

dc_188_11

**Új kezelési lehetőségek vizsgálata sebészeti vonatkozású
emésztőszervi betegségekben és sokkállapotokban**

MTA doktori értekezés tézisei

Dr. Lázár György

Szegedi Tudományegyetem

Sebészeti Klinika

Szeged, 2011



TARTALOMJEGYZÉK

KÖZLEMÉNYEK	3
Az értekezés alapját képező in extenso közlemények	3
A kandidátusi (Ph. D.) fokozat megszerzését követő egyéb in extenso közlemények...	5
SCIENTOMETRIAI ADATOK	15
A DOLGOZATBAN SZEREPLŐ RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	16
I. Bevezetés	17
II. Célkitűzések.....	18
III. Kísérleti anyagok és módszerek	19
IV. Betegek és módszerek.....	20
V. Eredmények – megbeszélés.....	21
VI. Összefoglalás – új megállapítások	23
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	25

KÖZLEMÉNYEK

Az itt felsorolt in extenso közlemények a <http://www.mtakoztest.hu/kpa.htm> adattárából, változtatás nélkül lettek letöltve.

Az értekezés alapját képező in extenso közlemények

1. **Lázár Gy**, Paszt A, Simonka Zs, Bársony A, Ábrahám Sz, Horváth G. A successful strategy for the surgical treatment of Boerhaave's syndrome. SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES 25:(11) pp. 3613-3619. (2011)
IF: 3.436
2. Rokszi R, Simonka Zs, Paszt A, Szepes Z, Kucs K, **Lázár Gy**. Successful endoscopic clipping in the early treatment of spontaneous esophageal perforation. SURGICAL LAPAROSCOPY ENDOSCOPY & PERCUTANEOUS TECHNIQUES &: (2011)
IF: [1.000*]
Accepted
3. Wolfárd A, Paszt A, Szentpáli K, Hideghéty K, Uhercsák G, Németh I, Tiszlavicz L, **Lázár Gy**. Efficacy and drawbacks of neoadjuvant chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. HEPATO-GASTROENTEROLOGY 58: pp. 1214-1219. (2011)
IF: 0.677
4. Abraham S, Szabo A, Kaszaki J, Varga R, Eder K, Duda E, Lazar G, Tiszlavicz L, Boros M, **Lazar G**. Kupffer cell blockade improves the endotoxin-induced microcirculatory inflammatory response in obstructive jaundice. SHOCK (PHILADELPHIA): INJURY, INFLAMMATION, AND SEPSIS: LABORATORY AND CLINICAL APPROACHES 30:(1) pp. 69-74. (2008)
IF: 3.394
5. Paszt A, Eder K, Szabolcs A, Tiszlavicz L, Lazar G, Duda E, Takacs T, **Lazar G**. Effects of glucocorticoid agonist and antagonist on the pathogenesis of L-arginine-induced acute pancreatitis in rat. PANCREAS 36:(4) pp. 369-376. (2008)
IF: 2.708
6. Fejer G, Szalay K, Gyory I, Fejes M, Kusz E, Nedieanu S, Pali T, Schmidt T, Siklodi B, **Lazar G Jr**, Lazar G Sr, Duda E. Adenovirus infection dramatically augments lipopolysaccharide-induced TNF production and sensitizes to lethal shock. JOURNAL OF IMMUNOLOGY 175:(3) pp. 1498-1506. (2005)
IF: 6.387
7. **Lazar G**, Szentpali K, Paszt A. Középső harmadi és epiphrenalis nyelőcső diverticulomok minimálisan invazív sebészeti kezelése. MAGYAR SEBÉSZET 58(6) pp. 352-356. (2005)
8. **Lazar G**, Rovo L, Szentpali K, Paszt A, Balogh A. Endoszkópos varrogéppel képzett diverticulostoma a Zenker-diverticulum kezelésére. ORVOSI HETILAP 145:(1) pp. 15-17. (2004)

9. Paszt A, Takacs T, Rakonczay Z, Kaszaki J, Wolfard A, Tiszlavicz L, Lazar G, Duda E, Szentpali K, Czako L, Boros M, Balogh A, **Lazar G Jr**. The role of the glucocorticoid-dependent mechanism in the progression of sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in the rat. *PANCREAS* 29:(1) pp. 75-82. (2004)
IF: 1.872

10. **Lazar G**, Kaszaki J, Abraham S, Horvath G, Wolfard A, Szentpali K, Paszt A, Balogh A, Boros M. Thoracic epidural anesthesia improves the gastric micro circulation during experimental gastric tube formation. *SURGERY* 134: pp. 799-805. (2003)
IF: 2.611

11. Farkas G, Szasz Z, **Lazar G Jr**, Csanadi J, Lazar G. Macrophage blockade induced by repeated gadolinium chloride injections saves human fetal islet xenografting in rats. *TRANSPLANTATION PROCEEDINGS* 34:(5) pp. 1460-1461. (2002)
IF: 0.478

12. **Lazar G**, Paszt A, Kaszaki J, Duda E, Szakacs J, Tiszlavicz L, Boros M, Balogh A, Lazar G. Kupffer cell phagocytosis blockade decreases morbidity in endotoxemic rats with obstructive jaundice. *INFLAMMATION RESEARCH* 51:(10) pp. 511-518. (2002)
IF: 1.602

13. **Lazar G**, Szentpali K, Szanto I, Palasthy Z, Balogh A. Successful thoracoscopic surgical treatment of oesophageal cyst. *ACTA CHIRURGICA HUNGARICA* 38:(2) pp. 191-192. (1999)

14. **Lázár Gy**, Oláh T, Szendrényi V, Szentpáli K, Szántó I, Palásthy Zs, Furák J, Balogh Á. Nyelőcső cysta és leiomyoma sikeres videothoracoscopos sebészi kezelése. *MAGYAR SEBÉSZET* 52: pp. 113-116. (1999)

15. Lázár G, Husztik E, **Lázár G Jr**, Kiss I, Oláh J, Szakács J. Immunomodulation by gadolinium chloride-induced Kupffer cell phagocytosis blockade. *JOURNAL OF ALLOYS AND COMPOUNDS* 275-277: pp. 908-910. (1998)
IF: 0.880

16. **Lazar G Jr**, Farkas G, Csanadi J, Lazar G. Gadolinium chloride-induced macrophage blockade prevents rejection of human insulinoma cell xenograft in rats. *TRANSPLANTATION* 63:(5) pp. 729-732. (1997)
IF: 3.441

17. **Lazar G Jr**, Lazar G, Kaszaki J, Olah J, Kiss I, Husztik E. Inhibition of anaphylactic shock by gadolinium chloride-induced Kupffer cell blockade. *AGENTS AND ACTIONS* 41 Spec No: pp. C97-C98.(1994)
IF: 0.923

A kandidátusi (Ph. D.) fokozat megszerzését követő egyéb in extenso közlemények

Szakkikk

1. Nikolényi A, Sükösd F, Kaizer L, Csörgő E, Vörös A, Uhercsák G, Ormándi K, **Lázár Gy**, Thurzó L, Brodowicz T, Kahán Zs. Tumor topoisomerase II alpha status and response to anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. ONCOLOGY 80:(3-4) pp. 269-277. (2011)
IF: 2.538
2. Géczi T, Paszt A, Simonka Zs, Furák J, **Lázár Gy**. Ritka szövődmény nyelőcsőreszekciót követően: A csőgyomor korai peptikus fekélyének perforációja. MAGYAR SEBÉSZET (2011)
In press
3. Farkas K, Yeruva S, Rakonczay Z Jr, Ludolph L, Molnár T, Nagy F, Szepes Z, Schnúr A, Wittmann T, Hubricht J, Riederer B, Venglovecz V, **Lázár Gy**, Király M, Zsembéry Á, Varga G, Seidler U, Hegyi P. New therapeutical targets in ulcerative colitis: The importance of ion transporters in the human colon. INFLAMMATORY BOWEL DISEASES 17:(4) pp. 884-898. (2011)
IF: 4.613
4. Borda B, Lengyel Cs, Szederkényi E, Szenohradszky P, Eller J, **Lázár Gy**. Post-transplant diabetes mellitus – risk factors and effects on the function and morphology of the allograft. ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA &: (2011)
IF: [1.226*]
Közlésre elfogadva
5. Varga L, Baradnay G, Hohn J, Simonka Z, Hideghethy K, Maraz A, Nikolenyi A, Vereb B, Tiszlavicz L, Nemeth I, Man E, **Lazar G**. Klinikai és hisztopatológiai eredmények előrehaladott rectumtumorkok neoadjuvans kezelése után. MAGYAR ONKOLÓGIA 54:(2) pp. 129-135. (2010)
6. Petri A, Hohn J, Balogh A, Kovach K, Andrasi L, **Lazar G**. Colorectalis rák májáttéteinek sebészi kezelése szinkron májreszekcióval. MAGYAR ONKOLÓGIA 54:(2) pp. 125-128. (2010)
7. Nemeth T, Furak J, Wolfard A, Geczi T, Tiszlavicz L, **Lazar G**. A mellhártya elsődleges daganatainak sebészi kezelése osztályunk anyagában. MAGYAR SEBÉSZET 63:(2) pp. 67-74. (2010)
8. **Lázár Gy**, Besznyák I, Boross G, Farsang Z, Gulyás G, Jakab F, Maráz R, Márkus B, Tóth L. Az emlőrák korszerű sebész kezelése. MAGYAR SEBÉSZET 63: pp. 132-140. (2010)
9. **Lazar G**, Paszt A, Simonka Z, Rokszin R, Abraham Sz. Colorectalis daganatok laparoscopos sebészete. MAGYAR ONKOLÓGIA 54:(2) pp. 117-122. (2010)

