

Lebomló tamponok hatásának vizsgálata az orrüregi gyógyulási folyamatokra az endoszkópos melléküreg-sebészetben

Tézisfüzet

Dr. Piski Zalán

Pécsi Tudományegyetem - Klinikai Központ, Fül-Orr-Gégészeti és Fej-, Nyaksebészeti
Klinika

Témavezetők: Prof. Dr. Gerlinger Imre PhD, Dsc, Dr. Lujber László PhD

Doktori iskola: Klinikai Orvostudományok (D94)

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Doktori program: A-327/1995 Keringésspatológiai állapotok vizsgálata kísérletes modelleken
és klinikai beteganyagokon

Doktori Program vezetője: Dr. Jancsó Gábor

Pécs

2020

1. Bevezetés

Több mint 30 év telt el a funkcionális endoszkópos melléküreg-sebészet (FESS) alapelveinek és alapvető műtétechnikai lépéseinek kidolgozása óta, viszont a mai napig sincs egységes szemlélet a műtét utáni orrtamponálás kérdéskörét illetően. Annak ellenére, hogy ez egy marginális problémának tűnő műtéti lépés, a teljes gyógyulási folyamatot, valamint az operáció funkcionális eredményességét alapvetően meghatározza, illetve a beteg posztoperatív fájdalmát és a műtéttel kapcsolatos elégedettségét is nagyban befolyásolja. A melléküreg műtétek esetén annak technikai és anatómiai sajátosságai folytán nem lehet szó a hagyományos értelemben vett sebzárásról, „suturáról”. Bár bőrmetszés valóban nem történik, mégis gyakran vérző, integritásában megbontott orrüregi nyálkahártyát hagyunk magunk után, a sebfelület végsősoron az orrlyukon keresztül a külvilággal kapcsolatban marad, mely lehetséges veszélyforrás a műtét utáni vérzés és a fertőzések szempontjából is. A nem kellően csillapított vérzés már a közvetlen posztoperatív időszakban is komoly, esetleg reoperációt igénylő problémát okozhat. Nincs szívódrenázs hátra hagyására lehetőség, így a sebváladék elvezetését is a természetre bízunk. A műtétet az esetek túlnyomó többségében pont a kielégítő orrlégzés biztosítása céljából végezzük, tehát a visszaállított nazális levegőáramlás fenntartása az egyik legfontosabb kíváncsalom a sebgyógyulási folyamat során is. Utóbbi szempont szem előtt tartása sokkal nehezebb feladat elé állítja az operatórt, mint az első látásra tűnik, hiszen a behelyezett tamponálásra szánt eszközt egyszer mindenképpen el kell majd távolítani az orrüregből. Ekkor jellemzően a sebfelületbe ragadt tampon a betegnek okozott gyakran igen erős fájdalom mellett jelentős mennyiségű gyógyuló nyálkahártyát magával rántva távozik, csaknem közvetlenül a műtétet követő állapotot hagyva maga után a nyálkahártyán. Az orrüreg szinte minden pontján, még a legszélesebb keresztmetszetű régiókban is igen szűk térségnek tekinthető, rendkívül jó vérrellátással és jelentős kapacitású vénás hálózattal rendelkező nyálkahártyaborítással, emellett az egyes esetekben akár kifejezett mértékű pörkösödés és váladékozás is adhéziónképződéshez vezet. Az adhéziónk, heges hidak kialakulása gyakori probléma, ami ellentétben egyéb műtéteknél, pont a beavatkozás egyik célját, az átjárható, szabad orrüreg kialakítását hiúsíthatja meg.

Napjainkban a különböző orrtamponok széles választéka található meg a kereskedelmi forgalomban. Legelterjedtebb a hagyományos, nem felszívódó tamponok használata, emiatt jelenleg még nem gyűlt össze elégséges tapasztalat az új típusú, biológiailag teljesen lebomló orrtamponokkal kapcsolatban, még mindig kevés a megfelelő számú, nagy beteganyag, tudományos igényességgel végzett felmérés során szerzett adat ezen a területen. A felszívódó

anyagokat több szempont szerint is csoportosíthatjuk. Léteznek gél, hab, por, illetve szilárd halmazállapotú szerek, választhatunk állati vagy növényi eredetű, illetve szintetikus anyagok közül. Mindemellett már egyre többen azt a kérdést is feszegetik, hogy egyáltalán szükséges-e a műtési területet tamponálni FESS után. Amennyiben viszont mégis szükséges az orr tamponálása, a biológiailag lebomló anyagok használata látszólag előnyösebbnek tűnik, mivel nincs szükség fizikai eltávolításukra, amely számos könnyebbséget jelent a beteg, illetve az egészségügyi személyzet számára. A felszívódó anyagokkal ugyanis elkerülhetjük a sokszor a műtéttel kapcsolatban legrosszabb emlékként megmaradó tamponeltávolítást és a vele járó fájdalmat, valamint a következményes vérzéses szövödményeket, a nyálkahártya újbóli sérülését és az ezekből fakadó hosszabb hospitalizációt. Az említett előnyös tulajdonságok mellett azonban igazolni szükséges azt is, hogy a felszívódó anyagok orrtamponként történő alkalmazása, egyéb szempontok figyelembevételével is felülmúlja-e a konvencionális megoldásokat, és ha igen, mely típusok használata jár a legnagyobb előnnyel. Ilyen egyéb tulajdonságok és szempontok a műtét utáni pörkösödés, nyálkahártya-ödéma, hegesedés, váladékozás, a műtét során kialakított neo-ostiumok átjárhatósága és nem utolsósorban a vérzés gyakorisága és súlyossága. Ezeket vizsgálva a légúti nyálkahártya regenerációjának folyamatáról kaphatunk visszajelzést, melyet valószínűleg a műtét utáni orrtamponálás alapvetően befolyásol. A fentiek tudományos igényű vizsgálata klinikai beteganyagon, illetve az invazív eljárásokat igénylő kutatómódszerek esetében állatmodellen történhet.

Az ideális orrtamponáddal szemben támasztott elvárások a következők:

- Gyors intraoperatív vérzéscsillapítás
- Tartós posztoperatív haemostasis biztosítása
- Az adhéziók kialakulásának kiküszöbölése
- A granuláció és pörkösödés megelőzése
- A nyálkahártya gyógyulásának elősegítése
- Mikrobiológiai semlegesség
- Hypoallergenitás
- Az osztiomeatális komplexum átjárhatóságának fenntartása
- Barrier funkció a fertőző ágensekkel szemben
- A képződő sebváladék kivezetése
- Kényelem

Tampon típus*	Lebomlás	Állag	Eredet	Előny	Hátrány
réteges géz tampon	nem	szilárd	mesterséges	olcsó	eltávolítás szükséges
kesztyűujj tampon	nem	szilárd	mesterséges	olcsó	eltávolítás szükséges
polivinil-alkohol (Merocel®)	nem	szilárd	mesterséges	olcsó	eltávolítás szükséges
légzőtubusos szilikonlemez	nem	szilárd	mesterséges	orrlégzés fennmarad	eltávolítás, rögzítés szükséges
hyaluronsav (Merogel®)	igen	gél	állati	adhéziók megelőzése	drága
marha zselatin és humán thrombin (FloSeal®)	igen	hab	állati és humán	hatékony vérzéscsillapítás	pörkösödés
fibrinragasztó (Tisseel®)	igen	gél	humán	hatékony vérzéscsillapítás	drága
sertés zselatin (Surgiflo®)	igen	hab	állati	hatékony vérzéscsillapítás	drága
denaturált sertés zselatin (Gelfilm®)	igen	szilárd	állati	-	pörkösödés, adhéziók
oxidált-regenerált cellulóz (Surgicel®)	igen	szilárd	növényi	hatékony vérzéscsillapítás	-
CMC (Sinu-Knit®)	igen	hab	növényi	-	-
burgonyakeményítő (MPH®)	igen	szilárd	növényi	hatékony vérzéscsillapítás	-
poliuretán (Nasopore®)	igen	szilárd	mesterséges	adhéziók, váladékozás megelőzése, hatékony vérzéscsillapítás	-
Chitosan (Posisep®)	igen	szilárd	állati	adhéziók, megelőzése, hatékony vérzéscsillapítás, nyálkahártya regeneráció	-

1. Táblázat. Orrtamponálás céljára alkalmazható, különböző állagú anyagok képviselői (*A tamponok alapanyaga, zárójelben a gyári elnevezés)

2. Célkitűzések

Az orr és orrmelléküreg műtéteket követő tamponálásra alkalmas készítmények széles választéka érhető el napjainkban, melyek nemcsak tulajdonságaikat tekintve, de alapanyagukban, formájukban és a ráfordított költségek szempontjából is jelentősen különböznek egymástól. Napjainkban egyes eljárások, hatóanyagok alkalmazásával kapcsolatban randomizált, kettős vak, lehetőleg kontrollált prospektív vizsgálatokból nyert eredményeket fogadhatunk csak el.

