dc_1956_21

A laparoszkópos sebészet fejlesztési lehetőségeinek kísérletes és klinikai vizsgálata

MTA doktori értekezés

Dr. Vereczkei András

Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Sebészeti Klinika

Pécs, 2021.

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke 4
Előszó 5
A laparoszkópos sebészet ergonómia jellemzőinek vizsgálata 8
Célkitűzések 8
Az operatőrt laparoszkópos cholecystectomia során érő statikus terhelés vizsgálata 9
Bevezetés 9
Anyag és módszerek 11
Eredmények 13
Megbeszélés 16
Az ergonómiai vizsgálat kiterjesztése a műtősnőre 17
Bevezetés 17
Anyag és módszerek 18
Eredmények 19
Megbeszélés 21
Új eredmények 23
A laparoszkópos műtétek eredményeinek javítása a funkcionális nyelőcső betegségekben 24
Célkitűzések 24
Az antireflux műtétek szövődményeinek vizsgálata beteganyagunkon 25
Bevezetés 25
Anyag és módszerek 26
Eredmények 26
Megbeszélés 29
Fascia lata szövetsziget alkalmazása a rekonstruált rekeszszárak megerősítésére 31
Bevezetés 31
Anyag és módszerek 31
Eredmények 32
Megbeszélés 36
A reflux betegség és achalasia közti kapcsolat új aspektusú megközelítése 38
Bevezetés 38
Anyag és módszerek 38
Megbeszélés 41
A reflux betegség és a bronchus adenocarcinoma összefüggésének vizsgálata 46
Bevezetés 46
Anyag és módszerek 47
Eredmények 48
Megbeszélés 48
Új eredmények 51

A pneumoperitoneum hatásainak kísérletes és klinikai vizsgálata 52
Célkitűzések 52
Bevezetés 53
A pneumoperitoneum okozta oxidatív stressz kivédése pre- és postkondícionálással 57
Állatkísérletes vizsgálatok 57
Anyag és módszerek 59
Eredmények 60
Megbeszélés 64
Humán vizsgálatok 66
Anyag és módszerek 66
Eredmények 67
Megbeszélés 69
Új eredmények 71
Az új eredmények összefoglalása 72
Az értekezés alapjául szolgáló közlemények 74
Az értekezéstől független közlemények 77
Hivatkozások jegyzéke 89
Köszönetnyilvánítás 97

Rövidítések jegyzéke

BFS	Bayerische Forschungs Stipendium
FDA	Food and Drug Administration
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease
NERD	Non-erosive Reflux Disease
PTFE	Poly-tetrafluor-etilén
DMSO	Dimetil-Sulfoxid
PPI	Proton Pump Inhibitor
LES	Lower Esophageal Sphincter
NOTES	Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery
POEM	Peroral Endoscopic Myotomy
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate redukált formája
NOX5	NADPH oxidáz
HR	Hazard Ratio
I/R	Ischemia Reperfúzió
ROS	Reactive Oxygen Species
IPC	Ischemiás Prekondícionálás
IPoC	Ischemiás Postkondícionálás
MDA	Malon-dialdehid
GSH	Redukált glutation
MPO	Myeloperoxidáz
SOD	Superoxid-dizmutáz
TNF-α	Tumor Nekrózis Faktor Alfa
IL-6	Interleukin 6
LC	Laparoszkópos Cholecystectomia
LMWH	Low Molecular Weight Heparin
KAT	Kataláz
VAS	Visual Analoge Scale

Előszó

A XX. század vége felé úgy látszott, hogy a sebészeti technika elérte csúcspontját, az összes szervet érintően kialakultak azok eltávolításának és rekonstrukciós módszereinek tudományos szempontból megalapozott és bizonyítékokkal megerősített metódusai.

Ekkor robbant be nemcsak az orvosi, hanem a köznapi tudatba is egy új technológia, a laparoszkópos, vagy „kulcslyuk" sebészet, utóbbi megnevezéssel arra a jellemzőre utalva, mely az ilyen beavatkozáson átesett betegeknek leginkább feltűnt, hogy a behatolási kapu minimálisra csökkent. Az eljárás összes szervrendszerre és testüregre történő kiterjesztését követően ez a jellemző határozta meg a terület átfogó elnevezését is, mely minimálisan invazív sebészet lett.

Az új műtéti megközelítés teljesen eltérő szemléletet, új technikai megoldásokat követelt, melynek fejlesztésére irányuló törekvések a sebészeti kutatásoknak, fejlesztéseknek óriási lökést adott és számtalan ezzel foglalkozó vizsgálatnak, beszámolónak alapot adva, specializált folyóiratokat, társaságokat, kongresszusokat is kikövetelt.

A saját sebészi pályafutásom is szerencsésen egybeesett ezekkel a folyamatokkal. Az első hazai laparoszkópos cholecystectomia idején, mely 1990-ben Pécsett történt, szigorló hallgató voltam. A manuális szakmák irányában ekkor már elhatároztam magam, és az akkori I. Sebészeti Klinikán töltött gyakorlatom alatt volt lehetőségem a műtőben testközelből megfigyelni a laparoszkópos műtéteket a II. Sebészeti Klinikán, ahol Kiss Tibor professzor úr ezeket rutinszerűen kezdte végezni. Itt rendszeresen asszisztált, majd maga is végezte ezeket Illényi László akkori adjunktusi rangban, aki látva érdeklődésemet felkarolt, magával vitt és oktatni kezdett. Így döntöttem végül az 1991-es végzést követően az I. Sebészeti Klinikára beadott álláspályázat mellett, melyet sikeresen elnyertem.

Az akkori anyagi korlátok miatt nem volt lehetőség az új technikának két pécsi helyszínen történő párhuzamos bevezetésére, így rendszeresen a másik klinikára kellett átjárni, ahol asszisztenciára alig volt lehetőség, leginkább csak megfigyelésre. Ebben gyökeres változást hozott az 1992-es év, amikor Horváth Örs Péter professzor úr elnyerte az I. Sebészeti Klinika igazgatói pozícióját, és a már említett anyagi nehézségeket - egy Humboldt pályázat lehetőségével élve – áthidalta, és abból laparoszkópos eszközparkot hozott létre itt is.

Ettől kezdve ez a klinika vált a pécsi laparoszkópos fejlesztések központjává, az ekkor aktív 4 sebészeti intézmény közül. Ennek nyomán került bevezetésre a haladó laparoszkópos eljárások közül az antireflux sebészet, a mellékvese sebészet, a lép sebészet, és a bariátriai sebészet, melyekbe engem bevont és nemcsak aktív részvételre, operálásra adott lehetőséget, de kutatások végzésére is inspirált.

Ebből született meg PhD értekezésem, melyben több olyan módszerről számoltunk be, mely újdonságnak számított. A világon elsőként dolgoztuk ki a bal mellékvese laparoszkópos eltávolításának új megközelítésű módszerét, mely a pancreas mobilizálását elkerüli, ezzel a műtét lehetséges szövődményét csökkenti. Magyarországon elsőként végeztük és tettük rutinná az élődonoros veseeltávolítás kézzel asszisztált módszerét, mely jelentősen csökkenti az egészséges donort érő terhelést. A kézzel asszisztált laparoszkópia rutinná válásával a módszert kiterjesztettük nagyméretű hasi szervek műtétjeire is, mint a 10 centiméter feletti mellékvese daganatok vagy a jelentősen megnagyobbodott lépek eltávolítása. A legjelentősebb újításunk azonban egy akkor még néhol csodálkozást kiváltó megoldás volt, a laparoszkóposan mobilizált lép hüvelyen át történő kivétele a hasüregből. Abból indultunk ki, hogy a laparoszkópos módszer invazivitását jelentősen növeli, ha az operált szerv kivételére a hasüreget meg kell nyitni, és ennek megoldását kerestük. Így merült fel, hogy a szervet egy természetes testnyíláson át távolítsuk el, ami a hasfal integritását is megőrzi, és a kozmetikai eredménye is jó. A módszert sikeresen elvégeztük és publikáltuk, amiről csak később derült ki, hogy a természetes testnyílásokán át végzett műtéti technika jelentős előfutára lett. A később NOTES rövidítéssel gyorsan, jelentős fejlesztések és újítások területévé vált eljáráscsoport maradandónak bizonyult, és manapság is nagy számban végeznek így világszerte szájon át alsó nyelőcső sphincter átvágást achalasiában, transanálisan végbélműtéteket, vagy ami a mi módszerünket legjobban utánozza, transvaginális epehólyag eltávolítást.

Professzor úr külföldi kapcsolatait rendelkezésre bocsájtva arra is ösztönzést nyújtott, hogy olyan területeket is vizsgáljak, melyre hazai körülmények közt nem lett volna mód. Teljesen új problémakört tudtunk így elemezni a mücheni Klinikum rechst der Isaar Sebészeti Klinikáján Hubertus Feussner professzor úr irányításával a sebészeti ergonómia területén, egy BFS ösztöndíj keretében. Ezek képezik a jelen dolgozat tematikájának egyik vonulatát.

A PhD fokozat elnyerését követően csatlakozni tudtam az országban máshol alig elérhető, de Pécsett önállóan működő sebészeti doktori programhoz témavezetőként, ahol további minimálisan invazív sebészeti témájú kutatásokat irányítottam például az oxidatív stressz, a vastagbél daganat sentinel nyirokcsomó technikájának, vagy a morbid obesitas

sebészi kezelésének kérdéseit elemezve, PhD fokozatszerzéseket lehetővé téve. Horváth Örs Péter professzor úrtól a program vezetését később átvéve, ennek a témakörnek a kutatását továbbra is folytattuk, jelenleg is fokozatszerzésre váró jelöltekkel. Ezen kutatások egy része képezi a dolgoztam másik vonulatát.

A pécsi laparoszkópos munkacsoportot erősítette a 2011-ben pályázat útján elnyert Európai Endoszkópos Sebész Társaság Journal and Publication Committee tagságom, mely éveken át, a bizottság megszűnéséig tartott. Fő feladatunk a minimálisan invazív sebészetben vezető, Q1 minősítésű Surgical Endoscopy folyóirat modernizálása, színvonalának erősítése volt. Ennek keretében számos technikai reform mellett egy elismerést jelentő állandó reviewer-i megbízást kaptam, és eddig több mint 30 esetben voltam dolgozat bíráló. Legfontosabb feladatunk azonban a műtéttani útmutató, a Manual létrehozása volt, melynek szerkesztőbizottsági tagja is voltam, és sikeresen összeállítottuk ezt az iránymutatónak tekinthető kézikönyvet.

Fentiekből remélhetőleg jól érzékelhető, hogy pályafutásomat kezdettől fogva az endoszkópos sebészet iránti elkötelezettség jellemezte, mely több a maga idején újnak számító megfigyelésre és fejlesztésre adott módot. Emellett nemzetközi figyelemre is számot tartó vizsgálatokat közültünk olyan új területeken, mint a sebészeti munkakörnyezet ergonómiája, vagy a pneumoperitoneum különböző hatásai. A laparoszkóposan operált nagyobb betegszámú refluxos anyagunkból újdonságnak számító megfigyeléseket tudtunk közölni és az eredmények új típusú rekesz megerősítési módszer kidolgozására is alapot adtak. A sebészeti tevékenységem gerincét adó laparoszkópos technika vált tehát a kísérletes és klinikai kutatásaim vezérlőjévé, így ez képezi az összetartó erőt a dolgozat egyes fejezetei közt.

A laparoszkópos sebészet ergonómia jellemzőinek vizsgálata

Célkitűzések

1. Külső markerek nélküli, testtartás meghatározó számítógépes rendszer alkalmazhatóságának vizsgálata műtői körülmények közt

2. Az operatőr műtét alatti testtartásának meghatározása és komfort testhelyzettel történő összehasonlítása

3. A testtartás optimalizálási lehetőségeinek vizsgálata

4. A műtősnőt érő statikus testtartási terhelés meghatározása

5. A műtősnőt érintő statikus stressz befolyásolásának jelentősége, értékelése

Az operatőrt laparoszkópos cholecystectomia során érő statikus terhelés vizsgálata

Bevezetés

A laparoszkópos technika robbanásszerű térhódítása az 1990-es évektől indult. Már kezdetben nyilvánvalóvá váltak a betegnek és az ellátórendszernek biztosított előnyei, mint a kisebb fájdalom, a korai elbocsájthatóság, a kisebb vérvesztés, a bélműködés gyors helyreállása vagy a ritka sebszövődmények, a teljesség igénye nélkül. Ezek természetesen a beavatkozást végző sebészek számára is előnyöket szolgáltattak. Szintén hamar kiderültek azok a betegre vonatkozó hátrányok, melyek főként a nem kiforrott technika és a tapasztalat hiánya miatt mutatkoztak nagyobb arányban, mint amit a nyitott műtéteknél megszoktunk, például az epeúti sérülés, vagy a távoli fel nem fedezett kollaterális sérülések előfordulása (1).

Évek teltek el azonban, mire azt a jelenséget, hogy a laparoszkópos műtét magának a sebésznek ártalmas is lehet, felfedezték és elkezdték vizsgálni (2-5). A jelentősebb kutatások már a 2000-es évek elejére estek, melyek kimutatták, hogy a sebészt a nyitott technikához képest fokozott fizikai és mentális stressz éri ezen eljárások során. Különösen az ebben az időszakban kibontakozó, haladó laparoszkópos eljárások, melyek sok-sok órán át tartottak, adtak módot ezeknek a káros jelenségeknek a kimutatására. A szellemi terheléshez olyan tényezők járulnak, mint például a látvány és tevékenység szeparáltsága, a képernyő 2 dimenziós látványának 3 dimenzióban történő végrehajtása, a forgáspont effektus, vagy az összetett technikai háttér állandó kontrolljának igénye. A fizikai megterhelést a műtétek és műtők ergonómiai körülményeinek hiányosságai generálják, hiszen ezeket a hagyományos műtétekre alakították ki, és javarészt változtatás nélkül használták a laparoszkópos eljárások során is. Másrészt az új eszközök ergonomikus kialakítására ezidőtájt alig fektettek hangsúlyt. Ide tartoznak például a kéz ujjainak paresztéziái, a fokozott izommunka okozta fáradás, az izmok és ízületek elmerevedése, vagy a krónikus fájdalmak (laparoszkópos hüvelykujj, nyak-váll-hátfájdalom) (6-8).

A munkakörnyezet és ember viszonyát vizsgáló új tudományág, az ergonómia, az ipari tervezésben hódított teret a XX. század második felében. Annak a felismerésnek a következménye volt ez, hogy a nem megfelelő környezetben végzett ipari munka a termelékenység és minőség romlásához vezetett, így a profit csökkenését okozta. Emiatt a

profitorientált iparban komoly összegeket fektettek, fektetnek az ideális ergonomikus környezet kialakítására, és ezeket nagyon komolyan figyelembe veszik a tervezéskor. Ehhez speciálisan kifejlesztett software-eket alkalmaznak, melyek megbízhatóan mérik a munkakörülmények jellemzőit. Már 1916-ban megállapították, hogy a sebészek sokkal többet tanulhatnának az ipartól, hogyan kell egy mozgástani, hulladékkezelési tanulmányt, vagy a tudományos irányítást végezni, mint amit az ipar tanulhatna a kórházaktól (9). Ez változást azonban nem okozott, ilyen fejlesztések, kutatások az orvostudományban elmaradtak, és a laparoszkópos eljárásokban sem alkalmazták őket. Az FDA 1996-ban megjelent értékelése szerint az orvosi eszközök hibás tervezése miatt 1,3 millió esetre lehet becsülni az akaratlan betegkárosodást (10). A műtői környezet eleve nem ergonómia szemléletű tervezési hibáit a laparoszkópos korszak tovább rontotta. A műtő tele lett zsúfolt állványokkal, tornyokkal, amit a földön kuszán futó kábelezés kötött össze potenciális veszélyforrásként. A kéziműszerek fogó részeinek tervezésénél a hosszan egy pontra kifejtett nyomóerőket nem vették figyelembe. A képernyők pozícionálásánál a megfelelő látásukhoz szükséges sokszor rendkívül kényelmetlen kifacsart testtartás káros következményeire nem gondoltak. A sebészek által rövidesen tapasztalt mozgásszervi panaszok alapján irányult a figyelem erre a területre. Az ekkor megindult kutatásokban olyan ipari rendszereket kezdtek alkalmazni, melyek javarészt a testre helyezett jelölésekkel, huzalozással működtek. Ezek a kényelmetlenségük, és a sebészi védőruházat használata miatt nem tudtak megbízható eredményeket produkálni.

A Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar Sebészeti Klinikáján töltött BFS ösztöndíjam során felmerült a lehetőség, szintén az egyetem karaként működő Ergonómiai Tanszékkel történő együttműködésre. Itt egy nemrég kifejlesztett, markerek nélkül dolgozó, PC-Man nevű, ergonómia software-t vizsgáltak autóipari fejlesztésre, amely műtői körülmények közt történő kipróbálásra is alkalmasnak tűnt (11).

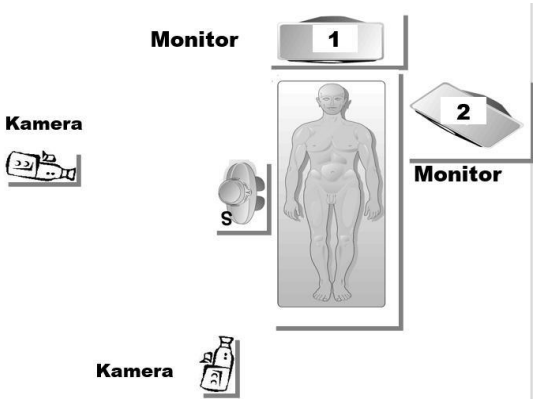
Akkor, és mint még a legtöbb helyen ma is, a laparoszkópos műtétek során a beteg fejvégénél elhelyezett egyetlen laparoszkópos toronnyal és képernyővel történtek a műtétek. Ezt a narkózist követően tolták a megfelelő pozícióba, a megfelelő kábelezés egyidejű mozgatásával. A müncheni klinikán azonban már ekkor kialakítottak egy dedikált laparoszkópos műtőt, ahol a plafonra szerelt, több karos, 3 monitorral rendelkező, torony mozgatását nem igénylő, konzolokat használó, hangvezérelt, úgynevezett integrált laparoszkópos egység is rendelkezésre állt. Az itt dolgozó kollégák beszámolói alapján az integrált rendszer, főleg a testtartásban, a nyak, gerinc és váll elmerevedések csökkentésében játszott szerepet. Ezért úgy döntöttünk, hogy az ergonómiai vizsgáló rendszert a laparoszkópos

műtétek során jelentkező statikus torzó (fej, nyak, törzs, váll, csípő) terhelés felmérésére fogjuk használni.

A PC-Man rendszert és annak alkalmazását először polgári tréning körülmények közt sajátítottam el, majd 2002. októberben már műtői körülmények közt 5 laparoszkópos cholecystectomia során állítottuk be a módszert.

Anyag és módszerek

A méréseket 2002. november és december hónapban végeztük, a Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar Sebészeti Klinikájának központi műtőtraktusában. A műtéteket egyenlő számban, vegyesen, 2 gyakorlott laparoszkópos sebész végezte. Az előzetes adatok alapján nem komplikált cholecystectomiának látszó eseteket válogattunk be, csoportonként 10-10 esettel.

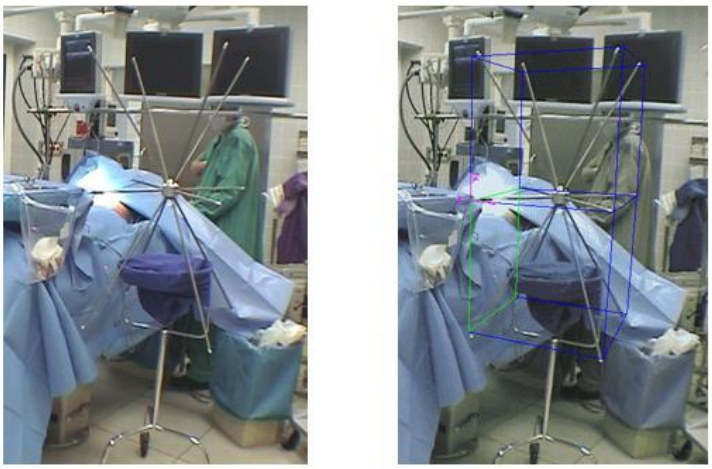


1. ábra: a vizsgálati rendszer elhelyezkedése a műtőasztal körül

Mindig a mozgatható toronnyal dolgoztunk, hogy az integrált rendszer ne zavarhassa meg a sebész testtartását és ezzel a méréseket. Az egyik csoportnál a torony a szokásos helyen a beteg fejvégénél, fix helyen állt, míg a másik csoportnál a tornyot oda helyeztük, ahol azt a műtétet végző sebész a legkényelmesebbnek vélte az elvégzendő műtét során, ahová a plafonra rögzített képernyőt is állíttatta volna. Ez a beteg bal oldalánál volt, ami az operatőr számára valóban kedvezőbb, az asszisztens számára viszont sokkal kedvezőtlenebb. A viszonylag rövidebb ideig tartó műtét során az asszisztensek ezeket a nehézségeket vállalták. A teljes műtétet két, egymással 90 fokos szöget bezáró pozíciójú videokamerával rögzítettük (1. ábra).

Az operatőrt a műtét kezdetén megkértük, hogy viszonyítási alapként vegyen fel egy számára kényelmesnek tartott testtartást, ami szintén rögzítésre került. A műtét végén az operatőr pozíciójába egy speciális kalibrációs testet helyeztünk (2. ábra), a mérések referencia pontjaként.

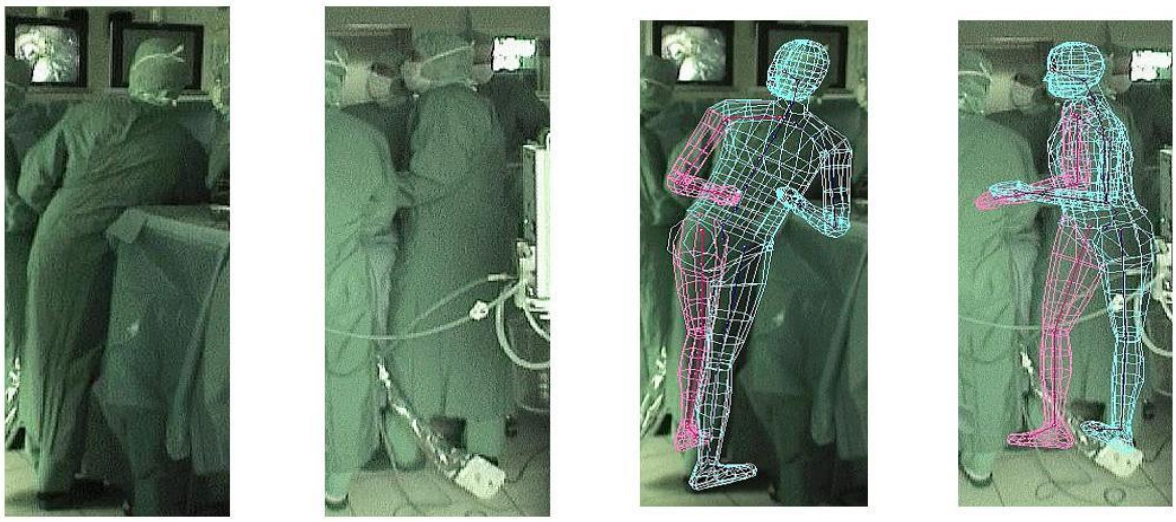
A videofelvételeket az elemző munkaállomáson egyenként végignéztük, és megállapítottuk, hogy egyöntetűen azonosíthatók olyan dinamikus munkaszakaszok, amikor a sebész folyamatosan mozog, nincs tartós fixált testhelyzetben, míg vannak statikus fázisok, amikor hosszabb ideig ugyanazt a jellegzetes testtartást veszi fel, és csak a kezei, karjai alsó végtagjai mozdulnak, de a torzó nem. Ezeknek a fázisoknak az azonosítása után az időtartamukat, a felvételek időkódjait felhasználva másodpercben lemértük. A hosszabb ideig tartó statikus testhelyzetekről digitalizált felvételeket készítettünk, a későbbi elemzés céljából, mindig, ugyanahhoz az időszelethez tartozó, kép párként. (3. ábra). Ugyanez történt a kalibrációs testnél is.



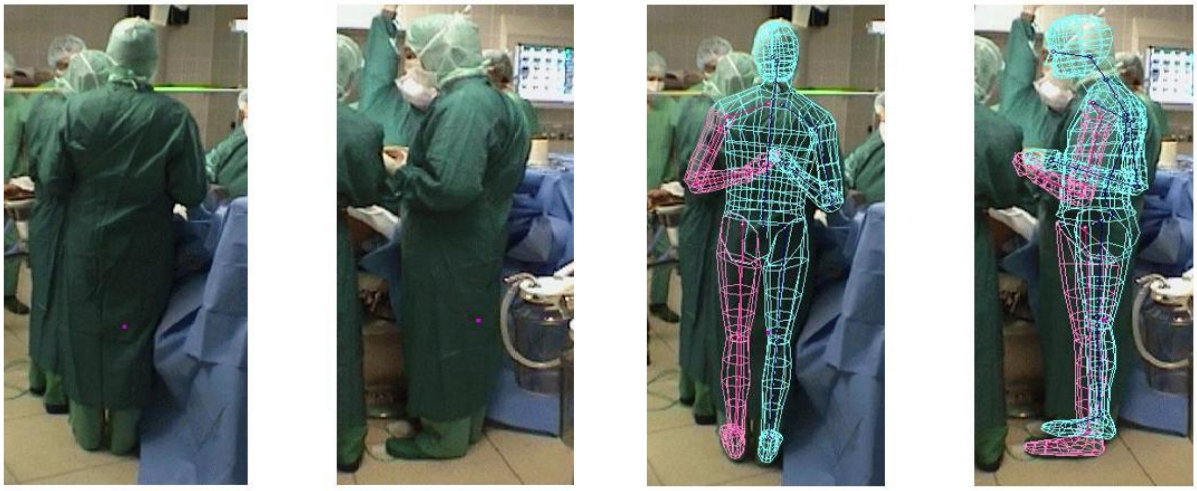
2. ábra: a kalibrációs test az operatőr helyének megfelelően, és a software-es kalibráció

Az elemzőrendszerbe feltöltött kép párokon 17 orientációs pontot jelöltünk ki a program által megkívánt testtájakon. Ebből a program előállította a szimuláló testhelyzetet, melyen kézzel apró finomításokra volt lehetőség, a legtökéletesebb hasonlóság kialakítására (3. ábra). A program által biztosított ízületi helyzetek mérésére, mely laterális, antero-posterior és rotációs értékeket is tartalmazott, kijelöltük azokat, amik a csípő, gerinc és fej tartását határozták meg (pl. a csípő és gerinc pozíciót 5 referencia pont határozta meg). Az ezekhez a pontokhoz tartozó értékeket is kép páronként töltöttük le. A komfort pozícióról készült

felvételeknél is hasonló módon jártunk el (4. ábra). Az értékek összehasonlításához az SPSS program 11. verzióját használtuk, t- próbával, a szignifikancia szintet $p<0,05$-nél határozva meg.



3. ábra: a sebész testtartásához illesztett számítógépes modell



4. ábra: az operatőr komfort testhelyzetben, és az illesztett modell

Eredmények

A videofelvételek elemzésekor a műtéteket 9 fázisra tudtuk bontani (1. táblázat). A műtét dinamikus fázisai jellemzően a beavatkozás elején és végén fordultak elő, mint az

insufflació, trokár behelyezés, epehólyag eltávolítás, öblítés és sebzárás. A műtét középső fázisai, mint a Calot-háromszög preparálás, klipek felhelyezése, az epehólyag kifejtése és a koaguláció döntően statikusak voltak, amit csak a műszerek rövid ideig tartó cseréje szakított meg, a torzó mozdulását is igényelve.

A műtétek átlagos hossza 2768 másodperc volt (1670-3790) a csoportok közti szignifikáns eltérés nélkül. Az egész műtéti időtartamot tekintve a statikus fázisok aránya 44,6% volt (58,5-28,7%), a dinamikus fázisoké 55,4% (71,3-40,5%). Ha viszont a javarészt statikus középső fázisokat elemeztük, akkor a statikus periódusok aránya 75,25% (86,8-72,5%), a dinamikus periódusoké 24,75% (27,5-13,2%) volt, szignifikáns különbséggel ($p<0,01$).

A laparoszkópos műtétek kezdeti és végi dinamikus fázisai a különböző műtéteknél is hasonlóak időtartamukat tekintve, a komplex, hosszabbra nyúló beavatkozásoknál a középső fázisok ideje nyúlik meg, így a statikus fázisok teljes aránya fog nőni és dominálni. Emiatt eredményeink a hosszabb műtéteknél még nagyobb jelentőséggel rendelkeznek.

	Insuff.	Troc. elhely.	*Prep.*	*Klip*	*EH dissz.*	*Coag irrig.*	EH extr.	Irrig. drain.	Seb-zárás
Időtart átlag (sec)	242	166	505	299	362	201	349	268	376
			75,3 % (p<0,01)						
TORZÓ Statikus fázisok aránya (%)	5,4	11,6	91	63,4	78,4	68,2	19,3	41	23,5
			22,1 min.						
	46,13 min.								

1. táblázat: a műtét fázisai, annak időtartamai és arányai

Mivel a nem fiziológiás testtartások hosszasan a statikus fázisokban érik a sebészt, a kép párok további elemzését csak ezeknél folytattuk. A program által adott értékekből kiderült, hogy a torzó helyzete viszonylag állandó, amit a kezek és lábak mozgása alig befolyásol. Ennek magyarázata a trokárok fixált helyzete, amihez történő hozzáféréshez egy jellemző testtartást kell felvenni. Az eszközök finom mozgatásához, vagy a lábpedál használatához a torzó helyzetét már nem kell változtatni, mert a sebész eleve úgy veszi azt fel, még ha az

kényelmetlen is, hogy ezeket végrehajthassa. A torzó mozgatására ezekben a középső fázisokban csak a műszerek cseréjekor volt szükség, de ez nem tartott tovább 40 másodpercnél, döntően 10-20 másodpercet igényelve.