10. **Lazar G**, Besznyak I, Boross G, Farsang Z, Gulyas G, Jakab F, Maraz R, Markus B, Toth L. Az emlőrák korszerű sebészeti kezelése. MAGYAR ONKOLÓGIA 54:(3) pp. 227-234. (2010)
11. Kupcsulik P, Nagy A, **Lazar G**, Farkas J, Ottlakan A, Martyin G, Olah T, Dinka T, Olah A, Jakab F. CS(R) korvarrogepek alkalmazása rectumanastomosisoknál.: Multicentrikus prospektív klinikai vizsgálat. MAGYAR SEBÉSZET 63:(2) pp. 62-66. (2010)
12. Takacs T, Paszt A, Szentpáli K, Ormandi K, Lazar M, Palka I, Kahan Z, **Lazar G**. Importance of Sentinel Lymph Node Biopsy in Surgical Therapy of in situ Breast Cancer. PATHOLOGY & ONCOLOGY RESEARCH 15:(3) pp. 329-333. (2009)
IF: 1.152
13. Géczi T, Furak J, Sztancsik Z, Vincze A, Tiszlavicz L, **Lazar G**. Bal főhörgő-bifurcatio resectioja és anatómiai segmentectómia kettős granularis sejtes daganat miatt. MAGYAR SEBÉSZET 62:(5) pp. 304-307. (2009)
14. Abraham S, Szabo A, Paszt A, Duda E, Lazar G, **Lazar G Jr**. A Kupffer-sejt gátlásának hatása az endotoxin indukálta gyulladásos válaszreakciókra és a máj mikrokeringési változásaira kísérletes obstructiosicterusban. MAGYAR SEBÉSZET 62:(5) pp. 298-303. (2009)
15. Polgár Cs, Orosz Zs, Kahán Zs, Gábor G, Jani N, Cserni G, Hadijev J, Kulka J, Sulyok Z, Boross G, **Lázár Gy**, László Zs, Diczházi Cs, Udvarhelyi N, Szabó E, Péntek Z, Major T, Fodor J. In situ duktális emlőkarcinóma kombinált sebészeti- és sugárkezelése: a magyarországi multicentrikus prospektív randomizált vizsgálat korai eredményei. MAGYAR ONKOLÓGIA 52: pp. 269-277. (2008)
16. Petri A, Hohn J, László Kokai E, Kocsis Savanya G, **Lazar G**. Surgery of benign liver tumors: indications for treatment: twenty years' experience. HEPATO-GASTROENTEROLOGY 55:(82-83) pp. 592-595. (2008)
IF: 0.680
17. Pálka I, Kelemen G, Ormándi K, **Lázár G**, Nyári T, Thurzó L, Kahán Z. Tumor characteristics in screen-detected and symptomatic breast cancers. PATHOLOGY & ONCOLOGY RESEARCH 14:(2) pp. 161-167. (2008)
IF: 1.260
18. **Lázár Gy**. A nyelőcsősebészet aktuális kérdései. ORVOSKÉPZÉS 83: pp. 225-232. (2008)
19. Jiang L, Gonda TA, Gamble MV, Salas M, Seshan V, Tu S, Twaddell WS, Hegyi P, **Lazar G**, Steele I, Varro A, Wang TC, Tycko B. Global hypomethylation of genomic dna in cancer-associated myofibroblasts. CANCER RESEARCH 68:(23) pp. 9900-9908. (2008)
IF: 7.514
20. Furak J, Bacs E, Grochulski R, Wolfard A, Szoke T, Trojan I, Csernay E, **Lazar G**. Videoasszisztált minithoracotomiából elvégzett lobectomia mint új műtéti eljárás klinikai gyakorlatunkban. MAGYAR SEBÉSZET 61:(1) pp. 29-32. (2008)

21. Furak J, Trojan I, Szoke T, Wolfard A, Nagy E, Nemeth I, Tiszlavicz L, **Lazar G**. Lung cancer as a second primary malignant tumor: prognostic values after surgical resection. INTERACTIVE CARDIOVASCULAR AND THORACIC SURGERY 7:(1) pp. 50-53. (2008)
22. Borda B, Szenohradszky P, Morvay Z, **Lázár Gy**, Szederkényi E. A vesetranszplantáció után újonnan kialakult diabetes mellitus gyakorisága és hatása a graft működésére. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 12: pp. 21-25. (2008)
23. Wolfard A, Kaszaki J, Varga S, **Lazar G**, Boros M. Early microcirculatory changes after ischemic preconditioning and small bowel autotransplantation. EUROPEAN SURGICAL RESEARCH 39:(5) pp. 284-290. (2007)
IF: 0.920
24. Molnar T, Kurucsai G, Tiszlavicz L, Nagy F, **Lazar G**, Lonovics J. How can a pancreatic neoplasm be diagnosed by colonoscopy? A case report. JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES 16:(2) pp. 189-191. (2007)
25. **Lázár Gy**, Husztik E, Hegedűs H, Lázár I, Szakács J, **Lázár Gy**. Kupffer-sejt blokádnak hatása a biliaris cirrhosis kifejlődésére. ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ - AZ ERDÉLYI MÚZEUM-EGYESÜLET ORVOSTUDOMÁNYI SZAKOSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI 80: pp. 131-133. (2007)
26. Furak J, Trojan I, Szoke T, Tiszlavicz L, Eller J, **Lazar G**. Visceral pleural infiltration as a negative prognostic factor in lung metastasis. INTERACTIVE CARDIOVASCULAR AND THORACIC SURGERY 6:(2) pp. 196-199. (2007)
27. Takacs T, Szentpali K, Paszt A, Ormandi K, Lazar M, Palka I, Kahan Z, **Lazar G**. Az őrszem (sentinel) nyirokcsomó jelentősége in situ emlőcarcinoma sebészeti kezelésében. MAGYAR ONKOLOGIA 50:(3) pp. 247-251. (2006)
28. Palasthy Z, Kaszaki J, **Lazar G**, Nagy S, Boros M. Intestinal nitric oxide synthase activity changes during experimental colon obstruction. SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 41:(8) pp. 910-918. (2006)
IF: 1.869
29. Molnár T, Kurucsai G, Tiszlavicz L, Nagy F, **Lázár Gy**, Lonovics J. Rectalis vérzéssel járó, vastagbélbe penetráló pancreas-carcinoma, avagy kolonoszkóppal diagnosztizált hasnyálmirigy-daganat. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59: pp. 59-62. (2006)
30. Kahan Z, **Lazar G**, Lazar M, Ormandi K, Palka I, Thurzo L. Emlőcentrum - virtualis klinika az emlőbetegek multidiszciplináris ellátásaira. ORVOSI HETILAP 147:(9) pp. 401-406. (2006)

