

**A kardiorespiratorikus kockázati tényezők  
szezonális hatásának és a dopamin pulmonális hatásának  
vizsgálata szívsebészeti beavatkozásokon átesett betegek  
körében**

Dr. Kovács Barbara Nóra

PhD értekezés tézise

Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet  
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet

Szegedi Tudományegyetem  
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar  
Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

Témavezetők:

Prof. Dr. Peták Ferenc PhD DSc

Prof. Dr. Babik Barna PhD

Szeged

2024



# **I. Háttér**

## *I.1. Vizsgálat I.*

### *I.1.1. Népegészségügyi vonatkozás*

A szív- és érrendszeri betegségek világon a vezető halálokok jelentős részét képezik. Az összes halálozás körülbelül egyharmadért felelősek, ami 2019-ben 18 millió ember halálát jelentette. A szív- és érrendszeri betegségek legfontosabb kockázati tényezői az egészségtelen táplálkozás, a dohányzás, illetve az elhízáshoz és cukorbetegséghez vezető fizikai inaktivitás. Idősebb életkorban a cukorbetegség kialakulásának kockázata emelkedik, így annak makrovaszkuláris szövődményeként jelentkező kardiovaszkuláris megbetegedések és az ezzel kapcsolatos halálozások száma is nő.

#### **I.1.1.1 Diabetes mellitus**

##### *I.1.1.1.1. 2-es típusú diabetes mellitus: epidemiológia*

A világon a felnőtt és idősebb lakosság körében a 2-es típusú cukorbetegség (T2DM) mind prevalencia, mind incidencia tekintetében emelkedő tendenciát mutat. 2021-ben a diabetes mellitus a világ népességének 10,5%-át (azaz 537 millió embert) érintette, mely szám 2045-re várhatóan még magasabb lesz. Magyarországon 2020-ban minden tizenegyedik ember szenvedett cukorbetegségben, s bár a prevalencia enyhén csökken, az incidencia hazánkban is növekvő irányt jelez, mely elsősorban a népesség életkorának növekedésével, előregedő korfa mintázattal magyarázható. A cukorbetegség számának emelkedése egyre nagyobb terhet ró az egészségügyi ellátórendszerre is, a következményesen növekvő kardiovaszkuláris megbetegedések következtében pedig egyre több szívsebészeti beavatkozásra kerül sor.

##### *I.1.1.1.2. 2-es típusú diabetes mellitus: patofiziológia*

A cukorbetegség leggyakoribb formája a T2DM, mely a cukorbetegeknek csaknem 95%-át teszi ki. A T2DM egy krónikus, komplex, heterogén anyagcsere betegség, mely kezdeti időszakban gyakran tünetmentes, így sokszor csak később kerül felfedezésre, de kezelése egész életen át tart. Patofiziológiai hátterének első lépését az inzulinrezisztencia adja, melynek során a szekretált inzulin hatékonysága csökken, a normoglikémiás állapotot a szervezet már nem tudja fenntartani. Az emelkedett vércukorszint következtében a glükóz homeosztázis károsodik, relatív-, majd abszolút inzulinhiány lép fel. A felborult metabolikus milliő károsítja a lipidanyagcserét, mely káros hatást gyakorol a vaszkuláris endothelre, funkcionális és szerkezeti károsodást eredményezve. Ennek következtében a hemosztázis trombogén irányba tolódik. Az endothel károsodásával kóros autoregulációs mechanizmusok érvényesülnek, a

bazális értónus emelkedik, fokozott vazokonstriktív állapot lép fel, mely csökkent szöveti perfúzióhoz vezethet.

### **I.1.1.2. Dohányzás**

#### **I.1.1.2.1. Dohányzás: epidemiológia**

A diabetes mellitus növekvő prevalenciájához hasonlóan a dohányzó emberek száma is emelkedő tendenciát mutat, a WHO becslése szerint 2050-re világszerte csaknem másfélmilliárd dohányzó ember lesz. A kardiovaszkuláris megbetegedésekben szenvedő betegek 10%-nál a dohányzást tartják fő halálozási okként, beleértve a passzív dohányzást is. A KSH felmérése szerint 2014-ben Magyarországon több, mint minden negyedik felnőtt ember dohányzott naponta, ami a harmadik legmagasabb szám volt az Európai Unió tagállamai között.

#### **I.1.1.2.2. Dohányzás: patofiziológia**

A dohányzás növeli a hirtelen szívhalál, akut myocardialis infarktus, stroke, valamint a koszorúér-betegség kialakulásának kockázatát mind férfiak, mind nők esetében. A dohányzás endothelt érintő gyulladást idéz elő, valamint az alacsony denzitású lipoprotein (LDL) oxidatív módosulását fokozza, melynek következtében nő az atherosclerosis kockázata. Az endothel gyulladásával, perifériás plakkok kialakulásával az endothel struktúrája sérül, ezáltal a NO termelése és exogén felhasználása csökken, az erek vazodilatációs képessége romlik. Ennek eredményeként a vérlemezkék fokozott aggregációs képessége, valamint a fibrinogén és szöveti faktor (TF) emelkedett volta miatt a hemosztázis a trombogén irányba tolódik.

### **I.1.1.3. Idős életkor**

#### **I.1.1.3.1. Idős életkor: epidemiológia**

Az Európai Unió tagállamaiban a férfiak és a nők születéskor várható élettartamának növekedése látható, a 2004-es adatokhoz képest 2050-re a nők és férfiak esetében is csaknem 6, illetve 4 évvel lesz magasabb. A világon a társadalom 9,3%-a számított az idősnek a 2020-as adatok szerint. Magyarország helyzete különlegesebb a globális helyzethez képest, mert az alacsony termékenységhez jellemzően rosszabb halálozási viszonyok társulnak. Ez az idősök arányának gyors növekedését eredményezte 2000 és 2020 között, 15,1%-ról 20,4%-ra, így Magyarország továbbra is az elöregedő társadalmak közé sorolható.

