

Ph.D. értekezés

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola

**Az oxidatív stressz és az artériás vérellátás
szerepe a transzplantált máj-graft működésében**

Dr. Kóbori László

Prof. Dr. Fehér János témavezető

Budapest, 2003

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

2./1.

Szigorlati bizottság

Elnök Prof. Dr. Somogyi János

Prof. Dr. Köteles György

Prof. Dr. Regoly-Mérei János

Prof. Dr. Szalay Ferenc

Opponensek

Prof. Dr. Köteles György

Prof. Dr. Nemes Attila

Tartalom

	oldalszám
1. Bevezetés	4.
2. Irodalmi háttér	9.
2.1 <i>A májtranszplantáció rövid története, a mai lehetőségek</i>	9.
2.2 <i>Az oxidatív stressz, a szabadgyök kutatás története, általános fogalmak</i>	11.
2.2.1 <i>Az oxidatív stressz és a májtranszplantáció</i>	13.
2.2.2 <i>A szabadgyökök szerepe a májtranszplantációt követő szövodményekben</i>	17.
2.2.3 <i>A májtranszplantáció során felszabaduló mediátorok</i>	19.
2.2.4 <i>Szabadgyök-reakciókban résztvevő enzimek</i>	24.
2.2.5 <i>A REDOX elmélet</i>	27.
2.3 <i>A transzplantált máj-graft artériás vérellátása</i>	28.
2.3.1 <i>A máj-graft funkcionális anatómiája, az artériás anasztomózis</i>	30.
2.3.2 <i>Az „ ideális” artériás érgraft májtranszplantációban</i>	35.
2.4 <i>A máj artériás vérellátása portális hipertenzióban, a lépartéria aneurysmák</i>	41.
3. Célkitűzés	44.
4. Módszerek és anyagok	46.
4.1 <i>Beteganyag</i>	46.
4.1.1 <i>Az MPO mérésének betegcsoportja</i>	46.
4.1.2 <i>A lépartéria aneurysmák vizsgálatának betegcsoportja</i>	47.
4.2 <i>Módszerek</i>	47.

<i>4.2.1 Az MPO vizsgálat módszerei</i>	47.
<i>4.2.2 A lépartéria aneurysma vizsgálat módszerei</i>	48.
<i>4.3 Az érgraft kísérlet-sorozat módszertana</i>	49.
<i>4.3.1 Az első érgraft kísérlet módszertana (1 hónap)</i>	49.
<i>4.3.2 A második érgraft kísérlet módszertana (6-12 hónap)</i>	51.
5. Eredmények	53.
<i>5.1.1 A mieloperoxidáz-enzim vizsgálat eredményei</i>	53.
<i>5.1.2 A mieloperoxidáz mérések eredményeinek elemzése</i>	57.
<i>5.2.1 A lépartéria aneurysma vizsgálat eredményei</i>	62.
<i>5.2.2 A lépartéria aneurysma vizsgálat eredményeinek elemzése</i>	66.
<i>5.3.1 Az első érgraft kísérlet eredményei</i>	69.
<i>5.3.2 Az első érgraft kísérlet eredményeinek elemzése</i>	69.
<i>5.3.3 A második érgraft kísérlet eredményei</i>	71.
<i>5.3.4 A második érgraft kísérlet eredményeinek elemzése</i>	73.
6. Megbeszélés	76.
7. Rövidítések	81.
8. Köszönetnyilvánítás	83.
9. Irodalomjegyzék	85.
10. Közlemények	107.
11. Összefoglaló – Summary	114-115.

1. Bevezetés

A világon évente több százezer, Magyarországon több mint 7000 beteg hal meg májelégtelenség miatt^[1]. Az akut esetek száma is ezekben számolható. A halálra ítélt betegek nagy része krónikus, irreverzibilis májkárosodásban szenved, de az esetek kb.15 %- bán akut történésről van szó, amelynek mortalitása 80% feletti^[2]. Az akut és krónikus májelégtelenség egyetlen radikális és hosszú távú túlélést biztosító gyógymódja a transzplantáció. A különböző konzervatív kezelési módszerek széles skálája csak átmeneti megoldást („bridging”) jelentenek. Szerencsére a májtranszplantáció (MTX) utáni mai eredmények jónak bizonyulnak és a Kaplan-Meier görbe alapján az átlagos 3 éves túlélés 65-80 % feletti^[3]. Az indikációs terület egyre szélesebb, de leggyakoribbak a vírus és alkohol okozta cirrhosisok és a különböző cholestaticus májbetegségek. Gyerekeknél a fejlődési rendellenességek és a metabolikus májbetegségek dominálnak az indikációs körben.

A hazai májtranszplantációs program során eddig több mint 150 MTX történt és a hazai túlélés is 67% körüli, indikációtól függetlenül. A prognózist az alapbetegség mellett a beteg általános állapota és a perioperatív történések nagyban befolyásolják.

Azonban, a ma már hazánkban is rutin beavatkozásnak számító MTX eredményeit számos olyan tényező is befolyásolja melyek tőlünk függetlenek. Az eredményesség az alapbetegség és a műtéti technikán túl a szervezetben lejátszódó immunológiai és szabadgyökös folyamatoktól is függ. A korai és késői graft működést a prezervációs és reperfüziós ártalmakon túl a graft vérellátása is befolyásolja^[4]. A legtöbb nehézséget technikailag a jó artériás vérellátás biztosítása jelenti. A máj-graft artériás keringési elégtelensége súlyos hypoxiát eredményez, és ezáltal fokozza az eleve magas szintű oxidatív stressz állapotot. A hypoxia a szöveti necrosis mellett minden esetben érfalat is károsító szabadgyök felszabadulással jár^[5]. A tényezők együttesen akut vagy krónikus graft károsodáshoz vezetnek, és a betegek általában csak retranszplantációval menthetők meg.

Tehát a jó eredmények elérése céljából törekedni kell minden olyan tényező kiküszöbölésére, amelyek rontják az igen rossz állapotú betegek túlélési esélyeit. Az egyik ilyen tényező az „ideális” artériás vérellátás hiánya. Az MTX utáni artériás

trombózis a leggyakoribb technikai szövődmény. Gyakorisága 10 % feletti és gyerek recipienseknél gyakoribb^[6, 12].

Az artéria hepatica thrombosis rizikófaktoraik közül megemlíthető az artériák kis átmérete, az anatómiai variációk széles köre és a donor artériás conduitok alkalmazása. A kifejezett portális hipertenzióban gyakran előfordul, hogy az artéria hepatica communis vékony, és az artériás nyomás gyengébb az átlagnál. A jelentősen fejlett artéria lienalis „ellopja” a vért a hyperkinetikus lépkeringés miatt. Ezen esetekben a lépartéria aneurysmák is gyakoribbak (13%), és esetleges transzplantáció utáni rupturájuk fatális kimenetelű^[7]. A vena cava és a vena portae szövődményei ritkábbak, 2% körüliek^[8]. Az MTX technikák fejlődésével az artériás vérellátási nehézségek variációja csak fokozódott és egyre nagyobb szükség van újabb alternatívák, újabb artériás pótlásra alkalmas lehetőségek kidolgozására. A split és élődonor májátültetés a technikai kihívásokat csak növelte, de az eredmények ennek ellenére jók, és a szerény donorszám egyetlen megoldását jelenthetik^[9]. Azonban az „ideális” artériás vérellátás biztosítására törekedni kell minden graft esetén. A transzplantációt követő időszakban az immunológiai folyamatok uralják a kórképet, és a rejekció mellett a fertőzéses szövődmények (bakteriális, vírus és gombafertőzések) is megjelenhetnek. A graft működést befolyásoló tényezők közül a kontrollálatlan szabadgyök-láncreakcióknak minden sejtre kiterjedő káros hatása van. A hypoxia, necrosis, a permeabilitási zavarok, hormonhatások és az immunrendszer aktiválódása több szálon elindíthatja a patológias folyamatokat. A szabadgyök reakciók közömbösítése bonyolult folyamat az immunszuppresszió miatt. Az oxidatív stressz állapotot a reperfüziós károsodás mellett tovább ronthatja egy artériás keringési elégtelenség okozta állandó hypoxia és nekrosis. A szabadgyökök mennyiségét közvetlenül nehéz mérni, mivel a másodperc tört része alatt átalakulnak. A mérésüket közvetve végezhetjük el a védekező antioxidáns rendszer monitorizálásával. Az ismert mediátorok és enzimek közül az antioxidáns rendszer egyik fő alkotója a neutrophil granulocytákból felszabaduló mieloperoxidáz enzim (MPO). Az MPO a szabadgyök reakciók katalizátora és számos molekuláris kóreltani folyamatban is részt vesz. A folyamatok a graft és az erek morfológiai változását is befolyásolják. Az igen magas rizikójú MTX betegek követése szempontjából fontos információkhoz juthatunk az oxidatív stressz állapot ismeretével.

Dolgozatom célja az volt, hogy a hazai májtranszplantált betegeken megvizsgáljam az oxidatív stressz fokának változását az MPO mérésének segítségével, különös figyelemmel a szövodményekre és az eredményekre. Feldolgoztam az artériás vérellátással várható nehézségeket, és kísérletes körülmények között megvizsgáltam egy esetleges új artériás ér-graft alkalmazhatóságát. Következtetésként pedig összegeztem azokat a teendőket, melyek betartásával jobb prognózis érhető el.

A téma indoklása

A májtranszplantált betegek jó életminőségét a megfelelő máj-graft működés biztosítja. A korai és késői graft működés számos tényezőtől függ, de a prezervációs és reperfüziós ártalmak mellett az artériás vérellátásnak fontos szerep jut. A transzplantációt követő immunológiai folyamatok és az oxidatív stressz fokozódása szintén befolyásolja az eredményeket és a prognózist. A MTX pre- és posztoperatív szakaszában fokozódó szabadgyök reakciók és ezek patológiás hatása még nem teljesen ismert, de a reperfüziót követő szabadgyök folyamatok igen káros hatásúak^[4, 10].

Az irodalmi adatok és a kutatások eredményei egyértelműen igazolják, hogy az allotranszplantátumok hatására beinduló gyulladáshoz és immunológiai reakciókhoz a szabadgyököknek is igen fontos szerep jut. A prognózis szempontjából kulcsfontosságú lehet a szabadgyök-reakciók intenzitásának ismerete.

Feltétlenül hasznos lenne mind a klinikus, mind a beteg számára, ha már a transzplantáció előtti szabadgyök-státuszt ismernék. Természetesen a legnagyobb rizikó maga a transzplantáció és a reperfüziót követő oxidatív stresszállapot. Ennek korai és késői szövődései vannak, melyeket szintén jó lenne megelőzni vagy elkerülni. Az a feltevelés, hogy az MTX utáni szövődések patomechanizmusában a szabadgyök-reakciók fontos szerepet töltenek be, felvetette annak lehetőségét, hogy a műtét előtt és után termelődő szabadgyökök, citokinek és egyéb metabolitok paramétereinek mennyiségi és időbeni változása prognosztikai értékkel is rendelkezik. Ez az információ alapvető klinikai döntések irányát határozhatná meg. Egy elégtelen graft működés, egy hypoxiával és nekrozissal járó artéria hepatica trombózis korai felismerése létfontosságú lehet. Az idejében elvégzett retranszplantáció sikeres lehet. Tehát, az oxidatív stressz monitorizálása sokat segíthet a klinikus döntésében az egyéb ismert diagnosztikai és laboratóriumi vizsgálattal együtt.

A neutrophil granulocytákból felszabaduló MPO enzim mérésével nemcsak a szabadgyökök státuszáról, hanem a máj-graft molekuláris kóreltani folyamatairól is információt kaphatunk.

Az elégtelen artériás vérellátás akut vagy krónikus graft károsodással jár és a betegek nagy része csak retranszplantációval menthető meg. A keringési elégtelenség utáni hypoxia és a nekrozis még tovább fokozza az oxidatív stressz állapotot. Az MTX

utáni artéria hepatica trombózis gyakorisága 10% feletti és gyerek recipienseknél gyakoribb^[11, 12]. Az artériás trombózis ismert rizikófaktorai mellett számos olyan tényező is létezik, melyeket érdemes megvizsgálni a jobb eredmények érdekében.

Egy „ideális” artériás vérellátás biztosan javítaná az eredményeket. Ezért klinikai és kísérletes körülmények között vizsgáltuk a rizikótényezőket és a technikai alternatívákat.

Az oxidatív stressz és az artériás vérellátás máj-graft működést befolyásoló szerepe igen lényeges a betegek túlélése szempontjából.

2. Irodalmi háttér

2.1 A májtranszplantáció rövid története, a mai lehetőségek

A szervátültetés már „rég” gyakorlat, hasonló módon fejlődött, mint az orvoslás egyéb területei csak hosszú időkiesés után virágzott fel. Az immunszuppresszió és a technikai módszertan fejlődésével már több szerv átültetése is rutin beavatkozásnak számít. A különböző szervek (szív, tüdő, máj, vese, hasnyálmirigy) esetén a várólisták egyre hosszabbak, lassan a betegek nagy része nem is jut idejében megfelelő szervhez.

Tehát az ötlet nem új, már Krisztus előtt 500 évvel mítoszok és legendák keringtek a „szerv-cseréről”. A kínai orvoslás idők előtti irataiból kiderült, hogy Pien Ch iao, kínai orvos két beteg szívét kicserélte a szellemi egyensúly biztosítása érdekében, természetesen „jó” eredménnyel^[13]. A magyar királyi koronát is ékesítő Kozma és Dámian alakja szintén megjárta a világot és közismert a végtagátültetés terén. Az átültetésre egy alsó végtagi daganat miatt volt szükség, és donorként egy elesett mór lábszárát használták fel^[14]. Természetesen a bőr és szövet átültetést az indiai orvosok is lázasan gyakorolták, és már a 18. században tudományos közlemények jelentek meg.

Az első valódi tudományos eredmények azonban a szegedi Ulmann Imre nevéhez fűződnek, aki Bécsben (1902) sikeres veseátültetést végzett kutyán^[15]. Carrel és Guthrie együtt dolgoztak a transzplantációs érvarrat technikák kidolgozásán és gyakorlati alkalmazásán^[16]. Guthrie a szervprezervációban is sikereket ért el. Az Alexis Carrel által kidolgozott hárompontos érvarrat forradalmasította az érsebészetet és a transzplantációt. Ezért a munkáért 1912-ben Nobel díjat is kapott. Az első humán izület átültetést Erich Lexer végezte el 1908-ban, majd Ernst Unger Berlinben majomvesét ültetett át egy kislánynak. A kis és sikertelen lépések azonban rohamos fejlődést hoztak. Még 1909-ben Jaboulay további kísérletes veseátültetéseket végzett. Az első humán veseátültetést Voronoy végezte el Kievvben, 1936-ban. Ez sajnos sikertelen volt, a vese nem működött. A további fejlődést az immunológiában történt felfedezések tették lehetővé. Az 50-es években Küss, Hamburger Párizsban és Hume Bostonban kidolgozták a veseátültetés klinikai alapjait. Ezt követően, 1954 decemberében,

Bostonban, Murray és Merrill sikeres veseátültetést végzett ikertestvérek között. Ezek után a transzplantációs immunológia még tovább fejlődött, és a humán transzplantációs láz valóban megkezdődött. Starzl elvégezte 1963-ban Denverben az első orthotopikus májátültetést. Az első magyar májátültetést Széchenyi végezte 1978-ban Budapesten. Azonos évben Hardy, Richmondban tüdőátültetést végzett. Az első sikeres szívátültetés Barnard nevéhez kapcsolódik, aki 1967-ben, Fokvárosban világszenzációt mutatott be. Az immunosuppresszió fegyvertára is bővült, az azathioprin és szteroid mellett 1981-ben bevezették a cyclosporint. Ez szintén nagy lépésnek számított a további fejlődés és klinikai eredmények terén. A 80-as években, sorban publikálták a sikeres szív-tüdő (Colley, Reitz), az egy- és kétoldali tüdő (Cooper) majd pedig a vékonybél átültetést is (Starzl). Az első kombinált szervátültetés Grant nevéhez fűződik, aki Londonban, 1988-ban máj-vékonybélátültetést végzett^[17]. A szervátültetés lehetőségei ezek után már lassan nem ismert határokat. A kombinált, több-szerv átültetése (Cluster) is világszerte elterjedt. A hazai májtranszplantációs program elindítása Perner munkacsoportjának érdeme, és valójában 1995-ben indult el a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján.

A szervátültetés rutinná vált, a legnagyobb nehézséget manapság a szervhiány okozza. Ez a máj esetében a legégetőbb probléma, amelynek megoldására sok lehetőség nincs. A májbetegek élete a különböző konzervatív módszerekkel nem menthető meg, mert egy irreverzibilis cirrhotikus beteg egyetlen túlélési esélye az átültetés. A várólistán sok beteg van Magyarországon is. Átlagosan 35 beteg várakozik a listán vércsoportok és testméret szerint elosztva. A szervhiánnyal kapcsolatos a gyermek-májátültetés problematikája is. Kevés a méretben megfelelő donor-máj ezért olyan alternatívák szükségesek, melyek segítségével a műtétet időben el lehet végezni. Ez azért is fontos, mert a gyerekeknél a májbetegség mellett a fejlődésbeli elmaradás is veszélyes a jövőjükre nézve.

Szerencsére elmondható, hogy a klasszikus májátültetés mellett olyan új technikák is napirenden vannak, amelyekkel megoldás születhet.

A máj anatómiai sajátosságai lehetővé teszik a szegment májátültetést. Ezért alakult ki a „split” és az élődonor májprogram. A split program lényege az, hogy a cadaver májat megfelezzük. A nagyobb jobb oldal (szegmentek) egy felnőtt, a kisebb baloldal vagy a bal laterális szegmentek egy gyermek májátültetéséhez elégségesek. Az

első split átültetést Pichlmayer végezte el Hannoverben, 1988-ban^[18]. Azóta számos tengerentúli és európai központ rutinszerű beavatkozásként alkalmazza.

A fejlődés itt nem állt meg, Strong 1989-ben Brisbaneben elvégezte az első sikeres élődonoros májátültetést. Ez újabb forradalmat indított el. Élődonoros májátültetés esetén egy egészséges donor májának jobb vagy bal oldali szegmentjeit távolítják el és tervezetten ültetik át gyerekekbe vagy felnőttekbe. A donor szövodmények ma már minimálisak, az eredmények kiválóak. Tanaka már 1993-ban sikeres élődonoros májátültetési programot vezetett és ma már ez a módszer világszerte elterjedt^[19]. Európában a Rogiers nevéhez fűződik a legaktívabb élődonoros program. Az általa vezetett munkacsoport Hamburgban évente több mint 100 májátültetést végez, ennek kb. 30 %-a élődonoros átültetés^[20].

Heaton monoszegment átültetésről is beszámolt Londonban, 1999-ben. A 3-as máj-szegment sikeres átültetését végezték el egy csecsemőben^[21].

A xenotranszplantáció és a sejttültetés nagy lépésekben fejlődik, de máj esetén még igen hosszú időre lehet szükség a humán alkalmazáshoz^[22]. Hasonló a helyzet a májsejt-tenyésztés átültetésével és a máj-dialízáló rendszerekkel is. Ezekkel már igen jó eredményeket érnek el, de csak bridge-ként szerepelhetnek az átültetésig^[23].

Összefoglalva elmondhatom, hogy a májátültetés a hosszú történelmi fejlődés után meghozta a várt reményeket. A lehetőségek még nem merültek ki. Jóllehet nehéz és izgalmas szakmáról van szó, de az új eredmények jónak mondhatóak, és a betegek egészségként kerülhetnek vissza a társadalomba.

A mai átlagos 3 éves Kaplan-Meier túlélés 65-80 % feletti^[24].

2.2 Az oxidatív stressz, a szabadgyök kutatás története, általános fogalmak

A fizikusok és a kémikusok régen tudták, hogy *in vitro* folyamatokban keletkeznek szabadgyökök, de nehéz volt elképzelni, hogy az élő szervezetben milyen folyamatok zajlanak le. A szabadgyökök olyan molekulák, amelyek lekötetlen (párnélküli) egy vagy több elektront tartalmaznak. Természetesen ezért nagyon instabilak, reaktívak. Igen rövid életűek, a másodperc törtrésze alatt elbomlanak, tovább alakulnak. Amikor másik molekulával reagálnak, ők maguk stabilizálódnak, miközben az ütközés során egy új, reaktív szabadgyök keletkezik. Egy láncreakció indul, amely

egy oxidatív stressz állapotot hoz létre az egész szervezetre nézve. Ez a folyamat nehezen állítható le, „letörik”, ha két szabadgyök reagál egymással. A szabadgyökök vizsgálata, kimutatása nem egyszerű, hatásukat más típusú reaktív oxigén intermedierként (ROI) fejtik ki. Reakciókészségük nagyon nagy, ezért a biokémiai vizsgálatok kivitelezése is nehézkes.

Az *in vivo* szabadgyök-reakciók kutatása a szuperoxid dizmutáz (SOD) felfedezésével és természetének, funkciójának tisztázásával kezdődött^[25]. Jelentős eredmény volt az is, amikor leírták a xenobiotikumok szabadgyök-származékokká alakíthatóságát, illetve azok „gyöktelenítési” folyamatát.

Az első szabadgyök-reakcióval kapcsolatos tudományos közlemények Magyarországon

Szent-Györgyi és Hevesi kezdeményezésére (1912), már a 70-es években megjelentek. A kutatások fellendültek a biológiai szerep megismerése céljából. Ahhoz, hogy a fiziológiás szabadgyök-reakciók elfoglalják végleges helyüket az orvostudományban, még hosszú évek kutatásaira van szükség^[26].

A magasabb rendű földi élet létrejötte a nap energiájának köszönhető. Az éltető oxigén és a fény energiája adott esetben toxikus is lehet. A Föld felszínére érkező fény 4%-a az elektromágneses sugárzás, a nagy energiájú ultraviola tartományba tartozik, amely elegendő energia a biomolekulák, a kovalens kötések felszakítására. A molekulák szerkezetének megváltozása a szervezet biokémiai folyamataiban zavarokat okoz, számos élettani folyamat irányát megváltoztatja, az élőlény megbetegedését, sőt pusztulását eredményezi^[27]. Az élő szervezet legfőbb védekezési mechanizmusa az oxidációval szemben elsődlegesen az alacsony oxigén tenzió (29 Hgmm) biztosítása^[25, 28].

Mind a növényi, mind az állati szervezet hatékony antioxidáns védelmi rendszert épített ki. Ez az antioxidáns rendszer enzimes és nem enzimes elemekből áll, melyek egy része csak a növényekben szintetizálódik (flavonoidok, vitaminok). Ezeket csak táplálékkal tudjuk felvenni. Vannak azonban olyan vegyületek, amelyeket mi is elő tudunk állítani (glukóz, húgysav), ezek szintén a védelmi rendszer részei. Nemcsak a szervetlen környezetben, hanem az élő szervezetben is képződnek kompenzálatlan elektronspinu vegyület-töredékek, az úgynevezett szabadgyökök. Ezeknek a homeosztázis fenntartásában fontos szerepük van. Az emlősök főbb fiziológiás szabad-

gyök termelő folyamatai közül, az exo/endotoxinok elleni védekezésben szerepet játszó phagocyták „respiratory burst” funkciója, a peroxisomákban képződő hidrogén-peroxid autooxidációja, a mitokondriális oxidatív metabolizmus említendő meg^[29, 30].

A szervezet normális működésének zavara esetén a szabadgyökök felszaporodnak, mert a reakciók kiszabadulnak a kontroll alól. Patológias folyamatok indulnak el. Hatásuk következménye makroszkóposan is látható. A biológiai rendszerekben a lipid-peroxidáció a telítetlen zsírsavtartalmú lipidekben gazdag membrán struktúrák (mikroszóma, lizoszóma, mitokondriumok, plazmamembrán) károsodásához vezet.

A primér szabadgyök-reakció, a lipid-peroxidáció új láncreakciót indít el, amelyet katalizálnak a xenobiotikumok átalakulása során keletkező újabb gyökök, a természetes radioaktív sugárzás, a fény, a hőszugárzás és az átmeneti fémek elektrontranszportja. A másodlagos szabadgyök-reakcióban olyan reaktív közti és végtermékek (aldehid, keton) keletkeznek, amelyek további láncreakciókat iniciálnak. Attól függően, hogy mennyi és milyen típusú gyökök keletkeznek, apoptózis vagy nekrosis alakul ki. Ez az oxidatív stressz irreverzibilis, káros végeredménye a sejtekre nézve. Szerencsés esetben a sejt ugyan elhal (programozott sejthalál), de nem indít be egyéb károsító folyamatot. Az apoptotikus sejtből semmi nem kerül ki az intercelluláris térbe, a macrophágok fagocitálják a sejteket. Azonban, amikor a szabadgyök-reakciók intenzívek, a membránon lyukak keletkeznek és a sejttartalom kikerül a sejtől, újabb láncreakciók indulhatnak meg^[31].

2.2.1 Az oxidatív stressz és a májtranszplantáció

A MTX minden esetben igen súlyos állapotú betegeken történik. A betegek egy része hosszú, krónikus betegség vagy fulmináns, igen súlyos májelégtelenség után kerülnek műtetre. A betegeknél a máj mellett a többi szerv (vese, szív, tüdő) is érintett és csak egy sérült antioxidáns rendszer „működik”. Nem szabad elfelejteni a gyenge immunrendszert sem, amely már műtét előtt jelen van és immunszuppresszió követi műtét után. Tehát, egy igen összetett állapotról van szó, melyhez egy jó graft működésre is szükség van. Ezen kóreltani folyamatok mindegyikében fontos szerep jut a szabadgyök-reakciók fékezésének. A transzplantáció és az oxidatív stressz nem

választható el egymástól, ezért igen körültekintően figyelembe kell venni minden rendelkezésre álló irodalmi eredményt.

A donor máj működőképességét többek között a prezervációt és a reperfúziót követő szabadgyök-antioxidáns státusz is befolyásolja^[32].

A krónikus és akut májelégtelenségben szenvedő betegeknél toxinok és reaktív molekulák felszaporodását figyelték meg^[33]. A recipensekben képződő toxinok megzavarhatják a sejten belüli normális elektrontranszportot. A betegeken kialakuló anaemia több tényezőre vezethető vissza és sajnos befolyásolja az eredményeket is. A májbetegségekben szenvedő betegek vesekárosodásával is magyarázható az eritropoetin deficiencia. A vörösvértestek megrövidült élettartama a plazmafaktorok hatásával és az extrém portális hipertenzióval egyaránt magyarázható. Az egyik ilyen plazmafaktor a malondialdehid (MDA), amely beépül a vörösvértestek plazmamembránjába megváltoztatva a kation-permeabilitást, csökkentve ezáltal a membrán stabilitását^[34]. A „sérült” vörösvértestekben csökkent SOD aktivitást és glutation redukta (GSH) tartalmat mértek^[35].

