

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**A ligamentum hepatoduodenale leszorításának
hatásai a májműtétek eredményeire
kísérletes és klinikai adatok alapján**

Dr. Furka Andrea Ilona

Témavezető:

**Prof. Dr. Sápy Péter
az MTA doktora**



**DEBRECENI EGYETEM
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2011.**

A doktori tézis betétlapja

**A ligamentum hepatoduodenale leszorításának hatásai a májműtétek eredményeire
kísérletes és klinikai adatokalapján**

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Furka Andrea Ilona

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
(Klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Sápy Péter, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Róth Erzsébet, az MTA doktora
Dr. Tornai István, Ph.D.

A doktori szigorlat időpontja: 2011. május 20. 11 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Póka Róbert, kandidátus
Prof. Dr. Petri András, kandidátus

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Póka Róbert, kandidátusa
Prof. Dr. Petri András, kandidátus
Prof. Dr. Róth Erzsébet, az MTA doktora
Dr. Tornai István, Ph.D.

Az értekezés védésének időpontja:

I. sz. Belgyógyászati Klinika tanterme, 2011. május 20. 13 óra

1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A korszerű májsebészet közel 50 éves múltra tekint vissza. A Couinaud féle segmentális beosztás alapozta meg a modern májsebészetet. A segmentalis resectiók elsőként a 60-as években kerültek közlésre. Számos májbetegségnél (gócós elváltozásoknál, a primer és secunder daganatoknál) a sebészi kezelés jelentheti az egyetlen kuratív megoldást. Bár az utóbbi 15-20 évben az onkológia és intervenciós radiológia is rengeteget fejlődött, a sebészi kezelés még mindig meghatározó szereppel bír jelen ismereteink szerint. A kellő körültekintéssel kiválasztott és felkészített betegeknél a májműtétek biztonsággal elvégezhetőek, köszönhetően a sebészeti fegyvertár rohamos fejlődésével párhuzamosan megjelenő új technikák bevezetésének, valamint a modern anaesthesiológiai- és intenzív therapiás lehetőségeknek. Ezek ugrásszerű fejlődésével a rizikó jelentősen csökkent az elmúlt három évtized során, a műtéti mortalitást 5% körüli sikerült mérsékelni.

A **szervkímélő májsebészetben** alkalmazott számos új eszköz és a bevezetett **újabb sebésztechnikai módszerek** egyik legfontosabb célja a vérvesztés minimalizálása, a transfusios igény csökkentése, funkcionálisan elegendő máj parenchyma megtartása, a resectio melletti necroticus zóna minimalizálása, tumormentes resectios szegély biztosítása -az R₀ biztonsági zóna tartása már nem követelmény a legújabb irodalmi adatok alapján- mely tényezők a perioperatív morbiditási és mortalitási mutatókat csökkentik. Természetesen fontos feladat a májműtétek kapcsán a postoperatív epecsorgás és tályogképződés megakadályozása, korrekt drainage kivitelezése, a műtéti idő rövidítése.

Ismert tény, hogy a ligamentum hepatoduodenale képleteinek meghatározott idejű intermittáló leszorításának alkalmazása adott esetekben biztonságosabbá teheti a sebészi tevékenységet. Ugyanakkor a májműtétek eredményességét az ischaemia-reperfúziós károsodások befolyásolják szoros összefüggésben a műtéti hypoxiás idővel. Emiatt a kirekesztési idő hossza is determináló tényező lehet a szövődmények kialakulásában.

Méltán lehetünk büszkéek Báron Jónás magyar sebészre, ugyanis ő írta le elsőként 1876-ban -magyar nyelven- a ligamentum hepatoduodenale általa javasolt ideiglenes

atraumaticus leszorítását a vérvesztés csökkentése céljából, melyet **Báron-féle műfogás**nak őriz a hálás utókor. Később a nemzetközi irodalomban a ligamentum hepatoduodenale leszorítását Pringle nevéhez kötötték -Pringle manoeuvre elnevezéssel- aki 1908-ban publikálta módszerét. Ezidőben acut traumatológiai ellátás keretében alkalmazták elsősorban e műfogást. A leszorítási időtartamot 10-15 percre javasolták, ezt követően a keringés 5-10 perces időszakokra történő visszaállításával.

A májsebészet fejlődésével egyre gyakrabban alkalmaznak olyan resectió eljárásokat, melyek a máj vérkeringését időlegesen kikapcsolják Báron/Pringle manőver révén, de alkalmazzák a kirekesztést máj transplantatio során is. A ligamentum hepatoduodenale képleteinek meghatározott idejű intermittáló leszorítása ugyanakkor lehetővé teszi a biztonságosabb sebészi tevékenységet. A májhilus képleteinek időleges kirekesztését -a vascularis exclusiot- atraumatikus érfogóval végezzük, így is számolva az esetleges intima dissectiora. Lehetőség van selectiv afferens vascularis exclusiora is, amikor csak a bal vagy csak a jobb arteria hepaticát és a vena portae rekesztjük ki. Másrészt minden olyan folyamat, melynek során emelkedik az intraabdominális nyomás (külső compressio, tompa hasi sérülés, terhesség, laparoscopos sebészet, ascites) indirekt módon is portalis compressiót okozhat.

Az érleszorítás felengedését követően az ischaemiás szövet reperfúsiója paradox módon további és nagyobb mértékű károsodásokat okozhat, mint amelyeket maga az ischaemia idézett elő. Ez a jelenség **ischaemia-reperfúziós (I/R) károsodás** néven ismert.

A májsebészeti beavatkozások során az I/R károsodások pontos ismerete, annak jelző módszerei elengedhetetlenek e műtétek biztonságának fokozására, a kóros állapotok megelőzésére, kezelésére. A máj rosszul tolerálja az ischaemiát és nem teljesen ismertek a „biztonságos” időtartamú ischaemiára vonatkozó adatok. Az ischaemia-reperfúzió által generált szabadgyökök mennyisége meghaladhatja az antioxidáns védelmi mechanizmusok kapacitását, így a szabadgyökök nagyobb mértékben károsíthatják a biológiai rendszereket. Az oxigén szabadgyökök a vérsejtek viselkedését megváltoztatják, ami a microcirculatio szintjén perfúziós zavarokhoz vezethet. Egy pluripotens szabadgyök, a nitrogén-monoxid

(NO) lehet a májsejt károsodás elsődleges mediátora és egy potens védelmi mechanizmus része is. Az NO szintetáz működése többek között hozzájárulhat a portalis nyomás szabályozásához is. A májban a perfusio egyedileg szabályozott a kettős vérellátás miatt, amiben mind az arteria hepatica, mind a vena portae részt vesz.

Az endothel direkt- és leukocyták által okozott károsodásai, valamint a felszabaduló gyulladásos mediátorok a capillarisok permeabilitásának növekedését okozzák. Ezáltal az interstitium felé exsudatio jön létre, a lumenben pedig haemoconcentratio és stasis. Az interstitium oedemája a kiserek összenyomódását és az endothel károsodását eredményezi, tovább súlyosbítva az ischaemia-reperfusio károsodást és fenntartva a gyulladásos kaszkád „circulus vitiosus”-át. Ischaemia-reperfusio során tehát igen összetett pathomechanizmus áll a szövetkárosodás és a microcirculatio zavar hátterében, amely fizikai-, haemodinamikai-, micro-rheologiai változásaival alakítja ki az adott szövet perfusio profilját, amely mértékében és dinamikájában időfüggő.

Számos vizsgálattal próbálják meghatározni a ligamentum hepatoduodenale optimális leszorítási idejét. Jelen ismereteink szerint a fent említett intermittáló leszorítási és felengedési idő maximum 120 perc lehet. A kumulatív ischaemias idő viszont a 70-80 percet nem haladhatja meg, hogy elkerüljük az irreversibilis károsodásokat. Tulajdonképpen a vérvesztés minimalizálásán túl, ez a manőver analóg hatású az ischaemias praecondicionálással, ami a szabadgyök képződés befolyásolásával még biztonságosabbá teszi a májsebészeti ténykedést. Nemcsak lokálisan a hepaticus-, hanem a mesenterialis-, sőt a systemás keringésben is számos változás indukálódik, úgy mint helyi metabolikus változások, folyadék (re)distributios változások és pathophysiologiai változások.

