

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

**AZ AKUT CHOLECYSTITIS SEBÉSZI
VONATKOZÁSAI**

PhD Tézis

Dr. Tóth Illés



Témavezető:

Dr. med. habil. Ábrahám Szabolcs

Szeged

2025

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK:

- 1. Tóth I, Ábrahám S, Karamya Z, Benkő R, Matuz M, Nagy A, Váczi D, Négyessy A, Czakó B, Illés D, Tajti M, Ivány E, Lázár G, Czakó L.** Multidisciplinary management of acute cholecystitis during the COVID-19 pandemic. *Sci Rep.* 2023 Sep 27;13(1):16257. doi: 10.1038/s41598-023-43555-3. PMID: 37759081; PMCID: PMC10533883. **(D1)**
- 2. Ábrahám S, Tóth I, Benkő R, Matuz M, Kovács G, Morvay Z, Nagy A, Ottlakán A, Czakó L, Szepes Z, Váczi D, Négyessy A, Paszt A, Simonka Z, Petri A, Lázár G.** Surgical outcome of percutaneous transhepatic gallbladder drainage in acute cholecystitis: Ten years' experience at a tertiary care centre. *Surg Endosc.* 2022 May;36(5):2850-2860. doi: 10.1007/s00464-021-08573-0. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34415432; PMCID: PMC9001534. **(D1)**
- 3. Tóth I, Benkő R, Matuz M, Váczi D, Andrási L, Tajti J jr, Pieler J, Libor L, Lázár G, Ábrahám S.** Evaluating surgical outcomes in acute cholecystectomies: 13-year experience from a tertiary center
(Accepted for publication in *JSLs, Journal of the Society of Laparoscopic and Robotic Surgeons* on Dec 11, 2024) **(Q2)**

RÖVIDÍTÉSEK:

AC	Acute cholecystitis
COVID-19	Coronavirus disease 2019
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome – Coronavirus 2
CR	Conversion rate
PCR	Polymerase chain reaction
LSR	Laparoscopic success rate
BDI	Bile duct injury
ASA	American Society of Anesthesiologists
CCI	Charlson comorbidity index
PTGBD	Percutaneous transhepatic gallbladder drainage
CCY	Cholecystectomy
LC	Laparoscopic cholecystectomy
US	Abdominal ultrasound
GP	Gallbladder perforation
AAC	Acute acalculous cholecystitis
ACC	Acute calculous cholecystitis
EVF	Empyema vesicae felleae
HVF	Hydrops vesicae felleae
PC	Perforated cholecyst
PS	Performance status
BMI	Body mass index
CSR	Clinical success rate
TSR	Technical success rate
ERCP	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography
BO	Biliary obstruction
CRP	C-reactive protein
PCT	Procalcitonin
TG13/18	Tokyo Guidelines 2013/2018

I. BEVEZETÉS

Az akut cholecystitis (AC) világszerte gyakori diagnózis a sürgősségi osztályokon. Az AC kezelése multidiszciplináris megközelítést és kezelést igényel, ahol szoros együttműködésre van szükség a sürgősségi orvosok, belgyógyászok, sebészek, intervenció radiológusok és aneszteziológusok között.

A legtöbb egészségügyi szolgáltató esetében az ellátás a 2007-ben létrehozott, majd 2013-ban és 2018-ban átdolgozott Tokyo Guideline-on (TG) alapul. Ezek az iránymutatások az AC súlyossági osztályozásán alapulnak.

Az ellátás három pillére a konzervatív kezelés, a sebészeti kezelés (cholecystectomy [CCY]) és a perkután transzhepatikus epehólyag-drenázs (PTGBD). A Tokyo Guidelines 18 (TG18) ajánlása szerint enyhe gyulladás (Grade I) esetén a korai laparoszkopos cholecystectomy (LC) a választandó kezelés, mely az AC kezelésének „gold standardjának” tekinthető. A korai LC a Grade II esetekben is ajánlott, ha a beteg általános állapota ezt lehetővé teszi. Ha azonban a beteg társbetegségei és általános állapota (performance status [PS]) nem teszi lehetővé a korai CCY-t, PTGBD javasolt, amelyet egy későbbi, tervezett időpontban műtét követ (halasztott CCY). Grade III esetekben, amikor a beteg már szepszikus tüneteket mutat, a PS különösen fontos. Ha a beteg PS-a lehetővé teszi, korai LC is ajánlott, lehetőleg olyan sebészeti központban, ahol a súlyos AC kezeléséhez mind a személyi-, mind az tárgyi feltételek rendelkezésre állnak. Ha a beteg PS-a nem teszi lehetővé a műtétet, PTGBD javasolt az akut ellátásban, amelyet halasztott CCY követ, ha a beteg állapota ezt lehetővé teszi.

A Szegedi Tudományegyetemen a TG aktuális alapelvei képezik az ellátás alapját, amelyeket figyelembe véve 2017-ben egy multidiszciplináris kerekasztal-beszélgetés során (Sürgősségi Betegellátó Egység, Belgyógyászati Klinika, Radiológiai Klinika, Sebészeti Klinika) készült el Szegedi Tudományegyetemen jelenleg is használt AC ellátási protokoll. Az időablak a panaszok kezdetétől a kórházi felvételig és a diagnózis felállításáig eltelt idő. A kezelési algoritmusunkban megjelölt és a napi gyakorlatban használt időablakot 48 (72) órában határozzuk meg. A panaszok kezdetétől számított 48 (maximum 72) órán belül akut CCY-ra törekszünk, amennyiben a beteg alkalmas a műtetre, az időablakon túli AC esetén pedig konzervatív kezelést ajánlunk, szükség esetén PTGBD-vel kiegészítve.

A sebészeti kezelés korai vagy halasztott CCY-t jelent. Tanulmányunkban elsősorban a korai vagy akut CCY-ra összpontosítottunk, amelyet adataink szerint egyetemünkön évente körülbelül 20-40 esetben végzünk. Dolgozatomban a korai cholecystectomiák és a radiológiai intervenciónak számító PTGBD sebészi kimenetelének elemzése volt a célom. A legfontosabb sebészi kimenetek közé tartozik, hogy a LC sikeres volt-e vagy konverzióra volt szükség (konverziós ráta [CR], laparoskopos sikerességi ráta [LSR]). Szintén mûtéti kimenetnek számít a CCY-hoz kapcsolódó mortalitás és az epeúti sérülés (BDI) aránya. A PTGBD-k esetében a sebészi eredményt a technikai sikerességi ráta (TSR) vagy a klinikai sikerességi ráta (CSR) segítségével lehet meghatározni.