1. Első vizsgálatunk során a sertés zselatin készítmény tulajdonságait kívántuk klinikai beteganyagon elemezni, FESS-t követő orrtamponálásként alkalmazva. Arra kerestük a választ, hogy a sertés zselatin mátrixot tartalmazó tamponáló anyag kifejt-e kedvező hatást az orrüregi nyálkahártya gyógyulási folyamataira a polivinil-alkohol orrtamponnal összehasonlítva.

2. Következő vizsgálatunk során egy, a fizikai tulajdonságai és ára alapján, a sertés zselatinnál kedvezőbbnek látszó új tampon típust kívántunk vizsgálni. Klinikai beteganyagon elemeztük a poliuretán orrtampon orrüregi gyógyulási folyamatokra gyakorolt hatását FESS-t követően, miközben a másik nem tamponált orrfél szolgált kontrollként.

3. Harmadik vizsgálatunkban egy nemrég piacra került, Chitosan alapanyagú orrtampon alkalmaztunk. Az irodalomban kizárólag állatkísérletes tanulmányok vizsgálták a Chitosan orrnyálkahártyára gyakorolt hatását, melyek alapján felmerült, hogy ezen anyag jótékony hatást gyakorol a csillószőrökre. Arra kerestük a választ, hogy tamponálás nélkül hagyott orrüreggel összehasonlítva jelent-e előnyt a Chitosan tartalmú orrtampon alkalmazása standard orrüregi sértés után orrtamponként alkalmazva. Vizsgálatunkban nyúl modellt alkalmaztunk, hogy a gyógyulási folyamat lezárultával, nyálkahártya biopszia segítségével, elektronmikroszkópos módszerrel is tanulmányozhassuk a Chitosan tartalmú tampon hatását a nyálkahártya gyógyulási folyamataira.

3. Klinikai és experimentális vizsgálataink

3.1 Humán vizsgálatok sertés zselatin mátrix és polyvinil-acetát alkalmazásával

3.1.1. Anyag, módszer:

Prospektív, randomizált vizsgálati protokollt állítottunk össze, melyben 18 beteg (13 férfi és 5 nő) vett részt, az átlagos életkor 47.5 év (17-84) volt. Beválogatási kritériumaink a következők voltak: 1. konzervatív kezelésre nem reagáló orrpolipózissal járó krónikus rhinosinusitis (CRSwNP) 2. legalább 18 éves életkor.

Kizárási kritériumainkat az alábbiakban határoztuk meg:

1. korábban végzett FESS
2. ismert véralvadási zavarok
3. diabetes mellitus (I vagy II)
4. immunszuppresszió
5. egyéb az orrnyálkahártya integritását befolyásoló rendszerbetegség
6. orrsövényferdülés.

Mindkét orrfélben FESS-t végeztünk a betegség kiterjedésétől függő radikalitással, de minden esetben megtörtént a középső orrjárat antróstromia és az elülső és hátsó ethmoidectomia. A műtét végeztével az egyik random módon kiválasztott oldalon, melyet a műtét előtt, egy a munkacsoportban nem szereplő személy határozott meg, Surgiflo habot (Johnson and Johnson, Summerville, USA) fecskendeztünk a középső orrjáratba. A mátrixot közvetlenül a felhasználás előtt készítettük el komponenseiből. Az ellenoldali középső orrjáratba polivynil-alkohol szivacsot (Merocel, Medtronic Xomed, Jacksonville, USA) helyeztünk. A különböző tamponok oldaliságát illetően egyik betegünket sem tályékoztattuk a műtétet követően.

A műtétet követően 3 alkalommal vizsgáltuk meg a betegeket; az 1., 4. és 12. héten. Minden viziten orrendoszkópos ellenőrzést végeztünk (2. táblázat), illetve kérdőív segítségével (vizuális analóg skála) mértük fel a betegek szubjektív panaszait.

Az endoszkópos betegvizsgálat értékelése					
nyálkahártya ödéma	nincs	enyhe ödéma	súlyos ödéma	atrófia	-
pörköződés	nincs	szigetszerű	mérsékelt	obturáló	-
hegesedés	nincs	enyhe	mérsékelt	obtruáló	-
OMC	tág (≥4mm)	nyitott (2-4mm)	szűk (≤2mm)	lezárt	-
reepitelizáció	>90%	50-90%	0-50%	-	-
orrváladékozás	normál orrváladék	szerózus	szeromukózus	purulens	-
vérzés	nincs	véres váladék	spontán szűnő vérzés	kezelést igénylő vérzés	műtétet igénylő vérzés
pontszámok:	0	1	2	3	4

2. Táblázat. Az endoszkópos betegvizsgálat értékelése

Az osztiomeatális komplexum (OMC) átjárhatóságát is vizsgáltuk, melynek objektivizálására magunk által kidolgozott osztályozási rendszert alkalmaztunk. (Lujber és mtsai.)

1 pont: az OMC tág (≥ 4 mm, a standard (4mm átmérőjű) merev endoszkóp átfér rajta)

2 pont: az OMC nyitott (2 mm - 4 mm, a standard merev endoszkóp nem fér át rajta, de nincsenek jelen nyálkahártya adhéziók)

3 pont: az OMC szűk (≤ 2 mm, a standard merev endoszkóp nem fér át rajta és nyálkahártya adhéziók vannak jelen)

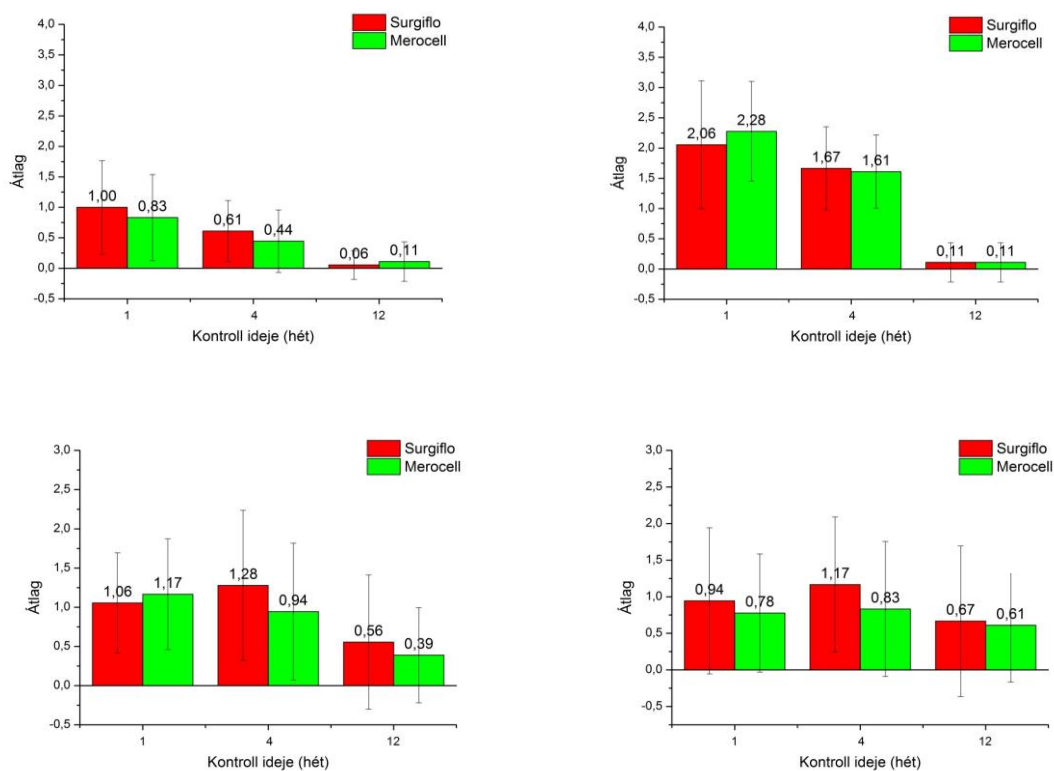
4 pont: teljesen zárt OMC.

A posztoperatív 1., 4. és 12. héten kitöltött, általunk összeállított kérdőív a betegek szubjektív, rhinoszinuszitisszel összefüggő panaszaira (orrdugulás, orrfolyás, szaglászavar) kérdezett rá. A panaszok súlyosságát a betegek 1-10-ig terjedő vizuális analóg skálán (VAS) tüntethették fel.

