

Válasz Prof. dr. Oláh Attilának, az MTA doktorának az „A laparoszkópos sebészet fejlesztési lehetőségeinek kísérletes és klinikai vizsgálata” című MTA doktori értekezéséről alkotott opponensi véleményére.

Tisztelt Professzor Úr!

Mindenekelőtt szeretném megköszönni a fáradozását, melyet dolgozatom tanulmányozására és véleményezésére fordított, és hogy azt a nyilvános vitára alkalmasnak tartotta. Véleményével és kérdéseivel rávilágított azokra a pontokra, melyek nem voltak teljesen egyértelműek, illetve természetüknél fogva vitára adhatnak alapot. Ezekre a következőkben adom meg a választ, a megjegyzésekkel, kérdésekkel megegyező sorrendben.

1. Kétségtelen, a természetes testnyílásokon át végzett (NOTES) műtétekkel kapcsolatos kezdeti széleskörű lelkesedés és kutatás, mely a legtöbb új módszert jellemzi, alább hagyott és néhány olyan beavatkozásra szűkült, melyek valóban előnyöket mutatnak. Az ilyen beavatkozásoknak gyakran van távolabbra visszatekintő őse, mint például a hüvelyen át végzett nőgyógyászati beavatkozások, melyből az új felfogásnak köszönhetően alakultak ki szekvenciálisan az ezekre épülő újabb eljárások. Az itteni szekvencia fejlődését követve a conisatio egy alapeljárás, melyet követett a transvaginális hysterectomy melyet a mai felfogás szerint szintén a NOTES kategóriába sorolhatnánk. Ennél később, már a „hivatalos” NOTES érában valósult meg a hüvelyen át végzett specimen extractio, majd a transvaginális hybrid cholecystectomy mint bevált és alkalmazott eljárások. A hüvelyen át végzett további számos leírt, néha extrém eljárás (pl. donor nephrectomia) viszont nem nyert elfogadottságot és rutinszerűen ezeket nem végzik.

A transanális beavatkozások hasonló utat követő fejlődése a mucossectomiából indult ki, mely rekonstrukciót nem igénylő egyszerű és régi eljárás. A transanális endoszkópos mikrosebészet (TEM) volt az erre épülő első komoly technikai fejlesztés, mellyel lehetővé vált a végbél teljes falvastagságú kimetszése akár mandzsettaként is, mely természetesen már rekonstrukciót is igényelt, és ezzel emelte a beavatkozást az összetett, komoly technikai háttérrel igénylő, és súlyos szövődeményeket is rejtő eljárások közé. Ekkor még nem létezett a NOTES fogalom, de elvileg nyugodtan ebbe a kategóriába sorolható lett volna a modern, erre vonatkozó felfogásunk szerint. Újabb ugrást jelentett a transanális beavatkozások fejlődésében a TEM tapasztalataira épülő transanális teljes mesorectalis excisio, mely a korábban a hasüreg felől végzett szintén technikailag igényes eljárást valósította meg intraluminális behatolásból, előnyöket hozva az erre válogatott beteganyagon, elfogadottságot nyerve.

A válasz kérdésre tehát az, hogy a transluminálisan végzett eljárások egy része akár visszamenőlegesen is bekerülhet a később létrejött NOTES gyűjtőcsoportba, ha összetettségéből, feltételeiből, de leginkább valamilyen lumenen kívüli testtérbe hatoló jellegéből kifolyólag, hagyományos műtői körülményeket és protokollt igénylő eljárásról van szó, és a transanális eljárások közt is vannak ilyenek.

2. Egyetérték Professzor Úrral, hogy ergonómiai szempontból, ha csak egy-monitoros rendszert használunk, a beteg fejénél elhelyezett képernyő a legjobb kompromisszum az operáló team összes tagja szempontjából. Hosszú műtétnél az operatőr statikus terhelését jelentősen

csökkenti a széttárt lábak közti elhelyezkedés, mely csak kis időtöbbletet jelent a fektetésnél, viszont hosszútávon a mérhető károsodások arányát jól csökkentheti. Új beszerzésnél a 2 monitoros tornyok rendelése is az elérhető lehetőségek közt szerepel, amit preferálni kéne. Ami viszont elfogadhatatlan, hogy például az altatógéphez történő hozzáféréshez a laparoszkópos monitort nem engedik középre helyezni, hanem a beteg bal oldalára rendeztetik, mert az, az azonos oldalon álló asszisztenseknek már komoly megterhelés okoz, hosszú távú maradandó következményekkel. Ezt a szemléletet az ilyen vizsgálatok alapján kell markánsan képviselnünk.