Kíváncsiak voltunk arra, hogyan alakult az AC kezelése egyetemünkön a PTGBD 2010-es bevezetése után, és hogyan változott a halasztott CCY-k CR-ja a PTGBD bevezetésével, és a betegek mekkora hányadánál jelentett a drenázs definitív vagy áthidaló terápiát. Továbbá arra is választ kerestünk, hogy a panaszok megjelenésétől eltelt idő hogyan befolyásolja a klinikai kimenetelt mind a PTGBD, mind a korai CCY esetében.

Az elmúlt években a SARS-CoV2 (severe acute respiratory syndrome – coronavirus 2) és az ebből eredő COVID-19 (coronavirus disease 2019) világjárvány világszerte átalakította az egészségügyi ellátást. Magyarországon 2020 márciusában "leállt" az egészségügyi ellátórendszer. Mivel az elektív és/vagy késleltetett CCY-k is felfüggesztésre kerültek, a változások az AC ellátást is jelentősen érintették. Arra voltunk kíváncsiak, hogy egy ilyen lezárás hogyan változtatta meg az AC előfordulását, a betegutakat, a terápiás alternatívák eloszlását és a sebészi eredményeket.

II. CÉLOK

- Milyen tényezők (nem, életkor, PS, korábbi hasi mûtétek, időzítés, grade, UH morfológiai diagnózis) befolyásolják az AC sebészi kimenetelét (CR, BDI, mortalitás), és milyen mértékben?
- Hogyan alakította át a klinikánkon bevezetett és most már rutinszerűen alkalmazott PTGBD az AC-ellátást? Milyen sebészi és klinikai eredmények várhatók (TSR, CSR, áthidaló és definitív terápia aránya, mortalitás, a drenázs utáni CCY időzítése, CR)?

- Hogyan alakította át a COVID-19 világvárvány az AC-ellátást egyetemünkön (incidencia, betegutak, kezelési módok aránya, sebészi eredmények)?

III. MÓDSZEREK

Mindhárom vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Regionális és Intézményi Humán Orvosbiológiai Kutatásaitikai Bizottság hagyta jóvá (81/2020-SZTE).

1. Az akut cholecystectomiák sebészi eredményeinek vizsgálata: egy tercier központ 13 éves tapasztalata (1. vizsgálat)

A Szegedi Tudományegyetemen 2007. január 1. és 2019. december 31. között AC miatt LC-n átesett összes beteget retrospektív módon vizsgáltuk. Korai CCY-knak tekintettük, ha az AC miatt végzett laparoszkópos vagy nyitott műtétet a tünetek megjelenését követő tizenkét napon belül végeztük. A korai LC-t megelőzően, ugyanazon kórházi tartózkodás során PTGBD-n átesett betegeket kizártuk a vizsgálatból. A kizárást követően 465, korai LC-n átesett beteg adatait értékeltük.

A gyulladás súlyosságát retrospektív módon határoztuk meg a 2018-as Tokyo Guidelines-ban meghatározott súlyossági osztályozás alapján. Az AC súlyosságát így Grade I (enyhe), Grade II (közepes) vagy Grade III (súlyos) csoportba osztottuk. Az ultrahang-alapú morfológiai diagnózisok a következők voltak: akut acalculous cholecystitis (AAC), akut calculous cholecystitis (ACC), empyema vesicae felleae (EVF), hydrops vesicae felleae (HVF) és fedett cholecysta-perforáció (PC).

Az adatokat nem, életkor (18-65 év és >65 év) és pefformance status szerint csoportosítottuk az elemzéshez. Minden egyes beteg esetében meghatároztuk az ASA (American Society of Anesthesiologists) pontszámot (1-6). A Charlson-féle komorbiditási index (CCI) alapján a betegeket 3 csoportba soroltuk (0, 1-3, 4+). A BDI és a kórházi kezelést követő egy hónapon belüli halálozási arányt is vizsgáltuk.

A következő végpontokat határoztuk meg a korai LC műtéti eredményeinek vizsgálatára: az eleve nyitott cholecystectomy, az LC és a kovertált LC aránya. Ennek megfelelően számítottuk ki az LC konverziós rátáját (a kovertált LC-k száma ×

100/[műtétek száma összesen - eleve nyitott cholecystectomiák száma]) és a laparoszkópos sikerességi rátát (LSR) (LC-k száma/műtétek száma összesen). Ezt követően minden csoportban vizsgáltuk a nem, az életkor, a performance status (ASA pontszám és CCI), az UH morfológiai diganózisok (AAC, ACC, EVF, HVF és PC), a gyulladás súlyossága (Grade I, II és III) és a korábbi műtétek (felhasi és alhasi műtétek) hatását a konverziós rátára, az LSR-re és a halálózásra.

A klinikai kimenetelt illetően a tünetek megjelenésétől a korai LC-ig eltelt idő (időablak) hatását elemeztük a különböző végpontokra (halálózás, CR és LSR). Az időablak alapján a betegeket két csoportba soroltuk: 0-72 óra vs. >72 óra.

Végül a PTGBD bevezetésével összefüggésben vizsgáltuk a mortalitást, a CR-t és az LSR-t. A PTGBD-t 2010-ben vezették be klinikánkon. A korai LC-n átesett betegeket így két csoportba soroltuk: a PTGBD bevezetése előtt (2007-2009) és után (2010-2019) operált betegek.

2. A perkután transzhepatikus epehólyag-drenázs sebészi eredményei – Egy tercier központ 10 éves tapasztalata (2. vizsgálat)

Retrospektív módon vizsgáltuk a Szegedi Tudományegyetemen 2010 és 2020 között AC indikációval végzett ultrahang-vezérelt PTGBD-s eseteket. A vizsgálatból kizártuk azokat a betegeket, akiknél perkután transzhepatikus epehólyag-aspiráció vagy endoszonográfia-vezérelt epehólyag-drenázs, illetve CT-vezérelt PTGBD történt. Kizártunk továbbá kilenc olyan beteget, akiknél a PTGBD előtt vagy a beavatkozás után diagnosztizáltak máj- hasnyálmirigy- vagy epeúti rosszindulatú daganatot, valamint azokat a betegeket, akik a PTGBD után a Szegedi Tudományegyetemen kívül részesültek további kezelésben. A kizárások után 162 PTGBD-s beteg adatait elemeztük.

A radiológiailag igazolt AC-es betegeknél a TG13 és TG18 ajánlásokat követtük a PTGBD indikálásakor.

