

LAPAROSZKÓPOS HASFALI SÉRVREKONSTRUKCIÓRA ALKALMAS SZILIKONNAL FEDETT POLYPROPILÉN HÁLÓ

Ph.D. Dolgozat

Dr. Takács Ildikó

Programvezető: Prof. Dr. Róth Erzsébet

Témavezető: Prof. Dr. Weber György

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Sebészeti Oktató és Kutató Intézet
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, Program A-327

Pécs 2009

Rövidítések

BMA	Butylmethacrylate
ePTFE	expanded Polytetrafluoroethylene
EtO	Ethylene Oxide
HA	Hyaluronic Acid
HE	Haematoxylin Eosin
IP	Intraperitoneal
IPOM	Intraperitoneal Onlay Mesh
LVHR	Laparoscopic Ventral Hernia Repair
MDI	Methylene Diphenyl Diisocyanate
NVP	N-vinyl pyrrolidone
PAS	Periodic acid Schiff
PDS	Polydioxinone polymer
PG	Polyglactin
PE	Polyester
PP	Polypropylene
PTFE	Polytetrafluoroethylene
PU	Polyurethane
SEM	Scanning Electronmicroscopy
Si	Silicone
TAPP	Transabdominal Preperitoneal
TEP	Totally Extraperitoneal
TDI	Toluene Diisocyanate
TI	Titanium

1. Bevezetés

Mióta Astley Cooper 1804-ben először definiálta a sérv, mint fogalmat, a hasfali sérvek megoldásának technikája sokat változott. A minimálisan invazív módszer - a laparoszkópia - és a feszülés-mentes technika – sérvháló használata- bevezetésével, a laparoszkópos hasfali sérv műtét *gold standard*-á vált; de csak elméletileg, mivel még jelenleg sem ismert olyan háló, mely intraperitoneális pozícióban beültetve ne okozna szövődményeket.

Usher volt az első, aki polipropilén hálót alkalmazott hegsérv műtéthez. A hasfali sérvek kezelésében a minimálisan invazív technika bevezetésének indoka a várhatóan korábbi felépülés, rövidebb ápolási idő, a kevesebb szövődmény és az alacsonyabb kiújulási ráta volt. Az első írott beszámoló laparoszkópos ePTFE háló beültetéséről 1993-ban jelent meg.

Ezen technika alkalmazásakor a hasüregi szervek hozzáérnek a protézis intraperitoneális felszínéhez, mely kitapadás kialakulásához vezet, hiszen még nincs olyan elérhető háló, mely kivédené az adhézióképződést.

A monofil polipropilén háló (Marlex[®], Davol Inc, Cranston, RI) 1958-ban került forgalomba és Usher sikeresen alkalmazta hasfali sérvek kezelésében melyről be is számolt. Azóta is a legtöbbit használt sérvháló alapanyag a polipropilén. Az előnyei mellett – szakító szilárdság, nem karcinogén, kémiaileg inert, sterilizálható a fizikai tulajdonságainak megváltozása nélkül- rövid és hosszú távú szövődményeiről is beszámoltak. Az első intraperitoneális pozícióban beültetett sérvháló késői komplikációjáról (Marlex[®] háló által okozott fisztulaképződés) 1981-ben Kaufmann számolt be. 1998-ban Leber és kollégái egy retrospektív áttekintő tanulmányban értékelték a különböző alapanyagú sérvhálókat, hegsérvek kezelésekor. Korai szövődmények (seroma, haematoma, seb-drainage, posztoperatív ileus) 18%-ban, míg a késői szövődmények (kiújulás, vékonybél elzáródás, enterocutan fisztula) 27%-ban alakult ki. Enterocutan fistula kialakulását, mint szövődményt, mind nyitott, mind laparoszkópos sérvműtétet követően leírtak a Marlex[®] háló használatakor.

LVHR –laparoszkópos hasfali sérv műtét

A hasfali sérvek sebészeti kezelésének technikája sokat változott az elmúlt évtizedekben a laparoszkópia, illetve a különböző sebészi hálók bevezetésével. A laparoszkópos hasfali sérvműtéteknek az elfogadottsága növekvő tendenciát mutat, mert mindenképpen jobb a posztoperatív fertőzőes komplikációk előfordulásának aránya, a kórházi benttartózkodás ideje, a kiújulás, a vérveszteség és a kozmetikai előnyeit figyelembe véve. Az idegen anyag beültetése a feszülés-mentes technika esetén, már standarddá vált a laparoszkópos kezelésben. Rengeteg háló van jelenleg a piacon, amely alkalmas LVHR-e de a nyilvánosságra hozott szövődmények arra engednek következtetni, hogy bizonyos hálókhoz, mindig meghatározott szövődmények tartoznak.

Ideális háló

Laparoszkópos hasfali sérv rekonstrukcióra alkalmas ideális hálót még mindig nem fejlesztették ki. Van ugyan definíciója az ideális hálónak elméleti szempontból, hogy ismert, inert anyag legyen, ne legyen karcinogén, ne okozzon gyulladást, ne változzanak meg a tulajdonságai a szövettel való érintkezés következtében, ne okozzon allergiás reakciót, illetve ellenálló legyen minden fizikai manipulációval szemben a sterilizálási eljárások során. A sebész szempontjából, hogy minimális legyen az adhézió generáló hatása, tökéletes legyen a szöveti integrációja, ne gyűrődjön, ne zsugorodjon, ne alakuljon ki fertőzés vagy fisztula,

valamint alacsony legyen a seroma képződés és a beültetést követően a posztoperatív fájdalom.

Az is nagyon fontos, hogy a hasfalnak a háló beültetést követően ne változzon a compliance-e, ne legyen drága, és könnyű legyen hajtogatni, vágni, tehát manipulálni.

Termékek a piacon

Jelenleg több mint 70 sérvháló van forgalomban melyeket sérvkezelés céljára fejlesztettek ki. A termékek különböző módon csoportosíthatóak, általában a hálókat 3 alapanyagból készítik. Ezek rendre a polipropilén (PP), a poliészter (PE) és a politetrafluoro-etilénsav (PTFE). A tisztán PP és PE hálókat nem ajánlják laparoszkópos hasfali sérv rekonstrukcióra. Az általánosan elfogadott vélemény, hogy a tisztán PP vagy PE alapanyagú hálók viscerális oldalát védőréteggel kell ellátni.

Táblázat 1: Néhány ismert PP háló és azok tulajdonságai

Company	Name	Material	Weight (g/m ²)	Thickness (mm)	Pore size (μm)
Bard	Marlex	PP	95,1	0,6	100-800
Ethicon	Prolene	PP	82,5	0,6	1000-2000
	Vypro II	PP + PG	30	0,39	3000-4000
	Ultrapro	PP + PG	28	0,5	3000-4000
BBraun Aesculap	Premilene	PP	82	0,48	800
	Optilene LP	PP	36	0,39	1000
	Optilene elastic	PP	48	0,55	3600-2800
Medizintechnik	Ti mesh	PP + Ti	35	0,3	1000
	TiMesh extralight	PP + Ti	16	0,2	1000

PTFE hálók: Az első PTFE háló, amelyet a klinikumban is használtak a GoreTex[®], mely 1993-ban került a piacra. Ebbe a csoportba tartoznak még, a MycroMesh[®], DualMesh[®] és a MotifMesh[®].

Kombinált PE hálók: Parietex Composite[®], mely egy sodrott PE háló, felszívódó kollagén oxidált filmmel a viscerális felszínén.

Kombinált PP hálók: Ezek közül néhányat a Táblázat 1.-ben felsoroltam. TiMesh[®], Parietene Composit[®], ezek mind szőtt PP hálók egy kollagén oxidált filmmel ellátva a viscerális felszínükön. A Composit[®], mely egy Marlex[®] (PP) háló vékony ePTFE filmmel kombinálva, Sepramesh[®] pedig egy felszívódó hialuronsav és karboximetilcellulóz keverékből előállított védőréteggel rendelkezik. Proceed[®] háló tulajdonképpen egy Prolene[®] (ez az első, és azóta is legnagyobb számban használt PP háló a gyakorlatban) polydioxinone (PDS[®]) polimerbe ágyazva.