A további elemzés során azt vizsgáltuk, hogy a szemmel afiziológiásnak tűnő testhelyzetet a program objektíven tudja-e mérni. Először a két sebész, hasonló felállásban készült felvételeit hasonlítottuk össze, itt szignifikáns eltérést nem találtunk. Emiatt az azonos felállásokhoz tartozó testhelyzet paramétereket egyesítettük, és azokat összehasonlítottuk a komfort pozíciókkal, illetve a két felállást egymással is (2. táblázat). A komfort helyzethez képest a fejvégi képernyő pozíciónál szignifikáns eltérést találtunk a törzs és fej rotációjában és laterális elhajlásában (p<0,001). A beteg bal oldalánál elhelyezett monitor pozíciónál kevésbé szignifikáns eltéréseket találtunk a törzs rotációjában (p<0,001) és laterális elhajlásában (p<0,05), ugyanúgy, mint a fej rotációjában (p<0,01) és elhajlásában (p<0,001). A két monitor pozíció egymással történő összehasonlításában, a fejvégi elhelyezés a törzs és a fej szignifikánsan fokozott rotációját és elhajlását mutatta az baloldalihoz képest (p<0,001).

	TÖRZS			FEJ		
	Rotáció +++	Oldal hajlás +++	Előre hajlás	Rotáció +++	Oldal hajlás +++	Előre hajlás
Komfort	8,9±5,1	11,3±8,6	1,8±2,6	1,7±5,3	1,4±3,6	2,8±1,7
1. pozíció	53,1±8,5***	35,5±4,8***	3,7±4,1	36,7±12,1***	-23,8±9,1***	7,9±5,2
2. Pozíció	32,2±6,7***	22,9±7,8*	2,4±5,1	-11,4±4,9**	-19,4±6,8***	3,7±3,5

(értékek fokokban)

***p<0,001 **p<0,01 *p<0,05 1. és 2. pozíció a komforthoz

+++p<0,001 1.és 2. pozíció egymáshoz

2. táblázat: a komfort testhelyzethez viszonyított eltérések összehasonlítása a két monitor pozícióval

Ez számszerűsítve is megerősítette a képeken látottakat. Ha a sebész a beteg oldalához áll, a törzsnek el kell fordulnia és rotálódnia, hogy mindkét kézzel a trokárokhoz férjen. A törzs oldalra hajlását a nyak az ellenkező irányba történő dőléssel kompenzálja. A monitor figyeléséhez pedig a nyaknak kell rotációs kompenzálást végeznie.

Megbeszélés

Napjainkra világossá vált, hogy a laparoszkópos műtétek többségénél a munkakörnyezet korántsem ergonomikus (12). Ez a mentális és fizikális megterhelést egyaránt fokozza. A fizikális stressz nyak, váll, hát és csukló fájdalmat, szem panaszokat, a nyomásnak kitett helyeken idegi károsodást okozhat, ami korai fáradást és teljesítményromlást eredményezhet (2,6,7). A fizikális terhelést statikus és dinamikus komponensek alakítják ki. A korábbi tanulmányok főként a dinamikus részre koncentráltak, a felső végtagok afiziológiás mozgásait leírva, ami a fokozott izommunka révén vezetnek korai elfáradáshoz (13). A statikus terhelés mérése nehezebb feladat, amit nyomásmérő talapzattal, vagy a műtéti szituáció megfigyelésének leírásával próbáltak kezdetben dokumentálni, a tapasztaltakat határozottan károsnak leírva.

Ezeket a vizsgálatokat javarészt kísérleti körülmények közt, és nem valós műtéti helyzetekben végezték. A torzó helyzetének és a monitor pozíciójának összefüggését a mi vizsgálatunk előtt alig elemezték (14). Ezekben az esetekben külsőleg felragasztott markereket használtak, komplexen a torzót nem vizsgálták, csak a nyakat és fejet, bár a szignifikáns eltérést már így is kimutatták.

Jelen vizsgálat volt az irodalomban az első, mely egy eddig medikai körülmények közt nem használt testtartást elemző programot valós műtéti körülmények közt használt (11). Ehhez semmilyen felragasztott vagy bekábelezett érzékelőt nem vettünk igénybe, így a szolgáltatott adatokat külső mérési tényező nem befolyásolta. A módszer nemcsak a fej és a nyak, hanem a teljes torzó vizsgálatára alkalmasnak bizonyult, ami a gerincet érő terhelés szempontjából lényeges. Bizonyítani és számszerűsíteni tudtuk az eltérést a komfort testhelyzet és különböző monitor pozíciók viszonylatában, mely szignifikáns mértékű. Ezt a pozíciót a teljes torzó, a gerinc, a nyak és a fej rotációja és több irányú oldalra hajlása jellemzi. Ez tehető felelőssé a laparoszkópos műtétek során kialakuló statikus megterhelés jelentős részéért, melynek következménye az ilyen műtétek során kialakuló hát, nyak és váll merevség, fájdalom. A méréseinkkel azt is kimutattuk, hogy a monitor elhelyezésének változtatásával, jelentősen tudjuk befolyásolni a statikus stressz mértékét. Eszerint a sebész testhelyzete közelebb áll a komfort pozícióhoz, ha a test, a trokárok és a monitor egy vektor mentén helyezkednek el, és a monitor a sebésszel szemben áll. Ez összhangban áll korábbi, nem műtéti körülmények közt történt feladat-végrehajtásos vizsgálatok eredményével (14, 15). A legideálisabb helyzet úgy alakulna ki, ha a sebész a beteg széttárt alsó végtagjai közt helyezkedne el, a monitor pedig a

beteg feje felett. Ezt a felállást a laparoszkópos korszak kezdetén többen is általánosan alkalmazták, azonban rövidebb műtéteknél, mint a cholecystectomia, a felálláshoz szükséges hosszabb idő miatt elhagyták. Összetett, hosszú felhasi műtéteknél, mint az antireflux műtét, vagy a bariátriai műtét a legtöbben továbbra is ezt a szempontot követik. Természetesen az ideális helyzet nem mindig érhető el, de közelítésére törekedni lehetne, melynek akadálya legtöbbször a sok-karú monitor rendszer hiánya. Ha csak 1 monitor áll rendelkezésre, akkor kompromisszumos helyzetet kell létrehozni, ami nem csak az operatőr, hanem az asszisztensek ergonómiai igényét is próbálja közelíteni. Ilyenkor az egész teamet érintő fizikális terhelés megoszlik a résztvevők közt. Többmonitoros rendszer esetén mind az operatőr, mind az asszisztens oda tudja állíttatni a képernyőt, ami számára a legkényelmesebb. Ennek megoldására az egyik lehetőség az integrált laparoszkópos műtő kialakítása, melyre az ezzel foglalkozó cégeknek kész ajánlatai elérhetők, például a Storz cég OR1, vagy az Olympus cég Endoalpha rendszere (16). Egy másik, egyszerűbb lehetőség olyan laparoszkópos tornyok használata, melyeken két külön karon két monitor található, és ezeket lehet a fenti igények szerint beállítani.

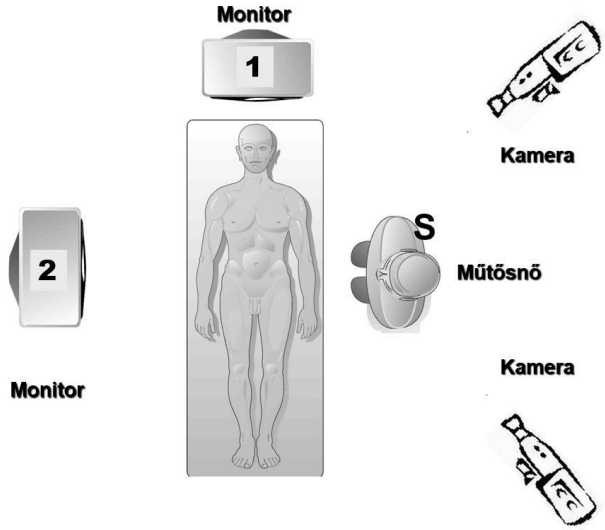
Az ergonómiai vizsgálat kiterjesztése a műtősnőre

Bevezetés

Miután az első a vizsgálatban igazoltuk a monitor pozíciók jelentőségét a sebészek számára, jogosan merült fel a kérdés, hogy a műtősnő esetében hasonlóan alakul-e a terhelés, tekintve, hogy ők átlagosan sokkal több időt töltenek a műtőasztal mellett állva, mint az egyes sebészek. A jövőbeli fejlesztések egyik iránya a műtéti team létszámának csökkentését célozza, például az asszisztensek helyett feladat orientált robotok használatával (17). Erre már van megvalósult fejlesztés is, a hang-vezérelt kamera tartó robot formájában. A műtősnő szerepének helyettesítésére viszont még nem született elképzelés, így feltehetően ezek a szakasszisztensek tartósan a műtői személyzet részei lesznek, és munkaképességük megóvása jelentőséggel bír. Ez késztetett minket a vizsgálat folytatására és kiterjesztésére.

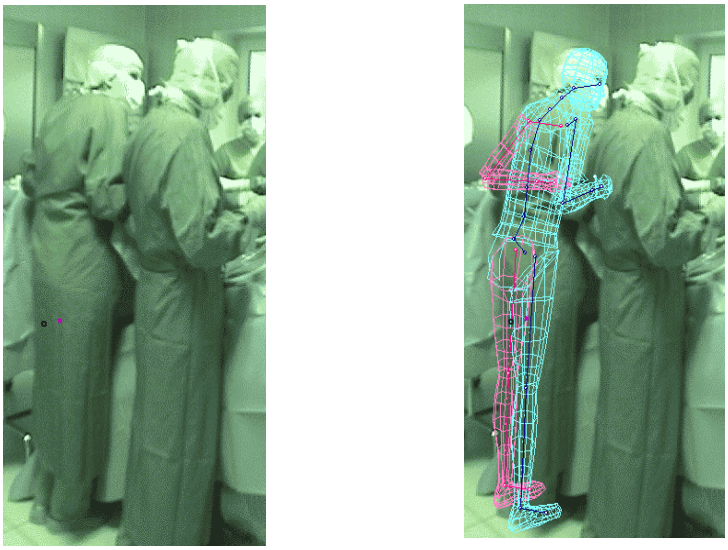
Anyag és módszerek

Ezeket a méréseket is a korábbi vizsgálat helyszínén, a Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar Sebészeti Klinikájának központi műtőtraktusában végeztük egy évvel később, 2003. november és december hónapokban. Továbbra is az előzetes adatok alapján nem komplikált cholecystectomiának látszó eseteket válogattunk be, összesen 10 beteget. Az összes műtétet ugyanaz a tapasztalt sebész végezte, 2 tapasztalt szakasszisztenssel. Az egyik 5 fős csoportnál a torony a szokásos helyen a beteg fejvégénél, fix helyen állt, míg a másik 5 fős csoportnál a műtősnő elé egy második monitort helyeztünk oda, ahol azt a legkényelmesebbnek vélte az elvégzendő műtét során. Ez a beteg jobb oldalánál volt. A teljes műtétet két, egymással 90 fokos szöget bezáró pozíciójú videokamerával rögzítettük (5. ábra). A műtősnőt a műtét kezdetén megkértük, hogy viszonyítási alapként vegyen fel egy számára kényelmesnek tartott testtartást, ami szintén rögzítésre került. A műtét végén a műtősnő pozíciójába egy speciális kalibrációs testet helyeztünk, a mérések referencia pontjaként, mint az első vizsgálatunkban.



5. ábra: a vizsgálati elrendezés a műtősnő helyzetének megfelelően

A videofelvételeket az előző tanulmány protokollja szerint elemeztük, és megállapítottuk, hogy itt is egyöntetűen azonosíthatók olyan dinamikus munkaszakaszok, amikor a műtősnő folyamatosan mozog, nincs tartós fixált testhelyzetben, míg vannak statikus fázisok, amikor hosszabb ideig ugyanazt a jellegzetes testtartást veszi fel, és csak a kezei, karjai alsó végtagjai mozdulnak, de a torzó nem (6. ábra)



6. ábra: a műtősnő helyzete műtét alatt, és az ehhez illesztett modell

Ezeknek a fázisoknak az azonosítása után az időtartamukat a felvételek időkódjait felhasználva másodpercben lemértük. A hosszabb ideig tartó statikus testhelyzetekről és a kalibrációs testről digitalizált felvételeket készítettünk, hasonlóan a korábbi eljáráshoz. Az elemzőrendszerbe feltöltött kép párokat is a már korábban leírtaknak megfelelően értékeltük. Az eredmények összehasonlításához az SPSS program 11. verzióját használtuk, t- próbával, a szignifikancia szintet $p<0,05$-nél határozva meg.

Eredmények

A műtéti fázisokat a dinamikus és statikus periódusok szerint az előző vizsgálatnak megfelelően szelektáltuk. A dinamikus fázisok itt is a műtétek elején és végén domináltak, míg a középső szakaszban több statikus periódust regisztráltunk (3. táblázat). A video időkód alapján mért átlagos műtéti idő 2931 másodperc volt (2001-4160), de itt az átlagos statikus periódusok aránya lényegesen rövidebb volt 21.22% (16.27%-25.42%) a dinamikus fázisok átlagához képest 78.78% (74.58%-83,73%). A műtősnő szempontjából a legstatikusabb fázis a Calot-háromszög preparálása volt, és egyedül itt volt a statikus periódusok ideje szignifikánsan

hosszabb a dinamikusnál 57.22% vs. 42.78% (p<0.001). Ebben a fázisban a szakasszisztens a sebészi preparálást a képernyőn figyelte, ezalatt egyéb tevékenységet nem végzett.

	Insuff.	Troc. elh.	Calot prep.	Klip.	EH dissec	Coag. irrig.	EH extract.	Irrigat. drain.	Seb-zárás
Időtartam átlag (sec)	261,89	231,67	537,56	275,11	485,22	107	269,67	320,22	442
Statikus fázisok (%)	0	0	57,22 p<0,001	28,72	40,91	28,04	5,36	30,74	0

2931 sec (2001-4160); statik/dinamik=21,22%:78,78%

3. táblázat: a műtét fázisai, annak időtartamai és arányai a műtősnő szempontjából

	Törzs			Fej		
	Rotáció +	Oldal hajlás	Előre hajlás	Rotáció +++	Oldal Hajlás +	Előre hajlás
Komfort	1,89 +/-1,29	-0,05 +/-0,21	14,54 +/-3,07	2,49 +/-2,46	-0,78 +/-0,51	-0,83 +/-1,92
1. pozíció	-15,46+/-4,62**	0,83+/-0,88	13,59+/-2,70	-52,70+/-4,14***	4,88+/-1,12***	-5,55+/-3,92
2. pozíció	1,88+/-3,87	0,12+/-0,93	12,7+/-4,95	1,50+/-1,85	0,47+/-0,30	-7,06+/-3,20

(értékek fokokban)

*** p<0.001, ** p<0.01, 1. és 2. pozíció a komforthoz
+ p<0.05, +++ p<0.001 1. és 2. pozíció egymáshoz

4. táblázat: a komfort testhelyzethez viszonyított eltérések összehasonlítása a két monitor pozícióval a műtősnő esetében

A videofelvételeken látott testtartásokat elemezve azt találtuk, hogy a hagyományos monitor pozíciónál a műtősnő látómezőjét a sebész asszisztens elzárta, így a képernyőt csak egy előrehajoló és oldalra forduló testhelyzetben volt képes figyelni. Ezzel szemben akkor, amikor a szakasszisztens egy külön képernyő kapott, azon akadálytalanul tudta követni a műtét folyamatát, amihez testhelyzetet nem kell módosítania.

Ezekkel összhangban a digitalizált képek számszerűsített adatainak elemzésekor azt találtuk, hogy a fejvégnél elhelyezett képernyő esetén a komfort pozícióhoz képest a fej rotációban és elhajlásban ($p<0.001$), és a törzs rotációban volt szignifikáns eltérés ($p<0.05$). Ugyanígy a másik képernyő pozícióhoz viszonyítva a fej rotációban ($p<0.001$) és a fej elhajlásban és a törzs rotációban ($p<0.05$) mértünk különbséget. A komfort pozíció és a külön képernyős felállás során mért értékek közt szignifikáns eltérés nem volt (4. táblázat).

Megbeszélés

Az operatőr testhelyzetét vizsgáló felmérésünkhöz hasonlóan, a műtősnő tekintetében is igazoltuk, hogy a laparoszkópos cholecystectomia során afiziológiás, hosszabban fennálló testtartások alakulnak ki. Ez a műtét középső részén mérhető, amikor a sebész műszercserét nem igénylő preparálást végez, amit a műtősnő a monitoron követ, de egyéb tevékenységre nincs szükség. Az ehhez szükséges előre hajoló és oldalra forduló testhelyzet a rutinszerűen, a fejvéghez felállított torony esetében szignifikánsan eltér a komfort testhelyzettől, ezért hosszútávon egészségkárosodást eredményezhetne. Ha a műtősnő saját képernyőt kap, ami a komfort testhelyzettel megegyezően, szemben helyezkedik el vele, ez a helyzet nem alakul ki. Az előző vizsgálathoz képest lényeges különbséget találtunk azonban a műtét során a statikus és dinamikus testhelyzetek arányában. A műtősnő kizárólag a műtét 1 fázisában vett fel tartósan statikus pozíciót, szemben az operatőr 4 ilyen fázisával. Ráadásul a műtősnő statikusan töltött periódusának aránya is kisebb volt. Összességében megállapítottuk, hogy a műtősnőt érő statikus stressz mértéke az operatőrénél kisebb. Emiatt nem lehet biztonsággal megállapítani, hogy a fejvégi képernyő pozíció az operatőréhez hasonló mértékű káros következményekkel jár, habár egy saját képernyő biztosan ergonomikusabb munkavégzést tenne lehetővé. Mindenesetre rávilágítottunk, hogy nem csak az operatőr és az asszisztens, hanem a műtősnő szempontjait is figyelembe kell venni a jövőbeni integrált laparoszkópos műtőhelyiségek tervezésénél. Mivel az ismert egészségügyi költséghelyzet miatt erre a közeljövőben kevés esély látszik, addig is fontos, hogy a szakasszisztensek a statikus torzóterhelés lehetőségéről

tájékoztatást kapjanak, ismerjék ennek lehetséges hatásait (21). Az ő esetükben a sebészekkel szemben van lehetőség ezeket a fázisokat tudatosan megszakítani, testhelyzetet változtatni, ezáltal a terhelést csökkenteni vagy a testtájékok közt megosztani.

A két vizsgálat tanulságait összegezve megállapíthatjuk, hogy a sebészeti munkakörnyezet ergonómiája elmarad az ipari munkahelyekkel támasztott követelményektől (3). Ez a laparoszkópos műtétek során sokkal nagyobb arányú, mint a hagyományos műtéteknél (18). Az ergonómiai viszonyok javítására törekvő fejlesztések megindultak, de ezek főként a kézi műszerek markolata, és aktiválása tekintetében tettenérhető (5). A gyártók igyekeznek több markolat típust ajánlani ugyanahhoz a típusú műszerhez, mely a nyomási pontokon történő idegi kompresszió lehetőségét csökkentheti, mivel a sebész a kedvezőtlennek bizonyult típust le tudja cserélni. Hasonlóan, a kézi aktiválású eszközök is az ergonomikusság javítása irányában hatnak, ugyanis ekkor az alsó végtagok fixáltsága kiküszöbölhető és a kényelmetlenség érzése esetén az alsó végtagok hátrány nélkül mozdíthatók kényelmesebb helyzetbe. A képernyőhelyzet jelentette potenciális ártalom javulására látszik a legkevesebb esély, mert a költségvonzat miatt a sokmonitoros rendszerek csak elvétve állnak rendelkezésre. Hazánkban és a klinikánkon is elérhető már viszont olyan 2 monitor karral rendelkező torony, mely lehetővé teszi az operatőr és az asszisztens számára a kompromisszum nélküli legkedvezőbb beállítás kialakítását. Mindenesetre jelentős előrelépésnek tarthatjuk, hogy az ergonómia az orvosi fejlesztéseknél is egyre fontosabb szerepet kap, nemcsak a sebészeti, de más eszközös vizsgálatokat végző szakmában is, mint a gastroenterológia (19,20). Ehhez a tendenciához vizsgálatainkkal mi is hozzájárultunk. Emellett fontos, hogy az ergonómia szempontokat az elméleti szakemberképzésbe is igyekeznek beépíteni, realizálva ennek jelentőségét a teljesítményben és a munkahelyi komfortérzetben (21). Reménykedni lehet, hogy ezek nem csak a kutatások, hanem a mindennapi rutin területén is megnyilvánuló további előrelépésekhez vezetnek.

Új eredmények

1. A testtartás objektív meghatározására alkalmas számítógépes programot a világon először, sikeresen alkalmaztuk műtői körülmények közt, a testre rögzített markerek nélkül

2. Az operatőr műtét alatti testhelyzete szignifikánsan különbözik a komfort testtartástól, melyet a torzó rotációja és oldalra hajlása jellemez

3. A laparoszkópos cholecystectomia során a statikus testtartási terhelés szignifikáns részét képezi a műtéti időnek, mely ennél összetettebb eljárások során ennél is jelentősebb

4. A statikus terhelés csökkentésének egyik könnyen megvalósítható módszere a több-képernyős rendszerek használata, egyénre szabott beállítással, melynek lényege az operatőr alaphelyzetének a trokároknak és a monitornak egy vektorba kerülése

5. Az operatőrhöz hasonlóan a műtősnő esetében is jól kimutatható, a komfort pozíciótól eltérő statikus testtartási terhelés jelentkezik a műtét középső harmadában

6. Műtősnő esetében ez az időtartam azonban rövidebb, mint az operatőrnél, így nem állapítható meg, hogy ez maradandó káros következményekkel jár. Emellett a műtősnő dinamikus mozgási fázisokkal ezeket a szakaszokat meg tudja törni, mivel nincs a felső végtagja trokárokhoz rögzítve

7. A műtősnőnél megfelelő felkészítéssel és tájékoztatással, további monitor alkalmazása nélkül is javítható az objektíven igazolt statikus terhelés mértéke

A laparoszkópos műtétek eredményeinek javítása, és új megfigyeléseink a funkcionális nyelőcső betegségekben

Célkitűzések:

1. Az 1998. és 2015. közti antireflux műtéten átesett beteganyag feldolgozása, kiértékelése, különös tekintettel a szövődményekre és új megoldásokra

2. Új típusú rekeszszár varrat megerősítési technika kidolgozása állatkísérletes modellen

3. Az új típusú megerősítés humán alkalmazása

4. A refluxbetegség és achalasia közti feltételezett összefüggésre elméleti háttér felállítása, és javaslat tétele az ilyen esetben szükséges technikai módosításra

5. A reflux betegség és a bronchus adenocarcinoma közti feltételezett összefüggés vizsgálata

Az antireflux műtétek szövődményeinek vizsgálata beteganyagunkon

Bevezetés

A refluxbetegség orvosi jelentőségét alapvetően az adja, hogy az életminőséget jelentősen rontó panaszokat okozhat és nehezen kezelhető, súlyos szövődményekkel járhat. A betegség a felnőtt lakosság legalább 10%-át érinti, ezért kiemelkedő fontosságú. A GERD 80-90%-a jól kezelhető konzervatív módszerekkel és a panaszok és szövődmények elkerülhetőek. A maradék 10-20%-ban találkozunk egy ún. progresszív formával, ahol súlyos szövődmények fejlődhetnek ki és komolyan felmerül a sebészi indikáció kérdése is (22).

Az első antireflux műtétet Nissen végezte 1956-ban. A 60-as években számos új antireflux műtét került bevezetésre (Belsey, Hill, Narbona), melyek széles körben elterjedtek, de 1,5% körüli mortalitással és 20% körüli posztoperativ morbiditással jártak (23). A hisztamin 2 receptor blokkolók, majd a 80-as évek végén bevezetett protonpumpa gátló gyógyszerek bevezetésével a nyitott műtétek száma drasztikusan lecsökkent. A sebészi kezelésnek új lendületet adott a laparoszkópos technika alkalmazása, melyről először Dallemagne számolt be 1991-ben (24). A 90-es évek közepétől már jelentős sorozatokról jelentek meg közlemények az irodalomban (23-25).

Magyarországon az első ilyen műtétet Hajdu végezte, ami több intézetben röviddel ezután már rutinszerű műtétté vált. Pécsett az első bemutató műtétet Bardini végezte 1994-ben. Egy funkcionális nyelőcső laboratórium felszerelése után a tudományos igényességű munka 1998-ban kezdődött itt el. A kezdeti sikerek okozta lelkesedés aztán világszerte csökkent, mert megjelentek a rövid és hosszabb távú szövődményekről a beszámolók és ezek szükségessé tették az indikációk és a sebészi technika továbbfejlesztését. Ennek tükrében végeztük el eredményeink értékelését, tevékenységünket két szakaszra bontva.

Anyag és módszerek

Az 1998-tól 2006-ig tartó első, és a 2007-tól 2015-ig tartó időszakok eredményeit retrospektív módon elemeztük. A második időszakban a technikai feltételek és a műtéti indikáció körüli konszenzus is megváltozott (22). Ennek lényege az volt, hogy típusos panaszok, pozitív endoszkópos vizsgálat és PPI-teszt elég lett a műtéti indikációhoz. A pH-

metriát csak NERD esetén kellett kötelezően elvégezni és a manometria is csak a bonyolultabb esetekben és egymásnak ellentmondó vizsgálati eredmények esetén játszott szerepet.

A műtéti szám az első periódusban (1. csoport) 241 volt, a második periódusban (2. csoport) 166. A csökkenés okai között szerepelhet a 10% körüli reoperációs ráta, amelyhez csatlakozik még további 10% körüli reflux kiújulás, amely kezelést igényelt. A gasztroenterológiai kontrollok során a szövődményes betegek kerülnek túlsúlyba, emiatt a műtét eredményességében történő kétségek hangsúlyosabban érvényesültek az indikációban. Érdekes megfigyelni, hogy a műtétre kerülők között 30-40%-kal több nő volt és ez a szám a reoperáltak között közel duplája (5. táblázat).

Primér laparoszkópos antireflux műtét	1. csoport	2. csoport	Összesen
Műtéti szám	241	166	407
Férfi/nő arány	101/140	60/106	161/246
Átlagéletkor	48,7 év (18-80)	56,1 év (22-98)	53,1 év
Átlagos bennfekvés	6,4 nap (3-16)	6,8 nap (3-28)	6,6 nap

5. táblázat: betegadatok

Eredmények

A világszerte tapasztalható tendencia követhető a beteganyagunkon is miszerint nyitott műtétet elvétve végeztünk (1. csoport 2, illetve 2. csoport 4 eset). A nyitott műtétre első műtétként akkor került sor, ha a korábbi felhasi műtétek nem tették lehetővé a laparoszkópos technika alkalmazását.

Újszerű megoldásként alkalmaztuk 2 esetben, rosszállapotú idős betegeken, akiknek nagy hiatus herniájuk táplálkozási nehézséget okozott, hogy nyitott gastropexiát végeztünk gastrostomával, majd a katétert két hónap után eltávolítottuk. Mindkét betegünk hosszasan panaszmentessé vált. Ha a gyomor lehúzása a rövidült nyelőcső miatt reménytelen és a beteg sebészileg minimálisan terhelhető ezt a megoldást javasoljuk, ami laparoszkóposan is kivitelezhető.

A 407 primér laparoszkópos műtét döntő többsége Nissen műtét volt, melyet a fundus mobilizálása után, laza mandzsettával végeztünk. Az alsó öltésbe mindig belevettük a nyelőcső elülső falát is, igyekezve ezzel megelőzni az un. „teleszkóp fenomént", ami a fundus felcsúszását jelenti a mandzsetta alatt. Toupet műtétet az irodalom akkor javasol, ha a nyelőcsőtest motilitás károsodott, rendszerint a hosszantartó refluxbetegség miatt. Kivételes indikáció lehet a kis fundus, amivel nem lehet körbe érni a nyelőcsövet feszülés nélkül.

Műtétek	1. csoport	2. csoport	Összesen
Primér laparoszkópos műtét	239 Nissen 2 Toupet	160 Nissen 6 Toupet	399 Nissen 8 Toupet
Primér nyitott műtét	2	4	6
Ligamentum teres plasztika	26	1	27
Háló beültetés	13	15	28
Fascia lata megerősítés	1	3	4

6. táblázat: primér műtétek típusai

Intraoperativ és korai szövődmények	1. csoport n: 241	2. csoport n: 166	Összesen n:407
Vérzés	6	2	8
Splenectomia	1	0	1
Gyomor perforatio	3	1	4
Nyelőcső perforatio	5	0	5 ($p<0,01$)
Konverzió	13	3	16 ($p<0,05$)
PTX	11	13	24
Halálozás	2 (0,08%)	0	2(0,005%)

7. táblázat: intraoperativ és korai posztoperativ szövődmények

A recidiv reflux és hiatus hernia megelőzésére 27 esetben alkalmaztunk ligamentum teres plasztikát, 28 esetben háló beültetést és a világon elsőként kialakított módszerünkkel - melyről később részletesen is szó lesz - 4 esetben fascia látával történő megerősítést (6. táblázat).

A szövődményeket és a reoperációkat a 7. és 8. táblázatban foglaltuk össze. A két csoport közt szignifikáns eltérés a nyelőcső perforációk és a konverziók számában volt, mely két adat szorosan összefügg, hiszen a konverzió oka mindig valamilyen szövődmény volt. Mindkettőnél a műtéti rutin közti eltérésben gondoljuk a magyarázatot, hiszen az antireflux sebészet a haladó laparoszkópos eljárások közé tartozik, ahol nagyon sokat számít az apró, de lényeges mozzanatok elsajátítása (pl. nyelőcsőbe is vezetett varrat elkészítése), mely csak kellő esetszám után alakul ki. Reoperációt 10%-ban végeztünk. A reoperációk közel 90%-ban laparoszkóposan történtek. Ezek közt olyanok is szerepelnek, ahol a primér műtétet más intézetben végezték. A saját primér műtét után két beteg halt meg, így a halálozás 0,005% volt.