#### **I.1.1.3.2. Idős életkor: patofiziológia**

Idős életkorban dominálón a megnövekedett oxidatív stressz, gyulladás, felgyorsult apoptózis és thromboticus eltolódás észlelhető. Ennek következtében szívizom-hypertrophia,

billentyűdefektus alakulhat ki, nő az ischaemiás szívbetegség, szívelégtelenség és ritmuszavarok, például pitvarfibrilláció kockázata. A rigidebb érfalszerkezet miatt a szisztolés és pulzusnyomás megemelkedik, ami rosszabb alkalmazkodást eredményez a környezet adta változásokkal szemben.

### *1.1.2. Szezonális variabilitás*

Szakirodalmi közlemények értelmében már köztudott, hogy a súlyos szív-, és érrendszeri betegségek elfordulása télen gyakoribb és szezonális mintázatot mutat. A szív-, és érrendszeri betegségek súlyosbodásáért a környezeti tényezők mellett egyéb patofiziológiai tényezők is felelőssé tehetők, úgy, mint szimpatikus idegrendszeri aktiválódás következtében megnövekedett katekolamin-szint, emelkedett szérum koleszterinszint, protrombotikus eltolódás, emelkedett fibrinogénszint, D-vitamin hiány. Következésképpen a T2DM-ben szenvedő betegeknél a klinikai jelek és tünetek szezonális fokozódása várható, ami a kezelési stratégia módosítását teheti szükségessé, beleértve a szívsebészeti műtétek szükségességét is.

## *1.2. Vizsgálat II.*

### *1.2.1. Kardiopulmonális bypass (CPB)*

Az extrakorporális keringéstámogatást igénylő szívsebészeti beavatkozásoknál gyakran alkalmazunk kardiopulmonális bypassst. CPB során elsődleges célunk az extracardialis szervek perfúziójának megőrzése. CPB alkalmazásával lehetővé válik a perfúzió fenntartása, a szív anoxia-tűrésének növelése, a szív leállítása a szívkamrák, valamint az aorta ascendens megnyitása mellett. Ez a módszer, jelentős hatással bír a hőszabályozásra és a folyadékháztartásra, hemosztázisra, gyulladásos válasz kialakulására.

### *1.2.2. A CPB kóréletteni vonatkozásai*

A CPB-vel végzett szívsebészet a patofiziológiai változások széles spektrumát indítja el, beleértve a légzőrendszer káros elváltozásait és az elválasztás utáni szívpumpa működésének romlását.

Kardioplegia, illetve szívsebészeti technika kapcsán a szív pumpafunkciója károsodhat, a posztkardiotómiás pumpafunkció romlás miatt gyakran kényszerülünk pozitív inotróp, például dopamin adására. Mindezek mellett CPB kapcsán a tüdőt a fiziológiás, a pulmonalis rendszeréből kizárjuk (aa.bronchiales rendszere továbbra is megmarad), emiatt a tüdő ischaemiás, illetve reperfúziós károsodást szenvedhet, mindamelllett, hogy a heterogén ventiláció következtében atelektáziás tüdőterületek alakulnak ki.

### *1.2.3. Dopamin alkalmazása CPB után*

A szívpumpafunkció károsodás miatt pozitív inotróp szerként adott dopamint általában alacsony-közepes dózisban (2-5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$ ) alkalmazzuk perctérfogat növelő hatását kihasználva. A dopamin  $\beta$ -receptorokon kifejtett hatása a hörgők simaizomtónusát csökkenti, ezáltal a légutak ellenállása is csökken, valamint hatással van a légúti szövetek viszkoelaszticitására is. Szakirodalmi közlemények eltérően vélekednek a dopamin gázcserét érintő hatását illetően, sok esetben azt láthatjuk, hogy a légzésmechanika javulása mellett a dopamin a gázcserét rontotta.

## **II. Célok és hipotézisek**

### *II.1. Vizsgálat I.*

Jelen disszertáció első tanulmányában vizsgálati hipotézisünként szolgált, hogy mivel ismert a diabetes mellitus növeli a kardiovaszkuláris megbetegedések gyakoriságát, illetve a dohányzás, elhízás és időskor is befolyásolja az érrendszer állapotát, ezért az emelkedő szívsebészeti beavatkozások száma szezonális eltérések mutathat.

Vizsgálati célul tűztük ki, hogy 12 éven belül elvégzett szívsebészeti beavatkozások relatív incidenciájának szezonális ingadozását vizsgáljuk diabetes mellitusban, illetve egyéb, érrendszer állapotát befolyásoló tényezők esetén úgy mint dohányzás, elhízás, idős életkor. Másodlagos célunk kapcsán kívántuk vizsgálni a kardiovaszkuláris kockázati tényezők (vérnyomás, szérum triglicerid, koleszterin- és glükózsint) esetlegesen fennálló szezonális ingadozását is.

### *II.2. Vizsgálat II.*

Jelen disszertáció második tanulmányában a dopamin légzőrendszerre, légzésmechanikára és gázcserére gyakorolt hatását kívántuk tisztázni a CPB-vel végzett szívműtéten átesett betegek körében.

## **III. Módszer**

### *III.1. Vizsgálat I.*

#### *III.1.1. Etikai jóváhagyás*

A vizsgálat etikai jóváhagyását (274/2018/a sz.) a Szegedi Tudományegyetem Humán Kutatási Etikai Bizottsága (elnök, Prof. Wittmann T.) adta ki 2019. január 21-én. (NCT03967639).

