

DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

AZ IDŐSKORI COMBNYAKTÖRÉS MŰTÉTI SZÖVŐDMÉNYEINEK EPIDEMIOLÓGIAI ÉS KÍSÉRLETES VIZSGÁLATA

Dr. Patczai Balázs

Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola (D93)

Témavezetők:

Prof. Dr. Lőrinczy Dénes

Dr. Sebestyén Andor PhD, med.habil.

Iskolavezető:

Prof. Dr. Gallyas Ferenc

Programvezető:

Prof. Dr. Nyitrai Miklós



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

TRAUMATOLÓGIAI ÉS KÉZSEBÉSZETI KLINIKAI

PÉCS

2020

Bevezetés

Az idős kor vázrendszert érintő betegsége a szenilis osteoporosis, melynek legsúlyosabb szövődménye az osteoporoticus törés. Ebből 2000-ben 9 milliót regisztráltak világszerte. A törések megoszlása: 1.6 millió csípőtáji törés, 1.7 millió csukló vagy alkartörés, és 1.4 millió tüneteket okozó csigolyatörés.

Az osteoporoticus törések közül a csípőtáji törések fokozott jelentőséggel bírnak, a kórházi fekvőbeteg ellátás keretében történő kezelésük során a traumatológiai ágyak felét-harmadát e sérültek foglalják le, fokozott mortalitással járnak és a legtöbb szövődményt, illetve ellátási nehézséget okozzák.

Témaválasztás

A csípőtáji törés, ezen belül a combnyaktörés ellátása, ahogy a bevezetőmben is kiemeltem, jelenleg a szakterületem, a baleseti sebészet egyik legfontosabb problémája.

Az értekezésem felépítése is tükrözi a tudományos érdeklődésem fókuszában lévő csípőtáji törés - combnyaktörés problémakör vizsgálatának rendkívül széles spektrumát, azzal, hogy szinte a két legtávolabb álló kutatási terület koalíciójával igyekszik tudományos megállapításokat tenni, úgymint az epidemiológiai elemzések retrospektív módszerrel nagy adatbázis feldolgozásával, illetve a combnyaktörés műtéti ellátásának következtében létrejött értékes bioanyag tárolása során kialakult strukturális változások kalorimetriás vizsgálatával, leírásával.

Célkitűzések az epidemiológiai kutatásaimban és a PhD értekezésemben

A combnyaktörések kezelésének és szövődményeinek a nemzeti adatbázisban végzett retrospektív vizsgálata, a kezelésben bekövetkezett szemléletváltás, és az alkalmazott módszerek bemutatásán keresztül a megfigyelt új eredmények ismertetése a témában végzett vizsgálataim és megjelent publikációim alapján.

Az időskori combnyaktörések oszteosztézisét követő reoperációk nem operatív rizikótényezői téma megbeszélése

Ezen vizsgálat célja az intracapsuláris combnyaktörések nem protetikai kezelésének (NPT) azaz oszteosztéziseinek, különböző lehetséges kockázati tényezőinek és azok hatásainak kiértékelése volt. A combnyaktörések primer oszteosztézisét követő nem protetikai kezelés ellátásának incidenciáját befolyásoló nem sebészi prognosztikus tényezőket vizsgáltuk a 60 év feletti magyar lakosság körében. Míg a vizsgálatok általában egy bizonyos terápia különböző szövődményeit vizsgálják, a mi munkánk a különböző szövődmények közös kimenetelére összpontosított, függetlenül a szövődmény típusától. Retrospektív megfigyelésés kohort vizsgálatunk adatait az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisából az alábbi szempont figyelembevételével extraháltuk: S7200 csoportkód (combnyaktörés), a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO) 10. átdolgozott kiadása alapján.

2000-ben kezelt és kórházból emittált, monotrauma által okozott intracapsularis combnyaktörést követő oszteosztézisen átesett 60 éven felüli betegek adatainak retrospektív elemzése történt meg. Összesen 69 kórház (fekvőbeteg intézmény) vett részt a primer ellátásban. Az utánkövetés a 8. postoperatív év végéig tartott, 2008. december 31-ig bezárólag. Minden szekunder, nem protézis beültetéssel járó sebészeti beavatkozást regisztráltunk. A betegeket az alábbi végpontokig követtük: a definitív nem protetikai sebészi beavatkozás, halál vagy vizsgálat befejezése.

A lehetséges prognosztikus tényezők közül a következők vizsgálatát végeztük: kor, nem, töréstípus, műtéig eltelt idő, társbetegségek, és a primer műtét napja és évszaka. Ugyanakkor a különböző eljárástípusok hatásait vagy a sebészi technika részleteit illetően (implantátumválasztás, -pozicionálás, repositio minősége stb.) nem végeztünk további elemzéseket. A korra vonatkozóan a combnyaktörés időpontjában fennálló helyzetet vettük alapul és minden 60. életévet követő évre elvégeztük a korra vonatkozó elemzéseket. A combnyaktörések osztályozásakor az alábbi kategóriákat vettük figyelembe: intracapsularis diszlokációval nem járó (Garden I. vagy II. típus) illetve diszlokációval járó intracapsularis

(Garden III. és IV. típus) törések. A primer műtét évszakát (tél, tavasz, nyár, ősz) is rögzítettük és prognosztikus szempontból kielemeztük. Fontos megjegyezni, hogy Magyarország az északi félteke mérsékelt éghajlati övéhez tartozik az északi szélesség 45°45' és 48°35' között helyezkedik el. Kontinentális éghajlatát 4 évszakra különíthetjük el. A műtét napját illetően a hétköznap-hétféle kategóriákat vettük alapul. A sérülés és a primer műtét közt eltelt idő kategorizálására az alábbi időintervallumokat állapítottuk meg: a műtétet az első 6 órában, 6-12 órában, 12-24 órán belül vagy 24 órán túl hajtották végre. A társbetegség típusától függetlenül annak jelenlétét vagy hiányát mérlegeltük. A betegfelvétel idején vagy a bentfekvés alatt manifesztálódó társbetegségek az ICD-10 diagnosztikus csoportok rendszerének klasszifikációja alapján kerültek besorolásra.