Haemorheologiai paraméterek is alterálnak az ischaemias- és reperfusio időszakokkal, természetesen a hőmérséklet-változással is paralel. A teljes vér viszkozitását több tényező együttesen befolyásolja: így a plazma viszkozitás, a haematocrit, a vörösvérsejt aggregatio, a vérsejt deformabilitás, a fibrinogén- és globulin szint és bizonyos mennyiségen felüli fehérvérsejt- és thrombocyta szám is.

A szuszpenziók rheológiai tulajdonsága erősen függ a benne lévő részecskék koncentrációjától. Mivel az alakos elemek között a vörösvérsejtek száma több nagyságrenddel meghaladja a többiét, így a haematocrit és a vér viszkozitás fő meghatározójának a vörösvérsejt-szám tekinthető. A haemorheológiai faktorok között fontos szerepet játszanak a *vörösvérsejtek deformabilitását* -passzív alakváltoztató képességét- leíró paraméterek. A megfelelő deformabilitási tulajdonság a microcirculatio elengedhetetlen feltétele a microcapillarison való akadálytalan áthaladásuk révén, ugyanakkor a sejt élettartamát is befolyásolja. A vérsejtek alakjukat az áramlási körülményektől függően változtatni képesek. A *fehérvérsejtek* rheológiai jelentőségét nagyobb méretük, rigiditásuk és aktivitásuk határozza meg. A membrán és a jelentős viszkozitású cytoplasma mellett a sejtmag jelenléte is befolyásolja áramlásuk körülményeit, valamint a passzív mozgáson túl az aktív folyamatokkal is számolni kell. A *thrombocyták* aktivált állapotban, vagy aggregatumokat képezve már jelentős ellenállást hozhatnak létre. A *vörösvérsejt aggregatio* a sejtek átmeneti, reversibilis összetapadása, melyet plasmaticus és cellularis tényezők befolyásolnak.

Az ischaemia ideje alatt a kirekesztett régióban lévő vér pangása, a lokális metabolikus és fizikai-, valamint a reperfusio megindulásakor beinduló pathophysiológiai folyamatok révén, összetett módon befolyásolják a haemorheológiai paramétereket.

A változások mértéke és dinamikája, lokális és systemás különbségei számos tényezőtől függenek, amelyek közül kiemelt szerepet játszik az ischaemia időtartama. A sebészeti beavatkozásokkal szükségszerűen együtt járó érleszorítások és felengedések optimális időtartamának és ismételhetőségi számának meghatározása ezért is nagy jelentőségű. Feltételezésünk szerint, a haemorheológiai paraméterek vizsgálata alkalmas lehet a leszorítások optimális időtartamának és ismételhetőségi számának meghatározásában, így az állatkísérletes vizsgálatok fontos adatokat szolgáltathatnak a sebészi biztonságra való törekvéshez a klinikum számára.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATOK

Báron/Pringle manőver, ischaemia-reperfüsiós károsodások vizsgálata állatmodelleken

1. Állatkísérletes májsebészeti modell kidolgozása a három alkalommal ismételt Báron/Pringle manőver lokális és systemás haemorheologiai hatásainak elemzéséhez.
2. A kísérletes májsebészeti modellben a teljes vér- és plazma viszkozitás, a vörösvérsejt deformabilitás és a vörösvérsejt aggregációs index, valamint a coagulációs időparaméterek általános változásainak vizsgálata a systemás venás vérmintákból.
3. A lehetséges lokális és systemás eltérések összehasonlítására az egyes Báron/Pringle manőverek előtt és után párhuzamosan vett systemás arteriális és venás, valamint a portális és a hepaticus venás vérmintákból a haematológiai paraméterek és a vörösvérsejt aggregációs index változásainak elemzése.
4. Máj enzim vizsgálatok a májfunkció megítélésére a systemás vérmintákból.
5. Szövettani vizsgálatok a májból, a vékonybélből és a pancreasból vett mintákból morphometriai vizsgálatokkal is kiegészítve azokat.

2.2. KLINIKAI VIZSGÁLATOK

A DE OEC II. sz. Sebészeti Klinika (jelenleg Sebészeti Intézet) 2004. január 1. - 2008. december 31. között végzett nagy májműtéteinek elemzése

1. Áttekintő elemzést adni a primer májrákok, valamint a metastaticus májbetegségek miatt végzett műtéteink eredményeiről.
2. A Báron/Pringle manőver milyen hatással van a műtét alatti vérvesztésre, az intraoperatív-, és a korai postoperatív időszak morbiditási és mortalitási mutatóira.
3. A sebészi biztonságra való fokozott törekvés szellemében, a modern szervmegtartó sebészeti elvek érvényesülésének bemutatása a klinikánkon alkalmazott új módszerek révén.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATOK BEAGLE KUTYA MODELLEN

Két keverék kutyán végeztünk előkísérletet. Ezután tizenkét mindkét nembeli beagle kutyán ($11,57 \pm 2,09$ kg) végeztük el a kísérleteket, a kísérleti állatokat két csoportra osztva:

Báron/Pringle csoport: Preparáltuk és kanüláltuk a bal oldali arteria femoralist és a vena jugularis externát, ezt követően median laparotomiából feltártuk a ligamentum hepatoduodenalét. A vena portae rendszerét egy vékony mesenterica ágon keresztül kanüláltuk, valamint a venae hepaticae beömlési szintjéhez is a vena cava inferioron át kanült vezettünk fel. Ezután kiviteleztük a Báron/Pringle manővert: a ligamentum hepatoduodenalét 3x15 percre puhán leszorítottuk atraumás érleszorítóval, 5-5 perces köztes reperfúziós periódusok beiktatásával. A harmadik leszorítást követően 30 perces reperfúzió után történtek meg az utolsó vizsgálati mintavételek. A leszorítások során a mesenterialis régió makroszkópos megfigyelése is megtörtént a pangás mértékének megítélésére, valamint szövettani vizsgálatokra mintát vettünk.

Kontroll csoport: a median laparotomia elvégzésén, valamint az ereknek az előző csoporttal azonosan történő kanülálásán kívül más beavatkozás nem történt, azaz Báron/Pringle manőver sem. A tervezett vérminta vételeket követően-, valamint a harmadik Báron/Pringle manőver és a 30 perces reperfúzió után mindkét csoport állatai exterminálásra kerültek az európai laborállattudományi elveknek megfelelően.

Összehasonlító laboratóriumi vizsgálatok

A lehetséges systemás- és lokális eltérések vizsgálatára mindkét kísérleti csoportban a sebészi preparálást követően, majd minden leszorítás előtt és után, valamint a kísérleti periódust követően biztosított 30 perces reperfúziós időszak végén párhuzamosan 0,5-0,5 ml mennyiségű vérmintát vettünk (K_3 -EDTA, 7,5%, 0,04 ml, BD Vacutainer, Belliver Industrial Estate, UK) a kanülált v. jugularis externából, az a. femoralisból, a v. hepatica szintjéről, valamint a v. portae rendszeréből a kísérleti protokoll szerint. Ezekből a vérmintákból a haematologiai paraméterek, valamint a vörösvérsejt aggregatio kerültek meghatározásra.

Az első Báron/Pringle manőver előtt, valamint a harmadik után, és az azt követő 30 perces reperfusio végén a komplex haemorheologiai- és coagulációs vizsgálatokhoz vérmintákat a systemas keringésből -v. jugularis externa- vettünk. A filtrométeren történő vörösvérsejt deformabilitási-, a teljes vér- és plazma viszkozitás-, és a vörösvérsejt aggregációs vizsgálatokhoz Na-heparin-os (143 IU, BD Vacutainer, Belliver Industrial Estate, UK), a coagulációs vizsgálatokhoz Na-citrát-os Vacutainer csöveket (109 mg/ml, BD Vacutainer, Belliver Industrial Estate, UK) használtunk. A máj necroenzimek meghatározásához a vérmintákat natív Vacutainer csövekbe vettük (BD Vacutainer, Belliver Industrial Estate, UK).

A **haematologiai paramétereket** Sysmex F-800 Microcell Counter automata (TOA Medical Electronics Co., Ltd., Japan) segítségével határoztuk meg.