3. A vizsgálatunkban bemutatott antireflux műtétszám csökkenés valóban szembetűnő, miközben a statisztikák szerint a refluxbetegség előfordulása növekszik. Ennek hátterében egyrészt az szerepel, hogy a második periódusban már Kaposváron, Székesfehérváron, Szombathelyen és Veszprémben is rutinszerűen történtek antireflux műtétek. Másrészt mi az indikációs kritériumok változását is tapasztaltuk. Az első szériában számos beteg került kimutatható morphológiai eltérés (hiatus hernia, hám metaplasia, stb.) nélkül műtetre. Ezeknél a betegeknek bár nyilván volt pH-metriával kimutatható reflux, mégis gyakran a szubjektív tünetek domináltak az indikációban. Ezeket a tünetek viszont a műtét, a mérhető reflux megszüntetése ellenére sem mulasztotta mindig el, a beteg panaszos maradt és emiatt rendszeresen jelentkezett újabb vizsgálatokra a gastroenterológusnál is. Ez látszólag a műtét eredménytelenségét mutatná, valójában a panaszok és az önmagukban kimutatható refluxos paraméterek közti diszkrepanciára világított rá. Emiatt alakult át úgy a beteganyag, hogy a reflux mérhető adatai mellett javarészt további, morphológiai eltéréssel is rendelkező esetek kerültek elsősorban műtetre, ahol a megfelelő beavatkozás sokkal hatékonyabbnak bizonyult a panaszok megszüntetésében is.

4. A Toupet és Nissen rekonstrukciók közti dilemma már hosszú ideje szerepel a refluxbetegség műtéti kezelésével foglalkozó vizsgálatok asztalán. Elvi megfontolásból a Toupet műtét akkor lehet előnyösebb, ha a betegnek nyelőcső motilitási zavara is van, mert a nem körkörös mandzsetta kevésbé okozhat dysphagiát, ami egyébként a funduplicatiók ismert szövödménye. Ebből kiindulva a szakértők egy része általánosan a Toupet műtétet javasolja, a jobb korai – 1-2 éves – posztoperatív életminőség miatt. A hosszú távú utánkövetések viszont ennél hosszabb távon, akár 15 évre is vonatkozva semmilyen eltérést nem tudtak kimutatni a 2 technika közt, ami a Nissen műtétet ajánlók táborát támogatja a rövidebb és egyszerűbb műtéti technika általános alkalmazásában. (Analatos A. et al.: A Clinical Outcomes of a Laparoscopic Total vs a 270° Posterior Partial Fundoplication in Chronic Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized Clinical Trial JAMA Surg. 2022 Jun 1;157(6):473-480) A mi munkacsoportunk azt az elvet követte, hogy akinek kimutathatóan jelentős motilitási zavara volt, annál Toupet műtétet végeztük szelektáltan, általánosan viszont mindig a Nissen szerinti funduplicatiót javasoltuk. Emiatt szerepel a Toupet műtét jelentősen kisebb arányban az anyagunkban. Ez még arra a körülményre is felhívja a figyelmet, hogy a manometria egy nem nélkülözhető kivizsgálási elem a műtétről történő döntésnél.

5. A ligamentum teresszel végzett hiatus-rekonstrukció megerősítést munkacsoportunk vezette be és közölte elsőként. Emiatt ennek a betegcsoportnak az utánkövetését szívügyünknek tartottuk, és ennek megfelelően végeztük. Ennek során, beleértve néhány reoperációt is, azt tapasztaltuk, hogy idővel a mobilizált teres elszorvad, és elveszíti hatását. Emiatt kezdtünk új módszer keresésébe a fascia lata szövetsziget felhasználásával, és a teres plasztikát elhagytuk. Jelenleg teres plasztikát már nem végzünk.

6. Eltérően a hasfali sérvektől, a hiatus hernia rekonstrukció megerősítésére a biológiai implantátumok nagyon kedvező alternatívát kínálnak, mivel az itt kialakuló műanyag hálószerű szövődmények sokkal súlyosabbak lehetnek mint más lokalizációban. Emiatt ilyen típusú implantátumok fejlesztése és felhasználása aránylag nagy arányban történt, és a piacon legalább 12 féle emberi, szarvasmarha és sertés bőr, valamint szarvasmarha pericardium és sertés bél eredetű gyári készítmény áll rendelkezésre, hidratáltan vagy liofilizáltan. Valóban ennek alkalmazása a legegyszerűbb, hiszen vásárolható, szállítható és tárolható. Egyetlen probléma van vele, az ára, ami 100 ezres nagyságrendtől indul mérettől függően a milliós tétel felé tartva. A fascia lata szövetsziget fejlesztésünknek egyik fő célja egy olcsó de effektív alternatíva kialakítása volt. Saját szövet felhasználásával ez a technika elhanyagolható költségnövekedéssel, de enyhe kozmetika hátránnyal jár. Utóbbi kiküszöbölésére alakítottuk ki a szervdonációnál kivett és konzervált pericardium lemez lehetőségét, mely egy egyébként működő szövetbank esetén, szintén kevés extra költséget jelentő megoldásnak mutatkozik. A csont és támasztórendszerrel foglalkozó specializációk gyakran alkalmazzák a cryobankban tárolt szöveteket, és szervdonációknál is aktív résztvevők. Talán a mi szakmánkban is lehetne jobban élni ezzel a lehetőséggel.