#### *III.1.2. Vizsgálati tervezés és populáció*

Intézményünkben (Szegedi Tudományegyetem II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Centrum Szívsebészeti Osztályán) 2007. január 1. és 2018. december 31. között retrospektív, konsekutív vizsgálatot folytattunk, melynek során 9838 egymást követő felnőtt beteg adatait elemeztük. Klinikai gyakorlatunk szerint várólista hiányában a beavatkozások az adott kórkép súlyosságának megfelelően, annak megállapítását követően 5 napon belül elvégzésre kerültek, így várólista hiányában a valódi gyakoriságot tudtuk elemezni. A szívsebészeti betegeket az orvosi feljegyzések alapján a következő csoportokba vagy csoportok kombinációiba soroltuk. Az American Diabetes Association (ADA) diagnosztikai kritériumaival összhangban a betegeket diabetes betegcsoportba rendeltük, ha kórtörténetükben T2DM és/vagy hemoglobin A1c (HbA1c) > 6,5% szerepelt. A dohányos betegek meghatározásához a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) kritériumrendszerét vettük alapul, dohányzó csoportba kerültek azon személyek, akik jelenleg dohányoztak (élete során 100 cigarettát szívott el, és aki jelenleg cigarettázik), a mindennapi dohányosok (élete során legalább 100 cigarettát szívott el, és jelenleg minden nap dohányzik); vagy volt dohányosok (<12 hónapja abbahagyták a dohányzást).

Idősnek tekintettük azokat a betegeket, akik a KSH által közzétett dél-magyarországi átlagos várható élettartamnál idősebbek voltak a vizsgált időszakban ( $\geq 72$  év a férfiak és  $\geq 79$  év a nők). Az elhízást az Egészségügyi Világszervezet (WHO) definíciója szerint a testtömegindex (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> érték szerint értékeltük. A betegfelvételnél non-invazívan a szisztolés és diasztolés vérnyomás értékeket rögzítettük, a szérum triglicerid-, koleszterin- és glükózsinteket pedig a kórházba érkezés után vett első vénás vérmintákból gyűjtöttük. Vizsgálatunkból kizáró kritériumokként fogalmaztuk meg az 1-es típusú diabetest, krónikus légzőszervi megbetegedéseket, illetve instabil keringéssel járó állapotokat (akut vérzés, szívtamponád jeleivel egyetemben).

### *III.1.2. Havi átlaghőmérséklet adatok*

A vizsgált időszakra vonatkozó havi átlaghőmérsékleti adatokat a Magyar Meteorológiai Szolgálat adatbázisából nyertük.

### *III.1.3. Adatfeldolgozás és statisztikai elemzések*

A vizsgálati csoportok közötti statisztikailag szignifikáns különbségeket a folytonos változók tekintetében egyirányú varianciaanalízissel értékeltük, amelyet Bonferroni post-hoc tesztje követett. Pearson khi-négyzet tesztet használtunk a kategorikus változók közötti különbségek értékelésére. A különböző betegségekhez kapcsolódó műtétek havi arányát az adott rizikótényezőjú betegeken végzett szívműtétek új betegeinek száma alapján számítottuk ki (függetlenül a másik két rizikófaktortól, önmagában és kombinációban; pl. csak T2DM; T2DM és dohányzás; T2DM, dohányzás és idősek), majd elosztottuk az ugyanabban a hónapban elvégzett szívsebészeti betegek teljes számával.

A vérnyomás-, triglicerid-, koleszterin- és glükóz-értékekkel kapcsolatosan a műtétek havi hányadának szezonális megállapítása a vizsgálati időszakban Walter–Elwood és negatív binomiális regressziós módszerrel történt, feltételezve, hogy az adatok szinuszos görbét követnek. Walter és Elwood leírták módszereik illeszkedési jóságának számítását, amelyet szintén figyelembe vettünk. A cukorbetegséget, az öregedést, a dohányzást, az elhízást és a nemet a szívműtétek lehetséges kockázati tényezőinek tekintettük. A szezonális minőségének számszerűsítésére a relatív változást (csúcs-átlag)/átlagot számoltuk, valamint a szezonális amplitúdókat hasonlítottuk össze. A statisztikai elemzéseket Stata szoftvercsomaggal (17-es verzió, Statacorp, College Station, Texas) végeztük, és a 0,05-nél kisebb p-értékeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. A diagramok SigmaPlot szoftvercsomaggal (Version 13, Systat Software, Inc. Chicago, IL, USA) készültek.

## *III.2. Vizsgálat II.*

### *III.2.1. Etikai jóváhagyás*

A prospektív, nem randomizált klinikai vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem Humán Kutatási Etikai Bizottsága hagyta jóvá (WHO 2788). A vizsgálatban részt vevő betegek teljeskörű tájékoztatását követően, írásos hozzájárulásukat adták a vizsgálatban történő részvétellel kapcsolatban. A vizsgálatot a Clinicaltrials.gov (NCT04753008) webhelyen regisztrálták.



### *III.2.2. Betegek*

Az elektív, nyitott szívműtéten átesett betegeket prospektív és konszekutív módon vizsgáltuk. A vizsgálatban 157 beteg vett részt (99 férfi és 58 nő), akiknek átlagéletkora 64 év volt (32-79 év).