31. Kahan Z, Gardi J, Nyari T, Foldesi I, Hajnal-Papp R, Ormándi K, **Lazar G**, Thurzo L, Schally AV. Elevated levels of circulating insulin-like growth factor-I; IGF-binding globulin-3 and testosterone predict hormone-dependent breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 29:(1) pp. 193-200. (2006)
IF: 2.556
32. Furak J, Trojan I, Szoke T, **Lazar G**. Videothoracoscopos, kiterjesztett thymectomy a myasthenia gravis kezelésében. Első tapasztalataink. MAGYAR SEBÉSZET 59:(2) pp. 112-116. (2006)
33. Szentpali K, Paszt A, **Lazar G**, Szell M, Kemeny L, Dobozy A, Kaszaki J, Tiszlavicz L, Ivan L, Boros M. Esophageal ATP synthase and keratinocyte growth factor gene expression changes after acid and bile-induced mucosal damage. INFLAMMATION RESEARCH 54:(4) pp. 152-157. (2005)
IF: 1.210
34. Lázár Gy, Husztik E, **ifj Lázár Gy**, Szakács J, Lázár I, Duda E. Tolerancia és túlérzékenység kísérletes sokk-állapotokban. ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ - AZ ERDÉLYI MÚZEUM-EGYESÜLET ORVOSTUDOMÁNYI SZAKOSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI 78: pp. 15-18. (2005)
35. Lázár Gy, Husztik E, Kiss I, Hegedűs H, Lázár I, **ifj Lázár Gy**. Sejtes szabályozó mechanizmusok az immunválaszban. HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA 38: pp. 117-120. (2005)
36. Lázár Gy, Farkas Gy, Csanádi J, Husztik E, **ifj Lázár Gy**. Gadolínium kloriddal kiváltott Kupffer-sejt blokádnak hatása a xenograft kilökődésére. ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ - AZ ERDÉLYI MÚZEUM-EGYESÜLET ORVOSTUDOMÁNYI SZAKOSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI 78: pp. 172-175. (2005)
37. Szentpali K, Palotas A, **Lazar G**, Paszt A, Balogh A. Endoscopic intubation with conventional plastic stents: A safe and cost-effective palliation for inoperable esophageal cancer. DYSPHAGIA 19: pp. 22-27. (2004)
IF: 1.000
38. Szakács J, **ifj Lázár Gy**, Lázár Gy, Husztik E. Gadolinium klorid hatása a bakteriális endotoxinnal kiváltott peritoneális sejtválaszra. ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ - AZ ERDÉLYI MÚZEUM-EGYESÜLET ORVOSTUDOMÁNYI SZAKOSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI 77: pp. 262-264. (2004)
39. Palotas A, **Lazar G**, Paszt A, Szentpali K. Alkali ingestion predisposes to developing giant mid-esophageal pulsion diverticulum - a report of a medical rarity. MEDICAL HYPOTHESES 62: pp. 931-934. (2004)
IF: 0.607

40. Szentpali K, Eros G, Kaszaki J, Tiszlavicz L, **Lazar G**, Wolfard A, Balogh A, Boros M. Microcirculatory changes in the canine oesophageal mucosa during experimental reflux oesophagitis: Comparison of the effects of acid and bile. SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 38: pp. 1016-1022. (2003)
IF: 2.140
41. Szentpali K, Palotas A, Balogh A, **Lazar G**. Medical and surgical evaluation of Barrett's esophagus and Barrett's cancer. CHIRURGISCHE GASTROENTEROLOGIE 19: pp. 176-180. (2003)
IF: 0.157
42. Szentpali K, Kaszaki J, Eros G, Tiszlavicz L, Paszt A, **Lazar G**, Balogh A, Boros M. A nyelőcső nyálkahártya mikrokeringési változásai akut kísérletes reflux alatt az epés komponens kóroki szerepe. MAGYAR SEBÉSZET 56:(2) pp. 61-67. (2003)
43. Paszt A, Rakonczay Z, Kaszaki J, Szentpali K, Wolfard A, Tiszlavicz L, **Lazar G**. [The role of glucocorticoid-dependent mechanisms in the progression of experimentally induced acute pancreatitis]. MAGYAR SEBÉSZET 56:(5) pp. 185-192. (2003)
44. Palotas A, Szentpali K, Paszt A, Balogh A, **Lazar G**. Inoperabilis nyelőcsőtumor palliációja endoszkópos intubációval. MAGYAR ONKOLÓGIA 47:(4) pp. 385-389. (2003)
45. **Lazar G**, Kaszaki J, Abraham S, Wolfard A, Horvath G, Szentpali K, Paszt A. A thoracalis epiduralis anaesthesia javítja a gyomor mikrokeringését kísérletes csőgyomor képzés során. MAGYAR SEBÉSZET 56:(1) pp. 25-30. (2003)
46. Lázár Gy, Husztik E, Szakács J, **ifj Lázár Gy**. Makrofágok szerepe normális és kóros immunválaszban. TRANSZFÚZIÓ 35: pp. 203-208. (2002)
47. **Lazar G**, Ormandi K, Hajnal PR, Zollei I, Szentpali K, Paszt A, Kallai A, Kahan Z, Balogh A. Nem tapintható emlődagatok sebészi kezelése. ORVOSI HETILAP 143:(2) pp. 77-81. (2002)
48. Balogh A, Wittmann T, Varga L, Zollei I, **Lazar G**, Baradnay G, Rosztoczy A, Molnar T, Tiszlavicz L, F Kiss Zs, Nagy F. Szubtotalis colectomia a bal colonfel obstruktív vagy stenotizáló tumorainak primér ellátására. Utánvizsgálati eredményeink. ORVOSI HETILAP 143:(26) pp. 1577-1583. (2002)
49. Szentpali K, Kaszaki J, Tiszlavicz L, **Lazar G**, Balogh A, Boros M. Bile-induced adenosine triphosphate depletion and mucosal damage during reflux esophagitis. SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 36: pp. 459-466. (2001)
IF: 1.826
50. Szakacs J, **Lazar G Jr**, Lazar G, Husztik E. The effect of the glucocorticoid Oradexon on endotoxin-induced peritoneal cell response. ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA 87:(2) pp. 161-166. (2000)
IF: 0.270

51. Lázár Gy, Husztik E, **ifj Lázár Gy**, Szakács J, Duda E. A Kupffer sejtek szerepe az elzáródásos icterusban kifejedő rezisztencia csökkenés pathomechanizmusában. ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ - AZ ERDÉLYI MÚZEUM-EGYESÜLET ORVOSTUDOMÁNYI SZAKOSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI 73: pp. 161-165. (2000)
52. **Lazar G**, Olah T, Szendrenyi V, Szentpali K, Balogh A. A Boerhaave-szindróma sebészi kezelése. ORVOSI HETILAP 141:(41) pp. 2255-2258. (2000)
53. Balogh A, Zollei I, Varga L, Tiszlavicz L, **Lazar G Jr**, Bagi R, Palko A, Nagy F. Teljes mesorectum-kimetszés ultrahangos vágó-koaguláló késsel ("UltraCision") a vegbelrák műteteinél. ORVOSI HETILAP 141:(8) pp. 379-383. (2000)
54. Balogh A, Varga L, Julesz J, **Lazar G Jr**, Walz KM. Adrenalectomia minimálisan invazív formája hátsó retroperitoneoszkópos behatolásból. ORVOSI HETILAP 141:(16) pp. 845-848. (2000)
55. Vezendi K, Toldy J, Varga Gy, **Lázár Gy**. Vércsoport meghatározás nehézsége akut leukémiában. TRANSZFÚZIÓ 32: pp. 139-141. (1999)
56. Ormandi K, **Lazar G**, Toszegi A, Palko A. Extra-abdominal desmoid mimicking malignant male breast tumor. EUROPEAN RADIOLOGY 9:(6) pp. 1120-1122. (1999) IF: 0.897
57. Oláh T, Szendrényi V, **Lázár Gy**, Szentpáli K, Balogh Á. A Valtrac biofragmentabilis anasztomózis gyűrűvel készített oesophagogastrikus anasztomózisok. MAGYAR SEBÉSZET 52: pp. 129-132. (1999)
58. Lázár Gy, Husztik E, **ifj Lázár Gy**, Szakács J. A makrofágok szerepe a szervezet védelmében. ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ - AZ ERDÉLYI MÚZEUM-EGYESÜLET ORVOSTUDOMÁNYI SZAKOSZTÁLYÁNAK KÖZLEMÉNYEI 74: pp. 67-69. (1999)
59. Petri A, Karacsonyi S, **Lazar G**, Makula E, Balogh A. Laparoscopic deroofing of nonparasitic liver cysts. Comparison different methods. ACTA CHIRURGICA HUNGARICA 36:(1-4) pp. 277-279. (1997)
60. **Lazar G Jr**, Varga J, Lazar G, Duda E, Takacs T, Balogh A, Lonovics J. The effects of glucocorticoids and a glucocorticoid antagonist (RU 38486) on experimental acute pancreatitis in rat. ACTA CHIRURGICA HUNGARICA 36:(1-4) pp. 190-191. (1997)
61. Lazar G, **Lazar G Jr**, Szakacs J, Duda E, Agarwal M K. Tolerance and hypersensitivity in experimental models. TOLERANCIA ES TULERZEKENYSEG KISERLETES MODELLEKBEN. LEGE ARTIS MEDICINAE 7:(9) pp. 546-550. (1997)
62. Balogh Á, **Lázár Gy**, Zöllei I, Vattay P. Az akut kiterjesztett jobb oldali hemicolectomia. Biztonságos módszer a vastagbél-ileus primer ellátásában. MAGYAR SEBÉSZET 50: pp. 213-215. (1997)

63. Lazar G, **Lazar G Jr**, Husztik E, Duda E, Agarwal MK. The influence of antiglucocorticoids on stress and shock. ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 761: pp. 276-295. (1995)
IF: 0.868

64. **Lazar G**, Lazar G, Olah J, Husztik E, Duda E. Effect of Kupffer cell phagocytosis blockade induced by gadolinium chloride and carrageenan on endotoxin sensitivity, tissue localization of endotoxin and TNF production. JOURNAL OF ALLOYS AND COMPOUNDS 225:(1-2) pp. 623-625. (1995)
IF: 0.909

