

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM  
SZENTGYÖRGYI-ALBERT ORVOSTUDOMÁNYI KAR  
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

**ALVÁSFÜGGŐ LÉGZÉSZAVAROK ÉS AZ OBSTRUKTÍV ALVÁSI APNOE  
SZINDRÓMA KEZELÉSE GYERMEKKORBAN**

**Ph.D. értekezés tézise**

**KESERŰ FANNI, M.D.**

*Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szegedi  
Tudományegyetem, Szeged  
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Budapest*

Témavezető:

**Benedek Pálma, M.D., Habil. Ph.D.**

*Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szegedi  
Tudományegyetem, Szeged  
Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet, Budapest*

Programigazgató:

**Kemény Lajos, M.D., Habil., M.A.E.**

*Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szegedi  
Tudományegyetem, Szeged  
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Szegedi  
Tudományegyetem, Szeged*



Szeged, 2023

TUDOMÁNYOS ADATOK

A szakdolgozat témájához kapcsolódó publikációk száma:	3
A szakdolgozathoz kapcsolódó publikációk kumulatív impakt faktora:	7.415
D1: 0, Q1: 1, Q2: 1, Q3: -, Q4: 1	

A SZAKDOLGOZAT TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK

1. Benedek P, Keserü F, Kiss G, Bella Z, Rovó L, Katona G, Bikov A, Csoma B, Lázár Z. Postoperative respiratory complications in children with obstructive sleep apnoea syndrome. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2022 Apr;42(2):162-168. doi: 10.14639/0392-100X-N1803. PMID: 35612508; PMCID: PMC9132002. SJR: Q2. IF: 2.618
2. Keserü F, Sipos Z, Farkas N, Hegyi P, Juhász MF, Jászai VA, Párniczky A, Benedek PE. The risk of postoperative respiratory complications following adenotonsillar surgery in children with or without obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2022 Dec;57(12):2889-2902. doi: 10.1002/ppul.26121. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36030550. SJR: Q1. IF: 4.09
3. Keserü F, Párniczky A, Gács É, Katona G, Benedek PE. Személyre szabott, pozitív nyomású légzésterápia cystás fibrosisban [Personalised positive-pressure ventilation in cystic fibrosis]. *Orv Hetil.* 2021 May 9;162(19):760-765. Hungarian. doi: 10.1556/650.2021.32060. PMID: 33965910. SJR: Q4. IF: 0.707.

## BEVEZETÉS

Az alvásfüggő légzésszavarok egyre gyakoribb előfordulásának köszönhetően az alvásmedicina egyre szélesebb körben elterjedt, gyorsan fejlődő tudományág. Az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) és a többi alvásfüggő légzésszavar (SBD) diagnózisa és kezelése iránti klinikai érdeklődés egyre fokozódik a gyermekpopulációban elforduló gyakori esetszám miatt. Az OSAS az alvásfüggő légzésszavarok legsúlyosabb formája, mely a gyermekpopuláció 2-5%-át érinti, leggyakrabban két- és hatéves kor között jelentkezik. Patofiziológiájának hátterében leggyakrabban az orr- és/vagy garatmandula (adenotonsillaris, AT) túltengése áll, ezzel anatómiai szűkületet okozva az orr- és szájgaratban.

Amennyiben a kórkép kezeletlen marad, hosszas fennállása nem csak alvás közben okoz panaszokat, hanem nappali tünetek kialakulásához vezethet. A szülők által megadott kórtörténet alapján leggyakrabban horkolás, kognitív- és viselkedésszavar regisztrálható. A diagnózis felállítása egy algoritmus alapján történik, amely magában foglalja a pontos anamnézis felvételt, további, nem specifikus vizsgálatok elvégzését és az alvásmedicinában használt specifikus diagnosztikai eszközök használatát. A gold standard diagnosztikus eszköz a betegség fennállásának és súlyossági fokának megállapításában a poliszomnográfia (PSG). A vizsgálat kivitelezése és az alvásszerkezet elemzése az American Academy of Sleep Medicine (AASM) által meghatározott irányelvek alapján történik. A légzőmozgásokat a mellkasi és a hasi pántok kitérése alapján regisztrálja az eszköz, segítve a centrális és az obstruktív események elkülönítését. A légáramlást orrkanülön keresztül, az oxigénszaturációt pulzoximéterrel észleli a gép a kilégzés végi szén-dioxid érték segítségével, így pontos információt nyújtva az alvás alatti légzésről, az áramlási korlátozottságról, az apnoék és hypopnoék hiányáról vagy meglétéről. Az alkalmazott elektroencefalográfia (EEG), elektrookulográfia (EOG) és elektromiográfia (EMG) elektródák segítségével 2-3 hónapos kortól felismerhető az arousal és elkülöníthetőek az egyes alvástádiumok a rájuk jellemző hullámfrekvencia és amplitúdó alapján.