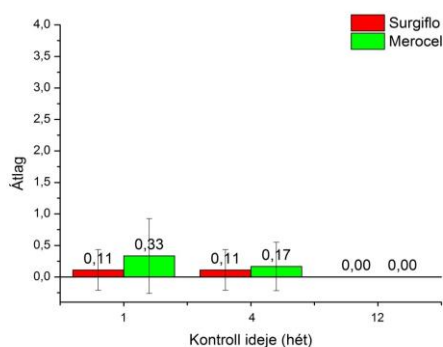
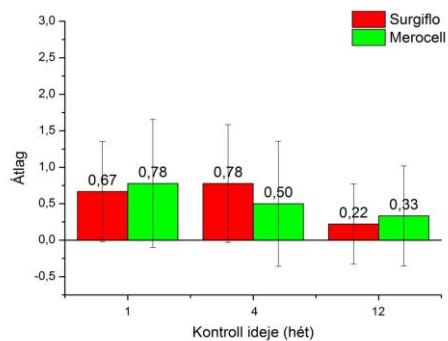
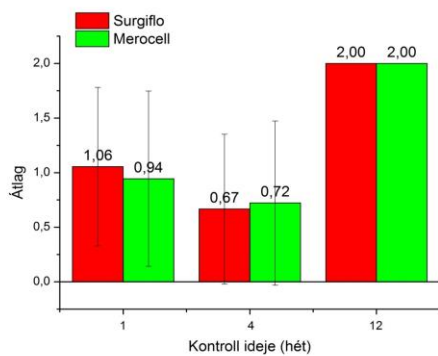
Az objektív és szubjektív eredmények statisztikai feldolgozását két mintás t-próbával végeztük SPSS szoftver alkalmazásával, mely során a $p=0.05$ értéket határoztuk meg szignifikancia szintként.

3.1.2. Eredmények:

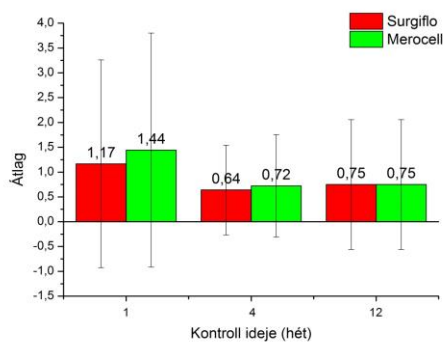
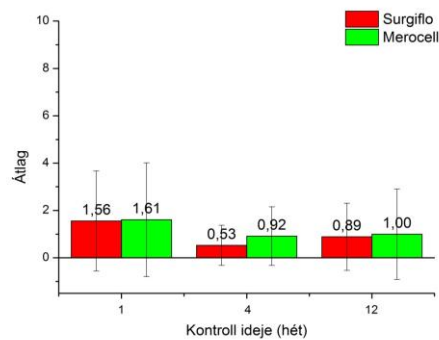
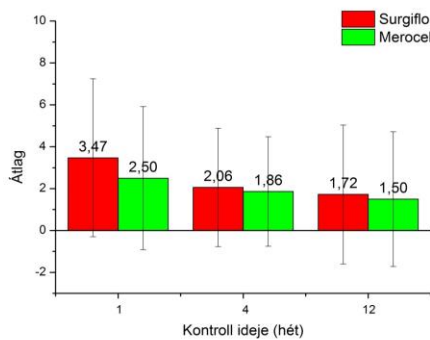
Hét nappal a műtét után kevesebb vérzést és pörkképződést, kevésbé akadályozott orrdugulást, jellegét tekintve kedvezőbb orrváladékozást és kisebb fokú hegesedést észleltünk a Surgifloval kezelt oldalon, bár ugyanezen orrfélben jelentősebb nyálkahártya ödéma és szűkültebb osztiomeatalis komplexum mutatkozott erősebb szaglászavarral. A második és harmadik ellenőrzéskor adott pontszámok jelentős csökkenést mutattak a Surgiflo oldalán. A 12. héten már a legtöbb tényező kapcsán nem adódott különbség, hiszen az addigra gyógyult nyálkahártya már egyik orrfélben sem okozott érdemi panaszt. A három hónapon túl mért adatok alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a már teljesen gyógyult műtéti terület a tamponálási technikától függetlenül hasonló állapotot mutatott.



1. Ábra. A nyálkahártya ödéma, a pörkösödés, a hegesedés és az osztiomeatális komplexum tüneti pontszámainak átlagértékei



2. Ábra. A reepitelizáció, az orrváladékozás és a vérzés pontszámainak átlagértékei



3. Ábra. A szaglászavar, az orrdugulás, az orrfolyás szubjektív pontszámainak átlagértékei

3.2 Humán vizsgálatok poliuretán szivacs alkalmazásával

Második vizsgálatunk során a lebomló anyagok egyik szilárd állagú képviselőjének, a poliuretánból készült orrtamponnak az elemzését végeztük. Az újabb típusú, szivacs jellegű, mesterséges anyagból készült tampon több szempontból is ígéretes megoldásnak tűnt az orr tamponálásához.

- A szilárd állag miatt vélhetően erősebben tölti ki a középső orrjáratot ezzel hatékonyabban tartva fenn a kialakított osztiomeatális komplexumot.
- A mesterséges anyag valószínűleg kevésbé gerjeszt pörkösödést, illetve túlzott szöveti reakciót.
- A Surgiflo készítményhez képest jelentősen alacsonyabb áron hozzáférhető.

3.2.1. Anyag, módszer:

A prospektív vizsgálatba 30 beteg került bevonásra. A vizsgálat a továbbiakban kettősvak módszerrel történt. A bevont betegek közül 16 férfi, 14 nő, az átlag életkor pedig 53.87 év volt. A legfiatalabb beteg 33, a legidősebb 75 éves volt.

Beválogatási kritériumaink a következők voltak:

1. konzervatív kezelésre nem reagáló CRSwNP
2. legalább 18 éves életkor

Kizárási kritériumainkat pedig az alábbiakban határoztuk meg:

1. korábban végzett FESS
2. ismert véralvadási zavarok
3. diabetes mellitus (I vagy II)
4. immunszuppresszió
5. egyéb az orrnyálkahártya integritását befolyásoló rendszerbetegség
6. orrsövényferdülés.

Mindkét orrfélben FESS-t végeztünk a betegség kiterjedésétől függő radikalitással, de minden esetben megtörtént legalább a középső orrjárat antrostomia és az elülső és hátsó ethmoidectomy. A beavatkozás végeztével az egyik random módon kiválasztott oldalon a középső orrjáratba poliuretán szivacsot, Nasopore Standard 4 cm-es tampont helyeztünk (Polygenics, Gröningen, Hollandia). A randomizációt a www.randomize.org online alkalmazás

segítségével végeztük. Az ellenoldali orrüregben műtét utáni tamponálást nem alkalmaztunk. A tamponálás oldalíságát egyik betegünknek sem hoztuk tudomására.

A műtétet követően 3 alkalommal vizsgáltuk meg a betegeket; az 1., 4. és 12. héten. Minden kontroll során endoszkópos ellenőrzést végeztünk.

ödéma	nincs	enyhe	súlyos	atrófia	/
pörkösödés	nincs	elszórta	nagyobb területen	obturáló	/
adhézió	nincs	enyhe	nagyobb területen	obturáló	/
OMC	széles ($\geq 4\text{mm}$)	nyitott (2-4mm)	szűk ($\leq 2\text{mm}$)	zárt	/
orrváladék	nincs	szerózus	szeromukózus	purulens	/
vérzés	nincs	véres váladék	átmeneti	ellátást igénylő	műtétet igénylő
pontszám:	0	1	2	3	4

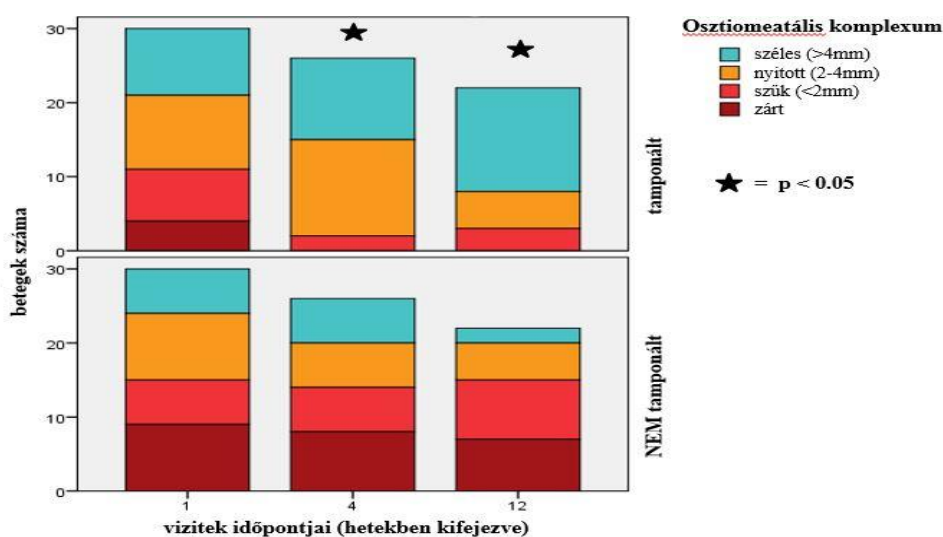
Táblázat. Az endoszkópos betegvizsgálat értékelése

