

**Szisztémás kötőszöveti betegség miatt
tüdőtranszplantációra kerülő betegek funkcionális
nyelőcső vizsgálata: A gastro-oesophagealis refluxbetegség
és a nyelőcső motilitás hatása a rövidtávú túlélésre**



Doktori (PhD) – értekezés tézisei

Dr. Csucska Máté

-Norton Thoracic Institute, Phoenix, AZ, USA

**-Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Általános – Ér – Plasztikai
Sebészeti Osztály**

Programvezető: Dr. Jancsó Gábor

Program: Klinikai Orvostudományok

Témavezető: Dr. med. habil. Juhász Árpád PhD

**Téma: Keringésspatológiai állapotok vizsgálata kísérletes
modelleken és klinikai beteganyagon**

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvosi Kar, Pécs 2021.

Rövidítések jegyzéke

ACE – angiotenzin converting enzyme/angiotenzin konvertáló enzim
AEM – absent esophageal motility/abszens nyelőcsőtest motilitás
AL - abdominal length/abdominális hossz
BMI – body mass index/testtömegindex
COPD – chronic obstructive pulmonary disease/krónikus obstruktív tüdőbetegség
CTD – connective tissue disease/kötőszöveti betegség
DCI – distal contractility integral/disztális kontraktilitási integrál
DM – dermatomyositis
EGJ – esophagogastric junction/oesophagogastrikus junkció
FEV-1 – first second of forced expiration/erőltetett kilégzés első másodperce
GERD – gastro-esophageal reflux disease/gastro-oesophagealis reflux betegség
HRM – high resolution manometry/nagy felbontású manometria
IEM – ineffective esophageal motility/ineffektív nyelőcsőtest motilitás
ILD – interstitial lung disease/intersticiális tüdőbetegség
IPF – idiopathic pulmonary fibrosis/idiopátiás tüdőfibrózis
IQR – inter-quartile range/inter-quartilis halmaz
IRP – integrated relaxation pressure/integrált relaxációs nyomás
ISHLT – International Society of Heart and Lung Transplantation/Nemzetközi Szív-Tüdő Transzplantációs Társaság
LAS – lung allocation score/tüdő allokációs pontszám
LESP – lower esophageal sphincter pressure/alsó nyelőcső záróizom nyomás
LTx – lung transplantation/tüdőtranszplantáció
MCTD – mixed connective tissue disease/kevert kötőszöveti betegség
OL – overall length/teljes hossz
PAH – pulmonary arterial hypertension/pulmonális artériás hipertenzió
PEM – preserved esophageal motility/megtartott nyelőcsőtest motilitás
PF – pulmonary fibrosis/tüdőfibrózis
PM – polymyositis
RA – rheumatoid arthritis
SLE – szisztémás lupus erythematosus
SS – Sjögren szindróma
SSc – scleroderma
TN - Tennessee
UCTD – unverified connective tissue disease/nem-differenciált kötőszöveti betegség
USA – United States of America/Amerikai Egyesült Államok

1. Bevezetés, célkitűzések

A műtéti technika, a műszerezettség, valamint az intenzív osztályos ellátás fejlődésének következtében az elmúlt évtizedekben jelentősen megnövekedett a tüdőtranszplantációk száma. 2017-ben csak az Egyesült Államokban 2478 tüdő transzplantációt végeztek, melynek több mint 66%-a kétoldali beavatkozás volt [1]. Ez tíz éves távlatban 68.8%-os emelkedést jelent a tüdőtranszplantációk számát illetően (2007-ben 1468 műtét vs. 2017-ben 2478 műtét). A folyamatosan növekvő donor és műtéti szám mellett, a megfelelő recipiens választás továbbra is kritikus jelentőséggel bír. Ezt bizonyítja az az adat, hogy bár 2017-ben 326 beteg vesztette életét amiatt, hogy nem jutott időben megfelelő donor tüdőhöz, a tüdőtranszplantáción átesett betegek rövid távú (1-éves) túlélése 80% felett van az USA-ban [2].

A rövid és hosszú távú post-transzplantációs túlélés tekintetében az áttörést egy, az Egyesült Államokban 2005-ben közölt új Tüdő Allokációs Pontrendszer (Lung Allocation Score – LAS) bevezetése jelentette, mely új alapokra helyezte a korlátozott számú donor tüdők hatékonyabb elosztását. A LAS meghatározásánál 1-100 pontig terjedő skálán komplex algoritmus segítségével értékeli a várólistán jegyzett recipiens jelölteket, figyelembe véve a transzplantáció sürgősségét és a várható előnyöket (pl. transzplantáció nélkül várható túlélés) egyaránt [3]. A LAS bevezetése jelentősen megnövelte a korábban elutasított, tüdőfibrózis (pulmonary fibrosis - PF), pulmonális artériás hipertenzió (pulmonary arterial hypertension - PAH) és az intersticiális tüdőbetegség (interstitial lung disease - ILD) miatt transzplantációra kerülő betegek számát a pre-LAS érában domináló krónikus obstruktív tüdőbetegségben (chronic obstructive pulmonary disease - COPD) szenvedőkkel szemben. Ma a tüdőtranszplantáció leggyakoribb indikációi közé tartozik az idiopáthiás pulmonális fibrózis (idiopathic pulmonary fibrosis - IPF), COPD, PAH, valamint a cisztás fibrózis. A tüdőtranszplantációs indikációk jóval kisebb hányadát teszik ki a ritka betegségek, úgy, mint a

sarcoidosis, lymphangiomyelomatosis, valamint a szisztémás kötőszöveti betegségek (connective tissue disease - CTD) pulmonális szövődményei (ILD, PAH) [1;2].

Az angiotenzin konvertáló enzim gátló gyógyszerek széleskörű elterjedését követően a tüdő manifesztációk (ILD, PH) váltak vezető halálokká a szisztémás CTD-ben szenvedő betegek esetében [4], ugyanakkor a korábban a mortalitás vezető okaiként számon tartott vese-szövődmények száma lényegesen lecsökkent. Az elmúlt években napvilágot látott tanulmányok közel azonos túlélési adatokat mutatnak a kötőszöveti és nem-kötőszöveti betegségek miatt tüdő transzplantáción átesett betegeknél [5;6]. Gyakori társbetegségek jelenléte miatt azonban a CTD-vel tüdőtranszplantációra kerülő betegek az összes transzplantációs szám kevesebb, mint 1%-át teszik ki az Egyesült Államokban [1]. Ezen betegcsoportban a fent említett transzplantációs kivizsgálás különösen komplex folyamat. Intézetünkben a nemzetközi tüdő és szívtranszplantációs társaság (International Society of Heart and Lung Transplantation - ISHLT) ajánlásain [7] felül számos kiegészítő vizsgálatot végeztünk el a co-morbiditások diagnosztizálására CTD-s betegeknél [8]. Az esetlegesen felmerülő társbetegségek közül külön kiemelendő a gasztrointesztinális betegségek csoportja, ezen belül is a nyelőcsőtest csökkent motilitása, valamint a gastro-oesophagealis refluxbetegség, mely kórállapotok jelenléte abszolút transzplantációs kontraindikációt ugyan nem jelent, de bizonyítottan rontja a rövid és hosszú távú túlélést tüdőtranszplantációt követően [9]. Az endoszkópia mellett ezért a nagy felbontású manometria (high resolution manometry - HRM), időzített bárium nyelés röntgen vizsgálat, valamint a 24 órás ambuláns pH-metria is kötelezően elvégzendő minden transzplantációra váró betegnél.

Dolgozatomban ezen gasztrointesztinális kórállapotok jelentőségét vizsgálom a tüdő transzplantációt követő túlélés tekintetében a CTD-s betegeknél, valamint célom felmérni, a nyelőcsőtest funkció és a gastro-oesophagealis refluxbetegség alakulását a műtétet követően.

