

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Monika Smaś - Suska

**„Multiorgan complications in adult patients
after Fontan procedure”**

**„Powikłania wielonarządowe u dorosłych chorych
po operacji Fontana”**

Praca doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Lidia Tomkiewicz-Pajak, prof. UJ

Miejsce realizacji pracy:

Klinika Chorób Serca i Naczyń z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru
Kardiologicznego Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II,
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Kierownik jednostki: prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec

Kraków, 2019 rok

*Składam serdeczne podziękowania
Pani dr hab. n. med. Lidii Tomkiewicz-Pająk, Prof. UJ
za pomoc przy wyborze tematu pracy doktorskiej,
promotorską opiekę i życzliwość
od początku mojej pracy w Klinice Chorób Serca i Naczyń*

*Dziękuję Kierownikowi Kliniki, Panu Prof. dr hab. Piotrowi Podolcowi
za umożliwienie wykonania pracy doktorskiej w Klinice i pomoc w jej realizacji*

*Dziękuję Przyjaciołom z Kliniki
za ogromną życzliwość i wspaniałą atmosferę współpracy*

*Pragnę również podziękować mojej Rodzinie:
Mężowi, Synkom, Moim Rodzicom i Siostram za wsparcie i wyrozumiałość*

Spis treści

1. Wprowadzenie	4
2. Wykaz skrótów	6
3. Wstęp	8
4. Cele pracy	12
5. Materiał i metody	13
6. Podsumowanie wyników i wnioski	15
7. Streszczenie pracy doktorskiej w języku polskim	22
8. Streszczenie pracy doktorskiej w języku angielskim	25
9. Piśmiennictwo	27
10. Artykuły stanowiące monotematyczny cykl publikacji	31
11. Opinia Komisji Bioetycznej	59
12. Oświadczenia współautorów prac	61

1. Wprowadzenie

Niniejsza rozprawa doktorska pt.: „**Powikłania wielonarządowe u dorosłych chorych po operacji Fontana**” powstała w oparciu o monotematyczny cykl trzech artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie PubMed oraz znajdujących się na liście Journal Citation Reports (Thomson Reuters, Clarivate Analytics).

Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską:

Tytuł publikacji	Punkty MNiSW	Impact factor
<i>„What determines the quality of life of adult patients after Fontan procedure?”</i> Smaś-Suska M, Dłużniewska N, Weryński P, Pająk J, Płazak W, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L.; <i>Cardiol J.</i> 2018;25(1):72-80. doi: 10.5603/CJ.a2017.0078	20	1.743
<i>„Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure”</i> Smaś-Suska M, Skubera M, Wilkosz T, Weryński P, Kołcz J, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L. <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2019 Mar 29;129(3):181-188. doi: 10.20452/pamw.4452.	70	2.882
<i>“Long-Term Effects of Percutaneous Fenestration Following the Fontan Procedure in Adult Patients with Congenital Univentricular Heart”</i> Smaś-Suska M, Róg B, Weryński P, Płazak W, Komar M, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L.; <i>Med Sci Monit.</i> 2018 May 26;24:3506-3513. doi: 10.12659/MSM.905786	20	1.98
Podsumowanie punktów	110	6.605

Rodzaj publikacji	Liczba	Impact Factor	Punktacja MNiSW
Prace włączone do rozprawy doktorskiej	3	6.605	110
Prace, które nie zostały włączone do rozprawy doktorskiej	16	3.082	111
Streszczenia zjazdowe	21		
Razem	40	9.687	221

2. Wykaz skrótów

ACR – wskaźnik albumina/kreatynina (*albumin/creatinine ratio*)

AFP – alfa fetoproteina (*alpha-fetoprotein*)

ALT – aminotransferaza alaninowa (*alanine transaminase*)

APRI – wskaźnik aminotransferaza asparaginianowa/płytki krwi (*aspartate transaminase to platelet ratio index*)

AST – aminotransferaza asparaginianowa (*aspartate transaminase*)

BP – dolegliwości bólowe (*bodily pain*)

BR – rezerwa oddechowa (*breathing reserve*)

CPET – test spiroergometryczny (*cardiopulmonary exercise testing*)

ECG – elektrokardiografia (*electrocardiogram*)

EF – frakcja wyrzutowa (*ejection fraction*)

ERV – zapasowa objętość wydechowa (*expiratory reserve volume*)

FA – fosfataza alkaliczna (*alkaline phosphatase*)

FALD – choroba wątroby związana z krążeniem Fontana (*Fontan-associated liver disease*)

FEV₁ - natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (*forced expiratory volume in 1 second*)

FIB-4 – indeks włóknienia-4 (*fibrosis-4 score*)

GRF - wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate*)

GGTP - gamma-glutamylotranspeptydaza (*gamma-glutamyltransferase*)

GH – ogólne poczucie zdrowia (*general health*)

HBs – zapalenie wątroby typu B (*hepatitis B*)

HCV – wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus*)

HR_{peak} – częstość akcji serca na szczycie wysiłku (*peak heart rate*)

HRR – rezerwa tętna (*heart rate reserve*)

INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (*International Normalized Ratio*)

MCS – wymiar mentalny jakości życia (*mental complex status*)

NYHA – New York Heart Association

PCS – wymiar fizyczny jakości życia (*physical complex status*)

PF – funkcjonowanie fizyczne (*physical functioning*)

PT – czas protrombinowy (*prothrombin time*)

QoL – jakość życia (*quality of life*)

RE – ograniczenie w pełnieniu ról z powodu problemów emocjonalnych (*role emotional*)

MH – zdrowie psychiczne (*mental health*)

RP – ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego (*role physical*)

RV – objętość zalegająca (*residual volume*)

RV%TLC – wskaźnik rozdęcia płuc (*residual volume to total lung capacity ratio*)

SF – funkcjonowanie społeczne (*social functioning*)

SF 36 – kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (*short Form-36 Health Survey*)

SVEF – frakcja wyrzutowa komory systemowej (*single ventricle ejection fraction*)

T – czas (*time*)

TLC – całkowita pojemność życiowa płuc (*total lung capacity*)

VC – pojemność życiowa (*vital capacity*)

VE – wentylacja minutowa (*minute ventilation, ventilator equivalent*)

VO_{2peak} – szczytowe zużycie tlenu (*peak oxygen uptake*)

VT – witalność (*vitality*)

VT – objętość oddechowa (*tidal volume*)

3. Wstęp

Operacja Fontana pozostaje od przeszło 40 lat preferowaną metodą leczenia operacyjnego dla większości pacjentów z wrodzoną wadą serca pod postacią serca jednokomorowego¹⁻³. Wada ta stanowi około 8% wrodzonych wad serca i obejmuje hemodynamiczną sytuację, w której występuje tylko jedna „czynnościowo” rozwinięta komora serca, druga zaś jest obecna w postaci szczątkowej lub też obie komory z powodu braku przegrody międzykomorowej stanowią wspólną jamę¹. Celem operacji Fontana jest przewrócenie równowagi pomiędzy krążeniem płucnym a systemowym i uzyskanie prawidłowego lub jak najbliższego prawidłowemu, utlenowania krwi. W wyniku wytworzonych w trakcie zabiegu połączeń napływ do tętnicy płucnej odbywa bezpośrednio z żył krążenia systemowego, bez udziału komory podpłucnej, zaś pojedyncza komora serca pompuje krew do aorty i krążenia systemowego. Z powodu braku pompy tłoczącej krew do płuc, układ krążenia staje się mniej wydolny hemodynamicznie^{2,4,5}. Obecnie szacuje się, że 20 – letnie przeżycie po operacji Fontana wynosi około 85%. Pomimo, iż wczesna śmiertelność po zabiegu jest niska (wynosi < 5% w aktualnych badaniach), a większość pacjentów po operacji Fontana czuje się dobrze w dzieciństwie i w okresie dorastania. W późniejszym okresie życia występują powikłania kliniczne prowadzące do postępującego pogorszenia wydolności wysiłkowej i niewydolności serca, sinicy, jak również przewlekłej niewydolności żylnych oraz istotnych zaburzeń rytmu serca, w tym typowej dla tej grupy pacjentów tachyarytmii nadkomorowych (szacuje się, że przed upływem 10 lat od operacji Fontana występują one u około 20% chorych)⁶. Do innych powikłań można zaliczyć powstawanie skrzeplin w przedsionku oraz tętnicy płucnej, rozwój płucnych malformacji tętniczo-żylnych, tętniczo – tętnicznych, żylnych – żylnych zarówno płucnych, jak i systemowo – płucnych². U dorosłych pacjentów po operacji Fontana dochodzi do znaczących, postępujących z czasem powikłań pozasercowych i rozwoju zaburzeń innych narządów wewnętrznych, co ma niekorzystny wpływ na przeżywalność pacjentów oraz ich jakość życia⁷. Do najważniejszych z nich należą wątroba, płuca i nerki. Jak dotąd najwięcej badań dotyczących pozasercowych powikłań u pacjentów po operacji Fontana poświęcono wątrobie^{2,8-11}, jednak ograniczone są one do niewielkich kohort pacjentów lub opierają się na populacji dzieci. Wskazują one na nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oraz obrazowych wątroby o różnym stopniu nasilenia^{8,12-17}. U pacjentów po operacji Fontana dochodzić może do przewlekłego zastoju krwi w wątrobie, stopniowego włóknienia oraz rozwoju marskości wątroby. Opisane są również przypadki wystąpienia raka

wątrobowokomórkowego^{1,16}. Jednakże znaczenie kliniczne i wpływ obserwowanych zmian strukturalnych wątroby na jej funkcję w dużej mierze pozostają nieznane. W literaturze wciąż dyskutowany jest bezpośredni czynnik sprawczy i mechanizm powstania zaburzeń w funkcjonowaniu wątroby specyficzny dla tej grupy pacjentów. Jako czynniki sprawcze wskazuje się na epizody hipoksji, obniżony rzut serca, podwyższone ośrodkowe ciśnienie żyłne, obecność zakrzepów naczyń wewnątrzwątrobowych, infekcje, czy też toksyczne działanie leków^{12,13,17,18}. Co niezwykle ważne, początkowy bezobjawowy charakter zaburzeń funkcji wątroby, przy prawidłowych poziomach klasycznych markerów funkcji wątroby używanych w codziennej praktyce klinicznej, może powodować opóźnienie w wykryciu rozwijającej się patologii narządu. W literaturze silnie podkreśla się konieczność przeprowadzania dalszych prospektywnych badań w tej populacji chorych, z komplementarną oceną funkcji wątroby, jak również poszukiwania nowych, nieinwazyjnych narzędzi diagnostycznych do lepszej oceny kondycji wątroby związanej z operacją Fontana (FALD, ang. Fontan-associated liver disease)^{5,19}.

W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest danych opisujących zmiany funkcji nerek u dorosłych chorych w odległym okresie obserwacji po zabiegu Fontana. Istnieją nieliczne prace opisujące występowanie zaburzeń w funkcji nerek u dzieci, brak jednak takich badań u osób dorosłych^{11,20,21}. Ponadto sam mechanizm stopniowego uszkodzenia nerek u chorych po operacji Fontana pozostaje niejasny. Jednym z mechanizmów, mogącym inicjować lub nasilać istniejącą już dysfunkcję nerek może być wzrost ośrodkowego ciśnienia żylnego obserwowany w tej grupie chorych^{11,21}. Wyniki przeprowadzonego przez Anne i wsp. badania²⁰ w grupie 21 pacjentów po operacji Fontana (wiek chorych 15.2+/-8.8 lat, czas od operacji przynajmniej 2 lata), wskazują, iż u 43% chorych stwierdzono nieprawidłowy wynik ACR (stosunek albuminy/kreatyniny w moczu), pomimo zachowanej funkcji skurczowej komory systemowej. Podwyższony poziom wskaźnika ACR korelował ze zwiększonym oporem tętnicy płucnej oraz ośrodkowym ciśnieniem żylnym. Wzrost ośrodkowego ciśnienia żylnego powoduje wzrost ciśnienia w tętnicy odprowadzającej w nerce, co z kolei skutkuje zmniejszeniem przepływu krwi w tętnicy doprowadzającej. Zwiększa się tym samym ciśnienie filtracji kłębuszkowej, co wywołuje mikroalbuminurię. Innym, możliwym mechanizmem pogorszenia funkcji nerek u chorych po operacji Fontana może być zmniejszenie rzutu serca oraz hipoperfuzja nerek. Dodatkowe znaczenie mogą mieć także: narażenie tej grupy chorych na czynniki nefrotoksyczne (np: niektóre leki) lub też sam zabieg operacyjny w przeszłości²⁰. Obecnie uznaje się, że upośledzona funkcja nerek u pacjentów z niewydolnością serca jest niezależnym czynnikiem złego rokowania. Co więcej, rokowanie

jest tym gorsze, im bardziej zaawansowana jest choroba nerek. Dlatego konieczne wydaje się przeprowadzenie szczegółowych badań w grupie chorych po operacji Fontana mających na celu zarówno wczesne wykrycie zaburzeń w funkcji nerek, jak i uzyskanie danych dotyczących charakteru postępującej patologii nerek.

Na podstawie dotychczasowych badań szacuje się, iż częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych po operacji Fontana waha się między 3 a 33%^{11,22-27}. Znanymi czynnikami ryzyka rozwoju powikłań zakrzepowo-zatorowych w tej grupie chorych są zaburzenia rytmu serca, zwolniony przepływ krwi żyłnej, sinica, uszkodzenie wątroby czy enteropatia wysiękowa, prowadząca do utraty białek biorących udział w procesie krzepnięcia krwi²²⁻²⁷. W dostępnym piśmiennictwie brak jest jednak dokładnych danych dotyczących zmian w układzie krzepnięcia u dorosłych chorych po operacji Fontana w odległym okresie obserwacji. W przeprowadzonej przez Tomkiewicz i wsp. analizie wykazano, że dorosłych pacjentów po operacji Fontana charakteryzowało zwiększenie aktywacji płytek, zwiększone powstawanie trombiny i zaburzenia w procesie fibrynolizy. Ponadto stwierdzono zmniejszenie stężenia wolnego białka S i uszkodzenie śródbłonna²². Niewiele jest danych dotyczących występowania powikłań zakrzepowo – zatorowych u bezobjawowych pacjentów po operacji Fontana. W przeprowadzonej przez Varma i wsp. analizie z wykorzystaniem scyntygrafii perfuzyjnej płuc oraz tomografii komputerowej stwierdzono wystąpienie „cichej” zatorowości płucnej aż u 17% chorych bezobjawowych^{23,28,29}. Wystąpienie zatorowości płucnej u chorych może prowadzić do zwiększenia naczyniowego oporu płucnego i w konsekwencji do groźnej w skutkach dysfunkcji krążenia Fontana. Konieczne jest zatem szczegółowa diagnostyka, mająca na celu wczesne wykrycie ewentualnych powikłań zakrzepowo- zatorowych, w tym zatorowości płucnej jak i zakrzepicy żył głębokich w tej grupie chorych.

Istnieje wiele badań, które wykazują, iż dorośli pacjenci z wrodzonymi wadami serca, w tym również po operacji Fontana, mają obniżoną tolerancję wysiłku w porównaniu ze zdrową populacją^{23,28,29}. Zmniejszone szczytowe zużycie tlenu u chorych po operacji Fontana, może być spowodowane nie tylko pogorszeniem funkcji komory systemowej, ale także zmniejszeniem przepływu płucnego, jak i zwiększeniem przestrzeni martwej płuc²⁸. Istnieją pojedyncze doniesienia, oparte na niewielkich populacjach chorych z krążeniem Fontana wskazujące na możliwość występowania zaburzeń wentylacji typu restrykcji^{11,23,30}. Obserwacje te potwierdziliśmy we własnych badaniach na grupie chorych będących pod opieką Poradni Wrodzonych Wad Serca³⁰, które wskazują, że chorzy po operacji Fontana rozwijają zaburzenia wentylacji typu restrykcji, a ponadto obserwuje się u nich zwiększenie

przeestrzeni martwej płuc. Zaburzenia wentylacji typu restrykcji u chorych mogą być spowodowane deformacjami klatki piersiowej, porażeniem nerwu przeponowego i nieprawidłową pracą mięśni oddechowych. W literaturze podkreśla się, iż przeprowadzone do tej pory badania dotyczące zaburzeń funkcji układu oddechowego u dorosłych chorych z wrodzonymi wadami serca, w tym u chorych po operacji Fontana, oparte są na niewielkich populacjach pacjentów, a ich prawdziwe rozpowszechnienie nadal pozostaje nieznanie. Konieczne wydaje się zatem przeprowadzenie dalszych badań dotyczących zaburzeń układu oddechowego u dorosłych chorych po operacji Fontana jak również oceniających skuteczność rehabilitacji oddechowej i ruchowej w tej grupie pacjentów.

Postęp kardiologii oraz kardiochirurgii dziecięcej spowodował znaczący wzrost liczby dorosłych chorych z wrodzonymi wadami serca po korekcjach i zabiegach chirurgicznych, w tym również po operacji Fontana. Aktualne doniesienia naukowe wyraźnie wykazują, iż w tej grupie chorych może dochodzić do istotnych powikłań zarówno sercowych, jak i pozasercowych, obejmujących życiowo ważne narządy, w tym wątrobę, nerki, czy płuca. Pomimo tego, badania oparte na populacji dorosłych chorych z krążeniem Fontana są nieliczne, a istniejące obejmują zwykle niewielkie populacje chorych. Z uwagi na ciągle zwiększającą się liczbę dorosłych chorych po zabiegu Fontana oraz niewielką ilość badań przedstawiających tę grupę pod kątem powikłań narządowych, konieczne było poszerzenie wiedzy na temat ich stanu klinicznego. Dotychczas nie przeprowadzono również oceny jakości życia pacjentów w odległej obserwacji po operacji Fontana w Polsce oraz nie zbadano wpływu istniejących powikłań narządowych na jakość ich życia.

Celem niniejszej pracy było poszerzenie wiedzy na temat stanu klinicznego dorosłych pacjentów po operacji Fontana w obszarze powikłań sercowych, jak również ze strony innych narządów w tym: wątroby, nerek, płuc oraz powikłań zakrzepowo – zatorowych. Co ważne badanie zostało wykonane na unikatowej w swojej liczebności w skali kraju grupie chorych znajdujących się pod opieką Poradni Wrodzonych Wad Serca Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie.

4. Cel badania

1. Ocena jakości życia dorosłych pacjentów po operacji Fontana oraz ocena wpływu odległych powikłań narządowych na jakość życia w tej grupy chorych.
2. Ocena powikłań hepatologicznych oraz ocena zależności pomiędzy danymi klinicznymi a sztywnością wątroby u dorosłych pacjentów z sercem jednokomorowym.
3. Ocena wpływu obecności fenestracji na występowanie powikłań narządowych sercowych, jak i pozasercowych, oraz na wydolność fizyczną u pacjentów po operacji Fontana.

5. Materiał i metody

Dobór grupy

Do badania włączono grupę 59 pacjentów z wrodzoną wadą serca – sercem jednokomorowym po przebytej operacji Fontana w dzieciństwie. Pacjenci znajdują się pod opieką Poradni Wrodzonych Wad Serca oraz byli hospitalizowani w Klinice Chorób Serca i Naczyń z Pododdziałem Intensywnego Nadzoru Kardiologicznego Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II w Krakowie. Grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy, dopasowani pod względem płci, wieku oraz BMI.

Wykonane badania

U każdego pacjenta zostały wykonane następujące badania:

1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe z uwzględnieniem analizy historii choroby, w tym: wieku, płci, BMI, wyjściowej wrodzonej wady serca, liczby przebytych operacji kardiologicznych, wieku operacji Fontana, wytworzonego typu zespolenia.
2. Badania laboratoryjne z krwi: morfologia, poziom NTproBNP, żelazo, poziom białka C-reaktywnego.
3. Badanie echokardiograficzne przezklatkowe wykonane aparatem VIVID 7 GE MEDICAL SYSTEM (nr urządzenia 1274, nr systemu PL1027US02) z oceną morfologii komory systemowej, funkcji skurczowej i rozkurczowej komory systemowej, oceną funkcji oraz stopnia niedomykalności zastawki przedsionkowo-komorowej, obecność fenestracji.
4. 12 – odprowadzeniowe EKG oraz 24 – godzinne monitorowanie EKG metodą Holtera z określeniem rodzaju rytmu serca, maksymalnej, minimalnej i średniej częstości rytmu, obecności pobudzeń komorowych, par, tripletów, bigemini, częstoskurczy nadkomorowych, pobudzeń nadkomorowych, pauz i bradykardii, celem oceny zaburzeń rytmu.
5. Badanie ergospirometryczne na bieżni ruchomej z uwzględnieniem szczytowego zużycia tlenu - VO_{2peak} , VE, VE/VCO_{2peak} , BR, T oraz saturacji spoczynkowej i na szczycie wysiłku, celem obiektywnej oceny wydolności fizycznej grupy badanej, z użyciem modyfikowanego protokołu Bruce'a (Reynolds Medical System, ZAN-600).
6. W zakresie diagnostyki hepatologicznej:
 - badania laboratoryjne: GGTP, AST, ALT, bilirubina całkowita, bilirubina pośrednia i bezpośrednia, INR, PT, proteinogram, AFP, FA, przeciwciała anty-HCV, antygen Hbs; ocena laboratoryjnych parametrów włóknienia: AST/ALT, APRI, FIB-4 i wskaźnik Forns.
 - badania obrazowe i czynnościowe: USG jamy brzusznej, SWE, USG Doppler układu wrotnego, badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego.

7. W zakresie diagnostyki nefrologicznej:

- badania laboratoryjne z surowicy: kreatynina, GFR, mocznik, kwas moczowy, cystatyna C
- badania laboratoryjne z moczu: albumina, kreatynina, wskaźnik ACR,

9. Do oceny funkcji układu oddechowego:

- saturacja spoczynkowa,
- bodypletyzmografia celem pomiaru TLC i jej składowych oraz oceny oporu dróg oddechowych.

10. Retrospektywna ocena powikłań zakrzepowo – zatorowych na podstawie wywiadu.

11. Ankieta jakości życia wypełniona przez pacjentów (nr licencji QM03-3795).

Analiza statystyczna

Do analizy zbieranych danych został wykorzystany pakiet statystyczny Statistica 10. Za istotne statystycznie przyjęto różnice z prawdopodobieństwem testowym $p < 0.05$. W analizie statystycznej zostały wykorzystane testy dopasowane do charakteru rozkładu i wariancji analizowanych zmiennych, jak również opis wzajemnych korelacji dla wybranych parametrów.

6. Podsumowanie wyników i wnioski

Artykuł numer 1: „*What determines the quality of life of adult patients after Fontan procedure?*”.