	1. csoport	2. csoport	Összesen
Kiújult sérv reflux-szal	11+(10)	5+(2)	16+(12)
Kiújult sérv dysphagiával (teleszkóp fenomén vagy „slipknot effect”)	3	4	7
Dysphagia beszűkült hiatus vagy mandzsetta miatt	3	3	6
Reflux recidiva mandzsetta szétválása miatt	3	3	6
Háló penetráció a nyelőcsőbe	0	(1)	(1)
Kettőnél több reoperáció	2	4	6
Epés gastritis (duodenal switch)	4	1+(1)	5+(1)
Redo laparoscopos	23	24	47
Redo thoracolaparotomia	2	4	6

8. táblázat: reoperációk jellemzői, zárójelben a más intézetben történt primér műtét

Megbeszélés

Korai és általában 3-6 hónapon belül megoldódó posztoperativ szövődmények (dysphagia, gas-bloat, diarrhoea) akár 50-70%-ban jelentkeznek (26), de fontosabb, hogy a reflux recidiva tartós szövődménynek tekinthető és az irodalomban 15-30%-ban jelenik meg, melyek közül 10-15% újabb műtétre kerül, különösen, ha a recidiva reflux-szal vagy ételelakadással és hányással is együtt jár (27). Anyagunkban a kiújult sérv 35 esetben tett szükségessé reoperációt, ami a legnagyobb arányt jelenti az indikációk közt.

Az antireflux sebészet egyik legnehezebb és mindeddig megoldatlan kérdése, hogyan lehet megelőzni a nagy hiatus herniák műtéte után a sérv kiújulását. A sérvkiújulás három fő oka a rövidült nyelőcső (short oesophagus), a rekeszszárak gyengesége és a hasűri nyomás váratlan erős felemelkedése erőlködés, sport vagy intenzív köhögés miatt. Természetesen a három tényező kombinálódhat is.

Nincs egységes álláspont abban, hogy hány cm-nél húzzuk meg a határt, ahonnan már nagynak nevezhetjük a sérvet és abban sincs teljes egység, hogy csak a tüneteket okozó recidiva számít vagy a radiológiailag kimutatható anatómiai recidiva is. Ennek megfelelően szórnak az irodalmi adatok 10%-tól 45%-ig (27-29). Mi nagyméretűnek értékeltük az 5 cm-nél nagyobb rekeszsérvet. Sebészileg reményteljesen korrigálható az a sérv, ahol a rekeszszárakat sikerül egyesíteni, akár még feszülés alatt is. Ha csak feszülés alatt lehet összehúzni a rekeszszárakat a megerősítés mindenképpen szóba jön. Mi egy esetben észleltünk fejlődési rendellenességként hiatus oesophageus communist, amikor a hiatus oesophageus és a hiatus aorticus közös volt. Nyilván ebben az esetben csak gastropexia jöhetett szóba a hiatus zárása nélkül. A jobb rekeszszár gyengeségét számos esetben észleljük főleg nőkön és nagy sérvek esetén. Az öltéseket ilyenkor célszerű különböző mélységekbe betenni, hogy ne legyen hosszanti szakadás a rekeszen, tovább gyengítve a rekonstrukciót. Ilyen esetekben a megerősítés valamilyen formáját célszerű használni. A műtét után korán elkezdett nehéz fizikai munka, aktív sportolás, obstipáció és tartós köhögés is recidivához vezethet. A beteg figyelmét mindig felhívjuk arra, hogy a nagyfokú és ismételten jelentkező hasűri nyomásfokozódás elősegítheti a sérv kiújulását, ezért a tanácsolt életmódbeli változtatásokat be kell tartania. Collard munkacsoportja közleményében a reoperáció utáni kiújulás okaként 67,2%-ban a fizikai terhelés játszott szerepet. (30)

A probléma megoldására számos módszer került kidolgozásra, melyek egy része különböző típusú és formájú műanyag háló (polypropylene, PTFE, composit) beültetésével

kívánta a kiújulást csökkenteni (31-33). Egy másik típusú rekonstrukció során a hasfali sérveknél jól bevált un. feszülésmentes technika szintén kipróbálásra került (34,35). A műanyag sérvhálók beültetése a rekonstruált rekeszszárak megerősítésére ugyan elfogadott megoldás, azonban ez az idegentest a bélrendszer falával érintkezve hajlamos ahhoz szívósan hozzáhegesedni, majd a heg miatt dysphagiát okozni, illetve a háló usurálhatja a nyelőcső vagy a gyomor falát abba penetrálva, súlyos szövődményeket okozva ezzel (36,37). Mi egy esetben észleltünk háló migrációt a nyelőcsőbe egy másik intézetben történt műtét után és csak nyelőcső resectióval és jejunum interpozícióval sikerült a beteget eredményesen kezelni (38). A lehetséges szövődmények mellett másik hátránya a háló beültetésnek a járulékos költségek. A modernebb teflonbevonatú hálók, ilyen reakciókat kevésbé okoznak, viszont áruk rendkívül magas. Ezeket a hazai finanszírozási viszonyok mellett szinte lehetetlen kigazdálkodni. Rendelkezésre áll még ezeken kívül többféle állati eredetű, preservált bioimplantátum (39,40) is melyek az irodalom szerint penetrációt nem okoznak, azonban ezek szintén nagyon magas ára elterjedésüket akadályozza. A hálók alkalmazásával a recidívák számát 0-14%- ra sikerült csökkenteni (41,42).

Munkacsoportunk már régebb óta foglalkozott a probléma megoldásával biológiai módszer segítségével, melyre a ligamentum teressel végzett megerősítést sikerrel alkalmaztuk (43). A ligamentum teres-szel történő megerősítés biztosan jó módszer a korai recidiva megelőzésében, mert a nyelőcsövet előre emelve rugalmasan beszűkíti a hiatust és kitölti a nyelőcső és a rekesz között fennmaradó teret. Sajnos univerzálisan nem alkalmazható, mert egyrészt nem minden betegben található kellő hosszúságú és szélességű teres szalag, de hosszabb távon sem biztos a hatása, mert két esetben is azt tapasztaltuk a 6-7 évvel későbbi reoperációnál, hogy a teres szalag húrszerűvé zsugorodott és nem vett részt a hiatus zárásában (44).

Emiatt egy olyan univerzálisan alkalmazható megoldás keresését tűztük ki célul, mely széleskörűen és olcsón elérhető.

Fascia lata szövetsziget alkalmazása a rekonstruált rekeszszárak megerősítésére

Bevezetés

Klinikánk rutin profiljába tartozik a transzplantációs tevékenység is. A szervkivételek során rendszeresen kerül eltávolításra kötőszövet (szívbillentyű, pericardium, csont, ín és fascia), konzerválást követő szívsebészeti, ortopédiai felhasználásra. Ehhez a Klinikai Központban rendelkezésre áll egy szövetbank ortopédiai irányítással, mely lehetővé teszi a fagyasztott szövetrészletek hosszabb ideig történő tárolását, és halasztott felhasználását. Ezek birtokában felmerült a lehetőség szabadon átültetett emberi szövet felhasználására a rekeszvarratok megerősítésére. Ennek bevezető vizsgálatára állatkísérletet dolgoztunk ki, mely során konzervált és mélyfagyasztott fascia lata és pericardium részeket terveztünk felhasználni. Azt kívántuk vizsgálni, hogy ezek a transzplantátumok hosszabb távon egyáltalán megtapadnak-e, vagy kilökődnek és felszívódnak. Megtapadás esetén pedig milyen módon épülnek be, indukálnak hegesedést, illetve keltenek reakciót a rekeszizmon. A kísérleteket a regionális kutatásetikai bizottság engedélyével végeztük.

Anyag és módszerek

Multiorgan donációk során az amúgy is eltávolításra kerülő szív pericardiumából 10x10 centiméteres foltokat tettünk félre, az ortopédiai szövetpótlást célzó szervkivételkor a fascia lata több, 7x7 centiméteres darabjait is konzerváltuk. Mindkét preparátumot a szívsebészetben rutinszerűen használt konzerváló eljárással kezeltük. Először egy előkészítő oldatba kerültek a szövetek 5 Celsius fokos hűtőszekrénybe 24-48 óráig, mely 250 ml Hanks oldatból készült, 15 mg amphotericin B, 70 mg cefuroxim és 40 mg clindamycin hozzáadásával. Az előkészítést követően a szövetek a fagyasztó oldatba kerültek, mely szintén 250 ml Hanks oldat volt, melyhez 25 ml $DMSO_4$ és 9 ml 15%-os humán albumin volt hozzáadva. A tárolás -70 Celsius fokon történt az ortopédiai szövetbankban.

Három hónappal később, általános anesztéziát követően 3 korcs kutyán végeztük el a beültetést. Felső medián laparotomiából a rekeszek izmos részére, jól elkülönített helyekre 1-1 3x3 cm-es kötőszövetes lemezt varrtunk 3/0-s Prolen öltéssel (6. ábra).

7. ábra: a rekesz hasüregi felszínére erősített kötőszövetes lemezek

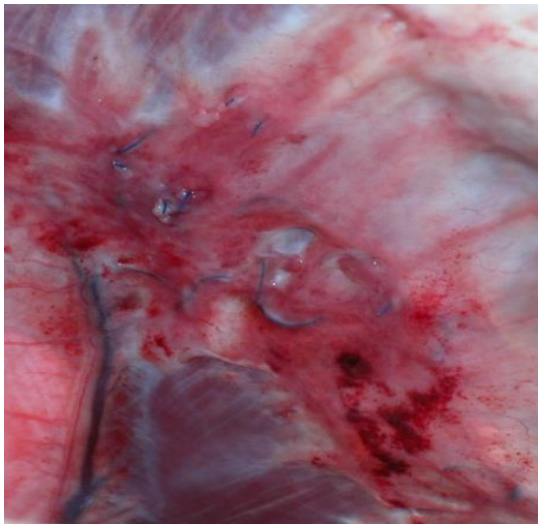
Az egyik lemez pericardium preparátumból, a másik fascia lata preparátumból készült, a mélyfagyasztott szövetbankból származva. Az implantátumokat négy sarkuknál és a közepüknél rögzítettük. A hasüreg zárása után az állatok elkülönített helyiségbe kerültek, ahol a sebek gyógyulásáig kiemelt megfigyelés alatt álltak. Miután rendellenességet nem tapasztaltunk, visszakerültek eredeti helyükre, ahol a szokásos gondozásban részesültek. Az első állatot 1, a másodikat 3 és a harmadikat 6 hónap múlva ismételten elaltattuk, majd a rekeszek eltávolítását követően i.v. kálium-chlorid adásával termináltuk. A korábban beültetett kötőszövetes lemezeket bőséges környező szövettel izoláltuk, és 3%-os formalinban tároltuk szövettani feldolgozásukig.

Eredmények

Az operált állatokon a vizsgálat ideje alatt semmi olyan eltérést nem tapasztalatunk, mely gyulladásra, fertőzésre adott volna gyanút. Sem az állatok viselkedésében, sem táplálkozásában nem tapasztalatunk változást, súlyuk nem változott. A kötőszöveti transzplantátumok eltávolítása során azokat szabad szemmel jól fel lehetett ismerni, eredeti helyükön maradtak, nem vándoroltak vagy fordultak el. Környezetükben infekcióra utaló makroszkópos jeleket nem láttunk (8. ábra).

8. ábra: 1 hónappal később eltávolított transzplantátumok

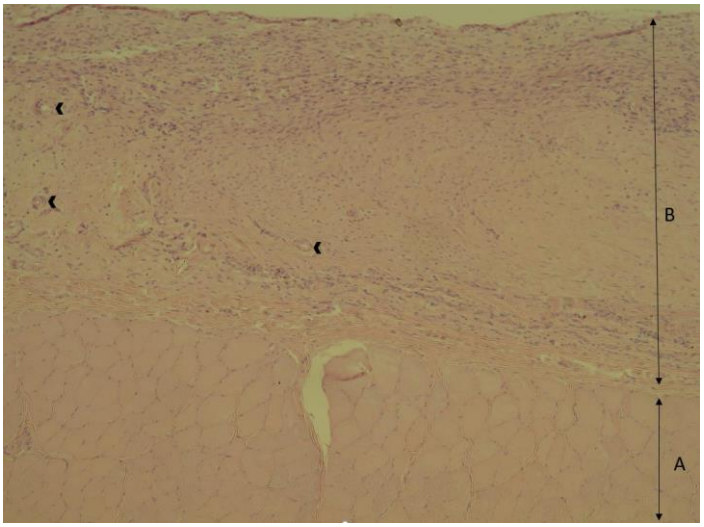
A varrattal nem fixált területeken a középpont felé irányuló behúzódások alakultak ki, mely a hegesedés során szokványosan észlelt zsugorodásnak felel meg, ez 20%-nál nem volt nagyobb. A hat hónapos mintákban a kialakult hegszövet az eredeti szövetszigetek határát túllépte, a rögzítő varratokat benőtte, és méretében az eredeti foltnál nem volt számottevően kisebb (9. ábra).



9. ábra: 6 hónappal később eltávolított transzplantátumok

A rekesz körüli beavatkozásokra jellemzően, a máj és a műtéti terület közt, mérsékelt összenövéseket találtunk, melyek szétválasztása során sem merült fel letokolt gyulladásos folyamat, tályog lehetősége.

Paraffinos beágyazást követően hematoxilin-eosin és picrosirius festéssel gyakorlott hisztológus segítségével történt a minták vizsgálata (10. ábra) Ennek során azt láttuk, hogy az idő előrehaladtával a beültetett szövetfoltok felszínén először fibrin jelent meg, majd mérsékelt gyulladásos reakcióval granulációs szövet keletkezett. Ebből organizáció indult meg, melyet a fibroblastok, fibrocyták számának növekedése és érújdonképződés jelzett. Ez betört az átültetett szövetlemezek belsejébe, és egy vastag hegszövetet képzett annak magában foglalásával. A szövetszigetek hasüregi felszínét vékony sejtréteg nőtte be, ami peritoneális integrációra utal. A pericardium és a fascia lata foltok közt sem makroszkópos sem mikroszkópos eltérés nem volt. Tályogképződésre jellemző mikroszkópos jeleket sem láttunk, az észlelt gyulladásos elemek az idegen testre jelentkezett normális reakció részének tekinthetők.



10. ábra: a szövettani metszeten a rekeszizom (A) és a transzplantátum (B) összenövése látható, a nyilak újonnan képződött erekre mutatnak

Az eredmények birtokában a humán alkalmazásra is megfelelőnek gondoltuk a módszert, és TUKEB engedélyeztetést kezdeményeztünk, melyet megkaptunk. Az első humán műtétet, melyet korábban még az irodalomban sehol nem publikáltak, 2009-ben végeztük. Egy 54 éves nőbetegnél típusos panaszok miatt történt célzott kivizsgálást követően 2003-ban

végeztünk primér Nissen szerinti fundoplicatiot. A beteg évekig jól volt, majd nyelési nehezítettséget, epigastriális fájdalmat, és rendszeres étel regurgitációt észlelt. Ezzel jelentkezett ismételt kivizsgálásra, mely kiújult rekeszsérvet igazolt, a gyomor kisebb tojásnyi részének a rekeszizom szintje fölé hernializálódásával (11. ábra) A beteggel ismertettük a tervezett rekesz megerősítési metódust, melynek elvégzéséhez hozzájárult. A laparoszkóposan végzett beavatkozás során a gyomrot a hasüregbe visszahúztuk, és a szétcsúszott rekeszszárakat rekonstruáltuk. A jobb comb alsó külső harmadában ejtett 5 cm-es metszésből a fascia lata 7x5 cm-es darabját kivettük. A szövetsziget középvonalában oldalról a középpontig vezető segédmetszést ejtettünk rajta, majd a hasüregbe bejuttatva a segédmetszés helyén a nyelőcső hasi szakasza köré fektettük.

11. ábra: kiújult rekeszsérv kontrasztnyeléses röntgen képen

Itt öltések és Endohernia Stapler (Johnson&Johnson) segítségével a rekeszhez rögzítettük. Végül a kibomlott fundoplicatiot ismételten kialakítottuk, Nissen szerint. A műtétet követően szövődményt nem észleltünk. A beteget a következő évek során rendszeresen kontrolláltuk, újabb recidivára utaló panaszai nem alakultak ki. Ezt követően még 3 esetben alkalmaztuk az eljárást kiújult rekesszérv esetén. Időközben a módszerünk és közleményünk alapján egy szerb munkacsoport számolt be saját fascia lata folttal végzett sikeres hiatus rekonstrukciókról (45).

Megbeszélés

A nagy méretű hiatus herniák megbízható rekonstrukciója jelenleg sem megoldott probléma. Az irodalomban számos módszert találunk, előnyökkel és hátrányokkal egyaránt. Vannak, akik megelégszenek a nyílás pusztán varratokkal történő zárásával és jó eredményekről számolnak be (46). Általában azonban a nem megerősített rekeszvarratok alkalmazásával nagy sérveknél elég nagy recidiva aránnyal találkozunk (47). Sokan ezért a rekeszvarratok természetes vagy mesterséges fedőréteggel történő megerősítését ajánlják. Elterjedten használják a polypropylen vagy polyesther anyagú hálókat, melyek megfelelő hegesedést keltenek, olcsók, de hajlamosak az érintkező szervekbe (pl.: nyelőcső) penetrálni, súlyos szövődményt okozva. (36) A teflonból készült hálók szintén jól alkalmazhatók, melyek nem épülnek be olyan masszívan, viszont könnyebben dislocálódnak, ezen kívül rendkívül drágák. (37)

A biológiai implantátumok kevesebb szövődménnyel fenyegetnek, mivel ezek kötőszövetesen átépülve hegszövetté alakulnak, így penetrálni nem tudnak, viszont kifejezetten drágák. Saját vizsgálatainkkal a ligamentum teres hepatis autológ alkalmazását találtuk előnyösnek a rekesz megerősítésére. Ennek fő előnye olcsósága, és hogy saját szövet alkotja, viszont nem minden esetben alkalmazható (44).

Régóta ismert, hogy a szabadon átültetett kötőszövetes lemezek, képesek új helyükön tartósan fennálló hegesedést létrehozni. Ezért ilyen típusú megerősítéseket az ideg, szív, mellkas, ortopédiai, nőgyógyászati, urológiai stb. sebészetben rendszeresen alkalmaznak (48-51). A preparátumok hosszú távú konzerválására bevált protokollok állnak rendelkezésre. Ezek kedvező tapasztalata alapján terveztünk és hajtottunk végre kísérletes rekesz megerősítést kutya modellen.

A beavatkozás technikailag igen egyszerűnek bizonyult. A felhasznált cryo-konzervált szövetek kóros reakciót nem okoztak, nem szívódtak fel nyomtalanul, hanem beépültek, organizálódtak és a rekesz vastagságát így feltételezhetően annak teherbíró képességét növelték. Az utánkövetés során észlelt hegesedés zsugorodásának mértéke hasonló az idegen anyaggal hasfali sérveknél készített izom megerősítések során tapasztaltakkal. Emiatt a felhasznált szövet méretét eleve nagyobbnak kell meghatározni. Ha a kezdeti rögzítés megfelelő, az átépülés miatt nem kell késői elvándorlással számolni. A mesterséges anyagokkal szemben pedig ilyen esetben nem kell a szövetlemez penetrálásától tartani, hiszen átépülése

folyamán úgy épül be a saját heges kötőszövetbe, hogy irritáló részek nem maradnak vissza, a felszínére pedig peritoneális borítás kúszik.

Ahol szervtranszplantáció folyik és szövetbank is rendelkezésre áll, a pericardium lemez ideális kötőszöveti pótlásként szerepel. Ebben az esetben még a kellő konzerválás után is természetesen idegentestként viselkedő biotranszplantátummal kell számolni, ugyanúgy, mint a kereskedelmi forgalomban lévő állati vagy humán szövetekből előállított hálóknál is.

Természetesen nem feltétlenül kell cryo-preservált idegen szövetet felhasználni, hiszen a fascia lata lemez kis segédmetszésből minden esetben kivehető ugyanazon beteg combjának distalis laterális régiójából. Ekkor a legbiztonságosabb, friss saját szövet használható fel, a kis segédmetszésből eredő esztétika kompromisszum révén. Abban az esetben, ha erre nincs mód, vagy nagyobb méretű foltra lenne szükség, úgy a szövetbankból nyert kötőszövetes lemez jelentheti a megoldást.

A reflux betegség és achalasia közti kapcsolat új aspektusú megközelítése

Bevezetés

A refluxbetegség tünetei legtöbbször típusosak, felismerésük és a helyes diagnózis felállítása már ezek alapján is egyszerű. Az extraoesophageális tünetek már okozhatnak differenciál diagnosztika problémát, késleltethetik vagy más irányba terelhetik a kivizsgálást. Ilyen a krónikus köhögés, a gombóc érzés, a rekedtség, az asthma, a sinusitis vagy a fogzománc erózió, melyek komoly életminőség romlást eredményezhetnek. Ezek mellett néha kimutathatók egyéb organikus elváltozások is, mint a Schatzki gyűrű, nyelőcső web strictura, subglotticus trachea stenosis. Funkcionális vizsgálatokkal a refluxra jellemző típusos leletek mellett egyéb jellegzetességek is felfedezhetőek, mint a hypertenzív felső vagy alsó nyelőcső sphincter, melyek értelmezése, vagy a helyes kezelési metódus eldöntése nehézségbe ütközhet.

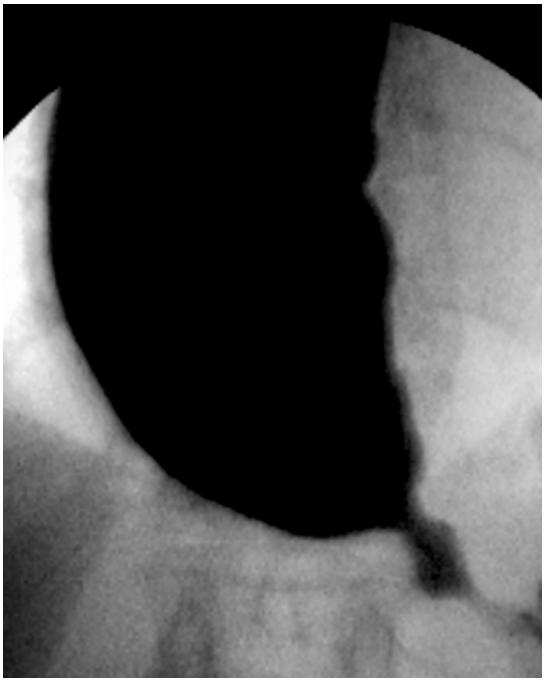
Az reflux betegség miatt operált beteganyagunk elemzésekor néhány esetben mi is olyan szokatlan eredményre bukkantunk, mely refluxos betegnél egyéb funkcionális nyelőcső betegségre emlékeztető adatokat mutatott. Emiatt felmerül a lehetősége, hogy ennek értelmezésére, magyarázatára új megközelítésű pathomechanizmust dolgozzunk ki, egy lehetséges természetes védő mechanizmust feltételezve.

Anyag és módszerek

Egy 44 éves férfit 2 évvel korábban kezdtek el reflux betegség miatt kezelni. Egy évvel ezután panaszai romlottak és dysphagia alakult ki, majd az utolsó 6 hónapban csak folyadékot tudott lenyelni, közben 15 kg-ot fogyott. A legelső nyelőcső tükrözés során erozív gyulladást igazoltak, és savcsökkentő kezelést kezdtek. A gyulladásos panaszok erre javultak, a nyelési nehezítettség viszont fokozódott, mely miatt végzett második tükrözés már nyelőcső tágulatot mutatott. A 24 órás pH-metria súlyos refluxot igazolt, 94,9 értékű DeMeester score-ral. Emellett viszont az alsó nyelőcső sphincter nyomás is emelkedett volt 34,4 Hgmm, csökkent, 90% alatti relaxációval. A betegnél cardiomyotomiát végeztünk Nissen szerinti fundoplicatioval kombinálva, melyet követően tartósan panaszmentessé vált.

Egy másik, 65 éves nőbeteget súlyos nyelési képtelenség és hányás miatt vizsgáltunk. Nála hét évvel korábban igazoltak refluxbetegséget, akkor nyelési panasz nélkül. Az első

nyelőcső tükrözés során Savary-Miller II. stádiumú gyulladást és egy kisebb csuszamlásos rekeszsérvet találtak. A beteg panasza protonpumpa gátló kezelés mellett javult, és egy évvel később a kontroll tükrözésnél a gyulladás eltűnt. A nálunk történt jelentkezése előtt egy évvel a refluxos panasza helyett a nyelési panaszok kezdtek erősödni. A friss tükrözés során a tágult nyelőcsőben a spasztikus cardia felett gyulladást és Barrett-nyelőcsővet igazoltunk, a kisebb hiatus hernia mellett (12. ábra). A 24 órás pH metria komoly refluxot mutatott, 94,6 értékű DeMeester score-ral. A manometria fokozott, 34,3 Hgmm-es alsó sphincter nyomást igazolt, 11% -os relaxációval. Itt is cardiomyotomiát és Nissen szerinti fundoplicatiot végeztünk a hiatus hernia zárása mellett, melyre nyelésfunkciója jelentősen javult.



12. ábra: kis hiatus hernia felett tágult achalasiás nyelőcső

A következő esetben egy 43 éves férfit kezeltünk 4 hónapja romló nyelési panaszokkal. Emellett típusos refluxos panaszai is voltak, melyekre protonpumpa gátlót szedett. A nyelőcső tükrözés során a nehezen felnyíló cardia felett enyhe gyulladást és tágulatot találtunk. Az alsó sphincter nyomás nem volt jelentősen emelkedett, 24,4 Hgmm, inkomplett relaxációval és non-propulzív kontrakciókkal. A pH-metria csak nocturnális refluxot mutatott. A műtéti megoldás itt is cardiomyotomia és Nissen szerinti antireflux műtét volt, melyre panaszai megszűntek.

Egy újabb esetünknél, egy 4 éve reflux miatt kezelt férfinél egy éven belül kialakult nyelési nehezítettség és 30 kg-os fogyás miatt kezdtünk vizsgálatokat. Az első nyelőcső tükrözésénél nem záró cardiát, és enyhe gyulladást találtak, amire protonpumpa gátló kezelés indítottak. Erre tünetei elmúltak, a kontroll tükrözés gyulladást már nem igazolt. A nálunk történt vizsgálat viszont már spasztikus cardiát, és felette tágulatot írt le. A manometria emelkedett, 31 Hgmm-es alsó spinchter nyomás mellett dysmotilitást is igazolt. Szintén cardiomyotomia és Nissen szerinti fundoplicatio történt, jó funkcionális hatással.

Ezután egy 50 éves nőbeteget fokozatosan kialakuló nyelési panaszok miatt vizsgáltunk. Felvételkor csak folyadékot tudott fogyasztani. A nyelés vizsgálaton a nyelőcső felső és középső harmadának határán találtunk egy szűkületet. A szűkület egy tágítókezeléssel megoldható volt, a nyelőcsőben egyéb kóros nem látszott. A tágítókezelés után fellépő refluxos panaszok vetették fel a refluxos eredetet, mert a kezelés előtt erre utaló panasz vagy jel nem volt. Omeprazol terápia mellett panasz- és tünetmentes lett, de a további részletes kivizsgálására már nem jelent meg.

13. ábra: felső nyelőcső sphincter szűkület kontrasztos nyelési röntgen képe

Egy 43 éves nőbeteg nyaki szakaszra lokalizálható nyelési panaszokkal és éjszakai köhögéssel jelentkezett klinikánkon. Korábbiakban nem túl súlyos refluxos panaszai is voltak. Nyelés vizsgálattal a pharyngo-esophagealis átmenetben kb. 3 cm-es szakaszon szűkületet találtunk (13. ábra). A szűkület magasságában a nyálkahártya épnek tűnt. CT vizsgálat

mérsékelt szimmetrikus falmegvastagodást mutatott. Daganat lehetősége nem merült fel. A szűkületen az endoscopot nyomással át lehetett vezetni, és a nyálkahártya ép volt. 24 órás pH metriával 45,5 DeMeester score-t mértünk. Ennek alapján felmerült a refluxos eredet és a következményes felső nyelőcső sphincter tónus fokozódás. Egy ballonos tágításra és PPI kezelésre a beteg panaszai megszűntek.

Megbeszélés

A reflux következtében létrejövő légúti kórképeket az egészséges emberben is változatos védekező mechanizmusok próbálják megakadályozni. A refluxbetegség egyik lehetséges extraoesophagealis szövődménye az aspirációból eredő pulmonológiai és fül-orr-gégészeti komplikációk. A leginkább bizonyítottnak tűnő védekezési forma a reflux következményeként létrejövő aspirációval szemben a nyelőcső alsó vagy felső záróizmaiban létrejövő izomspazmus kifejlődése. Ebben az esetben az alsó nyelőcső sphincter nyomása a normális háromszorosára emelkedhet és 45-60 Hgmm–t lehet mérni manometriával. A betegnek sokszor egyaránt lehetnek dysphágiás és refluxos panaszai. Az achalásiától jól elkülöníthető manometriával, mert a nyelőcsőtest perisztaltikája propulzív és a sphincter tud relaxálni. A mi beteganyagunkban 1998 és 2006 között, amikor a teljes kivizsgálást magunk végeztük, és minden adat részletesen rendelkezésünkre állt, a refluxbetegség miatt operált 241 betegből a fenti 6 esetben észleltünk alsó vagy felső nyelőcső sphincter achalasiát (2,7%). A nemzetközileg elismert adelaide-i munkacsoport közel 2000 betegéből 1,6%-ban talált hasonló motilitási zavart (52). Ezen betegek egy részében 24 órás pH-metriával kóros reflux is kimutatható, de a fő bizonyíték a reflux szerepére az, hogy Nissen fundoplicatio után rendeződik a sphincter nyomás és normalizálódik a pH-metria, továbbá megszűnnek a beteg nyelési és refluxos panaszai (52,53). A nyelőcső sphincterek nyomás emelkedését felfoghatjuk védekező reakciónak. A reflux indukálta alsó nyelőcső sphincter kezelése fundoplicatioval paradox, mert a fundoplicatio antireflux műtétként alkalmazva emeli a LES nyomást, ebben az esetben azonban a kiváltó okot megszüntetve normalizálja azt. Dell'Acqua-Cassao igazolta, hogy hypertenzív alsó sphincteren kívül a reflux okozhat diffúz oesophagus spasmust és diótörő nyelőcsövet is. Laparoscopos fundoplicatio után ezek a motilitási zavarok rendeződnek (54).