65. Oláh T, Varga E, Szendrényi V, **Lázár Gy**, Nagy E, Morvay Z. Mikrosebészeti anasztomózis az ileocolonnal végzett nyelőcsőpótlás vénás keringésének rendezésére. MAGYAR SEBÉSZET 47: pp. 229-234. (1994)

66. Baltas B, Bajusz H, Bende J, Vattay P, **Lazar G**, Vangel R, Onodi J, F Kiss Z, Takacs T. Laparoscopos cholecystectomy: 1122 műtét elemzése. ORVOSI HETILAP 135:(30) pp. 1627-1632. (1994)

Összefoglaló cikk

67. **Lazar G**. Hasi katasztrófa. MAGYAR SEBÉSZET 62:(4) pp. 265-273. (2009)

68. **Lazar G**. Az emlőrák sebészi kezelése 2009. ORVOSI HETILAP 150:(51) pp. 2291-2296. (2009)

69. Polgár Cs, Kahán Zs, Orosz Zs, Gábor G, Hadijev J, Cserni G, Kulka J, Jani N, Sulyok Z, **Lázár G**, Boross G, Diczházi C, Szabó E, László Z, Péntek Z, Major T, Fodor J. The Role of Radiotherapy in the Conservative Treatment of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. PATHOLOGY & ONCOLOGY RESEARCH 14:(2) pp. 179-192. (2008)
IF: 1.260

Rövid közlemény

70. Furak J, Geczi T, Tiszlavicz L, **Lazar G**. Postoperative paraplegia after resection of a giant posterior mediastinal tumour. Importance of the blood supply in the upper spinal cord. INTERACTIVE CARDIOVASCULAR AND THORACIC SURGERY 12:(5) pp. 855-856. (2011)

71. Palotas A, Szentpáli K, Paszt A, **Lazar G**. Esophageal cancer complicated with azygos continuation of the inferior vena cava. INTERACTIVE CARDIOVASCULAR AND THORACIC SURGERY 2:(3) pp. 361-363. (2003)

Konferenciák folyóiratban

72. Szederkényi E, Iványi B, Morvay Z, Szenohradszky P, Borda B, Marofka F, Kemény É, **Lázár Gy.** Treatment of subclinical injuries detected by protocol biopsy improves the long-term kidney allograft function: A single center prospective randomized clinical trial. TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 43: pp. 1239-1243. (2011)
IF: 0.993

73. Borda B, Szederkényi E, Lengyel Cs, Morvay Z, Eller J, Marofka F, Szabó V, Takács T, Szenohradszky P, Hódi Z, **Lázár Gy.** Functional and histopathological changes in renal transplant patients with new-onset diabetes and dyslipidemia. TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 43: pp. 1254-1258. (2011)
IF: 0.993

Könyvfejezet/Szakkönyv része

74. **Lázár Gy.** Tailored surgery: Limited breast and lymph node surgery. In: Kahán Zs, Tot T (szerk.) Breast cancer, a heterogeneous disease entity: The very early stages. Dordrecht; London; New York: Springer Science+Business Media BV, 2011. pp. 185-210.
(ISBN:978-94-007-0488-6)

75. **Lázár Gy.** Emlő-elváltozások – Klinikum. In: Palkó A, Szarvas F (szerk.) Tünetorientált klinikoradiológia. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2009. pp. 303-307.
(ISBN:978 963 226 259 8)

76. **Lázár Gy.** Hasi katasztrófa. In: Asztalos I, Metzger P, Papp J (szerk.) Gastro Update 2007. Budapest: Melania Kiadó, 2007. pp. 557-563.
(ISBN:963-9106-44-5)

77. **Lázár Gy.** A nyelőcsőrák sebészete. In: Bodoky Gy (szerk.) Onco Update 2006. Budapest: Melania Kiadó, 2006. pp. 46-53.

78. Lázár Gy, Husztik E, **Lázár Gy.** The role of the reticuloendothelial system in natural immunity. In: Lorand Bertok, Donna Chow (szerk.) Natural Immunity. Amsterdam; London; New York; Tokyo: Elsevier, 2005. pp. 95-101. (Neuroimmune biology; 5.)
(ISBN:0-444-51755-3)

79. **Lázár Gy.** Akut pancreatitis sebészeti kezelése. In: Sebészeti Szakmai Kollégium (közreadó) (szerk.) Sebészeti útmutató 2005: Klinikai irányelvek kézikönyve. Budapest: Medition Kiadó, 2005. pp. 42-52.

80. Lázár Gy, Husztik E, **Lázár Gy.**, Van Galen M, Scherphof GL. Celluláris antigének és liposzómák szerv- és sejttirányítása Kupffer sejt blockáddal. In: Kávai M, Szűcs G, Lázár Gy Hungaro-RES. Szeged: Szegedi Akadémiai Bizottság, 1999. pp. 15-19.

81. **Lázár Gy**, Duda E, Szakács J, Oláh J, Balogh Á, Lázár Gy. Effect of Kupffer cell phagocytosis blockade on endotoxin sensitivity, endotoxin induced-cytokine production in obstructive jaundice. In: Wisse E, Knook DL, de Zanger R, Fraser R (szerk.) Cells of the hepatic sinusoid: proceedings of the eighth international symposium on cells of the hepatic sinusoid, Christchurch, New Zealand, September 27- October 1, 1998. Leiden: The Kupffer Cell Foundation, 1999. pp. 237-238. Vol. 7. (ISBN:9789080385627)

82. Lázár G, Kiss I, **Lázár G**, Oláh J, Husztik E. Humoral immune response modulation induced by Kupffer cell phagocytosis blockade. In: Wisse E, Knook DL, Ballbaud C (szerk.) Cells of the hepatic sinusoid: proceedings of the eighth international symposium on cells of the hepatic sinusoid, Bordeaux, France, September 1-5 1996. Leiden: The Kupffer Cell Foundation, 1997. pp. 391-392. Vol. 6. (ISBN:9789080385610)

83. **Lázár G**, Farkas Gy, Csanádi J, Lázár G. Gadolinium chloride-induced macrophage blockade prevents rejection of human insulinoma cell xenograft in rats. In: Wisse E, Knook DL, Ballbaud C (szerk.) Cells of the hepatic sinusoid: proceedings of the eighth international symposium on cells of the hepatic sinusoid, Bordeaux, France, September 1-5 1996. Leiden: The Kupffer Cell Foundation, 1997. pp. 225-226. Vol. 6. (ISBN:9789080385610)

84. Petri A, Karácsonyi S, **Lázár Gy**, Makula É. Non-parasitic liver cyst. Comparison of different methods of treatment. In: Cavallani A, Mazziotti A (szerk.) Second World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association : Bologna, Italy, June 2-6, 1996: Abstract book. Bologna: Monduzzi Editore, 1996. pp. 225-228. (ISBN:8832306026)

85. Lázár G, **Lázár G**, Duda E, Kiss I, Oláh J, Husztik E. Effect of Kupffer cell phagocytosis blockade on endotoxin sensitivity, tissue localization of endotoxin and TNF production. In: Faist E, Baue AE, Schildberg FW (szerk.) The Immune Consequences of Trauma, Shock, and Sepsis mechanism and Therapeutic Approaches. Lengerich: Pabst Science Publishers, 1996. pp. 980-985. (ISBN:3928057758)
Third International Congress on the Immune Consequences of Trauma, Shock, and Sepsis--Mechanisms and Therapeutic Approaches, held in Munich, Germany on March 2-5, 1994.

86. Lázár Gy, **Lázár Gy**, Kaszaki J, Oláh J, Husztik E. Protection against anaphylactic shock and the release of anaphylactic mediators by gadolinium chloride induced Kupffer cell blockade. In: Wisse E, Knook DL, Wake K (szerk.) Cells of the hepatic sinusoid: proceedings of the seventh international symposium on cells of the hepatic sinusoid, Kyoto, Japan, September 4-8, 1994. Leiden: The Kupffer Cell Foundation, 1995. pp. 58-59. Vol. 5. (ISBN:9789080007963)

Könyvfejezet/Tankönyv része

87. Gaál Cs, **Lázár Gy.** Gyomor és nyombél. In: Gaál Cs (szerk.) Sebészet. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 708-748. (ISBN:9789632263014)

7. átdolgozott, bővített kiadás

88. Gaál Cs, **Lázár Gy.** Az emlő. In: Gaál Cs (szerk.) Sebészet. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 533-559. (ISBN:9789632263014)

7. átdolgozott, bővített kiadás

89. Gaál Cs, **Lázár Gy.** Akut hasi megbetegedések. In: Gaál Cs (szerk.) Sebészet. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2010. pp. 928-959.