Przeprowadzona ponad 40 lat temu operacja Fontana przyczyniła się do znacznego wzrostu przeżywalności dzieci z najbardziej złożonymi wrodzonymi wadami serca – sercem hemodynamicznie jednokomorowym. Postęp w kardiochirurgii sprawia, iż obecnie prawie 85% pacjentów z SVH osiąga obecnie wiek dorosły⁶. Pomimo dobrych wyników leczenia operacyjnego u chorych po operacji Fontana, z biegiem lat może dochodzić u nich do rozwoju powikłań zarówno sercowych, jak i pozasercowych takich jak: zaburzenia rytmu, sinica, niewydolność serca, nadciśnienie płucne, dysfunkcja wątroby, enteropatia wysiękowa^{1,2,8,9,23,31–33}. Powikłania te mają wpływ nie tylko na częstość hospitalizacji, długość życia, ale również mogą wpływać na samoocenę jakości życia, w tym na stan emocjonalny, behawioralny i psychospołeczny. Dodatkowo jakość życia pacjentów oraz postrzeganie ich stanu zdrowia może mieć znaczący wpływ na wyniki leczenia^{7,34,35}.

Celem pierwszej pracy była ocena jakości życia dorosłych pacjentów po operacji Fontana oraz ocena wpływu powikłań narządowych: zaburzeń funkcji nerek, wątroby, układu oddechowego, zaburzeń hematologicznych i wydolności fizycznej na jakość życia w tej grupy chorych.

Porównując parametry laboratoryjne 40 - osobowej grupy pacjentów po operacji Fontana z 40 – osobową grupą kontrolną stwierdzono, iż chorzy po operacji Fontana mieli istotnie statystycznie wyższy poziom NT-proBNP ($p < 0.001$), wyższe parametry w zakresie układu czerwonokrwinkowego (RBC ($p < 0.001$), Hb ($p < 0.001$), HCT ($p < 0.001$), RDW ($p < 0.001$)), parametrów wątrobowych, w tym poziomu albuminy ($p = 0.005$) i ALT ($p = 0.006$) oraz nerkowych ((cystatyna C ($p = 0.001$))

Analizując jakość życia (QoL) pacjentów stwierdzono, iż chorzy z sercem jednokomorowym mają istotnie gorszą samoocenę QoL w obrębie większości domen ocenianych w kwestionariuszu: PF ($p < 0.001$), RP ($p < 0.001$), RE ($p = 0.009$), BP ($p = 0.034$), GH ($p < 0.001$), MCS ($p < 0.001$) oraz PCS ($p < 0.001$).

Analizując jakość życia w odniesieniu do zaburzeń narządowych stwierdzono istotną ujemną korelację pomiędzy poziomem albuminy, a samooceną PF ($r_s = 0.399$) oraz RP ($r_s = -0.374$), jak również między poziomem ALT a samooceną PF ($r_s = -0.374$) i GH ($r_s = -0.373$).

Analizując pozostałe parametry laboratoryjne wątrobowe jak i nerkowe, nie stwierdzono istotnych zależności w samoocenie QoL.

Ponadto w grupie chorych po operacji Fontana nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji pomiędzy poszczególnymi domenami opisującymi jakość życia a płcią, wiekiem chorych, wiekiem operacji, czasem jaki minął od operacji Fontana, typem zespolenia, typem komory systemowej, saturacją spoczynkową. Nie obserwowano również istotnych korelacji w odniesieniu do SVEF, stopnia niedomykalności zastawki przedsionkowo-komorowej. Analizując status socjalny nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy samooceną jakością życia a wykształceniem, zatrudnieniem oraz statusem cywilnym.

W badaniu wydolności fizycznej pacjentów na podstawie badania CPET, stwierdzono istotną zależność pomiędzy samooceną PF a HR_{peak} na szczycie wysiłku fizycznego ($r_s = 0.414$). Ponadto samoocena PF korelowała z parametrami wentylacji uzyskanymi w badaniu bodypletyzmo graficznym, w tym: FEV_1 ($r_s = 0.549$), VC ($r_s = 0.447$), VT ($r_s = 0.487$), ERV ($r_s = 0.501$) i RV%TLC ($r_s = -0.290$).

Przeprowadzona analiza wieloczynnikowa wykazała, iż: HR_{peak} ($\beta = 0.59$, $p = 0.002$) jest niezależnym predyktorem PF ($r^2 = 0.35$, $p = 0.02$), zaś poziom albuminy ($\beta = 0.47$, $p = 0.02$) jest niezależnym predyktorem RP ($r^2 = 0.22$, $p = 0.02$).

Na podstawie przeprowadzonej analizy wysunięto następujące wnioski:

- uszkodzenie wątroby, zaburzenia wentylacji oraz niewydolność chronotropowa podczas wysiłku fizycznego wpływają na samoocenę jakości życia dorosłych chorych po operacji Fontana,
- uszkodzenie wątroby oraz niewydolność chronotropowa podczas wysiłku fizycznego są głównymi czynnikami, które prowadzą do pogorszenia samooceny jakości życia i wymagają ścisłego monitorowania w odległej obserwacji,
- pacjenci po operacji Fontana wymagają wielospecjalistycznej opieki medycznej celem wczesnego wykrycia oraz leczenia odległych powikłań narządowych.

Artykuł numer 2: „*Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure*”.

Zaburzenia hemodynamiczne u chorych po operacji Fontana mogą prowadzić do patologii wątroby określanych jako choroba wątroby związana z krążeniem Fontana (z ang. Fontan-Associated Liver Disease, FALD) ^{18,43}. W ich wyniku może dochodzić do rozrostu guzkowego, marskości wątroby, a nawet raka wątrobowokomórkowego oraz związanego z tym wodobrzusza, żylaków przełyku, czy rozwoju encefalopatii ^{19,43-46}. Patomechanizm prowadzący do rozwoju FALD jest złożony i nie do końca poznany, a obraz mikroskopowy uzyskany z badań histopatologicznych różni się znacznie od obrazów np. w przewlekłym zapaleniu wątroby typu B lub C ⁴⁶. Pomimo, iż przeszczątkowa biopsja wątroby pozostaje złotym standardem w diagnozowaniu i ocenie włóknienia wątroby, wzrasta znaczenie testów nieinwazyjnych, w tym testów biochemicznych, SWE i elastografii rezonansu magnetycznego. Metody te cechuje wysoka czułość i swoistość w wykrywaniu i ocenie stopnia włóknienia wątroby u pacjentów z różnymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym FALD ^{19,44-50}.

Celem kolejnej pracy była ocena zaburzeń hepatologicznych, stopnia sztywności wątroby (ang. liver stiffness, LS) przy użyciu SWE u pacjentów z krążeniem Fontana w długoterminowej obserwacji oraz zbadanie związku między danymi klinicznymi a LS.

Badaniem objęto 59 pacjentów po zabiegu Fontana. Przeprowadzono badania kliniczne i testy laboratoryjne. W zależności od stadium LS w SWE pacjentów podzielono na 2 podgrupy: grupę 1, którą stanowili pacjenci z włóknieniem w stadium F1 i F2 (w korelacji z METAVIR) i grupę 2, do których przydzielono pacjentów z bardziej nasilonym włóknieniem (w korelacji z METAVIR F3 i F4). Ponadto oznaczono laboratoryjne wskaźniki włóknienia.

Wśród oznaczonych parametrów wątrobowych, najczęściej, gdyż aż u 80% pacjentów obserwowano podwyższony poziomy bilirubiny. U 68% pacjentów stwierdzono podwyższony poziom GGTP oraz małopłytkowość. U 18 pacjentów (42%) obserwowano podwyższony poziom INR. Obniżone poziomy białka całkowitego zaobserwowano u 12% pacjentów, a nieprawidłowy poziom albuminy u 8%. Enteropatię powodującą utratę białka obserwowano u 9 pacjentów (15%).

Mediana LS wynosiła 9,1 kPa (3,9–18,5 kPa). Pięciu pacjentów (9%) wykazało LS w stadium F1; 14 (26%), F2; 28 (52%), F3; i 7 (13%), F4. W grupie 2 obserwowano istotnie statystycznie wyższy poziom AST ($p = 0.01$), GGTP ($p = 0.01$) oraz niższy poziom PLT_s ($p =$

0.02) w porównaniu z grupą 1. W odniesieniu do innych powszechnie używanych w praktyce klinicznej parametrów wątrobowych, takich jak: ALT, FA, poziom całkowitej bilirubiny, AFP, poziom białka całkowitego i albuminy oraz parametrów hematologicznych (RBC, Hb, HCT), kreatyniny jak i NT-proBNP, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Porównując parametry włóknienia wątroby, w grupie 1 stwierdzono istotnie w statystycznie niższy poziom APRI ($p = 0.003$), wskaźnika FIB-4 ($p=0.002$) oraz wskaźnika Forns ($p = 0.048$) w porównaniu z grupą 2.

Analizując poziom włóknienia wątroby na podstawie wyniku badania SWE stwierdzono istotną statystycznie korelację pomiędzy LS a PLTs ($r_s = -0.33$), poziomem GGTP ($r_s = 0.37$) i AST ($r_s = 0.33$). Ponadto wyższy stopień LS korelował z wyższymi poziomem APRI ($r_s = 0.38$), wskaźnikiem FIB-4 ($r_s = 0.35$) i wskaźnikiem Forns ($r_s = 0.29$). W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji pomiędzy innymi parametrami klinicznymi, w tym: wiekiem, wiekiem pacjenta w czasie operacji, czasem jaki minął od operacji Fontana, typem komory systemowej, SVEF, stopniem niedomykalności zastawki przedsionkowo-komorowej oraz pozostałymi parametrami wątrobowymi a stopniem LS ocenianym w badaniu SWE.

Do oceny wpływu poszczególnych czynników na stopień włóknienia wątroby i małopłytkowość, która jest niekiedy pierwszym objawem marskości wątroby, zastosowano analizę kanoniczną. Istotny statystycznie model, obejmował wiek pacjenta w czasie operacji Fontana, czas jaki minął od zabiegu i SVEF. Analiza wykazała, że LS i trombocytopenia silnie korelowały z czasem po zabiegu Fontana (loading 0.797). Ponadto wyższy stopień LS i małopłytkowość były związane z wiekiem w trakcie operacji (loading -0.434) i SVEF (loading -0.49).

Na podstawie uzyskanych w analizie wyników stwierdzono, iż u dorosłych pacjentów w odległej obserwacji po operacji Fontana dochodzi do rozwoju zaburzeń czynności wątroby o złożonym i wieloczynnikowym patomechanizmie. Czas jaki minął od zabiegu, wiek operacji i frakcja wyrzutowa komory systemowej są silnie związane ze stopniem LS ocenianej w SWE. Ponadto badanie SWE, markery stopnia włóknienia wątroby oparte na parametrach biochemicznych i klinicznych, takie jak APRI, wskaźnik Forns i wskaźnik FIB-4, mogą być pomocne i wykorzystywane w ocenie stopnia nasilenia zwłóknienia wątroby u dorosłych pacjentów po operacji Fontana. Wymienione badania nieinwazyjne powinny być wykorzystywane podczas regularnego monitorowania czynności wątroby u pacjentów z sercem hemodynamicznie jednokomorowym w celu jak najszybszego zdiagnozowania FALD i rozpoczęcia wczesnego leczenia.

Artykuł numer 3: “Long-Term Effects of Percutaneous Fenestration Following the Fontan Procedure in Adult Patients with Congenital Univentricular Heart”.

W 1988 roku po raz pierwszy przeprowadzono modyfikację operacji Fontana, która polegała na wytworzeniu fenestracji, czyli okienka pomiędzy krążeniem płucnym a systemowym³⁶. Celem fenestracji było obniżenie ciśnienia w krążeniu Fontana oraz zwiększenie obciążenia wstępnego komory systemowej i zwiększenie rzutu serca³⁶. Obecność fenestracji pozwala na zabezpieczenie układu krążenia we wczesnym okresie pooperacyjnym, kiedy rzut serca jest znacznie obniżony, pozwala na skrócenie czasu wentylacji mechanicznej i zmniejsza częstość wysięku opłucnowego. Ponadto jak pokazują przeprowadzone dotychczas badania obecność fenestracji wpływa na zmniejszenie częstości plastycznego zapalenia oskrzeli, enteropatii wysiękowej oraz zaburzeń rytmu u chorych po operacji Fontana^{37,38}. Odbywa się to jednak kosztem zmniejszenia saturacji krwi w stopniu łagodnym do umiarkowanego^{39,40} oraz zwiększenia incydentów zakrzepowo-zatorowych³⁸. Obecnie niejasne są odległe efekty fenestracji u dorosłych pacjentów z krążeniem Fontana, a ewentualne wskazania do zabiegu zamknięcia fenestracji pozostają przedmiotem szerokiej dyskusji^{38,39,41,42}. Dane z piśmiennictwa są nieliczne i odnoszą się głównie do populacji pediatrycznych lub pojedynczych przypadków^{39,42}.

Celem pracy była ocena wpływu obecności fenestracji na występowanie powikłań narządowych sercowych i pozasercowych oraz na wydolność fizyczną u dorosłych pacjentów po operacji Fontana. Badaniem objęto 39 pacjentów po operacji Fontana (u 19 (49%) z nich była obecna fenestracja).

Uzyskane w badaniu wyniki wskazują, iż pacjenci bez obecnej fenestracją mieli istotnie statystycznie wyższy poziom NT-proBNP ($p = 0.04$), ALP ($p = 0.01$) i istotnie statystycznie wyższą częstość migotania przedsionków ($p = 0.04$) w obserwacji odległej. Natomiast wśród pacjentów z obecną fenestracją obserwowano istotnie statystycznie wyższe wartości SVEF ($p = 0.05$), VO_{2peak} na szczycie wysiłku fizycznego ($p = 0.05$), wartości HR_{peak} ($p = 0.006$) i HRR ($p = 0.02$) oraz VE ($p = 0.01$) ocenianych w CPET. Porównując pozostałe parametry: wentylacji, wydolności fizycznej, parametry nerkowe, hematologiczne, hepatologiczne oraz częstość występowania choroby zakrzepowo-zatorowej nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż dorośli pacjenci po operacji Fontana z obecną fenestracją w odległej obserwacji mają lepszą funkcję komory systemowej,

mniejsze zaburzenia czynności wątroby oraz lepszą wydolność fizyczną w porównaniu do pacjentów bez fenestracji. Ewentualne wskazania do zabiegu zamknięcia fenestracji u dorosłych pacjentów po operacji Fontana powinny być zatem rozpatrywane indywidualnie.

Wnioski:

1. Zaburzenia wentylacji, uszkodzenie wątroby oraz niewydolność chronotropowa podczas wysiłku fizycznego wpływają na samoocenę jakości życia dorosłych chorych po operacji Fontana.
2. U dorosłych pacjentów po zabiegu Fontana dochodzi do rozwoju zaburzeń czynności wątroby. Czas jaki minął od zabiegu, wiek operacji i SVEF są związane ze stopniem sztywności wątroby ocenianym w SWE. Badanie SWE oraz wskaźniki APRI, Forns, czy FIB - 4 mogą być pomocne w ocenie stopnia zwłóknienia wątroby w celu jak najwcześniejszego wykrycia powikłań wątrobowych.
3. Porównanie podgrup dorosłych chorych po operacji Fontana z obecną i bez czynnej fenestracji wykazało, iż pacjenci z czynną fenestracją mają lepszą kurczliwość SVEF, lepszą wydolność fizyczną i niższy poziom ALP. Ewentualne wskazania do zabiegu zamknięcia fenestracji u dorosłych pacjentów po operacji Fontana powinny być rozpatrywane indywidualnie.

7. Streszczenie pracy w języku polskim

Wstęp

Wprowadzenie ponad 40 lat temu operacji Fontana pozwoliło na zwiększenie przeżycia dzieci z najbardziej złożonymi wadami wrodzonymi wada serca – sercem jednokomorowym. Z powodu braku komory podpłucnej, układ krążenia staje się mniej wydolny hemodynamicznie^{2,3,8}. Chociaż wczesne wyniki leczenia wskazują, iż 20-letnie przeżycie pacjentów po operacji Fontana wynosi ok. 85%, z biegiem czasu, u dorosłych pacjentów może dochodzić do powikłań i uszkodzeń narządowych^{8,14,49,51,52}.

Cel

Celem pracy była ocena powikłań sercowych oraz pozasercowych w odległej obserwacji na unikatowej w skali kraju grupie dorosłych chorych po operacji Fontana, w tym ocena jakości życia dorosłych pacjentów po operacji Fontana oraz ocena wpływu odległych powikłań narządowych na jakość życia (Quality of Life, QoL) tej grupy chorych. Ponadto celem była ocena powikłań hepatologicznych oraz zależności pomiędzy danymi klinicznymi, a sztywnością wątroby u dorosłych pacjentów z sercem jednokomorowym. Dodatkowo oceniono wpływ obecności fenestracji na występowanie powikłań narządowych sercowych jak i pozasercowych, jak również na wydolność fizyczną u dorosłych pacjentów po operacji Fontana.

Metodyka

Do badania włączono 59 pacjentów z rozpoznaną wrodzoną wadą serca po operacji Fontana znajdujących się pod opieką Poradni Wad Wrodzonych KSS im. Jana Pawła II oraz hospitalizowanych w Klinice Chorób Serca i Naczyń KSS im. Jana Pawła II w Krakowie. Grupę kontrolną stanowili zdrowi, dobrani pod względem płci i wieku ochotnicy.

Ocenę powikłań narządowych i QoL przeprowadzono na podstawie wybranych badań czynnościowych, obrazowych i laboratoryjnych oraz kwestionariusza oceny jakości życia SF-36.

Wyniki

Dorośli pacjenci po operacji Fontana, w porównaniu z grupą kontrolną, mają istotnie gorszą samoocenę jakości życia z zakresie wszystkich domen ocenionych w kwestionariuszu SF-36. Samoocena PF istotnie korelowała z parametrami wentylacji uzyskanymi w badaniu

bodypletyzmo graficznym. Ponadto zaobserwowano zależność pomiędzy HR_{peak} w CPET, a samooceną PF ($r_s = 0.414$). Analizując parametry wątrobowe stwierdzono, iż poziom ALT istotnie korelował z PF ($r_s = -0.374$) i GH ($r_s = -0.373$), natomiast poziom albuminy korelował z zarówno PF jak i z RP ($r_s = 0.399$ and -0.374). Analiza wieloczynnikowa wskazała, na HR_{peak} w CPET ($\beta = 0.59$, $p = 0.002$) jako niezależnego predyktora PF ($r^2 = 0.35$, $p = 0.02$). Ponadto poziom albuminy ($\beta = 0.47$, $p = 0.02$) był predyktorem RP ($r^2 = 0.22$, $p = 0.02$).

W grupie 59 pacjentów po operacji Fontana, spośród oznaczonych parametrów wątrobowych, najczęściej obserwowano podwyższony poziomy bilirubiny, GGTP oraz małopłytkowość i podwyższony poziom INR. Enteropatię powodującą utratę białka obserwowano u 9 pacjentów (15%). W SWE mediana LS wyniosła 9,1 kPa (3,9–18,5 kPa). Pięciu pacjentów (9%) wykazało LS w stadium F1; 14 (26%), F2; 28 (52%), F3 i 7 (13%), F4. W grupie z bardziej nasilonym poziomem włóknienia (w korelacji z Metavir F3 i F4) obserwowano istotnie statystycznie niższy poziom PLT_s ($p = 0.02$), wyższy poziom AST ($p = 0.01$), GGTP ($p = 0.01$) oraz APRI ($p = 0.003$), wskaźnika FIB-4 ($p = 0.002$) i wskaźnika Forns ($p = 0.048$) w porównaniu z grupą z mniej nasilonym LS (w korekcji z Metavir F1, F2). W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji pomiędzy innymi parametrami klinicznymi, w tym: wiekiem, wiekiem operacji, czasem jaki minął od operacji Fontana, typem komory systemowej, SVEF, stopniem niedomykalności zastawki przedsionkowo-komorowej oraz pozostałymi parametrami wątrobowymi a stopniem LS ocenianym w badaniu SWE. Użyta do oceny wpływu poszczególnych czynników na stopień włóknienia wątroby i małopłytkowość, analiza korelacji kanonicznej wykazała, że LS i trombocytopenia silnie korelowały z czasem od operacji Fontana (loading 0.797). Ponadto wyższy stopień LS i małopłytkowość były związane z wiekiem w trakcie operacji (loading -0.434) i SVEF (loading -0.49).

Dorośli pacjenci po operacji Fontana bez fenestracji w porównaniu z pacjentami z wytworzoną, otwartą fenestracją mieli istotnie statystycznie wyższy poziom NT-proBNP ($p = 0.04$), ALP ($p = 0,01$) i istotnie większą częstość występowania migotania przedsionków ($p = 0.04$). Pacjenci z czynną fenestracją mieli istotnie wyższą SVEF ($p = 0.05$), większe HR_{peak} ($p = 0.006$), HRR ($p = 0.02$), VE ($p = 0.01$) i VO_{2peak} ($p = 0.05$) w CPET. Oceniając laboratoryjne parametry nerkowe i hematologiczne oraz parametry wentylacji, jak również częstość występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych nie wykazano istotnych różnic między grupami.

Wnioski

1. Zaburzenia wentylacji, uszkodzenie wątroby oraz niewydolność chronotropowa podczas wysiłku fizycznego wpływają na samoocenę jakości życia dorosłych chorych po operacji Fontana.
2. U dorosłych pacjentów po zabiegu Fontana dochodzi do rozwoju zaburzeń czynności wątroby. Czas jaki minął od zabiegu, wiek operacji i SVEF są związane ze stopniem LS ocenianym w SWE. Badanie SWE, wskaźniki APRI, Forns, czy FIB - 4 mogą być pomocne w ocenie stopnia zwłóknienia wątroby w celu jak najwcześniejszego wykrycia powikłań wątrobowych.
3. Porównanie podgrup dorosłych chorych po operacji Fontana z obecną i bez czynnej fenestracji wykazało, iż pacjenci z obecną czynną fenestracją mają lepszą kurczliwość SVEF, lepszą wydolność fizyczną i niższy poziom ALP. Ewentualne wskazania do zabiegu zamknięcia fenestracji u dorosłych pacjentów po operacji Fontana powinny być rozpatrywane indywidualnie.

8. Streszczenie pracy w języku angielskim

Introduction

The Fontan procedure, initially performed over 40 years ago, is used to repair the most complicated congenital heart diseases - univentricular hearts^{2,3,8}. Due to the lack of the sub-pulmonary ventricle, the circulatory system becomes haemodynamically less efficient. Although early treatment results indicate that 20-year survival of patients after Fontan surgery is about 85%, in the long term, patients experience extra-cardiac organ complications, which mechanisms still remain obscure^{8,14,49,51,52}.

Aim

The aim of the study was to assess cardiac and extra-cardiac complications in long-term follow-up in adult patients after Fontan surgery and to analyze the effect of organ complications on QoL. Special focus was applied to hepatic complications, especially liver stiffness (LS) in adult patients with single ventricle heart and the usefulness of its assessment by the SWE evaluation combined with personalized clinical data (including medical history as well as laboratory test results and echocardiographic parameters). Furthermore, the effects of fenestration on the occurrence of organ complications in patients after Fontan surgery was assessed.