Az adatok kiértékelése SPSS 20.0 szoftver segítségével történt (IBM, 35 Armonk, NY, USA). A vérzés, adhéziónképződés, orrfolyás, nyálkahártya ödéma, pörkösödés és az OMC átjárhatósága tekintetében a különbségek analíziséhez chi-négyzet, Fischer, Wilcoxon, Kendall's W és Cohran tesztek alkalmaztunk. A szignifikanciaszintet $p < 0.05$. határoztuk meg.

3.2.2. Eredmények:

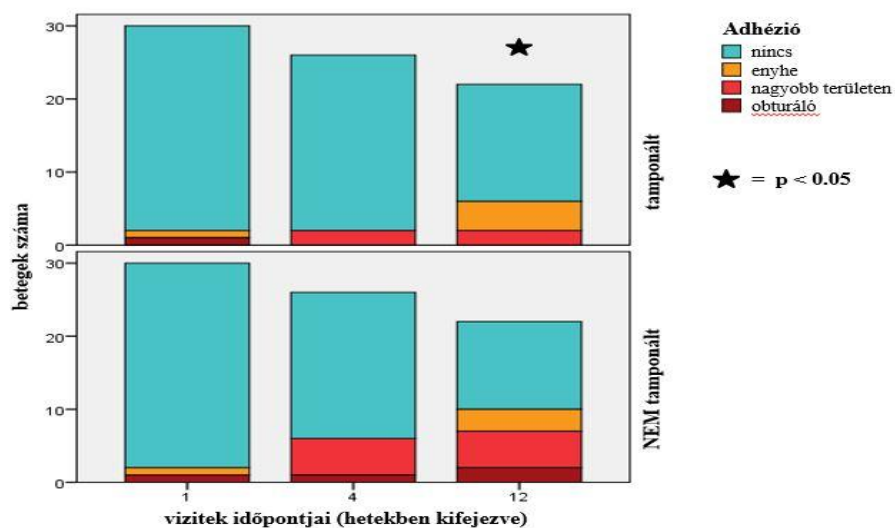
A beavatkozások utáni endoszkópos ellenőrzések során hat olyan paramétert értékeltünk, mely a gyógyuló orrüregi nyálkahártya állapotáról munkacsoportunk feltevése szerint a legátfogóbb és legpontosabb képet adja. Az első hét végén, az esetleges vérzés jelenlétét, a pörkösödés és nyálkahártyaödéma mértékét, valamint az adhézión megjelenését tekintve nem észleltünk különbséget a kapott pontszámokat összehasonlítva. Azonban az OMC átjárhatósága és az orrváladékozás jellege jobbnak bizonyult a Nasopore-ral tamponált orrfélben, habár az

eredmények nem különböztek egymástól szignifikáns mértékben. A második vizit során, a 4. héten már jelentősebb különbség adódott az orrfelek között. Az OMC átjárhatósága szignifikánsan ($p=0.002$) jobb volt a tamponált oldalon (Összpontszám a tamponált oldalon: 17, nem tamponált oldalon: 43, átlagérték a tamponált oldalon: 0.6, standard deviáció (SD):0.6 a nem tamponált oldalon: 1.6 SD: 1.2). Vérzést nem észleltünk egyik oldalon sem kivéve egy esetben, ahol véresen festenyzett orrváladék még jelen volt a nem tamponált oldalon. Az adhézió képződés mértéke és az orrfolyás tekintetében is kedvezőbb értékek adódtak a tamponált oldalon, azonban ezek a különbségek nem érték el a statisztikai szignifikancia küszöbét. Bár pörkösödés több betegnél volt még jelen a Nasopore-ral kezelt oldalon, mégis a nem tamponált orrfélben jelentősebb mértékű volt ez a probléma. A nyálkahártya-ödéma vizsgálata során ekkor kapott értékek csaknem megegyeztek az orrfelek között. A harmadik ellenőrzés kapcsán, mely a 12. héten történt, az OMC átjárhatósága ismét szignifikánsan jobbnak ($p=0.001$) bizonyult a tamponált oldalon. (Összpontszám a tamponált oldalon: 13, nem tamponált oldalon: 48, átlagérték a tamponált oldalon: 0.5, SD:0.7, a nem tamponált oldalon: 1.8 SD: 1.0).



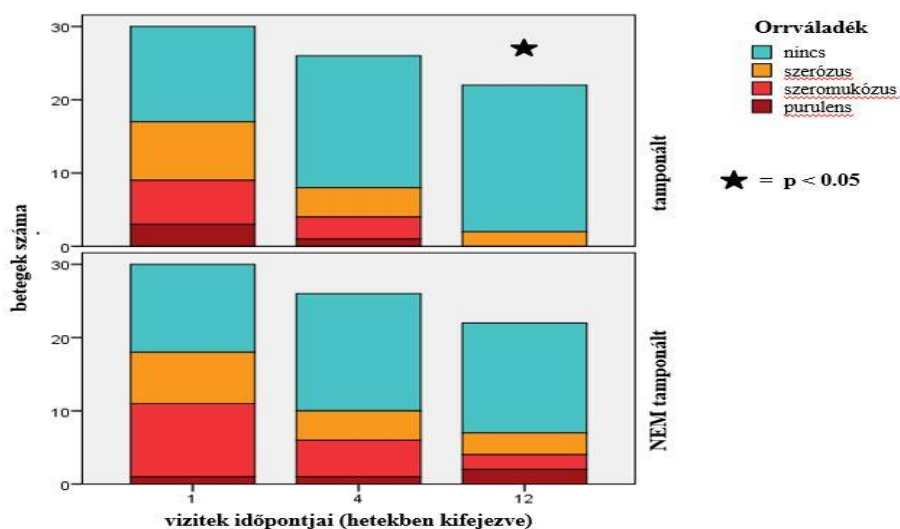
3. Ábra. Az osztioameatális komplexum átjárhatósága

Ugyanez a tendencia mutatkozott az adhézióképződés vizsgálata során is. Azaz a tamponált oldalon szignifikánsan alacsonyabb pontszámok adódtak ($p=0.018$) (Összpontszám a tamponált oldalon: 8, nem tamponált oldalon: 19, átlagérték a tamponált oldalon: 0.3, SD:0.6, a nem tamponált oldalon: 0.8 SD: 1.0)



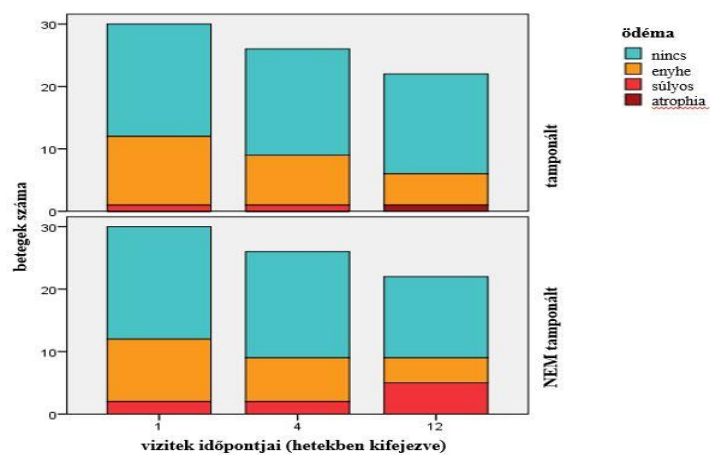
4. Ábra. Az adhézió képződés mértéke

Az orrfolyást jellemző értékek szintén kedvezőbben alakultak a tamponált oldalon, és a különbség ebben az esetben is szignifikáns volt. ($p=0.041$). (Összpontszám a tamponált oldalon: 2, nem tamponált oldalon: 13, átlagérték a tamponált oldalon: 0.08, SD:0.3, a nem tamponált oldalon: 0.5 SD: 1.0).