A máj az egyik legjobb antioxidáns kapacitású szerv. Fő szerepe a toxikus anyagok, a xenobiotikumok konvertálása, vízzoldhatóvá alakítása. A reakciók során intermediér oxigén vegyületek (ROI) szabadulnak fel. Egészséges májban szoros kontroll alatt folynak ezek a reakciók, a szabadgyökök gyors közömbösítése nem okoz irreverzibilis károsodásokat. A máj antioxidáns tevékenységének köszönhetően nincs láncreakció, amely sejtkárosodást is okozna.

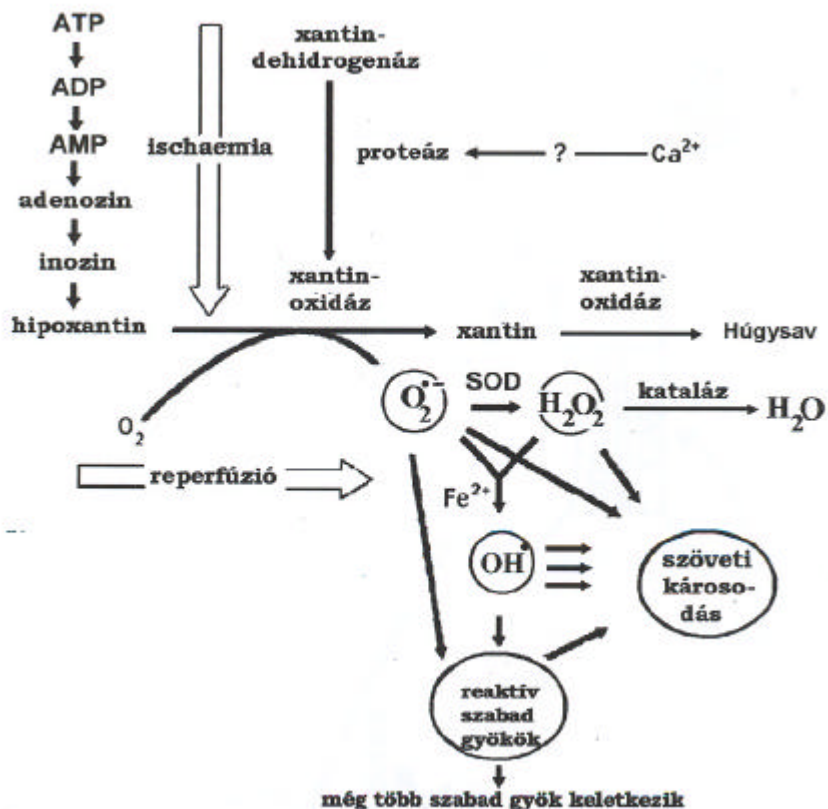
A májbetegesknél más a helyzet, az egyensúly felbomlik. Az intermediér vegyületek (ROI) felszaporodnak, a keringésbe jutva újabb reaktív folyamatokat indíthatnak el^[36]. A transzplantációt megelőzően a donor máj szabadgyök-antioxidáns homeosztázisa redox állapotban van.

Az MTX alatt a legnagyobb stresszt maga a műtét jelenti. A műtéti trauma igen nagy és ehhez társulnak még a prezervációs és reperfúziós-ischémiás hatások. A szabadgyökök keletkezése a műtét során a reperfúzió után megfigyelhető és fokozott oxidatív stressz állapot lép fel^[37].

Feltételezhető, hogy a reperfúziót követően felszabaduló szabad gyököknek szerepe van a korai és késői graft működésben egyaránt (1. ÁBRA). Tehát, már reperfúzió előtt érdemes a máj-graftot antioxidáns hatású oldattal átmosni.

Granger és mtsai már 1982-ben leírták a szabadgyökök okozta a reperfúziós károsodást^[37, 38].

1. ábra: reperfúziós károsodás



A reperfúziós károsodás nemcsak egyszerűen a szabadgyökök által létre hozott sérülés, sok más egymást serkentő, veszélyes folyamat együttese^[39]. Itt emelném ki a neutrophil adhéziót is, a mediátorok képződése mellett. A neutrophil granulocyták inváziója egyértelmű és a belőlük felszabaduló myeloperoxidáz enzimnek (MPO) fontos szerep jut a szabadgyök-reakciókban^[40].

A reperfúziós károsodást az ischémia és az oxigén tenzió átmeneti csökkenése indítja el. Az ATP-ből több lépésen keresztül inozin, majd hipoxantin keletkezik. A xantin oxidáz aktiválódik, a hipoxantinból xantin és húgysav termelődik, de közben az oxigénből szuperoxid anion (O₂⁻) jön létre. Továbbá a SOD kataláz és a vas ionok jelenlétében hidrogén-peroxid (H₂O₂) illetve hidroxil (OH) gyök keletkezik, melyek károsítják a sejteket, szöveteket^[41].

Feltételezés szerint ennek a folyamatnak a végtermékei fokozzák a már említett neutrophil adhézió által beindított sejt-károsító mechanizmust^[42]. Ez a folyamat a

mikroerekben zajlik és a reticulo-endothelialis rendszer (RES) aktivációja révén játszódik le^[43].

A szuperoxid anion által aktivált mikroerekbe került neutrophil sejtek adhéziója a felületi adhéziós molekulák-integrin jelenlétével magyarázható. Ez a kötődés további triggerként szerepel, és vazóaktív anyagok, proteázok keletkeznek majd újabb szabad gyökök képződnek^[44]. Mindez további sejtpusztulást eredményez.

Valójában a xantin, xantin-oxidáz reakcióból képződő szuperoxid anion és hidrogén-peroxid prekursoroként szerepel a proteolitikus folyamatokban. A folyamat az ischémiát követő citokin felszabadulásával indul el, ekkor a xantin dehidrogenáz aktiválódik és megjelenik a xantin-oxidáz^[45]. A keletkező reaktív oxigén metabolitok sekunder messenger-ként vesznek részt a reperfüziós folyamatokban. Hasonló másodlagos hatással rendelkeznek a neurotranszmitterek, nitrogén-oxidok, szénmonoxid, vazóaktív anyagok és az arachidonsav kaszkádban keletkező leukotriének, prosztaglandinok^[42]. Az is feltételezhető, hogy az endotheliális xantin-oxidáz messengere és induktora a RES sejteknek^[41, 46]. A ischémiát követő reperfüzió során az endothelsejtek megduzzadnak, a membrán permeabilitás fokozódik és kapilláris elzáródás jön létre^[47, 48].

A neutrophil sejtek intenzív migrációját, majd adhézióját az endothel sejtekhez már leírták és nem valószínű, hogy ezt a szabad gyökök okoznák, inkább más mediátorokhoz kötött a foszfolipázok aktiválása, melyek a folyamatot beindítják^[49]. Kísérletekben bebizonyították, hogy a thrombocytá aktiváló faktor (PAF) és a leukotrién B₄ permeabilitás fokozódást és nagymértékű leukocytá migrációt, adhéziót okoz a venulákban^[50]. Lewis és munkatársai leírták, hogy a hidrogén-peroxid stimulálja a PAF szintézisét, amelyet az endothelsejt és az adhéziós neutrophil sejtek termelnek^[51]. A hidrogén-peroxid önmagában is toxikus, membránkárosító hatású^[52]. Serkenti a reperfundált sejtek elpusztítását. A képződött PAF lokálisan fejti ki vazóaktív, proinflammatorikus, prothrombotikus és foszfolipáz aktiváló hatását^[53]. Az aktivált polimorfonukleáris sejtek által termelt hidrogén-peroxid azonnal stimulálja a PAF szintézisét^[47, 54]. Dahlén és munkatársai kimutatták a leukotriének szerepét a szabad gyökök okozta reperfüziós károsodásban^[55]. A leukotriének fokozzák a neutrophil sejtek adhézióját az endothel-sejtekhez, szűkítik a mikroerek lumenét, fokozzák az mikroerek permeabilitását és elzáródását, elősegítik a makromolekuláris

lyukak létrejöttét a bazális membránon. Továbbá, fokozzák a lizoszomális enzimek aktivációját és serkentik a szabadgyök-képződést [45, 46, 56]. A leukotriének (C4, D4) serkentik az aktivált endothel sejtek PAF termelését is [57, 58].

Összefoglalva, a szabad gyökök állandó jelenléte indukálja a reperfúziót követő szöveti károsodást.

A fenti ismeretek alapján felmerül, amennyiben lehetne gátolni a neutrophil sejtek adhézióját a RES és endothel-sejtekhez, csökkenne a reperfúziós károsodás mértéke.

2.2.2 A szabadgyökök szerepe a májtranszplantációt követő szövodményekben

A májtranszplantáció a műtéttel nem ér véget, a nehézségek nagy része ezek után kezdődik.

A legnagyobb veszélyt a graftelégtelenség jelenti. Ennek több foka van, a legrosszabb a „primary non-function” (PNF). A beteg csak sürgős retranszplantációval menthető meg. Egy enyhébb formája esetén, „initial poor-function” (IPF) nem mindig szükséges a retranszplantáció. Ezen utóbbiak incidenciája 10 % körüli, de törekedni kell a megelőzésben [4]. Kialakulásában a hosszú prezervációs idő, a donor szerv minősége mellett immunológiai folyamatok dominálnak, de az oxidatív stressz sem elhanyagolható [4, 5, 59].

A graftműködést a graft vérellátása is nagyban befolyásolja. Az akut szövodmények közül az artériás thrombosiszt kell kiemelni, melynek incidenciája szintén 10 % körüli [6, 12, 60, 61]. Az ezt követő szöveti hypoxia és nekrosis igen nagyfokú, a betegeket sok esetben szintén csak retranszplantációval menthetjük meg [12, 61]. A nekrosis által indukált szabadgyökök további láncreakciókat indítanak el és már több vonalon folyamatos a sejtpusztulás. Ennek végeredménye lesz a korai vagy késői graft elégtelenség. Az artériás thrombosis a kis és nagy erekben egyaránt felléphet. A technikai szövodmények mellett számos tényező fokozza a rizikóját. Immunológiai folyamatok, cytomegalovírus fertőzés és a rejekció egyaránt veszélyt jelentenek. Akut rejekcióban a plazmafaktorok (MDA) mennyisége nő, a SOD koncentrációja emelkedik és a thrombocyták aggregálódása nagyobb mértékű, így thrombotikus folyamat is könnyebben kialakul [62]. Transzplantált betegeknél jótékony hatású lehetne a prosztaglandin analóg hatású anyagok posztoperatív alkalmazása, amelyek csökkentik a

ROI indukálta thrombosis veszélyét^[62, 63]. A nitrogén oxidok hatása nem egyértelmű, de a szuperoxid- anion fokozza a thrombosis incidenciáját az endothel károsodásával^[64].

A rejekció (kilökődés) során az immunrendszer aktiválódik és a graftot, mint idegen anyagot érzékeli. A kilökődés megakadályozására az immunszuppressziós terápiát alkalmazzák, ezáltal a szervezet „elturi” a beültetett idegen graftot. A hisztóinkompatibilis graft elpusztításában az egész immunrendszer részt vesz. A rejekció máj esetében, ha nem hyperakut rejekcióról van szó, általában az első 5-7 nap után indul. Hyperakut rejekciónál már a beültetés után néhány perccel elindul a folyamat. Oka lehet az ABO vércsoport különbség, valamint az, hogy a recipiens előzetesen már szenzibilizálódott a donor MHC-I antigénjeivel. Az erekben mikrothrombusok keletkeznek, a vörösvértestek hemolizálnak, és a beültetett máj rövid időn belül véglegesen károsodik. Az akut korai rejekció során a lymphocyták infiltrálják a graftot. Ellenanyagok jelennek meg, és komplement mediálta lízist, antitest dependens citotoxikus reakciót, valamint thrombocytá aggregációt idéznek elő. A késői rejekció a transzplantáció után hetekkel, hónapokkal később jelentkezik. Ilyenkor a graftban immunkomplexek és C3-komplement mutatható ki^[65]. A rejekció során az aktiválódott immunsejtek inváziójával, a képződő citokinek, szabadgyökök és egyéb mediátorok együttes hatásával károsodik az átültetett graft. Sherke kísérlettel bizonyította, hogy akut rejekcióban fokozott a reaktív intermedierek által stimulált lipid-peroxidáció, ami csökken egy effektív szteroid terápia hatására. Szteroid rezisztens rejekció esetén a lipid peroxidáció fokozódik^[66]. A szabadgyökök szerepe nem kétséges és ismert, hogy a SOD csökkenti az adhéziós molekulák expresszióját, a rejekció indukálta endothelsejt sérülést. Schneeberger és Land feltételezi, hogy a SOD komoly szerepet játszik a rejekció enyhítésében^[64,66, 67].

A fertőzések szintén igen fontos szerepet játszanak a prognózisban. A bekerült vírus, baktérium aktiválja a macrophágokat, a PMN neutrophil sejteket. Az aktiválás a T és B lymphocyták specifikus receptorain keresztül valósul meg. A lymphocyták intenzíven antitestet termelnek, az aktiválódott monocytá-macrophagok fagocitálják a bekerült antigéneket, illetve ezeket immunogén formában mutatják fel a T-helper sejteknek. Az aktivált macrophágokban fokozódik a lizoszómális enzimek aktiválása, a glükózoxidáció, valamint a toxikus szabad gyökök képződése. A sejt megnagyobbodik, fokozódik a tapadás és a kiterülési (spreading) hajlam. A fagoszómák és a

fagolizoszómák nagysága és száma növekszik. Fokozódik a fagocitózis és a pinocitózis, valamint az intracelluláris „killing”, egyes komplement-faktorok és citokinek (IL-1, IL-6, TNF-alfa) termelése. Az infekció azért is veszélyes, mert az aktivált sejtszereken keresztül a rejekeiót is indukálja^[67, 68]. A szervezetbe bekerült patogén antigén csökkenti az oxidatív foszforilációt a májsejtek mitokondriumaiban^[69]. Alexander és munkacsoportja szerint a TNF-alfa adása E. Coli szepszisben fokozza a mitokondriumokban az Mn-szuperoxid dizmutáz képződését, amely a szabadgyököket semlegesítve csökkenti a szöveti károsodást^[70]. Bizonyos esetekben a szabadgyököknek jótékony hatása van az infekció kimenetelére. A nitrogén monoxid (NO), mint pleiotropik citokin, gátolja a hepatitis B vírus szaporodását^[71, 72]. A hazai MTX populációban közel 40 % a hepatitis C vírus okozta cirrhosis. A betegek hosszú távú prognóza nagyrészt a vírus rekkurenciától függ. Amikor az antivirális kezelést kiegészítették egy 3 komponensű (alfa-liponsav, silymarin, szelén) antioxidáns kezeléssel az eredmények jobbak lettek. A vírus szaporodása nem változott, de a szabadgyökök okozta májkárosodás kisebb mértékű lett^[73]. Az irodalomban a Kupffersejtekből felszaporodó MPO enzim fibrogenézist indukáló hatását is leírták, tehát itt is hatékony lehet az antioxidáns terápia bevezetése^[74].

2.2.3 A májtranszplantáció során felszabaduló mediátorok

Az exogén (baktérium, vírus) és endogén okok (trauma, vérellátási zavar, ischémia, reperfüzió) olyan láncreakciókat indítanak be a szervezetben, aminek eredményeképpen vazóaktív anyagok, az akutfázis-reakciókért felelős citokinek szabadulnak fel. A komplement- és véralvadási rendszer aktiválódik. A thrombocyták aggregációjukkal elősegítik a véráramlás csökkenését, a leukocyták adhézióját. Az akutfázis-válasz egyik részjelenségeként számos plazmafehérje koncentrációja megváltozik. A keletkezett proteinek helyreállítják a megváltozott homeosztázist azzal, hogy közreműködnek a gyulladás helyén felszabadult proteázok, reaktív oxigénmetabolitok inaktiválásában, eltávolítják a bekerült exogén anyagokat, aktiválják az immunrendszert, lokalizálják az elváltozást és elősegítik a gyógyulást^[75]. A képződött citokinek fokozzák a monocyta-macrophag és a granulocyta sejt képzést, a T és B sejtek proliferációját. A mediátorok által kiváltott vasodilatatio, a keringés

lelassulása elősegíti a sejtek adhézióját. Az endothelhez kötött sejtek a kemotaktikus inger hatására az endothelsejtek közötti réseken jutnak el a bazális membránig, ahol a lokálisan a leukocytákból és egyéb citolízist szenvedett sejtekből felszabaduló proteázok hatására limitált proteolízis jön létre. Az így keletkezett résen a leukocyták tovább tudnak jutni a gyulladás helyére. A fagocitáló sejtek rendkívüli módon megnövelik oxigénfogyasztásukat és reaktív oxigénmetabolitok keletkeznek. A molekuláris oxigénből MPO enzim közreműködésével reaktív gyökök keletkeznek. Az oxidált haloidok is megjelennek, amelyek oxidálják a baktériumok falában lévő szulfhidril és tioéter vegyületeket.

Szuperaktív hidroxilgyökök is képződnek a baktériumölő mechanizmusban, amelyek a sejt falban lévő lipoidok peroxidációjának elősegítésével egyrészt roncsolják a membránt, másrészt az arachidonsav-kaszád aktiválódását idézik elő. A fagocitákban keletkező reaktív oxigén intermedierek mind az extracelluláris, mind az intracelluláris térbe bejuthatnak, így saját magukat is károsítják. Ennek kiküszöbölésére alakult ki az antioxidáns védelem. Fiziológiai védelmet jelent a SOD, főleg a sejtben belül, a citoszolban. Az extracelluláris antioxidáns védelem nagy részét az akut fázis-fehérjék biztosítják^[76].

Az interleukin-6 (IL-6) intercelluláris regulátor fehérje. Monocyták, macrophágok, granulocyták, T lymphocyták, epithelsejtek és a fibroblastok termelik^[77].

Specifikus hatóanyag és szekréciója rövid időtartamú^[77, 78, 79]. Inflammatórikus, polifunkcionális citokin, a gyulladásos válasz mediátora^[79]. Messenger funkciót is betölt, általa valósulhat meg a kommunikáció a hormon és neurotranszmitter között. A 30 kDa molekulásúlyú protein és hatását különböző receptorokhoz való kötődés révén fejti ki^[80]. Nagy affinitású specifikus receptorokon hat autokrin és/vagy parakrin módon. Sokféle stimulusra sokféle reakciót indít el. A targetsejtekben RNS és fehérjeszintézist idéz elő. Serkenti az akut fázis-fehérjék termelődését, aktiválja a T lymphocytákat, elősegíti a B sejtek differenciálódását. Fokozza az ACTH szintézist, az általa stimulált kortizol gyorsítja az akut fázis-választ^[81].

A szervezet oxidatív károsodását fokozza, mert növeli az endothelsejtek ROI termelését^[82].

A hypoxia hatására képzodo ROI tovább stimulálja a z IL-6 képzodést, amely az endothelsejtek permeabilitásának megváltozását eredményezi^[83]. A mononukleáris fagocitasejtekben elosegíti mind az oxigén-dependens, mind az oxigén independens „killer” mechanizmust. A neutrophil sejtekben elosegíti a degranulációt, a lizoszómális enzimek kiszabadulását, fokozza a ROI képzodését, a thromboxán-A2 szintézisét, a sejtek endothelhez történó adhézióját. Fokozza a foszfolipáz A2 aktiválódását, ischémia és reperfüzió alatt intenzíven termelodik az MPO-val párhuzamosan^[84]. A glutamin, mint antioxidáns molekula gátolja az IL-6 képzodését^[85]. Az IL-1 és a TNF-alfa serkenti a termelodését^[86].

Az IL-6-nak antioxidáns kapacitása is van, mivel a SOD mRNS transzkripcióját serkenti^[87].

Védi a szervezetet a szöveti sérüléstol, mert a SOD aktiválásával az oxidatív stresszt csökkenti^[88]. Mivel az IL-6 és az IL-4 együttesen serkenti a glutation-S-transzferáz (GST) termelodését, így is növeli a szervezet antioxidáns védelmét^[89].

A *C-reaktív protein (CRP)* 5 alegységbol álló akutfázis-fehérje, 206 aminosav alkotja, molekulásúlya 23 kDa. A CRP felezési ideje 19 óra^[89, 90, 91]. A májban termelodik. A CRP képzodését sokféle stimulus serkenti, elsosorban az exo/endotoxinok hatására képzodött IL-6 fokozza a szintézisét^[92]. A necrotikus sejtek hatására szintén növekszik a mennyisége^[93].

Mortensen leírta, hogy az IL-1 stimulusra no a CRP génexpressziója^[94]. A fokozott lipid-peroxidáció is növeli a keringó CRP mennyiségét^[95]. A bakteriális fertozések alkalmával a bekerült mikroorganizmusok poliszacharidjainak foszforikolin molekularészéhez kötödvé opszonizáló anyagként szolgál, elosegíti a fagocitózis folyamatát. Endotoxin hatásra a szolubilis proteázok kis fragmentekre hasítják a CRP-t.

A toxikus anyaggal kötött komplexként kötódik a T és B lymphocytákhoz és a természetes „killer” (NK) sejtekhez, fokozva a védekezo hatásukat^[96]. Fokozza a thrombocytá aggregációt és a komplement aktiválódást. A gyulladást követó helyreállításban úgy vesz részt, hogy a károsodott sejtmembrán fagocitózisát segíti. Kötódik a kis denzitású lipoproteinekhez (LDL), vagyis részt vesz a lipoidokhoz kötött toxikus anyagok eltávolításában. A legújabb kutatások eredményeként írták le, hogy a

CRP-nek nagy szerepe van abban, hogy a monocyta és neutrophil sejteket ROI képzésére serkenti^[97].

A szabadgyök-koncentrációt növeli, ezért prooxidáns tulajdonsággal bír^[98]. Valószínű, hogy ez által a baktériumok elpusztításában hatékony szerephez jut. Felgyorsítja a szabadgyök-termelődést anélkül, hogy növelné a környezetében lévő normális sejtek pusztulását. Az oxidatív stressz markere, fokozza a PAF képződését^[99]. A gyulladás szignálját később jelzi, mint az IL-6, 8-10 óra múlva és felezési ideje 19 óra^[100]. Részt vesz a korai immunválaszban, mert bakteriális (foleg Gram-negatív) fertőzés, illetve szepszis alatt többszörösére emelkedik a koncentrációja^[101]. Infarktus és tumoros kórkép esetén is emelkedik a szintje^[102]. A gyulladásos folyamat és a rejekció is CRP emelkedéssel jár^[103]. A máj-graft működését is jelzi.

A *szérumamilod-A (SAA)* egy akutfázis-fehérje. A-lipoprotein, amelynek molekulásúlya 12 kDa. Exo és endogén stimulusra foleg a májsejtek termelik. TNF-alfa, IL-1 és IL-6 hatásra az aktivált macrophágok, fibroblasztok is szintetizálják kisebb mennyiségben^[104]. Az akutfázis-válasz során a keringésbe kerülve a lipoproteinekhez (LDL, VDL és HDL) kötődik, leginkább a HDL3-hoz. Fokozza a HDL-hez kötött toxikus molekulák gyors eliminálását. Gátolja a T sejt-dependens antitestképződést, ugyanakkor hatástalan a T –independens B lymphocyták működésére^[105]. Az SAA hasonló módon növeli a szabad gyökök mennyiségét, mint a CRP^[106]. Rejekció esetén szenzitív és specifikusabb, mint a CRP. A fertozést is hamarabb jelzi és vírus infectioban egyértelműen, növekszik koncentrációja. Az SAA-ból proteázok hatására felszabaduló peptid azonos az amiloid A-val, amely amiloidosisban megtalálható^[107, 108]. A hosszan tartó fertozés amiloidosishoz vezethet. Az SAA az extracelluláris tér leghatékonyabb antioxidánsa.

A *procalcitonin-PCT* egy 116 aminosavból álló prekursor, a calcitonin prohormonja. Normális metabolizmus alatt a pajzsmirigy C sejtjei termelik. Ezt az alacsony (<5 ng/ml) szintet mérjük egészséges egyéneknél^[109]. Felezési ideje 19-24 óra^[110]. Endotoxin stimulusra nagy mennyiségben termelődik, de ekkor a macrophágok, monocyták szekretálják. Foleg a májban, tüdőben, a béltraktusban, de a leukocytákban és neurokrin sejtekben is megtalálható^[111]. Proinflammatórikus citokinek hatására

termelődik, tehát a szabadgyök-reakciók hatására felszaporodó citokinek stimulálják^[112]. A TNF-alfa és az IL-6 különösen serkenti a PCT termelődését^[113]. Minden intracelluláris folyamatban részt vesz, ahol a képződött nitrogén-monoxid indukálta károsító hatások kivédésére van szükség^[113]. Részt vesz a vazomotilitás szabályozásában is. A szérumban mért koncentrációja a normál érték többszörösére emelkedik bakteriális fertőzésben, 6-8 órával a stimulus után^[114, 115, 116]. A májtranszplantált betegek fertőzéses szövodményeinek követésére, a kezelési tervek kidolgozásában nagy segítségül szolgál.

A *neopterin* (*NEOP*) csak emberekben és emlosökben termelődik. Már 1889-ben felfedezték. Az immunstimuláció szenzitív markere^[117]. Az aktivált mononukleáris sejtek, a monocyta/macrophágok termelik^[118]. A neopterin release legfőbb stimulusa a T (T4) sejtek által termelt interferon. Inger hatására az interferon a macrophágokban aktiválja a GTP ciklohidrolázt, amely pteridinbol neopterint állít elo.

A neopterin mennyiségét a macrophág aktivitás indexeként használják^[119]. Nagy szerepe van a szabadgyök-mechanizmusban. Fontos endogén antioxidáns, mert a neopterin redukált formája (5,6,7,8-tetrahydroneopterin) extrém intenzitással „scavangeli” a szuperoxid aniont^[120]. Gátolja viszont a linolensav oxidációját, legalább olyan intenzitással, mint a húgysav teszi. Neutralizálja egyes toxikus ágensek (pl.hidrogén-peroxid) sejtkárosító hatását^[121]. Akut rejekcióban a limfokinek hatására a T sejt aktiválódik, IL-2-t és interferont termel, ami serkenti a neopterin képződést MTX után^[122]. MTX után a reperfúzió után, szignifikánsan magasabb neopterin értékeket mértek. Nemcsak a vizeletben, de a szérumban is emelkedik a szintje^[123]. Az immunrendszer aktiválódása esetén a neopterin szintje emelkedik. Foleg virális infekcióban szekretálódik nagyobb mennyiségben^[124]. A neopterin képes növelni vagy csökkenteni a macrophág citotoxikus hatását, csökkenti a szabad gyök szintet, ezáltal az antioxidáns rendszer része^[125]. Csökkenti a reperfúzió utáni szöveti károsodás mértékét^[126]. Az irodalom szerint a neopterin alkalmas a rejekció előrejelzésére^[127]. Termelődése gamma-interferon stimulus hatására növekszik, ami összefüggésben van a T lymphocyták aktiváltsági fokával.

