

# A laparoszkópos sebészet fejlesztési lehetőségeinek kísérletes és klinikai vizsgálata

MTA doktori értekezés tézisei

Dr. Vereczkei András

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Sebészeti Klinika

Pécs, 2021.

## Tartalomjegyzék

|                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Rövidítések jegyzéke                                                                                                   | 3  |
| Előszó                                                                                                                 | 4  |
| A laparoszkópos sebészet ergonómia jellemzőinek vizsgálata                                                             | 6  |
| Célkitűzések                                                                                                           | 6  |
| Az operatőrt laparoszkópos cholecystectomy során érő statikus terhelés vizsgálata                                      | 6  |
| Az ergonómiai vizsgálat kiterjesztése a műtősnőre                                                                      | 11 |
| A laparoszkópos antireflux műtétek eredményeinek javítása, és új megfigyeléseink a funkcionális nyelőcső betegségekből | 15 |
| Célkitűzések                                                                                                           | 15 |
| Az antireflux műtétek szövődményeinek vizsgálata beteganyagunkon                                                       | 15 |
| Fascia lata szövetsziget alkalmazása a rekonstruált rekeszsíjak megerősítésére                                         | 19 |
| A reflux betegség és achalasia közti kapcsolat új aspektusú megközelítése                                              | 23 |
| A reflux betegség és a bronchus adenocarcinoma összefüggésének vizsgálata                                              | 29 |
| A pneumoperitoneum hatásainak kísérletes és klinikai vizsgálata                                                        | 31 |
| Célkitűzések                                                                                                           | 31 |
| A pneumoperitoneum okozta oxidatív stressz kivédése pre- és postkondicionálással                                       | 31 |
| Humán vizsgálatok                                                                                                      | 36 |
| Az új eredmények összefoglalása                                                                                        | 40 |
| Az értekezés alapjául szolgáló közlemények                                                                             | 41 |
| Közlemények összefoglaló táblázata                                                                                     | 44 |
| Köszönetnyilvánítás                                                                                                    | 45 |

## Rövidítések jegyzéke

|               |                                                              |
|---------------|--------------------------------------------------------------|
| BFS           | Bayerische Forschungs Stipendium                             |
| FDA           | Food and Drug Administration                                 |
| SPSS          | Statistical Package for the Social Sciences                  |
| GERD          | Gastroesophageal Reflux Disease                              |
| NERD          | Non-erosive Reflux Disease                                   |
| PTFE          | Poly-tetrafluor-etilén                                       |
| DMSO          | Dimetil-Sulfoxid                                             |
| PPI           | Proton Pump Inhibitor                                        |
| LES           | Lower Esophageal Sphincter                                   |
| NOTES         | Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery              |
| POEM          | Peroral Endoscopic Myotomy                                   |
| NADPH         | Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate redukált formája |
| NOX5          | NADPH oxidáz                                                 |
| HR            | Hazard Ratio                                                 |
| I/R           | Ischemia Reperfúzió                                          |
| ROS           | Reactive Oxygen Species                                      |
| IPC           | Ischemiás Prekondicionálás                                   |
| IPoC          | Ischemiás Postkondicionálás                                  |
| MDA           | Malon-dialdehyd                                              |
| GSH           | Redukált glutation                                           |
| MPO           | Myeloperoxidáz                                               |
| SOD           | Superoxid-dizmutáz                                           |
| TNF- $\alpha$ | Tumor Nekrózis Faktor Alfa                                   |
| IL-6          | Interleukin 6                                                |
| LC            | Laparoszkópos Cholecystectomy                                |
| LMWH          | Low Molecular Weight Heparin                                 |
| KAT           | Kataláz                                                      |
| VAS           | Visual Analogue Scale                                        |

## Előszó

A XX. század vége felé úgy látszott, hogy a sebészeti technika elérte csúcspontját, az összes szervet érintően kialakultak azok eltávolításának és rekonstrukciós módszereinek tudományos szempontból megalapozott és bizonyítékokkal megerősített metódusai.

Ekkor robbant be nemcsak az orvosi, hanem a köznapis tudatba is egy új technológia, a laparoszkópos, vagy „kulcslyuk” sebészet, utóbbi megnevezéssel arra a jellemzőre utalva, mely az ilyen beavatkozásokon átesett betegeknek leginkább feltűnt, hogy a behatolási kapu minimálisan csökkent. Az eljárás összes szervrendszerre és testüregre történő kiterjesztését követően ez a jellemző határozta meg a terület átfogó elnevezését is, mely minimálisan invazív sebészet lett.

Az új műtéti megközelítés teljesen eltérő szemléletet, új technikai megoldásokat követelt, melynek fejlesztésére irányuló törekvések a sebészeti kutatásoknak, fejlesztéseknek óriási lökést adott és számtalan ezzel foglalkozó vizsgálatnak, beszámolóknak alapot adva, specializált folyóiratokat, társaságokat, kongresszusokat is megteremtett.

A saját sebészeti pályafutásom is szerencsésen egybeesett ezekkel a folyamatokkal. Az első hazai laparoszkópos cholecystectomy idején, mely 1990-ben Pécsen történt, szigorló hallgató voltam. A manuális szakmák irányában ekkor már elhatároztam magam, és az akkori I. Sebészeti Klinikán töltött gyakorlatom alatt volt lehetőségem a műtőben testközelből megfigyelni a laparoszkópos műtéteket a II. Sebészeti Klinikán, ahol Kiss Tibor professzor úr ezeket rutinszerűen kezdte végezni. Itt rendszeresen asszisztáltam majd maga is végezte ezeket Illényi László akkori adjunktusi rangban, aki látva érdeklődésemet felkarolt, magával vitt és oktatni kezdett. Így döntöttem végül az 1991-es végzést követően az I. Sebészeti Klinikára beadott álláspályázat mellett, melyet sikeresen elnyertem.

Az akkori anyagi korlátok miatt nem volt lehetőség az új technikának két pécsi helyszínen történő párhuzamos bevezetésére, így rendszeresen a másik klinikára kellett átjárni, ahol asszisztenciára alig volt lehetőség, leginkább csak megfigyelésre. Ebben gyökeres változást hozott az 1992-es év, amikor Horváth Örs Péter professzor úr elnyerte az I. Sebészeti Klinika igazgatói pozícióját, és a már említett anyagi nehézségeket - egy Humboldt pályázat lehetőségével élve – áthidalta, és abból laparoszkópos eszközparkot hozott létre itt is.

Ettől kezdve ez a klinika vált a pécsi laparoszkópos fejlesztések központjává, az ekkor aktív 4 sebészeti intézmény közül. Ennek nyomán került bevezetésre a haladó laparoszkópos eljárások közül az antireflux sebészet, a mellékvese sebészet, a lép sebészet, és a bariátriai sebészet, melyekbe engem bevont és nemcsak aktív részvétellel, operálásra adott lehetőséget, de kutatások végzésére is inspirált.

Ebből született meg PhD értekezésem, melyben több olyan módszerről számoltunk be, mely újdonságnak számított. A világon elsőként dolgoztuk ki a bal mellékvese laparoszkópos eltávolításának új megközelítésű módszerét, mely a pancreas mobilizálását elkerüli, ezzel a műtét lehetséges szövődését csökkenti. Magyarországon elsőként végeztük és tettük rutinná az élődonoros veseeltávolítás kézzel asszisztált módszerét, mely jelentősen csökkenti az egészséges donort érő terhelést. A kézzel asszisztált laparoszkópia rutinná válásával a módszert kiterjesztettük nagyméretű hasi szervek műtéteire is, mint a 10 centiméter feletti mellékvese daganatok vagy a jelentősen megnagyobbodott lép eltávolítása. A legjelentősebb újításunk azonban egy akkor még néhol csodálkozást kiváltó megoldás volt, a laparoszkóposan mobilizált lép hüvelyen át történő kivétele a hasüregből. Abból indultunk ki, hogy a laparoszkópos

módszer invazivitását jelentősen növeli, ha az operált szerv kivételére a hasüreget meg kell nyitni, és ennek megoldását kerestük. Így merült fel, hogy a szervet egy természetes testnyíláson át távolítsuk el, ami a hasfal integritását is megőrzi, és a kozmetikai eredménye is jó. A módszert sikeresen elvégeztük és publikáltuk, amiről csak később derült ki, hogy a természetes testnyílásokán át végzett műtéti technika jelentős előfutára lett. A későbbi NOTES rövidítéssel gyorsan, jelentős fejlesztések és újítások területévé vált eljárás csoport maradandónak bizonyult, és manapság is nagy számban végeznek így világszerte szájon át alsó nyelőcső sphincter átvágást achalasiában, transanálisan végbélműtéteket, vagy ami a mi módszerünket legjobban utánozza, transvaginalis epehólyag eltávolítást.

Professzor úr külföldi kapcsolatait rendelkezésre bocsátva arra is ösztönzést nyújtott, hogy olyan területeket is vizsgáljak, melyre hazai körülmények közt nem lett volna mód. Teljesen új problémakört tudtunk így elemezni a müncheni Klinikum rechts der Isar Sebészeti Klinikáján Hubertus Feussner professzor úr irányításával a sebészeti ergonómia területén, egy BFS ösztöndíj keretében. Ezek képezik a jelen dolgozat tematikájának egyik vonulatát.

A PhD fokozat elnyerését követően csatlakozni tudtam az országban máshol alig elérhető, de Pécsen önállóan működő sebészeti doktori programhoz témavezetőként, ahol további minimálisan invazív sebészeti témájú kutatásokat irányítottam például az oxidatív stressz, a vastagbél daganat sentinel nyirokcsomó technikájának, vagy a morbid obesitas sebészeti kezelésének kérdéseit elemezve, PhD fokozatszerzéseket lehetővé téve. Horváth Örs Péter professzor úrtól a program vezetését később átvéve, ennek a témakörnek a kutatását továbbra is folytattuk, jelenleg is fokozatszerzésre váró jelöltekkel. Ezen kutatások egy része képezi a dolgozatom másik vonulatát.

A pécsi laparoszkópos munkacsoportot erősítette a 2011-ben pályázat útján elnyert Európai Endoszkópos Sebész Társaság Journal and Publication Committee tagságom, mely éveken át, a bizottság megszűnéséig tartott. Fő feladatunk a minimálisan invazív sebészetben vezető, Q1 minősítésű Surgical Endoscopy folyóirat modernizálása, színvonalának erősítése volt. Ennek keretében számos technikai reform mellett egy elismerést jelentő állandó reviewer-i megbízást kaptam, és eddig több mint 30 esetben voltam dolgozat bíráló. Legfontosabb feladatunk azonban a műtéttani útmutató, a Manual létrehozása volt, melynek szerkesztőbizottsági tagja is voltam, és sikeresen összeállítottuk ezt az iránymutatónak tekinthető kézikönyvet.

Fentiekből remélhetőleg jól érzékelhető, hogy pályafutásomat kezdettől fogva az endoszkópos sebészet iránti elkötelezettség jellemezte, mely több a maga idején újnak számító megfigyelésre és fejlesztésre adott módot. Emellett nemzetközi figyelemre is számot tartó vizsgálatokat közlünk olyan új területeken, mint a sebészeti munkakörnyezet ergonómiája, vagy a pneumoperitoneum különböző hatásai. A laparoszkóposan operált nagyobb betegszámú refluxos anyagunkból újdonságnak számító megfigyeléseket tudtunk közölni és az eredmények új típusú rekesz megerősítési módszer kidolgozására is alapot adtak. A sebészeti tevékenységem gerincét adó laparoszkópos technika vált tehát a kísérletes és klinikai kutatásaim vezérlőjévé, így ez képezi az összetartó erőt a dolgozat egyes fejezetei közt.

## **A laparoszkópos sebészet ergonómia jellemzőinek vizsgálata**

### **Célkitűzések**

1. Külső markerek nélküli, testtartás meghatározó számítógépes rendszer alkalmazhatóságának vizsgálata műtői körülmények közt
2. Az operatőr műtét alatti testtartásának meghatározása és komfort testhelyeztetel történő összehasonlítása
3. A testtartás optimalizálási lehetőségeinek vizsgálata
4. A műtősnőt érő statikus testtartási terhelés meghatározása
5. A műtősnőt érintő statikus stressz befolyásolásának jelentősége, értékelése

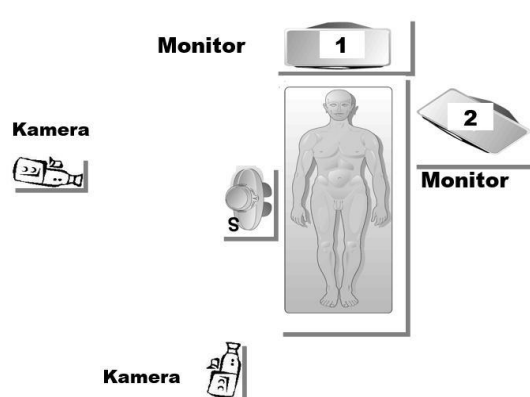
### **Az operatőrt laparoszkópos cholecystectomy során érő statikus terhelés vizsgálata**

#### **Anyag és módszerek**

A méréseket 2002. november és december hónapban végeztük, a Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar Sebészeti Klinikájának központi műtőtraktusában. A műtéteket egyenlő számban, vegyesen, 2 gyakorlott laparoszkópos sebész végezte. Az előzetes adatok alapján nem komplikált cholecystectomyának látszó eseteket válogattunk be, csoportonként 10-10 esettel.

Mindig a mozgatható toronnyal dolgoztunk, hogy az integrált rendszer ne zavarhassa meg a sebész testtartását és ezzel a méréseket. Az egyik csoportnál a torony a szokásos helyen a beteg fejevégnél, fix helyen állt, míg a másik csoportnál a tornyot oda helyeztük, ahol azt a műtétet végző sebész a legkényelmesebbnek vélte az elvégzendő műtét során, ahová a plafonra rögzített képernyőt is állíttatta volna. Ez a beteg bal oldalánál volt, ami az operatőr számára valóban kedvezőbb, az asszisztens számára viszont sokkal kedvezőtlenebb. A viszonylag rövidebb ideig tartó műtét során az asszisztensek ezeket a nehézségeket vállalták. A teljes műtétet két, egymással 90 fokos szöget bezáró pozíciójú videokamerával rögzítettük (1. ábra).

Az operatőrt a műtét kezdetén megkértük, hogy viszonyítási alapként vegyen fel egy számára kényelmesnek tartott testtartást, ami szintén rögzítésre került. A műtét végén az operatőr pozíciójába egy speciális kalibrációs testet helyeztünk (2. ábra), a mérések referencia pontjaként.



1. ábra: a vizsgálati rendszer elhelyezkedése a műtőasztal körül



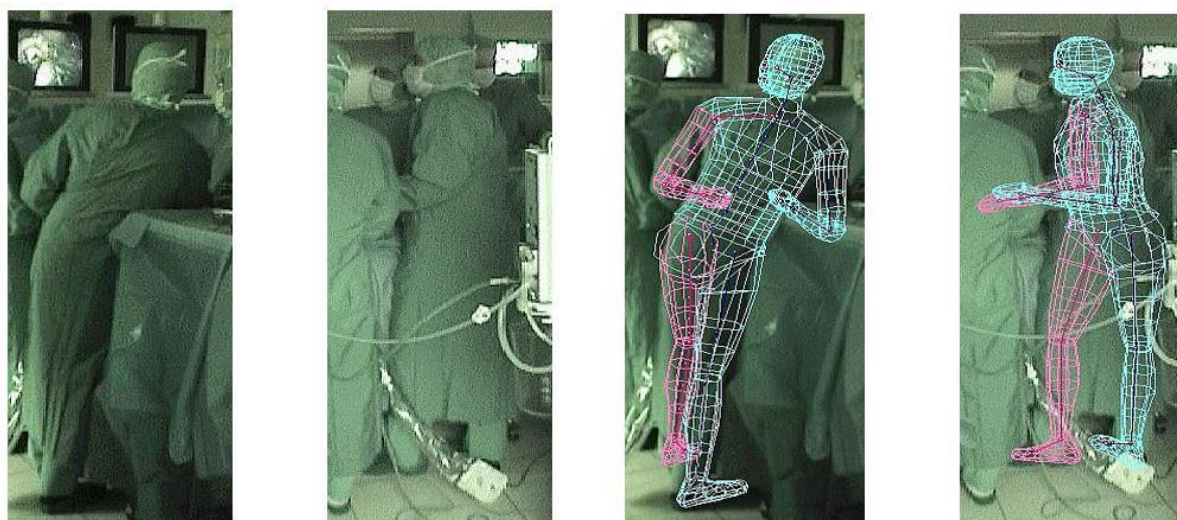
2. ábra: a kalibrációs test az operátor helyének megfelelően, és a software-es kalibráció

A videofelvételeket az elemző munkaállomáson egyenként végig néztük, és megállapítottuk, hogy egyöntetűen azonosíthatók olyan dinamikus munkaszakaszok amikor a sebész folyamatosan mozog, nincs tartós fixált testhelyzetben, míg vannak statikus fázisok, amikor hosszabb ideig ugyanazt a jellegzetes testtartást veszi fel, és csak a kezei, karjai alsó végtagjai mozdulnak, de a torzó nem. Ezen fázisok azonosítása után az időtartamukat, a felvételek idő kódjait felhasználva másodpercben lemértük. A hosszabb ideig tartó statikus testhelyzetekről digitalizált felvételeket készítettünk, a későbbi elemzés céljából, mindig, ugyanahhoz az időszelethez tartozó, kép párként. (3. ábra). Ugyanez történt a kalibrációs testnél is.

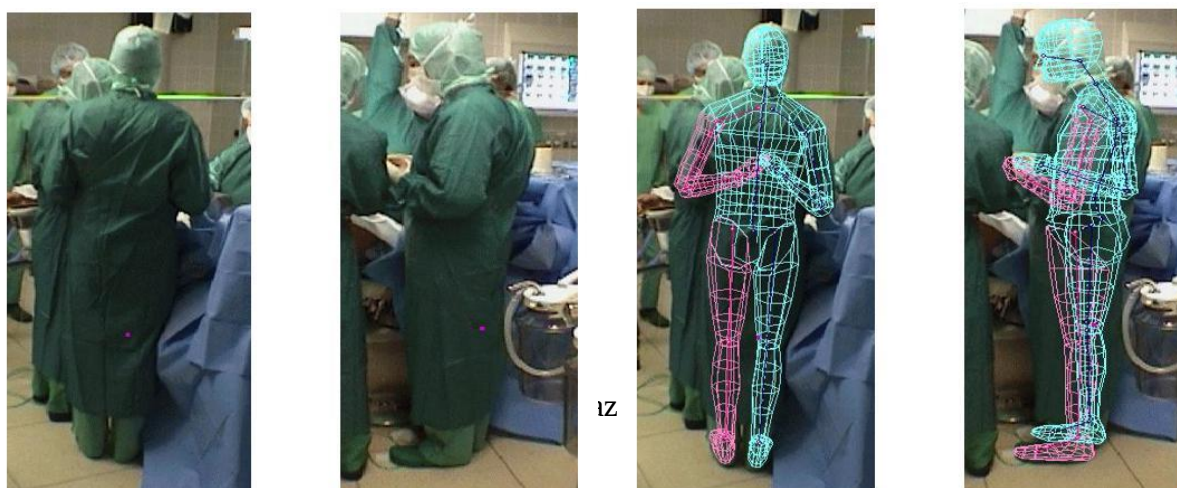
Az elemzőrendszerbe feltöltött kép párokon 17 orientációs pontot jelöltünk ki a program által megkívánt testtájakon. Ebből a program előállította a szimuláló testhelyzetet, melyen kézzel apró finomításokra volt lehetőség, a legtokéletesebb hasonlóság kialakítására (3. ábra).

