beavatkozások esetén szükség lehet akár 18 ºC-os testhőmérsékletre, úgynevezett mélyhipotermiás szívmegállásra (deep hypothermic cardiac arrest /DHCA/) is. Egy nyitott szívműtét alatt a miokardiumot teljes elektromechanikus nyugalomba helyezzük, egészen a koszorúserek perfúziójának visszaállításáig, így bonyolultabb beavatkozások alkalmával akár több órán keresztül is lehetséges a szív működésének leállítása. A szívizom szöveti integritásának és életképességének megőrzése érdekében az anyagcsere-folyamatok minimalizálása szükséges. A szív izomzatának közvetlen hűtésére egy külső, illetve egy belső rendszer áll rendelkezésünkre. Egyfelől a koszorúserekbe juttatott hideg, hiperkalémiás kardioplégiás oldat, másfelől a felületi hűtésként alkalmazott fiziológiás sóoldat, vagy jégkása biztosítja a miokardiumprotekciót.

5. Szövődmények a gyermekszívsebészetben

A csecsemő- és gyermekszívműtétek után előforduló szövődmények aránya több tanulmány szerint is jelentős, akár 30-40% körüli is lehet és a mortalitást kétszeresére is növelhetik. Mivel egy általában véve is különösen elesett betegcsoportról van szó és a komplex műtétek technikai velejárói is további terhet rónak a gyerekekre, a súlyos szövődmények előfordulása még kiemeltebb szerepet játszik [20, 21]. Az egyik legnagyobb, 62.851 műtétet feldolgozó adatbázis alapján a gyermekszívműtétet követő leggyakoribb posztoperatív szövődmények az 1. táblázatban láthatók [22].

1. táblázat: a gyermekszívműtét utáni leggyakoribb szövődmények [22]

Szövődmény	**Az összes műtétből ennyi n (%)**	**A szövődmény mortalitása n (%)**
Átmeneti vagy állandó dialízist igénylő ***veseelégetelenség***	705 (1,1%)	396 (56,2%)
Elbocsátáskor is észlelhető ***neurológiai deficit***	500 (0,8%)	152 (30,4%)
Állandó pacemaker-t igénylő ***AV-blokk***	593 (0,9%)	28 (4,7%)
Mechanikus keringéstámogatás *szükségessége*	1110 (1,8%)	617 (55,6%)
*A nervus phrenicus sérülése/****rekeszbénulás***	578 (0,9%)	35 (6,1%)
Nem tervezett ***reoperáció***	2942 (4,7%)	636 (21,6%)

6. Akut vesekárosodás és összefüggései a gyermekszívsebészettel

Akut vesekárosodást (acute kidney injury /AKI/) első alkalommal az első világháború sérülést szenvedett katonáin figyelték meg, az akkoriban „háborús nephritisnek” nevezett betegséget a fellépő sokk és az elszenvedett rabdomiolízis okozhatta. A kórképről az első részletes tanulmány a második világháború kapcsán

jelent meg, az akut veseelégtelenséget leíró első publikáció pedig egy 1951-es könyvben vált ismertté [23, 24].

Definíció szerint akut vesekárosodás miatti veseelégtelenségről beszélünk a veseműködés hirtelen kialakuló progresszív romlása kapcsán, amikor is csökken a GFR, ennek következtében pedig az anyagcsere-végtermékek, az ionok és a víz kiválasztása egyaránt. A plazma kreatinin és karbamid koncentrációja nő, de csökken a kálium kiválasztása. A leírtak következtében ödéma, acidózis és hiperkalémia alakul ki [25]. Az AKI eredetét tekintve lehet prerenális, renális és posztrenális.

Az AKI renális formája veseparenchyma-károsodás talaján alakul ki. Lefolyásában három szakaszt különítünk el. Az első, kialakulási szakasz még nehezen diagnosztizálható, gyorsan, akár órák alatt alakul ki és nincsenek meghatározó tünetei. Jellemző a csökkent veseáramlás, így csökkent GFR, de a vesékben szöveti károsodás még nincsen. A második, fennállási szakasz akár hónapokig is tarthat, ekkor jellemző patológiai és morfológiai eltérések figyelhetők meg. A veseáramlás ugyan nem csökkent olyan jelentősen, viszont csökken a glomeruláris permeábilitás, vaszkuláris károsodás alakul ki, valamint megjelenhet a tubulusok sérülése és elzáródása. Ezután következik a harmadik, a regeneráció szakasza, amiben a vese vérátáramlása rendeződik, a GFR újra eléri a normál szintet, poliúria áll fenn. A regeneráció szakaszának lezárulásával akár teljes gyógyulás is elérhető [26].

Az akut vesekárosodás akár a szívsebészeti beavatkozáson áteső betegek harmadánál is felléphet [27]. Az AKI előfordulása miatt megnő a komplikációk aránya, meghatározó tényező a morbiditási és mortalitási mutatók emelkedésében nemcsak a felnőtt, de a gyermek populációt tekintve is [28-30]. A kritikus állapotú gyermek betegeknél jelentkező AKI akár 60%-os mortalitással is járhat és a halálozási ráta emelkedésében már a szérum kreatinin (seCr) mérsékelt emelkedése is befolyásoló tényező lehet [31, 32]. A szövődmények fellépését és jelentőségét befolyásolja a vesekárosodás súlyossága, a szívműtét utáni vesepótló kezelés szükségessége pedig akár 1,1-1,4%-ra tehető. A posztoperatív akut vesekárosodás korai felismerése megelőzheti a további állapotromlást és az egyéb szövődmények kialakulását [33].

Az akut vesekárosodás tehát a szívsebészeti beavatkozások egyik legsúlyosabb szövődménye. Hirtelen rosszabbodó vesefunkció jellemzi, megnyilvánulási formái a seCr szint akár minimális emelkedésétől az anuriás vesekárosodásig terjedhetnek. Megjelenése gyakoribb a nyitott szívműtéten átesett betegeknél, ahol CPB-t alkalmaznak. Ezen súlyos szövődmény kialakulása nem kizárólag a vesefunkció részleges vagy teljes kiesését jelenti, hanem magával vonzhatja további súlyos komplikációk megjelenését, mint például szepszis felléptét, gasztrointesztinális vérzés, vagy központi idegrendszeri diszfunkció kialakulását [30, 34, 35].

Minden évben körülbelül 600.000 beteget operálnak meg az Amerikai Egyesült Államokban koszorúér-szűkület miatt. 1,1-1,4 százalékukban dialízisre szoruló vesekárosodás lép fel és további betegek esetében kell enyhébb veseérintettséggel számolni [33, 36]. A fenti probléma jól ismert gyermekeknél is, esetükben az akut vesekárosodás enyhétől súlyosig terjedő formája akár 10-50%-ban is megjelenhet és a dialízissel kezelendő AKI aránya szintén 1-2% körüli lehet [37-40]. Kiemelkedő a vesekárosodás rizikója koraszülöttek és alacsony súllyal született, növekedésben elmaradt újszülöttek esetében, a szívműtét után náluk gyakrabban alakul ki AKI, vagy a későbbiekben akár krónikus veseelégtelenség [41]. Az AKI-s betegeknél kortól függetlenül is nagyobb eséllyel fog kialakulni a későbbiekben a krónikus veseelégtelenség és ennek kezelésében szintén szerepe van a korábbi AKI-epizódok ismeretének (hányszor fordult elő, milyen súlyosságú volt a vesekárosodás, mennyi ideig tartottak az epizódok, stb.) [42, 43].

Sikerült bizonyítani, hogy gyermekeknél az akut vesekárosodás leginkább az intenzív osztályos tartózkodás első időszakában lép fel. Ha az AKI nem alakul ki az első két posztoperatív napon, kicsi az esélye a későbbi előfordulásnak [44]. Ez a jelenség általában véve jellemző a gyermek intenzív osztályokon kezelt betegekre, vagyis az ő esetükben az egyes szervi elégtelenségek az intenzív osztályos (intensive care unit /ICU/) tartózkodás kezdeti szakaszában lép fel [44]. A fenti megállapítás ellentétes a felnőtteknél tapasztaltakkal és rávilágít a gyermekek eltérő reagálására, mivel felnőtt betegeknél a vesekárosodás gyakran lép fel a késői posztoperatív időszakban is [45].

Azoknál a vesekárosodott gyerekeknél, akiknek állapotában nem áll be javulás a műtét utáni első két napon, nagyobb az esélye a vesepótló kezelés (renal replacement therapy /RRT/) alkalmazásának [46]. A vesepótló kezelés szükségessége gyermekkorban egyébként is súlyos szívbetegséghez köthetően a leggyakoribb [47]. A szívműtét után fellépő akut vesekárosodás független prediktora a halálozásnak abban az esetben is, ha nem igényel dialízist [48]. Ez a mortalitási ráta 15% a dializáltak és 1% a dialízist nem igénylők esetében, de különösen súlyos állapotban lévő gyermekeknél akár 60%-ot is elérhet [31, 48]. Az AKI kapcsán kialakuló, hosszútávon is fennmaradó vese eredetű szövődménytől szenvedő gyerekek életminősége is jelentősen rosszabb lesz a későbbiekben az egészséges társaikhoz képest [49]. Mindemellett ezek a betegek hosszabb ideig maradnak az intenzív osztályon és a teljes hospitalizációs idejük is nagy mértékben meghaladja a veseszövődmény nélküli betegekét. Mindezekből következőleg az ápolás költségei esetükben jóval magasabbak [50]. Az AKI előfordulásának csökkentésére és a mortalitás visszaszorítására mindenekelőtt a veseműködés zavarainak korai azonosítására lenne szükség, így lehetővé válna a korai beavatkozás [51].

A. Pathomechanizmus, szívsebészeti specifikumok

Az AKI pathogenezisében korábbi felnőtt szívsebészeti vizsgálatokban mindenek előtt az akut tubuláris nekrózis talaján kialakult károsodást tették felelőssé, mára azonban egyértelművé vált, hogy a jelenség sokkal bonyolultabb annál, minthogy ennyivel magyarázható legyen [52, 53]. A szívműtét során elhúzódó CPB-t több tanulmány is egyértelműen összefüggésbe hozta a posztoperatív AKI kialakulásával, sőt arról is születtek eredmények, hogy a CPB káros hatása kifejezettebb gyermekeknél [54-57]. Az ilyenkor kialakuló iszkémia miatti ATP-hiány oxidációs mechanizmusokat és sejthalált indukál, továbbá a vörösvértestek műanyag csövekkel való érintkezése miatt létrejövő hemolízis zajlik. Mindennek következtében a szabadgyökök képződése fokozódik. Ez a kaszkád kifejezett aktiválódást mutat reperfúzió során [52, 53]. A szabadgyökök károsítják a vese tubulusainak kefeszegélyét, a sejtek elveszítik polaritásukat, majd a citoszkeleton károsodásával apoptózis indul, végül az így nagy

számban elpusztult sejtek a lumenbe kerülve ott obstrukciót okoznak és tovább rontják az állapotot [58, 59].

Az AKI renális formája kialakulásának két fő mechanizmusa ismert: hemodinamikai és nefrotoxikus. A hemodinamikai okok közé sorolandó a veseerek patológiája (pl. sztenózis, trombózis, embólia), a glomerulusok betegségei (pl. glomerulonefritiszek, Goodpasture-szindróma), egyes szisztémás betegségek károsító hatása (pl. hemolítikus urémiás szindróma, disszeminált intravaszkuláris koagulopátia, malignus hipertenzió) és az akut tubuláris nekrózist (ATN) okozó betegségek (vérzés-hipotenzió, szeptikus sokk, akut transzfúziós reakció, rabdomiolízis) [26, 60]. A nefrotoxikus okok szintén vezethetnek ATN-hez. Az ok lehet röntgenkontrasztanyag-érzékenység, de kiválthatják egyes antibiotikumok, mint például az aminoglikozidok (gentamicin), melyek alkalmazásához kapcsolódóan alakulhat ki AKI, vagy súlyosbodhat a fennálló vesekárosodás [61]. További ok lehet a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID) abúzusa, de vezethet hozzá mioglobin- és hemoglobinúria is. Interstíciális nefritiszt alakíthat ki a hiperurikémia fennállása, zajló infekció, leukémia, limfóma és autoimmun betegségek [62].

A vesekárosodáshoz vezető kórélettani mechanizmusokat illetően az egyik legfontosabb a vese véráramlásának (renal blood flow /RBF/) megváltozása (2. táblázat) [63]. A veseperfúzió autoregulációja összetett, meghatározó szerepe van a katekolaminoknak, a pitvari nátriuretikus peptidnek, az angiotenzinnek és egyes prosztaglandinoknak egyaránt. Az iszkémia indukálta AKI-t a glomerulusok hemodinamikájában megjelenő eltérések jellemzik. A gyermekszívműtétek különféle mechanizmusok által indukálnak bonyolult hemodinamikai és biokémiai folyamatokat.

2. táblázat: a perioperatív vese vérátáramlás-csökkenés általános okai

Intravaszkuláris volumendepléció: • vérzés, hányás, hasmenés, peritonitisz, dehidráció
Csökkent perctérfogat: • pulmonális hipertenzió, masszív pulmonális embólia • kongesztív szívelégtelenség vagy LOS • pozitív végnyomású lélegeztetés

Emelkedett renális/szisztémás vaszkuláris rezisztencia arány:
• szisztémás vazodilatáció
  ○ antihipertenzív gyógyszerek
  ○ szepszis
• renális vazokonstrikció
  ○ α-adrenerg agonisták
  ○ hiperkalcémia, amfotericin
• májelégtelenség

Renovaszkuláris obstrukció:
• artériás
  ○ embólia
  ○ trombózis
  ○ disszekáló aneurizma
• vénás
  ○ kompresszió
  ○ trombózis

Glomeruláris- és kisér obstrukció: • malignus hipertenzió • disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC)
A vér emelkedett viszkozitása: • policitémia • makroglobulinémia

A renális autoreguláció zavara:
• prosztaglandin szintézis-gátlók
  ○ nefrózis szindrómában
  ○ hipovolémiában vagy előzően fennálló vesebetegség esetén
  ○ kongesztív szívelégtelenségben
• ACE-gátlók az a. renális sztenózisában vagy szívelégtelenségben

A posztoperatív AKI leggyakoribb okaként főleg prerenális mechanizmusok említhetők (hipotenzió, alacsony perctérfogat-szindróma /LOS/, folyadék depléció, hipoxia), de gyulladásos folyamatok is jelentős szereppel bírnak [48]. Egy szívműtét kapcsán bekövetkezik a komplement rendszer, a fibrinolítikus-, illetve a véralvadási kaszkád aktivációja, citokinek szintetizálódása és felszabadulása, neutrofil sejtek aktiválódnak és nagy mértékben megnő a szabadgyök-szintézis mértéke [64]. Az extrakorporális keringés folyamatos tökéletesítése ellenére ezekért a gyulladásos folyamatokért főleg a CPB alkalmazása a felelős. A káros hatás okai a következők: a vér nem fiziológiás (nem endoteliális) felszínnel való érintkezése, jelentős nyíróerők hatása, továbbá bizonyos gyógyszerek (pl. dopamin, szteroidok, nitrogén-monoxid, heparin, mannitol, furosemid) hatása [65]. A létrejövő gyulladás egyrészt a vese állományának direkt károsításával, másrészt a GFR által megszűrt tubulotoxikus hatással bíró gyulladásos mediátorokon keresztül fejti ki károsító hatását [66, 67]. A CPB mellett az AKI kialakulásában szerepet játszó további kiemelt faktorok közé tartoznak az egyéb társbetegségek, gyógyszerek és a hemodinamikai instabilitás [68, 69]. A 3. táblázatban láthatók a posztoperatív vesekárosodás kialakulására leginkább hajlamosító preoperatív rizikófaktorok (az AKI definiálásának módszereit lásd később).

A szerin proteáz gátló és antifibrinolítikus hatással bíró aprotinint korábban gyakran használták szívsebészeti beavatkozások során a perioperatív vérzés megelőzésére. Hatására csökken a gyulladásos markerek szintje és gátolja a komplement aktivációt. Mivel alkalmazásához kapcsolódóan magasabb mortalitási rátát állapítottak meg, az aprotinint betiltották [70]. A gyógyszernél azonban nem kizárólag kardiális szövődményt találtak, hanem dózistól függően a vesét is károsította és használata során akár meg is háromszorozódott a dialízist igénylő vesekárosodás fellépésének esélye [71]. Egyéb vizsgálatok nem bizonyították, hogy az aprotininnek független szerepe lenne a fenti összefüggésben, vagy nem is találtak összefüggést az aprotinin és a vese eredetű szövődmények között, ezért egy ideig továbbra is használták egyes gyermekszívsebészeti osztályokon [72, 73]. Újabban a gyógyszerre vonatkozó tilalmat feloldották, így egyes helyeken ismét használatba került, vonatkozásában további vizsgálatok várhatók. Saját intézményünkben használatát 2007-ben vontuk vissza, helyette tranexámsavat alkalmazunk.

3. táblázat: a posztoperatív akut vesekárosodásra hajlamosító preoperatív rizikófaktorok

Szerző év, esetszám	**AKI definiálása**	**AKI-ra hajlamosító szignifikáns preoperatív rizikófaktorok**
Pedersen, 2007 (130)	RRT-AKI	• fiatal kor • naptári év • RACHS-kategorizálás
Zappitelli, 2009 (390)	AKIN I. kategória	• fiatal kor
Krawczeski, 2010 (374)	≥50% seCr emelkedés a műtét utáni első 48 órában	• fiatal kor
Li, 2011 (311)	≥50% seCr emelkedés	• fiatal kor • a vizsgálat helye
Krawczeski, 2011 (220)	≥50% seCr emelkedés a műtét utáni első 48 órában	• fiatal kor
Chiravuri, 2011 (494)	pRIFLE R és I kategória vagy RRT-AKI	• gentamicin használat • dobutamin használat • gépi lélegeztetés • milrinon használat • fiatal kor
Sethi, 2011 (124)	AKIN I. kategória a műtét utáni első 48 órában	• fiatal kor • kis súly
Phelps, 2012 (319)	pRIFLE R kategória	• fiatal kor
Tóth, 2012 (650)	pRIFLE R kategória	• fiatal kor • kis súly • cianózis • korábbi szívműtét • RACHS-kategorizálás • egykamrájú anatómia • pulmonális hipertenzió • pangásos szívelégtelenség • inotróp használat • captopril használat • intenzív osztályos felvétel • gépi lélegeztetés

Az eddigieken túl megemlítendő még az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) génjének inzerciója és deléciója miatt gyermekekben megjelenő hipertónia vesét károsító szerepe. A jelenségben komoly szerepet kap a RAAS, az endoteliális Na^+-csatorna, a 11-ß-hidroxiszteroid-dehidrogenáz kettes típusa és a ß2 adrenerg receptor egyes genetikai variációi [74]. Lehetséges, hogy a RAAS genetikai polimorfizmusa gyermekeknél közvetlen szerepet játszik a veseelégtelenség kialakulásában [75]. Bár a hipertónia elsősorban felnőttek esetében jelentős rizikófaktor, a fenti esetekben gyermekeknél is szükséges figyelembe vennünk károsító hatását.

B. A vesekárosodás kialakulását befolyásoló preoperatív tényezők

a. A műtét nehézségi foka és időzítése

Egy gyermek szívműtét nehézségi foka alapvetően határozza meg az egyes szövődmények, így a vesekárosodás fellépésének valószínűségét [22]. Megelőzésük kiváltképp fontos a betegek gyors felépülése és az elhúzódó kórházi kezelés miatti kiadások elkerülése miatt is, hiszen azok a gyerekek, akiknél műtét utáni szövődmény lép fel, rendszerint jelentősen tovább maradnak az osztályon, mint szövődménymentes társaik [76]. Mivel a szövődmények megjelenése jelentős szerepet játszik a mortalitási ráta emelkedésében, a prevenció szerepe, vagy szövődmény fellépése esetén annak korai kezelése fontos szerepet tölt be a gyermekszívsebészetben [20]. Kiemelt szempont, hogy minél fiatalabb korban kerül műtétre egy gyermek, annál magasabb a mortalitás esélye, egy éves kor alatt akár harmincszoros is lehet az átlagos korú gyermek populációhoz képest [77]. A fiatal koron kívül a betegség komplexitása és a műtét nehézségi foka is vezető tényező a halálozásban [78]. Biztató adat, hogy a sebészi és aneszteziológiai-intenzív terápiás módszerek fejlődésének köszönhetően a mortalitási ráta mégis jelentősen csökkent, a megoperált kora- és újszülöttek, valamint nagyon fiatal csecsemők 80%-a biztosan megéli az első életévet és az összes megoperált gyermek szintén 80%-a eléri a felnőtt kort [77, 79, 80].

b. Genetikai háttér, Down-szindróma

Kongenitális szívbetegségek esetén jelentős a genetikai faktorok szerepe. Down-szindrómás betegeknél gyakrabban alakul ki acianotikus szívfejlődési rendellenesség (pl. endokardiumpárna rendellenességei, kamrai szeptumdefektus), sőt 30%-uk esetében többszörös károsodás kerül diagnosztizálásra [81]. Sokszor lép fel náluk pulmonális hipertenzió és a malformációk gyakran szívsebészeti ellátást igényelnek [82, 83]. Ezek a betegek már csecsemőkorban műtétre szorulnak és a korábbi feltételezésekkel ellentétben a műtét nem kontraindikált, hanem általában jó eredménnyel elvégezhető [84, 85]. Egyes tanulmányok a Down-szindrómás betegek esetében gyakrabban fellépő posztoperatív szövődményekről számoltak be, azonban munkacsoportunk egy korábbi, saját vizsgálatban ezzel ellentétes eredményeket írt le, mivel adatbázisunk propensity score matching analízisét követően többek között a vesét érintő szövődmények tekintetében sem talált szignifikáns különbséget a Down-szindrómás és nem Down-szindrómás gyerekek között (4. táblázat) [86, 87].

4. táblázat: a posztoperatív szövődmények alakulása Down-szindróma esetén [87]

	Kontroll (n=111)		**Down (n=111)**		**P érték**
	n/median	**%/IQR**	**n/median**	**%/IQR**	
Egységesített kimenetel	25	22,5	27	24,3	0,76
Mortalitás	6	5,4	5	4,5	1,00
Alacsony perctérfogat	32	28,9	35	31,5	0,67
Gépi lélegeztetés (h)	32	(11-75)	46	(23-114)	0,12
Pulmonális komplikáció	23	20,7	31	27,9	0,22
Veseelégtelenség	5	4,5	6	5,4	1,00
Súlyos infekció	20	18,0	22	19,8	0,74
Neurológiai események	3	2,7	0	0,0	0,25
ICU idő (nap)	7,2	(4,4-11)	8,2	(5,3-12,9)	0,15
Kórházi tartózkodás (nap)	17,5	(14,2-23,7)	18,1	(14,3-23,3)	0,27

c. Cianózis

A kongenitális víciumok sajátosságainak köszönhetően a beteg gyermekek egy jelentős része szenved cianózistól és annak káros, akár a veseműködésre is kiható szövődményeitől [88]. A cianózissal járó gyermekkori szívbetegségek (cyanotic congenital heart disease /CCHD/) gyakrabban igényelnek sebészi beavatkozást, ezért is nagyobb itt a komplikációk előfordulásának aránya [89, 90]. Dittrich és munkatársai cianotikus betegek renális szövődményeit vizsgálva arra a következtetésre jutottak, hogy ebben a populációban egyértelműen nagyobb az esély korai, glomeruláris és tubuláris károsodáson egyaránt alapuló veseszövődmény kialakulására és megállapításuk szerint a komplikáció kivédésére külön figyelmet kell fordítani a minél rövidebb CPB-idő elérésére, valamint a betegek optimális hidratálásra és diuretikus terápiájára [91]. Oc és munkacsoportja azonos számú cianotikus, illetve acianotikus kongenitális víciumban szenvedő beteg gyermek szívműtétje kapcsán hasonlította össze a renális perioperatív paramétereket és nem talált jelentős különbséget a két csoport között. Vizsgálatukban mindössze a cianotikus betegek húgysav szintje volt szignifikánsan magasabb a kontroll (nem cianotikus) csoporthoz képest. Szintén a cianotikus gyermekeknél, a CPB után levett mintákban mértek szignifikáns szintemelkedést a proximális tubuluskárosodásra érzékeny N-acetil-béta-D-glukózaminidáz (NAG) tekintetében az ugyanebben a betegcsoportnál korábban levett mintákhoz képest, azonban a nem cianotikus csoporthoz képest sem ebben a tekintetben, sem pedig a seCr vagy a karbamid szint vonatkozásában nem volt jelentős különbség [92]. Újabb adatok alátámasztják, hogy a CCHD-ban szenvedő gyerekeknél gyakoribb a vesekárosodás, ami elsősorban a cianózis időtartamával és a hematokrit (htk) szinttel van összefüggésben. Továbbá leírják, hogy a vesefunkció további romlásának elkerülése miatt a korrekciós műtétet mielőbb szükséges elvégezni [90].

d. Poliglobulia

A fentieken túl szintén jellemző a CCHD-s betegekre, hogy általában jelentős vérzéshajlamot mutatnak [93]. Az időben műtétre nem kerülő gyerekek, majd fiatal felnőtte súlyos policitémiával bírnak és a vérkészítmény-igényük általában megnő [94].

A vérzékenység oka sokrétű, köthető trombocitopéniához, a trombociták életidejének lerövidüléséhez és aggregációjuk zavarához, véralvadási faktorok hiányához, valamint az érendotéliumból felszabaduló nitrogén-monoxid (NO) és prosztaciklin erekre gyakorolt hatásának, melyet valószínűleg a hiperviszkozitás miatti nyíróerők fejtenek ki [95-98]. A súlyos hipoxia következményeként létrejövő túlzott eritropoézis miatti poliglobulia negatívan befolyásolja a vese maximális filtrációs kapacitását, ezért a hematokrit értékének csökkentése együtt jár az efferens glomeruláris artéria ellenállásának csökkenésével és a vesén átáramló vér mennyiségének növekedésével [99, 100]. Strukturálisan vizsgálva a dolgot tehát az eritrocitózis miatti intraglomeruláris nyíróerők növekedése miatt felszabaduló NO hatására a glomerulusok megnagyobbodnak, kitágulnak és eltömeszelődnek, az afferens arteriolák szelektív dilatációja miatt pedig nőni fog az intraglomeruláris nyomás és megváltozik a glomerulus bazális membránjának áteresztőképessége, majd következésképpen proteinúria lép fel [101-103]. A poliglobulia további károsító hatása, hogy csökkenti a peritubuláris vérátáramlást és ezáltal felelős lehet az intraglomeruláris nyomás további emelkedésében és a proteinúria fokozódásában, amelyet a podociták diszfunkciója és az esetlegesen fellépő interstíciális fibrózis is tovább ront [104, 105]. Amoozgar és munkatársai a fentiekkel összhangban nemrég olyan eredményeket publikáltak, melyek szerint CCHD-s gyermekek szívműtétje kapcsán a magasabb htk értékű betegek szignifikánsan alacsonyabb GFR-rel bírtak, mint az alacsonyabb hematokritúak [90].

