

Egyetemi Doktori (PhD) Értekezés

**A SZÍVSEBÉSZETI RIZIKÓBECSLÉS AKTUÁLIS
KÉRDÉSEI**

Dr. Koszta György

Témavezető: Dr. Fülesdi Béla
az MTA doktora



Debreceni Egyetem

Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2014

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés	7
1.1.	A szívsebészeti rizikóbecslés gyakorlati jelentősége	8
1.1.1.	A műtéti kockázat felmérésének etikai haszna: kommunikáció a beteggel	8
1.1.2.	A műtéti kockázat felmérésének szakmai haszna: döntéstámogatás a beavatkozás tervezésekor	8
1.1.3.	Műtéti kockázat felmérésének szakmapolitikai haszna: az eredmények összehasonlítása	10
1.1.4.	Prognosztikai függvényekben nem specifikált rizikófaktorok relatív súlyának meghatározása	11
1.2	A műtéti kockázat felmérésének lehetséges új eleme: a teljes vér szelén szintje, mint szívsebészeti rizikófaktor jelentősége és viszonya az egyéb rizikófaktorokhoz	12
2.	Irodalmi háttér	13
2.1.	A rizikófaktorok	13
2.2.	Az EuroSCORE	18
2.2.1.	Több paraméter (magyarázó változók) hatásának vizsgálata a kimeneteli (függő) változóra. A logisztikus regresszió	18
2.2.2.	A logisztikus modellek létrehozása a gyakorlatban	20
2.2.3.	A logisztikus EuroSCORE	21
2.2.4.	Az EuroSCORE II	22
2.2.5.	Az EuroSCORE II eddigi validálási vizsgálatai	23
2.3.	A szelén, mint életfontos nyomelem, kapcsolata a kardiovaszkuláris rendszert érintő betegségekkel	29
2.3.1.	A Keshan-betegség	29
2.3.2.	Arterioszklerózis, koszorúér betegség és a szelén hiány	30
2.3.3.	A szelén és a fő kardiovaszkuláris rizikófaktorok kapcsolata	31
2.3.4.	A szelén szerepe a szepszis, SIRS kórélettanában	32

2.3.5.	Szelén-szubsztitúció SIRS és szepszis szindróma esetén	33
2.3.5.1.	Szelén-szubsztitúciót indokoló speciális körülmények	34
2.3.5.2.	A szelén-szubsztitúció klinikai effektivitásának mérése és várható haszna	35
2.3.5.3	A szelén-szubsztitúció dózisa és időtartama	37
2.3.6.	A szelén szerep a szívűtétek perioperatív időszakában	38
3.	Metodikák	40
3.1.	A prognosztikai függvények validálásának általános szempontjai	40
3.1.1.	Miért szükséges a validálás?	40
3.1.2.	A validálás módszertana	42
3.1.2.1.	A várható mortalitás számítása	42
3.1.2.2.	A kalibráció	42
3.1.2.3.	Diszkriminatív erő (discriminative power)	45
3.2.	Az EuroSCORE II debreceni validálása	47
3.3.	A szelén szerepének vizsgálata a szívűtétek perioperatív időszakában	48
3.3.1.	Betegek és rizikó prediktorok	48
3.3.2	A szelén-szint vizsgálata	49
3.3.3.	Kimeneteli paraméterek	50
3.3.4.	Statisztikai módszerek	52
4.	Eredmények	53
4.1.	Az EuroSCORE II debreceni validálásának eredményei	53
4.1.1.	Általános jellemzők	53
4.1.2.	A kalibrációk összehasonlítása	56
4.1.3.	A logisztikus EuroSCORE és az EuroSCORE II, diszkriminatív értékének összehasonlítása	59
4.1.4.	A szívsebészeti alcsoportok elemzése	61
4.1.5.	A sürgősségi alcsoportok elemzése	62

4.1.6.	Két-szempontú alcsoportkézés	63
4.2.	Az alacsony szelén-szint, mint perioperatív rizikófaktor vizsgálatának eredményei	65
4.2.1.	A teljes vér szelén-szintjének eloszlása a vizsgált kohorszban	65
4.2.2.	A rizikó prediktorok és a szelén-szint összefüggése	66
4.2.3.	Az életkor, a nem és a szelén-szint összefüggése	67
4.2.4.	Mortalitás, morbiditás és a szelén-szint	68
4.2.5.	Laboratóriumi paraméterek, gyulladáso és a myocardium károsodását jelző markerek	69
4.2.6.	A regressziós analízis eredménye	70
5.	Megbeszélés	72
5.1.	Az EuroSCORE II validálási vizsgálatunk eredményeinek értékelése	72
5.2.	Az alacsony teljes vér szelén koncentráció jelentősége a szív-műtétek perioperatív időszakában	76
6	Összefoglalás	81
7.	Irodalomjegyzék	83
7.1.	Az értekezés elkészítése során felhasznált irodalom	82
7.2.	Az értekezés alapjául szolgáló közlemények hivatalos publikációs listája	91
8.	Tárgyszavak	93
9.	Köszönetnyilvánítás	94
10.	Függelék	95

1. Bevezetés

A legtöbb orvosi beavatkozás tervezése kapcsán felmerül a kockázat mérlegelésének igénye. A kockázat becslése kiemelt jelentőségűvé válik, ha az adott beavatkozás alapvető életfunkcióért felelős szervrendszer működését érinti, technikailag komplikált és költséges. Ezen ismérvek mindegyike teljesül a szívsebészeti műtéteknél. A beteg, az ellátó személyzet és a finanszírozó joggal vár megbízható információt az adott műtét várható kimeneteléről annak érdekében, hogy a kezeléssel a kor orvostudományi színvonala, a szocio-kulturális elvárások és finanszírozási lehetőségei mellett is vállalható döntés születessen.

Jelen PhD dolgozat középpontjában a szívsebészeti betegek rizikóbecslése áll. Vizsgálataink alapvetően két témakör köré csoportosultak:

1. Az EuroSCORE II megújult szívsebészeti rizikóbecslő skála hatékonyságának vizsgálata saját szívsebészeti beteganyagunkban.
2. A teljes vér szelén koncentrációjának prediktív értéke bizonyos posztoperatív kimeneteli paraméterek szempontjából.

A dolgozat felépítése során annak bemutatására törekedtünk, hogy a preoperatív rizikóbecslés milyen fontos szerepet játszik a műtéti indikáció elbírálásában, a beavatkozás módszerének megválasztásában, valamint egyéb döntéshozatali lépésekben.

Didaktikai szempontokat figyelembe véve a fenti két témakörrel kapcsolatos irodalmi összefoglalót, módszereket és vizsgálati eredményeket külön ismertetjük, de hangsúlyozni kívánjuk, hogy a fentiek egymással szorosan összefüggő klinikai gondolatmenet részei.

1.1. A szívsebészeti rizikóbecslés gyakorlati jelentősége

1.1.1. A műtéti kockázat felmérésének etikai haszna: kommunikáció a beteggel

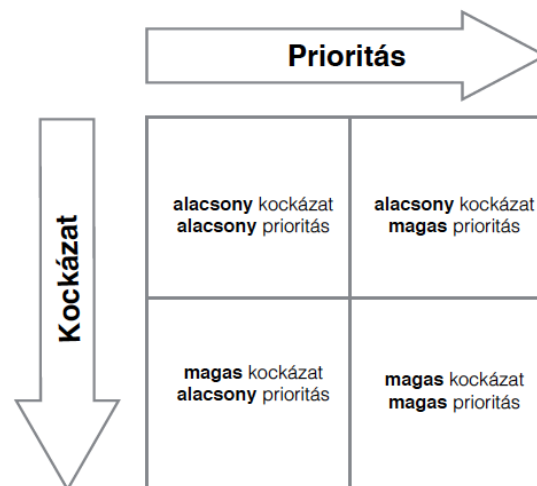
A műtetre váró beteg egyik leggyakoribb kérdése a beavatkozás kockázatára vonatkozik. Ennek kommunikációja esetenként igen nehéz, mivel a beteg kritikus helyzetben, döntéskényszerben van, saját betegségére vonatkozó ismeretei hiányosak, ami a szituáció higgadt mérlegelését megnehezíti. A rizikóbecslő skálák a várható mortalitást illetően különböző adatokat szolgáltatnak. Egy részük csak a rizikó kategória besorolását adja meg, míg mások számszerűen, pontokban fejezik ki a kockázat nagyságát. A legfejlettebb rendszerek a várható mortalitás esélyét adják meg egy nullától száz százalékig terjedő skálán. A klinikusok véleménye megoszlik abban a vonatkozásban, hogy érdemes-e a várható mortalitás valószínűségét százalékos formában is közölni a beteggel vagy hozzátartozójával történő beszélgetés során. Az alkalmazott kommunikációs stratégiát alapvetően módosítja a beteg mentális és kulturális státusa is. Elsősorban az elektív beavatkozások tervezése során elsődlegesen a beteg kívánalmi érvényesülnek, míg sürgősségi helyzetekben a beteg egy közeli hozzátartozója enyhíthet vagy veheti át a döntés súlyát a betegről. Nem ritka azonban az olyan vészhelyzeti szituáció sem, amikor az ellátó személyzetnek kell döntést hozni a beteg helyett. Ezen döntéseket a műtéti kockázat betegre szabott ismerete és kommunikációja igen nagymértékben befolyásolja.

1.1.2. A műtéti kockázat felmérésének szakmai haszna: döntéstámogatás a beavatkozás tervezésekor

Az orvosi gyakorlatban a terápiára vonatkozó megalapozott döntések meghozatala a kezelés alternatív lehetőségeinek és azok várható

kimenetelének összehasonlítása alapján történik. Ehhez elvárható, hogy számszerű adatokkal is rendelkezünk a különböző terápiás eljárások mortalitási és szövődmény arányát illetően., A szívsebészeti klinikai gyakorlatban a szívműtét, valamely katéter intervenciós eljárás vagy konzervatív kezelés várható kimenetelét vetjük össze a kezelési javaslat elkészítésekor.

A tágabb értelemben vett klinikai döntéshozatali folyamatok során is (pl. várólistára helyezés) gyakran alkalmazunk - sokszor nem tudatosan is - kockázat-prioritás mátrixot [1].



1.ábra

Négymezős kockázat-prioritás mátrix

A legegyszerűbb négymezős kockázat prioritási-mátrixot szemlélteti az 1. ábra. Jelen munkánkban prioritás alatt az adott intervenciós vagy sebészeti beavatkozás kóreltani értelemben vett fontosságát értjük. A sürgős beavatkozások általában magas prioritásúak is. A magas prioritású és magas kockázatú szívműtétet igénylő betegségek tipikus példái: akut aorta aszcendens disszekció vagy az infarktus miatt bekövetkezett mitrális papilláris izom szakadás. Ezen kórképek kezelésének egyik közös jellemzője, hogy az intervenciós módszerek csak korlátozottan állnak rendelkezésre és a szívműtétnek elsődleges szerepe van. A magas prioritású, de alacsony

kockázatú beavatkozás tipikus esete az egyébként stabil és tünetmentes pozitív terheléses vizsgálat alapján végzett koszorúérfestés során diagnosztizált bal közös főtrzs szűkület miatt végzendő műtét vagy a véletlenül felfedezett intracardialis jóindulatú tumorok miatt szükséges beavatkozás. Az alternatív, nem műtéti kezelés lehetőségei ekkor is korlátozottak ugyanakkor azonnali sürgősség is csak ritkán áll fenn. A koronáriuműtétek leggyakoribb indikációját képező háromér-betegség ideális esetében az alacsony kockázatú, de magas prioritású kategóriába sorolható a beteg várólistára helyezhető anélkül, hogy a várható kedvező kimenetel esélyeit lényegesen rontanánk. A rendelkezésre álló adatok szerint ekkor a hosszútávú kimenetel kedvezőbb szívűtéttel, mint katéterintervenciós revaszkularizációval. A magas kockázatú, de alacsony prioritású beteg-beavatkozás csoport (idős, számos kísérőbetegséggel rendelkező beteg egy- vagy kétér-betegséggel, ha a szűkületek nem érintik a bal elülső leszálló koronáriát) kínálja a legszélesebb elvi lehetőséget a nem műtéti, katéter intervenciós vagy konzervatív kezelési eljárásokra. Alacsony kockázatú betegekkel, akik alacsony prioritású beavatkozást igényelnek ritkán találkozunk a szívsebészetben, mivel legtöbb esetben a probléma megoldható intervenciós módszerrel.

1.1.3. A műtéti kockázat felmérésének szakmapolitikai haszna: az eredmények összehasonlítása

A szívsebészeti centrumok közötti, illetve egyes centrumokon belüli eredmények objektív összehasonlítása minőségbiztosítási és szakmapolitikai szempontokból bírhat jelentőséggel. Az eredmények számszerű és egzakt összevetésének alapját olyan prognosztikai függvényeken alapuló rizikó becslő rendszerek képezik, mint a logisztikus EuroSCORE és az EuroSCORE II. Ezen prognosztikai függvényeknél a kimeneteli változó egy bizonyos esemény (jelen esetben a műtétet követő 30 napon belüli halálozás)

valószínűsége. Ezzel a valószínűségi adattal további számítások végezhető, meghatározható a várható mortalitás egy bizonyos konkrét betegcsoportban és később részletezett statisztikai módszerek segítségével összevethető az adott esemény (mortalitás) megfigyelt gyakoriságával. A fenti módszer alkalmazható két vagy több alternatív kezelési eljárás eredményeinek összehasonlítására is.

1.1.4. Prognosztikai függvényekben nem specifikált rizikófaktorok relatív súlyának meghatározása

A szívműtétek kimenetelére hatással bíró, a pontrendszerben nem specifikált rizikófaktor súlya gyakran merül fel kérdésként a klinikai gyakorlatban. Milyen szerepe lehet például a műtét előtti antioxidáns kezelésnek? Az ilyen vizsgálatok klasszikus módszertana szerint a kérdés megválaszolására homogén csoportok létrehozása szükséges, ami nagymértékben meghosszabbítja a vizsgálat lefolytatásának időtartamát, ugyanakkor az eredmények extrapolálása nehézkes, mivel nagymértékben szelektált beteganyagon történt, esetleg bizonyos klinikailag jelentőséggel bíró rizikótényező kizárásával. A logisztikus regresszió alapuló kockázati és prognosztikai függvények alkalmazásával a homogén betegcsoport képzés kerülhető meg [2].

A fenti igények csak megfelelően kalibrált, kellően szenzitív és specifikus prognosztikai függvények segítségével valósíthatók meg. Ezek hatékonysága minden esetben ellenőrizendő azon betegek körében, ahol majd alkalmazásra kerülnek, mivel ezen populáció eltérhet attól, ami a pontrendszer deriválásához szükséges adatokat szolgáltatja.

1.2. A műtéti kockázat felmérésének lehetséges új eleme: a teljes vér szelén-szintje, mint szívsebészeti rizikófaktor jelentősége és viszonya az egyéb rizikófaktorokhoz

Az oxidatív stressz a kardiovaszkuláris rendszer kórállapotai és azok rizikófaktorai szempontjából nagy jelentőséggel bír [3]. A szelén fontos szerepet játszik a oxidatív stressz elleni védekezésben, mint a glutathion-peroxidáz enzimes család kofaktora, elsősorban a reaktív oxigén-szabadgyökök eliminálásában vesz részt. A fokozott oxidatív stressz számos kóros sejtszintű folyamatot indíthat el, amik végső soron a fehérjemolekulák, a DNS és membránok károsodásához vezetnek.

Oxidatív stressz hatására: (1) Fokozódik a lipo-proteinek oxidatív módosulásának folyamata a lipid-peroxidáció, ami szerepet játszik az arterioszklerózis inicializálásában és progressziójában. (2) Fokozódik a trombocita aggregáció, ami - a gyulladással kapcsolatos egyéb folyamatokhoz hasonlóan - az akut koronária szindróma patomechanizmusának fontos mozzanata [4].

A szívűtétek perioperatív időszakában fokozott oxidatív stressz jön létre mivel: (1) az oxidatív stressz elleni védekezés az alapbetegség miatt feltételezhetően csökkent. (2) az extrakorporális keringéssel és a kiterjesztett műtéttel járó gyulladással válaszreakció fokozza az oxidatív stresszt, (3) a nem ritka keringési instabilitás és fertőzések szövődmények rontják az oxidatív stressz elleni védekezés esélyeit [5].

Feltételezhető tehát, hogy az alacsony vér szelén-szint nem közömbös a szívűtétek kimenetelét illetően, de annak jelentősége, mint önálló rizikófaktor, kevésbé ismert. Ugyanakkor ennek vizsgálata során számos metodikai nehézségbe ütközünk. A teljes vér szelén szintje a műtéti kimenetelt befolyásoló tényezők között valószínűleg kisebb súlyú, ezért a markánsabb hatású tényezők könnyen elfedik annak hatását. Fölöttébb valószínű az is,

hogy az alacsony szelén státusz nem önállóan, hanem más rizikófaktorokhoz kapcsoltn van jelen.

2. Irodalmi háttér

2.1. A rizikófaktorok

Általános értelemben rizikófaktoroknak nevezzük azon tényezőket, melyek hozzájárulnak bizonyos állapotok, betegségek keletkezéséhez és negatív kimeneteléhez. Bár az átfedések gyakoriak, a szív-műtéttel kapcsolatos rizikótényezők nem feltétlenül azonosak a szívbetegség kialakulásában szerepet játszó faktorokkal. Az egyes műtéti rizikófaktorok jelentősége statisztikailag jellemezhető azok relatív súlyával. Egyváltozós elemzésben ennek megfelelő paraméter az „odds ratio”, regressziós elemzés esetén az adott rizikó prediktor béta-értéke. Az igen nagy számú lehetséges rizikófaktorból azok bírnak gyakorlati jelentőséggel, melyek gyakoriak, valós klinikai problémát jelentenek és statisztikailag is szignifikáns módon járulnak hozzá a negatív kimenetelhez. A rizikótényezők súlya csak az adott kimeneteli paraméterrel kapcsolatosan értelmezhető. A leggyakrabban értékelt kimeneteli változó a mortalitás, de természetesen egyéb előre definiált morbiditási végpont (pl. posztoperatív stroke, veseelégtelenség, ápolási idő) is jelentőséggel bírhat.

Head és munkatársai [6] 844 közlemény áttekintésével azonosított több mint száz mortalitási rizikófaktorot. Ezen összefoglaló közlemény alapján a rizikófaktorok csoportosított összesítését tartalmazza az alábbi felsorolás, külön jelölve azokat (*), amelyek a jelen értekezés egyik fő témájaként szereplő EuroSCORE rendszerben is szerepelnek.

Demográfiai és antropometriai tényezők:

- *nem* (*)
- *életkor* (*)

- *rassz*
- *testsúly, testmagasság, testfelszín (BSA)*
- *lakóhely (városi, falusi)*
- *társadalmi és gazdasági helyzet, foglalkoztatottság*
- *személyiségtípus*
- *családi kórtörténet*

Kórtörténet:

- *dohányzás intenzitása (doboz-év)*
- *alkoholfogyasztás*
- *megelőző kórházi kezelés szívelégtelenség miatt, a szívelégtelenség időbeni viszonya a szívműtéthez képest*
- *megelőző percutan coronaria intervenciók száma és időbeni viszonya a szívműtéthez képest*
- *korábbi myocardialis infarctus (*) lokalizációja és időbeni viszonya a szívműtéthez képest (*)*
- *dialízisek időbeni viszonya a szívműtéthez képest*
- *korábbi cerebrovascularis esemény (TIA vagy stroke) és időbeni viszonya a szívműtéttel*
- *angina pectoris gyakorisága, súlyossága (*)*
- *hematológiai eltérések, véralvadási zavar a kórtörténetben*
- *thrombosisal járó betegség miatt korábban végzett műtét*
- *pajzsmirigy betegség*
- *immunhiányos állapotok*
- *kötőszöveti betegségek*
- *kóros súlyvesztés*
- *korábbi pacemaker beültetés*
- *reoperációk (*) száma és típusa*

Kísérő betegségek:

- *diabetes mellitus (*), metabolikus szindróma*
- *carotis artéria betegsége, cerebrovascularis betegség, neurológiai betegségek*

- *perifériás artériákat érintő arteriosclerosis (*), az aortát érintő arteriosclerosis és annak súlyossága*
- *depresszió, szorongás, psychosis*
- *pitvarfibrilláció, egyéb ritmuszavar*
- *légzésfunkciós eltérések, COPD (*)*
- *pulmonalis hypertensio (*)*
- *vesefunkció (*)*
- *májfunkció*
- *malignus betegség*
- *pepticus fekély*
- *bizonyos génmutációkkal összefüggő betegségek, állapotok*

Klinikai státusz:

- *gyengeség, rossz energetikai státusz*
- *önellátó képesség zavara, járóképesség zavara, klinikai pontrendszerek alapján felmért alacsony fizikai teljesítőképesség*
- *klinikai pontrendszerek alapján felmért alacsony mentális teljesítőképesség*
- *klinikai pontrendszerek szerinti általános egészségi állapot*
- *angina súlyossági klasszifikáció (*), NYHA klasszifikáció (*)*
- *bal kamrai ejekciós frakció (*), bal kamrai végdiasztolés átmérő, térfogat és nyomás*
- *csökkent bal kamrai kontraktilis rezerv*
- *bal kamrai hypertrophia mértéke, bal kamra hátsó fali hyperthrophia mértéke, bal kamrai izomtömeg index, restriktív bal kamrai telődés*
- *bal pitvari átmérő*
- *kis billentyű anulus méret*
- *jobb kamrai diasztolés végi area*
- *jobb kamrai szisztolés nyomás (*), jobb pitvari nyomás*
- *szív-mellkas arány a mellkasi röntgen felvételen*
- *szívfrekvencia, ingerületvezetési zavar, korrigált QT-intervallum hossza*
- *ST-depresszió kiterjedésének mértéke*

- *intenzív osztályos kezelés a szívműtét előtt közvetlenül, intubált állapot, mechanikus légzéstámogatási igény (*)*
- *szepszis*
- *aktív endocarditis (*), endocarditises vegetációk mérete, műbillentyű endocarditis, Staphylococcus endocarditis*
- *tüdődéma*
- *lélegeztetéssel összefüggő pneumónia*
- *többszervi elégtelenség*
- *IABP-igény (*), egyéb mechanikus keringéstámogatási igény*
- *instabil keringési állapot (*), shock*
- *postinfarctusos kamrai septum ruptura (*)*
- *sürgős szívműtét (*)*
- *pulzusnyomás*
- *ASA score*

Laboratóriumi paraméterek

- *hemoglobin, hematocrit, fehérvérsejt-szám, lymphocyta-szám, neutrophil-szám*
- *homocisztein szérum koncentráció*
- *kreatinin szérum koncentráció, proteinuria*
- *glükóz, HgbA1c, húgysav-szint*
- *CRP, interleukin-6, endotoxin core antitest*
- *BNP, NT-proBNP*
- *szérum nátrium, magnézium koncentráció*
- *szérum fehérje és albumin koncentráció*
- *bilirubin, LDH, GOT, GPT*
- *CK-MB, troponin-I, troponin-T*
- *INR, PI, trombocita-szám és funkció, Antithrombin III-szint, HPFI-antitest, heparin indukálta thrombocytopenia*
- *össz-koleszterin, non-HDL-koleszterin, triglicerid*

Gyógyszeres kezelés:

- *aszpirin kezelés hiánya és a kezelésből fakadó vérzéses mellékhatások*

- *kumarin-származékok és egyéb orális anticoagulánsok használata*
- *thrombolysis a műtétet megelőzően*
- *antidepresszáns (SSRI) használat*
- *katekolamin igény közvetlenül a műtétet megelőzően (*)*
- *digitális kezelés*
- *béta-blokkoló kezelés*
- *krónikus statin kezelés*
- *emelkedett nitroglicerín igény műtétet megelőzően*
- *immunszuppresszív kezelés*

A fenti rizikófaktorok jelentőségének meghatározására számos kísérlet történt a különböző szívsebészeti prognosztikai modellek létrehozásakor. Az eddig közölt több, mint 20 prognosztikai modell közül csak néhány vált általánosan elfogadottá és került be a rizikóbecslés mindennapi gyakorlatába [7]. A prognosztikai modellek megalkotásakor fontos szempont volt annak felhasználóbarát volta, ami sok esetben a megbízhatóság rovására ment. Több olyan modell is ismert, amelyik meglehetősen szűkös adatbázis szolgáltatva az alap adatokat, azaz csak néhány centrum által rendelkezésre bocsátott eredményeket kerültek feldolgozásra a fejlesztés során.