A program által biztosított ízületi helyzetek mérésére, mely laterális, antero-posterior és rotációs értékeket is tartalmazott, kijelöltük azokat, amik a csípő, gerinc és fej tartását határozták meg (pl. a csípő és gerinc pozíciót 5 referencia pont határozta meg). Az ezekhez a pontokhoz tartozó értékeket is kép páronként töltöttük le. A komfort pozícióról készült felvételeknél is hasonló módon jártunk el (4. ábra). Az értékek összehasonlításához az SPSS

program 11. verzióját használtuk, t- próbával, a szignifikancia szintet  $p < 0,05$ -nél határoztuk meg.



3. ábra: a sebész testtartásához illesztett számítógépes modell



4. ábra: az operatőr komfort testhelyzetben, és az illesztett modell

## Eredmények

A videofelvételek elemzésekor a műtéteket 9 fázisra tudtuk bontani (1. táblázat). A műtét dinamikus fázisai jellemzően a beavatkozás elején és végén fordultak elő, mint az insuffláció, trokár behelyezés, epehólyag eltávolítás, öblítés és sebzés. A műtét középső fázisai, mint a Calot-háromszög preparálás, klipek felhelyezése, az epehólyag kifejtése és a koaguláció döntően statikusak voltak, amit csak a műszerek rövid ideig tartó cseréje szakított meg, a torzó mozgását is igényelve.

A műtétek átlagos hossza 2768 másodperc volt (1670-3790) a csoportok közti szignifikáns eltérés nélkül. Az egész műtéti időtartamot tekintve a statikus fázisok aránya 44,6% volt (58,5-28,7%), a dinamikus fázisoké 55,4% (71,3-40,5%). Ha viszont a javarészt

statikus középső fázisokat elemeztük, akkor a statikus periódusok aránya 75,25% (86,8-72,5%), a dinamikus periódusoké 24,75% (27,5-13,2%) volt, szignifikáns különbséggel ( $p < 0,01$ ).

|                   | <u>Insuff.</u> | <u>Troc.</u>   | <u>Prep.</u>                             | <u>Klip</u> | <u>EH</u>     | <u>Coag</u>   | <u>EH</u>    | <u>Irrig.</u> | <u>Seb-</u>  |
|-------------------|----------------|----------------|------------------------------------------|-------------|---------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
|                   |                | <u>elhely.</u> |                                          |             | <u>dissz.</u> | <u>irrig.</u> | <u>extr.</u> | <u>drain.</u> | <u>zárás</u> |
| <b>Időtart</b>    |                |                |                                          |             |               |               |              |               |              |
| <b>átlag</b>      | 242            | 166            | 505                                      | 299         | 362           | 201           | 349          | 268           | 376          |
| (sec)             |                |                |                                          |             |               |               |              |               |              |
|                   |                |                | <b>75,3 % (<math>p &lt; 0,01</math>)</b> |             |               |               |              |               |              |
| <b>TORZÓ</b>      |                |                |                                          |             |               |               |              |               |              |
| <b>Statikus</b>   | 5,4            | 11,6           | 91                                       | 63,4        | 78,4          | 68,2          | 19,3         | 41            | 23,5         |
| <b>fázisok</b>    |                |                |                                          |             |               |               |              |               |              |
| <b>aránya (%)</b> |                |                |                                          |             |               |               |              |               |              |
|                   |                |                | 22,1 min.                                |             |               |               |              |               |              |
|                   |                |                | 46,13 min.                               |             |               |               |              |               |              |

1. táblázat: a műtét fázisai, annak időtartamai és arányai

A laparoszkópos műtétek kezdeti és végi dinamikus fázisai a különböző műtéteknél is hasonlóak időtartamukat tekintve, a komplex, hosszabbra nyúló beavatkozásoknál a középső fázisok ideje nyúlik meg, így a statikus fázisok teljes aránya fog nőni és dominálni. Emiatt eredményeink a hosszabb műtéteknél még nagyobb jelentőséggel rendelkeznek.

Mivel a nem fiziológiás testtartások hosszasan a statikus fázisokban érik a sebészt, a kép párok további elemzését csak ezeknél folytattuk. A program által adott értékekből kiderült, hogy a torzó helyzete viszonylag állandó, amit a kezek és lábak mozgása alig befolyásol. Ennek magyarázata a trokárok fixált helyzete, amihez történő hozzáféréshez egy jellemző testtartást kell felvenni. Az eszközök finom mozgatásához, vagy a lábpedál használatához a torzó helyzetét már nem kell változtatni, mert a sebész eleve úgy veszi azt fel, még ha az kényelmetlen is, hogy ezeket végrehajthassa. A torzó mozgatására ezekben a középső fázisokban csak a műszerek cseréjekor volt szükség, de ez nem tartott tovább 40 másodpercnél, döntően 10-20 másodpercet igényelve.

A további elemzés során azt vizsgáltuk, hogy a szemmel afiziológiásnak tűnő testhelyzetet a program objektíven tudja-e mérni. Először a két sebész, hasonló felállásban készült felvételeit hasonlítottuk össze, itt szignifikáns eltérést nem találtunk. Emiatt az azonos felállásokhoz tartozó testhelyzet paramétereiket egyesítettük, és azokat összehasonlítottuk a komfort pozíciókkal, illetve a két felállást egymással is (2. táblázat).

A komfort helyzethez képest a feje végi képernyő pozíciónál szignifikáns eltérést találtunk a törzs és fej rotációjában és laterális elhajlásában ( $p < 0,001$ ). A beteg bal oldalánál elhelyezett monitor pozíciónál kevésbé szignifikáns eltéréseket találtunk a törzs rotációjában ( $p < 0,001$ ) és laterális elhajlásában ( $p < 0,05$ ), ugyanúgy, mint a fej rotációjában ( $p < 0,01$ ) és elhajlásában ( $p < 0,001$ ). A két monitor pozíció egymással történő összehasonlításában, a feje végi elhelyezés a törzs és a fej szignifikánsan fokozott rotációját és elhajlását mutatta a baloldalihoz képest ( $p < 0,001$ ). Ez számszerűsítve is megerősítette a képeken látottakat. Ha a sebész a beteg oldalához áll, a törzsnek el kell fordulnia és rotálódnia, hogy mindkét kézzel a trokárokhoz férjen. A törzs oldalra hajlását a nyak az ellenkező irányba történő dőléssel kompenzálja. A monitor figyeléséhez pedig a nyaknak kell rotációs kompenzálást végeznie.

|                   | TÖRZS          |                        |                 | FEJ            |                        |                 |
|-------------------|----------------|------------------------|-----------------|----------------|------------------------|-----------------|
|                   | Rotáció<br>+++ | Oldal<br>hajlás<br>+++ | Előre<br>hajlás | Rotáció<br>+++ | Oldal<br>hajlás<br>+++ | Előre<br>hajlás |
| <b>Komfort</b>    | 8,9±5,1        | 11,3±8,6               | 1,8±2,6         | 1,7±5,3        | 1,4±3,6                | 2,8±1,7         |
| <b>1. pozíció</b> | 53,1±8,5***    | 35,5±4,8***            | 3,7±4,1         | 36,7±12,1***   | -23,8±9,1***           | 7,9±5,2         |
| <b>2. Pozíció</b> | 32,2±6,7***    | 22,9±7,8*              | 2,4±5,1         | -11,4±4,9**    | -19,4±6,8***           | 3,7±3,5         |

(értékek fokokban)

\*\*\*p&lt;0,001 \*\*p&lt;0,01 \*p&lt;0,05 1. és 2. pozíció a komforthoz

+++p&lt;0,001 1. és 2. pozíció egymáshoz

2. táblázat: a komfort testhelyezethez viszonyított eltérések összehasonlítása a két monitor pozícióval

## Megbeszélés

Napjainkra világossá vált, hogy a laparoszkópos műtétek többségénél a munkakörnyezet korántsem ergonomikus (12). Ez a mentális és fizikális megterhelést egyaránt fokozza. A fizikális stressz nyak, váll, hát és csukló fájdalmat, szem panaszokat, a nyomásnak kitett helyeken idegi károsodást okozhat, ami korai fáradást és teljesítménycsökkenést eredményezhet (2,6,7). A fizikális terhelést statikus és dinamikus komponensek alakítják ki. A korábbi tanulmányok főként a dinamikus részre koncentráltak, a felső végtagok afiziológiás mozgásait leírva, ami a fokozott izommunka révén vezetnek korai elfáradáshoz (13). A statikus terhelés mérése nehezebb feladat, amit nyomásmérő talapzattal, vagy a műtéti szituáció megfigyelésének leírásával próbáltak kezdetben dokumentálni, a tapasztaltakat határozottan károsnak leírva.

Ezeket a vizsgálatokat javarészt kísérleti körülmények közt, és nem valós műtéti helyzetekben végezték. A torzó helyzetének és a monitor pozíciójának összefüggését a mi vizsgálatunk előtt alig elemezték (14). Ezekben az esetekben külsőleg felragasztott markereket használtak, komplexen a torzót nem vizsgálták, csak a nyakat és fejet, bár a szignifikáns eltérést már így is kimutatták.

Jelen vizsgálat volt az irodalomban az első, mely egy eddig medikai körülmények közt nem használt testtartást elemző programot valós műtéti körülmények közt használt (11). Ehhez semmilyen felragasztott vagy bekábelezett érzékelőt nem vettünk igénybe, így a szolgáltatott adatokat külső mérési tényező nem befolyásolta. A módszer nemcsak a fej és a nyak, hanem a teljes torzó vizsgálatára alkalmasnak bizonyult, ami a gerincet érő terhelés szempontjából lényeges. Bizonyítani és számszerűsíteni tudtuk az eltérést a komfort testhelyzet és különböző monitor pozíciók viszonylatában, mely szignifikáns mértékű. Ezt a pozíciót a teljes torzó, a gerinc, a nyak és a fej rotációja és több irányú oldalra hajlása jellemzi. Ez tehető felelőssé a laparoszkópos műtétek során kialakuló statikus megterhelés jelentős részéért, melynek következménye az ilyen műtétek során kialakuló hát, nyak és váll merevség, fájdalom. A méréseinkkel azt is kimutattuk, hogy a monitor elhelyezésének változtatásával, jelentősen

tudjuk befolyásolni a statikus stressz mértékét. Eszerint a sebész testhelyzete közelebb áll a komfort pozícióhoz, ha a test, a trokárak és a monitor egy vektor mentén helyezkednek el, és a monitor a sebésszel szemben áll. Ez összhangban áll korábbi, nem műtéti körülmények közt történt feladat-végrehajtásos vizsgálatok eredményével (14, 15). A legideálisabb helyzet úgy alakulna ki, ha a sebész a beteg széttárt alsó végtagjai közt helyezkedne el, a monitor pedig a beteg feje felett. Ezt a felállást a laparoszkópos korszak kezdetén többen is általánosan alkalmazták, azonban rövidebb műtéteknél, mint a cholecystectomy, a felálláshoz szükséges hosszabb idő miatt elhagyták. Összetett, hosszú felhasi műtéteknél, mint az antireflux műtét, vagy a bariátriai műtét a legtöbbször továbbra is ezt a szempontot követik. Természetesen az ideális helyzet nem mindig érhető el, de közelítésére törekedni lehetne, melynek akadályá legtöbbször a sok-karú monitor rendszer hiánya. Ha csak 1 monitor áll rendelkezésre, akkor kompromisszumos helyzetet kell létrehozni, ami nem csak az operatőr, hanem az asszisztensek ergonómiai igényét is próbálja közelíteni. Ilyenkor az egész teamet érintő fizikális terhelés megoszlik a résztvevők közt. Többmonitoros rendszer esetén mind az operatőr, mind az asszisztens oda tudja állítani a képernyőt, ami számára a legkényelmesebb. Ennek megoldására az egyik lehetőség az integrált laparoszkópos műtő kialakítása, melyre az ezzel foglalkozó cégeknek kész ajánlatai elérhetők, például a Storz cég OR1, vagy az Olympus cég Endoalpha rendszere (16). Egy másik, egyszerűbb lehetőség olyan laparoszkópos tornyok használata, melyeken két külön karon két monitor található, és ezeket lehet a fenti igények szerint beállítani.

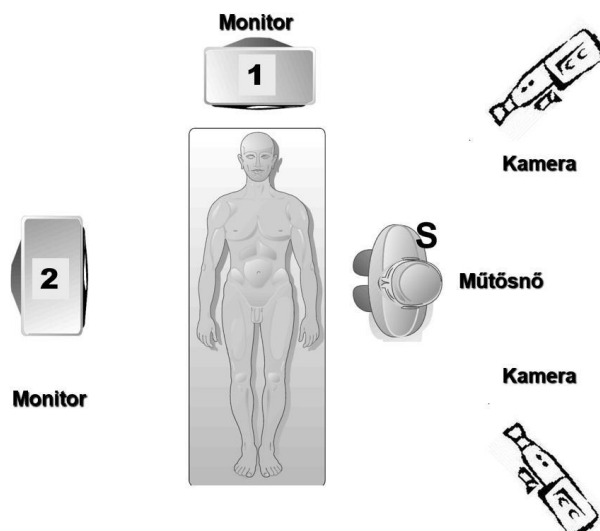
## **Az ergonómiai vizsgálat kiterjesztése a műtősnőre**

### **Anyag és módszerek**

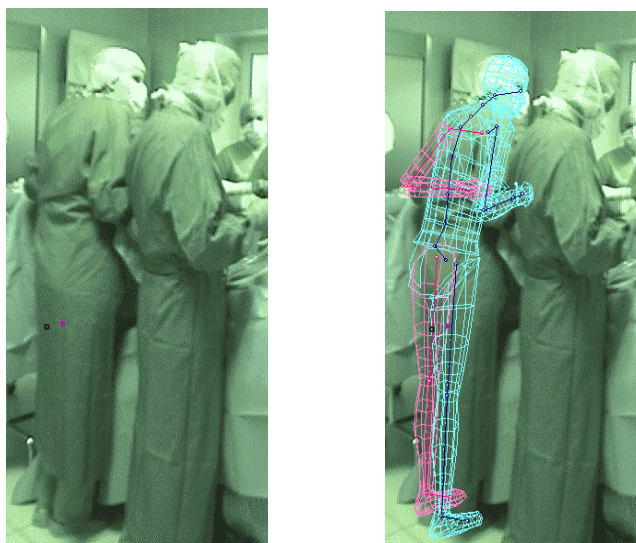
Ezeket a méréseket is a korábbi vizsgálat helyszínén, a Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar Sebészeti Klinikájának központi műtőtraktusában végeztük egy évvel később, 2003. november és december hónapokban. Továbbra is az előzetes adatok alapján nem komplikált cholecystectomiának látszó eseteket válogattunk be, összesen 10 beteget. Az összes műtétet ugyanaz a tapasztalt sebész végezte, 2 tapasztalt szakasszisztenssel. Az egyik 5 fős csoportnál a torony a szokásos helyen a beteg fejevégnél, fix helyen állt, míg a másik 5 fős csoportnál a műtősnő elé egy második monitort helyeztünk oda, ahol azt a legkényelmesebbnek vélte az elvégzendő műtét során. Ez a beteg jobb oldalánál volt. A teljes műtétet két, egymással 90 fokos szöget bezáró pozíciójú videokamerával rögzítettük (5. ábra). A műtősnőt a műtét kezdetén megkértük, hogy viszonyítási alapként vegyen fel egy számára kényelmesnek tartott testtartást, ami szintén rögzítésre került. A műtét végén a műtősnő pozíciójába egy speciális kalibrációs testet helyeztünk, a mérések referencia pontjaként, mint az első vizsgálatunkban.

A videofelvételeket az előző tanulmány protokollja szerint elemeztük, és megállapítottuk, hogy itt is egyöntetűen azonosíthatók olyan dinamikus munkaszakaszok, amikor a műtősnő folyamatosan mozog, nincs tartós fixált testhelyzetben, míg vannak statikus fázisok, amikor hosszabb ideig ugyanazt a jellegzetes testtartást veszi fel, és csak a kezei, karjai alsó végtagjai mozdulnak, de a torzó nem (6. ábra). Ezeknek a fázisoknak az azonosítása után az időtartamukat a felvételek időközzeit felhasználva másodpercben lemértük. A hosszabb ideig tartó statikus testhelyzetekről és a kalibrációs testről digitalizált felvételeket készítettünk, hasonlóan a korábbi eljáráshoz. Az elemzőrendszerbe feltöltött kép párokat is a már korábban leírtaknak megfelelően értékeltük. Az eredmények

összehasonlításához az SPSS program 11. verzióját használtuk, t- próbával, a szignifikancia szintet  $p < 0,05$ -nél határozva meg.