C. A vesekárosodás kialakulását befolyásoló intra- és posztoperatív tényezők

a. Fontan-keringés

Gyermek szívműtétek specifikuma a komplex beavatkozások kapcsán kialakított Fontan keringési rendszer és az ahhoz köthető komplikációk, melyek szintén kedvezhetnek a vesekárosodás kialakulásának. Ezeknél a betegeknél jelentős a mikroalbuminúria kialakulásának esélye, ami a későbbiekben egyebek mellett kedvez a további renális szövődmények kialakulásának is [106]. További komplikációként léphet fel a relatív hipoperfúzió és a pangás miatt kialakuló glomeruloszklerózis, a gyakori

húgysav-felszívódási zavar miatt pedig urátkő-képződés miatti vesekövesség és köszvény alakulhat ki [88, 107]. A Fontan-korrekció utáni egyéb szövődmények fellépése is gyakorinak mondható és elsősorban szintén a megnövekedett vénás nyomáshoz, pangáshoz, valamint az alacsony perctérfogat szindrómához köthető. Azon túl, hogy a mortalitás jelentős mértékben is emelkedhet, a leggyakoribb komplikációk közé tartozik az akár jelentős terhelhetőség-csökkenés, reziduális kardiomegália, kamrai diszfunkció, ritmuszavarok, hepatomegália, a limfatikus rendszer zavarai fehérjevesztő enteropátiával kapcsolódva, szisztémás vénás trombózishajlam-emelkedés, aszcitesz és perifériás ödéma megjelenése. Az egykamrás keringés hosszútávon nem mindig tökéletes megoldás a kamra fokozatos kimerülése miatt [108].

b. Alacsony perctérfogat szindróma

Az alacsony perctérfogat szindróma (low output syndrome /LOS/) előfordulása esetén a szívfrekvencia és a pulmonális kapilláris éknyomás emelkedik, a hipoperfúzió fokozódik, viszont a vérnyomás, a szívindex és a diurézis mértéke csökken. Jellemző tünet a gyenge perifériás pulzus, a hűvös végtagok, a sápadt bőr, az akrális cianózis, a lassult kapilláris telődési idő, a mentális zavartság, metabolikus acidózis és tachypnoe. A szívbetegségek közül különösen gyakran fordul elő, ha kiáramlási szűkület is társul a kórképhez, így például pulmonális sztenózis, Fallot-tetralógia vagy CoA esetén. Diagnózisa a kórkép összetettsége miatt nem könnyű, ez különösen igaz csecsemőkben és újszülöttekben, mivel ebben a korosztályban a műtét után fellépő LOS-nak olykor mindössze alig észlelhető tünetei vannak. A leírtak miatt gyanú esetén különösen fontos a hemodinamikai paraméterek folyamatos monitorozása. A LOS kezelésben az inotrop támogatásé és a volumenpótlásé a meghatározó szerep [109, 110]. A szívműtét után fellépő LOS gyakori és súlyos szövődménynek számít. Egy korai tanulmány is leírta, hogy gyermekszívműtétet követően a 2,0 l/perc/m^2 alatti számított szívindex (cardiac index) az akut kardiális eredetű halálozás prediktorának számít [111]. Egy másik tanulmányban is hasonló eredményre jutottak és leírták, hogy a LOS ilyen mértékű megjelenése összefüggést mutat a szisztémás és a pulmonális vaszkuláris rezisztencia alapértékhez képest való szignifikáns emelkedésével [112, 113]. A szívműtét után fellépő LOS kialakulásának mechanizmusa sokrétű. Oka lehet a hosszú aortalefogás

miatt kialakuló miokardiális iszkémia, a kardioplégia hatása, a gyulladásos és komplement rendszer aktivációja, valamint további szisztémás és pulmonális vaszkuláris reakciók [112]. Ezek a reakciók együttesen okozhatják a LOS veseműködésre is kifejtett káros hatását [109, 114].

c. Ultrafiltráció

Egy CPB segítségével kivitelezett szívműtét során a gyerekek sok nem fiziológiás hatásnak vannak kitéve, úgy mint antikoagulálás, hemodilúció, hipotermia, nonpulzatilis véráramlás, vagy a vér nem endoteliális felszínekkel való találkozása. Ezekre a megváltozott körülményekre a szervezet szisztémás gyulladásos válasszal (systemic inflammatory response syndrome /SIRS/) reagál, mely során nő a szervezet teljes víztartalma, következményként pedig keringési-, légzési-, renális-, hepatikus- és neurológiai diszfunkcióval, vérzéses szövődményekkel kell számolnunk, illetve gyakran sokszervi elégtelenség is kialakul. A CPB-vel végzett gyermekszívsebészeti beavatkozások során fellépő SIRS egyértelműen növeli a morbiditás és a mortalitás kockázatát egyaránt [115-117]. Ultrafiltráció segítségével csökkenthetők a CPB káros hatásai, csökkenteni tudjuk a szabad víz mennyiségét és használatával eltávolításra kerülhet a káros elváltozásokat okozó gyulladásos mediátorok egy része [118, 119]. A technika lényege, hogy egy rostos szerkezetű poliszulfon hemofilter segítségével legalább 200 Hgmm-es nyomással filtráljuk a beteg vérét és a 65.000 daltonnál kisebb molekulasúlyú anyagokat kiszűrjük. A módosított ultrafiltráció (modified ultrafiltration /MOF/) során a CPB befejezése után az aortakanülből és a szív-tüdő motor rezervoárjából a vér az említett hemofilteren keresztül kerül átpumpálásra, majd egy hőcserélőn való hőmérséklet-optimalizálás után a vénás kanülön keresztül kerül vissza a beteg vérkeringésébe [120]. Bizonyított, hogy csecsemők szívműtétje után MOF segítségével javul a kardiális státusz, csökken a posztoperatív vérzés esélye és ezáltal a következményes transzfúzió mennyisége, javul a légzési funkció, ezáltal rövidül a gépi lélegeztetés ideje, valamint mivel a CPB miatt kialakult SIRS a vesékre is súlyosan káros hatással van, a MOF alkalmazása segít a vesekárosodás megelőzésében is [121-124].

d. Transzfúzió

A szívműtétek során fellépő, akár jelentős perioperatív vérvesztés miatt szükséges vértranszfúzió adása számtalan szövődménnyel járhat, többek között komoly immunológiai válaszreakció léphet fel és növekedhet az infektív ágensek átvitelének esélye [125]. A sokrétű orvosi és technikai fejlesztés ellenére a gyermekszívsebészetben a transzfúzió alkalmazása továbbra is sokszor megkerülhetetlen marad. Különösen hajlamosít a megnövekedett transzfúzió igényére az újszülött korban végzett műtét, a cianotikus szívbetegség és a CPB alkalmazása [126]. A nagyobb dózisban transzfundált szívműtött gyerekeknél gyakrabban van szükség késleltetett mellkaszárásra, nagyobb az esély náluk jelentős pozitív folyadékegyensúly kialakulására, nitrogén-monoxid terápia alkalmazásának szükségességére és akár többször nagyobb is lehet az inotróp igényük, mint a nem vagy jelentősen kevesebb mennyiséggel transzfundáltaknak. Esetükben a vesekárosodás kialakulása független kapcsolatot mutat a transzfundált vér mennyiségével, egész pontosan a ml/testsúly kg-ban meghatározott vörösvértest transzfúzió mennyisége és a dialízist igénylő veseelégtelenség, valamint az alacsony perctérfogat szindróma között sikerült a fenti összefüggést kimutatni [127]. A transzfúzió vesekárosító hatásában szerepe van a poliglobulia kapcsán említett hematokrit-ingadozásnak, az iszkémia kapcsán később részletesen ismertetendő reperfúziós-gyulladásos mechanizmusoknak, melyek jelentősen fokozzák a transzfúzió káros hatását, továbbá a CPB alatti hipotenziónak-szöveti iszkémiának és a nem endoteliális felszínek nyíróerejének, végül a vérkészítményben található bomlási anyagcsere-termékeknek. Végeredményben a vesekárosító hatást a vörösvértest-károsodásból felszabaduló szabad hemoglobin és vas pro-oxidáns hatása, a gyulladásos kaszkád aktivációja és a vese hipotenzió miatti iszkémiás károsodása együttesen okozza [128].

e. Inotróp felhasználás

A fent ismertetett LOS megelőzésére az egyik módszer a vazoaktív és inotróp hatású gyógyszerek adagolása, használatuk a szívsebészeti gyakorlatban rutinszerű. Wernovsky és munkatársai már korábban leírták, hogy azoknál a szívműtéten áteső

újszülötteknél, akik nagyobb dózisban kaptak vazoaktív és inotróp szereket, nagyobb eséllyel lehetett számítani egyes szövődmények kialakulására. A fellépő komplikációk közé tartozott a szívmegállás, az elhúzódó gépi lélegeztetés, neurológiai szövődmények és a vesepótló kezelés szükségessége [112]. Egy másik gyermekszívsebészeti tanulmány szerint a magas inotróp használat összefüggést mutat a negatív folyadékegyensúllyal, szintén az elhúzódó gépi lélegeztetéssel, valamint az érintett betegek hosszabb időt töltöttek az intenzív osztályon [129]. Egy későbbi tanulmányban ugyanez a kutatócsoport megállapította, hogy az első posztoperatív 24 órában alkalmazott jelentős dózisú inotróp használat szignifikáns kapcsolatot mutatott a 30 napos mortalitás emelkedésével, a szívmegállással, lélegeztetési szövődményekkel, a neurológiai károsodással, az intenzív osztályos tartózkodással és a dialízist igénylő vesekárosodás kialakulásával [130]. A magas inotróp dózisokhoz köthető, szívműtéthez kapcsolódó hospitalizálás alatti akut vesekárosodás fellépését írta le egy vizsgálat, amely szerint nagy eséllyel alakult ki egyebek mellet ez a szövődmény is, különösen a 10 kg alatti csecsemőknél, illetve elhúzódó CPB idő esetén [131]. A dolgozatomban korábban ismertetett mechanizmusok alapján – elsősorban a CPB káros hatásainak köszönhetően, valamint a LOS által indukáltan – a vese különösen érzékeny iszkémiára. Ez a káros állapot egyes inotróp szerek adásával részben kiküszöbölhető lehet. Egy felnőtt szívsebészeti vizsgálat szerint a perioperatív levosimendan kezelés következtében létrejött perctérfogat-emelkedés renális vazodilatációval és következményes veseperfúzió- és GFR-növekedéssel járt együtt. Ugyanitt említik, hogy a dopamin hatása ezzel ellentétben mindössze a vese vérátáramlását fokozza, azonban a GFR-re nincs pozitív hatással [132]. Harrison és munkatársai metaanalízisükben rámutattak, hogy a szívműtét kapcsán levosimendannal kezelt betegek esetében szignifikáns mértékben csökkent a dialízis előfordulásának aránya [133]. Tekintettel arra, hogy a levosimendan hatásai gyermekek esetében a felnőtteknél tapasztaltakkal megegyezőek, feltételezzük, hogy az itt említett kedvező renális mechanizmusok esetükben is érvényesülni tudnak [134].

f. Nitrogén-monoxid

A pulmonális hipertenzió súlyos állapot, a pulmonális artériák vazokonstrikciója és progresszív remodellációja jellemzi, jobb kamra elégtelenségén keresztül akár halálhoz is vezethet. A kongenitális víciumok megközelítőleg 50%-ban felelősek a gyermekekben kialakult pulmonális hipertenzióért [135]. A kongenitális víciummal és súlyos fokú pulmonális hipertenzióval egyszerre bíró gyerekeknél a korrekciós műtét gyakran nem kivitelezhető. A pulmonális hipertenzió patogenezisének megértésével lehetőség nyílt célzott hatású gyógyszerek fejlesztésére. Ezek között az első sorban találjuk a nitrogén-monoxidot, amely az endotél-eredetű relaxáló faktorhoz (EDRF) hasonlóan a vaszkuláris simaizom sejtekbe való diffundálással okoz dilatációt a pulmonális vaszkulatúrán [136]. A belélegeztetett NO szelektív pulmonális vazodilatátorként kedvező szer a szívsebészeti beavatkozás után fellépő pulmonális hipertenzió csökkentésére [137]. Megállapításra került azonban az is, hogy a belélegzett NO jelentős mértékben növeli a vesekárosodás esélyét, ezért használata megfelelő körültekintést követel és párhuzamosan a vesefunkció alapos monitorizálását igényli [138]. A jelenség mögött az állhat, hogy a nagy mennyiségben belélegeztetett NO képes károsítani a mitokondriális rendszert, gátolni esszenciális enzimeket, membránsérülést okozhat, DNS-károsító hatással bír és szabad vas ionokkal toxikus komplexet képezhet. Ezekre a toxikus hatásokra a vese sejtjei különösen érzékenyek, így sérülésük vesefunkció-romlást okozhat [139].

g. Szteroidok

Ahogy korábban ismertettem, a CPB következményes káros hatásai közé tartozik a komplement rendszer aktivációja és egy jelentős proinflammatorikus állapot kialakulása, ami gyermekeknél is negatív hatással van a kardiális és hemodinamikai státuszra, továbbá növeli a posztoperatív morbiditást, például a LOS előfordulásának gyakoriságát, folyadékegyensúly-zavarok fellépését, a keringés mechanikus és gyógyszeres támogatásának szükségességét, végül nem utolsó sorban a vesefunkció károsodását [109, 140, 141]. A fentiek miatt a profilaktikus antiinflammatorikus terápia alkalmazása, különös tekintettel a glükokortikoidok adása a gyermekszívsebészetben

sok helyen általánossá vált [142, 143]. Bronicki és munkatársai vizsgálatukban bebizonyították, hogy a perioperatív dexametazon terápiában részesült szívműtött gyermekek interleukin-6 szintje szignifikánsan alacsonyabb volt a placebóval kezelt csoporthoz képest, ez együtt járt a jobb vesefunkciós paraméterekkel és ezek a gyerekek szignifikánsan rövidebb időt töltöttek az intenzív osztályon [144]. A metilprednizolon kezeléssel zajló hasonló vizsgálatukban szintén szignifikáns gyulladásos markerszint-csökkenést mutattak fel Graham és munkatársai is, azonban esetükben ezzel az eredménnyel nem korrelált a klinikai kép, ugyanis a vesefunkció javulását nem tudták kimutatni, sőt a kontroll csoporthoz képest dupla dózis szteroidot kapó csoport esetében műtétet követően emelkedett seCr szinteket és rosszabb vizeletmennyiség-értékeket mértek [145]. Egy további tanulmány nem talált meghatározó előnyt a metilprednizolon újszülöttek szívműtétje során való perioperatív alkalmazása kapcsán [146].

7. Gyermek versus felnőtt vesekárosodás – különbözőségek

Gyermekek esetében a vesekárosodás vezető okai a renális iszkémia, a gyógyszer okozta toxikus károsodás, a szepszis, illetve ritkább esetben primer vesebetegség [147]. A szívműtét miatti iszkémiás vesekárosodás főleg újszülöttek esetében a vezető etiológiai okok közé tartozik [148]. A gyermekeknél kialakult AKI mortalitása 10-20%-kal elmarad az AKI-ban szenvedő felnőtt betegek halálozási mutatóitól [149]. A felnőtt szívműtéthez kapcsolódóan megjelent akut vesekárosodás mögött leggyakrabban álló okok közé tartozik a keringési elégtelenség (akut miokardiális infarktus, kardiogén sokk, intraaortikus ballonpumpa-használat, kongesztív szívelégtelenség), a diabétesz mellitusz, a hipertónia, a perifériás érbetegség, a renális laborparaméterek preoperatív eltérései, valamint a krónikus obstrukciós tüdőbetegség, ezek mindegyike hajlamosít AKI megjelenésére [68, 150-152]. A felnőttek esetében kialakult AKI sokkal rapidabb progressziójú és gyorsabban eredményezhet krónikus veseelégtelenséget [153]. Felnőttek esetében gyakran társul mikroalbuminúria a vesekárosodáshoz és ez a lelet kórjelző lehet a későbbi krónikus veselégtelenség előrejelzésére. Gyermekeknél ez a jelenség nem kap kiemelt jelentőséget [154]. Mindkét korcsoport esetében elmondható, hogy a szérum kreatinin szintben bekövetkező kisfokú emelkedés is emeli a kórházi tartózkodás hosszát és a mortalitást

[155]. Gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt elsősorban másik, vagy több másik súlyos betegség talaján alakul ki a vesekárosodás, sokkal ritkább a primer megjelenés és a fellépő sokszervi elégtelenség mindkét korcsoportban gyakran korai halálhoz vezet [42, 45].

8. Az akut vesekárosodás megelőzésének módszerei

- a nefrotoxikus gyógyszerek rendszeres használatának mellőzése (megfelelő antibiotikum megválasztása, NSAID fájdalomcsillapítók rutinszerű használatának kerülése)
- a keringő vérmennyiség optimalizálása (megfelelő preload és cardiac output alapvetően fontos a prerenális veseelégtelenség és ATN megelőzéséhez)
- inotróp kezelés invazív hemodinamikai montirorozás mellett (dobutamin, adrenalin) a vese oxigénigényének kielégítésére
- optimális perfúziós nyomás fenntartása szükség esetén vazopresszor (noradrenalin) adásával
- Furosemid adása csökkenti a transzportmolekulák aktivitását, növeli a medulla oxigéntenzióját és javíthatja a diurézist [156].

9. Vesepótló kezelések formái súlyos vesekárosodás esetén

Súlyos vesekárosodás kialakulása esetén hosszabb-rövidebb ideig szükséges lehet dializáló kezelés igénybevételére. A vesedializálás két fő formája a peritoneális- és a hemodialízis. Gyermekek esetén történő peritoneális dialízis esetén egy speciális peritoneális dialízis katéter kerül bevezetésre Seldinger-technikával a köldök felett. A peritonealizáló folyadék vérmelegítő készüléken való felmelegítése után egy közönséges infúziós pumpa segítségével, 37 °C-os hőmérsékleten kerül bejuttatásra. Miután a dialízis ideje lejárt, a bejuttatott dializáló folyadékot egy katéteren keresztül vizeletes zsákba vezetjük részletes, óránkénti folyadékegyensúly-számolás mellett. A peritoneális dializálás időbeli eloszlásának standard módja a 10-15-20 szabály, vagyis 10 perc alatt juttatjuk be a dializáló folyadékot, ami 15 percig marad bennt, majd újabb

20 perc alatt kerül kivezetésre. A megfelelő dialízis elérésének érdekében a dializáló folyadék mennyisége 1200 ml/m^2-ig emelhető és ennek megfelelően a ciklusok módosíthatók (pl. 10-20-20 vagy akár 10-30-10). Fontos figyelni arra, hogy feleslegben bennt maradt folyadékot non-oliguriás betegek esetében diuretikumok adásával, anuriás betegeknél pedig hipertóniás oldatok alkalmazásával eliminájuk a szervezetből. A peritoneális dialízishez köthető szövődmények közül megemlítendők a mechanikus sérülések, úgymint a peritoneális katéter kilyukadása és egyéb diszfunkciója, hidrotorax vagy hemoperitoneum kialakulása, illetve a bevezetéskor létrejövő bélperforáció, melynek szövődményeként peritonitisz is kialakulhat [157].

Hemodialízis alkalmazásával a folyadéktöbblet és a toxikus anyagok egyaránt eltávolításra kerülnek. Az eszköz működésének lényege, hogy egy dializátor egység segítségével szemipermeábilis membránnal választják el a vért egy speciális dializáló folyadéktól. Az áramlás az ozmózis elve alapján a nagy koncentráció felől a kis koncentráció felé zajlik, így a kis molekulák, a víz és a salakanyagok átáramolnak a dializáló folyadékba, azonban a vér és az abban található fehérjék nem. A kezelés kivitelezése egy arterio-venózus anasztomózison keresztül történik. Egy kezelés időtartama körülbelül 3-5 óra és általában heti 2-3 alkalommal szükséges elvégezni, de súlyos esetben használata akár napi rendszerességgel is szóba jöhet [158].

10. A vesekárosodás diagnózisának felállítása

Komoly nehézség, hogy a szakirodalomban akár harminc különféle módon is sor kerülhet a vesekárosodás definiálására [159]. Ez nem csak azért jelent problémát, mert nehezíti a különböző tanulmányok kutatási eredményeinek összehasonlítását, hanem mert bonyolítja az adatgyűjtést és sokszor nem teszi lehetővé a betegek egységes besorolását sem [160].

A veseműködés vizsgálata történhet a vérkép figyelemmel kísérésével, a vizelet vizsgálatával, mely esetében fontos a térfogat, a fajsúly, a vér, a fehérje, a cukor, a ketontest, a nitritürítés és az üledék makroszkópos elemzése, továbbá a vizelet tenyésztéses vizsgálata is szükséges lehet. Egyes kórképek felismerésekor

nélkülözhetetlen a képalkotó eljárások, így a natív hasi röntgen, az ultrahang, az intravénás urográfia, a vesebiopszia, a CT vagy az MRI használata [161]. Fontos szempont, hogy a proteinúria és albuminúria nem csak vesebetegségre utal, de jelentős kardiovaszkuláris rizikófaktor is [162].

2004-ig az AKI definícióját alapvetően a GFR hirtelen kialakuló, hosszantartó csökkenésével, a maradék nitrogén termékek (urea, kreatinin) és nem nitrogén alapú anyagcsere-termékek felhalmozódásával járó állapotromlásra alapozták, amely súlyosbodás esetén együtt járt további metabolikus anyagcsere-zavarok (metabolikus acidózis, hiperkalémia) kialakulásával, a folyadékegyensúly felborulásával és mindez károsan hatott a többi szervrendszerre is [163]. Szívműtött betegek esetén fellépő veseműködési zavarok tisztázására tehát elsősorban a seCr szint és a kreatinin clearance (CrCl) vizsgálatát, a vizelet mennyiségének meghatározását és a vér karbamid nitrogén (blood urea nitrogen /BUN/) szintjének nyomonkövetését tartják alkalmasnak, ezek váltak a leginkább elterjedt vizsgálómódszerekké. Ezek azonban gyermekeknél a véglegesen még ki nem alakult renális rendszer és fejletlen nefronok miatt nem alkalmazhatók megfelelően. További markerek között említhetjük a frakcionált nátrium exkréciót és számos vizsgálat foglalkozik egyéb lehetőségekkel, az utóbbi időkben elsősorban a fehérje biomarkerek kutatása került a középpontba.

A. A jelenleg használatos módszerek

Az időegység alatt termelt vizelet mennyiségének meghatározása a legegyszerűbb és leggyakrabban alkalmazott módszer, amely elfogadható specificitása mellett kisfokú szenzitivitása miatt mégsem nevezhető megbízhatónak [164]. Megjegyzendő, hogy súlyos AKI esetében is előfordulhat a vizeletkiválasztás csökkenésének elmaradása (nonoliguriás AKI), valamint a diuretikumok alkalmazása is zavarhatja a vizsgálat értelmezését.

Bár az AKI definiálása a szívsebészeti tanulmányokban eltérő, a kreatinin szintjének mérése általánosan elfogadott eljárás. A seCr szint fordítottan (azonban nem lineárisan) arányos a GFR-rel, és alkalmas annak megbecsülésére anélkül, hogy a

vizeletet gyűjtenünk kellene, ugyanakkor részbeni tubuláris szekréciója miatt nem kapunk pontos értéket. További, a seCr szint mérését befolyásoló tényezők a nem, a kor, az izomtömeg, az intravaszkuláris volumen, illetve módosíthatja értékét egyidejűleg fellépő májbetegség, láz, izomsérülés vagy tartós immobilizáció. Jelenleg elfogadott evidenciák szerint már a kreatinin szint kisfokú, 25,5 µmol/l (0,3 mg/dl)-es emelkedése is rontja a prognózist vesebetegség esetén [30]. Kortól és nemtől függő normálértéke 55 és 110 µmol/l (0,6-1,2 mg/dl) között változik.

A CrCl-t a GFR becslésére (estimated GRF /eGFR/) használjuk és a következő képlet alapján számolhatjuk ki: CrCl = Ucr*Uvol/seCr (ahol Ucr a vizelet kreatinin koncentrációja, Uvol a vizelet gyűjtés során mért térfogata és seCr a szérum kreatinin koncentrációja). A képlet figyelmen kívül hagyja a kreatinin tubuláris szekrécióját, így túlbecsüli az eredményt. A normálérték kortól és nemtől függően is változik, alsó és felső határa 35 és 170 ml/perc/1,73 m².

Az eGFR meghatározására több képlet is kidolgozásra került. A cél az esetek mindegyikében a vizelet gyűjtésének és a benne lévő kreatinin mérésének kihagyása volt, vagyis ezek a képletek a seCr értékeiből becsülik a GFR-t, figyelembe véve több fontos tényezőt (pl. a beteg korát, nemét, rasszát, stb.). Komoly hibalehetőség lehet a seCr szint segítségével zajló GFR becsléskor a beteg izomtömegének figyelmen kívül hagyása, továbbá kahexiás és májcirrózisban szenvedő betegeknél csak óvatosan alkalmazható. A nemzetközi gyakorlatban a klinikumban jelenleg a következő metódusok terjedtek el legjobban: Cockroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), CKD-EPI, illetve a Mayo Quadratic képlet [165-168].

Gyermekeknél fellépő AKI diagnosztizálására az úgynevezett Schwartz-formula alapján standardizált clearance értékekkel számolunk, mert a seCr abszolút értékei teljesen más jelentőséggel bírhatnak függően attól, hogy milyen korcsoportba tartozik a beteg vagy mekkora a testmérete. A Schwartz-képlet a szérum kreatinin szintje, a beteg magassága és egy korfüggő változó alapján becsüli meg a clearance értéket (estimated CrCl /eCrCl/): eCrCl = [k (változó)*testmagasság (cm)] / seCr (mg/dl).

A vese által kiválasztott és a vérben karbamid formájában levő nitrogén mennyiségéről a BUN (blood urea nitrogen) értéke ad tájékoztatást, melynek mértéke korrelál a vesefunkcióval. Emelkedett mennyisége esetén azotémiáról beszélünk. Normálértéke 2,5-6,5 mmol/l (7-25 mg/dl).

A vese funkciójának másik jellemzője A FE Na (frakcionált nátrium exkréció). A vizelet nátrium és a plazma kreatinin szint szorzatának, valamint a vizelet kreatinin és a plazma nátrium szint szorzatának a hányadosaként számoljuk az értékét: $[(U_{Na}*P_{Cr})/(P_{Na}*U_{Cr})] \times 100$. A FE Na segíthet elkülöníteni az oliguriás állapotok etiológiáját, ugyanis az 1%-osnál kisebb érték prerenális, míg a 2%-ot meghaladó érték renális vesebetegséget valószínűsít [48]. A módszer diuretikum adása mellett nem alkalmazható megfelelően.

Az utóbbi években sok figyelmet kapott a vesefunkció monitorozására használható kis molekulasúlyú proteáz inhibitor fehérje, a cystatin C, melynek meghatározása komoly reményekkel kecsegtet a GFR mérésének alternatívájaként [169]. Tubuláris szekréciója nincs, mindössze filtrációval ürül [170]. Szintjét kevésbé befolyásolják további tényezők a kreatinin esetében jellemző módon és a többi, jelenlegi markerrel szemben már az AKI korai fázisában jelzi a vesefunkció beszűkülését [171].

B. A vese specifikus biomarkerek szerepe a gyermekszívsebészetben

A biomarkereket legmegfelelőbben úgy definiálhatjuk, mint olyan, a szervezetben egyébként is megjelenő természetes vegyületeket, melyek szintje objektíven mérhető és értékelhető a normális biológiai, patológiai, gyógyszerhatásbeli folyamatok vagy terápiás beavatkozások indikátoraként [172]. Az AKI diagnosztikájára ideálisan használható biomarker megjelenése a vesére jellemző, szintje már a sérülés korai szakaszában megemelkedik, nagyfokú specificitással és szenzitivitással bír, olcsón és gyorsan kimutatható, illetve jól korrelál a betegség súlyosságával, vizsgálata pedig tetszőlegesen megismételhető és reprodukálható. Ilyen ideális marker nem létezik, de sok olyan igen, amely a feltételek jelentős részének tökéletesen megfelel.

A vese funkciójában bekövetkező változásokat jelző markerek vizeletből való kimutatása a nefrológia egyik vezető kutatási területe. A kutatási eredmények szerint az AKI korai diagnosztikájára egyes vese specifikus fehérjék jól alkalmazhatók lehetnének. Ezek a markerek az enyhe, reverzibilis, még klinikai tünetekkel sem járó, szövettani eltérést nem mutató vesekárosodást is ki tudják mutatni [173]. Hipoperfúzió és iszkémia hatására a vese proximális tubulussejtjei reagálnak károsodással a legérzékenyebben. Az eddig elterjedt módszerekkel szemben ezek a fehérjék alkalmasak lehetnek az érintett veseszakasz pontos lokalizálására és vizsgálatukkal a sérülés mértéke is pontosabban meghatározható lenne (5. táblázat).

C. A vese specifikus fehérjék típusai

Megkülönböztetjük a vese konstitucionális fehérjéit, melyek károsodás kapcsán szabadulnak fel és kerülnek a keringésbe, illetve azokat a markereket, melyek a vérben keringenek és a vese szívja vissza őket, de károsodás esetén megjelenhetnek a vizeletben.

A kidney injury molecule 1 (KIM 1) a transzmembrán fehérjék családjába tartozik. A proximális tubulus sejtjeiben termelődik és normális veseműködés esetén nem mutatható ki. Mivel az iszkémia során szintje megemelkedik, segítségével jól kimutatható az erre érzékeny proximális tubulussejtek károsodása. Vizeletben mérhető szintje a vesét ért behatás után 12 órával emelkedik meg [174].

A Tamm-Horsfall glikoprotein megjelenése a Henle-kacs vékony felszálló szárának és a disztális kanyarulatos csatornának a sérülésével mutat összefüggést [175].

A neutrofil gelatinase asszociált lipocalin (NGAL) a lipocalin szupercsalád tagja. A veseszöveten kívül alig detektálható másutt az emberi szervezetben, kovalens kötődése specifikus és szintén az AKI korai jelzőjének számít. A nefronokat, különösen a proximális tubulus szakaszát érintő iszkémia esetén nő meg a mennyisége. Állatkísérletes modellekben már az iszkémiás inzultus után három órával kimutatható volt és ezzel a legkorábbi információt nyújtotta a károsodásról [39, 176]. Egy CPB-on

átesett, szívműtött gyermekeket vizsgáló tanulmány eredményei szerint szintje az operáció után két órával 25-szörösére emelkedett [177].

Az N-acetil-béta-D-glukózaminidáz (NAG) a proximális tubulus sejtjeiben megtalálható lizoszomális enzim. A glomerulusokban nagy mérete miatt nem filtrálódik, később nem abszorbeálódik, és nem is szekretálódik. Vizeletben való megjelenése a tubulus sejtjeinek károsodása esetén lehetséges, emiatt szenzitív és korai markere lehet az AKI-nak [178].

A vizeleti glutathion-S-transzferáz (GST)-α és π a proximális és a disztális tubulus sejtjeiben megtalálható enzim. Szintjük emelkedése akár a kreatinin eltérést egy nappal megelőzően is megfigyelhető, így a vesekárosodás korai markerei lehetnek [179].

A neutrális endopeptidáz (NEP) a proximális tubulus sejtjeinek membránjában található tubuláris enzim, melynek a vizeletben való megjelenése korán és érzékenyen mutatja a tubulus károsodását [180].

Az α^1-mikroglobulin egy alacsony molekulasúlyú globuláris fehérje, amely szabadon filtrálódik, majd a tubulusokban reabszorbeálódik. A proximális tubulus sérülése esetén a vizeletben mérhető szintje már a szövettanilag megfigyelhető károsodás megjelenése előtt megemelkedik [180].

A retinol kötő fehérje (retinol binding protein /RBP/) szabadon filtrálódik a glomerulusban és csaknem teljes egészében visszaszívásra kerül a proximális tubulusokban. Mivel kisfokú tubuluskárosodást is jelez, érzékeny jelzője lehet a korai AKI-nak [181].

