

A hasüregi adhéziók kialakulását befolyásoló tényezők, következményeik és a prevenció lehetőségei

A hasüregi adhézió kialakulásának vizsgálata kísérletes
állatmodellen

Doktori tézisek

Szabó Györgyi

Semmelweis Egyetem

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Wéber György egyetemi tanár, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Toronyi Éva, egyetemi docens, Ph.D.
Dr. Jancsó Gábor, egyetemi docens, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Perner Ferenc, professzor emeritus,
egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Anderlik Piroska, professzor emerita
egyetemi tanár, Ph.D.

Dr. Lantos János, egyetemi docens, Ph.D.

Budapest, 2014

Bevezetés

Az adhézió képződés régóta ismert, gyakran előforduló posztoperatív szövődmény, amely hat a beteg további életminőségére, infertilitást, a hasüregi szervek motilitásának a változását, fájdalmat okozhat. Sok esetben műtéti úton, adhéziólízissel próbálják eltávolítani, de az esetek többségében az összetapadások újraképződnek.

Az adhéziók leggyakoribb oka a sebészeti beavatkozás, de okozhatja gyulladás, intraperitoneális infekció – a szervezet védekezése un. „jótékony adhézió” - és hasi trauma is. Kialakulása a peritoneális sebgyógyulás folyamatában bekövetkező változások következménye, mely magába foglalja az adhézióban megjelenő sejtek növekedését és differenciálódását, az extracelluláris mátrix (ECM) depozícióját és az angiogenezist is. A műtéti beavatkozások nagyságától, az intra- és posztoperatív komplikációktól és az intraperitoneálisan alkalmazott vagy véletlenszerűen bekerülő idegen anyagoktól függően akár 95%-ban is előfordulhat.

A peritoneum sérülését követően vérárvadás és érosszehúzóadás történik, majd az adott területet ellátó

erek permeabilitásának megnövekedése lehetővé teszi a gyulladásos sejtek megjelenését a sérült területen és egy fibrin mátrix kialakulását. Ez védi és köti össze a sérült peritoneális felszíneket egymással, illetve egyéb ép szövetekkel. A területen képződött fibrinháló kedvező esetben természetes adhéziólízis útján 2-3 napon belül lebomlik és a heg adhézió képződés nélkül gyógyul. Ha a gátló mechanizmus valamilyen pathológiás körülmény miatt dominánssá válik, akkor a fibrinolitikus aktivitás lecsökken és az így megmaradó fibrin szálak stabil adhézióvá alakulnak. Összetétele idővel változik, a rostos alkotóelemek mellett megjelennek a sejtek, az ECM elemei, a terület beereződik és beidegződik.

Az adhézió képződésben három fontos rendszer aktiválódása és egymásra hatása játszik fontos szerepet: a gyulladásos, a koagulációs és fibrinolitikus rendszerek, melyek összetett sejtes és molekuláris történései hatnak egymásra és meghatározzák a fibrin mátrix sorsát. A folyamat kulcsszereplője a plazmin-plazminogén aktivátor inhibitor-1 rendszer. A plazmin a fibrinolízist támogatja, míg közvetett inhibitora a plazminogén aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) az adhézió képződést

támogatja. A PAI-1 molekula sajátos tulajdonsága, hogy normál körülmények között 1-2 órán belül látens formává konformálódik, ekkor már nem fejt ki inhibíciós hatását. Az aktív formában tartását segíti a vitronektin molekula, amellyel kötődve meghosszabbodik a PAI-1 aktív állapotának ideje. Ezt a kapcsolatot tumor és thrombózis esetén kutatók már vizsgálták, de az adhézió kutatásban még nem.