5. ábra: a vizsgálati elrendezés a műtősnő helyzetének megfelelően



6. ábra: a műtősnő helyzete műtét alatt, és az ehhez illesztett modell

## Eredmények

A műtéti fázisokat a dinamikus és statikus periódusok szerint az előző vizsgálatnak megfelelően szelektáltuk. A dinamikus fázisok itt is a műtétek elején és végén domináltak, míg a középső szakaszban több statikus periódust regisztráltunk (3. táblázat). A video időköd alapján mért átlagos műtéti idő 2931 másodperc volt (2001-4160), de itt az átlagos statikus periódusok aránya lényegesen rövidebb volt 21.22% (16.27%-25.42%) a dinamikus

fázisok átlagához képest 78.78% (74.58%-83,73%). A műtősnő szempontjából a legstatikusabb fázis a Calot-háromszög preparálása volt, és egyedül itt volt a statikus periódusok ideje szignifikánsan hosszabb a dinamikusnál 57.22% vs. 42.78% ( $p<0.001$ ).

|                                                 | <u>Insuff.</u> | <u>Troc.</u><br><u>elh.</u> | <u>Calot</u><br><u>prep.</u> | <u>Klip.</u> | <u>EH</u><br><u>dissec</u> | <u>Coag.</u><br><u>irrig.</u> | <u>EH</u><br><u>extract.</u> | <u>Irrigat.</u><br><u>drain.</u> | <u>Seb-</u><br><u>zárás</u> |
|-------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|------------------------------|--------------|----------------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| <u>Időtarta</u><br><u>átlag</u><br><u>(sec)</u> | 261,89         | 231,67                      | 537,56                       | 275,11       | 485,22                     | 107                           | 269,67                       | 320,22                           | 442                         |
| <u>Statikus</u><br><u>fázisok</u><br><u>(%)</u> | 0              | 0                           | 57,22<br>$p<0,001$           | 28,72        | 40,91                      | 28,04                         | 5,36                         | 30,74                            | 0                           |

3. táblázat: a műtét fázisai, annak időtartamai és arányai a műtősnő szempontjából

|                   | <u>Törzs</u>               |                               |                               | <u>Fej</u>                   |                                 |                               |
|-------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
|                   | <u>Rotáció</u><br><u>+</u> | <u>Oldal</u><br><u>hajlás</u> | <u>Előre</u><br><u>hajlás</u> | <u>Rotáció</u><br><u>+++</u> | <u>Oldal</u><br><u>Hajlás +</u> | <u>Előre</u><br><u>hajlás</u> |
| <u>Komfort</u>    | 1,89 +/-1,29               | -0,05 +/-0,21                 | 14,54 +/-3,07                 | 2,49 +/-2,46                 | -0,78 +/-0,51                   | -0,83 +/-1,92                 |
| <u>1. pozíció</u> | -15,46 +/-4,62**           | 0,83 +/-0,88                  | 13,59 +/-2,70                 | -52,70 +/-4,14***            | 4,88 +/-1,12***                 | -5,55 +/-3,92                 |
| <u>2. pozíció</u> | 1,88 +/-3,87               | 0,12 +/-0,93                  | 12,7 +/-4,95                  | 1,50 +/-1,85                 | 0,47 +/-0,30                    | -7,06 +/-3,20                 |

(értékek fokokban)

\*\*\*  $p<0.001$ , \*\*  $p<0.01$ , 1. és 2. pozíció a komforthoz  
+  $p<0.05$ , +++  $p<0.001$  1. és 2. pozíció egymáshoz

4. táblázat: a komfort testhelyezethez viszonyított eltérések összehasonlítása a két monitor pozícióval a műtősnő esetében

Ebben a fázisban a szakasszisztens a sebészi preparálást a képernyőn figyelte, ezalatt egyéb tevékenységet nem végzett.

A videofelvételeken látott testtartásokat elemezve azt találtuk, hogy a hagyományos monitor pozíciónál a műtősnő látómezőjét a sebész asszisztens elzárta, így a képernyőt csak egy előrehajoló és oldalra forduló testhelyzetben volt képes figyelni. Ezzel szemben akkor, amikor a szakasszisztens egy külön képernyő kapott, azon akadálytalanul tudta követni a műtét folyamatát, amihez testhelyzetet nem kell módosítania.

Ezekkel összhangban a digitalizált képek számszerűsített adatainak elemzésekor azt találtuk, hogy a fejbégnél elhelyezett képernyő esetén a komfort pozícióhoz képest a fej rotációban és elhajlásban ( $p < 0.001$ ) és a törzs rotációban volt szignifikáns eltérés ( $p < 0.05$ ), ugyanígy a másik képernyő pozícióhoz viszonyítva a fej rotációban ( $p < 0.001$ ) és a fej elhajlásban és a törzs rotációban ( $p < 0.05$ ) mértünk különbséget. A komfort pozíció és a külön képernyős felállás során mért értékek közt szignifikáns eltérés nem volt (4. táblázat).

## Megbeszélés

Az operátor testhelyzetét vizsgáló felmérésünkhöz hasonlóan, a műtősnő tekintetében is igazoltuk, hogy a laparoszkópos cholecystectomy során afiziológiás, hosszabban fennálló testtartások alakulnak ki. Ez a műtét középső részén mérhető, amikor a sebész műszercserét nem igénylő preparálást végez, amit a műtősnő a monitoron követ, de egyéb tevékenységre nincs szükség. Az ehhez szükséges előre hajoló és oldalra forduló testhelyzet a rutinszerűen, a fejbégnél felállított torony esetében szignifikánsan eltér a komfort testhelyzettől, ezért hosszútávon egészségkárosodást eredményezhetne. Ha a műtősnő saját képernyőt kap, ami a komfort testhelyzettel megegyezően, szemben helyezkedik el vele, ez a helyzet nem alakul ki. Az előző vizsgálathoz képest lényeges különbséget találtunk azonban a műtét során a statikus és dinamikus testhelyzetek arányában. A műtősnő kizárólag a műtét 1 fázisában vett fel tartósan statikus pozíciót, szemben az operátor 4 ilyen fázisával. Ráadásul a műtősnő statikusan töltött periódusának aránya is kisebb volt. Összességében megállapítottuk, hogy a műtősnőt érő statikus stressz mértéke az operatőréénél kisebb. Emiatt nem lehet biztonsággal megállapítani, hogy a fejbégnél képernyő pozíció az operatőréhez hasonló mértékű káros következményekkel jár, habár egy saját képernyő biztosan ergonomikusabb munkavégzést tenne lehetővé. Mindenesetre rávilágítottunk, hogy nem csak az operátor és az asszisztens, hanem a műtősnő szempontjait is figyelembe kell venni a jövőbeni integrált laparoszkópos műtőhelyiségek tervezésénél. Mivel az ismert egészségügyi költséghelyzet miatt erre a közeli jövőben kevés esély látszik, addig is fontos, hogy a szakasszisztensek a statikus torzóterhelés lehetőségéről tájékoztatást kapjanak, ismerjék ennek lehetséges hatásait (21). Az ő esetükben a sebészekkel szemben van lehetőség ezeket a fázisokat tudatosan megszakítani, testhelyzetet változtatni, ezáltal a terhelést csökkenteni vagy a testtájakok közt megosztani.

A két vizsgálat tanulságait összegezve megállapíthatjuk, hogy a sebészeti munkakörnyezet ergonómiája elmarad az ipari munkahelyekkel támasztott követelményektől (3). Ez a laparoszkópos műtétek során sokkal nagyobb arányú, mint a hagyományos műtéteknél (18). Az ergonómiai viszonyok javítására törekvő fejlesztések megindultak, de ezek főként a kéziműszerek markolata, és aktiválása tekintetében tettenérhető (5). A gyártók igyekeznek több markolat típust ajánlani ugyanahhoz a típusú műszerhez, mely a nyomási pontokon történő idegi kompresszió lehetőségét csökkentheti, mivel a sebész a kedvezőtlennek bizonyult típust le tudja cserélni. Hasonlóan, a kézi aktiválású eszközök is az ergonómia javítása érdekében hatnak, ugyanis ekkor az alsó végtagok fixáltsága kiküszöbölhető és a kényelmetlenség érzése esetén az alsó végtagok hátrány nélkül mozdíthatóak kényelmesebb helyzetbe. A képernyőhelyzet jelentette potenciális ártalom javulására látszik a legkevesebb esély, mert a költségvonzat miatt a sokmonitoros rendszerek csak elvétve állnak rendelkezésre. Hazánkban és a klinikákon is elérhető már viszont olyan 2 monitor karral rendelkező torony, mely lehetővé teszi az operátor és az asszisztens számára a kompromisszum nélküli legkedvezőbb beállítás kialakítását. Mindenesetre jelentős előrelépésnek tarthatjuk, hogy az ergonómia az orvosi fejlesztéseknél is egyre fontosabb szerepet kap, nemcsak a sebészeti, de más eszközös vizsgálatokat végző szakmában is, mint a gastroenterológia (19,20). Ehhez a tendenciához vizsgálatainkkal mi is hozzájárultunk. Emellett fontos, hogy az ergonómiai

szempontokat a szakemberképzésbe is igyekeznek beépíteni, realizálva ennek jelentőségét a teljesítményben és a munkahelyi komfortérzetben (21). Reménykedni lehet, hogy ezek nem csak a kutatások, hanem a mindennapi rutin területén is megnyilvánuló előrelépésekhez vezetnek.

## **A laparoszkópos antireflux műtétek eredményeinek javítása, és új megfigyeléseink a funkcionális nyelőcső betegségekből**

Célkitűzések:

1. Az 1998. és 2015. közti antireflux műtéten átesett beteganyag feldolgozása, kiértékelése, különös tekintettel a szövődményekre és új megoldásokra
2. Új típusú rekeszszár varrat megerősítési technika kidolgozása állatkísérletes modellen
3. Az új típusú megerősítés humán alkalmazása
4. A refluxbetegség és achalasia közti feltételezett összefüggésre elméleti háttér felállítása, és javaslat tétel az ilyen esetben szükséges technikai módosításra
5. A reflux betegség és a bronchus adenocarcinoma közti feltételezett összefüggés vizsgálata

### **Az antireflux műtétek szövődményeinek vizsgálata beteganyagunkon**

#### **Anyag és módszerek**

Egy funkcionális nyelőcső laboratórium felszerelése után a tudományos igényességű munka 1998-ban kezdődött el klinikánkon. A kezdeti sikerek okozta lelkesedés aztán világszerte csökkent, mert megjelentek a rövid és hosszabb távú szövődményekről a beszámolók és ezek szükségessé tették az indikációk és a sebészi technika továbbfejlesztését. Ennek tükrében végeztük el eredményeink értékelését, tevékenységünket két szakaszra bontva.

| Primér laparoszkópos antireflux műtét | 1. csoport      | 2. csoport      | Összesen |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Műtéti szám                           | 241             | 166             | 407      |
| Férfi/nő arány                        | 101/140         | 60/106          | 161/246  |
| Átlagéletkor                          | 48,7 év (18-80) | 56,1 év (22-98) | 53,1 év  |
| Átlagos bennfekvés                    | 6,4 nap (3-16)  | 6,8 nap (3-28)  | 6,6 nap  |

5. táblázat: betegadatok

Az 1998-tól 2006-ig tartó első, és a 2007-től 2015-ig tartó időszakok eredményeit retrospektív módon elemeztük. A második időszakban a technikai feltételek és a műtési indikáció körüli konszenzus is megváltozott (22). Ennek lényege az volt, hogy típusos panaszok, pozitív endoszkópos vizsgálat és PPI-teszt elég lett a műtési indikációhoz. A pH-metriát csak NERD esetén kellett kötelezően elvégezni és a manometria is csak a bonyolultabb esetekben és egymásnak ellentmondó vizsgálati eredmények esetén játszott szerepet.

A műtési szám az első periódusban (1. csoport) 241 volt, a második periódusban (2. csoport) 166. A csökkenés okai között szerepelhet a 10% körüli reoperációs ráta, amelyhez csatlakozik még további 10% körüli reflux kiújulás, amely kezelést igényelt. A gastroenterológiai kontrollok során a szövődményes betegek kerülnek túlsúlyba, emiatt a műtét eredményességében történő kétségek hangsúlyosabban érvényesültek az indikációban. Érdekes megfigyelni, hogy a műtetre kerülők között 30-40%-kal több nő volt és ez a szám a reoperáltak között közel duplája (5. táblázat).

## Eredmények

A világszerte tapasztalható tendencia követhető a beteganyagunkon is miszerint nyitott műtétet elvértve végeztünk (1. csoport 2, illetve 2. csoport 4 eset). A nyitott műtetre első műtétként akkor került sor, ha a korábbi felhasi műtétek nem tették lehetővé a laparoszkópos technika alkalmazását.

Újszerű megoldásként alkalmaztuk 2 esetben, rossz állapotú idős betegeken, akiknek nagy hiatus herniájuk táplálkozási nehézséget okozott, hogy nyitott gastropexiát végeztünk gastrostomával, majd a katétert két hónap után eltávolítottuk. Mindkét betegünk hosszasan panaszmentessé vált. Ha a gyomor lehúzása a rövidült nyelőcső miatt reménytelen és a beteg sebészileg minimálisan terhelhető ezt a megoldást javasoljuk, ami laparoszkóposan is kivitelezhető.

A 407 primér laparoszkópos műtét döntő többsége Nissen műtét volt, melyet a fundus mobilizálása után, laza mandzsettával végeztünk. Az alsó öltésbe mindig belevettük a nyelőcső elülső falát is, igyekezve ezzel megelőzni az ún. „teleszkóp fenomént”, ami a fundus felcsúszását jelenti a mandzsetta alatt. Toupet műtétet az irodalom akkor javasol, ha a nyelőcsőtest motilitás károsodott, rendszerint a hosszantartó refluxbetegség miatt. Kivételes indikáció lehet a kis fundus, amivel nem lehet körbe érni a nyelőcsövet feszülés nélkül.

| Műtétek                       | 1. csoport             | 2. csoport             | Összesen               |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Primér laparoszkópos műtét    | 239 Nissen<br>2 Toupet | 160 Nissen<br>6 Toupet | 399 Nissen<br>8 Toupet |
| Primér nyitott műtét          | 2                      | 4                      | 6                      |
| Ligamentum teres<br>plasztika | 26                     | 1                      | 27                     |
| Háló beültetés                | 13                     | 15                     | 28                     |
| Fascia lata megerősítés       | 1                      | 3                      | 4                      |

6. táblázat: primér műtétek típusai

A recidiv reflux és hiatus hernia megelőzésére 27 esetben alkalmaztunk ligamentum teres plasztikát, 28 esetben háló beültetést és a világon elsőként kialakított módszerünkkel - melyről később részletesen is szó lesz - 4 esetben fascia látával történő megerősítést (6. táblázat).

| Intraoperatív és korai szövődmények | 1. csoport<br>n: 241 | 2. csoport<br>n: 166 | Összesen<br>n: 407 |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| Vérzés                              | 6                    | 2                    | 8                  |
| Splenectomia                        | 1                    | 0                    | 1                  |
| Gyomor perforatio                   | 3                    | 1                    | 4                  |
| Nyelőcső perforatio                 | 5                    | 0                    | 5 (p<0,01)         |
| Konverzió                           | 13                   | 3                    | 16 (p<0,05)        |
| PTX                                 | 11                   | 13                   | 24                 |
| Halálozás                           | 2 (0,08%)            | 0                    | 2(0,005%)          |

7. táblázat: intraoperatív és korai posztoperatív szövődmények

|                                                                         | 1. csoport | 2. csoport | Összesen |
|-------------------------------------------------------------------------|------------|------------|----------|
| Kiújult sérv reflux-szal                                                | 11+(10)    | 5+(2)      | 16+(12)  |
| Kiújult sérv dysphagiával (teleszkóp<br>fenomén vagy „slipknot effect”) | 3          | 4          | 7        |
| Dysphagia beszűkült hiatus vagy<br>mandzsetta miatt                     | 3          | 3          | 6        |
| Reflux recidiva mandzsetta<br>szétválása miatt                          | 3          | 3          | 6        |
| Háló penetráció a nyelőcsőbe                                            | 0          | (1)        | (1)      |
| Kettőnél több reoperáció                                                | 2          | 4          | 6        |
| Epés gastritis (duodenal switch)                                        | 4          | 1+(1)      | 5+(1)    |
| Redo laparoscopos                                                       | 23         | 24         | 47       |
| Redo thoracolaparotomia                                                 | 2          | 4          | 6        |

8. táblázat: reoperációk jellemzői, zárójelben a más intézetben történt primér műtét

A szövődményeket és a reoperációkat a 7. és 8. táblázatban foglaltuk össze. A két csoport közt szignifikáns eltérés a nyelőcső perforációk és a konverziók számában volt, mely két adat szorosan összefügg, hiszen a konverzió oka mindig valamilyen szövődmény volt. Mindkettőnél a műtéti rutin közti eltérésben gondoljuk a magyarázatot, hiszen az antireflux sebészet a haladó laparoszkópos eljárások közé tartozik, ahol nagyon sokat számít az apró, de lényeges mozzanatok elsajátítása (pl. nyelőcsőbe is vezetett varrat elkészítése), mely csak kellő esetszám után alakul ki. Reoperációt 10%-ban végeztünk. A reoperációk közel 90%-ban laparoszkóposan történtek. Ezek közt olyanok is szerepelnek, ahol a primér műtétet más intézetben végezték. A saját primér műtét után két beteg halt meg, így a halálozás 0,005% volt.

## Megbeszélés

Korai és általában 3-6 hónapon belül megoldódó posztoperatív szövődmények (dysphagia, gas-bloat, diarrhoea) akár 50-70%-ban jelentkeznek (26), de fontosabb, hogy a reflux recidiva tartós szövődménynek tekinthető és az irodalomban 15-30%-ban jelenik meg, melyek közül 10-15% újabb műtetre kerül, különösen, ha a recidiva reflux-szal vagy ételelakadással és hányással is együtt jár (27). Anyagunkban a kiújult sérv 35 esetben tett szükségessé reoperációt, ami a legnagyobb arányt jelenti az indikációk közt.

Az antireflux sebészet egyik legnehezebb és mindeddig megoldatlan kérdése, hogyan lehet megelőzni a nagy hiatus herniák műtete után a sérv kiújulását. A sérvkiújulás három fő oka a rövidült nyelőcső (short oesophagus), a rekeszszerák gyengesége és a hasúri nyomás váratlan erős felemelkedése emelés, sport vagy intenzív köhögés miatt. Természetesen a három tényező kombinálódhat is.

Nincs egységes álláspont abban, hogy hány cm-nél húzzuk meg a határt, ahonnan már nagynak nevezhetjük a sérvet és abban sincs teljes egység, hogy csak a tüneteket okozó recidiva számít vagy a radiológiailag kimutatható anatómiai recidiva is. Ennek megfelelően szólnak az irodalmi adatok 10%-tól 45%-ig (27-29). Mi nagyméretűnek értékeltük az 5 cm-nél nagyobb rekeszsérvet. Sebészileg reményteljesen korrigálható az a sérv, ahol a rekeszszerákat sikerül egyesíteni, akár még feszülés alatt is. Ha csak feszülés alatt lehet összehúzni a rekeszszerákat a megerősítés mindenképpen szóba jön. Mi egy esetben észleltünk fejlődési rendellenességként hiatus oesophageus communis, amikor a hiatus oesophageus és a hiatus aorticus közös volt. Nyilván ebben az esetben csak gastropexia jöhetett szóba a hiatus zárása nélkül. A jobb rekeszszer gyengeségét számos esetben észleljük főleg nőknél és nagy sérvek esetén. Az öltéseket ilyenkor célszerű különböző mélységekbe betenni, hogy ne legyen hosszanti szakadás a rekeszen, tovább gyengítve a rekonstrukciót. Ilyen esetekben a megerősítés valamilyen formáját célszerű használni. A műtét után korán elkezdett nehéz fizikai munka, aktív sportolás, obstipáció és tartós köhögés is recidivához vezethet. A beteg figyelmét mindig felhívjuk arra, hogy a nagyfokú és ismételten jelentkező hasúri nyomásfokozódás elősegítheti a sérv kiújulását, ezért a tanácsolt életmódbeli változtatásokat be kell tartania. Collard munkacsoportja közleményében a reoperáció utáni kiújulás okaként 67,2%-ban a fizikai terhelés játszott szerepet. (30)

A probléma megoldására számos módszer került kidolgozásra, melyek egy része különböző típusú és formájú műanyag háló (polypropylene, PTFE, composit) beültetésével kívánta a kiújulást csökkenteni (31-33). Egy másik típusú rekonstrukció során a hasfali sérveknél jól bevált ún. feszülésmentes technika szintén kipróbálásra került (34,35). A műanyag sérvhálók beültetése a rekonstruált rekeszszerák megerősítésére ugyan elfogadott megoldás, azonban ez az idegentest a bélrendszer falával érintkezve hajlamos ahhoz szívósan hozzáhegesedni, majd a heg miatt dysphagiát okozni, illetve a háló usurálhatja a nyelőcső vagy a gyomor falát abba penetrálva, súlyos szövődményeket okozva ezzel (36,37). Mi egy esetben észleltünk háló migrációt a nyelőcsőbe egy másik intézetben történt műtét után és csak nyelőcső resectióval és jejunum interpozícióval sikerült a beteget eredményesen kezelni (38). A lehetséges szövődmények mellett másik hátránya a háló beültetésnek a járulékos költségek. A modernebb teflon bevonatú hálók, ilyen reakciókat kevésbé okoznak, viszont áruk rendkívül magas. Ezeket a hazai finanszírozási viszonyok mellett szinte lehetetlen kigazdálkodni. Rendelkezésre áll még ezen kívül többféle állati eredetű, preservált bioimplantátum (39,40) is melyek az irodalom szerint penetrációt nem okoznak, azonban ezek szintén nagyon magas ára elterjedésüket akadályozza. A hálók alkalmazásával a recidívák számát 0-14%-ra sikerült csökkenteni (41,42).