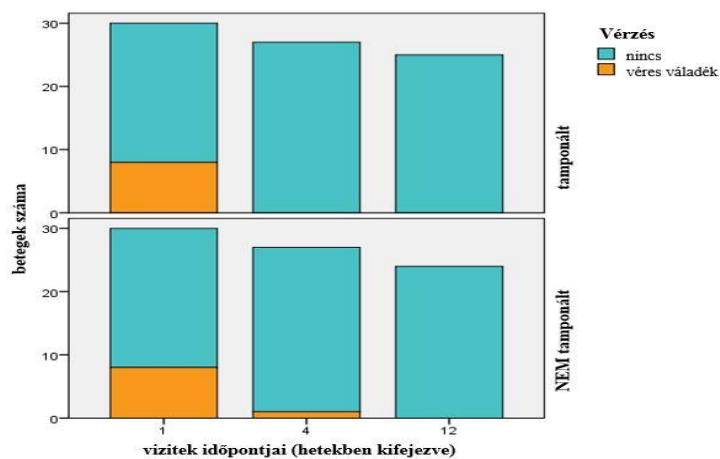


5. Ábra. Az orrváladék jellege

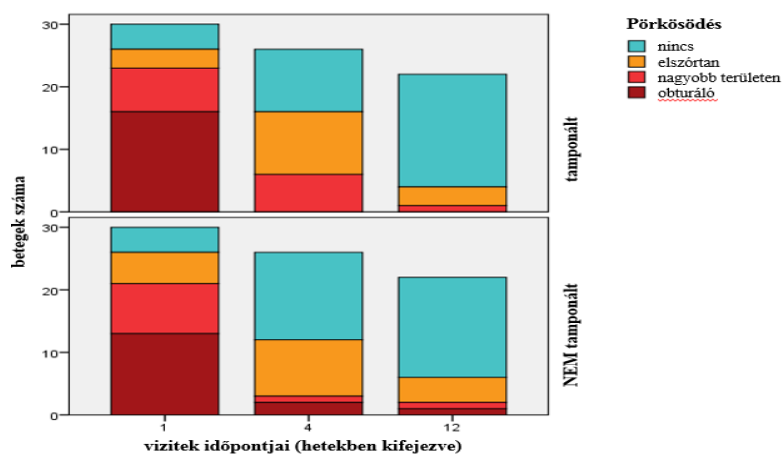
Vérzést ebben a fázisban már nem lehetett észlelni egyik oldalon sem, de minden egyéb paraméter, mint a nyálkahártya ödéma és a pörkösödés is, enyhébbnek mutatkozott a tamponált oldalon, bár ez utóbbi különbségek nem érték el a szignifikancia szintjét.



7. Ábra. Az ödéma mértéke



8. Ábra. A vérzés mértéke



9. Ábra. A pörkösödés mértéke

3.3. Chitosan tartalmú orrtampon tulajdonságainak vizsgálata állatmodellen

3.3.1. Anyag, módszer:

Vizsgálatunkban nyúl modellt alkalmaztunk. Seduxen szedációt követő Kalypsol általános érzéstelenítésben végeztünk beavatkozást 10 darab Új-zélandi fehér nyúlra. A műtét során mindkét orrüregben felkerestük a laterális orrfalat endoszkóp nyújtotta nagyítás és széles látószög mellett. A középső orrkagylórendszert hideg eszközzel, élesen reszekáltuk. Ezt a beavatkozást tekintettük standard műtéti sérülésnek az orrüregi nyálkahártyán. A műtét utolsó lépéseként az egyik random módon kiválasztott orrfélbe Chitosan tartalmú orrtampon helyeztünk (Posisep, Hemostasis, Saint Paul, USA). Az operáció után az állatokat további kezelésben nem részesítettük, antibiotikumot nem alkalmaztunk. Így vártuk ki a teljes gyógyulási időnek meghatározott 12 hetes időintervallum végét. Ezt követően az első beavatkozással megegyező altatási módszerrel ismételten endoszkópos műtétet végeztünk. Ennek során dokumentáltuk az orrüregi viszonyokat, és az alábbi paraméterek megfigyelésével gyűjtöttünk adatokat a posztoperatív állapotról: orrváladék jellege, adhéziók jelenléte, nyálkahártya ödéma jelenléte, valamint a pörkösödés mértéke. A paramétereket *Berlucchi* és *mtsai.* ajánlása szerint vizsgáltuk, 0-3 pontig értékelve a vizsgált paramétereket. Minden esetben a magasabb pontértékek jelentették a kedvezőtlenebb állapotot.

Az endoszkópos áttekintést követően azonosítottuk a korábbi műtéti sebzés nyomán visszamaradt heges területet és innen szövetmintát vettünk mindkét orrfél esetében. A mintákat a továbbiakban pásztázó elektronmikroszkópos feldolgozásnak vetettük alá. Az elektronmikroszkópos felvételek alapján észlelt jelenségek számszerűsítésének céljából a következő módszert alkalmaztuk: mivel a műtéti trauma leginkább a csillószőröket károsítja, ezért megfigyelésünk során az ép csillószőrökkel rendelkező sejtek arányát vizsgáltuk. A 3000 szeres nagyításon átlagosan 35 négyzetmikron területű felületen lehet részletgazdag, nagy nagyítású képet látni a hámsejtekről, így minden vizsgált terület esetében könnyen megszámolható 50 db ezekből (10. és 11. Ábra) Az átvizsgált 50 hámsejt esetében megszámoltuk a csillóval nem rendelkező, illetve a láthatóan elhalt vagy hiányzó sejteket, így meghatározható ezek aránya az átnézett területen.

A statisztikai feldolgozás során Wilcoxon teszt, Fisher-teszt és McNemar-teszt alkalmazásával értékeltük az eredményeket. A statisztikai szignifikancia szintjét $p < 0.05$ értékben határoztuk meg.

3.3.2. Eredmények:

Az állatok orrüregi státuszának endoszkópos értékelése során a pörkösödés, a nyálkahártya ödéma, az adhéziók és az orrváladék jelenlétét figyeltük meg és értékeltük.

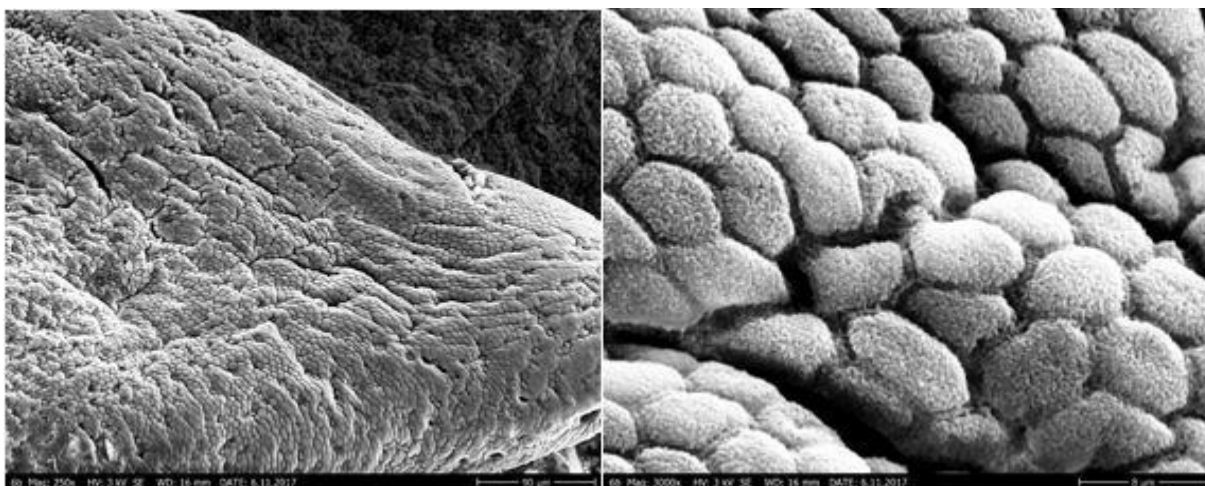
A pörkösödést tekintve a nem tamponált orrfeleket vizsgálva összesen 9 tüneti pontszám adódott, így az átlagérték 0.90 volt (SD: 0.74). Ugyanezen szempont szerint a tamponált orrfélnél az összpontszám 10, az átlag pedig 1.00 volt (SD: 0.82)

Az adhézió esetében a nem tamponált orrfeleknél összesen mindössze 1 pont adódott 0.1-es átlagérték mellett (SD: 0.32). A Chitosan tampon oldalán nem volt észlelhető adhézióképződés. A pörkösödés és az adhézió esetében mért értékek különbsége nem érte el a szignifikancia szintjét ($p=0.806$).