Egy másik védekezési forma a Schatzki gyűrű is, mely nagyon gyakran reflux, és szinte mindig hiatus hernia mellett fordul elő. A Schatzki gyűrű kezelésére, mely tulajdonképpen egy

szűkület, a standard terápiaként használt tágítókezelés önmagában nem biztosít hosszútávú tünetmentességet, a gyűrű legtöbbször újra kialakul, ami újabb és újabb tágítókezelést tesz szükségessé. A tágítókezelés után adott hosszútávú protonpumpa gátló terápiával azonban a recidíva megelőzhető, ami szintén bizonyítéknak tekinthető a reflux kiváltó szerepére (55,56). Érdekes, de érthető megfigyelés, hogy a Schatzki gyűrű kialakulása után a refluxos panaszok és az oesophagitis mértéke csökkennek, viszont a dysphagiás panaszok előtérbe kerülnek (57). Mitre és mtsai is érdekes összefüggést találtak két ismert reflux szövődmény a Barrett oesophagus és a Schatzki gyűrű között, mégpedig azt, hogy a Schatzki gyűrűs beteganyagban nem fordul elő Barrett oesophagus (58). Ez az összefüggés azt támasztja alá, hogy a Schatzki gyűrű kialakulásával a reflux mérséklődik vagy megszűnik és ezzel „megvédi" a nyelőcsövet a további szövődményektől.

Az idiopátiás felső nyelőcső spincter nyomásfokozódás és a reflux együttes előfordulása is jogosan veti fel az összefüggést a két lelet között. Ismert, hogy a szervezetet normális esetben is összetett aero-digestiv reflexek védik az aspirációtól (59). Több tanulmány szerint a felső sphincter nyomásfokozódása, vagy inkoordinált működése összefüggésbe hozható kóros, magasra terjedő reflux-szal és ezáltal egy aspiráció elleni protektív reakciónak is értékelhető (60,61). Az felső sphincter működési zavara olyan súlyos lehet, hogy a betegnek komoly dysphagiája léphet fel aspirációval, krónikus köhögéssel. Ezzel egybevágóan a Zenker diverticulum kifejlődése is az aspiráció elleni védekezés káros, indirekt következményeként fogható fel. A diverticulum kialakulásában a felső sphincter működészavara, fokozott nyomása és a nyeléskor korai záródása játszik szerepet. A garatban kialakuló fokozott nyomásra a garat hátsó falán található gyenge területen (Kilian háromszög) a nyálkahártya kiboltosulhat és a reflux kezelése nélkül fokozatosan nő. A Zenker és a reflux összefüggését az irodalom egyhangúlag feltételezi (62). Zenker diverticulum mellett a hiatus hernia 39%-ban fordul elő, míg a kontroll csoportban csak 16%-ban. Ugyanez a munkacsoport 72%-ban mutatott ki kóros refluxot Zenker diverticulum mellett.

Vannak közlemények, melyek felvetik a proximális nyelőcső striktura (web) és a reflux összefüggését és ezzel szintén a védekezési teória lehetősége vetődik fel (63).

A reflux szövődmények elleni védekezés egyik, az irodalomban erősen vitatott formája lehet az achalasia. Ismert dolog, hogy a nyelőcső motilitási zavarok egymásba, sőt achalasiába is átmehetnek (64). Az első közlemény, amely felvetette a reflux etiológiai szerepét az achalasia kialakulásában 1986-ban jelent meg, ebben öt esetről számoltak be, amikor igazolt refluxbetegséget követően az évek során achalasia alakult ki (65). Később Robson részletesen

dokumentálva ismertetett egy esetet, amikor reflux betegség diffúz nyelőcső spazmusba, majd achalasiába progrediált (66). Azóta több hasonló esetismertetés is megjelent, amiben az éveken át tartó refluxos panaszok megszűnését, majd dysphagia kialakulását írták le. Az egyes szerzők véleményét az achalasia és GERD közti kapcsolatról a 9. táblázatban összegezzük.

Szerző	Betegszám	Következtetés
Smart (1986)	5	Okozati kapcsolat
Altorjay (2006)	11	Hasonló morphológia
Robson(2003)	1	Okozati kapcsolat
Shoenut (1995)	23	Lehetséges kapcsolat
Guo (2002)	2	Okozati kapcsolat
Varga (2008)	6	Okozati kapcsolat
Lamb (2009)	30	Nem feltételezhető kapcsolat
Moses (2003)	45-16	Nincs kapcsolat
Fisichella (2008)	7	Nem feltételezhető kapcsolat
Spechler (1995)	9	Coincidencia

9. táblázat: irodalmi összehasonlítás GERD és achalasia közti kapcsolatról

A panaszok megjelenésének időrendi állandósága arra enged következtetni, hogy a kórképek között esetleg ok-okozati összefüggés áll fenn, mégpedig az, hogy a krónikus savas regurgitatióra védekezésképp a szervezet achalasia kialakulásával fog reagálni. Klinikánkon az elmúlt 15 évben 40 beteget operáltunk achalasia miatt, közülük 4 betegnél (10%) merült fel a reflux etiológiai szerepe. Bár a reflux és az achalasia az alsó nyelőcső sphincter motilitási zavarainak két ellentétes pólusát képezik, a kezeletlen achalasiás betegek 10-20%-ánál lehet a nyelőcsőben savas regurgitatiot mérni. Saját betegeinknél végzett 24-órás pH-metriás vizsgálatok hosszabb refluxos epizódokat mutattak ki az éjszaka folyamán, amiből arra lehetett következtetni, hogy a betegeknél átmeneti LES relaxáció lépett fel és a károsodott motilitású nyelőcsőből a regurgitált sav nagyon nehezen ürült ki. Ezt a megfigyelést korábban Hirano is leírta (67). Jogos lenne a feltételezés, hogy ezek a savas epizódok hátterében valójában nem is igazi reflux áll, hanem a károsodott perisztaltikájú, dilatált nyelőcsőben retineált táplálék fermentációjából származó laktát akkumuláció. Kutatások bizonyították azonban, hogy ez a

Lactobacillusok által okozott fermentáció 3,5-nél alacsonyabb pH-át sosem okoz, míg a mi betegeinknél a nyelőcsőben mért pH 3 alá is csökkent, ami bizonyítja az igazi refluxos eredetet (68). A reflux achalasiát megelőző fennállását támogatja az a megfigyelés is, hogy több kezeletlen achalasiás betegnél írták le Barrett oesophagus, sőt nyelőcső adenocarcinoma együttes jelenlétét, melyek köztudottan hosszas refluxbetegséget követően alakulnak ki (69). Hasonlóképpen, hiatus hernia és achalasia együttes fennállásáról is beszámoltak már. Jól ismert tény, hogy a rekeszsérv gyakran jár együtt reflux-szal, mert az antireflux mechanizmus anatómiai része meggyengül, mert megnyúlik a phreno-esophagealis ligamentum és nincs intraabdominális nyelőcsőszakasz, tehát egymásnak ellentmondó az achalásia és a hiatus hernia előfordulása és ennek megfelelően extrém ritkaságnak számít (70,71). Mi egy achalásiás betegnél észleltünk hiatus herniát és pozitiv pH metriát valamint Barrett metaplasiát.

Érdekes morfológiai elváltozásokról számolt be Altorjay, aki refluxos betegek alsó nyelőcső záróizmából vett izom biopsiás mintákat vizsgált és azt találta, hogy a mintákban a strukturális protein S-100 és a myofibrillaris protein troponin I koncentrációja jelentősen emelkedett és felvetette, hogy a LES efféle hypertrophia-szerű elváltozásának szerepe lehet a reflux indukálta achalasia kialakulásában (72). Egy másik közleményében Altorjay ugyanilyen biopsiás mintákban a myentericus plexus gyulladását írta le és feltételezte, hogy ez a patológiai elváltozás különböző funkcionális nyelőcső betegségekhez vezethet (73). Moses és mtsai igazolt refluxos és achalasiás betegek szérumát vizsgálták és azt találták, hogy nagyon hasonló antineurális antitestek keringenek mindkét betegcsoportban, ami alapján felvetődött, hogy a két betegség patomechanizmusa hasonló autoimmun mechanizmusokon alapszik. A szerzők azonban azt a következtetést vonták le, hogy nem valószínű, hogy ezeknek a hasonló antineurális antitesteknek funkcionális következménye lenne, illetve hogy a betegségek kialakulásában szerepük lenne (74).

Az achalasia mai tudásunk szerint nem gyógyítható, az összes kezelési forma a betegség tüneteinek mérséklésére irányul. Enyhébb esetekben átmeneti megoldást jelenthet a pneumatikus ballon dilatatio vagy az endoscopos Botulinum toxin injektálás, súlyosabb esetekben műtét indikált. Az is ismert jelenség, hogy az achalasiás betegek egy részénél a tágítások, hosszan tartó tünetmentességet eredményeznek, míg egy kisebb betegcsoportnál hatástalanok. Elméletünk alapján utóbbi betegek súlyos refluxban is szenvednek, tehát a reflux legkisebb anamnesztikus felmerülése esetén (de akár rutinszerűen is) ezeknél a betegeknél 24 órás pH metriát kellene végezni, és reflux igazolódása esetén nem a tágító kezelést, hanem a műtéti megoldást kellene elsődlegesen preferálni.

A standard műtéti eljárás achalasiában egy partialis fundoplicatioval kiegészített Heller myotomia, azonban a beavatkozás után közel 10%-ában posztoperatív reflux alakul ki. Miután ez a szám nagyjából megfelel a reflux talaján kialakult achalasia arányának (67), feltételezhető, hogy a posztoperatív időszakban azoknál a betegeknél lép fel reflux, ahol az achalasia egyébként is hosszantartó refluxbetegséget követően alakult ki (75). Ennek elkerülése céljából a fent részletezett megfigyeléseink alapján mi azt javasoljuk, hogy ezeknél a betegeknél a Heller myotomia soha ne részleges, hanem 360 fokos fundoplicatioval legyen kiegészítve!

A legutóbbi időkben egyre jobban terjedő, természetes testnyílásokon át végzett sebészeti eljárásokhoz (NOTES) tartozik a szájon át, endoscoppal végzett alsó nyelőcső sphincter myotomia (POEM). Ezek jórészénél a beavatkozás után refluxbetegség alakul ki. A fenti teória alapján azoknál, akiknél korábban reflux állt fenn, erre sokkal nagyobb az esély. Emiatt POEM előtt mindenképp javasolható 24 órás pH-metria, és az igazolt reflux erre a beavatkozásra ellenjavallatot jelenthet.

A nyelőcső reakciója tehát rendkívül változatos a közel azonos noxára, a gastroesophagealis refluxra. Már az sem érthető, hogy miért csupán a betegek felében jön létre oesophagitis, amikor a szubjektív panaszok erőssége és az anamnézis hossza csaknem egyforma. Ha pusztán következményesnek tartanánk ezeket az elváltozásokat, sokkal nagyobb arányban kellene előfordulniuk. A mi véleményünk szerint inkább egy elhárító, az egyént védő folyamatról beszélhetünk. Az általunk feltételezett védekező reakciók pedig érinthetik külön-külön vagy együtt a két nyelőcső sphinctert, kialakulhat fibrotikus szűkület, vagy genetikailag megalapozott nyálkahártya elváltozás is, mindegyik valamiképp a reflux okozta panaszok, elváltozások ellensúlyozását célozva. Az ebben jelentkező különbségért a betegek egyedi genetikai jellemzője tehető felelőssé, vagy vajon a refluxátumban rejlik az ok? Rendkívül érdekes további kutatási feladatnak tűnik.

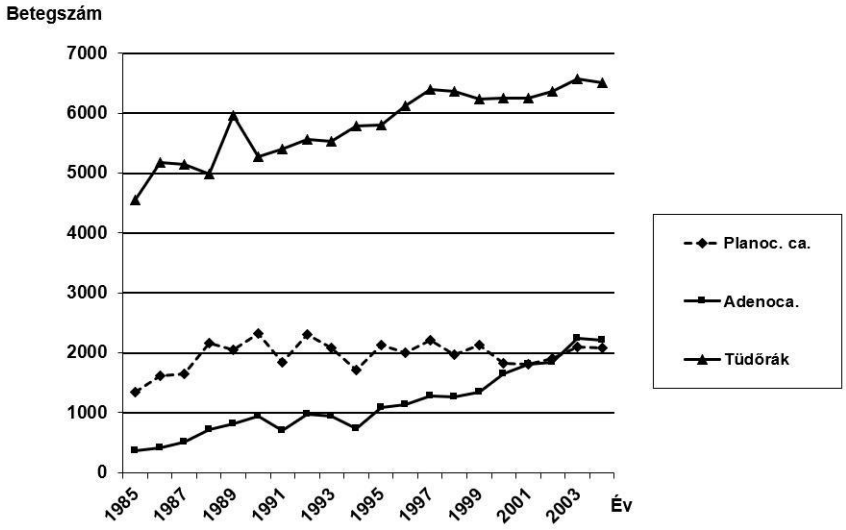
A törzsfejlődésben számos formáját ismerjük az alkalmazkodásnak, ami részben a fajfennmaradás zálogaként is szolgált. Az egyedfejlődésben az alkalmazkodás már nehezebben értelmezhető, a reflux elleni sokrétű védekezés mégis számos, megválaszolandó kérdést vet fel. Csupán a véletlen egybeesés ennyi erre mutató adattal szemben nehezen valószínűsíthető.

A reflux betegség és a bronchus adenocarcinoma összefüggésének vizsgálata

Bevezetés

A progresszív lefolyású reflux betegség számos szövődmény kialakulásával fenyeget. Legismertebb talán a súlyos krónikus nyelőcső gyulladás miatt kialakuló Barrett oesophagus, amely precarcinosisnak tekinthető és ma a leggyorsabb incidencia növekedést mutató daganatnak, a nyelőcső adenocarcinomának képezi a kiindulási alapját (76,77). A karcinogenezis egyik lehetséges útját a NOX5 enzim szintjének emelkedésével hozzák összefüggésbe (78). Ez az NADPH oxidáz enzim egyik izoformája, melynek szintje a nyelőcső adenocarcinoma sejtekben szignifikánsan magasabb, és ezt a folyamatot a savas közeg indukálja. Ez alapján biokémiailag is lehetséges a refluxbetegséget és nyelőcső adenocarcinomát összefüggésbe hozni. Az irodalomban tényként leírt az utóbbi évtizedekben a nyelőcső adenocarcinomák arányának jelentős növekedése a laphámrákhoz képest, ami a fejlett nyugati országokban akár 50%-ot is elérhet (79,80). Ezzel párhuzamosan növekedett a refluxbetegség előfordulása is, feltehetően az obesitás arányának növekedésével. Utóbbi szintén a nyugati társadalmak modernkori „pandémiái” közé tartozik, és a jóslások szerint ez lesz a jövő morbiditási és mortalitási tényezők egyik vezetője. Saját operált nyelőcsőrákos anyagunk elemzése során, az 1972-1982, és az 1992-2000 közt operált betegeknél az adenocarcinoma/planocelluláris carcinoma arány 1:50 ről 1:10-re változott, szintén követve a nemzetközi adatokat.

A klinikánkon tevékenykedő Mellkassebészeti Osztály nem kissejtes tüdőrákok közti szövettani csoportok megoszlásának változását vizsgálva arra a megállapításra jutott, hogy az adenocarcinomák számának növekedése a nyelőcsőrákoknál tapasztalt arányeltolódáshoz hasonló tendenciát mutat. Ezt nemzetközi adatok is alátámasztják (81). A laphámrákok számának stagnálása mellett az adenocarcinomák száma fokozatosan növekedett és az 1986-87-es években a két görbe keresztezte egymást. Az ezredfordulókor országosan az adenocarcinomák aránya túllépte a 30%-ot, míg a planocelluláris rákok aránya 25% körül mozgott (14. ábra).



14. ábra: hazai tendenciák a tüdőrák típusainak alakulásában (Korányi Pulmonológiai Intézet engedélyével)

A fenti tendenciákat párhuzamba állítva felmerült a lehetősége annak, hogy a refluxbetegség szerepelhetne az egyik felelős tényezőként a Barrett nyelőcsőből kialakuló adenocarcinoma és a tüdő adenocarcinoma kialakulásában egyaránt. Emiatt egy tanulmány elvégzése mellett döntöttünk ezen feltételezés vizsgálatára.

Anyag és módszerek

A prospektív összehasonlító vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem Orvosi Karának Regionális Kutatásetikai Bizottságának engedélyével végeztük. A Mellkassebészeti Osztályra felvételre kerülő minden nem kissejtes tüdőrákban szenvedő beteggel ismertettük a vizsgálatot, és írásos beleegyezést kértünk a részvételhez. Beválasztási kritériumként a T1-3 és N0-1 kategóriájú daganatos esetek, egyéb súlyos kísérőbetegség hiánya és az eltávolíthatónak gondolt betegség szerepeltek. A planocelluláris és adenocarcinoma csoportokba egyaránt 25-25 eset bevonását terveztük, melyet a végleges szövettani eredmény alapján alakítottunk ki, a kevert sejt-típusú eseteket kiszelektálva.

A műtét előtti szokásos vizsgálatokon kívül egy reflux betegségre fókuszált kérdőív kitöltését kértük, és minden beteg 24 órás pH-metrián is átesett. Az elektródát a szokásos módon

a cardia fölé 5 cm-rel pozícionáltuk, és az adatrögzítést hordozható egységgel végeztük (Digitrapper pH100, Medtronic, Switzerland). Az adatokat a későbbiekben PC programmal elemeztük (PolygramNet, Medtronic, Switzerland). A kóros reflux határát pH<4, >4,2%-a teljes időnek és a De Meester érték >14,2 értékeknél szabtuk meg. Emellett a betegeket a szokásos reflux epizód napló vezetésére is megkértük. A vizsgálat végpontjaként maga a DeMeester érték, illetve az ennek számításához szükséges jellemzők önálló tényezőként is szerepeltek.

A statisztikai elemzést SPSS 10.1 programmal (Chicago, IL, USA), Mann- Whitney teszttel végeztük, p<0,05 szignifikancia szinttel.

Eredmények

A két csoport demográfiai jellemzői közt nem találtunk szignifikáns eltérést, és a tumorok lokalizációjában sem (10. táblázat). A DeMeester értéket, illetve ennek részeit egyenként vizsgálva az adenocarcinomás csoportban ugyan minden átlagos érték magasabb volt a laphámrákos csoporthoz képest, de ez nem bizonyult szignifikánsnak a statisztikai elemzéskor (11. táblázat).

	Adenocarcinoma	Planocellularis carcinoma
Betegszám	25	25
Férfi/ Nő arány	17 / 8	15 / 10
Kor (év)	59,7 (45-72)	64,3 (41-75)
45 év alatti	1	2
Dohányos	10	13
Elhelyezkedés (bal/jobb)	15/10	11/14
Elhelyezkedés (felső/középső/alsó)	15/2/8	14/3/8

10. táblázat: a beteganyag demográfiai jellemzői

Megbeszélés

Az eredeti feltételezésünk, nevezetesen a reflux betegség és a bizonyítható reflux kimutatható összefüggése a tüdő adenocarcinomával, nem nyert megerősítést. Sem a DeMeester érték, sem az ennek kialakításában szerepet játszó tényezők önmagukban, nem bizonyultak szignifikánsan magasabbnak a tüdő adenocarcinoma esetében. Az egyetlen pozitív

eredmény a vizsgálatunk során a vártnál, és az átlagos populációnál magasabb reflux előfordulás volt, de mindkét vizsgált tüdőrák típusban.

	Adenocarcinoma	Planocellularis carcinoma	Szign.
Betegszám	25	25	
Emelkedett DeMeester pont	40 %	32 %	NS
DeMeester érték (átlag±SD)	44,05±78,01	30,22±44,87	NS
Reflux epizódok fentlétkor (átlag±SD)	64,45±71,22	54,75±103,73	NS
Reflux epizódok fekve (átlag±SD)	44,73±76,86	22,25±57,7	NS
Időtartam pH < 4 (perc)	71,81±142,13	59,25±145,5	NS

11. táblázat: a pH-metria eredményei

Amikor ezt a vizsgálatot végeztük, nem volt az irodalomban még csak hasonló közlemény sem, így tehát a gondolat a reflux és tüdőrák közti összefüggés lehetőségére úttörőnek tartható, viszont az eltelt idő alatt az összefüggés lehetséges pontjait több közlemény is vizsgálta. Ennek alapja, a bevezetésben ismertetett incidencia adatok, tényként kezelhetők, viszont a pontos magyarázat ami a Barrett nyelőcső esetében már rendelkezésre áll, még várat magára. A tüdő laphámrák esetében jól azonosított oki tényezőként szereplő dohányzás, megfelelő intervenciós pontnak bizonyult, mivel a dohányzás elhagyása vagy hiánya szignifikánsan képes csökkenteni ennek a típusnak az előfordulását. Az egyre növekvő arányban, és a nem dohányzók körében is előforduló adenocarcinomák esetén is nagyon előnyös lenne egy hasonló, jól megfogható és könnyen befolyásolható tényező felfedezése. E téma fontosságát mutatja, hogy a mi vizsgálatunkat követően is többen foglalkoztak a refluxbetegség és a tüdőrák összefüggésével, különböző szempontok alapján (82, 83). Egy több mint 15.000 refluxos beteg daganat előfordulási arányait vizsgáló közlemény szignifikánsan több tüdőrákot talált (p=0,0012) a több mint 60.000 fős kontroll csoporthoz viszonyítva (HR:1,53). Ez egy ázsiai vizsgálat volt, és a tüdőrák altípusokat nem elemezték (84) . Egy másik aspektusból közelítő elemzés több mint 46.000 antireflux műtéten átesett betegnél vizsgálta már szövettani kategória szerint is, melyik típusú tüdőrák előfordulása csökkent a több mint 650.000 nem operált, de kimutatottan refluxos betegcsoporthoz képest (85). Itt azt találták, hogy szignifikáns csökkenés volt kimutatható a kissejtes (HR:0,63) és a laphámrák (HR:0,8) esetén az antireflux műtét után, de az adenocarcinoma esetén nem.

Az adenocarcinoma kialakulásnak egy lehetséges módjaként számon tartott, atípusos alveoláris hyperplázia vizsgálata is érdekes jellegzetességeket mutat (86). Ebben a premalignus

elváltozásban sokkal gyakrabban szerepel dohányzás az anamnesisben, mint az adenocarcinomáknál általában, és a női nem dominál. Ennek összefüggését a refluxbetegséggel viszont eddig még nem vizsgálták, talán lehetséges kombinált kapcsolat a dohányzás-reflux-tüdőrák összefüggésében az adenocarcinománál. Ebből látszik, hogy bizonyos daganat kialakulását elősegítő tényezők néha csak meghatározott alcsoportok számára jelentenek veszélyt, ami eltérhet az adott főcsoport általános jellemzőitől. Lehetséges, hogy a refluxbetegség is csak egy jól körülhatárolt alcsoportban, esetleg egyéb tényezők együttes fennállásával segíti a malignus átalakulást, mely a nagyszámú esetelemzésnél már megmutatkozik, a pontosan érintett esetek meghatározása viszont ezekből a populációs vizsgálatokból nem lehetséges. Mindenesetre a refluxbetegség és a tüdőrák több közlemény alapján feltételezhető összefüggésének vizsgálata még további kutatásokat igényel a rendelkezésre álló adatok finomítására, pontosítására.

Új eredmények

1. 18 év alatt végzett antireflux műtéteinket áttekintve a késői szövődmények dominanciáját találtuk, melyek közül a rekeszszár zárás elégtelensége miatti recidíva emelkedik ki, és ez új technikai megoldások kifejlesztésére ad okot

2. Fascia lata cryopreservált szövetszigetekről kísérletes modellen a világon elsőként bizonyítottuk, hogy megfelelő minőségű hegszövetet tud képezni, mint a mesterséges hálók, mely elméletileg alkalmas a rekeszszárat záró varratok megerősítésére

3. A világon elsőként végeztünk kiújult rekeszsérv miatt emberen autológ fascia lata felhasználásával megerősített zárást, melyet példánkon át más munkacsoport is sikeresen bevezetett

4. A betegek egy részében kimutatható refluxbetegség és az achalasia közti kapcsolatról állítottunk fel egy új elméletet, melynek bizonyos esetekben gyakorlati jelentősége van a diagnosztikában és a műtéti technikában

5. A refluxbetegség és a bronchus adenocarcinoma közti összefüggés lehetőségét az irodalomban elsőként vetettük fel, és végeztünk rá vizsgálatot

6. Bár közvetlen ok-okozati kapcsolatot nem sikerült kimutatni, ez a lehetőség azóta világszerte több vizsgálat tárgyát képezte bizonyító eredmény nélkül, de valamilyen összefüggés fennállását megerősítve

A pneumoperitoneum hatásainak kísérletes és klinikai vizsgálata

Célkitűzések

1. Állatkísérletek során összehasonlítani a pre- és postkondícionálás hatását az oxidatív stressz markerekre

2. A leghatékonyabbnak bizonyuló stresszvédő módszer humán hatásának vizsgálata laparoszkópos cholecystectomia során

Bevezetés

A laparoszkópia az utóbbi évtizedekben villámgyorsan terjedt el világszerte és vált sok szerv műtéti ellátásának alapvető eszközévé. A változás számos előnye mellett azonban nem várt, és korábban nem tapasztalt szövődményeket is magával hozott, melyek speciálisan a laparoszkópiával függenek össze, és sok esetben a hagyományos műtéteknél megszokottól eltérően zajlanak le. A bal oldali rekeszkupolában végzett hagyományos, nyitott műtétek során viszonylag gyakran előfordult - különösen a korábban már operált hasüregben végzett beavatkozások során -, hogy a léptok megsérült (87). Ez néha nem is a lép közvetlen roncsolása miatt jött létre, hanem a léptokhoz tapadt cseplesz vagy peritoneális adhéziók vongálása miatt indirekt módon következett be, például a gyomor, vastagbél vagy hasnyálmirigy műtéteinél. Sajnos ezt a jelenséget a laparoszkópia bevezetése sem szüntette meg, csak csökkentette, habár az optika által nagyított látótérben sokkal finomabb manipulációra van mód (88). A hagyományos műtéteknél azt tapasztaltuk, hogy az ilyen, néha egészen felszínes sérülések tartósan véreznek. Ez a vérzés nehezen csillapítható olyannyira, hogy akár a lép eltávolítását is szükségessé teheti. Azokban az esetekben, amelyekben sikerül a vérzést csillapítani, meglehetősen sok időt és drága készítményeket (kollagén és fibrinszivacs, fibrinragasztó stb.) igényel a komplikáció megnyugtató rendezése.

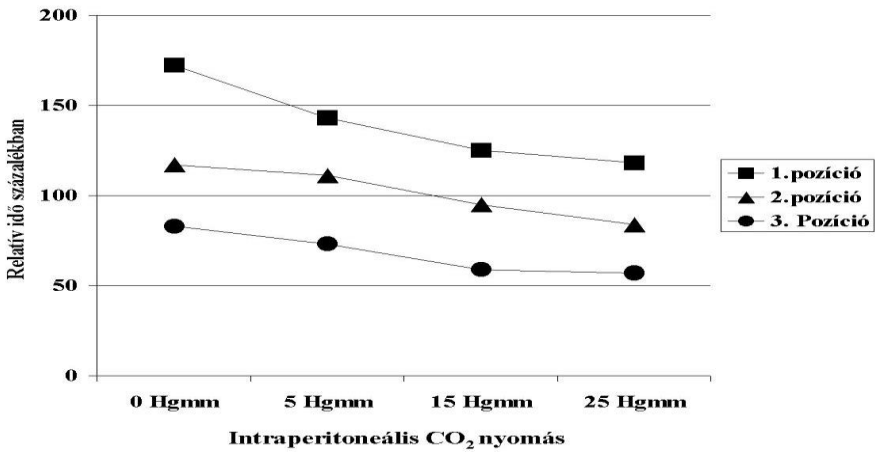
A haladó laparoszkópos beavatkozások klinikánkon történt bevezetését követően, különösen a kezdeti időszakban (fundoplicatio, hiatus hernia rekonstrukció, bal oldali laparoszkópos adrenalectomia) keletkeztek a lépen hasonló sérülések. Meglepő módon azonban ezek a vérzések mindenféle készítmény alkalmazása és a vérzés elállítására tett kifejezett erőfeszítések nélkül is spontán csillapodtak, a műtéteket megnyugtató módon tudtuk befejezni. A lépből utóvérzésünk soha nem volt, és egyetlen splenectomiát sem kellett végeznünk.