(ISBN:9789632263014)

7. átdolgozott, bővített kiadás

SCIENTOMETRIAI ADATOK

	Rész adat	Összesen
TUDOMÁNYOS ELŐADÁSAI		
Kongresszusi előadások száma	-----	531
TUDOMÁNYOS KÖNYVEK, KÖNYVFEJEZETEK		
Önálló tudományos könyvek száma (összesen)	-----	---
Idegen nyelvű	---	-----
Magyar nyelvű	---	-----
Könyvfejezetek száma (összesen)	-----	7
Idegen nyelvű	2	-----
Magyar nyelvű	5	-----
Szerkesztett könyvek száma (összesen)	-----	---
Idegen nyelvű	---	-----
Magyar nyelvű	--	-----
Tankönyvek száma (összesen)	-----	---
Pályázó által írt tankönyvek száma	---	-----
Pályázó által szerkesztett tankönyvek száma	---	-----
Tankönyv fejezetek (összesen)	-----	3
TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK SZÁMA		
Lektorált szakfolyóiratokban megjelent tudományos közlemények száma	-----	99
Ebből első vagy utolsó szerzőként	56	-----
Nemzetközi folyóiratban	48	-----
Hazai idegennyelvű folyóiratban	11	-----
Hazai magyar nyelvű folyóiratban	40	-----
Szerkesztői levelek, hozzászólások, válaszok száma	---	-----
Kongresszusi előadások folyóiratban vagy könyvben	-----	11
Külföldi folyóiratban	10	-----
Magyar folyóiratban	1	-----
Folyóiratban megjelent absztraktok száma	-----	276
SZAKFOLYÓIRATOKBAN MEGJELENT TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEINEK MINŐSÍTÉSE		
Valamennyi eredeti közleményeinek összegzett impakt faktora (absztraktok és nem lektorált levelek nélkül)	-----	74,32
Az utolsó 10 év éves átlaga	5,685	-----
A PhD vagy kandidátusi disszertációban <i>nem szereplő</i> közlemények impakt faktor összege	66,87	-----
TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEINEK IDÉZETTSÉGE		
Idézettség összesen	-----	481
(ebből önidézés)	93	-----

A DOLGOZATBAN SZEREPLŐ RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AP – akut pancreatitis
ATP – adenzin trifoszfát
BOE – Barrett oesophagus
C57BL/6 – egértörzs
CD1 nu/nu vaf+ hím – CD1 gépnhiányos egér (KO - knock out
CFLP – egértörzs
CM – cardia metaplasia
D – dysplasia
ELISA – enzimhez kapcsolt immunszorbens vizsgálatok
ET – endoszkópos technika
FM – fundus metaplasia
GdCl₃ – gadolínium klorid
GERB – gastrooesophagealis reflux betegség
I – intestinalis csoport
IL – interleukin
IM – intestinalis metaplasia
INF- γ – interferon- γ
KRT – kemo-radioterápia
KS – Kupffer sejt
KSk – Kupffer sejtek
LGD – low-grade dysplasia
MIF – makrofág migrációt gátló faktor
MPO – myeloperoxidáz
NI – non intestinalis típusú csoport
NO – nitrogén-monoxid
NYT – nyitott technika
OPS – Ortogonális Polarizációs Spektrális képalkotás
SGOT – szérumb glutamát-oxálacetát-transzamináz
SGPT – szérumb glutamát-piruvát aminotranszferáz
TEA – thoracalis epiduralis anaesthesia
TNF – tumor nekrosis faktor
TNF- α – tumor nekrosis faktor- α

I. Bevezetés

A sebészi beavatkozás napjainkban is az emberi szervezetet érintő legradikálisabb és legösszetettebb eljárások egyike. A sebészet számos diszciplínát ölel fel, mint pl. az élettan, a biokémia, az immunológia és más alaptudományok területeit is, ezáltal az orvostudomány egyik legerősebb ágát alkotja. A műtétek kapcsán fellépő bonyolult biológiai változások megismerése, a különböző kórképek gyógyításának új lehetőségei mindig is motiválták a sebészeket. Munkám e gyökerekből táplálkozva, a mindennapi klinikai gyakorlat problémáihoz kapcsolódik és keres megoldást számos kérdésre.

A disszertációban bemutatott vizsgálataink két nagy témakörbe csoportosíthatók, melyek a sebészetben kiemelkedő fontosságú kórállapotok új terápiás lehetőségeinek feltárását célozzák: az egyik témakör a szervezet válaszreakciójának módosítása, mint terápiás lehetőség különböző sokk állapotokban, sebészeti vonatkozású gyulladásos kórképekben és a xenotranszplantációban, míg a másik része a munkának a nyelőcsőbetegségek sebészeti kezelésében bevezetett új módszereket összegzi.

A szervezet válaszreakciójának módosítása, mint terápiás lehetőség a sebészetben

Tudományos munkám egy része korábbi kutatásainknak szerves folytatását képezi, mely elsősorban a különböző sokk-, ezen belül is a szepszis sokk állapotok problematikájával foglalkozott. Ma már jól ismert, hogy különböző sokk állapotokban, a szervezetet érintő egyéb súlyos inzultusokban, mint a trauma, a hasnyálmirigy gyulladása, az égési sérülés, a makrofágok és számos egyéb immunkompetens sejt aktivációja révén a szervezet ún. szisztémás gyulladásos válaszreakcióját (SIRS, systemic inflammatory response syndrome) váltja ki. Az immunkompetens sejtekből felszabaduló, biológiailag aktív anyagok tehetők felelőssé mind a szervi károsodások, mind a halálos szövődmények kialakulásáért. Mindezek alapján teljesen logikusnak tűnik, hogy bizonyos körülmények között, a szervezet védelmi apparátusában lévő sejtek működésének gátlásával, gyengítésével kedvező terápiás effektusok érhetők el. A makrofág rendszer, ezen belül a májban lévő Kupffer sejtek (KS), az előbb említett kórélettani folyamatokban és számos egyéb patológiás állapotban lényeges szerepet töltenek be, ezért kerültek vizsgálataink középpontjába. Korábbi vizsgálatok szerint a ritkaföldfémek, köztük a gadolínium klorid ($GdCl_3$), jelentősen gátolja a máj KS működését. A módszer segítségével más kutatócsoportok is igazolták a KS fiziológiás és patológiás szerepét különböző immunológiai folyamatokban. Jól ismert az anti-inflammatorikus hatású glükokortikoid hormonokról, hogy szerepet játszanak a gyulladásos válaszreakció mérséklésében és sokk esetén a szervezet adaptációjának elősegítésében.

Új módszerek a nyelőcsőbetegségek sebészeti kezelésében

A sebészeti diszciplína egyik legnagyobb kihívást jelentő ága a nyelőcsősebészet. Az elmúlt két évtizedben e szakterület lehetőségei jelentősen bővültek. A jóindulatú és a funkcionális nyelőcsőbetegségek sebészi kezelésében a kevesebb szövődménnyel járó és gyors felépülést biztosító minimálisan invazív beavatkozások terjedtek el. A nyelőcsődaganatok miatt végzett műtétek sikeresebbek, a szövődmények száma és a műtéti halandóság is jelentősen csökkent. Számos új terápiás eljárás is bevezetésre került. A nyelőcsőműtétek azonban továbbra is nagy kockázatú beavatkozásnak számítanak, melyeket csak megfelelő szakmai tapasztalattal rendelkező központokban ajánlatos végezni. Bemutatjuk azokat az új módszereket

(minimálisan invazív sebészi eljárások, thoracalis epiduralis anaesthesia alkalmazása nyelőcső-reszekciók során, neoadjuváns kemo-radioterápia alkalmazása a nyelőcsődaganatok kezelésében, a spontán nyelőcső-perforáció kezelése), melyek terápiás alternatívaként kisebb kockázat mellett biztosítanak gyógyulást a nyelőcső különböző megbetegedéseinek sebészi kezelésében.

II. Célkitűzések

A szervezet válaszreakciójának módosítása, mint terápiás lehetőség a sebészetben

II. 1. Célul tűztük ki a makrofágok aktivációjával és a belőlük felszabaduló citotoxikus anyagok gátlásával elérhető hatások vizsgálatát:

II.1.1. A KS blokádnak hatását elemeztük kísérletes anafilaxiás sokkban

II.1.2. Elzáródásos sárgaságban vizsgáltuk a KS szerepét az endotoxin által kiváltott citokin termelésre és májkárosító hatására.

II.1.3. Az elzáródásos sárgaság és az endotoxin mikrocirkulációra kifejtett hatásait elemeztük, különös tekintettel a leukocita aktivációra, a máj strukturális változásaira és a KS szerepére vonatkozóan.

II.2. További célunk volt megismerni, hogy a makrofágok antigén prezentáló képességének felfüggesztése hogyan befolyásolja a hasnyálmirigy xenotranszplantátum túlélését.

II.3. Arra is választ kerestünk, hogy a KS hogyan befolyásolja a humorális immunválaszt.