7. A refluxbetegségre védekezési mechanizmusként kialakuló achalasia előfordulása az irodalmi adatok alapján valóban alacsony, emiatt ritkaságnak számít. Ennek magyarázata véleményünk szerint a nyelési folyamat összetett, jól összehangolt működést igénylő folyamatának számos ponton történő kisiklása lehet, melynek következményei a kiváltó ártalom erősségétől, a reflux magasságától és a kísérő körülményektől egyaránt függhetnek. Elképzelésünk szerint egy olyan szituációban alakulhat ki ez a jelenség, amikor a reflux még viszonylag megtartott alsó vagy felső sphincter funkció mellett kezdődik és az erre létrejövő reflexes kontrakció az izomzatban egy hypertrophizálódási folyamatot indít be az elernyedés, sorvadás helyett, ami sokkal gyakoribb. Ehhez az izomsejtekben, vagy a beidegzésben jelenlévő egyedi sajátosságok jelenléte is szükséges lehet, melyet pillanatnyilag nem tudunk kimutatni, vagy megjósolni, bár többen vizsgálták akár sejtszinten is. Egyébként a funkcionális nyelőcsőbetegségek széles spektruma is arra enged következtetni, hogy bizonyos feltételek együttes fennállása alakítja ki a már diagnosztizálható végleges klinikai állapotot, melyek között vannak gyakoriak, mint a refluxbetegség, és ritkábbak, mint a Schatzki gyűrű, a Zenker divertikulum vagy az achalasia. Az idáig vezető út állomásait azonban a tünetek gyakorisága, szubjektivitása és a szükséges speciális vizsgálómódszerek kellemetlensége miatt nagyon ritkán szoktuk felfedezni.

8. Professzor Úr helyesen fedezte fel az adatok közül hiányzó beteg testméret adatokat. Sajnos a vizsgálat tervezésekor a kérdőívre nem vittük fel a magassági adatot, így utólagosan a BMI számolása nem volt lehetséges, ami ténylegesen összehasonlítható adatokat szolgáltatna a túlsúly előfordulásáról.

9. A csoportokban 3-3 fő számolt be rendszeres refluxos panaszokról. Mivel ismert, hogy a szubjektív panaszok és a kimutatott reflux mértéke közt nincs semmilyen összefüggés, így a szubjektív panaszok feltüntetését a pH-metria adatainak birtokában nem gondoltuk lényeges információnak.

10. A pneumoperitoneum hatásainak vizsgálatairól szóló fejezet bevezetésében említettem meg a korábban a lépsérülés vérzésének csillapodása és az alkalmazott hasúri nyomások közti összefüggést. Mivel ez teljes részletességével a PhD dolgozatomban szerepelt, itt nem akartam

részletekbe menően ismertetni a kutatási anyagot, ezért hiányzott például a pontos vérzési időket tartalmazó táblázat. Ezzel csak arra szerettem volna rávilágítani, hogy már a kezdetektől foglalkoztattak minket a megemelkedett hasúri nyomás okozta fiziológiai változások, melyek eltérő, akár a gyakorlat számára is jelentőséggel bíró fiziológiai változásokat okoznak, és ezek vizsgálatát a PhD fokozat elérése után is folytattuk. A hiányolt táblázatot itt mutatom be.

		Intraperitoneális CO ₂ nyomások			
Kutya	Pozíció	Nyitott, 0 Hgmm	5 Hgmm	15 Hgmm	25 Hgmm
1	1	9	9	6	6
	2	18	9	12	8
	3	25	18	14	15
2	1	11	6	4	4
	2	15	15	10	12
	3	22	16	14	16
3	1	11	11	10	11
	2	16	16	11	15
	3	23	25	20	16
4	1	6	5	4	3
	2	9	8	7	5
	3	11	9	8	8
5	1	14	11	7	7
	2	18	16	15	10
	3	21	20	18	12
ÁTLAG		15,2	12,3	10,6	9,8