A dolgozat célkitűzései:

1. A kötőszöveti betegség miatt tüdőtranszplantáción átesett betegek nyelőcső motilitás és 24h pH-metria vizsgálatának bemutatása, eredmények kiértékelése, ezek alapján vizsgálati alcsoportok megalkotása.
2. A kötőszöveti betegség miatt tüdőtranszplantáción átesett betegek rövidtávú túlélésének bemutatása.
 - 2/1. 33 CTD miatt tüdőtranszplantáción átesett beteg 1- és 3-éves túlélésének összehasonlítása a 462 egyéb okból tüdő transzplantáción átesett beteggel Kaplan-Meier analízis segítségével.
 - 2/2. 33 CTD miatt tüdőtranszplantáción átesett beteg 1- és 3-éves túlélésének bemutatására a nyelőcső motilitás függvényében Kaplan-Meier analízis segítségével.
 - 2/3. 33 CTD miatt tüdőtranszplantáción átesett beteg 1- és 3-éves túlélésének bemutatására a gastro-oesophagealis refluxbetegség függvényében Kaplan-Meier analízis segítségével.
3. Nyelőcső motilitás, valamint a refluxbetegség változása tüdő transzplantáció előtt és után Mann-Whitney-U statisztikai teszt segítségével.
4. Az eredmények összefoglalása, konklúziók megalkotása és ajánlások megfogalmazása a tüdőtranszplantációval kapcsolatban CTD-s betegeknél.

2. Kutatási eredmények bemutatása és kiértékelése

2.1 Bevezetés

A „szisztémás kötőszöveti betegségek” definíció egy heterogén betegcsoportot jelent, közös jellemzőjük a kötőszövet egyes elemeinek morfológiai és funkcionális zavara, mely több szervet is érinthet egyidejűleg. Az ACE gátló gyógyszerek megjelenésével ezen betegek vese szövödményei jelentősen csökkenő tendenciát mutatnak, a morbiditás és mortalitás leggyakoribb okai közé ma a pulmonális komplikációk tartoznak [4]. Súlyosabb esetben állapotromlás esetén végstádiumú tüdőbetegség jelentkezhet, emiatt ezen betegek transzplantációs listára kerülhetnek.

Külön kockázatot jelentenek a gasztrointesztinális társbetegségben szenvedő betegek. A nyelőcső dysmotilitás valamint a GERD ismert rizikó faktorai az allograft kilökődésnek, és a transzplantált tüdő károsodásának [10]. Azért, hogy komplexebb képünk legyen a várható rövidtávú túlélésről ezen komplikációkkal összefüggésben, összehasonlítottuk a preoperatív nyelőcső funkcionális vizsgálati eredményeinket betegeink tüdő transzplantáció utáni rövid távú túlélésével.

2.2 Anyag

Minden tüdőtranszplantáción (Lung Transplantation -LTx) átesett betegünk adatait egy jelszó védett, prospektív adatbázisba rögzítjük rutinszerűen. A helyi etikai bizottság jóváhagyása után (Institutional Review Board of St. Joseph Hospital, Phoenix, Arizona, USA) ebből az adatbázisból gyűjtöttem ki a 2012. januárja és 2017. decembere között tüdőtranszplantáción átesett pácienseink adatait. Külön alcsoportban, szeparált adatbázisba gyűjtöttem az alábbi CTD-k miatt transzplantált betegeinket:

A. Tüdő érintettség Szisztémás Sclerosis (sclerodema (SSc)) miatt

B. Tüdő érintettség (ILD és/vagy PAH) nem-SSc típusú CTD miatt

1. Rheumatoid Arthritis (RA)
2. Dermatomyositis (DM) és/vagy Polymyositis (PM)
3. Sjögren Szindróma (SS)
4. Szisztémás Lupus Erythematosus (SLE)
5. Kevert Kötőszöveti Betegség (mixed connective tissue disease – MCTD)
6. Nem Differenciált Kollagenózis (Unverified connective tissue disease – UCTD)

Azon betegeket, akik ismételt (redo-) transzplantáción estek át, vizsgálatunkból kizártam. Demográfiai és antropometriai adatokat (életkor, nem, testtömegindex (body mass index – BMI)), LAS pontszámot, valamint mint pre- és post-LTx funkcionális nyelőcső vizsgálati eredményeket (HRM, ambuláns pH mérés, bárium nyelés vizsgálat) kigyűjtöttem, és újra analizáltam. A rövid távú túlélési adatokat (1- és 3-éves túlélés) szintén gyűjtöttem.

2.3 Módszer

2.3.1 A tüdőtranszplantációs protokoll és anyaggyűjtés.

Ezen protokollok tekintetében intézetünk a nemzetközi ajánlásokat maradéktalanul követte [7]. Összefoglalva, minden tüdőtranszplantáción átesett páciens nyelőcsőmotilitástól függetlenül standardizált immunszuppressziós kezelésben részesült. Metilprednizolont tartalmazó indukciós terápiát alkalmaztunk a tüdő allograft perfúzióját megelőzően interleukin-2 receptor antagonissal (pl. basiliximab) vagy anti-CD20 monoklonális antitesttel

(pl. rituximab) kiegészítve, intravénás immunglobulinnal kombinációban. Transzplantációt követően fenntartó immunszuppressziós terápia hármas kombinációban került alkalmazásra, mely szteroid kezelést, micofenolát mofetilt, és tacrolimust tartalmazott. Kétlumenű gastrojejunális tubust vezettünk le minden olyan tüdőtranszplantált betegünknek, akinél a transzplantáció időpontjában a manometriás vizsgálat alapján súlyos nyelőcső motilitási zavar merült fel. Per-os táplálást az első tápcsatornai kivizsgálásig ezen betegeknél általában felfüggesztettük. Korai (transzplantációt követő 3 hónapon belüli) post-LTx funkcionális nyelőcső tesztek végeztünk minden CTD-s betegnél. Standardizált módon, légzésfunkciós vizsgálatot végeztünk spirometria segítségével 2-3 hetente az első 6 hónapban, majd havonta ezt követően 2 évig. Amennyiben a beteg általános állapota romlott, további pulmonális vizsgálatokat rendeltünk el.

2.3.2 Nagy felbontású manometria (HRM) és a nyelőcső motilitás vizsgálata transzplantáció előtt és után

Nagy felbontású manometriás vizsgálatot 36 csatornás katéterrel végeztünk, szilárd halmazállapotú, fém transzdúcerek alkalmazásával. A nyers adatokat újra elemeztem a ManoView ESO szoftver 3.3 verziójának segítségével (Given Imaging Yok., Israel).

Az oesophagogastrikus junctiont (EGJ) az alábbi HRM paraméterekkel jellemeztük: alsó nyelőcső szfinkter nyomás (LESP), integrált relaxációs nyomás (IRP), teljes LES hossz (OL) abdominális LES hossz (AL). A nyelőcsőtest motilitás vizsgálatát tíz nyelés vizsgálata alapján határoztuk meg, melyek során a beteg 5ml vizet nyelt le a nyelőcsőbe helyezett katéter mellett. A jelenleg érvényben lévő, manometriás diagnózis alapját képező nemzetközi ajánlás, a Chicago Classification 3.0 [11] alkalmazása mellett a betegeket az alábbi csoportokba osztottuk:

1. Hiányzó nyelőcsőtest motilitás (Absent esophageal motility - **AEM**):
Normál IRP (<15 Hgmm), 100%-ban hiányzó perisztaltikus hullám (disztális kontrakciós integrál (DCI) minden nyelés esetében $100 \text{ Hgmm} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^2$ alatt van)
2. Ineffektív nyelőcsőtest motilitás (Ineffective esophageal motility - **IEM**):
Normál IRP (<15 Hgmm), több mint 50%-ban ineffektív perisztaltikus hullám (DCI utalhat hiányzó ($100 \text{ Hgmm} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^2$) vagy gyenge ($450 \text{ Hgmm} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^2$) alatti perisztaltikus hullámra ezen nyeléseknél), de legalább egy nyelés kontrakciós ereje normális
3. Megtartott nyelőcső motilitás (Preserved esophageal motility - **PEM**): mely lehet
 - a, Normális nyelőcsőtest motilitás: Normál IRP (≤ 15 Hgmm), nem teljesítve egyetlen fenti kritériumot sem
 - b, Hyperkontraktilis nyelőcsőtest motilitás: Normál IRP, legalább 2 nyeléssel, ahol a DCI $8000 \text{ Hgmm} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^2$ értéknél magasabb.