Minden statisztikai elemzést IBM SPSS 19 software segítségével végeztünk. Többváltozós Cox regressziós analízissel elemeztük a különböző változók prognosztikus értékét és állapítottuk meg a hozzájuk rendelhető kockázati hányadost (HR) és 95%-os konfidencia intervallumot (CI). A statisztikai szignifikancia szintjét $p \leq 0,05$ -nél határoztuk meg. A 2000-es évre vonatkozóan az OEP adatbázisában 5404 beteg adatát rögzítettek S7200 ICD/BNO kód alatt. Ebből összesen 2895, osteoszintézisen átesett beteg adatait értékeltük elemzésre alkalmasnak.

A betegek átlagéletkora 77.96 év volt (SD: 8.54; median: 78 év). Az intracapsularis combnyaktörések $\frac{3}{4}$ -e nőket érintette. Körülbelül a törések $\frac{3}{4}$ -e intracapsular, diszlokált törés volt. A primer műtét szezonális eloszlását illetően egyenlő eloszlást tapasztaltunk. A beavatkozások 77,2%-a hétköznap és kb. 50%-a a sérülést követő első 12 órában történt. Ugyanakkor mindössze a betegek 8,4%-ánál nem állt fenn más betegség

Prognosztikus faktorok	Primer RIF betegek (szám, megoszlás-%)	Szekunder NPT-s beteg megoszlás-%, arány-%)	
Páciensek	2895 (100.0%)	265 (100.0%)	9.2%
Életkor a primer trauma idején			
Átlag ±SD	77.96 ± 8.54	75.51 ± 8.24	
Medián	78	75	
Tartomány (év)	60 - 102	60 - 96	
Nem			
Férfi	716 (24.7%)	61 (23.0%)	8.5%
Nő	2179 (75.3%)	204 (77.0%)	9.4%
Combnyaktörés típusa			
Intracapsularis, nem diszlokált	760 (26.3%)	61 (23.0%)	8.0%
Intracapsularis, diszlokált	2135 (73.7%)	204 (77.0%)	9.6%
A sebészi intervenció évszaka			
Tél	751 (25.9%)	67 (25.3%)	8.9%
Tavaszi	734 (25.4%)	67 (25.3%)	9.1%
Nyár	695 (24.0%)	79 (29.8%)	11.4%
Ősz	715 (24.7%)	52 (19.6%)	7.3%
A sebészi intervenció napja			
Hétköznap	2236 (77.2%)	197 (74.3%)	8.8%
Hétvége	659 (22.8%)	68 (25.7%)	10.3%
Műtétig eltelt idő			
0-6h	849 (29.3%)	69 (26.0%)	8.1%
6-12h	608 (21.0%)	52 (19.6%)	8.6%
12-24h	483 (16.7%)	53 (20.0%)	11.0%
24h+	950 (32.8%)	91 (34.3%)	9.6%
N.A.	5 (0.2%)	0 (0%)	0%
Társbetegségek			
Van	2651 (91.6%)	243 (91.7%)	9.2%
Nincs	244 (8.4%)	22 (8.3%)	9.0%

Táblázat 1: A vizsgált betegpopuláció klinikai jellemzői és a szekunder, NPT ellátás prognosztikai tényezői

A műtétet követő 1. évben 30,9%-os mortalitási rátát találtunk, ami a második évben 9,1%, a harmadik évben 8,9%, a negyedik évben 6,6%, az ötödik évben 5,9%, a hatodik évben 4,9%, a hetedik évben 4,3% és a nyolcadik évben 3,8% volt. A 8 éves követési idő alatt a kumulatív mortalitási ráta összesen 74,5% volt. A pácienseket összesen 10077,8 személy-évig követtük (átlag: $3,48 \pm 3,15$ év/beteg, median: 2,53 év/beteg).

Nem protetikai kezelést kapó betegek

Az utánkövetés 8 éve alatt összesen 265 beteg esetében (a vizsgálatba bevont 2895 fő 9,2%-ánál) alkalmaztak NPT-t. A vizsgált populáció 68,3%-a, azaz 1977 fő elhalálozott és 653 fő (22,5%) élte túl a vizsgálati periódust, további kezelést nem igényelve. A primer műtéti beavatkozás és a definitív NPT közt eltelt idő median értéke 3,5 hónap volt (átlag: 9,2 hónap, SD: 13,4, szórás: 0,1-84). A kiegészítő kezelést igénylő betegek átlag életkora a primer ellátáskor 75,51 év volt (SD: 8,24; medián: 75).

Az NPT-n átesett 265 beteg megoszlása az alábbi mintázatot mutatta: 77% nő, 77% intracapsularis diszlokált törést szenvedett, az esetek 29,8% a nyári hónapokban történt, 74,3% hétköznap és 54,3%-a minimum 12 órás késéssel került ellátásra (1. táblázat).