Biológiai hálók: A biológiai hálók emberi, vagy állati szövetből kivont extracelluláris mátrixok. A sejtmentes sertésbőr kollagén és a sertés vékonybél mucosából készített kombinált háló a SurgiSis[®], mely a gyártó szerint kiválóan alkalmas LVHR-re. Jelenleg is folyik egy multicentrikus, randomizált tanulmány Európában, az un. LapSIS, melyben a Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Karának, Sebészeti Klinikája is részt vesz.

Pórus méret

A hálókat pórusméret szerint makro-, vagy mikro-porózus csoportba oszthatjuk. A pórusméret tulajdonképpen a háló fonalai közötti fenesztrációnak a méretét jelöli. A makroporózus hálók

(>75 µm) jobb szöveti beépülési reakciót mutatnak, mint a mikroporózus (10-75 µm) hálók, vagy az un. no-pore, vagyis sima felszínű hálók, melyek encapsulálódási hajlama magas, ezáltal azok hasfalba való beépülésének esélye csökkent. Másfelől, a mikroporózus hálókat hagyomány szerint úgy ismerjük, hogy kevesebb adhéziót okoznak a viscerális oldalon, mint a makroporózus hálók, azáltal, hogy azok dezorganizált neoperitoneum képződést indukálnak. A rendelkezésünkre álló kísérleti adatok alapján kimondhatjuk, hogy a tökéletes választás a laparoszkópos sérvműtétek során beültetett hálóra egy a parietális felszín felé makroporózus, a viscera felé egy mikro, vagy no-pore anyagok kombinációja jelentené.

Szöveti beépülés

A szöveti beépülés nagy része, a műtétet követő 2 hét alatt lezajlik. Ezt követően már csak nagyon lassan növekszik, még kb. 3 hónapon át. A különböző sérvhálókra adott biológiai válaszokat morfológiailag, a képződött kollagén szövet, a gyulladás, illetve az idegen test generálta reakció, a peritoneum és ér-újdonképződés meghatározásával értékelhetjük. A szöveti válasz mindig függ az alkalmazott háló alapanyagától és pórusméretétől. Szakítószilárdsági adatok alapján a beépülés erőssége a háló és a parietális peritoneum között határozandó meg. Minden rendelkezésre álló adat állatkísérletekből származik. Ez alapján megállapíthatjuk, hogy a maximális erő, mely a szakításhoz szükséges 16 N/cm². Állatkísérletes tanulmányok alapján a PP hálóknak a legkiválóbb a szöveti beépülése a többi, gyakorlatban is ismert sérvhálóval szemben. Számos adat áll az irodalomban rendelkezésre a PTFE hálók encapsulálódásának magas veszélyéről.

Kitapadások

Miután egy sérvhálót a hasfalba beültetünk, a háló és a peritoneum és/vagy hasüregben levő szervek közötti kitapadások addig alakulnak ki, míg a háló felszínén a neoperitonealizáció be nem fejeződik, ami kb. 1 hétig tart. A háló adhézió generáló hatását leggyakrabban mértékben határozzuk meg. Ez a kitapadásokkal fedett hálófelszín %-ban kifejezett értékét jelenti. Vagy az adhéziók típusát adjuk meg (szálcsás, tompán disszekálható, csak peritoneális adhézió, vagy szervkitapadás...). Számos tanulmány szerint, beleértve a kisállatokon (patkány és nyúl) és nagyállatokon (sertésmodell) végzett kísérleteket, kombinált hálók, vagy ePTFE háló alkalmazása esetén alacsonyabb a háló által generált kitapadás mértéke. Harrel 4x4 cm nagyságú hálókat ültetett be 30 db nyúlra a hasfalába és 1, 4, 8, illetve 16 héttel a beültetés után szekvenciális laparoszkópiát végzett az intraperitoneális adhézió képződés mértékének meghatározására. A DualMesh[®] szignifikánsan kevesebb kitapadást generált, mint a Proceed[®], a Composix[®] és a Marlex[®] minden vizsgált időpontban. Nem volt különbség az adhézió-generáló hatásban a Proceed[®] és a Composix[®] hálók között. Egy újabban publikált tanulmány (ugyancsak a nyúl modellben) azt mutatta, hogy 4 héttel a beültetést követően szignifikánsan kevesebb az adhézió képződés a Proceed[®] és PTFE hálók esetén, mint a Mersilene[®], Prolene[®], és Vypro[®] hálók beültetése esetén.

Végül arra a következtetésre juthatunk az irodalom áttanulmányozása után, hogy fedett, vagyis kombinált hálót és/vagy PTFE hálót alkalmazzunk a humán laparoszkópos hasfali sérv rekonstrukciók során, habár humán adatok nem állnak rendelkezésünkre.

2. Célkitűzések

Kutatásaink célja, hogy megtaláljuk, azt a legjobb barriert mely meg tudja védeni a polipropilén hálók viscerális felszínét az általa generált adhézió képződéstől, ezek rendre:

1. A polipropilén háló viscerális felszínén elhelyezett nem felszívódó anyagok antiadhezív tulajdonságainak vizsgálata
2. Kombinált hálók adhézió képződést csökkentő hatásának vizsgálata
3. Három különböző könnyű molekulásúlyú polipropilén háló biológiai viselkedésének összehasonlító vizsgálata poliuretán fedéssel a viscerális felszínen
4. Szilikonnal fedett polipropilén háló biológiai viselkedésének vizsgálata
5. Szilikonnal fedett polipropilén háló tanulmányozása
6. Különböző polipropilén hálók adhézió gátló tulajdonságának immunhisztokémiai analízise.

3.1. Különböző nem felszívódó anyagok antiadhezív tulajdonságainak vizsgálata polipropilén háló viscerális felszínén

Kísérleteinket az állatok védelméről és kíméletéről szóló 1998. évi XXVIII. törvény előírásai alapján kiadott hatósági engedély birtokában végeztük (BA02/2000-1/2004). Minden állat a műtétet megelőzően 1 héttig adaptálódott a körülményekhez. Az állatoknak nyúleledelt és vizet adtunk igény szerint az akklimatizációs időszak során, és a kísérlet ideje alatt végig, a műtét napját kivéve. Az állatok nem kaptak enni és inni 12 órával a műtétet megelőzően, és 24 órával a műtét után.

12 db Új Zélandi Fehér nyulat (súlyuk: 2,00-3,2 kg) diazepammal (10 mg) végzett premedikálást követően intramuszkuláris ketamin hidrokloriddal (200 mg) altattuk, majd 1,5 ml cephalosporin antibiotikum profilaxisban részesítettük.

A hasfal bőrén a középvonalban bemetszést ejtettünk, majd 2 egyenként 3x4 cm nagyságú hasfali defektust vágtunk, úgy hogy minden hasfali réteget, a peritoneumot is beleértve kimetszettük a linea alba mindkét oldalán. Az így kialakított hasfalhiányokat a bal oldalon rendre 4x5 cm nagyságú Prolene hálóval, míg a jobb oldalon különböző anyaggal fedett „kombinált hálóval” fedtük. A hálókat tovaftató öltéssel rögzítettük az izomhoz (Prolene® 4/0, monofil, polipropilén, nem felszívódó fonal, Johnson & Johnson Medical Ltd. Sommerville NJ, USA). A bőrt és a szubkután szöveteket ugyancsak tovaftató öltéssel zártuk (Vicryl Rapid® 2/0, monofil, poliglactin, felszívódó fonal, Johnson & Johnson Medical Ltd. Sommerville NJ, USA).

Táblázat 2: A beültetett hálók szerinti csoportosítás

	Bal oldal	Jobb oldal
Csop I.	Prolene®	PU fedett Prolene®
Csop II.	Prolene®	HA fedett Prolene®

A 12 nyulat 3 csoportba osztottuk aszerint, hogy milyen kombinált hálóval fedtük a jobb oldali hasfaldefektust (ld.: Táblázat 2). Minden csoportból egy állatot termináltunk 1, 2, 3 és 4 hónappal a műtét után.

- Hasüregi összenövések, kitapadás

A kísérlet mintaszáma ugyan kicsi, azt mégis igazolni láttuk, hogy agresszív a polipropilén adhézió generáló hatása. A 12 esetből 10-ben volt a Prolene® háló intraperitoneális felszíne cseplessel, vagy vastagbélkacs kitapadással fedve, míg a kombinált hálók esetében a 12-ből 6 esetben egyáltalán nem detektáltunk kitapadást.