5. táblázat: az AKI esetén vizsgálható biomarkerek a veseszakasz lokalizációja szerint

Sérülés lokalizációja	**Fehérje marker**
Glomerulus	• Albumin • Transzferrin
Tubuláris fehérjevisszaszívás	• α^1-mikroglobulin • Retinol binding protein
Proximális tubulus	• Kidney injury molecule 1 • Neutrofil gelatinase asszociált lipocalin • α-glutathion-S-transzferáz • N-acetil-béta-D-glukózaminidáz
Henle-kacs – vékony felszálló szár	• Tamm-Horsfall protein
Disztális tubulus	• π-Glutathion-S-transzferáz

D. A biomarkerek diagnosztizálásban betöltött szerepének korlátai

A vesekárosodást jelző fehérjék vizeletbeli megjelenésének mérése bíztató, új fejezetet nyithat a nagy megterhelést jelentő műtéteken áteső, kritikus állapotú betegek, így a gyermekszívsebészeti betegek ellátásában is. Széles körű elterjedésüknek azonban egyelőre számos akadálya van, melyek közül a legfontosabbak [182]:

- a tanulmányok eltérő módon határozták meg a szívműtét utáni AKI stádiumait
- különbözött a vesefunkció konvencionális meghatározása
- a vizsgálatok nagy része kis esetszámmal zajlott
- a tanulmányok heterogén betegpopulációkat vizsgáltak, sokszor a gyermekek mellett szívsebészeti beavatkozásokon átesett felnőttek is szerepeltek bennük
- a vizsgálatok időtartamának skálája széles volt (1 óra-40 nap)
- a vesefunkció hosszú távú követése sokszor nem volt megoldott
- a vizsgálatok egy részében hiányoztak a mortalitásra vonatkozó adatok.

11. Az akut vesekárosodás kategorizálási rendszerei

A. A pRIFLE klasszifikáció

A gyermekek esetében kialakuló akut vesekárosodás definiálásának egyes tanulmányok szerinti sokrétűsége alapvető nehézséget okoz az eredmények összevetését illetően [183, 184]. Ez a jelenség komolyan megnehezíti mind a klinikumban dolgozó gyógyító orvosok mindennapi munkáját, mind a vesekárosodás kutatása kapcsán megjelenő tanulmányok összehasonlításának lehetőségét. Felnőttek esetében az AKI-t általában a RIFLE klasszifikáció szerint osztályozzák (6. táblázat). Az akut vesekárosodás ilyen módon való multidimenzionális osztályozása a 2004-es Acute Dialysis Quality Initiative konszenzus konferencián került kidolgozásra. A RIFLE egy angol kifejezésekből álló mozaikszó, feloldása a következő kategóriákból áll: **R**isk of renal disease, **I**njury to the kidney, **F**ailure of kidney function, **L**oss of kidney function, **E**nd stage kidney disease. A vesekárosodás az első három kategória szerint kerül súlyozásra, a **R**isk a legenyhébb, az **I**njury közepes mértékű, a **F**ailure pedig súlyos károsodást jelez [160]. Ez az osztályozási rendszer felnőtteknél alapvetően a szérum kreatinin szintjének változása alapján sorolja be a vesekárosodást az egyes súlyossági kategóriákba.

Az akut vesekárosodás RIFLE kategóriák szerinti besorolását Akcan-Arikan és munkatársai módosították olyan értelemben, hogy gyermeknél is megfelelően alkalmazhatóvá váljon, így megalkották a gyermek (pediatric /p/) RIFLE klasszifikációt (7. táblázat). A pRIFLE kritériumrendszere a vesefunkció működésének meghatározására nem a szérum kreatinin szintjét használja, hanem a kreatinin clearance csökkenését. További különbség még a felnőtt RIFLE osztályozáshoz képest, hogy a kreatinin clearance értékét és az abból becsült glomerulus filtrációs rátát a gyermekekre adaptált, korábban bemutatott Schwartz-egyenlet szerint számolja, valamint a Failure kategória kritériumai közé tartozik még a CrCl 35 ml/min/1,73m² szint alá süllyedése is [29]. Utóbbi adat fontosságáról a későbbiekben még esik szó.

6. táblázat: felnőtt RIFLE kritériumok

Kategória	Vesefunkció (seCr, GFR)	Vizelet mértéke
***R**isk*	A szérum kreatinin szint a normál érték 1,5-szeresére nő, vagy a GFR 25%-kal csökken	<0,5 ml/tskg/h 6 órán át
***I**njury*	A szérum kreatinin szint a normál érték 2-szeresére nő, vagy a GFR 50%-kal csökken	<0,5 ml/tskg/h 12 órán át
***F**ailure*	A szérum kreatinin szint a normál érték 3-szorosára nő, vagy a GFR 75%-kal csökken, vagy a szérum kreatinin >354 µmol/l, vagy az emelkedés 6 órán belül >44 µmol/l	<0,3 ml/tskg/h 24 órán át, vagy anuria 12 órán keresztül
***L**oss*	A vesefunkció teljes kiesése legalább négy hét erejéig	
***E**SKD*	End Stage Kidney Disease: a vesefunkció teljes kiesése legalább három hónapig	

7. táblázat: gyermek RIFLE kritériumok

Kategória	Vesefunkció (becsült CrCl)	Vizelet mértéke
***R**isk*	A kreatinin clearance 25%-os csökkenése	<0,5 ml/tskg/h 8órán át
***I**njury*	A kreatinin clearance 50%-os csökkenése	<0,5 ml/tskg/h 16 órán át
***F**ailure*	A kreatinin clearance 75%-os csökkenése, vagy **CrCl <35 ml/min/1,73m²**	<0,3 ml/tskg/h 24 órán át, vagy anuria 12 órán keresztül
***L**oss*	A vesefunkció teljes kiesése legalább négy hét erejéig	
***E**SKD*	End Stage Kidney Disease: a vesefunkció teljes kiesése legalább három hónapig	

A RIFLE osztályozás mind a felnőttek, mind a gyerekek esetében a vizeletmennyiség (urine output /UO/) csökkenését is megadja, mint a kategorizálásban meghatározó tényezőt, azonban változó, hogy ezt az egyes centrumokban milyen súllyal veszik figyelembe, előfordulhat, hogy akár nem is számolnak vele. Akcan-Arikan már a 2007-es, meghatározó cikkében utalt rá, hogy gyermekeknél a vizeletmennyiség változásának alárendelt szerepe van az AKI meghatározásában [29].

B. Az AKIN klasszifikáció

Az AKI kategorizálására szolgáló másik, koncepciójában hasonló kritériumrendszert egy nefrológusokból és intenzíves szakorvosokból álló csoport alkotta meg: Acute Kidney Injury Network (AKIN). A kategóriákat szintén a seCr szint normálértéktől való eltérései és a UO csökkenése határozzák meg. A seCr szint változásának a posztoperatív szak első 48 órájában kell megtörténnie (8. táblázat).

8. táblázat: az AKIN kategóriái

Kategória	Vesefunkció /48 órán belül/	Vizelet mértéke
I. *fokozat*	A szérum kreatinin 26,2 µmol/l-rel, vagy az eredetileg mért érték 1,5-1,9-szeresére emelkedik	<0,5 ml/tskg/h 6 órán át
II. *fokozat*	A szérum kreatinin az eredetileg mért érték 2,0-2,9-szeresére emelkedik	<0,5 ml/tskg/h 12 órán át
III. *fokozat*	A szérum kreatinin az eredetileg mért érték több, mint 3,0-szorosára emelkedik; vagy magasabb, mint 354 µmol/l egy akut, legalább 44 µmol/l-es növekedéssel; vagy **vesepótló kezelés megkezdésének szükségessége áll fenn**	<0,3 ml/tskg/h több, mint 24 órán át, vagy anuria több, mint 12 órán át

Az AKIN I. kategóriájában a 0,3 mg/dl-es kreatinin szint emelkedést epidemiológiai vizsgálatok azon adataira hivatkozva hozták meg, melyek szerint ez az az érték, amin felül a mortalitás rizikója jelentős mértékben (akár 80%-kal) emelkedik [30, 32]. Mivel az AKIN osztályozás három súlyossági fokozatot használ (I., II., III.) és elhagyta a RIFLE utolsó két besorolását, ezért a könnyebb összevethetőség érdekében a RIFLE klasszifikáció ezeknek megfelelő első három kategóriájának (Risk, Injury, Failure) tükrében vizsgáltuk ezeket és fordítva. Az AKIN a seCr szintjének változását azért vizsgálja 48 órán belül, mert a 24-48 órás időablakot alkalmazó korábbi tanulmányok eredményei bizonytalanabbak voltak [30, 46]. Létezik vizsgálat, amely szerint bizonyítást nyert, hogy ha a gyermekeknél fellépő AKI nem mutat javulást 48 órán belül, akkor – a felnőtteknél tapasztaltakhoz hasonlóan – a vesepótló kezelés alkalmazása nagyobb esélyű lesz [46]. Szintén fontos megemlíteni a rendszernek azt a jellemzőjét, ami szerint az AKIN besorolás a vesepótló kezelést igénylő betegeket a seCr szint változásuktól függetlenül automatikusan a III. kategóriába sorolja.

C. A KDIGO klasszifikáció

A fent ismertetett RIFLE és AKIN osztályozást egyaránt validálták gyermekekre [29]. A Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) jelenlegi, gyermekkori AKI meghatározására vonatkoztatott ajánlása egyrészt egy mindössze 150 fős, pRIFLE kategorizálást használó, egycentrumú vizsgálaton, másrészt felnőtt adatok extrapolálásán alapul [29]. A KDIGO mindhárom kategóriája az AKIN előbbiekben ismertetett seCr alapú kategóriái szerint sorolja be a betegeket, az egyetlen különbség, hogy a III. kategóriába beletartoznak azok is, akiknek az eCrCl szintje 35 ml/min/1,73 m^2-nél alacsonyabb, mint ahogy ez a pRIFLE Failure kategóriájánál is adott volt. A RIFLE és AKIN besoroláson alapuló felnőtt elemzés elsősorban azért vezetett az egyesített KDIGO ajánlás kidolgozásához, mert az AKIN jelzi bizonyos betegeknél az AKI-t, ahol a RIFLE nem, bár ez csak alacsony rizikójú pácienseknél igaz. A pRIFLE rendszer valamelyest megoldja a fenti problémákat, ezért is meglepő, hogy a KDIGO jelenleg további gyermekgyógyászati téren történő adatelemzés nélkül ajánlja a pRIFLE és AKIN klasszifikáció használatának kombinálását.

Az ismertetett osztályozási rendszereknek akadnak hiányosságaik és gyenge pontjaik. Az egyik ilyen a seCr alapértékének (baseline value) megítélése, ami sokszor eltér az egyes tanulmányokban, ezáltal okozva nehézséget az összehasonlításban [185]. Továbbá a beteg műtét előtti felvételekor rögzített laborértékek, így a veseparaméterek is sokszor hiányosak lehetnek, illetve sokan nem is ehhez viszonyítják a változást, hanem egy előre rögzített normál értéket vesznek alapul, vagy épp egy később mért értékekből kalkulálnak vissza [186, 187]. Nehézséget jelent az is, hogy kizárólag a seCr változásának vizsgálata nem mindig korrelál megfelelően a vesekárosodással, melynek egyik fő oka folyadékegyensúly változása, a folyadéktúltöltés miatti hemodilúció-eltérésben keresendő [188, 189]. Pickering és munkatársai vizsgálatukban bebizonyították, hogy a kiemelkedő seCr-változás nélküli GFR-csökkenés is jelentős biomarker szint-emelkedéssel és akár a mortalitása ráta növekedésével járhat [190]. Ahogy ismertettük, az egyes osztályozási rendszerek a vizeletmennyiség változásának méréséhez akár 6, 8, vagy 16 óránként történő meghatározást is igényelnek. Tekintettel arra, hogy a kórházi osztályokon a UO adatai általában 12 és 24 óránként kerülnek rögzítésre, a fenti adatok gyakran hiányoznak és ez komoly nehézséget okozhat a vesekárosodás diagnosztikájában [191]. Mivel a seCr szintje nagyban függ az aktuális izomtömegtől, a jelentős izomtömeg-csökkenéssel járó állapotokban – mint amilyen az elhúzódó intenzív osztályos tartózkodás is lehet – bizonytalanságok lehetnek a laboreredményekben [29].

A leírtakból jól átlátható, hogy ha az akut vesekárosodás szempontjából vizsgáljuk beteg gyermekek egy heterogén csoportját, nincsen olyan standardizált, széles körben elfogadott besorolás, amely valóban jól használható lenne a szakemberek számára. A probléma megoldására és az egységes szemlélet kialakítására Zappitelli és munkacsoportja tette meg az első lépéseket az eddigi klasszifikációk analízise és a különféle kritériumrendszerek összehasonlítása által. Az ő eredményeik azt mutatták, hogy a becsült CrCl értékének változása a jelenlegi paraméterek legérzékenyebbike, mivel az enyhe fokú vesekárosodásban is hasznosnak bizonyul, emellett pedig kihangsúlyozták a renális biomerkerek és a vizeletvizsgálat kapcsán használható biomarkerek mindennapi használatba való bevonásának szükségességét. Véleményük szerint ezek alapját képezhetnék egy standard klasszifikáció megalkotásának [184].

IV. CÉLKITŰZÉSEK

A bevezetésben bemutatott biomarkerek rutinszerű magyarországi alkalmazása várat magára, egyelőre inkább elméleti tudományos jelentőségük van. Ezzel együtt a jelenlegi rutin gyakorlatban széles körben használt, de ennek ellenére további validációra és standardizációra váró diagnosztikai lehetőségek a klinikusok számára nem láthatók át kellően. A klasszifikációk egységesítésének nemzetközi téren is meglévő igényét követve munkacsoportunk a gyermekszívsebészet terén igyekezett megtalálni a vesekárosodás diagnózisának legmegfelelőbb módját. Jelen dolgozat megírásának és az elmúlt évek részletes adatgyűjtésének célja, hogy segítsen egységessé tenni a vesekárosodás definícióját gyermek betegek esetében, mivel van olyan áttekintés, ahol 28 tanulmányt megvizsgálva sem találtak kettő olyat, ahol azonos módon került volna definiálásra a a vesekárosodás [192]. A vesefunkció meghatározása kritikus állapotú betegek esetében és még inkább gyermekeknél, bonyolult feladat. A probléma megoldására dolgozta ki az Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Working Group a már ismertetett RIFLE osztályozást, a vesekárosodás egy olyan, konszenzus alapú, evidence-based megítélését, amely a kreatinin clearance és a vizeletmennyiség alapértéktől való eltérése alapján sorolja be a betegeket [160]. Később ezt kritikus állapotban levő gyerekeken fejlesztették tovább és alkották meg a mostani pRIFLE kritériumrendszert [29]. Mostanában népszerű egy másik klasszifikációs rendszer, az Acute Kidney Injury Network (AKIN) is, mivel ez a besorolás a szérum kreatinin alapértéktől való eltérése alapján dolgozik, vagyis használata esetén nem szükséges CrCl-t számolni. Összességében tehát a vesekárosodás definiálása jelenleg heterogénnek mondható [184, 193]. Szükséges és sürgető lenne a kérdésben egy olyan, konszenzuson alapuló homogén osztályozás létrehozása, amely segíthetné a diagnózis felállítását és súlyosságának megítélését. Munkánk során a lehetőségeket megvizsgálva olyan megoldást kerestünk, amellyel vissza tudjuk szorítani a vese eredetű szövődményeket a gyermekszívsebészeti beavatkozásokat követően, mivel ez egyelőre az egyik legsúlyosabb problémáját jelenti a szakterület hazai intézményének is.

Vizsgálatunk egyik alapcélja volt, hogy a szívműtött beteg gyermekeket egy nagy esetszámú, retrospektív, kohort vizsgálatban, őket két párhuzamosan homogén

csoportra osztva kövessük, a posztoperatív morbiditási és mortalitási változóikat pedig aszerint elemezzük, hogy a beteg gyermek szenvedett-e el AKI-t a hospitalizáció során, vagy nem. A kórállapot fennállását a pRIFLE kategorizálás szerint ítéltük meg, elemezve, hogy a gyermekekre módosított módszer alkalmas-e a besorolásra. Fontosnak láttuk, hogy a vizsgálatunkban a propensity score matching-et, mint újnak nevezhető, de egyre szélesebb körben használt statisztikai módszert alkalmazzuk a beteg- és kontroll csoport közötti különbségek kiküszöbölésére. Vizsgáltuk továbbá a vesekárosodás és a további posztoperatív szövődmények kapcsolatát a fenti populációban.

Másik fontos célunk volt, hogy összehasonlítsuk a három, jelenleg legszélesebb körben alkalmazott vesekárosodást kategorizáló rendszer (pRIFLE, AKIN és KDIGO) használhatóságát egy gyermekszívsebészeti populáció kapcsán. Feltételezésünk volt, hogy a validált és előzetesen standardizált pRIFLE rendszer szolgáltatja a legpontosabb eredményt az AKI korai fázisban való detektálásában. A validált pRIFLE kritériumokat nagyszámú gyermekszívsebészeti beteg adatainak vesekárosodás szerinti besorolására felhasználva korábban saját kutatásunk alapján azt találtuk, hogy az akut vesekárosodás összefüggést mutat bizonyos morbiditási mutatók növekedésével és egy osztály erőforrás-kihasználásának növekedésével [194]. A mostani vizsgálatban összehasonlítottuk a pRIFLE, AKIN és KDIGO kritériumrendszert a gyermekszívsebészeti beavatkozást követő akut vesekárosodás diagnosztikájára és kísérletet tettünk annak megállapítására, hogy melyik közülük a leghasznosabb a kimenetel életkor szerinti előrejelzésére.

A vesekárosodás szívműtött gyermekek esetében történő rizikóbecslésének továbbfejlesztése a jövőben jelentősen javíthatja a betegség korai felismerését és ezáltal a betegek adekvát kezelését. Ezért is kiemelten fontos a legmegfelelőbb osztályozási rendszer megalkotása.

V. MÓDSZEREK

A. Adatgyűjtési módszereink általános bemutatása

Prospektív módon gyűjtött, konszekutív adatbázisunkban CPB támogatásával 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 szükség volt 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 és az intézetből való elbocsájtáskor megírt zárójelentésekből származnak. A fenti adatok felhasználásával egy konszekutív, prospektív adatbázist hoztunk létre. Az adatbázis 250 változót tartalmaz, úgymint demográfiai adatokat, komorbiditási adatokat, sebészeti adatokat, transzfúziós értékeket, inotróp gyógyszerek dózisértékeit, laborparamétereket és további peri- és posztoperatív jellemzőket.

Az altatás során a következő gyógyszerek kerültek alkalmazásra: fentanyl, midazolam, propofol, pancuronium; az inhalációs altatószerek közül sevoflurane-t, vagy isoflurane-t használtunk. A membrán oxigenátor feltöltő folyadéka krisztalloid és kolloid oldatok keveréke volt. Ha szükséges volt mannitolt, albumint vagy vérkészítményt adtunk a szív-tüdő motorba, melynek beállításai során az áramlás aránya 2,0-2,4 l/m² között váltakozott. A hipotermia mélységét a különböző műtétek előírásai szerint határoztuk meg a szükséges módon. A miokardium védelmére anterográd, szakaszosan adagolt, hideg kardioplégiás oldatot használtunk. Alvadásgátlásra frakcionálatlan heparin 300-400 IU/tskg-os dózisait adtuk a betegeknek az aktivált

alvadási idő (activated clotting time /ACT/) függvényében, amelynek célértéke 480 másodperc volt. A CPB alkalmazásának befejeztével a heparin hatását protamin-szulfát 1:1 arányban való adásával szüntettük meg.

Vérkészítmény adásakor a következők szerint vettük figyelembe a gyermek korát, súlyát és hematokrit szinjét: transzfúzióra került sor CPB alatt 30%-os htk értéknél újszülöttek esetében, 25%-nál ha 5-10 kg közötti csecsemőkről volt szó, a 10 kg feletti gyermekeket 20%-os htk szint alatt kezdtük transzfundálni. Ezek az értékek 5 százalékkal magasabbak voltak a CPB leállítását követően. Vérkészítményt adtunk akkor is, ha a kórjelek hipoxiára utaltak. Az műtét során vörösvértest koncentrátumot, utána pedig szükség esetén friss fagyasztott plazmát és trombocita koncentrátumot alkalmaztunk [127].

B. Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery

A szívsebészeti műtéteket komplexitásuk szerint az úgynevezett RACHS metodika alapján kategorizáltuk. A RACHS egy mozaikszó, feloldva a gyermek szívműtétek kockázati korrekcióját határozza meg: **R**isk **A**djustment for **C**ongenital **H**eart **S**urgery. Ezt a beosztást egy 11 tagból álló nemzetközi bizottság határozta meg, mely gyermekszívsebészekből és gyermekkardiológusokból állt. A fenti szakemberek egy konszenzus alapú kutatás kapcsán hat különböző kategóriába sorolták a gyermekszívműtét típusokat azok súlyossága és komplexitása alapján, melyhez a kórházon belüli mortalitást vették alapul. A módszer a megközelítőleg azonos várható halálozással járó beavatkozásokat hat különböző csoportba sorolja. Az egyes csoportba kerülő beavatkozások az előrelátható legkisebb mortalitással bírnak, míg a hatos csoportba soroljuk a legnagyobb eséllyel halálozással járó beavatkozásokat (9. táblázat) [195, 196].

9. táblázat: az egyes RACHS kategóriáknak megfelelő műtéttípusok [195]

Kategória	**Műtéttípusok**
Risk 1	ASD-zárás, aortopexia, PDA-zárás (kor >30 nap), coarctatio (kor >30 nap), részlegesen rendellenes tüdővéna beszájadzás
Risk 2	aorta valvulotómia/valvuloplasztika (kor >30 nap), szubaortikus sztenózis rezekció, pulmonális valvulotómia/valvuloplasztika, pulmonális billentyű csere, jobb kamra infundibulektómia, pulmonális kiáramlás nagyobbítás, koronária artéria fisztula korrekció, primum típusú ASD vagy VSD korrekció, VSD zárás pulmonális valvulotómiával/infundibuláris rezekcióval, VSD zárás és pulmonális artéria beszűkítés, nem specifikus sövényhiány korrekció, Fallot-tetralógia teljes korrekciója, teljesen rendellenes tüdővének korrekciója (kor >30 nap), Glenn-sönt műtét, vaszkuláris ring műtét, aortopulmonális ablak korrekció, coarctatio (kor ≤30 nap), pulmonális artéria sztenózis, pulmonális artéria átmetszés, közös pitvar zárás, bal kamra-jobb pitvar sönt
Risk 3	aorta billentyű csere, Ross-műtét, bal kamra kiáramlás-foltplasztika, ventrikulotómia, aortoplasztika, mitrális valvulotómia/valvuloplasztika, mitrális billentyű csere, trikuszpidális billentyű kimetszés, trikuszpidális valvulotómia/valvuloplasztika, trikuszpidális billentyű csere, trikuszpidális billentyű repozícionálás Ebstein-anomália esetén (kor >30 nap), rendellenes koronária artéria korrekció intrapulmonális tunnel nélkül, rendellenes koronária artéria korrekció intrapulmonális tunnellel (Takeuchi), aorta/pulmonális billentyűtasak zárás, jobb kamra-pulmonális artéria áthidalás konduittal, bal kamra-pulmonális artéria áthidalás konduittal, kettős kiáramlású jobb kamra korrekció jobb kamrai obstrukcióval/anélkül, Fontan-műtét, részleges/teljes pitvar-kamrai összeköttetés korrekció billentyű cserével/anélkül, pulmonális artéria szűkítés, Fallot-tetralógia korrekció pulmonális atréziával, cor triatriatum korrekció, Blalock–Taussig-sönt, pitvari switch-műtét, artériás switch-műtét, rendellenes pulmonális artéria áthelyezése, annuloplasztika, coarctatio korrekciója VSD zárással, intrakardiális tumor kimetszés
Risk 4	aorta valvulotómia/valvuloplasztika (kor ≤30 nap), Konno-műtét, komplex-egykamrás szív korrekció VSD megnagyobbításával, teljesen rendellenes tüdővének korrekciója (kor ≤30 nap), pitvari sövénykimetszés, nagyér-transzpozíció VSD és szubpulmonális sztenózis korrekcióval (Rastelli-műtét), pitvari switch-műtét VSD zárással, pitvari switch-műtét szubpulmonális sztenózis korrekcióval, artériás switch-műtét a pulmonális artéria szűkítésének feloldásával, artériás switch-műtét VSD zárással, artériás switch-műtét szubpulmonális sztenózis korrekcióval, truncus arteriosus korrekció, hipopláziás/megszakított aortaív korrekció VSD zárása nélkül, hipopláziás/megszakított aortaív korrekció VSD zárásával, graft-beültetés aortaíven, Fallot-tetralógia és pulmonális atrézia unifokalizációja, double switch-műtét
Risk 5	trikuszpidális billentyű repozícionálása Ebstein-anomália esetén (kor ≤30 nap), truncus arteriosus/megszakított aortaív korrekciója
Risk 6	hipopláziás bal kamra-szindróma korrekciójának első szakasza (Norwood-műtét), nem hipopláziás bal kamra szindrómához kapcsolódó szívhibák korrekciójának első szakasza, Damus-Kaye-Stansel-műtét

C. Az egyes szövődmények definíciói

A kumulatív inotróp indexet a Wernovsky képlet alapján számoltuk. A módszert a milrinon megjelenése után dolgozták ki és a következőképpen súlyozza a különböző inotróp gyógyszereket: dopamin (µg/tskg/min) = dobutamine (µg/tskg/min) = 100 x adrenalin (µg/tskg/min) = 100 x noradrenalin (µg/tskg/min) = 20 x milrinon (µg/tskg/min) [112]. A LOS azonosításához az alábbi klinikai változók fellépése volt szükséges: hepatomegália, oliguria, tachikardia, a szisztolés vérnyomás 80 Hgmm alá süllyedése, valamint a bázistöbblet -4 alatti, vagy a laktát 2 mmol/l–nél magasabb, két egymást követő artériás vérből kapott értéke. Pulmonális elégtelenségként kizárólag a nonvaszkuláris és nonszeptikus oxigenizációs problémákat (atelektázia, pneumothorax, chylothorax és rekeszbénulás) soroltuk be. Súlyos infekció feltételeként szepszis megjelenését, mély mellkasi sebfertőzés jelenlétét vagy pozitív hemokultúra előfordulását vettük alapul. Mortalitásként a kórházi, intenzív osztályra való megérkezést követő halálozást értettük. A vesepótló kezelés a peritoneális vagy hemodialízis alkalmazását jelentette. Az adatbázisunkban szereplő adatokat aneszteziológus és kardiológus szakorvosok méréseiből gyűjtöttük.

D. A becsült kreatinin clearance meghatározása

Vizsgálatunk első részében a végpont az AKI megjelenése volt. Az AKI megállapítása a pRIFLE kategóriák szerint történt [29]. Az becsült kreatinin clearance számításához a már ismertetett Schwartz formulát használtuk [197]:

$$\text{eCrCl (ml/min/1,73m2)}: \quad \frac{[k] \times [\text{testmagasság (cm)}]}{\text{plazma kreatinin (mg/dl)}}$$

A fenti képletben a k változó értéke 0,55 volt, kivéve az egy évnél fiatalabb csecsemőket, akiknél 0,45-ös és a 12 évnél idősebb fiú gyerekeket, akiknél 0,7-es értéket vettünk alapul a számolásnál. A gyermekek normál GFR értékeit a 10. táblázat

tartalmazza. A kategóriák szerinti csoportosítás során mind az eCrCl, mind a vizeletmennyiség egymással nem kombinált kritériumait figyelembe vettük.

10. táblázat: korfüggő GFR-normálértékek ml/min/1,73m²- ben

Kor (nem)	***Átlagos GFR ± SD***
1 hétnél fiatalabb (fiú, lány)	40.6 ± 14.8
2-8 hetes (fiú, lány)	65.8 ± 24.8
8 hétnél idősebb (fiú, lány)	95.7 ± 21.7
2-12 éves (fiú, lány)	133.0 ± 27.0
12 évnél idősebb (fiú)	140.0 ± 30.0
12 évnél idősebb (lány)	126.0 ± 22.0

E. Statisztikai módszereinkről általában

Adatbázisunkban a következők szerint soroltuk a változókat öt csoportba: kardiológus által meghatározott pre- és posztoperatív adatok, sebészi adatok, aneszteziológiai adatok, valamint egy intenzív terápiás szakorvos konszekutívan dokumentált változói. 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 (interquartile range /IQR/) tüntettük fel. A hiányos adatokkal bíró betegeket – különös tekintettel a kiindulási változókra és a klinikai eredményekre – kizártuk a vizsgálatunkból.

Az AKI-s és nem AKI-s betegek összehasonlításakor kategorikus változók esetén a p értéket kétoldalú khi-négyzet, vagy Fisher-próbával számoltuk. Khi-négyzet próba segítségével szignifikanciapróbánk esetén dönteni tudunk a nullhipotézis vagy az alternatív hipotézis mellett, diszkrét változók esetén pedig el tudjuk dönteni, hogy két

változó független-e egymástól, vagy sem. A teszt segítségével vizsgálni tudjuk, hogy a mért kétdimenziós eloszlás milyen távol van a kiszámított független kétdimenziós eloszlástól és így megtudhatjuk, hogy különbözőnek tekinthető-e két adott csoport a vizsgált szempont szerint. A Fisher-próba a függetlenség és homogenitás vizsgálatára alkalmazható olyan eljárás, amellyel a khi-négyzet helyettesíthető kisebb elemszámú vizsgálat esetén. A Fisher-féle egzakt teszt a tesztstatisztika null-eloszlását kombinatorikus módszerekkel, egzaktan állapítja meg bármely elemszám mellett, így a kapott statisztikai döntés minden elemszám mellett korrekt lesz.