Jelenleg két általánosan elfogadott és használt szívsebészeti rizikóbecslő modellt tartunk számon: az EuroSCORE-t [8] és az STS (Society of Thoracic Surgeons) rendszereket (www.riskcalc.sts.org). Utóbbi elsősorban az USA-ban használatos. Mindkét modell közös vonása, hogy igen nagy adatbázisból merítkezik, statisztikai lényegüket tekintve logisztikus regresszió alapulnak és több eltérő háttérű centrum betegein validálási vizsgálatokon estek át. Jelen értekezés szorosán vett tárgya az EuroSCORE rendszer, ezért az alábbiakban ezt ismertetem.

2.2. Az EuroSCORE

2.2.1. Több betegparaméter (magyarázó változó) hatásának vizsgálata a kimenetelre (függő változó): a logisztikus regresszió

Az előzőekben felsorolt rizikófaktorok súlyának megállapítása valamint a prognózis számszerű megfogalmazása komplex matematikai-statisztikai módszerekkel történik, melyet logisztikus regressziónak nevezünk [2]. A logisztikus regresszió gyakorlati szempontból is fontos alapkonceptióit az alábbiakban foglaljuk össze.

Ha valamely változó folytonos skálán mért értéke több tényező együttes hatásától függ, az adott paraméter várható értékének kiszámításához a lineáris regresszió módszere használható. Az alábbi képlet e lineáris regresszió általános egyenlete:

$$E[Y] = \beta_0 + \beta_1 x$$

Ahol:

$E[Y]$: a kimeneteli változó várható (E=expected) értéke, egy folytonos skálán értelmezett szám.

β_0 : állandó, az y várható értéke, ha $x=0$,

β_1 : az x -szel jelölt prediktor jelentőségét vagy súlyát kifejező együttható, minél nagyobb ez a szám, az adott prediktor annál jelentősebb mértékben járul hozzá az Y változó értékének alakulásához.

Kimeneteli változók nemcsak folytonos skálán jellemezhető paraméterek lehetnek, hanem dichotom (0 vagy 1) skálán értelmezett kimeneteli események is. Ekkor az egyenlet bal oldalára valamelyik kimenetel bekövetkezési valószínűsége (π) kerül. Ha a két lehetséges kimenetel

egymást kölcsönösen kizáró esemény (pl. életben maradás vagy halálozás), akkor a "1"-es kimenetel bekövetkezési valószínűsége: π , az ezzel ellentétes esemény bekövetkezésének valószínűsége: $1-\pi$.

Az alábbi képlet tehát a lineáris regresszióból levezetett logisztikus regresszió általános képlete:

$$\pi = \beta_0 + \beta_1 x$$

Ahol:

π : az adott esemény bekövetkezésének valószínűsége

β_0 : az adott esemény bekövetkezési valószínűsége, ha az "x" prediktor nincs jelen (a regressziós modellekben a konstans értéke).

β_1 : az adott prediktor súlyát kifejező együttható.

A $\pi/(1-\pi)$ kifejezés az adott kimenetel bekövetkezésének "odds"-a. Azt fejezi ki, hogy egy adott esemény bekövetkezésének valószínűsége hányszorosa az ellentétes esemény bekövetkezési valószínűségének.

A fentieket logaritmikus skálán értelmezve az alábbi általános képlet fogalmazható meg:

$$\log_e\left(\frac{\pi}{1-\pi}\right) = \text{logit}(\pi) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$$

A logaritmust feloldva a következő egyenlethez jutunk:

$$\frac{\pi}{1-\pi} = e^{(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}$$

Egy bizonyos kimenetelre átrendezve a fenti egyenlet a következő alakban írható:

$$\pi = \frac{e^{(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}}{1 + e^{(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}}$$

Ahol:

π : egy bizonyos kimenetel bekövetkezésének valószínűsége

β_0 : konstans, alapérték, a bizonyos esemény bekövetkezési valószínűségével arányos szám, ha minden definiált prediktor értéke 0

$X_1 - X_k$: a rizikó prediktorok jelenlététől vagy hiányától függően 0 vagy 1 értéket vehetnek fel.

$\beta_1 - \beta_k$: a megfelelő rizikó prediktorok súlya

2.2.2. A logisztikus modellek létrehozása a gyakorlatban

A logisztikus regressziós modellek létrehozásához a kimenetelre és a rizikófaktorokra vonatkozó adatok széles körű, szisztematikus gyűjtése és feldolgozása szükséges - ez a lépés a derivációs adatbázis létrehozása. A rizikófaktorok elsődleges szelekciója tapasztalati tényeken alapszik. Általánosan elfogadottnak tekinthető, hogy a derivációs adatbázis mintaszáma vagy megfigyelési száma az elsődlegesen értékelni kívánt rizikó prediktorok számának legalább tízszeres meghaladása biztosítja a modell elfogadható

statisztikai erejét. Ezt követi az első regresszió számítás és a kapott konstans (β_0) és a rizikó prediktorhoz tartozó együtthatók (β_{1-k}) értékelése, első körben többnyire kiejtik azokat a prediktorokat, amelyekhez tartozó β -érték nem bizonyult szignifikánsnak és újraillesztik a modellt, ami ismételt regresszió számítást jelent. Ekkor értékelik az illeszkedés jóságát kifejező pseudo- R^2 -t. A modellépítés további fázisában "*forward*" vagy "*backward selection*" stratégiája alkalmazható. Az előbbi azt jelenti, hogy további első körben kiesett prediktorokat választanak be és vizsgálják a modell illeszkedésének változását. Ha egyszerűbb, kevesebb magyarázó változót tartalmazó modell létrehozása a cél a *backward selection* stratégia választható: az adott kimenetelhez legkisebb mértékben hozzájáruló prediktort elhagyják és újraértékelik a modell illeszkedési paramétereinek változását [2].

2.2.3. A logisztikus EuroSCORE

Az EuroSCORE [9] létrehozásához szükséges adatgyűjtés 1999 előtt kezdődött és 8 fejlett egészségügyi háttérrel rendelkező európai ország (Németország, Franciaország, Egyesült Királyság, Spanyolország, Svájc, Finnország, Olaszország, Svédország) szívsebészeti centrumainak közreműködésével zajlott. Az adatbázisba több, mint 20 ezer beteg adatai kerültek be. Ezen betegek zöme a derivációs adatbázis részét képezte, a random módon kiválasztott, az eredeti adatbázis töredék részét kitevő betegekből hozták létre az adatbázis validációs részét. Kezdetben ezen modell additív formája került be a gyakorlatba, amelynek kétségtelen előnye az egyszerű és gyors alkalmazhatósága volt. Később vált általánossá az EuroSCORE logisztikus formája, ami az additívtól lényegesen nagyobb számítás igényű, emiatt kevésbé felhasználóbarát, de a számítástechnika gyors fejlődésével a komplex matematikai műveletek gyors elvégzésére alkalmas mobil eszközök általánossá válásával ez a hátrány egyre inkább eltörpült.

A logisztikus EuroSCORE-t számos országban validálták, de az évek múlásával nyilvánvalóvá vált, hogy a logisztikus EuroSCORE változó mértékben túlbecsli a tényleges kockázatot. Megszületett az igény az EuroSCORE megújítására, recalibrálására [10], [11], [12].

2.2.4. Az EuroSCORE II

Az EuroSCORE recalibrálásához szükséges adatbázis létrehozása 2010-ben kezdődött, 43 európai és nem európai ország vett részt 154 szívsebészeti centrummal. On-line hírcsatornákon keresztüli toborzás után, a részvétel önkéntes volt. Magyarországról egy centrum, a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrumának Szívsebészeti Tanszéke kapcsolódott be. A végső adatbázisba 22381 beteg adatai kerültek be. A korábbi verzió adatbázisának tehát több, mint kétszerese állt rendelkezésre, ami ráadásul jóval diverzebb földrajzi és egészségügyi háttérű populációból merített.

Az EuroSCORE II prognosztikai függvény [8] magyarázó változói, azok β -értékei, összehasonlítva a korábbi verzió prediktor paramétereivel láthatóak a 1. táblázatban. A korábbi verzióhoz képest a preoperatív vesefunkció eltérése és a kisvérköri nyomásviszonyok részletesebben kerültek értékelésre. Az új modellbe bekerült a betegek funkcionális állapotának felmérése a NYHA stádiumoknak megfelelően. A műtéti típus és annak sürgősségi faktora, hasonlóan a bal kamra dysfunctio mértékéhez, kevésbé részletes bontásban szerepelt a korábbi verzióban. Az új modell magyarázó változói közé nem választották be a poszt-infarktusos kamra septum ruptúrát, holott az a korábbi verzióban igen magas β -értékkel szerepelt. Ennek magyarázataként a modell létrehozói ezen prediktor a derivációs adatbázisban való relatíve ritka előfordulását említették. Ezzel ellentétben az inzulinnal kezelt diabetes mellitus, mint önálló prediktor szerepel a sürgős műtéttől valamelyest magasabb β -értékkel. A rizikófaktorok súlyát áttekintve megállapíthatjuk, hogy a várható mortalitás előrejelzése szempontjából első

helyen - a klinikai tapasztalatnak is megfelelően - a katasztrófa elhárítás miatt végzett beavatkozás szerepel. Nagyon magas súlyú önálló kockázati tényező a "redo" műtét, azaz a beteg már átesett korábban szívműtéten, de újabb beavatkozás szükséges. A komplex, többszörös kombináltságú műtétek és a rossz bal kamra funkció szintén a legnagyobb súlyú rizikófaktorok egyike. A korábbi verzióban magas súllyal szerepelt, de az EuroSCORE II-ben kissé "leértékelődött" az aktív endocarditis és a krónikus tüdőbetegség jelenléte, aminek okaként ezen kórállapotok kezelésében tíz év alatt elért haladás is feltételezhető. Érdekes, hogy az új modellben az életkor is kisebb jelentőséggel bír.

2.2.5. Az EuroSCORE II eddigi validálási vizsgálatai

Táblázatokban (2./a, 2./b és 2./c táblázatok) foglaltuk össze az eddig megjelent jelentősebb (több mint ezer műtét adatát megfelelő módszerekkel feldolgozó) EuroSCORE II validálási vizsgálatok legfontosabb eredményeit. Szembetűnő, hogy valamennyi műtéti és sürgősségi kategóriát együtt értékelve sem tekinthető tökéletesnek a kalibráció, az alcsoportok vizsgálatának eredményei szintén diszkordánsak [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25] .

Az eddigi legnagyobb méretű európai adatbázisból merít Grant és munkatársai [15] által közölt validációs tanulmány, amelyben az esetszám összehasonlítható nagyságrendű az EuroSCORE II derivációs adatbázisával. Az adatgyűjtésbe bevonták az Egyesült Királyság valamennyi szívsebészeti centrumát. Ez a tanulmány megfelelő szenzitivitás és specificitás mellett gyenge illeszkedést talált a jóslott és tapasztalt mortalitás között. Az alcsoportok analízise a CABG beteg körében túlbecsülte a mortalitás valószínűségét. Mind a kalibráció, mind a diszkriminatív erő jobb volt az egyéb műtéti alcsoportokban.

	Logisztikus EuroSCORE	EuroSCORE II
Rizikó prediktor	β	β
konstans (β_0)	-4.789594	-5.324537
életkor	0.0666354	0.0285181
női nem	0.3304052	0.2196434
CCr: 50- 85 ml/perc	0.6521653 (se Creatinin < 200 μ mol/l)	0.303553
CCr <50 ml/perc	-	0.8592256
dialízis programban	-	0.6421508
extracardiális arteriopathia	0.6558917	0.5360268
csökkent mobilitás / neurol diszfunkció	0.841626	0.2407181
korábbi szívműtét	1.002625	1.118599
krónikus tüdőbetegség	0.4931341	0.1886564
aktív endocarditis	1.101265	0.6194522
műtét előtti kritikus állapot	0.9058132	1.086517
NYHA II funkcionális állapot	-	0.1070545
NYHA III funkcionális állapot	-	0.2958358
NYHA IV funkcionális állapot	-	0.5597929
CCS 4. stádiumú angina	0.5677075	0.2226147
90 napon belüli MI	0.5460218	0.1528943
Szisztolés PA nyomás: 31-55 Hgmm	-	0.1788899
Szisztolés PA nyomás > 55 Hgmm	0.7676924 (Szisztolés PA nyomás >60 Hgmm)	0.3491475
sürgető műtét	-	0.3174673
azonnali sürgősség	0.7127953 (nem elektív műtét)	0.7039121
katasztrófa elhárítás	-	1.362947
egyszeres nem CABG	0.5420364 (nem izolált CABG)	0.0062118
kétszeres kombináltság	-	0.5521478
három vagy többszörös kombináltság	-	0.9724533
mellkasi aortán végzett műtét	1.159787	0.6527205
posztinfarktusos VSD	1.462009	-
LV EF <21%	-	0.9346919
LV EF: 21-30%	1.094443 (LVEF < 30%)	0.8084096
LV EF: 31-50%	0.4191643 (LV EF: 30-50%)	0.3150652
inzulinnal kezelt DM	-	0.3542749

1. táblázat
A logisztikus EuroSCORE és az EuroSCORE szívsebészeti rizikóbecslő modellek összehasonlítása.

Osnabrugge [26] az Amerikai Egyesült Államokból származó adatokat dolgozott fel Szembetűnő, hogy ebben a betegcsoportban az EuroSCORE II jelentős mértékben túlbecsülte a műtéti kockázatot.

Egy Olaszországból származó multicentrikus vizsgálatban Barili [13] arra a következtetésre jutott, hogy az EuroSCORE II nem megfelelően kalibrált. Az alacsony kockázatú betegek körében a jósolt és a tényleges kimenetel jó illeszkedést mutatott, de túlbecsülte a halálozás valószínűségét a 40%-nál magasabb várható mortalitású betegek körében, ami (ld. később) ellentétes az általunk tapasztalt jellemzőkkel. A szerzők kritikát fogalmaztak meg, abban a tekintetben hogy az új modellbe olyan rizikó prediktorok is bekerültek, amelyen nem járultak hozzá a prognosztikai teljesítmény növeléséhez, ugyanakkor egy klinikailag fontos és nagy prognosztikai súlyú prediktor, a poszt-infarktusos kamrai septum ruptura nem került be a végső modellbe.

Chalmers és munkatársai [17] vizsgálatukban elfogadható kalibrációt írtak le. A Hosmer-Lemeshow tesz (H-L teszt) éppen szignifikáns eredményt adott a CABG műtét esetén. Az izolált mitrális billentyű csere (MVR) alcsoportban az EuroSCORE II teljesítménye kiválóan adódott: A H-L teszt és a ROC analízis eredménye alapján felülmúlta az izolált aorta billentyű csere (AVR) alcsoportban tapasztalt kalibrációt és diszkriminatív erőt is. Ez a vizsgálat egy centrum eredményeit dolgozta fel így a kimeneteli adatokban valószínűleg a helyi sajátosságok tükröződnek.

Grant és munkatársai [27] egy másik validációs vizsgálatban egy nagyobb adatbázisból a sürgősnek minősített 3342 beteget kiválasztva vizsgálták az EuroSCORE II prognosztikai teljesítményét a sürgősségi betegcsoportban. A H-L teszt azt jelezte, hogy a várt és a valós mortalitás szignifikánsan eltér egymástól. A régi modellel összehasonlítva az EuroSCORE II diszkriminatív értéke gyengébbnek bizonyult. A ROC AUC az EuroSCORE II esetén 0,690 volt szemben a logisztikus EuroSCORE 0,703 ROC AUC értékével. A logisztikus EuroSCORE 0,57-es O:E aránya azt jelzi, hogy a régi modell jelentős mértékben túlbecsülte a kockázatot, míg ez az

Szerző	Év	Ország, centrumok	Kohorsz	O:E	p (H-L)	ROC AUC
Wang	2008-2011	Kína, multicentr.	billentyű műtétek, n=11170	0.77	0,002	0,72
			egyszeres billentyű, n=3696	0.81	0,11	0,76
			kétszeres komb., n=5006	0.83	0,28	0,67
			háromszoros komb., n=2468	0.67	0,11	0,73
Kirmani	2001-2010	UK, egy centr.	minden műtét, n=14432	1,36	<0,001	0,805
Howell	2006-2011	UK, Hollandia, multicentr.	minden műtét magas kockázattal, n=933	1,04	0,035	0,66
Borracci	2012-2013	Argentína, egy centr.	minden műtét, n=503	1,31	0,402	0,855
			CABG, n=273	1,5	0,749	0,794
			non-CABG, n=230	1.25	0,552	0,857

*2./a táblázat.
Fontosabb EuroSCORE II validálási vizsgálatok*

arányszám az új modell vonatkozásában 1.03-nak adódott, ami általános értelemben majdnem tökéletes illeszkedésnek felelne meg. Jóllehet az EuroSCORE II vonatkozásában eltérés mértéke kisebb, mint a régi modellnél volt, azonban ez mégis statisztikailag szignifikánsnak bizonyult. Eredményeik elvileg is nehezen értékelhetők. Ez a vizsgálat sem mentes attól a fontos metodikai hiányosságtól, hogy az adatgyűjtés retrospektív módszerrel történt és még jóval azelőtt kezdődött, hogy az új modellt publikálták.

