

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Trombózis rizikó felmérése és
tromboembóliás szövődmények megelőzése
radikális prosztatataeltávolítás kapcsán**

Dr. Benyó Mátyás

Témavezető: Dr. Flaskó Tibor



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2013

Tartalom

1. Rövidítések jegyzéke	4
2. Bevezetés.....	7
3. Irodalmi áttekintés	9
3.1. A vénás tromboembóliás szövődmények jelentősége és kockázati becslése	9
3.2. Trombózis megelőzési módszerek	10
3.3. Urológiai beavatkozások trombózis profilaxisa.....	11
3.4. A hemosztázisrendszer működése	13
3.5. A koagulopátiák meghatározására alkalmazott főbb vizsgálati módszerek jellemzése.....	16
3.6. A prosztata malignus daganatának klinikai jelentősége	19
3.7. Célkitűzések.....	23
4. Betegek és módszerek.....	24
4.1. Az I. fázis vizsgálatban résztvevő intézetek, kutatók.....	24
4.2. Az I. fázis beteganyagának, beválogatási kritériumainak ismertetése.....	24
4.3. Az I. fázis rövid protokollja, vizsgálmódszerei, technikai háttere	25
4.4. Az I. fázis során elvégzett radikális prosztatektómiák menete, ápolási teendői.....	27
4.5. A II. fázis vizsgálatban résztvevő intézetek, kutatók	30
4.6. A II. fázis protokolljának ismertetése	31
5. Eredmények.....	33
5.1. Az I. fázis eredményei.....	33
5.1.1. Onkológiai és életminőséget befolyásoló eredmények	33
5.1.2. Laboratóriumi paraméterek változásai	33
5.1.3. A betegek csoportosítása	37
5.2. A II. fázis eredményei	37
5.2.1. Radikális prosztataeltávolítás	37
5.2.2. Transzuretrális beavatkozások	41
5.2.3. Kismedencei (anti-inkontinens és kismedencei helyreállító) beavatkozások	43
5.2.4. Laparoskopos beavatkozások	44
5.2.5. Nyílt urológiai beavatkozások	46
6. Megbeszélés	48
6.1. Új megállapítások	57
6.2. Követztetések	58

7. Összefoglalás	59
8. Irodalomjegyzék	61
8.1. A disszertációban felhasznált irodalom jegyzéke	61
8.2. Dr. Benyó Mátyás publikációinak jegyzéke	68
8.3. Dr. Benyó Mátyás a disszertáció témájához kapcsolódó előadásainak listája	70
9. Köszönetnyilvánítás.....	73
10. Függelék.....	75

1. Rövidítések jegyzéke

APTI	aktivált parciális tromboplasztin idő
AT	antitrombin
AUA	Amerikai Urológus Társaság (American Urological Association)
AUC	görbe alatti terület (area under the curve)
BMI	testtömegindex (body mass index)
BPH	benignus prosztatahiperplázia
DEOEC	Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum
DIC	disszeminált intravaszkuláris koaguláció (disseminated intravascular coagulation)
EAU	Európai Urológus Társaság (European Association of Urology)
ES	endotélsejt
ETT-TUKEB	Egészségügyi Tudományos Tanács, Tudományos és Kutatásetikai Bizottság
FI	I-es véralvadási faktor (fibrinogén)
FII	II-es véralvadási faktor (protrombin)
FIX	IX-es véralvadási faktor
FNG	fibrinogén
FV	V-ös véralvadási faktor
FVII	VII-es véralvadási faktor
FVIII	VIII-as véralvadási faktor
FVS	fehérvérsejt
FX	X-es véralvadási faktor
FXI	XI-es véralvadási faktor

FXII	XII-es véralvadási faktor
FXIII	XIII-as véralvadási faktor
GCS	kompressziós harisnya (graduated compression stockings)
GS	Gleason Score
IPC	intermittáló pneumatikus kompresszió (intermittant pneumatic compression)
LMWH	alacsony molekulásúlyú heparin (low molecular weight heparin)
PAI	plazminogén aktivátor inhibitor
PC	protein C
PCB	pneumatikus nyomáscsizma (pneumatic compression boots)
PE	tüdőembólia (pulmonary embolism)
PI	protrombin idő
PS	protein S
PSA	prosztatata specifikus antigén
RFU	relatív fluoreszcens egység (relative fluorescent unit)
T	trombin
TF	szöveti faktor (tissue factor)
TFPI	szöveti faktor útvonal inhibitor (tissue factor pathway inhibitor)
TGA	trombin generációs módszer (thrombin generation assay)
THR	trombocita
TI	trombin idő
TNM	tumor, nodusz, metasztázis (tumor, node, metastasis)
tPA	szöveti plazminogén aktivátor (tissue plasminogen activator)
UFH	nem frakcionált heparin (unfractionated heparin)
V-index	sebességindex (velocity index)
VTE	vénás tromboembólia (venous thromboembolism)

VVT

vörösvértest

2. Bevezetés

A hemosztázisrendszer egyensúlya, melyben véralvadási és antikoaguláns mechanizmusok vesznek részt, biztosítja az erekben a véráramlást és védi a szervezetet az elvérzéstől. Alaphelyzetben az antikoaguláns folyamatok dominálnak. Érsérülés esetén a szubendotélium vérárammal történő érintkezése trombusképződést indukál a lézió pontjának közvetlen elzárására, valamint aktiválódik az alvadási rendszer. A pro- és antikoaguláns folyamatok közötti egyensúly felbomlása vérzékenységet vagy tromboembóliás betegséget okoz.

A kórházi ellátás, és különösképpen a műtéti beavatkozások próbára teszik a hemosztázisrendszer kényes egyensúlyát. Az operáció során ugyanis mesterségesen hoznak létre érsérülést. Minél invazívabb egy beavatkozás, annál kiterjedtebb a vaszkuláris rendszer folytonosságának megszakadása.

Sok esetben a műtét mellett már más állapotok is fennállnak, melyek a pro- és antikoaguláns folyamatok közötti egyensúly fenntartására negatív hatással bírnak. Ezek közé tartoznak az idősebb életkor, az elhízás (30 feletti testtömegindex), bizonyos gyógyszerek, továbbá egyes kórképek: nefrózis szindróma, gyulladós bélbetegség, korábbi vénás tromboembólia, obstruktív tüdőbetegség, súlyos fertőzés, antifoszfolipid szindróma, kiterjedt varikozitás, pangásos szívelégtelenség, veleszületett trombofília, aktív malignus betegség.

A prosztata rosszindulatú daganatának sebészi kezelése kapcsán a műtét mellett az életkor, valamint a malignitás növeli a prokoaguláns aktivitást kitéve a betegeket a tromboembóliás szövődmények emelkedett rizikójának. Ehhez továbbá a fenti állapotok közül bármelyik társulhat.

Egy urológiai műtét kapcsán a kórházi ellátás – beleértve az operációt is – multidiszciplináris feladat. A trombózis rizikó becslésében és kezelésében járatos altatóorvosok csak röviden,

közvetlenül a műtét előtt és alatt találkoznak a beteggel. Az ápolási idő döntő többségében és az utánkövetés során az urológiai szakszemélyzet felügyeli és ellenőrzi a páciens állapotában bekövetkező változásokat, valamint nagyobb rálátása van a beteg kórtörténetére. Ezért nem elegendő az urológiai betegségek és azok kezelésének ismerete, hanem tisztában kell lenni a kezelés kapcsán fellépő trombózis rizikót befolyásoló tényezőkkel, azok diagnosztikus lehetőségeivel, profilaxisával és szükség esetén sürgősségi terápiájával.

Jelen disszertáció áttekinti a tromboembóliás komplikációk klinikai jelentőségét, az urológiai műtétek – különösen a radikális prosztataektómiák – kapcsán fellépő emelkedett trombózis rizikót és trombotikus szövődmények megelőzési lehetőségeit. Laboratóriumi módszerekkel számszerűsíti a radikális prosztatektómia kapcsán fellépő hiperkoagulabilitást, és meghatározza annak időtartamát műtéten átesett betegeken. Elemzi a magyarországi urológiai osztályok trombózis profilaxis gyakorlatát, és megkísérel képet adni az urológiai szakszemélyzet ismereteiről a tromboembóliás szövődmények megelőzésével kapcsolatban.

3. Irodalmi áttekintés

3.1. A vénás tromboembóliás szövődmények jelentősége és kockázati becslése

Az Egyesült Államokban több mint 900.000 vénás tromboembóliás (VTE) szövődmény fordul elő évente, közel 300.000 személy pedig tüdőembóliában (PE) hal meg (1). Az Európai Unióban az évi halálozás 500.000 a VTE vonatkozásában, kétszer többen halnak meg ebben a betegségben, mint emlőrákban, prosztatarákban, HIV-ben és közlekedési balesetben együttvéve (2).

A hospitalizált betegeknél kialakuló (VTE) szövődmények magyarországi előfordulása az ismert incidencia alapján elérheti akár a 130 esetet is 100000 lakosra számítva. Hazánkban is magas a mortalitás, amely tüdőembólia esetén a betegek negyedét is érintheti (3).

Az egyes műtéti beavatkozások VTE kockázatát a beteg kora, a műtét időtartama, a feltárás nagysága, az anesztézia módja határozza meg. A kockázatot az adott betegre jellemző tényezők növelhetik. Ezek lehetnek veleszületett zavarok, különféle betegségek, illetve a beteg általános állapotát befolyásoló egyéb tényezők. A malignus alapbetegség önmagában mintegy 4,1-szeresére, egyes kemoterápiák pedig tovább (például emlőtumor kombinált gyógyszeres kezelése kapcsán 6,5-szörösére) növelik a kockázatot (4). A RISTOS tanulmányban ismertetett adatok szerint a rosszindulatú daganat miatt végzett műtét utáni halálozások több, mint 40 %-a tromboembóliás szövődmény miatt következett be (5). A különböző profilaktikus módszerek alkalmazása mellett a radikális prosztatatektómia kapcsán fellépő trombotikus események előfordulási gyakorisága 0,8-6,2% (6). A laparoszkópos műtétek esetén a rizikót tovább növeli az ilyen típusú beavatkozások kapcsán fellépő

hosszabb műtéti idő, illetve a fokozott extra-, vagy intraperitoneális nyomás okozta vénás visszafolyási nehezítettség. (7).

A VTE kockázatának megítélésakor tehát figyelembe kell vennünk a beavatkozás típusát és a hozzá kapcsolódó kockázatokat, valamint az előbb említett beteg-specifikus hajlamosító tényezőket egyaránt, és ezek alapján felállított rizikóbecslés szerint kell a megfelelő megelőzési módszert kiválasztani.

Alacsony kockázatú eseteknek a kisebb műtéti eljárások (rövid altatási idő, korai mobilizálás lehetősége), a 40 év alatti életkor, illetve a további hajlamosító tényezők hiánya felel meg. Mérsékelt kockázattal rendelkeznek azok a betegek, akik kisebb műtéten estek át és további hajlamosító tényezővel is rendelkeznek, vagy 40-60 év közöttiek egyéb rizikófaktor nélkül. Nagy kockázatnak a 60 év feletti, vagy a 40-60 év közötti életkor számít, utóbbi valamely egyéb kockázati tényezővel kiegészülve. A legnagyobb kockázatot az jelenti, ha a páciensnél több rizikófaktor együttesen fordul elő: 40 éves kor felett plusz malignitás, hiperkoagulabilis állapot, kórelőzményben VTE, csípő-, térd protézis, politrauma vagy gerincvelő sérülés (8).

Az alapvető trombózis megelőzési módszerek jelentőségét már korán felismerték: a korai mobilizálás és a heparin (unfractionated heparin – UFH) már az 1940-es évektől, a kompressziós harisnya és a pneumatikus nyomáscsizma 1975-től, alacsony molsúlyú heparin (low molecular weight heparin – LMWH) 1985-től alkalmazott az orvosi rutinban (9). Így a trombózis profilaxis hatása ma már evidencia. Hazánkban mégis a kórházban fekvő sebészeti betegek 15,6%-a, a belgyógyászati betegek 59,6%-a ma sem részesül kellő védelemben (3).

3.2. Trombózis megelőzési módszerek

A tromboembóliás szövődmények kivédésére számos – a perioperatív időszakban is alkalmazható – módszer áll rendelkezésre. Gyógyszeres profilaxis közül a legfontosabb a

heparin és származékai: az alacsony molekulású heparin és a frakcionálatlan heparin, amelyek a véralvadási rendszer II-es és X-es faktorainak gátlása révén akadályozzák meg a tromboembóliás szövődmények kialakulását. A trombocita-aggregáció gátlók, mint acetilszalicilsav, a ticlopidin, valamint az antikoagulánsok, mint a kumarinok nem ajánlottak a VTE profilaxisra a sebészi beavatkozáson átesett páciensekben, az elégtelen hatás, illetve a fokozott vérzésveszély miatt (10).

Mechanikus profilaxis közül a legköltséghatékonyabb a korai mobilizálás (többségében az első posztoperatív napon). Az intermittáló pneumatikus kompresszió (IPC) vagy más néven pneumatikus nyomáscsizma (pneumatic compression boots – PCB) során olyan pneumatikus eszközt alkalmaznak, amely a végtagok köré helyezett, felfújható és leereszthető tömlőkbe juttat levegőt, és így intermittáló nyomást biztosít. Ezen kívül mechanikus profilaxis során használt módszerek még a kompressziós harisnya (graduated compression stockings – GCS) és a rugalmas pólya (fásli) (11).

3.3. Urológiai beavatkozások trombózis profilaxisa

Szakemberek által a fent bemutatott jelentőségű trombotikus szövődmények megelőzésére irányelvek kerültek megalkotásra, azonban az ezekben bemutatott eredmények klinikai vizsgálatokkal történő alátámasztására mindeddig nem került sor, különösképpen a radikális prosztataeltávolítások kapcsán (11; 12). A legfontosabb európai urológiai szakmai ajánlás nem is tartalmaz trombózis profilaxissal kapcsolatos információt (13). Ennek egyik oka a megfelelően kivitelezett randomizált összehasonlító vizsgálatok hiánya a gyógyszeres megelőzési módszerek és a mechanikus profilaxis tekintetében. Az urológiai műtétek kapcsán trombózis profilaxis hatékonyságát felmérő nemzetközi közlemények többsége 20 évnél idősebb, és LMWH tekintetében nem is ismertetnek adatokat (14; 15).

Az egyes módszerek költséghatékonysága sem került felmérésre az urológiai beavatkozások vonatkozásában. Nőgyógyászati műtétek kapcsán az egészségesen megőrzött életévek vonatkozásában gazdaságilag kifizetődőnek értékelték a trombózis profilaxis alkalmazását. A pneumatikus nyomáscsizma bizonyult a legköltséghatékonyabbnak – a szerzők útmutatása alapján – az LMWH-nal és frakcionálatlan heparinnal szemben (16).

Az Amerikai Urológus Társaság (American Urological Association – AUA) ajánlása, illetve utóbbi dokumentum alapján a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság által megfogalmazott irányelv a hatályos hazánkban (8; 11; 12). *Transzuretrális beavatkozásoknál* kis kockázatú betegeknél, ha egyéb kockázati tényező nincs, elegendő a minél korábbi mobilizálás. Nagy kockázatú betegcsoport esetében az IPC, posztoperatív UFH vagy LMWH alkalmazása ajánlott (12). *Kismedencei* (inkontinencia elleni és kismedencei helyreállító) operációk esetén alacsony kockázatú betegnél mobilizálás, közepes kockázatnál IPC/UFH/LMWH alkalmazása, magas kockázat esetén utóbbiak kombinációja szükséges (12). *Laparoszkópos műtétek* esetén pneumatikus kompressziós csizmák felhelyezése javasolt a műtét idejére. A magas rizikójú és kiemelten magas rizikójú csoportokban (ide tartoznak például a radikális prosztatektómiára kerülő betegek) UFH vagy LMWH adása megfontolandó. Az irányelv hangsúlyozza, hogy a laparoszkópos műtétek tekintetében a megfelelő vizsgálatok hiánya miatt egyértelmű ajánlás nem tehető (11). *Nyílt műtétek kapcsán* az IPC és gyógyszeres profilaxis (UFH 3x/nap vagy LMWH 1x/nap) kombinációja javasolt (17). Nagy vérzésveszély esetén, illetve vérző betegben mechanikus profilaxis (IPC) alkalmazandó, amelyet a vérzésveszély megszűnte után antikoaguláns adásával kell folytatni vagy kombinálni (11). Mivel a trombotikus események magasabb kockázata a műtét utáni negyedik héten is fennáll, ezért a megelőzési módszerek alkalmazása javasolt a posztoperatív első hónap alatt (5; 8; 11; 12).