2.2.4 Szabadgyök-reakciókban résztvevo enzimek

A testfolyadékok (vérplazma, szérum, vizelet) élettani körülmények között kevés enzimfehérjét tartalmaznak. A májenzimek vizsgálatának azért van diagnosztikus jelentősége, mert a májsejt pusztulás következtében mérhető mennyiségű intracelluláris vagy membránfehérje kerülhet a keringésbe. A májbetegségekben a veseműködés is érintett, ezért a sérült tubulushám és glomerulushám miatt, vizelet-enzimürülés jelenhet meg. A sejtmembrán enzimek (alkalikus foszfatáz, gamma-glutamil-transzferáz) helyzetüknek megfelelően a vizeletbe ürülnek. A citoszolból származó enzimek sajátossága, hogy akkor is az extracelluláris folyadékba, majd a vérplazmába kerülnek, ha a membrán átteresztőképessége megnövekedett. Ez az esetek többségében sejtpusztuláshoz vezet. A mitokondriális enzimek csak sejt-necrosis esetén kerülnek a keringésbe.

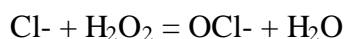
A szabadgyök-reakciókban résztvevo enzimek közül a dipeptidil-aminopeptidázt (DPP), a glutation-S-transzferázt (GST) és a mieloperoxidázt (MPO) érdemes megemlíteni.

A *dipeptidil-aminopeptidáz (DPP)* kevésbé ismert enzim. Egy nagyon specifikus polifunkcionális proteáz. T sejt aktivációs antigén néven (CD 26) is ismert. Glikoprotein, molekulásúlya 220 kDa, 2 alegységből áll, membránhoz kötött koenzim. 1966-ban fedezték fel patkány máj és veseszövetben^[128]. Két formája is ismeretes és széles körben kimutatták: a vese tubulushámában, a hepatocytákban, a kapilláris endothelsejtekben, vérben, különösen a T, B és NK sejtek felszínén^[129]. A T sejt aktiváció markere, mert a T sejtek termelik a legnagyobb mennyiségben^[130]. Jelen van a macrophágok, vékonybélsejtek, endokrinsejtek lizoszómáiban és a PMN sejtek membránjában is^[131]. Az IL-6 serkenti a DPP termelődését^[132]. Az IL-2 és a T lymphocyták által termelt gamma interferon is serkenti a glomeruláris epithelsejtek DPP képződését^[133]. Számos citokin (IL-1 béta, TNF) is fokozza a termelődését. Fontos szerepe van a sejtek és az extracelluláris tér közötti kapcsolatban. Fokozza a T lymphocyták növekedését, szaporodását, aktiválódását, ezáltal kulcsszerepe van az immunrendszer aktiválódásában^[134]. A DPP a hormonok és citokinek metabolizmusának szabályozásában is részt vesz.

Specifikusan bontja a P anyagot (substance P), szabályozza a biológiai peptidek képződését, szerepe van a vérnyomás, továbbá a véralvadás szabályozásában is^[135]. Ez a prolin-specifikus proteáz az immunválasz milyenségét is döntően befolyásolja^[136]. A fehérjéket specifikus helyen degradálja. Mikrovilláris peptidázként is emlegetik, mert emésztő szerepét a prolin hasítással végzi^[137]. Mint proteáz, fokozza a sejtkárosodást, ugyanakkor a citokinek lebontásában is szerepe van. Alkalmas a vese glomeruláris és tubulushám sérülésének differenciál diagnózisára, mert a tubuláris károsodásban emelkedik meg jobban^[138]. Egyes lymphoproliferatív betegségekben is megemelkedik a DPP aktivitás^[139]. Cirrhotikus májsejtek a megváltozott metabolikus folyamatok eredményeképpen fokozottan termelnek DPP-t^[140, 141]. Alkohol dependens betegeknél pedig alacsonyabb DPP aktivitást mértek.

A *glutathion-S-transferáz (GST)* osi, a szervezet homeosztázisát biztosító antioxidáns enzimek közé tartozik^[142]. Egyik legjelentősebb detoxikáló, szabadgyök-scavenger enzim^[143]. Az élővilág minden egyedében (baktériumok, emlősök) megtalálható ubiquiter enzim. A GST aktivitást először 1961-ben írták le^[144]. A GST izoenzimeket egy osi szupergén familia kódolja^[145]. A GST a II. fázisú konjugáló enzimek közé tartozik. Alkil, aralkil, aril, alkán, epoxid transferáz aktivitása ismert. A GST indukálható enzim, indukcióját oxidánsok, karcinogének és xenobiotikumok, endotoxinok is kiválthatják a szervezetben^[146]. Az enzim részleges hiánya emberben növeli a tumorok kifejlődésének rizikóját^[147]. Az enzim víz oldatba a kemoterápiás szereket, a karcinogéneket, a xenobiotikumokat^[148]. A glutathion tiolát anion konjugálja számos molekula hidrofób elektrofil centrumát, aminek eredményeképpen a szervezetre káros vegyületek vízben jól oldódó vegyületté alakulnak. A GST izoenzimek alfa, mu és pi osztályokba sorolhatók^[144]. Az alfa bázikus, a mu semleges, a pi savas aminocsoport jelenlétét jelzi a polipeptidlánc N-terminális végén. A GST-pi legnagyobb mennyiségben, a szolid szervekben, elsősorban a májban és a vesében fordul elő, de jelentős a tüdő, az agy, a vörösvértestek, a trombocyták, a placenta, az epe és a vázizom GST-pi tartalma is^[149]. A GST-alfa legnagyobb mennyiségben, a májsejtekben fordul elő, de a lymphocyták és a subcelluláris citoszol, endoplazmatikus retikulum, mikroszómák, mitokondriumok külső membránján is jelen van^[150]. A hepatocyták 90%-ban GST-alfát tartalmaznak^[151]. Az epeutak epitheliumában GST-pi van jelen^[152].

A *mieloperoxidáz (MPO)* egy hemprotein. Prosztetikus csoportja a hem, de az enzim felépítése más, mint a hemoglobiné. A színe nem piros, hanem zöld. Az MPO olyan baktericid enzim, amely elősegíti a szabad gyökök keletkezését, katalizátor szerepe van^[153]. Az MPO katalizálja a halogén ionok (klór, bróm, jód) és a tiocianát oxidációját. A halogén ionok oxidációja hidrogén-peroxid feleslegben a következő folyamat szerint játszódik le:



Az aktivált neutrophil leukocyták (PMN) nagy mennyiségben termelik az MPO-t az O₂-dependens baktériumölő mechanizmus során. Az eosinophil sejtek kisebb mennyiségben termelik.

A PMN sejt membránján a glükóz-6P, szén-dioxid és 2 db elektron keletkezésének kíséretében ribulóz-5 foszfáttá alakul át. Az elektronokat az aktiválódott NADPH-dependens oxidáz (citokrom-b koenzim jelenlétében) a molekuláris oxigénnek adja át. A reakció során szuperoxid anion, majd hidrogén-peroxid képződik. Ezekből két sokkal hatásosabb oxidáló molekulacsoport, a haloidok és a szuperaktív hidroxil gyökök keletkeznek. Gyorsan és hatásosan oxidálják bármely sejt falában lévő tioéter, szulfhidril telítetlen karboncsoportokat, így károsítva a sejteket és a baktériumokat. Az MPO a sejten kívül fejt ki katalizáló szerepét. Az MPO által katalizált reakciókban szabad gyökök keletkeznek, melyek toxikusak, különösen a haloidok és a hidrogén-peroxid^[154]. A Kupffer sejtekben is kimutattak MPO aktivitást, melynek szerepe van a fibrogenesisben^[74, 155]. Az MPO az oxidatív stressz, illetve az immunaktiválódás markere^[128]. Infekcióban, főleg bakteriális ágensek hatására, a szérumban MPO emelkedik^[156]. A cyclosporin gátolja a leukocyták akkumulációját, ezáltal az MPO termelést is. Ennek is köszönhető, hogy MTX után csökken az oxidatív stressz, a szöveti károsodás idovel mérséklődik^[157]. Az MPO másodlagos messenger szerepet tölt be az interleukin-1 béta által stimulált sejtek szabályozásában is^[158]. Az interleukin-1 béta blokkolásával az MPO szint csökken^[159]. Az MPO termelődését az IL-8 stimulálja és a reperfüziót követő sejt-károsodásban van szerepe^[40, 160]. A transzplantált graft neutrophil sejt infiltrációjának fokát jelzi. Mindezek mellett az MPO-nak fontos szerepe van az antioxidáns védelemben, fiziológiai termelődése elengedhetetlen. Azonban, ha

az MPO release nincs kontroll alatt, akkor súlyos reperfüziós károsodás alakul ki, amely irreverzibilis is lehet.

Az MPO szintje mérhető és ez által az oxidatív stressz fokára utalhat MTX után. Az MPO-nak NADPH-oxidáz gátló hatását is leírták. Ennek eredményeként a NADPH és az NO termelődése fokozódik. Az NO vazodilatatív, simaizom proliferáció és thrombocytá aggregáció gátló hatású^[161, 162]. Mindezek mellett az MPO a HDL anyagcserét is befolyásolja, fokozza a koleszterin kiáramlását a „foam cell”-bol. Utóbbiak elonyös vazoprotektív hatást igazolnak és MTX után igen nagy jelentőségűek lehetnek.

2.2.5 A REDOX elmélet

A máj igen fontos szerepet játszik a szervezet oxidatív stressz-antioxidáns egyensúlyában. A redox elmélet alapján minden szabadgyök reakcióval járó folyamatot egy antioxidáns folyamat közömbösít. Az oxidáció és redukció egyensúlya létfontosságú a jó élettani paraméterek fenntartása céljából. A transzplantált máj redox kapacitása nagymértékben függ a prezervációtól és a reperfüziós ártalmaktól. Az új máj szintetizáló képessége mellett a szabadgyökök közömbösítése is alapfeltétele a jó graftmüködésnek. A szöveti károsodás csökkentése céljából mindent meg kell tenni, mert a transzplantáció utáni májmüködés részben ettől függ. A mutét igen nagy trauma a beteg és a graft számára, de a tolünk „független” tényezok is mindvégig jelen vannak. Ezen utóbbi tényezok csökkentése az oxidatív stressz csökkentését is jelentik. Ezért igyekeznünk kell a rövid hideg és meleg ischémiás idok betartására.

A transzplantálandó máj-graft, legyen az cadaver vagy elodonorból származó májszegmentek várható funkciója és redox kapacitása nehezen jósolható meg előre. Ezen a területen számos új kutatás indult és ezek középpontjában a szabadgyökök állnak. A máj ischémiás prekondicionálása is ismert már világszerte és egyre többen hisznek abban, hogy a szervkivétel előtti meleg ischémia elokészíti (tuning) a májat és a reperfüzió utáni károsodások csökkennek. A folyamatok középpontjában szintén a redox egyensúly játszik fontos szerepet. Kísérletes úton igazolták, hogy a prekondicionálás növeli a

májszövet ischémiás toleranciáját. Ebben a folyamatban a nitrogén-monoxid (NO) termelődésének foszerep jut. A prekondicionálás utáni reperfúzió után csökken az oxihemoglobin és a citokrom-oxidáz szint, de emelkedik a deoxihemoglobin mennyisége. Tehát javul a májszövet redox kapacitása és szignifikánsan csökken a májsejt károsodás^[163].

A redox kapacitás megítélése a klinikai gyakorlatban is megjelent. Az elodonoros májátültetés előtt a donor májszövet minőségéről (zsírmáj?) adhat információt. Monitorizálására a japánok a cukor bevitel után mért szabad, artériás ketontest és vércukor szint arányát vizsgálták. Az eljárás igen érzékenynek bizonyult és széles körben alkalmazzák^[164].

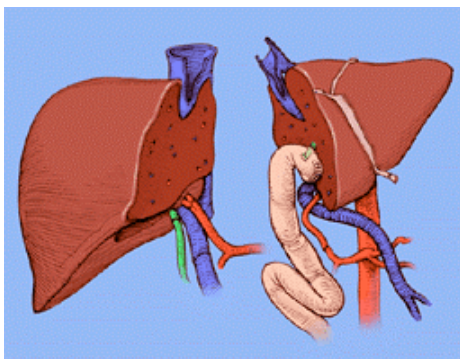
2.3 A transzplantált máj-graft artériás vérellátása

Bevezetésként annyit emelnék ki, hogy a májtranszplantáció első nagy lépése a műtét. Az igen rossz állapotú (Child B/C) cirrhotikus beteg számára a műtét jelenti a legnagyobb rizikót. A vaszkulárisan és parenchymásan is dekompenzálódott májműködés miatt a kórélettani folyamatok egész sorával találkozunk műtét során. A „szerény” alvadási paraméterek mellett az extrém portális hypertensio jelenti a legnagyobb nehézséget. A betegek nagy részének ascitese is van és a funkcionális vesekárosodás néha a hepatorenális szindrómát jelenti. A műtét csak „team” munkával végezhető el és nagyon szoros együttműködéssel. Az aneszteziológus és sebész együtt „kormányozza” a beteget az átültetés során, amely egy óriási hemodinamikai megterhelés a beteg számára. Természetesen a műtét nagyon gyakran az egész személyzetet is veszélyezteti, ha vírus pozitív beteget operálunk.

Az átültetés nehezebbik része a hepatectomia, a régi, cirrhotikus máj eltávolítása. A máj kivétele során minden létfontosságú érkepletet úgy kell kezelni, hogy azok minimális károsodást szenvedjenek. A vena cava, a vena portae és az artéria hepatica communis izolálása után megtörténhet az új máj-graft beültetése. Az éranasztomózisok közül az artéria marad utoljára. A reperfúzió általában a porta anasztomózis után történik és csak ezután varrjuk meg az artériát és az epeútat. Ennek technikai okai vannak, de vannak esetek, amikor van idő az artériás anasztomózis elkészítésére is

reperfúzió előtt. Az artériás anasztomózis elkészítése igen sok türelmet, atraumatikus technikát és gondosságot igényel.

2. ábra: májtranszplantáció – artériás anasztomózisok



Az artériás vérellátás alapfeltétele a jó graftmukódésnek. A korai szövdmények (thrombosis) súlyos máj necrosist és graftelégtelenséget okoznak, amely általában csak retranszplantációval oldható meg. A késői artériás thrombosis főleg epeúti nekrosisban nyilvánul meg, amelyet lehet átmenetileg invazív radiológiai módszerekkel (tágítás, sztent) kezelni, de végso megoldás itt is a retranszplantáció. Ilyen esetekben szerencsés, ha az epeúti anasztomózis bélkacccsal történik (Roux-Y kacs), mert a májkapuba felvarrt bélfalból angiogenesis révén a máj hosszú ideig elfogadható artériás vérellátáshoz juthat. Tehát, következtetésként elmondható, hogy a néhány milliméter átméroju artériás anasztomózis szignifikánsan befolyásolja az eredményeket.

Az MTX után kialakult artériás thrombosis a leggyakoribb technikai szövdmény. Gyakorisága 10 % feletti és gyerek recipienseknél gyakoribb^[12, 61]. A vena cava, a vena hepatica és vena portae szövdményei jóval ritkábbak^[8]. Az artéria hepatica thrombosisának rizikófaktorai közül megemlítheto az artériák kis átméroje, az anatómiai variációk széles köre, az anasztomózisok száma és a donor artériás conduitok alkalmazása^[165]. A kifejezett portalis hypertensióban gyakran előfordul, hogy az artéria hepatica communisban az artériás nyomás gyengébb az átlagnál. A jelentosen fejlett artéria lienalis „ellopja” a vért a hyperkinetikus lépkeringés miatt. Ezen esetekben a lépartéria aneurysmák is gyakoribbak (13%) és az esetleges mutét utáni rupturájuk fatális kimenetelu^[7]. Abban az esetben, ha a recipiens artéria hepatica communisában alacsony az intraoperatív artériás nyomás, akkor conduit alkalmazására lehet szükség. Minden esetben, amikor ez a nyomás 30 %-al alacsonyabb a szisztémás (artéria radialis) nyomásnál az artéria hepatica communis nem alkalmas a jó artériás vérellátás

biztosítására. Megpróbálhatjuk egy fejlett, artéria mesenterica superiorból eredo, járulékos ág alkalmazását, a fejlett artéria lienalisra is varrható az anasztomózis, de sok esetben csak a szupratrunkális vagy infrarenális aorta conduit segíthet. Ilyen esetekben az azonos donorból, vagy vércsoport kompatibilis donorból származó aorta-iliaca bifurkációt használjuk. Ezt „kiegyenesítve”, conduitként rávarrjuk az aortára és közvetlenül a májkapuba vezetjük fel. Így, biztosan jó artériás nyomás biztosítható majd a máj-graftnak. Azonban ezen conduitokkal is vannak nehézségek, mert a donor erek minősége nem mindig ideális, az esetleges cryo-prezervált graftok pedig hosszútávon szintén fibrótikusak, sztenótikusak lesznek és thrombotizálhatnak^[166, 167]. Az MTX után kialakuló artériás thrombosis kialakulásában számtalan egyéb tényező is szerepet játszik. A hemodinamikai viszonyok hirtelen változása a posztoperatív időszakban, az alvadási faktorok néha ellenorizhetetlen hatása és a különböző bakteriális és vírus (pl.CMV) fertozések egyaránt befolyásolják az artériás keringést^[168].

Az MTX technikák fejlődésével az artériás vérellátási nehézségek variációja csak fokozódott és egyre nagyobb szükség van újabb megoldások kidolgozására. A split és élodonoros májátültetés a technikai nehézségeket csak növelte, de az eredmények ennek ellenére jók és a szerény donorszám egyetlen alternatívái.

2.3.1 A máj-graft funkcionális anatómiája, az artériás anasztomózis

A máj és a májkapu képleteinek funkcionális anatómiai ismerete alapfeltétele a sikeres transzplantációnak. Az egész máj-graft átültetése (full size) technikailag egyszerűbb, a hilusban lévo képletek izolálása és az anasztomózisok elkészítése gyakorlott kézben nem okoz sok nehézséget. Általában az artériás variációkra kell különös figyelmet szentelni, ha szükséges különböző érgraftokat (interpozitumok) is kell alkalmazni. A szegment májátültetések esetén sokkal több intrahepatikus anatómiai ismeretre van szükség, mert csak így érhető el két jól működő máj-graft biztosítása. A cadaver máj felezéséből (splitting) és az élodonorból származó májszegmentek számtalan anatómiai változatot rejtegetnek. Általában a nagyobb, jobb oldali szegmenteket (V,VI,VII,VIII szegm.) felnottbe, míg a kisebb bal oldali szegmenteket (II,III +/- I,IV szegm.) gyerekbe ültethetjük át. Ezen belül is lehet kombinálni, de lényeges a testsúlyra (kg) jutó májszövet mennyisége. Az irodalmi adatok alapján,

elfogadott szabály, hogy legalább a testsúly 1%-nak megfelelő mennyiségű májszövetre van szükség átültetés során^[169].

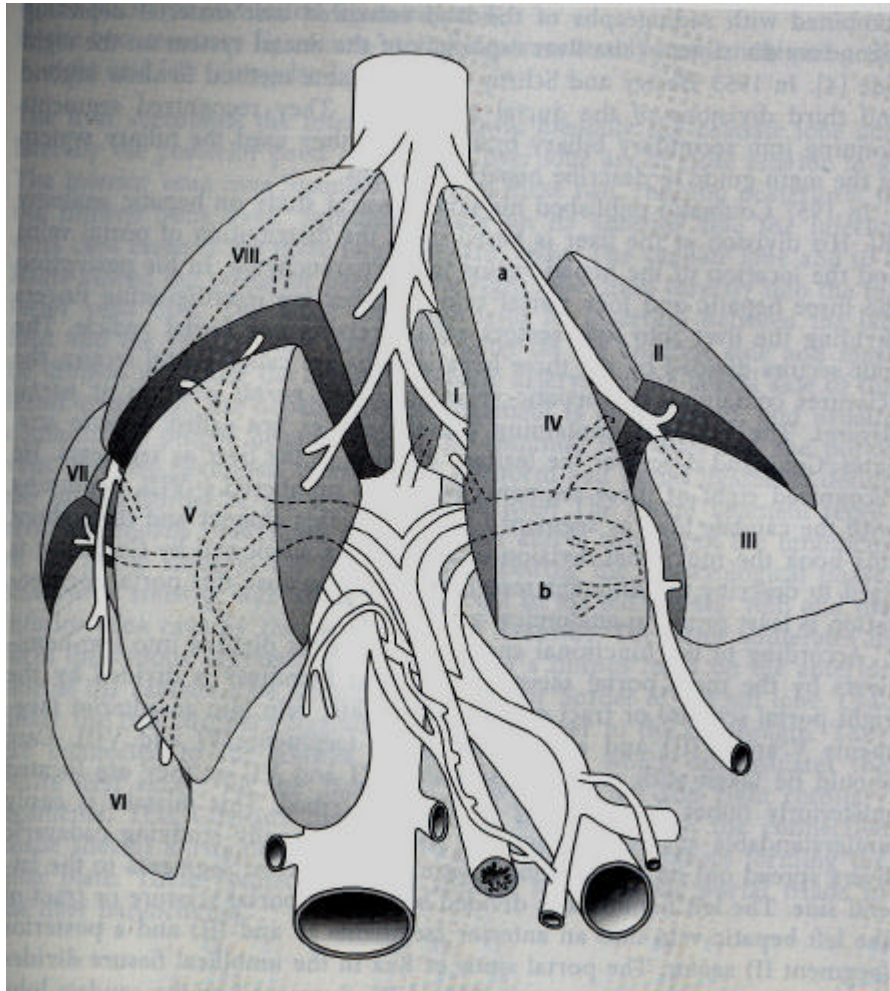
3. ábra: A „split” máj



A máj funkcionális anatómiájáról Strasberg 1997-ben cikket közölt és ebben kiemeli James Cantlie nevét, aki 1897-ben portába fecskendezett tintával igazolta a bal és jobb májleány funkcionális, anatómiai határát. Ezt a vonalat (Cantlie-vonal), amely összeköti az epehólyag fundusát a közepso vena hepaticával naponta látjuk resectio, splittelés során. Ezt a vonalat balról a IV-es szegmentum, jobbról az V-ös és VIII-as szegmentum határolja.

1957-ben Couinaud megalkotta a ma is alkalmazott és elfogadott májszegment elméletet, amelynek alapja a portalis és vénás hálózat^[170]. Az artériás vérellátás is hasonlóan jobb és bal oldali szegmentális ágakra osztható és általában az epeutakkal közösen halad a májszegmentek szintjéig (4. ábra). Természetesen a májon belüli variációk széles köre várható minden érkepletnél, de leginkább az artériák és epeutak rejtegetnek meglepetéseket.

4. ábra: Májszegmentek



A máj ismert anatómiai leírását nem részletezem, csak a sebészeti jelentőségu képletekre térnék ki. A ligamentum rotundum (vena umbilicalis) és a hozzá tartozó portalis fissura, a portalis sinussal (Rex sinus) együtt igen lényeges „foszereploje” a splittelésnek és az élodonor mutétnek. A Rex sinus szintjén oszlik a bal porta a IV és II, III (bal-laterális) szegment portaágakra. Itt található a bal artéria hepatica oszlása is. Ezek azonosítása után lehet a májat splittelni. Abban az esetben, ha több szegmentre van szükség a baloldalról, akkor a IV és I szegmentumot is eltávolítjuk, de ekkor nem a Rex sinusban izoláljuk a képleteket. Ilyenkor a IV/b szegmentum alján körültekintően keressük fel az artériás, a portalis és az epeúti oszlást.

Érdemes kiemelni a ligamentum Arantiust (ductus venosus Arantius) amely a bal portaág és a bal vena hepatica között feszül az I szegmentum feletti szögletben. Ennek kiperarálása és átvágása után a bal oldali vena hepatica könnyebben elérhető oldalról.

A három vena hepatica lefutása szinten lényeges a splittelhetőség eldöntése szintjén, ugyanis a vénás elfolyást biztosítani kell minden májszegmentnek. Itt főleg a középső vena helyzete befolyásol minket.

Az artériás vérellátás anatómiája sok meglepetést rejtegethet számunkra. A máj vérellátását 25 %-ban az artéria hepatica és 75 %-ban a vena portae biztosítja. Mindkettő kb. 50 %-ban szállítja az oxigént is a májszövet számára. Az esetek 75 %-ban az artéria hepatica communis a truncus coeliacusból ered és a ligamentum hepatoduodenale előtt oszlik artéria gastroduodenalisra és artéria hepatica propria-ra. Ez utóbbi a ligamentumban oszlik majd jobb és bal oldali artéria hepaticara. Nem ritkán (25 %) találkozunk aberráns artériákkal. Ezeket accesszórius ágaknak hívjuk, ha a már szokásos vérellátás mellett vannak jelen és áthelyezett ágaknak amikor egyetlen artériás ágként szolgálnak az adott májlebenynek. Ezek az aberráns variációk leggyakrabban a következők: az artéria hepatica communis az artéria mesenterica superiorból, a bal artéria hepatica az artéria gastrica sinistrából, az artéria hepatica dextra az artéria mesenterica superiorból ered^[171]. Mindezek mellett ritkán, de léteznek még egyéb variációk is^[172].

Tehát, leggyakrabban a truncusból eredő artéria hepatica communis oszlik gastroduodenalis és hepatica propria ágakra közvetlenül a duodenum mellett. Az oszláshoz közel, de már a ligamentumban következik a jobb és a bal ág oszlása. A két artéria ezek után, hosszan a ligamentumban halad és ezek után éri el a májat. A jobb oldali artéria általában alulról keresztezi a ductus hepaticus communist (közös epevezeték) és ennek szélét elérve bejut a jobb májlebenybe. Ritkábban az epeutat előlrol is keresztezheti, erre azonban fel kell készülni minden esetben, minden mutétnél. A bal oldali és a ritkán előforduló középső artéria (IV. szegmentum artériája) az epevezeték bal oldalán halad és előlrol keresztezve a vena portae törzsét éri el a bal májlebenyt. A középső artéria létezésére mindig számítani kell, általában a bal oldali artériából ered, de jöhet a jobb ágból vagy magából az artéria hepatica propria-ból. A bal artéria gyakran a bal oldali epevezetékkel együtt halad a II és III szegmentumhoz a bal oldali portatörzs felett. Az epehólyag vérellátását biztosító artéria cystica általában a jobb oldali artériából ered, de számos variációja létezhet. Utóbbinak nincs jelentősége MTX esetén, de tájékozódásként néha segíthet. Sebészileg minden anatómiai csapdára fel kell készülni és mind a donor, mind a recipiens máj artériás anatómiájával még a

hepatectomia előtt tisztában kell lenni. Így, megelőzhető az artériás szövődmények nagy része, nem kell indokolatlan anasztomózisokat varni, idejében elkészíthető egy szükséges aorta conduit. Sőt, még a jégen (back-table) anasztomózis készíthető különböző variáns ágak között és nem kell a meleg ischémiás időt erre pazarolni.