Folyamatos változók esetén t-tesztet vagy Wilcoxon rangösszeg-tesztet alkalmaztunk statisztikai módszerként. A kétmintás t-próba segítségével azt tudjuk megvizsgálni, hogy két különböző mintában egy-egy valószínűségi változó átlagai egymástól különböznek-e szignifikánsan. A próba alkalmazásának feltétele, hogy a vizsgált valószínűségi változók normális eloszlásúak legyenek, szórásaik megegyezzenek és függetlenek legyenek. A Wilcoxon-próba egy olyan nemparaméteres próba, amely esetén a nullhipotézisünk az, hogy a medián értéke egy adott szám. A próba alkalmazhatóságához tudnunk, vagy feltételeznünk kell, hogy a vizsgált eloszlás szimmetrikus. Mintánk elemei rangot kapnak és vizsgálatunkban az összes negatív és pozitív rangot hasonlítjuk össze. Az eljárás maga abban áll egész pontosan, hogy a nullhipotézisben szereplő, a mediántól eltérő adatokat a mediántól való távolságuk szerint látjuk el ranggal és külön-külön adjuk össze a medián alatti és feletti rangokat. A Bonferroni-korrekcióval való kiegészítés esetén a módszer korrekciói azon alapulnak, hogy az első fajta hibát csak akkor követhetjük el, ha elvetjük a nullhipotézist (hiszen az első fajta hiba épp annak a valószínűsége, hogy tévesen vetjük el a nullhipotézist). A viszonyítási alap így tehát nem az összes összehasonlítás, hanem közülük csak azoknak a száma, amelyeket majd szignifikánsnak találunk. A Bonferroni-korrekció főként kevés számú összehasonlítás esetén alkalmazható, mert nagyon sok összehasonlítás esetén túlságosan konzervatívvá válik, vagyis nem mutat ki valós különbségeket.

A három besorolási rendszer (pRIFLE, AKIN, KDIGO) összefüggéseit a mortalitás tükrében egyváltozós analízissel vizsgáltuk. Az egyváltozós eloszlás esetén azt vizsgáljuk, hogy hogyan oszlanak meg az adatok egyetlen változó szerint. Az elemzés célja valamely kiválasztott változó vizsgálata, függetlenül a többi változó értékétől. A módszer mérőszámainak ismertetésével bizonyos szempontokra, illetve változókra adott válaszok összességét mutatja meg. Kategoriális változók vizsgálata esetén segítségével meg tudjuk mondani, hogy az egyes meghatározott kategóriákba hányan kerültek bele, továbbá hogy egy adott kategóriát az összes vizsgált elem hány százaléka tesz ki. Folytonos változóknál az összes elem vizsgálatából adódó számtani átlagot és szórást tudjuk megmondani.

Receiver operating characteristic (ROC) elemzéssel és az area under curve (AUC) számolásával állapítottuk meg, hogy a pRIFLE, illetve az AKIN besorolás különböző életkorban milyen mértékben képes a mortalitási és dialízisre való hajlam becslésére. Az ROC elemzéssel egyrészt a diagnosztikai tesztek hatékonyságáról kapunk információt, másrészt jó összehasonlításra ad alkalmat egy ábrán, ha egy betegség diagnosztizálására többféle diagnosztikai lehetőség is rendelkezésre áll. A diagnosztikai hatékonyság megítéléséhez beteg és kontroll (vagyis a vizsgált betegségben nem szenvedő) csoportokban vizsgáljuk a teszt eredményeit és állapítjuk meg, hogy az pozitív vagy negatív-e. Az ROC-görbe az 1-diagnosztikai specificitás [valódi negatív/(tévesen pozitív+valódi negatív)] függvényében az egyes diagnosztikai határértékek alapján fejezi ki a diagnosztikai szenzitivitást [valódi pozitív/(valódi pozitív+tévesen negatív)]. Valódi negatív azaz egészséges, akinél a vizsgálat eredménye nem kóros. Valódi pozitív az a beteg, akinél a vizsgálat eredménye kóros értéket mutat. Tévesen negatív az a beteg, akinél a vizsgálat eredménye nem kóros. Tévesen pozitív az az egészséges, akinél a vizsgálat eredménye kóros értéket mutat. A diagnosztikai hatékonyság annál a tesztnél a legjobb, amelynek a diagnosztikai szenzitivitása és a diagnosztikai specificitása is a legjobb, ekkor az ROC-görbe az egységnégyzet bal felső sarkából a jobb felsőbe tart. Ez az ideális teszteredmény, mivel a betegek és az egészségesek eredményei között nincs átfedés, vagyis nincsenek tévesen pozitív vagy tévesen negatív eredmények. Ha egy betegség diagnosztizálásához több vizsgálat is rendelkezésre áll, akkor ezek ROC-görbéi egy ábrán jeleníthetők meg, ami lehetővé

teszi összehasonlításukat. Ezt az összehasonlítást segíti elő a ROC görbe alatti terület kiszámítása (AUC). Ha a terület maximális (=1), akkor a betegek és az egészségesek a vizsgálati eredményeik alapján teljesen elkülönülnek.

F. A propensity score matching bemutatása

A módszer lényege, hogy használatával két, a vizsgálni kívánt változó (jelen esetben az akut vesekárosodás) szempontjából különböző, de egyéb tulajdonságaikban nagymértékben megegyező egyedekből álló, klinikailag ésszerű és szignifikáns összefüggéseket mutató pre-, intra- és posztoperatív változók szempontjából homogén betegcsoportot, vagyis ezáltal egy statisztikailag balanszírozott rendszert hozunk létre [198]. A kiindulási adatokat illetve jelentős volt a különbség az AKI-t elszenvedő és az AKI-val nem bíró csoprtok között, ezért több fontos változó tekintetében nem tudtunk megfelelő összehasonlítást végezni. A felvázolt probléma kiküszöbölésére, a különbségek és a hibás eredmények minimalizálására a propensity score modellt alkalmaztuk vizsgálatunkban.

A propensity score matching, más néven kiegyenlítő pontszám analízis szerinti adatbázisunkat többváltozós logisztikus regresszió alkalmazásával hoztuk létre. A logisztikus regressziós vizsgálat egy, a valószínűségi eloszláson alapuló számítást hajt végre. A végeredmény az esély-arány, vagyis az odds ratio (OR), amely ahogy neve is mutatja, két esély (odds) aránya. Az esélyt külön-külön kiszámítja a módszer akkor, ha egy bizonyos feltétel fennáll, illetve nem áll fenn és végül a két esély arányát adja meg. A logisztikus regresszió nem feltételez linearitást a függő és a független változók között, nem követeli meg a normális eloszlást és általában korlátozó feltétele van. Azonban fontos követelmény, hogy a megfigyelések legyenek függetlenek és a független változók lineárisan utaljanak a függő változóra. Ebben az új rendszerben az AKI kéttagú, függő változóként jelent meg. A további, az AKI megjelenésével összefüggésben levő információk prediktív változókként szerepeltek ebben a módszerben. A fent ismertetett statisztikai modell megbízhatóságának és prediktív képességének bizonyítása érdekében végzett számításoknál a modellek megkülönböztetésére c-indexet, kalibrációjukhoz Hosmer-Lemeshow-tesztet

alkalmaztunk. Utóbbi azt a nullhipotézist vizsgálja, hogy az algoritmus hatékonyan választja-e szét a két adott csoportot, vagyis minél nagyobb a Hosmer-Lemeshow szignifikanciája, annál jobb a modell illeszkedése. Minden egyes beteg propensity score-jának számításához a propensity score derivációs modellt alkalmaztuk.

Az így eredeztetett értékeket használva hozzárendeltünk minden egyes AKI-s beteghez egy, a rendszerben vizsgált tulajdonságait illetően leginkább hozzá illő kontroll beteget, akinél nem diagnosztizáltak AKI-t. A hozzárendelés során az 5→1 computerized greedy logaritmust használtuk, vagyis az első körben az adott AKI-s beteghez olyan kontroll pácienst csatoltunk, akinek a propensity értéke öt számjegyben azonos volt. Akiknél ez nem állt fenn, azokhoz következő körben négy számjegy azonosságban rendeltünk beteget és ezt így folytattuk tovább adott esetben egészen az egy számjegy-azonosságig.

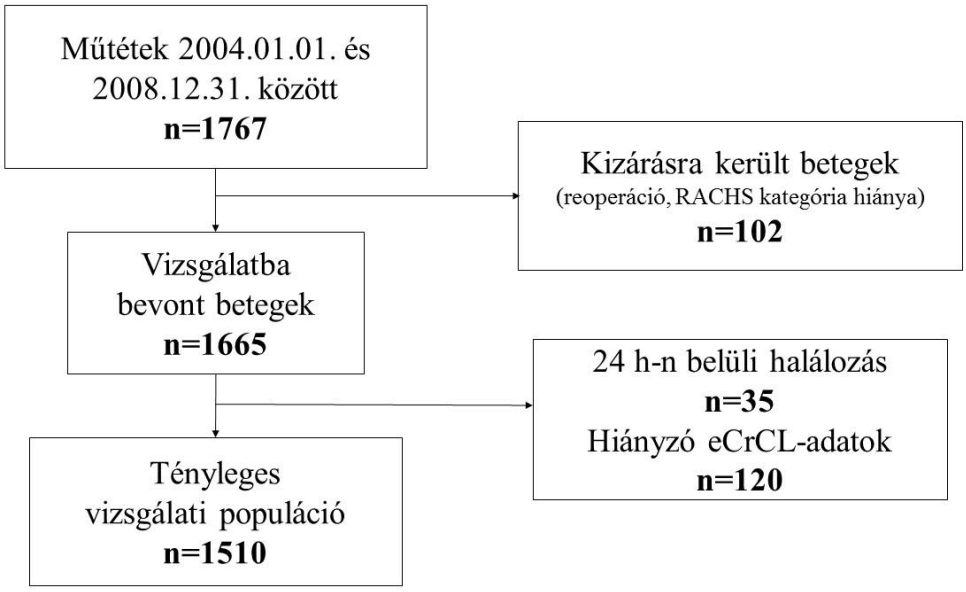
A fenti rendszer szerint párokba rendszerezett veseelégtelen és kontroll betegek adatait folyamatos változók esetén a korábban ismertetett páros t-próbával és Wilcoxon-féle signed rank teszttel, míg kategorikus változóknál McNemar-féle teszttel hasonlítottuk össze. A McNemar-próba kategorizált változók eloszlását vizsgálja egy csoportban, vagy két összetartozó csoportban. A McNemar-próbát olyankor érdemes használni, ha egy kísérleti beavatkozás hatására vagyunk kíváncsiak, vagyis ugyanazokkal a személyekkel veszünk fel adatokat a beavatkozás előtt és után, majd megvizsgáljuk, hogy jelentősen változott-e a személyek reakciója a beavatkozás hatására, vagyis különbözik-e az eloszlásuk.

Az ismertetett módszert alkalmazva 325 AKI-s beteghez 325 olyan nem AKI-s kontroll beteget rendeltünk, akik a vizsgált változók szempontjából nem mutattak szignifikáns különbséget, vagyis 325, egymással kiválóan illeszkedő, jól összehasonlítható betegpárt alkottak. Így az adatok különbözőségének esetleges zavaró hatásától mentesen vizsgálhattuk meg a szövődmények gyakoriságát a beteg és a kontroll csoport között. A prediktív változókat a GOKI Gyermekszívsebészetének általunk felépített adatbázisából nyertük, mely tartalmazta az 1510 vizsgált beteg minden egyes, releváns változóját. Korábban végeztünk már hasonló koncepció szerint

felépített kutatómunkát az intézetben, így metodikánkat ebben az esetben is ennek megfelelően építettük fel [194, 199]. Kutatásunk során az SPSS 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) és R statistical environment (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) statisztikai szoftvereket használtuk és általában a 0,05-nél kisebb p érték esetén mondtuk ki a statisztikailag szignifikáns összefüggés tényét (ahol ez eltért, külön feltüntettük a szignifikancia szintjét).

1. A pRIFLE kritériumok és a szövődmények vizsgálata

A vizsgált időszak alatt (2004.01.01.-2008.12.31.) 1767 gyermekszívsebészeti beavatkozás történt az intézetünkben, ezek közül 102 feldolgozása nem történt meg, mivel ezek be nem kategorizálható műtétek, vagy reoperációk voltak. Tehát azoknál a betegeknél, akiket a hospitalizációjuk alatt többször is meg kellett operálni, csak az első műtét adatait vettük alapul az analízishez. A RACHS kategóriába be nem sorolható, az elhunyt és a számunkra meghatározó adatok tekintetében hiányossággal bíró betegeket eltávolítva az adatbázisunkból végül 1510 gyermek változói segítségével végeztük a statisztikai számításokat (6. ábra).



6. ábra: a vizsgált populáció alakulása, a vizsgálatból kizárt betegek – pRIFLE analízis

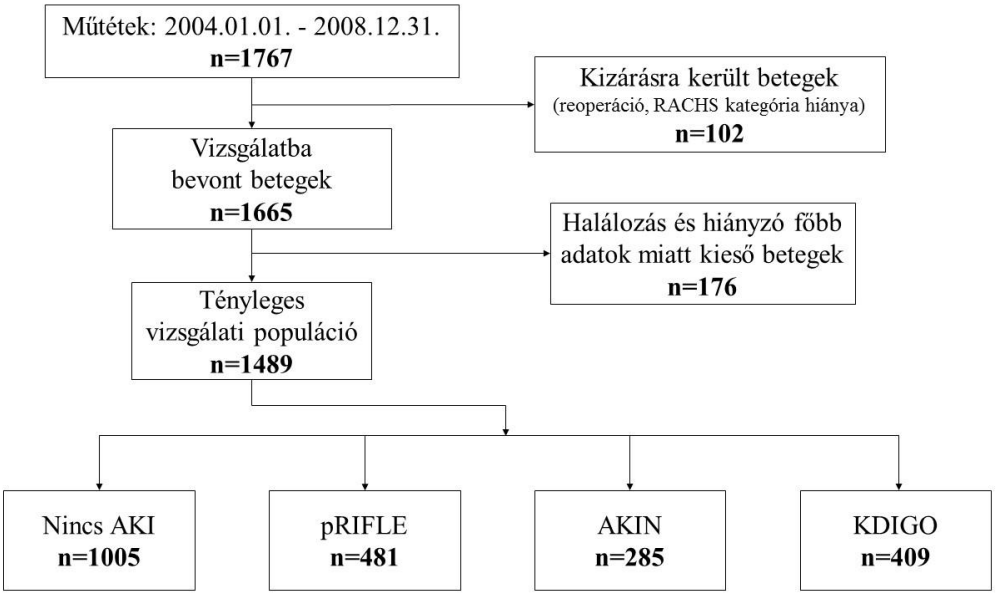
Minden vizsgált betegnél rendelkeztünk a becsült kreatinin clearance és vizelet mennyiség adatokkal és ezeknek megfelelően soroltuk be őket a releváns pRIFLE kategóriákba, amennyiben átlépték az adott kategória által támasztott határértékeket. Besorolásunkban vagy az eCrCl, vagy az UO számítását vettük alapul, de nem kombináltuk a kettőt a pRIFLE klasszifikáció során.

- A Risk kategóriába soroltuk a beteget, ha esetében az eCrCl 25%-os csökkenést mutatott, vagy az UO legalább 8 órán át kevesebb volt, mint 0,5 ml/kg/óra.
- Az Injury kategóriába soroltuk a beteget, ha esetében az eCrCl 50%-os csökkenést mutatott, vagy az UO legalább 16 órán át kevesebb volt, mint 0,5 ml/kg/óra.
- A Failure kategóriába soroltuk a beteget, ha esetében az eCrCl 75%-os csökkenést mutatott, vagy értéke alacsonyabb volt, mint 35 ml/perc/1,73 m^2. Akkor is ebbe a kategóriába tartozott a beteg, ha esetében az UO legalább 24 órán át kevesebb volt, mint 0,3 ml/kg/óra, vagy minimum 24 órán át tartó anuria állt fenn.

A három pRIFLE kategória és az egyes morbiditási kategóriák (LOS, pulmonális, infektív, 72 óránál hosszabb lélegeztetés, RRT, ICU-tartózkodás hossza) és a mortalitás közötti nem korrigált kapcsolat számításához Wilcoxon-próbát használtuk.

2. A pRIFLE-AKIN-KDIGO osztályozások összehasonlítása

A vizsgált populáció és az egyes besorolások szerinti AKI-csoportokban szereplő gyerekek száma a 7. ábrán látható. A vizsgált időszakban 1665 műtét kapcsán nyertünk adatot. 155 beteget (9.3%) azért kellett kizárnunk a vizsgálatból, mert esetükben hiányzó veseparaméterek miatt az eCrCl nem volt kiszámítható, másik 21 beteget (1.3%) pedig további meghatározó változók hiánya miatt távolítottunk el a rendszerből. A fennmaradó 1489 beteget a lent ismertetett kritériumok szerint soroltuk be a három klasszifikáció alapján, a negyedik csoportot pedig a vesekárosodás szerint egyik kritériumrendszer által sem besorolt betegek alkották.



7. ábra: a betegek eloszlása az osztályozások összehasonlítása kapcsán

A pRIFLE klasszifikáció a következők szerint történt ebben a vizsgálatban:

- A Risk kategóriába soroltuk a gyerekeket, akiknél az eCrCl 25%-kal csökkent.
- A Injury kategóriába soroltuk a gyerekeket, akiknél az eCrCl 50%-kal csökkent.
- A Failure kategóriába soroltuk a gyerekeket, akiknél az eCrCl 75%-kal csökkent vagy alacsonyabb volt, mint 35 ml/min/1,73 m^2.

Az AKIN osztályozás kategóriáinak kritériumai az alábbiak voltak:

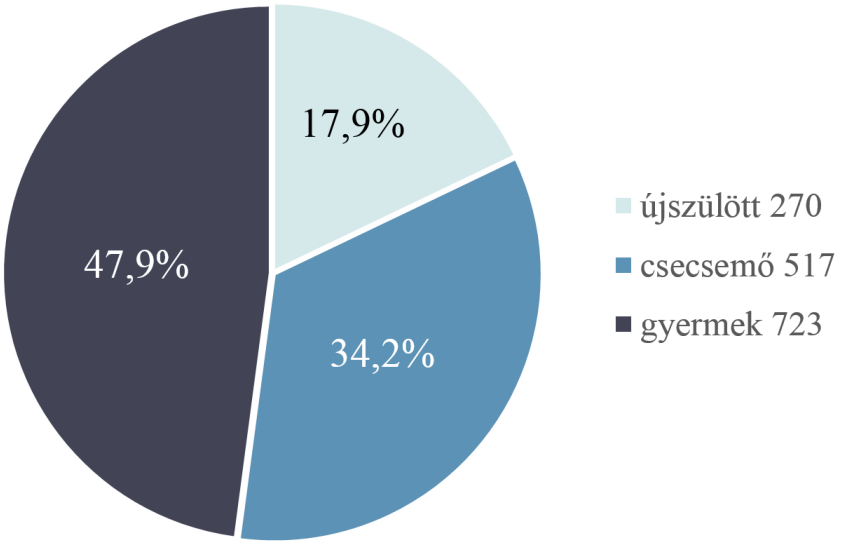
- I. kategória: azok a betegek, akiknek a seCr szintje 48 órán belül 0,3 mg/dl-rel vagy 150-200%-kal emelkedett a preoperatív (műtét előtt 24 órával mért) értékhez képest.
- II. kategória: azok a betegek, akiknek a seCr szintje 48 órán belül 200-300%-kal emelkedett a preoperatív értékhez képest.
- III. kategória: azok a betegeket, akiknek a seCr szintje 48 órán belül több mint 300%-kal emelkedett a preoperatív értékhez képest vagy értéke meghaladta a 4,0 mg/dl-t vagy esetükben vesepótló kezelésre volt szükség.

A KDIGO rendszer az AKIN kategóriákkal azonos szempontok szerint kezelte a betegeket, leszámítva, hogy a III. kategóriába azok a vesekárosodott betegek is bekerültek, akiknél az eCrCl szintje 35 ml/min/1,73 m^2 alá süllyedt. A vizeletmennyiség változását ebben az esetben nem vettük figyelembe a vesekárosodás diagnózisa során. A vesepótló kezelés szükségessége peritoneális vagy hemodialízis végzését jelentette.

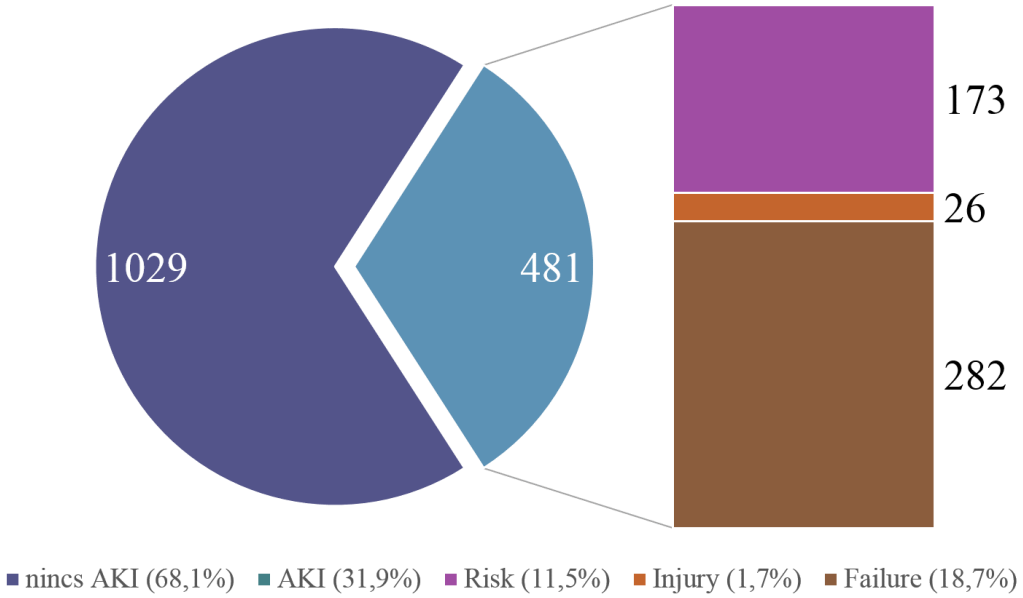
VI. EREDMÉNYEK

1. A pRIFLE kategorizálás és betegeink főbb paramétereinek kapcsolata

A vizsgált 1665 beteg kapcsán 155 esetben (9,3%) nem volt elegendő adat az eCrCl számításához. Az adatbázis 270 (17,9%) újszülött, 517 (34,2%) csecsemő és 723 (47,9%) gyermek adatait tartalmazta (8. ábra). Vizsgálatunk 1510 betegéből 481-nek (31,9%) volt AKI-je a pRIFLE kritériumok alapján. Közülük 173 (11,5%) került a Risk, 26 (1,7%) az Injury, és 282 (18,7%) a Failure kategóriákba való besorolásra (9. ábra). A vizsgálat ideje alatt 55 beteg (3,6%) halt meg. Ebből az 55 betegből 12 (az elhunytak 21,8%-a) nem került egyik kategóriába sem, 4 (7,3%) a Risk és 39 (70,9%) a Failure csoportokba tartozott. Az Injury csoportban nem volt halálozás. Dialízist 96 betegnél (6,4%) volt szükséges alkalmazni, közülük nyolcan (0,5% a teljes és 8,3% az eredtileg is dializált populációból) nem értek el semmilyen pRIFLE kritériumot.



8. ábra: betegeink kor szerinti megoszlása



9. ábra: az AKI populáción belüli aránya és pRIFLE szerinti eloszlása

A betegek különböző pRIFLE kategóriák szerinti demográfiai, sebészi és egyéb perioperatív adatait a 11. és 12. táblázatban mutatjuk be. A posztoperatív AKI-ben szenvedő betegeinkről elmondható, hogy komplexebb műtéten estek át, nagyobb eséllyel fordult elő esetükben cianózis és nagyobb eséllyel volt igényük preoperatív gépi lélegeztetésre. A műtéti és CPB időt – melyek szinte az összes szívsebészeti vizsgálat középpontjában vannak – a mi kutatásunkban is kiemelten vizsgáltuk. Ennek megfelelően elmondhatjuk, hogy megnyúlásuk és az AKI bármely formájának megjelenése között szignifikáns az összefüggés. Az AKI-s betegek magasabb dózisban kaptak inotróp szereket és transzfúziót, valamint gyakrabban igényeltek nitrogén-monoxidot, szteroidokat és aprotinint. A Failure csoport tagjai fiatalabbak és kisebb súlyúak voltak, egyharmaduk akut műtéten és rethorakotómián esett át.

11. táblázat: demográfiai, preoperatív és sebészi tényezők a pRIFLE kategóriák szerint

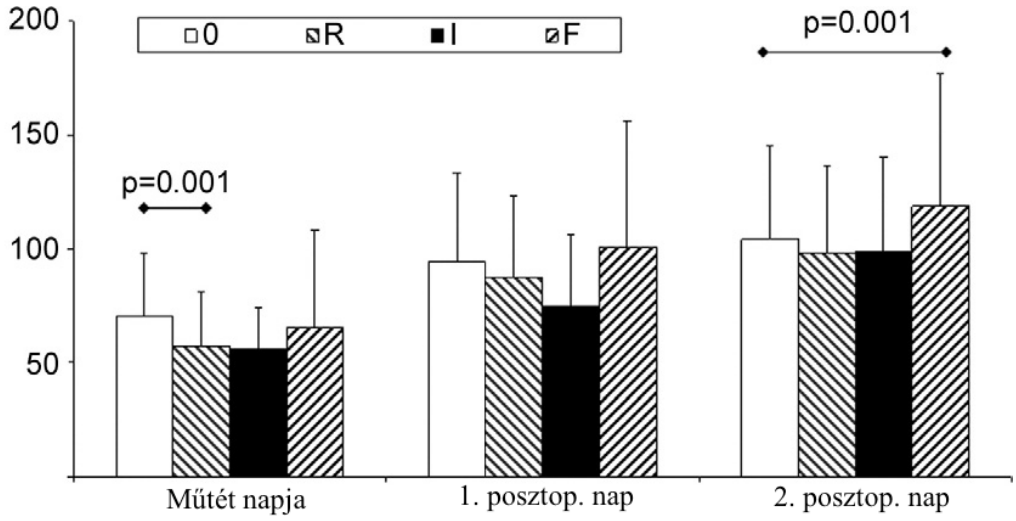
	Nincs AKI (n=1029)			**Risk (n=173)**				**Injury (n=26)**				**Failure (n=282)**			
	med/n	IQR/%		med/n	IQR/%		p-érték	med/n	IQR/%		p-érték	med/n	IQR/%		p-érték
Kor (nap)	474	172	2101	434	219	1492	0,98	876,5	410,3	1544	0,98	13	7	114	**<0,001**
Súly (kg)	8,5	5,1	18	8,6	5,6	14,75	0,98	10	7,6	15,5	0,98	3,4	2,8	4,2	**<0,001**
Magasság (cm)	76	62	114	74	64	101	0,98	83	72	104	0,98	52	50	58	**<0,001**
Nem (férfi)	544	52,9		96	55,5		0,99	17	65,4		0,99	168	59,6		0,27
RACHS (kateg.)	2	2	3	2	2	3	**<0,001**	2,5	2	3	0,05	3	2	4	**<0,001**
Reoperáció	192	18,7		54	31,2		**0,001**	15	57,7		**<0,001**	32	11,3		**0,031**
Rethorakotómia	50	4,9		23	13,3		**0,001**	3	11,5		1	83	29,4		**<0,001**
Akut/sürgős	80	7,8		6	3,5		0,51	0	0		1	84	29,8		**<0,001**
Pulm. hipertenzió	143	13,9		33	19,1		0,53	4	15,4		1	68	24,1		**<0,001**
Cianózis	239	23,2		78	45,1		**<0,001**	20	76,9		**<0,001**	148	52,5		**<0,001**
Captopril	173	16,8		39	22,5		0,39	11	42,3		**0,004**	39	13,8		0,99
Furosemid	157	15,3		32	18,5		0,99	4	15,4		0,99	37	13,1		0,99
Inotrópikumok	120	11,7		22	12,7		0,99	0	0		0,61	119	42,2		**<0,001**
Preop. ITO	114	11,1		16	9,2		0,99	1	3,8		1	186	66		**<0,001**
Prosztaglandin	69	6,7		2	1,2		0,15	0	0		1	145	51,4		**<0,001**
Infekció	40	3,9		9	5,2		1	1	3,8		1	31	11		**<0,001**
Lélegeztetés (nap)	35	3,4		6	3,5		1	0	0		1	52	18,4		**<0,001**

12. táblázat: intraoperatív változók a pRIFLE kategóriák szerint

	Nincs AKI (n=1029)			**Risk (n=173)**				**Injury (n=26)**				**Failure (n=282)**			
	med/n	IQR/%		med/n	IQR/%		p-érték	med/n	IQR/%		p-érték	med/n	IQR/%		p-érték
CPB idő (perc)	60	40	93	103	67,5	150,5	**<0,001**	114	88	154	**<0,001**	119	72	172	**<0,001**
Aortalefogás (perc)	25	0	47	45	21	77	**<0,001**	47	0	74,5	0,25	56	0	89	**<0,001**
Újra CPB	37	3,6		20	11,6		**<0,001**	5	19,2		**0,004**	27	9,5		**0,001**
Mélyhipotermia	11	1,1		2			0,99	1	3,8		0,99	31	11		**<0,001**
Műtét hossza (perc)	145	113,8	195	210	157,5	277,5	**<0,001**	114,5	88	154,5	**0,001**	235	130	310	**<0,001**
Hőmérséklet (°C)	34	33	35	33	31	34	**0,001**	32,3	30,5	33,5	0,35	32	30	36	**<0,001**
Infúzió (ml/kg)	38,8	26,1	54,9	55,3	34,4	82	**<0,001**	54,2	44,9	84,5	0,08	41	20	90	**<0,001**
Vérvesztés (ml/kg)	13,3	6,7	23,3	21,1	13,9	36,6	**0,004**	0	0	1	0,93	39,7	11,7	84,8	**<0,001**
VVT (ml/kg)	13,2	0	31,3	23,4	6,9	40,1	**0,04**	23,5	11,45	30,7	0,99	51	13,4	83	**<0,001**
FFP (ml/kg)	0	0	0	0	0	6,8	0,81	6,9	0	17,4	0,99	24,8	0	42,8	**<0,001**
Inotróp-index	4	0	10	10	0	20	**<0,001**	17	7,7	23	**<0,001**	18	8	29	**<0,001**
Szteroid	254	24,7		85	49,1		**<0,001**	17	65,4		**<0,001**	165	58,5		**<0,001**
Ultrafiltráció	38	3,7		22	12,7		**<0,001**	2	7,7		0,99	64	22,7		**<0,001**
Transzexámsav	52	5,1		16	9,2		0,15	3	11,5		0,93	13	4,6		0,99
Aprotinin	161	15,6		56	32,4		**<0,001**	9	34,6		0,08	69	24,5		**<0,001**
Nitrogén-monoxid	26	2,5		13	7,5		0,08	6	23,1		**<0,001**	59	20,9		**<0,001**
Pacemaker	65	6,3		19	11		0,34	5	19,2		0,18	55	19,5		**<0,001**

2. A pRIFLE kategorizálás betegeink renális paraméterei alapján

Kutatásunkban megvizsgáltuk, hogy a pRIFLE kategorizálás mely standard, intézetünkben is használatos, veseműködést reprezentáló változó függvényében a legérzékenyebb (13. táblázat). Az eCrCl első és második posztoperatív napon mért értékei alkalmasak voltak az AKI kategorizálására a legenyhébb Risk formától a súlyos elégtelenségre utaló Failure-ig. Ezek az adatok önmagukban is alkalmasak voltak az AKI előrejelzésére. A preoperatív eCrCl érték alacsonyabb volt a Failure csoportban, mint a nem AKI-s betegeknél. A nem AKI-s csoporthoz viszonyítva a posztoperatív eCrCl szintek szignifikánsan alacsonyabbak, a seCr szintek magasabbak voltak mindhárom vesekárosodott csoportban mind az első, mind a második posztoperatív napon. A posztoperatív eCrCl mindegyik AKI-csoportban alacsonyabb volt a meghatározott alapértékhez képest. A p-értékeket t-próbával, valamint Wilcoxon rangösszeg-próbával számoltuk. A Bonferroni-korrekció alkalmazása során a $p < 0{,}017$ értéket tekintettük szignifikánsnak. Vizeletmennyiség tekintetében a Risk kategóriába tartozó betegek műtét napján és a Failure csoport tagjainak a második posztoperatív napon mért értékeit kivéve nem találtunk szignifikáns különbséget (10. ábra).