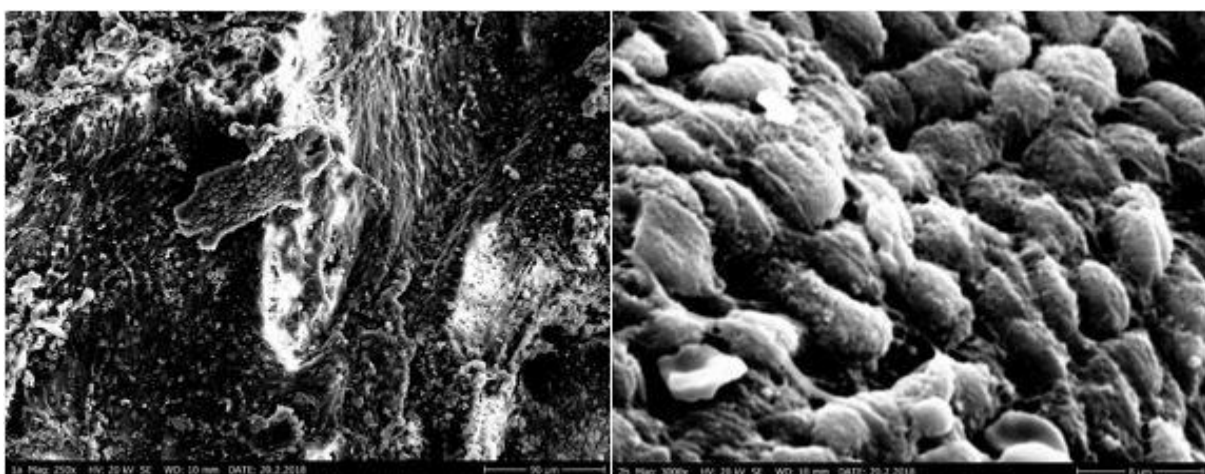
A pásztázó elektronmikroszkópos értékelés során a tamponált és a nem tamponált orrfeleket összehasonlítva a károsodott hámsejtek arányát százalékban adtuk meg. A tamponált oldalon a hámsejtek 22.06% - át (SD: 0.25), míg a nem tamponált oldalon a 36.11% - át (SD: 0.48) véleményyeztük károsodottnak (4. Táblázat).

	Chitosan	tamponálás nélkül
I	14.86%	7.04%
II	0%	100%
III	értékelhetetlen	27.69%
IV	58.33%	100%
V	80%	100%
VI	12.67%	0%
VII	0%	4.00%
VIII	8.00%	11.33%
IX	15.33%	10%
X	9.33%	10.67%
átlag:	22.06%	36.11%

4. Táblázat. Az elektronmikroszkópos vizsgálat során megfigyelt, elhalt vagy megfelelő csillóborítással nem rendelkező hámsejtek aránya



10. Ábra. Ép nyálkahártyaborítás 250x és 3000x nagyítású pásztázó elektronmikroszkópos felvételen



11. Ábra. Károsodott nyálkahártyaborítás 250 x és 3000 x nagyítású pásztázó elektronmikroszkópos felvételen

4. Megbeszélés

Első tanulmányunkban a sertés zselatin mátrix tulajdonságait humán klinikai vizsgálatok eredményei alapján ismertettük. Prospektív, randomizált, kettős vak vizsgálatunkban az egyik orrfélben a középső orrjáratot Surgiflo habbal töltöttük fel, míg a kontroll orrfélben Merocelt használtunk, mely egy PVA alapanyagú, szilárd, nem lebomló szivacsstampon. A két orrfél műtét utáni regenerációját jellemző paramétereket vizsgáltuk endoszkópos ellenőrzés során a posztoperatív 1., 4. és 12-ik héten. Vizsgálataink során a reepitelizáció mértékét, a nyálkahátya ödéma jelenlétét, az orrváladék jellegét, az OMC átjárhatóságát, a pörkösödés mértékét, az adhéziók kialakulását és a posztoperatív vérzés mértékét tanulmányoztuk.

Eredményink csak minimálisan különböztek egymástól, a statisztikai szignifikancia szintjét nem közelítették meg egyik kontroll időpontban sem. Felmértük továbbá betegeink szubjektív panaszait is. VAS segítségével értékeltük az orrdugulás, orrváladékozás, szagláscsökkenés és a fájdalom mértékét. Eredményeink nem mutattak szignifikáns különbséget a két oldal között. Ennek alapján elmondható, hogy a sertés zselatin mátrix egyenértékű a PVA tamponokkal melléküreget követő orrtamponálás céljára. A három hónapon túl mért adatok alapján a már teljesen gyógyult műtési terület a tamponálási technikától függetlenül hasonló posztoperatív állapotot mutatott. A Surgiflo fontos tulajdonságai az állagából eredő könnyű kezelhetőség és a biológiai lebomlás, mely segítségével a tamponeltávolítás fájdalmát és szövődményeit kerülhetjük el, továbbá nem kell tartanunk olyan veszélyes komplikációktól, mint a tampon aspirációja vagy a toxikus shock szindróma. Nem tagadható le azonban, hogy rendkívül magas ára miatt költséghatékonyságban nem veheti fel a versenyt a konvencionális megoldásokkal szemben. Bár nem szignifikáns mértékben, de bizonyos tulajdonságait tekintve még alul is marad a PVA tamponhoz képest, hiszen az OMC átjárhatósága és a szagláscsökkenés vonatkozásában mindhárom kontroll időpontban kissé rosszabb tüneti pontszámok mutatkoztak a Surgiflo alkalmazása során. A Surgiflo fő hátrányai, mint a magas ára és nem eléggé szilárd fizikai szerkezete miatt munkacsoportunk egyéb lebomló, orrtamponnak alkalmas anyagot kívánt vizsgálni az előnyös tulajdonságok megtartása és a hátrányos jellemzők kiküszöbölése érdekében. Így esett a választás egy szivacs állagú, kedvező áru lebomló orrtamponra, a poliuretánból kialakított Nasopore-ra.

A poliuretán orrtampon humán beteganyagon végzett, a nem tamponált orrféllel kontrollált, prospektív, randomizált vizsgálata során elemeztük az eredményeket. Munkacsoportunk eredményei alapján több vizsgált paraméter esetében is kedvező volt a poliuretán tampon

alkalmazása, azonban az OMC átjárhatósága az orrváladék jellege és az adhézióképződés terén szignifikánsan jobb eredmények adódtak a Nasopore-ral kezelt oldalon. Előnyös tulajdonságait magyarázhatja, hogy a poliuretán mesterséges anyag lévén biológiailag semleges, ezért feltételezhető, hogy nem indukál pörkösödést és fibrózist. A műtét során kialakított terek átjárhatóságának fenntartásában mutatott kiváló tulajdonságai pedig valószínűleg az ideális méretnek és a megfelelő szilárdság mellett kielégítő puhaságot, kényelmet biztosító szivacszerű felépítésnek köszönhetők. Minthogy a tampon a beteg másik, nem tamponált orrfelének vizsgálatával került kontrollálásra, ezek az eredmények felvetik, hogy a poliuretán orrtampon kedvezőbb hatással van a műtét utáni regenerációs folyamatokra, mintha tamponálás nélkül hagynánk az orrüreget. Mindemelett sem az irodalomban, sem vizsgálataink alapján nem merült fel olyan jelenség, mely más tamponáló megoldásokhoz vagy a tamponálás elhagyásához képest kedvezőtlenebb képet mutatott volna a Nasopore használata kapcsán. A témában született közleményekben gyakran hivatkoznak *Eliashar* és mtsai., valamint *Orlandi* és mtsai. eredményeire, akik a tamponálás elhagyásának biztonságosságát igazolták vizsgálataikban. E két közleményben azonban kizárólag a vérzéses szövödmények megfigyelésén keresztül ismertetik a műtét során és a beavatkozás után tapasztaltakat. Egyik tanulmányban sem vizsgálták az adhézióképződést, reepitelizációt, pörkösödést vagy az osztiomeatális komplexum átjárhatóságát, illetve egyéb fontos, az orrnyálkahártya gyógyulási folyamatival összefüggő tényezőket. A mi vizsgálatunk e paramétereket is tüzetesen értékelte.