Az artériás anasztomózist a megfelelően előkészített artériák között a vena portae anasztomózisa és általában a reperfüzió után készítjük el. Donor oldalról felhasználhatjuk az artéria hepatica communis vagy ennek oszlását, de anasztomózis készíthető a truncus coeliacus és különböző artériás variációk során bármely aberráns artériával. A recipiens részéről általában az artéria hepatica communisra varrjuk az anasztomózist. Ezt leggyakrabban körkörösén varrjuk a gastroduodenalis artéria lekötése után. Felhasználható ez utóbbi oszlása is az érvarrhoz. Vékony és nem megfelelő (alacsony artériás nyomás) recipiens artéria esetén kell azon alternatívákat alkalmazni, melyek biztosítják a megfelelő artériás vérnyomást. Ilyenkor az anasztomózis varrho mélyen a truncusra oldallagosan vagy az artéria lienalisra. A lienalis minden cirrhotikus betegben igen fejlett artéria és erre oldallagosan (közel az eredéshez) vagy vég a véghez is varrhojuk a donor artériát. A lienalis lekötése is megtehető, sőt lépartéria aneurysma esetén indokolt is lehet^[7].

Ennek olyan előnye is van, hogy csökkenti a hyperkinetikus lépkeringést, a portalis hypertensiót és nem lopja el a vért a máj-grafttól. Az extrém portalis hypertensio károsíthatja az új májat, gondolni kell rá, főleg májszegment átültetés esetén. Vannak esetek, amikor túlságosan veszélyes ezen utóbbi megoldások választása a tág kollaterálisok miatt. Ilyenkor szorítkozunk az aorta-conduit alkalmazására. A conduitként használt ér-graftot még hepatectomia előtt rá kell varni az aortára a truncus fölé vagy a renális artériák eredése alá. Itt is okozhatnak nehézséget a kórós collateralis erek. A conduitot a gyomor mögött felhozzuk a májkapuba, és itt készül el a donor májartériával az anasztomózis.

A szegment átültetésénél arra kell felkészülni, hogy a donor artériák eleve kisebb átmérojuek és gondosabb atraumatikus technikát igényelnek. Itt, főleg a csecsemo és gyerek átültetést emelném ki, ugyanis ilyenkor mindkét oldalról igen kis ereket kell összevarni.

Az anasztomózist általában csomós öltésekkel varrhojuk, de a nagyobb ereket lehet tova futóval is. Fonalként 6-7/0 vékony felszívódó (PDS) vagy nem felszívódó fonalat

(Prolene) használhatunk, de gyerekeknél mindig felszívódó fonalat kell használni. A kis ereket nagyítószemüveggel (4,5x500) kell varni. Figyelni kell arra, hogy artériás reperfúzió előtt átmoszuk mindkét oldalon az artériákat heparinos sóoldattal, és mindig próbáljuk ki a recipiens artéria nyomását. Csak ezek után tesszük be az utolsó öltéseket. Lényeges szempont a beteg középvérnyomása is, főleg gyerekeknél. Lehetőleg 50 Hgmm-nél magasabb artériás középnyomás legyen az artériás reperfúzió előtt. Elősorban a beteg, de számunkra is igen megnyugtató, ha még a műtőasztalon ellenőrizzük az erek keringését Doppler ultrahang vizsgálattal.

2.3.2 Az „ideális” artériás érgraft májtranszplantációban

Az előző fejezetekben részleteztem a máj-graft artériás vérellátásának jelentőségét, tehát most csak kimondottan a különböző érgraftok leírásával foglalkoznék. Elég gyakran szükség van változó méretű artériák, vénák felhasználására májátültetés során. Leginkább az artériás vérellátás technikai megoldása okoz nehézséget, de a vénás kiáramlás (éldonor és split) és a portális vérellátás is rejthet meglepetéseket.

Az MTX során aorta-conduitként vagy interpozitumként felhasznált erek nagy része változó korú donorokból származnak és sok esetben, érbankban, hosszú ideig cryoprezervált erekrol van szó. Bizonyos esetekben szerencsésebbek vagyunk, mert az aktuális máj-donorból származó friss ereket használhatjuk fel. Azonban a műtőnél fellépő, nem várt meglepetések, mint az aorta conduit szükségessége, a szegment átültetésnél felmerülő technikai nehézségek megoldása nem mindig egyszerű. A kis átméretű interpozitumok biztosítása okozza a legtöbb nehézséget. A korai artériás thrombosis esetén is fel kell készülni új artériás vérellátás biztosítására, az egyszerű thrombectomia nem mindig elégséges.

Tehát, olyan biztosítékokkal kell rendelkezni, amelyek bármikor megoldhatják az érátültetés nehézségeit.

Erre a leginkább egy jól működő érbank biztosítása lenne alkalmas, ahol vércsoport és méret szerint cryoprezervált erek állnak rendelkezésre. Természetesen ez a bank is donorszám függő és a világ nagy központjaiban is gyakran előfordul az alkatrészhány. A cryoprezervált homograftokkal elért eredmények májátültetés után

elfogadhatóak, de a graftok késői necrosis, fibrosis vagy akár teljes elzáródás is ismert az irodalomban^[166, 167, 173]. Ezek a szövdmények elobb, utóbb retranszplantációt tesznek szükségessé.

A donor erek (friss, cryoprezervált) késői károsodásának okát kereshetjük rejekcióban és prezervációs ártalomban egyaránt^[174].

Az autolog vénák (saphaena) alkalmazása is felmerül, de általában méretében nem felel meg. Csecsemo és kisgyerek szegment átültetésnél nem alkalmas érpótlásra. Az irodalomban sporadikusan beszámolnak különféle, donorból származó hasi (pl.a.mesenterica superior) és mellkasi artériák sikeres alkalmazásáról is, de ezek minosége és mérete szintén változó lehet^[175, 176].

A modern érprotézisek igen széles köre sajnos a májátültetésben nem kedvelt az immunszuppresszió és a fertőzés veszélye miatt.

Azt, hogy milyen jellemzoi lehetnének egy ideális artériás érgraftnak májátültetés esetén és erre milyen lehetoségek merülhetnek fel, az alábbiakban röviden ismertetem.

A történelmi adatokból kiemelném Carrel, Guthrie és Goyannes nevét, akik 1906-ban elindították az ideális érgraft utáni kutatást^[177, 178]. Goyannes ekkor már emberen is alkalmazta az érpótlás első lépéseit. Voorhees és munkatársai 1950-ben bevezették a porózus textil alkalmazását az érsebészetbe és a fejlődés itt nem állt meg^[179]. Norton és Eiseman 1975-ben a polytetrafluorethylene (PTFE) műér bevezetésével forradalmasította a technikai haladást^[180]. Jobbnál jobb minoségu és különböző méretu érprotézisek jelentek meg a palettán. Azóta mesothel és endothel bevonattal rendelkezo, heparinnal kezelt műerek terén is számtalan kutatás történt és egyre jobb eredményekrol számolnak be világszerte.

A prezervált homograftok megjelenése és humán alkalmazása 1950 után indult el Dubost, De Bakey, Cooley, Szilágyi és Hemmer munkásságának köszönhetően^[181, 182, 183]. A mai modern cryoprezerválás mellett a homograft bankok jól működnek és az irodalmi adatok is biztatóak^[173]. Az érsebészet fejlődése ma már odáig jutott, hogy stent-graftokat ültetnek be a legkülönbözőbb artériákba a coronariáktól az alsó és felső végtagi artériákig.

Azonban a kis erek pótlása továbbra is nehézségeket jelent és leginkább a saját vena saphena jelenti az első választandó módszert. Azonban ennek méretei miatt az alkalmazása korlátozott és nem mindig áll rendelkezésre.

Az MTX fejlődésének történelmi lépéseit már részleteztem, most az ér pótlási igényt emelném ki. A gyerek és szegment átültetésben egyaránt megnőtt a különböző méretű erek utáni igény.

A donor erek alkalmazása rutin a szakmában, de a nehézségeket ismerjük.

Tehát felmerül a kérdés, hogy milyen lehet az „ideális” érgraft MTX esetén.

1. Jó keringési jellemzők, lehetőleg 100 % -s áramlás-patency
2. Eros és tartós
3. Az aneurysma képződést nem ismeri
4. Biokompatibilis, gyorsan beépül, endothelializálódik
5. Alacsony thrombogenitású
6. Könnyen alkalmazható, varrható
7. Alacsony infekciós veszély
8. Többféle méretben áll rendelkezésre
9. A saját erekhez hasonló compliance
10. Növekedési hajlam
11. Rejekció mentes
12. Egyszerű és olcsó
13. Immunszuppressziót elviseli

A fenti jellemzőket azonban nehéz teljesíteni, gyakorlatilag nem is létezik olyan anyag, olyan beültethető graft amely minden feltételt kielégít. A kis erek pótlása utáni kutatások azonban mai napig foglalkoztatják a klinikusokat, reménykedni lehet, hogy ezzel az MTX számára is bővül a fegyvertár.

A 4-6 mm átméretű erek pótlása során a humán biológiai protézisekkel elért eredmények elfogadhatóak^[167, 173], azonban a különböző vénák (végtagi, umbilicalis) nem mindig állnak rendelkezésre és a prezervációval minőségük romlik. A rejekció késői hatásai még vitathatóak, de mindig van kilökődési reakció is^[174].

Egyszerűnek tűnik, olyan pótlás jöhet szóba, amely saját (autolog) és a szükséges feltételeket teljesíti. A vénák után a különböző kötőszöveti elemek alkalmazásával is próbálkoztak ezen a téren, de széles körben alkalmazható megoldás még nem született. Az autolog fascia lata mellett a rectus izom fascia alkalmazása is gyakorlati alkalmazást nyert. Főleg a szívsebészet alkalmazta ezen autolog anyagokat. Bilfinger és munkatársai már 1983-ban jó eredményeket közölt a rectus izom fasciával kapcsolatban. A gyermekkori kamrai septum defektusokat rendszeresen pótolták rectus fasciával. A rectus fascia lemez (RF) életképessége és a hemodinamikai jellemzői klinikailag megfelelők bizonyultak, a korán megjelenő neoendothel rétegnek köszönhetően thrombogenitása is alacsony volt^[184].

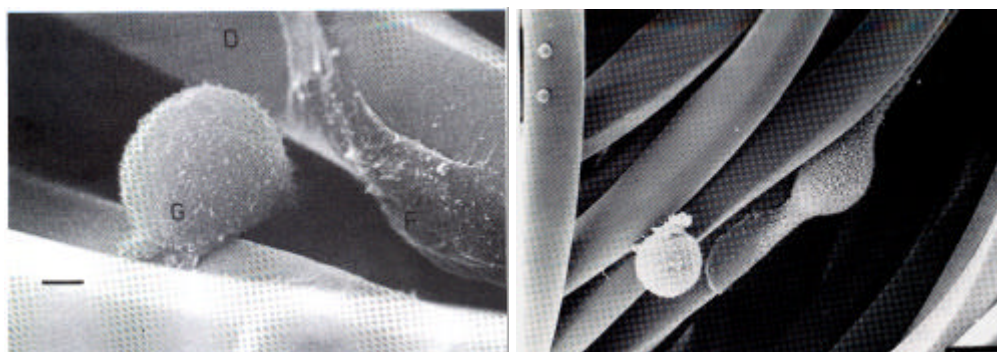
Az RF körkörös (tubuláris) érgraftként való alkalmazása azonban nem került humán alkalmazásra. Állat kísérletekben történtek próbálkozások. Cousar és Lam 1952-ben kutyákon alkalmazta az RF lemezt az aorta részleges pótlására (aorta-patch), de tubuláris graftként is alkalmazták kísérleteik során^[185]. Az aorta pótlás gondolata az érsebészetből származik, a fertőzött aorta protézisek helyettesítésére kerestek újabb alternatívákat. Ezen kísérletekben azonban az RF alkalmazása általában izomköpennyel együtt történt^[186]. Azt is leírták, hogy aorta pótlás esetén az aortával, lineáris növekedést mutat fiatal állatokban^[187].

Tehát a rectus fasciával kapcsolatban közölt klinikai és kísérleti eredmények jónak mondhatóak. Ezek alapján kezdtük el kísérleteinket az RF új alkalmazása céljából, a májátültetés területén.

A jó hemodinamikai tulajdonságok biztosításának másik alapja az alacsony thrombosis hajlam. Az endothel –neoendothel réteg megjelenése a különböző érprotézisekben és humán graftokban régóta ismert tulajdonság. Minél korábban jelenik meg az endothel réteg a lumenben annál jobbak az eredmények. Ezért elindultak 1978 után azon próbálkozások, hogy a különböző érprotéziseket endothel-sejt kultúrákkal kezeltek. Herring, Graham és Stanley nevéhez fűződik az első sikeres eredmények az ismertett sejt-kultúrákkal^[188]. A polyethylene (Dacron) és a PTFE (Teflon) graftok lumenét endothel réteggel vonták be és ez kis átméretű (4 mm) esetén is alacsony thrombogenitást mutatott^[189]. A humán alkalmazás Herring és Fasol nevéhez kötődik és 1987-ben már klinikai „trial” is indult ezen a téren. Azonban az eredmények mégsem voltak meggyőzőek. Az endothel sejtek életképessége a graftokban igen változó volt és a

protézisek fala is különböző mértékben megvastagodott, a lumeni réteggel együtt^[190]. Mindezek mellett az endothel sejtek izolálása és „vetése” is igen körülményes volt. A szigetekben megtapadt endothel sejtek okozhatták a nem igazán meggyöző eredményeket, ezért újabb alternatívákra volt szükség. Mivel csak az autolog, jó minőségű endothel sejtekkel lehetne jobb eredményt elérni Clarke és munkatársainak forradalmi ötlete támadt. A peritoneumot, pleurat, pericardiumot és csepleszt borító mesothel sejtek hasonló kutatásába kezdett^[191]. Már 1984-ben jó eredményeket közölt kísérleti állatokban, mesothel sejtekkel bevont Dacron alkalmazásával. A megtapadás 90% feletti volt, a mesothel sejtek ellenálltak az artériás keringésnek. A mesothel sejt fibrinolitikus hatású, prostacyclint termel. Hasonló tulajdonságokkal rendelkezik, mint az endothel^[192]. Kísérletekben kis átméőru (4-6 mm) protézisekben is jól funkcionált és könnyen elérhető^[193]. Az endothelhez hasonló az integrin (adhéziós antigén) expressziója is.

5(a,b). ábra: Humán mesothel-sejtek+Dacron (10? m)



Egyéb antigének (CD9,CD10,CD13,CD55,CD63) és az integrin make-up jelenléte is jellemző a mesothel sejtekre, melyek egy része felelős a thrombocytá aggregációért^[194]. A kutatások azt is igazolták, hogy a mesothel sejtek szöveti faktor expressziója megváltozott a vizsgálatok alatt és ez növelte a procoagulációs indexet és thrombosis hajlamot^[195]. Ezen mesothel funkcióváltozás még nem tisztázott, de okának felderítése, esetleges befolyásolása még jobb eredményeket adna. Természetesen az is valószínű, hogy a mesothel sejtek eredeti helyükön másképpen viselkednek. A különböző sejtenyészési technikák és graftokra történő sejt-ültetés egyaránt károsítja a sérülékeny mesothel sejteket.

A jó eredmények elérése céljából sértetlen endothel/mesothel sejtrétegre volna szükség. A graft falában történő átépülési folyamatok mértéke és minősége szintén a lumeni felszínrol felszabaduló faktorok által indukált. Az új érprotéziseket ezüst

bevonattal látják el, és az eredmények igen biztatóak. Az 1.sz. Táblázat az érpótlás lehetőségeit összesíti.

Az RF esetén egy eredeti, autolog és életképes mesothel sejtréteg áll rendelkezésre, nem kell sejt kultúrák eroszakos vetésével foglalkozni. A véráram által indukált endothel kialakulásáig jelen van egy elfogadható minőségű, alacsony thrombogenitású mesothel sejtréteg. Ez igen lényeges szempont egy MTX esetén, ahol igen gyakran kis átméretű artériákkal találkozunk és a pótláshoz, conduithoz felhasználható erek minősége és mérete befolyásolja az eredményeket. A máj-graft jó artériás vérellátásának és az artériás thrombosis megelőzésének alapja a jó minőségű erek atraumatikus kezelése az anasztomózis során.

Ha szükség van érpótlásra, akkor egy saját, friss, és alacsony thrombogenitású graftnak csak elonyei lehetnek. Az RF esetén nem kell tartanunk a prezervációs ártalmaktól és a kilöködési reakcióktól. Az RF lemez hasonló tulajdonságait vettük figyelembe kísérleteink során, új alternatívákat kutatva az MTX és az autolog érpótlás területén. A mai lehetőségeket az 1.sz. táblázat foglalja össze.

1.sz.Táblázat: Az ér-graftok típusai

BIOLÓGIAI ANYAGOK

1. Autolog – saját véna, artéria
2. Heterolog – donor erek - homograftok, cryoprezervált erek
3. Xenograftok – bovin és juh

SZINTETIKUS, ALLOPLASZTIKUS PROTÉZISEK

1. ePTFE -Teflon, vékony- vastag, stretch
2. Dacron – szőtt vagy fonott
3. Dacron – impregnált – zselatin, albumin, kollagén
4. Polyurethane
5. PTFE - carbon béléssel
6. Dacron – ezüst impregnált

KOMBINÁLT PROTÉZISEK

1. Cordis Omniflow (polyester + juh kollagén)
2. Mesothel vagy endothel cell-seeding

2.4 A máj artériás vérellátása portalis hipertenzióban, a lépartéria aneurysmák

A májátültetésre kerülő betegek legnagyobb része krónikus májbeteg és várólistára általában a portalis hipertensio (PHT) kialakulása után kerülnek. Az irreverzibilis májbetegség veszélye részben a májfunkció csökkenésében, részben a cirrhotikus máj miatt kialakult PHT-ban rejlik. A legsúlyosabb és gyakran fatális kimenetelű nyelocso varix rupturák és vérzések alapja a PHT. Az igen magas vaszkuláris rezisztenciát mutató májzsugor okozza a portalis pangást. Ennek következtében kóros keringés alakul ki az egész szervezetben. A pangás a lép és a mesenterium keringését egyaránt érinti és csökken a máj portalis vérellátása is, amely tovább rontja a beteg máj működését. A PHT miatt a vena mesenterica rendszer és a vena lienalis vére számos, kóros shunt útján jut a cava rendszerbe (porto-cavalis shunt) kialakítva a jellegzetes tág varix hálózatot. A krónikus shunting miatt a vena portae keringése lassul és thrombosis is, kialakulhat. Ez rontja a prognózist, mert MTX esetén technikai nehézségek léphetnek fel. Az extrém pangás miatt az egész hasüregi keringés megváltozik, „beteg” peritoneum alakul ki és megjelenik az ascites annak összes következményével. A funkcionális vesekárosodás oka is a PHT-ban rejlik és végso esetben hepatorenális szindróma alakul ki, melynek mortalitása igen magas^[196].

A lépvéna pangása miatt splenomegalia és hypersplenismus lép fel, mely tovább rontja a beteg alvadási paramétereit a következményes alacsony thrombocytaszám miatt.

Tehát a PHT miatt egy egész sor megfordíthatatlan kórélettani folyamat indul el, igen rossz prognózissal.

Azonban most olyan, a cirrhosisra jellemző keringési nehézségekre szeretnék bővebben kitérni, amelyek kimondottan MTX szempontjából lényegesek.

A beteg májra jellemző portalis keringésnek az artériás rendszerre is van hatása. Mindenki által ismert adat, hogy születéskor a májartéria (artéria hepatica communis) erősebb, átmérete nagyobb a lépartéria átméreténél. Ennek köszönhető, hogy csecsemo és kisgyerek MTX esetén elég gyakran igen jó, anasztomózisra alkalmas májartéria áll

rendelkezésre. A fejlődéssel az arány megváltozik és a lépartéria lesz vastagabb. Általában két éves kór után már elindul a folyamat és felnőttkorban már minden esetben a lépartériánál vékonyabb májartériát találunk^[7]. A helyzet cirrhosisban tovább fokozódik. A hyperkinetikus lépkeringés miatt a lienalis artéria is extrém módon megvastagodhat ellopva a vért a májkapuból. A gyengébb artériás nyomás morfológiai változásokat is kivált az érfalban.

Az elasztikus rostok aránya csökken, a falra gyakorolt artériás nyomás csökkenése miatt az izomelemek aránya is csökken és a fibrotikus, kollagén rostok kerülnek túlsúlyba^[197]. Ezért találkozhatunk felnőtt cirrhotikus betegnél gracilis, merev falú májartériával. A helyzetet tovább ronthatja egy esetleges stenosis, egy sclerotikus plakk az eredésnél. Ilyen esetekben lehet szükség aorta-conduit alkalmazására. A többször kiemelt jó artériás vérellátás sorsdöntő MTX után, ugyanis a graftmüködés mellett az oxidatív stressz állapot dinamikájában is szerepet játszik.

Azonban a tág, kanyargós lépartéria cirrhosisban nem veszélytelen meglepetéseket is rejtegethet. A PHT miatt lépartéria aneurysmák (LAA) alakulhatnak ki.

A zsigeri artériák elfordulási aránya igen széles határok között (0,1-10 %) változik, de 60%-ban, a lépartérián alakulnak ki. Az LAA négyszer gyakoribb nőkben és cirrhosisban^[198]. A krónikus májbetegek körében elég magas, 10% körüli gyakorisággal fordul elő^[199]. A legnagyobb veszélyt a spontán ruptura (10%) képviseli, amely gyakran fatális kimenetelű. Terhes nőkben a ruptura veszélye 75% körüli és több mint 95%-ban halálos kimenetelű.

Az MTX-re váró betegek esetén igen lényeges a LAA előzetes ismerete, ugyanis a műtét utáni rupturák általában halálos kimenetelűek. Továbbá terápiás terv szempontjából sem mellékes az előzetes információ. Egy esetleges vékony, gracilis májartéria és ismert nagy LAA esetén szóba jöhet az is, hogy az átültetéskor az artériás anasztomózt a lépartériára varrjuk és ezek után végezhető el az aneurysma resectio. Természetesen egyéb terápiás megoldások is léteznek, de ezt nem itt részletezném.

A LAA pathogenesis ma sem ismert. Stanley 1974-ben számos kutatást végzett ezzel kapcsolatban. Azt is leírta, hogy ezen aneurysmák kialakulásában több tényező játszik szerepet. Ezek közül megemlíthető az artériás dysplasia, a PHT és splenomegalia, a fokális artériás gyulladás, az arteriosclerosis valamint a terhesség kapcsán fellépő hormonális és hemodinamikai változások^[200]. A nemi hormonok mellett

a renin, aldosteron és relaxin is hatással van az érfal morfológiájára és érfal „fellazulást” eredményeznek a terhesség alatt, de hasonló folyamatok indulnak el májbeteggekben is^[201, 202]. Az aneurysmák falában emelkedik az elasztáz szintje, miközben csökken az érfal elasztin tartalma^[200]. Ezek a tényezők együttesen hajlamosíthatnak LAA kialakulására. Az is feltételezhető, hogy az igen hosszú és kanyargós lépartéria károsodását PHT-ban a hyperkinetikus keringés mechanikai úton is károsítja. Az igen nagy nyomású artériás hullám mellett a pulzációs és vibrációs erők befolyásolhatják az érfal szerkezetét. A lépartériának sajátos lefutása és rögzítettsége is van, amely oka lehet annak, hogy az aneurysmák sajátosan az artéria disztális harmadán helyezkednek el gyakrabban.

Tehát az MTX-re váró betegek körében aránylag gyakrabban (10% körül) előforduló LAA ismerete klinikai szempontból igen jelentős. A rutin műtét előtti angiográfiák során külön hangsúlyt fektetünk a máj és lépartéria viszonyára és az esetleges LAA jelenlétére. Ezért külön vizsgálat sorozatot végeztünk holland és magyar MTX betegeken.

3. Célkitűzés

Dolgozatom fő célja az volt, hogy a májtranszplantált betegek prognózisát befolyásoló oxidatív stressz szerepét felmérjem és a graft artériás vérellátásával kapcsolatos nehézségek megoldására alternatívákat találjak.

Az oxidatív stressz állapotának felmérésére a szabadgyök-reakciókban katalizátorként ismert MPO enzim szintjének monitorizálását alkalmaztam. A méréseket prospektív vizsgálat során tervezetten végeztük el májtranszplantált betegeknél, a perioperatív időszakban vett mintákból. A cél az volt, hogy felmérjem az oxidatív stressz fokát műtét előtt és után. Elemezni kívántam az MPO változását a posztoperatív szövodmények tükrében, különös figyelemmel a korai artériás keringési elégtelenségre. Az alapbetegség mellett számos klinikai adatot is feldolgoztam az MPO szintjének változásával kapcsolatban.

A máj-graft artériás vérellátásával kapcsolatban felmértem azon rizikó csoportokat, amelyek a leggyakoribbak a szövodmények szempontjából. Megvizsgáltam a portális hipertensióra jellemző artériás viszonyokat, a máj és a lépartéria viszonyát, a lépartéria aneurysmák veszélyét. A sokszor nehézséget okozó artériás anasztomózisok kivitelezésének módszerei mellett, feldolgoztam egy kísérletes artériás ér-grafttal kapcsolatos eredményeinket is.

Dolgozatomban az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

1. Hogyan változik az MPO szintje MTX előtt és után?
2. Milyen összefüggés van az MPO szintje és a szövodmények, prognózis között?
3. Mennyire befolyásolja az oxidatív stressz fokát és a graft működését az artériás szövodmény-trombózis?
4. Alkalmazható-e az MPO az oxidatív stressz fokának felmérésére MTX előtt és után?
5. Melyek a leggyakoribb rizikótényezők az artéria hepatica trombózis kialakulásához MTX után?
6. Mi jellemző a portális hipertensióban uralkodó artériás viszonyokra? Mi a jelentősége a lépartéria aneurysmáknak cirrhosisban?

7. Milyen lehet egy „ideális” artériás ér-graft MTX esetében? Mit tehetünk az oxidatív stressz csökkentése érdekében MTX esetén és milyen módon elozhető meg az artériás szövődmény?

Összefoglalva: célom az volt, hogy megvizsgáljam a májtranszplantáción átesett betegek oxidatív stressz állapotát a klinikai szövődmények és eredmények tükrében, különös figyelemmel az artériás vérellátási nehézségekre.

4. Módszerek és anyagok

Dolgozatomban klinikai és kísérletes módszereket alkalmaztam a transzplantált máj artériás vérellátásának és a szabadgyökök szerepének vizsgálatához. Prospektív és retrospektív úton elemeztem a májtranszplantált betegek klinikai adatait és állatkísérletek útján vizsgáltam az „ideális” artériás érpótlás lehetőségeit.

A májtranszplantált populációban két betegcsoportot állítottam össze, egyiket az MPO transzplantáció utáni monitorozására, a másikat az artériás vérellátási nehézségek és a lépartéria aneurysma veszélyének vizsgálatára.