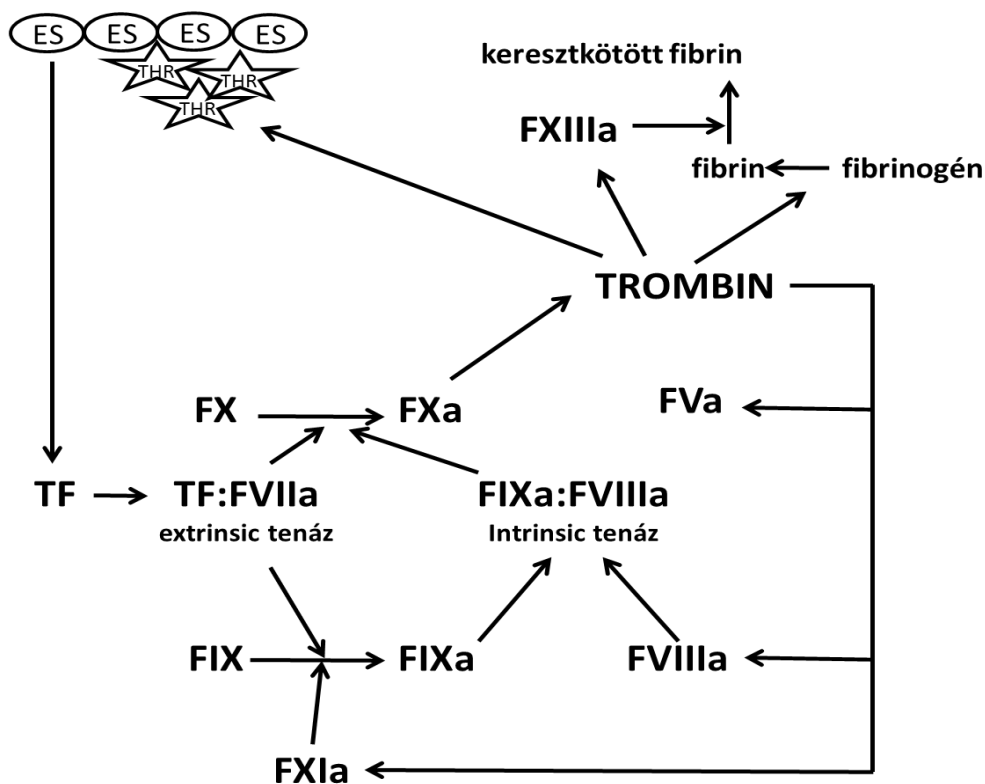
3.4. A hemosztázisrendszer működése

A hemosztázisrendszer feladata kettős: a vér folyékony állapotban tartása, valamint érfalsérülés esetén a vérzés mielőbbi megszüntetése. Ennek a komplex folyamatnak a feltétele a humorális, a celluláris és a vaszkuláris tényezők összehangolt működése.

A humorális rendszerben az alvadék (koagulum) képződését az érendotél sérülése vagy aktiválódása indítja be a szubendoteliális szöveti faktor (tissue factor – TF) keringés felé exponálásával vagy endotélsejtekben történő expresszáásával (1. ábra). Ez felléphet trauma miatt, valamint kémiai anyagok, citokinek vagy gyulladásozó folyamatok hatásának következtében.

1. ábra: A véralvadás „in vivo” humorális útja

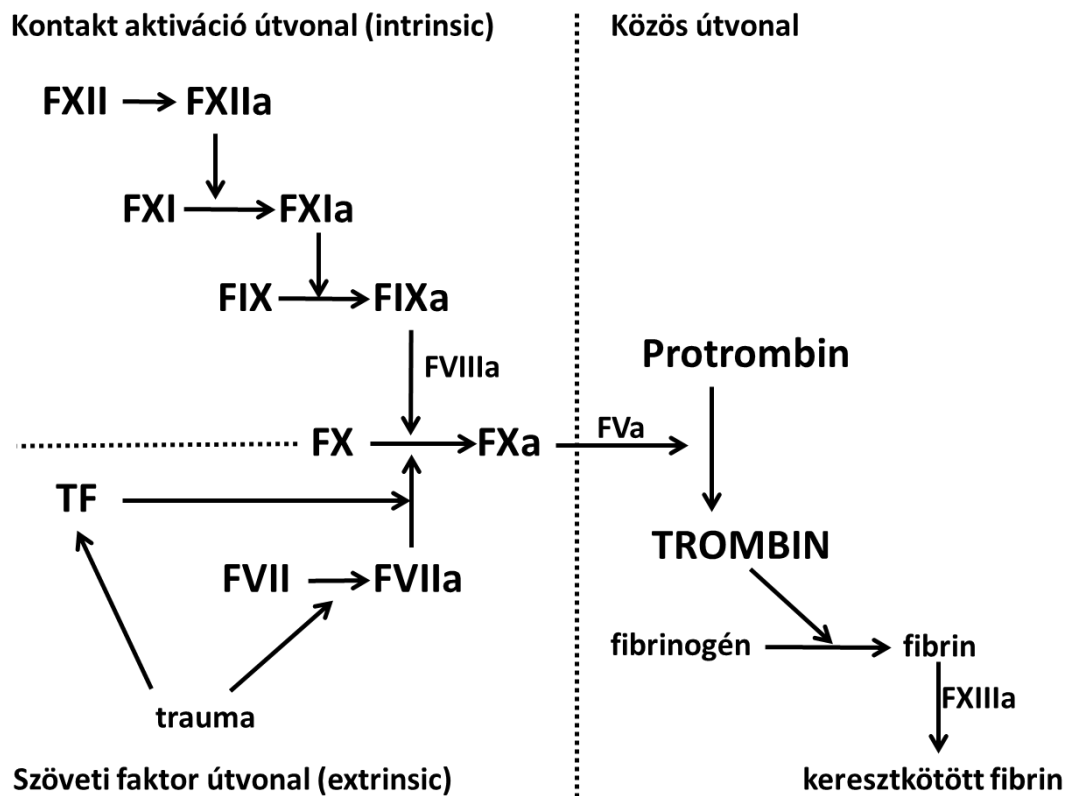
(THR: trombin, ES: endotélsejt)



A TF a véralvadási faktorok közül a zimogén VII-es faktorhoz (FVII) kötődve részt vesz annak aktiválódásában, és az aktív VII-es faktorról (FVIIa) komplexet (TF:FVIIa más néven extrinsic tenáz) hoz létre. A komplex katalitikus aktivitása hatására a X-es alvadási faktor aktív enzimmé (FXa) alakul proteolitikus hasítás következtében. Az FXa hatására az extrinsic tenáz képződése is felgyorsul, melynek szubsztrátspecifitása a IX-es faktorra (FIX) is kiterjed, majd az aktív FIX (FIXa) a FVIII kofaktorról intrinsic tenázt képez. Eközben a FXa kis mennyiségű trombin képződéséhez vezet, ami elindítja a trombociták, az V-ös és VIII-as alvadási faktorok, prokofaktorok aktivációját. Az aktivált VIII-as faktor (FVIIIa) az intrinsic tenáz komplex kofaktora, melyben az FIXa a szerin proteáz. A membránfelszínt először az aktivált trombociták membránja, a mikropartikulumok, de a sérült endoteliális sejtek is adják. Az intrinsic tenáz komplex az extrinsicnél nagyobb sebességgel hasítja a FX-t. A folyamat következtében nagy mennyiségben képződött FXa a protrombinázkomplex enzimjeként hatékonyan hasítja a protrombint trombinná, ami a véralvadás sebesség-meghatározó enzime. A trombin a folyamatot a XI-es faktor (FXI) aktiválásával és a FV, FVIII és a trombociták aktivációjának fokozásával teljessé teszi. A trombin hatására fibrinogénmolekulákból fibrinopeptid A és B hasításával szolubilis fibrinmonomerek képződnek, amelyek polimerizációja fibrinhálót alkot. A trombin hatására a XIII-as faktor aktiválódik, az aktivált XIII-as faktor (FXIIIa) a fibrinháló kovalens keresztkötéseit hozza létre.

A véralvadás szűrőtesztjei az „in vitro” alvadási folyamat extrinsic és intrinsic útját modellezik, mely eltér a fentiek során ismertetett „in vivo” folyamattól (2. ábra) (18).

2. ábra: A véralvadás „in vitro” humorális útja



A véralvadás lezárásához és a trombingeneráció megfékezéséhez antikoaguláns rendszerek szükségesek, melyek enzimek gátlásában vagy kofaktorok aktivitásának megváltoztatásában nyilvánulnak meg. A TF-útvonal-inhibitor (TFPI) a FXa-t és a FVIIa-TF-FXa komplex működését blokkolja. Az antitrombin III szerin proteáz inhibitor fő funkciója a trombin és a FXa gátlása. Mivel az antitrombin III a komplexekben működő enzimekre kevésbé van hatással, a koagulációs folyamatot az érsérülés helyére korlátozva megakadályozza a szisztémás aktivációt. A trombomodulin receptorokhoz kötött trombin a protein C hasításával aktivált protein C-t hoz létre, mely proteolízissel inaktíválja a foszfolipid membránhoz kötött FV/FVa-t és a FVIII-t. A FVIII faktor inaktíválása fiziológiás pH mellett egyébként is megtörténhet. A fibrinolízisben a fő szerepet a plazmin játssza mely a fibrin és a fibrinogén bontása mellett a FV és FVIII működését is gátolja (18).

A véralvadás celluláris rendszerének fő feladata: komplex együttműködés a humorális rendszerrel. A szubendoteliális struktúrák és a szolubilis anyagok hatására trombociták az adhezív felületekre tapadva és aggregálódva trombust hoznak létre, továbbá granulumaik a prokoaguláns aktivitást fokozzák (18). Ez a folyamat a nagy áramlási sebesség-gradienssel jellemezhető erekben dominál, elsősorban a kapillárisokban és az artériákban, a dolgozatban nem részletezem ezen folyamatok biokémiai hátterét.

3.5. A koagulopátiák meghatározására alkalmazott főbb vizsgálati módszerek jellemzése

A humorális alvadási rendszer szűrésére alvadásiidő-vizsgálatok végezhetőek. A protrombin idő (PI) a szöveti tromboplasztin plazmához adása és az alvadék kialakulása közt eltelt idő másodpercben kifejezve. A PI a véralvadás extrinsic útját modellezi. Meghatározásakor a FVII, FX, FV, protrombin (FII) és fibrinogén (FI) együttes állapotáról kapunk tájékoztatást. A kumarinterápia hatásosságának meghatározásában (FII, FVII, FX K-vitamin függőek), a koagulopátiák és az akut disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC) diagnosztikájában hasznos (18).

Az aktivált parciális tromboplasztin idő (APTI) foszfolipid, valamely negatív felszint biztosító kontakt aktivátor (kaolin, szilka, ellagsav) és plazma együttes inkubálása után a kalcium hozzáadásától az alvadék megjelenéséig eltelt idő másodpercben kifejezve. A modellezett kaszkádrész a véralvadás intrinsic útjára utal. A véralvadás legfontosabb szűrőtesztje, mely az előfázis zavarairól (FVIII, FIX, FXI, FXII) ad információt. Jól használható a hemofiliák felismerésére, a nem frakcionált heparinnal végzett kezelés monitorozására, a lupus antikoaguláns felismerésére. Egyes frakcionált heparinok jelenléte, illetve faktorhiány is befolyásolhatja az értékét (18).

A trombinidő (TI) a trombin hozzáadása és a trombin hatására a plazmában keletkező fibrinalvadék megjelenése között eltelt idő másodpercben kifejezve. Alkalmas hipo-, a- és diszfibrinogémiák, konvencionális heparin, DIC kimutatására (18).

A fibrinogén meghatározás a fibrinogén hiányának vagy hibájának kimutatására szolgál. A Clauss módszer alapja a módosított trombinidő: magas trombinkoncentráció esetén a hígított plazma alvadási ideje döntően a fibrinkoncentrációtól függ (18).

A D-dimer meghatározásának lényege, hogy a kovalensen keresztkötött fibrin lebontási folyamatáról ad tájékoztatást. Az alvadás során aktiválódott XIII-as faktor kovalens kötésekkel köti a fibrint nagy molekulatömegű keresztkötött fibrinpolimereket eredményezve. Az alvadással párhuzamosan aktiválódott szekunder fibrinolízis lebontja a fibrint. A primer fibrinolízis hasonlóan bontja a fibrinogént D és E fragmentum végtermékekre. Amennyiben a fibrinolízist megelőzően keresztkötött fibrinalvadék képződött, a fibrinolízis egyik végterméke a keresztkötött D-dimer. A meghatározásnak elsősorban a konzumpciós koagulopátiák és a tromboembóliák diagnosztikájában van szerepe (18).

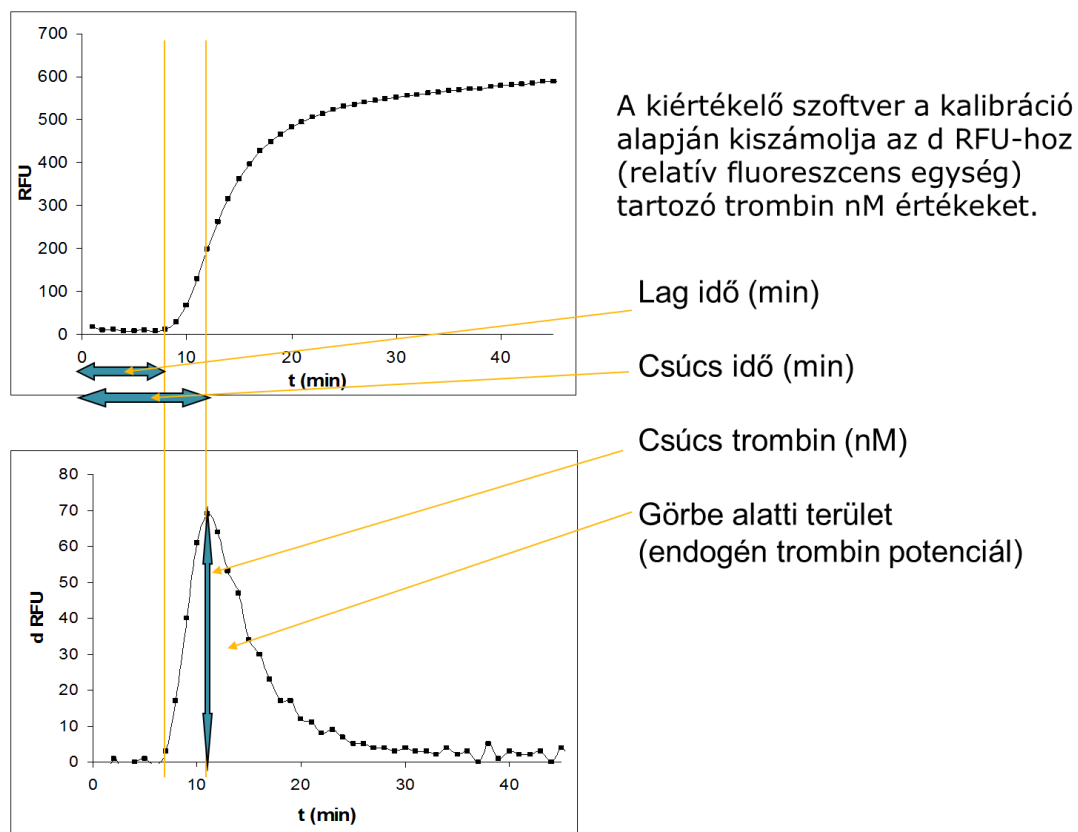
A trombocitaszám meghatározása része a celluláris hemosztázis rendszer vizsgálatának (18).

A trombin generációs teszt (thrombin generation assay – TGA) a betegből nyert plazma trombin generációs kapacitását detektálja hozzáadott szöveti faktor segítségével in vitro körülmények között. A hagyományos véralvadási szűrőtesztek (PI, TI, APTI) a koaguláció kezdeti lépéseit diagnosztizálják, melynek során kevés mennyiségű trombin képződik a véralvadási kaszkád további potencírozásához. Ezzel szemben a trombin generációs módszerek végigkövetik a véralvadást a V-ös, VIII-as és XI-es véralvadási faktorok pozitív visszajelzésére révén kialakuló nagymennyiségű trombin létrejöttén át egészen a plazma proteáz gátlók működése által leállított folyamat végéig. Így a trombin generációs tesztek paramétereit bemutató görbék utalnak a pro- és antikoaguláns folyamatokra melyek a trombin

képződésének ütemezését és mértékét meghatározzák. Mivel a trombin a véralvadás kulcs enzime, ezért a trombin generációs módszerek a plazma koagulabilitását tükrözik.

A trombin generációs teszt során detektált trombin mennyiségét számítógépes szoftver értékeli. A 3. ábrán látható felső görbe a képződött trombin mértékét fluoreszcens egységben mutatja (ilyen alapú a trombinoszkópia és a Technotrombin TGA teszt is). A lag idő a trombin képződéséig, a csúcs idő a görbe legmeredekebb pontjáig terjedő időtartamot jelöli.

3. ábra: A trombin generáció kiértékelése, a TGA paramétereinek értelmezése



Három kereskedelmi forgalomban is kapható trombin generációs teszt érhető el a nemzetközi irodalomban jelenleg: a kalibrált automatizált trombogram [Calibrated Automated Thrombogram (Thrombinoscope/Stago)], a trombin generációs teszt [Thrombin Generation Test (Siemens)] és a Technothrombin TGA teszt (Technoclone). Vizsgálatunk során az utóbbit használtuk a gyártó előírásai szerint. A fenti módszerek a reagensek koncentrációjában és felhasználási módjában (fluorogén vagy kromogén szubsztrát) tér el. A

trombin generáció felhasználásával kapcsolatban a fő kritika a nemzetközi irodalomban a vizsgálati körülmények standardizációja, melynek hiánya a különböző publikáció eredményeinek összehasonlítását nehezíti meg.