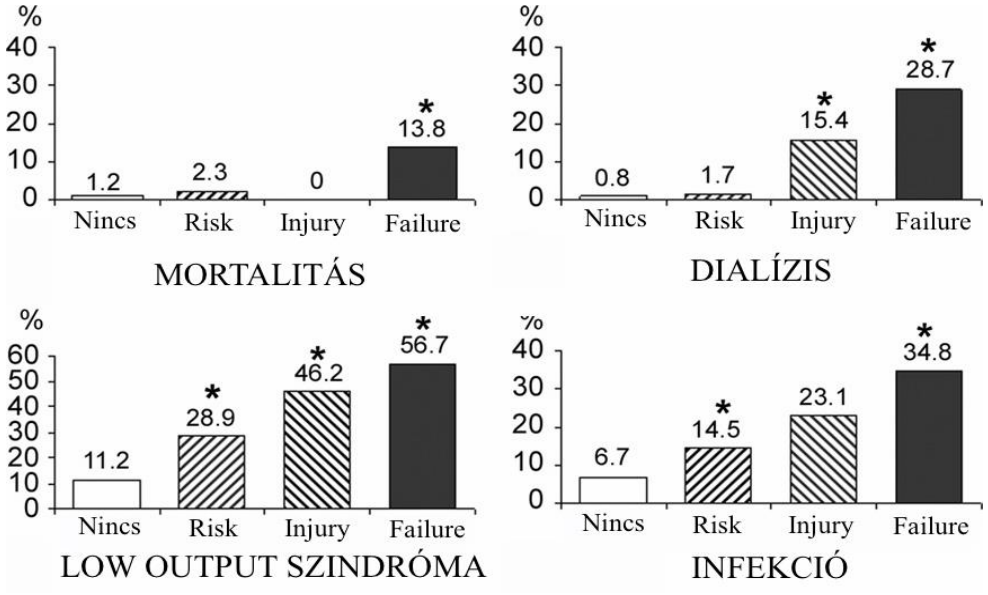
10. ábra: a napi UO alakulása a pRIFLE kategóriák szerint (0-non-AKI, R-Rifle, I-Injury, F-Failure). Az oszlopok az átlagos UO-ot jelzik ml/kg-ban. Feltüntettük az oszlopok közötti szignifikáns eltéréseket.

13. táblázat: kreatinin-, becsült kreatinin clearance- és vizeletmennyiség adatok a pRIFLE kategóriák szerint

	Nincs AKI (n=1029)		**Risk (n=173)**			**Injury (n=26)**			**Failure (n=282)**		
	átlag	SD	átlag	SD	p-érték	átlag	SD	p-érték	átlag	SD	p-érték
Szérum kreatinin (µmol/l)											
Preoperatív	47,4	11,9	44,1	12	0,20	40,4	12	0,33	67,9	35,3	**<0,001**
1. posztoperatív nap	46,8	12,3	65,1	19,6	**<0,001**	74	26,5	**<0,001**	80,7	25,2	**<0,001**
2. posztoperatív nap	42,7	12,7	57,1	21,2	**<0,001**	91,7	43	**<0,001**	98,2	46,2	**<0,001**
Becsült kreatinin clearance (ml/min/1,73 m^2)											
Preoperatív	87,4	29,8	90,1	25,6	0,99	104,2	17	0,02	43,9	25,7	**<0,001**
1. posztoperatív nap	88,8	32,4	61,2	18,7	**<0,001**	59,1	15,7	**<0,001**	31	10,1	**<0,001**
2. posztoperatív nap	93,8	33,8	71,7	26,1	**<0,001**	51,5	18,5	**<0,001**	27,7	7,8	**<0,001**
Vizeletmennyiség (ml/kg/24h)											
A műtét napján	70,8	27,4	57,1	24,1	**<0,001**	56	18,4	0,09	65,5	42,3	0,14
1. posztoperatív nap	94,2	39,2	87,6	36,2	0,64	75,1	31,6	0,18	100,9	55,4	0,31
2. posztoperatív nap	104,1	41	98	38,5	0,99	98,4	42,2	0,99	118,7	58,4	**0,001**
A becsült kreatinin clearance eltérése az alapértéktől (ml/min/1,73 m^2)											
1. posztoperatív nap	3,2	17,6	-31,7	10	**<0,001**	-42,9	13,2	**<0,001**	-14,8	35	**<0,001**
2. posztoperatív nap	13,1	18,5	-19,9	16,9	**<0,001**	-51,1	15,4	**<0,001**	-25,2	49	**<0,001**
Minimum	2,7	17,4	-34,4	6,9	**<0,001**	-55,9	5,7	**<0,001**	-24	36,3	**<0,001**

3. pRIFLE kategóriák és szövődmények

A mortalitást és morbiditást meghatározó tényezők pRIFLE szerinti csoportosítását a 14. táblázat mutatja. A kategorikus változókat számbeli és százalékos előfordulással, a folyamatosakat mediánnal és IQR-rel mutatjuk. A p-értéket kategorikus változók esetén kétoldalú khi-négyzet- vagy Fisher-próbával, folyamatos változóknál Wilcoxon rangösszeg-teszttel számoltuk. A Bonferroni-korrekció alkalmazása során a p< 0,017 értéket vettük szignifikánsnak. Eredményeink szerint bármely pRIFLE kategóriába való besorolás szignifikáns kapcsolatban állt a lélegezetetés elhúzódásával és a szövődmények gyakoribbá válásával. A szövődmények megjelenése korrigált kockázatbecslés után független összefüggést mutatott a Failure csoporttal (15. táblázat). A szövődmények számításához alkotott modellek esetén a Hosmer-Lemeshow- és khi-négyzet-próbák p-értékei 0,24 és 0,61 között, a c-indexek 0,784 és 0,951 között változtak. A mortalitás csak a Failure kategóriával mutatott szignifikáns összefüggést. A dialízis, a LOS és az infekció gyakoribb volt az AKI-s betegeknél. (10. ábra) Az AKI mindhárom fokozata együtt járt a gépi lélegeztetés idejének és az Intenzív Osztályon való kezelési időnek az elhúzódásával.



11. ábra: szövődmények a pRIFLE kategóriák szerint – a csillagok a nem AKI-s betegekhez viszonyított szignifikáns eltérést mutatják (p< 0,05)

14. táblázat: a posztoperatív szövődmények előfordulása az egyes pRIFLE kategóriák alapján

	Nincs AKI (n=1029)		**Risk (n=173)**			**Injury (n=26)**			**Failure (n=282)**		
	med/n	(IQR)/%	med/n	(IQR)/%	p-érték	med/n	(IQR)/%	p-érték	med/n	(IQR)/%	p-érték
Mortalitás	12	1,2	4	2,3	1,0	0	0,0	1,0	39	13,8	**<0,001**
Pulmonális	122	11,9	41	23,7	**<0,001**	6	23,1	0,7	77	27,3	**<0,001**
LOS	115	11,2	50	28,9	**<0,001**	12	46,2	**<0,001**	160	56,7	**<0,001**
Infekció	69	6,7	25	14,5	**<0,001**	6	23,1	0,12	98	34,8	**<0,001**
Extubáció (óra)	7,0	(13-35)	44	(19-94,7)	**<0,001**	46	(26-131)	0,11	57	(121-212)	**<0,001**
RRT	8	0,8	3	1,7	1,0	4	15,4	**<0,001**	81	28,7	**<0,001**

15. táblázat: a posztoperatív szövődmények előlfordulása az egyes pRIFLE kategóriák alapján korrigált kockázatbecslést követően

	Előfordulás		**Risk (n=173)**				**Injury (n=26)**				**Failure (n=282)**			
	n	%	AOR	95 % C.I.		p	AOR	95 % C.I.		p	AOR	95 % C.I.		p
Mortalitás	55	3,6	1,54	0,39	6,12	0,54	0,00			0,99	1,78	0,70	4,58	0,23
Pulmonális	246	16,3	1,85	1,17	2,92	**0,01**	2,10	0,78	5,60	0,14	1,15	0,74	1,78	0,54
LOS	337	22,3	2,15	1,36	3,39	**0,001**	4,01	1,55	10,43	**0,004**	2,46	1,58	3,83	**<0,001**
Infekció	198	13,1	1,14	0,61	2,14	0,67	1,40	0,37	5,22	0,62	1,82	1,10	3,02	**0,02**
Lélegeztetés >72h	386	25,6	1,67	1,05	2,67	**0,03**	1,90	0,71	5,09	0,20	4,10	2,58	6,52	**<0,001**
RRT	96	6,4	0,62	0,10	3,78	0,60	12,88	2,54	65,34	**0,002**	21,23	7,24	62,28	**<0,001**

4. pRIFLE kategóriák és szövődmények a propensity score matching után

A Módszerek fejezetben ismertetett propensity score matching segítségével párosítottunk 325 AKI-s beteget (481-ből) 325 nem AKI-s kontroll beteggel (1081-ből), így két, párhuzamosan homogén csoportot hoztunk létre, ahol az egyes, párba állított tagok hasonló rizikójú szívműtéten estek át, a vizsgált változók tekintetében pedig lényegileg nem különböztek egymástól. A két csoport betegei között fennálló egyetlen meghatározó eltérés az AKI fennállása, illetve hiánya volt. Modellünk megbízható (a Hosmer-Lemeshow teszt alapján $p<0,3$) és diszkriminatív (c-index=0,94) volt.

A propensity score matching segítségével vizsgált változóink

A lehetséges zavaró tényezők minden lehetőségét egy Java kód generátor determinálta és a standardizált különbségeket 10%-os határértékben szabta meg. Propensity score modellünkben minden változót figyelembe vettünk és végül 22, szignifikáns eltérést mutató jellemzővel számoltunk. Minden esetben kétoldalú próbát alkalmaztunk. A 22 széles spektrumú változók az alábbiak voltak:

- súly
- a kor logaritmikus transzformációja
- cianózis
- egykamrájú szív
- RACHS-pontszám
- megelőző műtét
- preoperatív pulmonális hipertenzió
- preoperatív kongesztív szívelégtelenség
- preoperatív inotróp kezelés
- preoperatív captopril kezelés
- preoperatív ICU – tartózkodás
- preoperatív gépi lélegeztetés
- CPB-idő
- aortalefogási idő
- a műtét hossza
- orrgaratban mért minimális hőmérséklet
- mélyhipotermia
- ultrafiltráció
- a bypass utáni inotróp szükséglet
- nitrogén-monoxid szükséglet
- transzfúzió
- aprotinin használata.

A 16. táblázat a fent felsorolt változókat mutatja a propensity matching előtt és után. Látható, hogy a két csoport között a párosítás után a vizsgált változók szempontjából nem volt szignifikáns különbség, homogénnek mondhatók. Az átlagos kiegyenlítő pontszám az AKI csoport esetén 0,367, a kontroll-csoport esetén 0,377, a p-érték 0,99 volt. A nem párosított betegeket tartalmazó AKI csoport kiegyenlítő pontszáma 0,845 volt.

A 17. táblázat a szövődmények kialakulását mutatja a kiegyenlítő párosítás előtt és után. A párosítás előtt feltűnő az AKI-s betegek magasabb halálozása és morbiditási aránya a kontrollcsoporthoz képest. Párosítás után a LOS, a fertőzések előfordulása, illetve a dialízis szükségességének gyakorisága magasabbnak bizonyult az AKI-csoportban a kontroll csoporthoz hasonlítva, valamint a mesterséges lélegeztetés és az intenzív osztályos tartózkodás hossza is elhúzódottabbnak bizonyult.

16. táblázat: a 22 perioperatív változó kapcsolata az AKI megjelenésével a kiegyenlítő pontszám analízis előtt és után

	Kiegyenlítő pontszám párosítás előtt						**Kiegyenlítő pontszám párosítás után**					
	AKI (n = 481)			**Nem AKI (n = 1029)**			**AKI (n= 325)**			**Kontroll (n = 325)**		
Változó	átlag/n	SD/%		átlag/n	SD/%	p-érték	átlag/n	SD/%		átlag/n	SD/%	p-érték
Súly (kg)	8,6	11,4		14,4	14,3	**0,001**	9,5	12,3		8,53	10,34	0,25
Kor (log. transzform.)	4,5	2,2		6,2	1,7	**0,001**	4,9	2,1		5,1	1,7	0,09
Reoperáció	101	21%		192	19%	0,29	70	22%		76	23%	0,57
RACHS (kategória)	2,8	1,1		2,2	0,8	**0,001**	2,4	0,9		2,4	0,8	0,69
Egykamrás szív	45	9%		51	5%	**0,001**	23	7%		25	8%	0,76
Preop. cianózis	246	51%		239	23%	**0,001**	139	43%		136	42%	0,89
Preop. ITO	203	42%		114	11%	**0,001**	39	12%		39	12%	0,99
Preop. inotróp	100	21%		51	5%	**0,001**	94	29%		91	28%	0,79
Preop. gépi lélegeztetés	58	12%		35	3%	**0,001**	33	10%		24	7%	0,21
Preop. pulm. HT	105	22%		143	14%	**0,001**	70	22%		85	26%	0,17
Preop. captopril	89	19%		173	17%	0,42	71	22%		81	25%	0,35
Preop. kongesztív SZE	141	29%		120	12%	**0,001**	73	22%		70	22%	0,77
Aortalefogás-idő (perc)	53,7	46,8		31,6	32,9	**0,001**	39,6	39,6		38,6	39,7	0,76
CPB-idő (perc)	114,9	83,7		68,9	51,5	**0,001**	82,8	61,8		83,0	61,8	0,97
Műtét hossza (perc)	237,4	123,2		163,7	93,0	**0,001**	190,8	89,1		182,5	92,7	0,19
T min orr (°C)	30,7	4,8		32,6	2,6	**0,001**	32,3	3,2		32,2	3,4	0,66
DHCA	34	7%		11	1%	**0,001**	3	1%		6	2%	0,31
Ultrafiltráció	88	18%		38	4%	**0,001**	24	7%		22	7%	0,43
Inotróp-index	18,5	17,6		7,1	10,4	**0,001**	12,2	9,7		12,5	12,3	0,73
Nitrogén-monoxid	78	16%		26	3%	**0,001**	22	7%		19	6%	0,62
Transzfúzió (mL/kg)	19,7	23,1		7,9	11,3	**0,001**	12,4	15		12,2	11,9	0,86
Aprotinin	134	28%		161	16%	**0,001**	74	23%		71	22%	0,77

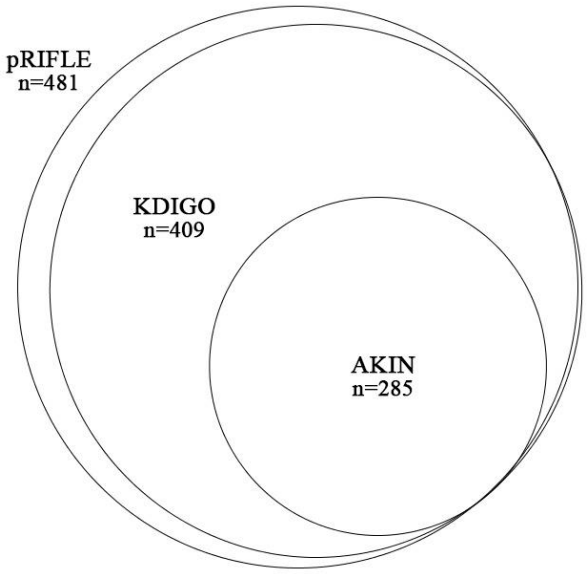
17. táblázat: a posztoperatív szövődmények előfordulása a vizsgált populációban a kiegyenlítő pontszám analízis előtt és után

	Kiegyenlítő pontszám párosítás előtt					**Kiegyenlítő pontszám párosítás után**				
	AKI (n = 481)		Nem AKI (n = 1029)			AKI (n= 325)		Nem AKI (n = 325)		
Változó	med/ n	(IQR)/%	med/ n	(IQR)/%	p-érték	med/ n	(IQR)/%	med/ n	(IQR)/%	p-érték
Mortalitás	43	8,9%	12	1,2%	**<0,001**	17	5,2%	8	2,5%	0,09
LOS	222	46,2%	115	11,2%	**<0,001**	116	35,7%	80	24,6%	**0,002**
Pulm. elégtelenség	124	25,8%	122	11,9%	**<0,001**	77	23,7%	66	20,3%	0,63
Dialízis	88	18,3%	8	0,8%	**<0,001**	23	7,1%	6	1,8%	**<0,001**
Infekció	101	21,0%	64	6,2%	**<0,001**	69	21,2%	47	14,5%	**0,03**
ITO tartózkodás (nap)	6,1	(3,4–9,2)	3.5	(1,7–4,5)	**<0,001**	5,1	(2,9–7,9)	4,1	(2,2–7,1)	**0,001**
Gépi lélegeztetés (óra)	87	(32–166)	13	(7–35)	**<0,001**	49	(26–112)	33	(15–76)	**<0,001**

Vizsgálatunk alapján elmondhatjuk, hogy a gyermekszívsebészeti beavatkozások szövődményeként viszonylag gyakran, akár több, mint 30%-ban lép fel különböző változók alapján meghatározott vesekárosodás. A posztoperatív szövődmények előfordulásának gyakorisága a pRIFLE kategóriák súlyossága szerint növekedett. A vizeletmennyiségen alapuló kategorizáció nem ad kielégítő eredményt a vesekárosodásra a korai posztoperatív szakban. A morbid kimenetelek esélye a pRIFLE kategóriák küszöbértékeit követve növekvő tendenciát mutatott. A Failure kategória független összefüggésben állt a posztoperatív morbiditás több tényezőjének megnövekedett kockázatával. Az adatbázisban szereplő meghatározó értékek figyelembevételével a propensity score modell segítségével sikeresen párosítottunk viszonylag nagyszámú, gyermekszívműtét után vesekárosodást elszenvedett beteget olyan betegekkel, akik nem voltak vesekárosodottak. Azt találtuk, hogy a nem AKI-s betegekhez képest az AKI-t elszenvedett betegeknek nagyobb eséllyel volt alacsony perctérfogat szindrómájuk, nagyobb arányban kellett őket dializálni és gyakrabban fordult elő náluk infekció, továbbá a gépi lélegeztetés ideje és az intenzív osztályon töltött idő szintén hosszabb volt esetükben a szövődménymentes betegekhez képest.

5. A pRIFLE-AKIN-KDIGO összehasonlítás a vesekárosodás tükrében

Vizsgálatunk ezen részében 1489 beteg közül 481-nek (32,3%) volt vesekárosodása a pRIFLE rendszer szerint, 285-nek (19,1%) az AKIN és 409-nek (27,4%) a KDIGO besorolásnak megfelelően (11. ábra). 74 beteg (5%) került AKI-kategóriába a pRIFLE besorolás alapján úgy, hogy ezt az AKIN és KDIGO besorolások egyike sem jelezte. 54 beteg (3,6%) halt meg, 96 esetben (6,4%) volt szükség dialízisre.



12. ábra: a betegek AKI-klasszifikációk szerinti megoszlása

6. Az akut vesekárosodásra hajlamosító perioperatív rizikófaktorok

Vizsgálatunk alapján mindhárom osztályozás szerint besorolt AKI-s betegekre igaz, hogy komplikáltabb műtétet kaptak hosszabb CPB idővel, gyakrabban lépett fel náluk cianózis, pangásos szívelégtelenség és gyakrabban volt szükségük műtét előtti gépi lélegeztetésre, mint a nem vesekárosodottaknál. Az AKI-kategóriákba sorolt betegeknek magasabb volt az inotróp indexe, több transzfúziót kaptak és gyakrabban volt szükségük nitrogén-monoxidra, szteroidokra, ultrafiltrációra és aprotininre. A kizárólag pRIFLE osztályozás által besorolt betegeknek szintén bonyolultabb műtétjük volt hosszabb műtéti idővel, magasabb dózisban volt igényük inotróp szerekre, több transzfúziót igényeltek és gyakrabban kaptak aprotinint vagy kellett őket ultrafiltrálni bypass után a nem AKI-s betegekhez képest (18.-19. táblázat).

18. táblázat: demográfiai és preoperatív változók a három osztályozás szerint

	Nincs AKI		**kizárólag pRIFLE**			**pRIFLE**			**AKIN**			**KDIGO**		
	n=1005		**n=74**			**n=481**			**n=285**			**n=409**		
	n	%	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
	med	(SD/IQR)	med	(SD/IQR)		med	(SD/IQR)		med	(SD/IQR)		med	(SD/IQR)	
Kor (nap)	488	(177-2124)	303,5	(153-929)	0,82	135	(11-463)	**<0,001**	238	(22-922)	**<0,001**	53	(9-433)	**<0,001**
Súly (kg)	8,6	(5,3-18)	7	(4,9-12,1)	0,84	4,3	(3,2-8,9)	**<0,001**	6,2	(3,5-10)	**<0,001**	4	(3-8)	**<0,001**
RACHS (kat.)	2,1	0,8	2,4	0,8	0,11	2,8	1,1	**<0,001**	2,9	1,1	**<0,001**	2,8	1,1	**<0,001**
Reoperáció	180	17%	24	32,4%	**0,003**	101	21%	0,28	73	25,60%	**0,003**	72	17,60%	0,349
Pulm. HT	136	13%	19	25,6%	**0,02**	105	22%	**<0,001**	57	20%	**0,08**	87	21,30%	**0,003**
Cianózis	221	21%	29	39,1%	0,17	246	51%	**<0,001**	154	54%	**<0,001**	211	51,60%	**<0,001**
Captopril	163	16,2%	22	29,7%	**0,004**	89	18,50%	0,42	61	21%	**0,03**	71	17,40%	0,891
Furosemid	147	14,6%	16	21,6%	0,11	73	15,20%	0,96	46	16%	0,58	60	14,70%	0,66
Inotrop/digoxin	104	10,3%	11	14,8%	0,6	141	29%	**<0,001**	76	27%	**<0,001**	132	32,30%	**<0,001**
Prosztaglandin	58	5,7%	0	0		147	31%	**<0,001**	69	24%	**<0,001**	147	36%	**<0,001**
Preoperatív ICU	92	9,1%	8	10,8%	**0,027**	203	42,20%	**<0,001**	100	35%	**<0,001**	199	48,70%	**<0,001**
Gépi lélegeztetés	31	3%	6	8,1%	0,46	58	12,10%	**<0,001**	24	8%	**0,04**	51	12,50%	**<0,001**

19. táblázat: intra- és posztoperatív változók a három osztályozás szerint

	Nincs AKI		**kizárólag pRIFLE**			**pRIFLE**			**AKIN**			**KDIGO**		
	n=1005		**n=74**			**n=481**			**n=285**			**n=409**		
	n	%	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
	med	(SD/IQR)	med	(SD/IQR)		med	(SD/IQR)		med	(SD/IQR)		med	(SD/IQR)	
CPB idő (perc)	65	(50-97)	87,5	(59,2-139,7)	0,16	131	(90-174)	**<0,001**	131	(98-180)	**<0,001**	137	(100-185)	**<0,001**
Aortalefogás (perc)	32	(21-54)	42	(30-75)	0,23	72	(42,5-96)	**<0,001**	73	(50-102)	**<0,001**	75	(50-101)	**<0,001**
DHCA	11	1%	0	0%		34	7%	**<0,001**	24	8%	**<0,001**	34	8,30%	**<0,001**
Műtéti idő (perc)	143,5	(110-190)	180	(133,7-251,2)	**0,02**	225	(147-300)	**<0,001**	250	(190-340)	**<0,001**	235	(151-300)	**<0,001**
Rektális hőm. (°C)	33,4	(2,2)	32,8	(1,7)	0,06	31,7	(3,95)	**<0,001**	31	(3,9)	**<0,001**	31,5	(4,2)	**<0,001**
VVT (ml/kg)	12,8	(0-31,3)	29,2	(10-45,8)	**0,003**	32,3	(10,1-62,5)	**<0,001**	33	(14-68)	**<0,001**	33,3	(10-69)	**<0,001**
Inotróp score	4	(0-10)	12	(4-24)	**0,001**	16	(8-24,5)	**<0,001**	19	(9-30)	**<0,001**	17	(8-27)	**<0,001**
Ultrafiltráció	32	3,1%	10	13,5%	0,09	88	18,30%	**<0,001**	59	20%	**<0,001**	76	18,60%	**<0,001**
Aprotinin	141	14%	21	28,4%	0,05	134	28%	**<0,001**	93	32%	**<0,001**	110	26,90%	**<0,001**
Nitrogén-monoxid	21	2%	5	6,8%	0,9	78	16,20%	0,13	71	25%	**<0,001**	78	19,10%	**<0,001**
Nyitott mellkas	43	4,2%	10	13,5%	0,63	177	37%	**<0,001**	125	44%	**<0,001**	172	42,10%	**<0,001**

7. Az egyes klasszifikációk szerinti renális paraméterek

A négy csoportnak (kizárólag pRIFLE által, pRIFLE által, AKIN által és KDIGO által kategorizált AKI) megfelelő preoperatív, intraoperatív, illetve első és második posztoperatív napon (POD1 és POD2) mért szérum kreatinin, becsült kreatinin clearance, folyadékegyensúly és vizeletmennyiség adatokat az 20. táblázatban tüntettük fel. Mindegyik osztályozási rendszer adatai összefüggést mutattak a szignifikánsan magasabb szérum kreatinin szintekkel és a szignifikánsan alacsonyabb kreatinin clearance-szel minden egyes mérési pontnak megfelelően, beleértve a preoperatív adatokat is. A vesekárosodott betegek folyadékegyensúlya a műtét napján minden klasszifikáció szerint pozitív volt a nem AKI-s betegekhez képest. Az AKIN-pozitív betegek esetében intraoperatíven megállapított pozitív folyadékstátusz az első posztoperatív napon pozitív maradt, ellentétben a pRIFLE és KDIGO által besorolt betegekkel, akik a műtétet követő első napon kompenzálni kezdtek a folyadék túltöltéssel szemben. Mindhárom klasszifikáció által kategorizált betegek hasonlóképpen negatív folyadékegyensúlyt értek el a második posztoperatív napon. A kizárólag a pRIFLE által besorolt betegeknél emelkedett szérum kreatinin szinteket mértünk a posztoperatív időszakban.