Az adhézióképződést a fedett hálófelszín százalékos értékével adtuk meg. A szilikon fedés a 6 héten át tökéletesen kivédte a polipropilén adhézióképződést generáló hatását, és ezt követően is csak minimális kitapadást detektáltunk a felszínén. A poliuretán réteg ezzel szemben a 9.-ik és a 12.-ik héten maradt intact, csakúgy, mint a hialuronsav film.

- Szövődmények

Seroma képződést 2 esetben láttunk (különböző csoportokból – szilikon- és poliuretán-fedés mellett), melyet a hosszú utánkövetési idővel magyarázhatunk. Ezen túl egy abscessust találtunk és egy esetben a háló átrágtta magát a szubkután szöveteken és a bőrön, fekélyesedő sebet képezve. Végül meg kell említeni a poliuretán réteg zsugorodását, hiszen a minden mintán zsugorodott, gyűrődött réteg, tapintható rezisztenciát okozott.

3.2. Poliuretánnal és hialuronsavval fedett polipropilén háló biológiai viselkedésének összehasonlítása

Az előzőekben részletezett állatmodellen ez alkalommal is 12 új zélandi fehér nyulat operáltunk meg. Az állatokat 3 csoportba osztottuk aszerint, hogy milyen hálóval lett fedve a jobb oldali hasfali defektusuk (ld.: Táblázat 3). A bal oldali hasfalhiányt 4x5 cm nagyságú Surgipro® hálóval, míg az I. csoportban a jobb oldali defektust fedetlen Prolene®, a II. csoportban poliuretánnal fedett és a III-as csoportban hialuronsavval fedett Surgipro® hálót használtunk. Ezeket a hálókat a beültetést követő 1., 2., 3., 4. héten távolítottuk el, minden csoportból egy állatot terminálva.

Táblázat 3: Csoportosítás

	Bal oldal	Jobb oldal
Csop I.	Surgipro®	Prolene®
Csop II.	Surgipro®	PU fedett Surgipro®
Csop III.	Surgipro®	HA fedett Surgipro®

- Adhézióképződés

Egyetlen esetet láttunk, ahol mindkét beültetett háló intraperitoneális felszíne intakt volt. A poliuretán réteg hatékonyan kivédte az adhézió-képződést 3 hónappal a beültetést követően is.

A maradék 3 esetben is jóval alacsonyabb volt a kitapadás mértéke, mint bármelyik másik háló esetén.

A Prolene® háló a jobb oldali defektuson ugyanolyan mértékű adhézióképződést generált, mint a fedetlen Surgipro® háló egyetlen esetet kivéve, ahol ascites töltötte ki a hasüreget. Ennél az állatnál mindkét háló felszíne érintetlen volt, csak kevés cseplez kitapadást láttunk a varratvonalon.

A hialuronsav fedés sokkal rosszabb eredményt mutatott, mint amit az előző kísérlet alapján vártunk. Minden esetben a kombinált háló teljes felszíne kitapadással volt fedve, cseplez, vékony- és vastagbél-kacs, valamint a gyomor is összenőtt a hálóval.

- Szövődmények

Egy esetben találtunk a szubkután rétegben szeromát, 90 nappal a műtét után a poliuretánnal fedett Surgipro® háló felett. Egy nyúlban tapintható rezisztenciát okozott a hasüregben felejtett buci és egy állat megdöglött a 27.-ik posztoperatív napon, vastagbél ileus miatt. Ascitest, szubkután haematómát és abscessust is egy-egy esetben detektáltunk.

3.3. Három különböző könnyű molekulású polipropilén háló biológiai viselkedésének összehasonlító vizsgálata poliuretán fedéssel a vizsцерális felszínen

Három különböző hálót hasonlítottunk össze ebben a kísérletben. A **TiMESH®** (GfE Medizintechnik GmbH, Germany) egy speciálisan intraperitoneális használatra készült sérvháló. **Premilene® Mesh LP** (BBraun Aesculap AG&Co. KG, Germany) egy csökkentett idegenanyag tartalmú, nem felszívódó, nem fedett polipropilén háló. A **Vypro® II Mesh** (BBraun Aesculap AG&Co. KG, Germany) egy részben felszívódó, szőtt háló, polipropilén és poliglactin szálakból szöve.

Táblázat 4: A használt sebészi hálók fizikai tulajdonságainak összefoglalása

Company	Name	Material	Weight (g/m ²)	Thickness (mm)	Pore size (µm)
GfE Medizintechnik GmbH	TiMesh	PP+Ti	16		<1000
BBraun Aesculap AG&Co	Premilene LP	PP	55	0,4	750
	Vypro II	PP + PG	35	0,49	3000-4000

Nem felszívódó adhéziógátló barrierként az előző kísérletben használt poliuretán (OpSite® Incise Drape, Smith & Nephew Medical Ltd; England) réteget alkalmaztuk.

- Műtéti leírás

Az hálók beültetésére a korábban már leírt (ld.: 3.1. Fejezet) modellt alkalmaztuk. 12 Új Zélandi Fehér nyúlba történt háló beültetés, melyeket 3 csoportra osztottunk a bal oldali defektust fedő kombinált háló szerint. 4 állat volt minden csoportban és minden csoportból 1 nyulat áldoztunk fel a 2.-ik, 4.-ik 8.-ik és a 12.-ik posztoperatív héten.

Az eltávolított mintákat formalinban fixálva szövettani feldolgozásra küldtünk. A szövettani minták paraffinba ágyazását követően HE és PAS festéssel végeztünk fénymikroszkópos értékelést különös tekintettel az idegentest okozta gyulladás és érújdonképződésre.

- Adhézióképződés

TiMESH[®] cseplesz és bélkitapadást okozott, melyet a poliuretánfedés sikerrel kivédett. Két esetben csak a PP varratvonalon volt cseplesz kitapadás a poliuretánnal fedett oldalon és egy esetben teljesen intakt volt az intraperitoneális felszíne a kombinált hálónak.

Premilene[®] Mesh LP minden esetben kitapadást generált melyből 3 esetben csak peritoneális, 1 esetben azonban vékony és vastagbél kitapadást is láttunk. A poliuretán réteg 3 esetben intakt maradt a 4-ből.

Vypro[®] II Mesh ugyancsak agresszív adhéziógeneráló tulajdonsággal rendelkezett, mely cseplesz, vékony és vastagbél kitapadáshoz vezetett egyetlen esetet kivéve. A poliuretán réteg ezt is sikerrel meg tudta akadályozni, egyetlen esetet kivéve de ott is csak peritoneális adhéziót detektáltunk.

- Szövődmények

Minden TiMESH[®] (összesen 8 háló) gyűrődött és zsugorodott volt a termináláskor, a mellette levő hálóval összehasonlítva. A poliuretán réteg az intraperitoneális felszínen meggyűrődött és felhullámosodott, igazolva hogy valóban maga a TiMESH[®] zsugorodott. Szeroma képződést és idegentest reakciót a Premilene[®] Mesh LP csoportban tapasztaltunk egy-egy esetben.

- Szövettani értékelés

A makroszkópos megfigyeléseinket a morfológiai elemzés is alátámasztotta, miszerint az idegenanyag generálta gyulladás minden metszetben megfigyelhető volt. A steril gyulladás miatt lymphocytás beszűrődés, az idegentest reakció részeként pedig sokmagvú óriássejtek voltak láthatóak a háló filamentumai között.

3.4. Szilikonnal fedett polipropilén háló biológiai viselkedésének vizsgálata

Az ebben a kísérletben használt sebészi hálók a korábban már ismertetett (ld. 3.3. Fejezet), Premilene[®] Mesh LP, és Vypro[®] II Mesh. A szilikon réteg kialakításához az un. NuSil MED-4830 (Politec GmbH, Németország) 2 komponensű szilikon elasztomert alkalmaztuk.

- Szilikon impregnálási technika

A BME Szervetlen és Analitikai Kémia Intézet kutatómunkájának célja az volt, hogy a különböző sebészi hálók fonalainak legtokéletesebb szilikon fedését kidolgozzák. Ez a munka dr. Wágner Ödön vezetésével zajlott.

Két eltérő típusú szilikon létezik, az un. kondenzációs, amely 2 komponensből áll, illetve az un. addíciós típusú. Az addíciós típusú szilikon lényegesen értékesebbnek tűnt a kísérleteink

céljára, másrészt a kondenzációs típusú polimerek nem nyerték el a “medical grade” besorolást, vagyis nem alkalmasak orvostechnikai eszközök gyártásának céljára.