Results

The QoL was significantly reduced in patients after Fontan procedure comparing to control subjects. The PF correlated with dynamic ventilatory parameters. Furthermore maximal HR at the peak of exercise which was related to PF ($r_s = 0.414$). Albumin level was associated with better PF and RP ($r_s = 0.399$ and 0.374 , respectively). PF and GH were negatively associated with ALT ($r_s = -0.374$ and -0.373 , respectively). To determine the relationship between self-perceived QoL and cardiopulmonary function test, ventilatory parameters as well as liver dysfunction, a stepwise regression analysis was performed with PF and RP as dependent variables. The multivariate model showed that maximal HR at the peak of CPET ($\beta = 0.59$, $p = 0.002$) was an independent predictor of physical functioning ($r^2 = 0.35$, $p = 0.02$). Additionally, serum albumin level ($\beta = 0.47$, $p = 0.02$) was an independent predictor of RP ($r^2 = 0.22$, $p = 0.02$).

The analysis of hepatic parameters among the group of 59 adult patient after Fontan procedure showed that the elevated bilirubin level, GGTP, thrombocytopenia and elevated

INR were most commonly observed. Enteropathy causing loss of protein was observed in 9 patients (15%). The median LS assessed in SWE was 9.1 kPa (3.9–18.5 kPa). Five patients (9%) demonstrated LS in stage F1; 14 (26%), F2; 28 (52%), F3; and 7 (13%), F4 in correlation to Metavir scale. In the subgroup of Fontan patients with more advanced LS (in correlation with Metavir F3 and F4) a significantly lower level of PLT_s ($p = 0.02$), higher level of AST ($p = 0.01$), GGTP ($p = 0.01$), APRI ($p = 0.003$), FIB-4 score ($p = 0.002$) and Forns index ($p = 0.048$) comparing to the subgroup with a F1 and F2 stages of fibrosis were observed. These observations highlight the diagnostic usefulness of a combination of non-invasive markers (SWE evaluation and laboratory tests) which can be encapsulated in several scores to routinely monitor liver status in these patients. Moreover, the analysis indicated that LS and thrombocytopenia were strongly related to time after the Fontan procedure, with a loading of 0.797. Increased LS and thrombocytopenia were associated with age at the Fontan procedure, with a loading of -0.434 , and SVEF, with a loading of -0.49 .

Next, we assessed the effect of fenestration on cardiac and extra-cardiac parameters in our adult Fontan group. We found that patients without opened fenestration had a significantly increased level of NT-proBNP ($p = 0.04$), ALP ($p = 0.01$) and a significant increase in frequency of atrial fibrillation ($p = 0.04$). Patients with opened fenestration had a significantly increased SVEF ($p = 0.05$), HR_{peak} ($p = 0.006$), HRR ($p = 0.02$), VE ($p = 0.01$) and VO_{2peak} ($p = 0.05$) during CPET. Renal, hematologic, and ventilatory parameters, and incidence of thromboembolism showed no significant differences between the groups.

Conclusions

1. Self-perceived QoL of patients after Fontan procedure was mostly related to chronotropic incompetence, ventilatory parameters and to liver impairment which is associated with protein-losing enteropathy. Liver impairment and chronotropic incompetence during exercise are the main factors that lead to a reduced QoL outcome
2. Adult patients after Fontan procedure develop liver dysfunction. Time from surgery, age at procedure and single ventricular ejection fraction are related to the degree of LS assessed by SWE. Importantly, SWE, APRI, Forns index, and FIB-4 score may help in the assessment of the degree of liver fibrosis.
3. In long-term follow-up, adult Fontan patients with fenestration have improved SVEF, lower NT-proBNP levels, reduced ALP level, reduced liver impairment and improved exercise capacity. Thus, the procedure of percutaneous fenestration closure should be considered on the basis of a careful individual patients assessment status.

9. Piśmiennictwo

1. Rychik J, Veldtman G, Rand E, et al. The Precarious State of the Liver After a Fontan Operation: Summary of a Multidisciplinary Symposium. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(7):1001-1012.
2. de Leval MR, Deanfield JE. Four decades of Fontan palliation. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(9):520-527.
3. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax.* 1971;26(3):240-248.
4. Pająk JW, Buczyński M, Stanek P, et al. Early results of aortic arch reconstruction and bilateral pulmonary artery banding: modification of the Norwood operation for treatment of hypoplastic left heart syndrome. *Kardiol Pol.* 2018;76(4):770-775.
5. Daniels CJ, Bradley EA, Landzberg MJ, et al. Fontan-Associated Liver Disease: Proceedings from the American College of Cardiology Stakeholders Meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(25):3173-3194.
6. Somerville J. Management of adults with congenital heart disease: an increasing problem. *Annu Rev Med.* 1997;48:283-293.
7. Moons P, Van Deyk K, De Geest S, Gewillig M, Budts W. Is the severity of congenital heart disease associated with the quality of life and perceived health of adult patients? *Heart.* 2005;91(9):1193-1198.
8. Rychik J, Goldberg DJ. Late consequences of the Fontan operation. *Circulation.* 2014;130(17):1525-1528.
9. Schumacher KR, Stringer KA, Donohue JE, et al. Fontan-associated protein-losing enteropathy and plastic bronchitis. *J Pediatr.* 2015;166(4):970-977.
10. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, Somerville J, Gewillig M. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(5):1063-1073.
11. Cohen SB, Ginde S, Bartz PJ, Earing MG. Extracardiac complications in adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2013;8(5):370-380.
12. Johnson JA, Cetta F, Graham RP, et al. Identifying predictors of hepatic disease in patients after the Fontan operation: a postmortem analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(1):140-145.
13. Kaulitz R, Haber P, Sturm E, Schäfer J, Hofbeck M. Serial evaluation of hepatic function profile after Fontan operation. *Herz.* 2014;39(1):98-104.
14. Goldberg DJ, Dodds K, Rychik J. Rare problems associated with the Fontan circulation. *Cardiol Young.* 2010;20 Suppl 3:113-119.
15. Babaoglu K, Binnetoglu FK, Aydoğan A, et al. Hepatic adenomatosis in a 7-year-old child treated earlier with a Fontan procedure. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(6):861-864.

16. Saliba T, Dorkhom S, O'Reilly EM, Ludwig E, Gansukh B, Abou-Alfa GK. Hepatocellular carcinoma in two patients with cardiac cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(7):889-891.
17. Ambrosy AP, Vaduganathan M, Huffman MD, et al. Clinical course and predictive value of liver function tests in patients hospitalized for worsening heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):302-311.
18. Rychik J, Goldberg D, Rand E, et al. End-organ consequences of the Fontan operation: liver fibrosis, protein-losing enteropathy and plastic bronchitis. *Cardiol Young*. 2013;23(6):831-840.
19. Lindsay I, Johnson J, Everitt MD, Hoffman J, Yetman AT. Impact of liver disease after the fontan operation. *Am J Cardiol*. 2015;115(2):249-252.
20. Anne P, Du W, Mattoo TK, Zilberman MV. Nephropathy in patients after Fontan palliation. *Int J Cardiol*. 2009;132(2):244-247.
21. Doty JM, Saggi BH, Sugerman HJ, et al. Effect of increased renal venous pressure on renal function. *J Trauma*. 1999;47(6):1000-1003.
22. Tomkiewicz-Pajak L, Hoffman P, Trojnarowska O, Lipczyńska M, Podolec P, Undas A. Abnormalities in blood coagulation, fibrinolysis, and platelet activation in adult patients after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147(4):1284-1290.
23. Tomkiewicz-Pajak L, Hoffman P, Trojnarowska O, et al. Long-term follow-up in adult patients after Fontan operations. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2013;4:357-363.
24. Varma C, Warr MR, Hendler AL, Paul NS, Webb GD, Therrien J. Prevalence of "silent" pulmonary emboli in adults after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2252-2258.
25. Balling G, Vogt M, Kaemmerer H, Eicken A, Meisner H, Hess J. Intracardiac thrombus formation after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119(4 Pt 1):745-752.
26. McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A, et al. Factors associated with thrombotic complications after the Fontan procedure: a secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(3):346-353. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.1023
27. Chaloupecký V, Svobodová I, Hadacová I, et al. Coagulation profile and liver function in 102 patients after total cavopulmonary connection at mid term follow up. *Heart*. 2005;91(1):73-79.
28. Diller G-P, Giardini A, Dimopoulos K, et al. Predictors of morbidity and mortality in contemporary Fontan patients: results from a multicenter study including cardiopulmonary exercise testing in 321 patients. *Eur Heart J*. 2010;31(24):3073-3083.

29. Zajac A, Tomkiewicz L, Podolec P, Tracz W, Malec E. Cardiorespiratory response to exercise in children after modified fontan operation. *Scand Cardiovasc J.* 2002;36(2):80-85.
30. Tomkiewicz-Pajak L, Olszowska M, Komnata K, et al. Lung function and exercise tolerance in adults after Fontan procedure. *Exp Clin Cardiol.* 2014;20(1):2606-2614.
31. Tomkiewicz-Pajak L, Podolec P, Drabik L, Pajak J, Kolcz J, Plazak W. Single ventricle function and exercise tolerance in adult patients after Fontan operation. *Acta Cardiol.* 2014;69(2):155-160.
32. Tomkiewicz-Pajak L, Hoffman P, Trojnarowska O, et al. Cardiac surgery Long-term follow-up in adult patients after Fontan operations. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2013;4:357-363.
33. Tomkiewicz-Pajak L, Plazak W, Kolcz J, et al. Iron deficiency and hematological changes in adult patients after Fontan operation. *J Cardiol.* 2014;64(5):384-389.
34. Marino BS, Tomlinson RS, Drotar D, et al. Quality-of-life concerns differ among patients, parents, and medical providers in children and adolescents with congenital and acquired heart disease. *Pediatrics.* 2009;123(4):e708-715.
35. Moons P. Patient-reported outcomes in congenital cardiac disease: are they as good as you think they are? *Cardiol Young.* 2010;20 Suppl 3:143-148.
36. Bridges ND, Lock JE, Castaneda AR. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation.* 1990;82(5):1681-1689.
37. Fiore AC, Tan C, Armbrecht E, et al. Comparison of fenestrated and nonfenestrated patients undergoing extracardiac Fontan. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(3):924-931; discussion 930-931.
38. Ono M, Boethig D, Goerler H, Lange M, Westhoff-Bleck M, Breyman T. Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation — effect of fenestration on late morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30(6):923-929.
39. Atz AM, Trivison TG, McCrindle BW, et al. Late status of Fontan patients with persistent surgical fenestration. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(24):2437-2443.
40. Grosse-Wortmann L, Dragulescu A, Drolet C, et al. Determinants and clinical significance of flow via the fenestration in the Fontan pathway: a multimodality study. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):811-817.
41. Kotani Y, Chetan D, Saedi A, et al. Persistent fenestration may be a marker for physiologic intolerance after Fontan completion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):2532-2538.
42. Goff DA, Blume ED, Gauvreau K, Mayer JE, Lock JE, Jenkins KJ. Clinical outcome of fenestrated Fontan patients after closure: the first 10 years. *Circulation.* 2000;102(17):2094-2099.

43. Pundi K, Pundi KN, Kamath PS, et al. Liver Disease in Patients After the Fontan Operation. *Am J Cardiol.* 2016;117(3):456-460.
44. Egbe A, Miranda WR, Connolly HM, et al. Temporal changes in liver stiffness after Fontan operation: Results of serial magnetic resonance elastography. *Int J Cardiol.* February 2018.
45. Evans WN, Acherman RJ, Ciccolo ML, et al. A composite noninvasive index correlates with liver fibrosis scores in post-Fontan patients: Preliminary findings. *Congenit Heart Dis.* December 2017.
46. Goldberg DJ, Surrey LF, Glatz AC, et al. Hepatic Fibrosis Is Universal Following Fontan Operation, and Severity is Associated With Time From Surgery: A Liver Biopsy and Hemodynamic Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5).
47. Elder RW, McCabe NM, Hebson C, et al. Features of portal hypertension are associated with major adverse events in Fontan patients: the VAST study. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3764-3769.
48. Lin C-S, Chang C-S, Yang S-S, Yeh H-Z, Lin C-W. Retrospective evaluation of serum markers APRI and AST/ALT for assessing liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B and C patients with hepatocellular carcinoma. *Intern Med.* 2008;47(7):569-575.
49. Kutty SS, Zhang M, Danford DA, et al. Hepatic stiffness in the bidirectional cavopulmonary circulation: The Liver Adult-Pediatric-Congenital-Heart-Disease Dysfunction Study group. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(3):678-684.
50. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002;36(4):986-992.
51. Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, et al. The Fontan circulation: who controls cardiac output? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010;10(3):428-433.
52. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE, et al. Long-Term Survival, Modes of Death, and Predictors of Mortality in Patients With Fontan Surgery. *Circulation.* 2008;117(1):85-92.

10. Artykuły stanowiące monotematyczny cykl publikacji

Artykuł nr 1: „*What determines the quality of life of adult patients after Fontan procedure?*” Smaś-Suska M, Dłużniewska N, Weryński P, Pająk J, Płazak W, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L.; *Cardiol J.* 2018;25(1):72-80.

What determines the quality of life of adult patients after Fontan procedure?

Monika Smaś-Suska¹, Natalia Dłużniewska¹, Piotr Weryński², Jacek Pająk³,
Wojciech Płazak¹, Maria Olszowska¹, Piotr Podolec¹, Lidia Tomkiewicz-Pająk¹

¹Department of Cardiac and Vascular Diseases, Institute of Cardiology,
Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

²Department of Pediatric Cardiology, Polish-American Institute of Pediatrics (PAIP),
Jagiellonian University, Medical College, Krakow, Poland

³Heart Surgery and General Pediatrics Surgery Department, Medical University of Warsaw, Poland

Abstract

Background: *Despite the low early mortality of Fontan procedures, Fontan patients are prone to various cardiac and extra-cardiac complications in the long term. This may influence patient perception of their health and outcome. The aim of the study was to assess the relationship of multi-organ complications and physical efficiency with self-reported health-related quality of life (QOL) in adult Fontan patients.*

Methods: *Quality of life was assessed with the Short Form-36 questionnaire. Laboratory tests were done together with echocardiography, plethysmography, and cardiopulmonary exercise test.*

Results: *The QOL was poorer in patients than in control subjects. The physical characteristics of patients correlated with dynamic ventilatory parameters, heart rate at the peak of exercise, alanine aminotransferase and albumin level.*

Conclusions: *Liver impairment and chronotropic incompetence during exercise are associated with poor QOL in patients after Fontan procedure. In these patient, hepatic, pulmonary and cardiac functions should be carefully monitored. (Cardiol J 2018; 25, 1: 72–80)*

Key words: adult Fontan patients, quality of life, SF-36, exercise tolerance, pulmonary function test, multiorgan complications

Introduction

The Fontan procedure, initially performed in 1971, is used to repair univentricular hearts [1]. Before 1971, less than 20% of children with cardiac malformations reached adulthood [2]. However, advances in cardiac surgery have considerably increased the life expectancy of univentricular patients. Nowadays, almost 85% of patients with congenital heart disease (CHD) reach adulthood [3]. It is predicted that 20 years from now, CHD will be seen more commonly in adult patients than in pediatric patients [4].

In spite of low early mortality after Fontan procedure, patients are prone to several complications in long term, including arrhythmias, thromboembolism, heart failure, pulmonary hypertension, cyanosis, liver dysfunction, protein-losing enteropathy, and restrictive lung diseases [5–10]. The occurrence of these complications and need for hospitalization influences the life expectancy and emotional, behavioral, and psychosocial condition of these patients. Additionally, the patients' quality of life (QOL) and perception of their health status also influence treatment outcomes [11, 12]. Therefore, patients' perceived physical and mental health should be taken

Address for correspondence: Lidia Tomkiewicz-Pająk, MD, PhD, Jagiellonian University Medical College, Institute of Cardiology, Department of Cardiac and Vascular Diseases, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, Poland, tel: +48 12 614 22 87, fax: +48 12 423 43 76, e-mail: ltom@wp.pl

Received: 29.11.2017

Accepted: 12.05.2017

into account to optimize treatment. There are only a few studies on patient QOL after Fontan procedure (Fontan patients) and non of them included patients with systemic complications [11–14, 40].

The aim of this study was to investigate the relationship between patient characteristics including: medical history, physical examination, hematologic, hepatic, and renal complications, physical efficiency, and pulmonary function on self-reported health-related QOL.

Methods

Study participants

Forty patients, older than 18 years, with Fontan operation, who were clinically stable in the 3 months prior to enrollment were included. Patients with any of the following were excluded: asthma, use of vasodilators for pulmonary hypertension, neoplasia, infection, inflammation, major trauma, pregnancy, diabetes, or alcohol abuse. Forty healthy volunteers, matched with patients by gender and age, were selected as controls.

Study protocol

Information on the following was recorded for each participant in the study: New York Heart Association (NYHA) functional class, vital signs, weight, height, type of cardiac malformation, history of cardiac operations, age at surgical repair, laboratory tests, echocardiography, oxygen saturation, body plethysmography, cardiopulmonary exercise test (CPET), and self-reported health-related QOL questionnaire.

The study protocol was approved by the local Ethics Committee. Each participant provided informed consent to participate in this study.

Laboratory investigations

The following laboratory tests were performed: red blood cell counts, hematocrit, hemoglobin, red blood cell distribution width, iron level, B-type natriuretic peptide, albumin level, alanine aminotransferase (ALT), creatinine level, and cystatin C.

Cardiopulmonary exercise test and echocardiography

Each participant underwent CPET with a modified Bruce protocol to evaluate exercise tolerance. The following parameters were recorded: time of exercise (T), heart rate (HR), blood pressure (BP), ventilatory equivalent (VE), maximum oxygen uptake (VO_{2max}), respiratory exchange ratio (RER), maximum ventilatory equivalent of oxygen

(VE/VO_2), maximum ventilatory equivalent of carbon dioxide (VE/VCO_2), breathing reserve (BR), and oxygen saturation. Maximum oxygen uptake (VO_{2max}) was defined as the highest value at peak workload in ml/kg/min and percentage of predicted value. Ventilatory anaerobic threshold (VAT) was measured by use of V-slope method. Oxygen pulse (pulse- O_2) was defined as the amount of oxygen consumed per systole. The ventilatory equivalent for oxygen (VE/VO_2) was defined as the amount of ventilation needed for uptake of a given amount of oxygen. The ventilatory equivalent for carbon dioxide was defined as the amount of ventilation needed for elimination of a given amount of carbon dioxide. The RER was calculated by dividing the VO_2 by VCO_2 . The HR reserve was calculated as the difference between peak and resting HR. The single ventricular ejection fraction (SVEF), valvular competence, and presence of fenestrations was noted and semi-quantified on echocardiography (Vivid 7 GE Medical System, USA).

Pulmonary function tests

Patients participating in the study underwent whole-body plethysmography. The American Thoracic Society/European Respiratory Society guidelines were followed for all lung functional measurements [15]. Pulmonary functions were expressed as absolute values and percentage of predicted values (%N) based on the age, sex, height, and race of participants. The following parameters were noted: total lung capacity (TLC), vital capacity (VC), forced expiratory volume in one second (FEV_1), forced vital capacity (FVC), tidal volume (TV), expiratory reserve volume (ERV), reserve volume (RV), peak expiratory flow (PEF); maximal expiratory flow (MEF), and total resistance (R_{tot}).

Quality of life assessment

Quality of life was assessed with the Short Form-36 questionnaire (license number: QM03-3795) [16]. It consists of 36 items divided into eight domains: physical functioning (PF), role-physical functioning (RP), bodily pain (BP), general health (GH), vitality (VT), social functioning (SF), role-emotional functioning (RE), and mental health (MH), which are created as the weighted sums of questions in their section. Then, a score between 0 and 100 is calculated for each domain on the assumption that each question carries equal weight. The physical (PCS) and mental (MCS) component summary is calculated as the average value of four clustered domains (PF+RP+BP+VT for PCS; SF+RE+MH+GH for MCS).

Table 1. Laboratory test results in Fontan patients and control.

Variable (normal value)	Fontan patients	Control	P
RBC ($3.7\text{--}5.1 \times 10^9/\mu\text{L}$)	5.52 ± 0.5	4.8 ± 0.4	< 0.001
Hematocrit (37–47%)	47.6 ± 4.4	42.1 ± 3	< 0.001
Hemoglobin (12–16 g/dL)	16.2 ± 1.8	14.2 ± 1.2	< 0.001
RDW (11.5–14.5%)	14.6 ± 2.5	12.8 ± 0.5	< 0.001
Ferrum (11–28 $\mu\text{mol/L}$)	17.2 ± 7.4	19.4 ± 6.4	< 0.224
BNP (< 125 pg/mL)	493.1 ± 725.2	41.2 ± 25.9	< 0.001
Albumin (32.4–52.8 g/L)	44.3 ± 6.4	48.5 ± 2.2	0.005
ALT (< 33 U/L)	28.5 ± 12	21 ± 6	0.006
Creatynin (40–88 $\mu\text{mol/L}$)	77.6 ± 18	78.3 ± 13	0.784
Cystatin C (0.56–0.9 mg/L)	1.0 ± 0.3	0.84 ± 0.12	0.001

RBC — red blood cells; RDW — red cell distribution width; BNP — B-type natriuretic peptide; ALT — alanine aminotransferase

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as frequency and percentage; continuous variables were expressed as mean and standard deviation. The conformity of continuous variables to the normal distribution was analyzed with the Shapiro-Wilk test. The χ^2 test, Mann-Whitney U test, Student's t-test, and Kruskal-Wallis test were performed where appropriate. Individual parameters were calculated by use of the Spearman rank test. The factors determining PF and RP were analyzed by the use of multiple logistic regression analyses. Statistical significance was set at p-value 0.05. Statistica version 10.0.1011.7 (StatSoft Inc., USA) was used to analyze data.

Results

Patients' characteristic and laboratory test results

Forty patients with Fontan procedure (mean age 26 ± 6 ; 40% female) were included in this study. Mean age of patients at time of the procedure was 4.8 ± 3.2 (2–14) years, and mean postoperative time was 20.5 ± 5.3 (14–31) years. Twenty five (62%) patients had right ventricular hypoplasia, 9 (23%) had pulmonary stenosis with transposition of the great arteries, 3 (8%) left ventricular hypoplasia, 2 (5%) had double inlet right ventricle, and 1 (2%) had a complete atrioventricular canal. In addition to Fontan operation, direct right atrium–pulmonary artery connection was made in 4 (10%) patients, and total cavopulmonary connection by means of intra-atrial lateral tunnel was made in the remaining patients. The single ventricle was on the left in 37 (93%) patients and on the right in 3 (7%) patients. Fenestration was seen in 20 (50%)

patients. At the last follow-up, 9 (22%) patients were in NYHA class I, 28 (70%) were in NYHA class II, and 3 (8%) were in NYHA class III. Mean oxygen saturation, measured by pulse oximetry, was $89.1 \pm 6.5\%$. The laboratory test results of participants are given in Table 1. Analyzing a sociodemographic status of Fontan patients, most of them (89%) were unmarried, 26% had a university diploma and 54% had a secondary school degree. Only 34% of patients were employed, 49% were unemployed, and 17% were studying.