Haemorheologiai vizsgálatoknál a *teljes vér viszkozitást* (TVV [mPa.s]) és plazma viszkozitást (PV [mPa.s]) Hevimet-40 capillaris viszkoziméterrel (Hemorex Kft., Magyarország) mértük. A TVV jellemzésére a 90 s^{-1} sebesség-gradiensnél mért értékeket használtuk. Az adatokat feldolgoztuk Mátrai és munkatársai által 1987-ben ajánlott -az alább bemutatott- matematikai formula segítségével is 40%-os haematocritra korrigált formában (TVV_{40%}), a minta plazma viszkozitása és a haematocritja (Htc) figyelembe vételével:

$$\frac{\text{TVV}_{40\%}}{\text{PV}} = \left(\frac{\text{TVV}_{\text{Htc}}}{\text{PV}} \right)^{\frac{40\%}{\text{Htc}}}$$

A *vörösvérsejtek deformabilitását* filtrációs elven mértük Carat FT-1 filtró (Carat Kft., Magyarország) segítségével, meghatározva a vörösvérsejt szuszpenzió filteren való áthaladásának időparamétereit. A standardizációs törekvéseket követve a méréseket a mintavételtől számított 2 órán belül elvégeztük, a mérések $22 \pm 1^\circ\text{C}$ -os környezetben történtek, a vörösvérsejt-szuszpenziót $5\text{ }\mu\text{m}$ átlagos pórusátmérőjű polycarbonat filteren áramoltattuk át (Nuclepore[®], Whatman Inc.) állandó (negatív) áramlási nyomás mellett (4 vízcm). Meghatároztuk a kezdeti relatív filtrációs sebességet (IRFR) és a szuszpenzió haematocritjának ismeretében a relatív sejt-tranzitidót (RCTT).

A vörösvérsejtek aggregálódó képességét a különböző sebesség-grádiens értékeknél meghatározott aggregációs indexekkel jellemeztük Myrenne MA-1 erythrocyta aggregometer (Myrenne GmbH, Németország) segítségével. A disaggregatio és az aggregatio állapotában mért fény intenzitás aránya az aggregációs index (AI), melynek növekedése az aggregatio mértékét jelzi.

A systemás venás vérmintákból Sysmex CA-550 automata coagulometerrel mértük (TOA Medical Electronics Corp., Japán) a következő *coagulációs paramétereket*: prothrombin idő (PI) [s], aktivált parciális thromboplastin idő (APTI) [s], thrombin idő (TI) [s] és fibrinogén koncentráció [g/l]).

A kísérleti periódus alatt a korábban részletezett időintervallumokban vettünk systemás venás vért, néztük a klasszikus **máj enzimek** változását (GOT, GPT, LDH). Az enzimek meghatározása spectrophotometriás módszerrel történt (37 °C, 340 nm, GOT - DCC 020075, GPT - DCC 010075 és LDH - DCC 220300 reagensek, Diagon Kft.).

Morphologiai vizsgálatokra májbiopsia a műtét kezdetén, az első két Báron/Pringle manővert követő 5-5 perces reperfusio végén, az utolsó Báron/Pringle manőver után és az azt követő 30 perces reperfusio után történt. Mintavétel történt a vizsgálatok végén a vékonybél falból és a pancreasból is, mint a vena portae által drainált területekről.

Statisztikai analízishez többirányú elemzést terveztünk SigmaStat for Windows software-rel (Jandel Scientific Co., Németország). A beavatkozások hatásának követéséhez One Way ANOVA (Dunnett és Bonferroni tesztek), illetve Wilcoxon/Paired t-tesztet használtunk. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ -nél határoztuk meg.

Kutatási engedélyek, a kutatás finanszírozása: Kísérletünket az „Állatok védelméről és kíméletéről” alkotott 1998. évi XXVIII. törvény és az 1999/253-as kormányrendelet előírásait betartva, a Debreceni Egyetem Munkahelyi Állatkísérleti Bizottságának engedélyeivel (11/2003. és 6/2006. DE MÁB) végeztük el. A disszertáció kutatási témája a DE OEC Sebészeti Műtéttani Tanszék ETT 6003/16. (2001-2003), valamint az OTKA K-67779 (2007-2011) kutatási pályázat részkutatását képezte, melynek résztvevője voltam, illetve vagyok.

3.2. KLINIKAI VIZSGÁLATOK

A DE OEC II. sz. Sebészeti Klinikán (jelenleg: Sebészeti Intézet) **2004. január 1. - 2008. december 31.** közötti öt éves időszakban végzett májműtétek adatait dolgoztam fel és ezek között:

- a **primer májrákok** (hepatocellularis carcinoma, cholangiocellularis carcinoma)
- a **non-colorectalis májmetastasisok**
- és a **colorectalis májmetastatisok** néhány fontosabb adatát.

Kiemelt jelentőséget tulajdonítottam:

- a Báron/Pringle manőver hatására a májműtétek eredményeinek tekintetében,
- a műtét alatti vérvesztés mértékének,
- a sebészi biztonságra való fokozott törekvés szellemében, a modern szervmegtartó sebészeti elvek érvényesülésének,
- valamint a klinikánkon alkalmazott új sebészi módszereknek (anterior hemihepatectomia, mesohepatectomia).

Báron/Pringle manőver azokban az esetekben történt, amikor a műtétek várhatóan elhúzódóak, nagy vérvesztéssel és relatíve nagy parenchyma veszteséggel jártak. A klinikánkon a 15 perces leszorítást, 5 perc reperfusio követi, természetesen mindvégig szoros anaesthesiológiai odafigyeléssel. Szükség esetén a leszorítások ismételhetők. Az esetek döntő többségében CUSA késsel (Cavitron Ultra Sound Aspirator) történt a resectio. Argon plazmával coaguláltuk a resectios felszíneket, a műtéti területet minden esetben draináltuk.

Az 5 éves műtéti periódusban a primer és secunder májrákok **műtéti eredményeinek értékelése** az alábbi szempontok szerint történt:

- a betegek nem- és életkor szerinti megoszlása,
- az alkalmazott műtéti technika - az eltávolított máj segmentek száma,
- a tumor mérete,
- a vérkészítmény (vörösvérsejt koncentrátum, thrombocyta koncentrátum) igény,
- az esetleges komplikációk,
- az eltávolított daganat szövettani értékelése,
- az átlagos ápolási idő,
- a perioperatív morbiditási- illetve mortalitási mutatók alakulása.

A **statisztikai feldolgozáshoz** az adatokat a zárójelentésekből, a kórlapokból, a műtéti leírásokból valamint az anaesthesiológiai észlelőlapokból nyertem és ezeket az adatokat összehasonlítottam a világirodalmi adatokkal. Klinikai vizsgálataink statisztikai elemzéseinél leíró statisztikát, χ^2 illetve Fisher exact tesztet, két mintás t-próbát alkalmaztunk. A nem paraméteres módszerek közül a Mann-Whitney próbát használtuk. A folytonos adatok normalitásának vizsgálata Shapiro-Wilk tesztel történt. A szignifikancia szint értéke $p < 0,05$ volt. Az elemzés SPSS 16.0 és az EpiInfo statisztikai programokkal történt.

4. EREDMÉNYEK

4.1. ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

A systemás vérminták egyes paramétereinek változása

A **teljes vér viszkozitás** emelkedett a harmadik leszorítást követően, majd szignifikánssá vált a 30 perces reperfúziót követően viszonyítva az alapértékhez ($p = 0,028$) és a kontroll csoporthoz ($p = 0,018$). A haematocrit csökkent értéket mutatott a kontroll állatoknál. A Báron csoportban szintén csökkent, azonban a 30 perces reperfúzió után a kiindulási érték feletti volt. A haematocrit/viszkozitás arány szignifikánsan csökkent a Báron csoportban az alapértékhez ($p = 0,048$) és a kontrollhoz viszonyítva ($p = 0,043$) és végig alacsonyabb maradt a 30 perces reperfúzió végéig ($p = 0,01$) az alapértékhez viszonyítva. A 40%-os haematocrit értékre korrigált vér viszkozitási érték enyhe emelkedést mutatott a kontroll csoportban. A Báron/Pringle manőverek után szignifikánsan emelkedett az alapértékhez ($p = 0,026$) és a kontrollhoz viszonyítva ($p = 0,028$).