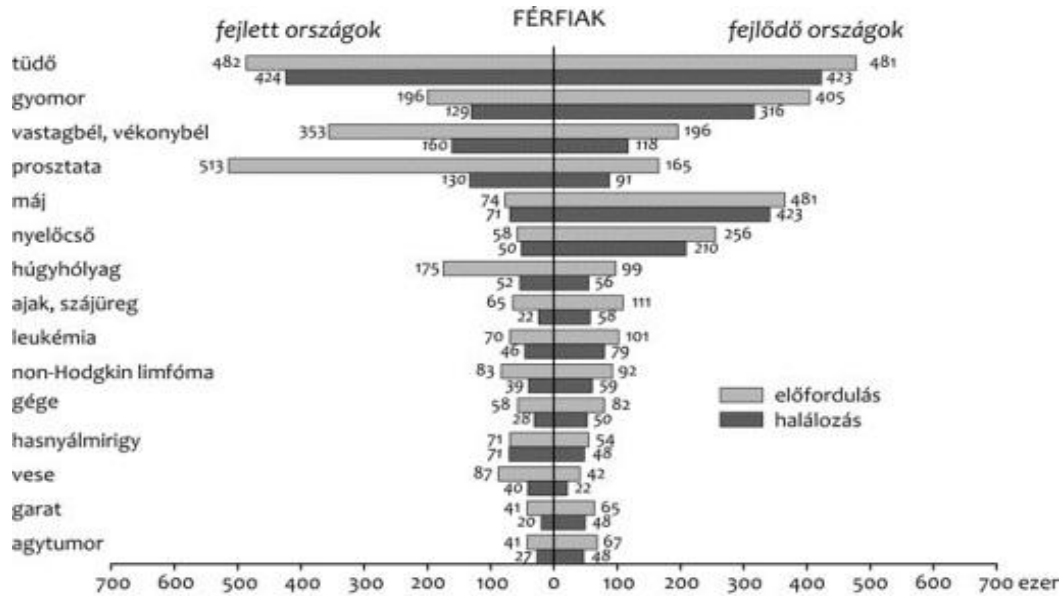
A trombin generációs módszerrel a legújabb vizsgálatok alapján eredményesebben becsüli meg a trombózis rizikót megfelelő mintakezelés és laboratóriumi módszerek alkalmazásával (19-22). A megemelkedett trombin képződés 74%-kal magasabb trombózis kockázati arányt jelzett a LITE vizsgálat alapján (23). Ezzel a módszerrel exogén aktivátor (pl.: humán rekombináns szöveti faktor és foszfolipid) hozzáadásával a képződött trombin mennyiségét mérik rekalcifikált citrátos plazmában (21). A fluoreszcens módszer előnye, hogy nem igényel fibrin polimerizációs inhibitorokat és úgy lehet kalibrálni, hogy az abszolút trombin képződési rátát kapjuk meg (nmol/l aktív trombin percenként) (21). A legújabb kutatások szerint az eddig ismert metódusokkal szemben a trombin generációs módszerrel pontosabban becsülhető meg az egyéni trombózis hajlam és az antikoaguláns terápia hatékonysága (24; 25).

3.6. A prosztata malignus daganatának klinikai jelentősége

A prosztatakarcinóma napjaink férfiakat leginkább érintő egészségügyi problémája. A betegség megelőzve a tüdő és vastagbél neoplazmáit a leggyakoribb férfi rosszindulatú daganat Európában és Magyarországon is, incidenciája 100.000 főre nézve 513, a halálozásban pedig a harmadik helyen áll (4. *ábra*) (26; 27).

Megjelenési valószínűsége az életkor előrehaladtával nő. A fejlett országokban jóval gyakrabban fordul elő, mely ténynek egyik lehetséges magyarázata a jelentősen magasabb átlagéletkor (4. *ábra*) (28; 29). A prosztatarák mortalitását jelentősen befolyásolja, hogy milyen stádiumban kerül diagnosztizálásra a betegség. Korai felismerés esetén 5 éves túlélése meghaladja a 90 %-ot, míg metasztázis esetén ez a szám 30% alatti (29).

4. ábra: A fejlett és a fejlődő országok rákmorbidityási és mortalitási adatai 100e főre vonatkoztatva (26; 27)



A prosztata daganatai 95 %-ban a mirigyhámból kiinduló adenokarcinomák, 70 %-uk a perifériás mirigyekből származik és a legtöbb esetben több gócuak. A prosztatarák szövettani jellemzésére a Gleason Grade-t használjuk, mely a prosztata sejteinek differenciáltsági fokát jelzi, a legjobban differenciált sejtek 1-es, a legkevésbé differenciáltak 5-ös értéket kapnak. A két legjellemzőbb terület értékének összege adja a Gleason Score-t (GS). Ez az érték korrelál az elváltozás lokális kiterjedésével, illetve a beteg várható túlélésével (29). A prosztatarák stádiumbeosztását a 5. ábra ismerteti.

5. ábra: A prosztaták TNM stádiumbeosztása a 2009. évi beosztás szerint (13)

T - Primer tumor	
Tx	Primer tumor kiterjedése nem ismert
T0	Primer tumor nem észlelhető
T1	A tumor nem tapintható vagy látható képpalkotó eljárással
T1a	Incidentális tumor a rezekciós anyag kevesebb, mint 5%-ban
T1b	Incidentális tumor a rezekciós anyag több mint 5%-ban
T1c	Tumor diagnosztizálva túbiopszia során
T2	Prosztatára lokalizált tumor
T2a	A tumor egy lebeny kevesebb, mint 50%-át érinti
T2b	A tumor egy lebeny több mint 50%-át érinti
T2c	A tumor mindkét lebenyt érinti
T3	Extraprosztatikus terjedés
T3a	Tokáttörés
T3b	Ondóhólyag érintettség
T4	A környező szervek (húgyhólyag, végbél) érintettsége
N - Regionális nyirokcsomók	
Nx	Nyirokcsomók érintettsége nem ismert
N0	Nincs nyirokcsomó érintettség
N1	Nyirokcsomó érintettség
M - Távoli metasztázis	
Mx	Távoli metasztázis jelenléte nem ismert
M0	Nincs távoli metasztázis
M1	Távoli metasztázis
M1a	Nem regionális nyirokcsomó
M1b	Csontérintettség
M1c	Egyéb metasztázis

A prosztatákarcinóma kezelésében és hosszú távú túlélésében nagyon fontos szerepet játszik a korai felismerés. A detektálási arány a prosztata specifikus antigén (PSA) és a szűrőprogramok bevezetésének köszönhetően jelentősen megnőtt az elmúlt évtizedekben. Így a hatékony szűrőmódszerek alapján a lokalizált prosztatákarcinómában szenvedő betegek fellelhetőek, és a korai diagnózis felállításával a megfelelő kezelés időben megkezdhető.

Napjainkban a radikális prosztataeltávolítás nyújtja lokalizált prosztatákarcinóma esetén a legjobb életkilátást a konzervatív terápiás módszerekkel szemben (30). A sebészi technika fejlesztésével a szövődmények aránya is jelentősen csökkent, és az onkológiai hatékonyság is nagymértékben javult (31). A prosztata eltávolítása nyílt műtéttel retropubikus vagy perineális

behatolásból végezhető. Az elmúlt 5-10 évben néhány vezető európai intézményben kiemelkedő szerepet kapott a laparoszkópos technikával történő radikális prosztatatektómia is (32). Napjaink egyik igen költséges alternatívája a robot (da Vinci) asszisztált műtét (33). Fontos tény – amelyre a nagyszámú közlemények áttekintő elemzése is rámutatnak – hogy a műtéti, onkológiai és életminőségbeli eredményességet a sebészi tapasztalat nagyobb mértékben befolyásolja, mint az alkalmazott műtéti technika. Amennyiben sebészi szél pozitivitást észlelnek a szövettani feldolgozás során külső besugárzás szükséges eredménytől függően hormonkezeléssel kombinálva (28).

3.7. Célkitűzések

A jelen vizsgálatok célja volt az I. fázis során

(1) Az irodalomban a klinikai vizsgálatok során megismert radikális prosztataeltávolítás kapcsán fellépő fokozott trombózis rizikó laboratóriumi módszerekkel történő alátámasztása.

(2) A trombin generációs módszer standard laboratóriumi tesztekkel történő összehasonlítása.

A II. fázisban célokként szerepeltek:

(3) A magyar urológiai osztályokon végzett radikális prosztataműtétek és más urológiai beavatkozások kapcsán alkalmazott trombózis megelőzési módszerek típusának és időtartamának felmérése.

(4) A trombocita-aggregációt gátló és antikoaguláns gyógyszerek perioperatív módosításának feltérképezése.

(5) A radikális prosztatektómia kapcsán jelentkező vénás tromboembóliás szövődmények arányának felmérése.

4. Betegek és módszerek

4.1. Az I. fázis vizsgálatban résztvevő intézetek, kutatók

A vizsgálat I. fázisa együttműködés volt a *Debreceni Egyetem OEC Urológiai Klinika*¹, a *Laboratóriumi Medicina Intézet*² és a *Klinikai Kutató Központ*³ között. A vizsgálat tervezését és az ide vonatkozó irodalom áttekintését Dr. Benyó Mátyás¹, Dr. Flaskó Tibor¹ és Dr. Hársfalvi Jolán³ végezte. A betegek beválogatásában és adatainak rögzítésében Dr. Benyó Mátyás¹, Dr. Besenyei Róbert¹, Dr. Molnár Zsuzsanna¹, Dr. Józsa Tamás¹ és Dr. Belényesi Zita¹ vettek részt. A laboratóriumi méréseket Dr. Kerényi Adrienne², Dr. Batta Zoltán³, Szabó Zsuzsanna³, Bézi Andrea³ és Dr. Hársfalvi Jolán³ végezte. Az eredmények értékelésében és statisztikai feldolgozásában Dr. Benyó Mátyás¹, Dr. Flaskó Tibor¹ és Dr. Hársfalvi Jolán³ működtek közre. A végleges kézirat a vizsgálatban részt vevő kutatók közös érdeme.

4.2. Az I. fázis beteganyagának, beválogatási kritériumainak ismertetése

24 szövettanilag bizonyítottan prosztatatarákos beteg került beválogatásra (átlag életkor 61 év, tartomány: 50-70 év) és utánkövetésre laparoszkópos radikális prosztatatektómia után. A vizsgálatból kizáró ok volt bármilyen antikoaguláns gyógyszer szedése vagy véralvadást befolyásoló kórkép jelenléte (kardiovaszkuláris betegségek, progresszív máj- és vesebetegségek, korábbi trombotikus események, rosszindulatú daganat), illetve a műtétet megelőzően alkalmazott prosztatatarákos célzó aktív kezelés (hormonterápia). Kontroll csoportba a fenti kritériumokkal 20, életkorban illesztett (átlagos 60 év, megoszlás 42-76 év) prosztata adenokarcinómától mentes férfi került beválogatásra az Urológiai Klinika ambulanciáján megjelenő betegek közül. A prosztatatarák a mért PSA értékek (<1,5 ng/ml) és

negatív rektális prosztatatapintási lelet alapján került kizárásra. A kontroll csoport egyik tagja sem esett át a vizsgálatot megelőzően sebészi beavatkozásokon, egészséges önkéntesek voltak, vagy olyan férfiak, akiket csupán enyhe vizeleti panasszal kezeltek. Írásos beleegyező nyilatkozat került rögzítésre minden beteg és kontroll személy esetén. A helyi etikai bizottság (Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága) jóváhagyta a vizsgálati protokollt.

4.3. Az. I. fázis rövid protokollja, vizsgálómódszerei, technikai háttere

A páciensek LMWH profilaxisban részesültek (40 mg vagy 4000 NE anti-Xa/nap) a preoperatív estétől kezdve a posztoperatív 4. hétig a laparoszópos eljárásra vonatkozó irányelvek szerint. A betegeket a beavatkozás utáni első napon mobilizáltuk.

A vérvétel a könyökvénából történt az arra alkalmas Vacutainer csövekbe egy nappal a műtétet megelőzően, valamint 1 órával, 6 nappal, 1 illetve 10 hónappal a radikális prosztatektómiát követően. Az LMWH beadása után legalább 12 órával később történtek a mintavételek, hogy heparin mentes plazmát nyerjünk a betegektől.

A protrombin idő meghatározásához rekombináns tromboplasztin reagenst (Innovin), az aktivált parciális tromboplasztin idő méréséhez Pathromin reagenst (Siemens), a trombin idő elemzéséhez diluensként Owren puffert (Reanal), reagensként Trombint (Reanal) 26 mg/l-es polybrénes pufferrel alkalmaztunk. A fibrinogén szint méréséhez Clauss módszert használtunk (Reanal fibrinogén reagenssel). A D-dimer meghatározása Innovance (Siemens) reagenssel történt. A mérések optikai koagulométerrel (BCS-XP, Siemens, Németország) történtek.

Az antitrombin (AT) aktivitásának (Innovance AT, Siemens, Németország) és az LMWH szint mérésére Berichrom Heparin reagenst (Siemens) használtuk, amely Xa faktort és annak

kromogén szubsztrátját tartalmazza. A hematológiai paramétereket Sysmex XE-2100D hematológiai analizátorral mértük. A szérum prosztata specifikus antigén értékét a Modular Analytics E170 és a totál PSA reagens (Roche Diagnostics, Németország) felhasználásával határoztuk meg.

A trombin generációs módszerhez a citrátos vérmintát 20°C-on 15 percig 3200 g-n centrifugáltuk a vérvételt követő egy órán belül. A plazmát elkülönítve újra centrifugáltuk (3200 g-n 10 percig), a gyártó ajánlása szerint a mikropartikulák szintjének alacsonyan tartása céljából. A felülúszót, három részre osztva, -70 °C-on tároltuk. A minták analízise három héten belül történt. Az analízis előtt fél órával az egyes mintacsöveket 37 °C-os vízfürdőbe tettük 15 percre, mialatt óvatos rázogató mellett olvasztottuk a fagyasztott plazmákat. Ezt követően 96 lyukú lemezre (Greiner GmbH, Németország) mértünk. 40 µL-t a TGA-t Technothrombin® kitet használva analizáltunk a gyártó ajánlása szerint. A kit fluoreszcens szubsztrátot (1mM), 15 mM CaCl₂ -ot, és C-reagenst (mely foszfolipid micellák alacsony koncentrációjának és 50 pM rekombináns humán szöveti faktor keveréke) tartalmazott. A C-reagens használat előtt 10-szeresére lett hígítva. A reagens és a fluoreszcenciát mérő műszer (BIOTEK Flx800) előre volt melegítve 37 °C-ra. Az eredményeket KC4 TGA szoftverrel értékeltük ki. Mind a TGA kitet, mind a műszert továbbá a szoftvert a Technoclone GmbH Ausztria szolgáltatta.

A statisztikai analízis során csoportosítottuk a betegeket a tumor stádium (pT2, n=19; pT3, n=5), a nyirokcsomó eltávolítás (n=12), a narkózis idő (≥230 perc, n=12; <230 perc, n=12) és a testtömeg index (body mass index – BMI, <25, n=8; ≥25, n=16) alapján. A preoperatív adatokat a kontroll csoport adataival hasonlítottuk össze, illetve a posztoperatív vérvizsgálatok eredményei a preoperatív eredményekkel kerültek összevetésre. A statisztikai elemzés a Windows GraphPad prism 5.0 verziójával készült (GraphPad Software, San Diego CA, www.graphpad.com). A p értékek az adatok megoszlása szerint a statisztikailag

megfelelő próbákkal kerültek meghatározásra. A normalitás elemzése céljából D'Agostione-Parson tesztet alkalmaztunk, altípusa "omnibus K2" volt. A preoperatív eredményeket a kontrollokkal nem párosított t teszttel (Welch korrekcióval vagy Mann Whitney teszttel) hasonlítottuk össze. A posztoperatív eredményeket a preoperatív adatokkal párosított t teszttel (Wilcoxon) elemeztük. A fibrinogén szintek, a TGA paraméterek és a klasszikus véralvadási tesztek korrelációs analízisének Pearson vagy Spearman tesztek használtunk. A p értéket 0,05 alatt értékeltük szignifikánsnak.

4.4 Az I. fázis során elvégzett radikális prosztatektómiák menete, ápolási teendői

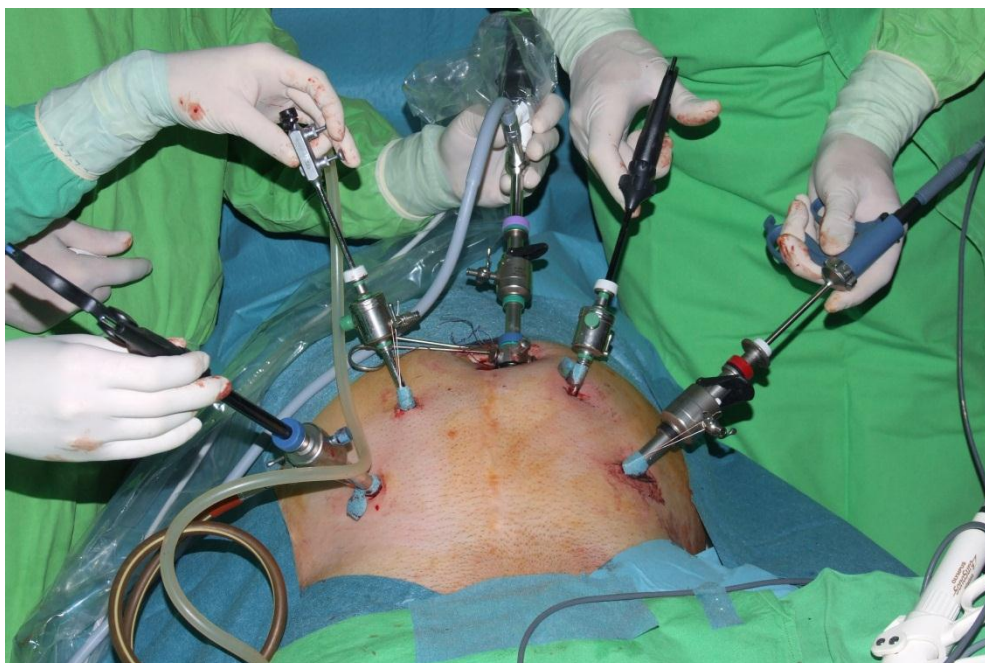
A vizsgálatba bevont páciensek radikális prosztataeltávolításait Dr. Flaskó Tibor végezte az alább ismertetett technikával a standardizált körülmények kialakítása céljából. Dr. Benyó Mátyás rögzítette a perioperatív paramétereket és felügyelte, hogy a posztoperatív vérvétel is a vizsgálati protokollban rögzítettek szerint történjen.