Két eltérő impregnálási technikát dolgozott ki a kutatócsoport, mely számunkra elfogadható volt. Az egyik az ún. mártásos technika, ahol magát a sebészi hálót folyékony szilikonba mártjuk, a másik ahol alacsony viszkozitású szilikonnal vaporizáljuk a háló filamentumait. Ezt követően a szilikon membránt hő segítségével vulkanizáljuk, vagy polimerizáljuk a PP szálakon.

Ebben a kísérletben a Vypro II[®] Mesh és a Premilene[®] Mesh LP hálókat, szórásos technikával impregnáltuk, mely során hexán oldószerral hígítottuk a szilikont. Miután az oldószert kivontuk a szilikonból, 80-100 °C-on polimerizáltuk.

- Műtéti protokoll

12 Új Zélandi Fehér nyulat operáltunk meg ez alkalommal is. A hálók beültetése a már korábban leírtak szerint zajlott, de ez esetben az antibiotikum profilaxist mellőztük. A defektusokat 4x5cm nagyságú, szilikonnal fedett Vypro II[®] Mesh-el fedtük a jobb oldalon, míg szilikonnal fedett Premilene[®] Mesh LP-vel a baloldalon. Az állatokat a beültetést követően 7, 20 és 40 nappal termináltuk. Az adhézióképződést vizsgáltuk, majd a hálót a környező izomszövettel együtt eltávolítva szövettani vizsgálatra küldtük.

- Adhézióképződés

A szilikon, mint antiadhezív réteg, várakozáson felül teljesített. 10 esetben a 12-ből a szilikon réteg meg tudta védeni a Vypro II[®] háló felszínét, hiszen adhéziómentes maradt. A maradék 2 esetben azonban erős peritoneális adhéziót detektáltunk mindkét oldalon. A Premilene[®] csoportban 3 olyan eset volt a 12-ből ahol a Premilene[®] háló felszínének 100 %-a vastag és vékonybél kacsokkal, illetve cseplesz kitapadással volt fedett, ezen túlmenően egy olyan háló volt, ahol csak a PP varratvonalon láttunk vékony, szárcsás cseplesz kitapadást. Ezen eredmények nem mutattak időfüggést.

Összességében elmondhatjuk, hogy 7 állatnál teljesen intakt hálófelszínét találtunk.

- Szövődmények

Egy állat 2 nappal a tervezett terminálás előtt elhullott, de az állatgondozók korábban már jelezték, hogy valószínű eltört a lába egy verekedést követően. Ezen kívül 3 szeroma és egy esetben háló zsugorodást tapasztaltunk.

Szövettani vizsgálatok

A mintákból paraffinba ágyazva 3 µm vastag metszeteket készítettünk, melyeket HE és PAS-al festettünk meg. Jól detektálható volt az újonnan képződött peritoneum (mesothel sejtréteg) a hálók felszínén. Az óriás sejtek, a polymorpho-nukleáris és mono-nukleáris osztódó sejtek, csakúgy, mint az újonnan képződött erek csaknem minden metszetben láthatóak voltak és az esetben ahol kitapadás volt, a bélfal szövettani képe is jól prezentálódott.

3.5. Szilikonnal fedett polipropilén háló tanulmányozása

3.5.1. Impregnálási technika

- Impregnáló gép – centrifuga

A laparoszkópos hasfali sérv rekonstrukciónak, mint műtétnek van egy kritikus pontja, ami nem más, mint a trokárón keresztül bejuttatott feltekert sebészi háló „kicsomagolása” a hasüregben belül. Ennek a problémának a kiküszöbölésére egy rigid, de mégis flexibilis peremmel láttuk el a szilikon fedett polipropilén hálót, mely segíti magától kinyílni a feltekert hálót a hasüregben belül.

A centrifuga volt az a gép, mellyel mindkét folyamatot egyszerre el tudtuk végezni, amely nem más, mint egy vékony és egyenletes szilikon réteg kialakítása a polipropilén háló szálain, illetve egy egyszéles perem kialakítása a háló szélén.

A centrifuga egy rozsdamentes acél külsőben, szabályozható hőmérsékletű fűtőszáלבól és elektromotorból áll.

- Anyagok

A **PPKM403 polipropilén hálót** (TDA, Textile Development Associates, Inc. USA) alkalmaztuk ebben a kísérletben, mely egy csomózott polipropilén háló, melynek pórusmérete: 1,3 x 1 mm, súlya: 45 g/m², vastagsága: 0,43 mm. A szilikon fedés létrehozásához **NuSil MED-6215** (Variachem Kft. Magyarország) használtunk, amely ugyanolyan 2 komponensű szilikon elasztomer, mint a korábban alkalmazott Elastosil RT 601.

- ProSi háló fizikai tulajdonságainak vizsgálata

Miután a szilikon réteg polimerizációja a sugárzó hő hatására befejeződött (a polimerizáció folyamata 30 percig, 140 °C-on, 20 Hz-es fordulaton történt) az impregnált hálót óvatosan kivettük a formából. A szilikon réteg egyenletességének ellenőrzése céljából hagyományos fénymikroszkópos, másrészt Scanning Elektronmikroszkópos vizsgálatnak vetettük alá. A SEM vizsgálatokat a Központi Elektronmikroszkópos Laboratóriumban Dolgos Béla felügyelete alatt végeztük.

- Sterilizálás

A Központi Sterilizáló Laborban elérhető, a klinikumban is alkalmazott sterilizálási technikák közül a Sterrad-sterilizálást választottuk a ProSi háló csíramentesítésére. Egy már a korábbi tanulmányunk adataiból ismertük, hogy nem okoz egy ciklus plazmaautoklavozás változást a ProSi háló fizikai tulajdonságaiban.

- Szakítószilárdság

A szakító szilárdság mérését szakító gép (Pannonlézer Kft. Pécs, Magyarország) segítségével szobahőmérsékleten 0-200±0,1 N méréstartományban végeztük.

A hálókat motorizált mechanikai befogókhoz rögzítettük. A motorizált fej 60 mm/perc konstans sebességgel húzta a mintát. Vizsgáltuk az eredeti, de nem sterilen csomagolt PPKM

403, tisztán polipropilén hálót, a szilikon fedett PP hálót és a már steril, autoklávozott ProSi hálót.

- Eredmények

Két fontos következtetést vonhatunk le a szakítási adatokból. Elsőként, hogy maga a bevonási folyamat okoz szakító szilárdság csökkenést a nem manipulált PP hálóhoz képest (statisztikailag szignifikáns, mert $P=0,07$), másrészt sterilizálás önmagában nem csökkentette szignifikánsan a ProSi szakítószilárdságát.

Hagyományos fénymikroszkópos vizsgálatot alkalmaztunk, hogy helyben ellenőrizni tudjuk a szilikonozás minőségét, illetve, hogy megnézzük megfelelően rögzül-e a perem a háló széléin. Miután a szilikon réteget aprólékosan átvizsgáltuk, a mintákat SEM vizsgálatra küldtük. Ez alkalommal is csak minimális sérülést láttunk a szilikon rétegen a sterilizálást megelőzően és azt követően is. Nem láttunk a szilikon réteg sérüléseiben növekedést a „Sterrad” autoklávozást követően.

3.5.2. Eltérő sterilizálási technikák sebészi hálókra kifejtett fizikai hatásainak vizsgálata

Ebben a vizsgálat sorozatban az etilénoxid sterilizálást, mint standardot alkalmaztuk és ennek a hatását hasonlítottuk a plazma autoklávozás és a formaldehid gáz sterilizáláshoz.

- Anyagok

Az általunk készített, nem steril, **szilikkonnal fedett polipropilén háló (ProSi)**. **Premilene[®] Mesh** háló (BBraun, Aesculap AG&Co. KG, Németország), monofil polipropilén háló, kifejezetten hasfalú sérvek és mellkasfalú defektusok rekonstrukciójára ajánlja a gyártó. A **Chiralen[®]** sebészi háló, (Chirmax s.r.o. Csehország) mely, egy steril nem felszívódó 30x30cm nagyságú, színtelen polipropilén háló.