A stabilizálódott adhéziókban előforduló substance-P immunreaktív axonok alapján kutatók arra a következtetésre jutottak, hogy ezeknek az adhézióban előforduló idegeknek fontos szerepük van a fájdalom átvitelében, ezért is jelentkezhetnek fájdalmas tünetek az adhézió képződés következményeként. A stabilizálódott adhézióknál tehát ismert az idegrostok jelenléte. Jelen tanulmányunkban a korai posztoperatív időszakban vizsgáltuk az adhéziók beidegződésének folyamatát.

Célkitűzés

I. Átfogó áttekintést adni az adhézió képződés sejtszintű és molekuláris folyamatairól, irodalmi adatok segítségével.

II. Első kísérletsorozat: a laparoszkópos (LC) és hagyományos cholecystectomy (HC) következményeinek vizsgálata kísérleti állatokban.

A következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Hogyan befolyásolja a laparoszkópos technika, összehasonlítva a hagyományos technikával, az adhézió képződés mértékét?
2. Különböző laboratóriumi értékekben tapasztalható-e eltérés az LC és HC csoport között?
3. Szövettanilag látható-e különbség a májagy területén?

III. Második kísérletsorozat: megfelelő kísérleti adhéziós modell kidolgozása a cél, melynek segítségével az adhézió képződés kritikus stádiumait kívántuk meghatározni és a korai posztoperatív (po.) időszak – az első hét nap - makroszkópos, sejtes és adott molekuláris eseményeit nyomonkövetni.

A következő kérdésekre kerestük a választ:

1. Melyek az adhézió képződés főbb faktorai a modell kialakítása során?
2. Hogyan határozható meg objektív módszerrel az adhézió típusa, mérete és a stabilizálódás mértéke?
3. Hogyan változik a szövettani kép a korai po. időszakban?
4. Mely sejteket érinti az apoptózis ebben az időintervallumban?
5. Megjelennek-e az adhézió képződésben szerepet játszó molekulák – a PAI-1 és vitronektin – az adhéziós szövetben?
6. Van-e kapcsolat az apoptózis megjelenése, valamint a PAI-1 és vitronektin megjelenése között?
7. Gyulladásos folyamatok, idegentestek jelenléte befolyásolja-e a vitronektin és PAI-1 szöveti megjelenését?
8. Mikor kezdődik az adhéziós szövet beereződése, illetve beidegződése?

Anyag és Módszer

1. Első kísérletsorozat:

A kísérletben 20 keverék kutyát használtunk, melyek súlya 20-25 kg között volt. Az állatokat két csoportra osztottuk: az első csoportnál hagyományos cholecystectomy (HC) történt (n=10), a második csoportnál laparoskopos cholecystectomiát (LC) végeztünk (n=10). Az állatok altatásához Xylavet (0,05 mg/kg) és Ketamin (0,1 mg/kg) keveréket használtunk, melyet intramuscularisan adagoltunk.

A HC csoportnál medián laparotomiát követően, hagyományos cholecystectomy történt. A műtét végén a májagy alá drain-t helyeztünk, melyet egy külön nyíláson vezettük ki és a bőrön rögzítettük. Az LC csoport állataiban 15 Hgmm nyomású pneumoperitoneumot képeztünk. Az LC után az előző csoporthoz hasonlóan drain-t helyeztünk a májagy alá, melyet egy külön nyíláson vezettük ki és a bőrön rögzítettük. A bőrt mindkét csoportnál fel nem szívódó fonállal, egyszerű csomós öltésekkel zártuk.

Az állatoktól közvetlenül a műtét előtt és után, majd az 1., 2., 5., 7., 10. és 14. posztoperatív (po.) napon a vena saphena-ból vért vettünk hematológiai (K₃-EDTA-s cső), hemorheológiai (Na-heparinos cső) vizsgálatokra. A hemorheológiai mérésnél a relatív sejt tranzit időt (RCTT) és kezdeti relatív filtrációs sebességet (IRFR) határoztuk meg. A vérmintákból a 10. po. nap kivételével immunológiai vizsgálatok történtek, melynek során Stimulációs Indexet számoltunk a makrofágok aktivitásának meghatározásával.