Az állatkísérletek során, kutyákon végeztünk kísérlet sorozatot olyan céllal, hogy egy új az MTX-ben is használható, autolog artériás érgraftot vizsgáljunk.

4.1 Beteganyag

Klinikai vizsgálataink során májtranszplantált betegeket vizsgáltunk. Az MTX-re váró betegek igen súlyos állapotban kerülnek a májvárólistára. A betegek listára kerülését világszerte és hazánkban is szigorú protokollok és algoritmusok szabályozzák. A listára helyezés a májtranszplantációs várólista bizottság feladata és betegjogi képviselő jelenlétében történik. A betegeket és a hozzátartozókat a műtétrol, ennek szövodményeiről és a várható mellékhatásokról tájékoztattuk. A beavatkozások elvégzésére a klinikánk akkreditált és az etikai háttér is rendezett. A műtéti beleegyezést és nyilatkozatot minden esetben aláírtattuk.

4.1.1 Az MPO mérésének betegcsoportja

A prospektív klinikai vizsgálat 32 májtranszplantáción átesett betegen történt. A betegeket a magyar májtranszplantációs Bizottság által ellenorzött várólista alapján transzplantáltuk. Egészséges kontrollként az intézet önkéntes dolgozóit választottuk.

4.1.2 A lépartéria aneurysmák vizsgálatának betegcsoportja

A retrospektív és prospektív vizsgálat során holland és magyar májtranszplantáción átesett betegek adatait elemeztük. Összesen 337 holland és 150 magyar beteget vizsgáltunk. A betegeket a holland és magyar májtranszplantációs protokollok és várólista szabályok alapján transzplantáltuk.

4.2 Módszerek

Mindkét fent említett klinikai vizsgálat módszereinek alapja a májtranszplantáció klinikai háttere. A betegek számára nem kis megterhelést jelentő MTX sebészeti technikáját nem részletezem, csak a vizsgálatok szempontjából lényeges elemeket emelem ki.

4.2.1 Az MPO vizsgálat módszerei

Az egymást követő májtranszplantációk során vizsgáltuk a betegek demográfiai adatait, az alapbetegséget, a Child-P. stádiumot és a donor adatokat. A szervprezerváció idejét, a hideg ischémiás időt is jegyeztük. A klinikai lefolyást és szövodményeket a műtéttől kezdve vizsgáltuk, figyelembe véve a laboratóriumi, a szövettani és a diagnosztikai vizsgálatok eredményét.

Az MTX a donor és recipiens adatok figyelembe vételével történt a klinika által alkalmazott algoritmus és standard protokoll alapján, szigorúan betartva az allokációs szabályokat. A donor májat Custodiol (HTK) és UW (University of Wisconsin) oldattal prezerváltuk.

Az orthotopikus átültetés során hepatectomia után egyaránt alkalmaztunk standard és piggy-back technikát is. Az immunszuppressziós kezelést is protokoll alapján állítottuk be (cyclosporin A, mycophenolat-mofetil és prednisolon). A rejekciókat a klinikai kép alapján vagy szükség esetén májbiopszia után (Banff score) kezeltük szteroid bólussal (1g Solu-Medrol) három vagy öt egymást követő nap. A szteroid kezelésre rezisztens eseteknél konverziót alkalmaztunk, a cyclosporin helyett tacrolimust vezettünk be. Graftelégtelenség, vagy artériás thrombosis esetén, szükség

szerint akut retranszplantációt végeztünk. A transzplantáció körüli és utáni májműködést laborvizsgálatokkal (SGPT, bilirubin, prothrombin aktivitás, kreatinin) kontrolláltuk és a szövődményeket feljegyeztük különös tekintettel a graft károsodásra, az artériás szövődményekre, az akut rejeckcióra, a veseelégtelenségre és a fertozésekre.

Az MPO enzim szint monitorizálását a peri- és posztoperatív időszakban tervezetten végeztük el. A vérmintákat a műtét előtt (2 órával), a műtét alatt (reperfúzió után 1 órával a véna hepatica és a véna portae vérből) és műtét után (48 és 168 órával) vettük le.

A mérésekhez MPO-EIA „szendvics” ELISA technikát alkalmaztunk (Bioxytech, MPO-EIA, katalógusszám 21013, Oxis-Research). A vizsgálat során a poliklonális anti-MPO reakciót mértük (aL 405 nm). A statisztikai analízisek feldolgozását SPSS 10.0 program segítségével végeztük el. A különböző időpontokból származó (műtét előtti és utáni) MPO értékeket párosított student t teszttel hasonlítottuk össze. A $p < 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak.

4.2.2 A lépartéria aneurysma vizsgálat módszerei

A vizsgálat során 337 holland és 150 magyar beteg májtranszplantációval kapcsolatos dokumentumait vizsgálatuk át, a betegek demográfiai adatai mellett az alapbetegséget is rögzítettük. A műtét előtti és a műtét után 1 évvel történt kontroll angiográfiák elemzésével követtük a máj és a lép artériás vérellátását különös tekintettel az LAA jelenlétére. A szuperszelektív Seldinger technika mellett CT-angiográfiát is alkalmaztunk. Az aortográfia során szelektív truncus coeliacus, artéria lienalis és artéria mesenterica superior kanülálás és angiográfia is történt. Az angio-felvételek során a portalis keringés és a vénás collateralis hálózatról is kaptunk információt. Az angiográfiák feldolgozásánál a máj és léperartéria átmérojének arányát és LAA elfordulása esetén annak helyét, számát, formáját egyaránt jegyeztük. Az aneurysmának tekintettük az artériák saccularis tágulatait és multiplex elváltozásnak vettük az egynél több aneurysmát. Természetesen az LAA mellett elforduló egyéb viscerális aneurysmák jelenlétét is rögzítettük. Az LAA helyének meghatározására a lépartériát proximális, középső és disztális harmadra osztottuk.

Az aneurysmák átmérojének meghatározásához egy „belso standard” alkalmazására volt szükség. Mutét előtt az angiográfiás katéter átméroje, míg mutét után a vérzéscsillapításra felhasznált klippek (Weck, Liga-clip) hossza segített a méretek meghatározáshoz. A máj és a lépartéria átmérojét közvetlenül a truncus coeliacusból történó eredésnél mértük és a két átmérojé arányára voltunk kíváncsiak. A lépartéria és LAA átmérojé arányát is kiszámoltuk.

A mutét utáni (1 éves) angiográfiák során főleg az LAA méretének csökkenésére vagy esetlegesen újabbak megjelenésére figyeltünk.

A statisztikai feldolgozást X 2 teszt segítségével végeztük el és szignifikánsnak tekintettük a $p < 0,05$ értékeket.

4.3 Az érgraft kísérlet-sorozat módszertana

A prospektív kísérlet sorozat lényege egy autolog, májtranszplantációban használható artériás érgraft kidolgozása és vizsgálata volt. A kutyákon történt kísérlet során a rectus izom belso fasciáját (peritoneummal együtt) alkalmaztuk tubuláris, autolog érgraftként. Az így frissen kialakított graftot (RF) artéria iliaca externa interpozitumként alkalmaztuk és követtük 1, 6 és 12 hónapig. A kísérletben az állatok túlélók voltak, ugyanis az egyik oldali artéria iliaca externa lekötése (a kísérlet végén, explantáció után) nem okoz vérellátási szövodményt kutyáknak.

4.3.1 Az első érgraft kísérlet módszertana (1 hónap)

Az első kísérlet során az RF graftot egy hónapig vizsgáltuk immunszuppresszió nélkül. Kíváncsiak voltunk a vitalitásra, a „patency index”-re és a morfológiai változásokra. Leginkább az érdekelt minket, hogy az RF graft bírja-e az artériás nyomást.

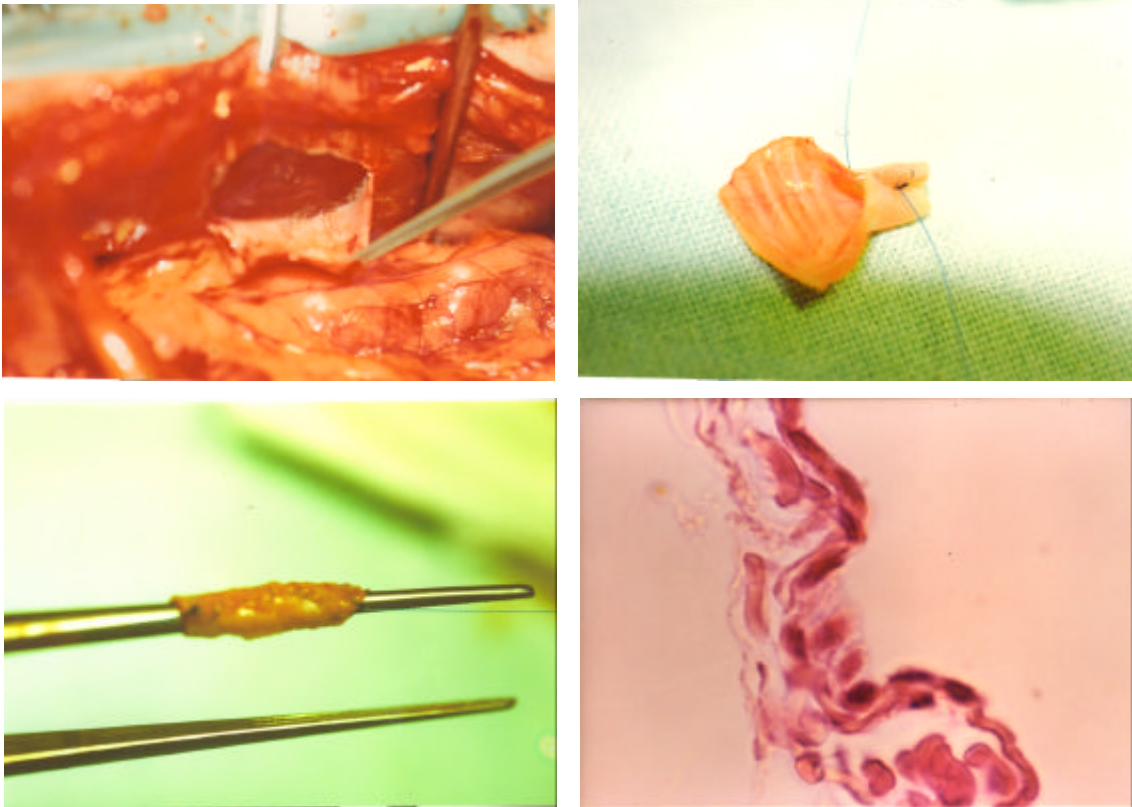
A vizsgálat során 7 keverék kutyát (15-25 kg) operáltunk meg. Az állatokat a nemzetközi szabályoknak (Helsinki egyezmény) megfelelően kezeltük. A „laboratóriumi állatok védelme” (NIH publ. No.86-23, 1985 revízió) által kiadott törvények mellett a magyar állatvédelmi szabályokat (XXVIII/1998) is figyelembe vettük.

Az állatokat intubációs narkózisban operáltuk. A narkózis bevezetése nátrium-pentobarbitál (i.v. 40 mg/kg) alkalmazásával történt, majd a fenntartásra isoflurane (2 tf %) és oxigén

(2 liter/perc) keverékét használtuk. Fertőtlenítés és izolálás után medián laparotomiát végeztünk és az aortaoszlás alatt a jobb oldali artéria iliaca communis megkerestük. Az iliaca oszlás alatt az artéria iliaca externát izoláltuk. Az externa átmérolmérése után egy 30x40 mm RF lemezt (peritoneummal) a rectus izom belso lemezébol (fascia) szikével kivágtunk. Ebbol, standard üvegboton (5 mm átmérol) tovafutó monofil, atraumatikus varrattal (7/0 Prolene, Ethicon) 20 mm hosszú tubuláris graftot készítettünk, belül a peritoneummal (6. ábra a,b,c,d).

Az artéria iliaca kirekesztése előtt heparint adtunk (100 NE/kg, i.v.). Kirekesztés után egy 20 mm szakaszt kivágtunk az artériából és az RF graftot interpozitumként a két artériás vég között anasztomozáltuk tovafutó varratokkal (7/0 Prolene). A kirekesztés megszüntetése után az artéria és az RF graft pulzációját, alakját és tágulását feljegyeztük. A hasfalat tovafutó varrattal (Dexon 2/0, Davis-Geck) zártuk két rétegben, majd a bort tovafutó Miralene (B. Braun) fonallal varrtuk. Az állatoknak heparint (7500 NE/nap Fragmin) adtunk két hétig, majd ezt követően acetylszalicylsav (50 mg/nap) adásával igyekeztünk a thrombosis profilaxist elérni. Az operált állatok követése egy hónapig tartott. Az RF graftok funkcióját (patency-index) első héten naponta, majd hetente követtük a femoralis pulzus tapintásával és Doppler ultrahang segítségével (Brüel-Kjaer Medical, Panther 2002-5 MHz). Négy hét után az állatokat reoperáltuk. A reoperáció során a pulzus mellett megfigyeltük a graftok morfológiáját, alakját és életképességét is. Ezen adatok rögzítése (check lista alapján) után az RF garftokat egy kis artéria szakasszal együtt eltávolítottuk. A mikroszkópos szövettani vizsgálatok során a hematoxylin eosin festés mellett von Willebrand factor (vWf) expressziós technikát (immunhisztokémia) is alkalmaztunk az endothel sejtek kimutatására.

6. ábra a: RF lemez készítése; b: RF graft kialakítása; c: Az RF graft; d: mesothel sejtek a graft felszínén



4.3.2 A második érgraft kísérlet módszertana (6-12 hónap)

A második kísérlet lényege az RF graft hosszabb távú vizsgálata volt immunszuppresszió alkalmazása mellett. A vizsgálat során szélesebb körű szövettani feldolgozás történt a graft vitalitásának és morfológiájának megítélésére. A laboratóriumi vizsgálatokat kiterjesztettük a szöveti oxigenizáció megítélésére is.

A kísérlethez 8 keverék kutyát (15-25 kg) operáltunk meg és 6 hónapig követtük az RF graft artériás jellemzőit és morfológiai változásait. További két kutya követése egy egész évig tartott. Immunszuppresszióként Cyclosporin A-t alkalmaztunk.

Az állatokat az előző kísérletben is alkalmazott törvényeknek és szabályoknak megfelelően kezeltük. A kísérlet sorozatot minden állat túlélte.

A műtéteket ismételt intubációs narkózisban végeztük el. A narkózis bevezetéséhez 0,5 mg/kg diazepam (Seduxen inj., Richter-Gedeon) és 0,1 mg/kg

butorphanol (Butomidor inj., Richter-Pharma AG) kombinációját használtuk, míg fenntartására halothan (Narcotan, Leciva) és oxigén (2 liter/perc) keverékét alkalmaztuk. Thrombosis profilaxis céljából műtét alatt 100NE/kg heparint (Heparin inj., Richter-Gedeon) adtunk. Az állatok műtét alatt egy adag, 10 mg/kg amoxicillint (Augmentin inj., Smithkline-Beecham) is kaptak. A műtét után két hétig subcutan 7500 NE/nap Fraxiparin, majd per os acetylszalicylsavat adtunk további két hétig. A cyclosporint (Sandimmun-Neoral, Novartis) 200 mg/nap dózisban alkalmaztuk és a vérszintet is mértük.

Fertőtlenítés és izolálás után medián laparotomiát végeztünk és az aorta bifurkációt az előző kísérlethez hasonlóan kipreparáltuk. Az RF graft elkészítése és beültetése a jobb oldali artéria iliaca közepére, szintén az előző kísérlet során kidolgozott standard metodikával történt. Az így beültetett 20 mm hosszú és 5 mm átméretű RF graftok követése a már leírt Doppler ultrahang és pulzus tapintás segítségével történt. Az RF graftok alakját, morfológiáját és átjárhatóságát (patency-index) feljegyeztük és check-listákon rögzítettük. Az első héten naponta, majd hetente történtek a vizsgálatok. Kontroll vizsgálatként az állatok ellenoldali (baloldali) artéria iliaca keringését figyeltük. A szöveti artériás vérellátás megítélésére az Astrup (pO₂, pCO₂ Hgmm) vizsgálat mellett mieloperoxidáz (MPO) enzim szint meghatározás is történt az adott végtag vénás vérből. Az MPO mérését ELISA (Bioxytech-MPO-EIA, OxisResearch) technikával végeztük el az előzőleg már leírt metodikával.

Hat hónap után a 8 állatot reoperáltuk és az RF graftot egy darab artériával eltávolítottuk. A rectus izom hátsó lemezéből is vettünk mintát (10x10 mm) a szövettani vizsgálatok kiegészítésére. A reoperáció kapcsán feljegyeztük a graftok alakját, vitalitását és átjárhatóságát egyaránt. A szövettani vizsgálatok során hematoxilin-eozin és fibrin-kollagénfestés is történt. Az endothel sejtek vizsgálatára immunhisztokémiai (von Willebrand expresszió, CD 34) módszereket alkalmaztunk. A neoangiogenesis igazolására a mikro-ér denzitás változását is követtük az RF falában. Electronmikroszkópos vizsgálatokkal (Philips, 2000x-150000) a finom strukturák viabilitását ellenőriztük és a lument borító sejtréteg jellemzőit, igyekeztünk leírni. Az eltávolított friss preparátumokból sejttenyészeteket is indítottunk.

5. Eredmények

5.1.1 A mieloperoxidáz-enzim vizsgálat eredményei

A prospektív, MPO vizsgálatban szereplő 32 beteg átlag életkora 43,75 év volt (12-62 év). Egy gyerek transzplantáció is volt, autoimmun cirrhosis miatt. A férfi-no arány 14/18 volt. Az alapbetegségek közül a C vírus okozta cirrhosis volt a leggyakoribb, 14 esetben (43,75%). Hat esetben (18,75%) toxikus és alkoholkárosodás, 3 esetben (9,37%) autoimmun cirrhosis, 4 esetben (12,5%) cholestatikus májbetegség, 2 esetben (6,25 %) Budd-Chiari szindróma és 3 esetben (9,37%) akut májelégtelenség miatt történt a transzplantáció. Egy esetben kombinált máj és vese transzplantáció történt C vírus okozta cirrhosis és hozzá társuló veseelégtelenség miatt. A betegek Child-P score szerint B és C stádiumban voltak. A 32 betegen 34 MTX történt 2 akut retranszplantáció miatt. Az egyik esetben artériás thrombosis, a másik esetben akut graftelégtelenség (PNF-primary non-function) indokolta a retranszplantációt. A mutéteket 22 esetben (64,75%) standard, míg 11 esetben (35,25%) piggy-back technikával végeztük el. Az átlag hideg ischémiás idő 517 perc (370-737 perc) volt, a meleg ischémiás idő átlaga pedig 38 perc (32-65 perc) volt. A máj-graft működése 24 betegnél (75%) megfelelő volt figyelembe véve a klinikai képet, a májműködést igazoló laborparamétereket és a szövettani vizsgálatok eredményeit egyaránt.

Ezen 24 betegnél a műtét utáni GPT átlaga az első 48 órában 214 U/l (85-320 U/l), az összbilirubin szint 56 $\mu\text{mol/l}$ (23-120 $\mu\text{mol/l}$), a prothrombin szint 48% (23-61%) volt.

Az átlagos szérumszint kreatinin szint 128 $\mu\text{mol/l}$ (65-270 $\mu\text{mol/l}$) körül változott.

Nyolc beteget veszítettünk el graftelégtelenség és posztoperatív szövodmények, mint hepatorenális szindróma, multi-organ-failure kialakulása és fertőzések (bakteriális és gomba) miatt. Az elvesztett 8 beteg közül 2 esetben akut májelégtelenség, 2 esetben primer graftelégtelenség (PNF) volt a halál oka, míg 4 esetben hepatorenális szindróma és fertőzőes szövodmények okozták a betegek halálát. Ezen betegcsoportban (8 beteg) az első hét után is, a GPT átlaga 310 U/l (118-579 U/l), az összbilirubin 118 $\mu\text{mol/l}$ (55-374 $\mu\text{mol/l}$), a prothrombin szint 28% (21-42 %) körül alakult. A szérumszint kreatinin szint

is magasabb, átlagosan 216 umol/l (98-310 umol/l) volt, annak ellenére, hogy rendszeres hemodialízis és hemofiltráció is történt.

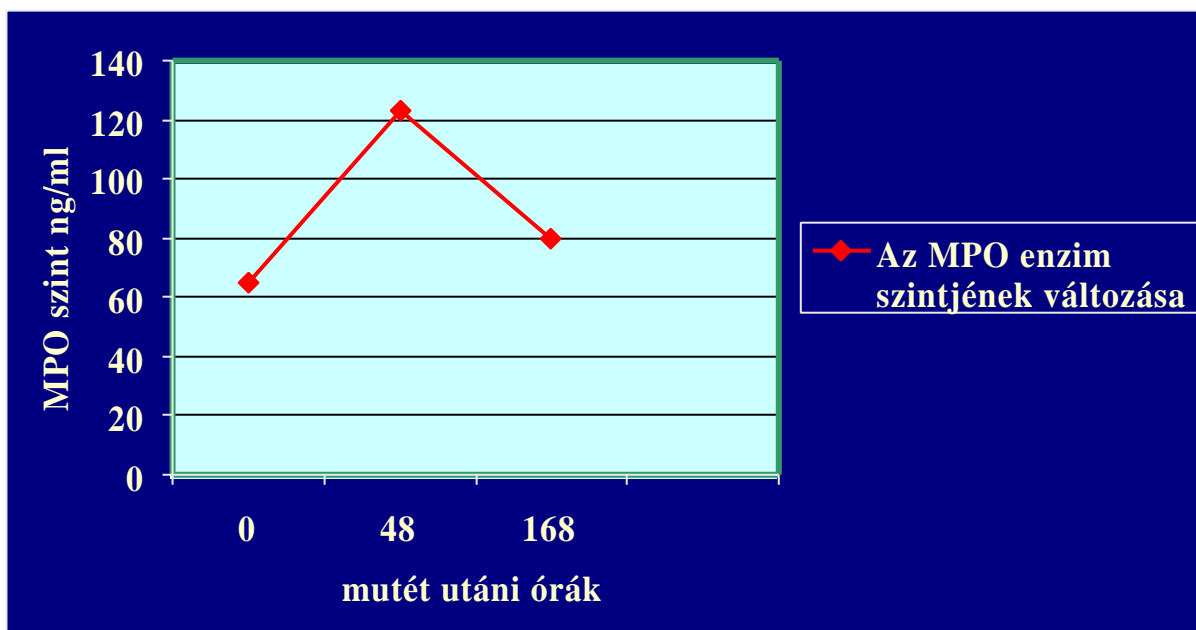
Artéria hepatica thrombosis alakult ki 4 esetben (11,76%), de minden beteg, a különféle beavatkozásoknak köszönhetően meggyógyult. Az artériás thrombosisokat akután operáltuk és thrombectomiát végeztünk vagy aorta-conduitot varrtunk a jobb artériás nyomás biztosítására. Egy alkalommal volt szükség retranszplantációra.

Szövettanilag is igazolt akut kilökődéssel találkoztunk 12 esetben (35,29%). A rejekciókat napi 1 g szteroid bólussal (Solu-Medrol, Pharmacia-Upjohn) kezeltük 3 vagy 5 napon át. Négy esetben (12,5 %) volt szükség konverzióra és tacrolimus (Prograf, Fujisawa) bevezetésére szteroid rezisztens rejekció miatt.

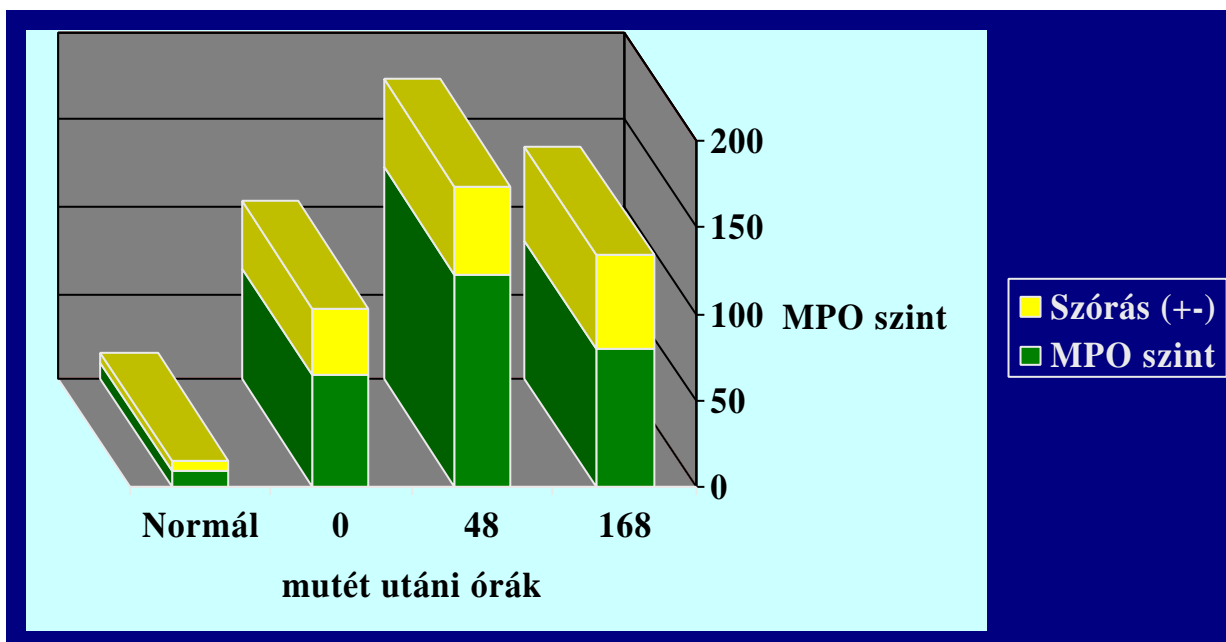
Az MPO mérések eredményeit a következőképpen összegezném. Az egészséges, kontroll csoportban az átlag 10,12 ng/ml (1,5-25 ng/ml) volt. Az MTX előtti átlagos érték 65 ng/ml volt. A C vírus hordozóknál ez az érték valamivel alacsonyabb (35-58 ng/ml) volt. A transzplantációt követő első 48 órában az átlagos MPO szint 123 ng/ml körül alakult és hét nap után 80 ng/ml értékre csökkent. Az akut májelégtelenség miatt történt MTX előtt és után az MPO szint igen magas értékeket ért el, 142 és 361 ng/ml között ingadozott. Az artéria hepatica thrombosis után pedig szintén magas, 151-365 ng/ml közötti MPO szinteket mértünk. Az exitált betegeknél folyamatosan magas (120-406 ng/ml) szinteket mértünk. Az intraoperatív időszakban (reperfúzió után) levett mintákból átlagosan 70 ng/ml (50-170 ng/ml) volt az MPO szintje. Akut rejekcióban az MPO mérések eredményei nem tértek el az átlagos, 48 órás mérések eredményeitől.