- Vizsgáló protokoll

A Premilene[®] Mesh és Chiralen[®] használatra kész, steril hálókat 35 db-ra vágtuk fel. Ezt követően a próbatesteket, ismételt sterilizálási ciklusok elvégzésére a Központi Sterilizáló Laborba küldtük. Minden egyes mintát külön csomagolva, szobahőmérsékleten tartottunk a vizsgálatok elvégzéséig. Ismételt EtO gáz és autokláv sterilizációs technikákat alkalmaztunk a különböző polipropilén hálókra a 2 ciklus erejéig.

A gáz (EtO) sterilizálás (Siemens, Mediteszt Kft., Magyarország) 4 órán keresztül 50 °C-on zajlott. A sterilizálási fázisokat követően 12 órán keresztül a mintákat szellőztették. Az ismételt sterilizálás során ugyanezen a mintákon 1 napos intervallumokat követően.

Plazma-sterilizálás („Sterrad”, Johnson&Johnson, USA) 55 percig 52 °C-on 0,3 Hgmm-s nyomáson és a formaldehid gőzös autoklávozás (Gattinge, Németország) 55 °C-on, 300 percig, 525,42-600,048 Hgmm nyomási tartományban zajlott. Az ismételt sterilizálásokhoz ugyanez a folyamat 1 napos intervallumot követően zajlott.

A mintákat egyesével csomagolva, szobahőmérsékleten tartottuk a szakítószilárdság mérés megkezdéséig.

A zsugorodást és deformitást fényképekkel dokumentáltuk, keményedést és használhatóságot szubjektíven értékeltünk.

- Szakítószilárdság

Nem volt csökkenés sem a gáz, sem a gőzsterilizálást követően a szakítószilárdságban. Nagyon enyhe csökkenést a ProSi háló esetében a formaldehid autoklávozást követően tapasztaltunk.

A ProSi hálót 12 héttel a sterilizálást követően is teszteltük. A steril csomagokat addig szobahőmérsékleten tartottuk. A minták szakítószilárdsága nem mutatott szignifikáns eltérést a kontroll csoporthoz képest.

- Szerkezeti elemzés

Semmilyen szerkezeti eltérést nem detektáltunk Scanning Elektronmikroszkóppal a különböző sterilizálási eljárásokat követően. A szilikon réteg a kontroll csoporthoz képest nem romlott egyik sterilizálási eljárást követően sem. Következtetésül levonhatjuk, hogy sem a EtO gáz, sem a gőz sterilizálás nem befolyásolja kedvezőtlenül a ProSi háló fizikai tulajdonságait.

3.6. Különböző polipropilén hálók adhézió gátló tulajdonságának immunhisztokémiai analízise

3.6.1. Tisztán polipropilén-Hitex[®] háló biológiai viselkedésének vizsgálata

- Műtési protokoll

Összesen 20 db Új Zélandi Fehér nyulat (2,05-301 kg) operáltunk meg intramusculárisan adott ketamin hidrokloriddal (200mg) végzett altatásban, diazepam (10 mg) premedikációt követően.

Egy 6cm hosszú középvonali metszést követően, egy 3x4cm nagyságú hasfali defektust vágunk az összes hasfali réteg (a peritoneum is) kivágásával. Ezt fedtük 4x5 cm nagyságú Hi-Tex[®] (Textile HiTec S.A. Buenos Aires, Argentina) polipropilén, monofil, csomózott struktúrájú hálóval, melyet tova futó öltésekkel (Prolene[®] 4/0, monofil, polipropilén, nem felszívódó fonal, Johnson & Johnson Medical Ltd. Sommerville, NJ USA) rögzítettünk. A bőrt és szubkután szöveteket ugyancsak tova futó öltésekkel (Vicryl Rapid[®] 2/0, monofil, polyglactin, felszívódó fonal, Johnson & Johnson Medical Ltd. Sommerville NJ USA) zártuk.

Az állatokat naponta ellenőriztük. A 20 állatot 2 csoportba osztottuk a vizsgálati idők szerint. I. csoport (10 állat) a 7. napon, míg a II. csoport (10 állat) a 21. napon lett, nagy dózisú Kálium adásával terminálva. Vizsgáltuk az adhézióképződést és a hálót a környező szövetekkel együtt eltávolítva szövettanra küldtük.

- Szövettan és immunhisztokémia

A szövetszövetmintákat 4%-os formalinoldatban fixáltuk és paraffinba ágyztuk. A 3 µm vastag szövettani metszeteket Hematoxilin Eosin-nal (HE) festettük meg és fénymikroszkóppal vizsgáltuk.

Immunhisztokémiai módszerrel az osztódó sejteket a B56 Ki-67 egér specifikus monoklonális antitestekkel detektáltuk (klón: B56, hígítás: 1:200, Hisztopatológia Kft., Pécs, Magyarország).

A erek falát képező endotheliális sejtek szaporodását VEGF specifikus egér monoklonális antitesttel vizsgáltuk (klón: JH121, hígítás: 1:200, ThermoFisher Scientific/LabVision Corporation, Fremont, California, USA).

A mesothel sejteket széles spektrumú citokeratin (CK) egér specifikus monoklonális antitesttel vizsgáltuk (klón: MNF 116, hígítás: 1:200, Hisztopatológia Kft., Pécs, Magyarország).

- Makroszkópos eredmények

Minden állat túlélte a műtétet és semmilyen szövödményt nem tapasztaltunk a kísérlet időtartama alatt. Az állatok súlya 7. posztoperatív napon $2,087 \pm 0,5$ kg, a 21.-ik napon $2,487 \pm 0,5$ kg volt. Agresszív adhéziónképződést figyeltünk meg már 1 héttel a beültetést követően mely enyhe csökkenést mutatott a 3 hét végére. Az I. csoportban a kitapadással fedett átlagos háló felszín 54,9% volt, a II. csoportban 44%.

A szövödmények közül a szeroma képződés és a sc. haematóma említendő.

- Szövetani és immunhisztokémiai eredmények

Idegen test típusú steril gyulladást detektáltunk minden metszeten. A Ki-67 pozitivitás minden értékelt régióban csökkent 3 héttel a beültetést követően az I. csoporthoz viszonyítva. A Ki-67 pozitivitás magasabb volt a granulomatózus zónában minden metszeten. Nem volt szignifikáns eltérés a vizsgált területek összehasonlításában.

A makroszkópos megfigyeléseinket alátámasztandó a VEGF pozitív szignifikáns növekedést mutatott a 3. hétre. A kapillárisok az újonnan képződött mesothel rétegen szabad szemmel is jól láthatóak voltak 3 héttel a beültetés után.

A neoperitoneum réteg jól detektálható volt a CK jelölt immunhisztológiai metszeteken, ahol az I. csoportban, a háromszög alakú, duzzadt, fiatal, pozitív sejtek mélyen a granulómában helyezkedtek el, míg a II. csoportban ezek a pozitív sejtek egy serosális felszínt képeztek, egy jól organizált sejtréteg formájában a hálón.

3.6.2. Sil Promesh[®] –újonnan fejlesztett dual-háló vizsgálata

- Műtéti protokoll

A használt állatmodellt a 3.6.1.-s fejezetben részleteztük, melyet újból 20 db Új Zélandi Fehér nyúl (3,42-4,59 kg) végeztünk el. Sil Promesh[®] (Surgical-IOC Company, Franciaország) hálót ültettünk be a nyulak hasfalába, mely egy kétoldalú, makroperforált, nem szőtt PP háló, egy sima szilikon filmmel annak intraperitoneális oldalán, kifejezetten laparoszkópos célra fejlesztve. Az állatokat 2 csoportra osztottuk a hálók eltávolításának idejétől kezdve. Minden további vizsgálat a korábbiakban részletezett módon történt.

Scanning elektronmikroszkópos vizsgálathoz a mintákat 2 %-os formaldehid és 2,5 %-os glutar oldat keverékében tároltuk 24 órán át. Ezt követően a mintákat nagyon körültekintően 3x kimostuk foszfát pufferben, majd emelkedő koncentrációjú alkoholban dehidráltuk azt.

Miután a dehidráció befejeződött a mintát a munkalapon fixáltuk, majd 4 9-es tisztaságú aranyporral fedtük.

- Adhézióképződés

Az I. csoportban a háló adhézióval fedett felszíne 30,5 % volt. Az esetek felében a hálók viscerális felszíne intakt maradt. A II. csoportban az érintett hálófelszín átlaga 22,2 % volt. Ez esetben a 10 hálóból 7 intakt volt. A maradék 2 esetben olyan mennyiségű vastagbél kitapadást láttunk, mely teljesen elfedte a hálót és egy esetben a húgyhólyag tapadt a háló caudális végéhez.