A definitív, nem protetikai sebészi eljárások közül 4,21%-ban (122 fő) fémkivétel, 1,55%-ban (45 beteg) sebrevízió, 2,59%-ban (75 fő) implantátum csere, 0,73%-ban (21 fő) resectios arthroplastica történt és 0,07%-ban (2 fő) egyéb intervencióra került sor.

Az NPT-n átesett betegek 6,87%-a (199 fő) az első, 1,38% (40 fő) a második, 0,41% (12 fő) a harmadik, 0,28% (8 fő) a negyedik, 0,1% (3 fő) az ötödik, 0,03% (1 fő) a hatodik és 0,07% (2 fő) a hetedik postoperatív évben részesült definitív ellátásban. Ugyanakkor az utánkövetés nyolcadik évében a már egy beteg sem szorult a primer műtétet követő további ellátásra

Az eltérő típusú NPT beavatkozások eloszlási gyakoriságát vizsgálva a hetedik év végéig a fémkivétel folyamatosan csökkenő tendenciát mutatott, míg az implantátumok cseréjére az első két postoperatív évben került sor. A sebrevíziók, resectios arthroplastica-k és az egyéb kategóriába sorolt beavatkozások a primer ellátást követő első évben történtek

Többváltozós Cox regressziós analízis alapján az NPT előfordulásának kockázata évente 0,977-el ($p=0,002$) csökken (2. táblázat). A sérülés és az ellátás közt eltelt időintervallumok összehasonlításakor (első 6 óra ill. 6-12 óra) nem találtunk szignifikáns eltéréseket ($p=0,674$) a műtét elhúzódásának és az NPT incidenciájának vonatkozásában. Ugyanakkor a primer ellátás 12-24 órás kitolódása és a 24 órán túli ellátás szignifikáns NPT rizikó növekedéssel járt 0-6 órához képest (12-24 óra: HR: 1,518, $p=0,023$ valamint >24 óra: HR: 1,372, $p=0,050$).

Évszakok szerinti megoszlás függvényében vizsgálva a primer oszteosztézis és az azt követő reoperációk megoszlását, azt tapasztaltuk, hogy a nyári hónapokhoz képest az ősszel végzett beavatkozások 0,636-szoros rizikócsökkenés ($p=0,012$) eredményeztek. Szintén a nyári hónapokat alapul véve a téli hónapokban 0,794-szeres, míg a tavaszi hónapok alatt 0,808-szoros NPT-rizikó csökkenést mutattunk ki, ami azonban statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0,167$ és $p=0,202$).

Intracapsularis diszlokáció esetén a reoperáció kockázata 1,340-szor ($p=0,037$) magasabb volt, mint intracapsularis, diszlokációval nem járó törés esetén. A további elemzés nem mutatott szignifikáns összefüggést a páciensek nem szerinti eloszlása (nő vagy ffi) ($p=0,718$), a hétköznapi vagy hétvégén végzett primer sebészi intervenció ($p= 0,220$) és a comorbiditások jelenlétét illetően ($p=0,320$)

Megbeszélés

Irodalmi adatok alapján a belső rögzítéssel kezelt combnyaktörések gyógyulására jellemző/gyógyulását kísérő szövődményekről és a prognózisukat befolyásoló tényezőkről részletes adatok állnak rendelkezésre. Kiemelten foglalkoznak az avascularis combfej necrosis-al (avascular femoral neck necrosis: AVN) és a csontvégek egyesülésének zavarával (non-union: NU). Vizsgálatunkban a combnyaktörések oszteosztézis ellátását követően, a primer műtét utáni 8 éves periódusban szükségessé vált NPT nem-sebészi prognosztikus rizikótényezőit elemeztük/értékeljük ki a fellépő szövődmény típusától függetlenül. Mivel ilyen jellegű elemzést (cél és módszertan) az irodalomban eddig csak nagyon korlátozott számban publikáltak, ezért a nemzetközi ill. hazai összevetés relevanciája igen korlátozott érvényű.

Többváltozós Cox regressziós analízis alapján igazoltuk, hogy a 60 év feletti magyar lakosság körében a belső rögzítéssel fixált combnyaktörés után az NPT előfordulási gyakorisága magasabb és szignifikáns korreláció igazolódott az alábbi esetekben: fiatalabb életkor, a nyári hónapokban történt primer műtét, a sérüléstől számított 12 órán túli ellátás és a törés diszlokációja. Ezen változók esetében szignifikáns pozitív korreláció igazolódott.

A 60 év alatti populációban, 2 éves utánkövetés mellett korábbi eredményeink alapján az NPT incidenciája 7,7%-nak bizonyult intracapsularis combnyaktörések csavaros rögzítését követően.²⁵ Jelen adataink rámutattak, hogy az NPT előfordulási gyakorisága az idő előrehaladtával emelkedik. Az NPT incidenciája az első postoperatív évben 7,1%, a műtét utáni két év alatt 8,4%-os, míg a műtét utáni 8 éves periódusban 9,3%-os incidenciával számolhatunk.