A statisztikai analízisek eredményeit összefoglalva elmondható, hogy a különböző időpontokban mért MPO értékek szignifikáns változást igazoltak. A műtét előtti MPO értékek átlagát (65,09±86,45 ng/ml) összehasonlítva a műtét utáni 48 órában levett értékek átlagával (123±92,18 ng/ml) szignifikáns különbséget kaptunk ($p < 0,0001$). A 168 órás értékek átlaga (80,41±107,99 ng/ml) szintén szignifikáns ($p < 0,0001$) csökkenést mutatott a 48 órás értékekhez képest.

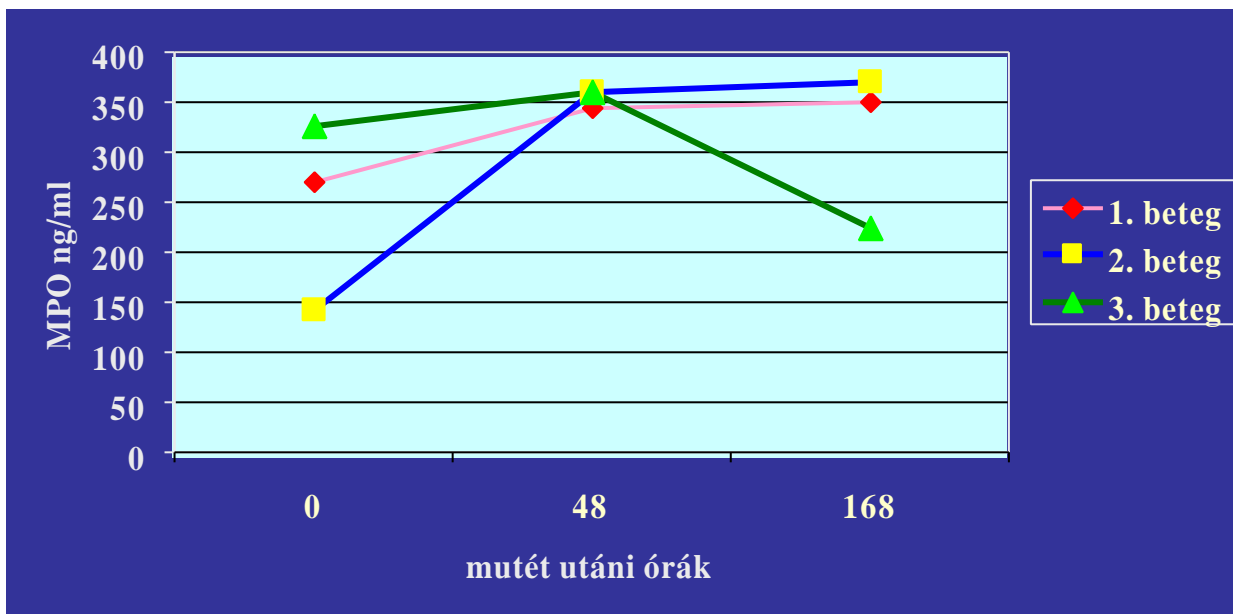
1. számú grafikonon az MPO enzim szintjének (ng/ml) változását szemlélteti az idő függvényében



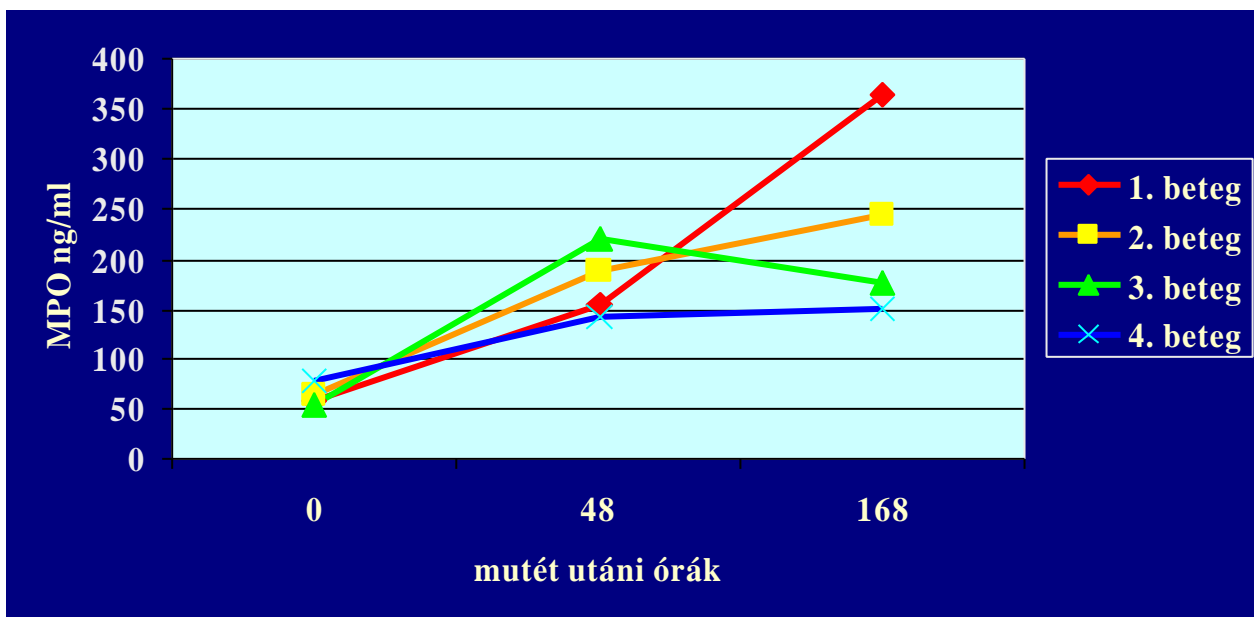
2. számú grafikonon az MPO enzim szint (ng/ml) változását szemlélteti a normál értékekhez viszonyítva feltüntetve a szórást is (SD)



3. számú grafikon az MPO enzim szint (ng/ml) változását szemlélteti 3 akut májelégtelenségben szenvedő beteg esetén a transzplantációt követően



3. számú grafikon az MPO enzim szint (ng/ml) változását szemlélteti 4 olyan transzplantált beteg esteén, akiknél akut artéria hepatica thrombosis lépett fel



5.1.2 A mieloperoxidáz mérések eredményeinek elemzése

A májtranszplantáción átesett betegek prognózisát elsősorban a korai máj-graft működés dönti el. Az igen magas rizikójú (Child B,C stádium) májbetegeknél rossz általános állapota ismert, de rajtuk csak az átültetés segíthet. Az MTX ma már rutin műtétnek számít mégis, igen megterhelő beavatkozás a májbetegekre nézve. Nekünk törekednünk kell minden olyan rizikófaktor csökkentésére, amely rontja a túlélést. A prezerváción és hideg/meleg ischémián átesett graft működését sajnos nem nagyon befolyásolhatjuk. A primer graft működés lehet könnyebb (initial poor function-IPF), de lehet súlyos is (primary non function-PNF). Az elégtelen graft működés általában csak retranszplantációval oldható meg, amely egy újabb rizikó a beteg számára. Szerencsére a mai rutin mellett az IPF és PNF incidenciája már 10% alatti, de tovább kell törekednünk a graftot károsító tényezők csökkentésére.

A vizsgált MPO mérések után megállapíthatjuk, hogy már a műtét előtt a betegek fokozott oxidatív stressz állapotban voltak. A mért MPO szint szignifikánsan magasabb, 65 ng/ml ($p < 0,0001$) volt a kontrollcsoporthoz képest. Ennek részben az is oka lehet, hogy a cirrhotikus máj antioxidáns státusa nem elég erős a szabadgyökreakciók fékezésére.

A műtét utáni mérési eredmények további szignifikáns emelkedést mutattak az első 48 órában és átlagosan 123 ng/ml ($p < 0,0001$) körüli értéket mutattak. Csak az első hét végén csökkent az MPO átlagosan 77 ng/ml értékre, amely már megközelítette a kiindulási (műtét előtti) normálnál magasabb értéket. Tehát a posztoperatív időszakban végig szignifikánsan magasabb volt az MPO szintje. Ez részben a műtét stressz, a reperfüziós ártalom és az immunrendszerben történő változásokkal magyarázható. Az akut történések közül elsősorban az artériás thrombosis emelhető ki, ezen esetekben az MPO még magasabb értékeket mutatott (151-365 ng/ml). Valószínűleg a már eleve magas szabadgyök-szint az artériás keringési elégtelenség okozta hypoxia és nekrosis után tovább emelkedik. Az alapbetegségek tekintetében az akut májelégtelenség esetén mértünk már műtét előtt is igen magas MPO szinteket (142-361 ng/ml). A HCV cirrhosis miatt történt transzplantáción átesett betegek mérsékelten emelkedett kiindulási MPO szintjei talán az eleve magas anti-HCV titerrel

magyarázhatók (203). Kilöködés (rejekció) esetén nem találtunk szignifikáns változásokat.

Az exitált betegeknél is folyamatosan magas értékeket mértünk, tehát a magas MPO szint rossz prognózist is jelentett.

A fent említett vizsgálati eredmények és az irodalmi adatokat alapján megállapítható, hogy az MTX eredményességében az oxidatív stressznek igen fontos szerepe van, és a jó artériás vérellátás létfontosságú a korai és késői graft és betegtúlélésben. Az eredményeket persze az új máj redox kapacitása is befolyásolja.

A szabadgyökök a krónikus graft károsodás kialakulásában is részt vesznek^[204].

A szabadgyökök a mikrocirkulációt is károsítják és ez a folyamat szintén befolyásolja a késői graftmüködést^[10]. Ezt a szöveti károsodást tovább rontja az akut endothel lézió és a T sejt aktiváció, amelyek megjelenésében foszerep jut a szabadgyököknek^[205]. A T sejtek aktivációját a CD 154 szignál indítja el és ennek gátlása hatásos lehet a reperfúziós károsodások megelőzésében^[206]. Az alloatherogenesis már közvetlenül transzplantáció után megindulhat és az átültetett szerv krónikus átépülését (fibrosis) eredményezik. Ezt a folyamatot tovább fokozhatja a tartós hypoxia, egy artériás keringési elégtelenség esetén. A Kupffer sejtek által is termelt MPO-nak szintén szerepe lehet a fibrótikus átépülésben^[74, 155].

A reperfúziós károsodással kapcsolatban, az utóbbi években számos kutatás történt. Ezen vizsgálatok leginkább a reperfúzió után megjelenő gyulladással mediátorokkal, mint leukotrinek, adhézións molekulák és oxidatív stresszel foglalkoznak. A neutrophil granulocyták inváziójának az új májszövetbe és a belőlük felszabaduló MPO enzimnek szintén fontos szerepe van a fent említett kórfolyamatokban^[207]. Az ilyenkor felszabaduló szabadgyökök azzal jellemezhetőek, hogy egy vagy több szabad elektronnal rendelkeznek és ezáltal igen reaktívak és toxikusak. A reperfúzió és azt megelőző ischémia után a xantin oxidáz felszaporodik a kalcium beáramlás és a proteázok aktiválódása után. A xantin oxidáz oxigén hatására hypoxantinná alakul és szabadgyökök, mint szuperoxid és hidroxil-gyök keletkeznek. A szabadgyökök hatására a lipid- peroxidáció is magasabb fokú lesz^[208].

A reperfúzió során aktiválódó szabadgyökök valószínűleg egy bifázisos folyamat eredményeként jelennek meg. Egyrészt az endothel sejtek felszínén aktiválódó xantin oxidáz, másrészt a klasszikus neutrophil granulocyták aktivációja útján.

A granulocytákból felszabaduló MPO enzim részletes leírása már egy előző fejezetben (4.2.4) megtörtént. Most csak néhány gondolatot idéznék fel.

Számtalan hatása mellett az MPO fontos szerepet tölt be a szervezet antioxidáns védelmében, fiziológiai termelődése elengedhetetlen. Természetesen a reperfúzió során a folyamat felgyorsul, és sejtkárosodással járhat, amely befolyásolja a korai és késői graft funkciót is.

Az MPO enzim vizsgálatát azért is választottuk az oxidatív stressz fokának felmérésére, mert a nagy tömegű átültetett májszövet óriási terület a neutrophil sejtek infiltrációjára.

Az MPO elonyös hatásai részben az NADPH-oxidáz gátló hatásával magyarázhatók, ugyanis az így felszaporodó, NO vazodilatatív, simaizom profilaxiáció és thrombocytá aggregáció gátló hatású. Továbbá a HDL anyagcserében a koleszterin kiáramlást fokozza a „foam cell”-ben^[161, 162]. Utóbbiak elonyös vazoprotektív hatást igazolnak, MTX során nagy jelentőségük lehet a sok anasztomózis miatt.

A reperfúziós ártalmak és az oxidatív stressz csökkentése érdekében a klinikai gyakorlatban sokat nem tehetünk, törekedni kell viszont a hideg és a meleg ischémiás idő csökkentésére, és a technikai szövődmény nélküli műtetre. A hideg ischémiás idő főleg a jó szervezéssel csökkenthető, de a meleg ischémiában részben az anatómiai viszonyoktól, részben tőlünk függ. Ezért elonyös, ha piggy-back technikával operálunk, ugyanis ilyenkor a vena cava marad és az új májat a vena-hepatica beömlési helyére varrjuk. Ezáltal egy anasztomózissal kevesebbet kell varrni és csökken a meleg ischémiás idő. Elonyös, ha a sokszor kritikusnak látszó artériás viszonyokat idejében tisztázzuk még hepatectomia előtt. Így a portális reperfúzió után közvetlenül varrhatjuk az artériás anasztomózist is. Ezáltal az artériás recirkuláció ideje is rövid lesz. Mindezek mellett az artériás anasztomózist igen gondosan és atraumatikusan kell varrni. Olyan esetekben, amikor a saját artéria hepaticában a nyomás gyengébb a megengedettnél aorta conduitot kell varrni supratruncálisan vagy infrarenálisan. Ilyenkor már donor ereket (aorta-iliaca oszlás) használunk, amelyek minősége persze sokszor kérdéses.

Törekedni kell az „ideális” artériás anasztomózis és vérellátás biztosítására. Főleg gyerekeknél az anasztomózist atraumatikus technikával és nagyítószemüveggel kell varrni és lehetőleg felszívódó, csomós öltésekkel. Ezen szabályok betartásával a thrombosis megelőzhető gyerekeknél is^[209, 210, 211]. Az akut artériás thrombosis

életveszélyes állapotot jelent és a beteg csak radikális lépésekkel, mint thrombectomy, sztent behelyezés, retranszplantáció menthető meg. A krónikus artériás elégtelenség (késői sztenózis, necrosis, thrombosis) krónikus graft károsodást okoz és epeúti szövődmények (nekrózis) is kialakulnak. Hosszútávon szintén csak a retranszplantáció segíthet. Elonyösebb helyzetben vannak ilyenkor azok a betegek, főleg gyerekek, akiknél hepatico-jejunostomiával történt az epeúti anasztomózis. Ilyenkor a bélfalból érinvázió indul a májszövetbe és elfogadható artériás vérellátást biztosít.

A hirtelen hohatásokat is kerülni kell műtétnél, amelyet hideg és meleg fiziológiás só adekvát használatával oldhatunk meg. A graft reperfüzió előtti „átmosása” szintén lényeges. Ez történhet saját portális vérrel, Carolina-rinse oldattal vagy 5% humán albuminnal egyaránt. Kerüljük a májvénák pangását, figyeljünk a technikai szövődményekre (szuk vénás anasztomózis!) és a véna cavaban uralkodó nyomásra.

A fent említett technikai lépésekkel és forrtélyokkal csökkenteni lehet az új májat ért traumákat és kisebb fokú oxidatív stressz érhető el.

Az immunszuppresszióként alkalmazott calcineurin inhibitoroknak (cyclosporin, tacrolimus) szerencsére van scavenger hatásuk is, de elonyös lehet a szelén és az antioxidáns vitaminok alkalmazása is^[212]. A szuperoxid-diszmutáz (rh-SOD) szintén hatékony szabadgyök fogóként alkalmazható a klinikai gyakorlatban^[213]. Ismert, hogy az ösztrogének fokozzák az MPO vazoprotektív hatását^[161, 214]. Kísérletes körülmények között jótékony hatásúnak írták le az interleukin-1 béta kostimulációt és elonyös hatású a kapszaicin is. Utóbbi a szenzoros idegrostokon keresztül fokozza a máj keringését és az endothel sejt prosztacyclin termelését^[215, 216]. Egyébként a jól működő máj antioxidáns és redox kapacitása létfontosságú.

Az MPO enzim monitorizálásával sikerült bizonyítani, hogy a májtranszplantációra váró betegek már műtét előtt egy fokozott oxidatív stressz állapotban vannak, és ez csak fokozódik műtét után. Az MPO normális esetben egy hét után csökkent vissza a kiindulási értékre. Akut májelégtelenségben és artériás thrombosis esetén az enzim szintje a többszörösére emelkedett és folyamatosan magas szintje rossz prognózist jelzett. Rejekcióban nem volt szignifikáns emelkedés és így az utolsó két megállapításnak a klinikai differenciál diagnosztikában is szerepe lehet.

Tehát, májtranszplantáció során törekedni kell az oxidatív stressz állapotot fokozó reperfúziós ártalmak csökkentésére, és „ideális” artériás vérellátást kell biztosítani minden típusú máj-graftnak.

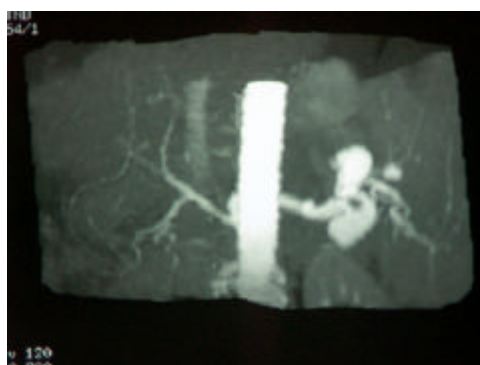
5.2.1 A lépartéria aneurysma vizsgálat eredményei

A magyar májtranszplantált betegek körében történt vizsgálat során, 150 (140 felnőtt és 10 gyerek) betegnél 13 esetben (8,6%) találtunk LAA-t. A no/férfi arány az aneurysmával rendelkezők körében 2/1 volt, szemben az egész csoport 3/2 arányával. Gyerekeknél nem találtunk LAA-t. A felnőttek átlag életkora 40 év (18-61 év) volt. Három esetben szoliter (10-20 mm) és 10 esetben multiplex aneurysmát (<10mm) találtunk. Egy szoliter aneurysma a lépartéria középső harmadán helyezkedett el. A legtöbb aneurysma azonban a léphilusban az artéria disztális harmadán alakult ki (7 a, b. ábra).

Az aneurysmák sacculárisak voltak minden esetben. Az alapbetegséget tekintve az LAA a cirrhotikus (HCV és autoimmun) betegeknél alakult ki.

Egy betegnél a szoliter, a lépartéria középső harmadán kialakult aneurysmát műtét során resectáltuk. A kontroll vizsgálatok során az ismert aneurysmák nem változtak, ruptura nem történt.

7. a: LAA CT Angiographiája; b: 3D kép



A 337 (242 felnőtt és 95 gyerek) transzplantált, holland beteg vizsgálata során 45 esetben (13%) találtunk LAA-t. A transzplantált betegek körében a no/férfi arány 3/2 volt, míg az aneurysmával is rendelkezők sorában 2/1 volt felnőtteknél és 1/1 gyerekeknél.

A 242 felnőtt medián életkora 41 év (16-65 év), míg a 95 gyereké 3 év (0,5-15 év) körül alakult ($p < 0,01$). A felnőtt populációban 41 (17%) LAA- , a gyerekeknél 4 (4%) aneurysmát találtunk.

A vizsgálat során 40 esetben (87%) az aneurysmák a lépartéria disztális harmadán helyezkedtek el. Négy esetben (10%) a középső harmadon és mindössze 1 esetben (3%) találtunk a proximális harmadon LAA-t. Minden aneurysma sacculáris volt.

Míg 6 betegnél (13%) szoliter, addig 39 betegnél (87%) multiplex elváltozásokat láttunk.

A szoliterek medián átmérete 8,5 mm (5-20 mm), a multiplex elváltozásoké csak 6,1 mm (4-10 mm) volt.

A LAA és lépartéria átmérete aránya (átlag) 1,2 volt a multiplex és 2,6 a szoliter esetekben. A lépartéria és az artéria hepatica communis átmérete aránya 1,34 volt a multiplex és 1,25 a szoliter aneurysmák esetén. Nyolc esetben (18%) egyéb vizcerális aneurysmát is találtunk. Ezek 4 esetben az artéria mesenterica superior, 2 esetben az artéria hepatica communis és 2 esetben a jobboldali renalis artérián helyezkedtek el.

Az 2. számú táblázatban összegeztem a LAA előfordulását az alapbetegség függvényében, külön részletezve a felnotteket és gyerekeket:

Diagnózis	Gyermek		Felnott			
	M Tx	LAA-kal		M Tx	LAA-kal	
		N ⁰	%		N ⁰	%
Parenchymás – cirrhosis	28	1	4	111	33	30
Cryptogén	6			45	14	31
Autoimmun	7			21	7	33
Vírusos				27	7	26
Alkoholos				10	1	10
Metabolikus	15	1	7	8	4	50
Kolesztatikus megbetegedések	39	3	8	96	8	8
Primér biliáris cirrhosis				56	5	11
Primér sclerotizáló cholangitis	2			29	2	7
Secunder biliáris cirrhosis				11		
Biliáris atresia	37	3	8			
Fulminans májelégtelenség	10			23		
Metabolikus betegség - cirrhosis nélkül	8			2		
Vegyes	10			10		
Minden	95	4	4	242	41	17

M Tx: Májátültetés; LAA: Lépartéria aneurysma

Az alapbetegségek közül megemlíthetők a különböző eredetű cirrhosisok (parenchymás és cholestatikus májbetegségek), a fulmináns májelégtelenség, a cirrhosis nélküli metabolikus betegségek és az egyéb csoportba tartozó kórképek. Az utóbbiak közül 6 esetben primer májdaganat (hepatocelluláris carcinoma, hepatoblastoma), 9 esetben Budd-Chiari szindróma, 3 esetben erythropoeticus protoporphyria és egy-egy

esetben Byler kór illetve schistostomiasis volt az MTX indikációja. Gyerekeknél az LAA incidenciája 8% volt a cholestatikus és 4% a parenchymás betegségek esetén ($p > 0,05$, nem szignifikáns). Felotteknél viszont szignifikáns különbséget találtunk. A parenchymás betegségek esetén 30%, míg a cholestatikus májbetegségek esetén 8%-ban fordultak elő aneurysmák ($p < 0,0001$). Nem találtunk LAA-t a fulmináns, a cirrhosis nélküli metabolikus és az egyéb betegségek csoportjában.

Egy csoportként vizsgálva a portalis hypertensioval járó kórképeket (parenchymás és cholestatikus) az LAA előfordulása már a 16,4% -t is eléri szemben a portalis hypertensio nélküli csoport 0%-val ($p < 0,001$).

Két beteg (4%) exitált a transzplantációt követő LAA ruptura miatt. Az egyik beteg egy 47 éves férfi volt (B és C vírus okozta cirrhosis) egy szoliter (10 mm) léphilusban elhelyezkedő aneurysmával. MTX után 6 nappal az aneurysma rupturált és a sürgős beavatkozás ellenére a beteg a műasztalon meghalt. A másik esetben egy 12 éves fiú (biliáris atrézia, cirrhosis) multiplex, léphilusban kialakult aneurysmái közül egyik rupturált, 10 nappal az MTX-t követően.

A többi kontrollra járó betegnél akut történés nem volt és a kontroll, egy éves angiográfiákon az aneurysmák mérete és száma nem változott, újabb nem alakult ki.

5.2.2 A lépartéria aneurysma vizsgálat eredményeinek elemzése

A lépartéria aneurysma klinikai jelentőségével kapcsolatos első közlemény 1770-ből származik és Beaussier nevéhez fűződik. St. Leger Brockmann közölte az első sebészeti esetet 1930-ban, majd két évvel később Lindboe angiográfiás képpel diagnosztizált egy LAA-t.

Ezen igen rövid történelmi bevezető főleg a ritka kórképnek köszönhető. Mindezek mellett a LAA klinikai jelentősége nem elhanyagolható, ugyanis a kórkép jelleget ritka, de akár fatális vérzéshez is vezethet^[198]. Vizsgálatunk célja az volt, hogy az igen magas rizikó csoportba tartozó májtranszplantált betegeken megvizsgáljuk az LAA gyakoriságát és gyakorlati jelentőségét. A 150 magyar és 337 holland májtranszplantált beteg elfogadható számú vizsgálati anyag következtetések levonására. A magyar betegek körében valamivel alacsonyabb (8,6%) volt az LAA incidenciája szemben a holland populációban diagnosztizált értékkel (13%). Mindkét vizsgálat azt igazolta, hogy az LAA-k az artéria disztális harmadán gyakoribbak és általában sacculáris jellegű, multiplex, kis átméretű (<10 mm) aneurysmák.

Mindkét vizsgálat során talált incidenciák hasonlóak voltak az irodalomban leírt 10% körüli értékkel^[7]. A Stanley & Fry által publikált nagyszámokra alapozott statisztikai eredmény 0,78 és 10% közötti gyakoriságot rögzített. Az általunk is igazolt 8,6 illetve 13% körüli incidenciák a májbetegekre jellemzőek, és ha ezt külön vizsgáltuk a portális hipertensióval járó csoportban, akkor 16% volt az LAA gyakorisága (ld. 2.sz. táblázat). Hasonló adatokat közölt az irodalomban Stanley, Ohta és Larsen is^[199, 200]. Eredményeink közül kiemelhető az is, hogy az LAA a felnőtt májbeteg populációban négyszer gyakoribb volt, mint gyerekekénél. Az életkor egymagában nem magyarázta az incidenciák változását, ugyanis a nagy különbség 16 éves kor után jelentkezett és utána minimálisan változott (ld. 3. sz. táblázat). Fontos kiemelni azt a tényt is, hogy a portális hipertensió nélküli májbetegségekben nem találtunk LAA-t.

3. táblázat: Összefüggés a kor és a lép artériás aneurysmák között

Kor	LAA+	LAA-	M Tx szám
0-16	4 (4%)	91	95
17-20	3 (18%)	14	17
21-30	8 (18%)	36	44
31-40	8 (18%)	36	44
41-50	10 (14%)	61	71
51-60	12 (19%)	52	64
61-70	-	2	2
Mind	45 (13%)	292	337

LAA: Lép artéria aneurysmák

M Tx: Májtranszplantáció

Ezek szerint a portális hypertensio lehet az egyik olyan tényező, amely miatt aránylag gyakrabban (16%) fordulhat elő LAA. Valószínűleg a cirrhosis talaján kialakult extrém shunting és a hyperkinetikus lépkeringés okozhatja a nagyobb nyomást a lépartéria falára. Ezt követően az artéria átmérete a Laplace szabálynak megfelelően megnövekedhet, és tágulat jöhet létre^[217]. Az is feltételezhető, hogy talán a „túl hosszú, kanyargós” lépartéria nincs tökéletesen rögzítve a kóros, hyperkinetikus keringéshez és ez által a pulzushullám is károsíthatja az érfalat (vibrációs ártalom?). Ehhez fűzhető az a gondolat is, hogy a viscerális aneurysmák is gyakoribbak a jobb oldali, hosszabb renális artérián.