A seromaképződés 7 nappal a beültetést követően már várt és ismert reakció volt. Csak a folyadék mennyisége, ami említésre méltó (5-24 ml). Az infektív szövödmények 3 héttel a beültetést követően számunkra is meglepő volt.

Szövetteni, immunhisztokémiai és SEM vizsgálatok

A sokmagvú óriássejtek és a lymphocyták inváziója nem várt mértékű volt a HE festett metszeteken. A háló textúrája eltért az általunk korábban használt PP hálókétól, ezáltal nem csak a kötőszövet de a szilikon réteget is kolonizálták a gyulladással járó sejtek. De a legmeglepőbb a várt csökkenése az idgentest típusú gyulladásnak elmaradt. Ugyanolyan intenzív volt 3 héttel a beültetést követően is.

A Ki-67 pozitivitás hasonló tendenciát mutatott, mint a Hi-Tex[®] háló esetében, de az össz Ki-67 pozitív sejtszámot tekintve lényegesen magasabb volt a sejtszám. A II. csoportban alacsonyabb volt a pozitív sejtek száma, de statisztikailag is értékelhető eltérés csak granuloma vs távoli kötőszövet adatait összehasonlítva jelentkezett.

A VEGF pozitivitás a vártakkal ellenkezően, a makroszkópos megfigyeléseinkkel összhangban nem mutatott növekedést az idő előrehaladtával.

Az MNF-116 pozitív sejtek, amik a mesothel sejteket detektálják, minden metszetben láthatóak voltak. A lokalizációjuk és megjelenésük egy héttel a beültetést követően megegyezett a Hi-Tex háló esetén látottakkal, de a háromszög alakú, nem differenciált sejtek a granulomatózus zónában maradtak 3 héttel a beültetést követően is. A háló egyáltalán nem épült be a környező szövetekbe.

- Scanning elektronmikroszkópia

A sima szilikon réteg a polipropilén háló felszínén, egy utólag perforált réteg, mely megakadályozza az esetleges szeroma képződést. Nem volt szöveti integráció megfigyelhető sem 1, sem 3 héttel a beültetést követően, sőt a háló rögzítésére használt PP varratsor jobban beépült, mint maga a sérvháló.

3.6.3. ProSi háló által kiváltott reakciók vizsgálata immunhisztokémiával

- Műtéti protokoll

Ugyanazt a műtétet végeztük, mint amit a 3.6.1.-s Fejezetben definiáltunk, 20 db Új Zélandi Fehér nyúl. Ez esetben is 2 csoportra osztottuk a nyulakat. Minden további vizsgálat a korábbiakban leírtak szerint zajlott.

Minden adatot statisztikailag értékeltünk és a SEM előkészítés is az előző fejezetben leírtakkal megegyezően zajlott.

- Adhézióképződés

Minden állat túlélte a műtétet és nem volt szövődmény a kísérlet teljes időtartam alatt. Az I. csoportban az adhézióval fedett felszíne a hálóknak átlagban 37% volt. Három esetben teljesen intakt viszerális felszínt detektáltunk. A II. csoportban az adhézióval fedett háló felszín 50,5 % volt. Két esetben találtunk intakt hálót a 10-ből. Minden esetben szép, neoperitoneum réteget láttunk a háló felszínén.

A szövődmények közül a szeroma képződés (5/20) és a szubkután haematóma (2/20) az említésre méltó.

Morfológiai elemzés

A hagyományos HE festéssel végzett vizsgálatok során az idegen test típusú steril gyulladással reagáló reakciót láttunk, mely csökkenő tendenciát mutatott. A polimorphonukleáris óriás sejtek és a lymphocyták minden metszetben jelen voltak, de lényegesen alacsonyabb számban, mint a másik két vizsgált háló esetén.

A Ki-67 pozitív össz sejtszám, amely az osztódó sejteket reprezentálja szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a másik két vizsgált háló esetén. A proliferáció csökkenő tendenciája minden kiértékelt zónán jól detektálható volt.

Az adatok közti különbségek nem voltak szignifikánsak de a tendencia így is jól értékelhető volt.

Ezzel szemben a VEGF pozitivitás szignifikáns növekedést mutatott, alátámasztva a makroszkópos értékelésünket, miszerint szemmel láthatóak voltak a kapillárisok a neoperitoneumban a hálók viscerális felszínén.

A serosa rekreációja minden egyes esetben demonstrálható volt a CK festéssel és a SEM-mel. A SEM képek kiváló szöveti integrációról tesznek tanúbizonyságot. A vékony sejtréteg a ProSi háló filamentumai körül 3 dimenziós szövetté válnak 21 nap alatt.

4. Új eredmények

1. A szilikonnal fedett polipropilén háló „ProSi” mely egy új termék, egy intraperitoneális, vagyis laparoszkópos úton történő beültetésre is alkalmas sérvháló. Ez egy olyan makroporozus kombinált háló, mely kiváló szöveti beépülést, elfogadható mértékű adhéziót és minimális idegentest típusú gyulladást generál.

2. Új vizsgálati módszer, mely az idegen anyag által kiváltott szöveti válaszreakció tendenciáját demonstrálja rövid utánkövetéssel, nyúl hasfalba implantált sebészeti háló esetén.

3. A háló intraperitoneális felszínén képződő neoperitoneum réteg megjelenítésére szolgáló széles spektrumú MNF-116 monoklonális egér antitest, melyet erre a célra még nem alkalmaztak nyúlsvöveten.

4. Szilikon impregnálásra készített „centrifuga”, mely a polipropilén háló szálainak szilikonnal történő impregnálását végzi, még nem ismert technika az irodalomban.

5. A szakítógépet kifejezetten a mi igényeink és kutatási célunk alapján gyártott termék, mely ugyancsak egyedülálló a maga területén.

5. Köszönetnyilvánítás /Acknowledgment/

Szeretném kifejezni hálámat és köszönetemet témavezetőmnek, Prof. Dr. Weber Györgynek az évek során nyújtott támogatásáért. Ugyancsak köszönettel és hálával tartozom Róth Erzsébet Professzorasszonynak, a tudományos irányításáért és támogatásáért.

A dolgozatom eredményei nagyrészt állatkísérletekből származnak, melyeket nem tudtam volna dr. Baracs József, dr. G. Sajjadi Shahram, dr. Horváth Szabolcs és Fábian Ildikó hathatós közreműködése és segítsége nélkül elvégezni. Külön köszönettel tartozom a Hisztopatológia Kft. minden dolgozójának, különösen Hajós Rebekának, Meczker Ágnesnek és Kóbor Péternek, valamint Szekeres György címzetes egyetemi Tanár úrnak a munkájáért és segítségéért. Ugyancsak köszönettel tartozom Dolgos Béla bácsinak a Scanning elektronmikroszkópos vizsgálatokért.

Meg szeretném köszönni dr. Lantos Jánosnak és a Sebészeti Oktató és Kutató Intézet minden dolgozójának a Ph.D. ösztöndíjam ideje alatti kitartó támogatását és segítségét.

Külön köszönettel tartozom a DDKKK innovációs non-profit Kft.-nek a dolgozat bizonyos kísérleteinek anyagi támogatásáért. Az új gépeket, melyek a ProSi háló impregnálásához és ellenőrzéséhez készültek, a Szvacsek Ferenc és Kaposvári Ferenc készítették dr. Sánta Imre felügyelete alatt. Nem utolsó sorban köszönöm dr. Wágner Ödönnek a szilikonozási kutatásaink irányítását.

És végül de nem utolsó sorban köszönöm Családom minden tagjának a támogatását és a belém vetett hitét, türelmét és segítségét.