A **plasma viszkozitás** szignifikánsan nem változott, bár a Báron csoportban a kísérlet végén emelkedés volt.

A 0 s^{-1} sebesség-gradiensnél mért **aggregációs index** (M paraméter) közel 30%-kal csökkent a Báron manőverek után, azonban mindkét csoportban normalizálódtak az értékek a kísérlet végére. Az **M1 aggregációs index** 34 %-kal emelkedett a Báron/Pringle leszorítások után, míg a kontroll csoportban 15 %-os csökkenés volt megfigyelhető. A 30 perces

reperfusiót követően a kontroll csoportban minimális emelkedés volt a kiindulási értékhez viszonyítva. A Báron csoportban az M1 aggregációs index még ekkor is magasabb volt 19,5%-kal a kiindulási értéknél.

Vörösvérsejt deformabilitás tekintetében a relatív sejt transit idő (RCTT) a vörösvérsejtek esetében nem változott markánsan a kontroll csoportban, míg a Báron csoportban szignifikánsan emelkedett a 30 perces reperfusio végére a kiindulási értékhez viszonyítva ($p=0,004$). A kezdeti relatív filtrációs ráta ellentétesen változik az RCTT-vel, itt nem volt kiemelendő eltérés.

A **coagulációs időparaméterek** tekintetében a Báron csoportban a teljes kísérletes periódus alatt a prothrombin idő folyamatosan nőtt, a leszorítások után és a 30 perces reperfusio végén is szignifikánsan nagyobb értéket mutatva az alaphoz képest ($p=0,021$ és $p=0,013$). Az aktivált parciális thromboplastin idő a Báron csoportban jelentősen megnyúlt a 30 perces reperfusió periódus végére, amely szignifikáns volt mind az alapértékek ($p=0,007$), mind a kontroll csoport értékeihez képest ($p=0,014$). A thrombin idő egyik csoportban sem változott jelentősen.

A **májfunkciós rutin vizsgálatok** során a Báron/Pringle manővereket követően mindhárom vizsgált enzimaktivitás emelkedett, legnagyobb mértékben a GPT értékek növekedtek a kontroll csoporthoz viszonyítva (Báron/kontroll csoport arány GOT = 1,77; GPT = 3,15; LDH = 1,61). A Báron/Pringle manővereket követő 30 perces reperfusio végén vett vérmintában az enzimaktivitás értékek tovább emelkedtek, legkifejezettebben a GOT és LDH esetében (Báron/kontroll csoport arány GOT = 7,62; GPT = 2,55; LDH = 8,57). Ezek az értékek viszont a GOT esetében 17,58-szoros, a GPT esetében 12,48-szoros, az LDH tekintetében 14,39-szeres emelkedést jelentettek kiindulási alapértékeikhez viszonyítva.

A lokális és systemás vérminták egyes paramétereinek változásai

A **fehérvérsejtszám** alacsonyabbnak mutatkozott a Báron manővereket követően a portalis mintákban. Az első Báron/Pringle manőver után csak kismértékben csökkent a portalis vérminta fehérvérsejt száma, majd a második Báron/Pringle manővert követően

szignifikánsan alacsonyabb volt az alapértékekhez képest ($p=0,007$). A harmadik Báron/Pringle manővert követően az alapértékekhez ($p=0,002$) és a hepaticus venás mintákhoz képest is szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a fehérvérsejt szám ($p<0,001$).

A **haematocrit** enyhe emelkedést mutatott a kísérleti periódus alatt, legkifejezettebben a Báron csoportban. A portalis venás vérmintákban a második és harmadik Báron/Pringle manővert követően találtunk szignifikánsan magasabb haematocrit értékeket az alapértékekhez képest ($p=0,006$ és $p=0,004$).

A 0 s^{-1} sebesség-grádiensnél mért **aggregációs index** (M paraméter) kismértékben csökkenő értékeket mutatott a kísérlet teljes időtartama során. Az első Báron/Pringle manőver után a hepaticus venás vérmintákban szignifikánsan alacsonyabb aggregációs index értékeket mértünk az alapértékekhez képest ($p=0,001$). A második Báron/Pringle manőver után vett systemás arteriás-, venás- és a hepaticus venás vérmintákban is szignifikánsan alacsonyabb értékeket kaptunk az alaphoz képest ($p<0,05$). E tendencia alól kivételt képeztek a második és harmadik Báron/Pringle manőver után vett portalis venás vérminták értékei, ahol emelkedés mutatkozott. A 3 s^{-1} sebesség-grádiensnél mért aggregációs index (M1 paraméter) már az első Báron/Pringle manőver után jelentősen megnövekedett, majd normalizálódni látszott. Azonban a második Báron manővert követően újra emelkedett a venás mintákban, amely mind az alapértékekhez, mind a kontroll csoport értékeihez képest szignifikáns volt a systemás venás és a portalis venás vérmintákban ($p<0,05$). Ezek az emelkedett értékek a kísérleti periódust lezáró 30 perces reperfúziós szakasz végére is megmaradtak.

A **morphologiai vizsgálatok** során a harmadik Báron/Pringle manőver után több necroticus sejtet, apoptosist, kifejezettebb lymphocytás beszűrődést, pangást valamint vacuolisált májsejteket találtunk. Megfigyelhető volt centrilobuláris májsejt gerenda rendezetlenség is. A vékonybélben mérsékelt fokú pangás, a boholycsúcsokon helyenként subepithelialis térképződés focalis denudatioval, néhol a bolyhok kifejezett destructioja és exulceratioja is látható volt.

4.2. KLINIKAI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

4.2.1. A primer májrák miatt végzett műtétek eredményeinek értékelése

A vizsgálati időben **21** betegnél történt nagy májműtét. A 10 nő (47,6%) és 11 férfi beteg (52,4%) átlagéletkora $64,7 \pm 10,9$ év volt. A **szöveti vizsgálat** eredménye 5 esetben (23,8%) cholangiocellularis carcinoma (CCC), 15 esetben (71,4%) hepatocellularis carcinoma (HCC) és egy esetben (4,8%) kombinált HCC-CCC volt. Az operált primer **májdaganatok mérete** átlagosan $8,9 \pm 3,3$ cm volt. A legkisebb 2cm, a legnagyobb 15cm kiterjedésű volt. Szöveti típusok szerint külön-külön elemeztük a tumor méretet. Cholangiocellularis carcinománál $9,2 \pm 1,7$ cm (7-11 cm), hepatocellularis carcinoma esetében $9,2 \pm 3,7$ cm (2-15cm) és a kombinált típusnál 5cm volt az átlagos tumorméret. Azoknál a betegeknél, akiknél Báron/Pringle manővert nem alkalmaztunk az eltávolított tumor mérete $8,7 \pm 3,4$ cm volt. A Báron/Pringle manőverrel kiegészített resectiók esetén az átlagos tumor méret $9,6 \pm 3,2$ cm volt. A tumorméret tekintetében a két csoport között a különbség nem volt szignifikáns ($p=0,96$). A tumor méret nemek szerinti megoszlását elemezve azt tapasztaltuk, hogy a férfiaknál $10,2 \pm 3,2$ cm, a nőknél $7,5 \pm 2,98$ cm volt az átlagos tumor méret. A két csoport között a különbség jelentős, de nem szignifikáns ($p=0,18$).

Műtéti technika tekintetében egy-egy esetben jobb, illetve bal hepatectomia, 12 esetben két- vagy több máj segment resectioja történt. Hét esetben atypusos resectiot vagy egy segment eltávolítása volt. **Báron/Pringle manővert** 5 esetben (23,8%) alkalmaztunk az intraoperatív vérvesztés csökkentése céljából, azoknál a betegeknél, akiknél nagyobb resectiot végeztünk. Ilyen manővert alkalmazva két-két hemihepatectomiát, illetve mesohepatectomiát és egy trisegmentectomiát végeztünk. A kirekesztési idő átlagosan 21 perc volt.

A 21 beteg közül **transfusio** adására 9 esetben (42,9%) került sor. Ezek a betegek átlagosan $2,5 \pm 1,1$ egység (E) vérvérvizítmenyt kaptak. 12 esetben (57,1%) vérpótlás nélküli műtétet lehetett végezni, ebből három betegnél Báron/Pringle manőverrel történt a beavatkozás. Báron/Pringle manőver alkalmazásával operált betegek csoportjában az átlagos transfusios igény 0,8 E, míg a

Báron/Pringle manőver nélküli resectios csoportban 2,1 E volt. A két csoport transfusios igényét tekintve a különbség nem volt szignifikáns ($p=0,64$).