A rossz minőségű vizsgálatokat kizártam az elemzések későbbi fázisaiból. Rossz minőségűnek tekinthető egy vizsgálat, ha a katéter nem megfelelően van pozicionálva, például gasztrikus terület nem ábrázolódik, a beteg a vizsgálatot nem tolerálta és emiatt a megfelelő számú (minimum 10 darab) nyelést regisztrálni nem tudtunk vagy a nyelés mintázatokat műtermék (köhögés, stb.) torzítja.

2.3.3 24-órás nyelőcső pH monitorozás a transzplantáció előtt és után

Kétcsatornás, ambuláns, 24 órás nyelőcső pH monitorozást végeztünk a HRM időpontjában. 14.72 feletti DeMeester score, vagy 4,2% feletti teljes savas expozíciós idő igazolta a patológiás refluxbetegség jelenlétét. Az 5 perc feletti reflux epizódok számát, a proximális epizódok számát, valamint a leghosszabb refluxepizód időtartamát szintén rögzítettük.

2.3.4 Adatok feldolgozása és statisztikai analízis

Minden kigyűjtött adat egy REDCap (Vanderbilt University, Nashville, TN, USA) adatbázisban került rögzítve specifikusan ehhez a vizsgálathoz tervezetten. Statisztikai teszteket SPSS 22.0.0.0 (IMB SPSS Statistics, Armonk, New York, USA) szoftver segítségével végeztem. A demográfias adatokat medián és interquartilis range (IQR) segítségével jellemeztem, tekintettel a kis mintaszámra. McNemar's tesztet végeztem a kategorikus változók összehasonlítására, míg Wilcoxon signed-rank tesztet a numerikus változók összehasonlítására (pre- és post-LTx). A tüdőtranszplantációt követő 1- és 3 éves túlélés meghatározására Kaplan-Meier túlélési analízist végeztem log-rank tesztel kiegészítve. A hiányzó nyelőcsőmotilitás hatásának pontosabb meghatározására becsült valószínűség szerinti párosítást végeztem (1:4) a CTD-vel diagnosztizált AEM csoport, valamint ehhez párosított reprezentatív non-CTD populáció között.

2.4 Eredmények bemutatása

2.4.1 Demográfiai adatok, a kohorsz ismertetése

Összesen 495 beteg esett át kétoldali LTx-n intézetünkben a vizsgálat időtartama alatt. Ezek közül 33 (6.7%) betegnél diagnosztizáltak szisztémás CTD-t. Ez a 33 beteg képezte a végső vizsgálati csoportot. A medián életkor a transzplantáció időpontjában 62 év (IQR; 55.0-67.0 év) volt, 24/33 beteg (72.7%) volt nőnemű, és a medián testtömeg index (body mass index -BMI) 24.7 kg/m² (IQR; 20.9-30.2 kg/m²) volt. A CTD-k megoszlása a vizsgált betegpopulációban az **1. táblázatban** látható.

1. táblázat. 33 szisztémás kötőszöveti betegséggel diagnosztizált beteg, akik tüdőtranszplantáción estek át 2012 januárja és 2017 decembere között intézetünkben.

Szisztémás Kötőszöveti Betegség	N (%)
Tüdő érintettség szisztémás sclerosis (ILD és/vagy PAH) miatt	14
Tüdő érintettség (ILD és/vagy PAH) nem-SSc típusú CTD miatt	19
Rheumatoid arthritis (ILD és/vagy PAH)	13/19 (68.4)
Dermatomyositis/polymyositis (ILD és/vagy PAH)	3/19 (15.8)
Szisztémás lupus erythematosus (ILD és/vagy PAH)	2/19 (10.5)
MCTD (ILD és/vagy PAH)	1/19 (5.3)

Rövidítések: SSc, szisztémás scleroderma; ILD, interstitialis tüdő betegség; PAH, pulmonális artériás

hypertenzió; CTD, kötőszöveti betegség; MCTD, kevert kötőszöveti betegség

A nyelőcső funkcionális vizsgálatokat medián 2 hónappal (IQR; 1-6 hónap) a műtét előtt végeztük el. Az intraoperatív ischaemiás idő 258 (224.5-283.5) perc volt.

2.4.2 Légzőrendszeri vizsgálatok transzplantációt követően

Akut kilökődési reakció a postoperatív időszakban 6 páciens esetében volt detektálható (4 beteg a PEM csoportban, 2 beteg az IEM csoportban). 2 betegnél észleltünk obliteratív bronchiolitist (BOS) a LTx utáni 6 hónapban (1 beteg SSc-vel az AEM csoportban és egy beteg RA-el a PEM csoportban).

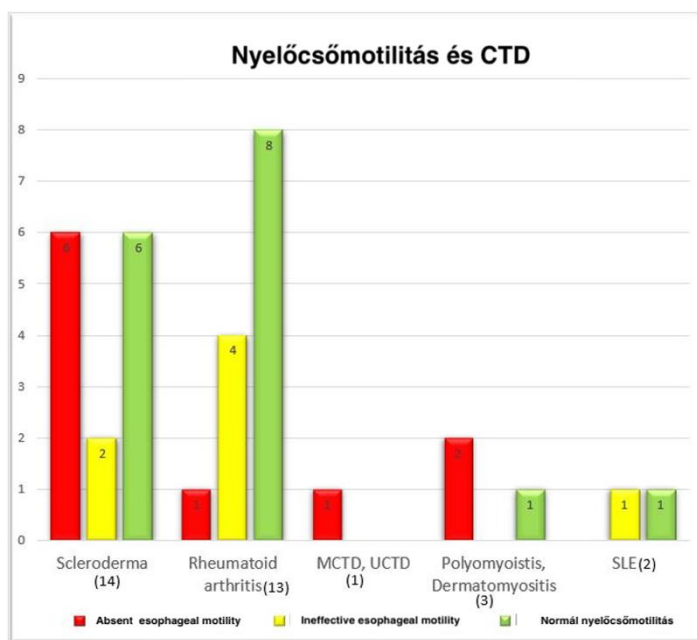
2.4.3 Lung allocation score (LAS)

A medián LAS a CTD csoportban 39.89 (38.0-49.5) volt. A PEM csoportban 38.7 (37.1-45.9) az IEM csoportban 38.7 (36.5-44.1) közel azonos pontszám volt megfigyelhető, az AEM csoport medián pontszáma 43.9 (39.6-52.3) magasabb volt, a csoportok közötti különbség azonban nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0.63$).

2.4.4 Nyelőcsőmotilitás változásai tüdő transzplantáció előtt és után

Pre-LTx nyelőcső motilitási adatok az **1. ábrán** láthatóak.

1. ábra: Pre-transzplantációs nyelőcsőmotilitás megoszlása a különböző kötőszöveti betegségek esetén



Forrás: Csucska M, Razia D, Masuda T, Omar A, Giulini L, Smith MA, Walia R, Bremner RM, Mittal SK. Bilateral Lung Transplant for a Connective Tissue Disorder: Esophageal Motility and 3-year Survival. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Jun 15:S1043-0679(21)00285-9.

Mind a 33 beteg átesett preoperatív HRM vizsgálaton. 10 betegnél (30.3%) detektáltunk hiányzó nyelőcső motilitást, 7 betegnél (21.2%) ineffektív nyelőcső motilitást, és 16 betegnél (48.5%) mértünk megtartott nyelőcsőtest funkciót. Egy beteg eredménye a PEM csoportban a manometriás vizsgálat alapján megfelelt III. típusú achalásiának, azonban a párhuzamosan elvégzett gastro-duodenoszkópia és báriumnyelés vizsgálat nem mutatott LES diszfunkciót, valamint a beteg is panaszmentes volt ezirányban, ezért a beteget a PEM csoportba integráltuk.