Az OSAS diagnózisa akkor állítható fel, ha az alábbi kritériumok valamelyike teljesül: 1. az apnoe-hypopnoe-index (AHI, az alvás egy órájára jutó apnoék és hypopnoék átlagos száma) nagyobb, mint egy, 2. a teljes alvási idő >25%-ban obstruktív hypoventilláció látható a regisztrátumon, ami >50 Hgmm szén-dioxid parciális nyomásban nyilvánul meg. Az AASM irányelvek szerint három súlyossági csoportot különböztetünk meg, mely gyermekkorban AHI alapján a következő: enyhe OSAS (OSAS I):  $1 < AHI < 5$ , középsúlyos OSAS (OSAS II):  $5 \leq AHI < 10$ , súlyos OSAS (OSAS III):  $AHI \geq 10$ .

Amennyiben a diagnózis felállítható, de annak oka fizikális vizsgálat során nem egyértelműen azonosítható, további speciális vizsgálatok elvégzése szükséges az obstrukció pontos lokalizációjának és fokának megítélése céljából. Ilyen vizsgálatok az alvásendoszkópia (DISE), melynek során az anatómiai, funkcionális, vagy kevert diszfunkció is azonosítható az elzáródás mértékének meghatározásával. Amennyiben szükséges, további CT- vagy MR vizsgálat kivitelezhető.

Mivel a gyermekkori OSAS háttérben leggyakrabban az orr- és/vagy garatmandulák túltengése áll, mandulaműtét az első vonalbeli kezelésként elfogadott eljárás. A korábbi irányelvek szerint önmagában az orrmandula műtét nem minden esetben elegendő, szükség szerint tonsillotomiával, vagy tonsillectomiával kiegészítendő. OSAS fennállása esetén a kialakuló intermittáló hypoxia következtében a hypoxia és hyperkapnia észleléséért és ezen eseményekre való reagálásért felelős gének downregulációja történik a légzőrendszer deszenzibilizációját eredményezve, mely súlyos posztoperatív respiratorikus komplikációhoz (PoRC) vezethet. Súlyosabb esetben minor komplikáción kívül (pl. spontán rendeződő deszaturáció) major légúti események is előfordulhatnak (pl. laryngospasmus, bronchospasmus, tüdőödéma), ami akut légzési distressz szindrómához vezethet (ARDS) következményes reintubációval, mesterséges lélegeztetéssel. Amennyiben ezek a posztoperatív fellépő légzési komplikációk nem kerülnek azonnal felismerésre, súlyos szövődményeket vonhatnak maguk után, mint például szívizom ischaemia, szívritmuszavar, hypoxiás encephalopathia, legsúlyosabb esetben exitus. Ebből kifolyólag ezen betegek posztoperatív monitorozása kiemelkedő fontosságú, azonban erre vonatkozólag nincs általánosan elfogadott egységes protokoll, csak regionális irányelvek találhatók.

Reziduális súlyos OSAS esetén, vagy amennyiben műtéti megoldás nem alkalmazható, esetleg szülői compliance hiánya áll fenn, légszinterápia válhat szükségessé. A hatékonyság biztosítása érdekében a szükséges pozitív nyomás és az oxigénáramlás titrálása személyre szabottan, alváslaborban történik, alvászakértők felügyelete és polyszomnográfias monitorozás mellett. Magyarországon 2023-ban 12, a Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság által (MATT) által akkreditált alváslaboratórium működik, ezek közül a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Alváslaboratóriuma az egyetlen, gyermekek ellátására specializálódott intézmény.

## A PHD MUNKA CÉLJAI

Az alvásmedicina rohamosan fejlődő tudományág, továbbra is számos megoldatlan kérdéssel és kiaknázatlan területtel a témában. A gyermekkori OSAS gyakran előforduló kórkép, melynek a háttérben általában adenotonsillaris hipertrófia áll és műtéti megoldást igényel. Számos tanulmány alapján az OSAS növeli a posztoperatív légúti komplikációk (PoRC) előfordulási gyakoriságát mandulaműtét után, de nemzetközi adatok alapján ez továbbra sem egyértelmű, továbbá az összefüggés az OSAS jelenlétével, súlyossági fokával is tisztázatlan. Megfelelő posztoperatív monitorozással a komplikációk időben felismerhetőek, a major szövődmények elkerülhetőek, azonban jelenleg nincs egységes konszenzus megállapodás ezzel kapcsolatban, csak regionális irányelvek állnak rendelkezésünkre.