### *III.2.3. Anesztézia és sebészet*

Egy órával a műtét előtt minden beteget intramuszkuláris morfiummal (0,07 mg/kg) és midazolammal (0,07 mg/kg) premedikáltunk. Az anesztéziai indukció intravénás midazolammal (30 µg/kg), szufentanillal (0,4-0,5 µg/kg) és propofollal (0,3-0,5 mg/kg) történt. Anesztézia fenntartására intravénás propofol infúzió alkalmaztunk (50 µg/kg/perc). Izomrelaxánsként intravénás rokuronium bólust adtunk (0,6 mg/kg indukció és 0,2 mg/kg 30 percenként fenntartó) a neuromuszkuláris blokádnak biztosítására. Az indukciót követően endotracheális intubáció következett (ID: 7, 8 vagy 9 mm), majd volumenkontrollált lélegeztetési módot (frekvencia: 10-14/min, légzési térfogat 7 ml/kg, PEEP: 4 H<sub>2</sub>Ocm, FiO<sub>2</sub> kezdetben 0,5, majd CPB követően 0,8) alkalmaztunk respirátor segítségével (Dräger Zeus, Lübeck, Németország). A CPB előtt a membrán oxigenátort 1500 ml laktát Ringer-oldattal töltöttük fel. Törekedtünk a megfelelő anticoagulatio (aktivált koagulációs idő >400 sec) elérésére, melyhez heparint használtunk 300 U/kg dózisban. Rutinszerűen mérsékelt hipotermiát tartottunk (azaz a nyelőcső hőmérséklete 32 °C). A CPB alatt a gépi lélegeztetést leállítottuk és a lélegeztetőgépet pozitív légúti nyomás alkalmazása nélkül lekapcsoltuk. A lélegeztetés újraindítás előtt a tüdőt háromszor felfújtuk elérve 30 H<sub>2</sub>O cm-es csúcsnyomást, majd három másodpercig ezen a nyomáson tartottuk.

### *III.2.4. A gázcsere jellemzése*

A gázcsere jellemzésére minden protokollszakaszban artériás és centrális vénás vérmintákat vettünk, melyből vizsgáltuk az oxigén és a szén-dioxid parciális nyomását az artériában (PaO<sub>2</sub> és PaCO<sub>2</sub>), valamint a vénás vérmintákban (PvO<sub>2</sub> és PvCO<sub>2</sub>) (Radiometer ABLTM 505, Koppenhága, Dánia), illetve az artériás (SaO<sub>2</sub>) és a vénás vér (SvO<sub>2</sub>) oxigénszaturációját. A PaO<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> hányadosaként a tüdőoxigenizációs indexét, vagyis a Horowitz-kvóciénst határoztuk meg.

Az intrapulmonális sönt frakciót (Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub>) a Berggren-egyenlet segítségével számítottuk ki:

$$\frac{Q_s}{Q_t} = \frac{C_cO_2 - C_aO_2}{C_cO_2 - C_vO_2}$$

ahol a  $CcO_2$ ,  $CaO_2$  és  $CvO_2$  a pulmonalis kapilláris, az artériás és a központi vénás vér oxigéntartalmát jelöli.

A  $CcO_2$  meghatározásához a következő egyenletet alkalmaztuk azzal a feltételezéssel, hogy a tüdőkapillárisokban a hemoglobin  $O_2$ -telítettsége 100% volt:

$$CcO_2 = 1,34xHb + 0,0031xPAO_2$$

ahol 1,34 ml/g a Hüffner-állandó, Hb a hemoglobin-koncentráció grammban, a teljes szárazgáznyomás 713 Hgmm, a légzéscsere aránya 0,8.

A parciális alveoláris oxigén nyomását ( $PAO_2$ ) az alveoláris gáz egyenletéből származtattuk:

$$PAO_2 = 713xFiO_2 - \frac{PaCO_2}{0,8}$$

### III.2.5. A $V/Q$ illesztés értékelése, idő- és térfogati kapnográfia

A lélegeztetés alkalmával főáramú kapnográfot (Novamatrix, Capnogard, Andover, MA) vezettünk be a lélegeztetőkörbe. Pneumotachográfot (Piston Ltd., Budapest, Magyarország) használtunk a központi légáramlás rögzítésére. Az idő (Sn3T) és térfogati (Sn3V) kapnogramok fázis-3 meredekségét úgy határoztuk meg, hogy a 3. fázis utolsó 60%-ára lineáris regressziós egyenest illesztettünk. A térfogati kapnogramokból a holtter-frakciót is kiszámítottuk, A Bohr szerinti fiziológiás holtter (VDB) olyan alveoláris térfogatot jelöl, mely megtartott ventilációval, de csökkent perfúzióval rendelkezik.

$$\frac{VDB}{VT} = \frac{(PACO_2 - PECO_2)}{PACO_2}$$

ahol  $PACO_2$  a  $CO_2$  átlagos alveoláris parciális nyomása a kapnogram harmadik fázisának felezőpontjában mérve, a  $PECO_2$  a vegyes kilélegzett  $CO_2$  parciális nyomását jelenti.

Az Enghoff-féle holtter (VDE) bővebb információt nyújt a  $V/Q$  eltérésről, mivel a VDB mellett azokat az alveoláris területeket is magába foglalja, melyeknek perfúziója fenntartott, de ventilációja csökkent (intrapulmonáris sönt). A VDE-t a következőképpen számítottuk ki:

$$\frac{VDE}{VT} = \frac{(PaCO_2 - PECO_2)}{PaCO_2}$$

### *III.2.6. Légúti és tüdőszöveti mechanika mérése alacsony frekvenciájú kényszerített oszcillációs méréssel*

A dopamin által kiváltott változások mérésére a légutak és a tüdőszövetek mechanikai tulajdonságai esetében alacsony frekvenciájú kényszerített oszcilláció módszerét alkalmaztunk. Ennek során zárt dobozba hangszórót helyeztünk, ez szolgált jelgenerátorként. A légző szarakba két, rugalmas csőszakaszt integráltunk, melyeknek lefogásával szelektíven tudtunk mérni, illetve lélegeztetni. A légutak irányából visszaérkező jelet pneumotachográf segítségével bemeneti nyomás és áramlásként érzékeltük, melyből bemeneti impedancia (ZL) jelet rögzítettünk. Ebből matematikai módszer segítségével számítottuk a légúti szöveti mechanikai paramétereket (R=teljes légúti ellenállás, Raw= kényszerített oszcilláció során rezgő légutak ellenállása, G=Szöveti csillapítás, H= Szöveti rugalmasság, C=compliance, Iaw= Szöveti inertancia).