Két (9,52%) major és öt (23%) minor **szövődményt** észleltünk a vizsgált csoportban, egyik sem a Báron/Pringle manőveres csoportból

Az **átlagos ápolási idő** $13,5 \pm 7,3$ nap volt, a legrövidebb 3 nap (laparoscopos műtét történt esetében), a leghosszabb 34 nap volt. Nemek szerint a férfiak átlagos ápolási ideje $15 \pm 6,3$ nap, nők esetében $11,9 \pm 8,4$ nap volt, ami nem szignifikáns eltérés ($p=0,11$). A Báron/Pringle manőveres csoportban $12,8 \pm 3,8$ nap volt. A Báron/Pringle manővert nem alkalmazó csoportban $13,7 \pm 8,2$ nap. A két csoport között az átlagos ápolási napok száma között szignifikáns különbség nem mutatkozott ($p=0,86$).

4.2.2. A non-colorectalis máj metastasisok miatt végzett műtétek eredményeinek értékelése

A korábban jelzett időintervallumban **15 betegnél** történt műtét non-colorectalis máj metastasis miatt.

A **primer tumor** helye:

- neuroendocrín tumor	3 beteg
- emlőrák	4 beteg
- gyomorrák	1 beteg
- nemi szervek daganatai	3 beteg
- veserák	1 beteg
- tüdőrák	1 beteg
- melanoma	1 beteg
- pancreas carcinoma	1 beteg

Három beteg *neuroendocrín* eredetű tumor máj metastasisa miatt volt operálva. Egy-egy betegnél a primer tumor a *mellékvesében*, a *tüdőben* helyezkedett el, míg a harmadik betegnél a primer tumort megtalálni nem sikerült.

Négy nőbetegnél történt máj resectio *emlőrák* késői metastasiasa miatt. Három esetben a primer emlőtumor jobb, egy esetben bal oldali volt. Korábbi munkám során 17 olyan betegünk adatait elemeztem, akik *emlőrák* máj metastasisa miatt voltak operálva egy ezt megelőző intervallumban. *Gyomorrák* máj metastasisa miatt egy betegnél kétszer történt resectio. A két májműtét között 12 hónap telt el. *Nemi szervek* daganatainak máj áttéte miatt 3 betegnél történt műtét. Egy esetben a primer daganat *uterus leiomyosarcoma*, *cervix adenocarcinoma* és *prostata carcinoma* volt. *Világossejtes veserák*, *planocellularis tüdő carcinoma*, *melanoma*, és *pancreas carcinoma* májáttéte miatt egy-egy beteget operáltunk.

A 10 nő (66%) és 6 férfi beteg (33%) **átlag életkora** $59 \pm 11,7$ (32-78) év volt. A férfiak átlagéletkora magasabb ($61,3 \pm 9,9$ év) volt mint a nőké ($57,3 \pm 14,2$ év), a különbség nem volt szignifikáns ($p=0,34$).

A non-colorectalis rákok miatt eltávolított **metastasisok mérete** $6,5 \pm 4,1$ cm (1-15 cm) volt.

Műtégi technika tekintetében egy esetben a primer mellékvese tumort és annak metastasisát egy ülésben, laparoscoppal távolítottuk el. Két alkalommal mesohepatectomia, egy betegnél 3 segment resectiója, míg a többi 12 esetben metastasectomy történt. A 15 beteg közül összesen 7 betegnél történt **Báron/Pringle manőver** a resectio során.

Az összesen 16 műtétnél 8 esetben nem volt szükség **transfusio** adására, ebből 2 volt Báron/Pringle manőveres. A kirekesztéses csoportban a transfusio igény nem szignifikánsan, de kisebb volt ($p=0,15$).

A **szövődmények** száma a Báron/Pringle módszert alkalmazó csoportban nem szignifikánsan ($p=0,4$), de alacsonyabb volt

Az **átlagos ápolási idő** a Báron/Pringle manőveres csoportban $10 \pm 2,7$, a másik csoportban 10 ± 3 nap volt. A két csoport között az átlagos ápolási napok száma tekintetében szignifikáns különbség nem mutatkozott ($p=0,94$).

4.2.3. A colorectalis máj metastasisok miatt végzett műtétek eredményeinek értékelése

Colorectalis májástét miatt **75 beteget** operáltunk a fenti időintervallumban. A vastagbél és a májműtét között átlagosan 25,2 hónap (4-168 hónap) telt el. **Nemek** viszonylatában a **két műtét között eltelt intervallum**: férfiaknál $31,6 \pm 29,4$ hónap, míg nőknél $18,3 \pm 15,3$ hónap volt, mely különbség szignifikáns volt ($p=0,011$). 40 férfi és 35 nőbeteg volt. **Átlag életkoruk** $58,1 \pm 7,2$ (46-79) év. A Báron/Pringle manővert alkalmazó csoportban az átlag életkor alacsonyabb ($55,7 \pm 6$ év) volt mint a másik csoportban ($59,6 \pm 7,6$ év), mely különbség szignifikáns volt ($p=0,015$).

Az átlagos **tumor méret** $6,6 \pm 3,2$ cm volt, a Báron/Pringle manőveres csoportban $7,9 \pm 3,7$ cm, a manőver nélküli csoportban $5,6 \pm 2,5$ cm, Kruskal-Wallis teszttel a különbség szignifikáns ($p=0,003$). Nemek szerint megnézve a tumor méretet a férfiaknál $7,3 \pm 3,4$ cm, míg a nőknél $5,8 \pm 2,8$ cm volt, ami nem volt szignifikáns eltérés ($p=0,073$).

A műtétet megelőzően 11 esetben (14,6%) történt radiofrekvenciás ablatio, azonban recidiva miatt műtét mellett döntöttünk. 11 esetben (14,6%) egy ülésben történt a vastagbél és a májástét resectioja. A többi 64 betegnél a vastagbél műtét és a máj metastasis miatti műtét között átlagosan 25,3 (4-168) hónap telt el. Kilenc betegnél (12%) kétszer történt metastasectomia. Minden esetben curabilisnek bizonyult a műtét.

29 betegnél (38,6%) alkalmaztunk **Báron/Pringle manővert** a resectio alkalmával. A 29 beteg közül, akiknél Báron/Pringle manőverrel kiegészített resectio történt kilencnek kellett **transfusiot** adni, azaz 69%-ban vérpótlás nélküli műtétet lehetett végezni. A másik csoportban, ahol Báron/Pringle manőver nem történt, 26 beteg kapott transfusiot, azaz a betegek 43,5%-ban lehetett elkerülni a transfusiot. A két csoport között a különbség szignifikáns ($p=0,0026$). A Báron/Pringle manőverrel kiegészített műtéti csoportban a vértransfusio igény (0,6 E vs. 1,8 E) szignifikánsan kevesebb volt ($p=0,0053$).

Intraoperatív műtéti szövődmény egy esetben fordult elő: ezt a beteget a vena cava berepedése miatt vesztettük el, mely tumorosan infiltrált volt és uralhatatlan haemorrhagiás

shock alakult ki. Az esetek 78,7%-ban (59 fő) korai *postoperatív* szövődmény nem volt. Egy esetben subphrenicus tályog alakult ki, melyet CT-vezérelt drainage-zsal lehetett szanálni. Haematoma és sebgyógyulási zavar egy-egy esetben (1,3-1,3%) volt. Lázat 19 esetben (25,3%) észleltünk a Báron/Pringle manőver nélküli műtétet követően, míg három esetben (10,3%) a Báron/Pringle manőveres csoportban, mely jelentős különbség, de nem szignifikáns Fischer-exact teszttel ($p=0,31$). A szövődmények száma a Báron/Pringle módszert alkalmazó csoportban nem szignifikánsan ($p=0,16$), de alacsonyabb volt.

Az **átlagos ápolási idő** Báron/Pringle manőveres csoportban $10,1 \pm 4,7$ nap volt, míg a másik csoportban $10 \pm 3,2$ nap. A két csoport között az átlagos ápolási napok száma tekintetében szignifikáns különbség nem mutatkozott ($p=0,53$).