Feltehetően az orrnyálkahártya csillószőrös hengerhám borításának funkcionális állapotát is jelentősen befolyásolhatják a különböző orrtamponálási eljárások. Ezért a tudományos igényű vizsgálatoknak a klinikai beteganyagon túl, az invazív eljárásokat igénylő kutatómódszerek esetében, állatmodellre is szükséges kiterjeszteni a hámborítás műtét utáni állapotának tüzetes elemzése céljából. Különösen szerencsés ez esetben, hogy az alanyok orrfeleit különböző eljárásokkal tamponálhatjuk. Az állatmodellen végzett vizsgálatok esetében többszörös szövettani mintavétel is lehetséges, mely igen értékes információt szolgáltat az alanyban lejátszódó folyamatokról. Ebben az esetben a nyálkahártya felszín a szövetminta mikroszkópos és elektronmikroszkópos elemzésével még részletesebben vizsgálható. Ez a megoldás klinikai beteganyagon etikai kérdéseket vetne fel, mivel a gyógyult beteg „félteve őrzött” nyálkahártyafelszínét tennénk ki ismét invazív beavatkozásnak. Így merült fel egy az utóbbi években forgalomba került új tampon állatmodellen történő vizsgálata. A munkacsoportunk által alkalmazott anyag tulajdonságait még igen kevés közlemény ismerteti csak.

Nyúlmodellen a Posisep, szilárd, lebomló, Chitosan-t tartalmazó orrtamponnal végzett vizsgálataink során az endoszkóposan értékelt jelenségek, mint a pörkösödés, az adhéziónképződés vagy az orrváladékozás és a nyálkahártya ödéma, nem mutattak szignifikáns különbséget a nem tamponált orrfélhez képest. Pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálat során összességében a Chitosan tartalmú tampon oldalán kedvezőbb állapotról tanúskodnak a felvételek, azonban az eredmények nem érik el a szignifikancia szintjét. Az eredményeket úgy számszerűsítettük, hogy 50 db, 35 négyzetmikron területű felületet vizsgáltunk át 3000 szerez nagyításon és az ép csillószőrökkel rendelkező sejtek arányát százalékban adtuk meg a láthatóan elhalt vagy csillóborítással nem rendelkező sejtek számához képest. A tamponált oldalon a hámsejtek 22.06% - át (SD: 0.25) míg a nem tamponált oldalon a 36.11% - át (SD: 0.48) véleményeztük károsodottnak. Egyértelműen így nem igazolható, hogy a Chitosan eredményesebb csillószőr regenerációt biztosít a nem tamponált oldalhoz képest, mégis feltételezzük, hogy negatív irányba sem befolyásolja a gyógyulási folyamatot, ami nem minden tamponáló anyagról mondható el. Vizsgálatunk során az irodalmi adatokhoz képest jelentősen komplettebb csillószőrös regenerációt észleltünk. Ennek oka feltehetőleg az eltérő állatmodell alkalmazása és a jóval későbbi kontroll időpont volt. Eddigi ismereteink alapján feltételezzük tehát, hogy a Chitosan orrtampon az adhéziónképződés megelőzésében, valamint a vérzéscsillapításban előnyösebb több más eljárásnál. Szilárd szerkezete rendkívül előnyösnek mutatkozott a műtét során kialakított terek fenntartásában és az ára is versenyképes. Továbbá ez az egyetlen olyan anyag, mely feltételezhetően javítja a csillószőrös hámborítás regenerációját, mely talán a legfontosabb tulajdonsága lehet ennek a tampon típusnak. A jövőben természetesen ezen ígéretes termék humán beteganyagon végzett vizsgálataiból származó eredmények birtokában jelenthető majd ki, hogy megtaláltuk-e az optimális orrtamponáló megoldás.

5. Összegzés, tézisek, új klinikai megállapítások

- A Surgiflo®, sertés zselatin tartalmú hemosztatikus mátrix orrtamponként alkalmazva nem szignifikáns mértékben múlja felül a PVA tampon (Merocel®) eredményeit az orrváladékozás és posztoperatív vérzés endoszkópos vizsgálata alapján.
- A sertés zselatin tartalmú hemosztatikus mátrix nem szignifikáns mértékben kedvezőtlenebb eredményt mutat a PVA tamponnal végzett endoszkópos összehasonlítás során az OMC átjárhatóságát és a hegesedés mértékét vizsgálva.
- A sertés zselatin tartalmú hemosztatikus mátrix nem szignifikáns mértékben rosszabb a PVA tamponnal végzett összehasonlítás során a betegek szubjektív szaglászavarának tekintetében a VAS alapján.
- A sertés zselatin tartalmú hemosztatikus mátrix nem szignifikáns mértékben jobb eredményt mutat a PVA tamponnal végzett összehasonlítás során a betegek szubjektív orrdugulása tekintetében VAS alapján.

Munkacsoportunk először ismertette a sertés zselatin tartalmú hemosztatikus mátrix orrüregi tamponként történő alkalmazása során vizsgált paramétereket PVA tamponálással összehasonlítva humán beteganyagon.

- A Nasopore®, poliuretán szivacs szignifikánsan kedvezőbb orrüregi állapotot hagy maga után endoszkópos vizsgálat alapján az OMC átjárhatósága tekintetében a tamponálás nélkül hagyott orrféllal összehasonlítva.
- A poliuretán szivacs szignifikánsan jobb eredményt mutat endoszkópos vizsgálat alapján az orrváladék jellegét értékelve a tamponálás nélkül hagyott orrféllal összehasonlítva.
- A poliuretán szivacs szignifikánsan kedvezőbb hatású endoszkópos vizsgálat alapján az adhézióképződés tekintetében tamponálás nélkül hagyott orrféllal összehasonlítva.

Munkacsoportunk először ismertetett a poliuretán orrtampon alkalmazása során vizsgált paramétereket nem tamponált orrféllal összehasonlítva humán beteganyagon.

- A Chitosan tartalmú (Posisep®) orrtampon alkalmazása során a vizsgált pörkösödés nem szignifikáns mértékben nagyobb mértékű a tamponálás nélkül hagyott orrfélhez képest nyúl modellen végzett endoszkópos vizsgálat alapján.

- A Chitosan tartalmú orrtamponnal kezelt orrfélben nem szignifikáns mértékben kevesebb adhézió észlelhető a tamponálás nélkül hagyott orrfélhez képest nyúl modellen végzett endoszkópos vizsgálat alapján.
- Pásztázó elektronmikroszkópos módszerrel nagyobb arányban észlelhető komplettebb csillószerűs hámregeneráció a Chitosan tartalmú orrtamponnal kezelt orrfélben a tamponálás nélkül hagyott orrfélhez képest nyúl modellt vizsgálva. A különbség nem éri el a statisztikai szignifikancia szintjét.

Munkacsoportunk elsőként ismertette a Chitosan tartalmú orrtampon tulajdonságait és a nyálkahártyára gyakorolt hatását endoszkópos ellenőrzés és elektronmikroszkópos módszer segítségével nyúl modellen.

6. közlemények, előadások, posztterek

6.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Piski, Z., Gerlinger, I., Nepp, N., Revesz, P., Burian, A., Farkas, K., Lujber, L. Clinical benefits of polyurethane nasal packing in endoscopic sinus surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017;274:1449-1454.
2. Piski, Z., Gerlinger, I., Toth, E., Haromi, I., Nepp, N., Lujber, L. Kitozán hatóanyagú orrtampon tulajdonságainak vizsgálata állatkísérletes modellen. [Evaluation of chitosan-based nasal dressing in animal model]. Orv Hetil, 2018;159:1981-1987.
3. Piski Z, G. I., Móricz P, Somogyvári K, Lujber L. Felszívódó orrtampon (Surgiflo™) alkalmazása funkcionális endoszkópos melléküreg-műtétek során. Fül-, orr-, gégegyógyászat = Otorhinolaringologia Hungarica, 2014;60:47-53.