A gyulladás súlyosságát retrospektív módon határoztuk meg a TG18/TG13 osztályozás alapján. Az AC-vel kapcsolatos gyulladás súlyosságát minden egyes betegnél Grade I (enyhe), Grade II (közepes) és Grade III (súlyos) fokozatba soroltuk. A hasi ultrahangvizsgálat alapján a PTGBD indikációit a következőképpen csoportosítottuk: akut acalculous cholecystitis (AAC), akut calculous cholecystitis

(ACC), empyema vesicae felleae (EVF), hydrops vesicae felleae (HVF) és fedett perforált cholecysta (PC).

Meghatároztuk a nem és a korcsoport (18-65 év vagy 65 év feletti) megoszlását és a betegek PS-át: minden betegnél megadtuk az ASA pontszámot (I-VI), és a betegeket a Charlson-féle komorbiditási index (CCI) alapján három csoportba soroltuk a következők szerint: CCI 0, CCI 1-3 és CCI 4 vagy magasabb. A panaszok megjelenése és a PTGBD között eltelt idő alapján a betegeket három kategóriába soroltuk (0-72 óra, három naptól egy hétig és egy héten túl).

Megvizsgáltuk a PTGBD után a drenázs átlagos időtartamát. Az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP) szükségességét a kórházi tartózkodás alatt, és a kórházi elbocsátás után átlagosan öt éven keresztül utánkövetéssel. Vizsgáltuk az ERCP indikációit (nem csökkenő epecsorgás, szepszis (beleértve a cholangiopszepszist), epeúti obstrukció (BO)) és eredményeit. Meghatároztuk, hogy a PTGBD után a betegek gyorsan romló klinikai állapota miatt szükség volt-e sürgős CCY-ra.

Három végpontot határoztunk meg a PTGBD klinikai és sebészeti kimenetele szempontjából. Kiszámítottuk a PTGBD klinikai sikerességi arányát (CSR) (a PTGBD után klinikailag regresszív esetek száma $\times 100$ / [a PTGBD eljárások teljes száma - a technikailag sikertelen eljárások száma]). A klinikai regressziót a beteg tüneteinek elmúlásával, a gyulladási markerek (leukocitaszám, CRP és PCT) javulásával és radiológiai (UH vagy hasi CT) regresszióval határoztuk meg.

A CSR-t a betegek neme, korcsoportok, TG18/13 AC súlyossági fokozatok, CCI és a panaszok megjelenése és a kórházi felvétel között eltelt idő szerint értékeltük.

A CSR mellett a PTGBD technikai sikerességi arányát (TSR) (technikailag sikeres eljárás $\times 100$ / összes eljárás) is kiszámítottuk. Azokat az invazív radiológiai beavatkozásokat, ahol drain hibát (elzáródás, drain kimosdulása, a cső rossz pozíciója stb.) észleltünk, technikailag sikertelen PTGBD-ként értelmeztük.

Második végpontként a klinikai kimenetel szempontjából elemeztük a PTGBD-t követő CCY-k arányát és az esetleges sürgősségi műtétek szükségességét. Megvizsgáltuk a definitív terápiaként (nem volt szükség CCY-ra) és áthidaló terápiaként (azaz a drenázsra jól reagáló betegeknél végzett elektív CCY százalékos arányát) szolgáló PTGBD-karányát. A kórházi elbocsátás után, egy átlagos öt éves követési időszak alatt elvégzett összes elektív CCY műtétet elemeztük. A műtéti

kimenetel tekintetében meghatároztuk az eleve nyitott cholecystectomy, a laparoszkópos cholecystectomy (LC) és az LC utáni konverzió arányát mind a sürgősségi, mind az elektív CCY-műtétek során. A fentiek alapján kiszámítottuk az LC-k konverziós arányát (CR) és a laparoszkópos sikerességi arányt (LSR). A CCY során bekövetkező esetleges epeúti-sérülést is megvizsgáltuk.

Végül, harmadik végpontként a klinikai és műtéti kimenetel szempontjából kiszámítottuk a kórházi halálozást és a (PTGBD-vel közvetlenül összefüggő, például vérzés, embólia és egyéb szervi sérülés) beavatkozással kapcsolatos mortalitást.

3. Az akut epehólyaggyulladás multidiszciplináris kezelése a COVID-19 pandémia során (3. vizsgálat)

A Szegei Tudományegyetemen a COVID előtti időszakban (I. időszak: 2017. május 1. és 2018. december 31. között, 20 hónap) és a COVID-időszakban (II. időszak: 2020. április 1. és 2021. november 30. között, 20 hónap) AC-vel diagnosztizált betegek adatait retrospektíven értékeltük. A nem, az életkor, a halálozási adatok és a visszavételek mellett a betegek általános állapotát is meghatároztuk. Ehhez a Charlson-féle komorbiditási indexet (CCI) használtuk. A CCI alapján három csoportot alakítottunk ki (1. csoport: 0 pont; 2. csoport: 1-3 pont; 3. csoport: 4-10 pont). A II. időszakban a betegeket rutinszerűen SARS-CoV-2 PCR (polimeráz láncreakció) teszttel vizsgáltuk. Az AC eseteket három súlyossági csoportba soroltuk: Grade I (enyhe), Grade II (közepes) és Grade III (súlyos). A hasi ultrahangvizsgálat (US) alapján az AC eseteket többféle morfológiai diagnózis szerint osztályoztuk: egyszerű akut calculosus cholecystitis, empyema vesicae felleae (EVF), epehólyag perforáció (GP - komputertomográfiával megerősítve) és hydrops vesicae felleae (HVF). A 18 év alatti betegeket, az acalculosus cholecystitisben vagy akut hasnyálmirigy-gyulladással szövődött eseteket kizártuk.

A multidiszciplináris kezelés három különböző kezelési módszert foglal magában az AC terápiájában. Az első a konzervatív gyógyszeres terápia, a második a sebészeti kezelés (cholecystectomy, CCY), a harmadik pedig a PTGBD. Ha először konzervatív terápiát alkalmaztunk, de az nem vezetett eredményre, akkor a körülményektől függően (időablak, az AC súlyossága, a betegek általános állapota vagy a CCI) másodlagos beavatkozásként műtét vagy a PTGBD jöhet szóba.

A sebészeti kezelést az elvégzett műtét típusa szerint osztályoztuk (laparoszkópos cholecystectomy [LC], konvertált LC vagy primer nyitott műtét), míg a konverziós arányt (CR) és a laparoszkópos sikerességi arányt (LSR) a műteti hatékonyság mérőszámaiként értékeltük. Az epidemiológiát, az AC súlyosságát (CCI, fokozat és ultrahangos morfológiai diagnózisok), a multidiszciplináris kezelési utakat és a kezelés kimenetelét (halálozás vagy újrafelvétel) hasonlítottuk össze a két időszakban.