A műtétet megelőzően a beteg általános állapotának megítéléséhez kivizsgáláson esik át. Az operáció előtt egy nappal a páciens befekszik a Klinikára a beavatkozásra való felkészítésének céljából.

A beavatkozás típusa antegrád extraperitoneális laparoskopos radikális prosztatektómia. A beteg a beavatkozás alatt hátán fekszik, kezdetben vízszintesen, majd a laparoskopos szakasz alatt 15-20°-os Trendelenburg helyzetben. Az első bőrmetszést 2 cm-re infraumbilicalisan és jobbra ejtik, majd a rectus hüvely elülső falán áthatolnak. Az operatőr tompa disszekcióval alakítja ki a műtéti területet, megelőzve ezáltal a peritoneum megsértését.

Az első 10 mm-es portot és a Hasson trokárt a bőrmetszésnek megfelelően helyezik be 0°-os optika bevezetése céljából. A létrehozott és CO₂-dal 12-15 Hgmm-es nyomáson tartott térbe már optikus kontroll mellett vezethetők be a további segédportok. (6. ábra).

6. ábra A behelyezett portok és eszközök



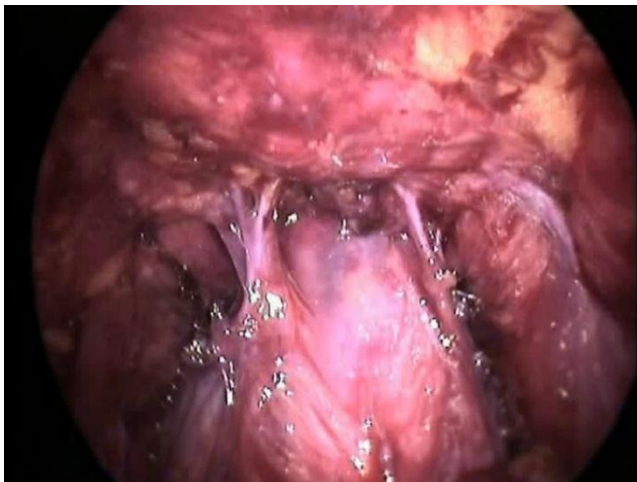
A tájékozódás után szükség esetén regionális nyirokcsomó eltávolítást végeznek. Ezt indikálja 10 ng/ml feletti PSA, illetve 7 feletti Gleason Score érték. A periprosztatikus zsírszövet lepreparálását követően nem idegkímélő műtét esetén az endopelvikus fascia behatása jelenti az első lépést a prosztatata mobilizálásához, mely a mirigy laterális horgonyzását szolgálja. Miután a két puboprosztatikus szalag átmetszésével a prosztatata elülső felszínét mobilizálják, a plexus Santorini-ból eredő vérzéseket annak alóltásával és lekötésével előzik meg (7. ábra).

A hólyagnyak megnyitásakor előbukkan a katéter felfújott ballonja, mellyel leeresztés után előemeljük a prosztatát, megnyitva ezzel az utat a hólyagnyak hátsó részének átvágásához.

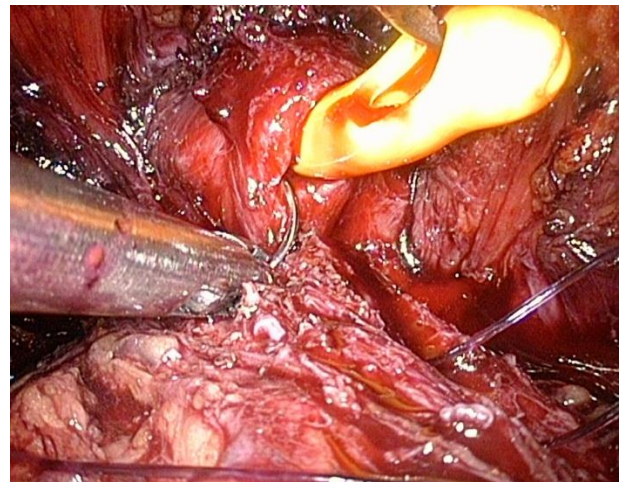
A hólyag teljes leválasztása után előtűnnek az ondóvezetékek, melyek disztális szakaszai szintén eltávolításra kerülnek az ondóhólyagokkal együtt. Miután megnyitottuk a dűlmirigyét a sacrummal összekötő Denonvillier-fasciát, a hátsó fal preparálása során fokozott figyelemmel kell lenni, hogy a rektum sérülését elkerüljük. A colliculus seminalistól disztálisan zajló apikális disszekció során lehetőleg kerülni kell a kauterizációt, mert

károsíthatja a húgycső záróizmot. A prosztatát teljes mobilizálását követően egy zsákba helyezik, melynek nyitott végét az egyik porton kihúzzák, és rögzítik.

7. ábra *A prostata és a két ligamentum puboprosztatikum, melyek alatt helyezik az öltést a Santorini plexusba*



8. ábra *Anasztomózis kialakítása a húgyhólyag és a húgycsőcsonc között*



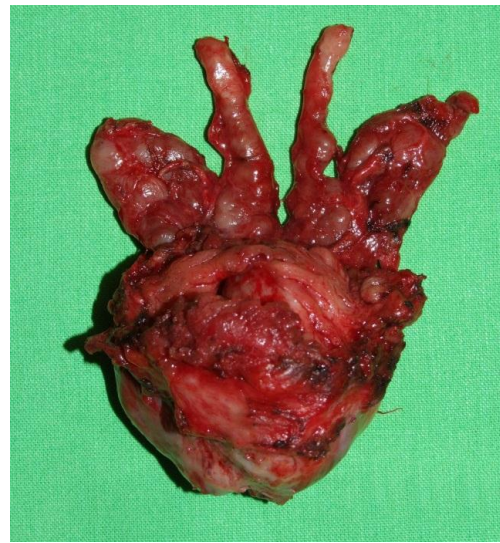
A húgyhólyag és a húgycsőcsonc közötti anasztomózist tova futó varratsorral hozzák létre (8. ábra). A hólyagtöltést követően a húgyhólyag-húgycső átmenethez dréncövet helyeznek, melyet a jobb oldali segédport helyén rögzítenek.

A zsákban, egészben eltávolított prosztatának a későbbi szövettani elemzés céljából van nagy jelentősége, hiszen a szövethatárok így épen maradnak, és megítélhető a daganat szervben belüli kiterjedtsége. A prostata köldök mellett ejtett metszéssel kerül eltávolításra, melynek nyílását – a mirigy méretétől függően – 4-5 cm-re megnagyobbítják. A beteg öt apró metszési nyommal távozik a műtőből a kórterembe, a prostata pedig szövettani vizsgálat céljából a patológiára kerül, a beteg további kezelését a szövettani lelet birtokában határozzák meg (9. és 10. ábra).

9. ábra Műtét utáni varratok



10. ábra Eltávolított prosztata az
ondóhólyagokkal



A páciens a műtét másnapján már mobilizálják. Az anasztomózis vízzárását átlagosan az 5. napon retrográd kontrasztanyagos hólyagtöltéssel ellenőrzik. Amennyiben a varratsor teljes mértékben zár, a katéter eltávolításra kerül. A varratszedés a 6. napon, a beteg hazabocsájtása előtt közvetlenül történik meg. A beteg állapotát két hét múlva az ambulancián fizikális vizsgálattal ítélik meg, ekkor már a szövettani lelet birtokában lehet a további kezeléstről dönteni. Amennyiben az elváltozás lokalizáltságát a kórszövettani vizsgálat igazolja, a hónapokkal későbbi kontrollvizsgálaton kívül nincs más teendő.

4.5. A II. fázis vizsgálatban résztvevő intézetek, kutatók

A vizsgálat II. fázisának eredményei a vizsgálatban részt vevő urológiai osztályok együttműködésének gyümölcse. A koordinálást Dr. Benyó Mátyás¹ (*Debreceni Egyetem OEC Urológiai Klinika¹*) végezte. A kutatásban az alábbi magyar urológiai osztályok vettek részt: *Tisza István Kórház (Berettyóújfalu)*, *Bajcsy-Zsilinszky Kórház (Budapest)*, *Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika (Budapest)*, *Szent István Kórház (Budapest)*, *Szent János Kórház*

(Budapest), Uzsoki utcai Kórház (Budapest), Debreceni Egyetem Urológiai Klinika (Debrecen), Szent Pantaleon Kórház (Dunaiújváros), Kaposi Mór Kórház (Kaposvár), Bács-Kiskun Megyei Kórház (Kecskemét), Semmelweis Halasi Kórház (Kiskunhalas), Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház (Miskolc), Semmelweis Ignác Kórház (Miskolc), Pécsi Egyetem Urológiai Klinika (Pécs), Szent Lázár Kórház (Salgótarján), Szegedi Tudományegyetem Urológiai Klinika (Szeged), Tolna Megyei Kórház (Szekszárd), Bugyi István Kórház (Szentes), Vas Megyei Markusovszky Kórház (Szombathely), Jávorszki Ödön Kórház (Vác), Csolnoky Ferenc Kórház (Veszprém), Zala Megyei Kórház (Zalaegerszeg). A vizsgálat tervezését és az ide vonatkozó irodalom áttekintését a koordináló intézet munkatársain kívül a Debreceni Egyetem OEC Belgyógyászati Intézet Ritka Betegségek Tanszékének² és Klinikai Kutató Központnak³ a kutatói végezték: Dr. Benyó Mátyás¹, Dr. Flaskó Tibor¹, Dr. Pfliegler György² és Dr. Hársfalvi Jolán³. Az adatok feldolgozásában Dr. Benyó Mátyás¹, Dr. Orosz Pál¹, Dr. Molnár Zsuzsanna¹, Dr. Józsa Tamás¹, Dr. Murányi Mihály¹, Dr. Berczi Csaba¹, Dr. Varga Attila¹ és Dr. Kiss Zoltán¹ vettek részt. Az eredmények értékelésében és statisztikai feldolgozásában Dr. Benyó Mátyás¹, Dr. Flaskó Tibor¹ és Dr. Hársfalvi Jolán³ működtek közre. A végleges kézirat a vizsgálatban részt vevő kutatók közös érdeme.

4.6. A II. fázis protokolljának ismertetése

Minden urológiai sebészeti tevékenységgel rendelkező urológiai osztály (n=37) egy általunk összeállított kérdőívet kapott az intézetvezetőknek címzett felkérő kísérőlevéllel. Retrospektív módon 2009-re vonatkoztatva felmértük az évente elvégzett radikális prosztataeltávolítások számát, a behatolás típusát (laparoszkópos, retropubikus, perineális). Kérdéseink kitértek a műtéttípus kapcsán műtét- és ápolástechnikai szempontokra (műtét közben Trendelenburg

helyzet alkalmazása, műtétet végző operatőrök száma, a betegek posztoperatív tartózkodási ideje). Elemeztük továbbá az évente elvégzett urológiai beavatkozások számát: transzuretrális műtétek, kismedencei (anti-inkontinens és kismedencei helyreállító) operációk, urológiai laparoszkópia, nyílt beavatkozások. A trombózis megelőzési módszerek vonatkozásában minden műtéttípusnál rákérdeztük a gyógyszeres profilaxis esetén dózis meghatározás módjára, kockázati besorolásra, illetve hogy urológus vagy altatóorvos által történik-e. Részletesen elemeztük az LMWH, UFH, kompressziós harisnya, illetve fásli, korai mobilizálás és PCB alkalmazását és elérhetőségét. Vizsgáltuk a különböző, korábban alkalmazott trombózis profilaxis módszerek (ciklooxigenáz-gátlók, tienopiridin származékok) és terápia (kumarin származékok) módosítását. Elemeztük a radikális prosztataeltávolítások után bekövetkezett tromboembóliás szövődmények és a bekövetkezett halálesetek számát.

A kérdőív elektronikus formában is elérhető és kitölthető volt. A formulák feldolgozása a későbbiekben anonim módon történt számítógépes adatbázisból Microsoft Office Excel program segítségével.

Vizsgálatunkat az Egészségügyi Minisztérium Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKÉB) jóváhagyta, ügyiratszám: 24098-0/2010-1018EKU, valamint a Magyar Urológus Társaság támogatta.

5. Eredmények

5.1. Az I. fázis eredményei

5.1.1. Onkológiai és életminőséget befolyásoló eredmények

Preoperatív PSA értékek (átlag 8 ng/ml) és a prosztatabiopsziás minták szövettana alapján a radikális prosztataműtétek kapcsán 12 esetben kellett regionális nyirokcsomó eltávolítást végezni. Az átlagos altatási idő 233 percig tartott (140- 335 perc). Az átlagos vérveszteség 314 ml (50-700 ml) volt, ami korrelált a vörösvértestek (VVT) számának és hemoglobin mennyiségének változásával. Súlyos intra- és posztoperatív szövődmény nem fordult elő.

A szövettani vizsgálatok minden esetben prosztata adenokarcinómát mutattak ki pT2a és pT3b stádiumok között (Gleason-score 5-9) egy esetben nyirokcsomó áttéttel. A műtét után a PSA értéke a kimutatási határ alá csökkent. Két beteg kapott salvage sugár- és 6 hónapig hormonterápiát a 6. posztoperatív héttől kezdve. Relapszust a sebészeti beavatkozást követő 10 hónapban nem tapasztaltunk. A vizsgált populáció 83 %-a (20/24) volt kontinens és a betegek 42 %-nak (10/24) volt erekcója 10 hónappal a műtét után, gyógyszerrel vagy a nélkül. A megfigyelési időintervallumon belül klinikailag megjelenő trombotikus szövődmény nem fordult elő.

5.1.2. Laboratóriumi paraméterek változásai

A fehérvérsejtek (FVS) száma a posztoperatív periódus első órájában növekedett, de később ez az érték normalizálódott. A trombocitaszám (THR) a műtétet követő 6. napon volt a legmagasabb és ezt követően visszacsökkent. A PI és a TI minimális eltérést mutatott az 1.

posztoperatív órában majd visszatért a preoperatív értékre. A betegek beavatkozás előtti APTI-je szintén csekély eltérést jelzett a kontroll csoport paramétereire képest, majd a műtétet követően kissé mérséklődött. A fibrinogén (Fng) szint a műtét után először lecsökkent, később megduplázódott, majd majdnem a preoperatív értékre csökkent vissza az első hónapban. A D-dimer szint magasabb lett az első posztoperatív órában, tovább emelkedett az első 6 napban, majd a következő időszakban normalizálódott (1. táblázat).

1. táblázat Páciensek rutin teszt eredményei a radikális prosztatektómia előtt és után (félkövéren jelölve a szignifikáns eltérések, dőlt betűvel szedve a mért értékek és a p):

Paraméterek	Referencia tartomány	Preoperatív minta	Posztoperatív minták			
			1. óra	6. nap	1. hónap	10. hónap
tPSA (ng/ml)	<1,5	8,1 <i>6,2-11,5</i>	8,5 <i>6,6-14,1</i>	1,5 <i>1,0-2,2</i>	0 <i>0,00-0,05</i>	0 <i>0,00-0,03</i>
VVT (T/L)	4,2-5,2	4,7 <i>4,5-5,0</i>	4,4 <i>4,0-4,6</i> <i>p<0,0001</i>	4,3 <i>3,9-4,7</i> <i>p=0,0001</i>	4,5 <i>4,2-5,0</i> <i>p=0,0013</i>	4,6 <i>4,5-4,8</i> <i>NS</i>
FVS (G/L)	4,5-10,8	7,2 <i>6,0-7,8</i>	13,5 <i>11,1-16,7</i> <i>p<0,0001</i>	7,2 <i>5,9-8,6</i> <i>NS</i>	6 <i>4,9-6,9</i> <i>p=0,0203</i>	6,4 <i>5,8-7,4</i> <i>NS</i>
THR (G/L)	150-400	203 <i>173-231</i>	199 <i>156-261</i> <i>NS</i>	244 <i>213-293</i> <i>p<0,0001</i>	237 <i>185-298</i> <i>NS</i>	228 <i>176-266</i> <i>NS</i>
PI (sec)	8 <i>7,4-8,7</i>	8,1 <i>7,8-8,3</i>	8,7 <i>8,2-9,0</i> <i>p=0,0007</i>	7,6 <i>7,4-8,0</i> <i>p=0,0002</i>	8,1 <i>7,8-8,3</i> <i>NS</i>	7,9 <i>7,7-8,0</i> <i>NS</i>
APTI (sec)	28,1 <i>26,7-29,5</i>	29,3 <i>27,6-30,7</i>	27,2 <i>25,4-29,2</i> <i>NS</i>	27,1 <i>26,2-30,8</i> <i>NS</i>	27,8 <i>26,0-30,7</i> <i>p=0,0157</i>	28 <i>26,8-30,7</i> <i>NS</i>
TI (sec)	17,3 <i>14,5-20,2</i>	17,9 <i>17,0-18,5</i>	18,5 <i>17,8-19,5</i> <i>p=0,0035</i>	16,7 <i>15,8-17,6</i> <i>p=0,0007</i>	17,9 <i>16,9-19,0</i> <i>NS</i>	18,9 <i>17,9-19,1</i> <i>NS</i>
FNG (g/L)	1,5-4,0	3,3 <i>2,8-4,0</i>	2,8 <i>2,5-3,2</i> <i>p=0,0302</i>	5,3 <i>4,9-5,7</i> <i>p<0,0001</i>	3,7 <i>3,4-4,2</i> <i>0,0204</i>	3,1 <i>2,9-3,5</i>
D dimer (mg Feu/L)	<0,5	0,27 <i>0,24-0,47</i>	0,88 <i>0,53-1,46</i> <i>p=0,0010</i>	1,16 <i>0,86-1,32</i> <i>p=0,0010</i>	0,42 <i>0,21-0,91</i> <i>NS</i>	0,24 <i>0,20-0,45</i>

A TGA által mért trombinképződésnél emelkedett volt a csúcs trombin koncentráció, a görbe alatti terület (area under the curve-AUC), a lag fázis, a csúcs idő és a sebességi index (V-index). Ezen értékeket összehasonlítva a kontroll csoport eredményeivel a maximális trombin szint és az AUC magasabb volt a páciensek műtét előtti mintáiban, míg a trombin képződés többi értéke változatlan maradt. A csúcs trombin szint később tovább emelkedett a korai posztoperatív időszakban, a 6. npra elérte a legmagasabb értéket, ahogyan az AUC is, aztán az első hónap végére normalizálódott. Szignifikáns különbségek a lag fázisban, mint a csúcs idő és a sebességi index, a műtét utáni periódus első órák mintáiban voltak megfigyelhetők (2. táblázat; 11. ábra).