Munkacsoportunk már régebb óta foglalkozott a probléma megoldásával biológiai módszer segítségével, melyre a ligamentum teresszel végzett megerősítést sikerrel alkalmaztuk (43). A ligamentum teres-szel történő megerősítés biztosan jó módszer a korai recidiva megelőzésében, mert a nyelőcsövet előre emelve rugalmasan beszűkíti a hiatus és kitölti a nyelőcső és a rekesz között fennmaradó teret. Sajnos univerzálisan nem alkalmazható, mert egyrészt nem minden betegben található kellő hosszúságú és szélességű teres szalag, de hosszabb távon sem biztos a hatása, mert két esetben is azt tapasztaltuk a 6-7 évvel későbbi reoperációnál, hogy a teres szalag húrszerűvé zsugorodott és nem vett részt a hiatus zárásában (44).

Emiatt egy olyan univerzálisan alkalmazható megoldás keresését tűztük ki célul, mely széleskörűen és olcsón elérhető.

## **Fascia lata szövetsziget alkalmazása a rekonstruált rekeszszarak megerősítésére**

### **Anyag és módszerek**

Multiorgan donációk során az amúgy is eltávolításra kerülő szív pericardiumából 10x10 centiméteres foltokat tettünk félre, az ortopédiai szövetpótlást célzó szervkivételkor a fascia lata több, 7x7 centiméteres darabjait is konzerváltuk. Mindkét preparátumot a szívsebészetben rutinszerűen használt konzerváló eljárással kezeltük. Először egy előkészítő oldatba kerültek a szövetek 5 Celsius fokos hűtőszekrénybe 24-48 óráig, mely 250 ml Hanks oldatból készült, 15 mg amphotericin B, 70 mg cefuroxim és 40 mg clindamycin hozzáadásával. Az előkészítést követően a szövetek a fagyasztó oldatba kerültek, mely szintén 250 ml Hanks oldat volt, melyhez 25 ml DMSO<sub>4</sub> és 9 ml 15%-os humán albumin volt hozzáadva. A tárolás -70 Celsius fokon történt az ortopédiai szövetbankban.

Három hónappal később, általános anesztéziát követően 3 korc kutyán végeztük el a beültetést. Felső medián laparotomiából a rekeszek izmos részére, jól elkülönített helyekre 1-1 3x3 cm-es kötőszövetes lemezt varrtunk 3/0-s Prolen öltéssel (7. ábra).



7. ábra: a rekesz hasüregi felszínére erősített kötőszövetes lemezek

Az egyik lemez pericardium preparátumból, a másik fascia lata preparátumból készült, a mélyfagyasztott szövetbankból származva. Az implantátumokat négy sarkuknál és a közepükön rögzítettük. A hasüreg zárása után az állatok elkülönített helyiségbe kerültek, ahol a sebek gyógyulásáig kiemelt megfigyelés alatt álltak. Miután rendelleneséget nem tapasztaltunk, visszakerültek eredeti helyükre, ahol a szokásos gondozásban részesültek. Az első állatot 1, a másodikat 3 és a harmadikat 6 hónap múlva ismételtelen elaltattuk, majd a rekeszek eltávolítását követően i.v. kálium-chlorid adásával termináltuk. A korábban beültetett kötőszövetes lemezeket bőséges környező szövettel izoláltuk, és 3%-os formalinban tároltuk szövettani feldolgozásukig.

## Eredmények

Az operált állatokon a vizsgálat ideje alatt semmi olyan eltérést nem tapasztaltunk, mely gyulladásra, fertőzésre adott volna gyanút. Sem az állatok viselkedésében, sem táplálkozásában nem tapasztaltunk változást, súlyuk nem változott. A kötőszöveti transzplantátumok eltávolítása során azokat szabad szemmel jól fel lehetett ismerni, eredeti helyükön maradtak, nem vándoroltak vagy fordultak el. Környezetükben infekcióra utaló makroszkópos jeleket nem láttunk (8.ábra).



8. ábra: 1 hónappal később eltávolított transzplantátumok

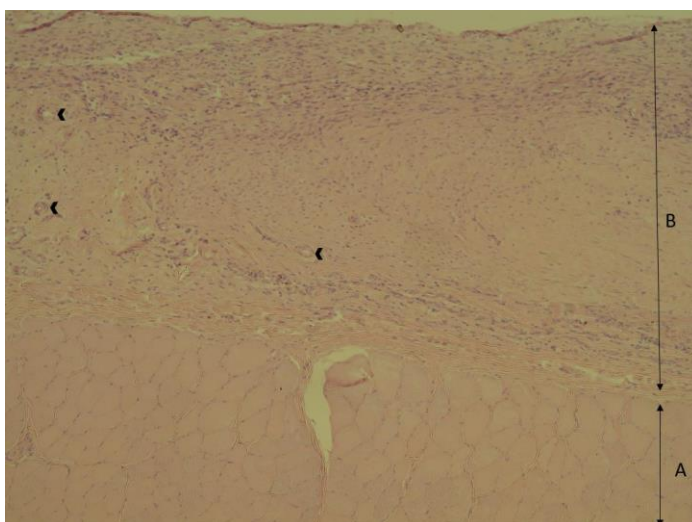
A varrattal nem fixált területeken a középpont felé irányuló behúzódnások alakultak ki, mely a hegyesedés során szokványosan észlelt zsugorodásnak felel meg, ez 20%-nál nem volt nagyobb. A hat hónapos mintákban a kialakult hegyszövet az eredeti szövetszigetek határát túllépte, a rögzítő varratokat benőtte, és méretében az eredeti foltnál nem volt számottevően kisebb (9. ábra). A rekesz körüli beavatkozásokra jellemzően, a máj és a műtési terület közt, mérsékelt összenövéseket találtunk, melyek szétválasztása során sem merült fel letokolt gyulladásos folyamat, tályog lehetősége.

Paraffinos beágyazást követően hematoxilin-eosin és picrosirius festéssel gyakorlott hisztológus segítségével történt a minták vizsgálata (10. ábra). Ennek során azt láttuk, hogy az idő előrehaladtával a beültetett szövetfoltok felszínén először fibrin jelent meg, majd mérsékelt gyulladásos reakcióval granulációs szövet keletkezett. Ebből organizáció indult meg, melyet a fibroblastok, fibrocyták számának növekedése és érújdonképződés jelzett. Ez betört az átültetett szövetlemezek belsejébe, és egy vastag hegyszövetet képzett annak magában foglalásával. A szövetszigetek hasüregi felszínét vékony sejtréteg nőtte be, ami peritoneális integrációra utal.

A pericardium és a fascia lata foltok közt sem makroszkópos sem mikroszkópos eltérés nem volt. Tályogképződésre jellemző mikroszkópos jeleket sem láttunk, az észlelt gyulladásos elemek az idegen testre jelentkezett normális reakció részének tekinthetők.



9. ábra: 6 hónappal később eltávolított transzplantátumok



10. ábra: a szövettani metszeten a rekeszizom (A) és a transzplantátum (B) összenövése látható, a nyilak újonnan képződött erekre mutatnak

Az eredményeknek a birtokában a humán alkalmazásra is megfelelőnek gondoltuk a módszert, és TUKEB engedélyeztetést kezdeményeztünk, melyet megkaptunk. Az első humán műtétet, melyet korábban még az irodalomban sehol nem publikáltak, 2009-ben végeztük. Egy 54 éves nőbetegnél típusos panaszok miatt történt célzott kivizsgálást követően 2003-ban végeztünk primér Nissen szerinti fundoplicatiót. A beteg évekig jól volt, majd nyelési nehezítettséget, epigastriális fájdalmat, és rendszeres étel regurgitációt észlelt. Ezzel jelentkezett ismételt kivizsgálásra, mely kiújult rekeszsérvet igazolt, a gyomor kisebb tojásnyi részének a rekeszizom szintje fölé hernializálódásával. (11. ábra)

A beteggel ismertettük a tervezett rekesz megerősítési metódust, melynek elvégzéséhez hozzájárult. A laparoszkóposan végzett beavatkozás során a gyomrot a hasüregbe visszahúztuk,

és a szétcsúszott rekeszsírákat rekonstruáltuk. A jobb comb alsó külső harmadában ejtett 5 cm-es metszésből a fascia lata 7x5 cm-es darabját kivettük. A szövetsziget középvezetében oldalról a középpontig vezető segédmetszést ejtettünk rajta, majd a hasüregbe bejuttatva a segédmetszés helyén a nyelőcső hasi szakasza köré fektettük. Itt öltések és Endohernia Stapler (Johnson&Johnson) segítségével a rekeszhez rögzítettük. Végül a kibomlott fundoplicatiót ismételtén kialakítottuk, Nissen szerint.



11. ábra: kiújult rekeszsérvtől kontrasztnyeléses röntgen képen

A műtétet követően szövődmenyt nem észleltünk. A beteget a következő évek során rendszeresen kontrolláltuk, újabb recidivára utaló panaszai nem alakultak ki. Ezt követően még 3 esetben alkalmaztuk az eljárást kiújult rekeszsérvtől esetén. Időközben a módszerünk és közleményünk alapján egy szerb munkacsoport számolt be saját fascia lata folttal végzett sikeres hiatus rekonstrukciókról (45).

## Megbeszélés

A nagy méretű hiatus herniák megbízható rekonstrukciója még jelenleg sem megoldott probléma. Az irodalomban számos módszert találunk, előnyökkel és hátrányokkal egyaránt. Vannak, akik megelégszenek a nyílás pusztán varratokkal történő zárásával és jó eredményekről számolnak be (46). Általában azonban a nem megerősített rekeszvarratok alkalmazásával nagy sérveknél elég nagy recidiva aránnyal találkozunk (47). Sokan ezért a rekeszvarratok természetes vagy mesterséges fedőréteggel történő megerősítését ajánlják. Elterjedten használják a polypropylen vagy polyester anyagú hálót, melyek megfelelő hegesedést keltenek, olcsók, de hajlamosak az érintkező szervekbe (pl.: nyelőcső) penetrálni, súlyos szövődmenyt okozva. (36) A teflonból készült hálók szintén jól alkalmazhatók, melyek nem épülnek be olyan masszívan, viszont könnyebben dislocálódnak, ezen kívül rendkívül drágák. (37)

A biológiai implantátumok kevesebb szövődmennyel fenyegetnek, mivel ezek kötőszövetesen átépülve hegszövetté alakulnak, így penetrálni nem tudnak, viszont kifejezetten drágák. Saját vizsgálatainkkal a ligamentum teres hepatitis autológ alkalmazását találtuk

előnyösnek a rekesz megerősítésére. Ennek fő előnye olcsósága, és hogy saját szövet alkotja, viszont nem minden esetben alkalmazható (44).

Régóta ismert, hogy a szabadon átültetett kötőszövetes lemezek, képesek új helyükön tartósan fennálló hegesedést létrehozni. Ezért ilyen típusú megerősítéseket az ideg, szív, mellkas, ortopédiai, nőgyógyászati, urológiai stb. sebészetben rendszeresen alkalmaznak (48-51). A preparátumok hosszú távú konzerválására bevált protokollok állnak rendelkezésre. Ezek kedvező tapasztalata alapján terveztünk és hajtottunk végre kísérletes rekesz megerősítést kutya modellen.

A beavatkozás technikailag igen egyszerűnek bizonyult. A felhasznált cryo-konzervált szövetek kóros reakciót nem okoztak, nem szívódtak fel nyomtalanul, hanem beépültek, organizálódtak és a rekesz vastagságát így feltételezhetően annak teherbíró képességét növelték. Az utánkövetés során észlelt hegesedés zsugorodásának mértéke hasonló az idegen anyaggal hasfali sérveknél készített izom megerősítések során tapasztaltakkal. Emiatt a felhasznált szövet méretét eleve nagyobbnak kell meghatározni. Ha a kezdeti rögzítés megfelelő, az átépülés miatt nem kell késői elvándorlással számolni. A mesterséges anyagokkal szemben pedig ilyen esetben nem kell a szövetlemez penetrálásától tartani, hiszen átépülése folyamán úgy épül be a saját heges kötőszövetbe, hogy irritáló részek nem maradnak vissza, a felszínére pedig peritoneális borítás kúszik.

Ahol szervtranszplantáció folyik és szövetbank is rendelkezésre áll, a pericardium lemez ideális kötőszöveti pótlásként szerepel. Ebben az esetben még a kellő konzerválás után is természetesen idegentestként viselkedő biotranszplantátummal kell számolni, ugyanúgy, mint a kereskedelmi forgalomban lévő állati vagy humán szövetekből előállított hálónál is.

Természetesen nem feltétlenül kell cryo-preservált idegen szövetet felhasználni, hiszen a fascia lata lemez kis segédmetészből minden esetben kivethető ugyanazon beteg combjának distalis laterális régiójából. Ekkor a legbiztonságosabb, friss saját szövet használható fel, a kis segédmetészből eredő esztétika kompromisszum révén. Abban az esetben, ha erre nincs mód, vagy nagyobb méretű foltra lenne szükség, úgy a szövetbankból nyert kötőszövetes lemez jelentheti a megoldást.

## **A reflux betegség és achalasia közti kapcsolat új aspektusú megközelítése**

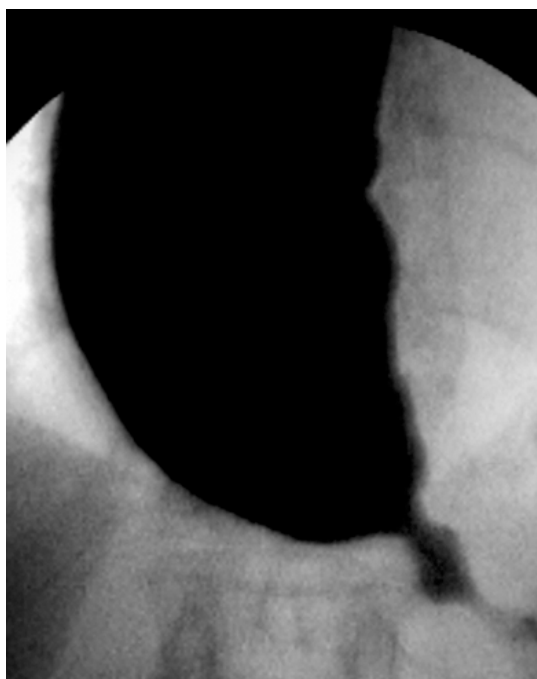
### **Anyag és módszerek**

Az reflux betegség miatt operált beteganyagunk elemzésekor néhány esetben mi is olyan szokatlan eredményre bukkantunk, mely refluxos betegnél egyéb funkcionális nyelőcső betegségre emlékeztető adatokat mutatott. Emiatt felmerül a lehetősége, hogy ennek értelmezésére, magyarázatára új megközelítésű pathomechanizmust dolgozzunk ki, egy lehetséges természetes védő mechanizmust feltételezve.

Egy 44 éves férfit 2 évvel korábban kezdtek el reflux betegség miatt kezelni. Egy évvel ezután panaszai romlottak és dysphagia alakult ki, majd az utolsó 6 hónapban csak folyadékot tudott lenyelni, közben 15 kg-ot fogyott. A legelső nyelőcső tükrözés során erozív gyulladást igazoltak, és savcsökkentő kezelést kezdtek. A gyulladásos panaszok erre javultak, a nyelési nehezítettség viszont fokozódott, mely miatt végzett második tükrözés már nyelőcső tágulatot mutatott. A 24 órás pH-metria súlyos refluxot igazolt, 94,9 értékű DeMeester score-al. Emellett viszont az alsó nyelőcső sphincter nyomás is emelkedett volt 34,4 Hgmm, csökkent, 90% alatti

relaxációval. A betegnél cardiomyotomiát végeztünk Nissen szerinti fundoplicatioval kombinálva, melyet követően tartósan panaszmentessé vált.

Egy másik, 65 éves nőbeteget súlyos nyelési képtelenség és hányás miatt vizsgáltunk. Nála hét évvel korábban igazoltak refluxbetegséget, akkor nyelési panasz nélkül. Az első nyelőcső tükrözés során Savary-Miller II. stádiumú gyulladást és egy kisebb csuszamlásos rekeszsérvet találtak. A beteg panasza protonpumpa gátló kezelés mellett javult, és egy évvel később a kontroll tükrözésnél a gyulladás eltűnt. A nálunk történt jelentkezése előtt egy évvel a refluxos panasza helyett a nyelési panaszok kezdtek erősödni. A friss tükrözés során a tágult nyelőcsőben a spasztikus cardia felett gyulladást és Barrett-nyelőcsővet igazoltunk, a kisebb hiatus hernia mellett (12. ábra). A 24 órás pH metria komoly refluxot mutatott, 94,6 értékű DeMeester score-al. A manometria fokozott, 34,3 Hgmm-es alsó sphincter nyomást igazolt, 11% -os relaxációval. Itt is cardiomyotomiát és Nissen szerinti fundoplicatiót végeztünk a hiatus hernia zárása mellett, melyre nyelésfunkciója jelentősen javult.