Ismert, hogy a CO2 insufflátiója által létrehozott pneumoperitoneum patofiziológiája leginkább az abdominalis compartment szindrómához hasonlítható. Ennek lényege az, hogy a megnövekedett intraperitoneális nyomás következtében különböző cardiovasculáris, respiratorikus változások lépnek fel. A v. cava inferior kompressziója miatt a csökkenő vénás visszaáramlás csökkenti a cardiac outputot, emiatt nő a centrális vénás nyomás, a pulmonalis kapilláris ék-nyomás és a szisztémás vasculáris rezisztencia. Mindezek következtében a megnövekedett after-load tovább csökkenti a cardiac outputot. A felnyomott rekesz miatt emelkedik a légúti csúcsnyomás, valamint az intrathoracalis nyomás, mely tovább csökkenti a

vénás visszaáramlást. A megnövekedett nyomás végeredményeként csökken a teljes splanchnicus terület vérellátása, emellett az alsó végtagi vénákban pangás alakul ki (89, 90). Hasonló élettani változások figyelhetők meg a laparoszkópos műtétek alatt, noha nem ennyire kifejezetten. Megfigyelések és kísérletek egész sora vizsgálta a CO2 pneumoperitoneumnak a splanchnicus terület, a vese és a máj vérellátására és működésére, a légzőrendszerre gyakorolt patofiziológiai hatásait és ezek klinikai vonatkozásait (91). Azt is kimutatták, hogy a laparoszkópia során létrehozott intraabdominális nyomás hatására az alsó végtagokon vénás pangás lép fel, mely növeli ugyan a trombózis kialakulásának veszélyét, de az alkalmazott CO2-nak nincs direkt hatása a véralvadásra (92). Mindezek a vizsgálatok azt a célt szolgálták, hogy meghatározzák azt a biztonságos nyomástartományt, amely a beteg és az operatőr számára a legkedvezőbb, de a betegnek még biztosan nem árt. Ezt a maximális nyomást 15 Hgmm-nek tekintjük (93). Az irodalmat áttekintve sok tanulmányt találtunk a pneumoperitoneum létrehozásával kialakult élettani változások, és a laparoszkópia különböző szövődményeinek vizsgálatával kapcsolatban (94-96) azonban a hasűri parenchymás szervi vérzések laparoszkópia során megváltozó vérzéscsillapodásáról nem találtunk közlést.

Emiatt korábbi kísérleteinkben, melyet akkori szabályozásoknak megfelelően, korcs kutyákon végeztük, azt vizsgáltuk, hogy a peritoneális térben létrehozott különböző nyomások mellett milyen mértékben csillapodik a mesterséges lépsérülés, és ennek van-e összefüggése a nyomás mértékével, illetve a nyomás emelése meddig elfogadható.

A kísérleteknél azt találtuk, hogy a lépben detektált 5-6 Hgmm-es parenchymalis spontán nyomás az intraperitoneális nyomással szinkron, egyenes arányban emelkedett a laparoszkópia során. A szisztémás vérnyomás egyik módszer esetén sem változott jelentősen, és a kísérletek alatti néhány Hgmm-es, fiziológiás ingadozástól eltekintve azonos maradt. A vérzési idő és a hasűri nyomás közti összefüggés jól látható összefüggést igazolt (15. ábra). Az ANOVA variancia analízist alkalmazva - mely két adatsor változása közti összefüggés vizsgálatára alkalmas - azt találtuk, hogy a vérzési idő szignifikánsan függ az intraabdominalis CO2 nyomástól ($p<0,001$), illetve a sérülés helyétől ($p<0,001$), azonban a nyomás és a sérülés helye közti kölcsönhatás nem igazolható ($p\sim0,46$).



15. ábra: a vérzési idő és az intraabdominális nyomás összefüggése

Az egyes nyomásokhoz tartozó eredmények egymáshoz hasonlítva azt mutatták, hogy a különböző sértési helyeken mért vérzési idők közt bizonyos párosításban összefüggés van (12. táblázat). Látszik, hogy a 0 Hgmm-es nyomáshoz tartozó értékekhez képest a 15, illetve 25 Hgmm-es nyomáshoz tartozó értékek szignifikáns rövidülést mutattak ($p<0,05$), míg a 0 Hgmm-es és 5 Hgmm-es nyomások közti összefüggésben nincs szignifikáns eltérés. Az 5 Hgmm-es értékhez képest a 15 Hgmm-hez és a 25 Hgmm-hez tartozó értékek szintén szignifikáns eltérést mutattak ($p<0,05$), de a 15 Hgmm-es értékekhez viszonyítva a 25 Hgmm-es értékek ismét nem mutattak szignifikáns eltérést.

Összehasonlított nyomások	**A mért vérzési idők közti szignifikancia**
0 Hgmm és 5 Hgmm	n.s.
0 Hgmm és 15 Hgmm	**p<0,05**
0 Hgmm és 25 Hgmm	p<0,05
5 Hgmm és 15 Hgmm	**p<0,05**
5 Hgmm és 25 Hgmm	p<0,05
15 Hgmm és 25 Hgmm	n.s.

12. táblázat: a hasűri nyomás párok és a vérzési idők közti összefüggések

Az elvégzett kísérletek során már a vizsgálatok végzése közben kiderült, hogy a magasabb hasűri nyomás jobban csillapítja a vérzést a felszínes lépsérülésnél. Statisztikai elemzéssel bizonyítottuk, hogy a nyomás emelkedése és a vérzési idő közti fordított arányosságban bekövetkező változás szignifikáns eltérést mutat a nyitott körülmények és a 15 Hgmm-es nyomások közt. Azonban a 15 Hgmm fölé emelt intraabdominalis nyomás lényeges javulást már nem eredményezett, viszont létrejöhetnek a fent részletezett kóros fiziológiai folyamatok. A kísérletekből az következik, hogy az intraperitonealis nyomás a lép parenchymás nyomását ellensúlyozni képes, ezzel segítve a véralvadást. Vérzéskor a megfelelő, konstans nyomás fenntartása érdekében a folyamatos szívás kerülendő és a sérülésről a véralvadék eltávolítása sem indokolt. A laparoszkópiában kevésbé jártas sebész számára a felszínes lépsérülés szivárgó vérzéssel (ez a lép mély berepedésével, szakadásával, sokkoló vérzésével járó esetekre természetesen nem vonatkozik) a nyitott műtétekkel szemben kevésbé vészjósló helyzetet teremt. Kerülni kell a kapkodást, a folyamatos öblítést-szívást, viszont a lép atraumatikus félretartásával a CO2 nyomás fenntartása mellett jó eséllyel lehet számítani a vérzés spontán csillapodására, és a lép konzerválására, ami az irodalmi adatok szerint is nagyobb arányú, mint a nyitott műtéteknél (88).

A Sebészeti Oktató és Kutató Intézettel együttműködve, számos szervrendszeren végzett kutatások során az ott fő irányzatként vizsgált oxidatív stresszt, specializált laboratóriumi háttér támogatásával már korábban vizsgáltuk. Így merült fel, hogy az általunk fontosnak tartott pneumoperitoneum okozta élettani változások közül megvizsgáljuk az ischemia-reperfúziós károsodás és a pneumoperitoneum összefüggését, illetve adott esetben ennek kivédésére alkalmas, gyakorlatban is alkalmazható módszert igazoljunk.

A pneumoperitoneum okozta oxidatív stressz kivédése pre- és postkondícionálással

Bevezetés

A szervezetet érő sérülés bármely formája, beleértve a sebészeti beavatkozásokat is oxidatív stresszt indukálnak (97). A laparoszkópos sebészetben a műtéti terület feltárása és a vizualizáció szempontjából elengedhetetlen pneumoperitoneum során az emelkedett intraabdominalis nyomás, a has felfújása és leengedése is iszkémiás-reperfúziós inzultust (I/R) hoz létre, ezáltal a laparoscopos beavatkozás során oxidatív stressz alakul ki. Beavatkozások során az iszkémiás időszak után a rekonstrukciós fázisban komoly reperfúziós károsodással kell számolni. Ezen reperfúziós károsodások csökkentésének komoly klinikai jelentősége van a sebészetben. A reperfúziós károsodás a szövetek iszkémiát követő vérkeringés-helyreállításra adott összetett válasza, mely mechanikai, extra-, és intracelluláris folyamatokat foglal magában. Ezek a folyamatok a reperfúzió első pillanataiban indulnak és akár napokig tarthatnak. Az oxidatív stressz mértéke és a következményesen kialakuló reakció függ az iszkémiás időtől, az iszkémiás szövet volumenétől és az endothelium-leukocyta funkcionális komplex általános állapotától. Az iszkémia/reperfúzió számos típusú sejthalált képes indukálni, mint pl. a programozott sejthalált, apoptózist, oncózist, necrosist (98). A hasi sebészeti beavatkozások során az I/R, a leucocyta aktiváció és a mitokondriális dysfunctio hatására a szabadgyökök mennyisége megemelkedik. Apoptózist az elnyújott iszkémia/hipoxia, valamint a reperfúzió is indukálhat. A reperfúzió indukálta sejthalál mechanizmusa máig sem teljesen tisztázott, azonban az oxidatív stressz során kialakuló reaktív oxigén származékoknak (ROS) feltételezhetően nagy szerepük van ebben (99). Ezek erőteljes akut inflammatorikus választ indukálnak citokinek felszabadításával, valamint aktiválják a vaszkuláris endotheliális sejteket és leukocytákat, sejtfelszíni adhéziós molekulák expressziójával, és szabályozzák a pro-inflammatórikus gén programozást, mely közrejátszik a postiszkémiás gyulladás kialakulásában (100). A szabadgyökök erősen reaktív, párosítatlan elektront tartalmazó molekulák, melyeket a mitokondriumok, leukocyták és a xantin oxidáz termelnek. Fontos biológiai szerepük van a redox szignalizációban, vagy az antibakteriális védekezés során, emellett fehérjékkel, lipid membránokkal, illetve a DNS-el is reagálhatnak, károsítva azokat. Az emberi szervezetben számos komplex enzimatikus és nem enzimatikus antioxidáns folyamat létezik, melyek megküzdenek a szabadgyökökkel. Az oxidatív stressz akkor alakul

ki, amikor megbillen az egyensúly a keletkező szabadgyökök és az antioxidáns szint között. Az oxidatív stressz mértéke különböző biomarkerek szintjével mérhető, mely többféleképpen is lehetséges: direkt szabadgyök mennyiségének mérésével, a szabadgyökök által okozott károsodás végtermékeinek mérésével, vagy a különálló és a teljes antioxidáns szintek mérésével (101). Nincs egyetlen olyan biomarker sem, ami önállóan, univerzálisan jellemezné az oxidatív stresszt.

Az iszkémiás prekondicionálás (IPC) az egyik leghatásosabb ismert módszer mely védelmet nyújt az iszkémiás károsodásával szemben (102). Mind állat, mind humán kísérletben igazolták, hogy a rövid iszkémiás szakaszok védelmet nyújtanak a szívet érő későbbi, hosszabb iszkémiás időszakkal szemben, csökkentik az infarktus nagyságát, mérséklik a reperfúzió indukálta arrhythmia előfordulását és súlyosságát, valamint megelőzik az endotheliális sejt dysfunctiót. Habár az iszkémiás prekondicionálás teljes mechanizmusa még homályos, számos tanulmány igazolta, hogy a mechanizmus hátterében receptor mediálta védő mechanizmusok, a protein kinázt (beleértve a protein kináz C-t), valamint a mitokondriális KATP csatornákat is aktiváló intracelluláris szignál transzdukciós mechanizmusok állnak. Többek között az oxidatív stressz módosíthat néhány olyan celluláris aktivitást, amely in vivo mediátora lehet az IPC jelenségnek. Bár a prekondicionálás kivitelezése általában egyszerű, helye inkább a kontrollált, elektív műtétek során van, sürgős kórállapotokban nem alkalmazható (103).

Rövid iszkémiás időtartamok az inzultus utáni reperfúzió kezdetén alkalmazva szintén csökkentik a sejtléziók nagyságát. Azt iszkémiás posztkondicionálást (IPoC) először Vinten-Johansen csoportja írta le (104). IPoC-t különböző protokollok segítségével lehet elérni: a reperfúziót követően alkalmazott iszkémiás időtartamok hosszával, vagy a I/R szakaszok számával. Gyakorlatilag minden eddigi állatfajon, valamint human kísérletben, ahol az IPoC-t tesztelték, az protektívnek bizonyult. Mindent összevetve mind az IPC, mind az IPoC ugyanazokat a kulcsfontosságú útvonalakat aktiválják, melyek a phosphatidylinositol 3-kinase-Akt és extracelluláris signal–regulált kinase (ERK/p42-44) útvonalakat foglalják magukba (105). Mind az IPC, mind az IPoC számos endogén mechanizmust befolyásolnak, amelyek számos szinten működnek, és a patológiás mechanizmusok széles körét célozzák.

Fentiek alapján felmerült a laparoszkópos műtétekhez szükséges pneumoperitoneum okozta iszkémia/reperfúziós sérülés kimutatásának illetve megelőzésének lehetősége, melynek céljából kísérletes illetve humán vizsgálatokat terveztünk.

Állatkísérletes vizsgálatok

Az első vizsgálatban patkány állatmodellen a pneumoperitoneum által okozott oxidatív stresszel szemben alkalmazott pre- és postkondicionálás protektív hatásának vizsgálatát és összehasonlítását végeztük.

Anyag és módszerek

Kísérletünket a PTE Munkahelyi Állatjólléti Bizottságának engedélyével 200-300 g közötti Wistar patkányokon végeztük (nőstény-hím egyaránt). Az állatokat egyéni ketrecekben hőmérséklet- és fényszabályozott, légkondicionált teremben tartottuk, ahol szabadon juthattak folyadékhoz és táplálékhoz. A pneumoperitoneumot Veres-tű segítségével hoztuk létre, majd automata insufflátorral 5 illetve 10 Hgmm állandó CO_2 nyomást állítottunk be 60 percre. Az állatokat hét csoportra osztottuk. Az I. csoport a Sham/kontroll csoport volt, ahol csak a transabdominális Veres-tű bevezetése történt. A II. csoportnál a hasat 60 percre 5 Hgmm állandó nyomással fújtuk fel (5 Hgmm csoport). A III. csoportban prekondicionálást alkalmaztunk: a patkányok hasát 5 percre 5 Hgmm nyomással felfújtuk, majd 5 percre leengedtük, ezt követően 60 percig 5 Hgmm állandó nyomással pneumoperitoneumot tartottunk fenn (5 Hgmm IPC csoport). A IV. csoportban a hasat 60 percre 5 Hgmm állandó nyomással felfújtuk, majd 5 perces leengedést követően 5 percre ismét 5 Hgmm nyomással felfújtuk (5 Hgmm IPoC csoport). Az V. csoportban az állatok hasát 10 Hgmm állandó nyomással fújtuk fel 60 percre (10 Hgmm csoport). A VI. csoportban ismét prekondicionálást alkalmaztunk: a patkányok hasát 5 percre 10 Hgmm nyomással felfújtuk, majd 5 percre leengedtük, ezt követően 60 percig 10 Hgmm állandó nyomással pneumoperitoneumot tartottunk fenn (10 Hgmm IPC). Végül a VII. csoportban 5 perces 10 Hgmm-es nyomással postkondícionáltuk az állatokat a 60 perces 10 Hgmm-es pneumoperitoneumot követően 5 perccel (10 Hgmm IPoC). A beavatkozást követő 2 óra elteltével az állatoktól vérmintát nyertünk majd az állatokat termináltuk, intraabdominális szerveiket, valamint a hasfali izomzatot formalinban és folyékony nitrogénben tároltuk. Az oxidatív stressz mértékének meghatározásához a lipidperoxidációt jelző malondialdehidet (MDA), az endogen antioxidáns redukált glutathiont (GSH), a tiol csoportok koncentrációját, valamint az antioxidáns superoxide-dizmutáz (SOD) és myeloperoxidáz (MPO) aktivitását mértük. A TNF-α és IL-6 szérum koncentrációjának

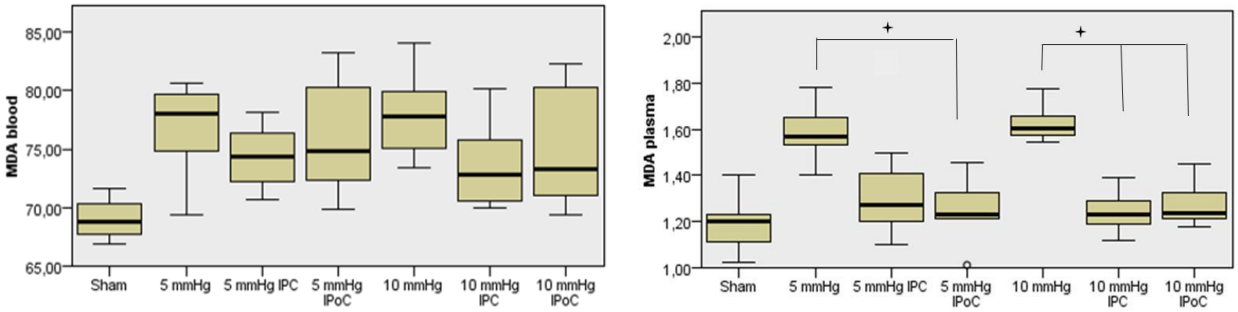
meghatározásához patkány TNF-α és IL-6 ELISA kitet használtunk (R&D Systems, Inc., Minneapolis, USA). A pro- és antiapoptotikus jelátviteli útvonalakat valamint a DNS károsodást jelző p53 molekulát Western blot módszerrel határoztuk meg.

Az eltávolított szövetmintákat formalinban fixáltuk, majd hematoxylin-eozin festést követően 40x nagyítás mellett Pannoramic Viewer software (3DHistech, Hungary) segítségével vizsgáltuk.

A statisztikai elemzést SPSS (Ver. 22.0) Statisztikai Software (SPSS, Chicago, IL, USA) Kruskal-Wallis Független-Minta Próbával vizsgáltuk. Az eltéréseket szignifikánsnak tekintettük $p<0,05$ értéknél.

Eredmények

Az MDA koncentrációja a vérben szignifikánsan magasabb volt minden csoportban a Sham csoporthoz viszonyítva (16. ábra). Az 5 és a 10 Hgmm-es IPC csoportokban alacsonyabb, de nem szignifikáns koncentrációkat észleltünk az 5 és 10 Hgmm csoportokhoz képest (Sham 69,67 ± 2,38 nM/ml; 5 mmHg 76,75 ± 3,61 nM/ml; 5 IPC 74,208 ± 2,35 nM/ml; 5 mmHg IPoC 75,385 ± 4,72 nM/ml; 10 mmHg 77,283 ± 5,25 nM/ml; 10 mmHg IPC 73,42 ± 3,11 nM/ml; 10 mmHg IPoC 75,225 ± 5,008 nM/ml).

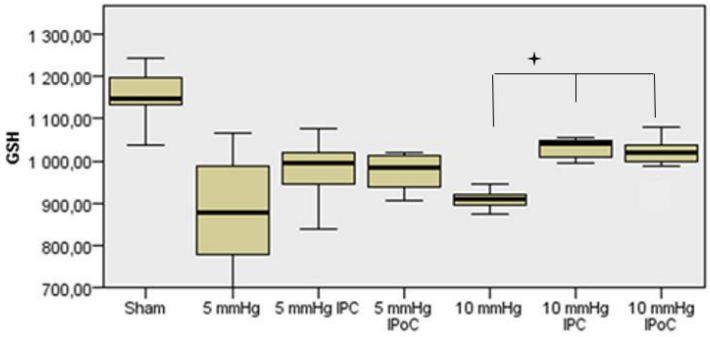


16. ábra: a plazma MDA koncentrációk változása csoportonként teljes vérben és plazmában

A plazma MDA szint esetében szintén szignifikánsan magasabb MDA koncentrációt mértünk minden csoportban a kontroll csoporthoz képest, de az 5 Hgmm IPoC az 5 Hgmm és a 10 Hgmm IPC és 10 Hgmm IPoC csoportok koncentráció értékei a 10 Hgmm csoporthoz

képest szignifikánsan alacsonyabbak voltak. (Sham 1,18 ± 0,10 nM/ml; 5 mmHg 1,58 ± 0,12 nM/ml; 5 mmHg IPC 1,33 ± 0,22 nM/ml; 5 mmHg IPoC 1,24 ± 0,11 nM/ml; 10 mmHg 1,62 ± 0,07 nM/ml; 10 mmHg IPC 1,24 ± 0,07 nM/ml; 10 mmHg IPoC 1,27 ± 0,08 nM/ml) .

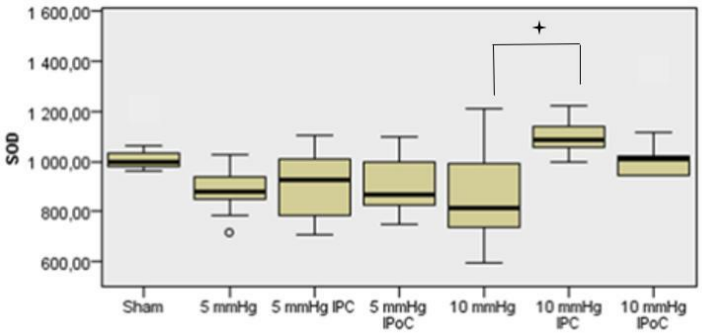
A vérben a GSH koncentráció szignifikánsan csökkent az összes csoportban a Sham csoporthoz képest (17. ábra). A 10 Hgmm csoporttal összehasonlítva a 10 Hgmm IPC és 10 Hgmm IPoC csoportokat, szignifikánsan magasabb GSH koncentrációkat észleltünk, mely azt mutatja, hogy a pre- és postkondicionálás megfelelően csökkentette az oxidatív stresszt (Sham 1153,96 ± 55,35 nM/ml; 5 mmHg 881,69 ± 126,62 nM/ml; 5 mHg IPC 983,58 ± 67,59 nM/ml; 5 mmHg IPoC 972 ± 42,18 nM/ml; 10 mmHg 907,51 ± 21,69 nM/ml; 10 mmHg IPC 1031,18 ± 22,89 nM/ml; 10 mmHg IPoC 1019,59 ± 41,80 nM/ml).



17. ábra: a plazma GSH koncentrációk változása csoportonként

A thiol csoportok esetében nem tapasztaltunk változást.

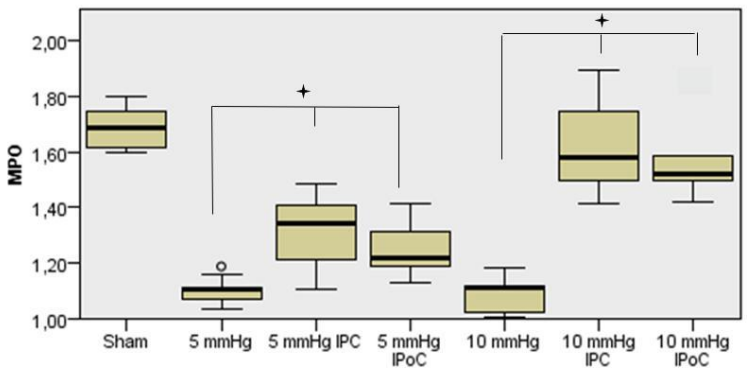
A SOD esetén csökkent aktivitást észleltünk az 5 Hgmm, 5 Hgmm IPC, 5 Hgmm IPoC és 10 Hgmm csoportokban a kontroll csoporthoz képest. A 10 Hgmm csoporthoz viszonyítva a 10 Hgmm IPC csoportban szignifikánsan magasabb volt a SOD aktivitás (18. ábra).



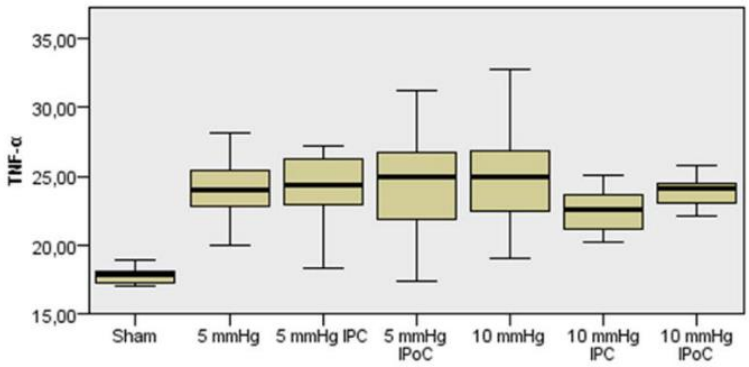
18. ábra: a plazma SOD koncentrációk változása csoportonként

Ezen értékek is azt mutatták, hogy a létrehozott pneumoperitoneum károsodást okoz, melyet a precondicionálás alkalmazásával megfelelően csökkenteni lehet (Sham 1022,34 ± 69,86 U/ml; 5 mmHg 884,12 ± 90,89 U/ml; 5 mmHg IPC 901,93 ± 137,40 U/ml; 5 mmHg IPoC 896,82 ± 108 U/ml; 10 mmHg 852,06 ± 177,38 U/ml; 10 mmHg IPC 1104,6 ± 71,62 U/ml; 10 mmHg IPoC 1036,26 ± 138,56 U/ml).

Az MPO értékeket vizsgálva szignifikánsan alacsonyabb MPO értékeket mértünk a nem kondicionált (5 Hgmm, 10 Hgmm) csoportokban (19. ábra). Az egyes csoportok MPO értékeinek összehasonlítása során szignifikánsan nagyobb MPO értéket mértünk az 5 Hgmm IPC és 5 Hgmm IPoC csoportokban az 5 Hgmm csoporthoz képest, valamint a 10 Hgmm IPC és 10 Hgmm IPoC csoportokban is a 10 Hgmm csoporthoz képest (Sham 1,86 ± 0,07 U/ml; 5 mmHg 1,105 ± 0,04 U/ml; 5 mmHg IPC 1,314 ± 0,12 U/ml; 5 mmHg IPoC 1,24 ± 0,089 U/ml; 10 mmHg 1,09 ± 0,06 U/ml; 10 mmHg IPC 1,61 ± 0,163 U/ml; 10 mmHg IPoC 1,579 ± 0,152 U/ml).



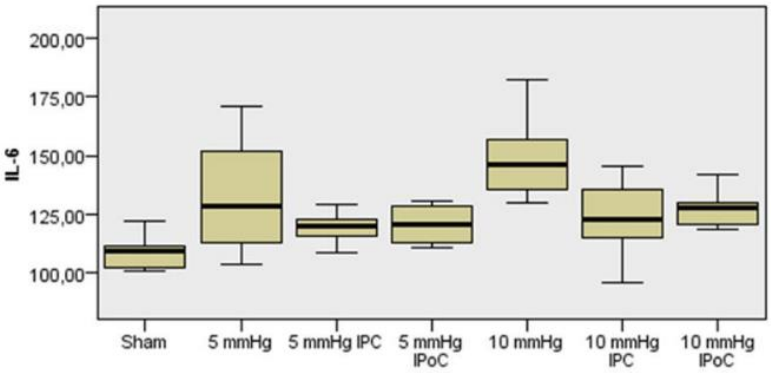
19. ábra: a plazma MPO koncentrációk változása csoportonként



20. ábra: a plazma TNF- α koncentrációk változása csoportonként

A TNF-α koncentrációk a 10 Hgmm IPC csoport kivételével minden csoportban szignifikánsan magasabbak voltak a Sham csoporthoz képest. A jelzett 10 Hgmm IPC csoportban alacsonyabb, de nem szignifikáns eltérést észleltünk a kontroll csoporthoz viszonyítva (20. ábra).

Az IL-6 koncentrációk mérése során az 5 Hgmm, 10 Hgmm és 10 Hgmm IPoC csoportokban szignifikánsan magasabb IL-6 koncentrációt mértünk a kontroll csoport értékeihez viszonyítva (21. ábra). Alacsonyabb, de nem szignifikáns értékeket kaptunk az 5 Hgmm IPC, 5 Hgmm IPoC csoportokban a kontroll 5 Hgmm csoporthoz viszonyítva és szintén alacsonyabb, de nem szignifikáns értékeket a 10 Hgmm IPC csoportban a 10 Hgmm csoporthoz viszonyítva. A TNF-α és IL-6 változások azt mutatják számunkra, hogy a pneumoperitoneum aktiválja a szisztémás inflammatórikus választ, gyulladást indukál, mely a prekondicionálás alkalmazásával csökkenthető, de ezt a csökkenés mértéke kifejezetten csak magasabb nyomáson mutatja.



21. ábra: a plazma IL-6 koncentrációk változása csoportonként

A legláthatóbb szövettani eredményeket a veseszövet értékelése során észleltük. Sham csoport esetén nem láttunk eltérést, az 5 Hgmm-es csoportban a kelyhekben vvt-t, a parenchymában vérzést észleltünk, de az ureter, a glomerulusok és a vesetok érintetlen maradt. Az 5 Hgmm IPC csoportban a glomerulusok és tubuláris sejtek szétestek, a parencyhmában minimális vérzést észleltünk, valamint az ureter epithel sejtjei is sérültek. Az 5 Hgmm IPoC csoportban a glomerulusokban és a tubulusokban sérült sejtmembránokat észleltünk, apoptoticus, duzzadt nucleolusokat, a parenchymában necrotikus és bevérzett területek voltak láthatók. Az ureter epithel itt is intact volt. A 10 Hgmm csoport veseszövetében a glomerulusokban és tubulusokban is bevérzést észleltünk. A 10 Hgmm IPC csoportban duzzadt

nucloelusokat, a glomerulusokban, a vese parenchymában és a kehelyben vérzést észleltünk. A tubulusok intaktak maradtak. Végül a 10 Hgmm IPoC csoportban az ureter epithelium és a disztális tubulusok felszakadoztak a nyomás hatására. Az ureterben és a parenchymában vérzés és apoptotikus sejtek voltak láthatók.

A hasfali izom mintáinak feldolgozásakor a Sham csoport sértetlen maradt. Az 5 mmHg csoportban hosszanti és haránt repedések, az 5 mmHg IPC csak hosszanti repedések látszottak. Az 5 Hgmm IPoC és 10 mmHg csoportokban a haránt csíkolat eltűnt, és sok sejt apoptotikus volt. A 10 Hgmm IPC csoportban ép izomsejtek látszottak kisebb zúzódások mellett, viszont a 10 mmHg IPoC csoportban a harántcsíkolat eltűnt, de apoptosis nem látszott.

A bélfali metszeteken csak a 10 mmHg csoportban látszott repedés és megnyílt sejtmembrán, a többi csoportnál ép viszonyok mutatkoztak.