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE

A három alkalommal ismételt Báron/Pringle manőver hatására a lokális fehérvérsejt szám, haematocrit és a vörösvérsejt aggregációs-index különböző mértékű változást mutatnak a manőverek ismétlési számától függően, legfőképpen a vena portae rendszerében.

A fehérvérsejtek az ischaemia-reperfusio során a beinduló gyulladásos folyamatok hatására létrejövő endothel-leukocyta interakciók és kemotaxis során kitapadhatnak az endothelhez, ez részben magyarázhatja a portalis mintákban mért alacsonyabb értékeket, hiszen a Báron/Pringle manőver során a mesenterialis vénás rendszerben jelentős pangás figyelhető meg. Ezt tükrözi a lokális haematocrit emelkedett volta is.

Az ischaemia során a kirekesztett régióban lévő vér rheológiai tulajdonságai jelentősen változnak. A pH csökkenése, anaerob metabolitok felhalmozódása, a folyadék eloszlás lokális megváltozása, a haemoconcentratio, az osmoticus környezet változásai mind ronthatják a vörösvérsejtek deformabilitását és fokozhatják aggregációs készségüket.

A systemas hatások megnyilvánultak a vér viszkozitásának relatív növekedésében, és a vörösvérsejt deformabilitás romlásában a vena jugularis externából vett vérmintákban. A

protrombin idő és az aktivált partialis thromboplastin idő vizsgálatával is romlást figyeltünk meg a kísérletes periódus végére. Ezek a változások a kontroll csoportban nem mutatkoztak. A klinikumra adaptálva azt jelenti, hogy a hosszú idejű kirekesztés a vérzéses szövődmények kockázatát növeli.

Állatkísérletes modellen hosszúnak bizonyult a háromszori leszorítási periódus. Ez is jelzi, hogy az időfaktor mennyire meghatározó a technikánál, valamint a compressio kórállapotok esetén.

Legjelentősebb változások a portalis rendszerben jelentkeztek, elsősorban a stasis miatt. Ez viszont jelezheti a vena portaet draináló szervek következményes functionális laesioját. A vizsgált paraméterek változásainak ismerete is hozzájárulhat a műtéti technikák megfelelő megválasztásához.

5.2. KLINIKAI EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE

Gyakorlatunkban **Báron/Pringle manővert** azokban az esetekben alkalmaztunk, amikor a műtétek várhatóan elhúzódóak voltak, nagy volt a vérvesztés veszélye, ami relatíve nagy parenchyma veszteséggel járó műtétek során különösen fennáll.

A **primer májdaganatok** resectioja során a Báron/Pringle manőver alkalmazásakor kisebb volt az átlagos transfusio igény és kevesebb volt az ápolási napok száma. Nem volt korai postoperatív szövődmény a Báron/Pringle manővert alkalmazó csoportban.

A **non-colorectalis daganatok** máj áttéteinek resectioja során a Báron/Pringle manőver alkalmazásakor valamivel kisebb az átlagos transfusio igény, alacsonyabb a korai postoperatív szövődmények száma. Ugyanakkor közel hasonló volt az ápolási idő.

A **colorectalis daganatok** májáttéteinek resectiója során a Báron/Pringle manőver alkalmazásakor szignifikánsan alacsonyabb az átlagos transfusio igény. Szignifikánsan nagyobb volt az eltávolított daganat mérete, valamint kisebb számban fordulnak elő korai postoperatív szövődmények.

Érdekes megfigyelés, hogy a vastagbél-daganat eltávolítása és a májműtét között eltelt idő tekintetében szignifikáns különbség mutatkozott a férfiak javára.

Mivel a tumoros neovascularisatio nem tart minden esetben lépést a daganat növekedésével (centrális necrosisok), a daganat maga jóval érzékenyebb a hypoxiára, azaz az ischemias periódusok befolyásolhatják az esetlegesen meglévő micrometastasisok életképességét, vélhetően megfelelő leszorítási technikák mellett kevesebb recidívára számolhatunk, amire esetenként a hosszabb túlélésből következtethetünk.

Az alkalmazott leszorítási protokollt azonban mindig individuálissá kell tenni, ugyanis ilyenkor a vénás reflux gátoltsága miatt jelentős vérnyomáscsökkenésre is számolhatunk, ami cardiodepressív hatású. A májenzimek gyorsan normalizálódnak, így a gyógyulás is gyorsan bekövetkezik.

Az eredmények alapján elmondható, hogy rosszindulatú májelváltozások esetén is jól alkalmazható a technika, protectív hatása megnyilvánult az alacsonyabb szövődemény arányban, a transfusio igény csökkenésében és így az ápolási idő is lerövidült.

A műtéti team közös felelőssége az ideális, a vérvesztést csökkentő megoldás megtalálása, amelyek egyike lehet a Báron/Pringle manőver is, figyelembe véve a leszorítások időtartamának és ismételhetségi számának korlátait.

Az összeszokott, harmonikusan működő műtői személyzet és oncoteamek által körütekintően selectált betegeken alkalmazott adekvát sebészeti therápia együttesen jelentheti a gyógyulást vagy az életminőség szempontjából kedvezőbb kimenetelt, még az olyan súlyos betegek esetében is, akiket máj metastasis miatt kezelünk.

6. ÚJ EREDMÉNYEK ÉS AZOK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

1. Megvalósítottunk egy *új állatkísérletes májsebészeti modellt* beagle kutyákon, mely a hepatoduodenale atraumatikus leszorításának biztosítása mellett a vena mesentericán keresztül a vena portae rendszer, valamint a vena cava inferioron keresztül a vena hepatica kanülálását is magában foglalta, így biztosította a Báron/Pringle manőver systemás és lokális haemorheológiai hatásainak elemzését.

2. *Először írtuk le* azt a megállapítást, hogy *állatkísérletes modellben hosszúnak bizonyult a három Báron/Pringle manőver alkalmazása -a ligamentum hepatoduodenale 3x15 perces leszorítása az 5-5 perces köztes reperfúziós periódusok beiktatásával is, mivel:*

2.1. A *systemás keringésben* a coagulációs időparaméterek közül a *prothrombin idő* és az *aktivált parciális thromboplastin idő* a Báron/Pringle csoportban *szignifikánsan megnyúlt a 30 perces reperfúziós periódus végére mind az alapértékek, mind a kontroll csoport értékeihez képest*, míg a thrombin idő egyik csoportban sem változott jelentősen. Ez a klinikumra adaptálva azt jelenti, hogy a hosszú compressio a vérzésemes szövödmények kockázatát növelheti.

2.2. Ugyancsak a *systemás keringésben* a májfunkciós paraméterek vizsgálatánál elsőként mutattunk rá arra a tényre, hogy a *harmadik Báron/Pringle manővert követően tendenciózus jellegű volt a GPT enzimaktivitás emelkedés, míg 30 perces reperfusio végén a GOT és LDH enzimaktivitás értékek is tendenciózusan emelkedtek a GPT mellett a kiindulási alapértékeikhez viszonyítva.*

2.3. A máj morphológiai vizsgálatai is májkárosodást igazoltak, ugyanis *a harmadik Báron/Pringle manőver után több necroticus sejt, apoptoticus sejt, kifejezettebb lymphocytás beszűrődés, pangás, valamint vacuolisált májsejt volt található, mint az első két manővert követően.*

A 30 perces *reperfusio* után kifejezett necrosist, intenzívebb gyulladást, nagyfokú pangást és vacuolisatiót, valamint centrilobularisan a májsejgerendák rendezetlenségét, néhol felbomlását láthattuk.

A klinikai gyakorlat számára az lehet ez utóbbi két kísérleti megfigyelés következtetése, hogy a hosszabb idejű -háromszor alkalmazott Báron/Pringle manőver- a korai postoperatív szövödmények kockázatát növelheti.

3. Az általunk először végzett *haemorheologiai mérőmódszerekkel* -melyeket a systemás és lokális vérből párhuzamosan alkalmaztunk- *új megállapításaink* az alábbiak voltak:

3.1. A *systemás vérben* a teljes vér viszkozitás emelkedett a harmadik leszorítást követően, majd szignifikánssá vált a 30 perces *reperfusiót* követően viszonyítva az alapértékhez és a kontroll csoporthoz.