Post-LTx HRM vizsgálat 29 beteg esetében volt megfelelően dokumentálva (87.9%). Az AEM csoportban 8/10 (80%) volt elérhető a pre- és a post-LTx HRM az analíziskor. Minden beteg esetében a pre-LTx mért, teljesen hiányzó nyelőcsőtest funkció permanensnek bizonyult a transzplantáció után (100%). Az IEM csoportban 6/7 (85.7%) esett át post-LTx HRM vizsgálaton. Ebből 5 beteg (83.3%) mutatott jelentős javulást a nyelőcső motilitás terén, a DCI a normál tartományba emelkedett, 1 beteg esetében azonban megmaradt az ineffektív nyelőcsőtest funkció (16.7%). A PEM csoport 16 betege közül 15-nél volt fellelhető a post-

operatív vizsgálat eredménye (93.8%), ezek közül 14 beteg (93.3%) normális nyelőcsőtest funkcióval jelentkezett, míg 1 betegnél gyengült (ineffektív) nyelőcsőtest funkciót mértünk (6.7%).

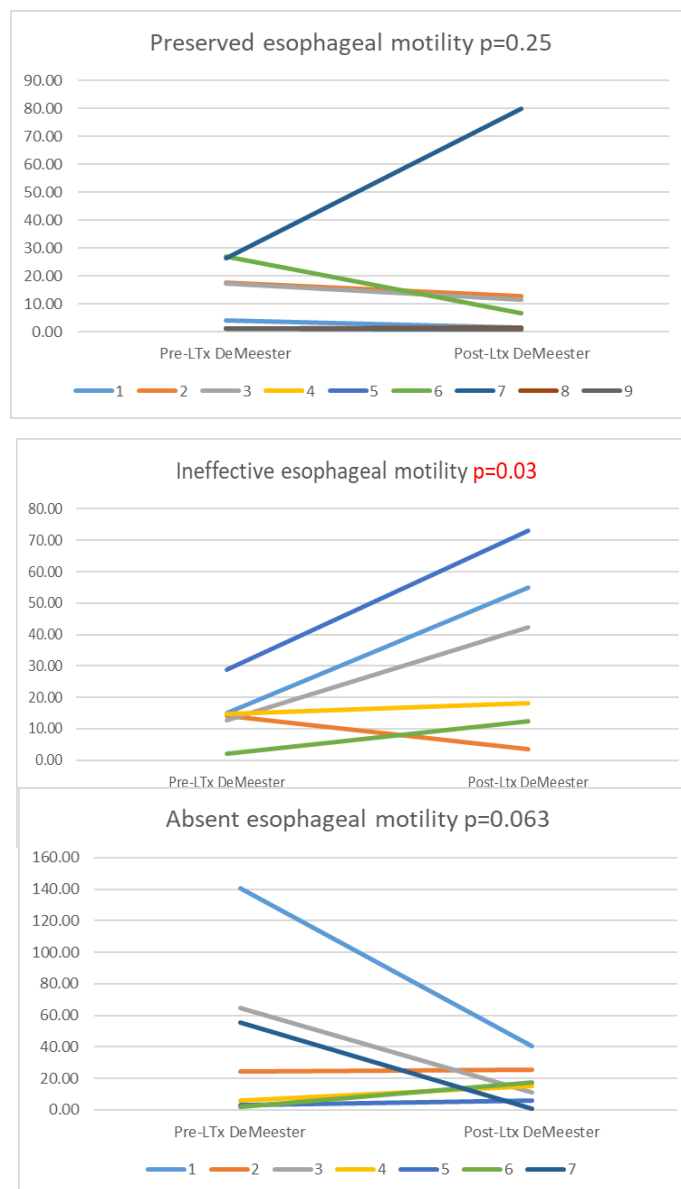
2.4.5 Alsó nyelőcső sphincter funkciója

Összesen 10/33 beteg (30.3%) esetében detektáltunk manometriás hiatus herniát transzplantáció előtt, 6/29 betegnél (20.7%) transzplantáció után, ez szignifikáns csökkenést jelent ($p=0.05$). A LES nyomás (24.6 vs. 38 mmHg; $p=0.18$), valamint az abdominális LES hossz (2.5 vs. 2.2 cm; $p=0.7$) esetében azonban nem mértünk szignifikáns különbséget transzplantáció előtt és után.

2.4.6 24 órás ambuláns pH metria

A 33 CTD-vel diagnosztizált betegből 30 (90.9%) esetben találtunk kielégítő pre-transzplantációs dokumentációt, és 27 (81.8%) esetben post-transzplantációs adatokat a 24 órás ambuláns pH mérésekkel kapcsolatban. 14/30 beteg (46.7%) esetében mértünk abnormális DeMeester score-t pre-LTx. Bizonyos különbségeket megfigyeltünk a csoportok között. A medián proximális savas epizódok száma az AEM csoportban 4 (IQR, 0-7) az IEM csoportban 1 (0-7), és a PEM csoportban 0 (0-1) volt. A medián DeMeester score pre-LTx a legmagasabb az AEM csoportban volt 30.7 (IQR, 5.1-74.4), az IEM csoportban 14.2 (IQR, 4.6-15.0), és a PEM csoport 6.4 (IQR 1.3-18.3) pontot mutatott. Ezek a különbségek nem bizonyultak szignifikánsnak ($p=0.16$). 13/27 beteg esetében (48.1%) mértünk patológiás refluxot transzplantáció

2. ábra: Nyelőcsőmotilitás és DeMeester score kapcsolata a tüdőtranszplantáció kapcsán



után. 24/33 beteg esetében (66.7%) állt rendelkezésre mind a pre mind a post-LTx pH vizsgálat eredménye. A 2. ábra mutatja a DeMeester score alakulását az egyes csoportokon belül. A betegek az AEM és a PEM csoportba sorolt betegek nem mutattak szignifikáns változást, az IEM csoport értékei a refluxbetegségek tekintetében a szignifikánsan emelkedtek ($p=0.03$)

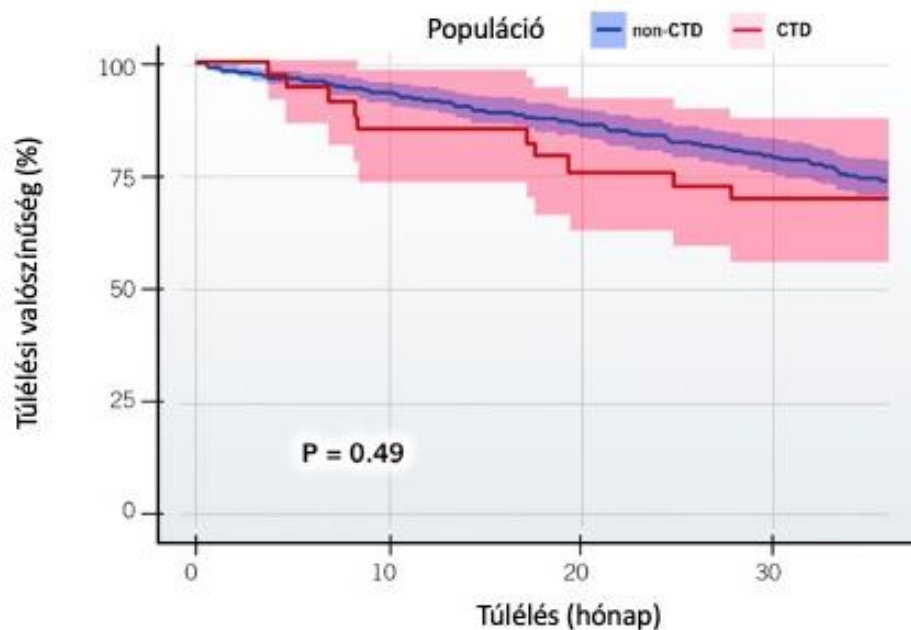
2.4.7 Oesophago-gastro-duodenoscopy

Minden transzplantációra váró betegnél elvégeztük a felső endoszkópos vizsgálatot. Endoszkópos hiatus herniát (I-es típusú 2 cm-t meghaladó rekeszsérv) 1/16 betegnél (6.25%) diagnosztizáltunk a PEM, 1/7 betegnél (14.3%) az IEM, és 3/10 betegnél (30%) az AEM csoportban. A Barrett oesophagus szintén nem volt gyakori megfigyelés: az AEM csoportban 1/10 (10%), a PEM csoportban 3/16 (18.75%) esetben detektáltunk ilyen elváltozást. Két beteg esetében regisztráltunk Los Angeles Grade A oesophagitist, súlyosabb fokú gyulladást nem láttunk a betegpopulációnkban.