Echocardiography and exercise performance

Patient mean ejection fraction was $51.5 \pm 7.1\%$. Atrioventricular regurgitation was mild in 18 (45%) patients, moderate in 11 (28%) patients, and severe in 3 (7%) patients. As seen in Table 2, CPET showed significant differences between Fontan patients and controls in T, HR, maximal VO_2 , VE, VE/VO_2 , VE/VCO_2 , BR, and RER.

Pulmonary function testing

Results of the pulmonary function tests are shown in Table 2. Restrictive lung dysfunction was seen in 61% of Fontan patients: 62% had mild, 32% had moderate, and 6% had medium-severe dysfunction. There were significant differences between Fontan patients and controls in dynamic ventilator parameters including: TLC (4.8 ± 1.3 vs. 5.74 ± 0.9 L; $p = 0.01$), FEV_1 (3 ± 1 vs. 3.7 ± 0.7 L; $p = 0.01$), FEV_1/FVC (88.4 ± 5.9 vs. $103.2 \pm 8.4\%$; $p < 0.001$), VC (3.5 ± 1.2 vs. 4.3 ± 0.9 L; $p = 0.025$), FVC (3.4 ± 1.2 vs. 4.3 ± 0.8 L; $p = 0.02$), ERV (1.1 ± 0.6 vs. 1.5 ± 0.4 L; $p = 0.04$), and R_{tot} (0.5 ± 0.2 vs. 0.3 ± 0.09 kPa/(l/s); $p = 0.007$).

Table 2. Cardiopulmonary exercise test (CPET) and pulmonary function test results in Fontan patients and control.

Parameter	Fontan patients	Control	P
CPET			
T [min:s]	14:33 ± 02:43	16:52 ± 02:44	< 0.001
Heart rate [bpm]	151.2 ± 26.5	178.4 ± 22.3	< 0.001
Maximum VO ₂ [mL/kg/min]	22.9 ± 7.1	48.8 ± 7.5	< 0.001
VE [L/min]	54.4 ± 18.1	112.4 ± 28.2	< 0.001
VE/VO ₂	33.1 ± 5.8	29 ± 3.9	0.001
VE/VCO ₂	31.6 ± 3.7	26.6 ± 3.1	< 0.001
BR [L/min]	75 ± 19.4	41.4 ± 17.2	< 0.001
RER	1.05 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.04
Pulmonary function test			
TLC [L]	4.8 ± 1.3	5.74 ± 0.9	0.01
TLC [%N]	77.7 ± 11.8	98.5 ± 6.8	< 0.001
FEV ₁ [L]	3.0 ± 1	3.7 ± 0.7	0.01
FEV ₁ [%N]	76.9 ± 18.2	103.2 ± 8.3	< 0.001
VC [L]	3.5 ± 1.2	4.3 ± 0.9	0.025
VC [%N]	72.1 ± 19.1	98.9 ± 9.1	< 0.001
FVC [L]	3.4 ± 1.2	4.3 ± 0.8	0.02
FVC [%N]	74.4 ± 16.9	100.1 ± 8.6	< 0.001
FEV ₁ %VC [%]	88.4 ± 6.0	87.8 ± 5	0.25
FEV ₁ %VC [%N]	104.2 ± 7.4	105.6 ± 5.7	0.30
FEV ₁ %FVC [%]	88.4 ± 5.9	103.2 ± 8.4	< 0.001
FEV ₁ %FVC [%N]	103.6 ± 7.7	102.9 ± 5.8	0.92
TV [L]	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.98
TV [%N]	177 ± 75.1	177 ± 79.1	0.98
ERV [L]	1.1 ± 0.6	1.5 ± 0.4	0.04
ERV [%N]	75.8 ± 32.6	109.7 ± 26	0.004
RV [L]	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.2	0.06
RV [%N]	85.9 ± 18.3	93.5 ± 12.1	0.08
RV/TLC	28.7 ± 7.6	25 ± 4.1	0.41
RV/TLC [%N]	111.2 ± 29.6	93.5 ± 13	0.06
R _{tot} [kPa/(l/s)]	0.5 ± 0.2	0.3 ± 0.09	0.007
R _{tot} [%N]	159 ± 71.3	102.7 ± 29	0.004

T — exercise time; VO₂ — oxygen uptake; VE — ventilatory equivalent; VCO₂ — CO₂ production; BR — breath reserve; RER — respiratory exchange ratio; TLC — total life capacity; FEV₁ — forced expiratory volume in 1 s; VC — vital capacity; FVC — forced vital capacity; TV — tidal volume; ERV — expiratory reserve volume; RV — reserve volume; R_{tot} — total resistance

Quality of life

The perceived physical and mental domains of health were significantly different between Fontan patients and controls (Table 3). There were no differences between men and women in either group. PF, RP, BP, GH, and RE were significantly different in Fontan patients compared with controls. PCS and MCS were significantly lower in patients than in controls. There was no relationship of patient QOL with any of the following: age, age at Fontan

operation, time since surgery, type of operation, presence of fenestration, type of systemic ventricle (left or right), and oxygen saturation at rest. Additionally, echocardiographic data, including SVEF and atrioventricular regurgitation, and laboratory test results (other than those described below) did not correlate with QOL scores.

The relationship between hepatic dysfunction and QOL was assessed after stratification of patients based on liver tests. Serum albumin levels

Table 3. Mann-Whitney U test (χ^2 test for gender) results for the Short Form-36 questionnaire in Fontan patients and controls.

	Fontan patients	Controls	P
Age [years]	25.3 ± 6.0	26.7 ± 3.2	0.518
Gender — male	24 (60%)	20 (50%)	0.368
Physical functioning	68.8 ± 24.3	97 ± 4.6	< 0.001
Role physical	68.7 ± 38	93.7 ± 16.5	< 0.001
Bodily pain	71.7 ± 25.7	82.9 ± 20.2	0.034
General health	45.1 ± 23	78.2 ± 15	< 0.001
Vitality	58.9 ± 18.9	63.9 ± 14.8	0.177
Social functioning	80.6 ± 21.6	86.4 ± 16.4	0.069
Role emotional	74 ± 40	94.2 ± 18.3	0.009
Mental health	70 ± 19.1	73.3 ± 15.7	0.494
Mental complex status	67.4 ± 20.8	83.4 ± 11.6	< 0.001
Physical complex status	67 ± 20.5	84.4 ± 10.9	< 0.001

Table 4. Correlation test results for Short Form-36 questionnaire.

Variable	PF	RP	GH	PCS	MCS
CPET					
T	0.269	0.359	0.130	0.257	0.307
HR	0.414	0.271	0.208	0.033	0.249
VO ₂	0.064	0.131	0.021	0.044	0.140
Pulmonary function test					
FEV ₁	0.453	0.187	-0.004	0.026	0.087
FEV ₁ [%N]	0.549	0.332	0.220	0.158	0.259
VC	0.378	0.160	-0.030	-0.013	0.041
VC [%N]	0.447	0.279	0.140	0.084	0.174
FVC	0.371	0.135	-0.041	-0.042	0.031
FVC [%N]	0.513	0.305	0.183	0.099	0.220
VT	0.425	0.389	0.277	0.393	0.356
VT [%N]	0.487	0.412	0.325	0.393	0.474
ERV	0.452	0.212	0.093	-0.062	0.186
ERV [%N]	0.501	0.296	0.240	0.058	0.323
RV%TLC	-0.343	-0.467	0.214	0.266	0.026
RV%TLC [%N]	-0.290	-0.076	0.222	0.259	-0.012

CPET — cardiopulmonary exercise test; T — exercise time; VO₂ — oxygen uptake; FEV₁ — forced expiratory volume in 1 s; VC — vital capacity; FVC — forced vital capacity; VT — vitality; ERV — expiratory reserve volume; RV — reserve volume; TLC — total life capacity; PF — physical functioning; RP — role physical; GH — general health; PCS — physical complex status; MCS — mental complex status

were associated with better PF and RP ($r_s = 0.399$ and 0.374 , respectively). PF and GH were negatively associated with ALT ($r_s = -0.374$ and -0.373 , respectively). QOL scores were not significantly associated with serum creatinine or cystatin C.

None of the CPET variables was correlated with QOL scores with the exception of maximal

HR at the peak of exercise which was related to PF ($r_s = 0.414$) (Table 4). There was no relation between QOL scores, including the PCS, and VO_{2max}. There was no correlation between PF and TLC, in spite of a reduced TLC in 61% of patients (Table 4). However, PF was related to dynamic lung volumes, including FEV₁ ($r_s = 0.45$), FEV₁ (%N)

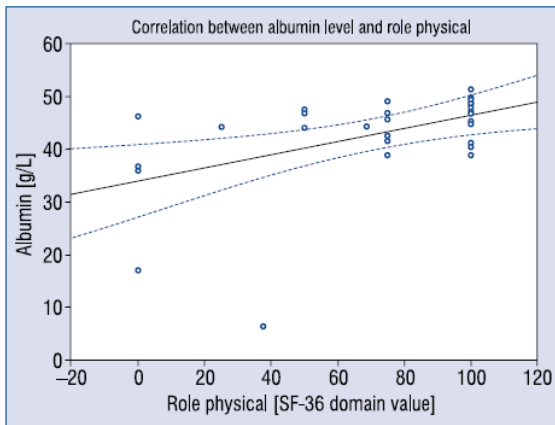


Figure 1. Correlation between heart rate level and physical functioning in Fontan patients. Blue dotted line indicates 95% confidence interval.

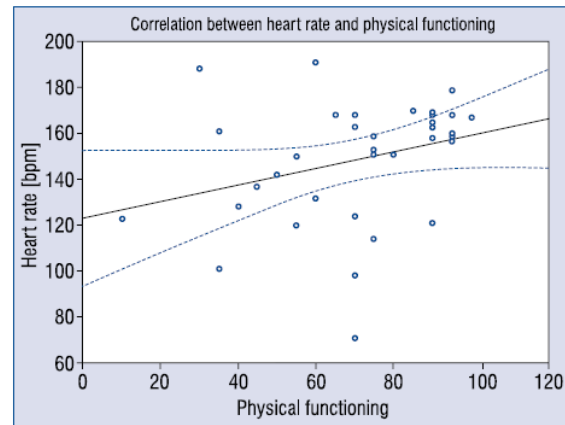


Figure 2. Correlation between albumin level and role physical in Fontan patients. Blue dotted line indicates the 95% confidence interval.

($r_s = 0.55$), VC (%N) ($r_s = 0.45$), FVC (%N) ($r_s = 0.51$), VC (%N) ($r_s = 0.447$), VT ($r_s = 0.42$), VT (%N) ($r_s = 0.49$), PEF ($r_s = 0.42$), PEF (%N) ($r_s = 0.53$), ERV ($r_s = 0.45$), and ERV (%N) ($r_s = 0.5$). PF also was significantly correlated with lung distension ratio ($r_s = -0.34$). RP was related to VT (%N) ($r_s = 0.412$), which influences the GH and PCS. Employment and social status, marital status, and level of education did not influence the perceived health-related QOL.

To determine the relationship between self-perceived QOL and cardiopulmonary function test, ventilatory parameters and liver dysfunction, a stepwise regression analysis was performed with PF and RP as dependent variables. The multivariate model showed that maximal HR at the peak of CPET ($\beta = 0.59$, $p = 0.002$) was an independent predictor of physical functioning ($r^2 = 0.35$, $p = 0.02$) (Fig. 1). Additionally, serum albumin level ($\beta = 0.47$, $p = 0.02$) was an independent predictor of RP ($r^2 = 0.22$, $p = 0.02$) (Fig. 2).

Discussion

Self-perceived QOL, in addition to long-term morbidity, is an important outcome in patients with a single ventricle. Patients with well-controlled CHD (adult and children) were reported to have QOL comparable to that in healthy individuals [17]. However, the QOL in complex or cyanotic CHD is reportedly poor [18], it was also found that patient subjective QOL assessment was corroborated by objective laboratory and imaging results.

Underlined physical functioning was positively correlated with maximal HR at the peak of exercise. Maximal HR at the peak of exercise was an independent predictor of PF. Recent data show that physical activity in patients with Fontan physiology is limited by an increased ventricular preload and inadequate cardiac output [19]. In healthy persons, cardiac output at rest depends on HR, contractility, afterload, and preload. Exercise increases the cardiac output up to 5-fold or more due to the augmentation of the above components. In Fontan circulation, the lack of a pulmonary pump reduces the return from pulmonary circulation [20]. As a result, preload reserve of the systemic ventricle is reduced or absent. Cardiac output in Fontan circulation at rest is 70% of cardiac output of the biventricular heart [21]. Additionally, chronotropic incompetence occurs during exercise in patients with Fontan circulation [20], with an HR consistently lower than in normal subjects. This situation is due to abnormal reflex control of HR and adrenergic dysfunction [20, 22]. Heart rate plays an important role in determining the cardiac output in Fontan circulation during exercise [19, 20], when autonomic dysfunction of the sinus node leads to a relatively low HR [23]. Physical functioning, including vigorous activities like running, lifting heavy objects, or strenuous sports, and mild activities like bending, kneeling, lifting, or carrying groceries, depends on maximal HR reached at the peak of exercise. In this study, a lower peak HR was associated with worse general health and role physical. Recent studies show that Fontan patients with severely impaired SVEF have decreased

cardiac output, whereas patients with moderately impaired SVEF have normal cardiac output [19]. The mean SVEF of patients was $51.5 \pm 7\%$, and SVEF and PF were not correlated.

Self-perceived PF was related to dynamic ventilatory parameters on body plethysmography. Data on respiratory dysfunction in adult Fontan patients are limited. Some studies show that Fontan patients may develop a restrictive lung disease [23–25] due to weak respiratory muscles, restrictive thoracic cage, or paralysis of the diaphragm after surgery. Previous studies have shown reduced ventilator parameters such as: TLC, FEV₁, VC, FVC, PEF, MEF₂₅, MEF₅₀, and MEF₇₅ in Fontan patients compared with those functions in healthy controls and predicted values [26]. Reduced dynamic lung volumes, which depend on respiratory muscle strength, influence the self-perceived physical functioning of patients. Respiratory muscle strength can be improved with therapeutic intervention and pulmonary rehabilitation. The impact of pulmonary rehabilitation on QOL has not been studied. Several studies report increased respiratory muscle strength and exercise capacity with resistance training in adults with Fontan circulation [27–31]. Even though exercise training is well-established as a non-pharmacologic therapy in cardiac patients, its impact on self-perceived physical functioning remains insufficiently clear in patients after CHD surgery.

In this study, PF was associated with liver impairment. Hepatic complications may develop in patients with Fontan circulation, including cholestasis, fibrosis, hepatomegaly, and cirrhosis [32]. There are limited data on QOL of patients who have liver diseases, especially end-stage liver disease, with or without cardiac disease [33–36]. This study evaluated the QOL of Fontan patients with liver dysfunction. It was found that self-perceived physical function and general health were related to ALT levels. Patients with increased ALT levels had worse physical functioning, role physical, general health and physical complex status compared with those values in patients with normal ALT levels.

Role physical component was defined as problems with work or other daily activities as a result of physical health. In the present study, role physical correlated with tidal volume measured on body plethysmography and serum albumin levels. Serum albumin level was also an independent predictor of role physical. Six percent of patients had low serum albumin levels. Protein-losing enteropathy is a rare complication of Fontan circulation with very poor diagnosis [37, 38].

Although only the role emotional domain of the Short Form-36 questionnaire was reduced in this study, the mental complex status and physical complex status were also significantly lower than in controls. This finding contrasts with that of a previous study in which the mental status of the patients was normal [13, 39]. Bordin et al. [40] concluded that Fontan patients are aware of, tolerate, and accept their physical limits, and their mental condition is influenced by their functional status only when it prevents daily life activities. The differences in these results can be explained by taking into account the NYHA class; in this study, 70% of patients were in NYHA class II and 7.5% were in NYHA class III. Therefore, severity of the disease does not influence the perceived QOL unless it interferes with the daily activities. Psychological analysis of patients may be used to explore these mental differences and ascribe a cause to limitation in daily activities. Most patients in this study had a high school diploma, and almost a quarter had a university degree. There was a high rate of unemployment (almost 50%), which is almost 5 times higher than in the general Polish population. These findings are in line with the results of a previous study [40]. Physical limitations are responsible for the inability of these patients to work; thus they may require additional social assistance. The social status of patients and their relatively young age probably explain why only 11% were married or had a partner.

Limitations of the study

The following limitations of this study are acknowledged. First, the sample size was small and heterogeneous in initial diagnoses and type of Fontan surgery. Second, the QOL was assessed by only a single standardized questionnaire, Short Form-36. Third, the liver function was assessed indirectly by commonly used markers, not by quantitative measures.

Conclusions

The study results indicate, that self-perceived QOL and physical status of patients who underwent Fontan procedure was mostly related to incompetence during exercise (as illustrated by the dynamic parameters of ventilation and maximal HR in response to physical fatigue) and to liver impairment associated with protein-losing enteropathy. Adult Fontan patients are a special, heterogeneous group requiring careful multidisciplinary and subjective assessment of their QOL.

Liver impairment and chronotropic incompetence during exercise are main factors that lead to worsening of the QOL, and should be monitored in long-term follow-up.

Funding: The study was funded by Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland.

Conflict of interest: None declared

References

- Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971; 26(3): 240–243, indexed in Pubmed: 5089489.
- Loup O, von Weissenfluh C, Gahl B, et al. Quality of life of grown-up congenital heart disease patients after congenital cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 36(1): 105–111; discussion 111, doi: 10.1016/j.ejcts.2009.03.023, indexed in Pubmed: 19442530.
- Somerville J. Management of adults with congenital heart disease: an increasing problem. *Annu Rev Med*. 1997; 48: 283–293, doi: 10.1146/annurev.med.48.1.283, indexed in Pubmed: 9046962.
- Webb GD. Care of adults with congenital heart disease: a challenge for the new millennium. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 49(1): 30–34, doi: 10.1055/s-2001-9918, indexed in Pubmed: 11243519.
- Rychik J, Goldberg DJ. Late consequences of the Fontan operation. *Circulation*. 2014; 130(17): 1525–1528, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.005341, indexed in Pubmed: 25332280.
- de Leval MR, Deanfield JE. Four decades of Fontan palliation. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7(9): 520–527, doi: 10.1038/nrcardio.2010.99, indexed in Pubmed: 20585329.
- Schumacher KR, Stringer KA, Donohue JE, et al. Fontan-associated protein-losing enteropathy and plastic bronchitis. *J Pediatr*. 2015; 166(4): 970–977, doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.068, indexed in Pubmed: 25661406.
- Tomkiewicz-Pajak L, Hoffman P, Trojnarowska O, et al. Cardiac surgery Long-term follow-up in adult patients after Fontan operations. *Pol J Cardio-Thorac Surg*. 2013; 4: 357–363, doi: 10.5114/kitp.2013.39737.
- Tomkiewicz-Pajak L, Lelakowski J, Pajak J, et al. Ablation of arrhythmias in adult patients after Fontan operation. *Pol Arch Med Wewn*. 2013; 123(12): 723–725, indexed in Pubmed: 24185278.
- Dluzniewska N, Knap K, Tomkiewicz-Pajak L, et al. Cardiopulmonary exercise tests in rare cardiovascular heart diseases. *J Rare Cardiovasc Dis*. 2015; 2(5), doi: 10.20418/jrcd.vol2no5.190.
- Marino BS, Tomlinson RS, Drotar D, et al. Quality-of-life concerns differ among patients, parents, and medical providers in children and adolescents with congenital and acquired heart disease. *Pediatrics*. 2009; 123(4): e708–e715, doi: 10.1542/peds.2008-2572, indexed in Pubmed: 19307270.
- Moons P, Van Deyk K, De Geest S, et al. Is the severity of congenital heart disease associated with the quality of life and perceived health of adult patients? *Heart*. 2005; 91(9): 1193–1198, doi: 10.1136/hrt.2004.042234, indexed in Pubmed: 16103557.
- Bordin G, Padalino MA, Perentaler S, et al. Clinical profile and quality of life of adult patients after the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol*. 2015; 36(6): 1261–1269, doi: 10.1007/s00246-015-1156-y, indexed in Pubmed: 25828147.
- Moons P. Patient-reported outcomes in congenital cardiac disease: are they as good as you think they are? *Cardiol Young*. 2010; 20 (Suppl 3): 143–148, doi: 10.1017/S1047951110001216, indexed in Pubmed: 21087572.
- Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005; 26(3): 511–522, doi: 10.1183/09031936.05.00035005, indexed in Pubmed: 16135736.
- Tylka J, Piotrowicz R. [Quality of life questionnaire SF-36 – Polish version]. *Kardiol Pol*. 2009; 67(10): 1166–1169, indexed in Pubmed: 20209678.
- Drakouli M, Petsios K, Giannakopoulou M, et al. Determinants of quality of life in children and adolescents with CHD: a systematic review. *Cardiol Young*. 2015; 25(6): 1027–1036, doi: 10.1017/S1047951115000086, indexed in Pubmed: 25683247.
- Areias MEG, Pinto CI, Vieira PF, et al. Living with CHD: quality of life (QOL) in early adult life. *Cardiol Young*. 2014; 24 (Suppl 2): 60–65, doi: 10.1017/S1047951114001213, indexed in Pubmed: 25159459.
- Gewillig M, Brown SC, Eyskens B, et al. The Fontan circulation: who controls cardiac output? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010; 10(3): 423–433, doi: 10.1510/icvts.2009.218594, indexed in Pubmed: 19995391.
- Takken T, Tacken MHP, Blank AC, et al. Exercise limitation in patients with Fontan circulation: a review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007; 8(10): 775–781, doi: 10.2459/JCM.0b013e328011c999, indexed in Pubmed: 17885514.
- Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. *Circulation*. 2007; 115(6): 800–812, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592378, indexed in Pubmed: 17296869.
- Zajac A, Tomkiewicz L, Podolec P, et al. Cardiorespiratory response to exercise in children after modified fontan operation. *Scand Cardiovasc J*. 2002; 36(2): 80–85, doi: 10.1080/140174302753675348, indexed in Pubmed: 12028869.
- Fredriksen PM, Therrien J, Veldtman G, et al. Lung function and aerobic capacity in adult patients following modified Fontan procedure. *Heart*. 2001; 85(3): 295–299, indexed in Pubmed: 11179270.
- Heying R, Seghaye MC, Grabitz RG, et al. Mid-term follow-up after multiple system organ failure following cardiac surgery in children. *Acta Paediatr*. 1999; 88(11): 1238–1243, indexed in Pubmed: 10591426.
- Cohen SB, Ginde S, Bartz PJ, et al. Extracardiac complications in adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2013; 8(5): 370–380, doi: 10.1111/chd.12080, indexed in Pubmed: 23663434.
- Tomkiewicz-Pajak L, Olszowska M, Komnata K, et al. Lung function and exercise tolerance in adults after Fontan procedure. *Exp Clin Cardiol*. 2014; 20(1): 2606–2614.
- Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima COC, et al. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *Am Heart J*. 2009; 158(5): 768.e1–768.e7, doi: 10.1016/j.ahj.2009.09.005, indexed in Pubmed: 19853695.
- Mancini DM, Henson D, La Manca J, et al. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1995; 91(2): 320–329, indexed in Pubmed: 7805234.
- Cordina RL, O’Meagher S, Karmali A, et al. Resistance training improves cardiac output, exercise capacity and tolerance to positive airway pressure in Fontan physiology. *Int J Cardiol*. 2013; 168(2): 780–788, doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.012, indexed in Pubmed: 23154055.