A korábbi publikációkban nem találtunk szignifikáns korrelációt az életkor (50 év feletti és alatti populáció) ill. a nem, valamint a további műtétek incidenciája között. A mostani elemzés eredménye azonban azt támasztja alá, hogy az életkor előrehaladtával párhuzamosan csökken az NPT incidenciája. Ezzel ellentétben a jelenlegi tanulmányunkban kimutattuk, hogy az NPT előfordulási gyakorisága az életkorral párhuzamosan csökken. Ez azzal magyarázható, hogy az idős betegek kevésbé hajlandóak hozzájárulni a további műtéti beavatkozáshoz, a műtéti beavatkozás ellenjavallt a betegek betegségei miatt, vagy számos beteg nem él elég hosszú ideig a szövődmények kialakulásához és az NPT szükségességéhez.

Irodalmi áttekintést követően kijelenthetjük, hogy a sérülés és a primer ellátás közt eltelt idő vonatkozásában ill. a törésgyógyulást során fellépő szövődmények (AVN, NU) kialakulásában és az azt követő reoperációk számának vonatkozásában is egymásnak részben ellentmondó eredményeket találtunk. A mi eredményeink alapján a 12 órán túli primer ellátás jár szignifikánsan magasabb NPT kockázattal.

Szintén korlátozott számú irodalmi adat áll rendelkezésre a hétköznapi vagy hétvégén végzett primer műtétek prognosztikus hatásait illetően. Smektala és mtsai eredményei^{36,37} azt bizonyítják, hogy a hétvégén végzett primer műtétek esetén emelkedett a szövődéményráta, melynek hátterében a megnövekedett várakozási idő (ellátásig eltelt idő) és személyzeti kérdések merülnek fel. Hasonló összefüggéseket talált Sebestyén és mtsai is a 60 év alatti populációban, ugyanis szignifikánsan magasabb NPT incidenciával jártak a hétvégi műtétek. Ugyanez a hatás 60 év felett nem igazolódott.

Szintén nem teljesen tisztázott, hogy a fennálló társbetegségek mennyiben befolyásolják a primer ellátást követő műtéti beavatkozások előfordulási gyakoriságát.

Társbetegségek vonatkozásában mi nem találtunk szignifikáns NPT kockázatot a 60 év feletti korosztályban.

A szezonális hatások kiértékelését és a szövődmények kialakulására gyakorolt hatását combnyaktörés utáni osteosynthesis esetén eddig kevesen taglalták. Korábbi vizsgálatunk során egyértelműen igazolódott, hogy a téli hónapokban végzett ostesynthesisek esetében kétszer magasabb az arthroplastica konverziós kockázat. Ezen eredményeink alapján felvetődik a D-vitamin szintjének szezonális ingadozása és a törésgyógyulás közti kapcsolat lehetősége.

Elsőként mutattunk rá arra a tényre, hogy az nyár folyamán végzett primer műtéti ellátás szignifikánsan magasabb NPT kockázattal (30-40%) jár az év más hónapjaihoz képest. Ez alapján felmerül a magasabb átlaghőmérséklet sebgyógyulásra és szeptikus szövődményekre gyakorolt hatása. Ugyanakkor nem szabad megfeledkezni a human erőforrás területén jellemzően nyáron csúcsosodó problémákra/kihívásokra.

AVN és NU kialakulásának kockázatát elsősorban a diszlokációval járó törések vonatkozásában elemzi az irodalom. Az esetek jelentős részében szignifikáns kapcsolat igazolódott a törés diszlokáció és az AVN és NU megjelenése között. A 60 év alatti populációt vizsgálva Sebestyén és mtsai. sem tudott szignifikáns korrelációt igazolni az elmozdulással járó intracapsularis combnyaktörések és az NPT arányát illetően.

A mostani eredményeink azonban azt mutatják, hogy a diszlokáció intra- és az extracapsularis törések esetében egyaránt szignifikánsan magasabb NPT kockázattal társul az elmozdulással nem járó intracapsularis combnyaktörésekhez viszonyítva.

Konklúzió

Eredményeink alapján szeretnénk kihangsúlyozni a sérüléstől számított 12 órán belüli primer sebészi ellátás szükségességét és az azonnali, teljes testsúly-terhelést lehetővé tévő műtéti megoldások fontosságát. Javasoljuk továbbá, hogy a szövődmények előfordulását a szokásos, általánosságban jól ismert kockázati tényezőknél, mint pl. femurfej vérellátási zavarai, trochanter és törésrövidülés, Garden szerinti beosztás, a combnyak posterior romzónája rossz repositio technika, a csavarok nem megfelelő pozicionálása és a korai

redukció és stabilizáció felül a szezonális hatások figyelembevételével is érdemes kielemezni. A magasabb napi átlaghőmérséklet következtében megemelkedett számú sebgyógyulási zavar és szeptikus komplikáció miatt a nyári hónapok alatt fokozott figyelmet kell szentelni a peri- és posztoperatív időszaknak, nem csak az egészségügyi ellátás/személyzet, de a betegek részéről egyaránt.

A nyári időszak, a 12 órán túli ellátás/késlekedés és a törés típusa az időskori combnyaktörések primer sebészi intervencióját követő, protézisbeültetéssel nem járó revíziós műtétek független prediktív faktorai. Tehát egy tervezett hatékony prevenciós stratégia segítségével a csípőtörések primer ellátásának szövődményei csökkenthetők.

HUMAN COMBFEJ HYLAINPORC KALORIMETRIÁS VIZSGÁLATA

Bevezetés

Termikus analitikai módszerek

Az analitikai módszerek közül termikus módszereknek nevezzük azokat a módszereket, amelyek a hő hatására lejátszódó átalakulási folyamatok vizsgálatára alkalmasak, vagyis egy anyag valamely fizikai tulajdonságának változását a hőmérséklet függvényében mérik.