IV. EREDMÉNYEK

1. Az akut cholecystectomiák sebészi eredményeinek vizsgálata: egy tercier központ 13 éves tapasztalata (1. vizsgálat)

Összesen 465 betegnél végeztünk akut, korai cholecystectomiát a vizsgált időszakban. Az esetek 82,1%-ában az akut cholecystectomiát a tünetek megjelenésétől számított 72 órán belül végeztük el, a leggyakoribb ultrahangos morfológiai diagnózis az ACC volt (az esetek 73,5%-a). Az esetek többségében a gyulladás súlyossága Grade I vagy II volt, míg a betegek mindössze 2,88%-ánál volt Grade III. A 465 akut cholecystectomy közül csak két esetben fordult elő BDI. A teljes vizsgálati populációban a CR 16,89%, az LSR 78,28%, a halálozási arány pedig 1,62% volt.

A halálozásban nem volt szignifikáns különbség a <65 éves és a >65 éves betegek között (1,36% vs. 2,45%, $p = 0,466$), de a fiatalabb csoportban szignifikánsan magasabb LSR (87,25 vs. 62,28%, $p < 0,001$) és alacsonyabb CR (9,72 vs. 30,67%, $p < 0,001$) volt.

A súlyosabb cholecystitis magasabb mortalitási rátával (Grade I vs II vs III: 1,17% vs 2,27% vs 8,33%, $p = 0,183$), szignifikánsan magasabb CR-rel (7,09% vs 32,93% vs 28,57%, $p < 0,001$) és szignifikánsan alacsonyabb LSR-rel (91,11% vs 61,11% vs 38,46%, $p < 0,001$) járt együtt. A legmagasabb CCI-vel (legalább négy pont) rendelkező csoportban szignifikánsan magasabb volt a halálozási arány (6,19%, $p =$

0,001) és a CR (39,53%, $p < 0,001$), mint a többi csoportban, míg az LC csak ezen betegek felénél volt elvégezhető (50,4%, $p < 0,001$).

Az ultrahangos morfológiai diagnózisok tekintetében a halálozási arány a PC (4,08%) és az AAC (3,85%) csoportokban volt a legmagasabb. A PC csoportban volt a legrosszabb CR és LSR is (61,54% és 29,41%).

A korábbi felhási műtét magasabb CR-t és alacsonyabb LSR-t eredményezett (CR: 23,53% vs. 17,04%; LSR: 59,09% vs. 78,81%; $p = 0,037$).

A 72 órás időablakon belül operált betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt a CR (14,45% vs. 25,71%, $p = 0,008$) és szignifikánsan magasabb az LSR (81,69% vs. 67,53%, $p = 0,008$), mint a 72 órán túl operált betegeknél.

A PTGBD bevezetését követően a halálozási arány szignifikáns csökkenést mutatott (6,67% vs. 1,21%, $p = 0,04$), és a CR csökkenése (34% vs. 15,11%) és az LSR növekedése (56,25% vs. 80,82%) is jelentős volt az előző időszakhoz képest ($p < 0,001$).

A logisztikus regresszió alapján a korábbi felhási műtét (odds ratio [OR]: 4,30; CI: 1,47-12,60) és az epehólyagyulladás súlyossága (OR: 3,77; CI: 2,23-6,37) befolyásolta leginkább a CR-t korai LC során.

2. A perkután transzhepatikus epehólyag-drenázs sebészi eredményei – Egy tercier központ 10 éves tapasztalata (2. vizsgálat)

A tízéves vizsgálati időszak alatt PTGBD-n átesett 162 beteg között közel azonos arányban voltak férfiak és nők. Az átlagéletkoruk $71,43 \pm 13,22$ év volt, és többségük (71,60%) 65 év feletti volt. Meg kell jegyezni, hogy a PTGBD-t követően a kórházban töltött idő alatt elhunyt betegek életkora szignifikánsan magasabb volt a túlélő csoporthoz képest ($76,82 \pm 9,77$ vs. $71,16 \pm 12,98$ év). Az átlagéletkor szignifikánsan magasabb volt a súlyosabb gyulladásban (Grade I: $63,14 \pm 16,52$ év; Grade II: $70,79 \pm 13,14$ év; Grade III: $78,89 \pm 7,22$ év) és a sürgősségi CCY-t igénylő betegeknél, mint az elektív CCY-n átesetteknél ($74,75 \pm 13,13$ vs. $68,00 \pm 11,05$ év).

A magas átlagéletkor mellett a PTGBD betegek többségének CCI-je 4 felett volt (65,38%). Az AC súlyossági fokozatának megoszlása a következő volt: Grade I: 8,8%; Grade II: 73,6%; és Grade III: 17,6%. A leggyakrabban, az esetek 33,95%-ában,

hasi UH-gal bizonyított ACC, 27,16%-ában PC, 5,56%-ában pedig AAC miatt történt PTGBD. A kórházi felvétel az esetek csaknem felében (45,6%) a panaszok megjelenését követő 72 óra és egy hét között történt. A PTGBD-t az esetek 39,71%-ában 72 órán belül, 14,71%-ában pedig egy héten túl végeztük el. A PTGBD esetében a TSR 97,53%, a beavatkozás mortalitása 0%, a CSR pedig 87,97% volt. A PTGBD után 62 esetben (42,18%) nem történt később CCY. 69 betegnél (46,94%) volt CCY, és 16 betegnél (10,88%) sürgősségi műtétre került sor a klinikai állapot romlása és a progresszió miatt. Az elektív műtétek átlagos időpontja $13,57 \pm 10,89$ héttel a PTGBD után volt.

A PTGBD CSR-je jelentősen romlott a 65 év feletti betegeknel, a gyulladás súlyosságának növekedésével párhuzamosan. Míg a 65 év alatti betegeknel lényegében minden betegnel klinikai regresszió következett be, addig a 65 év feletti betegeknel a CSR csak 83,62% volt. Grade I gyulladásban szintén minden betegnel teljes klinikai sikert értünk el, azonban Grade II-ben a CRS 92,04%, Grade III-ban pedig csak 64,29% volt.

A PTGBD utáni sürgősségi és elektív CCY-kat összehasonlítva az LSR és CR szempontjából, az elektív műtétnekél az eleve nyitott cholecystectomy aránya sokkal alacsonyabb volt (5/16 (7,24%) vs. 5/69 (31,25%)). Az elektív LC-k CR-je (17,46%) hasonló volt, mint a sürgősségi LC-ké (18,18%).