6.2. Az értekezéshez kapcsolódó előadások, posztterek

- Dr. Piski Zsolt, Dr. Lujber László, Csobó Dávid, Dr. Takács Ildikó, Dr. Burián András, Dr. Révész Péter, Dr. Gerlinger Imre. Felszívódó orrtampon alkalmazása FESS műtétek kapcsán. Magyar Fül-,Orr-,Gége és Fej-Nyaksebész Orvosok 42. Kongresszusa, Pécs, 2012
- Dr. Piski Zsolt, Gleta Csilla, Dr. Lujber László, Dr. Gerlinger Imre. Biológiaiilag lebomló tampon (Nasopore™) alkalmazása endoszkópos melléküreg-műtétek kapcsán. Magyar Fül-,Orr-,Gége és Fej-Nyaksebész Orvosok 43. Kongresszusa, Tapolca, 2014
- Dr. Piski Zsolt, Dr. Lujber László, Dr. Gerlinger Imre. Clinical effects of absorbable Polyurethane nasal packing in endoscopic sinus surgery (poszter). 3rd Congress of European ORL-HNS, Prága 2014
- Dr. Piski Zsolt, Dr. Lujber László, Dr. Gerlinger Imre. Clinical effects of absorbable Polyurethane nasal packing in endoscopic sinus surgery Congress of European Rhinology Society, Stockholm 2016
- Dr. Piski Zsolt, Dr. Lujber László, Dr. Gerlinger Imre. Lebomló orrüregi tamponok tulajdonságainak vizsgálata az endoszkópos melléküreg-sebészetben. Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences, Pécs, 2018

- Dr. Piski Zsolt, Dr. Lujber László, Dr. Nepp Nelli, Dr. Kalinics Péter, Dr. Gerlinger Imre. The evaluation of mucosal healing in animal model, with the application of a Chitosan based nasal dressing, after endoscopic sinus surgery 5rd Congress of European ORL-HNS, Brüsszel, 2019

6.3. További közlemények:

1. Piski, Z, Gerlinger I, Nepp N, Farkas K, Weber R. TNF-Alpha Inhibitors and Rhinosinusitis—A Systematic Review and Meta-Analysis. American Journal of Rhinology & Allergy. doi:10.1177/1945892419898988
2. Orosz, E, Gombos K, Petrevszky N, Piski Z, et al. Visualization of mucosal field in HPV positive and negative oropharyngeal squamous cell carcinomas: combined genomic and radiology based 3D model. Sci Rep doi:10.1038/s41598-019-56429-4
3. Gerlinger I, Bakó P, Piski Z et al. KTP laser stapedotomy with a self-crimping, thermal shape memory Nitinol piston: follow-up study reporting intermediate-term hearing. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014; 271:3171-3177.
4. Révész P, Piski Z, Burián A, Harmat K, Gerlinger I. Delayed Facial Paralysis following Uneventful KTP Laser Stapedotomy: Two Case Reports and a Review of the Literature. Case Rep Med 2014; 2014:971362.
5. Révész P, Szanyi I, Ráth G, Bocskai T, Lujber L, Piski Z, Karosi T, Gerlinger I: Comparison of hearing results following the use of NiTiBOND versus Nitinol prostheses in stapes surgery. EUROPEAN ARCHIVES OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY online: 6 p. Paper Doi 10.1007/s00405-015-3662-1.
6. Tóth E, Tornóczy T, Kneif J, Perkecz A, Katona K, Piski Z, Kemény Á, Gerlinger I, Szolcsányi J, Kun J, Pintér E. Upregulation of extraneuronal TRPV1 expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Rhinology. 2018;56:245-254.
7. Lepera D, Volpi L, Facco C, Turri-Zanoni M, Battaglia P, Bernasconi B, Piski Z, Freguia S, Castelnovo P, Bignami M. Endoscopic Treatment of Ewing Sarcoma of the Sinonasal Tract. J Craniofac Surg. 2016;4:1001-6
8. Burián A, Gerlinger I, Tóth T, Piski Z, Ráth G, Bakó P. Stapedotomy with incus vibroplasty - A novel surgical solution of advanced otosclerosis and its place among existing

therapeutic modalities - Hungarian single institutional experiences. *Auris Nasus Larynx*. doi: 10.1016/j.anl.2019.04.004.

9. Piski, Z., Buki, A., Nepp, N., Burian, A., Revesz, P., & Gerlinger, I. Closure of nasocranial fistulas with „bath plug” technique and multilayer reconstruction. *Ideggyogy Sz*, 2015;69:211-216.

10. Piski Z, Mózes R, Burián A, Révész P, Gerlinger I, Pytel J. Korral járó hallászavarok korai kimutatása. Fül-, orr-, gégegyógyászat = *Otorhinolaringologia Hungarica* 2011; 57:138-144.

11. Piski Z - Tornóczki T - Vida L - Móricz P - Nepp N - Gerlinger I: Idős betegben felfedezett, nagyméretű intrahyodeális ductus thyreoglossus ciszta esete

Fül-, orr-, gégegyógyászat = *Otorhinolaringologia Hungarica*, 2016;62:22-24.

12. Piski Z, Büki A, Gerlinger I, Tóth I, Nepp N, Lujber L. Minimálisan invazív, endoszkóppal asszisztált, transcribiform reszekció a koponyaalap rosszindulatú daganatainak sebészetében [Minimally invasive endoscopic transcribiform resection of malignant lesions of the skull base]. *Orv Hetil*. 2019;160:1584-1590.

13. Burián A, Piski Z, Bakó P, Török L, Gerlinger I, Lujber L. Orrdeformitást okozó extrém nagy tumorszerű szövetszaporulat sclerosis tuberosa kapcsán. Fül-, orr-, gégegyógyászat = *Otorhinolaringologia Hungarica*, 2010;56.:3.143.

14. Gerlinger I, Molnár Ferenc T, Piski Z, Járai T, Móricz P. Nyaki blokkdisszekciók során eltávolított nyirokcsomók szövettani feldolgozását segítő tálcá. Fül-, orr-, gégegyógyászat = *Otorhinolaringologia Hungarica* 2011; 57:26-30.

15. Gerlinger I, Révész P, Piski Z, Burián A, Móricz P. Eseménytelen lézer stapedotómiát követő késői nervus facialis paresis - esetismertetés és irodalmi áttekintés. Fül-, orr-, gégegyógyászat = *Otorhinolaringologia Hungarica* 2011; 57:133-137.

16. Járai T, Piski Z, Lujber L, Gerlinger I. Az arteria sphenopalatina endoszkópos ellátása makacs hátsó orrvérzések eseteiben - technika, buktatók, anatómiai variációk. Fül-, orr-, gégegyógyászat = *Otorhinolaringologia Hungarica* 2013; 59:127-132.

17. Móricz P, Somogyvári K, Burián A, Piski Z, Révész P, Gerlinger I. Hypertonicitás okozta aphonia megoldása myotomiával hangprotézis beültetés után. Fül-, orr-, gégegyógyászat = Otorhinolaringologia Hungarica 2013; 59:45-46.
18. Somogyvári K, Móricz P, Piski Z, et al. Rádiófrekvenciás microlaryngealis beavatkozások. Fül-, orr-, gégegyógyászat = Otorhinolaringologia Hungarica 2014; 60:20-22.
19. Gerlinger I - Háromi I - Harmat K- Lujber L - Piski Z. A nervus vidianus endoszkópos neurectomiája Fül-, orr-, gégegyógyászat = Otorhinolaringologia Hungarica, 2015;61:97-102.
20. Gerlinger I - Tóth T - Molnár K - Piski Z - Bölcsföldi T. B - Révész P - Bakó P - Lujber L Tympanomastoidealis paragangliomák (glomus tympanicum tumorok)sebészi kezelésének algoritmusa
Fül-, orr-, gégegyógyászat = Otorhinolaringologia Hungarica, 2017;63:55-61.
21. Tóth I, Kaszás B, Horváth G, Piski Z, Bakó P, Lujber L, Gerlinger I, Révész P. Wegener-granulomatosis talaján kialakult krónikus gennyes középfülgyulladás komplex kezelése. Orv Hetil. 2019;160:151-157.
22. Nepp N. Farkas K. Lujber L. Gerlinger I. Piski Z. Tumor nekrosis faktor-alfa-gátló kezelés során észlelt rhinosinusitisek. Rendszerezett áttekintő közlemény. Fül-, orr-, gégegyógyászat = Otorhinolaringologia Hungarica, 2019;65:12-17.

Köszönetnyilvánítás:

Hálás köszönetemet fejezem ki kiváló témavezetőimnek, Professzor Dr. Gerlinger Imrének és Dr. Lujber Lászlónak akik erő felett támogattak tudományos munkámban. Rendkívüli ismereteik önzetlen átadását igazi szakmai példaképekként sosem mulasztották el szakképzésem alatt és azóta sem.

Az állatműtétek során nyújtott felbecsülhetetlen segítséget a PTE Sebészeti Oktató és Kutató Intézetének minden dolgozójának, de kiemelten Programvezetőmnek Dr. Jancsó Gábornak, Dusikné Szommer Zsuzsannának, Dr. Takács Ildikónak, valamint kollégámnak Dr. Háromi Istvánnak köszönöm.

Köszönetem fejezem ki a Fül-Orr-Gégészeti Klinika minden dolgozójának akik kivétel nélkül értékes segítséget nyújtottak és mindig támogató légkört biztosítottak vizsgálataink lebonyolításához.

Fáradhatatlan támogatásáért és kimerülhetetlen toleranciájáért feleségemnek Dr. Pozsgai Melániak tartozom köszönettel.