A termikus analitikai módszerek három fő csoportba sorolhatók, amelyek önmagukban vagy kombinálva is alkalmazhatók:

- **DTA és DSC: differenciális termoanalitika és differenciális pásztázó kalorimetria**
- **TGA: termogravimetriás analízis**
- **TMA: termomechanikai analízis.**

A vizsgálatok előzménye és célja

A műtéti kezelésben lassan túlsúlyba kerülő arthroplastikai megoldások cervicocapitalis vagy teljes ízületi protézisek beültetése segítenek elkerülni a combfejelhalás és a törés másodlagos

elmozdulásának nem várt bekövetkezését. Az irodalmi adatokkal megegyező tapasztalataink azt mutatják, hogy a combnyaktörések mielőbbi, lehetőség szerint 12 órán belüli ellátása csökkentheti a mortalitást, és csökkenti a kísérőbetegségek kedvezőtlen hatásait. Nem utolsó sorban hatással van a combfej hyalinporcának strukturájára is.

A sebészi beavatkozás alatt a combfej és proximális nyak eltávolításra kerül, hogy helyet adjanak a beültetendő protézis implantátumnak.

Az eltávolított csont többféle módon felhasználható, lehetséges például ostochondralis allograft kialakítása az ép, korábban nem teherviselő felület porcából, mely a focalis porcvesztéssel járó sérülések ízületi felszínpótló kezelésében lehet hasznos.

A károsodott porcnak nincs meg a természetes gyógyulási hajlama, így a szekunder ostoe arthritis alapja lehet. Ez a sérüléstípus jellemzően a fiatal aktív populációt érinti, és súlyos következményei vannak: élsportból való kiesés, aktivitáscsökkenés, progresszív ízületi kopás, valamint ezek fokozott hatása az életmódra, a pszichoszociális-mentális attitűdre. Ezen esetekben a fájdalommentes funkció visszaadása a legfontosabb orvosi feladat. A sérülés okozta hiány pótlására allo- illetve autograftok használatosak. Autograftot leggyakrabban a térdizület nem teherviselő felszíneiről vesznek a Hangody által leírt mozaikplasztika módszerével. Ez biztonságos és megbízható eljárás az infectio és a szöveti reakciók szempontjából, ugyanakkor jelentősen emeli a donorterületi morbiditást. A szervdonatio kapcsán elérhető allograft kínálat megoldást jelenthet a problémára, de itt az occult, vagy jelenleg még nem ismert infekciók, lassú vírus, prion fertőzések stb. kérdéseinek tisztázása szükséges. Annak ellenére, hogy ismert tény, hogy már alacsony hőmérsékletű tárolásnál +4-6 °C között is megfigyelték 21 nap után a chondrocyták letális károsodását⁶², és tudott dolog a mélyfagyasztás kedvezőtlen hatása a chondrocyták túlélésére, a porcszövet kollagén mátrix strukturájának, és a biomechanikai paramétereinek változása érdekes megfigyeléseket adhat, az esetleges későbbi vivőanyagként-vázként való felhasználhatóság kérdéseiben, különösen a tárolási idő függvényében.

Az elmúlt években különböző kutatók sikeresen használták a kalorimetria módszerét az intraoperatív diagnosztika, a mozgásszervi betegségek súlyosságának besorolásában a különböző gyulladáshoz vagy degeneratív kórképekben. Naumov és szerzőtársai, köztük e

dolgozat szerzője korábban már publikálták eredményeiket, abban a kísérletben a combnyaktörés után 12 órán belül operált betegből származó humán combfej hyalinporc strukturális állapotát vizsgálták meg és hasonlították össze inveterált combnyaktörések műtéti ellátása során eltávolított combfejekről vett hyalinporcminták eredményeivel kalorimetriás analízis során.

A friss- intakt porc DSC görbéi és az inveterált törés után a vérellátás nélkülivé vált femurfej porcmintái között, valamint a töréstől eltelt idő függvényében is szignifikáns különbségek ábrázolódnak. Az avascularis combfejek esetén két különböző hőtartomány mutatkozik. Ami a súlyos porckárosodás, a fehérje denaturáció és a matrixon belüli kalcium lerakódásoknak a jele.

A vizsgálatom célja az volt, hogy analizáljam a – 80 °C fokos mélyfagyasztás hatását a combfej hyalinporcának strukturális állapotára, illetve a tárolás időtartamának hatását a későbbi felhasználhatóságra tekintettel.

Vizsgálataim megtervezésekor a feltételezésem a következő volt: a mélyfagyasztás hatással van a human porcra, a különböző fagyasztási időtartam pedig szerkezeti elváltozásokat okoz, melyek mérhetőek és igazolhatóak a kalorimetria módszerével. Feltételezésem szerint a kalorimetriás vizsgálat során mért eredmények és termogrammok igazolni és követni fogják a porcban lezajlott különböző fokú károsodásokat. Más kutatók korábbi eredményei igazolták, hogy a kalorimetria egy jól alkalmazható és alakítható módszer a humán váz-izom rendszer szövetéiben különböző hatásokra végbemenő termokémiai változások igazolására. A korábbi közlemények emberi porc, intervertebrális discus, ízületi tok és spasticus izom kalorimetriás vizsgálatáról számolnak be. Az irodalmat áttekintve azonban nem találtam közleményt, mely a mélyfagyasztás hatását vizsgálta volna a humán combfej hyalin porcra a kalorimetria módszerével.