30. Greutmann M, Le TL, Tobler D, et al. Generalised muscle weakness in young adults with congenital heart disease. *Heart*. 2011; 97(14): 1164–1168, doi: [10.1136/hrt.2010.213579](https://doi.org/10.1136/hrt.2010.213579), indexed in Pubmed: [21253001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21253001/).
31. Stein R, Chiappa GR, Güths H, et al. Inspiratory muscle training improves oxygen uptake efficiency slope in patients with chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2009; 29(6): 392–395, doi: [10.1097/HCR.0b013e3181b4cc41](https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3181b4cc41), indexed in Pubmed: [19309347](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19309347/).
32. Oka T, Kato R, Fumino S, et al. Noninvasive estimation of central venous pressure after Fontan procedure using biochemical markers and abdominal echography. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 146(1): 153–157, doi: [10.1016/j.jtcvs.2012.09.021](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.021), indexed in Pubmed: [23062410](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23062410/).
33. Bouliaris K, Christodoulidis G, Symeonidis D, et al. Damage control surgery for hepatocellular cancer rupture in an elderly patient: survival and quality of life. *Case Rep Emerg Med*. 2015; 2015: 536029, doi: [10.1155/2015/536029](https://doi.org/10.1155/2015/536029), indexed in Pubmed: [26504604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26504604/).
34. Alkatheri A, Al Bekairy A, Aburuz S, et al. Exploring quality of life among renal and liver transplant recipients. *Ann Saudi Med*. 2015; 35(5): 368–376, doi: [10.5144/0256-4947.2015.368](https://doi.org/10.5144/0256-4947.2015.368), indexed in Pubmed: [26506970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26506970/).
35. Fournier E, Jooste V, Woronoff AS, et al. Health-related quality of life is a prognostic factor for survival in older patients after colorectal cancer diagnosis: A population-based study. *Dig Liver Dis*. 2016; 48(1): 87–93, doi: [10.1016/j.dld.2015.09.006](https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.09.006), indexed in Pubmed: [26493627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26493627/).
36. Polis S, Fernandez R. Impact of physical and psychological factors on health-related quality of life in adult patients with liver cirrhosis: a systematic review protocol. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2015; 13(1): 39–51, doi: [10.11124/jbis-rir-2015-1987](https://doi.org/10.11124/jbis-rir-2015-1987), indexed in Pubmed: [26447006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26447006/).
37. Silvilairat S, Cabalka AK, Cetta F, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: associations and predictors of clinical outcome. *Congenit Heart Dis*. 2008; 3(4): 262–268, doi: [10.1111/j.1747-0803.2008.00200.x](https://doi.org/10.1111/j.1747-0803.2008.00200.x), indexed in Pubmed: [18715460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18715460/).
38. Mertens L, Hagler DJ, Sauer U, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998; 115(5): 1063–1073, indexed in Pubmed: [9605076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605076/).
39. Kukreja M, Bryant AS, Cleveland DC, et al. Health-Related quality of life in adult survivors after the Fontan operation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2015; 27(3): 299–306, doi: [10.1053/j.semtcvs.2015.08.007](https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2015.08.007), indexed in Pubmed: [26708372](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26708372/).
40. Bordin G, Padalino MA, Perentaler S, et al. Clinical profile and quality of life of adult patients after the fontan procedure. *Pediatr Cardiol*. 2015; 36(6): 1261–1269, doi: [10.1007/s00246-015-1156-y](https://doi.org/10.1007/s00246-015-1156-y), indexed in Pubmed: [25328147](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25328147/).

Artykuł nr 2: „*Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure*” Smaś-Suska M, Skubera M, Wilkosz T, Weryński P, Kołcz J, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L. Pol Arch Intern Med. 2019 Mar 29;129(3):181-188.

Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure

Monika Smaś-Suska¹, Maciej Skubera¹, Tadeusz Wilkosz², Piotr Weryński³,
Jacek Kołcz⁴, Maria Olszowska¹, Piotr Podolec¹, Lidia Tomkiewicz-Pająk¹

¹ Department of Cardiac and Vascular Diseases, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, John Paul II Hospital, Kraków, Poland

² Center for Diagnosis, Prevention and Telemedicine, John Paul II Hospital, Kraków, Poland

³ Department of Pediatric Cardiology, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Kraków, Poland

⁴ Department of Pediatric Cardiac Surgery, Collegium Medicum, Jagiellonian University, Kraków, Poland

KEY WORDS

adult patients, Fontan procedure, liver stiffness, shear wave elastography

ABSTRACT

INTRODUCTION A hemodynamic derangement in Fontan circulation causes liver pathology known as Fontan-associated liver disease. Although liver biopsy is a standard for diagnosis of liver fibrosis, non-invasive methods are being developed, including shear wave elastography (SWE).

OBJECTIVES We aimed to evaluate the degree of liver stiffness (LS) using SWE in patients with Fontan circulation in a long-term follow-up and to investigate a relationship between patient characteristics and LS.

PATIENTS AND METHODS The study included 59 patients after the Fontan procedure. Clinical examinations and laboratory tests were performed. According to the stage of LS, patients were divided into 2 subgroups: group 1 (METAVIR stages F1 and F2) and group 2 (METAVIR stages F3 and F4). The ratio of aspartate transaminase to alanine transaminase, aspartate transaminase-to-platelet ratio index (APRI), fibrosis-4 (FIB-4) score, and Forns index were assessed.

RESULTS The median LS was 9.1 kPa (interquartile range, 3.9–18.5 kPa). Five patients (9%) demonstrated LS in stage F1; 14 (26%), F2; 28 (52%), F3; and 7 (13%), F4. Group 2 had significantly higher aspartate transaminase and γ -glutamyltranspeptidase levels, APRI, FIB-4, and Forns index, and lower platelet count than group 1. A canonical correlation analysis indicated that LS and thrombocytopenia were related to time from the Fontan procedure, age at procedure, and single ventricular ejection fraction.

CONCLUSIONS We showed that adult patients after the Fontan procedure develop liver dysfunction. Time from surgery, age at procedure, and single ventricular ejection fraction are related to the degree of LS assessed by SWE. Finally, SWE, APRI, Forns index, and FIB-4 score may help assess the degree of liver fibrosis.

Correspondence to:
Lidia Tomkiewicz-Pająk, MD, PhD,
Department of Cardiac and Vascular
Diseases, Institute of Cardiology,
Jagiellonian University Medical
College, John Paul II Hospital, Kraków,
Poland, ul. Prądnicka 80,
31-202 Kraków, Poland,
phone: +48 12 614 22 87,
email: ltom@wp.pl
Received: February 4, 2019.
Revision accepted: February 18, 2019.
Published online: February 19, 2019.
Pol Arch Intern Med. 2019;
129 (3): 181–188
doi:10.20452/pamw.4452
Copyright by Medycyna Praktyczna,
Kraków 2019

INTRODUCTION The Fontan procedure was first described over 40 years ago and still remains the standard surgical treatment for patients with a functional single ventricular heart, affecting 35 per 100 000 newborns.^{1–3} It is considered one of the most complex congenital heart diseases. During the procedure, a systemic venous return is directly connected with pulmonary circulation, without a subpulmonary pump.^{1,4,5} As a result, the circulatory system is hemodynamically less efficient.

Although the Fontan procedure is associated with low mortality, once patients reach adulthood, they can develop various cardiac and extracardiac complications, including plastic bronchitis

and kidney or liver dysfunction. These complications influence the patient's life expectancy and quality of life.^{6,7}

The characteristic hemodynamic derangement in Fontan circulation causing liver abnormalities and pathology is commonly identified as Fontan-associated liver disease (FALD).^{2,8} This can lead to nodular hyperplasia, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma associated with ascites, variceal bleeding, and encephalopathy. Moreover, it is related with higher late morbidity and mortality in this particular population.^{8–10}

Recent studies have shown that elevated venous pressure (3- to 4-fold in comparison with

normal) affects portal pressure and is common among patients with Fontan circulation. As a consequence, it can drive the activation and transformation of stellate cells into collagen-depositing myofibroblasts and increase proinflammatory activity, leading to liver fibrosis.^{2,11,12} However, the pathogenesis of FALD is different and more complex than in other liver diseases, such as chronic hepatitis.¹²

Although percutaneous liver biopsy is the standard method for the diagnosis and evaluation of liver fibrosis, noninvasive tests (including biochemical tests, shear wave elastography [SWE], and magnetic resonance elastography) have become more clinically relevant and useful, with good sensitivity and specificity in the detection and evaluation of the degree of liver disease among patients with various hepatic disorders, including FALD. Fibrosis scores such as the ratio of aspartate transaminase (AST) to alanine transaminase (ALT) (AST/ALT ratio), AST-to-platelet ratio index (APRI), Forns index, and fibrosis-4 (FIB-4) score are based on widely used biochemical and clinical parameters.^{7-9,13,14}

Shear wave elastography is the most accurate noninvasive method for the evaluation of liver stiffness (LS)^{15,16} and shows a positive correlation between histologic liver damage and stiffness.^{17,18} This technique has been validated for most hepatic diseases and has reduced the number of liver biopsies performed, along with the occurrence of possible complications such as bleeding, abdominal pain, or peritonitis.

Currently, effective methods for the diagnosis of FALD and the main factors influencing the degree of liver fibrosis are popular research areas. The aim of our study was to evaluate, in a long-term follow-up, the degree of LS using SWE among adult patients who had undergone the Fontan procedure and to investigate the relationship between patient characteristics (such as medical history, laboratory parameters, and echocardiographic data) and the degree of LS in these patients. Patients were followed for a minimum of 6 months (up to 24 months).

PATIENTS AND METHODS **Patients** This retrospective study included 59 adult patients with Fontan circulation, followed at the Department of Cardiac and Vascular Diseases, Institute of Cardiology in Kraków, Poland, between 2015 and 2017. The exclusion criteria were as follows: current infection, inflammation, major trauma, pregnancy, diabetes, and history of alcohol abuse.

Study protocol The following information was recorded for each patient in the study: type of cardiac malformation, history of cardiac operations, age at the time of surgical repair, type of systemic ventricle, comorbidities (protein-losing enteropathy, arrhythmia), laboratory tests, oxygen saturation, New York Heart Association

functional class, vital signs, weight, height, echocardiography, and SWE.

The severity of liver disease was assessed using the Child-Pugh scale (including total bilirubin, albumin, international normalized ratio [INR] level, presence of ascites, and encephalopathy), VAST score (including the presence of varices, ascites, splenomegaly, or thrombocytopenia), and Model For End-stage Liver Disease Excluding INR (MELD-XI). According to the stage of LS assessed by SWE, patients were divided into 2 subgroups depending on the stage of fibrosis: group 1 (METAVIR stage 1 or 2 [F1, F2]) and group 2 (METAVIR stage 3 or 4 [F3 and F4]).

The study protocol was approved by the local ethics committee (No. 1072.6120.110.2017). Each participant provided informed consent prior to participation in this study.

Laboratory tests The following laboratory parameters were measured: red blood cell count, hematocrit, hemoglobin, red blood cell distribution width, N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP), as well as liver function markers including serum protein electrophoresis, ALT, AST, γ -glutamyltranspeptidase (GGTP), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin level, α -fetoprotein, and serologic tests for hepatitis B and C.

Furthermore, the following tests for liver fibrosis assessment were performed, allowing an estimation of several parameters calculated according to specific formulas: platelet count, AST/ALT ratio,^{11,19,21} APRI,¹⁹⁻²¹ FIB-4 score,^{19,20} Forns index,^{19,20,22,23} and MELD-XI score.^{20,24,25}

Echocardiography Single ventricular ejection fraction (SVEF) and valvular competence were evaluated and semiquantified by 2 experienced cardiologists using echocardiography (Vivid 7 GE Medical System, Chicago, Illinois, United States).

Abdominal ultrasonography, shear wave elastography, and vascular Doppler Vascular Doppler and SWE were performed using Philips iU22 XMatrix Ultrasound System (Amsterdam, the Netherlands) by an experienced physician. For each patient, 10 measurements were taken for LS estimation. Doppler assessments of the main portal vein (MPV) and splenic vein were performed.

Statistical analysis Continuous variables were expressed as mean (SD) in the case of normal distribution or as median (interquartile range [IQR]) when the distribution was other than normal. Categorical variables were reported as counts and percentages. The conformity of continuous variables to the normal distribution was analyzed using the Shapiro-Wilk test. The χ^2 test, Mann-Whitney test, *t* test, and Kruskal-Wallis test were used where appropriate. Individual parameters were calculated using the Spearman rank test. The factors determining LS were analyzed using a canonical correlation analysis.

TABLE 1 Baseline characteristics of patients after the Fontan procedure

Variable	Patients (n = 59)
Anatomic diagnosis, n (%)	
Tricuspid atresia	14 (35)
Pulmonary stenosis / TGA	13 (22)
Double outlet right ventricle with left ventricular hypoplasia	2 (3)
Right ventricular hypoplasia	39 (64)
Hypoplastic left heart syndrome	5 (7)
Double-inflow left ventricle	1 (2)
Common atrioventricular canal	1 (2)
Ventricle type, n (%)	
Left ventricle	47 (80)
Right ventricle	12 (20)
Type of Fontan procedure, n (%)	
Atriopulmonary connection	4 (7)
Total cavopulmonary connection	55 (93)
NYHA functional class, n (%)	
I	10 (17)
II	42 (71)
III	7 (12)
IV	0
Saturation, %, mean (SD)	90.3 (6.5)
Medications, n (%)	
ASA	40 (68)
VKA	12 (22)
Enoxaparin	6 (10)
β-Blocker	8 (14)
ACEI	8 (14)
ARB	2 (3)
MRA	13 (22)
Diuretics	6 (10)
Sildenafil	6 (10)

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blocker; ASA, acetylsalicylic acid; NYHA, New York Heart Association; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; TGA, transposition of great arteries; VKA, vitamin K antagonist

Statistical significance was set at a *P* value of less than 0.05. Statistica version 13 (StatSoft Inc., Tulsa, Oklahoma, United States) was used to analyze the data.

RESULTS Patient characteristics A total of 59 adult patients who had undergone the Fontan procedure (median age, 23 years [IQR, 18–46 years]; women, 37%) were included in the study. The median age of patients at the time of surgery was 4 years (IQR, 1–16 years), and the median time after surgery was 18 years (IQR, 7–34 years). Baseline characteristics of patients are presented in **TABLE 1**.

Two patients died during the follow-up (the first patient due to heart failure, and the second, due to heart failure with concomitant hepatocellular carcinoma).

Echocardiography The mean SVEF was 51.4% (9.5%). Atrioventricular valve regurgitation was mild in 28 patients (47%); moderate, in 16 (27%); and severe, in 3 (7%). In 11 patients (19%), atrioventricular valve regurgitation was minimal. Fenestration was seen in 30 patients (51%). Other echocardiographic findings included: left ventricular noncompaction (1 patient), coarctation of the aorta (1 patient), coronary right ventricular fistula (1 patient), pericardial effusion (2 patients), aortic aneurysm (1 patient), and aortic valve regurgitation (21 patients: moderate in 9 patients and mild in 12 patients).

Biochemical test results Laboratory test results are presented in **TABLE 2**. Hepatitis serology was positive in 6 patients (4 had chronic hepatitis B and 2 had chronic hepatitis C). Among liver parameters, elevated indirect bilirubin levels were the most frequent abnormality (80% of patients). High GGPT levels and low total platelet count were observed in 68% of patients. The INR was increased in 18 patients (42% of patients who were not receiving therapy with vitamin K antagonists). Reduced total protein levels were observed in 12% of patients, and abnormal albumin levels, in 8%. Protein-losing enteropathy was observed in 9 patients (15%). Hepatic fibrosis scores, based on laboratory test results such as the AST/ALT ratio, platelet count, APRI score, Forns index, and FIB-4 score, are also shown in **TABLE 2**.

Liver disease severity Thirteen patients underwent an upper endoscopy, of whom 7 patients (54%) had varices and 7 (54%) had gastric or duodenal erosions or features of portal gastropathy. Furthermore, at least 16 patients (30%) had features of portal hypertension according to the VAST scale (score ≥2) (**TABLE 3**). According to the Child–Pugh scale of liver cirrhosis severity, 40 patients (78%) were in class A; 10 patients (20%), in class B; and 1 patient (2%) in class C. The median MELD–XI score was 9.7 (IQR, 1–19). Moreover, 2 patients were diagnosed with hepatocellular carcinoma.

Abdominal ultrasonography Abdominal ultrasonography was performed in 44 patients. Hepatomegaly was present in 17 patients (43%), and splenomegaly, in 21 (48%). Increased echogenicity was observed in 14 patients (32%), and liver surface nodularity, in 19 (44%). In 11 patients (25%), liver heterogeneity was shown.

Shear wave elastography of the liver Shear wave elastography was performed in 54 patients. The median LS was 9.1 kPa (IQR, 3.9–18.5 kPa). Five of these patients (9%) had LS stage 1 (F1); 14 (26%), stage 2 (F2); 28 (52%), stage 3 (F3); and 7 (13%), stage 4 (F4).

The analysis of laboratory parameters in terms of LS (group 1 vs group 2) showed that patients with stages F3 and F4 had higher AST

TABLE 2 Patient characteristics and comparison of biochemical parameters and noninvasive liver fibrosis scores between patients with stages F1 and F2 of liver fibrosis and those with stages F3 and F4 1 and 2

Variable	Total value (n = 59)	METAVIR stage		P value
		F1 and F2 (n = 20)	F3 and F4 (n = 34)	
Clinical features				
Age, y	24.5 (18–46)	23 (18–46)	23(18–40)	0.85
Age at procedure, y	4.9 (1–16)	4.5 (1–16)	4 (1–16)	0.59
Time after procedure, y	18 (7–34)	18 (7–32)	18 (11–34)	0.9
Saturation, %	92 (68–98)	91 (82–98)	83 (68–98)	0.61
SVEF, %, mean (SD)	51.4 (9.5)	52.1 (11.7)	50.9 (8.7)	0.14
Hepatitis B, n (%)	4 (7%)	1 (5%)	3 (8%)	–
Hepatitis C, n (%)	2 (3%)	1 (5%)	1 (3%)	–
Laboratory parameters				
NT-proBNP, ng/ml	130 (23–5539)	119 (23–3184)	130 (35–1794)	0.82
RBC, $\times 10^6/\mu\text{l}$, mean (SD)	5.6 (0.5)	5.5 (0.7)	5.7 (0.4)	0.53
Hemoglobin, g/dl, mean (SD)	16.4 (1.8)	16.3 (1.9)	16.8 (1.7)	0.39
Hematocrit, %, mean (SD)	48.6 (4.7)	48 (5)	49.6 (4.3)	0.30
Platelets, $\times 10^3/\mu\text{l}$	154.5 (59–322)	173 (102–281)	137 (59–322)	0.02
AST, IU/l	25.4 (16–60)	22 (16–60)	28.5 (16–41)	0.005
ALT, IU/l	27 (11–67)	24.5 (11–67)	28.5 (11–51)	0.08
GGTP, IU/l	78 (25–255)	59 (25–170)	84 (28–255)	0.008
Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	20.5 (3.5–135)	19.7 (9.5–61.6)	20.5 (3.5–135)	0.35
α -Fetoprotein, ng/ml	2.5 (0.8–18.6)	2.5 (1–13)	2.9 (0.8–18.6)	0.68
ALP, IU/l	84 (38–364)	79 (38–121)	83 (47–364)	0.75
Total protein, g/l, mean (SD)	72.8 (9.9)	72.7 (8.1)	72.4 (11.4)	0.69
Albumin, g/l	43.1(20.5–50.2)	43 (31.5–50)	43 (20.5–48.7)	0.72
Liver fibrosis scores				
AST/ALT ratio	0.95 (0.5–2)	0.9 (0.5–2)	1 (0.6–1.7)	0.84
APRI	0.4 (0.2–1.5)	0.3 (0.2–0.6)	0.5 (0.2–1.5)	0.003
Forns index, mean (SD)	4.5 (1.9)	3.9 (1.6)	4.8 (1.9)	0.048
FIB-4 score	0.8 (0.3–3.2)	0.6 (0.3–1.8)	0.9 (0.3–3.2)	0.02
MELD-XI score	9.7 (1–19)	9.1 (1–15)	10 (1.1–19)	0.13
Vascular Doppler				
MPV diameter, mm, mean (SD)	10 (1.9)	10.8 (1.9)	10.7 (1.9)	0.99
Splenic vein diameter, mm	8 (5–13)	8 (6–10)	8 (5–12)	0.56
V_d , cm/s, mean (SD)	16 (5.4)	14.2 (4.1)	17 (5.9)	0.12
V_s , cm/s	30 (18–47)	30 (18–47)	30 (19.8–42)	0.30
V_s/V_d	2 (1.2–4)	2 (1.6–2.7)	2 (1.2–4)	0.52

Data are presented as median (IQR) unless stated otherwise.

Abbreviations: ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine transaminase; APRI, aspartate transaminase-to-platelet ratio index; AST, aspartate transaminase; AST/ALT ratio, ratio of aspartate transaminase to alanine transaminase; FIB-4, fibrosis-4; GGTP, -glutamyl transpeptidase; MELD-XI, Model For End-stage Liver Disease Excluding International Normalized Ratio; MPV, main portal vein; NT-proBNP, N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic peptide; RBC, red blood cells; SVEF, single ventricular ejection fraction; V_d , diastolic velocity; V_s , systolic velocity

TABLE 3 Features of portal hypertension in the study group

VAST scale	Number/total number (%) of patients
Varices	7/13 (54)
Ascites	6/59 (10)
Splenomegaly	21/44 (48)
Thrombocytopenia, $<150 \times 10^3/\mu\text{l}$	25/59 (42)

FIGURE 1 Correlation between liver stiffness and aspartate transaminase-to-platelet ratio index (APRI) in patients after the Fontan procedure.