A *haematocrit* csökkent értéket mutatott az első két Báron manőver után, azonban a 30 perces *reperfusio* után már a kiindulási érték feletti volt.

A vörösvérsejt deformabilitás tekintetében a relatív sejt transit idő (RCTT) a Báron csoportban szignifikánsan emelkedett a 30 perces *reperfusio* végére a kiindulási értékhez és a kontroll csoporthoz képest

3.2. A lokális vérmintákban szignifikánsan magasabb *haematocrit* értékeket találtunk az alapértékekhez képest a *portalis* vénás vérmintákban a második és harmadik Báron/Pringle manővert követően.

Az aggregációs index értékei mindkét sebesség-grádiensnél a második és harmadik Báron/Pringle manőver után vett *portalis* vénás vérmintákban szignifikáns emelkedést mutatott mind az alapértékekhez, mind a kontroll csoport értékeihez képest. A májsebészeti beavatkozások kapcsán eddig még nem alkalmazott *haemorheologiai mérőmódszerek* kísérletes bevezetésével megerősítettük azt az irodalmi állásfoglalást, hogy a Báron/Pringle manővernek létjogosultsága van, mert egyszeri vagy kétszeri alkalmazásnál a preventív hatása érvényesül, bizonyítva azt is, hogy az időfaktor mennyire meghatározó.

5. A klinikai vizsgálatok során a Báron/Pringle manőver előnyeként állapíthattuk meg, hogy a transfusio igény csökkent, mivel kevesebb volt a vérzés, a szövődmények aránya kisebb lett és csökkent az átlagos ápolási napok száma is.

6. A májfunkciós vizsgálatok közül a primer és secunder májdaganatok esetén egyaránt a Báron/Pringle manővert alkalmazó csoportban a postoperatív GOT és GPT emelkedés kimutatható volt (bár nem szignifikáns), ami tendenciáját tekintve hasonló a kísérletes vizsgálatok eredményeihez.

7. A DE OEC Sebészeti Intézetében is az *új májsebészeti módszereket* röviddel a szakirodalomban megjelenését követően *sikerült a napi rutinba beépíteni*. Így az anterior hemihepatectomiát és a mesohepatectomiát is alkalmazzuk a májsebészeti beavatkozásoknál. A CUSA májdissector, az ultrahangos vágókészülék (Ultracision) és a Ligasure használata mindennappossá vált a máj sebészetében Intézetünkben is.

7. KÖZLEMÉNYEK

7.1. Az értekezés alapjául szolgáló in extenso közlemények

1. **Furka A.**, Halász L., Szentkereszty Zs., Pósn J., András Cs., Sály P.: Surgical treatment of liver metastases from breast cancer. Hepatogastroenterology 2008. 55: 1416-1418. (Impact factor: 0,608)
2. **Furka A.**, Németh N., Gulyás A., Bráth E., Pető K., Takács E.I., Furka I., Sály P., Mikó I.: Hemorheological changes caused by intermittent Pringle (Baron) maneuver in experimental beagle canine model. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2008. 40: 177-189. (Impact factor: 1,814)

Összesített impact factor érték:..... 2,422

7.2. Az értekezés témájával összefüggő egyéb in extenso közlemények

3. **Furka A.**, Záborszky Z., Ács G., Vigh G., Nagy A., Roman E.: Causes of death of patients with multiple injuries in Debrecen, Hungary.
Eur. J. Surg. 2000. 166(8): 602-604.
(Impact factor: 0,663)
4. Záborszky Z., Vigh Gy., **Furka A.**, Nagy A., Lesznyák T.: Hol vannak a polytraumatizált sérültek?
Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 1999. XLII. évf. Suppl. 1. 11-14.
5. Takács I., **Furka A.**, Boland M.G., Pósn J., Vágvolgyi A., Kotán R., Hallay J., Sáp P.:
Anterior approach for liver resection in the treatment of large liver tumors.
Chir. Gastroenterol. 2005. 21: 371-375.
(Impact factor: 0,128)
6. Takács I., **Furka A.**, Boland M.G., Pósn J., Vágvolgyi A., Kotán R., Hallay J., Sáp P.:
Anterior májreszekció, mint a nagyméretű májtumorok ellátására alkalmas műtéti módszer.
Magy.Seb. 2006. 59: 362-368.
7. Takács I., **Furka A.**, Kovács G., Árkosy P., Szentkereszty Zs., Vágvolgyi A., Pósn J., Sáp P.:
Mesohepatectomy without hilar dissection in the treatment of malignant focal liver diseases.
Hepatogastroenterology 2007. 54: 201-205.
(Impact factor: 0,904)
8. Németh N., Alexy T., **Furka A.**, Baskurt O.K., Meiselman H.J., Furka I., Mikó I.: Inter species differences in hematocrit to blood viscosity ratio.
Biorheology 2009. 46: 155-165.
(Impact factor: 1,279)
9. Mikó I., Németh N., Sajtos E., Bráth E., Pető K., **Furka A.**, Szabó Gy., Kiss F., Imre S., Furka I.:
Splenic function and red blood cell deformability: the beneficial effects of spleen autotransplantation in animal experiments.
Clin. Hemorheol. Microcirc. 2010. 45: 281-288.
(Impact factor: 1,78)

Összesített impact factor érték:..... 4.554

7.3.Egyéb közlemények

10. Halász L., Szentkereszty Zs., **Furka A.**, Sz.Kiss S., Kollár S.: Az emlőrák pleura-metasztázisainak sebészi kezelése.
Magy. Seb. 2002. 55: 265-267.
11. Kerekes L., ifj. Sipka S., Dezső B., **Furka A.**, Pető K., Bráth E., Mikó I., Furka I.:
Glükokortikoszteroid intravenás és inductalis alkalmazásának hatásai kutyán kísérletesen előidézett akut pancreatitisben.
Magy. Seb. 2002. 55: 225-228.

12. Varga G., **Furka A.**, Kollár S., Sz. Kiss S.: Video-asszisztált torakoszkópia (VATS) klinikánk 10 éves anyagában (1992-2001).
Magy. Seb. 2002. 55: 229-232.
13. Szentkereszty Zs., Boros M., **Furka A.**, Sápy P., Sz. Kiss S.: Endoszkópos oesophago-diverticulostomia, mint újabb lehetőség a Zenker diverticulum nyitott műtéti kezelése mellett: melyik műtétet válasszuk?
Magy. Seb. 2005. 58: 17-20.
14. Mikó I., Serfőző J., Kappelmayer J., Sipka S., **Furka A.**, Imre S., Galuska L., Kovács J., Bráth E., Pető K., Németh N., Furka I.: Megmenthető-e a sérült lép? 20 év kutatási eredményei.
Magy. Seb. 2005. 58: 69-73.
15. Kerekes L., Antal-Szalmás P., Dezső B., Sipka S., **Furka A.**, Mikó I., Sápy P.: A tripszin és lipáz hatásának in vitro vizsgálata foszfolipáz A2 enzimekkel, endotoxinokkal és cytokinekkal előkezelt kutya pancreas metszeteken.
Magy. Seb. 2005. 58: 120-124.
16. Mikó I., Bráth E., Németh N., **Furka A.**, Sipka S. Jr., Pető K., Serfőző J., Kovács J., Imre S., Benkő I., Galuska L., Sipka S., Ács G., Furka I.: Spleen autotransplantation. Morphological and functional follow-up after spleen autotransplantation in mice: research summary.
Microsurgery 2007. 27: 312-316.
(Impact factor: 1,070)
17. Szentkereszty Zs., Horkai P., **Furka A.**, Sápy P., Sz. Kiss S., Fekete K.: A VATS szerepe a tompa mellkasi sérülések kezelésében.
Magy. Seb. 2007. 60(1): 510-513.