II.4. Mivel tisztázatlan a glükokortikoid hormonok hatása a hasnyálmirigy gyulladásban, emiatt a taurocholsavval és L-Argininnel kiváltott kísérletes akut pancreatitis (AP) modellen vizsgáltuk a betegség lefolyására, a gyulladásos reakciókra valamint a máj- és a tüdőkárosodására kifejtett hatásukat.

II.5. Az adenovírusok és az endotoxin szinergisztikus hatásának vizsgálata a természetes immunválaszra és a KSk szerepére vonatkozóan.

Új módszerek a nyelőcsőbetegségek sebészeti kezelésében

II.6. Célunk volt továbbá azokat a minimálisan invazív sebészi módszereket összefoglalni, melyeket manapság vezettünk be a nyelőcső diverticulumok és jóindulatú nyelőcsőtumorok kezelésében.

II.7. Értékelnünk kívántuk a laparoszkópos Nissen-féle fundoplicatio szerepét a Barrett-oesophagus (BOE) kezelésében.

II.8. Választ kerestünk arra, hogy a thoracalis epiduralis anaesthesia (TEA) hogyan hat a gyomor mikrocirkulációjára és a bélmotilitásra.

II.9. A neoadjuváns kemo-radioterápia (KRT) hatékonyságának és szövődményeinek értékelését tűztük ki célul a rosszindulatú nyelőcsődaganatok kezelésében.

II.10. A spontán nyelőcső perforáció kezelési taktikájának meghatározása céljából értékeltük e téren szerzett tapasztalatainkat.

III. Kísérleti anyagok és módszerek

Kísérleteinkben CFLP és NMRI 30-35-os hím egereket (LATI), CFY törzsű beltenyésztett (MTA Szegedi Biológiai Kp. Állatháza), a C57BL/6 hím specifikus patogén-mentes, vaf+ C57BL/6 hím egereket, CD1 nu/nu hím vaf+ egereket (Charles River Hungary), INF- γ –/– C57BL/6 hím vaf+ egerek (The Jackson Laboratory) vagy Wistar (LATI) 200-250 g-os, hím és nőstény patkányokat használtunk standard laboratóriumi diétán és csapvízen tartva 12 órás világos-sötét ciklusok váltakozásával. Csőgyomor mikrocirkulációs vizsgálatainkat kifejlett keverék kutyán (átlagos testsúly: 17, 4 $\pm$ 2 kg) végeztük.

A makrofág blokádnak előidézésére GdCl₃-ot adtunk intravénásan a kísérlet előtt 24 órával.

Az anafilaxiás sokk kiváltása alumínium-hydroxid gélhez kötött tojásalbuminnal történt.

Szerotonin meghatározás spektrofotometriásan, míg a **hisztamin** meghatározása radioenzimatikus módszerrel történt.

A mechanikus icterus létrehozását a kísérleti állatok közös epevezetékének lekötésével és átvágásával végeztük.

Diabetes mellitus kiváltása streptozotocin intravénás adásával történt.

A pancreas szigetsejt xenotranszplantációja során az emberi jóindulatú insulinomából - módosított kollagenázos módszerrel - nyert béta sejteket és humán foetalis pancreas szigetsejteket használtunk, melyeket a v. portaen keresztül injektáltunk a kísérleti állatok májába.

A szérumban citokinek meghatározását (TNF- α , IL6, MIF) biológiai próbával és/vagy ELISA kittel végeztük.

A kísérletes pancreatitis kiváltását taurocholsavval vagy L –Argininel idéztük elő.

Az myeloperoxidáz (MPO) meghatározást Kuebler, az **adenozin trifoszfát (ATP)** meghatározást Lamprecht **spektrofotometriás** módszerével végeztük.

A máj mikrokeringési paramétereit fluoreszcens intravitális mikroszkóp segítségével, videoanalízis módszerével végeztük

A nyelőcső pótlására szánt gyomrot **Akiyama módszere** szerint csövesítettük.

A csőgyomor **mikrocirkuláció** változásait intravitális **Ortogonalis Polarizációs Spektrális képalkotás (OPS)** segítségével végeztük.

IV. Betegek és módszerek

Az elmúlt 10 évben (2000-2009) évben 12 betegnél (7 férfi és 5 nő) alkalmaztuk az **endoszkópos stapler diverticulostoma** képzés módszerét (ET – endoszkópos technika), és 10 betegnél (9 férfi és 1 nő) hagyományos nyitott diverticulum reszekciót és cricopharyngealis myotomiát végeztünk (NYT – nyitott technika). Ugyanebben a periódusban pedig 4 betegnél (2 nő, 2 férfi) epiphrenalis diverticulum miatt **laparoszkópos transhiatalis diverticulum reszekció** történt, három esetben Heller-Dor műtéttel kiegészítve. Két nőbetegnél középső-harmadi pulziós diverticulum, három betegnél nyelőcső leiomyoma (2 eset) és nyelőcső cysta (1 eset) miatt pedig **video-thoracoscopos diverticulum reszekciót** illetve **daganat extirpációt** végeztünk.

78 beteg kezelésekor **laparoszkópos Nissen fundoplicatiót** alkalmaztunk a konzervatív kezelésre nem reagáló, **BOE-szal társuló gastrooesophagealis reflux betegség (GERB)** miatt. A preoperatív endoszkópos biopsziák szövettani eredménye alapján a betegeket három csoportra osztottuk: non intestinalis típusú (NI) csoport fundus (FM) vagy cardia (CM) metaplasiával (63 beteg); intestinalis csoport (I), intestinalis metaplasiával (IM) (18 beteg); illetve dysplasias csoport (D, 7 beteg), akiknél LGD állt fenn. A korai posztoperatív időszakban funkcionális vizsgálatokat végeztünk (nyelőcső manometria, 24 órás pH mérés illetve Bilitec vizsgálat) átlagosan a műtétet követő 16,7 hónapig. A késői posztoperatív időszakban további endoszkópos vizsgálat történt a BOE-ban létrejött változás ellenőrzésére. Az átlagos teljes után követési idő 42 ± 16.19 hónap volt (3-61 hónapig). A három csoport pre- és posztoperatív vizsgálati eredményeit hasonlítottuk össze keresve a lehetséges rizikó faktorokat, melyek befolyásolják a BOE malignus átalakulását.

Retrospektív módon elemeztük 96 középső- és **alsó-harmadi nyelőcső laphámrákos** beteg sebészi kezelésének és a 18 esetben alkalmazott **neoadjuváns KRT**-nak az eredményét. A KRT-val kezelt csoport betegeinél a preoperatív szövetmintákból meghatároztuk a p53, p21 és Ki67 onkogének expresszióját, annak érdekében, hogy ezek esetleges prediktív értékét vizsgálni tudjuk.

Klinikánkon a vizsgált időszakban (1995 és 2008 között), 15 beteget észleltünk (13 férfi és 2 nő, átlagos életkoruk 58,5 év (29 és 85 év között), **spontán nyelőcső-perforációval (Boerhaave szindróma)**. A kezelést a perforáció és a diagnózis között eltelt idő és a beteg általános állapota (szepszis jelenléte, teherbíró képesség) határozta meg. 24 órán belül ellátásra került betegeknél a nyelőcső primer sebészi zárását (7 beteg) illetve endoszkópos klippelését (1 eset) végeztük. A későn, azaz 24 órán túl észlelt esetekben, négy betegnél elfogadható hemodinamikai stabilitás/tolerancia mellett szubtotális oesophagectomiát végeztünk Torek szerint, halasztott rekonstrukcióval, három súlyos szepszissel és hemodinamikai instabilitással szövődő esetben, kontrolált nyelőcső fistulát hoztunk létre a nyelőcsőbe helyezett T-cső segítségével.

Az adatok és a probléma természetétől függően különböző **statisztikai módszereket** alkalmaztunk. A várható értékek összehasonlítására egy és kétmintás t próba Bonferroni módszerével, varianciaanalízis (többszörös összehasonlítások Scheffé módszerével, gyakorisági eloszlások (túlélési adatok): chi-négyzet próba Yates korrekcióval, Fisher próba,

az összefüggések vizsgálatára regressziós analízis, Friedman próba volt a választott teszt. A biokémiai vizsgálatok során nonparametrikus számítási móddal dolgoztunk. A szignifikancia megállapításakor a Dunn és Kruskal-Wallis által kidolgozott metódust alkalmaztuk, szignifikánsnak a 0.05 ($p < 0.05$) értéket fogadtuk el.

V. Eredmények – megbeszélés

A szervezet válaszreakciójának módosítása, mint terápiás lehetőség a sebészetben

Bizonyos sokkállapotokban, így a septicus vagy az anafilaxiás sokkban is az immunrendszer túlzott válaszreakciója vezet a patológiai folyamatok irreverzibilissé válásához. Ezen patofiziológiai háttérből kiindulva, az előbb említett sokkállapotok kezelésében kézenfekvőnek látszik, hogy a szervezet immunológiai reakciójának mérséklése, egyfajta tolerancia létrehozása, kedvező hatásokat eredményezhet.