Pietro Guida és szerzőtársai [28] huszonkét eddig megjelent validációs közlemény adatainak értékelésével metaanalízist készített. Összesen 145 592 műtét kockázati és kimeneteli adatait értékelték újra. A metaanalízis jó általános prognosztikai teljesítményt jelzett: az EuroSCORE II O:E-aránya 1.019 volt, Az EuroSCORE II általában jól diszkriminált a várható kimenetek között - ROC AUC: 0,792. Az izolált CABG műtétek körében jelentős mértékben becsülte túl a kockázatot - O:E-arány: 0.829. Ebben a vizsgálatban is látható volt az a tendencia, hogy az EuroSCORE II magas kockázat esetén

Szerző	Év	Ország, centrumok	Kohorsz	O:E	p (H-L)	ROC AUC
Barili	2006-2012	Olaszo., multicentr.	minden műtét, n=13871	0.83	nk	nk
			elektív műtét, n=12201	0.75	<0.001	0.8
			nem elektív műtét, n=1670	1.3	0,046	0.82
Paparella	2011-2012	Olaszo., multicentr.	elektív, n=4990	0.9	nk	0,792
			sürgős, n=944	1.43	nk	0,822
			életmentő, n=257	1.45	nk	0,822
			CABG, n=2605	1.12	nk	0,830
			billentyű, n=3131	0.91	nk	0,811
			AVR, n=769	0.76	nk	0,783
			MVR, n=479	1.53	nk	0,792
			Th. aorta, n=182	1.46	nk	0,869
			CABG + billentyű, n=502	1.23	nk	0.79
			két billentyű, n=317	1.22	nk	0,773
			billentyű + Th. aorta, n=287	0.54	nk	0,903
Osnabrugge	2003-2012	USA, multicentr	minden műtét, n=50558	0.68	nk	0,77
			CABG, n=40871	0.61	nk	0,77
			AVR, n=4107	0.96	nk	0,71
			AVR + CABG, n=3480	0.76	nk	0,72
			mitrális plasztika, n=1059	0.64	nk	0.82
			MVR, n=1071	1.22	nk	0,78
Grant	2008-2011	UK, multicentr.	sürgős műtétek, n=3342	1.03	<0.001	0,69
Zhang	2006-2011	Kína, egy centr.	billentyű műtétek, n=3479	1.28	<0.001	0,685
			egy billentyű, n=1106	1.03	0.103	0,792
			többszörös billentyű, n=2373	1.23	<0.001	0,605

*2./b táblázat.
Fontosabb EuroSCORE II validálási vizsgálatok
nk: nem közölték*

Szerző	Év	Ország, centrumok	Kohorsz	O:E	p (H-L)	ROC AUC
Chalmers	2006-2010	UK, egy centr. egy centr.	minden műtét, n=5576	1.1	<0.001	0.79
			CABG, n=2913	1.12	0.052	0.79
			AVR, n=814	1.1	0.07	0.69
			MVR, n=340	0.71	0.6	0.87
			AVR+CABG, n=517	1.0.	0.38	0.74
			aorta, n=351	1.21	0.43	0.81
			egyéb, n=642	1,84	0.99	0.7
Grant	2010-2011	UK, Írorsz., multicentr.	minden műtét, n=23740	0.92	0.003	0.808
			CABG, n=12470	0.71	0.001	0.796
			non-CABG, 4984	1.06	0.398	0.781
			kettős komb., n=4766	1.04	0.108	0.731
			hármás komb n=1520	0.96	0.044	0.733
			AVR, n=3116	0.81	0.319	0.772
			AVR+CABG, n=2401	0.92	0.424	0.770
Carnero-Alcázar	2005-2010	Spanyolo., egy centr.	minden műtét, n=3798	1.27	<0.001	0.851
			CABG, n=1231	0.94	0.001	0.9
			billentyű, n=1727	1.39	<0.001	0.827
			kombinált, n=301	1.37	0.334	0.769
			aorta, n=416	1.34	0.058	0.85
			egyéb, n=123	1.82	0.334	0.876
Barili	2006-2011	Olaszo., multicentr.	minden műtét n=12325	0.79	<0.05	0.82
Biancari	2006-2011	Finnorsz., egy centr.	CABG, n=1027	1.2	nk	0.852
Di Dedda	2010-2011	Olaszo., egy centr.	miden műtét, n=1090	1.21	0.22	0.81

2./c táblázat
Fontosabb EuroSCORE II validálási vizsgálatok
nk: nem közölték

hajlamos a rizikó alulbecslésére. Ez a metaanalízis azt bizonyította, hogy az új prognosztikai modell kielégítően pontos és alkalmas arra, hogy az egyes centrumok eredményeit összehasonlítsuk.

2.3. A szelén, mint életfontos nyomelem, kapcsolata a kardiovaszkuláris rendszert érintő betegségekkel

Az oxidatív stressz és az ellene védő mechanizmusok fontos szerepet játszanak bizonyos keringési rendszert is érintő betegségek vagy az azzal kapcsolatos rizikófaktorok létrejöttében. Ismerünk olyan, elsősorban a szívet érintő betegséget, amiben a szelén-hiány a pathomechanizmus integráns része. Az utóbbi években került felismerésre, hogy ezen nyomelem hiánya - a szív-műtétek kapcsán, mint önálló kockázati tényező lehet jelen [5].

A legfontosabb szeleno-enzim család: a glutathion-peroxidázok (GPx). A metabolikus szindróma kialakulásának gátlásában a GPx1 és 3 enzimek megfelelő működése bír jelentőséggel. A GPx1 elsősorban a sejtplazmában található, a szívműködésben is relatíve nagy mennyiségben van jelen. A GPx3 főként a plazmában található, fő forrása a vese, szerepet játszik a pajzsmirigy sejtek oxidatív stressz elleni védelmében. További fontos szeleno-enzimek a jódthyronin- dehidrogenázok (Dio1, Dio2), amik a perifériás T3 képződésben játszanak szerepet.

2.3.1. A Keshan-betegség

A szelén hiánnyal összefüggő, legrégebben ismert betegségek egyike a Keshan-betegség. Ez a kórkép és a vele kapcsolatos kutatások elsők között irányították a figyelmet a nyomelemek szerepére az emberi egészségben.

A Keshan-betegség [29], egy ritka dilatatív cardiomyopathia, elnevezése egy észak-kelet kínai tartományra utal, ahol az 1960-as évektől csaknem két évtizeden át endémiásan fordult elő. Klinikai szempontból a kórképet keringési elégtelenség jellemzi. Gyermekkorban és a fiatal gyakran fatális kimenetelű.

A betegség kialakulásához két tényező együttes hatása szükséges: Coxsackie B-vírus fertőzés, valamint a populáció-szintű szelén hiány. Kína

ezen tartományában a talaj igen szelénhiányos volt, következésképpen az alapvető táplálékot jelentő növényekkel elégtelen mennyiségű szelén került felvételre. Az egyébként nagyon gyakori Coxsackie-vírusok "kardiovirulensebb" törzsei szelektálódtak ki és okoztak fertőzést. A fentiek Beck és munkatársai experimentális - egereken végzett - kísérletei alapján is bizonyítást nyertek [30]. Nem elhanyagolható ugyanakkor a betegek genetikai predispozíciója sem. Bár az esetek egy részében terápia rezisztens szívelégtelenség alakul ki, a Keshan-betegség megelőzhető és kezelhető szelén szubsztitúcióval.

A Keshan-betegség pathomechanizmusával kapcsolatosan Beck és munkatársai experimentális vizsgálatából kaphatunk adatokat [30]. Szelén deficiens egereket Coxackie-vírussal fertőzve a vírus genomja mutálódott és kifejezetten kardiovirulens vírustörzsek jöttek létre, ami a súlyos, a humán betegséggel azonos myocarditis kialakulásáért tehető felelőssé. A vírusokat normál szelén státuszú egerekbe oltva is hasonló szívizomgyulladás fejlődött ki, a mutáció tehát tartós maradt. Kardiovirulens törzsek létrejöttékor a Coxackie-vírus genomja nemcsak egy ponton változhat meg. Egy másik kísérletben glutathion-peroxidáz-1 deficiens egereket használtak és hasonló eredményeket kaptak. Ma már tudjuk, hogy a fenti szeleno-enzim az oxidatív stressz elleni védelmi rendszer egyik fontos része. Jelenleg 25, a humán egészségben is szereppel bíró szeleno-protein ismert, melyek aktív centruma szeleno-ciszteint tartalmaz [29], [4], [30], .

2.3.2. Az arterioszklerózis, a koszorúér betegség és a szelén hiány

Flores-Mateo obszervációs, eset-kontroll tanulmányok és szelén szubsztitúciós vizsgálatok eredményeit összesítette [31]. A legnagyobb coronaria betegség kialakulási valószínűséget mind a kohorsz, mind az eset-kontroll vizsgálatokban a legalacsonyabb szelén státusz kategóriákban

találták. Szelént is tartalmazó antioxidáns pótlás a coronaria betegség kialakulásának relatív kockázatát a placebóval szemben 0.89-re csökkentette, azonban a széles (0.68-1.17) konfidencia intervallum alapján ezek az eredmények nem teljesen meggyőzőek. Az 50%-os szelén-szint emelkedés 24%-os számított koronária-betegség rizikó csökkenéssel járt. Csak a randomizált tanulmányokat figyelembe véve 11%-os koronária-esemény incidencia csökkenést tapasztaltak azon betegek körében, akik szelén szubsztitúcióban részesültek, ez a csökkenés azonban statisztikailag nem volt szignifikáns. Az értékelést megnehezítette, hogy a legtöbb beteg kombinációban kapta a szelént más antioxidáns vitaminokkal együtt.

2.3.3. A szelén és a fő kardiovaszkuláris rizikófaktorok kapcsolata

További klinikai vizsgálatok a szelén státusz és a lipidprofil összefüggéseiről a fentieket árnyaló információt szolgáltatottak. Bleys és munkatársai az USA-ban végzett keresztmetszeti vizsgálata 5452 felnőtt szérum szelén koncentrációja és lipid-profiljának adatait dolgozta fel [32]. Úgy találták, hogy a magasabb szérum szelén-szint magasabb össz-koleszterin, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin és triglicerid szintekkel járt. Bleys és munkatársai egy másik közleményben egy USA-ból származó, 13887 fős kohorsz a kardiovaszkuláris, onkológiai és teljes mortalitási adatait értékelték a szelén státusz tükrében [33]. A kardiális és a koronária mortalitás a szelén-státusz függvényében U-alakú, egymással lényegében párhuzamos lefutást mutatott, míg a stroke-ból fakadó halálozás fordított U-ra emlékeztet. A lipidprofil és a szelén státusz vonatkozásában Nagy-Britanniából származó kisebb kohorsz vizsgálat is hasonló asszociációt mutatott [34].

A koronária betegség másik gyakori rizikófaktorának számító 2-es típusú diabétesz és a szelén vonatkozásában meglehetősen ellentmondásos adataink vannak. A francia EVA prospektív tanulmányban [35] több mint kilenc

évig tartó követés során sem találtak pozitív korrelációt a diabétesz kialakulása és a magasabb szérum szelén-szint között. A SELECT vizsgálat több, mint 35 ezer beteg bevonásával - is hasonló eredményeket hozott [36], amiben a 2-es típusú diabétesz incidenciája csak másodlagos végpont volt. Ezzel szemben egy amerikai vizsgálatban emelkedett diabétesz kockázatot találtak szelén-szupplementációban részesülő betegeknél [37]. Egy kis betegszámú, placebo-kontrollos tanulmányban [38] a szelén mellett egyéb antioxidánsokat is kaptak a betegek, akiknél többszörös kardiovaszkuláris rizikófaktorok álltak fenn. Az antioxidáns kezelésben részesülő csoportban a kis artériák elaszticitásának emelkedését tapasztalták több rizikófaktor kedvező alakulása mellett.

A fenti tanulmányok eredménye közötti ellentmondások feloldása érdekében további vizsgálatok szükségesek. A szelén haszna - ennek megfelelően - a kardiológiai primer prevencióban még nem általánosan elfogadott [39].

2.3.4. A szelén szerepe a szepszis, SIRS kórélettanában

A súlyos szepszist, a szeptikus shockot és az ezzel összefüggésben kialakult kritikus állapotot a redox-inbalanz, a fokozott oxidatív stressz jellemzi. A szabad oxigén gyökök fő forrása a mitokondriális elektron transzport lánc, a xantin-oxidáz aktivációja, a neutrophil sejtek aktivációja, az archidonsav metabolizmus. A képződött szabadgyökök eliminációjának legfontosabb tényezői a szuperoxid-dizmutáz és a glutathion-peroxidázok [40], [41]. Megfelelő működésükhöz antioxidáns hatású vitaminok és nyomelemek (E-vitamin, Zn, Cu és a szelén) szükségesek. A fokozott oxidatív stresszel, az oxigén szabad-gyökök proteineket, membránokat és DNS-t károsító hatásával a szepszis pathomechanizmusának számos lépése magyarázható, többek között a kóros vazoreguláció és a coagulopathia is.

Sakr vizsgálata szerint [42] a szepszis miatt intenzív osztályon kezelt betegek vér szelén koncentrációja már felvételkor alacsonyabb a populációs átlagtól és a kórfolyamat előrehaladtával tovább csökken, akkor is, ha a beteg megfelelő bázisterápiában részesül. Ezen jelenség hátterében csökkent bevitel, fokozott veszteség és redisztribúció szerepelhet. A szelén-szint csökkenése párhuzamos volt az állapot súlyosságával. Ebben a vizsgálatban a mért legalacsonyabb plazma szelén koncentráció fordított arányosságot mutatott a maximális fehérvérsejt-számmal, a maximális C-reaktív protein, procalcitonin és interleukin-6-értékekkel. Különbséget találtak a betegséget túlélők és az elhunytak felvételi és legkisebb szelén-szintje között. A várható mortalitás előrejelzése szempontjából a legalacsonyabb plazma szelén koncentráció prediktív értéke közel azonosnak bizonyult a ROC analízisben a SAPS II pontrendszerével (0.867, 95% CI:0.753-0.981 vs. 0.903, 95% CI: 0.819-0.987, $p < 0.01$). A kiindulási szelén koncentráció prediktív értéke ettől viszont jóval alacsonyabb volt.

2.3.5. Szelén-szubsztitúció SIRS és szepszis szindróma esetén

Számos korábbi tanulmány igazolta [40], [42], [43], hogy a vér szelén koncentrációja, a glutathion-peroxidáz aktivitás és ezzel párhuzamosan a szérum antioxidáns kapacitása többszörös összefüggést mutat a SIRS és a szepszis szindróma kialakulásával, annak progressziójával és kimenetelével. Logikus tehát az a feltevés, miszerint ezen kórállapotok kezelésében a szelén jelentőséggel bírhat, ami ugyanakkor számos további kérdést vet fel:

- (1) Van-e olyan speciális körülmény, ami alapján a szelén szubsztitúció javasolható?
- (2) Milyen paraméterekkel mérhető le annak effektivitása, illetve milyen irányú és mértékű haszon várható szelén szubsztitúció esetén?
- (3) Mi a szelén szubsztitúció optimális dózisa és időtartama?

A fenti kérdések megválaszolására számos klinikai tanulmány született [43], [40], [44], [45], [46], amik azonban egyenként kis betegszámúak és protokolljaik is sok tekintetben eltérőek voltak. Némelyik tanulmány az alkalmazott kis mintanagyság miatt eleve megkérdőjelezhető statisztikai erejű volt. A klinikai betegellátásban alkalmazható evidenciák ezen tanulmányok metaanalízisével nyerhetők. Ebben a témakörben több meta-analízis is megjelent (ld. alább), a szerzők többsége is megemlíti a meta-analízisek alapjául szolgáló randomizált, kontrollált vizsgálatok nagyfokú heterogenitását.

2.3.5.1. Szelén-szubsztitúciót indokoló speciális körülmények

A szelén-szubsztitúcióval foglalkozó tanulmányok beválasztási kritériumait elemezve megállapíthatjuk, hogy azok között nem szerepel olyan specifikus körülmény a SIRS, szepszis, súlyos szepszis illetve septicus shock nemzetközileg elfogadott kritériumrendszer alapján felállított diagnózisán túl, ami alapján a szelén szubsztitúció egyértelműen javasolható lenne. Néhány tanulmány említi a szepsziszhez vezető infekció típusát is, de ezek sem tekinthetők ilyen speciális körülményeknek. Bizonyos tanulmányok politraumatizált betegeket is beválasztottak, tehát a tanulmányok eleve nagyfokú heterogenitást mutatnak. Az állapotsúlyossági mutatók alakulása (SAPS, APACHE, MOF, SOFA), mint beválasztási kritérium tekintetében is kifejezett heterogenitás tapasztalható, ami alapján szintén nem adható egyértelmű és általános klinikai javaslat. Érdekes módon a szepszis, az infekció biomarkereinek (fehérvérsejt szám, CRP, PCT, interleukinok) alakulása sem volt ilyen beválasztási kritérium, holott összefüggést mutathatnak a klinikai állapotsúlyossággal és a várható kimenetellel. A szelén-szubsztitúcióval foglalkozó tanulmányokban nem szerepelt a beválasztási kritériumok között az oxidatív stressz markereinek alakulása sem. A legtöbb ilyen vizsgálatban a szelén-enzim glutathion-peroxidáz aktivitását mérték,

ami szoros korrelációt mutatott a vér szabad szelén szintjével. Kijelenthetjük, hogy a glutathion-peroxidáz aktivitás a fokozott oxidatív stresszhez vezető folyamatok fontos, de nem kizárólagos markere, ami az oxidatív stressz mértékéről csak limitált képet ad.

Itt merül fel az a kérdés is, hogy a teljes vér szelén szintjének alakulása lehet-e olyan marker, ami alapján a szelén-szubsztitúció indikálható és vezethető?

A szelén-szubsztitúciós tanulmányok résztvevőinek kiindulási és kezelés közbeni vér szelén értékei ismertek és jól dokumentáltak, de ne feledjük, hogy ezek az adatok a mindennapi klinikai gyakorlatban nem állnak rendelkezésre. A szelén koncentráció megfelelően pontos és reprodukálható mérése munkaigényes, speciális laboratóriumot igényel, következésképpen hosszú a minta feldolgozását megelőző időszak és az ebből fakadó preanalitikai hibák valószínűsége. Jelenleg a szelén-szint mérése nem része a klinikai rutinnak és a közeljövőben sem várható, hogy az lesz. Hozzá kell tennünk azt is, hogy egy konkrét beteg esetén a kiindulási szelén koncentráció marker szerepe és prognosztikai jelentősége a várható mortalitás és morbiditás szempontjából nem éri el az állapotsúlyossági pontrendszerekét, ami minden bizonnyal annak tudható be, hogy a kedvezőtlen kimenetelhez vezető tényezők közül csak egy, melyek súlyát egyéb klinikai körülmények fennállása - az ezekkel való interakció - is befolyásolhatja.

2.3.5.2. A szelén-szubsztitúció klinikai effektivitásának mérése és várható haszna

A szelén-szubsztitúciós tanulmányok meta-analíziseinek legfontosabb végpontja a 28 napon belüli mortalitás alakulása volt. A szelén szubsztitúcióban részesülő betegek halálozási incidenciáját a placebót kapó betegek halálozási adataival hasonlították össze. A szelén szubsztitúció

effektivitását több meta-analízisben vizsgálták. Ezek alapjául csak kevesebb, mint tíz tanulmány szolgált és összesen kevesebb, mint 1000 beteg adatait értékelték.

A meta-analízisek közül a közelmúltban megjelent Alhazzani és munkatársai munkája tekinthető a legújabbnak [47]. Kilenc tanulmányba bevásztott 792 beteg adatain alapszik, melyeket 1997 és 2011 között publikáltak. A szelén szubsztitúcióban részesülő betegek körében a mortalitás vonatkozásában statisztikailag szignifikáns csökkenést mutattak ki: OR:0.73, 95% CI:0.54-0.98, $p=0.03$. Egyéb végpontokban (ITO tartózkodási idő és a nosocomiális pneumonia kialakulási valószínűsége) nem igazoltak a szelén szubsztitúcióval kapcsolatos kedvező hatást a placebóval szemben. Elemzésük szerint 13 beteg kezelése kapcsán előzhető meg egy beteg halálózása.

Szintén 2013-ban jelent meg Huang [48] és munkatársainak meta-analízise, kilenc tanulmányból származó 965 beteg adatainak feldolgozása alapján. A szelénnel kezelt betegeknél csökkent a mortalitás relatív kockázata: OR: 0.83,95%CI: 0.70–0.99, $p=0.04$. A bevásztott tanulmányok azonosak voltak az elsőként idézett meta-analízisben szereplőkkel, de a szerzők Andrews [45] és munkatársai közleményének azt az ágát is bevettek az analízisbe, amelyikben a betegek a szelén kezelés mellé glutamint is kaptak.

A 2012-ben közölt Manzanares meta-analízis [49] szintén a szelén szubsztitúcióval kapcsolatos mortalitás-csökkentő hatást igazolt: OR: 0.82, 95%CI:0.72-0.93, $p=0.002$. A lélegeztetési napok száma is szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult.

Avenell és szerzőtársai 2004-es meta-analízisében [50] hét tanulmány alapján nem igazoltak a szelén kezeléssel mortalitás-csökkentő hatást: OR: 0.75, 95%CI:0.53-1.06, $p=0.11$.

2.3.5.3. A szelén-szubsztitúció dózisa és időtartama

A meta-analízisek alapjául szolgáló tanulmányokban az ajánlott napi szelén bevitelt (100 µg/nap) lényegesen meghaladó adagokat alkalmaztak, ami felveti a kezelés biztonságosságának a kérdését, ugyanis már korábban ismertté vált, hogy a nagy dózisú szelénnek a kezelés kezdetén átmeneti pro-oxidáns hatása van [44]. Ezen hatás negatív klinikai következményét azonban vitatják, mert feltételezik, hogy a pro-oxidáns hatás révén gátlódik az NF-κB DNS-hez való kötődése és ezáltal a citokin termelés, a pro-inflammatorikus sejtek indukciója és az apoptózis. A szelén gyorsan beépül a szelenoproteinekbe és enzimekbe, ezáltal a fenti hatás elvész és csak az anti-inflammatorikus és anti-oxidáns hatás érvényesül [44]. Részleteiben is ismert, bár ritkán látott probléma a szelén túladagolás vagy szelenózis. Jellemző tünetei a hajhullás, a köröm elváltozásai majd elvesztése, a bőrijelenségek, perifériás neuropathia, a fogak korai romlása, fáradékonyság, amik inkább krónikus túladagolás esetén manifesztálódhatnak. Nem teljesen ismertek a rövid távon alkalmazott nagy dózisú szelén negatív hatásai. Feltételezik, hogy gyors intravénás beadás kapcsán a szelén döntő mennyisége a vesén át ki is ürül [44].

További megfontolandó – a már korábban említett- tény: a szelén koncentráció és a teljes mortalitás U-alakú összefüggése, aminek leginkább ismert megnyilvánulása a 2-es típusú diabétesz incidenciájának és a szelén státusz összefüggése. Az ajánlottat jelentősen meghaladó napi szelén bevitel már középhosszú távon is negatív következményekkel járhat a vércukor és a lipidprofil vonatkozásában.

A 2007-ben publikált SIC tanulmány [44] protokolljában 1000 µg szelént vagy placebót kaptak a bevont szepszisben vagy szeptikus shockban szenvedő betegek 30 perc alatt gyors intravénás infúzió formájában, amit 14 napon keresztül napi 1000 µg szelén vagy placebo adása követett. Forceville [51] ettől lényegesen magasabb dózist alkalmazott az első kezelési napon (4000 µg), de a további kilenc kezelési nap protokollja hasonlóan alakult, a

beadott szelén összmenyisége így is elérte a 13 mg-ot. A kezdeti magas dózis alkalmazása a szepszisben igen gyakori és nagymértékű szelén deficienciával indokolható. Úgy tűnik, az ilyen magas dózisok effektívebben csökkentik a citokin produkciót. A fenti fenntartó dózisokkal a teljes vér szelén szintje szepszisben, különöse szeptikus shockot követően csak ritkán normalizálható.