2.4.8 A túlélési adatok bemutatása

Az 1-éves túlélés tekintetében a Kaplan-Meier analízis az összes tüdőtranszplantáción átesett beteg esetében 91.1%-os (451/495) eredményt mutatott. A CTD-vel nem diagnosztizált betegek túlélése 91.8% (424/462 beteg) és 73.4% (339/462) volt 1- illetve 3-évet követően. A CTD csoportban megegyező időintervallumokban a túlélés 81.8% (27/33 beteg) illetve 66.7% (22/33 beteg) volt. Az összesített átlagos túlélés 67.7 hónap volt a CTD, illetve 60.3 hónap volt a non-CTD csoportban. A túlélési adatok 1 és 3 éves távlatban is alacsonyabbnak bizonyultak a kötőszöveti betegség miatt transzplantált betegek esetében, a különbség azonban nem bizonyult szignifikánsnak ($p=0.2$ az 1-éves és $p=0.5$ a 3-éves túlélés esetében) **3. ábra**

3. ábra: Túlélési adatok összehasonlítása a kötőszöveti betegség miatt tüdőtranszplantáción átesett betegek (CTD) vs. az egyéb okból tüdőtranszplantáción átesett betegekkel (Non - CTD).



Forrás: Csucska M, Razia D, Masuda T, Omar A, Giulini L, Smith MA, Walia R, Bremner RM, Mittal SK. Bilateral Lung Transplant for a Connective Tissue Disorder: Esophageal Motility and 3-year Survival. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Jun 15:S1043-0679(21)00285-9.

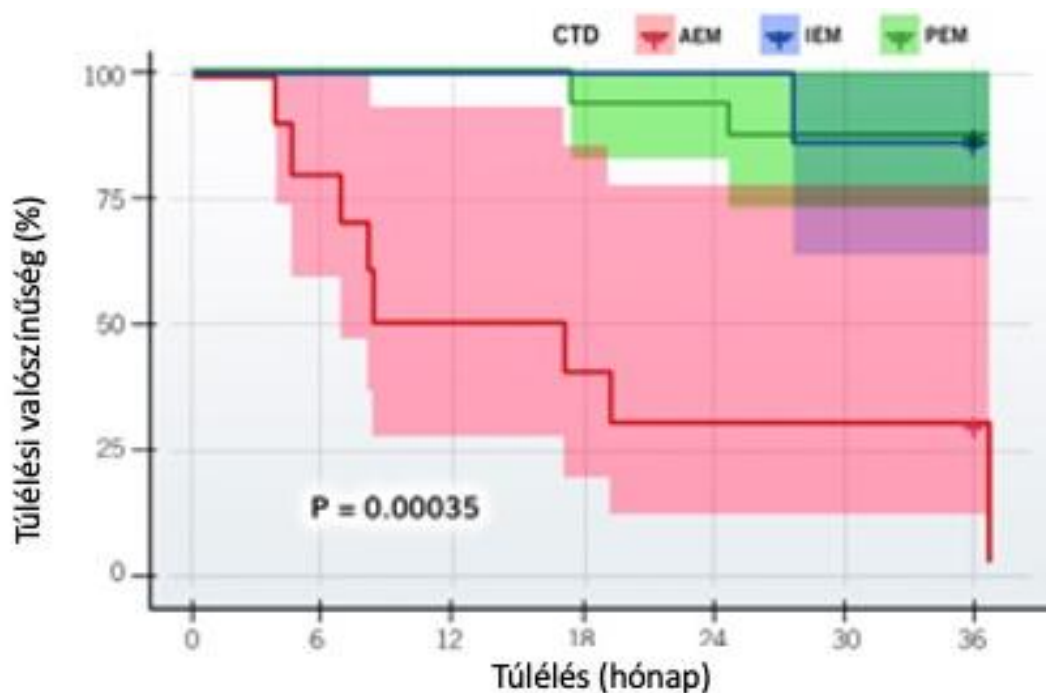
A motilitás tekintetében a túlélés a következő képpen alakult a CTD csoportban. Az 1-éves túlélés vizsgálatakor a betegek a PEM csoportban 94,7 %-os (15/16) és IEM csoportban 100%-os (7/7) túlélést mutattak, ami hasonló a nem CTD miatt transzplantált betegek túlélési eredményeivel. Az AEM csoport betegeinél azonban 50%-os 1-éves túlélést mértünk (5/10). A különbségek szignifikánsnak bizonyultak ($p=0.001$). A 3-éves túlélés esetében a PEM csoportban 87.5% (14/16), az IEM csoportban 85.7% (6/7) volt, az AEM csoportban a betegek szignifikánsan kisebb hányada, mindössze 20%-a (2/10) volt életben 3-év után ($p<0.001$). Az összesített túlélés is szignifikánsan alacsonyabb volt az AEM csoportban (21.7 hónap) mint a PEM (68.5 hónap) és az IEM csoportban (83.1 hónap), $p<0.001$. **4. ábra.**

A halál oka az AEM csoportban 1-éven belül leggyakrabban krónikus allograft diszfunkció volt ($n=4$), valamint 1 esetben nem sikerült információt nyernünk ($n=1$ otthonában halt meg). A további két haleset 3-éven belül antitest mediált reakció miatt következett be,

valamint egy esetben aorta disszekciót követő veseelégtelenség miatt történt. A halálok a PEM csoportban metasztatizáló daganat (n=1) valamint ismeretlen ok miatt történt (n=1). Az IEM csoportban ischaemiás stroke ált az egyetlen haláleset hátterében (n=1).

Krónikus allograft diszfunkció mentes túlélés esélye szignifikánsan alacsonyabb volt az AEM csoportban, mint a PEM és IEM csoportban (40% vs. 56.3% illetve 71.3% p=0.013).

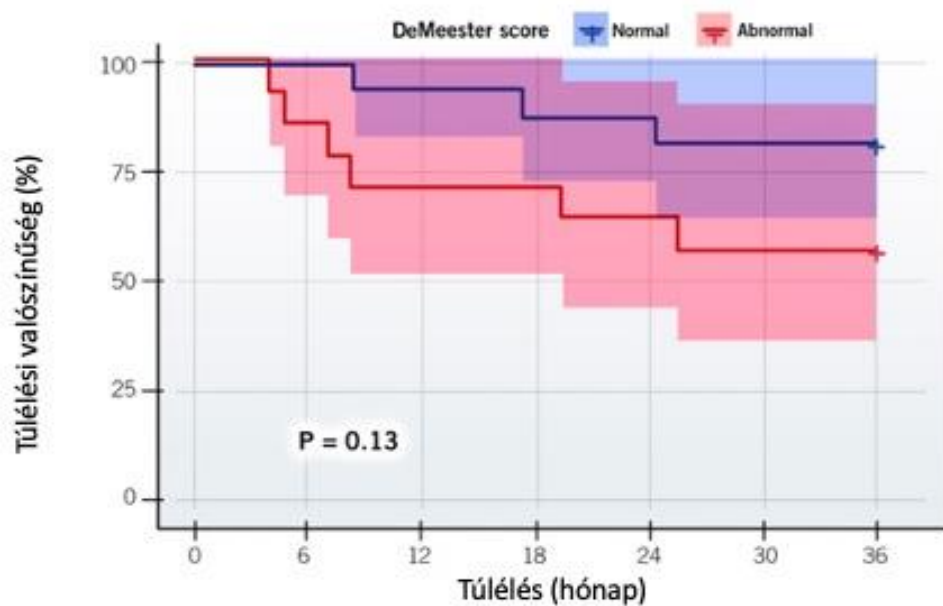
4. ábra: Túlélési adatok tüdőtranszplantációt követően a nyelőcsőmotilitás függvényében



Forrás: Csucska M, Razia D, Masuda T, Omar A, Giulini L, Smith MA, Walia R, Bremner RM, Mittal SK. Bilateral Lung Transplant for a Connective Tissue Disorder: Esophageal Motility and 3-year Survival. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2021 Jun 15:S1043-0679(21)00285-9.