A PTGBD beavatkozáshoz közvetlenül kapcsolódó 0%-os mortalitás mellett a kórházi halálozás 11,72% volt. A férfi és női betegek között nem volt szignifikáns különbség a mortalitásban; a mortalitás azonban mind az ASA-pontszám, mind a CCI-pontszám emelkedésével arányosan növekedett. A legkiemelkedőbb mortalitást az AAC-eseteknel figyeltük meg. A logisztikus regresszió azt mutatta, hogy az AC súlyossága befolyásolta leginkább a sürgősségi CCY-k szükségességét (OR: 14,75; CI: 3,07-70,81).

3. Az akut epehólyaggyulladás multidiszciplináris kezelése a COVID-19 pandémia során (3. vizsgálat)

A Szegei Tudományegyetemen a vizsgált időszakokban összesen 341 beteg részesült AC miatt ellátásban. Az I. időszakban 125, a II. időszakban 216 beteg volt, ami szignifikáns, 72,8%-os növekedést jelent ($p < 0,001$).

A betegek medián életkora szignifikánsan alacsonyabb volt a II. időszakban (70 vs. 74 év, $p = 0,017$). A nemek aránya nem változott, a nők túlsúlyban voltak (56 vs. 56,5%, $p = 0,51$). Ami a CCI-osztályozást illeti, az I. CCI-csoportba sorolt esetek aránya szignifikánsan magasabb volt a II. időszakban (20,4 vs. 11,2%, $p = 0,043$).

Az ultrahangos morfológiai diagnózisok tekintetében a II. időszakban a GP aránya jelentősen emelkedett (18,1 vs. 7,3%, $p = 0,006$), a HVF-é pedig jelentősen csökkent (16,8 vs. 26,8%, $p = 0,019$). A két időszak között szignifikáns különbség volt a kórházi tartózkodás hosszában, a medián kórházi tartózkodás a II. időszakban egy nappal rövidebb volt (8 vs. 7 nap, $p = 0,011$). A 30 napon belüli nem tervezett visszavétel tekintetében szignifikáns különbségek voltak megfigyelhetők. Míg az I. időszakban nem volt ilyen eset, a II. időszakban tizenkét esetben volt szükség visszavételre (0 vs. 6,3%, $p = 0,004$).

A két időszak között jelentős változás volt a kezelési módszerek arányaiban. Az I. időszakban a sikeres konzervatív terápia szignifikánsan magasabb arányt mutatott (67,2 vs. 46,8%, $p < 0,001$), míg a PTGBD aránya csak a II. időszakban mutatott jelentős növekedést (24,1 vs. 12,8%, $p = 0,012$), a műtėti arányban nem volt szignifikáns változás.

V. MEGBESZÉLÉS

1. A KEZELÉSI MÓDOK MEGOSZLÁSA

Vizsgálataink alapján az AC-ellátás általában gyógyszeres kezelést jelentett, és kisebb szerepet játszott a sebészet és az intervenciós radiológia is. Az esetek 67%-ában sikeres konzervatív gyógyszeres kezelés, 20%-ban akut CCY, 13%-ban PTGBD történt. Ezek az arányok azonban megváltoztak a COVID-időszakban. A COVID-

korszakban a PTGBD aránya szignifikánsan magasabb volt (24%), a sikeres konzervatív kezelés szignifikánsan alacsonyabb arányt mutatott (47%), a műtéti arányban pedig nem történt jelentős változás (29%). Egy szisztematikus áttekintés hasonló eredményeket hozott; a tanulmány azonban arról számolt be, hogy míg a PTGBD aránya magasabb volt a COVID-korszakban, a konzervatív terápia aránya is magasabb volt, és a sebészeti kezelés aránya is csökkent. Bár adataink azt sugallják, hogy az arányok megváltoztak, a sebészeti kezelés aránya nem változott jelentősen, és a sebészeti eredményekben sem történt érdemi változás. A laparoszkópos cholecystectomiát biztonságosan alkalmaztuk a világvilágjárvány idején, amint azt számos kohortban is kimutatták.

A COVID-világvilágjárvány jelentős hatással volt a korábban észlelt esetek számára is. Számos osztályt bezártak vagy COVID-ellátóhelynek jelölték ki, ami azt eredményezte, hogy jelentős számú orvosnak kellett ellátnia a COVID-betegeket. Ami a sebészeti ellátást illeti, a nem sürgős beavatkozásokat, például az elektív cholecystectomiákat, a lezárási intézkedéseknek megfelelően azonnal felfüggesztették. Ezeket a körülményeket figyelembe véve nem meglepő, hogy a COVID-időszakban jelentősen megnőtt az AC-es betegek száma, mivel az epeköves betegeket csak akkor kezeltük, ha akut gyulladás is fennállt, és az elektív cholecystectomiákat felfüggesztettük. Egy ír tanulmány hasonló eredményekről számolt be az AC esetek számával kapcsolatban, és még azt is feltételezte, hogy ennek egyik lehetséges oka a "maradj otthon" elvől adódó túlzott zsíros ételfogyasztás volt.

2. A BETEGEK KORA

Az AC a felnőtt lakosság minden korcsoportját és mindkét nemet érintő betegség, de gyakoribb idősebb korban (>60-65 év) és a nőknél (kb. 55%). A szakirodalom azt mutatja, hogy az AC az egyik leggyakoribb akut sebészeti beavatkozást igénylő állapot a 65 év feletti betegeknél. Az idősebb életkor gyakran társbetegségekkel jár együtt, amelyek miatt a betegség kockázata magasabb, mint a fiatalabb, egészségesebb populációban. Eredményeink azt mutatják, hogy az akut CCY-k 64%-a 65 év alatti betegeknél fordult elő, a 65 év feletti betegeket jellemzően más terápiás útvonalra irányítottuk. Ahol azonban CCY-t végeztünk, ott kedvezőtlenebb műtéti eredményeket kaptunk. Adataink szerint a 65 év feletti betegeknél háromszor nagyobb volt a CR, mint a 65 év alattiaknál (30,67% vs. 9,72%, $p < 0,001$). Korábbi

tanulmányok szintén a magasabb életkort azonosították a konverzió rizikófaktoraként az AC miatt végzett korai LC-k során. Míg a mi vizsgálataink azt mutatják, hogy a CCY-k 64%-a 65 év alatti betegeknél történt, addig a PTGBD-k 72%-a 65 év feletti betegeknél. Ezen eredmények alapján a PTGBD-t többnyire idősebb, több társbetegséggel rendelkező betegeknél végeztünk, a CCY pedig inkább a fiatalabb betegeknél volt indikált. A PTGBD-t követő CCY-t vizsgálva, jellemzően fiatalabb betegeknél fordultak elő ($68,35 \pm 11,34$ év), míg azok, akik végül nem estek át CCY-n, így a PTGBD definitív terápiának bizonyult, jellemzően idősebb betegek voltak ($73,81 \pm 14,43$ év). Míg a 65 év alatti betegeknél a CSR 100%-os volt, addig a 65 év feletti betegeknek csak 83,62%-át kezeltük sikeresen PTGBD-vel.