Anafilaxiás sokkban a membránhoz kötött ellenanyagok és a specifikus antigén közötti reakció a makrofágok aktiválódását és az anafilaxia mediátorainak felszabadulását okozza. Vizsgálataink szerint az anafilaxia kiváltása után a májban megnő az egér–anafilaxia két fontos mediátorának, a szerotoninnak és a hisztaminnak a koncentrációja és ez a folyamat a KS működésének gátlásakor nem jön létre.

Az **elzáródásos sárgaságban** a makrofágok, ezen belül a KS szerepe jóval összetettebb. Mechanikus icterusban, a portalis és a szisztémás keringésben is emelkedik a bakteriális endotoxin szintje, ezzel párhuzamosan fokozódik a kísérleti állatok endotoxin érzékenysége, mely elsősorban a máj megnövekedett proinflammatorikus citokin (TNF- α , IL-6) produkciójára vezethető vissza. Így az icterusos betegek nagyszámú septicus szövödményének egyik magyarázata lehet a máj KSk-nek fokozott endotoxin érzékenysége. Az epeúti elzáródás jelentősen fokozza a májban zajló mikrocirkulációs zavart, mely az egyik fontos tényezője a fokozatosan kialakuló májkárosodásnak. A fenti magyarázatot vizsgálati eredményeink is alátámasztják, mivel epeúti elzáródásban ezek a folyamatok a KSk működésének gátlásával felfüggeszthetők, melynek során csökken a keringő TNF- α , IL-6, a szérum SGOT és SGPT szintje és a máj MPO aktivitása. Kísérleteinkben kimutattuk azt is, hogy az obstrukciós icterus önmagában jelentősen csökkenti a máj és a tüdő ATP tartalmát, mely a toxikus epesavak mitochondriális károsító hatásával függ össze, valamint új magyarázatot ad a mechanikus icterusban kialakuló szisztémás szervi elégtelenségekre. Eredményeink azt is igazolják, hogy az endotoxin és az elzáródásos sárgaság a gyulladásos reakciókat, a máj perfúziós zavarát kölcsönösen erősítik, és azt is, hogy ebben a folyamatban, a máj KSk kulcsfontosságú szerepet töltenek be. Végül általános összefüggést tudunk megállapítani a károsodott szöveti mikrokeringés és az elzáródásos sárgaságot követő szöveti változások között.

A glükokortikoid hormonok anti-inflammatorikus hatása régóta ismert. A kortikoszteroidok alkalmazása azonban sokk- és stresszállapotokban több évtizede vitatott kérdés és terápiás alkalmazásuk az **AP-ben** sem elfogadott. Mindemellett az is ismert, hogy a hipofízis-mellékvese tengely, beleértve a glükokortikoidokat, fontos szerepet játszik a szisztémás gyulladásos válaszreakció irreverzibilis következményeinek kontrolljában. Kísérleteinkben a glükokortikoid agonista kezelés fokozta az állatok ellenálló képességét a taurocholsavval kiváltott AP letális hatásával szemben. A glükokortikoiddal kezelt csoportban a túlélési arány magasabbnak bizonyult, mint a kontroll, illetve az antiglükokortikoid hatású RU-val kezelt csoportokban. Megfigyeléseink szerint a glükokortikoidok az alkalmazott dózissal mellett, csökkentették a gyulladásos folyamatok súlyosságát és növelték a túlélést a kísérletes AP

korai szakaszában. Az l-Arginin okozta kísérletes hasnyálmirigy gyulladás tanulmányozása során, számos új adatot szolgáltatunk a glükokortikoid hormonok gyulladásos folyamatok és a szöveti károsodás szabályozásában betöltött szerepére vonatkozóan.

Kimutattuk, hogy a KS fagocitózis blokádját fokozza a birkavörösvértestekkel kiváltott **primer humorális immunválaszt**, szignifikánsan növelve a hemolitikus plakk-képző sejtek számát valamint fokozta a **szekunder humorális immunválaszt** is, szignifikánsan emelve mind az IgM, mind pedig az IgG termelő plakk-képző sejtek számát.

Kísérleteink szerint a KSk működésének felfüggesztésével cukorbeteg kísérleti patkányba **transzplantált** emberi **insulinoma sejtek** kilökődése megakadályozható. Kimutattuk azt is, hogy a KS blokádját tartós fenntartásával, a xenograft kilökődése több hétre is meggátolható. Megfigyelésünk a diabetes mellitus terápiájában és a xenotranszplantáció elméleti hátterének tisztázásában egyaránt jelentőséggel bírhat.

A klinikai gyakorlatból jól ismert az elsődleges vírusfertőzésekhez kapcsolódó bakteriális fertőzések súlyos lefolyása, számos szövődménye, melyet a szervezet immunrendszerének fokozott válaszreakciójával hoznak összefüggésbe. Vizsgálataink szerint, más vírusfertőzéshez hasonlóan, az **adenovírus expozíció** megnövelte a kísérleti állatok endotoxin érzékenységét. Figyelemre méltó, hogy az adenovírus-fertőzés a különböző LPS-indukálta mediátorok termelődését eltérő módon befolyásolta. A proinflammatorikus citokinek közül a TNF termelését az adenovírus-fertőzés drámaian megnövelte és ebben a folyamatban a KSk is szerepet játszanak. Az eredményeink aláhúzzák az együttesen előforduló fertőzések jelentőségét az immunrendszer túlstimulálásában és halálos szövődmények kialakulásában.

Új módszerek a nyelőcsőbetegségek sebészeti kezelésében

A sebészeti diszciplína egyik legnagyobb kihívást jelentő ága a **nyelőcsősebészet**. Az elmúlt két évtizedben e szakterület lehetőségei jelentősen bővültek. A jóindulatú és funkcionális nyelőcsőbetegségek sebészeti kezelésében a kevesebb morbiditással járó és gyors felépülést biztosító **minimálisan invazív beavatkozások** terjedtek el.

Új, minimális behatolású sebészeti eljárásokat vezettünk be a ritkán előforduló nyelőcső gurdélyok kezelésére: az epiphrenalis diverticulumoknál **transhiatalis / laparoskopos reszekciót** végeztünk, míg a középső-harmadi óriás gurdélyokat **thoracoscopos** technikával távolítottuk el. Utóbbi módszert alkalmaztuk a nyelőcső jóindulatú tumorainak (leiomyoma, cysta) eltávolítására is. Az endoluminalis sebészetet, a transoralis diverticulostoma képzést alkalmaztuk a panaszokat okozó Zenker diverticulumok gyógyításában.

Eredményeink azt mutatják, hogy a laparoskopos technikával végzett antireflux műtét a **BOE**-szal szövődött súlyos reflux betegeknek jó terápiás választás. A sikertelen gyógyszeres kezelés után technikailag megfelelően kivitelezett antireflux műtét tünetmentes állapotot biztosít a betegek nagy részében és a **BOE** regressziójához vezet.

A nyelőcsődaganatok miatt végzett műtétek egyre sikeresebbek, a szövődmények száma és a műtéti halandóság is jelentősen csökkent és számos új terápiás eljárás is bevezetésre került. A nyelőcső műtétei azonban továbbra is nagy kockázatú beavatkozásnak számítanak.

A műtétek során előforduló halálos szövődményekért elsősorban a nyelőcső anasztomózisok elégtelen gyógyulása tehető felelőssé. Napjainkban a **thoracalis epiduralis anaesthesia** (TEA) széles körben alkalmazott érzéstelenítési eljárás a mellkasi és a hasi sebészetben is.

Állat kísérleteinkben új adatokat szolgáltatunk arra vonatkozóan, hogy a TEA fokozza a nyelőcső pótlására leggyakrabban használt csőgyomor proximális harmadának mikrocirkulációját, egyben javítja a szöveti oxigenizációt és a belek motilitását is. Részben kísérletes adatainkra támaszkodva, több munkacsoport által végzett klinikai vizsgálat igazolta, hogy TEA alkalmazásával szignifikánsan csökkenthető a nyelőcső anasztomózis elégtelenségének aránya, a perioperatív morbiditás és mortalitás is.

A nyelőcső carcinoma kezelésének fontos és aktuális kérdése a **neoadjuváns onkológiai terápia** alkalmazása. Ennek oka egyrészt az, hogy sem a „gold standardnak” tartott sebészi reszekció, sem az új sebészi módszerek (kétmezős, hárommezős, „en bloc” oesophagectomia) önmagukban nem tudták számottevően javítani a nyelőcsőrák túlélését, másrészt az sem elhanyagolható tényező, hogy a daganatok mindössze egyharmada reszekálabilis a diagnózis pillanatában. Tapasztalataink szerint a neoadjuváns KRT megduplázza a műtéti eltávolítás esélyét lokálisan előrehaladott nyelőcsőtumor esetében, azonban a posztoperatív szövődmények száma és súlyossága is emelkedhet. Vizsgálataink szerint a preoperatív tumor mintákból meghatározott p53, p21 és Ki67 onkogének expressziója nem mutatott összefüggést a KRT-re adott klinikai válasszal.