A refluxbetegség tekintetében a pre-LTx abnormális DeMeester score-t mutató betegek 1-éves túlélése 71.4%-os (10/14 beteg), 3-éves túlélése 57.1%-os (8/14) volt, mely elmarad a normális DeMeester score-t mutató betegektől (87.5%-os 1-éves, 81.3%-os 3-éves túlélés), de a különbség nem volt szignifikáns (p=0.09, p=0.13) **5. ábra.**

5. ábra: Kötőszöveti betegség miatt tüdőtranszplantáción átesett betegek túlélése a patológiás refluxbetegség függvényében



Forrás: Csucska M, Razia D, Masuda T, Omar A, Giulini L, Smith MA, Walia R, Bremner RM, Mittal SK. Bilateral Lung Transplant for a Connective Tissue Disorder: Esophageal Motility and 3-year Survival. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2021 Jun 15:S1043-0679(21)00285-9.

Vizsgáltuk a túlélést a lung allocation score függvényében is. Minden beteghez a CTD csoportban pre-transzplant AEM-el diagnosztizálva egy becsült valószínűség szerinti csoportot (1:4) párosítottunk a CTD kohorsz betegeiből. Nem volt különbség a LAS alapján a 2 alcsoport között ($p=0.999$) 2. táblázat.

A tüdőtranszplantáció recipienseinek túlélése a CTD csoportban AEM-el szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult 1- és 3-éves távlatban egyaránt, mint a párosított CTD kohorszban (CTD-AEM: 50% és 20%, Non-CTD: 92.5% és 65%, $p=0.001$ és $p=0.012$). Az átlagos túlélés a CTD csoportban AEM-el 21.7 hónap míg a párosított non-CTD csoportban 67.9 hónap volt.

2. táblázat. Alap karakterisztikai sajátosságok becsült valószínűség szerinti párosítás alcsoportjaiban

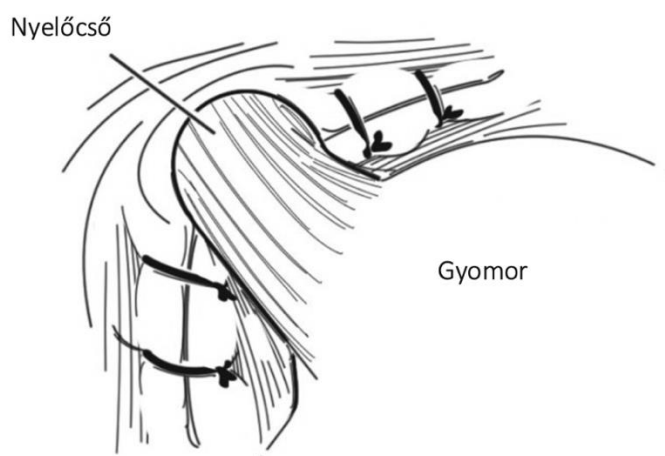
Változók	Alcsoportok		Standardizált	p érték
	CTD és AEM	Non-CTD	átlagos különbség	
LAS	43.5 ± 6.1	43.5 ± 6.1	0.00055	0.999

Rövidítések; CTD, kötőszöveti betegség; AEM, absent esophageal motility; LAS, lung allocation score

2.4.5 Anti-reflux műtétek a betegpopulációban

A CTD-s betegek közül 4/33 (12%) esetén végeztünk anti-reflux műtéten a transzplantációt követő 3 hónapban, 2/16 (12.5%) beteg a PEM csoportban Toupet szerinti laparoszkópos anti-reflux plasztikán, 2 (20%) beteg az AEM csoportban laparoszkópos Roux-Y bypass műtéten esett át. Minden esetben rekonstruáltuk a hiatus oesophageit a tradicionális antero-posterior irányú zárás mellett a transzverz átmérőnek megfelelő öltésekkel is (**6. ábra**). A műtéteket követő rövid (30 napos) posztoperatív időszakban komplikációt nem regisztráltunk.

6. ábra. A módosított rekeszi rekonstrukció sematikus ábrája



Forrás: Csucska M, Sumeet K M, Kovács B, Kremzer T, Ozorai L, Lóderer Z, Juhász Á. Tapasztalataink a rekeszsérvek laparoszkópos sebészetével [Our experience with the laparoscopic surgery of hiatal hernias]. Orv Hetil. 2021 May 9;162(19):754-759.

3. Összefoglalás, konklúzió

A szisztémás kötőszöveti betegségben szenvedők súlyos, többszervet érintő diszfunkcióktól szenvednek, melyek a tüdőt és a gastrointesztinális rendszert egyaránt érinthetik. A tüdő funkció progresszív csökkenése indikációja lehet a tüdő transzplantációnak egyes CTD-s betegeknél. A Nemzetközi Szív és Tüdőtranszplantációs Társaság ajánlásai hangsúlyozzák, hogy a gastrointesztinális komplikációk egyidejű jelenléte jelentősen ronthatja a post-transzplantációs túlélést. Tanulmányomban prezentáltam eredményeinket a tüdőtranszplantációt követően, különös tekintettel a túlélés és a nyelőcsőmotilitási zavarok, valamint a patológiás refluxbetegség kapcsolatára.

Intézetünk az elmúlt években az Egyesült Államok legfoglalkoztatottabb intézete a tüdőtranszplantáció vonatkozásában, a CTD-ben szenvedő betegek transzplantációs aránya jóval magasabb az országos átlagnál (0.7 vs. 6.7%). Bár a tanulmány egyik korlátja a kis esetszámú beteg kohorsz, biztonsággal kijelenthető, hogy a dolgozat megírásakor egy centrumhoz köthető hasonló méretű beteganyag kifejezetten ritka az irodalomban.

Stevens 1964-ben [12] majd Gasper 2007-ben [13] bemutatta, hogy a nyelőcső diszmotilitás gyakori a CTD-s betegeknél, scleroderma és nem-scleroderma típusú betegségeknél egyaránt. Lock 1998-ban [14] szignifikás összefüggést talált a nyelőcsődiszmotilitás és a csökkent tüdőkapacitás között sclerodermás betegeknél.

Masuda és tsai. [15] tanulmányukban leírták, hogy a nyelőcső motilitási zavarai gyakoriak a tüdőtranszplantált betegek esetében, de a súlyosság tekintetében különbségek mutatkoznak az obstruktív és restriktív tüdőbetegek között. Vizsgálatuk során a nyelőcső perisztaltzis javuló tendenciát mutatott LTx után, melyet a pulmonális fiziológia javulásának tulajdonítottak.

Az eredményeink alapján kijelenthető, hogy még az ineffektív, de akár minimális aktivitást mutató nyelőcsőfunkció is javulhat tüdő transzplantációt követően CTD-s betegeknél. Az abszens nyelőcsőmotilitás esetében azonban a perisztaltikus vigor változatlan marad. Azt gondolom, hogy ezen betegek esetében nem csupán a végstádiumú tüdőbetegség pulmonális élettani változásai, hanem a CTD maga is okozhat funkcióvesztést. Ezen betegeknél továbbá a CTD hatás domináns, a tüdőfunkció LTx-el történő helyreállítása nem jelent változást a nyelőcsőfunkció vonatkozásában. Az ineffektivitást nyelőcsőmotilitás, mely nem teljesen aperisztaltikus, lehet pulmonális elváltozás következménye, és helyreállhat transzplantációt követően, ahogy azt betegeinknél megfigyelhettük.