Egyes tanulmányok ettől alacsonyabb dózisokat is alkalmaztak, illetve a szelént „antioxidáns cocktail” részeként is adták [45], [46]. Huang meta-analízise szerint a kezelés kezdetén adott magasabb dózisú bólus és a 10 napot meghaladó időtartamú szelén adagolás fokozza annak effektivitását [48].

2.3.6. A szelén szerepe a szívűtétek perioperatív időszakában

A szívűtétek perioperatív időszakában igen komplex hatások érvényesűlnek, melyek számos módon kapcsolatban állnak az oxidatív stresszel és az oxidatív stressz ellen védő mechanizmusokkal. Az irodalmi áttekintés korábbi részében láttuk, hogy a szelén hiányának szerepe van a kardiovaszkuláris rendszer betegségeinek és az azzal kapcsolatos rizikófaktorok kialakulásában. Túl azon, hogy a műtét utáni szövűdmények egy része fertőzűses eredetű, az extrakorporális keringés és maga a sebészű trauma is a gyulladásos folyamatok aktiválása révén leginkább a SIRS-hez és a szepszishez hasonló körűlményeket teremt.

McDonald experimentális vizsgálatában [52] in-vitro extrakorporális keringés során az antioxidáns hatású nyomelemek: réz, cink, szelén szintjének csökkenését tapasztalták a kísérlethez használt humán friss vérben normotermiás körűlmények között, 120 percen keresztül, 3 l/perc áramlást biztosító roller pumpa fordulatszám mellett. A tapasztalt jelensűgre számos elméleti magyarázat adható, melyek közül a hígulás és a csűrendszer falához,

valamint az oxigenátor membránhoz való kitapadás tűnik a legvalószínűbbnek. Felvetődik az is, hogy a gyulladással kapcsolatos kaszkád aktiválódása kapcsán a rendelkezésre álló szelén az intracelluláris kompartmentbe helyeződik át. A nyomelem szint csökkenés akkor sem előzhető meg, ha az extrakorporális keringési rendszert az elindítása előtt albuminnal töltik fel. A fenti kísérlettel elméleti oldalról is bizonyítást nyert, hogy az extrakorporális keringésen átesett betegek potenciálisan fokozott oxidatív stressznek lehetnek kitéve.

Stoppe és munkatársai 2011-ben megjelent közleményükben [5] 60 extrakorporális keringést igénylő, szívűtéten átesett beteg adatait mutatták be. Minél jelentősebb fokú volt a szelén koncentrációjának csökkenése a műtét végére, annál nagyobb volt a posztoperatív időszakban a többszervi elégtelenség kialakulásának esélye. Ez a klinikai vizsgálat az elsők között vizsgálta a szelénhiány jelentőségét a szívűtétek perioperatív időszakában. Nem találtak összefüggést viszont a műtét utáni mortalitás gyakorisága és a szelén-szint csökkenés mértéke között. A fenti vizsgálat azonban számos metodikai hiányossággal terhelt. Annak ellenére, hogy betegek a kimenetelt befolyásoló egyéb faktorok vonatkozásában nem tekinthetők homogén kohorsznak, nem történt statisztikai módszerekkel korrekció a potenciális ezen zavaró tényezőkre vonatkozóan.

Ugyanez a munkacsoport [53] 2013-ban a szelén perioperatív szubsztitúciója kapcsán értékelték összesen 104 beteg adatait. Magas dózisú - 2000 µg - szelén bólus adása után további napi 1000 µg szelént adtak az intenzív osztályon való tartózkodás alatt. A szelén szubsztitúció ellenére az első posztoperatív nap végére a betegek vér szelén koncentrációjának szignifikáns csökkenése következett be, de a csökkenés mértéke és a klinikai kimeneteli paraméterek között nem sikerült összefüggést kimutatniuk. Ismerve a gyorsan, vénás úton bejuttatott szelén kinetikáját, igen valószínű, hogy a kezdetben alkalmazott bólus a vesén át gyorsan kiürült. Ebben a

vizsgálatban sem alkalmaztak korrekciót az egyéb, kimenetelt befolyásoló prediktorok vonatkozásában.

Stevanovic [54] a fent idézett aacheni munkacsoport tagjaként 2014-ben újabb randomizált vizsgálatról szóló közleményt jelentetett meg, melyben szívmotor nélküli műtétek kapcsán is vizsgálják a vér szelén szintjének jelentőségét. 40 elektív műtéten áteső beteget tanulmányoztak, akiket on-pump és off-pump csoportba randomizáltak. A szívmotor nélkül operált betegek esetén a szelén vérszintjének csökkenése kisebb mértékű volt, ugyanakkor a gyulladási válasz (interleukin-6) és szívizom károsodás (CK-MB) mértékét jelző markerek vonatkozásában is kedvezőbb eredményeket tapasztaltak ebben a csoportban. A posztoperatív vér szelén-szint jelentősebb csökkenése szoros korrelációt mutatott a szervi működészavarok incidenciájának emelkedésével. Ez utóbbi vizsgálatban nyert adatok alapján sem mérhető fel, hogy a kedvezőbb kimenetel milyen mértékben köszönhető a magasabb vér szelén szintnek.

3. Metodikák

3.1. A prognosztikai függvények validálásának általános szempontjai

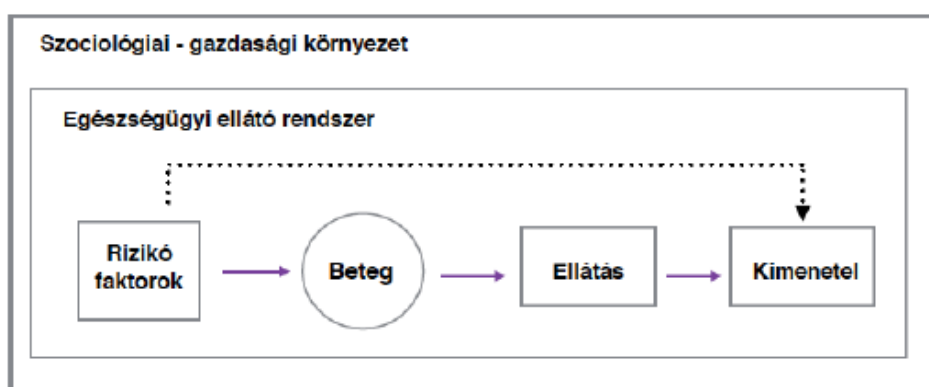
3.1.1. Miért szükséges a validálás?

A prognosztikai függvények létrehozásakor valós populációból származó konkrét minták adatainak feldolgozásából indulnak ki. Összegyűjtik a rizikó prediktorokra és a kimenetelre vonatkozó adatokat és a regresszió számítás során meghatározzuk a prediktorok súlyát leíró értékeket. Az EuroSCORE II esetén az alap adatbázist több ország számos szívsebészeti centrumára kiterjedő adatgyűjtés útján hozták létre. Kétségtelen, hogy az adatok döntő részét az Egyesült Királyság és Nyugat-Európa centrumai szolgáltatták, így az

EuroSCORE II elsősorban ezen régiókhoz köthető rizikómintázatot és eredményeket tükrözik. Egy-egy konkrét régió adatai ettől eltérhetnek, melynek elméletileg lehetséges okait az alábbiakban foglaljuk össze:

- (1) A rizikófaktoroktól a kimeneteli esemény bekövetkeztéig zajló mozzanatok döntően az egészségügyi ellátó rendszer keretein belül játszódnak le, így azt az adott rendszer működésének sajátosságai alapvetően befolyásolják.
- (2) Az egészségügyi ellátó rendszer tágabb rendszerekbe (gazdasági, társadalmi, kulturális) beágyazva működik és a nagyobb rendszerek arra hatást gyakorolnak.
- (3) A rizikófaktorok gyakorisága és hatása nem független a hazai populáció speciális genetikai hátterétől (2.ábra).

A validálás során az adott populációból származó mintában meghatározott statisztikai módszerekkel vizsgáljuk a prognosztikai függvény kalibrációját, szenzitivitását és specificitását és összevetjük az eredeti függvény ezen paramétereivel. A validálási eredmények ismerete alapján ítélni lehet meg, hogy az adott prognosztikai függvény részeiben és egészében alkalmazható-e az adott populációban és ellátó rendszerben.



2. ábra

A prognosztikai függvények teljesítményét potenciálisan befolyásoló tényezők

3.1.2. A validálás módszertana

A prognosztikai függvények validálásához egy megfelelő méretű validálási kohorsz felállítása valamint a szükséges prediktorok és kimeneteli adatok összegyűjtése szükséges. Az ilyen típusú függvények esetén szerencsés, ha a validálási kohorsz mérete ezer főnél nagyobb, annak érdekében, hogy az alkalmazott tesztek megfelelő statisztikai erővel bírjanak. A validálás során alkalmazott tesztek alapvetően két csoportba sorolhatók: (1) a kalibráltságot mérők és (2) a diszkriminatív értéket (discriminative power) jellemző tesztek [55], [2].

3.1.2.1. A várható mortalitás számítása

A prognosztikai függvények validálásának statisztikai módszertana összetett, de a tesztek többségének alapja a várható mortalitás számítása. Az EuroSCORE, mint prognosztikai függvény értéke a 30 napon belüli mortalitás valószínűsége (p), ami 0-1 zárt intervallumba esik. Egy "n" elemszámú mintában az adott esemény (halálozás) száma az egyes p -valószínűségek összegeként ($\sum p$) adható meg, a mortalitás incidenciája ezen összeg és az n elemszám hányadosa ($\sum p/n$), az így kapott 0-1 zárt intervallumba eső szám (E) a várható mortalitás (expected mortality).

3.1.2.2. A kalibráció

A legegyszerűbb jellemző paraméter az O:E-arány, ahol az „O” a megfigyelt mortalitásra (observed mortality) az „E” a várt mortalitásra (expected mortality) utal. Az O:E-arány ideális esetben 1, vagyis a várható és a tapasztalt mortalitás tökéletesen megfelel egymásnak. Ha az O:E arány > 1 , a függvény alulbecsli a valós mortalitást, ellenkezőleg, ha O:E arány < 1 , a függvény túlbecsli azt. Az O:E arány hasznos, egyszerű, de igen nagymértékben általánosított, emiatt korlátozott értékű paraméter. Fő

hátránya, hogy nem ad információt abban a vonatkozásban, hogy a függvény eltérően viselkedik-e az alacsony, illetve a közepes és a magas kockázati kategóriákban. Az O:E-arány 1-től való eltérésének szignifikancia számításához a „proportion” teszt megfelelő, de a gyakorlatban ezt ritkán alkalmazzuk [12].

A fenti probléma részben kiküszöbölhető a Hosmer-Lemeshow teszt használatával [12]. Ezt az eljárást gyakran nevezik goodness-of-fit tesztnek is. A validálási kohorszban az emelkedő rizikónak megfelelően alcsoportokat képzünk, feltételezzük, hogy ezen alcsoportokon belül a kockázat közel azonos. A gyakorlatban, illetve a H-L teszt alapértelmezéseként az alcsoportképzés decilisekre bontással valósul meg. Az elvi lehetőség fennáll a tíztől magasabb és alacsonyabb számú alcsoport képzésre is. Tíz-től kevesebb alcsoportot akkor hozunk létre, ha decilisekre bontás esetén egy-egy decilisbe túlságosan kevés megfigyelés jutna. Az alcsoportokon belül számítjuk a várható mortalitást, amit a tapasztalt mortalitással vetünk össze. A H-L teszt statisztika az alábbi képlet szerint számítandó:

$$H = \sum_{g=1}^G \frac{(O_g - E_g)^2}{N_g \pi_g (1 - \pi_g)}$$

Ahol:

G: alcsoportok száma, alapértelmezésként: 10

O_g : a megfigyelt események száma a bizonyos g-edik csoportban

E_g : a prognosztikai függvény által jósolt események száma ugyanabban a csoportban

N_g : az alcsoport mintaszáma

π_g : az adott alcsoport átlagos kockázata (0-1 zárt intervallumba eső szám)

A H-L teszt statisztika a G-2 szabadsági fokú khi-négyzet eloszlást követi.

A H-L teszt nullhipotézise: a jósolt és a tapasztalt események számának gyakorisága (jelen esetben a jósolt és a megfigyelt mortalitás) nem tér el egymástól. A nullhipotézist megtartjuk, ha $p > 0.05$, ellenkező esetben, ha $p < 0.05$ a nullhipotézist elvetjük, azaz a jósolt és a megfigyelt esemény gyakorisága különbözik egymástól. A H-L teszt értelmezése ugyanakkor nem nélkülözheti az egyes alcsoportokon belüli O:E arány értékelését sem.

A H-L teszt fő hátránya abból fakad, hogy az alcsoportokon belüli rizikó megoszlás - különösen magasabb kockázat esetén - a valóságban gyakran nem homogén.

A H-L teszt vizualizálása könnyen megoldható az alcsoportoknak megfelelő oszlop-diagram párokkal vagy úgynevezett "calibration plot" módszerrel, amikor az ideális illeszkedésnek megfelelő, hipotetikus 45 fokos egyeneshez képest ábrázoljuk a megfigyelt és jósolt esemény gyakoriságot [12].

A prognosztikai függvények illeszkedésének a fentiekől eltérő, grafikusán értelmezhető módszere a simítási görbék [56] képzése, ami egy igen magas számításigényű, speciális statisztikai program-csomagokat igénylő eljárás.

Lényege egyszerűsítve a következő: az első lépés egy „simítatlan” pontfelhő létrehozása. Ekkor az emelkedő jósolt kockázatnak megfelelően a megfigyeléseket a koordináta rendszer x-tengelye mentén sorba rendezzük, egy adott ponthoz tartozó y-koordináta azonos lesz az x-koordinátával, ha az adott kimeneteli esemény (jelen esetben a mortalitás) nem következett be, ellenkező esetben az y-koordináta 1 lesz. Az így kapott ponthalmaz egymás melletti elemeinek összekötése eredményezi a „simítatlan” görbét, ami egy emelkedő, megtöretéseket mutató görbe, a halálozásoknak megfelelően túszerű kiugrásokkal. Ezt követően megválasztjuk a simítás sáv szélességét (bandwidth), ami egy adott pont szomszédainak számát fejezi ki, ebben a körben fogjuk a kockázat „szétterítését” elvégezni. Ha a sáv szélesség 1, akkor egy bizonyos pontnak az összes többi pont

szomszédjának tekintendő, ha 0.1 akkor az adott pontnak a simítás során $N/10$ számú közvetlen szomszédja van, ha 0.05 $N/20$ számú szomszéd van és csak ezen körben terítjük szét a kockázatot. A simítási görbék létrehozásakor meg kell még adnunk azt az úgynevezett kernel függvényt, aminek a képére az adott sáv szélességen belül a rizikó simítandó. A kernel függvény megválasztását a kockázat eloszlási függvénye határozza meg, leggyakrabban ez a Gauss függvény, vagy az ehhez hasonló Epanechnikov függvény. A simított görbét a hipotetikus „perfect match” 45 fokos egyeneshez hasonlítjuk. A sáv szélesség optimális megválasztása esetén a simított görbe igen impresszív képet ad a prognosztikai függvény illeszkedésének megfelelőségéről.

3.1.2.3. A diszkriminatív erő (discriminative power)

A ROC (Receiver Operating Characteristics) elemzés: A prognosztikai függvények bizonyos rizikó prediktorok fennállása esetén a kimeneteli esemény bekövetkezésének valószínűségét becslik, minden becsléshez tartozik egy szenzitivitási és specificitási adat. A szenzitivitási és specificitási adatok egymáshoz viszonyított értékelése a ROC elemzésben lehetséges. Ekkor az N -számú megfigyeléshez tartozó jóslat valószínűség szenzitivitását ábrázoljuk az 1 -specificitás függvényében. Az így kapott görbe alatti terület a ROC area, elvileg 0 és 1 közé esik, az adott prognosztikai rendszer szenzitivitási és specificitási adatai annál kedvezőbbek, minél közelebb esik ez a ROC area az 1 -hez. 0.7 alatt a módszer a várható dichotom kimeneteli lehetőségek szempontjából megkérdőjelezhető. 0.5 -es ROC area gyakorlatilag a pénzfeldobás prognosztikai „hasznával” azonos diszkriminatív hatékonyságot jelez.

A Brier score: A Brier score (BS) eredetileg a meteorológiában használt mutató. A jóslás megbízhatóságának jellemzésére alkalmazható, ha a

kimeneteli események egymást kölcsönösen kizárják (pl. túlélő, nem túlélő). Számítása az alábbi képlet alapján történik:

$$BS = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N (f_t - o_t)^2$$

Ahol:

N: megfigyelések száma

f_t : az adott dichotom esemény jóslt bekövetkezési valószínűsége

O_t : az esemény tényleges kimeneteli, alapértelmezés. Az

alapértelmezés szerint: 1, ha az esemény bekövetkezett és 0, ha nem következett be.

Ha egy bizonyos eseti jóslást veszünk figyelembe, a BS a következőképpen alakul: f_t legyen 1% vagy 0.01, ha az esemény nem következett be: $(0.01-0)^2=0.001$. Ha az adott kimeneteli esemény bekövetkezett, akkor $(0.01-1)^2=(0.99)^2=0.9801$. A jóslás megbízhatósága annál jobb, minél közelebb esik a Brier score a 0-hoz. N-számú jóslás összesített BS értéke az egyedi score értékek átlaga. A pénzérme feldobás BS értéke: $(0.5-1)^2=0.25$. Ha tehát az egyedi BS érték nagyobb vagy egyenlő, mint 0.25, a predikció megbízhatósága nem jobb egy pénzérme feldobásánál. Durva megközelítéssel: N-számú jóslás esetén azon esetek %-os gyakorisága, ahol $BS \leq 0.25$, a meteorológiai előjelzéshez hasonló "beválási arány"-ként interpretálható.

3.2. Az EuroSCORE II debreceni validálása

Az EuroSCORE II debreceni validálásához 2010. november 1. és 2013. január 31. közötti időszakban gyűjtöttük az adatokat a Debreceni Egyetem Szívsebészeti Tanszékén. Az adatgyűjtés nem sokkal azután kezdődött, hogy az EuroSCORE II project adatgyűjtési fázisa befejeződött, melyben szívsebészeti centrumunk is részt vett. Egy beteg adatai sem szerepelnek azonban mindkét adatbázisban. A fenti időszak alatt minden CABG, billentyű, aorta aszcendens szerzett vagy veleszületett betegsége és ezek kombinációja miatt végzett műtéten áteső beteg bekerült. Betegeinket a posztoperatív 30. napig követtük. Ugyanazokat a rizikó prediktorokat gyűjtöttük, mint amik az EuroSCORE II projectben szerepeltek, míg az egyetlen kimeneteli paraméter a műtétet követő harminc napon belüli halálozás volt.

A logisztikus EuroSCORE és az EuroSCORE II p-értékek számítása a [www. euroscore.org](http://www.euroscore.org) helyen található on-line kalkulátorok segítségével történt.

Annak érdekében, hogy, az EuroSCORE II és a logisztikus EuroSCORE által jóslt várható kimenetekről kezdeti benyomást szerezzünk egy EuroSCORE II - logisztikus EuroSCORE szóródási diagramot hoztunk létre külön szimbólumokkal jelölve a túlélő és elhunyt betegeket.

Az régi és új EuroSCORE modellek prognosztikai teljesítményét leíró alapvető paraméter az O:E-arány volt.

A modellek kalibrációját a Hosmer-Lemeshow teszttel vizsgáltuk. A várt illetve tapasztalt mortalitás különbségét akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a HL-teszt p-értéke 0.05-nél kisebb volt. A kalibráció vizuális megjelenítése lokális polinomiális regresszió alapuló simított görbék segítségével történt. Epanechnikov kernel függvényt használtunk 0.05 sávszélességgel.

A modellek diszkriminatív erejét a ROC-módszer (receiver operating characteristics) ROC AREA számítása alapján jellemeztük. A pontosság

jellemzésének másik paramétere a Brier score volt, külön értékelve azon esetek arányát, ahol a $BS > 0.25$ azaz a jóslat és bekövetkezett kimenetel teljesen ellentétes irányú volt.

A prognosztikai modellek teljesítményének fontos markere az uniformitás is. Az egyes betegcsoportokban a modellek kalibrációja és pontossága eltérhet, ennek felmérése érdekében klinikai alcsoportokat hoztunk létre egyéssz a műtéti típus másrészt a műtét sürgősségi fokozatai alapján és a fenti statisztikai tesztek ezekben az alcsoportokban is végrehajtottuk a keletkező alcsoportok méretétől függően, kisebb módosításokat eszközölve. Ezek a módosítások a H-L tesztet érintették: ha az alcsoport mérete túlságosan kicsinek adódott és a decilisekbe csak kevés megfigyelés jutott volna, az adott alcsoportot öt, illetve három elemzési csoportra bontottuk.

3.3. A szelén szerepének vizsgálata a szívűtétek perioperatív időszakában

3.3.1. Betegek és rizikó prediktorok

Feltevésűnk, miszerint az alacsony teljes vér szelén-szint magasabb mortalitással és fokozott gyűlladással jár szívűtétet követően, ami a műtét utáni szervi működészavarok fellépésének gyakoriságában is megmutatkozik - bizonyítása érdekében 197 egymást követő beteg bevonásával prospektív klinikai vizsgálatot végeztűnk a Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centruma Szívsebészeti Tanszékén tizenöt hónapos vizsgálati időszak alatt. Kizárási kritériumok: a műtét előtti bizonyított aktív infektió, aorta disszekció, pulmonális embolectomia, motor nélküli szívűtét voltak. Az aorta disszekció miatt operált és a pulmonális embolectomián áteső betegeket azért nem vällogattuk be a vizsgálatunkba, mert esetűnkben a műtét akut keringési krízisállapot megoldása érdekében volt szükséges és azok az anamnesztikus vagy laborvizsgálati adatok, amiket a

többi beteg esetén értékeltünk, csak részlegesen álltak rendelkezésre. A műtét előtti infekció hiánya részletes góckutatással (fogászat, fül-orr-gégészet, nőgyógyászat, urológia) és a C-reaktív protein (CRP) szintjének értékelésével nyert bizonyítást.