8. Morbiditás és mortalitás a különböző klasszifikációk szerint

Az egyes AKI-osztályozási rendszerek szerinti morbiditási és mortalitási adatokat a 21. táblázatban foglaltuk össze. A posztoperatív akut vesekárosodás minden esetben emelte a morbiditási rizikót az alacsony perctérfogat-szindróma, a dialízisre való hajlam, a pulmonális eredetű szövődmények és az infektív komplikációk tekintetében egyaránt, függetlenül attól, hogy milyen besorolási rendszernek megfelelően vizsgáltuk azt. A mortalitásra való hajlam szintén szignifikánsan emelkedettebb volt mindhárom klasszifikáció szerint kategorizált AKI-s betegek esetében. A kizárólag a pRIFLE által osztályozott betegeknél nagyobb eséllyel lépett fel pulmonális szövődmény.

20. táblázat: seCr-, eCrCl-, folyadékegyensúly- és UO szintek az egyes AKI kategóriák szerint (a mg/dl és µmol/l közötti átváltás: ×88.4)

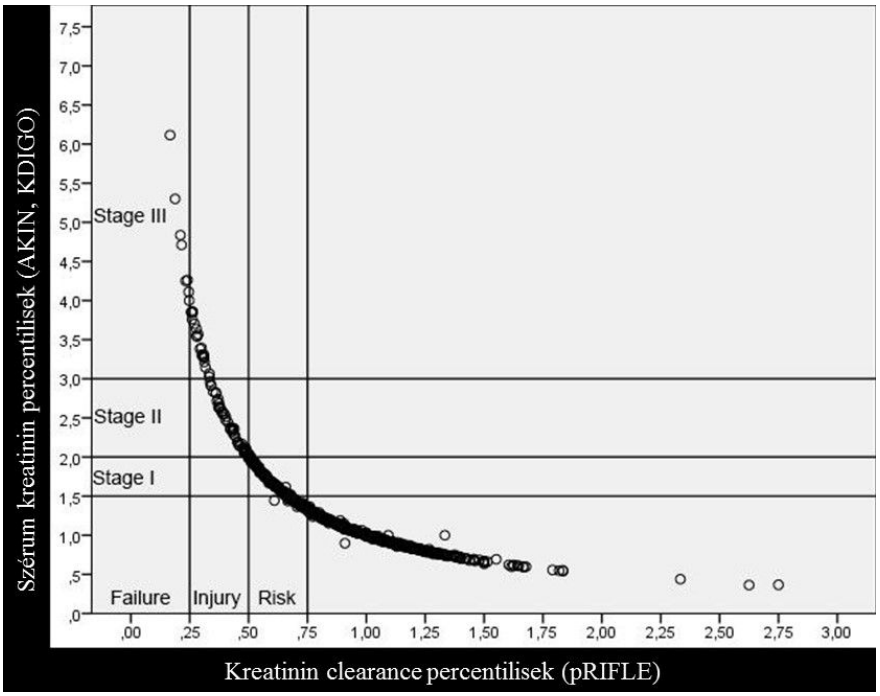
	Nincs AKI		**kizárólag pRIFLE**			**pRIFLE**			**AKIN**			**KDIGO**		
	n=1005		**n=74**			**n=481**			**n=285**			**n=409**		
	átlag	SD	átlag	SD	p	átlag	SD	p	átlag	SD	p	átlag	SD	p
seCr (mg/dl)														
Preoperatív	0,53	0,13	0,47	0,10	**<0,001**	0,65	0,34	**<0,001**	0,61	0,33	**0,02**	0,68	0,36	**<0,001**
POD1	0,52	0,11	0,63	0,12	**0,01**	0,84	0,28	**<0,001**	0,91	0,31	**<0,001**	0,88	0,29	**<0,001**
POD2	0,47	0,12	0,53	0,11	0,96	0,95	0,49	**<0,001**	1,09	0,55	**<0,001**	1,02	0,50	**<0,001**
eCrCl (ml/min)														
Preoperatív	87,7	29,8	85,4	24,3	0,23	65,7	35	**<0,001**	74,7	33,6	**0,001**	61,7	35,2	**<0,001**
POD1	89,9	32,3	63,3	19,2	**0,03**	43,7	20,5	**<0,001**	45,7	20,4	**<0,001**	40,3	18,9	**<0,001**
POD2	95,3	33,4	72,7	25	0,43	44,3	26,6	**<0,001**	43,6	27,5	**<0,001**	40	24	**<0,001**
Folyadékegyensúly (ml/kg)														
Intraoperatív	20,6	17	29	29,7	0,18	24,3	30,5	**0,037**	22,5	31	0,21	23,5	30,7	0,09
DOS	-12,5	24	-3,3	30,3	0,51	3,8	36,8	**<0,001**	11,2	40	**<0,001**	5,4	40	**<0,001**
POD1	-4,6	23,1	-11,4	29,1	0,15	-4,4	34	0,258	3,5	35	**<0,001**	-1,75	35,1	0,81
POD2	-1	26,3	-16	33	0,11	-15,8	34	**<0,001**	-14,3	34,6	**<0,001**	-15,6	35,2	**<0,001**
UO (ml/kg)														
DOS	70	27	66,5	26,3	0,81	61,8	35,5	**<0,001**	50	26	**<0,001**	60,3	36,2	**<0,001**
POD1	94	38,8	102	41,3	0,17	94,3	48,4	0,9	75,1	41	**<0,001**	92	49	0,32
POD2	104,3	40,8	114	39,3	0,33	110	52,4	0,089	95,5	53,6	**<0,001**	109	55,2	0,41

21. táblázat: morbiditási és mortalitási adatok az egyes AKI kategóriák szerint

	Nincs AKI		**kizárólag pRIFLE**			**pRIFLE**			**AKIN**			**KDIGO**		
	n=1005		**n=74**			**n=481**			**n=285**			**n=409**		
	n	%	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
Mortalitás	8	0,8	2	2,7	0,56	43	9	**<0,001**	43	15	**<0,001**	50	12	**<0,001**
LOS	103	10,2	21	28,4	0,21	222	46,2	**<0,001**	164	58	**<0,001**	210	41	**<0,001**
RRT	0	0	0	0		88	18,3	**<0,001**	102	36	**<0,001**	102	25	**<0,001**
Pulmonális	115	11,4	21	28,4	**<0,001**	124	25,8	**<0,001**	71	25	**<0,001**	104	25	**<0,001**
Infekció	63	6,2	9	12,2	0,7	129	26,8	**<0,001**	88	31	**<0,001**	124	30	**<0,001**

9. Az osztályozások közötti további különbségek ismertetése

Statisztikánk szerint az AKIN I. kategóriának megfelelő, alapértékhez képest történő 150-200%-os seCr-szint emelkedés különbözik a pRIFLE legenyhébb, Risk kategóriájának 25%-os kreatinin clearance csökkenésétől. Számításaink alapján az AKIN/KDIGO osztályozás I-es fokozata 33%-osnál nagyobb CrCl csökkenésnek felel meg, vagyis a pRIFLE eCrCl-szel való számolása érzékenyebb módszer az AKI kimutatására, mint a seCr-alapú AKIN és a KDIGO. Az itt leírtak jól megfigyelhetők a 12. ábrán, amin látható, hogy sok beteg, akiket a pRIFLE osztályozás már a Risk kategóriába rendezett, a másik két módszer esetében még nem érte el az I. fokozatba való besorolás szintjét. Ez a magyarázata annak, hogy miért nem kategorizálta egyik seCr alapon működő csoport sem a 74 (5%), kizárólag pRIFLE által besorolt beteget.



13. ábra: szérum kreatinin-szint emelkedés és kreatinin clearance csökkenés kapcsolata

A teljes populációt vizsgálva 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) esetében találtunk

összefüggést a megnövekedett mortalitással. Az ROC-analízis szerinti AUC a teljes populációra vonatkoztatott mortalitás tekintetében hasonló eredményt hozott (AUC: 0,81). Összességében a betegek 6,2%-ának (92 beteg) volt szüksége dialízisre. Az Acute Kidney Injury Network jelenlegi ajánlása az, hogy a 90 napnál fiatalabb gyermekek dialízisben való részesülés esetén ne kerüljenek be a III. kategóriába, mivel ezeknél a betegeknél a peritoneális dialízis nem csak vesekárosodás miatt kerül alkalmazásra, hanem sok esetben a folyadéktúltöltés ellensúlyozására is. Így az AKIN és KDIGO kategóriákat az RRT-re vonatkozó kitétel nélkül vizsgálva azt találtuk, hogy kisebb prediktivitással bírtak, mint a pRIFLE (22. táblázat).

22. táblázat: adjusted risk modell a mortalitás és a dialízis összefüggéseiben (félkövéren a legmagasabb AUC értékek)

Mortalitás	**pRIFLE**	AUC	0,78	**Dialízis**	**pRIFLE**	AUC	**0,87**
		(95% C.I.)	(0,71-0,85)			(95% C.I.)	(0,83-0,91)
		p-érték	0,001			p-érték	0,001
		Szenzitivitás	78%			Szenzitivitás	91%
		Specificitás	70%			Specificitás	72%
	AKIN	AUC	**0,81**		**AKIN (RRT nélkül)**	AUC	0,75
		(95% C.I.)	(0,74-0,88)			(95% C.I.)	(0,69-0,81)
		p-érték	0,001			p-érték	0,001
		Szenzitivitás	71%			Szenzitivitás	60%
		Specificitás	84%			Specificitás	87%
	KDIGO	AUC	**0,81**		**KDIGO (RRT nélkül)**	AUC	0,5
		(95% C.I.)	(0,75-0,87)			(95% C.I.)	(0,44-0,55)
		p-érték	0,001			p-érték	0,99
		Szenzitivitás	82%			Szenzitivitás	
		Specificitás	75%			Specificitás	

VII. MEGBESZÉLÉS

Az AKI korábban részletezett patomechanizmusai közül a szív-tüdő motor használatához köthető RBF-változást és iszkémiás károsodást, valamint a nem megfelelő autoregulációs mechanizmusok szerepét találták a legfontosabbnak [48, 63]. A CPB által aktivált és annak elhúzódása kapcsán egyre súlyosabbá váló gyulladásos reakció, a jelentős nagyságú idegen felületek és a nyíróerők jelenléte fontos szerepet játszik az alvadási faktorok elhasználódásában, a vér alakos elemeinek sérüléseiben és a fent említett iszkémiás folyamatok elindításában [65]. Saját vizsgálataink eredményei szintén egyértelműen azt mutatják, hogy a gyermek szívműtét kapcsán akut vesekárosodást elszenvedő betegek bármely pRIFLE kategóriába való besorolás esetén hosszabb műtétet kaptak, elhúzódóbb CBP idővel és aortalefogási idővel, mint a nem AKI-s társaik. A műtét és következményesen a szív-tüdő motor használatának elhúzódása tehát a pRIFLE besorolás legenyhébb Risk fokozatától a Failure-ig megfigyelhető volt. Ezeket az összefüggéseket megerősíti a három különböző AKI-besorolás vizsgálata, amely szerint függetlenül attól, hogy a szövődményes betegeket a pRIFLE, az AKIN vagy a KDIGO kritériumai szerint osztályoztuk, a vesekárosodott gyerekek műtétje és a CPB, valamint az aortalefogás ideje mindhárom esetben szignifikánsan hosszabb volt a nem AKI-s betegekéhez képest. Kutatásunk itt ismertetett eredményei egybecsengenek Pedersen és munkatársai, valamint Sethi és munkatársai azon megállapításával, ami szerint a CPB elhúzódása a gyermek szívműtétet követő AKI független prediktora [55, 57]. Zappitelli és munkacsoportja, valamint Chiravuri és munkatársai szintén hasonló következtetésekre jutottak, a hosszabb CPB és aortalefogás véleményük szerint is növeli az AKI előfordulásának valószínűségét gyerekeknél [54, 56].

A hemodinamikai instabilitás és a miatta nagyobb dózisban használt inotrópok, valamint további gyógyszerek, mint például az angiotenzin konvertáz inhibitorok vagy az aminoglikozidok mind növelik az AKI kialakulásának esélyeit [61, 200]. Saját eredményeink szintén azt mutatták, hogy mind a preoperatív inotróp használat, mind az intraoperatív inotróp-index értékének emelkedése szignifikáns összefüggést jelez az AKI megjelenését illetően. Ezek a megállapításaink megerősítik Gaies és

munkacsoportja következtetéseit, akik szintén leírták, hogy a magasabb dózisú inotróp szer használat szorosan összefügg a súlyos szövődmények, többek között a perioperatív vesekárosodás előfordulásával [130]. Hasonló eredményekről számolt be Kumar is, az ő vizsgálatában a gyermek szívműtét kapcsán megemelkedett inotróp score szignifikáns kapcsolatot mutatott a posztoperatív AKI megjelenésével [131]. Az inotróp szerek kérdésköréhez kapcsolható, hogy szignifikáns kapcsolatot találtunk a LOS, mint szövődmény kialakulása és az AKI bármely súlyossági kategóriájának előfordulása között. Számos közlemény adott eredményt a korábbiakban a rossz posztoperatív kimenetel, akár az AKI megjelenése és az inotróp kezelést igénylő LOS előfordulásának kapcsolatáról, mi is felsorakozunk ezek mögé [65, 109]. Ami az egyéb gyógyszerek vesekárosító hatásait illeti, arról is születtek beszámolók, hogy az ACE-gátlók adagolása nefrotoxikus hatásuk révén tendencia-jellegű, vagy szignifikáns összefüggésben van az AKI kialakulásával gyermek szívműtét kapcsán [200, 201]. Ami a captropril hatását illeti, saját kutatásunkban nem találtunk szoros összefüggést adása és a vesekárosodás nagyobb eséllyel való megjelenése között. Az infekciós szövődmények megjelenése és az AKI kialakulása között azonban már szignifikáns kacsolatot írtunk le és a fertőzéses szövődménnyel bíró betegeket a pRIFLE klasszifikáció a súlyosabb, Failure csoportba sorolta. Mivel infekció esetén gyakori a gentamicin használata, feltételezhető, hogy a gyógyszer nefrotoxicitása is felelős a jelenségért. Ez szintén egybecsengene korábban közölt eredményekkel, ahol nagy esetszámú gyermekszívsebészeti vizsgálatban írtak le szignifikáns összefüggést a gentamicin-használat és az AKI súlyos formájának fellépésével kapcsolatban [54].

A kongenitális szívbetegség miatt operált gyermekek esetében a megelőző cianózis, a fiatalabb kor és a CPB alatti nagy volumen, illetve a vér alakos elemeinek károsodása is hozzájárultak a vesefunkció-károsodáshoz [91, 127]. A mi vizsgálatunkban szintén megmutatkoztak ezek a jelenségek, a preoperatív cianózis és a fiatalabb kor szoros összefüggést mutatott az AKI bármely kategorizálási rendszer szerinti besorolásával. Bár létezik olyan korábbi publikáció, amelyben azt állapították meg, hogy az AKI előfordulása nem gyakoribb a cianózisban szenvedő gyermekeknél, mi tehát ezzel ellentétes megállapításra jutottunk és ez korrelál a Dittrich által korábban és az Amoozgar által nemrégiben publikált adatokkal, amelyek szerint a cianotikus

gyerekek esetében – mind glomeruláris, mind tubuláris károsodás kapcsán – gyakrabban lép fel a szívműtéthez köthető AKI [90-92]. A gyerekkori szívműtéthez kapcsolódó AKI-t vizsgáló tanulmányok közül több is beszámol arról, hogy a fiatalabb kor hajlamosít vesekárosodás kialakulására, ezt saját eredményeinkkel meg tudjuk erősíteni [202, 203]. A vizsgálatunkban szereplő, AKI-t elszenvedő gyerekek folyadékegyensúlya a műtét napján pozitív volt a kontroll csoportéhoz képest, az összefüggés szignifikáns volt mindhárom esetben, függetlenül attól, hogy melyik osztályozási rendszer szerint vizsgáltuk őket. Ez a megállapításunk összhangban van azokkal a közleményekkel, melyek szintén hangsúlyozzák a folyadék-túltöltésnek a gyermek szívműtét utáni felépülésre tett negatív hatását és a vesekárosodásra hajlamosító mivoltát [204, 205].

Azt, hogy a gyermekeknél fellépő vesekárosodás vizsgálatához a felnőttekétől eltérően, egyedi módon, a betegek korát és testméretét is figyelembe véve szükséges megbecsülni a CrCl-t Schwartz és munkatársai már 1987-ben leírták [206]. Saját eredményeink alapján szintén elmondhatjuk, hogy a gyermekeknél előforduló vesekárosodás diagnosztizálására leginkább a Schwartz-formula alapján standardizált clearance értékekkel érdemes számolnunk. Ez a módszer pontosabb és korábbi eredményt ad, mivel tartalmaz egy korfüggő változót, valamint számításba veszi a gyermekek testméretét, így használatával specifikusabb eredményt kapunk, működőképességét számos vizsgálatban bizonyították a közelmúltban is [11, 12]. Ezzel szemben ha gyermekek esetében mindössze a seCr abszolút értékeivel számolnánk, az egészen más jelentőséggel bírna az adott gyermek korcsoportjától és testméretétől függően és mivel saját vizsgálatunkban is széles skálán mozgott a betegek kora és testmérete, adataink kiértékelésénél hamis eredményt kaptunk volna. A Schwartz-formula és a becsült CrCl-szel való számolás szükségességéről, valamint a pRIFLE-kategóriák jó alkalmazhatóságáról Ari-Akcan, Zappitelli, Goldstein és munkacsoportjuk 2007-ben tett közzé egy meghatározó publikációt, amiben ismertetik, hogy gyermekek esetében a seCr-értékek és vizeletmennyiség-adatok eltérései kései előrejelzői az AKI-nak. Véleményük egybecseng azzal, amit mi is sugallni szeretnénk, vagyis hogy a gyermekkori AKI kimutatására a becsült CrCl számolás lenne a megfelelő módszer, szükség szerint kiegészítve a – még gyorsabb és specifikus eredményt mutató –

biomarkerek használatával [29]. A becsült CrCl-szel való számolás hasonló jelentőségű lehetne gyermekeknél, mint a GFR általános alkalmazása felnőttek esetén, azonban mindennapi használata jelenleg csak speciális, veseelégtelenséggel foglalkozó osztályokon zajlik.

Tény, hogy saját vizsgálati populációnkban az AKI kategóriák eloszlása nem homogén. A különbözőség részben a pRIFLE Failure kategóriájának egyik követelményében keresendő: az eCrCl < 35 ml/min/1,73m^2 érték közel áll az újszülöttek és csecsemők normálértékéhez, vagyis ezek a betegek akár egész kis változások hatására is a Failure kategóriába kerülhetnek. Hasonló tanulsága volt már felnőtteken végzett vizsgálatnak is, ahol Lassnigg és munkacsoportja leírták, hogy a seCr-szintben bekövetkező akár kisfokú változások is jelentősen befolyásolhatják a kimenetelt, akár jelentős mértékben növelhetik a halálozást [30]. A Failure csoportba való besorolás önmagában is független tényezővé vált a morbiditást illetően és a Risk, valamint az Injury kategóriákhoz képest szignifikáns rizikónövekedést jelentett a vesekárosodás tekintetében. A fentiek miatt a Failure csoportba sorolás küszöbértékeit értelmezhetjük olyan veszélyes pontként, ami alatt a vesék már sokkal kevésbé képesek eredményesen eltávolítani az anyagcsere-termékeket.

Ami a szövődmények vizsgálatát illeti, elmondhatjuk, hogy előfordulásuk gyakoribb volt az AKI-t elszenvedett betegcsoportokban és megjelenésük a pRIFLE szerinti osztályozás súlyossági kategóriái szerint nőtt, vagyis minél súlyosabb vesekárosodást szenvedett el egy beteg, annál nagyobb volt az esély az esetében egyéb súlyos szövődmény kialakulására. A propensity score matching előtt mindegyik vizsgált szövődmény szignifikáns kapcsolatot mutatott a vesekárosodás pRIFLE klasszifikáció szerinti legsúlyosabb, Failure kategóriájával és ez az eredmény az illesztéses vizsgálatot követően is csak kis mértékben módosult. Korábbi vizsgálatok felhívták a figyelmet az AKI és az intenzív osztályos tartózkodás hossza, valamint a gépi lélegeztetés időtartama közötti összefüggésekre, melyek a saját kutatásunk eredményeiben is kimutathatók voltak [56, 203, 207]. Az elhúzódó gépi lélegeztetés tekintetében az okokat Schrier és munkatársai a következőkben határozták meg: folyadékretenció a tüdőben, interstíciális ödémához köthető restriktív tüdőbetegség, illetve az AKI miatti gyógyszeres kezelés

miatt másodlagosan kialakuló elhúzódó szedálás [208]. Ezek az okok is hozzájárulhattak az elhúzódó intenzív osztályos tartózkodáshoz, ami pedig mind a kórházi ráfordítás és a kezelési költségek tekintetében, mind pedig a mortalitásban tapasztalható emelkedés miatt meghatározó tényező [40].

Korábban több vizsgálatban is beszámoltak arról, hogy a gyermek szívműtét során kialakult vesekárosodásban szenvedő betegek körében magasabb a halálozás, mint a nem vesebetegeknél [209-211]. Ezt a megállapítást saját betegeink adatainak feldolgozása alapján meg tudjuk támogatni, mivel vizsgálatunkban a mortalitás aránya az AKI-ban szenvedő betegek esetében szignifikánsan magasabb volt a kontroll csoporthoz képest, függetlenül attól, hogy melyik osztályozás szerint soroltuk be őket. A pRIFLE szerinti osztályozáson belül a halálozás a legsúlyosabb, Failure kategóriával mutatott szignifikáns összefüggést.

Vizsgálataink alapján a pRIFLE kritériumok szerint besorolt vesekárosodás jelenléte tehát szoros összefüggést mutatott a posztoperatív szövődményekkel. Kutatásunk felépítése nem tette lehetővé, hogy meghatározzuk az AKI és a komplikációk közötti ok-okozati összefüggéseket. Egy felnőtteken végzett tanulmányhoz hasonlóan, a mi kutatásunk esetében is szükséges lenne azonosítanunk minden egyes olyan befolyásolható tényezőt, amely hatással van az akut vesekárosodás és a miatta fellépő szövődmények kialakulására, mert így csökkenteni lehetne azok incidenciáját [212]. A jövőben egy homogenizált betegcsoporton végzett, randomizált, prospektív vizsgálat alkalmas lehet a fentiek megvalósítására.

Eredményeink azt igazolták, hogy gyermekek esetében a vesefunkció gyors változásokon képes keresztülmenni a szívműtét utáni közvetlen posztoperatív időszakban [30]. Dolgozatomban ismertettem, hogy a vesekárosodás meghatározására a gyermekszívsebészetben jelenleg három fő klasszifikáció létezik: egyik a korábban említett ADQI Working Group által kidolgozott, kreatinin clearance és/vagy vizeletmennyiség alapján működő felnőtt RIFLE osztályozás gyermekekre átalakított pRIFLE rendszere, amely a Schwartz-formula alapján meghatározott, becsült CrCl alapján gyermekek esetében sokkal inkább alkalmasabbnak bizonyult az AKI

felismerésére [29, 160]. A másik az Acute Kidney Injury Network osztályozás, amely nem számol CrCl-t, hanem seCr szint változásai alapján kategorizál, így bár használata egyszerűbbnek mondható, kevésbé volt alkalmas az AKI diagnosztizálására. Az AKIN szerinti jelenleg hatályos besorolása a 90 napnál fiatalabb gyermekek esetében kihagyja a dialízis szükségességét a III. fokozat esetén, mivel ezeknél a betegeknél a peritoneális dialízist nem kizárólag vesekárosodás, hanem folyadéktúltöltés esetén is szükséges alkalmazni. Ezt az osztályozást alkalmazva vizsgálatunkban azt a nem meglepő eredményt kaptuk, hogy a vesepótló kezelés figyelmen kívül hagyásával mind az AKIN, mind az azzal sokban megegyező KDIGO kategorizálás kevesebb beteget sorolt be a legsúlyosabb vesekárosodási kategóriába.

Számos szerző közölt eredményeket a gyermek szívműtét utáni intenzív osztályos kezelés és a folyadéktúltöltés problematikájáról [213, 214]. Castano nemrég világított rá egy vizsgálatában, hogy a CPB alkalmazásával zajló gyerek szívműtétek utáni peritoneális dialízis (PD) gyakori és szükséges jelenség az intenzív osztályos kezelés során, leggyakoribb indikációja a folyadéktúltöltés és gyakorlatilag szövődménymentes alkalmazásával hatékonyan kezelhetők az érintett gyermekek [215]. Ryerson és munkacsoprtja azt is megvizsgálták egy Norwood-műtétre kerülő betegcsoporton, hogy a profilaktikusan behelyezett PD-katéter segítségével megfelelőbben kezelhető-e a gyerekek folyadékegyensúlya. Kutatásuk során azt állapították meg, hogy ezzel a módszerrel nem csak hogy nem kezelhető gyorsabban a betegek folyadéktöbblet-problémája, de számos kedvezőtlen hatása is van a katéter profilaktikus alkalmazásának [216]. Sasser és munkatársai ezzel ellentétben a PD-katéter gyermek szívműtét kapcsán való profilaktikus alkalmazásának sikeréről számoltak be [217]. Saját eredményeink rámutattak arra, hogy az intraoperatív és késői posztoperatív (48 órás) pozitív folyadékegyensúly megléte összefüggésben volt a pRIFLE és KDIGO szerinti vesekárosodással, míg a korai posztoperatív időszak (első 24 óra) alatt kialakuló folyadéktúltöltés leginkább az AKIN által besorolt vesekárosodással együtt jelent meg. Ezek a kapcsolódási pontok nem csak a szív és a vese működése közötti szoros interakcióra hívják fel a figyelmet, hanem a folyadékegyensúly vizsgálatának és a folyadékterápiának a kiemelt szerepére is [203, 218]. Vizsgálatunk rámutatott arra, hogy a posztoperatív folyadéktúltöltés sokkal inkább

lehet befolyásoló tényező a vesekárosodás kialakulásában, mint a pozitív intraoperatív folyadékegyensúly. A mi megállapításunkkal ellentétben Hassinger és munkatársai inkább a korán (első posztoperatív nap végéig) kialakult pozitív folyadékegyensúly kedvezőtlen hatásaira hívták fel a figyelmet, azonban a folyadéktöbblet és az AKI kialakulása közötti szoros kapcsolat náluk is egyértelműen bizonyítást nyert [219]. Összességében tehát elmondhatjuk, hogy a gyermek szívműtét során előforduló folyadékegyensúly-változások jelenségét és a hozzá kapcsolódó peritoneális dialízis indikációs lehetőségeit továbbra is tanulmányozni szükséges.

2009-ben Joannidis és munkatársai felnőtteken végzett vizsgálatai rámutattak, hogy bár a RIFLE és AKIN osztályozás közötti különbözőség nem tűnik jelentősnek a vesekárosodás diagnózisa és besorolása szempontjából, mégis van eltérés a két rendszer között és ők a RIFLE klasszifikációt találták megfelelőbbnek [220]. Egy évvel később Bagshaw és munkacsoportja hasonlóan pontosabbnak találta a RIFLE-t az AKIN-hoz képest [221]. Az egyes klasszifikációs módszereket saját adataink tükrében összehasonlítva azt találtuk, hogy a korábban végzett felnőtt vizsgálatokhoz hasonlóan a mi gyerek populációnkban is szignifikánsan több beteget határozott meg a pRIFLE és a KDIGO, mint az AKIN . Sőt, volt a vizsgált betegeknek olyan 5%-a, akiket kizárólag a pRIFLE klasszifikáció azonosított vesekárosodottnak, a KDIGO és az AKIN nem. Mindegyik kategorizálás esetében független kapcsolatot találtunk az adott kategorizálás legmagasabb, III. fokozata és a mortalitás között, valamint szoros volt az összefüggés a morbiditással is. Ehhez hasonló eredményt talált Sutherland, aki egy közel 15.000 beteg gyermeket vizsgáló tanulmányban írta le, hogy a fenti populációban az AKI előfordulása a pRIFLE kategorizálás szerint 51,1% volt, a KDIGO 40,3%-ban sorolta be a betegeket, míg az AKIN a maga 37,3%-ával volt a legkevésbé szenzitív. Szintén leírták ők is, hogy a mortalitási ráta magasabb volt mindhárom osztályozási rendszer által besorolt AKI-s betegeknél a nem AKI-sokhoz képest, azonban az ő vizsgálatukban nem csak a III., legmagasabb, hanem bármelyik súlyossági fokozatba való besorolás esetén megjelent ez az összefüggés [222].