A COVID-időszakban szembetűnő változást figyeltünk meg, mivel az ellátásban részesülő betegek átlagéletkora jelentősen alacsonyabb volt az előző időszakhoz képest. Fiatalabb betegek, akik az I. időszakban általában enyhe tünetekkel, még megelőző gyulladás nélkül estek át CCY-n, a pandémia idején AC miatt igényelték ellátást.

3. A BETEGEK ÁLTALÁNOS ÁLLAPOTA, TEHERBÍRÓ KÉPESSÉGE

A PS meghatározására leggyakrabban használt ASA- és CCI-pontszámok közül. Vizsgálatunkban mind a magasabb ASA pontszám, mind a magasabb CCI nagyobb kockázattal és rosszabb műtéti kimenetellel járt együtt. A magasabb ASA pontszámú betegeknél szignifikánsan alacsonyabb volt az LSR. A CR nőtt az ASA 1-től 3-ig történő emelkedésével, de az ASA 4-es performance státuszú betegeknek kissé alacsonyabb volt a CR. Ez annak tudható be, hogy az ASA 4-es betegeknél nagyobb százalékában végeztünk eleve nyitott műtétet az alacsonyabb kardiális terhelhetőség és a magasabb kockázat (a hasi insuffláció kedvezőtlen kardiopulmonális hatása) miatt. A fokozott kockázattal járó műtétek aránya csökkenthető a megfelelő betegszelekcióval és a „nehéz” esetekben konzervatív kezeléssel + PTGBD-vel. Nem meglepő módon a PTGBD-vel kezelt betegek 65,38%-a a CCI 4+ csoportba esett. Ebben a csoportban a klinikai sikeresség aránya is alacsonyabb volt (86,27%), szemben a CCI 0 csoport 100%-os CSR-ével. Hasonló eredményeket kaptunk a CSR tekintetében az ASA pontszám növekedésével (ASA 1: 100%, ASA 4: 86,96%).

4. ULTRAHANGOS MORFOLÓGIAI DIAGNÓZISOK

US mindig történik AC gyanúja esetén, és az esetek túlnyomó többségében, bár nem mindig, ephólyag-kövesség igazolódik. Vizsgálatainkban az ACC volt a leggyakoribb ultrahanggal megállapított morfológiai diagnózis. A halálzási arány a PC (4,08%) és az AAC (3,85%) csoportban volt a legmagasabb. A perforáció fokozott kockázatot jelent, és nehezebb műtéti szituációt, amit a magas CR (61,54%) és az alacsony LSR (29,41%) is bizonyít. Számos tanulmány javasolja a perkután cholecystostomiát AAC esetén. Ki kell emelnünk, hogy a PTGBD után közel 56%-os mortalitást figyeltünk meg a vizsgálatunkban szereplő AAC-s betegek körében. Az AAC-hoz társuló magas mortalitási arány valószínűleg annak tudható be, hogy az acalculus cholecystitis sok esetben a szepszisz állapot részjelensége, nem pedig oka, és sok esetben más háttérben álló kiváltó ok.

A COVID-járvány idején a betegek gyakran a több napos tünetek és a gyulladás előrehaladott stádiumának elérése után fordultak orvoshoz, illetve keresték fel a megfelelő egészségügyi szolgáltatókat. Ezt jól jelezte az ultrahangvizsgálatok alapján felállított morfológiai diagnózisok arányának jelentős változása. A COVID-időszakban az ephólyag-perforációk aránya jelentősen emelkedett a COVID előtti időszakhoz képest, ami egyértelműen a késői kezelésnek és az elektív ellátás hiányának tudható be.

5. AZ AKUT CHOLECYSTITIS SÚLYOSSÁGI BEOSZTÁSA

A súlyossági osztályozás a TG18 alapja és a terápiás irány kiválasztásának kiindulópontja. Logisztikus regressziós elemzésünk alapján a CCY-ban a CR legmeghatározóbb tényezője a súlyossági fokozat volt (OR:3,77; CI: 2,23-6,37). Az LSR-ben talált szignifikáns különbségek szintén a gyulladás súlyosságának a kimenetelre gyakorolt közvetlen hatását mutatják. A Grade I esetekben megfigyelt 91,12%-os LSR 38,46%-ra csökkent a Grade III esetekben. A CR magasabb volt a Grade II esetekben, mint a Grade III esetekben, ami valószínűleg a Grade III esetekben végzett eleve nyitott műtétek magasabb arányának tulajdonítható. A gyulladás súlyosságával a műtét várható nehézsége is nő. Bár az irányelvek és a publikációk PTGBD-t javasolnak idős vagy rossz állapotú betegeknél, valamint Grade II-III AC esetén, vizsgálatunkban a Grade III gyulladásban a PTGBD-t követően körülbelül 41%-os halálzási arányt figyeltünk meg. Logisztikus regresszió alapján a gyulladás súlyossága volt a legjelentősebb tényező a betegek túlélésében. Meg kell jegyezni, hogy

Sanaíha és munkatársai 358 624 betegből álló retrospektív kohorsz tanulmányában szignifikánsan alacsonyabb mortalitást találtak Grade III gyulladásban korai LC után, mint perkután cholecystostomia esetén. Ez még inkább kiemeli a PTGBD, valamint az akut vagy korai LC szerepét a Grade III AC komplex kezelésében.

6. A SEBÉSZI BEAVATKOZÁSOK IDŐZÍTÉSÉNEK ASPEKTUSAI

A CCY időzítése mindig is vitatott kérdés volt. A mai napig nincs egyértelmű, bizonyítékokon alapuló ajánlás sem az akut CCY, sem a PTGBD utáni elektíven tervezett CCY időzítésére vonatkozóan.