A pro és antiapoptotikus jelátviteli utak valamint a DNS károsodás megállapítására Western blot vizsgálatot végeztünk. A proapoptotikus bax expressziója magasabb volt a nem kondicionált csoportokban. Alacsonyabb bax expressziót észleltünk a Sham, 5 Hgmm IPC, 10 Hgmm IPC és 10 Hgmm IPoC csoportokban. Az antiapoptotikus bcl-2 szignál transzdukciós molekula expressziójának vizsgálata esetén jelentősen magasabb bcl-2 expresszót észleltünk a 10 Hgmm IPC és 10 Hgmm IPoC csoportokban. A foszforilált p53 molekula expressziója, mely a DNS károsodás mértékét jelzi, alacsonyabb volt a pre és postkondicionált csoportokban, de szignifikáns eltérést csak a 10 Hgmm IPC és 10 Hgmm IPoC csoportokban észleltünk a 10 Hgmm csoporthoz viszonyítva.

Megbeszélés

A szervezetet érő trauma során mindig oxidatív stressz is kialakul, mely az oxigén szabadgyökök révén fejthet ki káros hatást, mint a leukocyta aktiváció, vagy a mitochondriális dysfunctio (106). Természetesen a védekező mechanizmusok képesek ezeket egy bizonyos szintig ellensúlyozni és a maradandó károsodásokat megelőzni, mégis ez egy olyan tényező mellyel mindig számolni kell a műtéti beavatkozások során.

A laparoszkópos sebészet igazoltan kisebb megterhelésnek teszi ki a szervezetet, így a fent említett folyamatok is enyhébbek (107). Vannak azonban olyan aspektusai a laparoszkópos eljárásoknak, melyek eltérnek a nyitott műtétektől, ezért ezeket érdemes külön vizsgálni. Ezek egyike a pneumoperitoneum, és az ezzel járó kísérőjelenségek. A hasüreg felfújása során a

splanchnikus terület keringése megváltozik, állatkísérletek során csökken az artériás beáramlás, csökken a gyomorperfúzió és gyomor pH is. Több hasüregi szervet is vizsgálva patkányoknál azt találták, hogy a perfúzió 12 Hgmm-es nyomás felett minimálisra csökken, ami súlyos hypoxiához vezet, szervkárosodásokat okozva (108). Humán méréseknél magasabb nyomásoknál szintén nagyobb oxidatív stresszre következtettek, magasabb MDA és GSH szinteket mérve. Emiatt a mi kísérletünkben a maximális nyomást 10 Hgmm-nél limitáltuk (109). Azt próbáltuk kimutatni, hogy a magasabb intraabdominális nyomás esetén az oxidatív stresszre jellemző markerek arányosan változnak, de azt találtuk, hogy már az 5 Hgmm-es nyomás is hasonlóan emelkedett MDA szinteket provokált mint a 10 Hgmm-es, jelezve a lipid peroxidációt. Az endogén antioxidáns GSH szintje viszont csökkent, szintén hasonlóan a két különböző nyomásnál, jelezve a megindult védekezési reakciót. MPO esetén ez a változás még kifejezettebben látszott, szintén különbség nélkül a két nyomásértéknél, SOD esetében viszont kevésbé markáns csökkenést tapasztaltunk. A gyulladásos válasz megindulását a TNF-alfa és IL-6 szintek emelkedése mutatta, csak utóbbi esetén volt különbség a nagyobb nyomás esetén de nem szignifikáns módon.

A szövettani vizsgálatok során jól látszottak a szövetdestrukcióra utaló elváltozások, amik magasabb nyomásnál az elemző patológus szerint kifejezettebbek voltak, azonban ez egy szubjektív megítélés, amit a mintavételi helyszín is befolyásolhat, viszont maga a károsodás bekövetkezte bizonyos.

Vizsgálatunk másik célja a károsodás kivédésének lehetősége, illetve a pre- és postkondicionálás ezirányú alkalmazásának összehasonlítása volt. Korábban már közöltek adatokat a prekondicionálásról, mint lehetséges protektív eljárásról, ahol azt találták, hogy a 10 perces prekondicionálásnak nagyobb védőhatása van, mint az abdominális nyomás csökkentésének 15Hgmm-ről 10 Hgmm-re (110). A postkondícionálásról főként szívinfarktus kapcsán állnak rendelkezésre adatok, a kevés laparoszkópos technikával kapcsolatos beszámolónál különböző vegyületek (zinc, pentoxifylline, N-acetylcysteine) adagolásával valósították meg az eljárást (111). A mi kísérleteinkben mind a pre-, mind a postkondícionálás hasonló mértékben tudta ellensúlyozni az oxidatív stressz hatását, amit a plazma MDA és MPO esetében mindkét nyomásnál, GSH és SOD esetén 10 Hgmm-nél szignifikáns értéket mutatott, azonban a trend minden egyes vizsgált markerünknél ugyanezt jelezte.

Eredményeink alapján azt a következtetést vontuk le, hogy a pneumoperitoneum létrehozása során megemelkedett intraabdominális nyomásnak számos negatív hatása van. A pneumoperitoneum létrejöttekor kialakuló I/R során szabadgyökök termelődnek melyek

oxidatív stresszt indukálnak. Az oxidatív stressz paraméterekkel ezen károsodást mérni tudtuk, és az alkalmazott rövid idejű pre- és postkondicionálással ez a negatív hatás csökkenthető volt. Az általunk elsőként közölt laparoszkópos postkondicionálás hatását vizsgálva és azt a laparoszkópos prekondícionálással szintén elsőként összevetve, mindkét módszert jó technikának ítéltük meg a sebészi ártalom kivédésére, de a leghatékonyabbnak a 10 Hgmm-rel alkalmazott prekondícionálást találtuk.

Humán vizsgálatok

A következő, klinikai tanulmányban az állatkísérletek során szerzett kedvező eredmények alapján, laparoszkópos cholecystectomián áteső beteganyagon szerettük volna igazolni az prekondícionálás protektív hatását, egy jól reprodukálható modellt létrehozva.

Anyag és módszerek

A pilot vizsgálatunkat 2013. február és 2014. június között folytattuk a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Sebészeti Klinikáján, valamint a Sebészeti Oktató és Kutató Intézetben. Kísérletünket a Helsinki Etikai Kódex Nyilatkozata alapján készítettük, valamint a kísérleti protokoll a Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (TUKEB) által is engedélyezésre került, mivel terveinkben a pilot vizsgálat után nagy esetszámú multicentrikus kiterjesztés is szerepelt. A beavatkozások előtt a betegeket részletesen informáltuk és velük beleegyező nyilatkozatot töltettünk ki.

A prospektív, randomizált, vak, klinikai pilot vizsgálatunkba 30, laparoszkópos cholecystectomiára (LC) váró beteg került bevonásra. Borítékos randomizálással 15 beteg az LC előtt az állatkísérletek során megítélésünk szerint leghatékonyabbnak bizonyult iszkémiás prekondicionálásban (IPC) részesült, míg a másik 15 beteg hagyományos LC műtéten esett át. A vizsgálatba 18 és 70 év közötti betegeket válogattunk be. Kizárási kritériumként bármilyen ismert rosszindulatú daganatos megbetegedés, várhatóan komplikált műtét, morbid obezitás, immunrendszeri és autoimmun betegségek, uremia, masszív hypoproteinaemia, icterus, krónikus dekompenzált májbetegségek szerepeltek. A sebészeti beavatkozások a PTE KK Sebészeti Klinikáján történtek, a vérminták feldolgozása a Sebészeti Oktató és Kutató Intézetben, míg a statisztikai eredmények kiértékelése a Bioanalitikai Intézetben zajlott.

Minden beteg műtétje általános anesztéziában zajlott. A műtét előtt sem antibiotikum, sem alacsony molekulasúlyú heparin (LMWH) kezelésben nem részesültek a betegek, nehogy ezek a laboratóriumi feldolgozást megzavarják. Az LMWH profilaxist a műtét napjának estéjén indítottuk. A prekondícionálás során a köldök magasságában ejtett metszést követően Veres tűt vezettünk a hasüregbe, melyen át 5 percre 15 Hgmm-es konstans nyomásra a hasüreget felfújtuk, amit 5 perc teljes desufflatio követett. Ezen beavatkozást követően a betegeket hagyományos rutin LC műtétnek megfelelően operáltuk. A kísérletünk céljából a betegektől 4 alkalommal vettünk vénás vért: a befekvés előtt (BH), anesztéziát követően, de még a műtét előtt (BS), közvetlenül a műtét után (AS), valamint 24 órával a műtétet követően (24hPost). Az oxidatív stressz mértékének meghatározásához a lipid peroxidációt jelző malondialdehyd (MDA) koncentrációja, az endogen antioxidáns redukált glutathion- (GSH), és thiol csoportok (SH-) koncentrációja, valamint az antioxidáns szuperoxid-dismutase (SOD) és kataláz (KAT) aktivitásai kerültek mérésre teljes vérből. Plazma MDA és myeloperoxidáz (MPO) aktivitását szintén mértük. Vizuális Analóg Skála segítségével a betegek műtét utáni és 24 órás postoperatív fájdalmait mértük fel, és regisztráltuk a kórházban töltött napok számát. A betegeknek az otthonukba távozását az általuk megítélt, ehhez szükséges jóllét esetén engedtük. A sebek méretét és állapotát, valamint a szövődményeket is értékeltük.

A statisztikai elemzést SPSS (Ver. 22.0) Statisztikai Software (SPSS, Chicago, IL, USA) segítségével végeztük. Az értékeket Man-Whitney próbával vagy Wilcoxon signed-rank próbával értékeltük. Az eltéréseket szignifikánsnak tekintettük $p<0,05$ értéknél.

Eredmények

Összesen 30 beteg került bevonásra vizsgálatunkba. Az átlag életkor 38.3±6.4 év volt, a beavatkozások átlag ideje 25–80 perc volt. A nemek közti férfi/nő megoszlása 6/24 volt. A kórházban töltött átlag idő a fent leírt elbocsájtási kritériummal 2.37 nap volt, ami az IPC csoportban ehhez képest 10%-os csökkenést mutatott. Hospitalizációs időt tekintve a két csoportot összehasonlítva az LC csoport bennfekvési átlag ideje 2.67 ±1,047 nap volt, míg az IPC csoport esetében átlag 2.29 ± 0.72 nap (Mann-Whitney test $p = 0.377$).

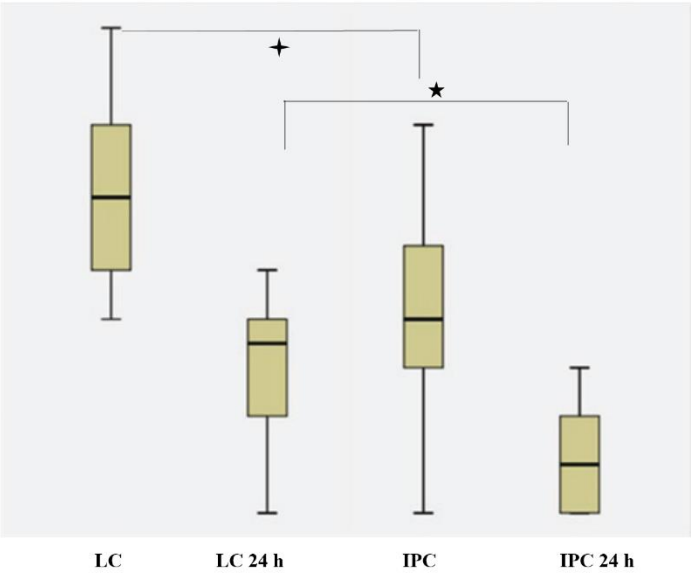
A laboratóriumi vizsgálatokat értékelve a SOD értékek nagyfokú heterogenitást mutattak, így statisztikailag értékelhető eredmény nem született. A befekvés előtti kontroll SOD aktivitása a két csoportnak közel hasonló érték volt (LC 720.71 ±334.18 U/ml; IPC 720.56 ± 251.22 U/ml). Anesztéziát követően mindkét csoportban csökkent a SOD értéke, mely az altatás

során keletkező oxidatív stressz eredménye (LC 655.54 ± 308.95 U/ml; IPC 645.91±210.32 U/ml). Sem a műtét utáni, sem a 24hPost SOD aktivitás értékek tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést (AS: LC 674.67± 303.60 U/ml; IPC 690.58 ± 223.37 U/ml 24hPost: LC 730.76 ± 217.19U/ml; IPC 631 ± 169.34U/ml.

A vér MDA koncentrációját vizsgálva a két csoportban szintén nem találtunk szignifikáns eltérést sem a kontroll, sem műtét előtti, illetve műtét utáni és 24 h értékeknél sem (BH:LC 82.30 nM/ml (SD: 4.15); IPC 79.43 nM/ml (SD: 5.35); BS: LC 82.51 nM/ml (SD: 3.81); IPC 82.08 nM/ml (SD: 11.49); AS: LC 87.03 nM/ml (SD: 5.2); IPC 90.03 nM/ml (SD: 21.99); 24hPost: LC 85.75 nM/ml (SD:10.95); IPC 85.26 nM/ml (SD: 11.11).

A GSH koncentrációk értékei szintén heterogének voltak, de az IPC csoportban a postoperatív GSH koncentrációja szignifikánsan magasabb értéket mutatott a postoperatív LC értékhez képest (LC: 853.93 nM/ml (SD: 67.70); IPC: 908.80 nM/ml (SD: 81.65); M-W test p = 0.05).

A tiol-csoport, kataláz, MPO és MDA plazma esetén nem találtunk szignifikáns eltérést.



22. ábra: a fájdalom vizuális analóg skálával mért változása

A fájdalom mértékét Vizuális Analóg Skálával mértük fel, mellyel szignifikáns alacsonyabb eredményt észleltünk az IPC csoportban mind posztoperatívan, mind 24 órával a műtétet követően. (AS: LC 6.60 U (SD 1.77); IPC 4.25 U (SD 2.17) p = 0.014 M-W; 24hPost: LC 3.10 U (SD 1.5); IPC 1.17 U (SD 1.03) p = 0.006 M-W test, p = 0.005 Wilcoxon singed –

rank test). Az IPC csoportban a fájdalom 2-2.5 egységgel volt átlagosan alacsonyabb mindkét alkalommal. Lényegében az IPC csoport műtét utáni fájdalom szintje hasonló, mint a kontroll csoport 24 órás fájdalma, vagyis a prekondícionálás a fájdalom csökkenésében egy egész napos előnyt jelentett (22. ábra).

Megbeszélés

A laparoszkópos sebészettel járó előnyök általánosan ismertek, viszont a lehetséges hátrányok kevésbé tudatosultak, így utóbbiakat ésszerű kutatni és megismerni, ahogyan azt már korábbi fejezetünkben részleteztük. Ezen hátrányok közé tartozik a pneumoperitoneum okozta keringési és oxidatív stressz. Az ischemia/reperfúziós károsodások kivédéséről a szív, a máj és a rekonstrukciós sebészetben sokrétű adat áll rendelkezésre, így a pre- és postkondícionálás lehetséges eszközei egyaránt rendelkezésre állnak (112-114). Saját állatkísérletes modellünk alapján a prekondícionálást választottuk a humán vizsgálatunk módszerének. Ezt mások sertésmodellen is megerősítették, ahol 15 perces IPC-t alkalmazva még az extrémen magas hasűri nyomások I/R-os károsodását is szignifikánsan csökkenteni tudták (115). Egy másik vizsgálatban ugyanezzel a módszerrel a májsejteket érő oxidatív stresszt tudták ellensúlyozni (116).

A saját pilot vizsgálatunk során a vizsgált számos oxidatív stressz marker közül csak egynél, a GSH esetében tudtunk szignifikáns eltérést kimutatni az IPC csoportban. Ennek magyarázta az adatok nagy heterogenitása lehet. Bár a súlyos szisztémás betegségeket kizárási kritériumnak tekintettük, számos krónikus betegséggel rendelkeztek a vizsgálati alanyok, mely ezeket az érzékeny paramétereket befolyásolni tudják. Az állatkísérletes körülmények közt mindig homogén vizsgálati populációkkal történnek a mérések, így azok eredménye nem mindig reprodukálható a heterogén humán beteganyagon. Az alacsony esetszám egy másik tényező, ami a várt szignifikáns eltérések igazolásának elmaradását okozhatta, melynek megoldására már kezdettől multicentrikus vizsgálatra kértünk TUKEB engedélyt. Egy próba vizsgálat során viszont azt találtuk, hogy a laboratóriumi feldolgozás csak a gyors, és kontrollált mintaszállítás esetén lehet megbízható, amire távoli vizsgálóhelyek esetén eddig nem találtunk megfelelő megoldást.

A fájdalom értékek szignifikáns eltérése, és az ezzel összefüggő rövidebb ápolási időtartam véleményünk szerint alátámaszthatja a prekondícionálás jelentőségét a pneumoperitoneum okozta oxidatív stressz ellensúlyozásában. Egy olcsó, egyszerű,

szövődménymentes, 10 perces beavatkozásról van szó, melyről azt elsőként közölve kimutattuk, hogy előnyös módon befolyásolja a posztoperatív időszakot, csökkenti a fájdalmat, gyorsíthatja a beteg hazabocsájtását, így a napi rutinban alkalmazható.

Új eredmények

1. Elsőként hasonlítottuk össze, és igazoltuk állatmodellen, hogy a pre- és postkondícionálás egyaránt képesek csökkenteni a pneumoperitoneum okozta oxidatív stresszt

2. Hatékonyságát tekintve az 5 perces, 10 Hgmm-es prekondícionálás bizonyult a legalkalmasabbnak az oxidatív stressz kivédésére

3. Humán beteganyagon elsőként közöltük a prekondícionálás oxidatív stresszre gyakorolt kedvező hatását

4. Kimutattuk, hogy az 5 perces 15 Hgmm-es prekondícionálás szignifikáns mértékben képes csökkenteni a postoperatív fájdalmat, aminek szerepe lehet a betegállapot gyorsabb javulásában, és ezzel a hamarabb történő hazabocsájtásban

Az új eredmények összefoglalása

1. A testtartás objektív meghatározására alkalmas számítógépes programot a világon először, sikeresen alkalmaztuk műtői körülmények közt, a testre rögzített markerek nélkül
2. Az operatőr műtét alatti testhelyzete szignifikánsan különbözik a komfort testtartástól, melyet a torzó rotációja és oldalra hajlása jellemez
3. A laparoszkópos cholecystectomia során a statikus testtartási terhelés szignifikáns részét képezi a műtéti időnek, mely ennél összetettebb eljárások során ennél is jelentősebb
4. A statikus terhelés csökkentésének egyik könnyen megvalósítható módszere a többképernyős rendszerek használata, egyénre szabott beállítással, melynek lényege az operatőr alaphelyzetének a trokároknak és a monitornak egy vektorba kerülése
5. Az operatőrhöz hasonlóan a műtősnő esetében is jól kimutatható, a komfort pozíciótól eltérő statikus testtartási terhelés jelentkezik a műtét középső harmadában
6. Műtősnő esetében ez az időtartam azonban rövidebb, mint az operatőrnél, így nem állapítható meg, hogy ez maradandó káros következményekkel jár. Emellett a műtősnő dinamikus mozgási fázisokkal ezeket a szakaszokat meg tudja törni, mivel nincs a felső végtagja trokárokhoz rögzítve
7. A műtősnőnél megfelelő felkészítéssel és tájékoztatással további monitor alkalmazása nélkül is javítható az objektíven igazolt statikus terhelés mértéke
8. Fascia lata cryopreservált szövetszigetekről kísérletes modellen a világon elsőként bizonyítottuk, hogy megfelelő minőségű hegszövetet tud képezni, mint a mesterséges hálók, mely elméletileg alkalmas a rekeszszárat záró varratok megerősítésére
9. A világon elsőként végeztünk kiújult rekeszsérv miatt emberen autológ fascia lata felhasználásával megerősített zárást, melyet más munkacsoport is sikeresen bevezetett.
10. A betegek egy részében kimutatható refluxbetegség és az achalasia közti kapcsolatról állítottunk fel egy új elméletet, melynek bizonyos esetekben gyakorlati jelentősége van a diagnosztikában és a műtéti technikában
11. A refluxbetegség és a bronchus adenocarcinoma közti összefüggés lehetőségét az irodalomban elsőként vetettük fel, és végeztünk rá vizsgálatot

12. Bár közvetlen ok-okozati kapcsolatot nem sikerült kimutatni, ez a lehetőség azóta világszerte több vizsgálat tárgyát képezte bizonyító eredmény nélkül, de valamilyen összefüggés fennállását megerősítve
13. Elsőként hasonlítottuk össze, és igazoltuk állatmodellen, hogy a pre- és postkondícionálás egyaránt képesek csökkenteni a pneumoperitoneum okozta oxidatív stresszt
14. Hatékonyságát tekintve az 5 perces, 10 Hgmm-es prekondícionálás bizonyult a legalkalmasabbnak az oxidatív stressz kivédésére
15. Humán beteganyagon elsőként közöltük a prekondícionálás oxidatív stresszre gyakorolt kedvező hatását
16. Kimutattuk, hogy az 5 perces 15 Hgmm-es prekondícionálás szignifikáns mértékben képes csökkenteni a postoperatív fájdalmat, aminek szerepe lehet a betegállapot gyorsabb javulásában, és ezzel a hamarabb történő hazabocsájtásban

Az értekezés alapjául szolgáló saját közlemények

Papp, A; Vereczkei, A; Lantos, J; Horvath, OP
The effect of different levels of peritoneal CO2 pressure on bleeding time of spleen capsule injury
SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES 17 : 7 pp. 1125-1128. , (2003) Q1 IF: 2,122

A PhD fokozat megszerzését követően

Veres, Gy T; Petrovics, L; Sárvári, K; Vereczkei, A; Jancsó, G; Borbásné Farkas, K; Takács, I
The effect of laparoscopic pre- and postconditioning on pneumoperitoneum induced injury of peritoneum
CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION 73 : 4 pp. 565-577. , (2019) Q3 IF: 1,741

Bognar, L; Vereczkei, A; Papp, A; Jancso, G; Horvath, OP
Gastroesophageal Reflux Disease Might Induce Certain-Supposedly Adaptive-Changes in the Esophagus: A Hypothesis.
DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES 63 : 10 pp. 2529-2535. , (2018) Q1 IF: 2,937

Vereczkei, A ; Bognar, L; Papp, A; Horvath, OP
Achalasia following reflux disease: coincidence, consequence, or accommodation? An experience-based literature review
THERAPEUTICS AND CLINICAL RISK MANAGEMENT 14 pp. 39-45. , (2018) Q1 IF: 1,824

Veres, Gyöngyvér Tünde; Takács, Ildikó; Nagy, Tibor ; Jancsó, Gábor; Kondor, Ariella; Pótó, Laszló ; Vereczkei, András
Pneumoperitoneum induced ischemia-reperfusion injury of the peritoneum-Preconditioning may reduce the negative side-effects caused by carbon-dioxide pneumoperitoneum- Pilot study
CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION 69 : 4 pp. 481-488. , (2018) Q3 IF: 1,642

Bognar, L; Vereczkei, A; Horvath, OP
Gastroesophageal Reflux Disease Could Progress to Achalasia
JOURNAL OF NEUROGASTROENTEROLOGY AND MOTILITY 23 : 618 (2017) Q2 IF: 3,438

Horvath, OP; Bognar, L; Papp, A; Vereczkei, A
A gastrooesophagealis refluxbetegség nyelőcsőszövődményei: következmények vagy védekezőreakciók?
ORVOSI HETILAP 158 : 20 pp. 763-769. , (2017) Q4 Markusovszky díjas közlemény

Bognár, Laura; Horváth, Örs Péter; Jancsó, Gábor; Vereczkei, András
GERD: a debated background of achalasia

JOURNAL OF GASTROINTESTINAL & DIGESTIVE SYSTEM 6 : 3 : 432 (2016) Q4

Horvath, OP; Varga, G; Biro, Z; Papp, A; Bognar, L; Vereczkei, A
Szövődmények és reoperációk laparoszkópos antirefluxműtétek után
MAGYAR SEBÉSZET 69 : 3 pp. 91-99. , (2016) Q4

Bognár, L; Horváth, ÖP; Solt, J; Jancso, G; Vereczkei, A
Laparoszkópos hiatushernia-rekonstrukciót követő intraoesophagealis hálómigráció
MAGYAR SEBÉSZET 68 : 4 pp. 176-180. , (2015) Q4

Sárvári, K; Petrovics, L; Nagy, T; Kovács, V; Hardi, P; Máthé, E; Jancsó, G; Wéber, Gy; Vereczkei, A; Veres, Gy
A prekondicionálás és posztkondicionálás szerepének összehasonlítása a pneumoperitoneum okozta káros oxidatív hatások kivédésében
MAGYAR SEBÉSZET 67 : 3 pp. 205-206. , (2014) Q4

Veres, Gyöngyvér Tünde; Nagy, Tibor; Sárvári, Katalin; Petrovics, Laura; Hardi, Péter; Kovács, Viktória; Takács, Ildikó; Lantos, János; Kondor, Ariella; Baracs, József; Vereczkei, András
Széndioxiddal készített pneumoperitoneum okozta káros hatások vizsgálata és csökkentésének lehetősége - Klinikai vizsgálat
MAGYAR SEBÉSZET 67 : 3 pp. 221-222. , (2014) Q4

Veres, Gyöngyvér Tünde; Katalin, Sárvári; Laura, Petrovics; Tibor, Nagy; Péter, Hardi; Ildikó, Takács; Ervin, Máthé; György, Wéber; András, Vereczkei; Gábor, Jancsó
The role of pre- and postconditioning to avoid the ischaemia-reperfusion injury caused by pneumoperitoneum
EUROPEAN SURGICAL RESEARCH 52 : 3-4 p. 110 (2014) Q2

Vereczkei, A; Varga, G; Tornoczky, T; Papp, A; Horvath, O P
A new experimental method for hiatal reinforcement using connective tissue patch transfer
DISEASES OF THE ESOPHAGUS 25 : 5 pp. 465-469. , (2012) Q2 IF: 1,642

Seitz, T; Marcos, P; Flick, D R; Vereczkei, A; Wichert, A; Bubb, H; Feussner, H
Ansätze zur Analyse und Verbesserung eines Operationsarbeitsplatzes in der minimal-invasiven Chirurgie
Online kiadás, Nemzetközi : GRIN Verlag (2010) ISBN: 9783640711284

Papp, A; Feussner, H; Seitz, T; Bubb, H; Schneider, A; Horváth, ÖP ; Vereczkei, A
Ergonomic evaluation of the scrub nurse’s posture at different monitor positions during laparoscopic cholecystectomy
SURGICAL LAPAROSCOPY ENDOSCOPY & PERCUTANEOUS TECHNIQUES 19 : 2 pp. 165-169. , (2009) Q2 IF: 0,828

Vereczkei, A; Horváth, ÖP; Varga, G; Molnár, TF
Gastroesophageal reflux disease and non-small cell lung cancer. Results of a pilot study
DISEASES OF THE ESOPHAGUS 21 : 5 pp. 457-460. , (2008) Q2 IF: 1,404

Vereczkei, A; Feussner, H; Negele, T; Fritsche, F; Seitz, T; Bubb, H; Horváth, ÖP

Ergonomic assessment of the static stress confronted by surgeons during laparoscopic cholecystectomy
SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES 18 : 7 pp. 1118-1122. , (2004) Q1 IF: 1,962

Wichert, A; Marcos-Suarez, P; Vereczkei, A; Seitz, T; Bubb, H; Feussner, H
Improvement of the ergonomic situation in the integrated operating room for laparoscopic operations
INTERNATIONAL CONGRESS SERIES 1268 pp. 842-846. , 5 p. (2004)

Vereczkei, A; Bubb, H; Feussner, H
Laparoscopic surgery and ergonomics: It's time to think of ourselves as well
SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES 17 : 10 pp. 1680-1682. , (2003) Q1 IF: 2,122

Vereczkei, András; Feussner, H; Bubb, H.; Horváth, Ö. P.
Laparoszkópos cholecystectomia során a sebészt érő statikus terhelés ergonómiai vizsgálata
MAGYAR SEBÉSZET 3-4 pp. 158-159. , (2003) Q4

Az értekezéstől független közlemények

Papp, G ; Saftics, Gy ; Szabó, B E ; Baracs, J ; Vereczkei, A ; Kollár, D ; Oláh, A ; Mészáros, P ; Dubóczki, Zs ; Bursics, A
Systemic versus Oral and Systemic Antibiotic Prophylaxis (SOAP) study in colorectal surgery : prospective randomized multicentre trial
BRITISH JOURNAL OF SURGERY 108 : 3 pp. 271-276. , 6 p. (2021) D1

Szakó, Lajos ; Gede, Noémi ; Váradi, Alex ; Tinusz, Benedek ; Vörhendi, Nóra ; Mosztbacher, Dóra ; Vincze, Áron ; Takács, Tamás ; Czakó, László ; Izbéki, Ferenc ; Vereczkei, András et al.
Early occurrence of pseudocysts in acute pancreatitis - A multicenter international cohort analysis of 2275 cases
PANCREATOLOGY Paper: Available online 19 May 2021 (2021) Q1

The IROA study group (Kollaborációs szervezet) ; Ceresoli, M. ; Salvetti, F. ; Kluger, Y. ; Braga, M. ; Viganò, J. ; Fugazzola, P. ; Sartelli, M. ; Ansaloni, L. ; Catena, F. ; Vereczkei, A. et al.
Open Abdomen in Obese Patients: Pay Attention! New Evidences from IROA, the International Register of Open Abdomen
WORLD JOURNAL OF SURGERY 44 : 1 pp. 53-62. , 10 p. (2020) Q1

IROA study group (Kollaborációs szervezet) ; Coccolini, Federico ; Gubbiotti, Francesca ; Ceresoli, Marco ; Tartaglia, Dario ; Fugazzola, Paola ; Ansaloni, Luca ; Sartelli, Massimo ; Kluger, Yoram ; Kirkpatrick, Andrew ; Andras, Vereczkei et al.
Open Abdomen and Fluid Instillation in the Septic Abdomen: Results from the IROA Study
WORLD JOURNAL OF SURGERY 44 : 12 pp. 4032-4040. , 9 p. (2020) Q1

Ferencz, S ; Bíró, Zs ; Vereczkei, A ; Kelemen, D
Innovations in pancreatic anastomosis technique during pancreatoduodenectomies
LANGENBECKS ARCHIVES OF SURGERY 405 pp. 1039-1044. , 6 p. (2020) Q1

Palkovics, András ; Vereczkei, András ; Fincsur, András ; Kiss, István ; Németh, Balázs ; Takács, Ildikó ; Papp, András
Short- and Long-term Histological Changes in Liver Parenchyma After Different Resection Methods and Their Potential Role in Treatment of Colorectal Liver Metastasis
ANTICANCER RESEARCH 40 : 3 pp. 1359-1365. , 7 p. (2020) Q2

Rausei, Stefano ; Pappalardo, Vincenzo ; Ceresoli, Marco ; Catena, Fausto ; Sartelli, Massimo ; Chiarugi, Massimo ; Kluger, Yoram ; Kirkpatrick, Andrew ; Ansaloni, Luca ; Coccolini, Federico ; Vereczkei, Andras et al.
Open abdomen management for severe peritonitis in elderly. Results from the prospective International Register of Open Abdomen (IROA) : Cohort study
INTERNATIONAL JOURNAL OF SURGERY 82 pp. 240-244. , 5 p. (2020) Q1

András, Csilla ; Magyar Hepato-Pancreatico-Biliaris (HPB) Kutatócsoport (Kollaborációs szervezet) ; Bartek, Péter ; Battyáni, István ; Bezsilla, János ; Bodoky, György ; Bogner, Barna ; Bursics, Attila ; Csőszi, Tibor ; Damjanovich, László ; Vereczkei, András et al.