### *III.2.7. Mérési protokoll*

Méréseinket három időpontban rögzítettük, elsőt a median sternotomiát követően, állapotstabilizálódás után, CPB elindítása előtt 5 perccel (pre-CPB), a másodikat a CPB leállítását követően 5 perccel (post-CPB), a harmadikat pedig a dopamin infúzió megkezdését követően 5 perccel (INT). A kontrollcsoportos egyénekénél ugyanezen időtartamokat kivárva, inotrópszer adása nélkül történtek a mérések.

### *III.2.8. Statisztikai elemzések*

A mért változókból lévő szórásokat az átlag 95%-os konfidencia intervallumában fejeztük ki. Az adatok normalitását Kolmogorov-Smirnov teszttel ellenőriztük Lilliefors korrekcióval. Az összes mért változóra kétirányú ismételt mérési varianciaanalízist alkalmaztunk. A vizsgálati csoportok között a protokoll különböző szakaszaiban a változók összehasonlítására Holm–Sidak többszörös összehasonlítási eljárást használtunk. A demográfiai, antropometriai és klinikai jellemzők közötti különbségeket khi-négyzet teszttel értékeltük. A statisztikai tesztek a SigmaPlot szoftvercsomaggal (Version 14, Systat Software, Inc., Chicago, IL) végeztük. Minden p érték kétoldalas volt.

## **IV. Eredmények**

### *IV.1. Vizsgálat I.*

#### *IV.1.1. Betegpopuláció*

9881 személyből 27 beteget zártunk ki vizsgálatunkból az antropometriai, valamint a vérnyomás, vagy vérminta elemzésének hiányos volta miatt. 16 betegnél 1-es típusú cukorbetegséget diagnosztizáltunk, így mivel a diabétesz fenotípusa alapvetően eltérő volt a 2-es típusú diabetes mellitushoz képest, így ezen személyek is kizárásra kerültek. Végül 9838 felnőtt beteg adatait elemezzük.

#### *IV.1.2. Antropometriai adatok és klinikai jellemzők*

A T2DM-es betegek aránya 38,4% volt, amely megfeleltethető a szakirodalmi közleményeknek, melynek értelmében a szív-műtéten átesett beteg 30-40%-a diabetes mellitusban szenved. A teljes vizsgálati populációban megfigyelt férfiak túlsúlya (63.1%) szintén minden alcsoportban jelen volt, kivéve a csak T2DM-ben szenvedő betegeket (51.4%).

A T2DM szignifikánsan magasabb testsúllyal (84.4 vs. 77.6 kg,  $p < 0.001$ ) és BMI-vel (31.0 vs. 28.1 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0.001$ ), míg a dohányzás alacsonyabb BMI-vel (27.1 kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ) társult. A kockázati tényezőkkel nem rendelkező betegekkel összehasonlítva az aorta megbetegedések gyakrabban fordultak elő idős betegeknél ( $p < 0.05$ ), míg a felnőttkori veleszületett szívbetegségek prevalenciája alacsonyabb volt a T2DM-ben, a dohányzóknál és az idős betegeknél ( $p < 0.05$ ). A koszorúér-betegség aránya általában nagyobb volt a T2DM és a dohányzó betegek körében ( $p < 0.05$ ).

#### *V.1.3. Szezonális ingadozások: jelentős kockázati tényezők*

A nem ( $p = 0.81$ ) és a BMI ( $p = 0.75$ ) tekintetében nem volt kimutatható statisztikailag szignifikáns szezonális eltérés, csakúgy, mint az egyes szívsebészeti beavatkozások esetében sem ( $p = 0.30$ ,  $p = 0.58$ ,  $p = 0.51$  és  $p = 0.75$  az aortabillentyű szűkület, mitrális billentyű insuffitientia, koszorúér-betegség és koszorúér-betegség mitrális billentyű insuffitientiaival).

A T2DM ( $p < 0.02$ ), dohányos ( $p < 0.001$ ) és idős ( $p < 0.001$ ) betegek esetében figyelhettünk meg szignifikáns eltéréseket, így ezen faktorok külön-külön és együttes, páronkénti fennállását is vizsgáltuk. A szívsebészeti beavatkozások relatív incidenciáját tekintve a csak diabetesben (9,6%  $p < 0.02$ ) szenvedő, valamint a csak dohányzó (16.4%,  $p < 0.001$ ) betegek esetén téli csúcs és nyári mélypont mutatkozott szezonális ingadozásként. Ezzel szemben a csak idős (20.3%,

$p < 0.001$ ) betegek esetében eltérő szezonális ingadozásként nyáron fordult elő több szívsebészeti beavatkozás. A diabetes és dohányzás együttes fennállása additív hatást gyakorolt a szezonálitásra, a szívsebészeti beavatkozások csúcsa szintén téli időszakokra esett, valamint a legnagyobb szezonálitási variabilitás is ennél a betegcsoportnál volt megfigyelhető (107%,  $p < 0.001$ ). Amennyiben idős életkorhoz eltérő szezonálitású faktor, kórállapot társult, úgy nem láttunk szignifikáns eltérést; idős és T2DM ( $p = 0.66$ ) vagy idős és dohányzó ( $p = 0.46$ ) betegeknél a szezonális ingadozás elveszett, habár ezen betegeknél is fokozott rizikóval volt szükséges számolnunk.