A tanulmányt a helyi etikai bizottság engedélyezte: RKEB/KEB Nr. 3092A-2010 regisztrációs szám alatt. Minden beteg - megfelelő felvilágosítás után - írásos beleegyezését adta, hogy a gyógykezelése során keletkező adataik, személyiségi jogaik tiszteletben tartása mellett, tudományos célra felhasználhatók váljanak.

Minden beteg esetében összegyűjtöttük a logisztikus EuroSCORE [9] szívsebészeti rizikó becslő pontrendszer kiszámításához szükséges adatokat. Emellett azon rizikótényezőket is értékeltük, amelyek nem szerepelnek a logisztikus EuroSCORE-ban. Ezek diabétesz, body-mass-index (BMI) szérumban albumin-szint.

A szívműtéteket három alaptípusba soroltuk: izolált aorto-coronaria bypass (CABG), szívbillentyű műtét és kombinált műtét. A „redo” kategóriába soroltuk azon vizsgálatban résztvevő betegeket, akik már korábban is áttestek egy vagy több szívműtéten.

3.3.2. A szelén-szint vizsgálata

A vérminták - a teljes vér szelén szintjének vizsgálatára - közvetlenül a műtétet megelőzően, a centrális vénás kanül behelyezésekor kerültek levételre. A vérminták hűtését mínusz 30 °C-ra a levételt követően azonnal megkezdtük és a laboratóriumi analízisig megszakítás nélkül folytattuk. A teljes vér szelén-szintjének mérésére - atom abszorpciós spektroszkópia módszerrel - egy erre dedikált (Byosin Arzneimittel, Fellbach, Németország) laboratóriumban került sor. A laboratóriumi személyzet nem ismerte a vérmintákhoz tartozó betegek klinikai adatait, ugyanakkor a betegeket ellátó

személyek sem ismerték a szelén értékeket mivel azokat jóval a kórházi kezelés lezárása után közölte a laboratórium, így minden diagnosztikai és terápiás döntés annak ismerete nélkül történt.

Az oxigenátor feltöltésére alkalmazott Ringer-Laktat "*prime*" térfogata 1400 ml volt, az aorta lefogás után 1000 ml krisztalloid kardioplégiás oldat került beadásra. Egyik beteg esetén sem volt szükség mély hipotermiás keringésmegállításra és csak enyhe hipotermiát (cél rektális hőmérséklet: 34 °C) alkalmaztunk. A kardio-pulmonális bypass alatt átlagosan 2.5-3.0 l/perc/m² áramlásnak megfelelő pumpa fordulatszámot tartottunk fenn. Műtét utáni 12 órában az alap folyadékbevitel 1 ml/kg/óra volt, amit a klinikai igényeknek megfelelően egészítettünk ki.

3.3.3. Kimeneteli paraméterek

Az elsődleges klinikai kimeneteli paraméter a műtétet követő 30 napon belüli mortalitás volt. A másodlagos kimeneteli paramétereket az alábbiak szerint definiáltuk:

- (1) súlyos SIRS incidenciája az első két posztoperatív napon
- (2) fertőzőes szövődmények és súlyos szepszis incidenciája a teljes követési időszak alatt
- (3) klinikailag fontos szervi díszfunkciók: alacsony perctérfogat szindróma, poszt-operatív pitvarfibrilláció, dialízist igénylő akut veseelégtelenség.
- (4) posztoperatív laboratóriumi markerek: C-reaktív-protein (CRP) procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6) és posztoperatív 24 órás kardiális troponin-I (cTnI) szérum koncentrációja

A SIRS és súlyos SIRS megállapítása a ACCP/SCCM konszenzus irányelv alapján történt [57].

A posztoperatív veseelégtelenséget a RIFLE kritériumok [58] alapján diagnosztizáltuk: (1) szérum kreatinin > 350 $\mu\text{mol/L}$, vagy (2) a preoperatív érték háromszorosát meghaladó emelkedés, (3) vizelet-kiválasztás < 0.3 ml/kg több mint 24 órán keresztül.

Az alacsony perctérfogat szindróma klinikai megállapítása: Amennyiben Swan-Ganz katéter vagy PiCCO került bevezetésre az alacsony perctérfogat szindróma diagnózisa 2 liter/perc/ m^2 alatti CI-érték esetén került megállapításra. Ha ez nem állt rendelkezésre, de magas dózisú vagy kombinált inotrop támogatási igény állt fenn, 3 mmol/l feletti laktát szinttel, legalább 12 órán keresztül szinten alacsony perctérfogat szindrómát állapítottunk meg.

A fertőzéses szövődmények detektálása a klinikum alapján történt figyelembe véve a legalább 48 óránként ismételt procalcitonin és C-reaktív protein eredményeket. A súlyos szepszis diagnózisának felállítása körültekintést igényelt, mivel - ha a lehetősége felmerült - ki kellett zárnunk, a diagnosztikus kritériumok jelenléte esetén egyéb nem a szepsziszre visszavezethető okot. Ezekben az esetekben is fő vezérfonal az említett klinikai irányelv volt. Azaz, ha az alábbiak közül, az infekció klinikai jelei mellett, legalább kettő fennállt:

- 38.3 °C feletti testhőmérséklet, vagy 36 °C alatti hypothermia
- 90/perc feletti tachycardia,
- 20/perc feletti mással nem magyarázható légzésszám,
- 12 G/liter feletti vagy 4 G/liter alatti fehérvérsejt szám, vagy 10%-ot meghaladó éretlen alak.

Továbbá hypoperfusio és szervi dysfunctio tünetei álltak fenn:

- 3 mmol/l feletti laktát érték,
- 60 Hgmm alatti artériás középnyomás,
- tudatállapot változása,
- anticoagulálás nélkül 1.5 feletti INR vagy 60 s feletti APTI,
- 100 G/liter alatti thrombocyta-szám,
- paralyticus ileus vagy stress ulcus jelenléte,

- jelentős bilirubin vagy májenzim emelkedés,
- oligo-vagy anuria,
- oxigenizációs zavar: $FaO_2 / FiO_2 < 300$.

3.3.4. Statisztikai módszerek

A folyamatos adatok normalitásának elemzése a Shapiro-Wilk teszttel történt. A varianciák összehasonlítására a F-tesztet használtuk. A varianciák egyezése esetén a középértékek összehasonlítása kétmintás t-próbával történt. Ha a fenti teszt a varianciák szignifikáns különbözőségét mutattak a Mann-Whitney ranksum tesztet alkalmaztuk. A teljes vér szelén szintjének korrelációját más folyamatos paraméterekkel a Spearman-rank korrelációs test segítségével vizsgáltuk.

Adatainkra logisztikus regressziós modellt illesztettünk, amelyben függő változóként a posztoperatív mortalitás szerepelt, magyarázó változóként a logisztikus EuroSCORE p-értékét a posztoperatív troponin emelkedés mértékét és a teljes vér szelén szintjét használtuk, különböző csoportosításban. Az első modell maga a logisztikus EuroSCORE volt, a második modellben az EuroSCORE mellé a cTnI emelkedés mértékét is beválasztottuk, a harmadik modellben mindhárom fenti független változó szerepelt. A fenti modellek diszkriminatív értéknek összehasonlítására ROC analízist végeztünk.

4. Eredmények

4.1. Az EuroSCORE II debreceni validálásának eredményei

4.1.1. Általános jellemzők

2287 beteg bevonásával végeztük el a EuroSCORE II validálását Debrecenben. 1491 férfi és 796 nő került az adatbázisunkba. A rizikó prediktorok gyakorisági adatait mutatja a 3. táblázat.

A női résztvevők szignifikánsan idősebbek voltak, mint a férfiak (61.7 ± 10.1 év vs. 64.4 ± 9.8 év, $p < 0.01$) és a régi és az új score alapján is magasabb kockázattal bírtak. Logisztikus EuroSCORE férfiak: 0.0727 ± 0.1037 vs. nők: 0.0982 ± 0.1380 , $p < 0.001$. EuroSCORE II férfiak: 0.0397 ± 0.0619 vs. nők: 0.0553 ± 0.0901 , $p < 0.001$. A 4. táblázat részletezi a szívsebészeti beavatkozások gyakorisági megoszlását. Nem kombinált CABG műtét az esetek 45.4%-ában 1038 beteg esetében történt, ezek döntő többsége extrakorporális keringés segítségével zajlott. Az aorta billentyű csere volt a leggyakoribb nem koronária műtét. A logisztikus EuroSCORE alapján számított várható mortalitás 8.18% (95% CI: 7.7-8.6%) magasabb volt, mint amit az EuroSCORE II jelzett előre: 4.5% (95% CI: 4.2% - 4.8%). A kétféle várható mortalitás közötti különbség statisztikailag is szignifikáns ($p < 0.01$). 123 beteg halt meg a műtétet követő 30 napon belül, ez adja az 5.4%-os tapasztalt mortalitást. A 3. ábrán látható szóródási diagram a régi és az új EuroSCORE alapján számított várható mortalitási valószínűségek megoszlását és egymáshoz való viszonyát szemlélteti, eltérő szimbólumokkal ábrázolva az elhunyt illetve túlélő beteget adatait. Általánosságban elmondhatjuk, hogy a logisztikus EuroSCORE csak 244 beteg esetében jóslott magasabb mortalitást, mint az EuroSCORE II, akik közül 109 beteg halt meg.

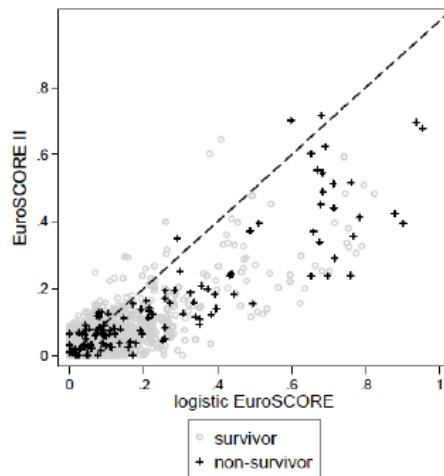
Rizikó prediktor		N=2287
életkor	év (SD)	62.7 (10.1)
nem	férfi, n (%)	1491 (65.2)
	nő, n (%)	796 (34.8)
creatinine clearance	>85, n (%)	1143 (50)
	85-50, n (%)	862 (37.7)
	<50, n (%)	254 (11.1)
	HD, n (%)	28 (1.2)
extrakardiális arteriopátia	nem, n (%)	1518 (66.4)
	igen, n (%)	769 (33.6)
beszűkült mobilitás	nem, n (%)	2223 (97.2)
	igen, n (%)	64 (2.8)
megelőző szívműtét	nem, n (%)	2166 (94.7)
	igen, n (%)	121 (5.3)
COPD	nem, n (%)	1909 (83.5)
	igen, n (%)	373 (16.5)
aktív endocarditis	nem, n (%)	2212 (96.8)
	igen, n (%)	74 (3.2)
kritikus preoperatív állapot	nem, n (%)	2206 (96.5)
	igen, n (%)	81 (3.5)
inzulinnal kezelt diabetes	nem, n (%)	1983 (86.7)
	igen, n (%)	304 (13.3)
NYHA stádium	I, n (%)	210 (9.2)
	II, n (%)	911 (39.8)
	III, n (%)	1079 (47.2)
	IV, n (%)	87 (3.8)
nyugalmi angina	nen, n (%)	2023 (88.5)
	igen, n (%)	264 (11.5)
EF	>50 %, n (%)	1300 (56.8)
	31-50 %, n (%)	879 (38.4)
	21-30 %, n(%)	100 (4.4)
	<20 %, n (%)	8 (0.4)
90 napon belüli infarktus	nem, n (%)	1986 (86.8)
	igen, n (%)	301 (13.2)
pulmonális hypertensio	<30 Hgmm, n, (%)	1423 (62.2)
	31-55 Hgmm, n (%)	670 (29.3)
	>55 Hgmm, n (%)	194 (8.5)
sürgősség	electív, n (%)	1694 (74.1)
	sürgős, n (%)	488 (21.3)
	életmentő, n (%)	77 (3.4)
	katasztrófa elhárítás, n (%)	28 (1.2)
beavatkozás a mellkasi aortán	nem, n (%)	2172 (95)
	igen, n (%)	115 (5)
postinfarct. septum ruptura	nem, n (%)	2269 (99.2)
	igen, n (%)	18 (0.8)

3. táblázat.
A validálási kohorsz fő jellemzői

Szívsebészeti alcsoport	n (%)
Izolált coronaria (CABG)	1038 (45.4)
on-pump	1002 (43.8)
off-pump	36 (1.6)
Nem izolált coronária	1249 (54.6)
egyszeres, nem coronaria	491 (21.5)
AVR	258 (11.3)
MVR	60 (2.6)
mitrális plasztika	70 (3.1)
aorta ascendens csere vagy plasztika	32 (1.4)
ASD zárás	46 (2.0)
cardiális myxoma	25 (1.1)
kétszeres kombináltság	576 (25.2)
AVR+CABG	214 (9.6)
AVR+mitrális plasztika	27 (1.2)
MVR+ tricuspidális plasztika	35 (1.5)
MVR+CABG	83 (3.8)
CABG+mitrális plasztika	97 (4.2)
mitralis+tricuspidális plasztika	47 (2.1)
AVR+MVR	23 (1.0)
AVR + aorta ascendens csere vagy plasztika	31 (1.4)
CABG + aorta ascendens csere vagy plasztika	19 (0.8)
háromszoros kombináltság	182 (8.0)
AVR+CABG+mitrális plasztika	97 (4.2)
AVR+ CABG+tricuspidális plasztika	27 (1.2)
AVR+CABG+aorta ascendens	33 (1.4)
AVR+MVR+CABG	25 (1.1)

4. táblázat.

Az esetek megoszlása a szívsebészeti alcsoportok között



3. ábra.

A logisztikus EuroSCORE (x-tengely) és az EuroSCORE II (y-tengely) által jószolt várható mortalitások összehasonlítása.

Minden adatpont egy beteget reprezentál,

a túlélő és az elhunyt betegek különböző szimbólumokkal jelölve

4.1.2. A kalibrációk összehasonlítása

A kalibrációk, más szóval *goodness-of-fit* összehasonlítása a Hosmer-Lemeshow teszt segítségével történt, ezek eredménye látható a 5. és 6. táblázatban. A tapasztalt és a várt mortalitás eltérése a logisztikus EuroSCORE esetén igen magasan szignifikáns, amit a polinomiális regresszió alapuló simított görbe hullámszerűsége is jól szemlélteti (4. és 5. ábra).

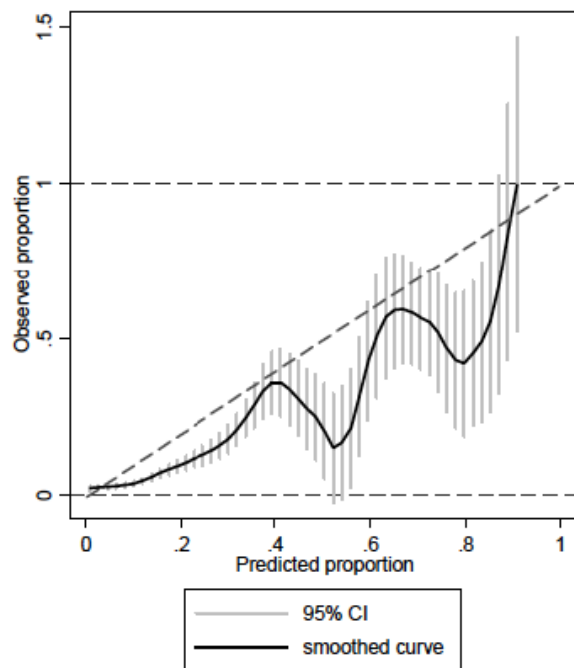
A logisztikus EuroSCORE esetén az O:E-arány 0.66-nak adódott, ez azt jelenti, hogy a logisztikus EuroSCORE több, mint 1.5-szer magasabb mortalitást jelez előre, mint a tapasztalt, valós mortalitás, azaz igen jelentős mértékű a kockázat túlbecslése. Az igazi problémát azonban a régi EuroSCORE esetében az jelenti, hogy ez az eltérés nem minden rizikó-kategória esetén konzekvens és azonos mértékű, hanem - mint az a simított görbén is látszik - hektikusan hullámszerű jellegű.

A H-L teszt az EuroSCORE II esetében is szignifikáns különbséget jelzett a várt és valós mortalitás között, azonban ennek iránya a prognosztikai modell előző verziójához képest ellentétes - az O:E-arány 1.19. A simított görbe harmonikusabb képet ad, de a 40%-os várható mortalitási valószínűség felett bizonytalanná válik és a valós kockázat alulbecslésére hajlamos, amit az egyre szélesedő konfidencia intervallumok is alátámasztanak. A jóslat és a tapasztalt mortalitás közötti különbség az EuroSCORE II esetében is statisztikailag szignifikánsnak adódott ($p=0.0084$), de ennek mértéke kisebb, könnyebben megjósolható mértékű és irányú, mint a régi verzió esetében volt. A 40%-os várható mortalitási kockázatig majdnem tökéletesnek mondható az illeszkedés.

Decilis	n	Tapasztalt mortalitás, n(%)	Várt mortalitás, n (%)	Rizikó intervallum, min-max	HL, chi2
1	249	2 (0.8)	3.1 (1.2)	0.009-0.015	0.37
2	242	6 (2.5)	4.2 (1.8)	0.015-0.021	0.74
3	214	0 (0.0)	5.0 (2.3)	0.021-0.025	5,14
4	211	2 (0.9)	6.3 (3.0)	0.026-0.033	3,01
5	229	6 (2.6)	8.7 (3.8)	0.033-0.043	0.87
6	233	6 (2.6)	11.3 (4.9)	0.043-0.055	2.62
7	223	12 (5.4)	14.2 (6.4)	0.055-0.072	0.35
8	229	18 (7.9)	19.9 (8.7)	0.073-0.103	0.20
9	229	14 (6.1)	30.8 (13.4)	0.103-0.175	10.54
10	228	57 (25.0)	83.2 (36.5)	0.175-0.908	12.96
Total	2287	123 (5.4)	186.6 (8.2)	0.009-0.908	36.81

$p=0.0001$

5. táblázat.
Logisztikus EuroSCORE Hosmer-Lemeshow teszt
eredménytáblázata



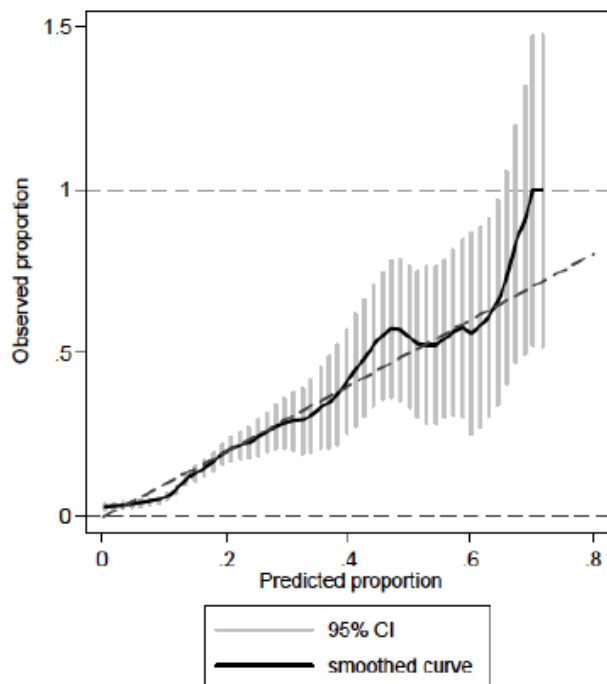
4. ábra

A logisztikus EuroSCORE kalibrációja. A simított görbe lokális polinomiális regresszió eredménye (Epanechnikov kernel függvény, sávszélesség: 0.05). Az átlós szaggatott vonal az elméleti tökéletes kalibráció referencia egyenese, a függőleges szürke vonalak az adott rizikó tartományra vonatkozó konfidencia intervallumokat jelölik

Decilis	n	Tapasztalt mortalitás, n (%)	Várt mortalitás, n (%)	Rizikó intervallum, min-max	HL, chi2
1	234	0 (0.0)	1.6 (0.7)	0.005-0.008	1.61
2	224	4 (1.8)	2.1 (0.9)	0.008-0.011	1.67
3	231	2 (0.9)	2.8 (1.2)	0.011-0.014	0.25
4	228	6 (2.6)	3.6 (1.6)	0.014-0.017	1.68
5	227	2 (0.9)	4.6 (2.0)	0.018-0.023	1.46
6	230	2 (0.9)	5.9 (2.6)	0.023-0.028	2.63
7	232	10 (4.3)	7.5 (3.2)	0.028-0.037	0.87
8	225	20 (8.9)	9.9 (4.4)	0.037-0.054	10.70
9	228	18 (7.9)	16.3 (7.1)	0.054-0.092	0.20
10	228	59 (25.9)	48.9 (21.5)	0.093-0.718	2.63
Total	2287	123 (5.4)	103.2 (4.5)	0.005-0.718	23.70, p=0.0084

6. táblázat.