12. ábra: kis hiatus hernia felett tágult achalasiás nyelőcső

A következő esetben egy 43 éves férfit kezeltünk 4 hónapja romló nyelési panaszokkal. Emellett típusos refluxos panaszai is voltak, melyekre protonpumpa gátlót szedett. A nyelőcső tükrözés során a nehezen felnyíló cardia felett enyhe gyulladást és tágulatot találtunk. Az alsó sphincter nyomás nem volt jelentősen emelkedett, 24,4 Hgmm, inkomplett relaxációval és non-propulzív kontrakciókkal. A pH-metria csak nocturnális refluxot mutatott. A műtéti megoldás itt is cardiomyotomia és Nissen szerinti antireflux műtét volt, melyre panaszai megszűntek.

Egy újabb esetünkben, egy 4 éve reflux miatt kezelt férfinél egy éven belül kialakult nyelési nehezítettség és 30 kg-os fogyás miatt kezdtünk vizsgálatokat. Az első nyelőcső tükrözésénél nem záró cardiát, és enyhe gyulladást találtak, amire protonpumpa gátló kezelés indítottak. Erre tünetei elmúltak, a kontroll tükrözés gyulladást már nem igazolt. A nálunk történt vizsgálat viszont már spasztikus cardiát, és felette tágulatot írt le. A manometria emelkedett, 31 Hgmm-es alsó spinchter nyomás mellett dysmotilitást is igazolt. Szintén cardiomyotomia és Nissen szerinti fundoplicatio történt, jó funkcionális hatással.

Ezután egy 50 éves nőbeteget fokozatosan kialakuló nyelési panaszok miatt vizsgáltuk. Felvételkor csak folyadékot tudott fogyasztani. A nyelés vizsgálaton a nyelőcső felső és középső harmadának határán találtunk egy szűkületet. A szűkület egy tágítókezeléssel megoldható volt, a nyelőcsőben egyéb kóros nem látszott. A tágítókezelés után fellépő refluxos panaszok vetették fel a refluxos eredetet, mert a kezelés előtt erre utaló panasz vagy jel nem volt. Omeprazol terápia mellett panasz- és tünetmentes lett, de a további részletes kivizsgálására már nem jelent meg.

Egy 43 éves nőbeteg nyaki szakaszra lokalizálható nyelési panaszokkal és éjszakai köhögéssel jelentkezett klinikánkon. Korábbiakban nem túl súlyos refluxos panaszai is voltak. Nyelés vizsgálatnál a pharyngo-esophagealis átmenetben kb. 3 cm-es szakaszon szűkületet találtunk (13. ábra).



13. ábra: felső nyelőcső sphincter szűkület kontrasztos nyelési röntgen képe

A szűkület magasságában a nyálkahártya épnek tűnt. CT vizsgálat mérsékelt szimmetrikus falmegvastagodást mutatott. Daganat lehetősége nem merült fel. A szűkületen az endoscopot nyomással át lehetett vezetni, és a nyálkahártya ép volt. 24 órás pH metriával 45,5 DeMeester score-t mértünk. Ennek alapján felmerült a refluxos eredet és a következményes felső nyelőcső sphincter tónus fokozódás. Egy ballonos tágításra és PPI kezelésre a beteg panaszai megszűntek.

## Megbeszélés

A reflux következtében létrejövő légúti kórképeket az egészséges emberben is változatos védekező mechanizmusok próbálják megakadályozni. A refluxbetegség egyik lehetséges extraoesophagealis szövődménye az aspirációból eredő pulmonológiai és fül-orr-gégészeti komplikációk. A leginkább bizonyítottnak tűnő védekezési forma a reflux következményeként létrejövő aspirációval szemben a nyelőcső alsó vagy felső zárizmaiban létrejövő izomspazmus kifejlődése. Ebben az esetben az alsó nyelőcső sphincter nyomása a normális háromszorosára emelkedhet és 45-60 Hgmm-t lehet mérni manometriával. A betegnek sokszor egyaránt lehetnek dysphágiás és refluxos panaszai. Az achalásiától jól elkülöníthető manometriával, mert a nyelőcsőtest perisztaltikája propulzív és a sphincter tud

relaxálni. A mi beteganyagunkban 1998 és 2006 között, amikor a teljes kivizsgálást magunk végeztük, és minden adat részletesen rendelkezésünkre állt, a refluxbetegség miatt operált 241 betegből a fenti 6 esetben észleltünk alsó vagy felső nyelőcső sphincter achalasiát (2,7%). A nemzetközileg elismert adelaide-i munkacsoport közel 2000 betegéből 1,6%-ban talált hasonló motilitási zavart (52). Ezen betegek egy részében 24 órás pH-metriával kóros reflux is kimutatható, de a fő bizonyíték a reflux szerepére az, hogy Nissen fundoplicatio után rendeződik a sphincter nyomás és normalizálódik a pH-metria, továbbá megszűnnek a beteg nyelési és refluxos panaszai (52,53). A nyelőcső sphincterek nyomás emelkedését felfoghatjuk védekező reakciónak. A reflux indukálta alsó nyelőcső sphincter kezelése fundoplicatioval paradox, mert a fundoplicatio antireflux műtétként alkalmazva emeli a LES nyomást, ebben az esetben azonban a kiváltó okot megszüntetve normalizálja azt. Dell'Acqua-Cassao igazolta, hogy hypertenzív alsó sphincteren kívül a reflux okozhat diffúz oesophagus spasmust és diótörő nyelőcsövet is. Laparoscopos fundoplicatio után ezek a motilitási zavarok rendeződnek (54).

Egy másik védekezési forma a Schatzki gyűrű is, mely nagyon gyakran reflux, és szinte mindig hiatus hernia mellett fordul elő. A Schatzki gyűrű kezelésére, mely tulajdonképpen egy szűkület, a standard terápiaként használt tágítókezelés önmagában nem biztosít hosszútávú tünetmentességet, a gyűrű legtöbbször újra kialakul, ami újabb és újabb tágítókezelést tesz szükségessé. A tágítókezelés után adott hosszútávú protonpumpa gátló terápiával azonban a recidíva megelőzhető, ami szintén bizonyítéknak tekinthető a reflux kiváltó szerepére (55,56). Érdekes, de érthető megfigyelés, hogy a Schatzki gyűrű kialakulása után a refluxos panaszok és az oesophagitis mértéke csökkennek, viszont a dysphagiás panaszok előtérbe kerülnek (57). Mitre és mtsai is érdekes összefüggést találtak két ismert reflux szövődmény a Barrett oesophagus és a Schatzki gyűrű között, mégpedig azt, hogy a Schatzki gyűrűs beteganyagban nem fordul elő Barrett oesophagus (58). Ez az összefüggés azt támasztja alá, hogy a Schatzki gyűrű kialakulásával a reflux mérséklődik vagy megszűnik és ezzel „megvédi” a nyelőcsövet a további szövődményektől.

Az idiopátiás felső nyelőcső sphincter nyomásfokozódás és a reflux együttes előfordulása is jogosan veti fel az összefüggést a két lelet között. Ismert, hogy a szervezetet normális esetben is összetett aero-digestív reflexek védik az aspirációtól (59). Több tanulmány szerint a felső sphincter nyomásfokozódása, vagy inkoordinált működése összefüggésbe hozható kóros, magasra terjedő reflux-szal és ezáltal egy aspiráció elleni protektív reakciónak is értékelhető (60,61). Az felső sphincter működési zavara olyan súlyos lehet, hogy a betegnek komoly dysphagiája léphet fel aspirációval, krónikus köhögéssel. Ezzel egybevégezve a Zenker diverticulum kifejlődése is az aspiráció elleni védekezés káros, indirekt következményeként fogható fel. A diverticulum kialakulásában a felső sphincter működészavara, fokozott nyomása és a nyeléskor korai záródása játszik szerepet. A garatban kialakuló fokozott nyomásra a garat hátsó falán található gyenge területen (Kilian háromszög) a nyálkahártya kiboltosulhat és a reflux kezelése nélkül fokozatosan nő. A Zenker és a reflux összefüggését az irodalom egyhangúlag feltételezi (62). Zenker diverticulum mellett a hiatus hernia 39%-ban fordul elő, míg a kontroll csoportban csak 16%-ban. Ugyanez a munkacsoport 72%-ban mutatott ki kóros refluxot Zenker diverticulum mellett.

Vannak közlemények, melyek felvetik a proximális nyelőcső striktura (web) és a reflux összefüggését és ezzel szintén a védekezési teória lehetősége vetődik fel (63).

A reflux szövődmények elleni védekezés egyik, az irodalomban erősen vitatott formája lehet az achalasia. Ismert dolog, hogy a nyelőcső motilitási zavarok egymásba, sőt achalasiába is átmehetnek (64). Az első közlemény, amely felvetette a reflux etiológiai szerepét az achalasia kialakulásában 1986-ban jelent meg, ebben öt esetről számoltak be, amikor igazolt

refluxbetegséget követően az évek során achalasia alakult ki (65). Később Robson részletesen dokumentálva ismertetett egy esetet, amikor reflux betegség diffúz nyelőcső spazmusba, majd achalasiába progrediált (66). Azóta több hasonló esetismertetés is megjelent, amiben az éveken át tartó refluxos panaszok megszűnését, majd dysphagia kialakulását írták le. Az egyes szerzők véleményét az achalasia és GERD közti kapcsolatról a 9. táblázatban összegezzük.

A panaszok megjelenésének időrendi állandósága arra enged következtetni, hogy a kórképek között esetleg ok-okozati összefüggés áll fenn, mégpedig az, hogy a krónikus savas regurgitációra védekezésképp a szervezet achalasia kialakulásával fog reagálni. Klinikánkon az elmúlt 15 évben 40 beteget operáltunk achalasia miatt, közülük 4 betegnél (10%) merült fel a reflux etiológiai szerepe. Bár a reflux és az achalasia az alsó nyelőcső sphincter motilitási zavarainak két ellentétes pólusát képezik, a kezeletlen achalasiás betegek 10-20%-ánál lehet a nyelőcsőben savas regurgitációt mérni.

| Szerző            | Betegszám | Következtetés                |
|-------------------|-----------|------------------------------|
| Smart (1986)      | 5         | Okozati kapcsolat            |
| Altorjay (2006)   | 11        | Hasonló morfológia           |
| Robson(2003)      | 1         | Okozati kapcsolat            |
| Shoenut (1995)    | 23        | Lehetséges kapcsolat         |
| Guo (2002)        | 2         | Okozati kapcsolat            |
| Varga (2008)      | 6         | Okozati kapcsolat            |
| Lamb (2009)       | 30        | Nem feltételezhető kapcsolat |
| Moses (2003)      | 45-16     | Nincs kapcsolat              |
| Fisichella (2008) | 7         | Nem feltételezhető kapcsolat |
| Spechler (1995)   | 9         | Coincidencia                 |

#### 9. táblázat: irodalmi összehasonlítás GERD és achalasia közti kapcsolatról

Saját betegeinknél végzett 24-órás pH-metriás vizsgálatok hosszabb refluxos epizódokat mutattak ki az éjszaka folyamán, amiből arra lehetett következtetni, hogy a betegeknél átmeneti LES relaxáció lépett fel és a károsodott motilitású nyelőcsőből a regurgitált sav nagyon nehezen ürült ki. Ezt a megfigyelést korábban Hirano is leírta (67). Jogos lenne a feltételezés, hogy ezek a savas epizódok háttérében valójában nem is igazi reflux áll, hanem a károsodott perisztaltikájú, dilatált nyelőcsőben retineált táplálék fermentációjából származó laktát akkumuláció. Kutatások bizonyították azonban, hogy ez a Lactobacillusok által okozott fermentáció 3,5-nél alacsonyabb pH-át sosem okoz, míg a mi betegeinknél a nyelőcsőben mért pH 3 alá is csökkent, ami bizonyítja az igazi refluxos eredetet (68). A reflux achalasiát megelőző fennállását támogatja az a megfigyelés is, hogy több kezeletlen achalasiás betegnél írták le Barrett oesophagus, sőt nyelőcső adenocarcinoma együttes jelenlétét, melyek köztudottan hosszas refluxbetegséget követően alakulnak ki (69). Hasonlóképpen, hiatus hernia és achalasia együttes fennállásáról is beszámoltak már. Jól ismert tény, hogy a rekeszsérv gyakran jár együtt

reflux-szal, mert az antireflux mechanizmus anatómiai része meggyengül, mert megnyúlik a phreno-esophagealis ligamentum és nincs intraabdominális nyelőcsőszakasz, tehát egymásnak ellentmondó az achalasia és a hiatus hernia előfordulása és ennek megfelelően extrém ritkaságnak számít (70,71). Mi egy achalasiás betegnél észleltünk hiatus herniát és pozitív pH metriát valamint Barrett metaplasziát.

Érdekes morfológiai elváltozásokról számolt be Altorjay, aki refluxos betegek alsó nyelőcső záróizmából vett izom biopsziás mintákat vizsgált és azt találta, hogy a mintákban a strukturális protein S-100 és a myofibrillaris protein troponin I koncentrációja jelentősen emelkedett és felvetette, hogy a LES efféle hypertrophia-szerű elváltozásának szerepe lehet a reflux indukálta achalasia kialakulásában (72). Egy másik közleményében Altorjay ugyanilyen biopsziás mintákban a myentericus plexus gyulladását írta le és feltételezte, hogy ez a patológiai elváltozás különböző funkcionális nyelőcső betegségekhez vezethet (73). Moses és mtsai igazolt refluxos és achalasiás betegek szérumát vizsgálták és azt találták, hogy nagyon hasonló antineurális antitestek keringenek mindkét betegcsoportban, ami alapján felvetődött, hogy a két betegség patomechanizmusa hasonló autoimmun mechanizmusokon alapszik. A szerzők azonban azt a következtetést vonták le, hogy nem valószínű, hogy ezeknek a hasonló antineurális antitesteknek funkcionális következménye lenne, illetve hogy a betegségek kialakulásában szerepük lenne (74).

Az achalasia mai tudásunk szerint nem gyógyítható, az összes kezelési forma a betegség tüneteinek mérséklésére irányul. Enyhébb esetekben átmeneti megoldást jelenthet a pneumatikus ballon dilatatio vagy az endoscopos Botulinum toxin injektlás, súlyosabb esetekben műtét indikált. Az is ismert jelenség, hogy az achalasiás betegek egy részénél a tágítások, hosszan tartó tünetmentességet eredményeznek, míg egy kisebb betegcsoportnál hatástalanok. Elméletünk alapján utóbbi betegek súlyos refluxban is szenvednek, tehát a reflux legkisebb anamnesztikus felmerülése esetén (de akár rutinszerűen is) ezeknél a betegeknél 24 órás pH metriát kellene végezni, és reflux igazolódása esetén nem a tágító kezelést, hanem a műtéti megoldást kellene elsődlegesen preferálni.

A standard műtéti eljárás ilyenkor egy partialis fundoplicatioval kiegészített Heller myotomia, azonban a beavatkozás után közel 10%-ában posztoperatív reflux alakul ki. Miután ez a szám nagyjából megfelel a reflux talaján kialakult achalasia arányának (67), feltételezhető, hogy a posztoperatív időszakban azoknál a betegeknél lép fel reflux, ahol az achalasia egyébként is hosszantartó refluxbetegséget követően alakult ki (75). Ennek elkerülése céljából a fent részletezett megfigyeléseink alapján mi azt javasoljuk, hogy ezeknél a betegeknél a Heller myotomia soha ne részleges, hanem 360 fokos fundoplicatioval legyen kiegészítve!

A legutóbbi időkben egyre jobban terjedő, természetes testnyílásokon át végzett sebészeti eljárásokhoz (NOTES) tartozik a szájon át, endoscoppal végzett alsó nyelőcső sphincter myotomia (POEM). Ezek jórésznél a beavatkozás után refluxbetegség alakul ki. A fenti teória alapján azoknál, akiknél korábban reflux állt fenn, erre sokkal nagyobb az esély. Emiatt POEM előtt mindenképp javasolható 24 órás pH-metria, és az igazolt reflux erre a beavatkozásra ellenjavallatot jelenthet.

A nyelőcső reakciója tehát rendkívül változatos a közel azonos noxára, a gastroesophagealis refluxra. Már az sem érthető, hogy miért csupán a betegek felében jön létre oesophagitis, amikor a szubjektív panaszok erőssége és az anamnézis hossza csaknem egyforma. Ha pusztán következményesnek tartanánk ezeket az elváltozásokat, sokkal nagyobb arányban kellene előfordulniuk. A mi véleményünk szerint inkább egy elhárító, az egyént védő folyamatról beszélhetünk. Az általunk feltételezett védekező reakciók pedig érinthetik külön-külön vagy együtt a két nyelőcső sphinctert, kialakulhat fibrotikus szűkület, vagy genetikailag

megalapozott nyálkahártya elváltozás is, mindegyik valamiképp a reflux okozta panaszok, elváltozások ellensúlyozását célozva. Az ebben jelentkező különbségért a betegek egyedi genetikai jellemzője tehető felelőssé, vagy vajon a refluxátumban rejlik az ok? Rendkívül érdekes további kutatási feladatnak tűnik.

A törzsfejlődésben számos formáját ismerjük az alkalmazkodásnak, ami részben a fajfenntartás zálogaként is szolgált. Az egyedfejlődésben az alkalmazkodás már nehezebben értelmezhető, a reflux elleni sokrétű védekezés mégis számos, megválaszolendő kérdést vet fel. Csupán a véletlen egybeesés ennyi erre mutató adattal szemben nehezen valószínűsíthető.

## A reflux betegség és a bronchus adenocarcinoma összefüggésének vizsgálata

### Anyag és módszerek

A prospektív összehasonlító vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem Orvosi Karának Regionális Kutatásetikai Bizottságának engedélyével végeztük. A Mellkassebészeti Osztályra felvételre kerülő minden nem kissejtes tüdőrákban szenvedő beteggel ismertettük a vizsgálatot, és írásos beleegyezést kértünk a részvételhez. Beválasztási kritériumként a T1-3 és N0-1 kategóriájú daganatos esetek, egyéb súlyos kísérőbetegség hiánya és az eltávolíthatónak gondolt betegség szerepeltek. A planocelluláris és adenocarcinoma csoportokba egyaránt 25-25 eset bevonását terveztük, melyet a végleges szövettani eredmény alapján alakítottunk ki, a kevert sejt-típusú eseteket kizelektálva. A műtét előtti szokásos vizsgálatokon kívül egy reflux betegségre fókuszált kérdőív kitöltését kértük, és minden beteg 24 órás pH-metrián is átesett. Az elektródát a szokásos módon a cardia fölé 5 cm-rel pozícionáltuk, és az adatrögzítést hordozható egységgel végeztük (Ditrappher pH100, Medtronic, Switzerland). Az adatokat a későbbiekben PC programmal elemeztük (PolygramNet, Medtronic, Switzerland). A kóros reflux határát  $\text{pH} < 4$ ,  $> 4,2\%$ -a teljes időnek és a De Meester érték  $> 14,2$  értékeknél szabtuk meg. Emellett a betegeket a szokásos reflux epizód napló vezetésére is megkértük. A vizsgálat végpontjaiként maga a DeMeester érték, illetve az ennek számításához szükséges jellemzők önálló tényezőként is, szerepeltek.