A szomnológia az alvásproblémás eseteken kívül olyan gyerekeknek is segítséget nyújthat, ahol a rapid pulmonális progresszió miatt a légzőmunka támogatására van szükség, alváslaborban személyre szabott pozitív nyomású légzésterápia beállításával. Habár a cisztás fibrózissal rendelkező gyermekek ellátása a biológiai terápia gyors fejlődésével rohamosan javul, ez továbbra is nehezen hozzáférhető. Munkám során célom volt a CPAP terápia légzésfunkcióra gyakorolt hatásának és előnyeinek ismertetése esetbemutatáson keresztül.

Ph.D. munkám során célom volt:

### 1. Saját adatainkon alapuló prospektív elemzés

- A társbetegségek és az OSAS hatása a PoRC-re mandula műtét után.
- Az OSAS súlyosságának hatása a PoRC-re mandula műtét után.

### 2. Nemzetközi adatokon alapuló metaanalízis

- A PoRC előfordulási gyakorisága gyerekeknél mandulaműtétet követően OSAS fennállása és hiánya esetén.
- Kapcsolat a PoRC előfordulási gyakorisága, az OSAS súlyossága és a légúti komplikációk súlyossága között gyerekeknél mandulaműtétet követően OSAS fennállása és hiánya esetén.
- Major és minor PoRC előfordulási gyakorisága gyerekeknél mandulaműtétet követően OSAS fennállása és hiánya esetén.
- A társbetegségek szerepe a PoRC előfordulási gyakoriságában gyerekeknél mandulaműtétet követően OSAS fennállása és hiánya esetén.

### 3. A CPAP-terápia alkalmazása egyéb indikációban

A cisztás fibrózisban szenvedő gyermekek tüdő transzplantáció előtt alkalmazott CPAP terápia előnyeinek ismertetése esettanulmány alapján.

## MÓDSZEREK

### 1. Saját adatainkon alapuló prospektív elemzés

#### *Prospektív adatgyűjtés*

A vizsgálatot 577 gyermeket adatai alapján végeztük, akik 2015. január 1. és 2018. december 31. között OSAS tünetek miatt polyszomnografián (PSG), majd mandulaműtéten estek át Magyarországon a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézetben Budapesten. A műtéti indikációt az OSAS-ra jellemző klinikai tünetek megléte és kóros PSG eredmények képezték. Az anamnézis, fizikális vizsgálat, PSG, a kezelés-, és a posztoperatív szövődmények adatai kerültek feldolgozásra.

#### *Poliszomnográfia*

A PSG-t a Somnomedics Somnoscreen Plus készülékkel (Somnomedics, Randersacker, Németország) végeztük az irányelveknek megfelelően, az adatok értékelése szomnológus által történt. Az OSAS súlyosságát az AHI alapján enyhe ( $1 < \text{AHI} < 5$ ), középsúlyos ( $5 \leq \text{AHI} < 10$ ), súlyos ( $\text{AHI} \geq 10$ ) csoportba soroltuk. A klinikai adatokat a PSG paraméterek alapján, köztük az AHI és a deszaturációs index (DI) tekintetében elemeztük.

#### *Fizikális vizsgálat*

Az elhízás mértékét a testtömegindex (BMI) alapján határoztuk meg, a fül-orr-gégészeti vizsgálat magában foglalta az orr (ala nasi, septum nasi, concha nasi inferior), az orrgarat és a szájgarat vizsgálatát a mandulák méretével együtt, mely a Brodsky-skála alapján került meghatározásra. Laryngofiberoscopia során észlelt gégeészeti rendellenességgel rendelkező gyermekeket kizártuk a tanulmányból.

#### *Statisztikai elemzés*

Az adatok normalitását teszteltük (D'Agostino-teszt) és átlag  $\pm$  standard eltérés, vagy medián (interkvartilis tartomány) formájában adtuk meg. A csoportokat t-próbával, varianciaanalízissel (ANOVA), Mann-Whitney és Kruskal-Wallis tesztekkel hasonlítottuk össze. A kategorikus adatokat chi-négyzet vagy Fisher-féle egzakt teszttel elemeztük (GraphPad Prism 7.0, GraphPad Software, San Diego, USA). A klinikai változók és a demográfiai jellemzők, valamint a PoRC közötti összefüggést többváltozós logisztikus regresszióval értékeltük. Ezt külön vizsgáltuk a társbetegségekkel rendelkező és a társbetegség nélküli betegek esetében. A Fisher-féle egzakt függetlenségi teszthez szükséges mintaelemszámot a G\*Power szoftver 3. verziójával (Heinrich Heine University Dusseldorf, Dusseldorf, Németország) számoltuk ki. Inputként egy korábbi vizsgálat eredményeit használtuk, amely prospektív módon értékelte a posztoperatív légúti szövődmények előfordulását a társbetegségekkel rendelkező és a

társbetegségek nélküli gyermekpopulációban. A két csoport mintaelemszáma között különbségre számítottunk, ezért egy másik tanulmány eredményeit használtuk fel a craniofaciális malformáció előfordulásának vizsgálatára obstruktív alvási apnoében szenvedő gyermekeknél. A kalkulált minimális teljes mintaelemszám 131 volt ( $1-\beta=0,80$ ,  $\alpha=0,05$ ; komorbiditással rendelkező csoport  $N=21$ , komorbiditás nélküli csoport  $N=110$ ). A komorbid állapotok kezdetben vártnál alacsonyabb prevalenciája miatt további gyermekek bevonását végeztük a szükséges minimális mintaelemszám elérése érdekében a komorbid csoportban.