Egyes kimutatások szerint felnőttek esetében azok a betegek, akik eleve kissé csökkent vesefunkcióval bírnak, sokkal könnyebben kerülnek a RIFLE szerinti Risk

vagy Injury kategóriába való besorolásra a posztoperatív időszakban, mivel a normál vesefunkcióval rendelkezőkkel ellentétben számukra egy kisebb mértékű CrCl-szint esés is elegendő ehhez [56, 223]. Zappitelli és munkacsoportja azt is leírta, hogy a seCr-szint gyermekszívműtétet követő 48 órán belüli 50%-os emelkedése már jelentős esélyt jelez az AKI kialakulására. Az ő 390 fős vizsgálatukban a szívműtéten átesett gyerekek 36%-ánál állapítottak meg valamilyen szintű vesekárosodást [56]. Ez a jelenség újszülötteknél és részben a csecsemőknél is megfigyelhető, mivel az ő kreatinin clearance szintjük mindössze fele-kétharmada az egy évesnél idősebb gyerekekéhez képest [160]. Tekintettel a fent ismertetettekre, ezeknek a betegeknek jóval nagyobb az esélyük a kedvezőtlen kimenetelre. Ezt a jelenséget a beszűkült vesefunkcióval magyarázhatjuk, amely egy bizonyos szint alatt nem képes a vese homeosztázisának szabályozására, vagyis a kisebb renális rezervnek szerepe lehet a vesekárosodás kialakulásában. Mindemellett a fenti korcsoportokban fontos szerepe van az AKI megjelenésében a cianózisnak és az alacsony perctérfogat szindrómának is [65, 91, 200]. Korábbi vizsgálathoz hasonlóan a mi adatelemzésünk is alátámasztja, hogy gyermek populációban a becsült kreatinin clearance-szel való számolás sokkal pontosabban tükrözi vissza a vesefunkciót, mint a szérum kreatinin adatok [224]. Tény, hogy a különféle AKI-definíciók alkalmazása nagy heterogenitást hoz létre a tanulmányok között és csökkenti a jó összehasonlíthatóság lehetőségét [184]. Vizsgálataink összességében megerősítik, hogy a gyermekkori akut vesekárosodás megállapításának legérzékenyebb módszere a pRIFLE szerinti kategorizálás [225].

Saját eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy az AKI-s betegek besorolására az AKIN klasszifikáció volt a leginkább specifikus, míg a pRIFLE és a KDIGO nála szenzitívebbnek bizonyult, a pRIFLE különösen a vesekárosodás korai felismerésében volt kiemelkedő. Az osztályozásra használt módszerek közötti különbözőség megmutatkozott abban is, hogy a seCr szintet alapul vevő mindkét rendszer (AKIN, KDIGO) szignifikánsan kevesebb beteget jelzett, mint az eCrCl-t használó pRIFLE. Számolnunk kell azonban azzal, hogy a fiatal betegcsoport magas folyadékegyensúly-értékei a seCr értékeinek felhígításával a CrCl csökkenésének túlbecsüléséhez vezethettek. Adataink alapján elmondhatjuk, hogy a vizeletmennyiség-csökkenés gyermek szívműtét után nem jelzi rögtön a vesekárosodást. Ennek okát abban látjuk,

hogy gyermekek esetében a vizeletmennyiség-kritériumok küszöbértéke túl alacsony és a szívműtét utáni vesekárosodás korábban jelentkezik, mint ahogyan azt az UO értékek jellemeznék. Ez a megfigyelésünk megegyezik annak a korábbi, jelentős tanulmánynak az eredményeivel, ahol Ari-Akcan és munkatársai a UO-ot gyermekek esetén az AKI előrejelzésében túl kései markernek tartották [29].

A fentiek alapján tehát érdemes fontolóra venni azt a már korábban is hangoztatott szempontot, hogy a jövőben mindössze egyetlen klinikai besorolási rendszer használatával diagnosztizáljuk a vesekárosodást. A gyerekekre is validált, eCrCl-t használó pRIFLE osztályozás különösen alkalmasnak látszik ebben a speciális populációban. Eredményeink felvetik annak a kérdését is, hogy a betegek még hosszabb távú utánkövetése nem mutatna-e ki további, eddig nem észlelt tartós morbiditást.

Az elmúlt évek tudományos közleményeinek áttekintése alapján elmondhatjuk, hogy a vese specifikus biomarkerek idővel a gyermekszívsebészeti beavatkozások után fellépő AKI korai, specifikus és szenzitív előrejelzői lehetnek majd, de ehhez még további kutatásra van szükség. Egyes centrumokban azt is leírták, hogy a biomarkerek szintjének emelkedése nem mindig korrelált a betegeknél megfigyelt klinikai képpel, így a jövőben ezt is vizsgálni szükséges. Az AKI diagnosztizálásához nem elegendő egyetlen markert kiválasztani és azt vizsgálni, hanem egyszerre többet is figyelemmel kell kísérni. Ugyanakkor, miután a megfelelő következtetések megállapítása a gyermekeknél kialakuló vesekárosodás besorolásának és standardizálásának eddigi hiánya miatt is nehéz, a későbbi kutatómunka megkönnyítése érdekében előbb-utóbb meg kell, hogy történjen a betegek súlyossági kategóriák szerinti egységesítése is, illetve a betegeket hosszabb távon is követni szükséges, hogy e módszerek késői eredményeiről is információt kapjunk. Arra egyelőre semmilyen bizonyíték sincs, hogy a markerek szintemelkedése összefüggésben van-e a mortalitással [182, 226].

Végül egyet kell értenünk Zappitelli és munkatársai azon álláspontjával, hogy a jövőbe tekintve a jelenlegi gyermek vesekárosodást besoroló klasszifikációk tökéletesítésén és a vese specifikus biomarkerek klinikumba való intergrálásán, vagyis a posztoperatív diagnosztikában használatos eszközök fejlesztésén túl fontos lenne

figyelmet fordítani azokra a vizsgálatokra is, amelyek a műtét után várható vesekárosodás előrejelzésében lehetnek hasznosak [227]. Jelen dolgozat eredményeinek figyelembevételével elmondhatjuk, hogy az AKI megelőzésére az aneszteziológia oldaláról szükséges a vesét károsító gyógyszerek (inotrópok, nitrogén-monoxid, szteroidok) adásának minél szigorúbb elbírálása, a konzervatív transzfúziós protokollhoz való ragaszkodás, szívsebészeti oldalról pedig mindenek előtt a műtéti idő és ezáltal a CPB idejének lerövidítése.

VIII. KÖVETKEZTETÉSEK

Az akut vesekárosodásban szenvedő gyermekek korai azonosítása szempontjából a Schwartz-formula alapján becsült kreatinin clearance szintjében bekövetkező változások mérése a posztoperatív szakban kiemelten hasznos eszköznek mondható.

Az akut vesekárosodás pRIFLE szerinti beosztása az egyes súlyossági kategóriáknak megfelelően több súlyos szövődmény esetén is kapcsolatban állt a morbiditási ráta emelkedésével. A vesekárosodottnak ítélt betegek a propensity score matching elvégzése után is szignifikáns összefüggést mutattak az emelkedett morbiditással. A kiegyenlítő pontszám analízis használatával bebizonyítottuk, hogy az akut vesekárosodás bármely formájának előfordulása és a szövődmények fellépése között kapcsolat áll fenn és ez a kapcsolat független az egyéb befolyásoló perioperatív paraméterektől.

Az akut vesekárosodás és a mortalitás között szignifikáns összefüggés volt kimutatható, mely független attól, hogy a besorolás a pRIFLE, az AKIN vagy a KDIGO osztályozási rendszer szerint történt-e.

Eredményeink a pRIFLE klasszifikáció esetében mutatták a legkiemelkedőbb szenzitivitást az akut vesekárosodás azonosítására. Ez különösen érvényes újszülöttek és csecsemők esetében, ahol az adatok a KDIGO rendszerbe való besorolás számára limitáltak voltak.

A pRIFLE besorolás különösen alkalmasnak bizonyult az akut vesekárosodás enyhe fokozatának kimutatására és egyedül a fiatal csecsemők esetén volt megbízhatóbb, mint a másik két osztályozási módszer.

A felnőttek esetében alkalmazott, szérum kreatinin alapú módszerek (AKIN, KDIGO) nem működnek megfelelően gyermekek esetében, így a jövőben további, a gyermek populáció teljes koreloszlása szerint végzendő elemzésekre van szükség az akut vesekárosodás vizsgálatára. A jelenleg több ajánlás által is preferált KDIGO rendszert helytelen gyakorlat mindössze a felnőtt adatok extrapolálásával átvenni.

A pRIFLE kritériumok alkalmazhatóságának tekintetében gyermekszívsebészeti betegek esetén további vizsgálatokra van szükség. A posztoperatív akut vesekárosodás előfordulásának és a hozzá kapcsolódó szövődmények számának csökkentése érdekében törekednünk kell az annak kialakulásában szerepet játszó összes változtatható tényező és a közöttük fennálló ok-okozati kapcsolatok azonosítására.

A jelenlegi kutatások kereszttüzében lévő új biomarkerek a nemzetközi vizsgálatok tükrében egyelőre nem teljesen megbízhatóak, mindennapi alkalmazásuk nagy valószínűséggel túlterhelné a jelenlegi magyar egészségügyi rendszert, így rutinszerű klinikai alkalmazásuk, különösen Magyarországon még várat magára.

Vizsgálatunknak vannak korlátai. Mindenekelőtt retrospektív jellege miatt nem enged következtetni az okok és okozatok között fennálló kapcsolatokra. Ugyanakkor azt is elmondhatjuk, hogy a 2004-es év óta minden egyes, az intenzív osztályon ellátott betegünk klinikai és diagnosztikai adatainak gyűjtése prospektív módon történt meg. Tanulmányunk egyetlen központban zajlott, adatbázisunkban eltérő korú és a kongenitális szívbetegségek tekintetében heterogén betegek csoportját tartalmazza. Utóbbiak elősegítik a kutatás általánosíthatóságát. A fentiek mellett betegcsoportunk – különös tekintettel a műtétek komplexitására és az akut vesekárosodás különböző definíciókkal felállított arányára – döntően megegyezik a jelenlegi nemzetközi tanulmányokban található betegpopulációkkal. Kutatásunk további limitáló tényezője, hogy az összes AKI-s beteg 32.4%-át, azaz 156 beteget nem tudtunk megfelelően párba állítani a propensity score matching segítségével, valamint a vizsgált időszak alatt nem rögzítettük a betegek proteinuriájával kapcsolatos mennyiségi adatait.

IX. ÖSSZEFOGLALÁS

Akut vesekárosodás (acute kidney injury /AKI/) a gyermekszívsebészeti műtétek után minden harmadik esetben is felléphet, fontos tényező a morbiditás és a mortalitás emelkedésében. Tézisemben célom volt három, vesekárosodást kategorizáló rendszer (pRIFLE, AKIN, KDIGO) használhatóságának összevetése egy gyermekszívsebészeti populáció kapcsán, továbbá a pRIFLE kategorizálás alkalmazhatóságának és az AKI, illetve az egyéb szövődmények kapcsolatának vizsgálata.

Az összefüggéseket az AKI és a kimenetelek között propensity score matching segítségével vizsgáltuk. 1510 fős gyermekszívsebészeti adatbázisunk alapján 325 pRIFLE szerinti AKI-s beteghez rendeltünk hozzá 325 kontroll beteget. A három klasszifikáció összehasonlítása vagy szérum kreatinin, vagy pedig Schwartz-formula segítségével, becsült kreatinin clearance adatok alapján megállapított AKI szerint zajlott.

A pRIFLE osztályozás 481 AKI-s beteget (31,9%) sorolt be. Az 1510 betegből 173 (11,5%) került az enyhe Risk, 26 (1,7%) az Injury és 282 (18,7%) a legsúlyosabb Failure kategóriába. 55 beteg (3,6%) halt meg, a mortalitás 5,2% volt az AKI- és 2,5% a kontroll csoportban. Az alacsony perctérfogat-szindróma, a dialízis igénye, az infekció előfordulása, az elhúzódó gépi lélegeztetés és intenzív osztályos tartózkodás szignifikánsan gyakoribb volt az AKI-csoportban a kontroll csoporthoz képest. Az AKIN 285 (20%), a pRIFLE 481 (34%), a KDIGO 409 (29%) AKI-s beteget sorolt be. A KDIGO kategorizált 121 beteget (8%), akiket az AKIN nem, míg a pRIFLE 74 olyan beteget (5%) sorolt be, akiket a KDIGO nem tudott és 200-at (14%), akiket az AKIN nem talált vesekárosodottnak. Mindhárom klasszifikáció legsúlyosabb kategóriája (KDIGO III., AKIN III. és pRIFLE Failure) szignifikáns összefüggést mutatott a mortalitással.

A pRIFLE szerinti AKI tehát független kapcsolatot mutatott a gyermekszívműtét utáni szövődményekkel. A pRIFLE osztályozás volt a legszenzitívebb az AKI kimutatására, különösen az alacsony rizikójú betegek korai diagnosztizálása kapcsán. Az AKIN rendszer specificitása volt a legkiemelkedőbb, ez sorolta be a legtöbb magas rizikójú beteget. Mindhárom klasszifikáció szoros kapcsolatot mutatott a halálozással.

X. SUMMARY

Acute kidney injury (AKI) is one of the most common and severe complications in pediatric cardiac surgery, occurs in one-third of patients. This thesis aimed to compare three approved classifications (pRIFLE, AKIN, KDIGO) for predicting AKI and to determine the occurrence of AKI using the validated pediatric RIFLE (pRIFLE) criteria. We aimed to evaluate the relationship of AKI with other complications.

We investigate the association between AKI and outcome using propensity score analysis. 325 patients who had AKI according to pRIFLE criteria were matched to 325 control patients from a database of 1510 pediatric patients who underwent cardiac surgery. Comparing the three classifications the presence and severity of AKI was assessed for each classification using the change in serum creatinine and estimated creatinine clearance levels calculated by the Schwartz equation.

481 patients (31.9%) had AKI according to the pRIFLE categories. 173 (11.5%) of the 1510 patients reached pRIFLE criteria for Risk; 26 (1.7%) reached the criteria for Injury; and 282 (18.7%) reached the most severe Failure-criteria. 55 patients (3.6%) died. Mortality rate was 5.2% in the AKI and 2.5% in the control group. Occurrence of low cardiac output syndrome, need for dialysis, and infection were significantly higher; duration of mechanical ventilation and length of intensive care unit stay were significantly longer compared with the control group. AKI was present in 285 (20%), 481 (34%), and 409 (29%) patients according to the AKIN, pRIFLE, and KDIGO systems, respectively. The KDIGO classification categorized 121 patients (8%) who were placed in the AKIN 0 category, whereas the pRIFLE system categorized 74 (5%) in KDIGO 0 and 200 (14%) in AKIN 0 stages as having an AKI. The most severe criteria of all three classifications (KDIGO stage III, AKIN stage III and pRIFLE Failure group) were associated with increased mortality.

Acute kidney injury according to pRIFLE classification was independently associated with an increased occurrence of postoperative complications after pediatric cardiac surgery. The pRIFLE system was the most sensitive test in detecting AKI, especially in the early identification of AKI in low-risk patients. The AKIN system was more specific and detected mostly high-risk patients. All three systems had increasing severity of AKI associated with mortality.

XI. IRODALOMJEGYZÉK

1. Calzolari E, Barisic I, Loane M, Morris J, Wellesley D, Dolk H, Addor MC, Arriola L, Bianchi F, Neville AJ, Budd JL, Klungsoyr K, Khoshnood B, Mcdonnell B, Nelen V, Queisser-Luft A, Rankin J, Rissmann A, Rounding C, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, De Walle H, Garne E. (2014) Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: A EUROCAT population-based registry study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 100: 270-276.

2. Cheng HH, Almodovar MC, Laussen PC, Wypij D, Polito A, Brown DW, Emani SM, Pigula FA, Allan CK, Costello JM. (2011) Outcomes and risk factors for mortality in premature neonates with critical congenital heart disease. Pediatr Cardiol, 32: 1139-1146.

3. Edwards L, Morris KP, Siddiqui A, Harrington D, Barron D, Brawn W. (2007) Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome: BT shunt or RV-PA conduit? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 92: 210-214.

4. Yoshii T, Miyamoto T, Inui A, Tanaka Y, Yoshitake S, Seki M, Kobayashi T. (2014) Fontan completion following flow adjustable bilateral pulmonary artery banding. Int Heart J, 55: 552-554.

5. Pinto NM, Keenan HT, Minich LL, Puchalski MD, Heywood M, Botto LD. (2012) Barriers to prenatal detection of congenital heart disease: a population-based study. Ultrasound Obstet Gynecol, 40: 418-425.

6. Preuss HG. (1993) Basics of renal anatomy and physiology. Clin Lab Med, 13: 1-11.

7. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. (2006) Physiology of local renin-angiotensin systems. Physiol Rev, 86: 747-803.

8. Wallace MA. (1998) Anatomy and physiology of the kidney. AORN J, 68: 800, 803-816, 819-820.

9. Levey AS, Inker LA, Coresh J. (2014) GFR estimation: from physiology to public health. Am J Kidney Dis, 63: 820-834.

10. Seifter J, Sloane D and Ratner A. Concepts in medical physiology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005: 669-670.

11. Du Y, Sun TT, Hou L, Guo JJ, Wang XL, Wu YB. (2014) Applicability of various estimation formulas to assess renal function in Chinese children. World J Pediatr, 45: 226-229.

12. Deng F, Finer G, Haymond S, Brooks E, Langman CB. (2015) Applicability of estimating glomerular filtration rate equations in pediatric patients: comparison with a measured glomerular filtration rate by iohexol clearance. Transl Res, 165: 437-445.

13. Dinardo JA, Zvara DA. Anesthesia for cardiac surgery (3rd ed.) Blackwell Pub., Malden, 2008: 463-464.

14. Burstein DS, Jacobs JP, Li JS, Sheng S, O'brien SM, Rossi AF, Checchia PA, Wernovsky G, Welke KF, Peterson ED, Jacobs ML, Pasquali SK. (2011) Care models and associated outcomes in congenital heart surgery. Pediatrics, 127: 1482-1489.

15. Fraisse A, Le Bel S, Mas B, Macrae D. (2010) Paediatric cardiac intensive care unit: current setting and organization in 2010. Arch Cardiovasc Dis, 103: 546-551.

16. Balachandran R, Nair SG, Gopalraj SS, Vaidyanathan B, Kumar RK. (2011) Dedicated pediatric cardiac intensive care unit in a developing country: Does it improve the outcome? Ann Pediatr Cardiol, 4: 122-126.

17. Eldadah M, Leo S, Kovach K, Ricardo AM, Pepe J, Fakioglu H, Decampli W. (2011) Influence of a dedicated paediatric cardiac intensive care unit on patient outcomes. Nurs Crit Care, 16: 281-286.

18. Ehrlich MP, Mccullough JN, Zhang N, Weisz DJ, Juvonen T, Bodian CA, Griepp RB. (2002) Effect of hypothermia on cerebral blood flow and metabolism in the pig. Ann Thorac Surg, 73: 191-197.

19. Mccullough JN, Zhang N, Reich DL, Juvonen TS, Klein JJ, Spielvogel D, Ergin MA, Griepp RB. (1999) Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. Ann Thorac Surg, 67: 1895-1899.

20. Benavidez OJ, Gauvreau K, Del Nido P, Bacha E, Jenkins KJ. (2007) Complications and risk factors for mortality during congenital heart surgery admissions. Ann Thorac Surg, 84: 147-155.

21. Agarwal HS, Wolfram KB, Saville BR, Donahue BS, Bichell DP. (2014) Postoperative complications and association with outcomes in pediatric cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg, 148: 609-616.

22. Jacobs ML, O'brien SM, Jacobs JP, Mavroudis C, Lacour-Gayet F, Pasquali SK, Welke K, Pizarro C, Tsai F, Clarke DR. (2013) An empirically based tool for analyzing morbidity associated with operations for congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg, 145: 1046-1057.

23. Bywaters EG, Beall D. (1941) Crush Injuries with Impairment of Renal Function. Br Med J, 1: 427-432.

24. Smith HW. The kidney: structure and function in health and disease (Oxford medical publications). Oxford University Press, New York, 1951: 1049-1050.

25. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. (2012) Acute kidney injury. Lancet, 380: 756-766.

26. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. (2012) Pathophysiology of acute kidney injury. Compr Physiol, 2: 1303-1353.

27. Aronson S, Blumenthal R. (1998) Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: concerns and controversies. J Cardiothorac Vasc Anesth, 12: 567-586.

28. Duzova A, Bakkaloglu A, Kalyoncu M, Poyrazoglu H, Delibas A, Ozkaya O, Peru H, Alpay H, Soylemezoglu O, Gur-Guven A, Bak M, Bircan Z, Cengiz N, Akil I, Ozcakar B, Uncu N, Karabay-Bayazit A, Sonmez F. (2010) Turkish Society for Pediatric Nephrology Acute Kidney Injury Study: Etiology and outcome of acute kidney injury in children. Pediatr Nephrol, 25: 1453-1461.

29. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. (2007) Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney Int, 71: 1028-1035.

30. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, Hiesmayr M. (2004) Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. J Am Soc Nephrol, 15: 1597-1605.

31. Flynn JT. (2002) Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. Pediatr Nephrol, 17: 61-69.

32. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. (2005) Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol, 16: 3365-3370.

33. Simmons PI, Anderson RJ. (2002) Increased serum creatinine: a marker for adverse outcome before and after cardiac surgery. Crit Care Med, 30: 1664-1665.

34. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. (2006) An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. Crit Care Med, 34: 1913-1917.

35. Ghatanatti R, Teli A, Tirkey SS, Bhattacharya S, Sengupta G, Mondal A. (2014) Role of renal biomarkers as predictors of acute kidney injury in cardiac surgery. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 22: 234-241.

36. Malov AA, Borisov AS, Lomivorotov VV, Efremov SM, Ponomarev DN, Mukhoedova TV, Karaskov AM. (2014) Mortality Prediction in Patients with Dialysis-dependent Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. Heart Lung Circ, 23: 325-331.

37. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A, Mcneil E. (2006) Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. Pediatrics, 118: 786-791.

38. Bailey D, Phan V, Litalien C, Ducruet T, Merouani A, Lacroix J, Gauvin F. (2007) Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. Pediatr Crit Care Med, 8: 29-35.

39. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. (2005) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. Lancet, 365: 1231-1238.

40. Bennett M, Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P. (2008) Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. Clin J Am Soc Nephrol, 3: 665-673.

41. Tulassay T, Vasarhelyi B. (2002) Birth weight and renal function. Curr Opin Nephrol Hypertens, 11: 347-352.

42. Goldstein SL, Devarajan P. (2011) Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? Pediatr Nephrol, 26: 509-522.

43. Goldstein SL, Devarajan P. (2008) Progression from acute kidney injury to chronic kidney disease: a pediatric perspective. Adv Chronic Kidney Dis, 15: 278-283.

44. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. (1996) Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. Chest, 109: 1033-1037.

45. Proulx F, Gauthier M, Nadeau D, Lacroix J, Farrell CA. (1994) Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. Crit Care Med, 22: 1025-1031.

46. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams MD. (2005) Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. Crit Care Med, 33: 2194-2201.

47. Goldstein SL. (2009) Overview of pediatric renal replacement therapy in acute kidney injury. Semin Dial, 22: 180-184.

48. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K. (1999) Acute renal failure following cardiac surgery. Nephrol Dial Transplant, 14: 1158-1162.

49. Goldstein SL, Graham N, Burwinkle T, Warady B, Farrah R, Varni JW. (2006) Health-related quality of life in pediatric patients with ESRD. Pediatr Nephrol, 21: 846-850.

50. Yallop KG, Smith DC. (2004) The incidence and pathogenesis of acute renal failure following cardiac surgery, and strategies for its prevention. Ann Card Anaesth, 7: 17-31.

51. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT. (2006) Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. Anesthesiology, 105: 485-491.

52. Rosner MH, Okusa MD. (2006) Acute kidney injury associated with cardiac surgery. Clin J Am Soc Nephrol, 1: 19-32.

53. Devarajan P. (2006) Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. J Am Soc Nephrol, 17: 1503-1520.

54. Chiravuri SD, Riegger LQ, Christensen R, Butler RR, Malviya S, Tait AR, Voepel-Lewis T. (2011) Factors associated with acute kidney injury or failure in children undergoing cardiopulmonary bypass: a case-controlled study. Paediatr Anaesth, 21: 880-886.

55. Sethi SK, Goyal D, Yadav DK, Shukla U, Kajala PL, Gupta VK, Grover V, Kapoor P, Juneja A. (2011) Predictors of acute kidney injury post-cardiopulmonary bypass in children. Clin Exp Nephrol, 15: 529-534.

56. Zappitelli M, Bernier PL, Saczkowski RS, Tchervenkov CI, Gottesman R, Dancea A, Hyder A, Alkandari O. (2009) A small post-operative rise in serum creatinine predicts acute kidney injury in children undergoing cardiac surgery. Kidney Int, 76: 885-892.

57. Pedersen KR, Povlsen JV, Christensen S, Pedersen J, Hjortholm K, Larsen SH, Hjortdal VE. (2007) Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after surgery for congenital heart disease in children. Acta Anaesthesiol Scand, 51: 1344-1349.

58. Hanson J, Loftness S, Clarke D, Campbell D. (1989) Peritoneal dialysis following open heart surgery in children. Pediatr Cardiol, 10: 125-128.

59. Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, Wang Y, Piyaphanee N, Ma Q, Bennett M, Devarajan P. (2011) Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass. J Am Coll Cardiol, 58: 2301-2309.

60. Tavares MB, Chagas DA, Martins RT, De Sousa AC, Martinelli R, Dos-Santos WL. (2012) Acute tubular necrosis and renal failure in patients with glomerular disease. Ren Fail, 34: 1252-1257.

61. Zappitelli M, Moffett BS, Hyder A, Goldstein SL. (2011) Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. Nephrol Dial Transplant, 26: 144-150.

62. Tanaka T, Nangaku M. (2011) Pathogenesis of tubular interstitial nephritis. Contrib Nephrol, 169: 297-310.

63. Byrick RJ, Rose DK. (1990) Pathophysiology and prevention of acute renal failure: the role of the anaesthetist. Can J Anaesth, 37: 457-467.

64. Butler J, Rocker GM, Westaby S. (1993) Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg, 55: 552-559.

65. Skippen PW, Krahn GE. (2005) Acute renal failure in children undergoing cardiopulmonary bypass. Crit Care Resusc, 7: 286-291.

66. Gormley SM, Mcbride WT, Armstrong MA, Young IS, Mcclean E, Macgowan SW, Campalani G, Mcmurray TJ. (2000) Plasma and urinary cytokine homeostasis and renal dysfunction during cardiac surgery. Anesthesiology, 93: 1210-1216.

67. Baker RC, Armstrong MA, Allen SJ, Mcbride WT. (2002) Role of the kidney in perioperative inflammatory responses. Br J Anaesth, 88: 330-334.

68. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. (1997) Preoperative renal risk stratification. Circulation, 95: 878-884.

69. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. (1998) Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Ann Intern Med, 128: 194-203.

70. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Fremes S, Macadams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussieres JS, Cote D, Karski J, Martineau R, Robblee JA, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R, Investigators B. (2008) A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. N Engl J Med, 358: 2319-2331.

71. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. (2006) Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research: The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. N Engl J Med, 354: 353-365.

72. Szekely A, Sapi E, Breuer T, Kertai MD, Bodor G, Vargha P, Szatmari A. (2008) Aprotinin and renal dysfunction after pediatric cardiac surgery. Paediatr Anaesth, 18: 151-159.

73. Backer CL, Kelle AM, Stewart RD, Suresh SC, Ali FN, Cohn RA, Seshadri R, Mavroudis C. (2007) Aprotinin is safe in pediatric patients undergoing cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg, 134: 1421-1426.

74. Siffert W, Rosskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, Sharma AM, Ritz E, Wichmann HE, Jakobs KH, Horsthemke B. (1998) Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. Nat Genet, 18: 45-48.

75. Marre M, Hadjadj S, Bouhanick B. (2000) Hereditary factors in the development of diabetic renal disease. Diabetes Metab, 26: 30-36.

76. Mahle WT, Wernovsky G. (2001) Long-term developmental outcome of children with complex congenital heart disease. Clin Perinatol, 28: 235-247.

77. Knowles RL, Bull C, Wren C, Wade A, Goldstein H, Dezateux C, Collaborators U. (2014) Modelling survival and mortality risk to 15 years of age for a national cohort of children with serious congenital heart defects diagnosed in infancy. PLoS One, 9: 1066-1068.

78. Chang RK, Rodriguez S, Lee M, Klitzner TS. (2006) Risk factors for deaths occurring within 30 days and 1 year after hospital discharge for cardiac surgery among pediatric patients. Am Heart J, 152: 386-393.

79. Samanek M, Voriskova M. (1999) Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia survival study. Pediatr Cardiol, 20: 411-417.

80. Dastgiri S, Gilmour WH, Stone DH. (2003) Survival of children born with congenital anomalies. Arch Dis Child, 88: 391-394.

81. Irving CA, Chaudhari MP. (2012) Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. Arch Dis Child, 97: 326-330.

82. Calderon-Colmenero J, Flores A, Ramirez S, Patino-Bahena E, Zabal C, Garcia-Montes JA, Rizo S, Buendia A, Attie F. (2004) Surgical treatment results of congenital heart defects in children with Down's syndrome. Arch Cardiol Mex, 74: 39-44.

83. Zhang W, Yang Y, Huang C, Zhao T. (2012) Impact of Down syndrome on the surgical treatment of congenital heart defects. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 37: 695-698.

84. Marino B, Digilio MC. (2000) Congenital heart disease and genetic syndromes: specific correlation between cardiac phenotype and genotype. Cardiovasc Pathol, 9: 303-315.

85. Ali SK. (2009) Cardiac abnormalities of Sudanese patients with Down's syndrome and their short-term outcome. Cardiovasc J Afr, 20: 112-115.

86. Van Trotsenburg AS, Heymans HS, Tijssen JG, De Vijlder JJ, Vulsma T. (2006) Comorbidity, hospitalization, and medication use and their influence on mental and motor development of young infants with Down syndrome. Pediatrics, 118: 1633-1639.