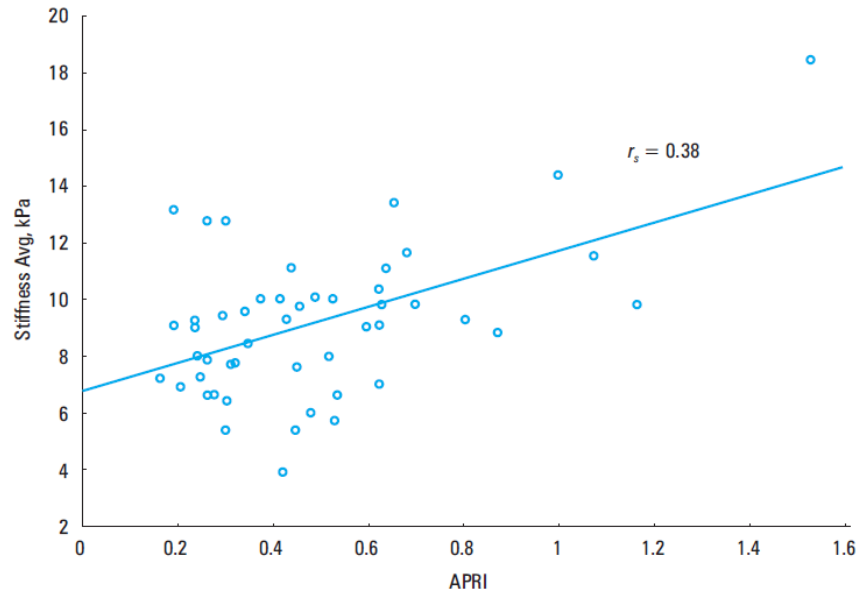
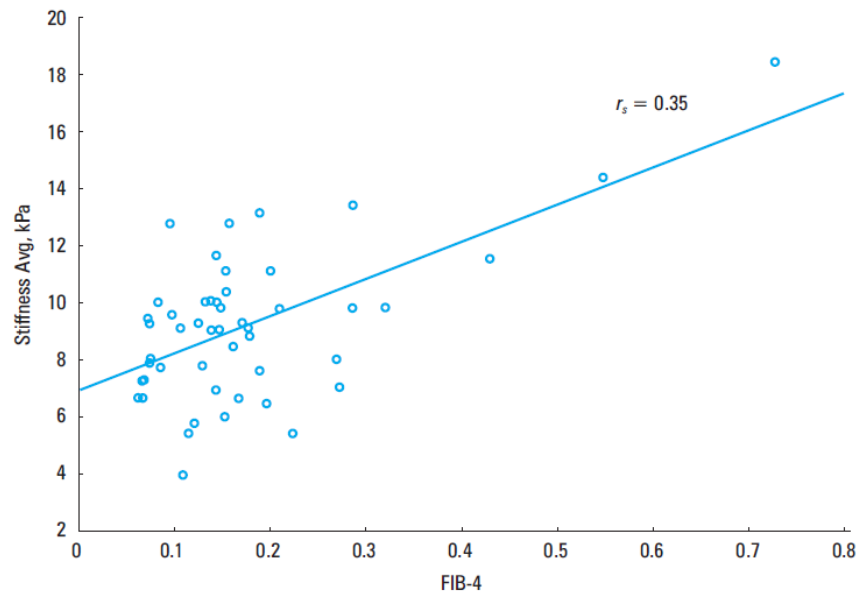


FIGURE 2 Correlation between liver stiffness and fibrosis-4 (FIB-4) score in patients after the Fontan procedure



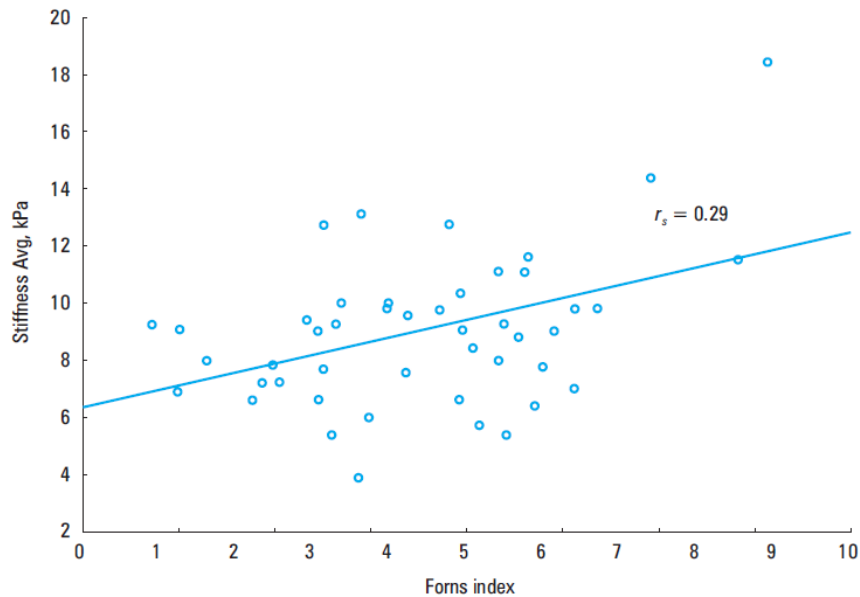
levels compared with patients with stages F1 and F2 ($P = 0.01$). Also, GGTP levels and platelet count were different between groups ($P = 0.01$ and $P = 0.02$, respectively). The comparison of other common liver parameters (ALT, ALP, total bilirubin, α -fetoprotein, and total protein and albumin), hematologic parameters (red blood cell count, hemoglobin, hematocrit), creatinine, and NT-proBNP, did not show significant differences between groups. We also assessed the differences in liver fibrosis scores (AST/ALT ratio, APRI, FIB-4, score, and Forns index) between groups 1 and 2 (TABLE 2). The APRI, FIB-4 score, and Forns index were significantly higher in group 2 than in group 1 (TABLE 2).

Vascular Doppler Vascular Doppler was performed in 41 patients. The mean (SD) MPV diameter was 10 (1.9) mm, and the median splenic vein

diameter was 8 mm (IQR, 5–13 mm). The median systolic-to-diastolic velocity ratio was 2.0 (1.2–4). The MPV and splenic vein diameters did not differ between groups. Three patients (7%) had a planar spectrum of the MPV flow.

We did not reveal any correlations between LS and splenic and MPV diameters. In addition, no correlation was observed between the MPV diameter and systolic-to-diastolic velocity ratio. The splenic vein diameter negatively correlated with the platelet count ($r_s = -0.5$). No significant correlation was seen between vascular Doppler parameters and other clinical features (type of surgery, ventricular morphology, time after the Fontan procedure, age at surgery, SVEF, or atrioventricular valve regurgitation).

FIGURE 3 Correlation between liver stiffness and Forns index in patients after the Fontan procedure



Correlation between liver stiffness and biochemical findings The degree of LS correlated with the platelet count ($r_s = -0.33$), GGTP levels ($r_s = 0.37$), and AST levels ($r_s = 0.33$). Furthermore, LS was associated with higher APRI ($r_s = 0.38$), FIB-4 score ($r_s = 0.35$), and Forns index ($r_s = 0.29$). The correlations are presented in FIGURES 1–3. Other clinical parameters, including age, age at procedure, time after the Fontan procedure, single ventricular morphology, SVEF, degree of atrioventricular valve regurgitation, and biochemical liver test results did not correlate with LS as assessed by SWE.

The canonical correlation analysis was used to assess the effect of individual factors on LS and thrombocytopenia. We established a significant model that included age of the patient at the time of the Fontan procedure, time after Fontan procedure, and SVEF. The analysis indicated that LS and thrombocytopenia were strongly related to time after the Fontan procedure, with a loading vector of 0.797. Increased LS and thrombocytopenia were associated with age at the Fontan procedure, with a loading vector of -0.434 , and SVEF, with a loading vector of -0.49 .

DISCUSSION Our study was designed to evaluate liver status and the degree of LS, using noninvasive methods in 59 adult patients after the Fontan procedure. One of the most important findings is that all patients who had undergone the Fontan procedure had developed various stages of LS in a long-term follow-up, as assessed by SWE. Furthermore, 65% of patients with stages F3 or F4 of fibrosis had an advanced stage of LS 20 years after the procedure, as compared with 35% of patients with stages F1 or F2. Moreover, 13% of patients were diagnosed with hepatic cirrhosis, while 2 patients, with hepatocellular carcinoma. Pundi et al¹⁰ reported that the 1-year survival rate of patients with liver cirrhosis was 57%, and

the 5-year survival rate, 35%. Considering that hepatocellular carcinoma is associated with high mortality, FALD may be one of the major determinants of mortality in adult patients after the Fontan procedure.

Time after the Fontan procedure was reported as a possible factor influencing the degree of liver fibrosis.^{8,12,26} This is supported by our current study, which showed that LS and liver fibrosis are strongly related to time after the Fontan procedure. These findings are in line with previous observations by Goldberg et al.¹² Our study also showed that the patient age at the time of the Fontan procedure is another possible factor influencing liver fibrosis. Duorsola et al²⁷ demonstrated that LS increased rapidly after total cavopulmonary connection. This could be a result of the new hemodynamic status immediately after the total cavopulmonary connection, with a disproportion between liver outflow and portal flow, which is not proportionally reduced.

Of note, our findings disagree with those of Johnson et al,²⁸ who showed that increased patient age at the time of the Fontan procedure correlated with a higher grade of sinusoidal fibrosis. It has to be stated, however, that their study was a retrospective postmortem analysis, with a median interval of 14 days from the Fontan procedure to death, limited to a small group of patients who underwent the Fontan procedure at an advanced age and who had predominantly atriopulmonary Fontan connections. On the other hand, several studies demonstrated that LS increases even before the Fontan procedure, after the Glenn procedure, or directly after the Fontan procedure.^{29,30} The chronic low preload of a univentricular heart results in remodeling, reduced compliance with increasing diastolic pressure, low ventricular filling leading to cardiac output decrease, and liver hypoperfusion.³¹

This is in line with our findings, as we demonstrated that the SVEF is another significant factor related to the stage of LS.

The diagnosis and assessment of FALD is difficult, because the disease frequently remains asymptomatic over a long period of time. Moreover, our study showed that most of the biochemical markers commonly used in clinical practice did not correlate with LS, with the exception of AST, GGTP, and platelet count. Recent studies have reported that patients with Fontan circulation have abnormal liver parameters and coagulation factors.^{26,32} According to some authors, FALD is mostly associated with normal or only mildly increased levels of liver parameters.^{11,33} A multicenter study by Carter-Kent et al³⁴ revealed that elevated AST levels were the only biochemical parameter associated with the degree of liver fibrosis. A study by Lindsay et al⁹ showed that AST levels were significantly higher in patients with adverse liver outcomes (including symptomatic synthetic hepatic dysfunction, hepatocellular carcinoma or adenomatosis, and hepatorenal syndrome requiring liver transplant), when compared with the subgroup without adverse liver outcome.

A platelet count of less than $150 \times 10^3/\mu\text{l}$ is a hallmark of hypersplenism, usually the first and sometimes the only feature of portal hypertension. Furthermore, a serial decrease in platelet count may correlate with hepatic fibrosis, and even a slight decrease in platelet count may be significant enough to diagnose liver fibrosis and hypersplenism.^{4,35} In our study, thrombocytopenia strongly correlated with time after the Fontan procedure and SVEF.

In our study, 16 patients (30%) had features of portal hypertension according to the VAST scale. As described by Elder et al,¹³ patients with features of portal hypertension, such as varices and ascites, have a 9-fold higher risk of adverse events such as death, requirement for transplantation, or hepatocellular carcinoma.

Due to the invasiveness of liver biopsies, a number of fibrosis scores were created as a non-invasive method for liver fibrosis assessment. They are currently used in clinical practice to diagnose and assess liver fibrosis in adult patients with hepatitis B and C, alcoholic fatty disease, and nonalcoholic fatty liver disease.^{19,36} Fibrosis scores are based on biochemical and clinical parameters widely used in clinical practice, such as the AST/ALT ratio, APRI, Forns index, and FIB-4 score. Although these parameters have not yet been validated in patients with FALD, there are several studies documenting the use of novel hepatic fibrosis scores.^{13,18,37} However, most of those studies were conducted on a pediatric population. Our study showed that the stage of LS, as measured by SWE, is associated with higher liver fibrosis scores. Patients with higher LS (stage F3 or F4) had significantly higher APRI, FIB-4 score, and Forns index, when compared with patients in stages F1 and F2. Interestingly, Téllez et al¹⁸ demonstrated that the Forns index is

the best predictor of advanced liver damage. Additionally, the MELD-XI score can be used to assess eligibility for liver transplant.¹⁸ In our study, patients with an advanced stage of hepatic fibrosis (F3, F4) had higher MELD-XI scores than patients with stages F1 and F2; however, the difference was not significant.

Indications for heart transplantation alone or a combined heart and liver transplant are currently widely debated. Recent studies have suggested that a combined heart and liver transplant can be considered in the treatment of patients with failing Fontan circulation. Furthermore, advanced liver fibrosis and cirrhosis should not be a contraindication to heart transplant in these patients.³⁸ Conversely, Lin et al²¹ reported that double transplant in patients with compensated liver disease may be too aggressive. Importantly, other studies documented the possibility of liver function improvement or even liver fibrosis resolution when heart function is restored (after heart transplant) in patients with a cardiac origin of fibrosis.³⁹

Further studies in a population with functionally univentricular heart are needed to better select candidates for heart transplant or combined heart and liver transplant. Moreover, a personalized approach with innovative surgical and medical methods is required to provide optimal care to this patient group.⁴⁰

Study limitations Our study has several limitations. The study group was limited, and the population was heterogeneous regarding their initial diagnoses and the type of Fontan surgery. Furthermore, the study was performed in a single center; however, to the best of our knowledge, the study includes the largest number of adult patients after the Fontan procedure in Polish population. Finally, the liver fibrosis stage was assessed noninvasively only due to the high risk of liver biopsy complications. Only 2 patients in our cohort with a suspicion of hepatocellular carcinoma underwent liver biopsy. In our study, we used SWE to estimate the LS and liver fibrosis degree as well as to validate the utility of LS scores derived from the available clinical parameters. We proved the usefulness of these scores as noninvasive markers of the liver status in routine follow-up. It has been widely recognized, however, that the noninvasive methods for LS estimation have their inherent limitations. For example, transient elastography in FALD is problematic because of other causes of hepatic stiffness, for example, vascular congestion. Nevertheless, a real-time 2-dimensional SWE can monitor liver fibrosis by measuring tissue elasticity (ie, elastic modulus). Moreover, SWE is more accurate than transient elastography in detection of significant fibrosis. Finally, Kutty et al¹⁹ reported that SWE showed a positive correlation between histological liver damage and rigidity.

Conclusions Our study revealed that adult patients after the Fontan procedure tend to develop liver dysfunction in a long-term follow-up. The pathomechanism of liver impairment is complex and multifactorial. Time after surgery, age at the time of the procedure, and SVEF are strongly related to the degree of LS as assessed by SWE. Moreover, SWE and liver fibrosis scales based on biochemical and clinical parameters such as the APRI, Forns index, and FIB-4 score may be helpful in assessing the severity of liver fibrosis. Therefore, they should be considered in regular noninvasive hepatic monitoring to diagnose FALD and initiate early treatment in patients with functionally univentricular heart.

ARTICLE INFORMATION

ACKNOWLEDGMENTS The study was supported by a grant from the National Science Centre Poland (2017/27/B/NZ5/02 186; to LTP).

The results were previously presented at the 22nd International Congress of the Polish Cardiac Society (Title: Noninvasive assessment of liver function in adult patients after the Fontan procedure).

CONTRIBUTION STATEMENT MS-S contributed to data collection, statistical analysis, data interpretation, manuscript preparation, and literature research. MS contributed to data collection and manuscript preparation. TW contributed to data collection and interpretation. PW and JK contributed to data collection. MO and PP contributed to data interpretation and manuscript preparation. LT-P contributed to study design, data collection and interpretation, statistical analysis, manuscript preparation, literature search, and obtaining a grant.

CONFLICT OF INTEREST None declared.

OPEN ACCESS This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License (CC BY-NC-SA 4.0), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited, distributed under the same license, and used for noncommercial purposes only. For commercial use, please contact the journal office at pamw@mp.pl.

HOW TO CITE Smaś-Suska M, Skubera M, Wilkosz T, et al. Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure. *Pol Arch Intern Med.* 2019; 129: 181-188. doi: 10.20452/pamw.4452.

REFERENCES

- de Leval MR, Deanfield JE. Four decades of Fontan palliation. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7: 520-527.
- Rychik J, Veldtman G, Rand E, et al. The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium. *Pediatr Cardiol.* 2012; 33: 1001-1012.
- Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax.* 1971; 26: 240-248.
- Daniels CJ, Bradley EA, Landzberg MJ, et al. Fontan-Associated Liver Disease: proceedings from the American College of Cardiology Stakeholders Meeting, October 1 to 2, 2015, Washington DC. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70: 3173-3194.
- Pajak JW, Buczyński M, Stanek P, et al. Early results of aortic arch reconstruction and bilateral pulmonary artery banding: modification of the Norwood operation for treatment of hypoplastic left heart syndrome. *Kardiol Pol.* 2018; 76: 770-775.
- Tomkiewicz-Pajak L, Olszowska M, Komnata K, et al. Lung function and exercise tolerance in adults after Fontan procedure. *Exp Clin Cardiol.* 2014; 20: 2606-2614.
- Rychik J, Goldberg D, Rand E, et al. End-organ consequences of the Fontan operation: liver fibrosis, protein-losing enteropathy and plastic bronchitis. *Cardiol Young.* 2013; 23: 831-840.
- Egbe A, Miranda WR, Connolly HM, et al. Temporal changes in liver stiffness after Fontan operation: Results of serial magnetic resonance elastography. *Int J Cardiol.* 2018; 258: 299-304.
- Lindsay I, Johnson J, Everitt MD, et al. Impact of liver disease after the Fontan operation. *Am J Cardiol.* 2015; 115: 249-252.
- Pundi K, Pundi KN, Kamath PS, et al. Liver disease in patients after the Fontan operation. *Am J Cardiol.* 2016; 117: 456-460.
- Evans WN, Acherman RJ, Ciccolo ML, et al. A composite noninvasive index correlates with liver fibrosis scores in post-Fontan patients: Preliminary findings. *Congenit Heart Dis.* 2017; 13: 38-45.
- Goldberg DJ, Surrey LF, Glatz AC, et al. Hepatic fibrosis is universal following Fontan operation, and severity is associated with time from surgery: a liver biopsy and hemodynamic study. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e004809.

- Elder RW, McCabe NM, Hebson C, et al. Features of portal hypertension are associated with major adverse events in Fontan patients: the VAST study. *Int J Cardiol.* 2013; 168: 3764-3769.
- Ohuchi H. Adult patients with Fontan circulation: what we know and how to manage adults with Fontan circulation? *J Cardiol.* 2016; 68: 181-189.
- Patel K, Nelson DR, Rockey DC, et al. Correlation of FIBROSpect II with histologic and morphometric evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2008; 6: 242-247.
- Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. *Hepatic Med Evid Res.* 2010; 2: 49-67.
- Kutty SS, Peng Q, Danford DA, et al. Increased hepatic stiffness as consequence of high hepatic afterload in the Fontan circulation: a vascular Doppler and elastography study. *Hepatol Baltim Md.* 2014; 59: 251-260.
- Télez L, Rodríguez-Santiago E, Albillos A. Fontan-associated liver disease: a review. *Ann Hepatol.* 2018; 17: 192-204.
- Adams LA. Biomarkers of liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26: 802-809.
- Sirli R, Sporea I, Bota S, et al. A comparative study of non-invasive methods for fibrosis assessment in chronic HCV infection. *Hepat Mon.* 2010; 10: 88-94.
- Lin CS, Chang CS, Yang S-S, et al. Retrospective evaluation of serum markers APRI and AST/ALT for assessing liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B and C patients with hepatocellular carcinoma. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2008; 47: 569-575.
- Forns X, Ampurdanés S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002; 36: 986-992.
- Sebastiani G, Vario A, Guido M, Alberti A. Performance of noninvasive markers for liver fibrosis is reduced in chronic hepatitis C with normal transaminases. *J Viral Hepat.* 2008; 15: 212-218.
- Evans WN, Acherman RJ, Ciccolo ML, et al. A composite noninvasive index correlates with liver fibrosis scores in post-Fontan patients: preliminary findings. *Congenit Heart Dis.* 2017; 13: 38-45.
- Heuman DM, Mihas AA, Habib A, et al. MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2007; 13: 30-37.
- Kaulitz R, Haber P, Sturm E, et al. Serial evaluation of hepatic function profile after Fontan operation. *Herz.* 2014; 39: 98-104.
- Deorsola L, Aidala E, Cascarano MT, et al. Liver stiffness modifications shortly after total cavopulmonary connection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016; 23: 513-518.
- Johnson JA, Cetta F, Graham RP, et al. Identifying predictors of hepatic disease in patients after the Fontan operation: a postmortem analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146: 140-145.
- Kutty SS, Zhang M, Danford DA, et al. Hepatic stiffness in the bidirectional cavopulmonary circulation: The Liver Adult-Pediatric-Congenital-Heart-Disease Dysfunction Study group. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 151: 678-684.
- Deorsola L, Aidala E, Cascarano MT, et al. Liver stiffness modifications shortly after total cavopulmonary connection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016; 23: 513-518.
- Schwartz MC, Glatz AC, Daniels K, et al. Hepatic abnormalities are present before and early after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg.* 2015; 100: 2298-2304.
- van Nieuwenhuizen RC, Peters M, Lubbers LJ, et al. Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure. *Heart Br Card Soc.* 1999; 82: 40-46.
- Wu FM, Ukoumadu C, Odze RD, et al. Liver disease in the patient with Fontan circulation. *Congenit Heart Dis.* 2011; 6: 190-201.
- Carter-Kent C, Yerian LM, Brunt EM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis in children: a multicenter clinicopathological study. *Hepatol Baltim Md.* 2009; 50: 1113-1120.
- Bradley E, Hendrickson B, Daniels C. Fontan liver disease: review of an emerging epidemic and management options. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2015; 17: 51.
- Poynard T, Morra R, Inglitz P, et al. Assessment of liver fibrosis: non-invasive means. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* 2008; 14: 163-173.
- Oka T, Kato R, Fumino S, et al. Noninvasive estimation of central venous pressure after Fontan procedure using biochemical markers and abdominal echography. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146: 153-157.
- D'Souza BA, Fuller S, Gleason LP, et al. Single-center outcomes of combined heart and liver transplantation in the failing Fontan. *Clin Transplant.* 2017; 31: e12892.
- Dichtl W, Vogel W, Dunst KM, et al. Cardiac hepatopathy before and after heart transplantation. *Transpl Int.* 2005; 18: 697-702.
- Kenny LA, DeRita F, Nassar M, et al. Transplantation in the single ventricle population. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018; 7: 152-159.

Artykuł nr 3: *“Long-Term Effects of Percutaneous Fenestration Following the Fontan Procedure in Adult Patients with Congenital Univentricular Heart”* Smaś-Suska M, Róg B, Weryński P, Płazak W, Komar M, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L.; Med Sci Monit. 2018 May 26;24:3506-3513.