EuroSCORE II Hosmer-Lemeshow-teszt eredménytáblázata



5. ábra

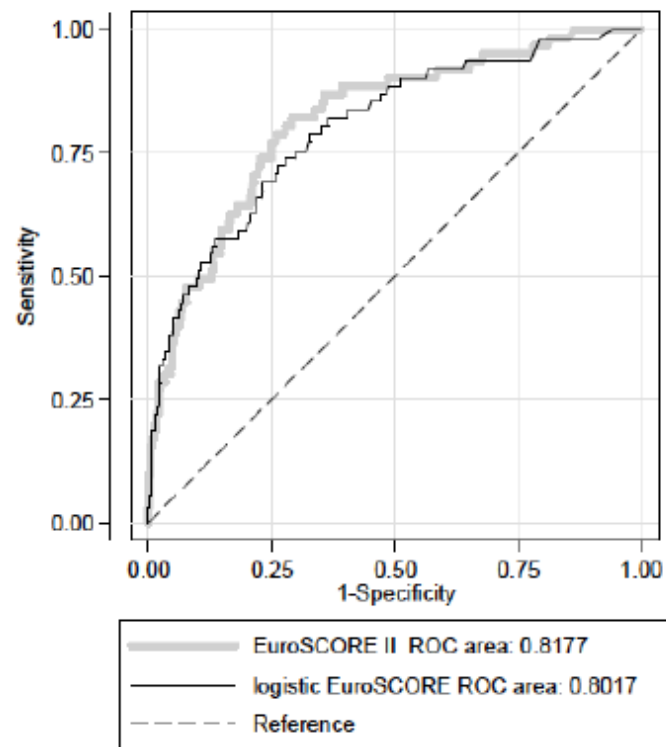
Az EuroSCORE II kalibrációja. A simított görbe lokális polinomiális regresszió eredménye (Epanechnikov kernel függvény, sávszélesség: 0.05). Az átlós szaggatott vonal az elméleti tökéletes kalibráció referencia egyenese, a függőleges szürke vonalak az adott rizikó tartományra vonatkozó konfidencia intervallumokat jelölik

4.1.3. A logisztikus EuroSCORE és az EuroSCORE II, diszkriminatív értékének összehasonlítása

A minden potenciális cut-off pont-hoz tartozó szenzitivitási és specificitási értékekből konstruált ROC görbék láthatók az 6. ábrán. Az EuroSCORE II-höz tartozó görbe alatti terület (AUC) 0.8177-nek adódott (95% CI: 0.7786-0.8569), ami a logisztikus EuroSCORE AUC-értékétől alig magasabb - AUC: 0.8017 (95% CI: 0.7596-0.8438). A két érték közötti különbség nem adódott statisztikailag szignifikánsnak ($p=0.1930$).

Az EuroSCORE II Brier score értéke 0.0447-nek adódott, ami szintén csak nem szignifikáns mértékben tér el a logisztikus EuroSCORE értékétől

($p=0.775$). Az egyedi predikciók Brier score értékei az EuroSCORE II esetén 119 betegnél adódtak 0.25-nek vagy annál magasabbnak (5,2%). A logisztikus EuroSCORE 126 betegnél (5.5%) hozott hasonlóan magas értéket. Ez azt jelenti hogy a pontatlan jóslások gyakorisága az EuroSCORE II esetében csak nem szignifikáns mértékben volt alacsonyabb ($p=0.6521$).



6. ábra

A logisztikus EuroSCORE és EuroSCORE II ROC görbéinek összehasonlítása

4.1.4. A szívsebészeti alcsoportok elemzése

Az EuroSCORE II "beavatkozás súlya" opció alapján szívsebészeti alcsoportokat hoztunk létre (7. táblázat) és a fenti elemzést ezeken is elvégeztük.

Az izolált koronária műtétek esetén a Hosmer-Lemeshow teszt az EuroSCORE II jó kalibrációját igazolta ($p=0.5789$). Az O:E-arány 0.75 volt. a pontosság szintén kitűnőnek bizonyult - AUC:0.8118 (95% CI: 0.7132 - 0.9105).

A nem izolált koronária műtétek csoportjában a kalibráció közel sem volt ennyire tökéletes. A jóslt és valós mortalitás közötti különbség itt szignifikánsnak adódott ($p=0.0084$), de a ROC AUC csak kissé volt alacsonyabb: 0.7873 (95% CI: 0.7401 – 0.8345). Ez a csoport nagyon különböző kardiális alapteregségben szenvedő és különféle sebészeti megoldást igénylő betegeket foglal magába és további három alcsoportra bontható a műtét komplexitása alapján.

Az egyszeres nem koronária csoportban derült ki a legkevésbé tökéletes kalibráció. Itt a valós mortalitás 1.77-szer volt magasabb, mint a jóslt. A műtétek komplexitásának fokozódásával romlott.

A Brier score az izolált koronária csoportban volt a legalacsonyabb (0.0195) és $BS>0.25$ mindössze 2.1%. A BS szintén emelkedő tendenciát mutatott a beavatkozás komplexitásával párhuzamosan, a legösszetettebb műtétek esetén ez 0.1225-ig emelkedett. Ebben a csoportban a $BS>0.25$ már 13.2% volt.

Alcsoport	N	Intervallum, %	Exp,n (%)	Obs, n (%)	O:E	HL, p	ROC AUC	BS,átlag	BS ≥0.25, n (%)
CABG	1038	0.5 - 46.9	29.4 (2.8)	22 (2.1)	0.75	0.5785	0.8118	0.0195	22 (2.1)
Non-CABG	1249	0.5 - 71.8	73.7 (5.9)	101 (8.1)	1.37	<0.001	0.7873	0.0649	97 (7.8)
egyszeres	491	0.5-65.5	17 (3.5)	30 (6.1)	1.77	*0.0006	0.8750	0.0433	28 (5.7)
kétszeres	576	0.9-71.8	38.2 (6.6)	45 (7.8)	1.18	*0.0001	0.7199	0.0649	45 (7.8)
háromszoros	182	2.2-53.0	18.6 (10.2)	26 (14.3)	1.4	*0.0001	0.6144	0.1225	24 (13.2)
Elektív	1649	0.5-41.7	49.3 (2.9)	54 (3.2)	1.1	0.1396	0.7679	0.0291	54 (3.3)
Nem elektív	593	0.8-71.8	53.9 (9.1)	69(11.6)	1.28	*0.0145	0.7913	0.0876	65 (10.9)
sürgős	488	0.8-56.2	30.6 (6.3)	32 (6.6)	1.05	*0.0921	0.7067	0.0606	32(6.6)
életmentő	77	1.9-65.5	14.6 (19.0)	25 (32.5)	1.71	**0.0055	0.7708	0.1945	21 (27.27)
KE	28	6.2-71.8	8.8 (31.3)	12 (42.9)	1.36	**0.0245	0.5626	0.2649	12 (42.86)
TOTAL	2287	0.5-71.8	103.2 (4.5)	123 (5.4)	1,19	0.084	0.8177	0.0443	119 (5.2)

7.táblázat

*Az EuroSCORE II teljesítménye a fő sebészi és sürgősségi alcsoportokban
CABG: coronary-aorta bypass grafting, KE: katasztrófa elhárítás*

4.1.5. A sürgősségi alcsoportok elemzése

Elektív műtétek esetén az O:E-arány 1.1 volt, a H-L teszt szerint a várt és tapasztalt mortalitás közötti eltérés nem volt szignifikáns ($p=0.1396$). A ROC analízis és a Brier score számítás is kitűnő diszkriminatív értéket bizonyított.

Az O:E-arány a sürgős műtétek esetén 1.045 és a jóslat-tapasztalt mortalitás között különbség nem szignifikáns ($p=0.0921$). A ROC AUC a még elfogadható értéket adott: 0.7067, BS: 0.0606, BS>0.25: 6.6% mellett. Az ettől magasabb sürgősségi csoportokban sem a kalibráció sem a diszkriminatív érték nem volt megfelelő, illetve a számított ROC AUC és a BS között diszkrepancia derült ki. Szembetűnő a BS>0.25: 27.27% az életmentő műtétek esetén.

A beavatkozás súlya		Sürgősség				total
		elektív	sürgős	életmentő	katasztrófa	
CABG	n	723	277	36	2	1038
	O	4	8	10	2	
	E	13.1	9.9	5.9	0.5	
egyszerű non-CABG	n	406	53	18	14	491
	O	10	4	8	8	
	E	8.4	2.4	3.2	3.1	
kétszeres komb.	n	445	102	17	12	576
	O	24	10	7	4	
	E	18.5	10.3	4.2	5.2	
háromszoros komb.	n	120	56	6	0	182
	O	16	10	0	0	
	E	9.4	7.9	1.32	0	
total		1694	488	77	28	2287

8. táblázat

*Két-szemponjú alcsoport képzés a sebészti és sürgősségi kategóriák között
n: a csoport létszáma, O: megfigyelt mortalitás, E: várt mortalitás*

4.1.6. Két-szemponjú alcsoportképzés

Az alcsoportképzés szívsebészeti és sürgősségi szempontjainak kombinálásával további alcsoportokat hoztunk létre (8.táblázat). Általánosságban elmondhatjuk, hogy a O:E arány növekszik a műtétek kombináltságának és sürgősségnek fokával. Akut életmentés illetve katasztrófa elhárítás esetén a prognosztika kiábrándítóan pontatlan.

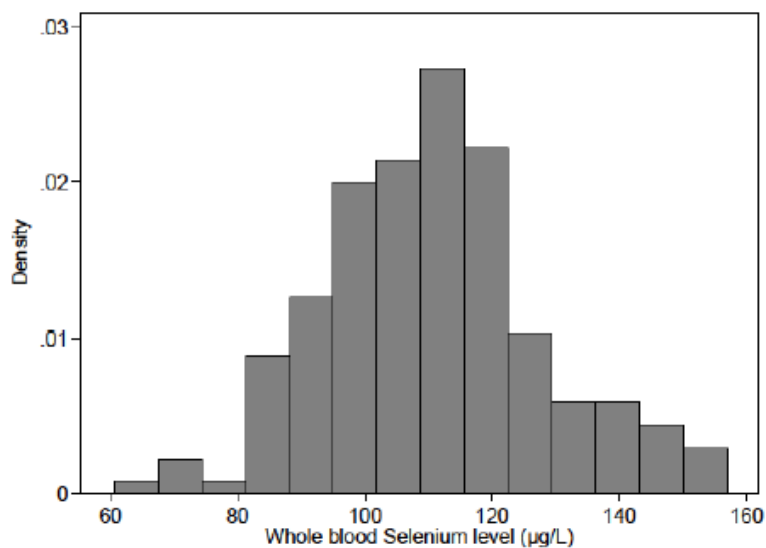
Rizikó prediktor	státusz	n (%)	Se, µg/L		Megoszlás a Se-quartilisekben				p
			átlag (SD)	p	1.	2.	3.	4.	
nem	nő	71 (36)	106.4 (16.1)		25	16	17	13	
	férfi	126 (64)	113.0 (17.4)	0.01	25	33	32	36	ns
műtéti típus	CABG	89 (45)	111.6 (15.2)		18	25	23	23	
	billentyű	49 (25)	110.0 (20.2)		16	11	9	13	
	kombinált	59 (30)	109.7 (17.5)	ns	16	13	17	13	ns
“Redo” műtét	igen	15 (7.6)	110.1 (16.0)		3	4	4	4	
	nem	182 (92.4)	110.7 (17.3)	ns	47	45	45	45	ns
diabetes mellitus	igen	53 (27)	108.8 (18.8)		16	11	12	14	
	nem	144 (73)	111.3 (16.6)	ns	34	38	37	35	ns
COPD	igen	35 (18)	111.2 (13.3)		7	10	7	11	
	nem	172 (82)	110.5 (17.9)	ns	43	39	42	38	ns
pulmonális hypertensio	igen	14 (7)	102.2 (21.8)		7	2	1	4	
	nem	183 (93)	111.3 (16.7)	0.047	43	47	48	45	ns
instabil angina	igen	12 (6)	101.2 (9.7)		6	4	2	0	
	nem	185 (94)	111.2 (17.4)	0.027	44	45	47	49	ns
ejekciós frakció	<30%	10 (5)	103.5 (14.5)		5	2	1	2	
	30-50%	48 (24)	110.1 (19.1)		15	9	12	12	
	>50%	139 (71)	111.3 (16.7)	ns	30	38	36	35	ns
Infarktus 90 napon belül	igen	9 (4.6)	101.2 (13.6)		5	2	1	1	
	nem	188 (95.4)	111.1 (17.2)	0.047	45	57	48	48	ns
krónikus pitvarfibrilláció	igen	15 (7.6)	105.1 (23.7)		7	2	0	6	
	nem	182 (92.4)	111.1 (16.5)	ns	43	47	49	43	0.03
perifériás érbetegség	igen	64 (32.5)	111.4 (18.6)		15	17	13	19	
	nem	133 (67.5)	110.2 (16.5)	ns	35	32	36	30	ns
korábbi agyi vasc. esemény	igen	20 (10.2)	105.8 (17.1)		5	8	4	3	
	nem	177 (89.8)	111.2 (17.7)	ns	45	41	45	46	ns
sürgős műtét	igen	8 (4)	100.0 (7.2)		4	3	1	0	
	nem	189 (96)	111.1 (17.4)	0.030	46	46	48	49	ns

*9.táblázat
A szelén vizsgálati kohorsz általános jellemzői, a szelén szintek megoszlása a rizikó prediktorok vonatkozásában*

4.2. Az alacsony szelén-szint, mint perioperatív rizikófaktor vizsgálatának eredményei

4.2.1. A teljes vér szelén-szintjének eloszlása a vizsgált kohorszban

Az alacsony szelén-szint, mint perioperatív rizikófaktor tanulmányozása során 71 nőt és 126 férfit vizsgáltunk (n=197). Életkoruk középértéke 63.6 ± 9.6 év volt. A logisztikus EuroSCORE p-értékek összege 13.65 volt, ami megfelel 6.93 %-os várható mortalitásnak. A vizsgált kohorsz kiindulási paramétereit a 9. és 10. táblázat foglalja össze. Az 7. ábrán látható hisztogram a vizsgált betegek teljes vér szelén-szintjének megoszlását mutatja. Látható, hogy az adatok a normális eloszlást követik, amint azt a normalitást vizsgáló statisztikai tesztek is alátámasztották.



7. ábra

A teljes vér szelén szintjének megoszlása a vizsgált kohorszban

4.2.2. A rizikó prediktorok és a szelén-szint összefüggése

A szelén-szint szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult az emelkedett pulmonális nyomással (MPAP>60 Hgmm) bíró betegeknél, azon betegeknél, akik sürgős műtéti beavatkozást igényeltek instabil angina pectoris miatt, valamint azon betegeknél, akik 90 napon belül myocardialis infarktust szenvedtek el (9. táblázat). Tendencia figyelhető meg a krónikusan pitvarfibrilláló betegek alacsonyabb szelén-szint quartilisekben való kumulálódására, de a Kruskal-Wallis teszt nem jelzett statisztikailag szignifikáns gyakorisági eltérést más prediktorok esetén.

A 10. táblázat a folytonos preoperatív paraméterek és a szelén-szint összefüggését foglalja össze. A logisztikus EuroSCORE p-érték, ami a betegek műtétet követő 30 napon belüli mortalitási valószínűségét számszerűsíti, fordított korrelációt mutatott a teljes vér szelén szintjével (Spearman rho = -0.3118, p0.01). A számított preoperatív glomeruláris filtrációs ráta (GFR) és a szelén-szint között gyenge pozitív korrelációt találtunk (rho=0.1713, p=0.0161, hasonlóan a BMI (rho=0.2736, p<0.01 és a préoperatív albumin értékekhez (rho=0.3531.p<0.01).

Parameter	átlag	SD	Spearman rho	p
Életkor (év)	63.60	9.6	-0.3420	<0.01
BMI (kg/m ²)	29.4	12.1	0.2736	<0.01
Preoperatív Albumin (g/l)	41.7	4.8	0.3531	<0.01
EuroSCORE (%)	6.9	8.7	-0.3118	<0.01
Preorativ GFR (l/min/1.73m ²)	76.2	30.7	0.1713	<0.0161

10. táblázat

A Spearman rank korrelációs analízis eredménye. A teljes vér szelén szintje és a folytonos változóval jellemezhető rizikó prediktorok közötti kapcsolat

SD: standard deviation, BMI: body mass index, GFR: glomerular filtration rate

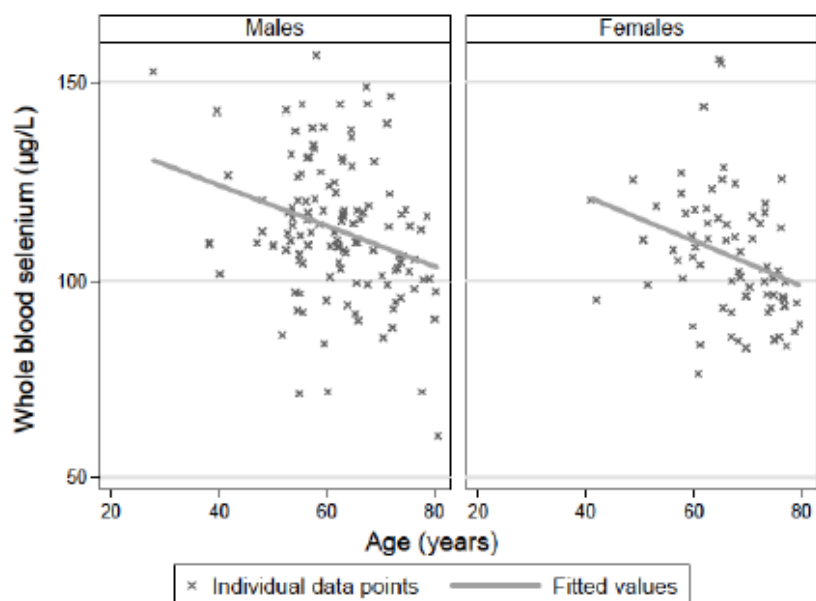
4.2.3. Az életkor, a nem és a szelén-szint összefüggése

A 71 nőbeteg szelén szintjének középértéke $106 \pm 16.6 \mu\text{g/l}$ volt, ami szignifikánsan alacsonyabb volt a férfi résztvevők szelén-szintjének középértékétől ($113 \pm 17.4 \mu\text{g/l}$, $p=0.01$). Viszonylag szoros korrelációt találtunk az életkor és a szelén koncentráció között (10. táblázat), a számított Spearman rho-érték: -0.342 ($p<0.01$). Az életkor-szelén-szint szóródási diagramja és illesztett egyenese a 8. ábrán látható.

Az illesztett egyenesek képletei a következőképpen alakultak:

$$\text{férfiak: } Se (\mu\text{g/l}) = 145 - 0.52 \times \text{életkor (év)}$$

$$\text{nők: } Se (\mu\text{g/l}) = 144 - 0.57 \times \text{életkor (év)}$$



8. ábra

Az életkor és a teljes vér szelén szint összefüggése

4.2.4. Mortalitás, morbiditás és a szelén-szint

A műtét utáni 30 napos mortalitás incidenciája 5.58% (n=11) volt. Az elhunyt betegek szelén-szintjének középértéke ($102.2 \pm 19.5 \mu\text{g/l}$) statisztikailag szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint a túlélő betegek értékei ($111.1 \pm 16.9 \mu\text{g/l}$, $p=0.047$). Az elhunyt betegek közül hat esetben került a szelén-szint az első, legalacsonyabb kvartilisbe. Hasonlóan alakult azon betegek szelén-értéke, akiknél a műtét után alacsony perctérfogat szindróma vagy pitvarfibrilláció alakult ki, de nem volt kimutatható alacsonyabb szelén-szint azoknál a betegeknél, akik SIRS vagy akut veseelégtelenség alakult ki a korai posztoperatív időszakban (11. táblázat).

Meg kell azonban jegyeznünk, hogy a fenti szövődmények azon betegeknél léptek fel gyakrabban, akik idősebbek és egyszersmind, a logisztikus EuroSCORE szerint, magasabb kockázattal is bírtak. A szövődményes betegeknél az aorta lefogási idő és az extrakorporális keringési idő is szignifikánsan magasabb volt és a posztoperatív cTnI jelentősebb mértékű emelkedését tapasztaltuk. Nem volt viszont statisztikailag kimutatható különbség a teljes vér szelén-szintjei tekintetében az infekciós szövődményt elszenvedő és attól mentes betegek között beleértve a posztoperatív szepszist és a mély sternum fertőzést is.

Kimeneteli paraméter	státusz	n (%)	Se, µg/L		Megoszlás a Se-quartilisekben				
			átlag (SD)	p	1.	2.	3.	4.	p
mortalitás	igen	11 (5.6)	102.2 (19.5)		6	2	1	2	
	nem	186 (94.4)	111.1 (16.9)	0.0470	44	47	48	47	0.1409
SIRS	igen	26 (13.2)	105.6 (17.1)		10	7	4	5	
	nem	171 (86.8)	111.4 (17.2)	0.0558	40	42	45	44	0.3182
LOS	igen	52 (26.4)	106,6 (16.3)		19	11	13	9	
	nem	145 (73.6)	112.1 (17.3)	0.0252	31	38	36	40	0.1413
a-Fib	igen	60 (30.5)	106,4 (18.8)		23	10	14	13	
	nem	137 (69.5)	112.5 (16.2)	0.0105	27	39	35	36	0.0378
AKI	igen	14 (7.1)	103.9 (19.9)		6	3	2	3	
	nem	183 (92.9)	111.1 (16.9)	0.0636	44	46	47	46	0.4534
Sepsis	igen	17 (8.6)	107.4 (21.8)		6	5	1	5	
	nem	180 (91.4)	110.9 (16.7)	ns	44	44	48	44	0.2948
sebfertőzés	igen	12 (6.1)	110.4 (18.1)		4	2	3	3	
	nem	185 (93.9)	110.6 (17.2)	ns	46	47	46	46	0.8823

11. táblázat

*A teljes vér szelén szintjének és a kategorikus kimeneteli változók összefüggése
SIRS: systemic inflammatory response syndrome, LOS: low output syndrome,
a-FIB: pitvarfibrilláció, AKI: acute kidney injury*

4.2.5. Laboratóriumi paraméterek, gyulladássos és a myocardium károsodását jelző markerek

A preoperatív CRP középérték átlaga és szórása a vizsgált kohorszban 7.24 ± 3.93 mg/l volt. Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbséget a későbbi túlélők és elhunytak vonatkozásában (7.05 ± 3.45 vs. 7.71 ± 4.91 mg/l).