#### *A vizsgálat jellemzői*

A vizsgálatba 577 beteget vontunk be, 357 fiút és 220 lányt, 8 hónapos és 18 éves kor között. Huszonnégy gyermek (4.2%) társbetegséggel rendelkezett, beleértve az elhízást (13 beteg, akik közül 4 Prader Willi-szindrómában szenvedett), koraszülöttséget, bronchopulmonális diszpláziát (3 beteg), hipotóniás neuromuszkuláris rendellenességet (3 beteg), Down-szindrómát (3 beteg), Pfeiffer-szindrómát (1 beteg) és fragilis X-szindrómát (1 beteg). A társbetegséggel rendelkező és nem rendelkező betegek között nem volt különbség életkor és nem tekintetében, azonban a társbetegségekkel rendelkező betegek súlyosabb OSAS-ban szenvedtek ( $p<0.001$ ).

## *2. Nemzetközi adatokon alapuló metaanalízis*

### *Kizárási kritériumok*

Olyan megfigyeléses tanulmányok kerültek beválogatásra, amelyek a posztoperatív légúti komplikációkat vizsgálták mandulaműtéten átesett gyermekeknél (0-18 éves korig). Csak olyan tanulmányokat vontunk be, amelyek megfelelő adatot szolgáltatottak a komplikációról mind az OSAS, mind a nem OSAS csoportokban. Egyéb kritériumokat nem állítottunk fel.

A keresést az alábbi PECO alapján végeztük:

P - Népeség: mandulaműtéten átesett gyerekeket (0-18 éves korig) vizsgáló tanulmányok.

E - Expozíció: OSAS diagnózissal rendelkező, mandulaműtéten átesett gyermekek.

C - Összehasonlítás: OSAS nélküli mandulaműtéten átesett gyermekek.

O - Eredmény: A PoRC-ok jelenléte mandulaműtétet követően az OSAS és nem OSAS gyermekpopulációban.

### *Szisztematikus keresés és szelekció*

A szisztematikus keresést a MEDLINE (a PubMed-en keresztül), az Embase és a Cochrane Library (CENTRAL) adatbázisban végeztük. Az utolsó szisztematikus keresés időpontja 2021. március 3. volt. Nyelvi korlátozást nem alkalmaztunk.

### *Adatfeldolgozás*

Mindkét csoport (OSAS és nem OSAS) esetében a cikkekből nyert adatok tartalmazták az első szerzőt, a publikáció évét, a vizsgálati tervet, a betegek számát, az életkor és a nemek szerinti megoszlást, a műtét utáni légúti komplikációkat (minor és major), valamint a betegekre vonatkozó egyéb jellemzőket, például a társbetegség jelenlétét és az OSAS súlyosságát. Annak érdekében, hogy el tudjuk dönteni, az OSAS (enyhe, középsúlyos vagy súlyos stádiumban), vagy további társbetegség fennállása emeli-e mandulaműtét után a légúti komplikáció előfordulásának gyakoriságát, alcsoportokat alkottunk. A PoRC tekintetében további két alcsoportot alakítottunk ki: minor és major szövődmények. A spontán rendeződő deszaturációkat minor komplikációként jelöltük meg, míg major komplikációk közé a beavatkozást igénylő légúti eseményeket soroltuk, mint például légútbiztosítást-, lélegeztetést igénylő deszaturáció, reintubálás, laryngospasmus, bronchospasmus, tüdőödéma vagy tüdőgyulladás. Az OSAS-t három súlyossági csoportba soroltuk enyhe ( $1 < \text{AHI} < 5$ ), középsúlyos ( $5 \leq \text{AHI} < 10$ ), súlyos ( $\text{AHI} \geq 10$ ).

### *Az elfogultsági kockázat értékelése.*

A metaanalízisünkbe bevont tanulmányokat a Quality in Prognostic Studies (QUIPS) módosított táblázatának segítségével elemeztük az elfogultsági kockázat értékelésére.