IDŐABLAK AZ AKUT CHOLECYSTECTOMIÁK ESETÉN

Intézetünkben AC esetén arra törekszünk, hogy az LC-t a lehető leghamarabb, 72 órán belül, de lehetőleg 48 órán belül elvégezzük. Vizsgálatunk során a 72 órán belül elvégzett műtétek műtéti eredményei jobbak voltak, mint a 72 órán túl végzeteké. A <72 órás csoportban alacsonyabb volt a halálozási arány (1,41% vs. 2,6%) és a CR (14,45% vs. 25,71%), valamint magasabb az LSR (81,69% vs. 67,53%; $p = 0,008$). Számos tanulmány próbálta meghatározni az ideális időablakot. Hadad és munkatársai (2007) vizsgálatában a CR arányosan nőtt a tünetek megjelenésétől a műtétig eltelt idővel, a két napon belül elvégzett műtétek esetében a CR 9,5% volt, az öt napon túl elvégzett műtétek esetében pedig >38%. Alore és munkatársai (2019) két napot javasoltak a műtét időzítésére, bár ajánlásuk a kórházba kerülés időpontját követő időszakra vonatkozott. Wiggins, és Altieri 2019-es és 2020-as publikációikban kedvezőbb eredményeket kaptak a CR, a BDI és a kórházi tartózkodás tekintetében a 72 órán belül operáltak esetében.

A PTGBD UTÁNI CHOLECYSTECTOMIÁK IDŐZÍTÉSE

A PTGBD után különböző időzítéssel (elektív vagy sürgősségi) végzett műtétek CR-jeiben vizsgálatunkban lényegében nem volt különbség (17,46% vs. 18,18%). Tanulmányunk egyértelműen kimutatta, hogy gyakrabban halasztjuk a CCY-t legalább 6 héttel az AC után, mint 3-6 hét között (61 vs. 8 eset). Bár a gyakorlatban inkább 6-8 héttel halasztjuk, adataink nem mutattak szignifikáns különbséget a CR vagy az LSR tekintetében. Az elektív LC során a CR átlagosan 4% körüli, az akut LC CR-je azonban

9-10% körüli volt. A PTGBD utáni elektív LC-k feltűnően magas CR-je azzal magyarázható, hogy ezeket a halasztott LC-műtéteket idősebb betegeken végeztük (68,35 ± 11,34 év), ahol az életkor mellett az epehólyagfal megvastagodása és a korábbi gyulladásból származó összenövéses tovább növelhetik a konverzió esélyét.

7. A KEZELÉSI MÓDOK SIKERESSÉGE

Az AC sebészi kezelése a CCY. Napjainkban a laparoszkópos CCY-t tekintjük az ellátás „arany standardjának”. Azt, hogy a műtét sikeresnek tekinthető-e, többek között az LSR és a CR alapján lehet megállapítani. Sok esetben a korai laparoszkópos műtét konverziót igényel. Egyes esetekben különböző okok miatt, mint például a beteg rossz általános állapota, súlyosabb gyulladás és korábbi műtétek, amelyek technikai nehézségeket okozhatnak az LC során, eleve nyitott műtétet végzünk. Vizsgálatainkban az akut CCY-k esetében a CR és az LSR 16,89% és 78,28% volt. Adataink alapján a CR-t leginkább befolyásoló tényezők a beteg életkora, az epehólyaggyulladás súlyossága és a korábbi felhási műtétek voltak. A korábbi műtétek mellett a kórelőzményben szereplő gyulladás és a korábbi PTGBD bonyolíthatja a műtéti helyzetet (összenövéses, vastagabb hegszövet), növelve a CR-t. Első pillantásra a PTGBD bevezetése klinikánkon javította a korai cholecystectomiák műtéti eredményeit az LSR és a CR tekintetében; ezeket az eredményeket azonban bizonyos szkepticizmussal kell kezelni. A drenázs 2010-es bevezetése után kevesebb nagy kockázatú akut cholecystectomiára volt szükség, ami a drenázs bevezetése előtti eredményekhez képest javulást eredményezett (PTGBD előtti és PTGBD időszak: CR, 34,15% vs. 15,11%; LSR, 56,25% vs. 80,82%), és a nagy kockázatú esetek többségénél drenázs történt. A PTGBD szempontjából a beavatkozás sikerét a TSR és a CSR segítségével is meghatározhatjuk. A drenázsok elemzése során a TSR és a CSR 97,53%-os, illetve a CSR 87,97%-os értéket mutatott, tehát az eljárás technikailag kivitelezhető és jó klinikai sikerességi arányt mutat.

A drenázs után három lehetséges forgatókönyv van: ha az AC előrehalad, akut CCY-ra lehet szükség, ha nem, akkor vagy késleltetett CCY-t vagy egyáltalán nem végzünk későbbi CCY-t. Adataink azt mutatják, hogy a PTGBD-s esetek csaknem felében nem történt későbbi CCY (46,94%).

A betegek egy másik részénél a drenázs a halasztott CCY előtti áthidaló terápiaként szolgál. Ha azonban a legjobb erőfeszítéseink ellenére a beteg állapota a drenázs után

romlik, és az AC előrehalad, akut CCY-ra lehet szükség. Vizsgálatunkban magas CR-t mutattunk ki a PTGBD után mind az elektív, mind a sürgős CCY esetében (17,46% vs. 18,18%). Sürgősségi CCY-t az esetek 10%-ában végeztünk. A fent említett esetben - vizsgálatunk alapján - rendkívül nehéz műtétekre lehet számítani az eleve nyitott cholecystectomiák (31,25%) és a CR (18,18%) magas arányával, valamint az össz mortalitás magas arányával (14,29%).

8. MORTALITÁS

A klinikai eredmények másik fontos mutatója a mortalitás. Adataink szerint az AC sebészi kezelése során a halálozási arány körülbelül 6-7%, ami összhangban van az irodalomban szereplő 0-10%-os adatokkal. Ami a PTGBD-ket illeti, a mi vizsgálatunkban a halálozási arány viszonylag magas, 11,72% volt, ami annak tudható be, hogy a drenaszt többnyire idős, rossz általános állapotú betegeknek végeztük. Ez a magas arány azonban teljes mértékben összhangban van az irodalmi adatokkal (15,4%) Winbladh és munkatársai összefoglaló tanulmányának megfelelően. Ha a halálozási adatokat kumulatív nézzük mind a CCY-k, mind a drainage-ok esetében, akkor elmondhatjuk, hogy a 6-7%-os halálozási arány az AC esetében körülbelül 4,5%-ra csökkenthető. Bár a COVID-járvány kapesán több AC-s beteg került az ellátásba, ez a magasabb esetszám nem változtatta meg jelentősen a halálozási adatokat.