A nyelőcsőfunkció javulása különösen fontos gastro-oesophagealis refluxbetegségben szenvedő betegek esetében. Young és tsai. [16] kimutatták, hogy a pathológiás reflux magasabb arányban fordul elő tüdőtranszplantáció után, mint előtte. Tanulmányunk ezzel összhangban szintén a refluxbetegség gyakoriságának minimális emelkedését mutatta (46% pre-LTx vs. 48% post-LTx. A refluxbetegség gyakori előfordulása tüdő transzplantáció előtt (46%) hasonló más tanulmányokban leírtakkal.

Khan és tsai. [17] leközölték, hogy a sclerodermás betegek 1-éves túlélése 59-93.4% között változik centrumok között, de nem vizsgálták a nyelőcső aperisztaltizist a meta-analysis során. Pradere és tsai. [6] túlélés tekintetében az európai betegcsoportoknál az egyéb okból transzplantált betegekhez hasonló eredményeket mértek sclerodermás pácienseiknél. A mi eredményeink némileg ellent mondanak ennek, az 1-éves túlélés alacsonyabbnak bizonyult (81.8% vs. 91.8%) bár a különbség nem volt szignifikáns $p=0.2$. Amikor a betegeket kategorizáltuk nyelőcsőmotilitás szerint, nyilvánvalóvá vált, hogy a pre-transzplant ineffektív és normál motilitást mutató betegek túlélési eredményei kiemelkedőnek mondhatók (1-éves túlélés 94.7 és 100%, 3-éves túlélés 87.5% és 85.7%) míg az abszens nyelőcsőperisztaltizis-os betegek 1-éves túlélése mindössze 50%-os, 3-éves túlélése 20%-os volt ($p<0.001$ és $p<0.001$).

Mivel a kohorsz jelentős részét aperisztaltikus nyelőcsőmotilitású betegek teszik ki, ez magyarázhatja a CTD-s betegek összesített alacsonyabb túlélését.

Végezetül említést kell tenni a tüdőtranszplantációt követő, nyelőcsőmotilitási zavarokat és gastro-oesophagealis refluxbetegségeket érintő terápiás lehetőségekről, különösen annak fényében hogy a refluxbetegség gyakorisága várhatóan emelkedik transzplantációt követően. Gyógyszeres kezelés mellett a korai anti-reflux plasztikák az irodalom szerint kedvezően befolyásolhatják a FEV-1 csökkenést és a várható túlélést egyaránt [18]. Kiemelendő azonban, hogy bár a laparoszkópos anti-reflux plasztika jelenleg az arany standard a patológiás refluxbetegség kezelésében, a műtétet követő kiújulás ritkán, de dokumentált jelenség [19]. Nehézség továbbá, hogy a CTD-k mellett gyakran megfigyelt aperisztaltikus nyelőcsőfunkció mellett laparoszkópos fundoplikáció nem ajánlott, a postoperatív diszfágia gyakori előfordulása miatt [19]. Ezen betegeknél a laparoszkópos Roux-Y bypass műtét jelenthet megoldást, ez azonban hosszú távon lényegesen megterhelőbb lehet a tüdőtranszplantáción átesett beteg számára. Meggyőződésünk szerint a megfelelő betegválasztás mellett megoldást a műtéttechnika módosítása, tökéletesítése jelentheti.

Minden anti-reflux műtét fontos része a hiatus oesophagei rekonstrukciója. Intézetünkben a rekeszi defektus egy módosított rekonstrukcióját alkalmaztuk, mely során a hiatus oesophagei tradicionális anteroposterior zárása mellett, 2-3 óránál behelyezett, úgy nevezett transzverz szűkítő öltéseket alkalmaztunk [20]. Ezt a módosítást az az irodalomban dokumentált megfigyelés inspirálta, hogy a kiújulás ezen a ponton a leggyakoribb [21]. Reményeink szerint ez csökkentheti a kiújulást, jobb hosszabb távú eredményeket jelenthet, a dolgozat megírásakor után követéses vizsgálatok azonban nem állnak rendelkezésre, így a módszer validitása kérdéses. Az alacsony műtéti szám a vizsgálati populációban nem tette lehetővé a statisztikai összehasonlítást a refluxműtéten átesett, illetve nem átesett betegek túlélése között. Céлом a jövőben ezen műtéti megoldás előnyeinek egyértelmű igazolása.

Tanulmányunk korlátokkal rendelkezik. Legfontosabb hátrány, hogy ez egy retrospektív, egy-centrumos kohorsz vizsgálat, ez azonban könnyen kiküszöbölhető egy multicentrikus vizsgálattal. Továbbá az alacsony mintaszám az alcsoportokban nem tette lehetővé a bemutatott statisztikai vizsgálatoknál bonyolultabb elemzések kivitelezését. Végezetül vizsgálatunk a túlélésre fókuszált, a rehabilitáció részleteit, a kórházi tartózkodást hosszúságát vagy az esetleges visszavételt nem rögzítettük.

Összefoglalásul elmondható, hogy bár a CTD nem feltétlenül kontraindikációja a tüdőtranszplantációnak, a CTD-ben szenvedő, pre-transzplant motilitási vizsgálatokon aperisztaltikus nyelőcsőfunkciót mutató betegek túlélése szignifikánsan alacsonyabb a tüdőtranszplantációt követően. Normális vagy ineffektív nyelőcsőmotilitást mutató CTD-s betegek perisztaltizisa jó eséllyel javul transzplantációt követően, túlélésük is kiemelkedően jónak mondható. Eredményeink alapján kijelenthető, hogy a nagy felbontású manometriás vizsgálat fontos része a pre-LTx kivizsgálásnak, és a nyelőcső aperisztaltizist kiemelten figyelembe kell venni a tüdőtranszplantáció mérlegelésekor a CTD-s betegeknél. További kutatómunkám során részletes, prospektív vizsgálatokkal kívánom a dolgozat eddigi eredményeit kiegészíteni.

4. A dolgozat új megállapításai

- A betegcsoportban az ineffektív és normál nyelőcsőmotilitás a tüdőtranszplantációt követően szinte minden esetben javul, vagy normális tartományban marad.
- Ezzel szemben az aperisztaltikus nyelőcsőtest funkció nem mutat javulást, tüdőtranszplantációt követően az abszens nyelőcsőtest motilitás változatlan marad.
- Intézetünkben a szisztémás kötőszöveti betegségek tüdőtranszplantációt követő rövidtávú túlélése alacsonyabb, mint az egyéb okból tüdőtranszplantáción átesett betegeké, bár a különbség nem bizonyult szignifikánsnak.
- A hiányzó nyelőcsőtest motilitással rendelkező betegek tüdőtranszplantációt követő 1- és 3-éves túlélése szignifikánsan alacsonyabb az ineffektív, vagy normál nyelőcsőtest motilitással rendelkező betegek 1- és 3-éves túlélésénél
- A patológiás refluxbetegségben szenvedő betegek túlélése rosszabb, mint ezen kórképtől nem szenvedő betegeké, de a különbség nem bizonyult szignifikánsnak.