Az első posztoperatív napon mért CRP-értékek fordított arányosságot mutattak a szelén-szinttel (Spearman rho: -0.2499, $p < 0.01$), de statisztikailag szignifikáns korrelációt a IL-6 és a poszt-operatív PCT vonatkozásában nem sikerült kimutatni. Az alacsonyabb teljes vér szelén-szinttel bíró betegek körében tapasztalt magasabb akut veseelégtelenség incidenciája a legalacsonyabb posztoperatív GFR-értékekben is megmutatkozott (Spearman

rho: 0.1722, p=0.0155). A hetedik posztoperatív napon mért szérum albumin-érték a szelén szinttel relatíve erős korrelációt mutatott (rho:0.3505, p<0.01). A fentieket a 12. táblázat foglalja össze.

Parameter	átlag	SD	Spearman rho	p
Postoperatív CRP (mg/l)	119.6	70.7	-0.2499	<0.01
Postoperatív PCT (µg/l)	2.1	4.5	-0.0172	ns
Postoperatív IL-6 (µg/l)	137.1	107.1	-0.0437	ns
Postoperatív Albumin (g/l)	34.4	6.7	0.3505	<0.01
Postoperatív min GFR (l/min/1.73m ²)	60.2	26.3	0.1722	0.0155
Postoperatív cTnI (µg/l)	3.9	10.9	0.0257	ns

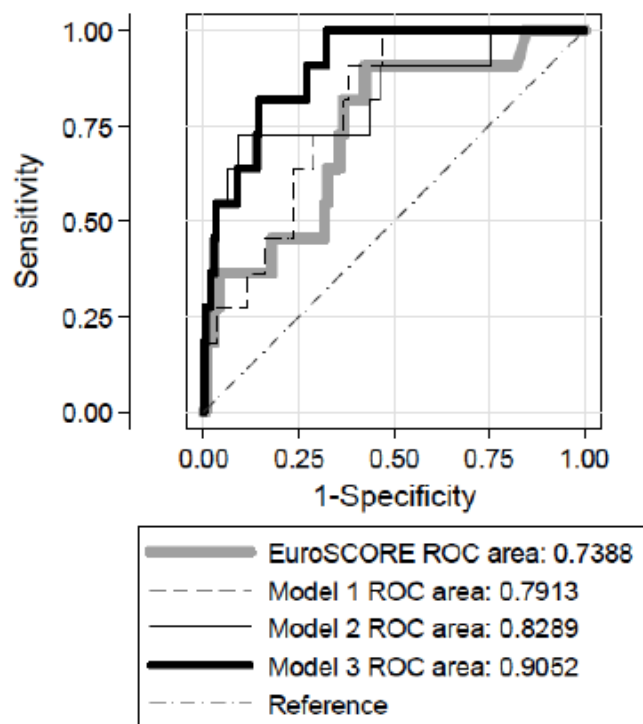
12. táblázat

A Spearman rank korrelációs analízis eredményei. A teljes vér szelén szintje és a folytonos kimeneteli változók kapcsolata. CRP: C-reactive protein, PCT: procalcitonin, IL-6: interleukine-6, GFR: glomerular filtrációs ráta, cTnI: cardiac Troponin I

4.2.6. A regressziós analízis eredménye

Adataikra háromféle regressziós modellt illesztettünk. Mindhárom modell esetében a kimeneteli változó a 30 napon belüli mortalitás volt. Az első modell magyarázó változói a logisztikus EuroSCORE p-értéke és a vér szelén koncentráció volt, ezen modell AUC-értéke csaknem szignifikáns mértékben bizonyult magasabbnak a kiindulási prognosztikus modellénél, ami maga a logisztikus EuroSCORE volt. A második regressziós modell magyarázó változó a logisztikus EuroSCORE p-érték és a posztoperatív troponin emelkedés mértéke voltak, a modell AUC-értéke szintén alig volt magasabb a logisztikus EuroSCORE-énál. A harmadik modell mindhárom magyarázó változót tartalmazta és az AUC lapján szignifikánsan jobban

diszkriminált a 30 napon belüli mortalitás szempontjából. A regressziós modellek béta- és OR-értékeit a 13. táblázat foglalja össze, ROC görbéiket a 9. ábra szemlélteti.



9. ábra

A teljes vér szelén szintjével kapcsolatos prognosztikai modellek prediktív értékeinek összehasonlítása ROC analízissel

		Euro- SCORE	1. Modell	2. Modell	3. Modell
	Konstans	-	- 0.7	- 4.0	1.4
Szelén	Beta	-	- 0.026	-	- 0.052
	OR (CI 95%)	-	0.97 (0.94-1.01)	-	0.95 (0.90-0.99)
	p	-	0.209	-	0.033
Troponin I	Beta	-	-	0.07	0.077
	OR (CI 95%)	-	-	1.1 (1-1.12)	1.1 (1.0-1.12)
	p	-	-	<0.01	<0.01
EuroSCORE (p)	Beta	-	5.95	5.76	5.37
	OR (CI 95%)	-	382.0 (5.4-26960)	317.0 (4.4-22886)	215.2 (2.1-22327)
	p	-	0.006	<0.01	0.023
	ROC area	0.7388	0.7913	0.8289	0.9052
	R-squared	-	0.1143	0.2736	0.3310

13. táblázat

*A teljes vér szelén szintjével kapcsolatos prognosztikai modellek.
OR: odds ratio, ROC: receiver operating characteristics, CI 95%: 95% confidence interval*

5. Megbeszélés

5.1. Az EuroSCORE II validálási vizsgálatunk eredményeinek értékelése

Fontos hangsúlyozni, hogy az EuroSCORE II validálási tanulmányunk adatgyűjtése a EuroSCORE II derivációs adatbázis lezárása után kezdődött, visszamenőleges adatgyűjtés nem volt, ami fontos elvi biztosítéka annak, hogy adataink valóban a jelen időszak szívsebészeti ellátásának kimeneteli adatait tükrözik szemben azokkal az igen nagy mintaszámú vizsgálatokkal, amelyek retrospektív adatgyűjtést is alkalmazva több évvel az EuroSCORE II publikálása előtti műtétek adatait dolgozzák fel [59]. A szívsebészet és társzakmái területén a gyakorlat és a standardnak számító eljárások igen gyors

fejlődést mutatnak. Emiatt a prognosztikai függvények recalibrálása minden bizonnyal gyakrabban lesz szükséges, hogy lépést tarthasson a gyorsan változó rutinnal és a javuló életkilátásokkal.

A rizikó prediktorok gyakoriságának vonatkozásában nem mutatható ki lényeges különbség az EuroSCORE II létrehozására szolgáló adatbázis [8] és a validálási tanulmányunk rizikó prediktor gyakoriságát illetően. Betegeik életkora kevesebb, mint két évvel alacsonyabb és a nők részaránya kissé magasabb volt, ami sem statisztikailag, sem gyakorlatilag nem volt szignifikáns.

Számos egyéb validációs tanulmányok eredményével egybehangzóan igazoltuk, hogy a EuroSCORE II precízebb képet ad a várható kimenetel előrejelzésére, különösen akkor, ha a leggyakoribbnak számító koronária műtétekről valamint elektív beavatkozásokról volt szó. A CABG csoportban az O:E-arány 0.75 volt, ami azt jelenti hogy az új EuroSCORE is hajlamos túlbecsülni a valós kockázatot ebben a betegcsoportban, de ennek mértéke nem érte el a statisztikai szignifikancia hátárát.

Az igen magas kockázatú betegek körében viszont, ha a 30 napon belüli halálozás esélye meghaladja a 60%-ot, az EuroSCORE II jelenősen alulbecsli a kockázatot. Ebben a betegcsoportban az EuroSCORE bizonytalanságát jól szemléltetik a lokális polinomiális regressziós eljárással simított görbéink.

A gyengébb modell-illeszkedés másik területe a sürgős valamint az életmentő beavatkozások csoportja. Anyagunkban az egyszeres, nem-koronária műtéti csoportban tapasztalt nem kielégítő kalibráció egyik lehetséges magyarázata is a nem-elektív beavatkozások magasabb aránya ezen betegek körében. Ugyanakkor számításba kell vennünk a több kísérő betegséggel rendelkező, idős, aorta billentyű szűkület miatt operált betegek fokozott esendőségét is. Az aorta billentyű cserén átesett betegek életkorának átlaga megközelítőleg öt évvel volt magasabb a kohorsz életkori átlagánál.

A magas Brier Score-t a modell bizonytalanságának jellemzőjeként értékeltük. Azon betegek incidenciája, akiknél a számított $BS > 0.25$ 2.1%-nak adódott a CABG csoportban. Minden típusú elektív műtét esetén ez az arány 3.3% volt. Az EuroSCORE II nem informatív vagy egyenesen félrevezető jóslást eredményezett a nem elektív műtétek esetén, ahol 0.25 feletti BS a betegek több, mint 10%-ánál fordult elő. Az azonnal beavatkozást igénylő sürgősség esetén a $BS > 0.25$ aránya 25% körüli és 50% fölötti, ha a műtét hemodinamikai katasztrófa elhárítás miatt volt szükséges. Ez utóbbi alcsoportban volt a legalacsonyabb a modell diszkriminatív értékét jellemző ROC görbe alatti terület, de itt kell azt is megjegyeznünk, hogy ezen alcsoport létszáma volt a legalacsonyabb, ezért az általános következtetések levonásának lehetősége limitált. Ez utóbbi eredmények különböznek Grant és munkatársai [27] nemrégiben publikált közleményében foglaltaktól: sürgősségi műtéten átesett betegek körében csaknem tökéletes általános O:E arányt írtak le, bár - úgy találták - a magasabb kockázatú betegeknél az EuroSCORE II túlbecsli a valós kockázatot, ami a mi eredményeinkkel éppen ellentétes irányú. Ezen a ponton vethető fel az a kérdés, hogy az EuroSCORE II gyenge kalibrációja a nem elektív betegcsoportban valóban az EuroSCORE hibája, vagy egyéb - lokális és az egészségügyi ellátó rendszer működésével összefüggő - faktorokra vezethető vissza?

A fenti kérdésre adandó választ keresve a következőkből kell kiindulnunk: (1) A nem elektív műtétek egyik ismert és érthető jellemzője - épp a szorító idő miatt - a beavatkozást megelőző adatgyűjtés inkomplett volta. A kimenetel szempontjából fontos prediktorok nem kellő mélységgel kerülhetnek feltárára, elemzésre és korrekcióra. (2) Más megközelítést alkalmazva ugyanakkor fölöttébb valószínű, hogy az akutan romló, vagy éppen dekompenzálódó kórélettani folyamatok igen komplex, gyakran megjósolhatatlan kölcsönhatásokat eredményeznek a rizikó prediktorok között. Sajnálatos módon az EuroSCORE II-ben a rizikó összetevők közötti kölcsönhatások nincsenek specifikálva, ami elméleti szempontból is komoly hiányosságnak tekinthető. A rizikó prediktorok között - az életkor mellett -

éppen a különböző sürgősségi fokozatok azok, amelyek az egyéb rizikó leírók hatását nagymértékben módosíthatják. (3) A lokális, illetve univerzális hatások elkülönítése természetesen nem lehetséges egy validálási tanulmány eredményinek áttekintésével. Az ilyen vizsgálatok minél szélesebb spektrumának értékelése feltétlenül szükséges.

A tökéletesen kalibrált szívsebészet prognosztikai függvény minden bizonnyal csak elméletileg létezik, mivel - ab ovo - nem számol bizonyos később belépő tényezőkkel. Az egyébként "minor" vagy kis jelentőségű rizikófaktorok súlya bizonyos körülmények között felértékelődhet. A legtöbb prognosztikai modell csak a műtét előtt is ismert rizikótényezőket veszi figyelembe és nem számol az intraoperatív és a posztoperatív események módosító hatásával, amelyek additív módon befolyásolhatják a kimenetelt. A minőségbiztosítás célja ezen lokális, a kimenetel szempontjából negatív következményekkel járó tényezők feltárása és korrigálása. Nem könnyű azonban olyan az intra- és posztoperatív eseményeket jellemző paramétert találni, amelyek segítségével a préoperatív kockázat későbbi módosulása leírható. A fenti kívánalomnak elméletileg a kardiális troponinok műtét utáni emelkedése felelhet meg.

A prognosztikai függvények gyakori aktualizálása, recalibrálása segíthet lépést tartani a szívsebészet és társszakmái területén a manapság tapasztalt örvendetesen gyors haladás kedvezőbb kimeneteli eredményekkel. A magas és igen magas kockázatú betegek aránya várhatóan növekedni fog. Ezen, többnyire idős betegek ellátása egyre komplexebb és költségesebb lesz ugyanakkor az eredmények lényeges javulása alig várható. Erre a problémára jelenthet megoldást a katéteres technikán alapuló módszerek térnyerése. Ezen eljárások céljait tekintve sokszor palliatívak és magas költséggel járnak. A betegek szelekciója a fenti intervenciós eljárásokra ma még nem teljesen megoldott. Minden bizonnyal kiemelkedő jelentősége lesz a szívsebészeti kockázat minél tökéletesebb felmérésének. Ebből a szempontból is elengedhetetlenül fontosak lesznek a megbízhatóan kalibrált

és validált vagy az adott centrum gyakorlatát és eredményeit jellemző helyileg recalibrált prognosztikai függvények mindennapi használata.

5.2. Az alacsony teljes vér szelén koncentráció jelentőse a szívműtétek perioperatív időszakában

Prospektív tanulmányunkban [60] a teljes vér szelén szintjének kapcsolatát elemeztük a műtét utáni morbiditás és mortalitás, valamint bizonyos laboratóriumi markerek tükrében szívműtéten átesett betegek körében. A szívsebészeti kohorsz választása számos okkal magyarázható:

A szívműtéten áteső beteg sok szempontból homogén csoportnak tekinthető, mivel fő műtéti rizikó faktoraik hasonlóak, műtét előtt széles körű vizsgálatokon esnek át melynek része a góckutatás, az infekció mentesség vizsgálata.

A rizikó prediktorok vonatkozásában azonban, a szívsebészeti beteganyag közel sem tekinthető homogénnek, de a várható mortalitás valószínűsége a logisztikus EuroSCORE segítségével számszerűen is becsülhető [9]. Ismert, hogy a szelénhiány a koronária betegség egyik rizikófaktora [31] és ismert az összefüggése a krónikus szívelégtelenséggel is [61], ami ezen betegek körében kifejezetten gyakorinak mondható. Nemrégiben publikált tanulmányok leírták, hogy maga a kiterjesztett műtét és az extrakorporális keringés a vér szelén szintjének csökkenése irányában hat, ami fokozott oxidatív stresszt eredményezhet [20] és felvetik ezen betegek körében a szelén szubsztitúció létjogosultságát is.

Eredményeink első részében a betegek vér szelén-szintjének statisztikai leírását adtuk. Itt fontos megjegyeznünk, hogy adataink közép-európai értékeket tükröznek. a vér szelén koncentrációja jelentős földrajzi változatosságot mutat, 60 és 110 ug/L közötti populációs középértékeket írtak le, ami döntően azon talajok minőségétől függ, ahonnan a növényi táplálékok

származnak [62], [63], [64], [65], [66].

A vér szelén koncentráció normál értéke egy korábbi Magyarországon végzett, 96 beteg adatait összesítő vizsgálat szerint 123.86 ± 19.4 ug/L volt [62]. A publikált adatok szerint a szeleno-enzimek optimális működéséhez szükséges minimális szelén vérkoncentráció: 80-95 ug/L [67]. A teljes vér szelén tartalmának közel 80%-a található a plazmában, így a teljes vérről vonatkoztatva a normális érték 100-120 ug/L-re tehető. A szelén a vérben főként albuminhoz kötődik, így nem meglepő, hogy a szelén koncentráció relatíve szoros korrelációt mutatott a szérum albumin szintekkel. (Az alacsony albumin koncentráció szintén kapcsolatba hozható a várható kedvezőtlen kimenetellel. Az alacsony szelén-szint a 7. poszt-operatív napon mért alacsonyabb albuminnal is korrelációt mutatott, de ezt számos egyéb, elsősorban folyadék-háztartásbeli eltérések is magyarázhatják.

A demográfiai és antropometriai adatok közül az életkor mutatott legszorosabb összefüggést a vér szelén szintjével. Statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a nők és a férfiak vér szelén koncentrációi között. Feltételezve tehát, hogy a szelén-szint legfontosabb determinánsainak egyike az életkor mindkét nem esetében hasonló regressziós egyenes írja le az életkor - szelén-szint összefüggést. A tapasztalt különbség minden bizonnyal a férfiak és nők eltérő átlagos életkorából fakadó statisztikai artefaktum.

Ha a preoperatív kategorikus rizikófaktorok és a szelén státusz kapcsolatát vizsgáljuk kijelenthetjük, hogy szinte minden rizikófaktor megléte társítható az alacsonyabb szelén értékekkel, de ez a statisztikai szignifikancia határát csak az instabil angina pectoris, a 90 napon belüli miokardiális infarktus és a pulmonalis hypertensio esetében érte el. Ezek az eredmények korábbi európai vizsgálatokkal azonos irányba mutatnak [31], [61], de amerikai vizsgálatok ezt a jelenséget nem írták le [32]. A kardiovaszkuláris diszfunkció a posztoperatív időszakban is társult az alacsonyabb szelén értékekkel, ami a gyakoribb alacsony perctérfogat szindróma és magasabb

pitvarfibrilláció incidenciában nyilvánul meg. Utóbb említett szövődmények celluláris patomechanizmusának az oxidatív stressz is a részét képezi.

Stoppe és munkatársai nemrégiben közölt tanulmánya szerint [5] a szív-műtetet követő többszervi elégtelenség is társítható az alacsonyabb vér szelén koncentrációval. 60 beteg perioperatív adatait tekintették át: a preoperatív és a közvetlen posztoperatív szelén szinteket értékelték. A szelén koncentráció középértéke az általuk vizsgált kohorszban a földrajzi területüknek megfelelő értékek (100-110 ug/L) alatt helyezkedett el már a műtetet megelőző időszakban és statisztikailag szignifikáns csökkenést tapasztaltak mind a szelén, mind más antioxidáns nyomelemek (Cu, Zn) vérkoncentrációjában. azon betegek, akiknél többszervi elégtelenség alakult ki a műtetet követően látványosan nagyobb mértékű nyomelem szint esést mutattak, mint akik szövődmény mentesek maradtak. A fenti jelenség hátterében számos mechanizmus feltételezhető: redisztribúció, dilúció és depléció, azonban ezek egyike sem volt bizonyítható. Stoppe és munkatársai kutatási hipotézise és a vizsgálatuk felépítése nagyon hasonló a jelen érkezés alapját képező egyik tanulmányunkhoz, azonban az a fontos kérdés miszerint az alacsony szelén-szint milyen mértékben és súllyal emeli a műtet utáni szövődmények kialakulásának esélyén nem került megválaszolásra. Jelen tanulmányunkban ez a szempont is az adatelemzés részét képezte. Eltérően a Stoppe tanulmánytól az elsődleges klinikai kimeneteli paraméterünk a 30 napon belüli mortalitás volt. Kizárólag a préoperatív szelén koncentrációt vizsgáltuk, mivel úgy gondoljuk, hogy ez - egyéb tényezők torzító hatásától mentes érték, mint rizikófaktor releváns információt hordoz. Az extrakorporális keringés alatt és a közvetlen posztoperatív időszakban ható tényezők eddig nem tisztázott módon és mértékben befolyásolják a nyomelemek vérszintjét. A fenti zavaró tényezőkre való korrekcióhoz emiatt nem áll rendelkezésre elegendő adat. Jelen tanulmányunkban szignifikáns különbséget találtunk a túlélő és az elhunytak vér szelén szintje között. Az alacsonyabb szelén-szint mellett az elhunyt betegek életkora és az általános műteti kockázatot jelző logisztikus EuroSCORE értékeik is magasabbak voltak. A posztoperatív

morbiditást jellemző paraméterek közül az alacsony pertérfogat szindróma, a pitvarfibrilláció és a vesepótló kezelést igénylő akut veseelégtelenség vonatkozásában is hasonló eredményt kaptunk a szelén szintek az EuroSCORE p-érték és az életkori megoszlás vonatkozásában egyaránt.

Annak érdekében, hogy - a zavaró tényezők ellenére - a szelén posztoperatív mortalitásban betöltött szerepéről korrigált képet kapjunk logisztikus regresszió alapuló modelleket hozunk létre. Ezen elemzés vonatkozásában magyarázó változók voltak a logisztikus EuroSCORE p-értéke, a posztoperatív troponin-I emelkedésének mértéke illetve a teljes vér szelén koncentrációja. A logisztikus EuroSCORE számításának az életkor is része, ezért az ezekben a modellekben külön nem szerepel. A fenti magyarázó változókat három különböző módon válogattuk a regressziós modellek létrehozásakor. A ROC analízis szerint csak az a modell, amelyikben mindhárom magyarázó változó szerepelt, rendelkezett az EuroSCORE-tól szignifikánsan magasabb ($p=0.0119$) diszkriminatív értékkel.

A szelén életfontos nyomelem, melynek - szeleno-enzimek kofaktoraként - az oxidatív stressz elleni védekezésben van szerepe [29], [4], [68]. A glutathion-peroxidáz (GPx) enzimben szeleno-cisztein formájában található. A SIRS, szepszis, a többszervi elégtelenség, a sebészi trauma közös jellemzője a fokozott oxidatív stressz, ekkor reaktív oxigén metabolitok (ROS) képződésének üteme meghaladja az eliminációjukért felelős mechanizmusok kapacitását. A reaktív oxigén metabolitok a direkt sejtorganelum károsító hatásukon felül számos mediátor, citokin szintézisének fokozásáért is felelősek, melyek mélyreható metabolikus változásokat eredményeznek. Ezek a kezdetben sejtszintű változások később szervi diszfunkciók kialakulásának révén vezetnek fokozott morbiditáshoz és mortalitáshoz [40].