11. A pneumoperitoneummal végzett prekondicionálás kutatási tervében a vizsgálatot 2 fázisban terveztük, és erre kaptunk TUKEB engedélyt is. Az első fázist egy pilot vizsgálatnak szántuk, melyben egy kisebb 15 fős beteganyagon próbáltuk ki a prekondicionálást, randomizált beteganyagon. Egyrészt arra voltunk kíváncsiak, hogy egyáltalán lesz-e bármilyen kimutatható eltérés a vizsgálati és a kontrollcsoport közt, másrészt a mérési technika megbízhatóságát teszteltük. A második fázisban, melynél multicentrikus vizsgálatra kaptunk engedélyt (Pécs, Budapest, Dombóvár, Eger), nagyobb számú, minimum 50-50 fős csoportokat terveztünk. A pilot fázis során sajnos azt tapasztaltuk, hogy a megbízható mérési eredményhez szorosan kontrollált, és gyors mintaszállításra volt szükség, és a méréseket a friss mintákon záros határidőn belül kellett elvégezni. Nálunk erre a vizsgálatot felügyelő doktorandusz állt készen, viszont nem lett volna minden vizsgálati helyen ilyen lehetőség, emellett kiderült, hogy feltehetően homogénebb, a beválasztási kritériumokkal jobban szűkített betegcsoportokra lenne szükség, amihez újabb vizsgálati terv szükséges egy centrummal. Ennek a PhD kutatásnak az időkeretébe ez már nem fért be, így ezt egy következő doktorandusz témájának gondoltuk meghirdetni. A pécsi Kísérletes Sebészeti Intézetben zajló folyamatok (költözés, humán erőforrás változások majd átalakulás) sajnos nem kedveztek ennek a PhD műhelynek a változatlan működéséhez, így a téma további kutatására eddig nem kerülhetett sor.

12. A vizsgálat idején 2013-ban, a laparoscopos epeműtét rutin eljárása a műtét előtti napon délelőtt történő felvétel, a műtét utáni rutin drain alkalmazása, a drain 1.- 2. postoperatív napon történő eltávolítása, és a beteg 2.-3. postoperatív napon történő (48-72 óra közt) elbocsátása

volt. A vizsgálat során a dráint rutinszerűen az 1. napon távolítottuk el, majd a betegnek felajánlottuk az állapota, fájdalma szerinti bármely ezt követő időpontban történő távozás lehetőségét. Így adódott, hogy az átlagos bentfekvés ideje a kontroll csoportban $2.67 \pm 1,047$ nap volt, míg az IPC csoport esetében 2.29 ± 0.72 nap, ami nem szignifikáns különbség, csak egy tendencia (Mann-Whitney test $p = 0.377$), és ezt magunk is kevésbé tartottuk fontosnak. A statisztikus elemzését itt mutatom be:

Kórházi ápolási idő

adatléírás

apol_nap	N	Mean	Std. Dev	Min	Max	Percentiles		
						25th	50th (Me)	75th
0	15	2,67	1,047	1	4	2,00	2,00	3,00
1	14	2,29	,726	1	3	2,00	2,00	3,00

A kezelt csoport átlagos ápolási ideje picit rövidebb (valamivel nagyobb az eltérés 10%-nál), de a két csoport között egyelőre nincs statisztikailag jelentősnek minősíthető különbség. Mindkét csoport adatainak eloszlása eltér a normálistól, így az összevetésre nem használható a t próba. Helyette a Mann-Whitney próbát kell használni, erre a $p=0,377$ – és ez nem szignifikáns. Ha valamivel több adat lenne, az se segítene sokat, a jelenlegi eltérés csak kb. 100 adat esetén minősülhetne már meggyőző különbségnek.

Amit viszont a gyakorlatban tapasztaltunk, és ezt erősítette meg a vizuális analóg skálával mért szignifikáns fájdalombeli különbség a műtét után, hogy a betegek szubjektíven jobban érezték magukat. Ennek hátterét az adhatja, melyet egy friss közlemény is megerősít (Ortenzi M et al: Low-pressure versus standard-pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Surg Endosc. 2022 Oct;36(10):7092-7113) hogy a fájdalmat az izmok feszülésével létrejövő károsodás okozhatja, amit mi is igazoltunk, és a megelőzése egyik oldalról az izomfeszülés csökkentése lehet, a hasúri nyomás minél alacsonyabban tartásával. Az izomfeszülés hatása a fájdalom kiváltásában viszont az általa okozott izomléziókban és a fokozott oxidatív stressz és gyulladásos válasz okozta biokémiai változásokon keresztül érvényesül. Az oxidatív stressz csökkentésére alkalmas módszerek pedig ebből a szempontból szintén hatékonyak lehetnek, ahová a prekondicionálás is tartozik.

Még egyszer megköszönöm Professzor Úr munkáját, és remélem válaszzal sikerült tisztáznom a néhány félreérthető részt.

Pécs, 2023.01.05.

Tisztelettel:



Dr. Vereczkei András