Kutatásom során a következő kérdésekre kerestem választ:

- Igazolható-e a különböző időtartamra mélyfagyasztott human combfej-hyalinporc és friss human combfej-hyalinporc kalorimetriás mérési eredményei között értékelhető, reprodukálható különbség.

- Változik-e a mélyfagyasztott human combfej-hyalinporc struktúrája, és ennek következtében a mért kalorimetriás eredmények a fagyasztásban telt idő függvényében
- Meghatározható-e időhatár, amelyet követően kalorimetriával definiálható strukturális változások alakulnak ki a human combfej-hyalinporcban, mely prediktív factor a későbbi felhasználás lehetőségének szempontjából, például az elraktározott porc, mint chondrocyta mentes matrix felhasználásában.

Megbeszélés

A humán combfejről származó hyalinporc mintákat, amik a vizsgálat alapját adták, a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Traumatológiai és Kézsebészeti Klinikán, Garden III.-as és Garden IV.-es típusú intracapsularis combnyaktörést szenvedett, a sérüléstől számított 12 órán belül cevico-capitalis prothesis beültetés műtéti kezelésen átesett betegekből származó anyagok szolgáltatták, melyek úgynevezett „waste material” -ként, kísérleti célból szabadon felhasználhatók. A donorok 65 és 75 év közötti nőbetegek voltak, akiknél a sérülés előtt nem voltak osteoarthritis - coxarthrosisos tüneteik. A hyalinporc mintát a combfej nem teherviselő felszínéről távolítottuk el.

A mintákat frissen, tárolóanyag használata nélkül helyeztük a -80 °C-os tárolóba.

A mélyfagyasztott minták tárolási ideje 0, 1, 3, 6, és 12 hét volt.

A kontroll mérésekre szánt fagyasztás nélküli mintákat az eltávolítás után fiziológiás sóoldatba helyeztük és +4 fokon tárolva 1 órán belül a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Biofizika Intézet DSC laboratóriumába szállítottuk, kalorimetriás vizsgálatok céljából.

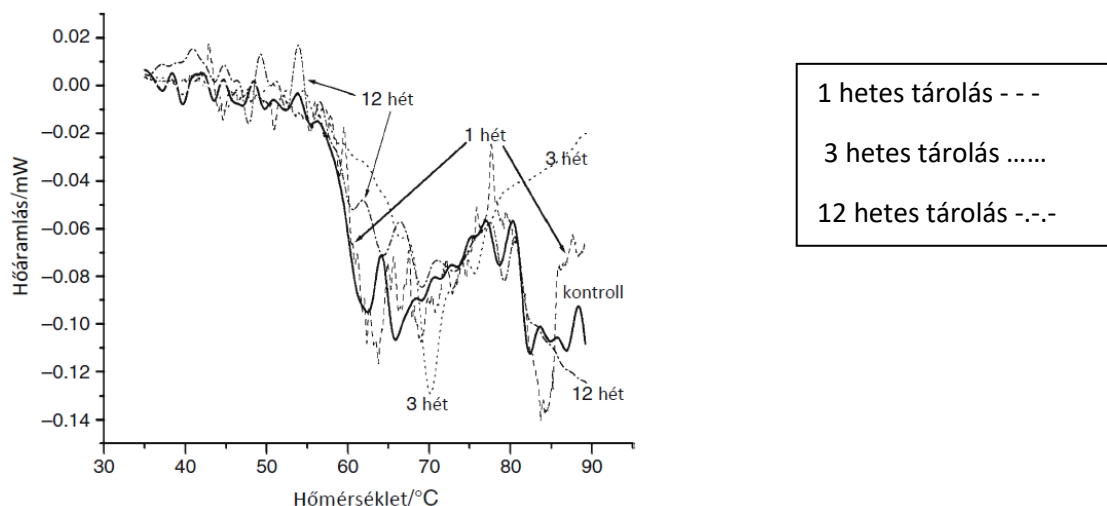
DSC mérések

A minták mérése az eltávolítást követő 6 órán belül elkezdődött, a friss minták, valamint a felolvasztott mintákat a vizsgálatig folyamatosan +4 °C-on tartottuk. A kalorimetriás méréseket standardizált módon, SETARAM Micro DSC-II kaloriméterrel végeztük.

Valamennyi mérés 0 és 100°C közötti tartományban, 0,3 K/perc felfűtési sebességgel történt. Hagyományos, átlagosan 850 μ l bemért térfogatú Hastelloy-mérőcellákat alkalmaztunk. A tipikus nedves minta tömeg a kalorimetriás mérések során 100 – 200 mg között változott. Referenciamintaként steril fiziológiás sóoldatot használtunk. A vizsgált mintát tartalmazó cellát és a referenciamintát tartalmazó cellát equilibráltuk ± 0.1 mg pontossággal, így a hőkapacitás szempontjából egyéb korrekcióra nem volt szükség. A kalorimetriás entalpiát a hőabszorpciós görbe alatti területből számoltuk két-pontos SETARAM csúcs integráló szoftver segítségével. Az adatfeldolgozás ASCII konverzió után az OriginPro 7.5 program segítségével történt.