5. Irodalomjegyzék

- [1] Valapour M., Lehr C, Skeans M et al.: OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Lung. *American Journal of Transplantation* 19 (2019) 404–84.
- [2] Valapour M., Lehr C, Skeans M et al.: OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Lung. *American Journal of Transplantation* 20 (2020) 427–508.
- [3] Egan T, Murray R, Bustami T et al.: Development of the New Lung Allocation System in the United States. *American Journal of Transplantation* 5 (2006) 1212–27.
- [4] Carmen-Pilar S, Armadans L, Fonollosa V et al.: Survival Prognostic Factors and Markers of Morbidity in Spanish Patients with Systemic Sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 56, 12 (1997) 723–28.
- [5] Miele C, Schwab K, Saggarr R et al.: Lung Transplant Outcomes in Systemic Sclerosis with Significant Esophageal Dysfunction. A Comprehensive Single-Center Experience. *Annals of the American Thoracic Society* 13, 6 (2016) 793–802.
- [6] Pradère P, Tudorache I, Magnusson J et al.: Lung Transplantation for Scleroderma Lung Disease: An International, Multicenter, Observational Cohort Study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 37, 7 (2018) 903–11.
- [7] Weill D, Benden C, Corris P et al.: A Consensus Document for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2014—An Update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 34, 1 (2015) 1–15.
- [8] Panchabhai T, Abdelrazek H, Bremner R: Lung Transplant in Patients with Connective Tissue Diseases. *Clinics in Chest Medicine* 40, 3 (2019) 637–54.
- [9] King B, Iyer H, Leidi A et al.: Gastroesophageal Reflux in Bronchiolitis Obliterans Syndrome: A New Perspective. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 28, 9 (2009) 870–75.

- [10] Lee J., Collard H, Raghu G et al. Does Chronic Microaspiration Cause Idiopathic Pulmonary Fibrosis? *The American Journal of Medicine* 123, 4 (2010) 304–11.
- [11] Kahrilas P, Bredenoord J, Fox M et al.: The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders, v3.0. *Neurogastroenterology & Motility* 27, 2 (2015) 160–74.
- [12] Stevens M, Hookman P, Siegel C et al.: Aperistalsis of the Esophagus in Patients with Connective-Tissue Disorders and Raynaud’s Phenomenon. *New England Journal of Medicine*, 270 (1964) 1218-22.
- [13] Gasper W, Sweet M, Golden J et al.: Lung Transplantation in Patients with Connective Tissue Disorders and Esophageal Dysmotility. *Diseases of the Esophagus* 21, 7 (2008) 650–55.
- [14] Lock G, Straub R, Zeuner M et al.: Association of Esophageal Dysfunction and Pulmonary Function Impairment in Systemic Sclerosis. *The American Journal of Gastroenterology* 93, 3 (1998) 341–45.
- [15] Masuda T, Mittal S, Csucska M et al.: Esophageal Aperistalsis and Lung Transplant: Recovery of Peristalsis after Transplant Is Associated with Improved Long-Term Outcomes’. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 160, 6 (2020)1613–26.
- [16] Young L, Hadjiliadis D, Duane Davis R et al.: Lung Transplantation Exacerbates Gastroesophageal Reflux Disease. *CHEST* 124, 5 (2003) 1689–93.
- [17] Khan I, Singer L, Perrot M et al.: Survival after Lung Transplantation in Systemic Sclerosis. A Systematic Review. *Respiratory Medicine* 107, 12 (2013) 2081–87.
- [18] Davidson JR, Franklin D, Kumar S, et al.: Fundoplication to preserve allograft function after lung transplant: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 160 (3) (2018) 858-866.

- [19] Bakhos CT, Petrov RV, Parkman HP, Malik Z, Abbas AE. Role and safety of fundoplication in esophageal disease and dysmotility syndromes. *J Thorac Dis.* 2019;11(Suppl 12):S1610-S1617. doi:10.21037/jtd.2019.06.62
- [20] Csucska M, Sumeet K M, Kovács B, et al.: Tapasztalataink a rekeszsérvek laparoszko­pos sebészetével [Our experience with the laparoscopic surgery of hiatal hernias]. *Orv Hetil.* 162(19) (2021) 754-759.
- [21] Suppiah AP, Sirimanna S, Vivian J, et al. Temporal patterns of hiatus hernia recurrence and hiatal failure: quality of life and recurrence after revision surgery. *Dis Esophagus* 2017; 30: 1–8.

6. A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények és előadások

6.1 Saját első­szerzős közlemények

- **Csucska M**, Masuda T, Bremner RM, Mittal SK. Esophagogastric Junction Outflow Obstruction: Are We Missing Anything? [published online ahead of print, 2020 Apr 14]. *J Clin Gastroenterol.*
- **Csucska M**, Masuda T, Bremner RM, Mittal SK. Clinical Symptom Presentation of Hypercontractile Peristalsis in the Era of High-Resolution Manometry: A Single-Center Experience *Dig Dis.* 2020;1-9.
- **Csucska M**, Kovács B, Masuda T, Razia D, Bremner RM, Mittal SK. Progression of Hiatal Hernias. *J Gastrointest Surg.* 2020 Sep 28.
- **Csucska M**, Mittal SK, Kovács B, Kremzer T, Ozorai L, Lóderer Z, Juhász Á. Tapasztalataink a rekeszsérvek laparoszko­pos sebészetével. Orvosi hetilap 2021. Elfogadott közlemény, Megjelenés előtt

- **Csucska M**, Razia D, Masuda T, Omar A, Giulini L, Smith MA, Walia R, Bremner RM, Mittal SK. Bilateral Lung Transplant for a Connective Tissue Disorder: Esophageal Motility and 3-year Survival. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Jun 15:S1043-0679(21)00285-9.
-

6.2 Társszerzős közlemények

- Masuda T, Kovacs B, **Csucska M**, Bremner RM, Mittal SK. Pathological Implications of Swallow-Associated Transient Lower Esophageal Sphincter Elevation [published online ahead of print, 2019 Dec 2]. *J Gastrointest Surg*. 2019;10.1007/s11605-019-04452-1.
- Masuda T, Mittal SK, Kovacs B, **Csucska M**, Bremner RM. Simple Manometric Index for Comprehensive Esophagogastric Junction Barrier Competency Against Gastroesophageal Reflux. *J Am Coll Surg*. 2020;230(5):744-755.e3.
- Masuda T, Mittal SK, **Csucska M**, et al. Esophageal aperistalsis and lung transplant: Recovery of peristalsis after transplant is associated with improved long-term outcomes [published online ahead of print, 2020 Feb 19]. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020; S0022-5223(20)30452-9.
- Kovács B, Orosz M, **Csucska M**, Singhal S, Juhász Á, Lóderer Z. Autologous Dermis Graft Implantation: A Novel Approach to Reinforcement in Giant Hiatal Hernias. *Case Rep Surg*. 2018; 2018:9069430. Published 2018 May 8.
- Giulini L, Mittal S, Masuda T, Razia D, **Csucska M**, Walia R, Smith M, Bremner R, Factors associated with Esophageal Motility Improvement After

Bilateral Lung Transplant in Patients with an Aperistaltic Esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021, January 09.

Kumulatív impact faktor: 25.6

Elsőszerzős impact faktor: 10.98

7. Köszönetnyilvánítás

Szeretném köszönetemet kifejezni:

- **Dr. Juhász Árpád tanár úrnak**, amiért megmutatta a nyelőcsősebészetben rejlő izgalmas lehetőségeket. Köszönöm továbbá az értékes elméleti és gyakorlati tanácsokat, melyek a dolgozatom elkészítéséhez elengedhetetlenek voltak,
- **Dr. Sumeet K. Mittal professzor úrnak**, az egy éves amerikai tanulmányutam során mutatott kiemelkedő szakmai támogatásáért,
- **Dr. Ross M. Bremner professzor úrnak**, valamint a teljes **Norton Thoracic Institute**-nak, hogy munkatársukként befogadtak, és a kutatási ötleteimet minden szinten támogatták, dolgozatom vázlatteveit építő kritikáikkal egészítették ki,
- **Dr. Lóderer Zoltán és Dr. Jáger László főorvos uraknak**, akik az osztályukon lehetőséget biztosítottak a nyelőcsőmotilitási vizsgálatok elvégzésére, és az anti-reflux műtétekben gyakorlat megszerzésére,
- **Prof. Dr. Márkus Béla tanár úrnak**, aki kritikai észrevételeivel jelentősen javította a dolgozat minőségét, valamint,
- **minden magyar és amerikai munkatársamnak**, a vizsgálatok során mutatott aktív és segítőkész részvételért.