87. Toth R, Szanto P, Prodan Z, Lex DJ, Sapi E, Szatmari A, Gal J, Szanto T, Szekely A. (2013) Down syndrome and postoperative complications after paediatric cardiac surgery: a propensity-matched analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 17: 691-697.

88. Perloff JK. (1993) Systemic complications of cyanosis in adults with congenital heart disease. Hematologic derangements, renal function, and urate metabolism. Cardiol Clin, 11: 689-699.

89. Rao PS. (2013) Consensus on timing of intervention for common congenital heart diseases: part II - cyanotic heart defects. Indian J Pediatr, 80: 663-674.

90. Amoozgar H, Basiratnia M, Ghasemi F. (2014) Renal function in children with cyanotic congenital heart disease: pre- and post-cardiac surgery evaluation. Iran J Pediatr, 24: 81-86.

91. Dittrich S, Kurschat K, Dahnert I, Vogel M, Muller C, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. (2000) Renal function after cardiopulmonary bypass surgery in cyanotic congenital heart disease. Int J Cardiol, 73: 173-179.

92. Oc B, Akinci SB, Kanbak M, Satana E, Celebioglu B, Aypar U. (2012) The effects of sevoflurane anesthesia and cardiopulmonary bypass on renal function in cyanotic and acyanotic children undergoing cardiac surgery. Ren Fail, 34: 135-141.

93. Hartmann RC. (1952) A hemorrhagic disorder occurring in patients with cyanotic congenital heart disease. Bull Johns Hopkins Hosp, 91: 49-67.

94. Perloff JK, Rosove MH, Child JS, Wright GB. (1988) Adults with cyanotic congenital heart disease: hematologic management. Ann Intern Med, 109: 406-413.

95. Maurer HM, Mccue CM, Robertson LW, Haggins JC. (1975) Correction of platelet dysfunction and bleeding in cyanotic congenital heart disease by simple red cell volume reduction. Am J Cardiol, 35: 831-835.

96. Colon-Otero G, Gilchrist GS, Holcomb GR, Ilstrup DM, Bowie EJ. (1987) Preoperative evaluation of hemostasis in patients with congenital heart disease. Mayo Clin Proc, 62: 379-385.

97. Koller A, Sun D, Kaley G. (1993) Role of shear stress and endothelial prostaglandins in flow- and viscosity-induced dilation of arterioles in vitro. Circ Res, 72: 1276-1284.

98. Buga GM, Gold ME, Fukuto JM, Ignarro LJ. (1991) Shear stress-induced release of nitric oxide from endothelial cells grown on beads. Hypertension, 17: 187-193.

99. Wilcox CS, Payne J, Harrison BD. (1982) Renal function in patients with chronic hypoxaemia and cor pulmonale following reversal of polycythaemia. Nephron, 30: 173-177.

100. De Jong PE, Weening JJ, Donker AJ, Van Der Hem GK. (1983) The effect of phlebotomy on renal function and proteinuria in a patient with congenital cyanotic heart disease. Nephron, 33: 225-226.

101. Perloff JK, Latta H. (2000) Barsotti, P., Pathogenesis of the glomerular abnormality in cyanotic congenital heart disease. Am J Cardiol, 86: 1198-1204.

102. Raij L, Shultz PJ. (1993) Endothelium-derived relaxing factor, nitric oxide: effects on and production by mesangial cells and the glomerulus. J Am Soc Nephrol, 3: 1435-1441.

103. Wilcox CS, Deng X, Doll AH, Snellen H, Welch WJ. (1993) Nitric oxide mediates renal vasodilation during erythropoietin-induced polycythemia. Kidney Int, 44: 430-435.

104. Dittrich S, Kurschat K, Lange PE. (2001) Abnormal rheology in cyanotic congenital heart disease--a factor in non-immune nephropathy. Scand J Urol Nephrol, 35: 411-415.

105. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, Macdonell RC, Ichikawa I. (1990) Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. Kidney Int, 38: 115-123.

106. Anne P, Du W, Mattoo TK, Zilberman MV. (2009) Nephropathy in patients after Fontan palliation. Int J Cardiol, 132: 244-247.

107. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. (2007) Univentricular heart. Circulation, 115: 800-812.

108. Gewillig M. (2005) The Fontan circulation. Heart, 91: 839-846.

109. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, Bailey JM, Akbary A, Kocsis JF, Kaczmarek R, Spray TL, Wessel DL. (2003) Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. Circulation, 107: 996-1002.

110. Verweij EJ, Hogenbirk K, Roest AA, Van Brempt R, Hazekamp MG, De Jonge E. (2012) Serum cortisol concentration with exploratory cut-off values do not predict the effects of hydrocortisone administration in children with low cardiac output after cardiac surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 15: 685-689.

111. Parr GV, Blackstone EH, Kirklin JW. (1975) Cardiac performance and mortality early after intracardiac surgery in infants and young children. Circulation, 51: 867-874.

112. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE, Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castaneda AR, Newburger JW, Wessel DL. (1995) Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. Circulation, 92: 2226-2235.

113. Nagashima M, Imai Y, Seo K, Terada M, Aoki M, Shinoka T, Koide M. (2000) Effect of hemofiltrated whole blood pump priming on hemodynamics and respiratory function after the arterial switch operation in neonates. Ann Thorac Surg, 70: 1901-1906.

114. Lex DJ, Toth R, Cserep Z, Alexander SI, Breuer T, Sapi E, Szatmari A, Szekely E, Gal J, Szekely A. (2014) A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. Ann Thorac Surg, 97: 202-210.

115. Rubens FD, Mesana T. (2004) The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. Perfusion, 19: 5-12.

116. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, Busse S, Dabritz S, Koch D, Alzen G, Hornchen H, Messmer BJ, Von Bernuth G. (1996) Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg, 112: 687-697.

117. Raja SG, Yousufuddin S, Rasool F, Nubi A, Danton M, Pollock J. (2006) Impact of modified ultrafiltration on morbidity after pediatric cardiac surgery. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 14: 341-350.

118. Elliott MJ. (1993) Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations. Ann Thorac Surg, 56: 1518-1522.

119. Journois D, Pouard P, Greeley WJ, Mauriat P, Vouhe P, Safran D. (1994) Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. Effects on hemostasis, cytokines, and complement components. Anesthesiology, 81: 1181-1189.

120. Williams GD, Ramamoorthy C, Chu L, Hammer GB, Kamra K, Boltz MG, Pentcheva K, Mccarthy JP, Reddy VM. (2006) Modified and conventional ultrafiltration during pediatric cardiac surgery: clinical outcomes compared. J Thorac Cardiovasc Surg, 132: 1291-1298.

121. Baehner T, Boehm O, Probst C, Poetzsch B, Hoeft A, Baumgarten G, Knuefermann P. (2012) Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. Anaesthesist, 61: 846-856.

122. Valenzuela-Flores AG, Valenzuela-Flores AA, Ortega-Ramirez JA, Penagos-Paniagua M, Perez-Campos JP. (2005) Physiopathological alterations secondary to extracorporeal circulation in cardiac surgery. Cir Cir, 73: 143-149.

123. Ricci Z, Polito A, Netto R, De Razza F, Favia I, Carotti A, Cogo PE. (2013) Assessment of modified ultrafiltration hemodynamic impact by pressure recording analytical method during pediatric cardiac surgery. Pediatr Crit Care Med, 14: 390-395.

124. Cheng W, Xiao YB, Zhong QJ. (2008) Application of modified ultrafiltration in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 10: 152-154.

125. Levi M, Cromheecke ME, De Jonge E, Prins MH, De Mol BJ, Briet E, Buller H. R. (1999) Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. Lancet, 354: 1940-1947.

126. Kwiatkowski JL, Manno CS. (1999) Blood transfusion support in pediatric cardiovascular surgery. Transfus Sci, 21: 63-72.

127. Szekely A, Cserep Z, Sapi E, Breuer T, Nagy CA, Vargha P, Hartyanszky I, Szatmari A, Treszl A. (2009) Risks and predictors of blood transfusion in pediatric patients undergoing open heart operations. Ann Thorac Surg, 87: 187-197.

128. Karkouti K. (2012) Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. Br J Anaesth, 109: 29-38.

129. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye G, Charpie JR, Hirsch JC. (2010) Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. Pediatr Crit Care Med, 11: 234-238.

130. 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.

131. Kumar M, Sharma R, Sethi SK, Bazaz S, Sharma P, Bhan A, Kher V. (2014) Vasoactive Inotrope Score as a tool for clinical care in children post cardiac surgery. Indian J Crit Care Med, 18: 653-658.

132. Toller W, Heringlake M, Guarracino F, Algotsson L, Alvarez J, Argyriadou H, Ben-Gal T, Cerny V, Cholley B, Eremenko A, Guerrero-Orriach JL, Jarvela K, Karanovic N, Kivikko M, Lahtinen P, Lomivorotov V, Mehta RH, Music S, Pollesello P, Rex S, Riha H, Rudiger A, Salmenpera M, Szudi L, Tritapepe L, Wyncoll D, Owall A. (2015) Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. Int J Cardiol, 184: 323-336.

133. Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, Levin R, Harrington RA, Alexander JH. (2013) Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth, 27: 1224-1232.

134. De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghiade M. (2006) Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. Eur Heart J, 27: 1908-1920.

135. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. (2009) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J, 30: 2493-2537.

136. Kirbas A, Yalcin Y, Tanrikulu N, Gurer O, Isik O. (2012) Comparison of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in pulmonary hypertension in children with congenital heart surgery. Cardiol J, 19: 387-394.

137. Mossad EB (2001) Pro: Intraoperative use of nitric oxide for treatment of pulmonary hypertension in patients with congenital heart disease is effective. J Cardiothorac Vasc Anesth, 15: 259-262.

138. Sheng-Yuan Ruan TM, Hon-Yen W, Huey-Dong W, Chong-Jen Y, Mei-Shu L. (2015) Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Critical Care, 19: 137-146.

139. Gordge MP. (1998) How cytotoxic is nitric oxide? Exp Nephrol, 6: 12-16.

140. Tarnok A, Emmrich F. (2003) Immune consequences of pediatric and adult cardiovascular surgery: report of the 7th Leipzig workshop. Cytometry B Clin Cytom, 54: 54-57.

141. Duval EL, Kavelaars A, Veenhuizen L, Van Vught AJ, Van De Wal HJ, Heijnen CJ. (1999) Pro- and anti-inflammatory cytokine patterns during and after cardiac surgery in young children. Eur J Pediatr, 158: 387-393.

142. Checchia PA, Bronicki RA, Costello JM, Nelson DP. (2005) Steroid use before pediatric cardiac operations using cardiopulmonary bypass: an international survey of 36 centers. Pediatr Crit Care Med, 6: 441-444.

143. Allen M, Sundararajan S, Pathan N, Burmester M, Macrae D. (2009) Anti-inflammatory modalities: their current use in pediatric cardiac surgery in the United Kingdom and Ireland. Pediatr Crit Care Med, 10: 341-345.

144. Bronicki RA, Backer CL, Baden HP, Mavroudis C, Crawford SE, Green TP. (2000) Dexamethasone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. Ann Thorac Surg, 69: 1490-1495.

145. Graham EM, Atz AM, Butts RJ, Baker NL, Zyblewski SC, Deardorff RL, Desantis SM, Reeves ST, Bradley SM, Spinale FG. (2011) Standardized preoperative corticosteroid treatment in neonates undergoing cardiac surgery: results from a randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg, 142: 1523-1529.

146. Pasquali SK, Li JS, He X, Jacobs ML, O'brien M, Hall M, Jaquiss RD, Welke KF, Peterson ED, Shah SS, Gaynor JW, Jacobs JP. (2012) Perioperative methylprednisolone and outcome in neonates undergoing heart surgery. Pediatrics, 129: 385-391.

147. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. (2005) Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. Am J Kidney Dis, 45: 96-101.

148. Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. (1998) A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. Clin Nephrol, 49: 91-95.

149. Radhakrishnan J, Kiryluk K. (2006) Acute renal failure outcomes in children and adults. Kidney Int, 69: 17-19.

150. Thakar CV, Arrigain S, Worley S, Yared JP, Paganini EP. (2005) A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery. J Am Soc Nephrol, 16: 162-168.

151. Wijeysundera DN, Karkouti K, Dupuis JY, Rao V, Chan CT, Granton JT, Beattie WS. (2007) Derivation and validation of a simplified predictive index for renal replacement therapy after cardiac surgery. JAMA, 297: 1801-1809.

152. Mehta RH, Grab JD, O'brien SM, Bridges CR, Gammie JS, Haan CK, Ferguson TB, Peterson ED. (2006) Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database, I., Bedside tool for predicting the risk of postoperative dialysis in patients undergoing cardiac surgery. Circulation, 114: 2208-2216.

153. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, Kasiske B., Liu J, Mau LW, Mcbean M, Murray A, St Peter W, Guo H, Li Q, Li S, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E., Zaun D, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers P, Agodoa L. (2009) United States Renal Data System 2008 Annual Data Report. Am J Kidney Dis, 53: S1-374.

154. Zappitelli M, Coca SG, Garg AX, Krawczeski CD, Thiessen Heather P, Sint K, Li S, Parikh CR, Devarajan P, Consortium TA. (2012) The association of albumin/creatinine ratio with postoperative AKI in children undergoing cardiac surgery. Clin J Am Soc Nephrol, 7: 1761-1769.

155. Price JF, Mott AR, Dickerson HA, Jefferies JL, Nelson DP, Chang AC, O'brian Smith E, Towbin JA, Dreyer WJ, Denfield SW, Goldstein SL. (2008) Worsening renal function in children hospitalized with decompensated heart failure: evidence for a pediatric cardiorenal syndrome? Pediatr Crit Care Med, 9: 279-284.

156. Tsagalis G. (2011) Update of acute kidney injury: intensive care nephrology. Hippokratia, 15: 53-68.

157. Pedersen KR, Hjortdal VE, Christensen S, Pedersen J, Hjortholm K, Larsen SH, Povlsen JV. (2008) Clinical outcome in children with acute renal failure treated with peritoneal dialysis after surgery for congenital heart disease. Kidney Int Suppl, 108: S81-86.

158. Fischbach M, Edefonti A, Schroder C, Watson A. (2005) European Pediatric Dialysis Working G. Hemodialysis in children: general practical guidelines. Pediatr Nephrol, 20: 1054-1066.

159. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. (2002) Developing a consensus classification system for acute renal failure. Curr Opin Crit Care, 8: 509-514.

160. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative. (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care, 8: 204-212.

161. Lerma EV, Rosner MH. Clinical decisions in nephrology, hypertension, and kidney transplantation. Springer-Verlag, New York, 2013: 676-677.

162. Osugi N, Suzuki S, Ishii H, Yasuda Y, Shibata Y, Tatami Y, Ota T, Kawamura Y, Okumura S, Tanaka A, Inoue Y, Matsuo S, Murohara T. (2014) Impact of albuminuria on the incidence of periprocedural myocardial injury in patients undergoing elective coronary stent implantation. Am J Cardiol, 114: 42-46.

163. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. (2005) Acute renal failure. Lancet, 365: 417-430.

164. Lameire N, Hoste E. (2004) Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. Curr Opin Crit Care, 10: 468-475.

165. Cockcroft DW, Gault MH. (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron, 16: 31-41.

166. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med, 130: 461-470.

167. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, Ckd EPI. (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med, 150: 604-612.

168. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. (2004) Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. Ann Intern Med, 141: 929-937.

169. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. (2006) Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med, 354: 2473-2483.

170. Randers E, Erlandsen EJ. (1999) Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function--a review. Clin Chem Lab Med, 37: 389-395.

171. Page MK, Bukki J, Luppa P, Neumeier D. (2000) Clinical value of cystatin C determination. Clin Chim Acta, 297: 67-72.

172. Biomarkers Definitions Working Group (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther, 69: 89-95.

173. Herget-Rosenthal S. (2005) One step forward in the early detection of acute renal failure. Lancet, 365: 1205-1206.

174. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. (2002) Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. Kidney Int, 62: 237-244.

175. Torffvit O, Kamper AL, Strandgaard S. (1997) Tamm-Horsfall protein in urine after uninephrectomy/transplantation in kidney donors and their recipients. Scand J Urol Nephrol, 31: 555-559.

176. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P. (2003) Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. J Am Soc Nephrol, 14: 2534-2543.

177. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, Dent C, Devarajan P, Edelstein CL. (2006) Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. Kidney Int, 70: 199-203.

178. Gormley SM, Mcbride WT, Armstrong MA, Mcclean E, Macgowan SW, Campalani G, Mcmurray TJ. (2002) Plasma and urinary cytokine homeostasis and renal function during cardiac surgery without cardiopulmonary bypass. Cytokine, 17: 61-65.

179. Branten AJ, Mulder TP, Peters WH, Assmann KJ, Wetzels JF. (2000) Urinary excretion of glutathione S transferases alpha and pi in patients with proteinuria: reflection of the site of tubular injury. Nephron, 85: 120-126.

180. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ. (2003) Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit. Nephrol Dial Transplant, 18: 543-551.

181. Flynn FV. (1990) Assessment of renal function: selected developments. Clin Biochem, 23: 49-54.

182. Boldt J, Wolf M. (2008) Identification of renal injury in cardiac surgery: the role of kidney-specific proteins. J Cardiothorac Vasc Anesth, 22: 122-132.

183. Welke KF, Dearani JA, Ghanayem NS, Beland MJ, Shen I, Ebels T. (2008) Renal complications associated with the treatment of patients with congenital cardiac disease: consensus definitions from the Multi-Societal Database Committee for Pediatric and Congenital Heart Disease. Cardiol Young, 18: 222-225.

184. Zappitelli M, Parikh CR, Akcan-Arikan A, Washburn KK, Moffett BS, Goldstein SL. (2008) Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. Clin J Am Soc Nephrol, 3: 948-954.

185. Gaiao S, Cruz DN. (2010) Baseline creatinine to define acute kidney injury: is there any consensus? Nephrol Dial Transplant, 25: 3812-3814.

186. Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, Lewis JB, Miller RA, Waitman LR, Go AS, Parikh CR, Peterson JF. (2010) Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. Kidney Int, 77: 536-542.

187. Wang HE, Jain G, Glassock RJ, Warnock DG. (2013) Comparison of absolute serum creatinine changes versus Kidney Disease: Improving Global Outcomes consensus definitions for characterizing stages of acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant, 28: 1447-1454.

188. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steingrub JS, Douglas IS, Matthay MA, Wright P, Peterson MW, Rock P, Hyzy RC, Anzueto A, Truwit JD, National Institutes of Health National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome N. (2011) Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. Crit Care Med, 39: 2665-2671.

189. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, Pettignano R, Merritt RK, Heard ML, Rogers K, Reid C, Tanner AJ, Easley KA. (2004) Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. Crit Care Med, 32: 1771-1776.

190. Pickering JW, Ralib AM, Endre ZH. (2013) Combining creatinine and volume kinetics identifies missed cases of acute kidney injury following cardiac arrest. Crit Care, 17: 7.

191. Macedo E, Malhotra R, Claure-Del Granado R, Fedullo P, Mehta RL. (2011) Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant, 26: 509-515.

192. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. (1994) Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. Anesth Analg, 78: 143-149.

193. Robert AM, Kramer RS, Dacey LJ, Charlesworth DC, Leavitt BJ, Helm RE, Hernandez F, Sardella GL, Frumiento C, Likosky DS, Brown JR, Northern New England Cardiovascular Disease Study G. (2010) Cardiac surgery-associated acute kidney injury: a comparison of two consensus criteria. Ann Thorac Surg, 90: 1939-1943.

194. Toth R, Breuer T, Cserep Z, Lex D, Fazekas L, Sapi E, Szatmari A, Gal J, Szekely A. (2012) Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. Ann Thorac Surg, 93: 1984-1990.

195. Jenkins KJ, Gauvreau K. (2002) Center-specific differences in mortality: preliminary analyses using the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) method. J Thorac Cardiovasc Surg, 124: 97-104.

196. Jenkins KJ. (2004) Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 7: 180-184.

197. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. (1984) A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. J Pediatr, 104: 849-854.

198. Katz MH. Multivariable analysis: a practical guide for clinicians. Cambridge University Press-Cambridge UK, New York, 1999: 192-196.

199. Lex DJ, Toth R, Cserep Z, Breuer T, Sapi E, Szatmari A, Gal J, Szekely A. (2013) Postoperative differences between colonization and infection after pediatric cardiac surgery-a propensity matched analysis. J Cardiothorac Surg, 8: 166.

200. Moffett BS, Goldstein SL, Adusei M, Kuzin J, Mohan P, Mott AR. (2011) Risk factors for postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac surgery patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. Pediatr Crit Care Med, 12: 555-559.

201. Phelps CM, Eshelman J, Cruz ED, Pan Z, Kaufman J. (2012) Acute kidney injury after cardiac surgery in infants and children: evaluation of the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Pediatr Cardiol, 33: 1-7.

202. Pedersen K. (2012) Acute kidney injury in children undergoing surgery for congenital heart disease. Eur J Pediatr Surg, 22: 426-433.

203. Li S, Krawczeski CD, Zappitelli M, Devarajan P, Thiessen-Philbrook H, Coca S. G, Kim RW, Parikh CR, Consortium TA. (2011) Incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery: a prospective multicenter study. Crit Care Med, 39: 1493-1499.

204. Hazle MA, Gajarski RJ, Yu S, Donohue J, Blatt NB. (2013) Fluid overload in infants following congenital heart surgery. Pediatr Crit Care Med, 14: 44-49.

205. Baskin E, Gulleroglu KS, Saygili A, Aslamaci S, Varan B, Tokel K. (2010) Peritoneal dialysis requirements following open-heart surgery in children with congenital heart disease. Ren Fail, 32: 784-787.

206. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. (1987) The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr Clin North Am, 34: 571-590.

207. Ricci Z, Di Nardo M, Iacoella C, Netto R, Picca S, Cogo P. (2013) Pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis for children undergoing cardiac surgery: a single-center prospective observational study. Pediatr Cardiol, 34: 1404-1408.

208. Schrier RW. (2006) Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? J Am Coll Cardiol, 47: 1-8.

209. Watkins SC, Williamson K, Davidson M, Donahue BS. (2014) Long-term mortality associated with acute kidney injury in children following congenital cardiac surgery. Paediatr Anaesth, 24: 919-926.

210. Jang WS, Kim WH, Choi K, Nam J, Jung JC, Kwon BS, Kim GB, Kang HG, Lee JR, Kim YJ. (2014) Incidence, risk factors and clinical outcomes for acute kidney injury after aortic arch repair in paediatric patients. Eur J Cardiothorac Surg, 45: 208-214.

211. Gil-Ruiz MA, Alcaraz RAJ, Romero Otero A, Gil Villanueva N, Sanavia Moran E, Rodriguez Sanchez A, Lorente RJ, Bellon CJM. (2014) Prognostic relevance of early AKI according to pRIFLE criteria in children undergoing cardiac surgery. Pediatr Nephrol, 29: 1265-1272.

212. Karkouti K, Wijeysundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, Dupuis JY, Fremes SE, Kent B, Laflamme C, Lamy A, Legare JF, Mazer CD, Mccluskey SA, Rubens FD, Sawchuk C, Beattie WS. (2009) Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. Circulation, 119: 495-502.

213. Ricci Z, Iacoella C, Cogo P. (2011) Fluid management in critically ill pediatric patients with congenital heart disease. Minerva Pediatr, 63: 399-410.

214. Seguin J, Albright B, Vertullo L, Lai P, Dancea A, Bernier PL, Tchervenkov CI, Calaritis C, Drullinsky D, Gottesman R, Zappitelli M. (2014) Extent, risk factors, and outcome of fluid overload after pediatric heart surgery. Crit Care Med, 42: 2591-2599.

215. Rodriguez Castano MJ, Alcaraz Romero A, Rodriguez Ogando A, Villar Castro S. (2014) Use of peritoneal dialysis in newborns undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. An Pediatr (Barc), 80: 321-325.

216. Ryerson LM, Mackie AS, Atallah J, Joffe AR, Rebeyka IM, Ross DB, Adatia I. (2015) Prophylactic peritoneal dialysis catheter does not decrease time to achieve a negative fluid balance after the Norwood procedure: a randomized controlled trial. J Thorac Cardiovasc Surg, 149: 222-228.

217. Sasser WC, Dabal R, Askenazi DJ, Borasino S, Moellinger AB, Kirklin JK, Alten JA. (2014) Prophylactic peritoneal dialysis following cardiopulmonary bypass in children is associated with decreased inflammation and improved clinical outcomes. Congenit Heart Dis, 9: 106-115.

218. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. (2012) Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. Pediatr Crit Care Med, 13: 253-258.

219. Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM. (2014) Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients. Pediatr Crit Care Med, 15: 131-138.

220. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, Metnitz PG. (2009) Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. Intensive Care Med, 35: 1692-1702.

221. Bagshaw SM. (2010) Acute kidney injury: diagnosis and classification of AKI: AKIN or RIFLE? Nat Rev Nephrol, 6: 71-73.

222. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, Goldstein SL. (2015) AKI in Hospitalized Children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO Definitions. Clin J Am Soc Nephrol, 34: 221-224

223. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, Schaff HV. (2011) Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. Crit Care, 15: R16.

224. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G, Levey AS, National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality I. (2003) National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. Pediatrics, 111: 1416-1421.

225. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, Tolwani AJ, Waikar SS, Weisbord SD. (2013) KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Am J Kidney Dis, 61: 649-672.

226. Wijeysundera DN, Rao V, Beattie WS, Ivanov J, Karkouti K. (2003) Evaluating surrogate measures of renal dysfunction after cardiac surgery. Anesth Analg, 96: 1265-1273.

227. Zappitelli M. (2013) Preoperative prediction of acute kidney injury--from clinical scores to biomarkers. Pediatr Nephrol, 28: 1173-1182.

XII. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Tudományos közlemények

1. Toth R, Breuer T, Cserep Z, Lex D, Fazekas L, Sapi E, Szatmari A, Gal J, Szekely A. (2012) Acute kidney injury is associated with higher morbidity and resource utilization in pediatric patients undergoing heart surgery. Ann Thorac Surg, 93: 1984-1990.

2. Lex DJ, Toth R, Cserep Z, Alexander SI, Breuer T, Sapi E, Szatmari A, Szekely E, Gal J, Szekely A. (2014) A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients. Ann Thorac Surg, 97: 202-210.

2. A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

Könyvfejezet

1. Hauer D, Toth R, Schelling, G. Endocannabinoids, “new-old” mediators of stress homeostasis. In: Chouker A. (editor), Stress Challenges and Immunity in Space – From Mechanisms to Monitoring and Preventive Strategies. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2012: 106-126.

Tudományos közlemények

1. Feuerecker M, Hauer D, Toth R, Demetz F, Holzl J, Thiel M, Kaufmann I, Schelling G, Chouker A. (2012) Effects of exercise stress on the endocannabinoid system in humans under field conditions. Eur J Appl Physiol, 112: 2777-2781.

2. Hauer D, Weis F, Campolongo P, Schopp M, Beiras-Fernandez A, Strewe C, Giehl M, Toth R, Kilger E, Schelling G. (2012) Glucocorticoid-endocannabinoid interaction in cardiac surgical patients: relationship to early cognitive dysfunction and late depression. Rev Neurosci, 23: 681-690.

3. Toth R, Szanto P, Prodan Z, Lex DJ, Sapi E, Szatmari A, Gal J, Szanto T, Szekely A. (2013) Down syndrome and postoperative complications after paediatric cardiac surgery: a propensity-matched analysis. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 17: 691-697.

4. Lex DJ, Toth R, Cserep Z, Breuer T, Sapi E, Szatmari A, Gal J, Szekely A. (2013) Postoperative differences between colonization and infection after pediatric cardiac surgery-a propensity matched analysis. J Cardiothorac Surg, 8: 166.

5. Cserep Z, Losoncz E, Toth R, Toth A, Juhasz B, Balog P, Vargha P, Gal J, Contrada RJ, Falger PR, Szekely A. (2014) Self-rated health is associated with the length of stay at the intensive care unit and hospital following cardiac surgery. BMC Cardiovasc Disord, 14: 171.

6. Lex DJ, Szanto P, Breuer T, Toth R, Gergely M, Prodan Z, Sapi E, Szatmari A, Szanto T, Gal J, Szekely 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: 160-169.

XIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőmnek, Dr. Székely Andrea egyetemi docens asszonynak, aki bevezetett a gyermekszívsebészeti aneszteziológia titkaiba, éveken keresztül támogatta kutatómunkámat és hasznos tanácsokkal látott el. Továbbá szeretnék köszönetet mondani Prof. Szatmári Andrásnak, a Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet Gyermekszív Központ szakmai igazgatójának, hogy korábban TDK-, majd PhD-hallgatóként engedélyt adott tudományos tevékenységem gyakorlására, valamint Prof. Hartyánszky István egyetemi magántanárnak és Dr. Prodán Zsolt osztályvezető főorvos úrnak, illetve Dr. Sápi Erzsébet főorvos nőnek, hogy a Csecsemő- és Gyermekszívsebészeti Osztály korábbi és jelenlegi, illetve a Csecsemő- és Gyermekszívsebészeti Aneszteziológiai és Intenzív Osztály vezetőiként támogatták munkámat. Köszönöm a munkámba bekapcsolódó PhD- és orvostanhallgató munkatársaim segítségét, valamint hálával tartozom a GOKI Gyermekszív Központ asszisztensnőinek az adatgyűjtéshez szükséges dokumentumok beszerzéséért.