Az 1., 5., 7. és 14. po. napon minden állatból re-laparoszkópiával peritoneális lavage-t gyűjtöttünk. A mintát centrifugáltuk, kenetet készítettünk és Bürker kamrában számoltuk a fehérvérsejteket.

A 14. napon minden állatot reoperáltuk és az adhézión területekről (májágy, behatolási területek) mintákat vettünk Hematoxin-Eosin festéses szövettani vizsgálatra.

2. Második kísérlet sorozat:

Itt a.) előkísérletet végeztünk, majd ezt követően b.) alakítottuk ki adhézión modellünket.

a). Az előkísérleteket 11 db hím Wistar patkányon végeztük (350-450 g). Az állatok hasüregének mindkét oldalán történtek beavatkozások (öltés, hálós, szöveti ischemia, peritoneum sérülés, pontszerű vérzés) melyeket az 1. táblázat foglal magába. A reoperáció (12-14. nap) során meghatároztuk az adhéziók lokalizációját, méretét.

Alkalmazott anyagok és módszerek	Állatszám
2/0-s Dagrofil fonállal (B.Braun) öltést helyeztünk be a parietális peritoneumba	3
1x1 cm-es Parietex Progrid hálót (Covidien) helyeztünk be a parietális peritoneumra öltés nélkül	2
1x1 cm-es Polipropilén hálót (Ethicon) helyeztünk be a parietális peritoneumra, melyet 3/0-s Premilene (B.Braun) fonállal rögzítettünk	2
3/0-s Premilene fonállal 1 öltést helyeztünk a májba	2
2 kis érfogóval (moszkító) leszorítottuk a peritoneumot 1 percre (n=1), illetve 3 percre (n=2)	3
a parietális peritoneumot 1x2 cm hosszan bemetszettük szikével	2
a parietális peritoneum egy 0,5x1 cm-es darabját eltávolítottuk	2
5 pontszerű vérzést idéztünk elő a májban	2

1. táblázat. Az alkalmazott műtéti beavatkozások.

b). kísérletsorozat: idegenanyag beültetése nélkül, invazív beavatkozással alakítottunk ki adhéziót a hasüregben. Kísérletünket 90 hím Wistar patkányon végeztük el. Ebből 16 állat kontroll volt és 74 esetben történt az adhézióképző műtéti beavatkozás. Az állatok súlya 200 és 350 g között változott. Az altatást Ketamin/Xylazin 4:1 arányú keverékével végeztük, melyet intraperitoneálisan adagoltunk.

A kontroll állatok esetében csak egy 4 cm hosszú medián laparotómiát végeztünk, majd zártuk az állatok hasfalát.

A valódi műtött állatok esetén 4 cm hosszú medián laparotómiát követően a metszésvonaltól 1-1,5 cm-re laterálisan a jobb oldali parietalis peritoneumot egy 1x2 cm-es területen eltávolítottuk. A coecum-on a serosát négy helyen, 2 cm hosszan megsértettük, igyekezve, hogy kisebb vérzést idézzünk elő rajta, mely elősegíti az adhézió képződést. Ezt követően a beavatkozás helyeit 10 percig hagytuk levegőn, lámpa alatt deszikkálódni. Ez idő alatt a coecum a hasüregen kívül helyezkedett el, míg a jobb oldali peritoneális felszín a hasüregi szervektől elemelve tartottuk. A 10 perc elteltét követően a

coecumot visszahelyeztük a hasüregbe úgy, hogy az szorosan összefeküdjön a sértett peritoneális felszínnel.

Ezután a kísérleti állatok hasfalát két rétegben zártuk.