2. táblázat: Páciensek specifikus teszt eredményei a radikális prosztatatektómia előtt és után (*kimutathatósági határ, **LMWH alkalmazása nélkül):

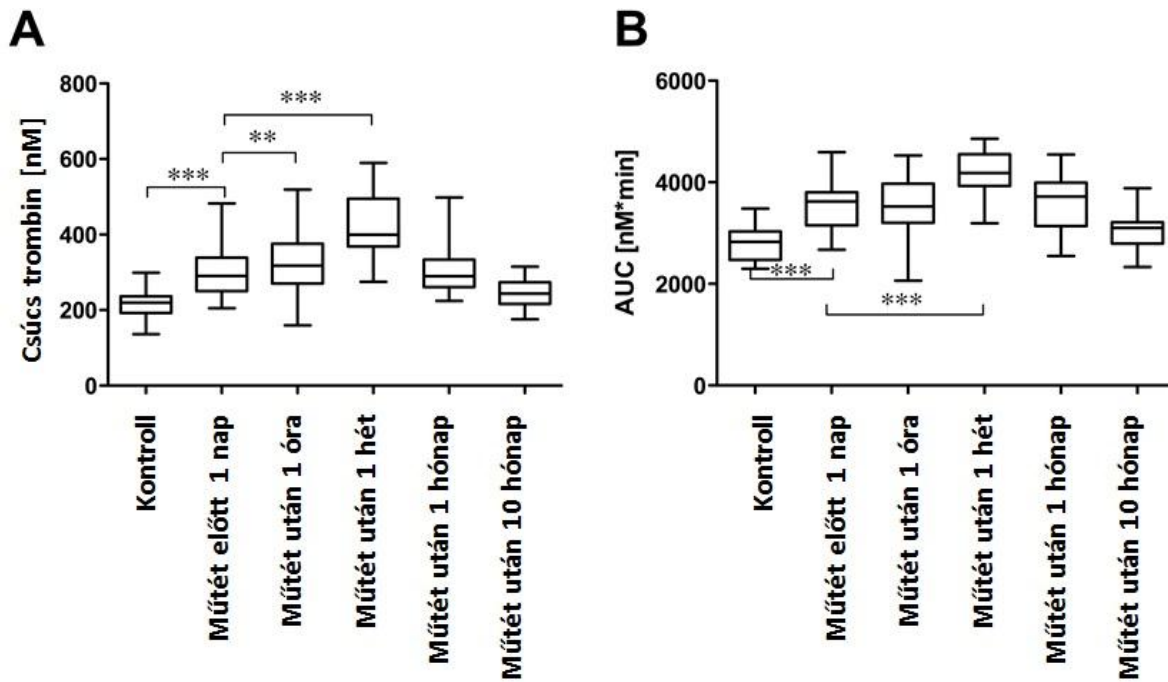
Paraméterek	Referencia tartomány	Preoperatív minta	Posztoperatív minták			
			1. óra	6. nap	1. hónap	10. hónap
Csúcs trombin (nM)	206 ±29	302 ±68 <i>p</i> =0,0001	330 ±91 <i>p</i> =0,0089	420 ±85 <i>p</i> <0,0001	289 ±71 <i>NS</i>	244 ±44 <i>NS</i>
AUC (nM*min)	2841 ±375	3522 ±505 <i>p</i> <0,0001	3513 ±618 <i>NS</i>	4108 ±468 <i>p</i> <0,0001	3638 ±574 <i>NS</i>	3051 ±444 <i>p</i> =0,0209
Lag fázis idő (min)	11,8 ±1,80	11,6 ±2,21 <i>NS</i>	10,5 ±2,42 <i>p</i> <0,0001	12,1 ±2,96 <i>NS</i>	11,6 ±2,61 <i>NS</i>	11,3 ±1,60 <i>NS</i>
Csúcs idő (min)	16,9 ±1,92	16,6 ±2,52 <i>NS</i>	14,3 ±3,45 <i>P</i> =0,0004	16 ±3,61 <i>NS</i>	16,1 ±2,99 <i>NS</i>	16 ±1,46 <i>NS</i>
LMWH (IU/ml)	0,1*	KN**	0,03 0,02-0,06	0,07 0,03-0,09	0,06 0,02-0,03	KN**
AT (%)	103 92-115	106 97-117	89 74-102	101 95-112	102 93-107	101 94-130

A TGA paraméterek egyike sem mutatott összefüggést a fibrinogén szint változásaival, kivéve az AUC a 6. napon (*p*= 0.0038, Pearson féle korrekció). Nem találtunk korrelációt a

hagyományos alvadási idő és a trombin képződés paraméterei között, leszámítva a PI-nél és a TI-nél. Utóbbiaknál a 6. napon szignifikáns összefüggést lehetett megfigyelni a lag fázissal.

11. ábra: Trombin generációs értékek: 5-95 percentilis értékek a csúcs trombin és a görbe alatti terület esetén

A szignifikancia szintjei: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.



A csökkent antitrombin szint növelheti a trombin képződésének mértékét, ezért AT szint meghatározást is végeztünk. Összehasonlítva a kiindulási értékeket, az AT csökkenést mutatott az első posztoperatív órában, de ez nem volt szignifikáns (2. táblázat). Mivel a betegek LMWH formájában profilaxisban részesültek, ez a csúcs trombin szint és az AUC csökkenését okozhatta volna torzítva ez által azok értékét. Az LMWH jelenlétét a X-es faktoron kifejtett hatásával (aFXA aktivitás) vizsgáltuk. Mivel ez az érték a vizsgálat alatt alacsony maradt, így feltételezhetjük, hogy az LMWH TGA értékeket torzító hatása nem volt jelentős ebben a tanulmányban.

5.1.3. A betegek csoportosítása

A betegek adatait retrospektíven elemezve, összefüggést kerestünk különböző klinikai paraméterek és a csúcs trombin szintek között. Jelentősen sem a tumor stádium (pT), sem a további nyirokcsomó eltávolítás nem függött össze a TGA eredményekkel. A hosszabb narkózis megnövelte a csúcs trombin szintet a műtét utáni első mintákban ($p=0.024$, páratlan t-próba, Welch féle korrekcióval). A kiindulási csúcs trombin koncentráció pedig ugyanolyan mértékű volt a normál és az emelkedett testtömeg indexszel ($BMI >25$) rendelkező betegekben, de a posztoperatív időszak 6. napján szignifikáns különbséget lehetett megfigyelni ($p=0.011$, Mann Whitney test).

5.2. A II. fázis eredményei

A válaszadási arány két alkalommal történő megkeresésre 59%-os volt (22 urológiai osztály).

A Magyarországon található négy egyetem közül mindegyik Urológiai Klinika kitöltötte a kérdőívet.

5.2.1. Radikális prosztatataeltávolítás

5.2.1.1. Műtétek száma, behatolási mód

A 22 válaszadó intézmény közül 8 helyen nem végeznek radikális prosztataműtétet, így az eredmények elemzésének ebben a vonatkozásban ezek az osztályok kizárásra kerültek. Az elemzett malignus ok miatt végzett prosztatataeltávolítások száma 506 volt, melyek közül 41,9% ($n=212$) laparoszkopos, 0,8% ($n=4$) perineális, 57,3% ($n=290$) retropubikus behatolásból történt (3. táblázat). Nagyszámú ilyen típusú beavatkozást (radikális

prosztatektómia >50/év) öt osztályon végeznek, ezek a vizsgált esetek 62,0%-át tették ki (n=314). A beavatkozások több mint 70%-át egy urológus végzi az egyes intézményekben. Az átlagos posztoperatív tartózkodási idő 10 nap volt (8-16 nap).

3. táblázat: Az egyes intézmények műtéti rutinja radikális prosztatektómia vonatkozásában

Évente végzett műtétek száma	Osztályok száma	Betegszám	Retropubikus behatolás	Perineális behatolás	Laparoszkópos behatolás
<20	6	81	77	4	0
20-50	4	111	104	0	7
>50	4	314	109	0	205

5.2.1.2. Kockázati besorolás és trombólzis megelőzési módszer

LMWH-t minden intézményben alkalmaztak rutinszerűen, de a gyógyszer indításának, leállításának időzítése meglehetősen nagy szórást mutatott (4. táblázat). Csak a betegek 80%-a állt a műtét előtti naptól a posztoperatív 30. napig LMWH védelem alatt. Frakcionáltatlan heparin profilaxisban nem részesültek betegek. Kompressziós harisnya – vagy az annak költséghatékonyabb formája, a fásli – 37%-ban került alkalmazásra. Frakcionáltatlan heparint és pneumatikus nyomáscsizmát sehol nem alkalmaztak, bár utóbbi eszköz a 18 intézmény közül 29%-ban (n=4) elérhető. A korai mobilizáláson kívül egyedül hemodilúciós megelőzési módszerről számolt be egy kisebb esetszámmal rendelkező osztály.

4. táblázat: A különböző trombózis megelőzési módszerek alkalmazása

**elérhetőség az intézményben/kórház területén (nem került alkalmazásra)*

	Betegek száma	Százalék (%)	Osztályok száma	Százalék (%)	
LMWH indítás	műtét előtti nap	409	80,8	10	71,4
	műtét napján	52	10,3	3	21,4
	műtét utáni nap	45	8,9	1	7,1
LMWH leállítás	5. posztop. nap	15	3,0	1	7,1
	10. posztop. nap	84	16,6	1	7,1
	21. posztop. nap	12	2,4	1	7,1
	28. posztop. nap	395	78,1	11	78,6
Nyomásgrádiens harisnya/fásli	187	37,0	8	57,1	
Mobilizálás az első posztoperatív napon	353	69,8	8	57,1	
Mobilizálás a második posztoperatív napon	131	25,9	4	28,6	
(pneumatikus nyomáscsizma*)	196	38,7	4	28,6	

Az intézmények 93%-ban és a betegek 91%-nál dózis meghatározás történik, de kockázati besorolást csak 11 intézménynél végeznek. A magas esetszámú centrumokban ezt altatóorvos, a többi osztályon urológus végzi (5. táblázat)

5. táblázat: Dózis meghatározás és kockázati besorolás

	Betegek száma	Százalék (%)	Osztályok száma	Százalék (%)	
Dózis meghatározás	461	91,1	13	92,9	
Kockázati besorolás	381	75,3	11	78,6	
Kockázati besorolás ki által	altatóorvos	279	55,1	4	28,6
	urológus	95	18,8	6	42,9
	együtt	37	7,3	2	14,3
	nem ismert	95	18,8	2	14,3

5.2.1.3. Antikoaguláns kezelés perioperatív módosítása radikális prosztataeltávolítás kapcsán

A ciklooxygenáz gátló gyógyszereket a betegek 97%-nál (n=487) leállították és 58%-ban (n=287) helyettesítették LMWH-nal a műtétek kapcsán. Tienopiridinek vonatkozásában 82%-ban (n=416) történt váltás LMWH-ra, kumarin származékok esetén 100%-ban. A gyógyszerek leállításában viszont rendkívül nagy változatosság volt megfigyelhető a mindennapi gyakorlatban a preoperatív 10. és 1. nap között úgy, mint újraindítás esetén a posztoperatív 1. és 30. nap távlatában.

5.2.1.4. Tromboembóliás szövődmények

A kérdőíveken megadott adatok alapján az esetek 1,4%-ban (7 páciens) következett be trombotikus szövődmény a műtétet követő 4 héten belül (4 mélyvénás trombózis, 3 tüdőembólia). Két esemény a posztoperatív 4. héten történt, a többit műtét után 2 héten belül észlelték. Két szövődmény nagy esetszámú centrumban következett be. Hat páciens még LMWH védelemben részesült az esemény bekövetkeztekor. Fáslit 5 betegnél helyeztek fel a korai posztoperatív időszakban, ugyanennyi betegnél dózis meghatározás és kockázati besorolás is történt. Egy haláleset történt trombotikus szövődmény következtében (0,2% a teljes vizsgálati esetszámra vonatkoztatva) egy alacsony esetszámú központban (alkalmazott profilaxis 3 hét LMWH, műtét után pár napig fásli).

5.2.2. Transzuretrális beavatkozások

Minden válaszadó intézményben végeznek transzuretrális urológiai beavatkozást 110 és 600 közötti esetszámban, az összes operációk száma 6166 volt. Két osztály nem jelezte az elvégzett műtétek számát.

LMWH profilaxist az érintett kórházak 91%-ban (n=20) alkalmaznak. Dózis meghatározás ezek közül mindenhol történik, kockázati besorolás 85%-ban (n=17). Az LMWH dózisa 60%-ban (n=12) altatóorvos által, 25%-ban (n=5) urológus által, 15%-ban (n=3) közös munka alapján kerül meghatározásra. Az LMWH alkalmazása sem egységes az egyes intézményekben. A műtét előtti napon 80%-ban (n=16) megkezdik a gyógyszer alkalmazását, 20%-ban (n=4) a beavatkozás napján. A műtét előtt egy alkalommal történő medikáción kívül az egy hónapig történő adagolásig teljes változatosság volt megfigyelhető a válaszadásokban, részletesebben a 6. táblázat mutatja be az eredményeket.

Frakcionálatlan heparint és pneumatikus nyomáscsizmát sehol nem alkalmaznak, bár az utóbbi eszköz az intézmények 18%-ban (n=4) elérhető. A kompressziós harisnya vagy fásli használatát az osztályok 68% (n=15) fontolta meg. Többségükben a műtét előtt helyezték fel a betegekre az eszközöket, és a posztoperatív első napokban viselték a betegeket (6. táblázat). Az intézmények 86%-ban (n=19) a beavatkozás utáni első napon mobilizálták a betegeket.

6. táblázat: Transzuretrális beavatkozások profilaxisa (n=22)

LMWH alkalmazási arány a betegeknél	minden páciensnél	≥50%	<50%	nem alkalmazzák
intézmények aránya	50% (n=11)	18% (n=4)	23% (n=5)	9% (n=2)
LMWH indítása	műtét előtt	műtét napján	posztoperatív 1. nap	nem ismert
intézmények aránya*	80% (n=16)	20% (n=4)	0% (n=0)	0% (n=0)
LMWH leállítása	műtét napján	7 napon belül	28 napon belül	nem ismert
intézmények aránya*	5% (n=1)	40% (n=8)	45% (n=9)	10% (n=2)
Rugalmas pólya alkalmazási arány a betegeknél	minden páciensnél	□50%	<50%	nem alkalmazzák
intézmények aránya	23% (n=5)	13% (n=3)	32% (n=7)	32% (n=7)

*azok között, akik LMWH-t alkalmaznak

A pácienseknél folyamatosan alkalmazott különböző gyógyszeres trombózis profilaxis módszerek (ciklooxygenáz-gátlók, tienopiridin származékok) és terápia (kumarin származékok) módosítása szintén igen eltérő az osztályok gyakorlatában (7. táblázat). Az acetilszalicilsav alkalmazását a beavatkozások előtt 2-10 nappal állította le az intézmények 86%-a (n=19). A clopidogrel, ticlopidin adagolását egy intézményben a műtét során is adagolják, továbbá egy helyen az operáció napján szüntetik meg. A kumarin származékok módosítása lényegesen egységesebb a preoperatív 5. naptól a posztoperatív 10. napig szüneteltetik átlagosan.

7. táblázat: Antikoaguláns gyógyszerek perioperatív váltása transzuretrális műtétek esetén (n=22)

	leállítása	cseréje LMWH-ra*
ciklooxygenáz-gátlók	86% (n=19)	47% (n=9)
tienopiridinek	95% (n=21)	62% (n=13)
kumarin származékok	100% (n=22)	95% (n=21)

*azok közül, akik leállították

5.2.3. Kismedencei (anti-inkontinens és kismedencei helyreállító) beavatkozások

A kérdőívekben megadott válaszok alapján az intézmények 91%-a (n=20) végez ilyen típusú beavatkozást 17 és 1010 közötti esetszámban, a kérdőíveket elemezve összesen 1761-t. Három osztály nem jelezte az elvégzett műtétek számát.