Valójában az LAA pathogenesis nem ismert, de Stanley 1974-ben kiemelt egy-két tényezőt, amely befolyásolhatja kialakulását. Említést érdemel a többször emlegetett portális hypertension kívül az artéria dyspláziája, a focalis arteriitis, az arteriosclerosis és a terhesség kapcsán fellépő hormonális változások. Az irodalomban említést tesznek az aneurysmafal magas elasztáz és alacsony elasztin tartalmáról is^[218]. Terhesség alatt a szexuális hormonok, a renin, az aldosteron és relaxin szintje is emelkedik, amelyeknek az érfalra gyakorolt hatásuk még nem teljesen tisztázott^[202]. Hasonló hormonális változások fordulhatnak elő májcirrhosisban is a hormonok csökkent katabolizmusa miatt^[219].

A nemi különbségek szerepe szintén nem egyértelmű. Az irodalmi adatok szerint a LAA-nokban gyakoribb. Ehhez képest vizsgálatunk eredményeként egy relatív eltolódást láttunk a férfi nem irányába (2:1).

Említést érdemel továbbá az is, hogy az alapbetegségtől is függ az incidencia. A parenchymás és cholestatikus cirrrosisokban szignifikánsan magas, 30% körüli volt a LAA gyakorisága ($p < 0,0001$).

Az alacsony incidencia és esetszám (ruptura) miatt nehéz konkrét következtetést és szakmai tanácsot adni. Az azonban bizonyos, hogy a ruptura általában fatális kimenetelű és ezért mindenképpen érdemes még műtét előtt tudni a LAA-ról. Mivel MTX után nem változott a LAA mérete és száma ezért remélhető, hogy a ruptura egy jól működő máj-graft és a portális hypertensio megszűnése után ritkán lép fel. Jóllehet az irodalom leírta MTX után újonnan kialakuló aneurysmákat és a holland beteganyagban is említettem két esetet.

Ami a kezelési algoritmust illeti nem könnyű egyértelmű sémát felállítani. Az irodalmi és a saját adatok alapján a nagyobb aneurysmák műtét alatti és/vagy utáni embolizációja a ruptura megelőzése céljából javasolt. Ugyanakkor, transzplantáció alatt megkísérélhető a lépartéria proximális vagy középső harmadán kialakult szoliter aneurysmák resectiója vagy az artéria leköttetése egyaránt. A multiplex aneurysmákat általában radiológiailag szorosabban követjük az átültetést követően.

A cirrrosisban kialakult igen fejlett, kanyargós lépartéria leköttetése nem jelent különösebb veszélyt a posztoperatív időszakban. A leköttetés nemcsak az aneurysma rupturáját elozhatja meg, javítja az artéria hepatica keringését és az extrém portális hypertensióban csökkentheti a „small for size” szindróma kialakulásának veszélyét^[220]. Sőt, a leköttetett és átvágott lienális artéria felhasználható az artériás anasztomózis kivitelezéséhez is.

Következtetésként megállapítható, hogy az LAA incidenciája 13% körül alakult a májtranszplantált populációban. Általában multiplex, az artéria disztális harmadán kialakult aneurysmákat találtunk melyek gyakrabban fordultak elő parenchymás májbetegségekben. A ruptura 4%-ban jelentkezett, de ezek fatális kimenetelűek voltak. Tehát igen fontos az aneurysmák műtét előtti diagnosztikája és szükség esetén a megfelelő megoldás, amely a máj-graft artériás keringése szempontjából sem mellékes.

5.3.1 Az első érgraft kísérlet eredményei

Az állatkísérletek eredményeit külön részletezem, de valójában egy vizsgálatról van szó. Az első egy hónapos sorozat sikere után bátorkodtunk a hosszabb távú elemzésre.

Egy hónap után a jól tapintható femorális pulzus mellett jó Doppler ultrahang eredményeket mértünk az 5 sikeres graft esetén. A medián pulzus-hullám sebessége (flow-rate) fokozatosan növekedett, az első posztoperatív napon 331 cm/sec (124-400 cm/sec) és egy hónap után 383 cm/sec (200-500 cm/sec) volt. Ez az érték azonos volt az ellenoldali, kontroll csoportként számított femorális keringéssel. A graftok átlagos dilatációja 2,1 mm volt (1,2-3,1 mm). Nem találtunk aneurysma képződést és mind az 5 graft életképes volt. Nekrózist és adhéziókat nem láttunk a graftok eltávolítása során. A kivett graftok makroszkópos vizsgálata során sima lumeni felszín volt a jellemző és az anasztomózisok is hemodinamikailag elfogadható képet mutattak. A szövettani vizsgálatok során a natív, beültetés előtti RF lemez egy fascia szerkezetre jellemző strukturát igazolt a fal peritoneum mesothel-sejt szigeteivel. Az egy hónap után eltávolított graftok szövettani vizsgálata életképes szöveteket igazolt aktív fibroblasztokkal és simaizom elemekkel a belső felszín alatt. Továbbá egy vékony fibrin réteg is megjelent graftok falában. Egy hónap után már nem láttunk mesothel sejteket a lumeni felszínen. A neoendothel mindkét oldalról bekúszott a graft felszínére. A középső harmadon egy vékony fibrinréteg borította az RF graftokat. Az anasztomózis szintjén makrophág sejteket és granulocytákat láttunk hipertrófia nélkül.

5.3.2 Az első érgraft kísérlet eredményeinek elemzése

Az érgraftok történelmi fejlődését az irodalom fejezetben már részleteztem, most csak kimondottan az RF graft tulajdonságaira térnék ki. A próbálkozásaink alapját a Cousar és Lam által 1952-ben közölt eredmények képezték, amelyek felvetették az RF lemez használhatóságát. A kutyakísérleteik során aortapótlással foglalkoztak és igen jó eredményeket értek el. A későbbiekben Kehne, Sensenig és Holdefer humán aorta-aneurysma műténél alkalmazta az RF lemezt 1956 és 1968-ban^[186]. A vénák pótlására is használta az RF lemezt Louagie 1986-ben^[217]. A szívsebészeti alkalmazás 1995-ben

indult, amikor Anagnostopoulos kongenitális szívhibák (szeptum-deffektusok) és pericardium pótlására használta sikeresen az RF lemezt^[187]. Az RF graftokat minden esetben neoendothel réteg fedte 3 hónap után és növekedési hajlammal is rendelkeztek^[187].

A májtranszplantáció során alkalmazott ér pótlás során az immunszuppresszió és a krónikus rejekció hatása nem mellékes, az érfal károsodása ismert^[205]. Kísérleti utón igazolták, hogy a különböző káros tényezők elsősorban a simaizom fenotípusát változtatják meg és ez lehet az alapja a neointima hyperpláziának^[222, 223].

Az általunk vizsgált RF graft friss, nem prezervált és autolog anyag. Alkalmazható akár kis átméretű artériák pótlására és elfogadható szövettani képet mutatott egy hónap után. A thrombogenitás tekintetében elonyós lehet az a tény, hogy a már eredetileg mesothelrel bevont graftokat gyorsan neoendothel fedi be. Lehet, hogy a graftok folyamatosan intakt lumeni felszínnel rendelkeznek?

A két thrombotizált graft esetén az ok sebészeti technikához kötött és valószínűleg megfelelő atraumatikus módszerrel az incidencia csökkenthető. A jól átjárható 5 graft esetén minden esetben volt egy mérsékelt átméretű növekedés, de aneurysmát nem láttunk.

Amellett, hogy a nincs prezervációs ártalom, nincs rejekció, a graftok elkészítése egyszerű és olcsó.

Következtetésként megállapítható, hogy az RF lemez tubuláris érgraftként jól funkcionált és a szövettani feldolgozás is életképes morfológiát igazolt. Egy hónap után a mesothel sejtek helyét endothel sejtek vették át. A thrombosis megelőzésére pedig törekedni kell az atraumatikus technika alkalmazására.

8. ábra: A pulzáló RF graft



5.3.3 A második érgraft kísérlet eredményei

A második kísérlet sorozat során 8 kutyát operáltunk és 6 hónapig figyeltük a graftok működését immunszuppresszió alkalmazása mellett. További két graftot egy évig figyeltünk. Ezek után a graftokat széleskörű szövettani vizsgálattal is elemeztük.

A 8 graftból mind a 8 graft jól funkcionált 6 hónapon át. Az egy évig követett két graft szintén elfogadható tulajdonságokat mutatott. A pulzus és a Doppler vizsgálatok eredményei megfelelő artériás keringést igazoltak összehasonlítva az ellenoldali femorális keringéssel.

A 8 graftból kettonél disztális szűkületet találtunk a kivétel során, de a pulzus mindvégig tapintható volt ezen esetekben is. A Doppler vizsgálatok az első napon medián 345 cm/sec (110-430 cm/sec), egy hónap után 390 cm/sec (195-450 cm/sec) és hat hónap után 370 cm/sec (150-420 cm/sec) áramlási sebességet igazoltak. Az egy évig vizsgált két esetben átlagosan 355 cm/sec volt az áramlási sebesség. A kontrollként vizsgált ellenoldali femorális keringés hasonló 350-370 cm/sec körüli sebességet mutatott.

A graftok elkészítéséhez szükséges átlagos idő 15 perc (13-18 perc), míg az átlagos anasztomózis idő 17 perc (15-20 perc) volt.

Az átlagos átméno növekedés (dilatáció) 2,15 mm (1,2-3mm) volt és nem láttunk aneurysma képződést. Minden graft életképes volt, nekrozist nem láttunk a hatodik hónap végén sem.

Az arterializálódás jelei is megjelentek a kivett graftokban, összehasonlítva az egy hónapos vizsgálat eredményeivel.

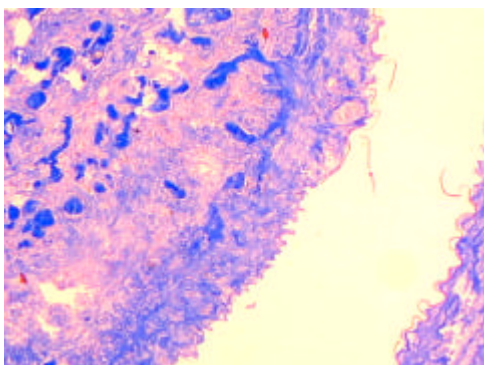
A szövettani vizsgálatok során, hematoxilin-eosin és fibrin fixációval, a következő eredményeket találtuk. A beültetés előtti rectus fascia ismert és jellegzetes kötőszöveti elemekből állt, a felszíni peritoneumot pedig ép mesothelsejt-réteg borította.

A natív artéria iliaca szövettani feldolgozását is elvégeztük, és ezt összehasonlítottuk a kivett RF graftok szerkezetével. A graftok falában nem lehetett látni az artériára jellemző rétegeket (adventitia, media, intima), de a kötőszöveti elemek között életképes és aktív fibroblasztokat valamint simaizom elemek jelentek meg. Neoangiogenesisist láttunk minden graftban, a mikroér-densitás (micro-vessel-density)

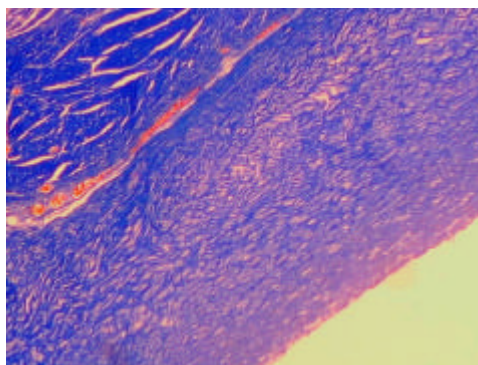
index értéke átlagosan 5/látótér volt. Az endothel sejtek megjelenését vWf faktor és CD 34 expressziós immunhisztokémiai módszerekkel igazoltuk és ezek a lumeni felszín 100%-ban fedték. Egyetlen mesothelsejt szigetét sem láttunk (9. ábra a, b, c, d, e, f) .

9. ábra a: Fibrin-collagen festés (RF graft–lumen); b: Fibrin-collagen festés (RF graft-fal); c: Hematoxylin-eosin (artéria iliaca ext.); d: Hematoxylin-eosin (RF graft); e: CD 34 (RF graft); f: vWf (RF graft)

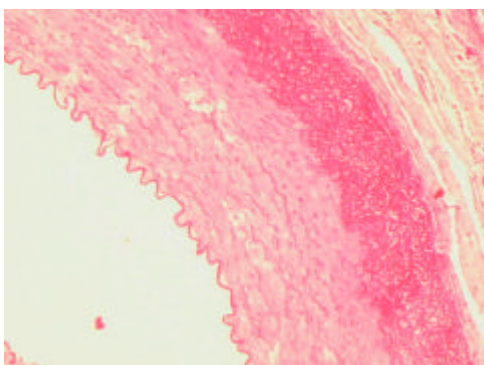
a



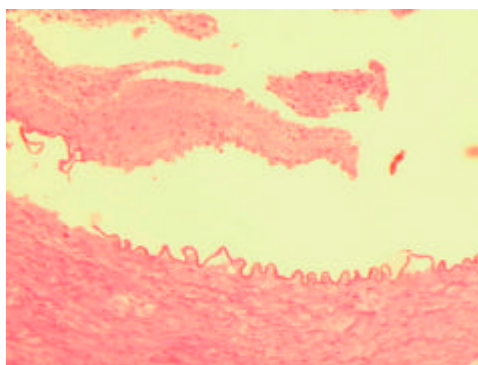
b



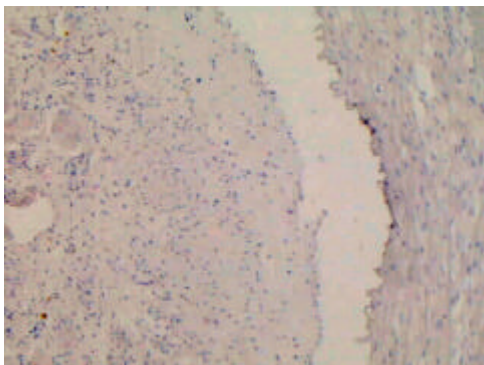
c



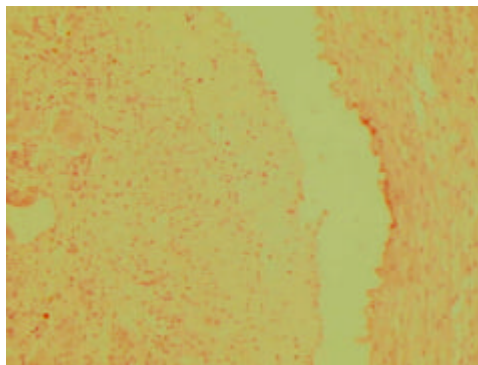
d



e



f



Az elektronmikroszkopos vizsgálat életképes simaizom filamentumokat igazolt a graftok falában és megjelentek az elasztikus rostok is a fibrotikus elemek mellett. A mitochondriumok szerkezete is intakt volt, hypoxiára jellemző károsodást nem láttunk.

Továbbá, a különböző festési módszerekkel nem lehetett olyan degeneratív folyamatot igazolni, amely a cyclosporin mellékhatásaként szóba jöhetne. Az átlagos cyclosporin szint 150 és 200 ng/ml körül változott.

A kevert-sejtes kultúrák szintén életképes elemeket igazoltak, a sejtek igen jó arányban megtapadtak és szaporodtak. A mélyfagyasztott sejt-kultúrák is életképesek maradtak. Ezek csak előzetes eredmények, de a jövőben tervezzük a sejtek (mesothel, endothel) széleskörű vizsgálatát is.

A hat hónap alatt levett vérmintákból (az operált és kontroll oldalon) mért vérgáz értékek normális oxigén/széndioxid arányt (átlagosan : pO₂ 126-177 Hgmm/ pCO₂ 44-59 Hgmm) igazoltak. Az esetleges oxidatív stressz jelenlétét igazoló MPO szint normális volt minden esetben, az adott végtag szöveti oxigenizációja megfelelt az élettani körülményeknek. Minden MPO enzim érték normális tartományban (<30 ng/ml) volt, 4 és 13 ng/ml között változott.

5.3.4 A második érgraft kísérlet eredményeinek elemzése

Az eredmények elemzése előtt ismételtén kiemelnék néhány gondolatot a májátültetés artériás vérellátásával kapcsolatban.

A kis artériák és a rekonstruált, variációs anatómiai viszonyok növelik a szövődmények számát. Ezek megelőzése egy jó artériás vérellátás biztosításával kezdődik. Gyakran az artériás anasztomózis/ok a műtét egyik legnehezebb része és előfordul, hogy különféle donor-ereket is felhasználunk. Ezek a nehézségek a szegment májátültetések (split, élődonor) során gyakrabban előfordulnak, tehát az igény megnőtt. Ezért próbálkoztunk kísérletes körülmények között kutatni egy új alternatíva után. Az előző kísérlet eredményeinek elemzésénél már kitértem a történelmi adatokra, most ezt nem részletezem. A különféle donor erek alkalmazásával kapcsolatban megoszlanak a vélemények, a fibrózis, nekrosis és a késői thrombosis ismert szövődmény. Az autolog véna és a műerek alkalmazásával kapcsolatos nehézségeket már az irodalom fejezetben leírtam (4.3.2). Élődonor műtéteknél sporadikusan alkalmaztak más donorból származó

artéria mesenterica superior, mamma interna és autolog artéria epigastrica inferior is^[176].

Egy igen káros tényező marad minden donor-ér esetén a kilöködési reakció. A rejekciók során az érfal szerkezetét megváltoztatja, intima hiperplázia lép fel és ez hosszútávon fibrózist, sztenózist és a graftban krónikus károsodást idéz elő. A prezervált erek falában a hipoxia mellett a T és B sejt aktiváció az atherosclerosis kialakulását is előidézi. Természetesen ezt a folyamatot a szabadgyök aktivitás fokozódása tovább fokozza.

A fenti tényezőket vettük figyelembe, amikor a RF graft vizsgálat második fázisát elvégeztük.

Már az első kísérletben igazoltuk, hogy az RF graft alkalmas artériapótlásra.

A második fázisban minden graft (8 eset) jól funkcionált hat hónapon át, további két esetben egy év után is elfogadható áramlási viszonyokat sikerült elérni. Minden graft esetén életképes szöveteket találtunk és az artériákra jellemző elemek is megjelentek.

Thrombosis és aneurysma képződést nem láttunk és az endothel minden graftnál 100%-ban megjelent. Az alacsony thrombogenitás magyarázható talán az RF graft eredeti mesothel rétegével és azt követő endothel réteg megjelenésével. Hasonló, jó eredményeket adtak a Pronk által közölt mű ereken alkalmazott mesothel-sejt implantáció eredményei is^[224].

Ezen eredmények a mesothel sejtek prosztacyclin termelésének köszönhetőek, amely egy fibrinolitikus hatást is jelent. Az endothel sejtek megjelenése a pro- és antikoaguláns egyensúlyt szabályozva további ideális állapotot biztosít az artériás keringés számára. A donor endothel sejtek más jellemzőkkel rendelkeznek (prezervációt követően) és az immunológiai folyamatok elindíthatják az atherosclerosis kialakulását, amelyet a vírusfertőzések (cytomegalovírus) is befolyásolnak^[168]. Ezek a kórfolyamatok a porta-, a véna-endothel és az epitélium szintjén egyaránt fellépnek, és együttesen károsítják a graftot. Tehát, egy ép és autolog mesothel vagy endothel rétegnek csak előnyei vannak. Az RF graft esetén a mesothel és az azt követő endothel-réteg biztosított és így reménykedni lehet az alacsony thrombogenitásban még kis kaliberű erek esetén is. A mesothel sejtek között korán megjelenő szférikus progenitor endothel sejteket hat hónap után már lapos, érett endothel réteg vette át.

Az artériára jellemző elemek megjelenése szintén pozitív tényező. Minden graftban jelen voltak simaizom elemek, megjelentek az elasztikus rostok és a neoangiogenesis is megindult a graft falában. Hypoxiára jellemző mitochondrium károsodást nem láttunk, tehát a graftok jó vitalitást mutattak. Egyébként a hypoxia és az oxidatív stressz növeli az endothelin-1 szintézist a simaizom elemekben, amelyet érfal károsodás követ^[5, 59].

A cyclosporinról leírták, hogy nem egyformán károsítja a sejteket és az interstitiumban növeli az extracelluláris matrix arányát, gyorsítva az atherosclerosis^[225]. Továbbá media degenerációt is okozhat. Az RF esetén nem találtunk hasonló károsodást, a „fiatal” elemek épek voltak.

A normális tartományba tartozó MPO és artériás vérgáz értékek megfelelő szöveti oxigenizációt igazoltak, tehát egy elfogadható artériás beáramlást biztosítottunk az RF alkalmazásával.

Az RF graft kialakítása nem komplikált, gyorsan elkészül és olcsó. A prezervációs károsodás és a kilöködés nem befolyásolja a graft szerkezetét.

Összegezve, az RF graft hat hónap után is jól funkcionált artériás interpozitumként, immunszuppresszió alatt. Az alacsony thrombogenitás és az artériás elemek megjelenése szintén jó eredményként könyvelhető el a kis kaliber mellett. A humán májtranszplantációban történő alkalmazhatósága még kérdéses és messze van, ezért további prospektív kísérletek, a sejt kultúrák elemzése és a technika standardizálása szükséges.

6. Megbeszélés

Tézisek, gyakorlati felhasználás

A ma már hazánkban is rutin beavatkozásnak számító májtranszplantáció eredményeit számos olyan tényező is befolyásolja, amelyek tolunk függetlenek. A beteg és graft túlélés az alapbetegség, a beteg állapota és a műtéti technikán túl a szervezetben lejátszódó immunológiai és szabadgyökös folyamatoktól is függ. A korai és késői graft működést a prezervációs és reperfúziós ártalmakon túl a graft vérellátása is befolyásolja. A legtöbb nehézséget a jó artériás vérellátás biztosítása jelenti. Az esetleges artériás keringési elégtelenség hypoxiát, nekrozist okoz a májban, és ez tovább fokozza az eleve magas szintű oxidatív stressz állapotot. Az epeúti nekrozis mellett ezen folyamatok érfal károsító hatása is ismert, amely a krónikus máj-graft károsodás egyik tényezője lehet. A patológiás állapot akkor alakul ki, amikor a szabad gyökös reakciók felszabadulnak a kontroll alól és a további láncreakciók máj-graft károsodással járnak. Súlyos esetben az egész szervezet antioxidáns védelmének kimerülése is felléphet.

A dolgozatomban leírt klinikai és kísérletes vizsgálatok során igyekeztem elemezni a májtranszplantáción átesett betegek oxidatív stressz állapotát a klinikai szövődmények és eredmények tükrében, különös figyelemmel az artériás vérellátási nehézségekre.

A vizsgálatok eredményeinek alapján az alábbi következtetéseket állapíthatjuk meg:

1. A transzplantált máj-graft funkciója függ a prezervációs, reperfúziós ártalmaktól és a jó artériás vérellátástól. Reperfúzió után a szervezet oxidatív stressz állapota fokozódik, és ezt tovább rontja egy artéria hepatica thrombosis okozta hypoxia és nekrozis. Az artériás thrombosis gyakorisága ma is 10 % körüli és gyerekeknél gyakoribb.
2. Prospektív klinikai vizsgálat során sikerült bebizonyítani, hogy az oxidatív stressz fokának megítélésére a mieloperoxidáz (MPO) enzim szint mérése májtranszplantáción átesett betegeken gyakorlatban is alkalmazható, hasznos

információkat ad a máj-graft állapotáról és diagnosztikai értéke is van. Az eredményeket 32 hazai májtranszplantált beteg adatainak feldolgozása után állapítottuk meg.

3. Az MPO vizsgálat során leggyakoribb alapbetegségként a C vírus okozta cirrhosist találtuk (43%). A 32 betegen 34 májátültetés történt 2 akut retranszplantáció miatt. Jó graft működést találtunk 24 betegnél (75%). Az elvesztett 8 beteg közül 2 esetben akut májelégtelenség volt az indikáció, 2 esetben primer graft elégtelenség (PNF), 4 esetben késői szövodmények alakultak ki.
4. A 32 betegnél 4 esetben (11%) alakult ki korai artériás thrombosis, de sikerült a betegeket azonnali beavatkozásokkal megmenteni (thrombectomia, aorta conduit, retranszplantáció).
5. A májtranszplantált betegeken mért MPO szinteket elemezve megállapíthattuk, hogy már műtét előtt magas, átlagosan 65 ng/ml körüli enzimszintek jellemezték a műtetre váró májbetegeket. A műtétet követő 48 órában az MPO szignifikánsan ($p < 0,0001$) emelkedett egy átlagos 123 ng/ml körüli értékre és egy hét múlva csökkent vissza a kiindulási értékre. Akut májelégtelenség és artériás thrombosis esetén előfordult, hogy az MPO 300 ng/ml feletti értékeket is elért. Tehát, az akut történésekben igen magas enzimszint emelkedés volt a jellemző, kivéve a rejekciót. Kilökődésben nem találtunk szignifikáns MPO változást. Az exitált betegeknél az enzimszint mindvégig magas volt. Az MPO enzimszint monitorizálásával sikerült bebizonyítani, hogy a májbetegek már műtét előtt egy fokozott oxidatív stressz állapotban vannak, és ez csak fokozódik műtét után, különösen akut májelégtelenség és artériás thrombosis esetén. Az enzim magas szintje rossz prognózist jelzett. Tehát, törekedni kell a reperfüziós ártalmak csökkentésére és jó artériás vérellátást kell biztosítani minden máj-graftnak.
6. A májtranszplantációra váró cirrhotikus betegek sajátos keringési viszonyokkal rendelkeznek. Portalis hypertensióban a hyperkinetikus lépkeringés miatt, fejlett lépartéria alakul kis és igen gyakran gyenge az artériás nyomás a hepatica rendszerben. Ennek gyakorlati jelentősége is van, mert a jó artériás vérellátás kivitelezéséhez szükség van megfelelő artériás nyomásra is.

Továbbá az is lényeges, hogy cirrhosisban elég gyakori (8-13%) a lépartéria aneurysma kialakulása is, amelynek rupturája fatális szövodmény lehet. Ezért is vizsgáltuk magyar és holland májtranszplantáltakon a máj- és lépartéria keringési viszonyait.