Received: 2017.06.15
Accepted: 2017.10.24
Published: 2018.05.26

Long-Term Effects of Percutaneous Fenestration Following the Fontan Procedure in Adult Patients with Congenital Univentricular Heart

Authors' Contribution:
Study Design A
Data Collection B
Statistical Analysis C
Data Interpretation D
Manuscript Preparation E
Literature Search F
Funds Collection G

ABCDEFG 1 **Monika Smaś-Suska**
BD 2 **Beata Róg**
CDEF 3 **Piotr Weryński**
CDG 1 **Wojciech Płazak**
DF 1 **Monika Komar**
DF 1 **Maria Olszowska**
DF 1 **Piotr Podolec**
ABCDEF 1 **Lidia Tomkiewicz-Pająk**

1 Department of Cardiac and Vascular Diseases, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland
2 Outpatient Department of Cardiology and Cardiac Surgery, Institute of Cardiology, Jagiellonian University Medical College, Cracow, Poland
3 Department of Pediatric Cardiology, Polish-American Institute of Pediatrics (PAIP), Jagiellonian University, Medical College, Cracow, Poland

Corresponding Author: Lidia Tomkiewicz-Pająk, e-mail: ltom@wp.pl

Source of support: This study was supported by the Jagiellonian University Medical College grants No: K/ZDS/007189 and No: K/ZDS/005646

Background: The Fontan procedure, performed for univentricular heart, may also include the technique of percutaneous fenestration to create a small atrial septal defect (ASD) and a right-to-left shunt. The aim of this study was to evaluate the long-term effects of fenestration in adult patients who had a Fontan procedure for univentricular heart.





Material/Methods: Fontan surgery was performed in 39 patients, including 19 (49%) patients with fenestration (Group I), and 20 (51%) patients without the fenestration procedure (Group II). Laboratory tests in both groups included echocardiography, plethysmography, cardiopulmonary exercise testing, and 24-hour Holter monitoring.

Results: Compared with patients in Group I, patients in Group II had a significantly increased level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) ($p=0.04$), alkaline phosphatase (ALP) ($p=0.01$) and a significant increase in frequency of atrial fibrillation ($p=0.04$). Patients in Group I had a significantly increased systemic ventricular ejection fraction (SVEF) ($p=0.05$) and increased heart rate (HR) ($p=0.006$), heart rate reserve (HRR) ($p=0.02$), ventilatory equivalent (VE) ($p=0.01$), and VO_2 peak ($p=0.05$) on cardiopulmonary exercise testing (CPET). Renal, hematologic, and ventilatory parameters, and incidence of thromboembolism showed no significant differences between the groups.

Conclusions: Long-term follow-up of patients who underwent Fontan procedures with percutaneous fenestration had improved single ventricular function, lower NT-proBNP levels, improved exercise capacity, and reduced ALP levels. These findings indicate that percutaneous fenestration closure should be considered for adult patients who have undergone Fontan procedure for univentricular heart.

MeSH Keywords: Exercise Tolerance • Fontan Procedure • Heart Defects, Congenital

Full-text PDF: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/905786>

 3316  3  —  21



Background

The Fontan procedure is used as a palliative surgical procedure for patients with congenital heart disease with univentricular heart [1]. Although about 85% of patients now reach adulthood following the Fontan procedure [1], in time, they develop a reduction of exercise capacity and multi-organ complications, including hepatic fibrosis, protein-losing enteropathy (PLE), and effects on respiratory function [2–5]. Since 1971, when the first Fontan operation was performed, this procedure has undergone many modifications [1].

Almost 30 years ago, in 1988, the technique of fenestration was developed, which is the creation of a small atrial septal defect (ASD) to allow a small right-to-left shunt [6]. A fenestration is a communication between the right and left atrium that allows a reduction in pressure in the right atrium and the cavopulmonary bypass and improves the preload on the single ventricle [6]. The cardiac surgical procedure of fenestration contributes to overcoming the period of low cardiac output in the early postoperative period, reduces the need for mechanical ventilation, and reduces the incidence of pleural effusion, but this is done at the expense of mild to moderate desaturation [7,8]. The benefits of fenestration, beyond the early postoperative period, include a reduction in fibrinous (plastic) bronchitis, PLE, and cardiac dysrhythmia [9,10]. However, the potential risks of fenestration include cyanosis and thromboembolism [10].

Currently, the long-term effects of fenestration are unclear, and closure of the fenestration remains an issue for debate [7,10–13]. Most of the current published studies on the outcome of fenestration refer to pediatric surgical cases, while there is less published information regarding the clinical outcome of fenestration in adult patients, including the influence of fenestration on exercise capacity.

The aim of this study was to evaluate the long-term effects of fenestration in adult patients who had a Fontan procedure for univentricular heart, including the effects, including the effects on cardiac rhythm, respiratory function, exercise capacity, and hematologic, hepatic, renal, and thromboembolic complications.

Material and Methods

Ethical approval

The study protocol was approved by the local Ethics Committee of Jagiellonian University Medical College. All the patients provided informed written consent to participate in the study. Patients were consecutively recruited who were adults, who were more than 18 years-of-age, and who had undergone

Fontan procedure in childhood. The study was conducted between 2012–2015.

Study participants

This study included 39 adult patients who were more than 18 years-of-age, who underwent Fontan operation for a diagnosis of a functionally single-ventricle heart. Of these 39 patients, 13 patients (33.3%) had tricuspid atresia; ten patients (26.0%) had pulmonary stenosis with transposition of the great arteries; nine patients (23.1%) had right ventricular hypoplasia; two patients (5.1%) had double-inlet right ventricle; and one patient (2.5%) had a complete atrioventricular canal (CAVC) defect.

The classic Fontan operation, in which the right atrium (RA) is directly connected to the main pulmonary artery (MPA) via the right atrial (RA) appendage, was the surgical procedure in three patients (8%); intracardiac total cavopulmonary connection (lateral tunnel) was the surgical procedure in the remaining patients. A left single ventricle was present in 30 patients (77%), and a right single ventricle was present in nine patients (23%). Patients were clinically stable for three months before inclusion in the study. Exclusion criteria included a history of asthma, neoplasia, infection, major trauma, pregnancy, diabetes, or alcohol abuse.

The Fontan surgery had been performed in 39 patients, including 19 (49%) patients (Group I) with fenestration, and 20 patients (51%) (Group II) who did not undergo the fenestration procedure.

Study protocol

Clinical information was recorded for each participant in the study and included the New York Heart Association (NYHA) functional class. Clinical data was recorded on vital signs, body weight, height, oxygen saturation, type of cardiac malformation, history of cardiac surgery, history of thromboembolic complications (pulmonary embolism, venous thrombosis, ischemic stroke), electrocardiography (ECG), cardiopulmonary exercise test (CPET), body plethysmography, and 24-hour Holter monitoring studies.

Laboratory investigations

Hematological tests included the red blood cell counts (RBC), hematocrit (HCT), hemoglobin (Hb), and red blood cell distribution width (RDW). N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was measured. Tests of liver function included alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin level, and alpha-fetoprotein (AFP).

Tests of renal function included creatinine levels, cystatin C, and the urine albumin to creatinine ratio (ACR).

Electrocardiography (ECG)

The single ventricle ejection fraction (SVEF) on ECG was semi-quantified by two experienced cardiologists using the Vivid 7 high-end cardiac ultrasound machine (GE Medical Systems, USA). Atrioventricular valve regurgitation was evaluated semi-quantitatively, and the fenestrations were evaluated by Doppler color flow imaging.

Cardiopulmonary exercise testing (CPET)

Each study participant underwent cardiopulmonary exercise testing (CPET) with a modified 30 minute Bruce protocol to evaluate exercise tolerance. The following parameters were recorded: time of exercise (T); heart rate (HR); blood pressure (BP); ventilatory equivalent (VE); maximum oxygen uptake (VO_{2max}); respiratory exchange ratio (RER); maximum ventilatory equivalent of oxygen (VE/VO_2); maximum ventilatory equivalent of carbon dioxide (VE/VCO_2); breathing reserve (BR); and oxygen saturation. Maximum oxygen uptake (VO_{2max}) was defined as the highest value at peak workload in ml/kg/min, and percentage of predicted value was obtained.

Ventilatory anaerobic threshold (VAT) as a measure of exercise tolerance used the V-slope method. Oxygen pulse (pulse- O_2) was defined as the amount of oxygen consumed per systole. The ventilatory equivalent of oxygen (VE/VO_2) was defined as the amount of ventilation needed for the uptake of a given amount of oxygen. The ventilatory equivalent for carbon dioxide (VE/VCO_2) was defined as the amount of ventilation needed for the elimination of a given amount of carbon dioxide. The respiratory exchange ratio (RER) was calculated by dividing the VO_2 by the VCO_2 . The heart rate reserve (HRR) was calculated as the difference between peak and resting heart rate. Oxygen saturation at rest ($SatO_{2rest}$), peak saturation ($SatO_{2peak}$) and the difference between rest and peak saturation ($\Delta SatO_2$) were measured [3,14].

Pulmonary function tests (PFT)

Patients participating in the study underwent whole-body plethysmography. The American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) guidelines were followed for all lung function measurements [15]. Pulmonary functions measurements were expressed as absolute values and percentage of predicted values (%N) based on the age, sex, height, and ethnicity of the study participants.

The following pulmonary function parameters were noted: total lung capacity (TLC); vital capacity (VC); forced expiratory

volume in one second (FEV_1); forced vital capacity (FVC); tidal volume (TV); expiratory reserve volume (ERV); reserve volume (RV); peak expiratory flow (PEF); maximal expiratory flow (MEF); and total resistance (R_{tot}).

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as the mean and standard deviation (SD). The conformity of continuous variables to the normal distribution was analyzed with the Shapiro-Wilk test for normality. The χ^2 test (Chi-square test), Mann-Whitney U test, student's t-test, and Kruskal-Wallis test were performed, where appropriate. To exclude the influence of age on fenestration interactions, and the time from the fenestration procedure on analyzed parameters, a two-way analysis of variances (ANOVA) was performed. Statistical significance was set at a p-value <0.05. The data were analyzed using Statistica version 10.0.1011.7 (StatSoft Inc., USA).

Results

Patient characteristics

Thirty-nine patients were included in the study, who had undergone a Fontan procedure, and who had a median age of 25 years (range, 19–44 years). The median age of the patients at the time of the Fontan procedure was 5 years (range, 1–16 years). The mean postoperative duration from Fontan procedure to inclusion in the study was 19 years (range, 12–34 years).

Of the 39 patients who underwent Fontan surgery, there were 19 (49%) patients with fenestration (Group I), and 20 (51%) patients without the fenestration procedure (Group II). The baseline characteristics of the two groups of patients who underwent Fontan procedures, with and without fenestration, are shown in Table 1.

Atrial fibrillation

Atrial fibrillation was recorded in 23% of the total number of patients who underwent Fontan procedures, with and without fenestration. The groups of patients who underwent a Fontan procedure without fenestration (Group II) showed that the frequency of atrial fibrillation was significantly greater ($p=0.04$). Two-way of analysis of variance (ANOVA) showed that neither the age nor the time from surgery influenced the statistical significance of this finding. Furthermore, there was no age effect on fenestration and no effect of the time from the fenestration operation on the evaluated parameters.

Table 1. Comparison of baseline characteristic and laboratory parameters between Fontan patients with or without fenestration.

	Fenestration		No fenestration		p Value
Number of patients, (n)	19		20		–
Number of males, n(%)	11	(58)	13	(65)	–
Age, (years)	24	(20–33)	30.5	(19–44)	0.0004
Age at operation, (years)	4	(2–15)	5	(1–16)	0.2
Time from operation, (years)	19	(18–22)	23.5	(12–34)	0.002
Type of Fontan procedure					
APC, n(%)	2	(11)	4	(20)	0.7
TCPC, n(%)	17	(89)	16	(80)	0.7
Type of systemic ventricle					
LV, n(%)	16	(84)	15	(75)	0.6
RV, n(%)	3	(16)	5	(25)	0.6
HR, (betas/min)	83	(50–97)	76.5	(58–109)	0.3
BP, (mmHg)					
Systolic	130	(110–160)	130	(85–170)	0.5
Diastolic	70	(40–80)	80	(45–90)	0.2
SVEF, (%)	55	(30–75)	50	(30–60)	0.05
NT-proBNP, (pg/ml)	102	(10–697)	271.9	(40.1–3185)	0.04
RBC, (10 ⁹ /μl)	5.6	(4.3–7)	5.4	(4.5–6.7)	0.2
Hb, (g/dl)	16.9	(13.1–19.5)	16.4	(13–20)	0.5
HCT, (%)	48.5	(38.7–55.1)	47.4	(38.8–61.7)	0.7
Platelet count, (10 ³ /μl)	145±39		150±60		0.8
ALT, (IU/l)	24	(18–46)	26.5	(11–69.7)	0.13
AST, (IU/l)	24±6		28±7		1
GGTP, (IU/l)	64	(26–155)	81	(22.6–240)	0.1
Bilirubin, (μmol/l)	16.5	(7.4–101.8)	23	(3.5–135.4)	0.5
ALP, (IU/l)	67±21		86±21		0.01
AFP, (ng/ml)	2.5	(1.5–10.3)	2.8	(0.8–18.6)	1
Total protein, (g/dl)	76.5	(69.2–81.9)	73.4	(39.2–87.6)	0.4
Albumin, (g/dl)	44.4	(38.9–48.5)	42.1	(20.5–50.2)	0.3
Creatinine, (μmol/l)	77.5	(62–113)	77.5	(31–173)	1
Cystatin C, (mg/l)	1	(0.7–1.2)	0.9	(0.6–4.1)	1
ACR, (g/mg)	10.1	(2.9–39)	10	(3.3–86.4)	0.9

HR – heart rate; BP – blood pressure; SVEF – single ventricle ejection fraction; NT-proBNP – N-terminal B-type natriuretic peptide; RBC – red blood cells; HCT – hematocrit; Hb – hemoglobin; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; GGTP – gamma-glutamyl transpeptidase; ALP – alkaline phosphatase; AFP – alpha fetoprotein; ACR – albumin/creatinin ratio. Values are reported as mean ±SD or median (range) depending on the variable distribution.

Table 2. Comparison of CPET parameters between Fontan patients with or without fenestration.

	Fenestration		No fenestration		p Value
T, (min: sec)	15: 19	(7: 59–20: 01)	14: 09	(9: 50–23: 00)	0.8
HR _{peak} * (beats/minute)	169	(121–191)	150	(71–180)	0.006
HRR, (beats/minute)	34	(7–78)	51	(9–112)	0.02
Puls O ₂ _{peak} * (ml/beat/kg)	17.7±5.0		16.5±6.0		0.4
SBP _{peak} * (mmHg)	130	(110–160)	130	(85–170)	0.7
DBP _{peak} * (mmHg)	70	(40–80)	80	(45–90)	0.2
RER _{peak}	1.1	(1.0–1.3)	1.0	(0.9–1.2)	0.6
VO ₂ _{peak} * (ml/kg/min)	27±10		21.5±6		0.04
VO ₂ _{peak} * (%pred)	72±23		58±18		0.05
VE/VO ₂ _{peak}	33.2	(25.3–46.1)	32.3	(23.9–49.7)	0.9
VE/VCO ₂ _{peak}	31.1	(24.6–41.9)	30.6	(24.5–40.6)	0.8
VE, (l/min)	61	(36–102)	43	(30–109)	0.01
BR, (l/min)	70±22		81±20		0.1
SatO ₂ _{rest} * (%)	90.5	(85–96)	89	(70–97)	0.3
SatO ₂ _{peak} * (%)	82	(64–88)	80	(65–90)	0.97
ΔSatO ₂ , (%)	8.5	(6–27)	6.5	(2–16)	0.2

CPET – cardiopulmonary exercise test; T – exercise time; HR – heart rate; HRR – heart rate reserve; Puls O₂_{peak} – peak oxygen pulse; SBP_{peak} – peak systolic blood pressure; DBP_{peak} – peak diastolic blood pressure; RER_{peak} – peak respiratory exchange ratio; VO₂_{peak} – peak oxygen uptake; VE/VO₂_{peak} – peak ventilator equivalent for oxygen; VE/VCO₂_{peak} – peak ventilator equivalent for carbon dioxide; SatO₂_{rest} – rest oxygen saturation; ΔSatO₂ – drop in SatO₂ during exercise; BR – breath reserve. Values are reported as mean ±SD or median (range) depending on the variable distribution.

Thromboembolism

Thromboembolic complications were found in 12 (31%) of the total number of patients who underwent Fontan procedures, with and without fenestration. Four patients presented with a pulmonary thrombosis, two patients developed thrombus in a lateral tunnel, three patients had a history of ischemic cerebral stroke, and three patients were diagnosed with chronic venous thrombosis. All the patients with thromboembolic complications were treated with oral anticoagulants. There was no significant association observed (χ^2 test, $p=0.7$) between the absence of fenestration (Group II) and thromboembolic complications.

Laboratory test results

Laboratory parameters in patients in Group II, without fenestration, had significantly greater N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels compared with patients in Group I, with fenestration. Hematological parameters, including red blood cell counts (RBC), hematocrit (HCT), and hemoglobin (Hb) showed no significant differences between

patients in Group I and Group II. For liver function laboratory test results, patients in Group II, who did not undergo fenestration (Group II), had significantly greater alkaline phosphatase (ALP) levels compared with patients in Group I who underwent fenestration. Other laboratory parameters, including aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), total bilirubin level and alpha-fetoprotein (AFP), did not differ significantly between patients in Group I and Group II (Table 1). Laboratory tests for renal function, including creatinine level, cystatin C and the urine albumin to creatinine ratio (ACR) showed no statistically significant differences between fenestrated (Group I) and non-fenestrated (Group II) patients (Table 1).

Echocardiography

The median ejection fraction, determined by echocardiography, was 50% (range, 30–55%) in the total number of patients who underwent Fontan procedures with and without fenestration. The Group I (fenestrated) patients had a greater single ventricle ejection fraction when compared with the Group II (non-fenestrated) patients.

Table 3. Bodyplethysmography results in fenestrated and unfenestrated Fontan patients.

	Fenestration	No fenestration	p Value
TLC, (l)	4.9±1.4	5.0±1.6	1
FEV1, (l)	3.1±0.9	3.0±1.2	0.8
VC, (l)	3.5±1.1	3.5±1.4	1
FVC, (l)	3.5±1.1	3.5±1.5	0.9
FEV1%VC, (%)	88.6 (74.9–93.2)	85.1 (74–100)	0.2
FEV1%FVC, (%)	88.7 (75.8–93.2)	85.7 (78.4–100.0)	0.8
TV, (l)	0.8 (0.5–1.9)	0.8 (0.4–2.1)	1
ERV, (l)	1.4 (0.4–2.1)	1.0 (0.2–2.7)	0.12
RV, (l)	1.4±0.4	1.4±0.3	0.7
RV/TLC, (%)	114.1 (84.1–143.6)	100.2 (78.8–202.1)	0.7
R _{tot}	107.4 (56.0–272.2)	142.8 (54.0–357.8)	0.6

TLC – total life capacity; FEV₁ – forced expiratory volume in 1 s; VC – vital capacity; FVC – forced vital capacity; TV – tidal volume; ERV – expiratory reserve volume; RV – reserve volume; R_{tot} – total resistance. Values are reported as mean ±SD or median (range) depending on the variable distribution.

Atrioventricular regurgitation was mild in 16 patients (41%), moderate in 13 patients (33%) and severe in three patients (8%) in the total number of patients who underwent Fontan procedures with and without fenestration. However, the degree of atrioventricular valve regurgitation did not differ significantly between patients in Group I and Group II, with and without fenestration ($p>0.1$).

Cardiopulmonary exercise test (CPET) and pulmonary function tests

As shown in Table 2, CPET results showed significant differences between patients who underwent Fontan procedures with fenestration (Group I) and without fenestration (Group II) in heart rate (HR), heart rate reserve (HRR), maximal VO₂, maximal VO₂ (% of predicted value), and ventilatory equivalent (VE).

The results of pulmonary function tests in patients with and without fenestration are shown in Table 3. There were no significant differences between the groups of patients who underwent Fontan procedures with fenestration (Group I) and without fenestration (Group II), in dynamic pulmonary function parameters, including total lung capacity (TLC), vital capacity (VC), forced expiratory volume in one second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), tidal volume (TV), expiratory reserve volume (ERV), reserve volume (RV), peak expiratory flow (PEF), maximal expiratory flow (MEF), and total resistance (R_{tot}).

Discussion

This study was designed to analyze the long-term complications of the use of fenestration in adult patients who had

previously undergone Fontan procedure for the congenital cardiac abnormality of univentricular heart. The main findings of this study showed that in long-term follow-up, patients who underwent Fontan procedures with fenestration (Group I) had improved single ventricular function, lower N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, improved exercise capacity, and reduced serum alkaline phosphatase (ALP) levels, when compared with patients who underwent Fontan procedure without the use of fenestration (Group II).

Recently published studies have reported that adult patients who underwent Fontan procedures have decreased ventricular systolic function, and significant deterioration of atrioventricular valve regurgitation in long-term follow-up [5,10]. However, the clinical impact of the use of fenestration on systolic ventricular fraction and atrioventricular valve competence has been controversial [5,10]. In 2011, a study published by Atz and colleagues showed, that a patient who had the Fontan procedure with fenestration did not significantly differ in echocardiographic variables and NT-proBNP levels in 8±3 years of follow-up observation [7]. However, the present study analyzed older patients with postoperative follow-up of 21.7±4.2 years. Also, it was recently shown that patients who had undergone a fenestrated Fontan procedure with total cavopulmonary connection (TCPC) showed an increased cardiac index compared with other types of Fontan procedure, including the lateral tunnel procedure [10]. The presence of fenestration in the Fontan circuit resulted in improved cardiac output, indicating a beneficial effect of fenestration for late clinical outcome [10].

The use of fenestration may play a role in the improved control of cardiac output that was previously impaired due to the lack

of an effective pulmonary circulatory pump, as in the Fontan circulation, the preload reserve of the systemic ventricle is reduced or absent, as the cardiac output in the Fontan circulation at rest is 70% that of the cardiac output of the normal biventricular heart [16]. An interesting finding of this study was that adult patients who underwent Fontan procedures with fenestration (Group I) had a greater maximal heart rate (HR), maximal VO_2 (absolute and percentage of predicted value) and ventricular ejection fraction (VEF) at the peak of exercise in cardiopulmonary exercise testing, when compared with the non-fenestrated group (Group II), 20 years after the procedure. Of particular interest from the findings of the present study was that the maximal heart rate at the peak of exercise was significantly increased in the fenestrated group (Group I). In patients who undergo Fontan procedures, the heart rate (HR) plays an important role in controlling cardiac output during exercise [16]. It is also believed that abnormal autonomic control and dysfunction of the sinus node can contribute to the lower heart rate reserve (HRR) to exercise in patients who undergo Fontan procedures [17].