A beavatkozás minden állatban ugyanaz volt, csak a

po. napok száma	műtött állatok száma	kontroll állatok száma
1	10	2
1,5	7	2
2	9	2
2,5	7	2
3	10	2
4	12	2
5	9	2
7	10	2

túlélési idő változott 1 és 7 nap között. Az egyes po. időszakokhoz tartozó állatok számát a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat. Az állatok kísérleti besorolása.

Az adott időszakot követően reoperáció történt, melynek során óvatosan megnyitottuk a korábbi metszésvonal mentén a hasüregét és megfigyeltük a kialakult adhézió helyét, méreteit és ez alapján három kategóriába soroltuk: *szálagos* (mindkét kiterjedése az összetapadásnak kisebb vagy egyenlő, mint 0,5 cm), *függönyszerű* (az összetapadás egyik kiterjedése kisebb vagy egyelő, a másik irányban nagyobb, mint 0,5

cm) és *lapszerinti*, amikor nagy felületen érintkeznek az összetapadó szövetek (a kiterjedése mindkét irányban nagyobb, mint 0,5 cm). Ezt követően megvizsgáltuk a képződő adhézió stabilizálódását, melyet szintén három kategóriába soroltunk be: 1. *instabil adhézió*: az összetapadó felszínek húzás nélkül vagy könnyed húzásra elválnak egymástól 2. *mérsékelt összetapadás*: önmaguktól nem, csak mérsékelt húzásra, vérzés nélkül vált el a két szövet 3. *stabil adhézió*: erős húzásra sem válik el, csak éles preparálással, vérzéssel választhatók szét az adhéziós szövetek. Ezután szövettani mintákat vettünk a sejtes történések megfigyelésére (Hematoxilin-Eozinos festés, Bielschowsky festés és Nissl festés történt), apoptózis vizsgálatra (ApopTag Peroxidáz In Situ Kit (ApopTag®Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit S7100, Millipore) és immunhisztokémiai jelölésekre, amelynél a szövetben előforduló PAI-1 és vitronektin molekulák kimutatása volt a cél. Harminc minta esetén a vitronektin kimutatására nyúl monoklonális antitestet (Vitronectin rabbit monoclonal antibody: AJ1817b, Abgent), míg a PAI-1 esetén nyúl poliklonális antitestet (PAI-1 (H-135): sc-8979, Santa

Cruz) használtunk. PolyScan HRP Label jelölővel, jelöltük. Harminchét mintában szintén nyúl monoklonális antitestet használtunk egy másik gyártó cégtől (Acris, NB110-57650), míg PAI-1-hez nyúl poliklonális antitestet (Acris, AP20625PU-N) alkalmaztunk.

Eredmények

1. Az első kísérletsorozat: a hagyományos és laparoszkópos cholecystectomy eredményei

A LC-t követően vagy nem képződött adhézió, vagy az előforduló kitapadások főleg a műtéti területet, a májagyat érintették. Az adhézió felülete egy esetben haladta meg az 1 cm^2 -t, a többi érték $0-0,6 \text{ cm}^2$ között volt. Az átlagos adhéziós felület $0,5 \text{ cm}^2$ volt.

A HC-t követően minden esetben kialakult adhézió. Jellemzően nagy kiterjedésű, függönyszerű kitapadások képződtek főleg a hasfal és a máj, illetve a belek között.

Az adhézió nagysága az esetek többségében meghaladta az 1 cm^2 -t, volt olyan eset, ahol $6-8-10 \text{ cm}^2$ felületet mérhettünk.

A fehérvérsejtszám a HC csoportnál különösen a 5. posztoperatív naptól 17 G/l fölé emelkedett. A

tendenciában látott különbségek a 10. napon statisztikai eltérésben is láthatók, a két csoportot összehasonlítva a $p=0,034$, ami szignifikáns eltérést jelöl. A többi hematológiai, valamint az egyéni eltérésektől eltekintve a hemorheológiai átlagértékek között nincs szignifikáns különbség. A Stimulációs Indexben a 14. po. napon jelent meg nagyobb eltérés, de az alacsony esetszám miatt statisztikai összehasonlítás nem végezhető. A többi mért laboratóriumi paraméternél lényeges, szignifikáns eltérések nem voltak a vizsgált csoportok között.