LMWH profilaxist 100%-ban (n=20) alkalmaznak. A dózis meghatározás ezek közül 95%-ban (n=19) történik, kockázati besorolás 85%-ban (n=17). Az LMWH dózisa 50%-ban (n=10) altatóorvos által, 32%-ban (n=7) urológus által, 14%-ban (n=3) közös munka alapján kerül meghatározásra. Az LMWH alkalmazása a kismedencei beavatkozások esetén sem egységes az egyes intézményekben (8. táblázat).

UFH-t és PCB-t sehol nem alkalmaznak. A rugalmas pólya vagy fásli használatát az osztályok 70% (n=14) fontolta meg. A felhelyezés és eltávolítás módja a transzuretrális műtétekéhez hasonló (8. táblázat). Az intézmények 85%-ban (n=17) a beavatkozás utáni első két napon belül mobilizálták a betegeket.

8. táblázat: Kismedencei beavatkozások profilaxisa (n=20)

LMWH alkalmazási arány a betegeknél	minden páciensnél	≥50%	<50%	nem alkalmazzák
intézmények aránya	90% (n=18)	10% (n=2)	0% (n=0)	0% (n=0)
LMWH indítása	műtét előtt	műtét napján	posztop. 1. nap	nem ismert
intézmények aránya*	75% (n=15)	10% (n=2)	0% (n=0)	15% (n=3)
LMWH leállítása	műtét napján	7 napon belül	28 napon belül	nem ismert
intézmények aránya*	0% (n=0)	20% (n=4)	65% (n=13)	15% (n=3)
Rugalmas pólya alkalmazási arány a betegeknél	minden páciensnél	≥50%	<50%	nem alkalmazzák
intézmények aránya	50% (n=10)	10% (n=2)	10% (n=2)	30% (n=6)

*azok között, akik LMWH-t alkalmaznak

A pácienseknél folyamatosan alkalmazott különböző gyógyszeres trombózis profilaxis módszerek módosítása a kismedencei műtétek kapcsán is eltérő (9. táblázat). Az acetilszalicilsav alkalmazását a beavatkozások előtt 2-10 nappal állította le az intézmények 85%-a (n=17). A clopidogrel, ticlopidin adagolását egy intézményben a műtét napján is folytatják. A kumarin származékok módosítása lényegesen egységesebb a preoperatív 5. naptól a posztoperatív 10. napig szüneteltetik átlagosan. Egy osztályon azonban LMWH-t nem alkalmaznak helyette.

9. táblázat: Antikoaguláns gyógyszerek perioperatív váltása kismedencei műtétek esetén (n=20)

	leállítása	cseréje LMWH-ra*
ciclooxigenáz-gátlók	85% 7(n=19)	65% (n=11)
tienopiridinek	95% (n=19)	68% (n=13)
kumarin származékok	100% (n=20)	95% (n=19)

*azok közül, akik leállították

5.2.4. Laparoskopos beavatkozások

Az intézmények 64%-a (n=14) végez ilyen típusú beavatkozást 8 és 201 közötti esetszámban, a kérdőíveket elemezve összesen 820-t. Egy osztály nem jelezte az elvégzett műtétek számát.

LMWH profilaxist 93%-ban (n=13) alkalmaznak. A dózis meghatározás ezek közül 86%-ban (n=12) történik, kockázati besorolás 64%-ban (n=9). Az LMWH dózisa 61%-ban (n=8) altatóorvos által, 15%-ban (n=2) urológus által, 15%-ban (n=2) közös munka alapján kerül meghatározásra. Egy intézményben nem ismert a beállító személy. Az LMWH alkalmazása a laparoskopos beavatkozások esetén sem egységes az egyes intézményekben (10. táblázat).

UFH-t és PCB-t sehol nem alkalmaznak. A rugalmas pólya vagy fásli használatát az osztályok 50% (n=7) fontolta meg. A felhelyezés és eltávolítás módja a transzuretrális műtétekéhez

hasonló (10. táblázat). Az intézmények 86%-ban (n=12) a beavatkozás utáni első napon mobilizálták a betegeket.

10. táblázat: Laparoszkoós beavatkozások profilaxisa (n=14)

LMWH alkalmazási arány a betegeknél	minden páciensnél	≥50%	<50%	nem alkalmazzák
intézmények aránya	79% (n=11)	7% (n=1)	7% (n=1)	7% (n=1)
LMWH indítása	műtét előtt	műtét napján	posztop. 1. nap	nem ismert
intézmények aránya*	84% (n=11)	8% (n=1)	8% (n=1)	0% (n=0)
LMWH leállítása	műtét napján	7 napon belül	28 napon belül	nem ismert
intézmények aránya*	0% (n=0)	31% (n=4)	61% (n=8)	8% (n=1)
Rugalmas pólya alkalmazási arány a betegeknél	minden páciensnél	≥50%	<50%	nem alkalmazzák
intézmények aránya	22% (n=3)	14% (n=2)	14% (n=2)	50% (n=7)

*azok között, akik LMWH-t alkalmaznak

A pácienseknél folyamatában alkalmazott különböző gyógyszeres trombózis profilaxis módszerek módosítása a laparoszkoós műtétek kapcsán egységesebb (11. táblázat). Az acetilszalicilsav alkalmazását a beavatkozások előtt 1-10 nappal állította le az intézmények 93%-a (n=13). A clopidogrel, ticlopidin és kumarin származékok adagolását minden osztályon leállították.

11. táblázat: Antikoaguláns gyógyszerek perioperatív váltása laparoszkoós műtétek esetén (n=14)

	leállítása	cseréje LMWH-ra*
ciclooxigenáz-gátlók	93% 7(n=13)	43% (n=6)
tienopiridinek	100% (n=14)	64% (n=9)
kumarin származékok	100% (n=14)	100% (n=14)

*azok közül, akik leállították

5.2.5. Nyílt urológiai beavatkozások

Az intézmények 95%-a (n=21) végez ilyen típusú beavatkozást 10 és 1800 közötti esetszámban, a kérdőíveket elemezve összesen 7217-t. Két osztály nem jelezte az elvégzett műtétek számát.

LMWH profilaxist 100%-ban (n=21) alkalmaznak. A dózis meghatározás ezek közül 95%-ban (n=20) történik, kockázati besorolás 76%-ban (n=16). Az LMWH dózisa 53%-ban (n=11) altatóorvos által, 33%-ban (n=7) urológus által, 14%-ban (n=3) közös munka alapján kerül meghatározásra. Az LMWH alkalmazása a nyílt beavatkozások esetén sem egységes az egyes intézményekben (12. táblázat).

UFH-t és PCB-t sehol nem alkalmaznak. A rugalmas pólya vagy fásli használatát az osztályok 67% (n=14) fontolta meg. A felhelyezés és eltávolítás módja a transzuretrális műtétekéhez hasonló (12. táblázat). Az intézmények 86%-ban (n=18) a beavatkozás utáni első két napon belül mobilizálták a betegeket.

12. táblázat: Nyílt urológiai beavatkozások profilaxisa (n=21)

LMWH alkalmazási arány a betegeknél	minden páciensnél	≥50%	<50%	nem alkalmazzák
intézmények aránya	72% (n=15)	14% (n=3)	14% (n=3)	0% (n=0)
LMWH indítása	műtét előtt	műtét napján	posztop. 1. nap	nem ismert
intézmények aránya*	71% (n=15)	10% (n=2)	5% (n=1)	14% (n=3)
LMWH leállítása	műtét napján	7 napon belül	28 napon belül	nem ismert
intézmények aránya*	0% (n=0)	24% (n=5)	57% (n=12)	19% (n=4)
Rugalmas pólya alkalmazási arány a betegeknél	minden páciensnél	≥50%	<50%	nem alkalmazzák
intézmények aránya	29% (n=6)	9% (n=2)	29% (n=6)	33% (n=7)

*azok között, akik LMWH-t alkalmaznak

A pácienseknél folyamatosan alkalmazott különböző gyógyszeres trombólis profilaxis módszerek módosítása a nyílt műtétek kapcsán eltérő (13. táblázat). Tienopiridinekét két,

kumarin származékokat egy osztályon továbbra is adagoltak a betegeknek a beavatkozások napján is.

13. táblázat: Antikoaguláns gyógyszerek perioperatív váltása nyílt műtétek esetén (n=21)

	leállítása	cseréje LMWH-ra*
ciclooxigenáz-gátlók	86% 7(n=18)	55% (n=10)
tienopiridinek	95% (n=20)	70% (n=14)
kumarin származékok	100% (n=21)	100% (n=21)

*azok közül, akik leállították

6. Megbeszélés

A radikális prosztatektómia onkológiai szempontból hatékony, nagy esetszámú centrumban végezve biztonságos, és életminőség tekintetében elfogadható változásokat adó műtéttípus (34-38). Ezt az általunk vizsgált és utánkövetett 24 beteg klinikai adatai is igazolják. A műtéti idő a nemzetközi átlagnak megfelelt, a vérveszteség nem volt jelentős (ezt a laboreredmények is megerősítették), relapszus nem volt észlelhető az utánkövetési időszakban, továbbá a kontinencia és a potencia rehabilitációja tekintetében is a vártnak megfelelően alakultak a betegek tünetei a beavatkozás után (39-43).

A posztoperatív laborparaméterek változásai megfeleltek a beavatkozás jellegéből adódó előzetesen feltételezett eredményeknek. FVS-ek számában bekövetkezett emelkedés felvetheti a szöveti trauma által okozott akut immunológiai reakciót, mint a műtét kapcsán kialakuló korai kompenzációs folyamatot. A vérlemezkeszám és a hagyományos véralvadási tesztek változtak ugyan, de mindegyik a referencia-tartományon belül maradt, hasonlóképpen, mint az megfigyelhető benignus prosztata hiperplázia (BPH) miatt végzett transzuretrális rezekció után (44).

Jelen vizsgálatban a trombin generációs teszt paraméterei szignifikáns változást mutattak a radikális prosztatektómiát követően. Összehasonlítva a vizsgált betegpopuláció és az egészséges kontrollcsoport értékeit, a kiindulási trombin képződés és az AUC magasabb volt a daganatos betegekben, melynek hátterében a tumorsejtek, a mikrorészecskék és a szöveti faktor jelenléte állhat (45). Utóbbi anyagok magasabb szintje emeli a prokoaguláns aktivitást, továbbá befolyásolja a trombinképződés mértékét jelző paramétereket (46; 47). A TGA eredményekben jelentős eltérést lehetett kimutatni a kontroll csoport és a vizsgált populáció között a preoperatív értékekben az emelkedett prokoaguláns aktivitás következtében

(malignus betegség trombózis rizikót fokozó hatása), amely tovább fokozódott a sebészeti beavatkozásnak köszönhetően. A műtét hiperkoagulabilitást okozó hatása az első posztoperatív hónap végére mérséklődött. Ez megfelel a nemzetközi irodalomban ismertett adatoknak, miszerint a fokozott trombózis rizikó a műtét után átlagosan 30 napig áll fenn (48). Vizsgálatunkban teljesen csak a 10 hónap végére tűntek el a különbségek a kontroll és a beteg csoport között. A daganat sikeres kezelésével a műtét előtt észlelt a malignus betegség által fenntartott fokozott rizikó megszűnik, ami igazolja a tumorelles terápia eredményességét is.

Lehet, hogy az általunk alkalmazott Technoclone trombin generációs tesztnél érzékenyebb is létezik a fokozott rizikót jelző hiperkoagulábilis állapot mérésére. Ilyen például a Hemker-féle teszt, amely egy alternatív, trombin generációs teszt, az irodalomban “calibrated automated thrombinography” (CAT®, Thrombinoscope, Maastricht, Hollandia) néven ismert. Ez a vizsgálati módszer aktivált protein C (APC, mely az V-ös alvadási faktort gátolja) hozzáadással való érzékenyítést alkalmaz a hiperkoagulábilis állapot követésére (49). Ez egy teljesen zárt rendszerű teszt, vagyis a reagenst az adott összeállítás szerint és kiszerezésben, az adott műszerrel és szoftverrel kell kivitelezni. Mi a vizsgálatokat a kisebb költségű és gyakorlatilag bármelyik kereskedelmi forgalomban kapható fluoriméteren mérhető reagenssel végeztük. Nagy populációs tanulmány is ezzel a reagenssel készült először (19).

A trombin generációs teszt elterjedésének gátat szab, hogy a végtelen sok lehetőség van ennek a fluoreszcens szubsztátot alkalmazó tesztnek a kivitelezésére. Ebből adódóan a standardizálás probléma megoldására az a lehetőség kínálkozik, hogy egyetlen gyártó termékét használják a világon. Valószínű minden gyártónak ez a törekvése. A két legszélesebb körben alkalmazott eljárás a kalibrált automatizált trombogram [Calibrated Automated Thrombogram (Thrombinoscope/Stago)], és a Technothrombin TGA teszt (Technoclone). Jelentős eltérés van a két tesztben, abból a szempontból, hogy ugyan a szöveti

faktor és a szubsztrát koncentráció azonos, továbbá a foszfolipid is választható azonosra a termékínálattal szerint, azonban a reakcióelegyben a plazma arány nagyon különbözik. A Technoclone rendszerben a teljes reakcióelegy 40%-ka a plazma, a CAT rendszerben 67%. A nagy plazmatérfogat miatt a szubsztrát hamarabbi elfogyása, a plazma más faktorainak és proteinjeinek tartalma és a színe okozta pontatlanság miatt is a CAT módszer különböző korrekciókat alkalmaz. A Technoclone módszerben úgy lett megválasztva a plazmatérfogat, hogy ezekre a korrekciókra ne legyen szükség.

A fibrinogént vizsgálva, a konvencionális alvadási idők és a TGA paraméterei közötti korrelációs analízisnek megfelelően úgy találtuk, hogy az emelkedett prokoaguláns aktivitás könnyebben kimutatható TGA használatával, mint a PI, APTI és TI értékekben történt változások megfigyelésével. Az emelkedett kiindulási D-dimer szintek hasonlóak voltak a már közölt eredményekhez (50; 51). A fibrinogén szintek lassabb választ mutattak a szöveti traumára, mint a D-dimer vagy a csúcs trombin koncentráció. Bár a fibrinogén szintjének emelkedése utalhat a fokozott trombinképződésre, jelen vizsgálatban nem találtunk összefüggést a fibrinogén mennyisége és a csúcs trombin értékek között (52). Így feltételezéseink szerint ez a hatás a műtét kapcsán felboruló hemosztatikus egyensúly miatt kevésbé érvényesül a TGA paraméterekhez viszonyítva.

A vizsgálat során fontos volt az esetleges TGA értékeket befolyásoló faktorok meghatározása is, hogy releváns képet kapjunk a műtét kapcsán fellépő hiperkoagulabilitásról. Butenas és munkatársai kimutatták, hogy amennyiben a „szintetikus plazmához” II; V; VII; VIII; IX; X; XI-es faktor, vagy protein C és S, antitrombin továbbá szöveti faktor gátló szert adnak, abban az esetben a protrombin és antitrombin szintek fogják a képződött trombin mértékét dominánsan befolyásolni (52). Az AT szint 50%-os csökkenése a trombin képződést 104-ről 196%-ra emeli. Jelen kutatásban a mért AT-III szintek alapján a csökkenés csak 10%-os volt, így a szignifikánsan emelkedett TGA paramétereink hátterében ez a módosító tényező nem

igazolódott. Az LMWH lehetséges gátló hatása csökkent volt a vérvétel pillanatában a vizsgálati mintákban, így tehát az csak csökkent mértékben befolyásolhatta az eredményeket a prokoaguláns hatás módosításával. Tény, hogy az LMWH hatása az elvárt paraméterektől elmaradt, mivel jelentős TGA növekedést észleltünk az LMWH ajánlások szerint történő alkalmazása mellett is.

A betegek adatait tovább elemezve összefüggéseket kerestünk a klinikai paraméterek és a csúcs trombin szintek között. A tumor stádiuma vagy a következményes nyirokcsomó eltávolítás nem kapcsolódik szignifikánsan a TGA paraméterekhez. A hosszabb narkózis azonban korrelált az első posztoperatív mintákban megfigyelt csúcs trombin szintekkel. A kiindulási csúcs trombin szintek az emelkedett BMI-vel (BMI >25) rendelkező betegek plazmáiban, hasonló értékeket mutattak, mint a normál BMI-vel rendelkezők páciensekben, ugyanakkor szignifikáns különbség volt megfigyelhető a két csoportot tekintve a 6. posztoperatív napon. Beijers és munkatársai összefüggést kerestek a testalkat és a trombinképződés között 586 egyén plazmáját vizsgálva, és úgy találták, hogy a trombin generációt a testtömeg inkább az idősebb nők esetén befolyásolja, a férfiaknál nem (53). Feltételezzük, hogy a testalkat (amit a tanulmányunkban a BMI alapján karakterizálunk) talán rendelkezik egy látens hatással a prokoaguláns aktivitásra, amint az megfigyelhető volt a műtétet követő hatodik napon a TGA paraméterekben a BMI értékek által okozott különbségeknél is, azonban ez a megállapítás még további bizonyításra szorul.

A radikális prosztataeltávolítás kapcsán fellépő fokozott trombózis rizikó mellett a vizsgálat fontos célja volt, hogy megismerjük a magyar urológiai osztályokon a tromboembóliás szövődmények megelőzésére szolgáló gyakorlatot, továbbá összevessük azt a hatályos irányelvekkel.