### *Statisztikai elemzés*

Az esélyhányadosokat (OR) 95%-os konfidenciaintervallummal (CI) számítottuk ki, és statisztikai szignifikanciát állapítottunk meg  $p < 0,05$  érték esetében. Amennyiben legalább három cikk összevethető módon ugyanarról az eredményről számolt be, metaanalízist végeztünk a DerSimonian-Laird véletlenszerű hatásmodell alkalmazásával. A metaanalízisek eredményeit Forest-diagramokon ábrázoltuk. A heterogenitást a chi-négyzet teszttel (a  $p < 0,1$  statisztikailag szignifikáns heterogenitást jelez) és az  $I^2$  statisztikával vizsgáltuk, ahol a 30-60%-os  $I^2$  érték esetén a heterogenitás mérsékelt kockázatát, 50-90% esetén közepes kockázatát, míg 75-100% esetén magas kockázatát állapítottuk meg. Minden metaanalízis számítást a Stata 15 adatelemző és statisztikai szoftverrel (Stata Corp LLC, College Station, TX, USA) végeztünk.



### *Szisztematikus keresés és kiválasztás*

A szisztematikus keresés 672 találatot eredményezett, a duplikációk eltávolítása után 474 tanulmányt jegyeztünk. A cím alapján további 198 kizárásra került, a maradék 276 értekezés absztraktját átnézve további 190 kizárásra került. A fennmaradó 86 tanulmányból a teljes szövegek áttekintése után 19 került elemzésre.

### *A tanulmány jellemzői*

Összesen a bevont 19 cikk alapján 120 544 mandulaműtéten átesett gyermek adatait dolgoztuk fel, melyből az OSAS diagnózisa 59 323 esetben állt fenn. Az elemzett tanulmányok közül tizenhárom retrospektív megfigyeléses, két retrospektív eset-kontroll, egy ambidirektív, egy prospektív és két keresztmetszeti vizsgálat volt.

### *3. A CPAP-terápia lehetséges előnyei*

Esetismertetés a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet Alváslaboratóriumában alkalmazott személyre szabott pozitív nyomású lélegeztetésről, mint áthidaló lehetőségről a cisztás fibrózisban szenvedő betegek transzplantációra való felkészítésében.

## EREDMÉNYEK

### 1. Saját adatainkon alapuló prospektív elemzés

#### *A társbetegségek hatása a posztoperatív légúti komplikációkra*

Kohorszunkban a posztoperatív légúti szövődmények előfordulásának aránya 4,3% (25/577) volt. A szövődmények előfordulási gyakorisága szignifikánsan magasabb volt a társbetegségben szenvedő betegeknél (58,3%, 14/24 vs. 2%, 11/553;  $p < 0,001$ ). A komorbiditás jelenléte 4-es esélyhányadossal (OR) növelte a PoRC kockázatát (95%-os konfidenciaintervallum 3,6-5,2).

A társbetegség nélküli csoportban mind a 11 esetben, ahol komplikáció alakult ki ez deszaturáció képében jelentkezett, azonban 5 gyermeknél spontán rendeződött, 6 esetben igényelt kiegészítő oxigén terápiát, egy betegnél pedig bronchopneumonia is kialakult. A szövődmények a műtétet követő két órán belül jelentkeztek, reintubálásra egyetlen esetben sem volt szükség.

A társbetegséggel rendelkező betegcsoportban mind a 14 esetben jelentkezett deszaturáció, azonban ezek súlyosabb oxigénszint eséssel jártak ( $72\% \pm 12\%$  vs.  $83\% \pm 12\%$ ,  $p = 0,005$ ) a társbetegségben nem szenvedő gyermekekhez képest. 6 esetben az apnoe súlyosbodása alakult ki, közülük kettőnél obezitást, egynél craniofaciális malformációt regisztráltunk. Ezen beteg közül három enyhe obstruktív alvási apnoe szindrómában szenvedett. állt fent preoperatív. További 4 betegnél alakult ki laryngospasmus, bronchospasmus, vagy tüdőödéma, mely reintubálást és gépi lélegeztetést igényelt, jelezve ezzel a szövődmények súlyosabb jellegét a komorbid alcsoportban.

#### *A PoRC-k és a klinikai paraméterek kapcsolata*

A huszonöt betegből, akiknél légúti komplikáció alakult ki műtét után, 9-nél enyhe, 1-nél közepesúlyos, és 15 gyermeknél súlyos OSAS volt diagnosztizálható. Az összes gyermek adatainak együttes elemzésekor azt az eredményt kaptuk, hogy az AHI ( $\beta = 0,044$ ) és a társbetegségek jelenléte ( $\beta = 4,047$ ) egymástól függetlenül befolyásolja a PoRC kialakulását (mindkettő  $p < 0,001$ ). Adataink alapján, lépcsőzetes analízist követően azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a társbetegség jelenléte nagyobb mértékben emeli a posztoperatív légúti komplikáció valószínűségét, mint az OSAS súlyossága ( $\beta = 4,234$ ).