A jelentősebb szövettani megfigyeléseket, domináns sejtes eltéréseket a 3. táblázat foglalja össze.

	idegent. gran.	gyulladás a következő sejtek részvételével:			szidero.	fibropl.
		makrof. hisztio.	granulo.	óriáss.		
LC	2/6	3/6	2/6	2/6	2/6	4/6
HC	8/9	8/9	4/9	2/9	5/9	8/9

3. táblázat. A HC és LC csoport sejtes eltérései állatszámokra meghatározva. (esetszám/összes állatszám)
 rövidítések: idegent. gran. = idegentest granulóma, makrof. = makrofágok, hisztio. = hisztiociták, granulo. = granulociták, óriáss. = óriássejtek, szidero = sziderofágok, fibropl. = fibroplázia

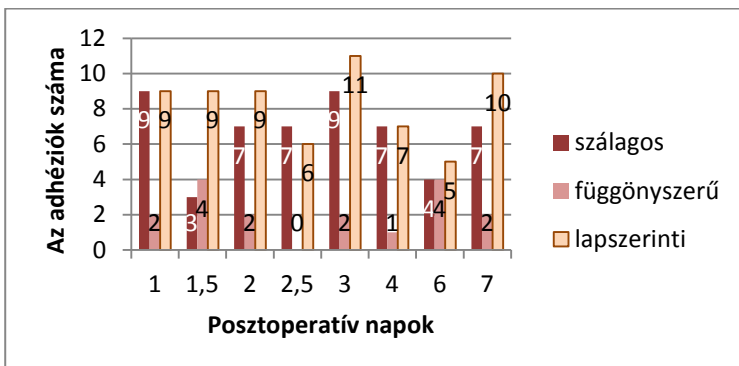
2.a.) Az *adhéziós modell kísérletek előkísérletének* eredményét a 4. táblázat foglalja össze.

Az adhézióképző beavatkozás	A képződött adhéziók típusa
2/0-s Dagrofil fonállal öltést helyeztünk be a parietális peritoneumba	szálagos adhézió a fonalhoz (n=1)
1x1 cm-es Parietex Progrid hálót helyeztünk be a parietális peritoneumra öltés nélkül	függönyszerű adhézió, melyben részt vett a cseplesz, máj és vékonybél (n=1), a háló elvándorolt a vékonybelek közé (n=1)
1x1 cm-es Polipropilén hálót helyeztünk be a parietális peritoneumra, melyet 3/0-s Premilene fonállal rögzítettünk	a cseplesz bevonta a hálót, függönyszerű adhézió alakult ki (n=2)
3/0-s Premilene fonállal 1 öltést helyeztünk a májba	szálagos adhézióval tapad a cseplesz a fonalhoz (n=2)
2 kis érfogóval (moszkító) leszorítottuk a peritoneumot 1 percre (n=1), illetve 3 percre (n=2)	szálagos adhézió a máj és hasfal között (n=1)
a parietalis peritoneumot 1x2 cm hosszan bemetszettük szikével	szálagos adhézió (n=1)
a parietalis peritoneum egy 0,5x1 cm-es darabját eltávolítottuk	-
5 pontszerű vérzést idéztünk elő a májban	-

4. táblázat. Az első modellek adhézió képződésre gyakorolt hatása.

2.b.) A *szöveti sértés okozta adhéziós modell* legfontosabb eredményei.

Az 1. ábra a képződött adhéziók típusait és eloszlását mutatja.



1. ábra. Az adhéziók típusok szerinti eloszlása.

A nagy felszínű lapszerinti adhéziók az összes összetapadás 39,7%-át alkották. Felületük legtöbb esetben 2 cm² fölött volt. A legnagyobb összetapadó felület 3,75 cm² volt.