Jelenleg csak nagyon kevés klinikai adat áll rendelkezésre a szelén hiány, mint perioperatív rizikófaktor vonatkozásában, mivel a szelén-szint vizsgálata nem része a klinikai rutinnak és a jövőben sem várható, hogy része

lesz annak. Eredményeink alapján viszont kijelenthetjük, hogy a perioperatív szelén státus nem tekinthető közömbös, elhanyagolhat tényezőnek. Vizsgálatunkból származó új információ, hogy a szelén hiány valószínűsége emelkedik az fokozódó műtéti kockázattal. A regressziós modellekben a szelén-szint alacsony béta-értéke alapján a teljes vér szelén szintje minor rizikótényezőnek tekinthető, mivel adataink szerint nagyon kismértékű befolyással bír a műtéti kimenetel szempontjából. Az a kérdés azonban, hogy ezen hatás jelentősebbé válhat-e számos kísérőbetegséggel rendelkező, idős betegeknél, akiknél a műtéti kockázat eleve magas továbbra is nyitva marad és valószínűleg csak randomizált szelén szubsztitúciós vizsgálattal válaszolható meg. Ez a problémakör igen közel esik a szeptikus betegek szelén szubsztitúciójához, de alapkonceptiójában mégis különbözik attól, mivel ezek a betegek alapvetően nem szeptikusak és nem is kritikus állapotúak, de ezen szövődmények kialakulásának kockázata igen magas. Ilyen jövőbeli préemptív szelén szubsztitúciós tanulmány azon kérdés megválaszolásához is hozzásegít, hogy a szelénhiány csak egy kollaterális velejárója vagy ok-okozati kapcsolatba is hozható a posztoperatív mortalitással és morbiditással.

6. Összefoglalás

Az EuroSCORE debreceni validálása kapcsán bizonyítottuk, hogy a várható klinikai kimenetel szempontjából ezen prognosztikai modell újabb verziója alkalmasabb a szívűtétek kockázatának felmérésére, mint a korábbi volt.

Az EuroSCORE II azonban sok vonatkozásban nem tekinthető optimálisan kalibráltnak. A koronária műtétek esetén kissé túlbecsli a valós mortalitási kockázatot, míg a nem koronária műtéteknél a valósnál alacsonyabb halálozási valószínűséget ad meg. Általában elmondható, hogy a műtét komplexitásának emelkedésével az EuroSCORE II pontatlansága fokozódik.

A magasabb kockázati kategóriákban progresszív módon jelentősebbé válik a kockázati alulbecslés mértéke. A nem elektív műtétek esetén mind a kalibráció, mind a diszkriminatív érték rosszabb, összehasonlítva az elektív beavatkozásokkal.

Az EuroSCORE II ebben a formájában alkalmasnak tűnik az egyes centrumok eredményeinek összehasonlítására, de a helyi viszonyokra recalibrált változata sok szempontból hasznos lehet.

Bemutattuk az EuroSCORE egy lehetséges klinikai alkalmazását is a teljes vér szelén-szintje jelentőségének felmérésekor. A mortalitás várható kockázatát számszerűen is megadó pontrendszer használatával részben kiküszöbölhető a homogén betegcsoportok létrehozásának igénye és ezáltal a ritka vagy kisebb súlyú rizikófaktorok hatása könnyebben tanulmányozható.

Igazoltuk, hogy a préoperatív, kiindulási teljes vér szelén koncentráció mortalitásra kifejtett hatása önmagában csekély és nem független az egyéb magas műtéti kockázatot előre vetítő prediktortól, mint például a közelműltben lezajlott akut koronária szindróma vagy a lényegesen emelkedett pulmonális vérnyomás.

Későbbi klinikai vizsgálatok tervezése szempontjából feltételezhető, hogy szelén szubsztitúció potenciális haszna valószínűleg csak a magas kockázatú betegek körében lesz klinikailag is detektálható.

Summary in English

We have proved EuroSCORE II to be more suitable for the outcome prediction of the cardiac surgical patients than its predecessor was.

However, EuroSCORE II is not optimally calibrated because it slightly overestimates the risk of coronary operations, while in the non-coronary group it predicts lower-than-real probability for the mortality within 30 days.

The inaccuracy of EuroSCORE increased with the complexity of the operations. In the high-risk categories the underestimation of the risk became more significant.

In non-elective operations both the calibration and the discriminative power were poorer compared with the elective operations.

EuroSCORE II in its current form appears to be suitable for the comparison of the results between different centres, but local recalibration may be useful to improve its performance.

We have demonstrated a potential clinical use of EuroSCORE II, when the significance of blood selenium as a cardiac surgical risk factor was studied. It makes the creation of homogenous patient groups unnecessary and, for this reason, the evaluation of minor risk factors becomes less cumbersome.

We have proved that the preoperative low blood selenium level's effect on mortality is small and possibly not independent from other risk predictors. The low selenium level was associated with recent myocardial infarction and pulmonary hypertension. Selenium substitution may only be effective among high risk patients. This information assists planning future studies in this field.

7. Irodalomjegyzék

7.1. Az értekezés elkészítése során felhasznált irodalom

1. Zoltán V. A betegágy melletti döntéselemzés kiskátéja. LAM. 2010;20(6-7):417-22.
2. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. New York: Wiley; 2000.
3. de Lorgeril M, Salen P. Selenium and antioxidant defences as major mediators in the development of chronic heart failure. Heart failure reviews. 2006 Mar;11(1):13-7. PubMed PMID: 16819573. Epub 2006/07/05. eng.
4. Rayman MP. Selenium and human health. Lancet. 2012 Mar 31;379(9822):1256-68. PubMed PMID: 22381456. Epub 2012/03/03. eng.
5. Stoppe C, Schalte G, Rossiant R, Coburn M, Graf B, Spillner J, et al. The intraoperative decrease of selenium is associated with the postoperative development of multiorgan dysfunction in cardiac surgical patients. Critical Care Medicine. 2011;39(8):1879-85.
6. Head SJ, Osnabrugge RL, Howell NJ, Freemantle N, Bridgewater B, Pagano D, et al. A systematic review of risk prediction in adult cardiac surgery: considerations for future model development. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2013 May;43(5):e121-9. PubMed PMID: 23423916. Epub 2013/02/21. eng.
7. Geissler HJ, Holzl P, Marohl S, Kuhn-Regnier F, Mehlhorn U, Sudkamp M, et al. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2000 Apr;17(4):400-6. PubMed PMID: 10773562. Epub 2000/04/25. eng.
8. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2012;41(4):734-44.
9. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 1999;16(1):9-13.

10. Hickey GL, Grant SW, Murphy GJ, Bhabra M, Pagano D, McAllister K, et al. Dynamic trends in cardiac surgery: why the logistic EuroSCORE is no longer suitable for contemporary cardiac surgery and implications for future risk models. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012 (1-7).
11. Lebreton G, Merle S, Inamo J, Hennequin J-L, Sanchez B, Rilos Z, et al. Limitations in the inter-observer reliability of EuroSCORE: what should change in EuroSCORE II? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011;40(6):1304-8.
12. Steyerberg EW, Borsboom GJJM, Houwelingen HCv, Eijkemans MJC, Habbema JDF. Validation and updating of predictive logistic regression models: a study on sample size and shrinkage. *Statistics in Medicine*. 2004;23(16):2567-86.
13. Barili F, Pacini D, Capo A, Rasovic O, Grossi C, Alamanni F, et al. Does EuroSCORE II perform better than its original versions? A multicentre validation study. *European Heart Journal*. 2013;34(1):22-9.
14. Barili F, Pacini D, Rosato F, Roberto M, Battisti A, Grossi C, et al. In-hospital mortality risk assessment in elective and non-elective cardiac surgery: a comparison between EuroSCORE II and age, creatinine, ejection fraction score. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2014 Jul;46(1):44-8. PubMed PMID: 24401691. Epub 2014/01/10. eng.
15. Grant SW, Hickey GL, Dimarakis I, Trivedi U, Bryan A, Treasure T, et al. How does EuroSCORE II perform in UK cardiac surgery; an analysis of 23 740 patients from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National Database. *Heart*. 2012;98:1568-72.
16. Carnero-Alcázar M, Guisasola JAS, Lacruz JFR, Castellanos LCM, Carnicer JC, Carnicer, Medinilla EV, et al. Validation of EuroSCORE II on a single-centre 3800 patient cohort. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2012 (November):1-8.
17. Chalmers J, Pullan M, Fabri B, McShane J, Shaw M, Mediratta N, et al. Validation of EuroSCORE II in a modern cohort of patients undergoing cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012:1-7.
18. Di Dedda U, Pelissero G, Agnelli B, De Vincentiis C, Castelvechio S, Ranucci M. Accuracy, calibration and clinical performance of the new EuroSCORE II risk stratification system. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013;43(1):27-32.

19. Paparella D, Guida P, Di Eusanio G, Caparrotti S, Gregorini R, Cassese M, et al. Risk stratification for in-hospital mortality after cardiac surgery: external validation of EuroSCORE II in a prospective regional registry. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2014 Jan 30. PubMed PMID: 24482382. Epub 2014/02/01. Eng.
20. Borracci RA, Rubio M, Celano L, Ingino CA, Allende NG, Ahuad Guerrero RA. Prospective validation of EuroSCORE II in patients undergoing cardiac surgery in Argentinean centres. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 May;18(5):539-43. PubMed PMID: 24491683. Epub 2014/02/05. eng.
21. Biancari F, Vasques F, Mikkola R, Martin M, Lahtinen J, Heikkinen J. Validation of EuroSCORE II in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(6):1930-5.
22. Zhang G, Wang C, Wang L, Lu F, Li B, Han L, et al. Validation of EuroSCORE II in Chinese Patients Undergoing Heart Valve Surgery. *Heart Lung Circ*. 2013.
23. Wang L, Han QQ, Qiao F, Wang C, Zhang XW, Han L, et al. Performance of EuroSCORE II in patients who have undergone heart valve surgery: a multicentre study in a Chinese population. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2014 Feb;45(2):359-64. PubMed PMID: 23677902. Epub 2013/05/17. eng.
24. Howell NJ, Head SJ, Freemantle N, van der Meulen TA, Senanayake E, Menon A, et al. The new EuroSCORE II does not improve prediction of mortality in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a collaborative analysis of two European centres. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2013 Dec;44(6):1006-11; discussion 11. PubMed PMID: 23536616. Epub 2013/03/29. eng.
25. Kirmani BH, Mazhar K, Fabri BM, Pullan DM. Comparison of the EuroSCORE II and Society of Thoracic Surgeons 2008 risk tools. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2013 Dec;44(6):999-1005; discussion PubMed PMID: 23462818. Epub 2013/03/07. eng.
26. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, Fonner CE, Fonner E, Kappetein AP, et al. Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European*

- Association for Cardio-thoracic Surgery. 2014 Sep;46(3):400-8. PubMed PMID: 24574449. Epub 2014/02/28. eng.
27. Grant S, Hickey G, Dimarakis I, Cooper G, Jenkins D, Uppal R, et al. Performance of the EuroSCORE models in emergency cardiac surgery. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(3):178-85.
 28. Guida P, Mastro F, Scrascia G, Whitlock R, Paparella D. Performance of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II: A meta-analysis of 22 studies involving 145,592 cardiac surgery procedures. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014 Jul 31. PubMed PMID: 25161130. Epub 2014/08/28. Eng.
 29. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet*. 2000;350:233-41.
 30. Beck MA, Shi Q, Morris VC, Levander OA. Rapid genomic evolution of a non-virulent coxsackievirus B3 in selenium-deficient mice results in selection of identical virulent isolates. *Nature medicine*. 1995 May;1(5):433-6. PubMed PMID: 7585090. Epub 1995/05/01. eng.
 31. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:762-73.
 32. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium levels and all-cause cancer and cardiovascular mortality among US adults. *Arch Intern Med*. 2008;168:404-10.
 33. Bleys J, Miller ER, Pastor-Barriuso R, Appel LJ, Guallar E. Vitamin-mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:880-7.
 34. Stranges S, Laclaustra M, Ji C, Cappuccio FP, Navas-Acien A, Ordovas JM, et al. Higher selenium status is associated with adverse blood lipid profile in British adults. *The Journal of nutrition*. 2010 Jan;140(1):81-7. PubMed PMID: 19906812. Pubmed Central PMCID: PMC2793123. Epub 2009/11/13. eng.
 35. Akbaraly TN, Arnaud J, Rayman MP, Hininger-Favier I, Roussel AM, Berr C, et al. Plasma selenium and risk of dysglycemia in an elderly French population: results from the prospective Epidemiology of Vascular Ageing Study. *Nutrition & metabolism*. 2010;7:21. PubMed PMID: 20298544. Pubmed Central PMCID: PMC2850339. Epub 2010/03/20. eng.

36. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2009 Jan 7;301(1):39-51. PubMed PMID: 19066370. Pubmed Central PMCID: PMC3682779. Epub 2008/12/11. eng.
37. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007 Aug 21;147(4):217-23. PubMed PMID: 17620655. Epub 2007/07/11. eng.
38. Shargorodsky M, Debby O, Matas Z, Zimlichman R. Effect of long-term treatment with antioxidants (vitamin C, vitamin E, coenzyme Q10 and selenium) on arterial compliance, humoral factors and inflammatory markers in patients with multiple cardiovascular risk factors. *Nutrition & metabolism*. 2010;7:55. PubMed PMID: 20604917. Pubmed Central PMCID: PMC2911454. Epub 2010/07/08. eng.
39. Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;1:CD009671. PubMed PMID: 23440843. Epub 2013/02/27. eng.
40. Manzanares W, Biestro A, Galusso F, Torre MH, Mañay N, Pittini G, et al. Serum selenium and glutathione peroxidase-3 activity: biomarkers of systemic inflammation in the critically ill? *Intensive Care Med*. 2009;35:882-9.
41. Vincent JL, Forceville X. Critically elucidating the role of selenium. *Curr Opin Anesthesiol*. 2008;21:148-54.
42. Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, Mark G, Russwurm S, Bauer M, et al. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *Br J Anaesth*. 2007;98:775-84.
43. Mishra V, Baines M, SE P, McLaughlin PJ, Carson J, Wenstone R, et al. Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr*. 2007;26:41-50.
44. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, C L, Abel P, Strauss R, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35:118-26.

45. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, Campbell MK, Croal BL, Simpson WG, et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ (Clinical research ed)*. 2011;342:d1542. PubMed PMID: 21415104. Epub 2011/03/19. eng.
46. Valenta J, Brodska H, Drabek T, Hendl J, Kazda A. High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2011 May;37(5):808-15. PubMed PMID: 21347869. Epub 2011/02/25. eng.
47. Alhazzani W, Jacobi J, Sindi A, Hartog C, Reinhart K, Kokkoris S, et al. The effect of selenium therapy on mortality in patients with sepsis syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CritCareMed*. 2013;41(6):1555-64.
48. Huang TS, Shyu YC, Chen HY, Lin LM, Lo CY, Yuan SS, et al. Effect of parenteral selenium supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(1):e54431. PubMed PMID: 23372722. Pubmed Central PMCID: PMC3555933. Epub 2013/02/02. eng.
49. Manzanares W, Dhaliwal R, Jiang X, Murch L, Heyland DK. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*. 2012;16(2):R66. PubMed PMID: 22534505. Pubmed Central PMCID: PMC3681395. Epub 2012/04/27. eng.
50. Avenell A, Noble DW, Barr J, Engelhardt T. Selenium supplementation for critically ill adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004 (4):CD003703. PubMed PMID: 15495061. Epub 2004/10/21. eng.
51. Forceville X. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock patients a placebo-controlled, randomized, double-blind, multi-center phase II study--selenium and sepsis. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 2007;21 Suppl 1:62-5. PubMed PMID: 18039501. Epub 2007/12/06. eng.
52. McDonald CI, Fung YL, Fraser JF. Antioxidant trace element reduction in an in vitro cardiopulmonary bypass circuit. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2012 May-Jun;58(3):217-22. PubMed PMID: 22460776. Epub 2012/03/31. eng.
53. Stoppe C, Spillner J, Rossaint R, Coburn M, Schalte G, Wildenhues A, et al. Selenium blood concentrations in patients undergoing elective cardiac surgery and receiving perioperative sodium selenite. *Nutrition*

- (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2013 Jan;29(1):158-65. PubMed PMID: 23010420. Epub 2012/09/27. eng.
54. Stevanovic A, Coburn M, Menon A, Rossaint R, Heyland D, Schalte G, et al. The importance of intraoperative selenium blood levels on organ dysfunction in patients undergoing off-pump cardiac surgery: a randomised controlled trial. *PloS one*. 2014;9(8):e104222. PubMed PMID: 25118980. Pubmed Central PMCID: PMC4132095. Epub 2014/08/15. eng.
 55. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the Performance of Prediction Models A Framework for Traditional and Novel Measures. *Epiemiology*. 2010;21(1):128-38.
 56. Gutierrez RG, Linhart JM, Pitblado JS. From the help desk: Local polynomial regression and Stata plugins. *The Stata Journal*. 2003;3(4):412-9.
 57. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644-55.
 58. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, Bacquer DD, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospitalmortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Critica Care*. 2006;10:R73.
 59. Koszta G, Sira G, Szatmári K, Farkas E, Szerafin T, Fülesdi B. Performance of EuroSCORE II in Hungary: A Single-centre Validation Study. *Heart Lung Circ*. 2014 Apr 19. PubMed PMID: 24845961. Epub 2014/05/23. Eng.
 60. Koszta G, Kacska Z, Szatmári K, Szerafin T, Fülesdi B. Lower whole blood selenium level is associated with higher operative risk and mortality following cardiac surgery. *Journal of anesthesia*. 2012 Dec; 26(6):812-21. PubMed PMID: 22847607. Epub 2012/08/01. eng.
 61. De Lorgeril M, Salen P. Selenium and antiooxidant defense as major mediators in the development of chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2006;11:13-7.
 62. Leiner T, Mikor A, Csomos A, Végh T, Fülesdi B, Németh M, et al. Hungarian perioperative selenium survey in patients with oesophageal cancer. *Critical Care*. 2009;13(Suppl 1):doi:10.1186/cc7312.

63. Kim YJ, Galindev O, Sei JH, Bae SM, Im H, Wen L, et al. Serum selenium level in healthy Koreans. *Biol Trace Elem Res.* 2009;131:103-9.
64. Safaralizadeh R, Kardar GA, Pourpak Z, Moin M, Zare A, Teimourian S. Serum concentration of selenium in healthy individuals living in Tehran. *Nutr J.* 2005;4:32.
65. Korunová V, Skodová Z, Dědina J, Valenta Z, Parizek J, Písa Z, et al. Serum selenium in adult Czechoslovak (central Bohemia) population. *Biol Trace Elem Res.* 1993;37:91-9.
66. Brown KM , Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutrition.* 2001;4:593-9.
67. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:391-402.
68. Burk RF. Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care.* 2002;5:75-9.



DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
PUBLIKÁCIÓK



Iktatószám: DEENKÉTK/258/2014.
Tételszám:
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Koszta György
Neptun kód: AL7KG8
MTMT azonosító: 10038450
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Koszta, G.**, Sira, G., Szatmári, K., Farkas, E., Szerafin, T., Fülesdi, B.: Performance of EuroSCORE II in Hungary: A Single-centre Validation Study.
Heart Lung. Circ. Epub ahead of print (2014)
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2014.04.005>
IF:1.172 (2013)
2. **Koszta, G.**, Kacska, Z., Szatmári, K., Szerafin, T., Fülesdi, B.: Lower whole blood selenium level is associated with higher operative risk and mortality following cardiac surgery.
J. Anesth. 26 (6), 812-821, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-012-1454-y>
IF:0.867





További Közlemények

3. **Kosztá G.**, Fülesdi B.: A szelén szerepe a cardiovascularis és intenzív kezelést igénylő betegségek létrejöttében és kezelésében.
Orv. Hetil. 154 (41), 1621-1627, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2013.29727>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 2,039

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 2,039

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2014.09.11.



8. Tárgyszavak

- szívsebészeti kockázatbecslés
- logisztikus EuroSCORE
- EuroSCORE II
- prognosztikai függvény
- prognosztikai függvények validálása
- oxidatív stressz
- teljes vér szelén koncentrációja
- a szelénhiány kardiovaszkuláris következményei
- az alacsony szelén vérszint , mint szívsebészeti rizikófaktor
- szelén pótlás

Keywords in English

- cardiac surgical risk stratification
- logistic EuroSCORE
- EuroSCORE II
- prognostic function
- validation of prognostic functions
- oxidative stress
- concentration of selenium in the whole blood
- cardiovascular consequences of selenium deficiency
- low selenium blood concentration as a cardiac surgical risk factor
- selenium supplementation

9. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek Dr. Fülesdi Bélának, aki értékes tanácsaival segítette a jelen értekezés alapjául szolgáló közlemények megírását és publikációját.

Köszönettel tartozom a Debreceni Egyetem Szívsebészeti Tanszéke minden dolgozójának, de különösen az aneszteziológiai munkacsoport tagjainak, akik a vizsgálatok lefolytatásához elengedhetetlenül szükséges precíz adminisztrációs tevékenységükkel lehetővé tették az adatok rendszerezett összegyűjtését.

Dr. Farkas Eszter és Dr. Per Arbrink a 2012/2013-as tanévben VI. éves orvostanhallgatók, jelenleg gyakorló orvos kollégák felbecsülhetetlen segítséget nyújtottak a több mint kétezer beteg kimeneteli és rizikófaktorokra vonatkozó adatainak statisztikai analízisre alkalmas formába hozásában.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Bársony Olga angol nyelvi lektornak a közlemények nyelvi ellenőrzéséért, ami a publikációs folyamatot nagymértékben felgyorsította.

Végül, de nem utolsó sorban hálás vagyok családomnak, amiért a napi klinikai feladataim végzéséhez szükséges nyugodt otthoni légkört minden körülmények között igyekeznek biztosítani.

10. Fűggelék