A statisztikai elemzést SPSS 10.1 programmal (Chicago, IL, USA), Mann-Whitney teszttel végeztük,  $p < 0,05$  szignifikancia szinttel.

### Eredmények

A két csoport demográfiai jellemzői közt nem találtunk szignifikáns eltérést, és a tumorok lokalizációjában sem (10. táblázat).

|                                    | Adenocarcinoma | Planocellularis carcinoma |
|------------------------------------|----------------|---------------------------|
| Betegszám                          | 25             | 25                        |
| Férfi/ Nő arány                    | 17 / 8         | 15 / 10                   |
| Kor (év)                           | 59,7 (45-72)   | 64,3 (41-75)              |
| 45 év alatti                       | 1              | 2                         |
| Dohányos                           | 10             | 13                        |
| Elhelyezkedés (bal/jobbs)          | 15/10          | 11/14                     |
| Elhelyezkedés (felső/középső/alsó) | 15/2/8         | 14/3/8                    |

10.táblázat: a beteganyag demográfiai jellemzői

A DeMeester értéket, illetve ennek részeit egyenként vizsgálva az adenocarcinomás csoportban ugyan minden átlagos érték magasabb volt a laphámrákos csoporthoz képest, de ez nem bizonyult szignifikánsnak a statisztikai elemzéskor (11. táblázat).

|                                       | Adenocarcinoma | Planocellularis carcinoma | Szign. |
|---------------------------------------|----------------|---------------------------|--------|
| Betegszám                             | 25             | 25                        | NS     |
| Emelkedett DeMeester pont             | 40 %           | 32 %                      | NS     |
| DeMeester érték (átlag±SD)            | 44,05±78,01    | 30,22±44,87               | NS     |
| Reflux epizódok fentlétkor (átlag±SD) | 64,45±71,22    | 54,75±103,73              | NS     |
| Reflux epizódok fekvő (átlag±SD)      | 44,73±76,86    | 22,25±57,7                | NS     |
| Időtartam pH < 4 (perc)               | 71,81±142,13   | 59,25±145,5               | NS     |

11. táblázat: a pH-metria eredményei

## Megbeszélés

Az eredeti feltételezésünk, nevezetesen a reflux betegség és a bizonyítható reflux kimutatható összefüggése a tüdő adenocarcinomával, nem nyert megerősítést. Sem a DeMeester érték, sem az ennek kialakításában szerepet játszó tényezők önmagukban, nem bizonyultak szignifikánsan magasabbnak a tüdő adenocarcinoma esetében. Az egyetlen pozitív eredmény a vizsgálatunk során a vártnál, és az átlagos populációnál magasabb reflux előfordulás volt, de mindkét vizsgált tüdőrák típusban.

Amikor ezt a vizsgálatot végeztük, nem volt az irodalomban még csak hasonló közlemény sem, így tehát a gondolat a reflux és tüdőrák közti összefüggés lehetőségére úttörőnek tartható, viszont az eltelt idő alatt az összefüggés lehetséges pontjait több közlemény is vizsgálta. Ennek alapja, a bevezetésben ismertetett incidencia adatok, tényként kezelhetők, viszont a pontos magyarázat ami a Barrett nyelőcső esetében már rendelkezésre áll, még várat magára. A tüdő laphámrák esetében jól azonosított oki tényezőként szereplő dohányzás, megfelelő intervenciós pontnak bizonyult, mivel a dohányzás elhagyása vagy hiánya szignifikánsan képes csökkenteni ennek a típusnak az előfordulását. Az egyre növekvő arányban, és a nem dohányzók körében is előforduló adenocarcinomák esetén is nagyon előnyös lenne egy hasonló, jól megfogható és könnyen befolyásolható tényező felfedezése. E téma fontosságát mutatja, hogy a mi vizsgálatunkat követően is többen foglalkoztak a refluxbetegség és a tüdőrák összefüggésével, különböző szempontok alapján (82, 83). Egy több mint 15.000 refluxos beteg daganat előfordulási arányait vizsgáló közlemény szignifikánsan több tüdőrákot talált ( $p=0,0012$ ) a több mint 60.000 fős kontroll csoporthoz viszonyítva (HR:1,53). Ez egy ázsiai vizsgálat volt, és a tüdőrák altípusokat nem elemezték (84). Egy másik aspektusból közelítő elemzés több mint 46.000 antireflux műtéten átesett betegnél vizsgálta már szövettani kategória szerint is, melyik típusú tüdőrák előfordulása csökkent a több mint 650.000 nem operált, de kimutatottan refluxos betegcsoporthoz képest (85). Itt azt találták, hogy szignifikáns csökkenés volt kimutatható a kissejtes (HR:0,63) és a laphámrák (HR:0,8) esetén az antireflux műtét után, de az adenocarcinoma esetén nem. Az adenocarcinoma kialakulásának egy lehetséges módjaként szamon tartott, atípusos alveoláris hyperplázia vizsgálata is érdekes jellegzetességeket mutat (86). Ebben a premalignus elváltozásban sokkal gyakrabban szerepel dohányzás az anamnesisben, mint az adenocarcinomáknál általában, és a női nem dominál. Ennek összefüggését a refluxbetegséggel viszont eddig még nem vizsgálták, talán lehetséges kombinált kapcsolat a dohányzás-reflux-tüdőrák összefüggésében az adenocarcinománál. Ebből látszik, hogy bizonyos daganat kialakulását elősegítő tényezők néha csak meghatározott

alcsoportok számára jelentenek veszélyt, ami eltérhet az adott főcsoport általános jellemzőitől. Lehetséges, hogy a refluxbetegség is csak egy jól körül határolt alcsoportban esetleg egyéb tényezők együttes fennállásával segíti a malignus átalakulást, mely a nagyszámú esetelemzésnél már megmutatkozik, a pontosan érintett esetek meghatározása viszont ezekből a populációs vizsgálatokból nem lehetséges. Mindenesetre a refluxbetegség és a tüdőrák több közlemény alapján feltételezhető összefüggésének vizsgálata még további kutatásokat igényel a rendelkezésre álló adatok finomítására, pontosítására.

## **A pneumoperitoneum hatásainak kísérletes és klinikai vizsgálata**

### **Célkitűzések**

1. Állatkísérletek során összehasonlítani a pre- és postkondicionálás hatását az oxidatív stressz markerekre
2. A leghatékonyabbnak bizonyuló stresszvédő módszer humán hatásának vizsgálata laparoszkópos cholecystectomy során

## **A pneumoperitoneum okozta oxidatív stressz kivédése pre- és postkondicionálással**

### **Anyag és módszerek**

Kísérletünket a PTE Munkahelyi Állatjólleti Bizottságának engedélyével 200-300 g közötti Wistar patkányokon végeztük (nőstény-hím egyaránt). Az állatokat egyéni ketrecekben hőmérséklet- és fényszabályozott, légkondicionált teremben tartottuk, ahol szabadon juthattak folyadékhoz és táplálékhoz. A pneumoperitoneumot Veres-tű segítségével hoztuk létre, majd automata insufflátorral 5 illetve 10 Hgmm állandó CO<sub>2</sub> nyomást állítottunk be 60 percre. Az állatokat hét csoportra osztottuk. Az I. csoport a Sham/kontroll csoport volt, ahol csak a transzabdominális Veres-tű bevezetése történt. A II. csoportnál a hasat 60 percre 5 Hgmm állandó nyomással fújtuk fel (5 Hgmm csoport). A III. csoportban prekondicionálást alkalmaztunk: a patkányok hasát 5 percre 5 Hgmm nyomással felfújtuk, majd 5 percre leengedtük, ezt követően 60 percig 5 Hgmm állandó nyomással pneumoperitoneumot tartottunk fenn (5 Hgmm IPC csoport). A IV. csoportban a hasat 60 percre 5 Hgmm állandó nyomással felfújtuk, majd 5 perces leengedést követően 5 percre ismét 5 Hgmm nyomással felfújtuk postkondicionálásként (5 Hgmm IPoC csoport). Az V. csoportban az állatok hasát 10 Hgmm állandó nyomással fújtuk fel 60 percre (10 Hgmm csoport). A VI. csoportban ismét prekondicionálást alkalmaztunk: a patkányok hasát 5 percre 10 Hgmm nyomással felfújtuk, majd 5 percre leengedtük, ezt követően 60 percig 10 Hgmm állandó nyomással pneumoperitoneumot tartottunk fenn (10 Hgmm IPC). Végül a VII. csoportban 5 perces 10 Hgmm-es nyomással postkondicionáltuk az állatokat a 60 perces 10 Hgmm-es pneumoperitoneumot követően 5 perccel (10 Hgmm IPoC). A beavatkozást követő 2 óra elteltével az állatoktól vérmintát nyertünk majd az állatokat termináltuk, intraabdominális

szerveiket, valamint a hasfali izomzatot formalinban és folyékony nitrogénben tároltuk. Az oxidatív stressz mértékének meghatározásához a lipidperoxidációt jelző malondialdehidet (MDA), az endogen antioxidáns redukált glutathiont (GSH), a tiol csoportok koncentrációját, valamint az antioxidáns superoxide-dizmutáz (SOD) és myeloperoxidáz (MPO) aktivitását mértük. A TNF- $\alpha$  és IL-6 szérumszintjének meghatározásához patkány TNF- $\alpha$  és IL-6 ELISA kitesztet használtunk (R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA). A pro- és antiapoptotikus jelátviteli útvonalakat valamint a DNS károsodást jelző p53 molekulát Western blot módszerrel határoztuk meg.

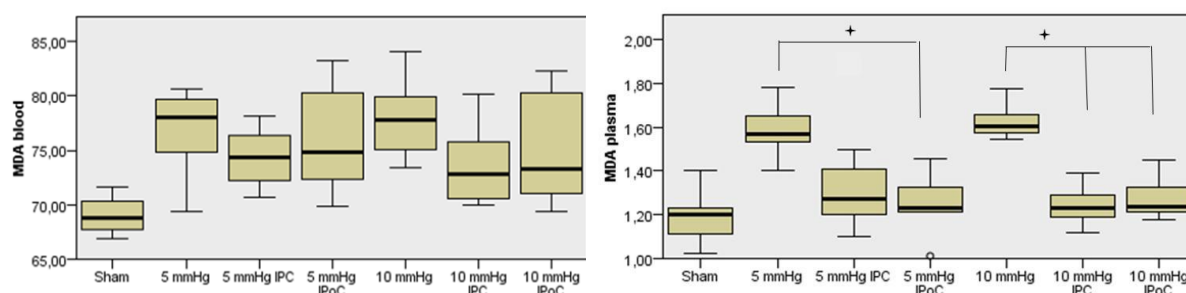
Az eltávolított szövetmintákat formalinban fixáltuk, majd hematoxylin-eozin festést követően 40x nagyítás mellett Panoramic Viewer software (3DHistech, Hungary) segítségével vizsgáltuk.

A statisztikai elemzést SPSS (Ver. 22.0) Statisztikai Software (SPSS, Chicago, IL, USA) Kruskal-Wallis Független-Minta Próbával vizsgáltuk. Az eltéréseket szignifikánsnak tekintettük  $p < 0,05$  értéknél.

## Eredmények

Az MDA koncentrációja a vérben szignifikánsan magasabb volt minden csoportban a Sham csoporthoz viszonyítva (14. ábra). Az 5 és a 10 Hgmm-es IPC csoportokban alacsonyabb, de nem szignifikáns koncentrációkat észleltünk az 5 és 10 Hgmm csoportokhoz képest (Sham  $69,67 \pm 2,38$  nM/ml; 5 mmHg  $76,75 \pm 3,61$  nM/ml; 5 mmHg IPC  $74,208 \pm 2,35$  nM/ml; 5 mmHg IPoC  $75,385 \pm 4,72$  nM/ml; 10 mmHg  $77,283 \pm 5,25$  nM/ml; 10 mmHg IPC  $73,42 \pm 3,11$  nM/ml; 10 mmHg IPoC  $75,225 \pm 5,008$  nM/ml).

A plazma MDA szint esetében szintén szignifikánsan magasabb MDA koncentrációt mértünk minden csoportban a kontroll csoporthoz képest, de az 5 Hgmm IPoC az 5 Hgmm és a 10 Hgmm IPC és 10 Hgmm IPoC csoportok koncentráció értékei a 10 Hgmm csoporthoz képest szignifikánsan alacsonyabbak voltak (Sham  $1,18 \pm 0,10$  nM/ml; 5 mmHg  $1,58 \pm 0,12$  nM/ml; 5 mmHg IPC  $1,33 \pm 0,22$  nM/ml; 5 mmHg IPoC  $1,24 \pm 0,11$  nM/ml; 10 mmHg  $1,62 \pm 0,07$  nM/ml; 10 mmHg IPC  $1,24 \pm 0,07$  nM/ml; 10 mmHg IPoC  $1,27 \pm 0,08$  nM/ml).

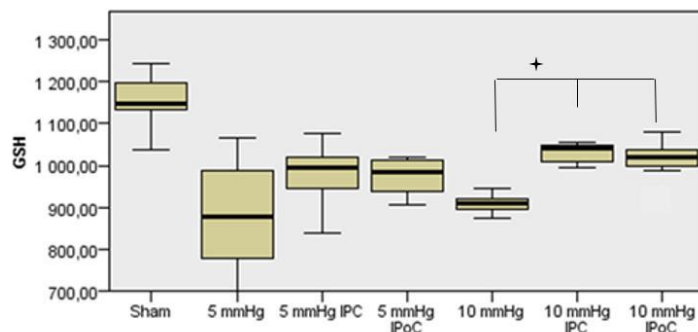


14. ábra: a plazma MDA koncentrációk változása csoportonként teljes vérben és plazmában

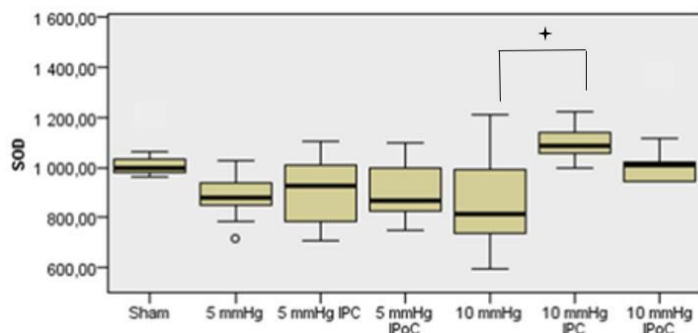
A vérben a GSH koncentráció szignifikánsan csökkent az összes csoportban a Sham csoporthoz képest (15. ábra). A 10 Hgmm csoporttal összehasonlítva a 10 Hgmm IPC és 10 Hgmm IPoC csoportokat, szignifikánsan magasabb GSH koncentrációkat észleltünk, mely azt mutatja, hogy a pre- és postkondicionálás megfelelően csökkentette az oxidatív stresszt (Sham  $1153,96 \pm 55,35$  nM/ml; 5 mmHg  $881,69 \pm 126,62$  nM/ml; 5 mmHg IPC  $983,58 \pm 67,59$  nM/ml; 5 mmHg IPoC  $972 \pm 42,18$  nM/ml; 10 mmHg  $907,51 \pm 21,69$  nM/ml; 10 mmHg IPC  $1031,18 \pm 22,89$  nM/ml; 10 mmHg IPoC  $1019,59 \pm 41,80$  nM/ml).

A thiol csoportok esetében nem tapasztaltunk változást.

A SOD esetén csökkent aktivitást észleltünk az 5 Hgmm, 5 Hgmm IPC, 5 Hgmm IPoC és 10 Hgmm csoportokban a kontroll csoporthoz képest. A 10 Hgmm csoporthoz viszonyítva a 10 Hgmm IPC csoportban szignifikánsan magasabb volt a SOD aktivitás (16. ábra).



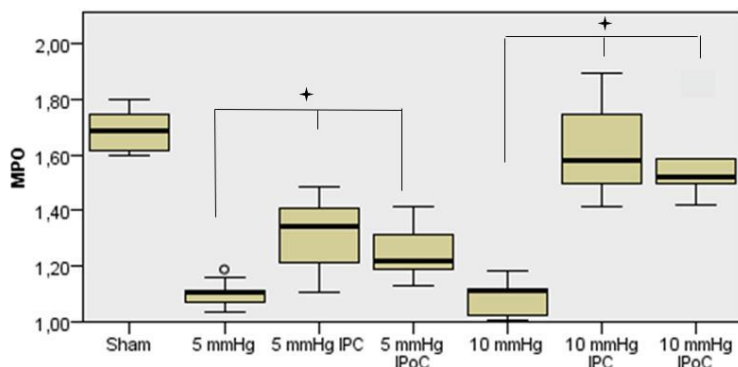
15. ábra: a plazma GSH koncentrációk változása csoportonként



16. ábra: a plazma SOD koncentrációk változása csoportonként

Ezen értékek is azt mutatták, hogy a létrehozott pneumoperitoneum károsodást okoz melyet a preconditionálás alkalmazásával megfelelően csökkenteni lehet (Sham  $1022,34 \pm 69,86$  U/ml; 5 mmHg  $884,12 \pm 90,89$  U/ml; 5 mmHg IPC  $901,93 \pm 137,40$  U/ml; 5 mmHg IPoC  $896,82 \pm 108$  U/ml; 10 mmHg  $852,06 \pm 177,38$  U/ml; 10 mmHg IPC  $1104,6 \pm 71,62$  U/ml; 10 mmHg IPoC  $1036,26 \pm 138,56$  U/ml).

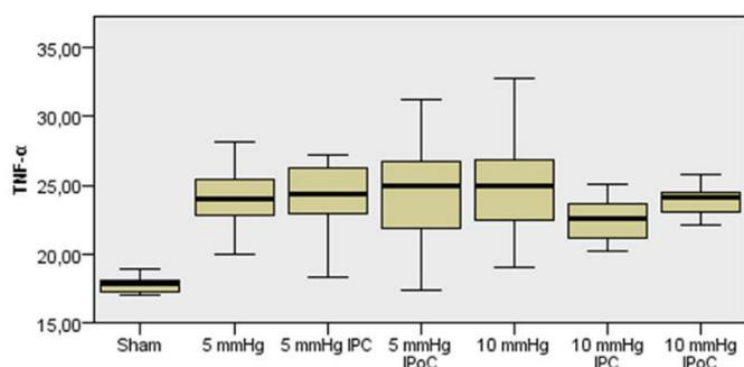
Az MPO értékeket vizsgálva szignifikánsan alacsonyabb MPO értékeket mértünk a nem kondicionált (5 Hgmm, 10 Hgmm) csoportokban (17. ábra).