A stabil adhéziók a 3. naptól jelennek meg, számuk és arányuk a többi stabilizálódási kategóriával összehasonlítva folyamatosan emelkedik. A 7. napra az összes adhézió stabillá válik.

A szövettani vizsgálatoknál szépen követhető a korai időszakban a sérült izomrostok eltűnése és a közéjük beszivárgó neutrofil granulociták tömege. A lobos

folyamatok helyét a 3. po. naptól a duzzadt endothelsejtek által végzett aktív angiogenezis és a nagyszámú fibroblaszt veszi át. Szövettanilag is megfigyelhető a szövetek “egybeépülésének” folyamata. A stabil adhéziók esetén az eredeti szövethatárok nem válnak el élesen, az összetartó stabil kötőszövet, a beereződés, sejtesedés és végül a 7. po napra az idegrostok megjelenése az adhéziós szövet végleges megmaradására utal.

Apoptózis a korai időszakban a pusztuló izomrostoknál, később a fibroblasztok és endothelsejtek esetén figyelhető meg.

A vitronektin jelölődés a korai időszakban az izomrostok között jellemző, később kikerül a kötőszövetes felszínre és az adhéziós területre, ill. annak környékére. A vizsgálati periódus teljes idején megfigyelhetők olyan esetek, ahol a vitronektin a gyulladás környékén jelenik meg.

A PAI-1 pozitív reakciók elsősorban a peritoneum felszínes kötőszöveti rétegét érintették. Ebben az esetben vagy a mesothel sejtek vagy a fibroblasztok festődtek. Minden időpontban találunk olyan metszeteket, amikor

ezek a sejtek jelölődnek, különösen a peritoneum felszínén egy keskeny sávban. Sem az erek körül, sem a gyulladós gócban nem jellemző a PAI-1 előfordulása.

Legfontosabb megállapításaim

1. Az adhézió formájának és méretének értékelésére saját rendszer vezettünk be, amely három kategóriába állapítja meg a formához tartozó mm pontos tartományt, így egyszerű, gyors és objektív módon határozhatók meg az adhézió típusai a két tulajdonság (forma, méret) együttes használatával.

2. Az irodalmi adatok kitérnek arra, hogy a fibrin mátrix kb. a 48. órában degradálódik, de a stabilizálódás elkezdődésének, folyamatának és befejeződésének időpontjáról nem találtam adatokat. A kísérleteinkben, így újdonságként megállapítottuk, hogy az adhézió stabilizálódása a 2,5-5. posztoperatív nap között zajlik.

3. Kísérleteinkkel igazoltuk, hogy az adhézió már a 7. po. napra minden esetben stabil. Fontos megállapítás, hogy szövettanilag is egységet képez, amely éles preparálás, szöveti sérülés és vérzések nélkül nem

távolítható el. Ezzel azonban megnő az adhézió újraképződésének az esélye. Ezért a prevenciós kutatások kell, hogy kiemelt szerepet játszanak.

4. A mi megállapításunk szerint idegrostok az adhéziós szövetben a 7. posztoperatív napon jelennek meg. Korábbi po. időpontban vett mintákban idegrostokat nem találtunk az összetapadásoknál. Irodalmi adatok több esetben vizsgálják a már idült adhéziók beidegződését, az érző neuronokra jellemző molekulákat, de nem találtam irodalmi adatokat arra vonatkozóan, hogy a korai po. időszakban napról-napra kövessék a beidegződés folyamatát.

5. Megállapítottuk, hogy a vitronektin a 3-4. po. naptól az adhéziós szövetben is megjelenik, nagy számban fordul elő az összekapcsolódó felszínek között. A PAI-1 szintén megtalálható az adhéziós szövetben. Az irodalmi adatok különböző kórképekben - pl. tumor, trombózis - vizsgálják a PAI-1 és vitronektin közös előfordulásának, kapcsolódásának jelentőségét, azonban nem találtam irodalmi adatot arra vonatkozóan, hogy az adhézió képződésben vizsgálják a vitronektin szerepét,

megjelenését, illetve nem vizsgálták az adhézíós szövetben az *együttes* előfordulásukat sem.