A **Boerhaave-szindróma** gyógyítása még napjainkban is komoly kihívások elé állítja a sebészeket. Terápiánk sikerét jelentősen javíthatjuk a kórkép korai diagnóziséval és a gondosan megválasztott kezelési taktikával. A kezelést mindig személyre szabottan és multidiszciplináris team bevonásával kell meghatározni. Az optimális kezelés megválasztásában döntő tényező a beteg általános állapota, a sérülés nagysága, helye és ideje valamint a szeptikus szövődmények jelenléte. A szervmegőrző módszerek és a minimálisan invazív technikák egyre szélesebb körben használatosak. Elsőként alkalmaztuk sikeresen az endoszkópos klippelést a spontán nyelőcsőrepedés kezelésében. Saját és a nemzetközi tapasztalatok is azt mutatják, hogy tapasztalt intézetekben a nyelőcső perforáció kezelésében a mortalitás minimális szintre csökkenthető (6,6 %).

VI. Összefoglalás – új megállapítások

1. Vizsgálataink szerint a ritkaföldfémekkel kiváltott KS fagocitózis blokádnak jelentősen gátolja az egér anafilaxiás sokk halálozását és csökkenti az anafilaxia két fontos mediátorának, a hisztaminnak és a szerotoninnak a szintjét a májban.

2. Kísérleteinkben új adatokat szolgáltatunk azzal kapcsolatosan, hogy a máj KSk kiemelkedő jelentőséggel bírnak a mechanikus sárgaságban létrejövő súlyos immunológiai diszfunkció és a bakteriális fertőzések szövődményeinek kialakulásában. Kimutattuk, hogy a mechanikus sárgaságban a bakteriális endotoxin szervkárosító (máj, tüdő) és letális hatása is felerősödik. Ez a hatás azonban csökkenthető KSk működésének felfüggesztésével.

Kimutattuk továbbá azt is, hogy a mechanikus icterusban jelentkező szervi elégtelenségek hátterében mitochondriális diszfunkció és a következményes csökkent szöveti ATP tartalom igazolható.

Eredményeink alátámasztják, hogy az endotoxin és az elzáródásos sárgaság kölcsönösen erősítik a gyulladásos reakciók mellett a máj perfúziós zavarát, és a máj KSk lényeges szerepet töltenek be ezekben a folyamatokban.

3. Egerekben végzett kísérleteink szerint a KSk működésének felfüggesztése felerősíti mind a primer, mind a szekunder humorális immunválaszt birkavörösvértetekkel szemben.

4. További vizsgálati eredményeink arra utalnak, hogy a máj KS-jei kiemelt szerepet töltenek be a xenoantigének felismerésében és a xenograft rejekciójában is. Ezekben a kísérletekben sikerült humán foetális hasnyálmirigy szigetsejtek és insulinoma sejtek kilökődését megakadályozni a KSk működésének gátlásával.

5. Megfigyeléseink szerint a glükokortikoidok az alkalmazott dózírozás mellett, csökkentették a gyulladásos folyamatok súlyosságát és növelték a túlélést a taurocholsavval kiváltott kísérletes akut pancreatitis korai szakaszában. L-Arginin-okozta kísérletes hasnyálmirigy-gyulladás tanulmányozása során számos új adatot szolgáltatunk a glükokortikoid hormonoknak a gyulladásos folyamatok és a szöveti károsodás szabályozásában betöltött szerepére vonatkozóan.

6. Vizsgálataink alapján nagyobb betekintés nyílik az adenovírusok indukálta természetes immunreakciókba, hangsúlyozva a TNF fontosságát, továbbá segítenek megérteni az adenovírusok okozta betegségek bizonyos szövődményeit. Az eredményeink aláhúzzák az együttesen előforduló fertőzések (vírusok és baktériumok) klinikai jelentőségét az immunrendszer túlstimulálásában és a halálos szövődmények kialakulásában és a KSk esetleges target szerepének lehetőségét a kombinált vírus és bakteriális infekciók kezelésben

7. A világszerte tért hódító, és az általunk is alkalmazott minimálisan invazív sebészi módszerek terápiás alternatívát nyújtanak a diverticulumok és a jóindulatú daganatos nyelőcső megbetegedések kezelésében.

8. A sikertelen gyógyszeres kezelés után elvégzett laparoszkópos Nissen funduplicatio tünetmentes állapotot biztosít a súlyos refluxbetegséggel szövődött Barrett nyelőcső esetén és a Barrett metaplasia regressziójához is vezethet.

9. Kísérleteinkben új adatokat szolgáltatunk arra vonatkozóan, hogy a thoracalis epiduralis anaesthesia fokozza a vascularisan károsodott csőgyomor proximális harmadának mikrocirkulációját, egyben javítja a szöveti oxigenizációt és a vékonybelek motilitását is. Jelen megfigyeléseinken túlmenően a kedvező klinikai tapasztalatok alapján javasoljuk a TEA rutinszerű klinikai alkalmazását a nyelőcső-sebészeti gyakorlatban.

10. A lokálisan előrehaladott nyelőcsőtumor esetében a neoadjuváns KRT megduplázza a daganat műtéti eltávolításának esélyét, azonban a posztoperatív szövődmények száma és súlyossága is emelkedhet.

11. A spontán nyelőcső-perforáció kezelésében szervmegőrző, minimálisan invazív technikák és endoszkópos módszerek egyre szélesebb körben alkalmazhatók. Saját és a nemzetközi tapasztalatok is azt mutatják, hogy a nyelőcső-perforáció kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkező intézetekben a mortalitás minimális szintre csökkenthető.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni édesapámnak id. Prof dr. Lázár Györgynek, aki diákéveim alatt tanított meg a kutatómunka alapjaira, és szeretettette meg velem a kísérletes orvostudományt. Tudományos munkám egyik jelentős része az Ő általa elindított kutatási területből gyökerezik, és pályafutásom során mindvégig hasznos tanácsokkal látott el.

Kiemelt köszönettel tartozom Prof. Duda Ernőnek, Prof. Takács Tamásnak, Prof. Boros Mihálynak, Prof. Farkas Gyulának és munkatársaiknak a közösen végzett munkákban nyújtott kimagasló segítségükért. Szintén megkülönböztetett köszönetemet szeretném kifejezni Dr. Paszt Attilának és Dr. Ábrahám Szabolcsnak, első tudományos fokozatot (Ph.D.) szerző tanítványaimnak, akik nagymértékben hozzájárultak az értekezés megszületéséhez.

Ezúton köszönöm Karácsonyi Sándor és Balogh Ádám Professzoroknak, volt intézetvezetőimnek, hogy mindvégig biztosították és támogatták kutató munkámat és klinikai pályafutásomat. A sebészet alapjainak megismerésében, a nyelőcsősebészet és a minimálisan invazív sebészi módszerek elsajátításában példamutató, önzetlen segítségért tanítómestereimnek, Horváth Örs Péter, Baltás Béla és Hans Troidl professzoroknak tartozom hálával és köszönettel.

Köszönöm minden volt és jelenlegi munkatársamnak, tanítványaimnak a színvonalas, kitartó klinikai munkát a nehéz idők ellenére, külön kiemelve Dr. Simonka Zsoltot és Dr. Wolfard Antalt, akik a dolgozat témakörében íródott közleményekben kiemelkedő segítséget nyújtottak. Mindig szeretettel gondolok Asszisztenseimre, Kancsár Ferencnére és Kúsz Erzsébetre, akik a kísérletes munkák kivitelezésében mindig a jobb kezem voltak hosszú éveken át. A disszertáció és a pályázati anyag összeállításában nyújtott önzetlen segítségükért és fáradhatatlan munkájukért Dr. Némethné Birkás Mártának és Vida Andreának tartozom őszinte hálával és tisztelettel.

Szeretettel és hálával gondolok Szüleimre a jó példáért, szeretetükért, következetes nevelésükért, feleségemre, Dr. Oláh Juditra, aki nem csak szeretetével, határtalan türelmével és a meleg családi fészek biztosításával nyújtott támaszt, hanem, aki egyben disszertációm kritikus lektora is volt. Köszönöm Péternek, IV. éves orvostanhallgató fiamnak, felém áradó szeretetét, és azt is, hogy szülei nyomdokán járva szorgalmasan készül az orvosi hivatásra.

A kutatómunkához nélkülözhetetlen anyagi forrásokat hazai (OTKA, ETT) és nemzetközi pályázatok biztosították. Ezúton köszönöm a döntéshozóknak, hogy bizalmukkal megtiszteltek és támogattak.