A komorbid betegpopulációt vizsgálva nem mutatkozott szignifikáns különbség a szövődményes és szövődménymentes esetek között az OSAS súlyossági foka [AHI értékek (8,2 (3,8-50,2) esemény/óra vs. 14,3 (11,7-23,3) esemény/óra,  $p = 0,37$ ], a BMI ( $20,7 \pm 4,9$  vs. 18,0

$\pm 4,6 \text{ kg/m}^2$ ,  $p=0,20$ ), a műtét előtti legalacsonyabb éjszakai  $\text{O}_2$  szaturáció ( $74\% \pm 18\%$  vs.  $78\% \pm 15\%$ ,  $p=0,57$ ) és a deszaturációs index [ $5,9$  ( $4,8-41,8$ ) esemény/óra vs.  $12,5$  ( $7,5-22,8$ ) esemény/óra,  $p=0,67$ ] vonatkozásában. Ezzel szemben azoknál a társbetegséggel nem rendelkező betegeknél, ahol légúti komplikáció jelentkezett, magasabb AHI értéket regisztráltunk [ $14,7$  ( $3,4-51,3$ ) esemény/óra vs.  $3,9$  ( $2,0-8,0$ ) esemény/óra,  $p<0,001$ ]. A kapott eredmények alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a légúti komplikáció előfordulásában az AHI volt a legerősebb befolyásoló tényező ( $\beta=0,037$ ,  $p=0,004$ ). Az egyéb vizsgált paraméter és a PoRC előfordulása között szignifikancia nem igazolódott (mindegyik  $p>0,05$ ).

## 2. Nemzetközi adatokon alapuló metaanalízis

*OSAS fennállása esetén nagyobb a légúti komplikációk előfordulási gyakorisága, mint a nem-OSAS gyermekpopulációban mandulaműtétet követően.*

A 19 bevont tanulmány elemzése alapján a PoRC a mandulaműtétet követően szignifikánsan magasabb előfordulási arányt mutat az OSAS-os gyermekeknél (OR: 2,24, 95% CI (1,60, 3,15),  $p<0,001$ ).

*Középsúlyos és súlyos OSAS-ban nagyobb a valószínűsége a légúti komplikáció előfordulásának mandulaműtétet követően a gyermekpopulációban.*

Öt olyan tanulmány bevonásával, amelyek pontos információt szolgáltatottak az OSAS súlyossági fokáról, az egyes súlyossági alcsoportokban elemeztük a PoRC arányt és külön-külön összehasonlítottuk a nem OSAS betegekével. Az elemzés alapján az enyhe OSAS fennállása esetén nem találtunk szignifikáns különbséget ( $p=0,619$ , OR: 1,15, 95% CI (0,651, 2,058)). Ezzel szemben szignifikánsan nagyobb valószínűséggel fordult elő PoRC középsúlyos OSAS ( $p=0,048$ , OR: 1,79, 95% CI (1,004, 3,194)) és súlyos OSAS ( $p=0,002$ , OR: 4,06, 95% CI (1,68, 9,81)) esetén a nem OSAS betegekhez képest.

*Major légúti komplikáció valószínűsége az OSAS és nem-OSAS gyermekpopulációban mandulaműtétet követően.*

Kilenc tanulmány szolgáltatott elegendő adatot major PoRC előfordulásáról. A feldolgozott adatok alapján nem igazolódott szignifikáns különbség a major légúti komplikációk előfordulási gyakoriságában OSAS fennállása esetén, mint annak hiányakor ( $p=0,200$ , OR: 2,14, 95% CI (0,67, 6,86)) (I-négyzet 61,7%, chi-négyzet teszt  $p=0,008$ ), ami arra utal, hogy az OSAS önmagában nem növeli major PoRC kialakulásának a valószínűségét mandulaműtét után.

*Major és minor légúti komplikáció valószínűsége az OSAS és nem-OSAS gyermekpopulációban mandulaműtétet követően.*

A posztoperatív légúti komplikációval rendelkező csoportban a hét bevont tanulmány alapján a major komplikációk előfordulása nem mutatott szignifikáns különbséget ( $p=0,904$ , OR: 0,94, 95% CI (0,36, 2,45)) az OSAS és nem-OSAS csoportban, ami arra a következtetésre utal, hogy többnyire minor komplikációk fordultak elő.

*A társbetegségek szerepe légúti komplikációk előfordulásában OSAS fennállása és hiánya esetén mandulaműtétet követően.*

Az elemzett négy tanulmány alapján nem igazolódott szignifikáns különbség ( $p=0,669$ , OR: 1,29, 95% CI (0,40, 4,14)) további társbetegség fennállásának vonatkozásában a posztoperatív légúti komplikáción átesett gyerekeknél OSAS megléte és hiánya esetén. Eredményeink alapján azoknál a gyerekeknél, akiknél PoRC lépett fel, egyéb társbetegség jelenléte nem volt gyakoribb OSAS fennállása mellett, ezzel megerősítve hipotézisünket, miszerint az OSAS önmagában is növelheti ezen komplikációk valószínűségét mandulaműtétet követően. Csak a craniofaciális malformációkkal összefüggő, vagy a légzőrendszert érintő társbetegséggel (pl. elhízás, Down-szindróma és asztma bronchiale) rendelkező gyermekek kerültek beválogatásra.