6. Az irodalmi adatokat alátámasztva tapasztaltuk, hogy a vitronektin megtalálható a gyulladáshoz területeken és az idegentestek környékén, amely összefüggésben lehet a sejt migrációra gyakorolt hatásával, illetve a komplement rendszer aktiválódása is vitronektin „upregulációt” válthat ki.

7. Az irodalmi adatok szerint a két molekula megvédi a sejteket a programozott sejthaláltól. Ezt a mi szövettani leleteink is alátámasztották, sem a vitronektin sem a PAI-1 sem található azokon az adhézíós területeken, ahol apoptózis zajlik.

A disszertációhoz kapcsolódó saját publikációk jegyzéke

1. **Szabó Gy**, Gamal EM, Sándor J, Ferencz A, Lévay B, Csukás D, Dankó T, Wéber Gy. (2013) Az adhaesioképződés mechanizmusa és modellezésének lehetőségei. Előkísérleti modellek. *Magy Seb*, 66: 263-269.
2. **Szabó Gy**, Mikó I, Nagy P, Bráth E, Petó K, Furka I, Gamal EM. (2007) Adhesion formation with open versus laparoscopic cholecystectomy: an immunologic and histologic study. *Surg Endosc* 21: 253-257. **IF=2,242**
3. **Szabó Gy**, Mikó I, Petó K, Bráth E, Nagy P, Gamal EM. (2005) Laparoszkópos versus nyitott cholecystectomy: válaszreakciók a májagyban. *Magy Seb* 58: 106-110.
4. Gamal EM, Metzger P, **Szabó Gy**, Bráth E, Petó K, Oláh A, Kiss J, Furka I, Mikó I. (2001) The influence of intraoperative complications on adhesion formation during laparoscopic and conventional cholecystectomy in an animal model. *Surg Endosc* 15: 873-877. **IF=2,374**

5. Gamal EM, Metzger P, **Szabó Gy**, Bráth E, Seli A, Ender F, Polányi Cs, Furka I, Mikó I. (2001) Az intraoperatív szövődmények hatása a posztoperatív hasúri adhesiók kialakulására laparoszkópos cholecystectomiát követően: összehasonlító állatkísérlet. *Magy Seb* 54: 180-184.

6. Gamal EM, Metzger P, Mikó I, **Szabó Gy**, Bráth E, Kiss J, Furka I. (1999) The Judgement of Adhesion Formation Following Laparoscopic and Conventional Cholecystectomy in an Animal Model. *Acta Chir Hung* 38: 169-172.

Egyéb publikációk jegyzéke

1. Levay B, **Szabó Gy**, Szijarto A, Gamal EM. (2013) Epekövekben lévő baktériumok előfordulásának gyakorisága. *Magy Seb* 66: 353-356.
2. Sándor J, Haidegger T, Kormos K, Ferencz A, Csukás D, Bráth E, **Szabó Gy**, Wéber G. (2013) Robotsebészet. *Magy Seb* 66: 236-244.
3. Nedvig K, Wéber Gy, Sándor J, **Szabó Gy**, Csukás D, Reglódi D, Ferencz A. (2013) A PACAP-38 citoprotektív és antiinflammatoricus hatásának vizsgálata vékonybél-autotranszplantációs modellben. *Magy Seb* 66: 102.
4. Kormos K, Sándor J, Haidegger T, Ferencz A, Csukás D, Bráth E, **Szabó Gy**, Wéber G. (2013) Új lehetőségek a sebészet gyakorlati oktatásában. *Magy Seb* 66: 256-262.
5. Gamal EM, **Szabó Gy**, Metzger P, Furka I, Miko I, Peto K, Ferencz A, Sandor J, Szentkereszty Z, Sapi P, Weber G. (2013) A trokárok helyén kialakult hasfali sérvekről (Trocar Site Hernia) laparoscopos cholecystectomy után: incidencia és megelőzés - állatkísérletes tanulmány. *Magy Seb* 66: 270-273.