Colorectalis májmetastasisok komplex kezelése. Konszenzuskonferencia, Budapest, 2019. április 5. [Complex treatment of colorectal liver metastases Consensus Conference, Budapest, 5th April 2019]
ORVOSI HETILAP 160 : Suppl 2 pp. 2-20. , 19 p. (2019) Q4

Coccolini, Federico ; Ceresoli, Marco ; Kluger, Yoram ; Kirkpatrick, Andrew ; Montori, Giulia ; Salvetti, Fracensco ; Fugazzola, Paola ; Tomasoni, Matteo ; Sartelli, Massimo ; Ansaloni, Luca ; Vereczkei, Andras et al.
Open abdomen and entero-atmospheric fistulae: An interim analysis from the International Register of Open Abdomen (IROA)
INJURY: INTERNATIONAL JOURNAL OF THE CARE OF THE INJURED 50 : 1 pp. 160-166. , 7 p. (2019) Q1

Kucserik, L.P. ; Márta, K. ; Vincze, Á. ; Lázár, G. ; Czakó, L. ; Szentkereszty, Z. ; Papp, M. ; Palatka, K. ; Izbéki, F. ; Altorjay, Á. ; Vereczkei, A. et al.
Endoscopic sphincterotoMy for delayIng choLecystectomy in mild acute biliarY pancreatitis (EMILY study): Protocol of a multicentre randomised clinical trial
BMJ OPEN 9 : 7 Paper: 025551 , 8 p. (2019) Q1

Sartelli, Massimo ; Abu-Zidan, Fikri M ; Labricciosa, Francesco M ; Kluger, Yoram ; Coccolini, Federico ; Ansaloni, Luca ; Leppäniemi, Ari ; Kirkpatrick, Andrew W ; Tolonen, Matti ; Tranà, Cristian ; Vereczkei, Andras et al.
Physiological parameters for Prognosis in Abdominal Sepsis (PIPAS) Study : a WSES observational study
WORLD JOURNAL OF EMERGENCY SURGERY 14 Paper: 34 , 11 p. (2019) D1

Investigators of the Fibrin Sealant Grifols in Hepatic Resection Clinical Investigation Study Group (Kollaborációs szervezet) ; Bjelovic, M ; Ayguasanosa, J ; Kim, RD ; Stojanovic, M ; Vereczkei, A ; Nikolic, S ; Winslow, E ; Emre, S ; Xiao, G et al.
A Prospective, Randomized, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fibrin Sealant Grifols as an Adjunct to Hemostasis as Compared to Cellulose Sheets in Hepatic Surgery Resections.
JOURNAL OF GASTROINTESTINAL SURGERY 22 : 11 pp. 1939-1949. , 11 p. (2018) Q1

Bognár, Laura ; Hegedűs, Ivett ; Bellyei, Szabolcs ; Pozsgai, Éva ; László, Zoltán ; Gombos, Katalin ; Horváth, Örs Péter ; Vereczkei, András ; Papp, András
Prognostic role of HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma.
INFECTIOUS AGENTS AND CANCER 13 : 1 Paper: 38 , 8 p. (2018) Q2

Gál, A.R. ; A., Tóth ; Z., Vízvári ; A., Kovács ; K., Mintál ; M., Klincsik ; Z., Sári ; P., Odry ; A., Vereczkei ; T., Kiss et al.
A nem alkohol eredetű zsírmáj új típusú diagnosztikai módszer kifejlesztését célzó összehasonlító vizsgálata patkányban.
OBESITOLOGIA HUNGARICA 17 : Suppl. 1 pp. 18-19. , 2 p. (2018)

Gal, AR ; Kalmar-Nagy, K ; Fincsur, A ; Horvath, OP ; Vereczkei, A
Az epeutak ritka anatómiai variánsa − A jobb ductus hepaticus intraparenchymalis csatlakozása a bal oldali ductus hepaticusba
MAGYAR SEBÉSZET 71 : 1 pp. 12-15. , 4 p. (2018) Q4

Horváth, Örs Péter ; Vereczkei, András ; Nagy, Tünde ; Lövey, József ; Strausz, Tamás
Gyomorrák
In: Kásler, Miklós (szerk.) Az onkológia alapjai : Egyetemi tankönyv
Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2018) pp. 459-480. , 22 p.

Kelemen, D ; Locsei, Z ; Papp, R ; Ferencz, S ; Vereczkei, A
Appleby-műtét − lehetőség truncus coeliacust infiltráló pancreastest tumor sebészi kezelésére
MAGYAR SEBÉSZET 71 : 1 pp. 16-20. , 5 p. (2018) Q4

Palkovics, András ; Vereczkei, András ; Kalmár Nagy, Károly ; Fincsur, András ; Kiss, István ; Németh, Balázs ; Papp, András
The Issue of Survival After Colorectal Liver Metastasis Surgery : Parenchyma Sparing vs. Radicality.
ANTICANCER RESEARCH 38 : 11 pp. 6431-6438. , 8 p. (2018) Q2

Sartelli, M ; Kluger, Y ; Ansaloni, L ; Coccolini, F ; Baiocchi, GL ; Hardcastle, TC ; Moore, EE ; May, AK ; Itani, KMF ; Fry, DE ; Vereczkei, AG et al.
Knowledge, awareness, and attitude towards infection prevention and management among surgeons : identifying the surgeon champion.
WORLD JOURNAL OF EMERGENCY SURGERY 13 Paper: 37 , 6 p. (2018) D1

Sartelli, M ; Baiocchi, GL ; Di Saverio, S ; Ferrara, F ; Labricciosa, FM ; Ansaloni, L ; Coccolini, F ; Vijayan, D ; Abbas, A ; Abongwa, HK ; Vereczkei, A et al.
Prospective Observational Study on acute Appendicitis Worldwide (POSAW)
WORLD JOURNAL OF EMERGENCY SURGERY 13 : 1 Paper: 19 , 10 p. (2018) D1

Tóth, A ; Vízvári, Z ; Gál, RA ; Kovács, A ; Mintál, K ; Klincsik, M ; Sári, Z ; Odry, P ; Vereczkei, A ; Lénárd, L et al.
A máj zsírosodásának mérése új típusú non-invazív bioimpedancia mérőeszközzel.
In: Magyar Élettani Társaság 2018. évi Vándorgyűlése : előadás és poszter absztraktok (2018) 132 p. Paper: P2.30

Tóth, A. ; Vízvári, Z. ; Gál, R.A. ; Kovács, A. ; Mintál, K. ; Klincsik, M. ; Sári, Z. ; Odry, P. ; Vereczkei, A. ; Németh A, A. et al.
A nem alkohol eredetű zsírmáj új típusú diagnosztikai módszer kifejlesztését célzó összehasonlító klinikai vizsgálata (vegyes beteganyagon).
OBESITOLOGIA HUNGARICA 17 : Suppl1 p. 19 (2018)

Vízvári, Z. ; A., Tóth ; A.R., Gál ; M., Klincsik ; Z., Sári ; P., Odry ; A., Vereczkei ; L., Lénárd ; Z., Karádi
A májzsírosodás új típusú, roncsolásmentes, bioimpedancia alapú mérési módszerének elvi alapjai
OBESITOLOGIA HUNGARICA 17 : Suppl. 1 pp. 17-18. , 2 p. (2018)

Baracs, József ; Vereczkei, András
Sebek fajtái, sebgyógyulás, sebkezelés
In: Horváth, Örs Péter; Oláh, Attila (szerk.) Sebészet
Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2017) 562 p. pp. 63-72. , 10 p.

Biro, Z ; Papp, R ; Kucserik, L ; Al-Farhat, Y ; Fincsur, A ; Vereczkei, A ; Kelemen, D
Metasztázis miatt végzett máj- és hasfalreszekció 11 évvel a pancreatoduodenectomia után
ORVOSI HETILAP 158 : 28 pp. 1109-1111. , 3 p. (2017) Q4

Coccolini, F ; Montori, G ; Ceresoli, M ; Catena, F ; Ivatury, R ; Sugrue, M ; Sartelli, M ; Fugazzola, P ; Corbella, D ; Salvetti, F ; Vereczkei, A et al.
IROA: International Register of Open Abdomen, preliminary results
WORLD JOURNAL OF EMERGENCY SURGERY 12 : 1 Paper: 10 , 10 p. (2017) Q1

Palkovics, András ; Vereczkei, András ; Horváth, Örs Péter ; Kalmár, Nagy Károly ; Ferencz, Sándor ; Jancsó, Gábor ; Takács, Ildikó ; Fincsur, András ; Kustán, Péter ; Papp, András
Az R1 reszekció már nem jelent hátrányt? Prediktív faktorok vizsgálata colorectalis májmetasztázisok miatt végzett műtétek során
In: Bódog, Ferenc; Csiszár, Beáta; Hegyi, Dávid; Pónusz, Róbert (szerk.) DKK17-Doktoranduszok a Klinikai Kutatásokban absztraktkötet
Pécs, Magyarország : Pécsi Tudományegyetem Doktorandusz Önkormányzat (2017) 89 p. p. 46 , 1 p.

Papp, András ; Vereczkei, András
Véralvadási zavarok kezelése és vérpótlás a sebészetben
In: Horváth, Örs Péter; Oláh, Attila (szerk.) Sebészet
Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2017) 562 p. pp. 87-100. , 14 p.

Sartelli, M ; Labricciosa, FM ; Barbadoro, P ; Pagani, L ; Ansaloni, L ; Brink, AJ ; Carlet, J ; Khanna, A ; Chichom-Mefire, A ; Coccolini, F ; Vereczkei, A et al.
The Global Alliance for Infections in Surgery: defining a model for antimicrobial stewardship-results from an international cross-sectional survey.
WORLD JOURNAL OF EMERGENCY SURGERY 12 Paper: 34 , 11 p. (2017) Q1

Szanto, Z ; Szalai, G ; Jakab, L ; Vereczkei, A
Implementing Smartphone Application in Early Lung Cancer Detection and Screening
JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY 12 : Suppl. 1 pp. S562-S563. Paper: P1.03-034 (2017)

Szanto, Z ; Benko, I ; Jakab, L ; Szalai, G ; Vereczkei, A
The use of a smartphone application for fast lung cancer risk assessmentdagger
EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY 51 : 6 pp. 1171-1176. , 6 p. (2017) D1

Global Alliance for Infections in Surgery Working Group (Kollaborációs szervezet) ; Vereczkei, András (Kollaborációs közreműködő)
A Global Declaration on Appropriate Use of Antimicrobial Agents across the Surgical Pathway
SURGICAL INFECTIONS 18 : 8 pp. 846-853. , 8 p. (2017) Q2

Vereczkei, András
A gyomor és a duodenum sebészete

In: Horváth, Örs Péter; Oláh, Attila (szerk.) Sebészet
Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2017) 562 p. pp. 255-272. , 18 p.

Vereczkei, András ; Bezsilla, János
Minimálisan invazív technikák a sebészetben
In: Horváth, Örs Péter; Oláh, Attila (szerk.) Sebészet
Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2017) 562 p. pp. 151-162. , 12 p.

Vereczkei, András ; Horváth, Örs Péter
Sebészeti onkológia
In: Horváth, Örs Péter; Oláh, Attila (szerk.) Sebészet
Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2017) 562 p. pp. 101-124. , 24 p.

Gorter, RR ; Eker, HH ; Gorter-Stam, MA ; Abis, GS ; Acharya, A ; Ankersmit, M ; Antoniou, SA ; Arolfo, S ; Babic, B ; Boni, L ; Vereczkei, A et al.
Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015.
SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES 30 : 11 pp. 4668-4690. , 23 p. (2016) D1

Horváth, ÖP ; Vereczkei, A
A mellkas sebészete – A nyelőcső
In: Gaál, Csaba (szerk.) Sebészet
Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2016) 1 311 p. pp. 602-623. , 22 p.

Horváth, ÖP ; Vereczkei, A
Onkológiai sebészet
In: Gaál, Csaba (szerk.) Sebészet
Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2016) 1 311 p. pp. 370-387. , 18 p.

J, Baracs ; G.S., Sajjadi ; D., Kelemen ; O.P., Horváth ; A., Vereczkei ; G., Weber
Open Treatment of Abdominal Wall Hernias: Mesh Repair is Superior to Suture Repair and Onlay Mesh is Better than Sublay Mesh Five-Year Multicentric, Prospective, Randomised Clinical Trial
SURGERY: CURRENT RESEARCH 6 : 4 pp. 1-7. , 7 p. (2016)

Kelemen, D ; Papp, R ; Kaszas, B ; Biro, Z ; Vereczkei, A
Pancreatojejunostomy with modified purse-string suture technique.
LANGENBECKS ARCHIVES OF SURGERY 401 : 3 pp. 403-407. , 5 p. (2016) Q1

Sartelli, M ; Weber, DG ; Ruppe, E ; Bassetti, M ; Wright, BJ ; Ansaloni, L ; Catena, F ; Coccolini, F ; Abu-Zidan, FM ; Coimbra, R ; Vereczkei, A et al.
Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA)
WORLD JOURNAL OF EMERGENCY SURGERY 11 Paper: 33 , 32 p. (2016) Q1

Sartelli, M ; Catena, F ; Ansaloni, L ; Coccolini, F ; Griffiths, EA ; Abu-Zidan, FM ; Di Saverio, S ; Ulrych, J ; Kluger, Y ; Ben-Ishay, O ; Vereczkei, A et al.
WSES Guidelines for the management of acute left sided colonic diverticulitis in the emergency setting.

WORLD JOURNAL OF EMERGENCY SURGERY 11 Paper: 37 , 15 p. (2016) Q1

A, Papp ; A, Vereczkei
Laparoscopic Appendectomy. A Study of 655 Consecutive Cases
SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES 29 : Suppl. 1 pp. 108-108. , 1 p. (2015)

Papp, András ; Horváth, Örs Péter ; Cseke, László ; Vereczkei, András
Minimál invazív nyelőcsőreszekció: A kezdeti tapasztalataink
MAGYAR ONKOLÓGIA 59 : Suppl. 1 pp. 52-52. , 1 p. (2015)

Sartelli, M ; Moore, FA ; Ansaloni, L ; Di Saverio, S ; Coccolini, F ; Griffiths, EA ; Coimbra, R ; Agresta, F ; Sakakushev, B ; Ordonez, CA ; Vereczkei, A et al.
A proposal for a CT driven classification of left colon acute diverticulitis
WORLD JOURNAL OF EMERGENCY SURGERY 10 Paper: 3 , 11 p. (2015) Q1

Sartelli, M ; Abu-Zidan, FM ; Catena, F ; Griffiths, EA ; Di Saverio, S ; Coimbra, R ; Ordonez, CA ; Leppaniemi, A ; Fraga, GP ; Coccolini, F ; Vereczkei, A et al.
Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study).
WORLD JOURNAL OF EMERGENCY SURGERY 10 Paper: 61 , 8 p. (2015) Q1

Sikorszki, L ; Temesi, R ; Liptay-Wagner, P ; Bezsilla, J ; Botos, A ; Vereczkei, A ; Horvath, OP
Case-matched comparison of short and middle term survival after laparoscopic versus open rectal and rectosigmoid cancer surgery
EUROPEAN SURGERY-ACTA CHIRURGICA AUSTRIACA 47 : 6 pp. 303-311. , 9 p. (2015) Q3

Temesi, R ; Sikorszki, L ; Bezsilla, J ; Botos, A ; Berencsi, A ; Papp, A ; Horvath, OP ; Vereczkei, A
Rectum- és rectosigmoidealis tumorresectiók eredményei: a laparoscopos és nyitott technika összehasonlítása
MAGYAR SEBÉSZET 67 : 4 pp. 256-264. , 9 p. (2014) Q4

Vereczkei, A
A lépen végzett műtétek
In: Horváth, Örs Péter; Kiss, János (szerk.) Littmann sebészeti műtéttan
Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt. (2014) 882 p. pp. 563-568. , 6 p.

Balatonyi, B ; Kovács, V ; Gasz, B ; Lantos, J ; Jancsó, G ; Marczin, N ; Vereczkei, A ; Rőth, E
A Glutation-S-Transferáz /GST/ gátlás hatása a szívizomsejtek életképességére, a MAPK jelátviteli utakra és az iszkémiás posztkondicionálás
MAGYAR SEBÉSZET 66 : 2 pp. 73-73. , 1 p. (2013)

Huszár, O ; Jancsó, G ; Ferencz, S ; Hardi, P ; Veres, Gy T ; Vereczkei, A ; Horváth, Ö P ; Papp, A

A Harmonic ACE és Enseal vágókészülék vérzéscsillapító hatásának összehasonlító vizsgálata Copidogrel/Aszpirin Protect okozta tct aggregáció gátlásban részesült, illetve nem részesült sertéseken
MAGYAR SEBÉSZET 66 : 2 p. 88 (2013)

Kelemen, D ; Papp, R ; Balatonyi, B ; Vereczkei, A ; Lőrinczy, D
Analysis of human plasma with differential scanning calorimetry in benign and malignant pancreatic diseases (2013)
20. Ulm-Freiberger Kalorimetrietage, Freiberg/Sa., Németország, 2013. febr. 27.-márc. 1.,

Kelemen, Dezső ; Papp, Róbert ; Vereczkei, András
Pancreatojejunostomia - dohányzacskóöltéssel
MAGYAR SEBÉSZET 66 : 6 pp. 348-352. , 5 p. (2013)
DOI Scopus PubMed
Q4

Sartelli, M ; Catena, F ; Ansaloni, L ; Leppaniemi, A ; Taviloglu, K ; van Goor, H ; Viale, P ; Lazzareschi, DV ; Coccolini, F ; Corbella, D ; Vereczkei, A et al.
Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study.
WORLD JOURNAL OF EMERGENCY SURGERY 7 : 1 Paper: 36 , 9 p. (2012) Q2

Sartelli, M ; Catena, F ; Ansaloni, L ; Leppaniemi, A ; Taviloglu, K ; van Goor, H ; Viale, P ; Lazzareschi, DV ; de Werra, C ; Marrelli, D ; Vereczkei, A et al.
Complicated intra-abdominal infections in Europe: preliminary data from the first three months of the CIAO Study.
WORLD JOURNAL OF EMERGENCY SURGERY 7 : 1 Paper: 15 , 9 p. (2012) Q2

Szalay, Cs ; Aradi, M ; Schwarcz, A ; Orsi, G ; Perlaki, G ; Németh, L ; Hanna, S ; Takács, G ; Szabó, I ; Bajnok, L ; Vereczkei, A et al.
Gustatory perception alterations in obesity: An fMRI study.
BRAIN RESEARCH 1473 pp. 131-140. , 10 p. (2012) Q1

Vereczkei, A ; Molnar, A ; Horvath, OP
A minimálisan invazív technika mint a mellékvese-sebészet „gold standardja”
MAGYAR SEBÉSZET 65 : 5 pp. 365-369. , 5 p. (2012) Q4

Vereczkei, A
Gyomorsebészet
MAGYAR SEBÉSZET 65 : 3 pp. 108-115. , 8 p. (2012) Q4

Vereczkei, A
Nyelőcsősebészet
MAGYAR SEBÉSZET 65 : 3 pp. 98-107. , 10 p. (2012) Q4

Farkas, R ; Pozsgai, E ; Bellyei, S ; Cseke, L ; Szigeti, A ; Vereczkei, A ; Marton, S ; Mangel, L ; Horvath, OP ; Papp, A
Correlation between Tumor-associated Proteins and Response to Neoadjuvant Treatment in Patients with Advanced Squamous-cell Esophageal Cancer
ANTICANCER RESEARCH 31 : 5 pp. 1769-1775. , 7 p. (2011) Q2

Rácz, K ; Perner, F ; Vereczkei, A
A mellékvese daganatai
In: Kásler, M (szerk.) Az onkológia alapjai : Egyetemi tankönyv
Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt., (2011) pp. 1089-1104. , 16 p.

Vereczkei, András ; Szalay, Csaba ; Aradi, Mihály ; Schwarcz, Attila ; Orsi, Gergely ; Perlaki, Gábor ; Karádi, Zoltán ; Németh, Lívia ; Hanna, Sophia ; Takács, Gábor et al.
Ízstimulációval kiváltott agyi tevékenység funkcionális MR-vizsgálata elhízásban
MAGYAR SEBÉSZET 64 : 6 pp. 289-293. , 5 p. (2011) Q4

Papp, A ; Cseke, L ; Farkas, R ; Pavlovics, G ; Horvath, G ; Varga, G ; Szigeti, A ; Bellyei, S ; Marton, S ; Poto, L ; Vereczkei, A et al.
Chemo-radiotherapy in locally advanced squamous cell oesophageal cancer--are upper third tumours more responsive?
PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 16 : 2 pp. 193-200. , 8 p. (2010) Q2

Szalay, Cs ; Aradi, M ; Schwarcz, A ; Orsi, G ; Németh, L ; Hanna, S ; Bajnok, L ; Vereczkei, A ; Lénárd, L ; Karádi, Z
Change of gustatory perception in obesity: an fMRI study.
In: 7th FENS Forum of European Neuroscience Programme and Abstracts
Amsterdam, Hollandia (2010) Paper: 175.4

Szalay, Cs ; Aradi, M ; Schwarcz, A ; Orsi, G ; Németh, L ; Hanna, S ; Bajnok, L ; Vereczkei, A ; Lénárd, L ; Karádi, Z
Gustatory perception alterations in obesity: an fMRI study. : Conference Abstract: IBRO International Workshop 2010.
In: IBRO International Workshop (2010) Paper: P5-38

Szalay, Cs ; Aradi, M ; Schwarcz, A ; Orsi, G ; Perlaki, G ; Hanna, S ; Németh, L ; Takács, G ; Bajnok, L ; Vereczkei, A et al.
Taste perception alterations among obese : an fMRI study
ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA 97 : 4 pp. 476-476. , 1 p. (2010)

Sarolta, Undi ; Rita, Benko ; Matyas, Wolf ; Laszlo, Illenyi ; Andras, Vereczkei ; Dezsö, Kelemen ; Laszlo, Cseke ; Zsolt, Csontos ; Örs, Peter Horvath ; Lorand, Bartho
The NANC relaxation of the human ileal longitudinal and circular muscles is inhibited by MRS 2179, a P2 purinoceptor antagonist.
LIFE SCIENCES 84 : 25-26 pp. 871-875. , 5 p. (2009) Q1

Vereczkei, A
A gyomor daganatai, sebészi kezelés
In: Bodoky, Gy; Kopper, L (szerk.) Gasztroenterológiai onkológia
Budapest, Magyarország : Semmelweis Kiadó, Alapítvány a Legkorszerűbb Onkológiai Gyógyításért (2009) 532 p. pp. 113-126. , 14 p.

Vereczkei, A
A gyomor sebészete

MAGYAR SEBÉSZET 62 : 4 pp. 213-223. Paper: 19679530 , 11 p. (2009) Q4

Vereczkei, A
A gyomor sebészete
In: Asztalos, Imre; Metzger, Péter; Papp, János; Zaránd, Attila (szerk.) Gastro Update 2009
Budapest, Magyarország : Gastro Update Alapítvány, (2009) pp. 124-138. , 15 p.

Vereczkei, A
A gyomor sebészete
MAGYAR SEBÉSZET 61 : 6 pp. 320-333. Paper: 19073487 , 14 p. (2008)
DOI Scopus PubMed Q3

Vereczkei, A
A gyomor sebészete
In: Metzger, Péter; Papp, János; Asztalos, Imre (szerk.) Gastro Update 2008
Budapest, Magyarország : Gastro Update Alapítvány, (2008) pp. 118-136. , 19 p.

Benkó, R ; Undi, S ; Wolf, M ; Vereczkei, A ; Illényi, L ; Kassai, M ; Cseke, L ; Kelemen, D ; Horváth, Ö P ; Antal, A et al.
P2 purinoceptor antagonists inhibit the non-adrenergic, non-cholinergic relaxation of the human colon in vitro
NEUROSCIENCE 147 : 1 pp. 146-152. , 7 p. (2007) Q1

Szélig, L ; Márton, S ; Tizedes, Gy ; Vereczkei, A ; Bogár, L
A kórosan elhízott betegek műtéti anesztéziája közben alkalmazott PEEP hatása a műtétt utáni gázcserére
ANESZTEZIOLÓGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA 37 : Suppl 1 pp. P26-P26. (2007)

Vereczkei, A
A gyomor sebészete
In: Asztalos, I; Metzger, P; Papp, J (szerk.) Gastro Update 2007
Budapest, Magyarország : Gastro Update Alapítvány, (2007) pp. 106-123. , 18 p.

Undi, S ; Benkó, R ; Wolf, M ; Illényi, L ; Horváth, Ö P ; Antal, A ; Csontos, Z ; Vereczkei, A ; Barthó, L
Purinergic nerves mediate the non-nitrergic relaxation of the human ileum in response to electrical field stimulation
BRAIN RESEARCH BULLETIN 71 : 1-3 pp. 242-244. , 3 p. (2006) Q2

Vereczkei, A
Aktualitások a gyomor sebészetében
In: Metzger, P; Papp, J (szerk.) Gastro Update 2006
Budapest, Magyarország : Melania Kiadó, (2006) pp. 115-128. , 14 p.

Horváth, ÖP ; Vereczkei, A
Mellékvese-sebészet
In: Bende, J (szerk.) Minimálisan invazív sebészet
Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt., (2005) pp. 135-140. , 6 p.

Vereczkei, A ; Horváth, ÖP

Gyomor sebészete
In: Metzger, P; Papp, J (szerk.) Gastro Update 2005 : Saalbach
Budapest, Magyarország : Melania Kiadó, (2005) pp. 100-106. , 7 p.