*3. A CPAP-terápia lehetséges előnyei*

Intézetünkben eddig három cystás fibrosisban szenvedő gyermek esetében alkalmaztunk sikeresen személyre szabott, pozitív nyomású lélegeztetést a tüdőtranszplantáció előtti felkészítés részeként. A jelen bemutatásra kerülő, 2006-ban született, 13 éves serdülő fiú 8 hónapos kora óta állt kórházunk mucoviscidosis szakrendelésének gondozása alatt homozigóta R553X genotípusú cystás fibrosis miatt. Kezdetben a beállított mukolitikus terápia mellett a légúti tünetek uralhatónak bizonyultak, légzésfunkciós paraméterei között 2013 novemberében 57%-os FEV<sub>1</sub>- és 88%-os FVC-értéket regisztráltunk. A betegség lassú progresszióját 2017-ben recidív pneumóniával jelentkező exacerbációk, fokozatosan romló általános állapot és pulmonális progresszió váltotta fel. A megnövekedett oxigénigény és az alvás közben mért mélyülő deszaturáció ( $SpO_2 \geq 88\%$ ) miatt éjszakai oxigénterápia vált szükségessé, folyamatos 2 liter/perc áramlással. A romló légzésfunkció, rossz általános állapot és a kezelés mellett is fennálló jelentős nehézlégzés felvetette a tüdőtranszplantáció szükségességét. Ennek megfelelően 2018 augusztusában bemutatásra került a Magyar Transzplantációs Bizottság előtt, ahol a listára kerülést nem tartották indokoltnak. Az exacerbációk növekvő gyakorisága, a tüdőkapacitás és az általános állapot fokozatos romlása egyértelművé tette a tüdőátültetés

szükségességét. 2019 januárjában a Magyar Transzplantációs Bizottság a rossz általános állapot és rohamosan romló légzésfunkciós értékek miatt nem vállalta a transzplantáció elvégzését, javasolta az eset Bécsben történő bemutatását két hónappal később. A korábbiakban megfigyelhető gyors progresszió mellett kérdéses volt, hogy sikeres listára kerülést követően a gyermek általános állapota lehetővé teszi-e a transzplantációt. Tekintettel a fennálló jelentős nehézlégzésre, a fokozatosan romló általános állapotra, áthidaló megoldásra volt szükség. Szomnológiai konzílium történt, mely annak érdekében, hogy objektív képet kapjunk az éjszakai légzészavarról, és a nyomást fokozatosan titrálva tudjuk beállítani a betegnek, poliszomnográfias vizsgálatot javasolt. A 2019. február 18-án intézetünk Alváslaboratóriumában történt poliszomnográfia során súlyos fokú obstruktív alvási apnoe-hypopnoe szindróma igazolódott jelentős alveoláris hypoventilációval. A noninvazív lélegeztetés korábbi sikertelensége miatt a titrálás olyan BiPAP eszközzel (S7VPAP III ST) történt, melynek kezdő nyomása más pozitív nyomású gépekhez képest kisebb, 2 vízcentiméteres nyomáson kezdődik. Végül 4 vízcentiméteren 1 liter/perc oxigén adása mellett a beteg légzése rendeződött, az apnoe-hypopnoe-index és a deszaturációs index is normalizálódott. A beállított terápia mellett az éjszakai átlagos oxigénszaturáció 96% volt, és a beteg a teljes alvási idő 100%-át 90% feletti oxigénszaturációval töltötte. A terápia előtt mért 36%-os FVC- és 28%-os FEV1 értékhez képest a nyomástitrálást követő két hónappal 39%-os FVC- és 31%-os FEV1- értékeket regisztrálhattunk. Több mint 4 hónappal a személyre szabott, pozitív nyomású légzésterápia kezdetét követően, 2019 júliusában Bécsben megtörtént a transzplantáció, mely után a légzéstámogató eszköz használatára már nem volt szükség.