6. Agócs L, Lévay B, Kocsis Á, **Szabó Gy**, Gamal EM, Rojkó L, Sándor J, Wéber Gy. (2013) Aspergillus empyema kezelése nyitott thoracostomiával és izomplasztikával, a tüdő funkciójának megőrzésével – esetismertetés. *Magy Seb* 66: 274-276.

7. Gamal EM, **Szabó Gy**, Szokoly M, Janecskó M, Wéber Gy. (2013) Az egynapos sebészet múltja, jelene és jövője. *Orvostovábbk Szle* 20: 11-19.

8. Gyertyán I, Kiss B, Sággy K, Laszy J, **Szabó Gy**, Szabados T, Gémesi L, Pásztor G, Zájér-Balázs M, Kapás M, Ágai Csongor É, Domány Gy, Tihanyi K, Szombathelyi Zs. (2011) Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents. *Neurochem Int* 59: pp. 925-935. **IF=2,857**

9. Miko I, Nemeth N, Sajtos E, Brath E, Peto K, Furka A, **Szabó Gy**, Kiss F, Imre S, Furka I. (2010) Splenic function and red blood cell deformability: The beneficial effects of spleen autotransplantation in animal experiments. *Clin Hemorheol Micro* 45: 281-288.

10. Németh N, Lesznyák T, Szokoly M, Bráth E, Pető K, **Szabó Gy**, Gulyás A, Kiss F, Imre S, Furka I, Mikó I. (2005) A haemorheologiai vizsgálatok jelentősége kísérletes végtagi ischaemia-reperfúziós károsodások kapcsán [The importance of hemorheological examinations in experimental limb ischemia-reperfusion injuries]. *Magy Seb* 58: 144-147.

11. Gamal E M, **Szabó Gy**, Nagy P, Bráth E, Pető K, Oláh A, Tamás R, Kovács A, Mikó I. (2005) A peritoneum és a „kémény effektus” szerepe a port site metastasis kialakulásában. Furka féle lép suspensióval végzett új állatkísérletes modell. *Magy Seb* 58: 89-92.

12. Pap M, **Szabó Gy**, Göncziné Szabó T. Bőrredővastagság variációi és a testösszetétel. In: Pap M. (szerk), *Humánökológia és humánbiológia*. Kossuth Egyetemi Kiadó, Debrecen, 1998: 125-136.

13. Pap M, **Szabó Gy**, Göncziné Szabó T: A gyermekek metrikus jellegvariációi a Bódva-völgyi populációkban. In: Pap M. (szerk), *Humánökológia és humánbiológia*. Kossuth Egyetemi Kiadó, Debrecen, 1998: 93-123.

14. Pap M, **Szabó Gy**: A Bódva-völgy mikrorégió humánökológiai, népességdinamikai, szociodemográfiai sajátosságai. In: Pap M. (szerk) Humánökológia és humánbiológia. Kossuth Egyetemi Kiadó, Debrecen, 1998: 71-92.

15. **Szabó Gy**, Pap M. (1997) Physical development and obesity in children in the Bódva valley. Acta Biol Szeged 42: 307-314.

16. Pap M, **Szabó Gy**, Gönczi-Szabó T. (1997) Trait variations in children as indicators. Preliminary data of a research project. Acta Biol Szeged 42: 271-278.

17. **Szabó Gy**, Püspöki Z. (1996) A geobotanika elméleti alapjai és gyakorlati alkalmazhatósága. Calandrella 10: 161-174.