17. ábra: a plazma MPO koncentrációk változása csoportonként

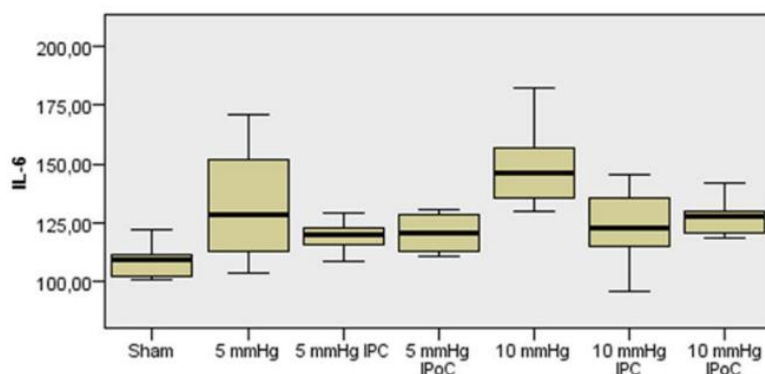
Az egyes csoportok MPO értékeinek összehasonlítása során szignifikánsan nagyobb MPO értéket mértünk az 5 Hgmm IPC és 5 Hgmm IPoC csoportokban az 5 Hgmm csoporthoz képest, valamint a 10 Hgmm IPC és 10 Hgmm IPoC csoportokban is a 10 Hgmm csoporthoz képest (Sham  $1,86 \pm 0,07$  U/ml; 5 mmHg  $1,105 \pm 0,04$  U/ml; 5 mmHg IPC  $1,314 \pm 0,12$  U/ml; 5 mmHg IPoC  $1,24 \pm 0,089$  U/ml; 10 mmHg  $1,09 \pm 0,06$  U/ml; 10 mmHg IPC  $1,61 \pm 0,163$  U/ml; 10 mmHg IPoC  $1,579 \pm 0,152$  U/ml).

A TNF- $\alpha$  koncentrációk a 10 Hgmm IPC csoport kivételével minden csoportban szignifikánsan magasabbak voltak a Sham csoporthoz képest. A jelzett 10 Hgmm IPC csoportban alacsonyabb, de nem szignifikáns eltérést észleltünk a kontroll csoporthoz viszonyítva (18. ábra).



18. ábra: a plazma TNF-  $\alpha$  koncentrációk változása csoportonként

Az IL-6 koncentrációk mérése során az 5 Hgmm, 10 Hgmm és 10 Hgmm IPoC csoportokban szignifikánsan magasabb IL-6 koncentrációt mértünk a kontroll csoport értékeihez viszonyítva (19. ábra). Alacsonyabb, de nem szignifikáns értékeket kaptunk az 5 Hgmm IPC, 5 Hgmm IPoC csoportokban a kontroll 5 Hgmm csoporthoz viszonyítva és szintén alacsonyabb, de nem szignifikáns értékeket a 10 Hgmm IPC csoportban a 10 Hgmm csoporthoz viszonyítva. A TNF- $\alpha$  és IL-6 változások azt mutatják számunkra, hogy a pneumoperitoneum aktiválja a szisztémás inflammatorikus választ, gyulladást indukál, mely a prekondicionálás alkalmazásával csökkenthető, de ezt a csökkenés mértéke kifejezetten csak magasabb nyomáson mutatta.



19. ábra: a plazma TNF-  $\alpha$  koncentrációk változása csoportonként

A legláthatóbb szövettani eredményeket a veseszövet értékelése során észleltük. Sham csoport esetén nem láttunk eltérést, az 5 Hgmm-es csoportban a kelyhekben vvt-t, a parenchymában vérzést észleltünk, de az ureter, a glomerulusok és a vesetok érintetlen maradt.

Az 5 Hgmm IPC csoportban a glomerulusok és tubuláris sejtek szétestek, a parenchymában minimális vérzést észleltünk, valamint az ureter epithel sejtjei is sérültek. Az 5 Hgmm IPoC csoportban a glomerulusokban és a tubulusokban sérült sejtmembránokat észleltünk, apoptoticus, duzzadt nucleolusokat, a parenchymában necrotikus és bevérzett területek voltak láthatók. Az ureter epithel itt is intact volt. A 10 Hgmm csoport veseszövetében a glomerulusokban és tubulusokban is bevérzést észleltünk. A 10 Hgmm IPC csoportban duzzadt nucleolusokat, a glomerulusokban, a vese parenchymában és a kehelyben vérzést észleltünk. A tubulusok intaktak maradtak. Végül a 10 Hgmm IPoC csoportban az ureter epithelium és a disztális tubulusok felszakadoztak a nyomás hatására. Az ureterben és a parenchymában vérzés és apoptotikus sejtek voltak láthatók.

A hasfali izom mintáinak feldolgozásakor a Sham csoport sértetlen maradt. Az 5 Hgmm csoportban hosszanti és haránt repedések, az 5 Hgmm IPC csak hosszanti repedések látszóttak. Az 5 Hgmm IPoC és 10 Hgmm csoportokban a haránt csíkot eltűnt, és sok sejt apoptotikus volt. A 10 Hgmm IPC csoportban ép izomsejtek látszóttak kisebb zúzódások mellett, viszont a 10 Hgmm IPoC csoportban a harántcsíkot eltűnt, de apoptózis nem látszott.

A belfali metszeteken csak a 10 Hgmm csoportban látszott repedés és megnyílt sejtmembrán, a többi csoportnál ép viszonyok mutatkoztak.

A pro és antiapoptotikus jelátviteli utak valamint a DNS károsodás megállapítására Western blot vizsgálatot végeztünk. A proapoptotikus bax expressziója magasabb volt a nem kondicionált csoportokban. Alacsonyabb bax expressziót észleltünk a Sham, 5 Hgmm IPC, 10 Hgmm IPC és 10 Hgmm IPoC csoportokban. Az antiapoptotikus bcl-2 szignál transzdukciós molekula expressziójának vizsgálata esetén jelentősen magasabb bcl-2 expressziót észleltünk a 10 Hgmm IPC és 10 Hgmm IPoC csoportokban. A foszforilált p53 molekula expressziója, mely a DNS károsodás mértékét jelzi, alacsonyabb volt a pre és postkondicionált csoportokban, de szignifikáns eltérést csak a 10 Hgmm IPC és 10 Hgmm IPoC csoportokban észleltünk a 10 Hgmm csoporthoz viszonyítva.

## Megbeszélés

A szervezetet érő trauma során mindig oxidatív stressz is kialakul, mely az oxigén szabadgyökök révén fejthet ki káros hatást, mint a leukocita aktiváció, vagy a mitochondriális dysfunctio (106). Természetesen a védekező mechanizmusok képesek ezeket egy bizonyos szintig ellensúlyozni és a maradandó károsodásokat megelőzni, mégis ez egy olyan tényező, mellyel mindig számolni kell a műtéti beavatkozások során.

A laparoszkópos sebészet igazoltan kisebb megterhelésnek teszi ki a szervezetet, így a fent említett folyamatok is enyhébbek (107). Vannak azonban olyan aspektusai a laparoszkópos eljárásoknak, melyek eltérnek a nyitott műtététől, ezért ezeket érdemes külön vizsgálni. Ezek egyike a pneumoperitoneum, és az ezzel járó kísérőjelenségek. A hasüreg felfújása során a splanchnikus terület keringése megváltozik, állatkísérletek során csökken az artériás beáramlás, csökken a gyomorperfúzió és gyomor pH is. Több hasüregi szervet is vizsgálva patkányoknál azt találták, hogy a perfúzió 12 Hgmm-es nyomás felett minimálisra csökken, ami súlyos hypoxiához vezet, szervkárosodásokat okozva (108). Humán méréseknél magasabb nyomásoknál szintén nagyobb oxidatív stresszre következtettek, magasabb MDA és GSH szinteket mérve. Emiatt a mi kísérletünkben a maximális nyomást 10 Hgmm-nél limitáltuk (109). Azt próbáltuk kimutatni, hogy a magasabb intraabdominális nyomás esetén az oxidatív stresszre jellemző markerek arányosan változnak, de azt találtuk, hogy már az 5 Hgmm-es nyomás is hasonlóan emelkedett MDA szinteket provokált mint a 10 Hgmm-es, jelezve a lipid

peroxidációt. Az endogén antioxidáns GSH szintje viszont csökkent, szintén hasonlóan a két különböző nyomásnál, jelezve a megindult védekezési reakciót. MPO esetén ez a változás még kifejezettebben látszott, szintén különbség nélkül a két nyomásértéknél, SOD esetében viszont kevésbé markáns csökkenést tapasztaltunk. A gyulladásos válasz megindulását a TNF-alfa és IL-6 szintek emelkedése mutatta, csak utóbbi esetén volt különbség a nagyobb nyomás esetén, de nem szignifikáns módon.

A szövettani vizsgálatok során jól látszottak a szövetdestrukcióra utaló elváltozások, amik magasabb nyomásnál az elemző patológus szerint kifejezettebbek voltak, azonban ez egy szubjektív megítélés, amit a mintavételi helyszín is befolyásolhat, viszont maga a károsodás bekövetkezte bizonyos.

Vizsgálatunk másik célja a károsodás kivédésének lehetősége, illetve a pre- és postkondicionálás ezirányú alkalmazásának összehasonlítása volt. Korábban már közöltek adatokat a prekondicionálásról, mint lehetséges protektív eljárásról, ahol azt találták, hogy a 10 perces prekondicionálásnak nagyobb védőhatása van, mint az abdominális nyomás csökkentésének 15Hgmm-ről 10 Hgmm-re (110). A postkondicionálásról főként szívinfarktus kapcsán állnak rendelkezésre adatok, a kevés laparoszkópos technikával kapcsolatos beszámolóban különböző vegyületek (zinc, pentoxifylline, N-acetylcysteine) adagolásával valósították meg az eljárást (111). A mi kísérleteinkben mind a pre-, mind a postkondicionálás hasonló mértékben tudta ellensúlyozni az oxidatív stressz hatását, amit a plazma MDA és MPO esetében mindkét nyomásnál, GSH és SOD esetén 10 Hgmm-nél szignifikáns értéket mutatott, azonban a trend minden egyes vizsgált markerünkönél ugyanezt jelezte.

Eredményeink alapján azt a következtetést vontuk le, hogy a pneumoperitoneum létrehozása során megemelkedett intraabdominális nyomásnak számos negatív hatása van. A pneumoperitoneum létrejöttkor kialakuló I/R során szabadgyökök termelődnek, melyek oxidatív stresszt indukálnak. Az oxidatív stressz paraméterekkel ezen károsodást mérni tudtuk, és az alkalmazott rövid idejű pre- és postkondicionálással ez a negatív hatás csökkenthető volt. Az általunk elsőként közölt laparoszkópos postkondicionálás hatását vizsgálva és azt a laparoszkópos prekondicionálással szintén elsőként összevetve, mindkét módszert jó technikának ítéltük meg a sebészi ártalom kivédésére, de a leghatékonyabbnak a 10 Hgmm-rel alkalmazott prekondicionálást találtuk.

## **Humán vizsgálatok**

### **Anyag és módszerek**

A pilot vizsgálatunkat 2013. február és 2014. június között folytattuk a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Sebészeti Klinikáján, valamint a Sebészeti Oktató és Kutató Intézetben. Kísérletünket a Helsinki Etikai Kódex Nyilatkozata alapján készítettük, valamint a kísérleti protokoll a Tudományos és Kutásetikai Bizottság (TUKEB) által is engedélyezésre került, mivel terveinkben a pilot vizsgálat után nagy esetszámú multicentrikus kiterjesztés is szerepelt. A beavatkozások előtt a betegeket részletesen informáltuk és velük beleegyező nyilatkozatot töltöttünk ki.

A prospektív, randomizált, vak klinikai pilot vizsgálatunkba 30, laparoszkópos cholecystectomiára (LC) váró beteg került bevonásra. Borítékos randomizálással 15 beteg az LC előtt az állatkísérletek során megítélésünk szerint leghatékonyabbnak bizonyult iszkémiás prekondicionálásban (IPC) részesült, míg a másik 15 beteg hagyományos LC műtéten esett át.

A vizsgálatba 18 és 70 év közötti betegeket válogattunk be. Kizárási kritériumként bármilyen ismert rosszindulatú daganatos megbetegedés, várhatóan komplikált műtét, morbid obezitás, immunrendszeri és autoimmun betegségek, uremia, masszív hypoproteinaemia, icterus, krónikus dekompenzált májbetegségek szerepeltek. A sebészeti beavatkozások a PTE KK Sebészeti Klinikáján történtek, a vérminták feldolgozása a Sebészeti Oktató és Kutató Intézetben, míg a statisztikai eredmények kiértékelése a Bioanalitikai Intézetben zajlott.

Minden beteg műtétje általános anesztéziában zajlott. A műtét előtt sem antibiotikum sem alacsony molekulású heparin (LMWH) kezelésben nem részesültek a betegek, nehogy ezek a laboratóriumi feldolgozást megzavarják. Az LMWH profilaxist a műtét napjának estjén indítottuk. A prekondicionálás során a köldök magasságában ejtett metszést követően Veres tűt vezetünk a hasüregbe, melyen át 5 percre 15 Hgmm-es konstans nyomásra a hasüreget felfújtuk, amit 5 perc teljes desufflatio követett. Ezen beavatkozást követően a betegeket hagyományos rutin LC műtétnek megfelelően operáltuk. A kísérletünk céljából a betegektől 4 alkalommal vettünk vénás vért: a befekvés előtt (BH), anesztéziát követően, de még a műtét előtt (BS), közvetlenül a műtét után (AS), valamint 24 órával a műtétet követően (24hPost). Az oxidatív stressz mértékének meghatározásához a lipid peroxidációt jelző malondialdehyd (MDA) koncentrációja, az endogen antioxidáns redukált glutathion- (GSH), és thiol csoportok (SH-) koncentrációja, valamint az antioxidáns szuperoxid-dismutase (SOD) és kataláz (KAT) aktivitásai kerültek mérésre teljes vérből. Plazma MDA és myeloperoxidáz (MPO) aktivitását szintén vizsgáltuk. Vizuális Analóg Skála segítségével a betegek műtét utáni és 24 órás postoperatív fájdalmait mértük fel, és regisztráltuk a kórházban töltött napok számát. A betegeknél az otthonukba távozását az általuk megítélt, ehhez szükséges jóllét esetén engedtük. A sebek méretét és állapotát, valamint a szövődeményeket is értékeltük.

A statisztikai elemzést SPSS (Ver. 22.0) Statisztikai Software (SPSS, Chicago, IL, USA) segítségével végeztük. Az értékeket Man-Whitney próbával vagy Wilcoxon signed-rank próbával értékeltük. Az eltéréseket szignifikánsnak tekintettük  $p < 0,05$  értéknél.

## Eredmények

Összesen 30 beteg került bevonásra vizsgálatunkba. Az átlag életkor  $38.3 \pm 6.4$  év, a beavatkozások átlag ideje 25–80 perc volt. A nemek közti férfi/nő megoszlása 6/24 volt. A kórházban töltött átlag idő a fent leírt elbocsájtási kritériummal 2.37 nap volt, ami az IPC csoportban ehhez képest 10%-os csökkenést mutatott. Hospitalizációs időt tekintve a két csoportot összehasonlítva az LC csoport bennfekvési átlag ideje  $2.67 \pm 1,047$  nap volt, míg az IPC csoport esetében átlag  $2.29 \pm 0.72$  nap (Mann-Whitney test  $p = 0.377$ ).

A laboratóriumi vizsgálatokat értékelve a SOD értékek nagyfokú heterogenitást mutattak, így statisztikailag értékelhető eredmény nem született. A befekvés előtti kontroll SOD aktivitása a két csoportnak közel hasonló érték volt (LC  $720.71 \pm 334.18$  U/ml; IPC  $720.56 \pm 251.22$  U/ml). Anesztéziát követően mindkét csoportban csökkent a SOD értéke, mely az altatás során keletkező oxidatív stressz eredménye (LC  $655.54 \pm 308.95$  U/ml; IPC  $645.91 \pm 210.32$  U/ml). Sem a műtét utáni, sem a 24hPost SOD aktivitás értékek tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést (AS: LC  $674.67 \pm 303.60$  U/ml; IPC  $690.58 \pm 223.37$  U/ml 24hPost: LC  $730.76 \pm 217.19$  U/ml; IPC  $631 \pm 169.34$  U/ml).

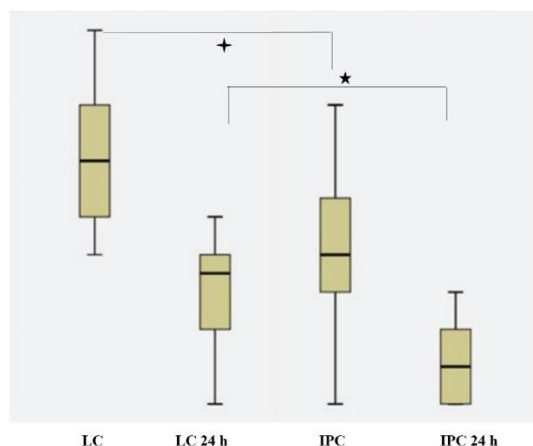
A vér MDA koncentrációját vizsgálva a két csoportban szintén nem találtunk szignifikáns eltérést sem a kontroll, sem műtét előtti, illetve műtét utáni és 24 h értékeknél sem (BH: LC  $82.30$  nM/ml (SD: 4.15); IPC  $79.43$  nM/ml (SD: 5.35); BS: LC  $82.51$  nM/ml (SD:

3.81); IPC 82.08 nM/ml (SD: 11.49); AS: LC 87.03 nM/ml (SD: 5.2); IPC 90.03 nM/ml (SD: 21.99); 24hPost: LC 85.75 nM/ml (SD:10.95); IPC 85.26 nM/ml (SD: 11.11).

A GSH koncentrációk értékei szintén heterogének voltak, de az IPC csoportban a postoperatív GSH koncentrációja szignifikánsan magasabb értéket mutatott a postoperatív LC értékhez képest (LC: 853.93 nM/ml (SD: 67.70); IPC: 908.80 nM/ml (SD: 81.65); M-W test  $p = 0.05$ ).

A tiol-csoport, kataláz, MPO és MDA plazma esetén nem találtunk szignifikáns eltérést.

A fájdalom mértékét Vizuális Analóg Skálával mértük fel, mellyel szignifikáns alacsonyabb eredményt észleltünk az IPC csoportban mind posztoperatívan, mind 24 órával a műtétet követően. (AS: LC 6.60 U (SD 1.77); IPC 4.25 U (SD 2.17)  $p = 0.014$  M-W; 24hPost: LC 3.10 U (SD 1.5); IPC 1.17 U (SD 1.03)  $p = 0.006$  M-W test,  $p = 0.005$  Wilcoxon signed – rank test). Az IPC csoportban a fájdalom 2-2.5 egységgel volt átlagosan alacsonyabb mindkét alkalommal. Lényegében az IPC csoport műtét utáni fájdalom szintje hasonló, mint a kontroll csoport 24 órás fájdalma, vagyis a prekondicionálás a fájdalom csökkenésében egy egész napos előnyt jelentett (20. ábra).