The data concerning the impact of fenestration closure on exercise capacity in Fontan patients remain unclear, especially in adult patients observed during long-term follow-up. In a study published by Meadows et al., the fenestration closure procedure did not influence the exercise capacity [11]. However, in the same study, ventilatory abnormalities, following fenestration closure, and during exercise improved dramatically, but did not normalize [11]. Mays et al. demonstrated that in the pediatric population with a single ventricle, after the Fontan procedure, the fenestration closure improved exercise arterial oxygen saturation and aerobic capacity, despite a restricted cardiac output at rest, when documented by cardiac catheterization immediately after the closure procedure [18]. However, in another study that described a pediatric population with a shorter follow-up than in the present study, it was shown that exercise variables did not differ according to the fenestration status [7].

Data regarding the incidence of cardiac dysrhythmia and arrhythmia in adults after the Fontan procedure are limited. In our study atrial fibrillation was recorded in 23% of all patients following the Fontan procedure. However, in the patients without the fenestration procedure (Group II), the frequency of atrial fibrillation was significantly greater when compared with patients who underwent the fenestration procedure (Group I). According to previously published studies, the frequency of cardiac dysrhythmia and arrhythmia is estimated to be between 3–32% of patients in patients who undergo Fontan procedures [19]. What is important is that supra-ventricular arrhythmia may aggravate hemodynamics in the Fontan circulation and lead to heart failure over a short period. The observations from the present study are in line with

other studies, which have demonstrated that in patients with fenestration closure, cardiac dysrhythmia and arrhythmia may be aggravated and necessitate an increase in the dose of antiarrhythmic agents given during patient follow-up [10,12].

Furthermore, the published data concerning respiratory function in adult patients who have undergone Fontan procedures with and without fenestration are scarce. Several studies have shown that patients who underwent Fontan procedures may develop a restrictive pattern of lung disease due to weak respiratory muscles, a restrictive thoracic cage, or paralysis of the diaphragm after surgery [2]. However, in the present study, significant differences in dynamic ventilatory parameters in patients with fenestration were not observed when evaluated using whole body plethysmography.

Previously published studies have indicated that fenestration increases the risk of thromboembolic complications, including stroke, by providing a pathway of systemic venous emboli to the systemic circulation [20]. In the present study, thromboembolic complications occurred in 33% of patients, but there was no significant relationship between the fenestration status of the patient, and the incidence of thromboembolic complications. This finding is consistent with some previous reports, which did not demonstrate a difference in the number of ischemic strokes and the occurrence of thrombosis in Fontan patients with patent fenestrations [12,21].

Multi-organ complications including liver disease have been reported in survivors following the Fontan operation [1]. However, the clinical impact of structural hepatic abnormalities in these patients remains largely unknown [1]. It has been hypothesized that the increase in central venous pressure in the Fontan circulation can result in hepatic congestion, portal hypertension, and chronic hepatic injury [1]. The role of fenestration in hepatic impairment in patients with Fontan circulation is unknown. The present study demonstrated that non-fenestrated patients (Group II) had an increased level of alkaline phosphatase (ALP) when compared with the fenestrated group (Group I), whereas other hepatic parameters were comparable between Groups I and Group II. A Fontan-associated liver disease (FALD) has been defined as abnormalities in liver function and structure and is a serious problem for patients who undergo Fontan procedures [21]. However, the prevalence of FALD and the predictors for FALD remain unknown. ALP, as well as bilirubin, is considered to be a cholestatic marker, and recent studies have shown that elevated levels of ALP or bilirubin are associated with all-cause mortality, cardiovascular death, or hospitalization in patients with advanced heart failure [20]. A previously published study by Yamazoe et al. showed that ALP is an independent predictor of impaired renal function in patients with acutely decompensated heart failure [21]. In this study, the analysis of renal complications showed that

there were no significant differences in renal parameters between the fenestrated patients (Group I) and non-fenestrated patients (Group II).

Currently, closure of a fenestration remains a controversial issue, as some studies demonstrate that fenestration closure improves oxygenation and may reduce the effects of medication for heart failure; other studies have suggested that fenestration closure may result in increased use of anti-arrhythmia medications [12]. Also, as reported by Kotani et al., persistent fenestration has been shown to be a marker for physiologic intolerance, as noted by increased rates of mortality and a higher incidence of Fontan failure and complications in a previously reported study conducted on pediatric Fontan patients [13]. However, some authors suggest that indications for routine fenestration closure should be carefully reconsidered because of the potential long-term benefits resulting from increased cardiac output and reduction in tachyarrhythmias in patients undergoing Fontan procedures with fenestration [10].

There were several limitations of this study. The patient cohort was of small size, and the study population was heterogeneous regarding their initial diagnoses and the type of Fontan surgery. This study was performed at a single center, while the

data was analyzed and interpreted by the study authors, all of which may have introduced study bias. Furthermore, liver and renal function were assessed indirectly by commonly used clinical markers, not by quantitative measurements.

Conclusions

This study included long-term follow-up of adult patients who underwent Fontan procedure for univentricular heart, and compared patients with and without percutaneous fenestration. On long-term follow-up, the findings were that patients with fenestration had improved single ventricular function, lower N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, reduced alkaline phosphatase (ALP) levels, reduced liver impairment, and improved exercise capacity. The presence of fenestration did not influence hematologic, renal, pulmonary, or thromboembolic complications. These findings indicate that percutaneous fenestration should be carefully considered for these patients.

Conflict of interest

None.

References:

1. Somerville J: Management of adults with congenital heart disease: An increasing problem. *Annu Rev Med*, 1997; 48: 283–93
2. Tomkiewicz-Pajak L, Olszowska M, Komnata K et al: Lung function and exercise tolerance in adults after Fontan procedure. *Exp Clin Cardiol*, 2014; 20: 2606–14
3. Tomkiewicz-Pajak L, Podolec P, Drabik L et al: Single ventricle function and exercise tolerance in adult patients after Fontan operation. *Acta Cardiol*, 2014; 69: 155–60
4. Rychik J, Goldberg DJ: Late consequences of the Fontan operation. *Circulation*, 2014; 130: 1525–28
5. Tomkiewicz-Pajak L, Hoffman P, Trojnarowska O et al: Long-term follow-up in adult patients after Fontan operations. *Pol J Cardiothorac Surg*, 2013; 4: 357–63
6. Bridges ND, Lock JE, Castaneda AR: Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure. Modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation*, 1990; 82: 1681–89
7. Atz AM, Trivison TG, McCrindle BW et al: Late status of Fontan patients with persistent surgical fenestration. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 57: 2437–43
8. Grosse-Wortmann L, Dragulescu A, Drolet C et al: Determinants and clinical significance of flow via the fenestration in the Fontan pathway: A multimodality study. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 811–17
9. Fiore AC, Tan C, Ambrecht E et al: Comparison of fenestrated and nonfenestrated patients undergoing extracardiac Fontan. *Ann Thorac Surg*, 2014; 97: 924–31
10. Ono M, Boethig D, Goerler H et al: Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation – effect of fenestration on late morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006; 30: 923–29
11. Meadows J, Lang P, Marx G, Rhodes J: Fontan fenestration closure has no acute effect on exercise capacity but improves ventilatory response to exercise. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 108–13
12. Goff DA, Blume ED, Gauvreau K et al: Clinical outcome of fenestrated Fontan patients after closure the first 10 years. *Circulation*, 2000; 102: 2094–99
13. Kotani Y, Chetan D, Saedi A et al: Persistent fenestration may be a marker for physiologic intolerance after Fontan completion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014; 148(6): 2532–38
14. Knap K, Dłużniewska N, Tomkiewicz-Pajak L et al: Cardiopulmonary exercise tests in rare cardiovascular diseases. *J Rare Cardiovasc Dis*, 2015; 2: 139–43
15. Wanger J, Clausen JL, Coates A et al: Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*, 2005; 26: 511–22
16. Grewillig M, Brown SC, Eyskens B et al: The Fontan circulation: Who controls cardiac output? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010; 10: 428–33
17. Fredriksen P, Therrien J, Veldtman G et al: Lung function and aerobic capacity in adult patients following modified Fontan procedure. *Heart*, 2001; 85: 295–99
18. Mays WA, Border WL, Knecht SK et al: Exercise capacity improves after transcatheter closure of the Fontan fenestration in children. *Congenit Heart Dis*, 2008; 3: 254–61
19. Idorn L, Juul K, Jensen AS et al: Arrhythmia and exercise intolerance in Fontan patients: Current status and future burden. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 1458–65
20. Poelzl G, Ess M, Von der Heide A et al: Concomitant renal and hepatic dysfunctions in chronic heart failure: Clinical implications and prognostic significance. *Eur J Intern Med*, 2013; 24: 177–82
21. Yamazoe M, Mizuno A, Nishi Y et al: Serum alkaline phosphatase as a predictor of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiol*, 2016; 67: 412–17

11. Opinia Komisji Bioetycznej

OPINIA

nr 1072.6120.110.2017 z dnia 30 czerwca 2017 roku

Na zebraniu w dniu 30 czerwca 2017 r. Komisja zapoznała się z wnioskiem z dnia 9 czerwca 2017 r. złożonym:

przez kierownika tematu: **dr hab. med. Lidia Tomkiewicz - Pająk**
zatrudnionego
Klinika Chorób Serca i Naczyń UJCM
31- 202 Kraków, ul. Prądnicka 80

oraz jego merytorycznym uzasadnieniem dotyczącym przeprowadzenia eksperymentu medycznego pt. „Powikłania wielonarządowe u dorosłych chorych po operacji Fontana”.

Do wniosku dołączono:

1. Protokół badania, wersja 1 z dnia 30.05.2017 r.
2. Arkusz informacyjny dla pacjenta, wersja 1 z dnia 30.05.2017 r.
3. Formularz zgody uczestnika badania na udział w badaniu, wersja 1 z dnia 30.05.2017 r.
4. Oświadczenie dotyczące zgody na przetwarzanie danych osobowych, wersja 1 z dnia 30.05.2017 r.
5. Życiorys naukowy Wnioskodawcy, wersja 1 z dnia 30.05.2017 r.
6. Lista piśmiennictwa, wersja 1 z dnia 30.05.2017 r.
7. Kwestionariusz Oceny Jakości Życia SF-36, wersja 1 z dnia 30.05.2017 r.
8. Oświadczenie o realizacji projektu w ramach prac badawczych UJ/UJCM, wersja 1 z dnia 30.05.2017 r.

Komisja wyraża pozytywną opinię w sprawie przeprowadzenia wnioskowanego badania - na warunkach określonych we wniosku oraz dodatkowo zastrzegając:

- 1/ obowiązek uzyskania pisemnej zgody każdej osoby wyrażającej wolę (gotowość) udziału w danym eksperymencie, zgodnie z obowiązującym przepisami,
- 2/ obowiązek przedstawienia Komisji:
 - wszystkich zmian w protokole mających wpływ na przebieg oraz ocenę badania,
 - zawiadomienia o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania,
 - sprawozdania w toku przeprowadzanych badań - co sześć miesięcy,
 - raportu końcowego,
- 3/ warunek skrócenia początkowej części formularza „arkusz informacyjny dla pacjenta” opisującej szczegółowo liczne powikłania,
- 4/ warunek zamieszczenia w formularzu „arkusz informacyjny dla pacjenta” wyjaśnienia użytych zwrotów medycznych oraz zastąpienia użytego wyrażenia o braku „konsekwencji” w sytuacji wycofania zgody na udział w badaniu, zapewnieniem o braku wpływu takiej decyzji na opiekę medyczną.

Badanie może być prowadzone do dnia 30 czerwca 2018 roku.
Skład i działanie Komisji zgodne z GCP oraz wymogami lokalnymi.
Lista członków Komisji biorących udział w posiedzeniu stanowi załącznik do niniejszego dokumentu.

Kraków, dnia 30 czerwca 2017 r.

Przewodniczący
Komisji Bioetycznej UJ

prof. dr hab. n. med. Piotr Thor

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ UJ
DO WYŁĄCZNEGO WYKORZYSTANIA
DLA CELÓW STATUTOWYCH
UNIwersytetu Jagiellońskiego







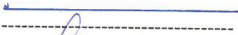
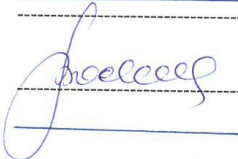
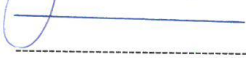


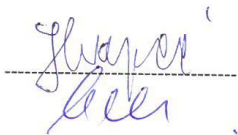

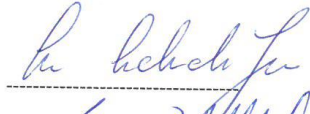



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Komisja Bioetyczna
Uniwersytetu
Jagiellońskiego

ul. Podwale 3/5
PL 31-118 Kraków
tel. +48 (12) 37 04 386
kbet@cm-uj.krakow.pl
www.kbet.cm-uj.krakow.pl

Lista członków KOMISJI BIOETYCZNEJ UJ biorących udział w podjęciu uchwały dotyczącej opinii nr 1072.6120.110.2017:

1. Przewodniczący: Prof. dr hab. n. med. Piotr Thor (urolog)
Katedra Patofizjologii UJ CM 
2. Z-ca Przewodniczącego: Mgr Alicja Widera (psycholog kliniczny)
Szpital Uniwersytecki w Krakowie 
3. Dr hab. Jerzy Brusiło OFMConv. (duchowny)
Instytut Bioetyki, Uniwersytet Papieski Jana Pawła II w Krakowie 
4. Prof. dr hab. n. med. Ryszard Lauterbach (neonatolog/pediatra)
Klinika Neonatologii UJ CM 
5. Mgr Leszek Kądziela (radca prawny) 
6. Dr n. med. Stefan Bednarz (internista/przedstawiciel Okręgowej Rady Lekarskiej) Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii UJ CM 
7. Dr n. med. Barbara Groszek (internista/toksykolog) 
8. Prof. dr hab. n. med. Grażyna Bochenek (internista/alergolog/pulmonolog)
II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Profesora Andrzeja Szczeklika UJ CM 
9. Prof. dr hab. med. Roman Pfitzner (chirurg ogólny/kardiochirurg)
Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii UJ CM 
10. Dr n. med. Teresa Pawlik (internista/lekarz rodzinny)
Przychodnia Podstawowej Opieki Zdrowotnej
Szpital Uniwersytecki w Krakowie 
11. Dr n. med. Bartosz Grabski (psychiatra/seksuolog)
Katedra Psychiatrii UJ CM 
12. Jolanta Kopeć (położna)
Specjalistyczne Centrum Diagnostyczno-Zabiegowe
"MEDICINA 2000 Sp. z o.o. w Krakowie" 
13. Dr hab. n. med. Ewa Konduracka, prof. UJ (internista/kardiolog)
Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca UJ CM 
14. Dr hab. n. med. Ewa Cichocka-Jarosz (pediatra/alergolog)
Klinika Chorób Dzieci, Katedra Pediatrii
Wydział Lekarski Instytut Pediatrii UJ CM 
15. Prof. dr hab. n. med. Andrzej Surdacki (internista)
II Klinika Kardiologii UJ CM 

13. Oświadczenia współautorów prac

Lek. Monika Smaś-Suska
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 01.09.2019 roku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*What determines the quality of life of adult patients after Fontan procedure?*” autorów: Smaś-Suska M, Dłużniewska N, Weryński P, Pająk J, Płazak W, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L.; opublikowanej w *Cardiology Journal* 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynoszący 53%, polegał na planowaniu badania, rekrutacji pacjentów, opracowywaniu wyników oraz współtworzeniu i redagowaniu manuskryptu.

Monika Smaś-Suska

Dr n. med. Natalia Dłużniewska
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 01.09.2019 roku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*What determines the quality of life of adult patients after Fontan procedure?*” autorów: Smaś-Suska M, Dłużniewska N, Weryński P, Pająk J, Płazak W, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L.; opublikowanej w *Cardiology Journal* 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynoszący 5%, polegał na opracowywaniu wyników i ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Monikę Smaś-Suską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Moniki Smaś-Suskiej przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej analizy.

Natalia
Dłużniewska

Dr n. med. Piotr Weryński
Klinika Kardiologii Dziecięcej
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 01.09.2019 roku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*What determines the quality of life of adult patients after Fontan procedure?*” autorów: Smaś-Suska M, Dłużniewska N, Weryński P, Pająk J, Płazak W, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L.; opublikowanej w *Cardiology Journal* 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynoszący 5%, polegał na opracowywaniu wyników i redakcji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Monikę Smaś-Suską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Moniki Smaś-Suskiej przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej analizy.



Prof. dr hab. n. med. Jacek Pająk
Klinika Kardiologii i Chirurgii Ogólnej Dzieci
Warszawskie Uniwersytet Medyczny

Kraków, 01.09.2019 roku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*What determines the quality of life of adult patients after Fontan procedure?*” autorów: Smaś-Suska M, Dłużniewska N, Weryński P, Pająk J, Płazak W, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L.; opublikowanej w *Cardiology Journal* 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynoszący 5%, polegał na opracowywaniu wyników i ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Monikę Smaś-Suską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Moniki Smaś-Suskiej przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej analizy.



Dr hab. n. med. Wojciech Płazak, Prof. UJ
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 01.09.2019 roku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*What determines the quality of life of adult patients after Fontan procedure?*” autorów: Smaś-Suska M, Dłużniewska N, Weryński P, Pająk J, Płazak W, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L.; opublikowanej w *Cardiology Journal* 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynoszący 5%, polegał na opracowywaniu wyników i ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Monikę Smaś-Suską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Moniki Smaś-Suskiej przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej analizy.



PROF. UJ DR HAB. MED. WOJCIECH PŁAZAK
SPECJALISTA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH
KARDIOLOG
8625525

Prof. dr hab. n. med. Maria Olszowska
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 01.09.2019 roku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*What determines the quality of life of adult patients after Fontan procedure?*” autorów: Smaś-Suska M, Dłużniewska N, Weryński P, Pająk J, Płazak W, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L.; opublikowanej w *Cardiology Journal* 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej

wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu i ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Monikę Smaś-Suską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Moniki Smaś-Suskiej przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej analizy.



Prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 01.09.2019 roku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*What determines the quality of life of adult patients after Fontan procedure?*” autorów: Smaś-Suska M, Dłużniewska N, Weryński P, Pająk J, Płazak W, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L.; opublikowanej w *Cardiology Journal* 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynoszący 5%, polegał na redakcji manuskryptu i ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Monikę Smaś-Suską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Moniki Smaś-Suskiej przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej analizy.



Dr hab. n. med. Lidia Tomkiewicz – Pająk, prof. UJ
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 01.09.2019 roku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*What determines the quality of life of adult patients after Fontan procedure?*” autorów: Smaś-Suska M, Dłużniewska N, Weryński P, Pająk J, Płazak W, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L.; opublikowanej w *Cardiology Journal* 2018, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynoszący 18%, polegał na zaplanowaniu badania, rekrutacji pacjentów, analizie danych, redakcji manuskryptu i ocenie merytorycznej pracy.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Monikę Smaś-Suską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Moniki Smaś-Suskiej przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej analizy.

Lidia Tomkiewicz-Pająk

Lek. Monika Smaś-Suska
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 01.09.2019 roku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure*”, autorów: Smaś-Suska M, Skubera M, Wilkosz T, Weryński P, Kołcz J, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L., opublikowany w czasopiśmie Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2019, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynoszący 53%, polegał na planowaniu badania, rekrutacji pacjentów, opracowywaniu wyników oraz współtworzeniu i redagowaniu manuskryptu.

Monika Smaś-Suska

Lek. Maciej Skubera
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 01.09.2019 roku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure*”, autorów: Smaś-Suska M, Skubera M, Wilkosz T, Weryński P, Kołcz J, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L., opublikowany w czasopiśmie Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2019, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynoszący 5%, polegał na rekrutacji pacjentów i analizie wyników.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Monikę Smaś-Suską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Moniki Smaś-Suskiej przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej analizy.

Maciej Skubera

Lek. Tadeusz Wilkosz

Kraków, 01.09.2019 roku

Centrum Diagnostyki, Prewencji i Telemedycyny
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure*”, autorów: Smaś-Suska M, Skubera M, Wilkosz T, Weryński P, Kołcz J, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L., opublikowany w czasopiśmie Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2019, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynoszący 5%, polegał na wykonywaniu badań, analizie wyników.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Monikę Smaś-Suską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Moniki Smaś-Suskiej przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej analizy.


Lek. med. Tadeusz Wilkosz
SPECIALISTA - WZB WEWNĘTRZNEJ
6174057

Dr n. med. Piotr Weryński
Klinika Kardiologii Dziecięcej
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 01.09.2019 roku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure*”, autorów: Smaś-Suska M, Skubera M, Wilkosz T, Weryński P, Kołcz J, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L., opublikowany w czasopiśmie Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2019, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynoszący 5%, polegał na ocenie merytorycznej projektu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Monikę Smaś-Suską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Moniki Smaś-Suskiej przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej analizy.

Dr hab.n. med. Jacek Kołcz, prof. UJ
Klinika Kardiologii Dziecięcej
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 01.09.2019 roku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure*”, autorów: Smaś-Suska M, Skubera M, Wilkosz T, Weryński P, Kołcz J, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L., opublikowany w czasopiśmie Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2019, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynoszący 5%, polegał na ocenie merytorycznej projektu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Monikę Smaś-Suską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Moniki Smaś-Suskiej przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej analizy.



Prof. dr hab.n. med. Maria Olszowska
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 01.09.2019 roku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure*”, autorów: Smaś-Suska M, Skubera M, Wilkosz T, Weryński P, Kołcz J, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pajak L., opublikowany w czasopiśmie Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2019, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynoszący 5%, polegał na analizie danych i ocenie merytorycznej projektu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Monikę Smaś-Suską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Moniki Smaś-Suskiej przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej analizy.



Prof. dr hab.n. med. Piotr Podolec
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 01.09.2019 roku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure*”, autorów: Smaś-Suska M, Skubera M, Wilkosz T, Weryński P, Kołcz J, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L., opublikowany w czasopiśmie Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2019, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynoszący 5%, polegał na ocenie merytorycznej projektu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Monikę Smaś-Suską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Moniki Smaś-Suskiej przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej analizy.



Dr hab.n. med. Lidia Tomkiewicz-Pająk, Prof. UJ
Klinika Chorób Serca i Naczyń
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kraków, 01.09.2019 roku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji: „*Noninvasive assessment of liver status in adult patients after the Fontan procedure*”, autorów: Smaś-Suska M, Skubera M, Wilkosz T, Weryński P, Kołcz J, Olszowska M, Podolec P, Tomkiewicz-Pająk L., opublikowany w czasopiśmie Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2019, wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wynoszący 18%, polegał na planowaniu badania, analizie danych, ocenie merytorycznej projektu oraz redagowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Monikę Smaś-Suską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Moniki Smaś-Suskiej przy opracowaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej analizy.