#### *IV.1.4. A szív- és érrendszeri szövődmények kockázati tényezői*

A lehetséges kardiovaszkuláris kockázati tényezők esetében vizsgáltuk a szisztolés és diasztolés artériás vérnyomást, valamint a szérum triglicerid-, összkoleszterin- és glükózsintéket olyan betegcsoportokban, akiknél ezen rizikótényezők jelentős szezonális változást okozhatnak. Szignifikáns szezonális eltérést észleltünk T2DM-ben szenvedő betegek esetében a szisztolés ([csúcs-mélypont]/mélypont: 6.1%,  $p < 0.001$ , csúcs február-márciusban), valamint a diasztolés vérnyomásérték (4.4%,  $p < 0.05$ , januári csúcs) és a szérum trigliceridszint vizsgálata során (17.1%,  $p < 0.005$ , csúcs decemberben). További szignifikáns szezonális ingadozás volt látható a dohányzó betegeknél szisztolés és diasztolés vérnyomásértékeknél (6.1%, illetve 6.5%,  $p < 0.001$  mindkettőnél, februárban tetőztek), valamint idős betegeknél a koleszterinszint (9.1%,  $p < 0.001$ , februári csúcsponttal) értékében.

### *IV.2. Vizsgálat II.*

#### *IV.2.1. Betegpopuláció*

A betegeket a szív csökkent pumpafunkciója miatti pozitív inotróp igény szerint dopaminos csoportba (DA,  $n=52$ ) és kontroll csoportba (kontroll,  $n=105$ ) soroltuk. Dopaminigény meghatározásánál multimodális megközelítést alkalmaztunk. Vizsgálatunkból kizáró kritériumot jelentett a 80 év feletti életkor, illetve a krónikus légzőszervi megbetegedés, valamint a nagy dózisú gyógyszeres, vagy mechanikus keringéstámogatási igény.

#### *IV.2.2. Antropometriai adatok és csoportok*

A nem, életkor, magasság, testsúly és a műtét típusok esetében az egyes protokollcsoportok nem különböztek szignifikánsan egymástól.

### *IV.2.3. A tüdő mechanikai paraméterei*

A CPB kapcsán emelkedett értéket mutattak a mechanikai paraméterek, a Raw-ban és G-ben nagyobb, H-ban, R-ben és C-ben kisebb, de szignifikáns változásokat láttunk ( $p < 0.001$  az összesre). Dopamin hatására Raw, G és H szignifikánsan csökkent ( $p < 0.001$  mindegyiknél), a kontroll csoportban az értékek nem változtak.

### *IV.2.4. Kapnogram alaktényező és holtér paraméterek*

A normalizált 3. fázis meredeksége mind az idő, mind pedig térfogati kapnogram esetében CPB után mindkét csoportban emelkedett. A VDB mindkét csoportban csökkent ( $p < 0.001$  mindkettőnél), míg a VDE csak a DA betegcsoportban emelkedett szignifikánsan ( $p < 0.005$ ). A DA csoportban szignifikánsan csökkent az Sn3T, az Sn3V és a VDE ( $p < 0,01$  az összesre), de nem volt kimutatható változás a VDB-ben.

### *IV.2.5. Gázcsere és intrapulmonáris sönt*

A CPB mindkét csoportban szignifikánsan csökkentette a  $PaO_2/FiO_2$ -t, növelte a  $Q_s/Q_t$ -t, valamint csökkentette az  $S_vO_2$ -t és a  $P_vCO_2$ - $PaCO_2$ -t ( $p < 0.001$  mindegyiknél). A DA csoportban a  $PaO_2/FiO_2$  és a  $Q_s/Q_t$  értékekben nem volt kimutatható szignifikáns változás, de az  $S_vO_2$  szignifikáns növekedése és a  $P_vCO_2$ - $PaCO_2$  szignifikáns csökkenése (mindkettőnél  $p < 0,001$ ) megfigyelhető volt.

## **V. Diskusszió**

### *V.1. Vizsgálat I.*

A vizsgálatunk során 12 éves időszakot elemeztünk, melynek alapján a nem idős cukorbeteg és/vagy dohányzó betegek esetében téli időszakban több szívsebészeti beavatkozást észleltünk, míg idős, de nem diabeteses vagy dohányos betegeknél nyáron fordult elő több szívsebészeti beavatkozás. A hasonló szezonális ingadozással bíró faktorok úgy, mint dohányzás és diabetes additív hatást gyakoroltak egymásra, míg amennyiben eltérő szezonális faktorok együttes fennállását vizsgáltuk, úgy idős korhoz amennyiben dohányzás vagy diabetes társult a szezonális eltérések kioltották egymást és a szezonális ingadozás elveszett.

#### *V.1.1. Módszertani megfontolások*

A szezonális változások (cukorbetegség, dohányzás és időskor) szempontjából vizsgált kockázati tényezőket objektív, nemzetközileg jól meghatározott diagnosztikai kritériumok

alapján határoztuk meg. Az adatrögzítést a teljes vizsgálati időszak alatt, a műtétet megelőző napon klinikusok végezték, köztük öt aneszteziológus szakorvos.

### *V.1.2. A szív- és érrendszeri betegségek súlyosbodásának szezonálisitása T2DM-ben szenvedő betegeknél*

A vizsgálat alapján látható módon az év leghidegebb hónapjaiban jelentősen megnőtt a cukorbetegséggel összefüggő szívműtétek aránya, valamint a szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek és a szérum triglicerid szint követte a beavatkozásoknál látható szezonális trendet. A cukorbetegknél hyperglükæmia és dyslipidaemia következtében a felborult metabolikus milliõ endothel diszfunkciót eredményez, mely a gyulladós, protrombotikus és proliferatív faktorokat megemeli. Diabetesez betegekben már önmagában fokozott vazokonstiktív állapot áll fenn, mely a hideg idõszakban súlyosbodhat, ami a szív munkáját növeli, rontja a funkcionális billentyű-betegségeket.