6. Közlemények, idézhető absztraktok /List of publications/

Közlemények:

1. **Ildikó Takács**, Jürgen Wegmann, Szabolcs Horváth, Andrea Ferencz, Sándor Ferencz, Szaniszló Jávör, Eric Konrad Odermatt, Elisabeth Róth, György Weber. Efficacy of different haemostatic devices for severe liver bleeding – A randomised controlled animal study
Surgical Innovation: accepted for publication SRI-09-0062
IF.: 1.905
2. **Ildikó Takács**, Szabolcs Horváth, Ágnes Molnár, Sarolta Gáspár, Rebeka Hajós, Ágnes Metzker, Péter Kóbor, János Lantos, Szaniszló Jávör, Borbála Balatonyi, György Szekeres, Erzsébet Róth, György Weber. Comparative immunohistochemical study of tissue integration of macroporous and laminar surgical meshes

3. J.Baracs, **I.Takács**, G.S.Sajjadi. Intraabdominalis implantatióra alkalmas polypropylene hálók biológiai viselkedésének vizsgálata állatkísérletes modellben Magyar Sebészet 2003; 56:171-176.
4. E. Arató, M. Kürthy, L. Sinay, G. Kasza, G. Menyhei, P. Hardi, S. Masoud, K. Ripp, K. Szilágyi, **I. Takács**, Zs. Miklós, A. Bátor, J. Lantos, L. Kollár, E. Róth, G. Jancsó. Effect of vitamin E on reperfusion injuries during reconstructive vascular operations on lower limbs
Clinical Haemorrhology and Microcirculation DOI 10.3233/CH-2009-1260
IF.: 1,814
5. Horváth Szabolcs, Gál István, Rákóczi István, Jávor Szaniszló, Balatonyi Borbála, **Takács Ildikó**, Ferencz Andrea, Ferencz Sándor, Wéber György. Transvaginalis cholecystectomy állatmodellen – kezdeti tapasztalataink Magyar Sebészet 2009;62(3):120-124
6. Ferencz Sándor, Mangold Viktória, Dérczy Katalin, **Takács Ildikó**, Balatonyi Borbála, Horváth Szabolcs, Jávor Szaniszló, Rickard Branemark, Horváth Örs Péter, Róth Erzsébet, Wéber György. Alsóvégtag amputált érbetegek új protézisalkalmazásának lehetősége: kezdeti tapasztalataink az összeintegrációs technikával. Magyar Sebészet 2009; 62(5): 293-297
7. Ferencz A, **Takács I**, Horváth S, Ferencz S, Jávor S, Fekecs T, Shanava K, Balatonyi B, Wéber G. Examination of protective effect of ischemic postconditioning after small bowel autotransplantation. Transplantation Proceedings 2010; 42: 2287-9.
IF.:1,055
8. Nedvig K, **Takács I**, Reglődi D, Vattay P, Wéber Gy, Róth E, Ferencz A. Comparison of intestinal cold preservation injury on pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) knock-out and wild-type mice.

International Proceedings of the 45th Congress of the European Society for Surgical Research. Monduzzi Editore, Bolona. Editor: M. Cikirikcioglu. 2010; 25-8.
9. Nedvig K, **Takács I**, Vattay P, Wéber Gy, Róth E, Ferencz A. Effect of ischemic postconditioning on the oxidative stress and tissue injury in the intestinal warm ischemia/reperfusion model.

International Proceedings of the 45th Congress of the European Society for Surgical Research. Monduzzi Editore, Bolona. Editor: M. Cikirikcioglu. 2010; 29-32.
10. Szaniszló Jávor, Koba Shanava, Enikő Hocsák, Mária Kürthy, János Lantos, Balázs Borsiczky, **Ildikó Takács**, Szabolcs Horváth, Borbála Balatonyi, Sándor Ferencz,

Andrea Ferencz, Erzsébet Róth, György Wéber. Preconditioning is a method that may reduce the negative side effect of pneumoperitoneum
Interventional Medicine & Applied Science, Vol. 2 (3), pp. 113–118 (2010)

Összesített IF: 7,178

Idézhető absztraktok:

1. **I Takács**, S.Sajjadi, J.Baracs, G.Weber. Silicone membrane prevents peritoneal adhesions to polypropylene meshes – covered mesh for laparoscopic use
Magyar Sebészet 2007; 60,149.
2. **I. Takács**, Sz. Horváth, L. Mester, Á. Molnár, A. Kovács, Gy. Wéber. Comparing the effect of re-sterilization on silicone covered and other type of polypropylene meshes
European Surgery 2008; 40 (S223)
3. **Takács Ildikó**, Jürgen Wegmann, Sándor Ferencz, Andrea Ferencz, Szabolcs Horváth, György Wéber. Comparing different haemostatic devices to stop severe liver bleedings – an animal study
Brittish Journal of Surgery 2008; 95(S6)
IF.:4,921
4. **I. Takacs**, S. Horvath, A. Molnar, S. Gaspar, S. Ferencz, B. Balatonyi, A. Ferencz, G. Szekeres, G. Weber. Immunohistochemical analysis of host reaction to polypropylene mesh after short term implantation in rabbit
Brittish Journal of Surgery 2009; 96 (S5)
IF.: 4,921
5. **I. Takacs**, S. Horvath, A. Molnar, S. Gaspar, R. Hajos, G. Szekeres, G. Weber. Histological investigations of host reaction to Polypropylene surgical mesh in New Zealand white rabbits.
European Surgical Research 2009; 43: 185.
IF.: 1.327
6. **Takács Ildikó**, Horváth Szabolcs, Molnár Ágnes, Gáspár Sarolta, Hajós Rebeka, Szekeres György, Wéber György. Polipropilén sebészi háló biológiai viselkedésének immunhisztokémiai vizsgálata nyúlmodellen
Magyar Sebészet 2009; 62 (3):155
7. **I. Takács**, Sz. Horváth, Á. Molnár, S. Gáspár, R. Hajós, Á. Meczker, Sz. Jávor, B. Balatonyi, J. Lantos, Gy. Wéber. Comparing the biological behaviour of the different textured silicone covered polypropylene meshes
British Journal of Surgery 2010; 94(S4): 1–63
IF.: 4,077
8. **Takács I**, Molnár Á, Horváth Sz, Lantos J, Jávor Sz, Balatonyi B, Róth E, Dolgos B, Wéber Gy. Az újsterilizálás nem befolyásolja a polipropilén sérvhálók fizikai tulajdonságait.
Magyar Sebészet 2010; 63(4): 269.

9. G.Weber, S.G.Sajjadi, J.Baracs, **I.Takács**. Silicone membrane prevents peritoneal adhesions to polypropylene meshes – covered mesh for laparoscopic use
Surgical Endoscopy 2004;18(S12)
IF.:0,768

10. G. Weber, T. Rostas, **I. Takacs**, J. Baracs. Adhesion formation after laparoscopic incisional hernia repair with silicone covered polypropylene mesh: a prospective study using abdominal ultrasound
Surgical Endoscopy 2007;21(S1-S106)
IF.:1,5

11. Baracs J Wéber Gy, **Takács I**, Vereczkei A, Horváth Ö. P. Szilikonnal fedett polipropilén háló laparoszkópos beültetése során szerzett korai klinikai tapasztalataink.
Magyar Sebészet 2004; 57: 111.

12. Wéber G, Ferencz S, Baracs J, **Takács I**. The role of vertically placed retention suture with conventional running suture for fascial closure to prevent dehiscence after midline laparotomy
European Surgical Research 2006; 38 (S1)
IF.:0,755

13. Gy. Weber, J. Baracs, **I. Takács**, T. Rostás. Adhesion formation after laparoscopic incisional hernia repair with silicone covered polypropylene mesh: a prospective study using abdominal ultrasound
Surgical Endoscopy 2007; 21:S15.
IF.:1,969

14. J. Baracs, Gy. Weber, **I. Takács**, Ö. P Horváth. Results of open mesh versus suture repair in treatment of abdominal wall hernias Multicentric, prospective, randomised internet based clinical trial (2002-2007)
Magyar Sebészet 2007; 60,144.