A két alkalommal történő megkeresést követően az 59%-os válaszadási arány az (köztük a négy egyetemi klinika) megfelelően tükrözi a hazánkban alkalmazott általános gyakorlatot a trombózis profilaxis tekintetében az urológiai műtétek kapcsán.

A vizsgálat során feldozott radikális prosztataműtétek száma és intézete szerinti eloszlása szintén jól reprezentálja a hazai viszonyokat. A nagy esetszámú centrumok a laparoszkópos műtétechnikát létesítik előnyben. Mivel az osztályok 93%-ban a radikális prostatektómiák több, mint 70%-t azonos operatőr végzi, egyértelmű következtetés vonható le a műtétet végző urológusok kellő jártassága tekintetében – különösen a nagy esetszámú centrumok esetén. Ez kiemelten fontos, mivel az onkológiai és funkcionális hatékonyság tekintetében a legfontosabb prediktív faktor az operatőr jártassága az adott műtéttípus esetén (33; 39). A nagy esetszámmal rendelkező centrumok, még lokálisan előrehaladott esetekben is mérlegelhetik a beavatkozás elvégzését (54).

Mivel jelenleg az Európai Urológus Társaság (European Association of Urology – EAU) irányelve nem tartalmaz ajánlást az urológiai műtétek trombózis megelőzésével kapcsolatban, így az Amerikai Urológus Társaság ajánlása, illetve az alapján a Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság által megfogalmazott irányelv tükrében kerül ismertetésre a magyar gyakorlat (8; 11; 12).

A megfelelő trombózis megelőzési módszer kiválasztásának első lépése a kockázati besorolás. A magyar urológiai osztályok radikális prostataeltávolítások előtt 78%-ban, transzuretrális műtétek esetén 77%-ban, kismedencei műtétek esetén 85%-ban, laparoszkópia kapcsán 64%-ban, nyílt beavatkozások előtt 76%-ban végzik el a kockázati meghatározást. Így átlagosan a betegek 25%-a nem a hatályos magyar irányelv szerint részesül profilaxisban.

Laparoszkópos beavatkozásnál magas kockázatú betegcsoportban (ide tartozik a laparoszkópos prostatektómia is) szükséges a frakcionálatlan heparin vagy LMWH alkalmazása, szükség esetén pneumatikus nyomáscsizmával történő kombinációban (12).

Nagy kockázatú nyílt műtétek esetén gyógyszeres trombólis profilaxis indokolt a teljes fizikai aktivitás eléréséig, amit legalább négy hétig LMWH-nal, frakcionálatlan heparinnal, mechanikus eszközökkel, esetleg a mechanikai és a gyógyszeres mód kombinálásával folytatni kell. Nagy vérzésveszély esetén, illetve vérző betegben mechanikus megelőzési módszer alkalmazandó, amelyet a vérzésveszély megszűnte után antikoaguláns adásával kell folytatni vagy kombinálni (12). Radikális prosztatektómia esetén hazánkban a legáltalánosabban alkalmazott módszer a gyógyszeres profilaxis LMWH formájában, bár annak időzítése nem egységes. Ez a gyakorlat hasonló a Galvin által ismertetett Egyesült Királyságban alkalmazott gyakorlathoz (48). Kevésbé szerencsés, hogy az ismert egy hónapos posztoperatív rizikó ellenére a betegek 20%-nál a műtétet követő 2. héten megszüntették az LMWH adagolását. A pneumatikus nyomáscsizma használata egyáltalán nem jelent meg a magyarországi módszerekben, a fásli alkalmazása 57%-ban, a korai mobilizálás 86%-ban fordult elő.

Transzuretrális beavatkozásoknál kis kockázatú betegeknél, ha egyéb kockázati tényező nincs, elegendő a minél korábbi mobilizálás. Nagy kockázatú betegcsoport esetében az IPC, posztoperatív UFH vagy LMWH alkalmazása ajánlott (12) A korai mobilizálás aránya hazánkban 86% az intézetek gyakorlatában. Az ok, hogy a fennmaradó osztályok miért nem alkalmazzák, nem ismert. A fásli alkalmazása a perioperatív időszakban igen szerencsés, mivel költséghatékony és non-invazív módon csökkenti a trombotikus szövődmények kialakulását. Az LMWH alkalmazása a magas kockázatú csoportban lehet indokolt hosszú távon. Ez a húgyhólyag tumor rezekciók esetén a malignitás miatt, a prosztataaműtétek kapcsán a társbetegségek miatt válhat szükségessé.

Kismedencei operációk (anti-inkontinens és kismedencei helyreállító) esetén alacsony kockázatú betegnél mobilizálás, közepes kockázatnál IPC/UFH/LMWH, alkalmazása, magas kockázat esetén utóbbiak kombinációja szükséges (12). A betegek korai mobilizálása ennél a

műtéttípusnál is fontos. Ezt az egyes intézmények az irányelvnek megfelelően szintén megfelelő módon nagy százalékban (85%) használják, melyet hatékonyan egészít ki a rugalmas pólya is (70%). Kismedencei operációk kapcsán a LMWH indítása már a közepes kockázatú csoportnál is indokoltá válik, ami magyarázatot ad a magasabb arányra a magyar gyakorlatban (100%).

Laparoszkópos műtétek esetén pneumatikus kompressziós csizmák felhelyezése javasolt a műtét idejére. A magas rizikójú és kiemelten magas rizikójú csoportokban (ide tartoznak például a radikális prosztatektómiára kerülő betegek) UFH vagy LMWH adása megfontolandó. Az irányelv kihangsúlyozza, hogy a laparoszkópos műtétek tekintetében a megfelelő vizsgálatok hiánya miatt egyértelmű ajánlás nem tehető (11). Az IPC bár a laparoszkópos beavatkozást végző intézményekben 29%-ban elérhető, alkalmazásra sehol nem kerül. Itt is fontos az egyszerűbb mechanikus profilaxis (mobilizálás: 85%, fásli: 50%), de önmagában kevés lehet. Az LMWH-t az osztályok 79%-a minden betegnél használja, de az ajánlás alapján ez az alacsony rizikójú csoportokban (laparoszkópos varicocele műtét) szükségtelen lehet.

Nyílt műtétek kapcsán az IPC és gyógyszeres profilaxis (UFH 3x/nap vagy LMWH 1x/nap) kombinációja javasolt (17). Nagy vérzésveszély esetén, illetve vérző betegben mechanikus profilaxis (IPC) alkalmazandó, amelyet a vérzésveszély megszűnte után antikoaguláns adásával kell folytatni vagy kombinálni (11). Mivel a trombotikus események magasabb kockázata a műtét utáni negyedik héten is részben még fennáll, ezért a megelőzési módszerek alkalmazása javasolt a posztoperatív első hónap alatt (5; 8; 11; 12). Ez az intézmények 57%-nak esetén az LMWH tekintetében fenn is áll, ami nagyon fontos a helyes trombózis profilaxis érdekében. Mivel a nyílt műtétek igen nagy és színes műtéti csoportot takarnak, különösen fontos a kockázati besorolás ezen páciensek esetén. Míg herevízsérv műtét kapcsán

a korai mobilizálás megfelelő, radikális cisztektómia esetén feltétlenül szükséges kombinált profilaxis alkalmazása.

Az eredményeket áttekintve szembevetve az IPC alkalmazásának hiánya az intézetek gyakorlatában, még akkor is, ha az eszköz elérhető az intézményben. Az IPC egy szintén hatékony, non-invazív és összességében nem költséges megelőzési módszer, továbbá az irányelvek is bizonyos esetekben ezt ajánlják (például laparoszkópia esetén alacsony kockázatú betegeknél). Az egyik feltételezett ok az ismeretek hiánya lehet, mely tény miatt is indokolt, hogy a magyar urológiai irányelvek is ismertessék a trombózis megelőzési módszerek protokollját. Különösen fontos ez azért is, mert az osztályok 25-36%-ban (beavatkozás típusától függően) az urológus önállóan dönt a profilaxis típusáról.

Nem csak hazánkra jellemző az egységes gyakorlat hiánya, különböző módszereket preferálnak az Egyesült Királyságban és az Egyesült Államokban. Míg Európában a gyógyszeres megelőzés terjedt el a gyakorlatban, addig az USA kórházaiban a különböző kompressziós eszközök és korai mobilizálás jelentőségét emelik ki (48).

Az intézetek többsége az antikoaguláns terápiát vagy tartós profilaxist megszüntette, egy részük LMWH-val helyettesítette az urológiai beavatkozások perioperatív időszakában. Ennek időzítése rendkívül változatos volt mind a leállítás, mind az újbóli adagolás tekintetében. Az alacsony dózisú acetilszalicilsav (100mg) cseréje, leállítása nem indokolt, amennyiben nincs jelentős vérzésveszély, mivel a vérzéses szövődmények kialakulását nem növelik jelentős mértékben (55; 56). A tienopiridinek és a kumarin származékok viszont súlyos vérzéshez vezethetnek műtét során, ezért legalább 8 nappal a beavatkozás előtt LMWH-ra történő cseréjük indokolt (57). Ezt támasztja alá egy nemrég publikált magyar vizsgálat is, ahol a tartós antikoaguláns kezelésben részesülők körében sokkal nagyobb arányban fordultak elő vérzéses szövődmények (58). Így tehát az antikoaguláns kezelés urológiai beavatkozásokat érintő hatása miatt szükséges azok ismerete az urológus részéről is,

mivel nincs minden intézményben lehetőség előzetes altatórvoosi konzultációra. Az egyes gyógyszerek felfüggesztése biztonságosan csak a nemzetközi ajánlások ismeretében történhet (59). Sajnos az ismeretek hiánya részben tükröződik a jelen vizsgálati eredményekben.

A jelen kutatás hiányosságai az alábbiakban foglalható össze. **(1)** Az I. fázis aránylag alacsony esetszáma (n=24) miatt a klinikailag megjelenő trombotikus események bekövetkezésének esélye alacsonyabb, így nem is észleltünk tromboembóliás szövödményt a vizsgálati populációban, hiszen a különböző profilaktikus módszerek alkalmazása mellett a radikális prosztatektómia kapcsán fellépő trombotikus események előfordulási gyakorisága 0,8-6,2% (6). **(2)** Két páciens a 6. héttől hormon- és radioterápiában részesült, ami befolyásolhatja a 10. hónapban észlelt eredményeket. **(3)** Nem mindegyik adathalmaz mutatott normál eloszlást, ami csökkenti a statisztikai elemzés bizonyítási erejét. **(4)** Más specifikus labortesztek, melyek szintén képesek megbecsülni a prokoaguláns aktivitást, nem kerültek alkalmazásra a vizsgálat során. **(5)** A II. fázis során nem sikerült a 100%-os válaszadási arányt elérni a magyar urológiai osztályok között. **(6)** Az osztályok a kérdőívhez retrospektív módon szolgáltatták az adatokat. **(7)** A kérdésekre adott válaszok hitelességének ellenőrzése nehézségekbe ütközik.

6.1. Új megállapítások

1. Laboratóriumi módszerekkel megerősítettük a prosztatata malignus daganata kapcsán és a radikális prosztatektómia posztoperatív időszakában fellépő fokozott trombózis rizikót. Ez volt az első vizsgálat a nemzetközi irodalomban, mely a radikális prosztatataeltávolítás következtében fellépő hiperkoagulabilitást a műtétet követően utánkövette.
2. Bizonyítást nyert, hogy a konvencionális hemosztázis paraméterek kevésbé szenzitíven reagálnak a fokozott koagulabilitásra mint a vizsgálat során alkalmazott trombin generációs módszer.
3. Először került felmérésre és összegzésre a magyar urológiai osztályokon alkalmazott trombózis profilaxis módszerek típusa, időtartama radikális prosztatataeltávolítás, transzuretrális műtétek, kismedencei beavatkozások, urológiai laparoszkópia és nyílt műtétek kapcsán. Megállapítottuk, hogy az intézményekben dominál a gyógyszeres profilaxis alacsony molsúlyú heparin formájában, azonban az adagolás időtartama, dozírozása nem mindenhol felel meg az ajánlásoknak. A mechanikus módszerek közül a korai mobilizálás jellemző, valamint a rugalmas pólya alkalmazása. A pneumatikus nyomáscsizmát sehol nem alkalmazzák, a legtöbb helyen nem elérhető.
4. A betegeknél korábban alkalmazott antikoaguláns gyógyszerek módosítása az urológiai beavatkozások kapcsán nagyon változó az egyes intézményekben.
5. A Magyarországon észlelt radikális prosztatektómiát követő tromboembóliás szövődmények aránya a nemzetközi irodalomban ismerteknek megfelelő.

6.2. Követztetések

Az egyes urológiai beavatkozások, különösen a magas kockázatú radikális prosztataeltávolítás kapcsán elengedhetetlen az egyéni trombózis rizikó felmérése. Fokozott rizikó esetén egyénileg szükséges a profilaktikus módszerek beállítása. A posztoperatív kockázat követésére nem elég érzékenyek a standard hemosztázis vizsgálatok, veszélyeztetett betegek esetén specifikusabb tesztek alkalmazása mérlegelendő.

A jelenleg preferált gyógyszeres profilaxis nem nyújt kellő védelmet a tromboembóliás szövődményekkel szemben, a mechanikus megelőzési módszerek alkalmazási aránya drasztikusan emelendő.

A potenciálisan halálos szövődmények miatt az urológiai szakmai ajánlások részét kell, hogy képezze a különböző trombózis profilaxis módszerek és azok hatékonyságának ismerete. A tartós trombocita-aggregációt gátló gyógyszerek növekvő alkalmazási aránya szükségessé teszi az ilyen típusú gyógyszerekkel kapcsolatos tájékoztatást is.

Megfontolandó tehát a fentiek az urológiai irányelvekbe és a szakképzésbe történő integrációja a komplikációk megelőzése céljából.

7. Összefoglalás

A vénás tromboembóliás szövődmények veszélyt jelentenek a műtéti beavatkozásokon átesett betegeknek, mortalitásuk is magas. A különböző trombózis megelőzési módszerek vonatkozásában alig született megfelelő klinikai vizsgálat az irányelvek alátámasztására.

A jelen kutatás céljai voltak a radikális prosztataektómiák kapcsán fellépő trombózis rizikó laboratóriumi módszerekkel történő alátámasztása, a trombin generációs módszer standard laboratóriumi tesztekkel történő összehasonlítása, a magyar urológiai osztályokon végzett urológiai beavatkozások kapcsán alkalmazott trombózis megelőzési módszerek hatékonyságának felmérése.

A prospektív vizsgálatban 24 radikális prosztataektómián átesett beteg klinikai és laboratóriumi paramétereit követtük 10 hónapon át. Retrospektíven elemeztük kérdőíves vizsgálat során a magyar urológiai osztályok trombózis profilaxis gyakorlatát.

Radikális prosztatektómia kapcsán a nemzetközi irodalomban először utánkövetésre került a fokozott prokoaguláns aktivitás, mely utal a megemelkedett trombózis rizikóra a műtét típusa kapcsán. A fokozott kockázat a vizsgálati időszak végére az eredményes műtétnek köszönhetően lecsökkent a daganatmentes betegek szintjére. A konvencionális hemosztázis paraméterek kevésbé szenzitíven reagáltak a fokozott koagulabilitásra mint a vizsgálat során alkalmazott trombin generációs módszer. Az urológiai osztályokon dominál a gyógyszeres profilaxis. A mechanikus módszerek közül a korai mobilizálás jellemző, valamint a rugalmas pólya alkalmazása. A betegeknél korábban alkalmazott antikoaguláns gyógyszerek módosítása az urológiai beavatkozások kapcsán nagyon változó az egyes intézményekben.

A potenciálisan halálos szövődmények miatt az urológiai szakmai ajánlások részét kell, hogy képezze a különböző trombózis profilaxis módszerek és azok hatékonyságának ismerete.

Summary

Venous thromboembolism is a possible fatal complication after urological surgery. Guidelines were composed in order to prevent thrombotic events after surgical procedures, but these data are not supported by recent comparative studies and laboratory findings.

The aims of the present study were to assess the extent of hypercoagulability by measuring plasma thrombin generation capacity after radical prostatectomy, and to evaluate the present practice of thrombosis prophylaxis of Hungarian departments of urology.

We evaluated and followed up the clinical and laboratory parameters of 24 patients undergoing radical prostatectomy. Questionnaire of performed radical prostatectomies, way of thrombosis prophylaxis and number of experienced thrombotic events was posted to all Hungarian departments of urology as a retrospective study.

To the best of our knowledge, this study is the first to evaluate the course of the increased hypercoagulability in cancer patients undergoing major pelvic surgery, which was proven by our results. The difference in procoagulant activity compared to the control group disappeared by the 10 month check, which supports the hypothesis of successful oncological outcome. The conventional clotting tests varied somewhat, but all remained within the reference ranges. Thrombin generation assay parameters showed significant differences. The most common method of prevention is pharmacological prophylaxis in the studied Hungarian hospitals. Early mobilization and graduated compression stockings were applied as mechanic prophylaxis. The perioperative management of previous anticoagulant therapy was various. The thrombosis prophylaxis of Hungarian departments is not unified. Due to the potential mortality of thrombotic complications it should be evaluated and prophylaxis should be recommended in urological guidelines.