Eredmények

A DSC-vizsgálatok eredményei egyértelműen különbséget mutatnak a különböző időtartamú tárolási idő elteltével feldolgozott porcminta csoportok között. A különböző csoportok DSC-vizsgálati görbéjének a formája is jelentős különbséget mutatott. Fontos megjegyezni, hogy sem a fagyasztás, sem a tárolási idő nem változott szignifikánsan a DSC görbékben az első 3 hét során, de mind a denaturációs hőmérséklet, mind a termikus entalpia növekedést mutatott a kontroll, frissen összegyűjtött porc mintákhoz képest. Ezért arra a következtetésre juthatunk, hogy a porc eredeti szerkezete még megmarad, a tárolási időtől függetlenül -80 °C-on a mélyfagyasztás korai szakaszában lásd 3. táblázat és 11. ábra



1. ábra Az emberi combfej porcminék hődenaturációs vizsgálata a mélyfagyasztás különböző hossza után. A DSC görbék jelentős szerkezeti változást mutatnak a 3 hetes tárolást követően

A hat hetes mélyfagyasztásban tárolt mintákban a kalorimetriás entalpia és a T_m enyhe csökkenést mutatott a kontrollmintákhoz képest (az adatokat nem mutatjuk be). A 12. héten mind a termikus entalpia, mind az átmeneti (átalakulási) hőmérséklet szignifikáns csökkenést mutatott a kontroll mintákhoz képest [ΔH_{cal} (Jg^{-1}) = 1,60 vs 1,44, T_{m1} (°C) = 61,73 vs 60,85, T_{m2} (°C) = 67,20 vs 64,20, T_{m3} (°C) = 77,98 vs. 69,40)]. Ezek a későbbi adatok a porcállományban kötött víz mennyiségének a csökkenésével és a fagyasztott tárolással kapcsolatos degeneráció következményével magyarázhatók.

Ahogy említettem az elmúlt évtizedekben egyre több publikáció jelent meg a különböző típusú porcszöveti graftokról, párhuzamosan az ezeket felhasználó műtétek szükségességével. Pearsall és munkatársai értékelték a frissen gyűjtött hyalin porc biomechanikai tulajdonságait és extracelluláris mátrix integritását. Az adatok azt mutatják, hogy a porc minták biomechanikai integritását csak 28 órán keresztül lehet megőrizni. Közben az életképes chondrocyták száma jelentősen csökken az idő múlásával. Számos tanulmány kimutatta, hogy a porcok $-80^\circ C$ -os fagyasztásban tartás hossza befolyásolja a porc allograftok életképességét és biomechanikai szempontjait. Azonban ne felejtjük el, hogy a mélyfagyasztás hatásai előnyök is lehetnek a minták csökkenő immungenitása és a fertőző betegségek átvitelének csökkentésében.

Összességében a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on történő mélyfagyasztás hatására észlelt strukturális változások az emberi porcban általában összefüggenek a hosszabb tárolási idővel. Fontos megjegyezni, hogy az alacsonyabb tömegmintáknál nagyobb a zaj a DSC görbéknél (lásd a 11. ábrát). Eredményeink szerint a denaturáció termikus paraméterei a harmadik hétig növekvő hőstabilitást mutatnak, amit a magasabb T_m és kalorimetriás entalpiák jeleznek.

Eközben a hatodik héttől kezdődően a porcszerkezet jelentősen lazább lesz, amit a csökkenő T_m jelez. Ezért a sebészeti ízületi felszínpótló műtéteknél a hat vagy több héten át $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tárolt porc az alkalmazását nem javaslom.

A későbbiekben érdemes megvizsgálni, hogy a fagyasztás technikai paramétereinek, illetve az esetleges tároló anyag, folyadék megválasztásával megőrizhetőek-e az esszenciális strukturális állapotok a porcszövetben. Ezen strukturális állapotok és változások monitorozására a kalorimetria kiváló módszer.

Másrészt a mélyfagyasztott humán felhasználásra váró porcminék minőségi értékelést igényelnek, a beültethetőség kérdéseiben a DSC-vizsgálatok alkalmazása klinikai jelentőséggel bír. A DSC-vizsgálatok klinikai körülmények között történő alkalmazása azonban további vizsgálatokat igényel.

Konklúzió

- A humán femurfej hyalinporc vonatkozásában a DSC vizsgálattal igazolható a különböző minták hőstabilitásának a különbsége. A mérések reprodukálhatók, azonos minták vizsgálata esetén rendkívül kicsi a szórásuk.
- A minták kalorimetriával mért eredményei és a mélyfagyasztás időtartama között szoros korreláció igazolható.
- A vizsgálat igazolta kezdeti feltevésemet, hogy a kalorimetriás eredmények és termogramok igazolni és követni tudják az emberi combfej hyalinporcában a mélyfagyasztás és annak időtartamának függvényében lezajlott különböző fokú szerkezeti károsodásokat.

- Meghatároztuk a porcszövet mély fagyasztásos tárolása utáni felhasználhatóság határértékét, amit 6 hétben állapítottunk meg.
- A kísérleti eredményekből a későbbiekben klinikai következtetéseket is levonhatunk: a fagyasztás technikai paramétereinek, illetve az esetleges tároló anyag, folyadék megválasztásával megőrizhetőek-e az esszenciális strukturális állapotok a porcszövetben. Ezen strukturális állapotok és változások monitorozására a kalorimetria kiváló módszer.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőimnek, Prof. Dr. Lőrinczy Dénes egyetemi tanárnak és Dr. med. habil. Sebestyén Andornak iránymutató és biztató segítségüket, hasznos tanácsaikat, és kifogyhatatlan türelmüket!