15. Baracs J, **Takács I**. Shahram S, Horváth ÖP, Wéber Gy. Szilikonnal fedett polypropylene hálók biológiai viselkedésének vizsgálata állatkísérletes modellben
Magyar Sebészet 2007; 60,155

16. S. Ferencz, M. Kurthy, K. Boddi, **I. Takacs**, S. Horvath, S. Javor, B. Balatonyi, Z. Szabo, A. Ferencz, E. Roth, and G. Weber. Correlation of blood Platelet function, soluble Receptor Activator of Nuclear Factor KB Ligand (sRANKL) and Nitrous-oxide (NO) level with progression of vascular illness on lower limb amputees
Brittish Journal of Surgery 2009; 96(S5)
IF.:4,921

17. B. Balatonyi, **I. Takacs**, S. Horvath, S. Ferencz, A. Ferencz, M. Kurthy, L. Sinay, E. Roth, G. Weber and G. Jancso. Reducing oxidative stress and leukocyte activation in reperfusion injury with controlled reperfusion
Brittish Journal of Suregry 2009; 96(S5)
IF.:4,921

18. S. Horvath, J. Baracs, **I. Takacs**, P. Horváth Örs and G. Weber. Mesh implantation is better than suture repair even in small abdominal wall hernias. (randomised, prospective, multicenter clinical trial)
British Journal of Surgery 2009; 96(S5)
IF.:4,921
19. A. Ferencz, S. Javor, B. Balatonyi, S. Horvath, **I. Takacs**, S. Ferencz, E. Roth and G. Weber. Changes of oxidative stress during experimental transvaginal NOTES cholecystectomy
British Journal of Surgery 2009; 96(S5)
IF.:4,921
20. J. Baracs, **I. Takacs**, S. Horvath, P. Horváth Örs and G. Weber. Higher recurrence rate at sublay than onlay mesh reconstruction in abdominal hernias: five -years results of a randomised, multicentric clinical trial
British Journal of Surgery 2009; 96(S5)
IF.:4,921
21. A. Ferencz, Sz. Javor, B. Balatonyi, Sz. Horváth, **I. Takács**, S. Ferencz, Gy. Wéber. Effect of Transvaginal Notes Cholecystectomy to the Oxidative Stress Parameters
European Surgical Research 2009; 43:152
IF.:1,327
22. S. Horváth, S. Javor, B. Balatonyi, **I. Takács**, A. Ferencz, S. Ferencz, K. Shanava, G. Wéber. Early Experiences with Notes in Animal Model
European Surgical Research 2009; 43:152
IF.:1,327
23. Sz. Javor, F. Karl-Herman, Sz. Horváth, B. Balatonyi, **I. Takács**, S. Ferencz, A. Ferencz, Gy. Wéber. Examination of oxidative stress markers and liver function after open- and transgastric small bowel resection
Acta Biologica Szegediensis 2009; 53(1):50
24. Shanava K., Horváth Sz., Karl-Hermann F., Balatonyi B., Javor Sz., **Takács I.**, Ferencz A., Ferencz S., Wéber Gy. Transgastric small bowel resection on pigs
Magyar sebészet 2009; 62(3): 138-164
25. Javor Sz., Fuchs K-H., Horváth Sz., Balatonyi B., **Takács I.**, Ferencz S., Ferencz A., Wéber Gy. Transzgasztrikus és nyitott vékonybél-reszekciót követő májfunkciós és szisztémás gyulladáshoz kapcsolódó változások vizsgálata állatmodellen
Magyar sebészet 2009; 62(3): 138-164
26. Balatonyi B., Javor Sz., Horváth Sz., **Takács I.**, Ferencz A., Ferencz S., Wéber Gy. Transzvaginális cholecystectomiát követő májfunkciós és szisztémás változások vizsgálata állatmodellen
Magyar sebészet 2009; 62(3): 138-164
27. Horváth Sz., **Takács I.**, Ferencz S., Ferencz A., R. Bargon, Wéber Gy. Új, közepes felszívódású idejű varróanyag biológiai viselkedésének és fizikai tulajdonságainak összehasonlítása polyglactin típusú varróanyaggal

Magyar sebészet 2009; 62(3): 138-164

28. Ferencz Sándor, Ferencz Andrea, **Takács Ildikó**, Balatonyi Borbála, Horváth Szabolcs, Jávor Szaniszló, Róth Erzsébet, Wéber György. Közepes hosszúságú felszívódási idejű varrófonalak összehasonlítása gastrojejunostomia és enterostomia készítése során – állatkísérletes eredményeink
Magyar sebészet 2009; 62(3): 138-164
29. S. Horváth, K. H. Fuchs, **I. Takács**, S. Jávor, B. Balatonyi, A. Ferencz, S. Ferencz, K. Shanava, G. Wéber. Transgastric and transvaginal interventions with hybrid NOTES – animal study
British Journal of Surgery 2010; 94(S4): 1–63
IF.: 4,077
30. K. Shanava, S. Javor, S. Horvath, **I. Takacs**, B. Balatonyi, S. Ferencz, A. Ferencz, M. Kurthy, E. Roth, G. Weber. The effects of post-conditioning during the creation of pneumoperitoneum
British Journal of Surgery 2010; 94(S4): 1–63
IF.: 4,077
31. A. Ferencz, K. Nedvig, E. Volgyi, T. Fekecs, D. Reglodi, **I. Takacs**, G. Weber. Comparison of intestinal cold preservation injury on pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) knock-out and wild-type mice
British Journal of Surgery 2010; 94(S4): 1–63
IF.: 4,077
32. A. Ferencz, **I. Takács**, Sz. Horváth, S. Ferencz, Sz. Jávor, T. Fekecs, K. Shanava, B. Balatonyi, Gy. Wéber. Effect of ischemic postconditioning on the oxidative stress and tissue injury in the intestinal warm ischemia/reperfusion model
British Journal of Surgery 2010; 94(S4): 1–63
IF.: 4,077
33. S. Jávor, K. Shanava, S. Horváth, **I. Takács**, B. Balatonyi, S. Ferencz, A. Ferencz, M. Kürthy, E. Róth, G. Wéber. Precondition can reduce surgical stress following laparoscopic procedures
British Journal of Surgery 2010; 94(S4): 1–63
IF.: 4,077
34. B. Balatonyi, V. Kovács, **I. Takács**, Sz. Horváth, Sz. Jávor, Gy. Wéber, N. Marczin, B. Gasz, E. Roth. Role of Glutathione S-transferase in the signal pathways in cardiac myocytes under oxidative stress conditions
British Journal of Surgery 2010; 94(S4): 1–63
IF.: 4,077
35. V. Kovács, B. Balatonyi, S. Ghosh, **I. Takács**, Sz. Horváth, Sz. Jávor, N. Marczin, Gy. Wéber, E. Roth, B. Gasz. Effect of oxidative stress of Glutathione S-transferase in cardiomyocyte cell culture
British Journal of Surgery 2010; 94(S4): 1–63
IF.: 4,077

36. Balatonyi B, Kovács V, Ghosh S, **Takács I**, Horváth Sz, Jávör Sz, Wéber Gy, Alotti N, Lantos J, Marczin N, Róth E, Gasz B. A glutation-S-transzferáz szerepe a szignál transzdukcióban, oxidatív stressznek kitett szívizom sejteken. Magyar Sebészet 2010; 63(4): 264.
37. V. Kovács, B. Balatonyi, S. Ghosh, **I. Takács**, Sz. Horváth, Sz. Jávör, N. Marczin, Gy. Wéber, E. Róth, B. Gasz. A glutation-S-transzferáz gátlásának hatása primer szívizomsejt tenyészetén oxidatív stressz fennállásakor. Magyar Sebészet 2010; 63(4): 266.
38. Jávör Sz, Shanava K, **Takács I**, Balatonyi B, Horváth Sz, Ferencz S, Kovács V, Ferencz A, Borsiczky B, Kürthy M, Lantos J, Róth E, Wéber Gy. A prekondicionálás csökkenti a pneumoperitoneum okozta káros szisztémás oxidatív hatásokat. Magyar Sebészet 2010; 63(4): 265.
39. K. Shanava, Sz. Jávör, Sz. Horváth, **I. Takács**, B. Balatonyi, S. Ferencz, A. Ferencz, M. Kürthy, E. Róth, Gy. Wéber. The protective effects of ischaemic post-conditioning during the creation of pneumoperitoneum. Magyar Sebészet 2010; 63(4): 265-266.
40. Nedvig Klára, **Takács Ildikó**, Horváth Szabolcs, Ferencz Sándor, Jávör Szaniszló, Fekecs Tamás, Shanava Koba, Balatonyi Borbála, Wéber György, Ferencz Andrea. Az ischaemiás posztkondicionálás oxidatív stresszre és szöveti károsodásra gyakorolt védő hatásának kimutatása vékonybél meleg ischaemia/reperfúzió során. Magyar Sebészet 2010; 63(4): 267.
41. Nedvig Klára, **Takács Ildikó**, Horváth Szabolcs, Ferencz Sándor, Jávör Szaniszló, Fekecs Tamás, Shanava Koba, Balatonyi Borbála, Wéber György, Ferencz Andrea. Az ischaemiás posztkondicionálás védő szerepe vékonybél-autotranszplantáció során. Magyar Sebészet 2010; 63(4): 267.