Összesített impact factor érték:..... 1.07

Kumulatív impact factor érték:..... 8.046

Citáció összes:52

ebből független: 29, függő: 23

Iktatószám: DEENKÉTK/48/2011.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Furka Andrea

Neptun kód: HKUM5X

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Furka, A.**, Halász, L., Szentkereszty, Z., Pósn, J., András, C., Sápy, P.: Surgical treatment of liver metastases from breast cancer.
Hepatogastroenterology. 55 (85), 1416-1418, 2008.
IF:0.68
2. **Furka, A.**, Németh, N., Gulyás, A., Bráth, E., Pető, K., Takács, E.I., Furka, I., Sápy, P., Mikó, I.: Hemorheological changes caused by intermittent Pringle (Baron) maneuver in experimental beagle canine model.
Clin. Hemorheol. Microcirc. 40 (3), 177-189, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-2008-1128>
IF:1.814

További Közlemények

3. Mikó, I., Németh, N., Sajtos, E., Bráth, E., Pető, K., **Furka, A.**, Szabó, G., Kiss, F., Imre, S., Furka, I.: Splenic function and red blood cell deformability: The beneficial effects of spleen autotransplantation in animal experiments.
Clin. Hemorheol. Microcirc. 45 (2-4), 281-288, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-2010-1307>
IF:1.78 (2009)
4. Németh, N., Alexy, T., **Furka, A.**, Baskurt, O.K., Meiselman, H.J., Furka, I., Mikó, I.: Inter-species differences in hematocrit to blood viscosity ratio.
Biorheology. 46 (2), 155-165, 2009.

DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/BIR-2009-0533>

IF:1.279

5. Mikó, I., Bráth, E., Németh, N., **Furka, A.**, Sipka, S., Pető, K., Serfőző, J., Kovács, J., Imre, S., Benkő, I., Galuska, L., Sipka, S., Ács, G., Furka, I.: Spleen autotransplantation: Morphological and functional follow-up after spleen autotransplantation in mice : A research summary.
Microsurgery. 27 (4), 312-316, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/micr.20362>
IF:1.07
6. Szentkereszty Z., Horkai P., **Furka A.**, Sápy P., Sz. Kiss S., Fekete K.: A VATS szerepe a tompa mellkassérülések kezelésében.
Magyar Seb. 60, 510-513, 2007.
7. Takács, I., **Furka, A.**, Kovács, G., Árkossy, P., Szentkereszty, Z., Vágvolgyi, A., Pósn, J., Sápy, P.: Mesohepatectomy without hilar dissection in the treatment of malignant focal liver diseases.
Hepatogastroenterology. 54 (73), 201-205, 2007.
IF:0.904
8. Takács I., **Furka A.**, Boland M.G., Pósn J., Vágvolgyi A., Kotán R., Hallay J., Sápy P.: Anterior májreszekció, mint a nagyméretű májtumorok ellátására alkalmas műtéti módszer.
Magyar Seb. 59, 362-368, 2006.
9. Kerekes L., Antal-Szalmás P., Dezső B., Sipka S., **Furka A.**, Mikó I., Sápy P.: A tripszin és lipáz hatásának in vitro vizsgálata foszfolipáz A2 enzimekkel, endotoxinokkal és citokinekkal előkezelt kutya pancreas metszeteken.
Magyar Seb. 58, 120-124, 2005.
10. Mikó I., Serfőző J., Kappelmayer J., Sipka S., **Furka A.**, Imre S., Galuska L., Kovács J., Bráth E., Pető K., Németh N., Furka I.: Megmenthető-e a sérült lép? 20 év kutatási eredményei.
Magyar Seb. 58, 69-73, 2005.
11. Szentkereszty Z., Boros M., **Furka A.**, Sápy P., Sz. Kiss S.: Endoszkópos oesophago-diverticulostomia, mint újabb lehetőség a Zenker diverticulum nyitott műtéti kezelése mellett: Melyik műtétet válasszuk?
Magyar Seb. 58, 17-20, 2005.

12. Takács, I., **Furka, A.**, Boland, M.G., Pósn, J., Vágvolgyi, A., Kotán, R., Hallay, J., Sápy, P.: Anterior approach for liver resection in the treatment of large liver tumors.
Chir. Gastroenterol. 21 (4), 371-375, 2005.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000089748>
IF: 0.128
13. Halász L., Szentkereszty Z., **Furka A.**, Sz. Kiss S., Kollár S.: Az emlőrák pleura-metasztázisainak sebészi kezelése.
Magyar Seb. 55, 265-267, 2002.
14. Kerekes L., Sipka S., Dezső B., **Furka A.**, Pető K., Bráth E., Mikó I., Furka I.: Glükokortikoszteroid intravenás és intraductális alkalmazásának hatásai kutyán kísérletesen előidézett akut pancreatitisben.
Magyar Seb. 55, 225-228, 2002.
15. Varga G., **Furka A.**, Kollár S., Sz. Kiss S.: Video-asszisztált torakoszkópia (VATS) klinikánk 10 éves anyagában (1992-2001).
Magyar Seb. 55, 229-232, 2002.
16. **Furka, A.**, Záborszky, Z., Ács, G., Vigh, G., Nagy, A., Román, É.: Causes of death of patients with multiple injuries in Debrecen, Hungary.
Eur. J. Surg. 166 (8), 602-604, 2000.
IF: 0.663
17. Záborszky Z., Vigh G., **Furka A.**, Nagy A., Lesznyák T.: Hol vannak a polytraumatizált sérültek?
Magyar Traumat. Ortop. Kézs. Plaszt. Seb. 17 (Suppl.1.), 11-14, 1999.
18. Mikó I., Csabina S., Hauck M., Kovács J., Schmidt E., Pető K., Furka I., Varga A., Tóth G., **Furka A.**: Kísérletes adatok az arteria renalis leszorítását követő érkontaktilitási változásokhoz.
Magyar Urol. 9, 131-135, 1997.

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2011.03.28

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom *Prof. Dr. Sápy Péter* egyetemi tanár Úrnak a Sebészeti Intézet Regionális Onkológiai Sebészeti Központ szakmai igazgatójának, témavezetőmnek aki a májsebészet felé irányította figyelmemet és bevezetett a májsebészeti kutatások rejtelmeibe is és mindvégig támogatott a disszertáció elkészítésében.

Köszönöm *Prof. Dr. Damjanovich László* egyetemi tanár Úrnak, a Sebészeti Intézet igazgatójának támogatását, melyet a disszertáció megvalósulásához biztosított.

Köszönettel tartozom a volt II. számú Sebészeti Klinika valamennyi munkatársának a sebészeti disciplina elsajátításához, e téren külön köszönet illeti *Dr. Halász László*, *Dr. Takács István* és *Dr. Szentkereszty Zsolt* egyetemi adjunktus Urakat, valamint szerzőtársaimat. A klinikai anyag feldolgozásához nyújtottak segítségért hálával tartozom *Dr. Szabó Györgynének*, *Sáriné Magdinak* és *Fekete Mariannak*.

A sebész kutatások elvégzésének lehetőségét köszönöm a Sebészeti Intézet Sebészeti Műtéttani Tanszék munkatárásainak, a haemorheológiai vizsgálatok kivitelezéséhez nyújtott segítségét külön köszönöm *Dr. Németh Norbert* egyetemi adjunktus Úrnak.

A szövettani minták értékeléséért a DE OEC Patológiai Intézetéből *Dr. Tóth László* egyetemi adjunktus Úrnak tartozom köszönettel.

Köszönettel tartozom egyetemi éveim alatti TDK témavezetőimnek, *Prof. Dr. Fésüs László* akadémikus Úrnak, *Prof. Dr. Záborszky Zoltán* egyetemi tanár Úrnak, *Prof. Dr. Sipka Sándor* egyetemi tanár Úrnak a kutatások értékeléséhez elengedhetetlen modern laboratóriumi és módszertani technikák megtanításáért.

Köszönet eddigi tudományos diákköri hallgatóimnak, akiknek lelkesedése és elért eredményei is visszahatottak saját munkámra is.

Köszönet *Dr. Szmolenszky Tamás*nak a technikai háttérért és a biztatásért.

Köszönet *Prof. Dr. Silvio Nadalin*nak, a Tübingeni Egyetem Transplantációs Klinikájának igazgatójának, akinek inspirációjára kezdtem el a májsebészettel ismerkedni még diákkéveim alatt.

Végül, de nem utolsó sorban, hálás, soha el nem múló köszönettel tartozom *Szüleim*nek, akik tanulmányaimat annak idején biztosították, a kísérletes sebészeti kutatások világába is betekintést nyújtottak.