Külön köszönettel tartozom a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Traumatológiai és Kézsebészeti Klinika Igazgatójának, Dr. Wiegand Norbert tanár úrnak a kutatásaim megalapozásában és a mindennapi munkám során nyújtott felülmúlhatatlan támogatásáért!

Köszönöm volt kollégámnak, dr. Nőt László Gergely főorvos úrnak, és dr. Juhász Krisztina PhD doktornőnek, akik tapasztalatukkal, segítő hozzájárulásukkal támogatták a tudományos előmeneteletem!

Köszönöm Nyárády József Professzor úrnak azt a példamutatást, amit orvosi és kutatói pályafutása ad számomra, és különösen a makacs biztatását!

Köszönöm a feleségemnek és gyermekeimnek azt a motivációt, ami lehetővé tette e disszertáció elkészítését!

A dolgozathoz köthető közlemények

Összes közlemény és összes idézőik: 38 közlemény 244 idéző 174 független idéző

Hirsch index 7

Dolgozat értékeléséhez első szerzős cikkek impakt faktora: 4.315

Dolgozat alapjait képező publikációk impakt faktora: 19.206

Az értekezéshez köthető közlemények

1. Patczai B, Juhász K, Bűcs G, Nöt LG, Wiegand N, Sebestyén A: Nonoperative predictors for subsequent interventions after intracapsular femoral neck fractures in elderly: A comprehensive analysis of the Hungarian nationwide health insurance database. INJURY 2020; S0020-1383(20)30130-3. doi: 10.1016/j.injury.2020.02.055. PMID: 32067768
IF2019: 2.106
2. Patczai B, Mintál T, Nöt L G, Wiegand N, Lőrinczy D: Effects of deep-freezing and storage time on human femoral cartilage. JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY 127:(2) pp. 1177-1180. (2017) **IF: 2.209**
3. Patczai B, Sebestyén A, Wiegand N, Lőrinczy D: Structural Evaluation of Human Cartilage after Femoral Neck Fracture with Differential Scanning Calorimeter. NOVEL TECHNIQUES IN ARTHRITIS AND BONE RESEARCH 1:(3) Paper 555563. 2 p. (2017)
4. Sebestyén A, Mester S, Vokó Z, Gajdácsi J, Cserháti P, Speer G, Patczai B, Warta V, Bódis J, Horváth Cs, Boncz I: Wintertime surgery increases the risk of conversion to hip arthroplasty after internal fixation of femoral neck fracture. OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL 26:(3) pp. 1109-1117. (2015) **IF: 3.445**
5. Patczai B, Vámhidy L, Mintál T, Horváth Á, Sebestyén A: A D-vitamin jelentősége a baleseti sebészetben – Kiaknázatlan prevenciók lehetőségei. MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 10:(1) p. S34. (2013)
6. Sebestyén A, Gajdácsi J, Vámhidy L, Sándor J, Nyárády J, Börzsei L, Patczai B: Évszakok hatása a csípőprotézis konverziók előfordulására a diszlokált combnyaktörések csavaros osteosynthesisait követően 60 év felett. MAGYAR TRAUMATOLÓGIA ORTOPÉDIA KÉZSEBÉSZET PLASZTIKAI SEBÉSZET 56:(1) pp. 19-29. (2013)
7. Sebestyén A, Gajdácsi J, Lipp S, Kovács L A, Molics B, Patczai B: Csípőtáji törések

- epidemiológiai vizsgálatainak módszertani kérdései. MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 10:(1) p. S38. (2013)
8. Sebestyén A, Gajdácsi J, Molics B, Vámhidy L, Patczai B, Kovács LA, Boncz I: Correlation Between Prognostic Factors and Non Prosthetic Further Fracture Related Treatment After Femoral Neck Fracture Underwent Internal Fixation in Elderly. VALUE IN HEALTH 16:(7) p. A558. (2013) **IF: 2.891**
 9. Naumov I, Wiegand N, Patczai B, Vámhidy L, Lőrinczy D: Differential scanning calorimetric examination of the human hyaline cartilage of the femoral head after femoral neck fracture. JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY 108:(1) pp. 59-65. (2012) **IF: 1.982**
 10. Sebestyén A, Gajdácsi J, Patczai B, Molics B, Varga S, Sándor J, Boncz I: Seasonal periodicity of secondary hip replacement after femoral neck fractures with reduction internal screw fixation aged over 60. VALUE IN HEALTH 15:(7) p. A403. (2012) **IF: 2.191**
 11. Sebestyén A, Gresz M, Patczai B, Mintál T, Varga S, Molics B, Boncz I: Fracture related treatments after primary surgical interventions of hip fracture eight years follow up. VALUE IN HEALTH 14:(7) p. A265. (2011) **IF: 2.191**
 12. Sebestyén A, Sándor J, Patczai B, Gócze K, Kriszbacher I, Mintál T, Boncz I: Evaluation the risk factors of second hip fractures in the elderly. VALUE IN HEALTH 14:(7) pp. A303-A304. (2011) **IF: 2.191**
 13. Sebestyén A, Boncz I, Molics B, Patczai B: Törés gyógyulással kapcsolatos ellátások a combnyaktörések primer ellátását követő 8 évben. MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 8:(4) pp. S73-S74. (2011)
 14. Sebestyén A, Patczai B: Combnyaktörések osteosynthesiseit követő protetikai ellátások non operatív kockázati tényezőinek értékelése 8 év utánkövetéssel 60 év felett. MAGYAR EPIDEMIOLOGIA 8:(4) p. S72. (2011)