8. Irodalomjegyzék

8.1. A disszertációban felhasznált irodalom jegyzéke

1. Heit JA, Cohen AT, Anderson FA et al. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood*. 2006;10:910.
2. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008; 371:387-394.
3. Losonczy H, Tar A, az ENDORSE-2-HUNGÁRIA vizsgálói. Az ENDORSE-2-HUNGÁRIA vizsgálat eredményei. *Orv. Hetil*. 2010; 151 (21):843-52.
4. Stein PD, Beemath A, Meyers FA et al. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med*. 2006; 119:60-8.
5. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006; 243:89–95.
6. Phillips J, Makarawo T, Abedin A et al. Extended venous thromboembolism prophylaxis after radical pelvic surgery for urological cancers. *BJU Int* 2010;106:1110–1.
7. Adányi J, Tarek A, Katona F et al. Transzperitoneális technikával végzett laparoszópos radikális prostatectomiával szerzett kezdeti tapasztalataink. *Magyar Urológia* 2010; 12 (4): 219-24.

8. Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság, felkért szakértők, és a Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve. A thromboemboliák kockázatának csökkentése és kezelése. Hivatalos Értesítő a Magyar Közlöny melléklete 2010; 1:108–77.
9. Sándor T. Új távlatok a trombólisprofilaxisban. *Ér betegségek*. 2011;1:13-8.
10. Leonardi MJ, McGory ML, Ko CY. The rate of bleeding complications after pharmacologic deep venous thrombosis prophylaxis: a systematic review of 33 randomized controlled trials. *Arch Surg* 2006; 141: 790-9.
11. American Urological Association Education and Research, Inc. Best practice policy statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. 2008.29 p 29.
12. Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság, Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium. A thromboembolia kockázatának csökkentése és kezelése – urológia. *Orvosi Hetilap* 2009;150;52:32-51.
13. Parsons KF, Fall M, Irani J et al. EAU Guidelines 2013. www.uroweb.org
14. Bigg SW, Catalona WJ. Prophylactic mini-dose heparin in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. A prospective trial. *Urology*. 1992; 39:309–13.
15. Hansberry KL, Thompson IM, Jr., Bauman J et al.. A prospective comparison of thromboembolic stockings, external sequential pneumatic compression stockings and heparin-sodium/dihydroergotamine mesylate for the prevention of thromboembolic complications in urological surgery. *J Urol*. 1991; 145:1205-8.
16. Maxwell GL, Myers ER, Clarke-Pearson DL. Cost-effectiveness of deep venous thrombosis prophylaxis in gynecologic oncology surgery. *Obstet Gynecol*. 2000; 95(2):206-14.

17. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:338S-400S.
18. Debreczeni L, Kovács LG. Gyakorlati laboratóriumi medicina. *Literatura Medica* Kiadó kft. 2008. Második kiadás.
19. Hron G, Kollars M, Binder BR et al. Identification of patients at low risk for recurrent venous thromboembolism by measuring thrombin generation. *JAMA*. 2006; 296: 397–402.
20. Ay C, Dunkler D, Simanek R et al. Prediction of venous thromboembolism in patients with cancer by measuring thrombin generation: results from the vienna cancer and thrombosis study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2099–103.
21. Chandler WL, Roshal M. Optimization of plasma fluorogenic thrombin-generation assays. *American Journal of Clinical Pathology*. 2009; 132: 169–179.
22. Al Dieri R, de Laat B, Hemker HC. Thrombin generation: What have we learned? *Blood Rev*. 2012; 26: 197–203.
23. Lutsey PL, Folsom AR, Heckbert SR et al. Peak thrombin generation and subsequent venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) study. *J Thromb Haemost*. 2009; 7: 1639–48.
24. Mann KG. Thrombin generation in hemorrhage control and vascular occlusion. *Circulation*. 2011; 124: 225–35.
25. Orfeo T, Gissel M, Butenas S et al. Anticoagulants and the propagation phase of thrombin generation. *PloS One*. 2011; 6: e27852.
26. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16(3):481-8.

27. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96.
28. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer 2012. www.uroweb.org
29. Bodoky Gy, Kopper L. Urogenitális onkológia; Medicina Könyvkiadó Zrt. 2011.
30. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F et al. Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(16):1144-54.
31. Augustin H, Hammerer P, Graefen M et al. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol* 2003;43(2):113-8.
32. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T et al. Laparoscopic radical prostatectomy– the experience of the German Laparoscopic WorkingGroup. *Eur Urol* 2006;49(1):113-9.
33. Ficarra V, Novara G, Artibani W et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2009;55(5):1037-63.
34. Flaskó T, Salah MA, Tóth Gy et al. Extraperitoneális laparoskopos radikális prostatectomia első 100 esetének eredményei. *Magyar Urológia*. 2006; 18 (3):148.
35. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T et al. Laparoscopic radical prostatectomy - the experience of the German laparoscopic working group. *Eur. Urol*. 2006; 49:113–9.
36. Salomon L, Levrel O, Taille A et al. Radical prostatectomy by the retropubic, perineal and laparoscopic approach: 12 years of experience in one center. *Eur Urol* 2002; 42:104-11.

37. Ghavamian R, Knoll A, Bocko J. Comparison of operative and functional outcomes of laparoscopic radical prostatectomy and radical retropubic prostatectomy: single surgeon experience. *Urology* 67 (6):1241-6
38. Brown JA, Rodin D, Lee B et al. Transperitoneal versus extraperitoneal approach to laparoscopic radical prostatectomy: an assessment of 156 cases. *Urology*. 2005; 65:320–4.
39. Froehner M, Koch R, Leike S et al. Urinary tract-related quality of life after radical prostatectomy: open retropubic versus robot-assisted laparoscopic approach. *Urol Int*. 2013; 90(1):36-40.
40. Gill SI, Ukimura O. Thermal Energy-Free Laparoscopic Nerve-Sparing Radical Prostatectomy: One-Year Potency Outcomes. *Urology*. 2007; 70:309–14.
41. Anastasiadis AG, Salomon L, Katz R et al. Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcomes. *Urology*. 2003; 62:292–7.
42. Levinson AW, Pavlovich CP, Ward NT et al. Association of Surgeon Subjective Characterization of Nerve Sparing Quality With Potency Following Laparoscopic Radical Prostatectomy. *J. Urol*. 2008; 179:1510-4.
43. Menard J, de la Taille A, Hoznek A et al. Laparoscopic radical prostatectomy after transurethral resection of the prostate: surgical and functional outcomes. *Urology*. 2008; 72(3):593-7.
44. Bell CR, Murdock PJ, Pasi KJ et al. Thrombotic risk factors associated with transurethral prostatectomy. *BJU Int*. 1999; 83: 984–9.
45. Debaugnies F, Azerad MA, Noubouossie D et al. Evaluation of the procoagulant activity in the plasma of cancer patients using a thrombin generation assay. *Thromb Res*. 2010; 126: 531–5.

46. Chandler WL. Procoagulant Activity in Trauma Patients. *American Journal of Clinical Pathology*. 2010; 134: 90–6.
47. Aleman MM, Gardiner C, Harrison P et al. Differential Contributions of Monocyte- and Platelet-derived Microparticles towards Thrombin Generation and Fibrin Formation and Stability. *J Thromb Haemost*. 2011; 9(11):2251-61.
48. Galvin DJ, Mulvin D, Quinlan DM. Thromboprophylaxis for radical prostatectomy: a comparative analysis of present practice between the USA, the UK, and Ireland. *Prostate* 2004;60:338–42.
49. Castoldi E, Rosing J. Thrombin generation tests. *Thromb Res*. 2011; 127 Suppl 3. S21-S5
50. Haubold K, Rink M, Spath B et al. Tissue factor procoagulant activity of plasma microparticles is increased in patients with early-stage prostate cancer. *Thromb Haemost*. 2009; 101: 1147–55.
51. Langer F, Chun FK, Amirkhosravi A et al. Plasma tissue factor antigen in localized prostate cancer: distribution, clinical significance and correlation with haemostatic activation markers. *Thromb Haemost*. 2007; 97: 464–70.
52. Butenas S, van't Veer C, Mann KG. “Normal” thrombin generation. *Blood*. 1999; 94: 2169–78.
53. Beijers HJ, Ferreira I, Spronk HM et al. Body composition as determinant of thrombin generation in plasma: the Hoorn study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010; 30: 2639–47.
54. Urakami S, Yonese J, Yamamoto S et al. Outcome of antegrade radical prostatectomy with intended wide resection in prostate cancer patients with a preoperative serum PSA level >100 ng/ml. *Urol Int*. 2011; 87(2): 175-81.

55. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e326S-50S
56. Wang J, Zhan C, Tan G et al. Risk of bleeding complications after preoperative antiplatelet withdrawal versus continuing antiplatelet drugs during transurethral resection of the prostate and prostate puncture biopsy: a systematic review and meta-analysis. Urol Int. 2012; 89(4):433-8.
57. Albaladejo P, Samama CM. Patients under anti-platelet therapy: Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2010;24(1):41-50.
58. Komendáné Ó A, Mészárosné Sz Cs. Az antikoaguláns terápia hatása az urológiában. Magyar Urológia 2012;24(3):126.
59. Szabó K, Keszthelyi A, Péntes E, Joós L. Trombocita-aggregációt gátló kezelés és az urológiai műtétek. Magyar Urológia 2008;20(3):150-5.

8.2. Dr. Benyó Mátyás publikációinak jegyzéke



DEBRECENI EGYETEM EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
KENÉZY ÉLETTUDOMÁNYI KÖNYVTÁRA

Iktatószám: DEENKÉTK/322/2013.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

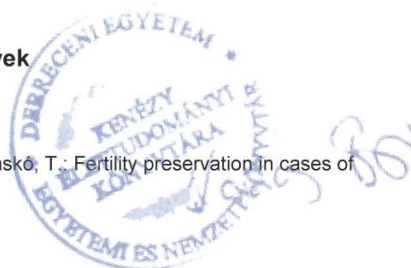
Jelölt: Benyó Mátyás
Neptun kód: LMR1XN
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Benyó, M.**, Hársfalvi, J., Pfliegler, G., Molnár, Z., Murányi, M., Józsa, T., Flaskó, T.: Present practice of thrombosis prophylaxis of radical prostatectomy in a European country - a Hungarian multicenter study.
Urol. Int. "accepted by publisher", 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000353918>
IF:1.065 (2012)
2. **Benyó M.**, Hársfalvi J., Pfliegler G., Kiss Z., Murányi M., Berczi C., Varga A., Flaskó T.: Trombózis profilaxis gyakorlat a magyar urológiai osztályokon.
Magyar Urol. "közlésre elfogadva", 2013.
3. **Benyó, M.**, Flaskó, T., Molnár, Z., Kerényi, A., Batta, Z., Józsa, T., Hársfalvi, J.: Follow-Up of Thrombin Generation after Prostate Cancer Surgery: Global Test for Increased Hypercoagulability.
PLoS One. 7 (12), e51299, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0051299>
IF:3.73

További Közlemények

4. **Benyó, M.**, Berczi, C., Józsa, T., Csanádi, G., Varga, A., Flaskó, T.: Fertility preservation in cases of laparoscopic treatment of seminal vesicle cysts.
Central Eu. J. Urol. 65 (3), 144-145, 2012.



5. Murányi, M., Salah, M.A., **Benyó, M.**, Flaskó, T.: Serious contracted bladder and vesicoureteral reflux after intravesical Mitomycin-C treatment.
IJCRI.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5348/ijcri-2012-03-103-CR-8>
6. Murányi, M., Józsa, T., **Benyó, M.**, Salah, M., Flaskó, T.: Laparoscopic Removal of a Paracaval Air Gun Bullet in a Child.
Urol.Int. 89 (2), 246-248, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000337693>
IF:1.065
7. Murányi, M., Salah, M.A., Tállai, B., **Benyó, M.**, Flaskó, T.: Very Late Relapse of Testicular Tumour in Combination with Renal Cancer and Their Retroperitoneoscopic Removal.
Case Reports in Medicine. 2011, Article ID 164070, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/164070>
8. Józsa, T., Telek, A., Kutasy, B., **Benyó, M.**, Csanádi, G., Kovács, I., Balla, G., Flaskó, T., Csernoch, L., Kiss, C.: Effect of hydrocele on appendix testis in children.
Asian J. Androl. 11 (6), 741-745, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/aja.2009.54>
IF:1.688
9. Flaskó, T., Tóth, G., **Benyó, M.**, Farkas, A., Berczi, C.: A new technical approach for extraperitoneal laparoscopic bladder diverticulectomy.
J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. 17 (5), 659-661, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/lap.2006.0235>
IF:0.606

Összesített impakt faktor: 8.154

Összesített impakt faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 4.795

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

Debrecen, 2013.10.09



8.3. Dr. Benyó Mátyás a disszertáció témájához kapcsolódó előadásainak listája

1. **Benyó M**, Szabó Zs, Flaskó T, Hársfalvi J. Trombózis rizikó felmérése radikális prosztataeltávolításon átesett betegeknél. Debreceni Akadémiai Bizottság, Hemosztázis és Hematológia Munkabizottság évnnyitó ülése, 2010. 01.29, Debrecen
2. **Benyó M**, Besenyei R, Flaskó T, Hársfalvi J. Laparoszkoos radikális prosztataeltávolításon átesett betegek trombin potenciálja, mint trombózis rizikó jelző. Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság X. Kongresszusa, 2010, Alsópáhok.
3. Hársfalvi J, **Benyó M**. Laparoszkoos radikális prosztata eltávolítás és trombózis rizikó faktorok. Magyar Thrombosis és Haemostasis Társaság X. Kongresszusa, 2010, Alsópáhok.
4. Hársfalvi J, **Benyó M**, Udvardy ML, Besenyei R, Bézi A, Szabó Zs, Flaskó T. Laparoszkoos radikális prosztata eltávolítás és a von Willebrand faktor, mint trombózis rizikó faktor. A Magyar Urológusok Társasága XV. Kongresszusa, 2010.10.7-9, Debrecen.
5. **Benyó M**, Hársfalvi J, Besenyei R, Szabó Zs, Flaskó T. Laparoszkoos radikális prosztataeltávolításon átesett betegek trombin potenciálja, mint trombózis rizikó jelző. A Magyar Urológusok Társasága XV. Kongresszusa, 2010.10.7-9, Debrecen.
6. Hársfalvi J, Flaskó T, Molnár Zs, Batta Z, **Benyó M**. Increased Thrombin Potential and von Willebrand Factor Indicate Thrombotic Risk after Laparoscopic Radical Prostatectomy. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), Kyoto, Japan, 2011.07 23-28
7. Hársfalvi J, Flaskó T, Molnár Zs, Batta Z, **Benyó M**. Follow up of thrombin-generation after prostate cancer surgery. 6th International Conference on Thrombosis and Hemostasis Issues in Cancer (ICTHIC), Bergamo, Italy, April 20-22, 2012

8. **Benyó M**, Hársfalvi J, Batta Z, Flaskó T. Radikális prostatectomiát követő thrombózis rizikó felmérése. Magyar Urológus Társaság XVII. Kongresszusa, 2012.10.18-20, Szeged
9. **Benyó M**, Hársfalvi J, Kiss Z, Murányi M, Berczi Cs, Varga A, Flaskó T. Radicalis prostatetomia kapcsán alkalmazott thrombosis prophylaxis a magyar urológiai osztályok gyakorlatában. Magyar Urológusok Társaságának XVIII. Kongresszusa, 2013. október 24–26., Eger,

Tárgyszavak

trombózis profilaxis, vénás tromboembólia, kismedencei sebészet, radicalis prostatectomia, alacsony molekulásúlyú heparin (LMWH), prosztatákarcinóma

thrombosis prophylaxis, venous thromboembolism, pelvic surgery, radical prostetctomy, low molecular weight heparin (LMWH), prostate cancer

9. Köszönetnyilvánítás

Nagyon köszönöm **Dr. Flaskó Tibor** docens úrnak, témavezetőmnek, az Urológiai Klinika igazgatójának a lehetőséget, a szakmai és emberi segítséget, mellyel lehetővé tette az évek során a vizsgálatok elindítását és kivitelezését, továbbá az urológiai mindennapokban nyújtott támogatását, ami nélkül a szakmai úton történő lendületlen haladásomat nem tehettem volna meg.

Őszinte hálával tartozom **Dr. Hársfalvi Jolán** docens asszonynak, aki megtanított a klinikai vizsgálatok tervezésének és kivitelezésének alapjaira, a tudományos cikkek megírásának fortélyaira. Barátsága és személyisége tartotta fenn a lendületet a kutatás során felmerülő nehézségek során.

Nagyon köszönöm **Dr. Tóth Csaba** professzor úrnak, aki elindított az urológiai pályámon, és meglátta bennem a lehetőséget.

Nagyon köszönöm a támogatást és a közreműködést minden a disszertációban ismertetett **kutatótársamnak, diákkörös hallgatóm**nak a segítségével, kiknek áldozatos munkája nélkül a vizsgálatok kivitelezése jelentős nehézségekben ütközött volna.

Hálás köszönettel tartozom az **Urológiai Klinika minden dolgozójának**, akik hősiiesen viselték a vizsgálatokkal járó plusz feladatokat.

Nagyon köszönöm szüleimnek **Benyó Tibornak** és **Bánfalvi Katalinnak**, hogy gyermekkorom és tanulmányaim során megadtak nekem minden lehetőséget a fejlődésre és jó példát mutatva inspiráltak az emberré válás útján.

Őszinte hálával tartozom feleségemnek **Dr. Molnár Zsuzsannának**, aki nem csak a szakmai tanácsával, kutatásban történő aktív részvételével, hanem a békés családi környezet

megteremtésével segítette a munkám végzését, valamint hősiezen viselte a munka kapcsán fellépő hiányomat a mindennapokban.

10. Fűggelék