### *V.1.3. A szív- és érrendszeri betegségek súlyosbodásának szezonális jellege dohányzó betegeknél*

Populációnkban a szívműtéten átesett dohányzó betegek aránya T2DM vagy idõs kor nélkül alacsonyabb volt, mint a csak T2DM-ben szenvedõknél, de hasonló szezonális ingadozást jelzett téli csúcs és nyári mélypont képében. A dohányzó betegekben endothel diszfunkció következtében a NO felszabadulása, biohasznosulása csökken. Ennek eredményeként az emelkedett értõnus, illetve a vazodilatációs képesség romlása által kiváltott mechanizmusok lehetnek felelõsek a dohányzó betegek szívsebészeti beavatkozásánál látott szezonális változásaiért.

### *V.1.4. A szív- és érrendszeri betegségek súlyosbodásának szezonálisitása idõs betegeknél*

A dohányzó és T2DM betegekkel ellentétben nyáron tetõzött a szívműtéten átesett idõs betegek aránya. Ez az ellentétes morbiditási tendencia a nagy vezetõképes artériák csökkent rugalmasságának tulajdonítható. A nagy artériák rugalmasságának csökkenése az idõs emberekben hajlamosító tényezõként lép fel a hipovolémiára és hipotenzióra. Ennek megfelelõen a nyári hónapokban észlelt szignifikánsan alacsonyabb diasztolés vérnyomásérték mutatja, hogy a kardiovaszkuláris tünetek várhatóan meleg idõszakban súlyosbodhatnak.

### *V.1.5. A kardiovaszkuláris kockázati tényezők hatásai*

A szezonális változékonyság eltűnt, ha az öregedés cukorbetegséggel vagy dohányzással járt. A szezonális hiánya ezekben az állapotokban a két ellentétes fázisú, de hasonló periodicitású faktor szinuszoid hullámának egymásra vetülésére vezethető vissza, melynek során a periodicitás megszűnik. Ugyanakkor megjegyzendő, hogy ezek a betegek továbbra is ki vannak téve az öregedés és a cukorbetegség vagy a dohányzás egyéni kockázati tényezőjének.

### *V.1.6. Egyéb tényezők hatása az epidemiológiára*

A specifikus szívbetegséggel kapcsolatban nem mutatkozott szezonális eltérés (aortabillentyű szűkülete, mitrális billentyű insuffitientia, vagy koszorúér-betegség). A szezonális emiatt inkább a perifériás érrendszer hőmérséklet-változásokra való érzékenységéhez köthető, nem pedig a szívbetegség típusához, ami arra utal, hogy a cukorbetegség, a dohányzás és az öregedés az elsődleges szezonfüggő tényezők.

### *V.1.7. Szezonális hőmérsékleti minta*

Magyarország a mérsékelt éghajlatú övezetben fekszik, éghajlati jellemzőként négy évszakot különböztetünk meg. A Meteorológiai Szolgálat közlése szerint a napi átlagokból kiszámított havi középhőmérséklet szolgált méréseink alapjául. Mivel a világ lakosságának jelentős része él hasonló éghajlatú övezetben eredményeink abból a tekintetből is lényegesek, hogy kiterjeszthetők a világ lakosságának jelentős részére.

## *V.2. Vizsgálat II.*

A CPB-vel szívműtéten átesett betegek nagy csoportjában megfigyeltük, hogy a dopamin azon képessége, hogy javítja a légutak és a tüdőszövetek mechanikáját, összefüggésbe hozható a V/Q illesztésre gyakorolt előnyeivel. A kényszerített oszcillációs mérésekkel igazoltuk, hogy a dopamin képes visszafordítani a CPB által kiváltott káros tüdőfunkció-változásokat, valamint kapnográfia módszere és vérgázelemzések megmutatták, hogy a mechanikai változások a V/Q illesztés és a holtter szellőztetés javulásával járt anélkül, hogy az oxigenizációra vagy az intrapulmonális söntré nézve káros következményeket észleltünk volna.

### *V.2.1. A CPB hatásai*

A CPB hatására lokális, illetve szisztémás gyulladáshoz vezető válasz kialakulásával kell számolnunk, melynek kapcsán fellépő többszervi elégtelenség egyik leggyakrabban érintett szerve a tüdő. Ennek következményeként a légutak nyálkahártyája megvastagodik, lokális, illetve kiterjedt bronchokonstriktió lép fel, valamint intersticiális folyadékretentio eredményeként fellépő légúti



és tüdőszövetek viszkoelaszticitásának romlása miatt a lélegeztetett tüdő térfogata heterogén módon csökken, atelektázias tüdőterületek alakulnak ki. CPB hatására a tüdőparenchyma disszipatív és elasztikus paramétereiben észlelt romlás elsősorban a heterogén alveoláris ventilációval magyarázható. A VDB CPB hatására észlelt csökkenése a megnövekedett hörgőtónusnak, illetve a hypocapnia okozta lokális hörgőszűkületnek tulajdonítható, míg a VDE növekedése a perzisztáló atelektázia következményeként tekintendő. A hemodilúciós vérszegénység, illetve a csökkent perctérfogat és csökkent artériás oxigéntartalom miatt az SvO<sub>2</sub> értékben csökkenést láthattunk.