## MEGBESZÉLÉS

Az OSAS igen gyakori betegség gyermekkorban, mely a gyerekkori mandulaműtétek elsődleges indikációjává vált. A műtétet követően a légzőrendszer deszenzibilizációja miatt számolnunk kell esetleges légúti komplikációk kialakulásával. Többnyire ezek minor, beavatkozást nem igénylő események, de súlyos esetben major komplikáció, mint glottisgörcs, hörgőgörcs, ARDS is kialakulhat, reintubálás, lélegeztetés, intenzív osztályos felvétel szükségességével, legsúlyosabb esetben halál is bekövetkezhet. Statisztikai elemzésünk alapján az egyébként egészséges, OSAS-ban szenvedő gyermekeknél mindössze 2%-ban fordult elő PoRC mandulaműtétet követően, míg a komorbid gyermekpopulációban 58.3%-os volt az előfordulási gyakoriság, melyek súlyosabbak voltak, mint az egészséges gyerekeknél regisztráltak. Azt a következtetést is levonhatjuk, hogy a légúti események előfordulási gyakorisága az OSAS súlyosságával nő a komorbiditás nélküli gyermekeknél, de ezek többnyire nem igényelnek beavatkozást, vagy intenzív osztályos elhelyezést és általában a műtét utáni első két órában jelentkeznek. Saját adataink feldolgozását követően metaanalízist végeztünk annak érdekében, hogy a kapott eredményeinket összehasonlítsuk nemzetközi eredményekkel. Azt az eredményt kaptuk, hogy habár az enyhe OSAS-ban a PoRC aránya 0,5-ször magasabb és nem emeli szignifikánsan annak előfordulási valószínűségét, viszont közepsúlyos OSAS-ban 1,79-szer, súlyos OSAS esetén pedig 4,06-szor magasabb a PoRC kockázata a nem OSAS-os gyerekekhez képest.

Olyan esetekben, ahol az OSAS rendezése nem műtéti, vagy reziduális OSAS áll fenn, vagy hiányzik a szülői compliance, CPAP terápia az elsővonalbeli kezelés. Ez a kezelési eljárás a tüdőre gyakorolt kedvező hatásai miatt hatékony terápia lehet számos olyan pulmonológiai kórképben is, ahol a légzési funkció romlása gyors, nehezen uralható és légzéstámogatás szükséges a légzésfunkció javítása céljából, mint például cisztás fibrózisban. A személyre szabott, pozitív nyomású lélegeztetés alkalmazása során a ki- és a belégzés alatt egyaránt biztosított folyamatos pozitív nyomásértéknek köszönhetően csökken a levegő retenció mértéke, nő a nyákos váladék szekréciója, ezzel hozzájárulva a kollabált alveólusok megnyitásához és a tüdő összeesésének megelőzéséhez. A nemzetközi szakirodalom és a saját eredményeink alapján megállapíthatjuk, a pozitív nyomású lélegeztetés jó lehetőség nem csak az alvásfüggő légzészavarok kezelésében, hanem a transzplantáció előtt álló cisztás fibrózisos betegek kritikus állapotának áthidalására. A személyre szabott, alváslaborban történő beállítás fontos, javítja a gyermek együttműködését, légzésfunkcióját, ezáltal stabilizálva általános állapotát.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom med.habil. Dr. Benedek Pálmának, témavezetőmnek, aki támogatta kutatásaimat, motivált, végigvezetett a doktori képzésen, türelemmel tanított a kezdetektől fogva, és nem csak mentorom volt, hanem úgy irányított mind karrieremben, mind az életben, ahogy egy anya tette volna a saját gyermekével.

Hálával tartozom Kemény Lajos Professor Úrnak és a Szegedi Tudományegyetem Klinikai Orvostudományi Doktori Iskolának, hogy a doktori munkám elvégzéséhez szükséges forrásokat biztosították.

Nagy köszönettel tartozom továbbá Hegyi Péter Professor Úrnak a Gazdaságfejlesztési és Innovációs Operatív Program támogatásának és az Emberi Erőforrás Fejlesztési Operatív Program támogatásának a lehetőségéért, Párniczky Andrea adjunktus asszonynak, Juhász Félix Márk PhD-nek, Jászai Viktóriának, valamint a Transzlációs Medicina összes többi munkatársának a sok segítségért, amit a kutatásom során kaptam, főleg a kezdeti szakaszban.

Szeretném megköszönni Katona Gábor Professor Úrnak, aki az első munkanapomtól kezdve irányított, tanított, Csákányi Zsuzsanna osztályvezető főorvosnak, valamint a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézet vezetőségének, hogy támogatta a programban való részvételemet.

Nagyra értékelem az Alvásdiagnosztikai- és Terápiás Laboratóriumban dolgozó kollégáimtól kapott segítséget, mind gyakorlati-, mind szakmai tudást, valamint Dr. Kökényesi Lilinek a nyelvi segítségét.

Végül pedig szívből köszönöm a családomnak. A szüleimnek, akik életem kezdetétől fogva mindig mellettem álltak, és sok áldozatot hoztak a sikereimért. A vőlegényemnek, illetve már férjemnek, aki mindvégig támogatott és bátorított az álmaim megvalósításában.