Baracs, J ; Wéber, Gy ; Takács, I ; Vereczkei, A ; Horváth, ÖP
Szilikonnal fedett polipropilén háló laparoszkópos beültetése során szerzett korai klinikai tapasztalataink.
MAGYAR SEBÉSZET 57 p. 111 (2004)

Papp, A ; Vereczkei, A ; Nemes, J ; Horváth, ÖP
Chemo-radiotherapy in locally advanced oesophageal cancer - are upper third tumours more responsive?
EUROPEAN JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY 30 pp. 2-2. , 1 p. (2004)

Kalmar, K ; Vereczkei, A ; Zambo, K ; Poto, L ; Horvath, OP
Prokinetic effect of cisapride on pedicled stomach, small bowel and colon grafts replacing the esophagus after esophageal resection
DISEASES OF THE ESOPHAGUS 16 : 4 pp. 291-294. , 4 p. (2003) Q2

Papp, A ; Vereczkei, A ; Lantos, J ; Horvath, OP
The effect of different levels of peritoneal CO2 pressure on bleeding time of spleen capsule injury
SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES 17 : 7 pp. 1125-1128. , 4 p. (2003) Q1

Vereczkei, A ; Holman, E
Grasping and dissecting instrument for hand-assisted laparoscopic surgery
SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES 17 : 8 pp. 1331-1331. , 1 p. (2003) Q1

Vereczkei, A ; Illényi, L ; Arany, A ; Szabó, Z ✉ ; Tóth, L ; Horváth, ÖP
Transvaginal extraction of the laparoscopically removed spleen
SURGICAL ENDOSCOPY AND OTHER INTERVENTIONAL TECHNIQUES 17 : 1 Paper: 157 (2003) Q1

Vereczkei, András
Új laparoszkópos módszerek kísérletes és klinikai vizsgálata
Disszertáció benyújtásának éve: 2002, Megjelenés/Fokozatszerzés éve: 2003
Teljes dokumentum

Holman, E ; Kovács, G ; Vereczkei, A ; Kalmár, N K ; Horváth, ÖP
Kézzel asszisztált élő-donor nephrectomia: első hazai tapasztalatok
ENDOSCOPIA ÉS MINIMÁLISAN INVAZÍV TERÁPIA 5 pp. 3-6. , 4 p. (2002)

Papp, A ; Vereczkei, A ; Horváth, ÖP ; Szabó, Z
A new technique for laparoscopic left adrenalectomy
SURGICAL TECHNOLOGY INTERNATIONAL 10 pp. 115-117. , 3 p. (2002)

Tóth, L ; Wéber, Gy ; Vereczkei, A ; Horváth, ÖP
Hand assisted splenectomia

MAGYAR SEBÉSZET 1 p. 44 (2001)

Horváth, ÖP ; Cseke, L ; Borbély, L ; Vereczkei, A ; Hóbor, B ; Lukács, L
Skin tube esophagus: present indications and late malignization
DISEASES OF THE ESOPHAGUS 13 pp. 251-254. , 4 p. (2000) Q1

Vereczkei, A ; Papp, A ; Nemes, J ; Horváth, ÖP
Laparoszkópos adrenalectomiával szerzett tapasztalataink 25 eset kapcsán
ORVOSI HETILAP 141 : 6 pp. 281-284. Paper: 10695351 , 4 p. (2000) Q3

Vereczkei, A ; Horváth, ÖP ; Papp, A ; Nemes, J
Suprasplenic, transperitoneal approach for laparoscopic adrenalectomy on the left side
LANGENBECKS ARCHIVES OF SURGERY 385 : 7 pp. 467-469. , 3 p. (2000) Q2

Vereczkei, A ; Varga, G ; Poto, L ; Horváth, ÖP
Management of corrosive injuries of the esophagus
ACTA CHIRURGICA HUNGARICA 38 : 1 pp. 119-122. , 4 p. (1999) Q4

Vereczkei, A ; Kalmár, K ; Varga, G ; Cseke, L ; Horváth, ÖP
The effect of cisapride on stomach, jejunum and colon serving as a neoesophagus following esophageal resection
GUT 45 : SupplV pp. A302-A302. (1999)

Cseke, L ; Borbély, L ; Vereczkei, A ; Horváth, ÖP
Skin-tube esophagus, late malignization and present indications
CANADIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 12 : SupplB pp. 108-108. , 1 p. (1998)

Vereczkei, A ; Kassai, M ; Dóczi, T ; Solt, J ; Horváth, ÖP
Nyakcsigolya exostosis okozta cervicalis dysphagia
MAGYAR SEBÉSZET 51 pp. 79-80. , 2 p. (1998)

Vereczkei, A ; Rozsos, I ; Horváth, Ö P
Subacute ischemic lesions in jejunal loops used for esophageal reconstruction
DISEASES OF THE ESOPHAGUS 11 : 3 pp. 194-197. , 4 p. (1998)

Vereczkei, A ; Horváth, ÖP
Subacute ischemic lesions in jejunal loops used for esophageal reconstruction
CANADIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 12 : SupplB pp. 109-109. , 1 p. (1998)

Vereczkei, A ; Rozsos, I ; Derczy, K ; Horváth, ÖP
Subacut ischaemiás károsodások nyelőcsőpótlásra használt jejunumkacsokban [Subacute ishemic damage in jejunal loops used for esophageal reconstruction]
ORVOSI HETILAP 138 : 47 pp. 2993-2996. , 4 p. (1997)

Vereczkei, A ; Nyárády, J ; Horváth, G ; Kubatov, M ; Fábián, J ; Horváth, Ö P
Hypopharynx tumorok sebészi kezelése pharyngolaryngectomiával és vékonybél transzplantációval

MAGYAR SEBÉSZET 47 : 2 pp. 109-115. , 7 p. (1994)

Vereczkei, A ; Nyárády, J ; Nemessányi, Z ; Horváth, G ; Kubatov, M ; Horváth, ÖP
Laryngopharyngectomia és szabad jejunum transzplantátummal végzett pótlás hypopharynx tumor kezelésében
ORVOSI HETILAP 134 pp. 2379-2382. , 4 p. (1993)

Hivatkozások jegyzék

1. Cuschieri A.: Whither minimal access surgery: tribulations and expectations. Am J Surg. 1995, 1:9-19

2. Berguer R, Forkey DL, Smith WD: Ergonomic problems associated with laparoscopic surgery. Surg Endosc, 1999, 5:466-468 3, Berguer R, Smith WD, Chung YH: Performing laparoscopic surgery is significantly more stressful for the surgeon than open surgery. Surg Endosc. 2001, 10:1204-1207

3. Berguer R, Forkey DL, Smith WD: Ergonomic problems associated with laparoscopic surgery. Surg Endosc. 1999, 5:466-468

4. Berquer R, Smith WD, Davis S: An ergonomic study of the optimum operating table height for laparoscopic surgery. Surg Endosc. 2002, 3:416-421

5. Emam TA, Frank TG, Hanna GB, Cuschieri A: Influence of handle design on the surgeon's upper limb movements, muscle recruitment, and fatigue during endoscopic suturing. Surg Endosc. 2001, 7:667-672

6. Horgan LF, O'Rionda DC, Doctor N: Neoropraxia following laparoscopic procedures: an occupational injury. Min Inv Ther Allied Technol. 1997, 6: 33-35

7. Campbell EV, Muniraj T, Aslanian HR, Laine L, Jamidar P: Musculoskeletal Pain Symptoms and Injuries Among Endoscopists Who Perform ERCP. Dig Dis Sci. 2021 ,66(1):56-62.

8. Epstein S, Sparer EH, Tran BN, Ruan QZ, Dennerlein JT, Singhal D, Lee BT: Prevalence of Work-Related Musculoskeletal Disorders Among Surgeons and Interventionalists: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Surg. 2018, 21;153(2):e174947.

9. Gilbreth FB: Motion study in surgery. Can J Med Surg. 1916;40:22-31

10. Burlington DB: Human factors and the FDA's goals: improved medical device design Biomed Instrum Technol. 1996, 30:107-109

11. Seitz T, Balzulat J, Bubb H: Anthropometry and measurement of posture and motion. Int J. Indust. Ergonomics. 2000, 25: 447-453.

12. Epstein S, Sparer EH, Tran BN, Ruan QZ, Dennerlein JT, Singhal D, Lee BT: Prevalence of Work-Related Musculoskeletal Disorders Among Surgeons and Interventionalists: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Surg. 2018, 21;153(2):e174947.

13. Nguyen NT, Ho HS, Smith WD, Philipps C, Lewis C, De Vera RM, Berguer R: An ergonomic evaluation of surgeons' axial skeletal and upper extremity movements during laparoscopic and open surgery. Am J Surg. 2001, 6:720-724

14. van Veelen MA, Jakimowicz JJ, Goossens RHM, Meijer DW, Bussmann JBJ: Evaluation of the usability of two types of image display systems during laparoscopy. Surg. Endosc. 2002,16:674-678.

15. Hanna GB, Shimi SM, Cuschieri A: Task performance in endoscopic surgery is influenced by location of the image display. Ann Surg. 1998, 4:481-484

16. Imagawa K, Furihata H: Olympus integrated endosurgery system. Min Invas Ther & Allied Technol. 1998, 7/5:443-447

17. Omote K, Feussner H, Ungeheuer A, Arbter K, Wei GQ, Siewert JR, Hirzinger G: Self-guided robotic camera control for laparoscopic surgery compared with human camera control. Am J Surg. 1999, 4:321-324

18. van Veelen MA, Nederlof EAL, Goossens RHM, Schot CJ, Jakimowicz JJ: Ergonomic problems encountered by the medical team related to products used for minimally invasive surgery. Surg Endosc. 2003, 17:1077-1081

19. Herron DM, Gagner M, Kenyon TL, Swanström LL: The minimally invasive surgical suite enters the 21st century. Surg Endosc. 2001, 15:415-422

20. Markwell SA, Garman KS, Vance IL, Patel A, Teitelman M: Individualized ergonomic wellness approach for the practicing gastroenterologist (with video). Gastrointest Endosc. 2021, 6:S0016-5107(21)00109-7.

21. Sussman M, Sendzischew-Shane MA, Bolanos J, Deshpande AR, Kerman D, Allespach H: Assurance for Endurance? Introducing a Novel Ergonomics Curriculum to Reduce Pain and Enhance Physical Well-Being Among GI Fellows. Dig Dis Sci . 2020, 65(10):2756-2758.

22. Fuchs, K.H., Babic, B., Breithaupt, W. Dallemagne B, Fingerhut A, Furnee E, Granderath F, Horvath OP, Kardos P, Pointner R, Savarino E, Van Herwaarden-Lindeboom M, Zaninotto G: EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. Surg Endosc. 2014, 28(6):1753-73.

23. Allgood PC, Bachmann M: Medical or surgical treatment for chronic gastrooesophageal reflux? A systematic review of published evidence of effectiveness. Eur J Surg. 2000, 166(9):713-2

24. Dallemagne B, Weerts JM, Jehaes C, Markiewicz S, Lombard R: Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. Surg Laparosc Endosc. 1991, 1(3):138-43.

25. Wang YR, Dempsey DT, Richter JE.:Trends and perioperative outcomes of inpatient antireflux surgery in the United States, 1993-2006. Dis Esophagus. 2011, 24(4):215-23.

26. Richter JE:Gastroesophageal reflux disease treatment: side effects and complications of fundoplication. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013, 11(5):465-71.

27. Patti MG, Allaix ME, Fisichella PM :Analysis of the Causes of Failed Antireflux Surgery and the Principles of Treatment: A Review. JAMA Surg. 2015, 150(6):585-90.

28. Dallemagne B, Kohnen L, Perretta S, Weerts J, Markiewicz S, Jehaes C: Laparoscopic repair of paraesophageal hernia. Long-term follow-up reveals good clinical outcome despite high radiological recurrence rate. Ann Surg. 2011, 253(2):291-6.

29. Horváth OP:The use of mesh in the surgical treatment of hiatal hernias. Magy Seb. 2010, 63(5):312-5.

30. Deswysen Y, Volonté F, Gutschow C, Romagnoli R, Strignano P, Ouazzani A, Verstraete L, De Gheldere C, Thoma M, Uluma V, Ungureanu F, Mabrut JY, Collard JM: Herniation of

an abdominal antireflux fundoplication into the chest: what does it mean? Eur J Cardiothorac Surg. 2014, 46(1):121-6.

31. Frantzides CT, Madan AK, carlson MA, Stavropoulos GP.:A prospective randomized trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia. Arch Surg. 2002, 137, 649-652.

32. Hui TT, Thoman DS, Spyrou M, Phillips EH, David T: Mesh crural repair of large paraesophageal hiatal hernias. Am Surg. 2001, 67, 1170-1174.

33. Carlson MA, Richards CG, Frantzides CT: Laparoscopic reinforcement of hiatal herniorrhaphy. Dig Surg. 1999, 16, 407-410.

34. Basso N, Rosato P, De Leo A, Genco A, Rea S, Neri T: “Tension-free” hiatoplasty, gastrophrenic anchorage, and 360 degree funoplication in the laparoscopic treatment of paraesophageal hernia. Surg Laparosc endosc Percutan Tech. 1999, 9, 257-262.

35. Paul MG, DeRosa RP, Petrucci PE, Palmer ML, Danovitch SH.: Laparoscopic tension-free repair of large paraesophageal hernias .Surg Endosc. 1997, 11, 303-307.

36. Stadlhuber RJ, Sherif AE, Mittal SK, Fitzgibbons RJ Jr, Michael Brunt L, Hunter JG, Demeester TR, Swanstrom LL, Daniel Smith C, Filipi CJ: Mesh complications after prosthetic reinforcement of hiatal closure: a 28-case series. Surg Endosc. 2009, 23(6):1219-26.

37. Griffith PS, Valenti V, Qurashi K, Martinez-Isla A: Rejection of goretex mesh used in prosthetic cruroplasty: a case series. Int J Surg. 2008, 6(2):106-9.

38. Bognár L, Horváth ÖP, Solt J, Jancsó G, Vereczkei A: Laparoszkópos hiatusherniarekonstrukciót követő intraoesophagealis hálómigráció. Magy Seb. 2015, 68(4):176-80.

39. Jacobs M, Gomez E, Plasencia G, Lopez-Penalver C, Lujan H, Velarde D, Jessee T: Use of surgisis mesh in laparoscopic repair of hiatal hernias. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2007, 17(5):365-8.

40. Lee E, Frisella MM, Matthews BD, Brunt LM: Evaluation of acellular human dermis reinforcement of the crural closure in patients with difficult hiatal hernias. Surg Endosc. 2007, 21(4):641-5.

41. Soricelli E, Basso N, Genco A, Cipriano M: Long-term results of hiatal hernia mesh repair and antireflux laparoscopic surgery. Surg Endosc. 2009 , 23(11):2499-504.

42. Hazebroek EJ, Koak Y, Berry H, Leibman S, Smith GS: Critical evaluation of a novel DualMesh repair for large hiatal hernias. Surg Endosc. 2009, 23(1):193-6.

43. Varga G, Cseke L, Kalmár K, Horváth OP: Prevention of recurrence by reinforcement of hiatal closure using ligamentum teres in laparoscopic repair of large hiatal hernias. Surg Endosc. 2004, 18(7):1051-3.

44. Varga G, Cseke L, Kalmar K, Horvath OP: Laparoscopic repair of large hiatal hernia with teres ligament: midterm follow-up: a new surgical procedure. Surg Endosc. 2008, 22(4):881-4

45. Bjelovic M, Babic T, Spica B, Gunjic D, Veselinovic M, Bascarevic V: The use of autologous fascia lata graft in the laparoscopic reinforcement of large hiatal defect: initial observations of the surgical technique. BMC Surg. 2015, 11;15:22.

46. Gouvas N, Tsiaoussis J, Athanasakis E, Zervakis N, Pechlivanides G, Xynos E: Simple suture or prosthesis hiatal closure in laparoscopic repair of paraesophageal hernia: a retrospective cohort study. Dis Esophagus. 2001, 24:69-78.

47. Hashemi M, Peters JH, DeMeester TR, Huprich JE, Quek M, Hagen JA, Crookes PF, Theisen J, DeMeester SR, Sillin LF, Bremner CG: Laparoscopic repair of large type III hiatal hernia: objective followup reveals high recurrence rate. J Am Coll Surg. 2000, 190:533–560.

48. Molnar TF, Rendeki S, Lukacs L, Horvath OP: Improvement of air tightness of stapled lung parenchyma using fascia lata. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2003, 2(4):503-5.

49. Parízek J, Měricka P, Husek Z, Suba P, Spacek J, Němecek S, Německová J, Sercl M, Eliás P: Detailed evaluation of 2959 allogeneic and xenogeneic dense connective tissuegrafts (fascia lata, pericardium, and dura mater) used in the course of 20 years for duraplasty in neurosurgery. Acta Neurochir (Wien). 1997, 39(9):827-38.

50. Lazarou G, Powers K, Pena C, Bruck L, Mikhail MS: Inflammatory reaction following bovine pericardium graft augmentation for posterior vaginal wall defect repair. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 2005, 16(3):242-4.

51. Baharuddin A, Go BT, Firdaus MN, Abdullah J: Bovine pericardium for dural graft: clinical results in 22 patients. Clin Neurol Neurosurg. 2002, 104(4):342-4.

52. Lamb, PJ, Myers JC, Thompson SK, Jamieson GG:: Laparoscopic fundoplication in patients with hypertensive lower esophageal sphincter. J.Gastrointest Surg. 2009;13:61-5.

53. Varga G, Kiraly A, Cseke L, Kalmar K, Horvath OP: Effect of laparoscopic fundoplication on hypertensive lower esophageal sphincter associated with gastroesophageal reflux. J Gastrointest Surg. 2008, 12(2):304-7.

54. Dell'Acqua-Cassão B, Mardiros-Herbella FA, Farah JF, Bonadiman A, Silva LC, Patti MG: Outcomes of laparoscopic Nissen fundoplication in patients with manometric patterns of esophageal motility disorders. Am Surg. 2013, 79:361-5.

55. Sgouros SN, Vlachogiannakos J, Karamanolis G, Vassiliadis K, Stefanidis G, Bergele C, Papadopoulou E, Avgerinos A, Mantides A: Long-term acid suppressive therapy may prevent the relapse of lower esophageal (Schatzki's) rings: a prospective, randomized, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol. 2005, 100:1929-1934.

56. Wills J.C, Hilden K, Disario J.A, Fang JC:: A randomized, prospective trial of electrosurgical incision followed by rabeprazole versus bougie dilatation followed by rabeprazole of symptomatic esophageal (Schatzki's) rings. Gastrointest Endosc. 2008, 67:808-810.

57. Szendrényi, V., Oláh, T., Horváth, Ö.P.: A Schatzki gyűrű, a gastroesophagealis reflux ritka szövődménye. Magy Seb. 1991, 44.183-188.

58 Mitre, M.C., Katzka, D.A., Brensinger, C.M., et al.: Schatzki ring and Barrett's esophagus: do they occur together? Dig Dis Sci. 2004, 49:770-3.

59. Dua, K., Surapaneni, S.N., Kuribayashi, S., et al.: Protective role of aerodigestive reflexes against aspiration: study on subject with impaired and preserved reflexes. Gastroenterology. 2011, 140:1927-33.

60. Babaei, A., Venu, M., Naini, S.R., et al.: Impaired upper esophageal sphincter reflexes in patients with supraesophageal reflux disease. Gastroenterology. 2015,149:1381-91.

61.Vardar, R., Sweis, R., Anggiansah, A., et al.: Upper esophageal sphincter and esophageal motility in patients with chronic cough and reflux: assessment by high-resolution manometry. Dis Esophagus. 2013, 26:219-25.

62. Morales-Divo, C., Jecker, P., Lippert, B., et al.: [Extraesophageal reflux in patients suffering from Zenker's diverticulum]. HNO. 2007,55(7):546-50. German.

63. Jaspersen, D., Diehl, K.L., Geyer, P., et al.: Benign proximal esophageal stenosis – mostly a complication of gastroesophageal reflux disease. Dtsch Med Wochenschr. 1999, 124:205-8.

64. Patti, M.G., Herbella, F.A.: Achalasia and other esophageal motility disorders. J Gastrointest Surg. 2011,15(5):703-7.

65. Smart, H.L., Mayberry, J.F., Atkinson, M.: Achalasia following gastro-oesophageal reflux. J R Soc Med. 1986,79(2):71-3.

66. Robson, K., Rosenberg, S., Lembo T.: GERD progressing to diffuse esophageal spasm and then to achalasia. Dig Dis Sci. 2000, 45(1):110-3.

67. Hirano, I., Tatum, R.P., Shi, G., et al.: Manometric heterogeneity in patients with idiopathic achalasia. Gastroenterology. 2001, 120(4):789-98.

68. Streets, C.G., DeMeester, T.R.: Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: why, when, and what to do. J Clin Gastroenterol. 2003, 37(1):14-22. Review.

69. Guo, J.P., Gilman, P.B., Thomas, R.M., et al.: Barrett's esophagus and achalasia. Fisher J Clin Gastroenterol. 2002, 34(4):439-43.

70. Kotidis, K.N., Rogers, M.L., Knowles, K.R.,et al.: Coexisting achalasia and paraoesophageal hiatal hernia. Eur J Cardiothorac Surg. 2002, 21(1):130-2.

71. Khan, A.A., Shah, S.W., Khan, M.A., et al.: Hiatal hernia in achalasia. J Pak Med Assoc. 1998, 48:196-7.

72. Altorjay, A., Juhasz, A., Kellner, V., et al.: Metabolic changes in the lower esophageal sphincter influencing the result of anti-reflux surgical interventions in chronic gastroesophageal reflux disease. World J Gastroenterol. 2005, 21;11(11):1623-8.

73. Altorjay, A., Szilagyi, A., Arato, G., et al.: Morphological changes in the lower esophageal sphincter influencing the result of antireflux surgical interventions in chronic gastroesophageal reflux disease. Hepatogastroenterology. 2006, 53(69):342-7.

74. Moses, P.L., Ellis, L.M., Anees, M.R., et al.: Antineuronal antibodies in idiopathic achalasia and gastro-oesophageal reflux disease. Gut. 2003, 52(5):629-36.

75. Horvath, O.P., Kalmar, K., Varga, G.: Reflux after Heller’s myotomy for achalasia. Ann Surg. 2007, 245: 502-503.

76. Botterweck AA, Shouten LJ, Volovics A, Dorant E, van Den Brandt PA: Trends in incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in ten European countries. Int J Epidemiol . 2000, 29: 645-54 .

77. van Blankenstein M, Looman CWN, Hop WC, Bytzer P: The incidence of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus : Barrett's esophagus makes a difference. Am J Gastroenterol. 2005, 100 (3): 568-76.

78. Fu X, Beer DG, Behar J, Wands J, Lambeth D, Cao W: cAMP-response element-binding protein mediates acid-induced NADPH oxidase NOX5-S expression in Barrett esophageal adenocarcinoma cells. J Biol Chem. 2006, 281 (29): 20368-82.

79. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren, Nyren O.:: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med. 1999, 340:825-31.

80. Shaheen N, Ransohoff DF: Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer. JAMA. 2002, 287 : 1972-81.

81. Cockburn MG, Wu AH, Bernstein L: Etiologic clues from the similarity of histology-specific trends in esophageal and lung cancers. Cancer Causes and Control. 2005, 16: 1065 – 74.

82. Herbella FA, Neto SP, Santoro IL, Figueiredo LC: Gastroesophageal reflux disease and non-esophageal cancer. World J Gastroenterol. 2015, 21;21(3):815-9.

83. Deng B, Li Y, Zhang Y, Bai L, Yang P: Helicobacter pylori infection and lung cancer: a review of an emerging hypothesis. Carcinogenesis. 2013, 34(6):1189-95.

84. Hsu CK, Lai CC, Wang K, Chen L: Risk of lung cancer in patients with gastro-esophageal reflux disease: a population-based cohort study. PeerJ. 2016, 20;4:e2753.

85. Yanes M, Santoni G, Maret-Ouda J, Ness-Jensen E, Färkkilä M, Lynge E, Nwaru B, Pukkala E, Romundstad P, Tryggvadóttir L, von Euler-Chelpin M, Lagergren J: Antireflux surgery and risk of lung cancer by histological type in a multinational cohort study. Eur J Cancer. 2020, 138:80-88.

86. Nguyen C, Larsen NK, Dietz N, Sirineni G, Balters M: Pulmonary Atypical Adenomatous Hyperplasia: Diagnostic and Therapeutic Implications. Cureus. 2019, 5;11(11):e6079.

87. Cassar K, Munro A. J R: Iatrogenic splenic injury. Coll Surg Edinb. 2002, 47(6):731-41.

88. Isik O, Sapci I, Aytac E, Snyder K, Stocchi L, Kessler H, Steele SR, Gorgun E: Laparoscopy reduces iatrogenic splenic injuries during colorectal surgery. Tech Coloproctol. 2018, 22(10):767-771.

89. Atkinson TM, Giraud GD, Togioka BM, Jones DB, Cigarroa JE: Cardiovascular and Ventilatory Consequences of Laparoscopic Surgery. Circulation. 2017, 14;135(7):700-710.

90. Rogers WK, Garcia L: Intraabdominal Hypertension, Abdominal Compartment Syndrome, and the Open Abdomen. Chest. 2018, 153(1):238-250

91. Antoniou EA, Kairi E, Margonis GA, Andreatos N, Sasaki K, Damaskos C, Garmpis N, Samaha M, Argyra E, Polymeneas G, Weiss MJ, Pawlik TM, Voros D, Kouraklis G: Effect of Increased Intra-abdominal Pressure on Liver Histology and Hemodynamics: An Experimental Study. In Vivo. 2018, 32(1):85-91.

92. Holzheimer RG: Laparoscopic procedures as a risk factor of deep venous thrombosis, superficial ascending thrombophlebitis and pulmonary embolism--case report and review of the literature. Eur J Med Res. 2004, 29;9(9):417-22.

93.Ishizaki Y, Bandai Y, Shimomura K, Abe H, Ohtomo Y, Idezuki Y: Safe intraabdominal pressure of carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic surgery. Surgery. 1993, 114:549-54.

94. Kabakchiev C, Valverde A, Singh A, Beaufrère H: Cardiovascular and respiratory effects of carbon dioxide pneumoperitoneum in the domestic rabbit (Oryctolagus cuniculus). Can J Vet Res. 2020, 84(2):108-114.

95. Galizia G, Prizio G, Lieto E, Castellano P, Pelosio L, Imperatore V, Ferrara A, Pignatelli C: Hemodynamic and pulmonary changes during open, carbon dioxide pneumoperitoneum and abdominal wall-lifting cholecystectomy. A prospective, randomized study. Surg Endosc. 2001, 15(5):477-83.

96. Yoshida M, Ikeda S, Sumitani D, Takakura Y, Yoshimitsu M, Shimomura M, Noma M, Tokunaga M, Okajima M, Ohdan H: Alterations in portal vein blood pH, hepatic functions, and hepatic histology in a porcine carbon dioxide pneumoperitoneum model. Surg Endosc. 2010, 24(7):1693-700.

97. Arsalani-Zadeh R, Ullah S, Khan S, MacFie J: Oxidative Stress in Laparoscopic Versus Open Abdominal Surgery: A Systematic Review Journal of Surgical Research. 2011, 169, e59–e68.

98. Takemura G, Fujiwara H:. Morphological aspects of apoptosis in heart diseases. J Cell Mol Med. 2006, 10: 56–75.

99. Thomas S, Balasubramanian KA: Role of intestine in postsurgical complications: Involvement of free radicals. Free Radic Biol Med. 2004, 36:745.

100. Hampton MB, Kettle AJ., Winterbourn CC: Inside the neutrophil phagosome: Oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. Blood. 1998, 92:3007.

101. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A: Biomarkers of oxidative damage in human disease. Clin Chem . 2006, 52:601.

102. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation. 1986, 74, 1124–1136.

103. Efstathios K. Iliodromitis, Antigone Lazou, Dimitrios Th Kremastinos: Ischemic preconditioning: Protection against myocardial necrosis and apoptosis. Vasc Health Risk Manag. 2007, 3 (5): 629–637.

104. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, Vinten-Johansen J: Inhibition of myocardial injury by ischaemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischaemic preconditioning. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003, 285. 579-588.

105. Tsang A., Hausenloy DJ., Mocanu MM., Yellon DM: Postconditioning: a form of “modified reperfusion” protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway. Circ Res. 2004, 6; 95(3):230-2.

106. Mishra V., Baines M., Wenstone R., Shenkin A: Markers of oxidative damage, antioxidant status and clinical outcome in critically ill patients. Ann Clin Biochem. 2005, 42:269.

107. Whelan RL, Franklin M, Holubar SD, Donahue J, Fowler R, Munger C, Doorman J, Balli JE, Glass J, Gonzalez JJ, Bessler M, Xie H, Treat M: Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic versus open colorectal resection in humans. Surg Endosc 2006, 17:972.

108. Van Cruchten S, Van Den Broeck W: Morphological and biochemical aspects of apoptosis, oncosis and necrosis. Anat Histol Embryol. 2002, 31: 214–23.

109. Polat C, Yilmaz S, Serteser M: The effect of intra-abdominal pressures on lipid peroxidation and protein oxidation status during laparoscopic cholecystectomy. Surg. Endosc. 2003, 17, 1719 –1722.

110. Yilmaz S, Ates E, Polat C, Koken T, Tokyol C, Akbulut G, Gokce O: Ischemic preconditioning decreases laparoscopy-induced oxidative stress in small intestine. Hepatogastroenterology. 2003, 50, 979–982.

111. Oksuz H, Bulbuloglu E, Senoglu N, Ciralik H, Yuzbasioglu MF, Kilinc M, Dogan Z, Goksu M, Yildiz H, Ozkan OV, Atli Y: Re-Protective Effects of Pre- and Post-Laparoscopy Conditioning, Zinc, Pentoxifylline, and N-acetylcysteine in an Animal Model of Laparoscopy-Induced Ischemia/Reperfusion Injury of the Kidney, Renal Failure. 2009, 31:4, 297-302.

112. Eisen A, Fisman EZ, Rubenfire M, Freimark D, McKechnie R, Tenenbaum A, Motro M, Adler Y: Ischemic preconditioning: nearly two decades of research. Acomprehensive review. Atherosclerosis. 2004, 172: 201–210.

113. Koti RS., Seifalian AM., Davidson BR: Protection of the liverby ischemic preconditioning: a review of mechanisms and clinical applications. Dig Surg. 2003, 20: 383–396.

114. Küntscher MV, Hartmann B, Germann G: Remote ischemic preconditioning of flaps: a review. Microsurgery. 2005, 25: 346–352.

115. Leventi A, Argyra E, Avraamidou A, Marinis A, Asonitis S, Perrea D, Voros D, Theodoraki K: Attenuation of Oxidative Stress by Ischemic Preconditioning in an Experimental Model of Intraabdominal Hypertension. J Invest Surg. 2015, 28(5):253-60.

116. Nesek-Adam V, Rasić Z, Vnuk D, Schwarz D, Rasić D, Crvenković D: Ischemic preconditioning decreases laparoscopy induced oxidative stress in the liver. Coll Antropol. 2010, 34(2):571-6.

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt Horváth Örs Péter professzor úrnak szeretném hálámat kifejezni a sebészi pályámon kezdettől nyújtott támogatásáért. Nemcsak a sebészi szakma elsajátításában, mely alapvetően fontos a karrierben, hanem az igényes tudományos munka, az újító szándékú fejlesztések és ezek publikálása terén mutatott példájáért és az ösztönzésért, hogy az akadémiai előre jutásom se szenvedjen csorbát.

A sikeres műtéti tevékenységhez szükséges team-munka elképzelhetetlen a segítő kollégák nélkül, ezért hálával tartozom a pécsi Sebészeti Klinika minden munkatárásának a beavatkozásokban segítő műtői gárdán túl a betegek ápolását, gondozását végző osztályokon és ambulanciákon dolgozó csapatnak is. Kiemelten hálás vagyok Illényi László és Papp András tanár uraknak, akikkel a legtöbbet dolgoztam együtt akár a klinikai akár a kísérletes tevékenységeim során.

A Sebészeti Oktató és Kutató Intézet minden tekintetben önzetlenül és lelkesen segítette kutatásaimat, amiért az ott dolgozó kollektívának is szeretném köszönetemet kifejezni.

Végül megkülönböztetett szeretettel és hálával gondolok szüleimre - akik kiskoromtól kezdve a folyamatos tanulásra és az igényes munkára neveltek, emellett a tudományos aktivitást a klinikai tevékenységgel egyenlő mértékben súlyozták segítő tanácsaikban – és feleségemre Orsira, aki minden lehetséges módon támogatott, hogy a pályámon adódó lehetőségekből a legtöbbet tudjam kiaknázni.