### *V.2.2. A dopamin hatásai*

A CPB által kiváltott légúti és szöveti mechanika károsodása jelentősen javult dopamin intravénás infúziójával, mely az interstitiális alveoláris oedema csökkenésével, illetve az 5 perces időablakban leginkább domináló, főként perifériás alveoláris kompartmentek nyitásával magyarázható. A dopamin hatására a normalizált 3. fázis meredeksége mind térfogat, mind idő kapnogram alapján csökkent, mely a V/Q illeszkedés javulására, tüdő ventilációjának homogenizálására vezethető vissza. A javuló tüdőmechanika, illetve az ezzel párhuzamosan emelkedő tüdőperfúzió miatt a VDB értékében nem láttunk változást, azonban a VDE-t a dopamin csökkentette, mely arra enged következtetni, hogy a dopamin az alacsony V/Q arányú alveolusok relatív térfogatát befolyásolja, azaz a perctérfogat emelkedésével növekvő CO<sub>2</sub> elimináció mellett a CO<sub>2</sub> termelés is megmarad.

Jelen vizsgálat egyik legfontosabb eredménye volt, hogy a CPB-t követően adott dopamin hatására a Horowitz-kvóciens, illetve a Qs/Qt nem mutatott változást, ami azzal magyarázható, hogy a tüdő ventiláció homogenizálásával a dopamin a tüdőperfúzióját is emelte.

## **VI. Következtetések**

### *VI.1. Vizsgálat I.*

Összefoglalva vizsgálatunk igazolta, hogy a T2DM-ben szenvedő, valamint idős, dohányos betegeknél a szívsebészeti beavatkozások relatív incidenciája szezonális ingadozást mutat és ez a szezonális ingadozás megegyezik a vérnyomás értékeknél észlelt szezonális ingadozással. Vizsgálatunk arra is felhívja a figyelmet, hogy a nemzetközi ajánlással (ADA) ellentétben, mely az évi egyszeres kontrollt javasolja, a betegeknek az évi legalább kétszer (egyik őszi-téli, másik tavaszi-nyári időszakban) megvalósuló kontroll javasolt vérnyomás-, lipidpanel ellenőrzésével.

## *VI.2. Vizsgálat II.*

Összefoglalva, a jelen tanulmány kimutatta, hogy a dopamin képes enyhíteni a légúti funkciók és a lélegeztetés heterogenitását, amelyet a CPB váltott ki. Bár a dopaminnak a tüdőmechanikára gyakorolt kedvező hatásai nem tükröződtek a fiziológiás holttérszellőztetésben vagy az intrapulmonáris söntben, nem volt bizonyíték arra, hogy a CPB-ről való leszoktatás után bármilyen hátrányos helyzetbe került volna a gázcsere rendellenességei. Ezért ez az inotróp biztonságosan ajánlható a CPB utáni időszakban a szív működés javítására és a károsodott tüdőfunkció mérséklésére, anélkül, hogy a V/Q illesztésre gyakorolt hátrányos következmények kockázata lenne. Ezen túlmenően, eredményeink azt sugallták, hogy pozitív inotróp alkalmazásakor toborzási manőverekre és/vagy ventiláció emelésre van szükség a gázcsere romlás elkerülése érdekében.

## **VII. Köszönetnyilvánítás**

Szeretném kifejezni szívből jövő hálámat témavezetőimnek, Prof. Dr. Peták Ferencnek és Prof. Dr. Babik Barnának az elmúlt években nyújtott folyamatos támogatásukért és felbecsülhetetlen útmutatásukért.

Hálával tartozom továbbá a Szegedi Tudományegyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, az Orvosi Fizikai és Informatikai Intézet, a II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, valamint Szívsebészeti Osztály valamennyi dolgozójának, akik hatalmas segítséget nyújtottak a vizsgálat minden szakasza során. Köszönetet mondok Prof. Dr. Nyári Tibornak, Virág Katalinnak és Dr. Fodor Gergelynek a statisztikai elemzések elvégzésében nyújtott segítségükért.

Külön köszönöm Dr. Balogh Ádámnak, hogy mindig fordulhattam hozzá és számíthattam támogató hozzáállására. Építő jellegű kritikáival, személyes meglátásaival, különös értékekkel bíró tanácsaival végig kísért tudományos munkám során, még az utolsó simításoknál is.

Nagyon hálás vagyok minden kollégámnak és barátomnak, akik még a nehéz időkben is kitartóan biztattak és mosolyogva segítettek átvészelni a nehezebb pillanatokot is.

Végül, de nem utolsósorban, köszönöm a családomnak a megértésüket és kedvességüket az elmúlt évek minden pillanatában. Hálás vagyok türelmükért, áldozatvállalásukért, nevelésükért, motiválásukért és támogatásukért, amelyek hozzájárultak tudományos munkám megvalósításához, mind elméletben, mind gyakorlati szinten. Nélkülük nemcsak az elmúlt oldalak, de a teljes tudományos világba való bekapcsolódásom is csupán egy ötlet maradt volna.

## **Publikációk**

### **Tézisbe foglalt tudományos publikációk:**

- I. Peták F\*, Kovács BN\*, Agócs S, Virág K, Nyári T, Molnár A, Südy R, Lengyel C, Babik B. Seasonal changes in proportion of cardiac surgeries associated with diabetes, smoking and elderly age. *PLoS One*. 22;17(9):e0274105, 2022. doi: 10.1371/journal.pone.0274105  
\*: *equal first authorship*
- II. Peták F, Balogh ÁL, Hankovszky P, Fodor GH, Tolnai J, Südy R, Kovács BN, Molnár A, Babik B. Dopamine Reverses Lung Function Deterioration After Cardiopulmonary Bypass Without Affecting Gas Exchange. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 36(4):1047-1055, 2022. doi: 10.1053/j.jvca.2021.07.033.

### **Tézis témájához kapcsolódó megjelent tudományos közlemények:**

- I. Kovács BN, Südy R, Peták F, Balogh ÁL, Fodor HG, Tolnai J, Korsós A, Schranc Á, Lengyel C, Babik B. Respiratory consequences of obesity and diabetes. *Orv Hetil*. 163(2):63-73, 2022. doi: 10.1556/650.2022.32335.