Adataink azt mutatják, hogy a halálozási arány sokkal magasabb volt a PTGBD-k esetében a Grade III gyulladással járó, szeptikus állapotokhoz és AAC-hoz vezető betegeknek. Ezek az adatok rávilágítanak arra, hogy ilyen esetekben fontolóra kell venni az akut CCY elvégzését PTGBD helyett.

9. EPEÚTI SÉRÜLÉSEK

A BDI előfordulása a műtéti kimenetel és a siker nagyon fontos mérőszáma. Saját vizsgálatunkban mindössze két esetben fordult elő epeút-sérülés akut CCY során (0,43%). Két korábbi tanulmány hasonló eredményeket mutatott a BDI-k tekintetében (0,26-0,53%). Ha a CCY-t PTGBD után végezzük, a műtéti helyzet gyakran még nehezebb lehet, amint azt a BDI-arányok is mutatják. Vizsgálatunkban a PTGBD utáni CCY során a BDI-arány 1,17% volt, ami nagyjából háromszor magasabb, mint az akut

CCY-k esetében, de megegyezik az Altieri és munkatársai által 2019-ben közölt eredményekkel.

10. KÓRHÁZI TARTÓZKODÁS

Bár jelen vizsgálatainkban nem elemeztük mélyrehatóan a kórházi tartózkodást és a visszavételeket az AC-vel kapcsolatban, de néhány érdekes eredményt kaptunk. Adataink azt mutatják, hogy a COVID-járvány előtt az AC miatt kezelt betegeket átlagosan 8 napos kórházi tartózkodás után bocsátottuk el, és nem kerültek visszavételre. A COVID időszakában azonban a kórházi tartózkodás egy nappal lerövidült, és több kórházi visszavételre volt szükség. A COVID-járvány idején a minimális orvos-beteg kapcsolat bevezetése és a csökkentett kapacitás lehetett az oka annak, hogy a COVID-időszakban a betegek egy nappal korábban kerültek haza. A váratlan újbóli visszavételek magas arányát a COVID-időszakban az egy nappal rövidebb kórházi tartózkodás mellett a magasabb epehólyag-perforáció arány is okozhatta.

VI. KÖVETKEZTETÉSEK

Vizsgálataink bebizonyították, hogy az akut cholecystitis kezelését, bár a TG18 alapján történik, mindig személyre szabottan, számos tényezőt figyelembe véve kell végezni. A műtéti eredményesség szempontjából egyértelműen ajánlott, hogy az akut cholecystectomiát a tünetek megjelenésétől számított 72 órán belül végezzük el. A CR-t leginkább az epehólyaggyulladás súlyossága, a beteg performance statusa és a korábbi felhasi műtétek befolyásolják. A PTGBD szerepe az AC ellátásában egyre inkább előtérbe kerül. Idős, komorbid betegeknél vagy előrehaladott gyulladás esetén mind áthidaló, mind definitív beavatkozásként alkalmazható, bár ilyen esetekben magasabb mortalitással kell számolni. A PTGBD-t követő cholecystectomiáknál, előrehaladott gyulladásban vagy komorbid idős betegeknél mindig nehezebb műtetre kell számítani, ezért ajánlott, hogy a beteget magasabb szintű személyzettel és felszereléssel rendelkező központban kezeljék. A COVID-járvány során bekövetkezett változások rávilágítottak arra, hogy ha az elektív cholecystectomiákat bármilyen okból felfüggesztik, akkor számolni kell az AC nagyobb gyakoriságával, a sikertelen

konzervatív kezelés és az epehólyagperforáció magasabb arányával, valamint a gyakoribb kórházi visszavételekkel.

VII. A TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÓJA

- Jobb klinikai eredmények (CR, LSR, mortalitás) várhatók a tünetek megjelenésétől számított 72 órán belül elvégzett akut CCY esetében.
- A PTGBD bevezetése és alkalmazása körülbelül 2%-kal csökkentheti a halálozást. A Grade III gyulladásban és az AAC-ben észlelt magasabb halálozási arányok alapján megfontolandó a PTGBD helyett a korai CCY.
- Az elektív cholecystectomiák felfüggesztésével - ahogy a COVID-járvány is rávilágított - számolnunk kell az AC nagyobb gyakoriságával, az epehólyag-perforációk nagyobb arányával és a sikertelen konzervatív kezelés nagyobb arányával.

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindenkinek, aki segített a tudományos munkámban és a szakdolgozat elkészítésében! Mindenekelőtt a Sebészeti Klinika vezetőjének, Lázár György professzor úrnak, aki a kezdetektől fogva folyamatosan támogatott és segített munkámban és tudományos tevékenységemben. Nem kevésbé tartozom hálával témavezetőmnek, Dr. Ábrahám Szabolcsnak, aki bevezetett a tudományos munka rejtelmeibe, sokat segített a cikkek és a szakdolgozat megírásában, valamint mindig motivált és támogatott, amikor szükségem volt rá.

Szeretnék köszönetet mondani a Sebészeti Klinika minden munkatársának, akik így vagy úgy, de segítettek munkámat.

Köszönöm a társszerzőimnek a munkájukat, ami lehetővé tette, hogy magas színvonalú folyóiratokban publikálhassunk, Prof. Dr. Petri András, Dr. Paszt Attila, Dr. Simonka Zolt, Dr. Otlakán Aurél, Dr. András László, Dr. Tajti János jr., Dr. Váczi Dániel, Dr. Terhes Emil, Dr. Négyessy András, Dr. Libor László, Dr. Pieler József, Dr. Kovács Gabriella, Dr. Morvay Zita, Dr. Nagy András, Prof. Dr. Szepes Zoltán, Dr. Illés Dóra, Dr. Ivány Emese, Dr. Tajti Máté, Zain Karamya, Czakó Bálint! Külön köszönet Czakó László professzor úrnak, aki sokat segített a COVID-dal kapcsolatos cikk megírásában és sikeres publikálásában!

Köszönet Dr. Benkő Ria és Dr. Matuz Mária gyógyszerész kollégáknak a cikkek alapjainak összerakásában és az adatok statisztikai elemzésében nyújtott nagy segítségükért!

Köszönet Dr. Csarnai Tamásnak a cikkek fordításában, valamint a cikkek és a dolgozat nyelvi lektorálásában nyújtott segítségéért!

Köszönet Kovács Ágnesnek, a Sebészeti Klinika könyvtárosának a cikkek szerkesztésében és feltöltésében nyújtott segítségéért!

És végül, de nem utolsó sorban, köszönöm a családomnak a biztatást, a végtelen türelmet, megértést és támogatást, ami segített túljutni a holtponatokon és eljutni ideig!