20. ábra: a fájdalom vizuális analóg skálával mért változása

## Megbeszélés

A laparoszkópos sebészettel járó előnyök általánosan ismertek, viszont a lehetséges hátrányok kevésbé tudatosultak, így utóbbiakat ésszerű kutatni és megismerni, ahogyan azt már korábbi fejezetünkben részleteztük. Ezen hátrányok közé tartozik a pneumoperitoneum okozta keringési és oxidatív stressz. Az ischemia/reperfúziós károsodások kivédéséről a szív, a máj és a rekonstrukciós sebészeten sokrétű adat áll rendelkezésre, így a pre- és postkondicionálás lehetséges eszközei egyaránt rendelkezésre állnak (112-114). Saját állatkísérletes modellünk alapján a prekondicionálást választottuk a humán vizsgálatunk módszerének. Ezt mások sertésmoddellen is megerősítették, ahol 15 perces IPC-t alkalmazva még az extrém magas hasúri nyomások I/R-os károsodását is szignifikánsan csökkenteni tudták (115). Egy másik vizsgálatban ugyanezzel a módszerrel a májsejteket érő oxidatív stresszt tudták ellensúlyozni (116).

A saját pilot vizsgálatunk során a vizsgált számos oxidatív stressz marker közül csak egynél, a GSH esetében tudtunk szignifikáns eltérést kimutatni az IPC csoportban. Ennek

magyarázta az adatok nagy heterogenitása lehet. Bár a súlyos szisztémás betegségeket kizárási kritériumnak tekintettük, számos krónikus betegséggel rendelkeztek a vizsgálati alanyok, mely ezeket az érzékeny paramétereket befolyásolni tudják. Az állatkísérletes körülmények közt mindig homogén vizsgálati populációkkal történnek a mérések, így azok eredménye nem mindig reprodukálható a heterogén humán beteganyagon. Az alacsony esetszám egy másik tényező, ami a várt szignifikáns eltérések igazolásának elmaradását okozhatta, melynek megoldására már kezdettől multicentrikus vizsgálatra kértünk TUKEB engedélyt. Egy próba vizsgálat során viszont azt találtuk, hogy a laboratóriumi feldolgozás csak a gyors, és kontrollált mintaszállítás esetén lehet megbízható, amire távoli vizsgálóhelyek esetén eddig nem találtunk megfelelő megoldást.

A fájdalom értékek szignifikáns eltérése, és az ezzel összefüggő rövidebb ápolási időtartam véleményünk szerint alátámaszthatja a prekondícionálás jelentőségét a pneumoperitoneum okozta oxidatív stressz ellensúlyozásában. Egy olcsó, egyszerű, szövődéymenyes, 10 perces beavatkozásról van szó, melyről azt elsőként közölve kimutattuk, hogy előnyös módon befolyásolja a posztoperatív időszakot, csökkenti a fájdalmat, gyorsíthatja a beteg hazabocsájtását, így a napi rutinban alkalmazható.

## Az új eredmények összefoglalása

1. A testtartás objektív meghatározására alkalmas számítógépes programot a világon először, sikeresen alkalmaztuk műtői körülmények közt, a testre rögzített markerek nélkül.
2. Az operatőr műtét alatti testhelyzete szignifikánsan különbözik a komfort testtartástól, melyet a torzó rotációja és oldalra hajlása jellemez.
3. A laparoszkópos cholecystectomy során a statikus testtartási terhelés szignifikáns részét képezi a műteti időnek, mely ennél összetettebb eljárások során ennél is jelentősebb.
4. A statikus terhelés csökkentésének egyik könnyen megvalósítható módszere a többképernyős rendszerek használata, egyénre szabott beállítással, melynek lényege az operatőr alaphelyzetének a trokároknak és a monitornak egy vektorba kerülése.
5. Az operatőrhöz hasonlóan a műtősnő esetében is jól kimutatható, a komfort pozíciótól eltérő statikus testtartási terhelés jelentkezik a műtét középső harmadában.
6. Műtősnő esetében ez az időtartam azonban rövidebb, mint az operatőrnél, így nem állapítható meg, hogy ez maradandó káros következményekkel jár. Emellett a műtősnő dinamikus mozgási fázisokkal ezeket a szakaszokat meg tudja törni, mivel nincs a felső végtagja trokárokhoz rögzítve.
7. A műtősnőnél megfelelő felkészítéssel és tájékoztatással további monitor alkalmazása nélkül is javítható az objektíven igazolt statikus terhelés mértéke.
8. Fascia lata cryopreservált szövetszigetokról kísérletes modellen a világon elsőként bizonyítottuk, hogy megfelelő minőségű hegyszövetet tud képezni, mint a mesterséges hálók, mely elméletileg alkalmas a rekeszszárat záró varratok megerősítésére.
9. A világon elsőként végeztünk kiújult rekeszsérv miatt emberen autológ fascia lata felhasználásával megerősített zárást, melyet más munkacsoport is sikeresen bevezetett.
10. A betegek egy részében kimutatható refluxbetegség és az achalasia közti kapcsolatról állítottunk fel egy új elméletet, melynek bizonyos esetekben gyakorlati jelentősége van a diagnosztikában és a műteti technikában.
11. A refluxbetegség és a bronchus adenocarcinoma közti összefüggés lehetőségét az irodalomban elsőként vetettük fel, és végeztünk rá vizsgálatot.
12. Bár közvetlen ok-okozati kapcsolatot nem sikerült kimutatni, ez a lehetőség azóta világszerte több vizsgálat tárgyát képezte bizonyító eredmény nélkül, de valamilyen összefüggés fennállását megerősítve.
13. Elsőként hasonlítottuk össze, és igazoltuk állatmodellen, hogy a pre- és postkondicionálás egyaránt képesek csökkenteni a pneumoperitoneum okozta oxidatív stresszt.
14. Hatékonyságát tekintve az 5 perces, 10 Hgmm-es prekondicionálás bizonyult a legalkalmasabbnak az oxidatív stressz kivédésére.
15. Humán beteganyagon elsőként közöltük a prekondicionálás oxidatív stresszre gyakorolt kedvező hatását.
16. Kimutattuk, hogy az 5 perces 15 Hgmm-es prekondicionálás szignifikáns mértékben képes csökkenteni a postoperatív fájdalmat, aminek szerepe lehet a betegállapot gyorsabb javulásában, és ezzel a korábban történő hazabocsájtásban.

## **Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények**

Papp, A; Vereczkei, A; Lantos, J; Horvath, OP

The effect of different levels of peritoneal CO<sub>2</sub> pressure on bleeding time of spleen capsule injury

SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES 17 : 7 pp. 1125-1128. , (2003) Q1 IF: 2,122

### ***A PhD fokozat megszerzését követően***

Veres, Gy T; Petrovics, L; Sárvári, K; Vereczkei, A; Jancsó, G; Borbásné Farkas, K; Takács, I

The effect of laparoscopic pre- and postconditioning on pneumoperitoneum induced injury of peritoneum

CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION 73 : 4 pp. 565-577. , (2019) Q3 IF: 1,741

Bognar, L; Vereczkei, A; Papp, A; Jancso, G; Horvath, OP

Gastroesophageal Reflux Disease Might Induce Certain-Supposedly Adaptive-Changes in the Esophagus: A Hypothesis.

DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES 63 : 10 pp. 2529-2535. , (2018) Q1 IF: 2,937

Vereczkei, A ; Bognar, L; Papp, A; Horvath, OP

Achalasia following reflux disease: coincidence, consequence, or accommodation? An experience-based literature review

THERAPEUTICS AND CLINICAL RISK MANAGEMENT 14 pp. 39-45. , (2018) Q1 IF: 1,824

Veres, Gyöngyvér Tünde; Takács, Ildikó; Nagy, Tibor ; Jancsó, Gábor; Kondor, Ariella; Pótó, László ; Vereczkei, András

Pneumoperitoneum induced ischemia-reperfusion injury of the peritoneum-Preconditioning may reduce the negative side-effects caused by carbon-dioxide pneumoperitoneum- Pilot study

CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION 69 : 4 pp. 481-488. , (2018) Q3 IF: 1,642

Bognar, L; Vereczkei, A; Horvath, OP

Gastroesophageal Reflux Disease Could Progress to Achalasia

JOURNAL OF NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY 23 : 618 (2017) Q2 IF: 3,438

Horvath, OP; Bognar, L; Papp, A; Vereczkei, A

A gastrooesophagealis refluxbetegség nyelőcsőszövődményei: következmények vagy védekezőreakciók?

ORVOSI HETILAP 158 : 20 pp. 763-769. , (2017) Q4 Markusovszky díjas közlemény

Bognár, Laura; Horváth, Örs Péter; Jancsó, Gábor; Vereczkei, András

GERD: a debated background of achalasia

JOURNAL OF GASTROINTESTINAL & DIGESTIVE SYSTEM 6 : 3 : 432 (2016) Q4

Horvath, OP; Varga, G; Biro, Z; Papp, A; Bogнар, L; Vereczkei, A  
Szövődmények és reoperációk laparoszkópos antirefluxműtétek után  
MAGYAR SEBÉSZET 69 : 3 pp. 91-99. , (2016) Q4

Bognár, L; Horváth, ÖP; Solt, J; Jancso, G; Vereczkei, A  
Laparoszkópos hiatushernia-rekonstrukciót követő intraoesophagealis hálómigráció  
MAGYAR SEBÉSZET 68 : 4 pp. 176-180. , (2015) Q4

Sárvári, K; Petrovics, L; Nagy, T; Kovács, V; Hardi, P; Máthé, E; Jancsó, G; Wéber, Gy;  
Vereczkei, A; Veres, Gy  
A prekondicionálás és posztkondicionálás szerepének összehasonlítása a pneumoperitoneum  
okozta káros oxidatív hatások kivédésében  
MAGYAR SEBÉSZET 67 : 3 pp. 205-206. , (2014) Q4

Veres, Gyöngyvér Tünde; Nagy, Tibor; Sárvári, Katalin; Petrovics, Laura; Hardi, Péter;  
Kovács, Viktória; Takács, Ildikó; Lantos, János; Kondor, Ariella; Baracs, József;  
Vereczkei, András  
Széndioxiddal készített pneumoperitoneum okozta káros hatások vizsgálata és  
csökkentésének lehetősége - Klinikai vizsgálat  
MAGYAR SEBÉSZET 67 : 3 pp. 221-222. , (2014) Q4

Veres, Gyöngyvér Tünde; Katalin, Sárvári; Laura, Petrovics; Tibor, Nagy; Péter, Hardi;  
Ildikó, Takács; Ervin, Máthé; György, Wéber; András, Vereczkei; Gábor, Jancsó  
The role of pre- and postconditioning to avoid the ischaemia-reperfusion injury caused by  
pneumoperitoneum  
EUROPEAN SURGICAL RESEARCH 52 : 3-4 p. 110 (2014) Q2 IF: 2,474

Vereczkei, A; Varga, G; Tornoczky, T; Papp, A; Horvath, O P  
A new experimental method for hiatal reinforcement using connective tissue patch transfer  
DISEASES OF THE ESOPHAGUS 25 : 5 pp. 465-469. , (2012) Q2 IF: 1,642

Seitz, T; Marcos, P; Flick, D R; Vereczkei, A; Wichert, A; Bubb, H; Feussner, H  
Ansätze zur Analyse und Verbesserung eines Operationsarbeitsplatzes in der minimal-  
invasiven Chirurgie  
Online kiadás, Nemzetközi : GRIN Verlag (2010) ISBN: 9783640711284

Papp, A; Feussner, H; Seitz, T; Bubb, H; Schneider, A; Horváth, ÖP ; Vereczkei, A  
Ergonomic evaluation of the scrub nurse's posture at different monitor positions during  
laparoscopic cholecystectomy  
SURGICAL LAPAROSCOPY ENDOSCOPY & PERCUTANEOUS TECHNIQUES 19 : 2  
pp. 165-169. , (2009) Q2 IF: 0,828

Vereczkei, A; Horváth, ÖP; Varga, G; Molnár, TF  
Gastroesophageal reflux disease and non-small cell lung cancer. Results of a pilot study  
DISEASES OF THE ESOPHAGUS 21 : 5 pp. 457-460. , (2008) Q2 IF: 1,404

Vereczkei, A; Feussner, H; Negele, T; Fritsche, F; Seitz, T; Bubb, H; Horváth, ÖP

Ergonomic assessment of the static stress confronted by surgeons during laparoscopic cholecystectomy  
SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES 18 : 7 pp. 1118-1122. , (2004) Q1 IF: 1,962

Wichert, A; Marcos-Suarez, P; Vereczkei, A; Seitz, T; Bubb, H; Feussner, H  
Improvement of the ergonomic situation in the integrated operating room for laparoscopic operations  
INTERNATIONAL CONGRESS SERIES 1268 pp. 842-846. , 5 p. (2004)

Vereczkei, A; Bubb, H; Feussner, H  
Laparoscopic surgery and ergonomics: It's time to think of ourselves as well  
SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES 17 : 10 pp. 1680-1682. , (2003) Q1 IF: 2,122

Vereczkei, András; Feussner, H; Bubb, H.; Horváth, Ö. P.  
Laparoszkópos cholecystectomy során a sebészt érő statikus terhelés ergonómiai vizsgálata  
MAGYAR SEBÉSZET 3-4 pp. 158-159. , (2003) Q4

Vereczkei András tudományos és oktatási közleményeinek összefoglalása  
MTA V. Orvostudományi Osztály (2021.12.22)

| Tudományos és oktatási közlemények                                                                                                                    | Szám     |             | Hivatkozások <sup>1</sup> |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|---------------------------|--------|
|                                                                                                                                                       | Összesen | Részletezve | Független                 | Összes |
| <b>I. Folyóiratcikk<sup>2</sup></b>                                                                                                                   | 75       | ---         | ---                       | ---    |
| szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű                                                                                                       | ---      | 28          | 244                       | 268    |
| szakcikk, hazai idegen nyelvű                                                                                                                         | ---      | 1           | 9                         | 9      |
| szakcikk, magyar nyelvű                                                                                                                               | ---      | 14          | 6                         | 8      |
| szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként <sup>3</sup>                                                                                                  | ---      | 17          | 608                       | 829    |
| összefoglaló közlemény                                                                                                                                | ---      | 9           | 3                         | 3      |
| rövid közlemény                                                                                                                                       | ---      | 6           | 37                        | 40     |
| <b>II. Könyv</b>                                                                                                                                      | 1        | ---         | ---                       | ---    |
| a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként                                                                                                          | 1        | ---         | ---                       | ---    |
| idegen nyelvű                                                                                                                                         | ---      | 1           | 0                         | 0      |
| magyar nyelvű                                                                                                                                         | ---      | 0           | 0                         | 0      |
| aa) Felsőoktatási tankönyv                                                                                                                            | ---      | 0           | 0                         | 0      |
| b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként                                                                                    | 0        | ---         | ---                       | ---    |
| idegen nyelvű                                                                                                                                         | ---      | 0           | ---                       | ---    |
| magyar nyelvű                                                                                                                                         | ---      | 0           | ---                       | ---    |
| bb) Felsőoktatási tankönyv                                                                                                                            | ---      | 0           | ---                       | ---    |
| <b>III. Könyvrészlet</b>                                                                                                                              | 17       | ---         | ---                       | ---    |
| idegen nyelvű                                                                                                                                         | ---      | 0           | 0                         | 0      |
| magyar nyelvű                                                                                                                                         | ---      | 8           | 0                         | 0      |
| cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet                                                                                                                     | ---      | 9           | 0                         | 0      |
| <b>IV. Konferenciaközlemény<sup>4</sup></b>                                                                                                           | 1        | ---         | 0                         | 0      |
| Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)                                                                                                       | ---      | 9           | 0                         | 0      |
| Tudományos közlemények összesen (I-IV.)                                                                                                               | ---      | 85          | 907                       | 1157   |
| Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)                                                                                                   | 94       | ---         | 907                       | 1157   |
| <b>V. További tudományos művek</b>                                                                                                                    | 12       | ---         | ---                       | ---    |
| További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is | ---      | 6           | 0                         | 0      |
| Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok                                                                                                     | ---      | 6           | 1                         | 3      |
| Öltalmak, szabadalmak                                                                                                                                 | ---      | 0           | 0                         | 0      |
| <b>VI. Hivatkozott absztraktok<sup>5</sup></b>                                                                                                        | 1        | ---         | 1                         | 1      |
| <b>Összes hivatkozás<sup>1</sup></b>                                                                                                                  | ---      | ---         | 909                       | 1161   |
| <b>Hirsch index<sup>6</sup></b>                                                                                                                       | 16       | ---         | ---                       | ---    |
| <b>g index<sup>6</sup></b>                                                                                                                            | 33       | ---         | ---                       | ---    |

| Speciális tudánymetriai adatok                                                                    | Száma | Összes hivatkozás |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------|
| Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>                                            | 21    | 147               |
| Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma <sup>2</sup>                                          | 13    | 22                |
| A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2003) teljes tudományos folyóiratcikkek száma         | 59    | 1051              |
| Az utolsó 10 év (2011 - 2021) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma   | 49    | 931               |
| A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában) | 151   | 13,01%            |
| Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben                              | ---   | 48                |
| Jelentés, guideline                                                                               | 1     | 1                 |
| Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő <sup>7</sup>                    | 4     | 25                |

## Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt Horváth Örs Péter professzor úrnak szeretném hálámat kifejezni a sebészi pályámon kezdettől nyújtott támogatásáért. Nemcsak a sebészi szakma elsajátításában, mely alapvetően fontos a karrierben, hanem az igényes tudományos munka, az újító szándékú fejlesztések és ezek publikálása terén mutatott példájáért és az ösztönzésért, hogy az akadémiai előre jutásom se szenvedjen csorbát.

A sikeres műtéti tevékenységhez szükséges team-munka elképzelhetetlen a segítő kollégák nélkül, ezért hálával tartozom a pécsi Sebészeti Klinika minden munkatársának a beavatkozásokban segítő műtői gárdán túl a betegek ápolását, gondozását végző osztályokon és ambulanciákon dolgozó csapatnak is. Kiemelten hálás vagyok Illényi László és Papp András tanár uraknak, akikkel a legtöbbet dolgoztam együtt akár a klinikai akár a kísérletes tevékenységeim során.

A Sebészeti Oktató és Kutató Intézet minden tekintetben önzetlenül és lelkesen segítette kutatásaimat, amiért az ott dolgozó kollektívának is szeretném köszönetemet kifejezni.

Végül megkülönböztetett szeretettel és hálával gondolok szüleimre - akik kiskoromtól kezdve a folyamatos tanulásra és az igényes munkára neveltek, emellett a tudományos aktivitást a klinikai tevékenységgel egyenlő mértékben súlyozták segítő tanácsaikban - és feleségemre Orsira, aki minden lehetséges módon támogatott, hogy a pályámon adódó lehetőségekből a legtöbbet tudjam kiaknázni.