7. A 150 magyar májtranszplantált betegnél 13 esetben (8,6%) fordult elő lépartéria aneurysma (LAA). Az aneurysmák főleg nobetegeken alakultak ki, a nő/férfi arány 2/1 volt. A magyar gyerekeknél (10 eset) nem találtunk LAA-t. Három esetben szoliter, 10 esetben multiplex aneurysmát találtunk. Az aneurysmák minden esetben cirrhotikus betegeknek alakultak ki és szerencsére ruptura nem történt. Egy betegnél az ismert szoliter aneurysmát az átültetés során megresecaltunk. A kontroll vizsgálatok során a többi, ismert LAA morfológiája nem változott.
8. A 337 holland, májtranszplantált beteg vizsgálata során 45 esetben (13%) találtunk aneurysmát. A felnőtteknél gyakrabban (17 %), míg gyerekeknél ritkábban (4%) fordultak elő a LAA-k. A nő/férfi arány szintén 2/1 volt. Az aneurysmák 87 %-ban az artéria disztális harmadán alakultak ki és 87 %-ban multiplexek voltak. A lépartéria minden esetben kifejezetten fejlett volt szemben az artéria hepaticával. A két átméno aránya 1,34 volt a szoliter és 1,25 volt a multiplex aneurysmák esetén. A nem cirrhotikus májbetegeknek nem találtunk LAA-t, de parenchymás májbetegségekhez társuló cirrhosisban az incidencia még magasabb, 17 % volt ($p < 0,001$). A parenchymás betegségek esetén 30%-ban, míg a cholestatikus májbetegségek esetén 8%-ban fordultak elő aneurysmák ($p < 0,0001$). Két beteg (4%) meghalt a korai posztoperatív időszakban LAA rupturát követő fatális vérzés miatt. A kontroll vizsgálatok során a többi beteg aneurysmái nem változtak és újabbak nem alakultak ki.
9. Az artéria hepatica thrombosis egyik fő oka a máj-graft korai elvesztésének. A betegeket sokszor csak a sürgős retranszplantáció mentheti. Tehát, mindig egy „ideális” artériás vérellátás biztosítására kell törekedni. A műtétek során gyakran alkalmazunk donorból származó friss vagy cryoprezervált ereket (érbank), de ezek minősége, mérete vagy elérhetősége nem mindig ideális. Ezeket az ereket általában a különféle artériás variációk megoldására használjuk, főleg szegment májátültetés során (split és élődonor). A

donor ereket a beteg „gyenge”artéria hepaticája esetén aorta-conduitként is használjuk. A prezerválás, tárolás és a műtét után fellépő kilökődési reakciók krónikusan károsíthatják ezen ereket (conduitok, interpozitumok), amelyek hónapok, évek után fibrotizálódnak. Sőt, késői thrombosis is kialakulhat.

10. Kísérletes vizsgálatainkat a májtranszplantáció artériás szövődményeire alapozva végeztük el. A érgraft kísérlet során megpróbáltunk egy autolog ér pótlási technikát kidolgozni. A két kísérlet sorozat (1 és 6 hónap) eredményeként megállapíthattuk, hogy a peritoneummal fedett, rectus fasciából készült tubuláris érgraft alkalmas artériás ér pótlásra. A graftokat artéria iliaca interpozitumként alkalmaztuk kutyákon. A 6 hónapig vizsgált graftok (8 eset) életképesek voltak és aneurysma képződés valamint thrombosis nem lépett fel. A Doppler vizsgálatok végig megfelelő keringést mutattak. A szövettani vizsgálatok artériás elemek megjelenését is igazolták. Az elasztin, a simaizom elemek és a neoangiogenesis minden graftban jelen volt. Az endothel 100%-ban borította a lumeni felszínt és a mesothel sejtek eltűntek. Az elektronmikroszkopos vizsgálat jól oxigenizált szöveteket és ép mitochondriumokat igazolt. Az alkalmazott immunszuppresszióknak sem volt káros hatása a graftok morfológiájára. A szöveti oxigenizáció is jó volt az adott végtagon. Normális MPO és vér-gáz értékeket mértünk minden esetben. Az alacsony thrombogenitás magyarázható talán azzal, hogy már eredetileg egy mesothel réteg borítja a lument és ezt egy hónap után az endothel réteg cseréli fel. Mivel autolog anyag nem kell félni a rejekció veszélyétől. Természetesen, további széleskörű vizsgálatok (sejtkultúrák) szükségesek a graft viselkedésének és jellemzőinek pontosabb megismeréséhez.

Összefoglalva: A klinikai és kísérletes vizsgálataink után megállapíthatjuk, hogy a transzplantált máj-graft funkciója függ a prezervációs, reperfüziós ártalmaktól és a jó artériás vérellátástól. A reperfüzió után fokozódik a máj és a szervezet oxidatív stressz állapota, amelyet egy esetleges artériás szövődmény súlyosan befolyásol. A MPO enzim monitorizálásával sikerült bebizonyítani, hogy a májbetegeknél már műtét előtt egy fokozott oxidatív stressz állapotban vannak, és ez csak fokozódik műtét után, különösen akut májelégtelenségben és artériás thrombosis esetén. A calcineurin inhibitoroknak

ismert a szabadgyök fogó hatása, de a szelén és az antioxidáns vitaminok alkalmazása is előnyös lehet. Klinikai gyakorlatban szintén jó eredménnyel használják az N-acetyl-L-cystein is, főleg akut májelégtelenségben. A reperfúziós ártalmak csökkentése érdekében törekedni kell a hideg és meleg ischémiás idok csökkentésére (piggy-back) és a technikai szövodmény nélküli mutétre. A hirtelen hohatásokat kerülni kell, és törekedni kell a rövid ischémiás idok betartására.

A különböző anatómiai variációk megoldása gyakran kihívást jelent a transzplantáló sebésznek, de ennek ellenére igyekezni kell az „ideális” artériás anasztomózis és vérellátás biztosítására. Lehetőleg kerüljük a rossz minoségu donor erek alkalmazását. A kis kaliberu (gyerek) erek esetén csomós öltések és felszívódó fonalak alkalmazása javasolt. A kísérletes autolog érgraft vizsgálatunk eredményeit pozitívan értékelhetjük, de humán alkalmazhatósága még messze van.

A portalis hypertensioban gyakrabban (8-13%) elforduló lépartéria aneurysma mutét elotti ismerete létfontosságú. Mutét során a szoliter aneurysmákat resecalhatjuk vagy multiplex elváltozások esetén, ha szükséges a fejlett lépartéria le is kötheto. Ezáltal javulhat az artéria hepatica keringése, sot az anasztomózishoz a lépartériát is használhatjuk.

Tehát a májtranszplantáció során törekedni kell az oxidatív stressz állapotot fokozó reperfúziós ártalmak csökkentésére és „ideális” artériás vérellátást kell biztosítani minden típusú máj-graftnak.

7. Rövidítések

CMV	cytomegalovírus
CRP	C-reaktív protein
GSH	glutation-reduktáz
GPT	glutamát-piruvát transzamináz
HCV	hepatitis C vírus
IPF	initial poor function
LAA	lépartéria aneurysma
MDA	malondialdehyd
MPO	mieloperoxidáz
MTX	májtranszplantáció
PAF	thrombocyta aktiváló faktor
PHT	portalis hypertensio
PNF	primary non function
RF	rectus fascia
ROI	reaktív oxigén intermedier

SOD szuperoxid-dizmutáz

RES reticuloendothelialis rendszer

Megjegyzés:

A ritkán előforduló rövidítéseket a szövegben értelmeztem.

A szakkifejezések nagy részének magyaros írásmódjában még nem alakult ki egységes gyakorlat. Dolgozatomban az Orvosi Helyesírási Szótár (Medicina, 1991) és az Immunológiai Szótár (Medicina, 2000) írásmódját igyekeztem követni.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel és oszinte hálával tartozom a Transzplantációs és Sebészeti Klinikának, a klinika minden dolgozójának, hogy dolgozatom elkészítését erkölcsileg, tudományosan és nem utolsó sorban anyagilag is támogatta.

Külön köszönettel tartozom a klinika volt igazgatójának, Prof. Dr. Perner Ferencnek és az új igazgató, Prof. Dr. Járay Jenonek.

Köszönetem fejezem ki Prof. Dr. Fehér János egyetemi tanárnak, az orvostudományok doktorának és program vezetőjének, aki a tudományos munkámat segítette és Ph.D. munkát lehetővé tette. Témavezetoként is maximális erkölcsi és szakmai segítséget adott. Szintén köszönettel tartozom Prof. Dr. Tulassay Zsolt tanár úrnak, a II sz. Belgyógyászati Klinika igazgatójának, a Tudományági Doktori Iskola vezetőjének a lehetőségért és támogatásért.

Külön köszönet illeti Dr. Lengyel Gabriella adjunktusnot is az igen jó szakmai tanácsokért.

Szintén állandó hálával tartozom a groningeni kollegáknak, akiknek Prof. Dr. Maarten J.H. Slooff vezetésével a májtranszplantációs kiképzésemet köszönhetem. Külön köszönet illeti Dr. Koert P. De Jong barátomat is akivel azóta is közös holland-magyar kutatásokat végzünk.

Oszinte tisztelettel és hálával tartozom Prof. Dr. Nemes Attila és Prof. Dr. Szalay Ferenc egyetemi tanárnak a szakmai tanácsokért.

A tudományos munka laboratóriumi hátterét a Dr. Sulyok Balázné laborvezetőnek, Dr. Sárváry Eniko szakmai tanácsadómnak és Lakatos Márta szakmai képzettségének köszönhetem. Tanácsaik, türelmük és állandó biztatásuk sokat segített.

A kísérletes munka lehetőségét Dr. Németh Tibor adjunktusnak köszönhetem, aki lehetővé tette a kutatást a Szent István Állatorvos-tudományi Egyetemen.

Klinikus kollegáim közül állandó tisztelet és köszönet jár a máj-team összes dolgozóinak, név szerint kiemelve Dr. Görög Dénest, Dr. Fehérvári Imrét, Dr. Nemes Balázst és Dr. Sótonyi Pétert. Külön köszönöm Dr. Dallos Gábornak és Dr. Patonai Attilának a kutatás során adott szakmai és gyakorlati segítséget.

A számítógépes adatfeldolgozás és a dolgozat szerkesztése Horváth Gergelynek klinikánk rendszergazdájának köszönhető.

Végül, de nem utolsó sorban, külön köszönöm családomnak a türelmet, biztatást és a jó tanácsokat.

9. Irodalomjegyzék

- [1] Demográfiai Évkönyv 1999 (Központi Statisztikai Hivatal), KSH, Budapest: 182
- [2] Ascher-NL; Lake-JR; Emond-JC et al: Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Semin.Liver. Dis.* 1993; 128: 677-682
- [3] European Transplant Registry (1999). Data analysis 05/1968-06/1999. ELTR, Villejuif
- [4] González, X.F., Rimola, A., Grande, L. és mtsai: Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology*, 1994, 20 (3), 565-573.
- [5] Koo, A., Komatsu, H., Tao, G. és mtsai: Contribution of no-reflow phenomenon to hepatic injury after ischemia-reperfusion: Evidence for a role for superoxide anion. *Hepatology*, 1992, 15 (3), 507-514.
- [6] Pastacaldi, S., Teixeira, R., Montalto, P. és mtsai: Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes. *Liver Transpl.*, 2001, 7, 75-81.
- [7] Kóbori, L., van der Kolk, M.J., de Jong, K.P. és mtsai: Splenic artery aneurysms in liver transplant patients. *J. Hepatol.*, 1997, 27 (5), 890-893.
- [8] Starzl, T.E., Porter, K.A., Putnam, C.W. és mtsai: Orthotopic liver transplantation in ninety-three patients. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1976, 142, 49-53.
- [9] De Ville de Goyet, J: Split liver transplantation in Europe – 1988 to 1993. *Transplantation*, 1995, 59, 1371-1376.
- [10] Bzeizi, K.I., Dawkes, R., Dodd, N.J.F. és mtsai: Graft dysfunction following liver transplantation: role of free radicals. *J. Hepatol.*, 1997, 26, 69-74.
- [11] Rogiers, X., Topp, S., Broering, D.C.: Split liver transplantation: split in situ or ex situ?. *Curr. Opin. Organ Transplant*, 2000, 5, 64-68.
- [12] Lallier, M., St. Vil, D., Dubois, J. és mtsai: Vascular complications after pediatric liver transplantation. *J. Pediatr. Surg.*, 1995, 30, 1122-1126.

- [13] Kahan-BD: Pien Ch iao, the legendary exchange of hearts, traditional chinese medicine, and the modern era of cyclosporine. *Transplant Proc.* 1988; 20-2 Suppl.2: 3
- [14] Küss-R; Bourget-P: An illustrated history of organ transplantation. Sandoz. 1992; 8
- [15] Murray-JE: Human organ transplantation: background and consequences. *Science.* 1992; 256: 141
- [16] Hamilton-D: Kidney transplantation: A history. In: Morris-P(ed): *Kidney transplantation: principles and practice.* Saunders, Philadelphia. 1988
- [17] Wagner-E: *Geschichtlicher Abriss der Organtransplantation.* In: Pichlmayer-R: *Transplantationschirurgie.* Springer, Berlin-Heidelberg-New York. 1981
- [18] Pichlmayer-R; Ringe-B; Gubernatis-G; Hauss-J; Bunzendahl-H: Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Split liver transplantation). Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegment Transplantation. *Langenbecks Archiv für Chirurgie.* 1988; 373: 127-130
- [19] Tanaka-K; Uemoto-S; Tokunaga-Y; Fujita-S; Sano-K; Nishizawa-T, Sawada-H, Shirahase-I; Kim-HJ; Yamaoka-Y; Ozawa-K: Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann. Surg.* 1993; 217: 82-91
- [20] Rogiers-X; Malago-M; Gawad-K; Jauch-KW; Olausson-M; Knoefel-WT; Gundlach-M; Bassas-A; Fischer-L; Sterneck-M; Burdelski-M; Broelsch-CE: In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool. *Ann. Surg.* 1996; 224: 331-339
- [21] Srinivasan-P; Vilca-Meloddez-H; Muiesan-P; Prachalias-A; Heaton-ND; Rela-M: Liver transplantation with monosegments. *Surgery.* 1999; 126(1): 10-12
- [22] He-Z; She-R; Sumitran-Holgersson-S; Blomberg-P; Islam-KB; Holgersson-J: The in vitro activity and specificity of human endothelial cell-specific promoters in porcine cells. *Xenotransplantation.* 2001; 8(3): 202-212

- [23] O'Grady-JG; Gimson-AE; O'Brien-CJ et al: Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1988; 94: 1186-1192
- [24] Rogiers-X; Malago-M; Gawad-KA; Kuhlencordt-R; Fröschle-G; Sturm-E et al: One year of experience with extended application and modified techniques of split liver transplantation. *Transplantation*. 1996; 61: 1059-1061
- [25] Fehér-J; Vereckei-A: Szabad gyökreakciók jelentősége az orvostudományban. Biotéka, Biogal Gyógyszergyár, Debrecen. 1985
- [26] Lugasi-A; Dworschák-E; Hóvári-J; Blázovics-A; Kéry-Á; Fejes-S: Növényi antioxidánsok vizsgálata in vitro rendszerekben. *Fitoterápia*, 1999; 4(3)
- [27] Sarvary-E; Halsey-JH; Conger-KA; Garcia-JH; Kovach-AGB: ATP and pH predictors of histologic damage following global cerebral ischemia in the rat. *Acta Phys. Hung.* 1994; 82(2): 109-124
- [28] Nelson-NA; Kelly-RC; Johnson- RA: Prostaglandin and the arachidonic acid cascade. Special Report, C and EN. 1982; 16: 30-44.
- [29] Tate-RM; VanBenthuyzen-KM; Schasby-DM; McMurtry-IF; Repine-JE: Oxygen-radical-mediated permeability edema and vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs. *Am Rev Respir Dis*. 1982; 126: 802-806
- [30] Fehér-J; Lengyel-G : *Hepatológia. Medicina, Budapest* (3. fejezet. Blázovics-A; Fehér-J: Az oxidatív stressz és a máj), 2001
- [31] Fehér-J; Vereckei-A; Lengyel-G: Role of free radical reactions in liver diseases. *Acta Phys. Hung.* 1992; 80: 351-361
- [32] Fiorillo-C; Oliviero-C; Rizzuti-G; Nediani-C; Pacini-A; Nassi-P: Oxidative stress and antioxidant defenses in renal patients receiving regular haemodialysis. *Clin-Chem-Lab-Med*. 1998 Mar; 36(3): 149-53
- [33] Roxborough-HE; Mercer-C; McMaster-D; Maxwell-AP; Young-IS: Plasma glutathione peroxidase activity is reduced in haemodialysis patients. *Nephron*. 1999; 81(3): 278-83
- [34] Durak-I; Akyol-O; Basesme-E; Canbolat-O; Kavutcu-M: Reduced erythrocyte defense mechanisms against free radical toxicity in patients with chronic renal failure. *Nephron*. 1994; 66(1): 76-80

- [35] Sasvári-M; Ender-F; Pittner-J; Rosivall-L: A vörösvértest antioxidáns kapacitás változása pentoxifyllinum kezelés hatására patkányban. *Klin. Kísér. Lab. Med.* 23(2): 77.
- [36] Wiklund-L; Nilsson-F; Schersten-H; Sjoquist-PO; Tazelaar-H; Miller-VM; McGregor-CG: Treatment with an antioxidant inhibits vascular changes caused by circulating lymphocytes during acute lung rejection in dogs. *Transplantation.* 1997 Sep 27; 64(6): 807-811.
- [37] Granger-DN; Rutili-G; McCord-JM: Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology.* 1981; 81: 22-29
- [38] Parks-DA; Bulkley-GB; Granger-DN; et al: Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxide radicals. *Gastroenterology.* 1982; 82:9- 15
- [39] Bulkley-G: Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury: aberrant triggering of reticuloendothelial function. *The Lancet.* 1994 Oct 1; 344:934
- [40] Rivera-Chavez, F.A., Toledo-Pereyra, L.H., Dean, R.E. és mtsai: Exogenous and endogenous nitric oxide but not iNOS inhibition improves function and survival of ischemically injured livers. *J. Invest. Surg.*, 2001, 14 (5), 267-273.
- [41] Bulkley-GB: Endothelial xanthine oxidase: a radical transducer of inflammatory signals for reticuloendothelial activation. *Br J Surg* 1993; 80: 684-86
- [42] Bulkley-GB: Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury: aberrant triggering of reticuloendothelial function. *Lancet* 1994 Oct; 344: 934-936
- [43] Ratych-RE; Chuknyska-RS; Bulkley-GB: De primary localization of free radical generation after anoxia-reoxygenation in isolated endothelial cells. *Surgery* 1987; 102: 122-131
- [44] Hernandez-LA; Grisham-MB; Twohig-B, et al: Role of neutrophils in ischemia-reperfusion-induced microvascular injury. *Am J Physiol* 1987; 253:H 699-703
- [45] Serhan-CN; Radin-A; Smolen-JE; Korchak-H; Smuelsson-B; Weissmann-G: Leukotriene B4 is a complete secretagogue in human

- neutrophils; a kinetic analysis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1982; 107: 1006-1012
- [46] Gyllenhammar-H: Correlation between neutrophil superoxide formation, luminol-augmented chemiluminescence and intracellular Ca²⁺ levels upon stimulation with leukotriene B₄, formylpeptide and phorbol ester. *Scand J Clin Lab Invest.* 1989; 49: 317-322
- [47] Lehr-HA; Guhlmann-A; Nolte-D; Keppler-D; Messmer-K: Leukotrienes as mediators in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model in the hamster. *J Clin Invest.* 1991; 87: 2036-2041
- [48] Engler-RL; Schmid-Schoenbein-GW; Pavelec-RS: Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am J Pathol.* 1983; 111: 98-111
- [49] Granger-DN; Benoit-JN; Suzuki M; Grisham-MB: Leukocyte adherence to venular endothelium during ischemia-reperfusion. *Am J Physiol.* 1989; 257: G 683-688
- [50] Bjork-J; Lindbom-L; Gerdin-B; Smedegard-G; Arfors-KE; Benveniste-J: PAF-acether (platelet-activating factor) increases microvascular permeability and affects endothelium-granulocyte interaction in microvascular beds. *Acta Physiol. Scand.* 1983; 119: 305-308
- [51] Camussi-G; Aglietta-M; Malavasi-F; Tetta-C; Piacibello-W; Sanavio-F; Bussolino-F: The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. *J Immunol.* 1983; 131: 2397-2403
- [52] Ager-A; Gordon-JL: Differential effects of hydrogen peroxide on indices of endothelial cell function. *J Exp Med.* 1984; 159: 592-603
- [53] Hanahan-DJ: Platelet activating factor: A biologically active phosphoglyceride. *Annu Rev Biochem.* 1986; 55: 483-509
- [54] Bozeman-PM; Hoidal-JR; Shepherd-VL: Oxidant-mediated inhibition of ligand uptake by the macrophage mannose receptor. *J Biol Chem.* 1988; 263: 1240-1247
- [55] Dahlén-SE; Björk-J; Hedqvist-P; Arfors-KE; Hammarström-S; Lindgren-JA; Samuelsson-B: Leukotrienes promote plasma leakage and leukocyte

- adhesion in postcapillary venules: in vivo effects with relevance to the acute inflammatory response. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 3887-3891
- [56] Joris-I; Majno-G; Corey-EJ; Lewis-RA: The mechanism of vascular leakage induced by leukotriene E4 *Am J Pathol.* 1987; 126: 19-24
- [57] Taylor-JE; Scott-N; Hill-A; Bridges-A; Henderson-IS; Stewart-WK; Belch-JJ: Oxygen free radicals and platelet and granulocyte aggregability in renal transplant patients. *Transplantation.* 1993 Mar; 55(3): 500-4
- [58] Kubes-P; Suzuki-M; Granger-DN: Platelet-activating factor-induced microvascular dysfunction: the role of adherent leukocytes. *Am J Physiol.* 1990; 258: G 158-173
- [59] Zweier, J.L., Broderick, R., Kuppusami, P. és mtsai: Determination of the mechanism of free radical generation in human aortic endothelial cells exposed to anoxia and reoxygenation. *J. Biol. Chem.*, 1994, 269, 24156-24162.
- [60] Slooff M.J.H.: Reduced size liver transplantation, split liver transplantation, and living related liver transplantation in relation to the donor organ shortage. *Transpl. Int.*, 1995, 8, 65-68.
- [61] Lopez Santamaria, M., Vazquez, J., Gamez, M. és mtsai: Donor vascular grafts for arterial reconstruction in pediatric liver transplantation. *J. Pediatr. Surg.*, 1996, 31, 600-603.
- [62] Takeuchi-K: Reperfusion injury after heart-lung transplantation--OP41483-alpha-CD (prostaglandin I2 analogue) as a preventive for the reperfusion injury, especially the oxygen derived free radicals. *Nippon-Kyobu-Geka-Gakkai-Zasshi.* 1992 Feb; 40(2): 225-34
- [63] Berkenboom-G; Crasset-V; Unger-P; Vachiery-JL; LeClerc-JL: Absence of L-arginine effect on coronary hypersensitivity to serotonin in cardiac transplant recipients. *Am-J-Cardiol.* 1999 Nov 15; 84(10): 1182-6
- [64] Land-W; Zweler-JL: Prevention of reperfusion-induced, free radical-mediated acute endothelial injury by superoxide dismutase as an effective tool to delay/prevent chronic renal allograft failure: a review. *Transplant-Proc.* 1997 Sep; 29(6): 2567-8

- [65] Kausalya-S; Malla-N; Ganguly-NK; Mahajan-RC *Leishmania donovani*: in vitro evidence of hepatocyte damage by Kupffer cells and immigrant macrophages in a murine model. *Exp-Parasitol.* 1993 Nov; 77(3): 326-33
- [66] Land-W; Schneeberger-H; Schleibner-S; Illner-WD; Abendroth-D; Rutili-G; Arfors-KE; Messmer-K: The beneficial effect of human recombinant superoxide dismutase on acute and chronic rejection events in recipients of cadaveric renal transplants. *Transplantation.* 1994 Jan; 57(2): 211-7
- [67] Harbrecht-BG; Billiar-TR; Curran-RD; Stadler-J; Simmons-RL: Hepatocyte injury by activated neutrophils in vitro is mediated by proteases. *Ann-Surg.* 1993 Aug; 218(2): 120-8
- [68] Bykova-NO; Gorbunov-NV; Bolgarev-AA; Savina-MV; Ivanova-TI; Egoiants-MA; Vanin-VF; Prozorovskaia-MP: Oxidative phosphorylation in liver mitochondria in toxic form of experimental form of influenza. *Biull-Eksp-Biol-Med.* 1991 Dec; 112(12): 617-9
- [69] Bautista-AP; Spitzer-JJ: Acute ethanol intoxication stimulates superoxide anion production by in situ perfused rat liver. *Hepatology.* 1992 May; 15(5): 892-898
- [70] Meydani-M; Lipman-RD; Han-SN; Wu-D; Beharka-A; Martin-KR; Bronson-R; Cao-G; Smith-D; Meydani-SN: The effect of long-term dietary supplementation with antioxidants. *Ann-N-Y-Acad-Sci.* 1998 Nov 20; 854: 352-60
- [71] Le-JM; Vilcek-J: Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab-Invest.* 1989 Dec; 61(6): 588-602
- [72] Dennery-PA; Spitz-DR; Yang-G; Tatarov-A; Lee-CS; Shegog-ML; Poss-KD : Oxygen toxicity and iron accumulation in the lungs of mice lacking heme oxygenase-2 . *J-Clin-Invest.* 1998 Mar 01; 101(5): 1001-1011
- [73] Balkwill-F: Cytokines in health and disease. *Immunol-Today* 1993; 14:149-150
- [74] Brown, K., Brunt, E.M., Heinecke, J.W.: Immunohistochemical detection of myeloperoxidase and its oxidation products in Kupffer cells of human liver. *Am. J. Pathol.*, 2001, 159 (6), 2081-2088

- [75] Sherke-RL; Balasubramaniam-KA; John-GT; Jacob-CK; Shastry-JC: Free radical injury in human renal allograft rejection. *Indian-J-Med-Res.* 1994 Aug; 100: 70-2
- [76] Alexander-HR; Doherty-GM; Block-MI; Kragel-PJ; Jensen-JC; Langstein-HN; Walker-E; Norton-JA: Single-dose tumor necrosis factor protection against endotoxin-induced shock and tissue injury in rats. *Infect-Immun.* 1991 Nov; 59(11): 3889-94
- [77] Callard-R; Gearing-A et al: The cytokine facts book. Sandiego, Acad.Press. 1994.
- [78] Guidotti-LG; McClary-H; Loudis-JM; Chisari-FV: Nitric oxide inhibits hepatitis B virus replication in the livers of transgenic mice. *J-Exp-Med.* 2000 Apr 3; 191(7): 1247-52
- [79] Kishimoto-T: The biology of Interleukin-6. *Lab Invest* 1989; 61: 6
- [80] Woloski-BM; Smith-EM; Meyer-WJ; Fuller-GM; Blalock-JE: Corticotropin-releasing activity of monokines. *Science* 1985; 230:1035
- [81] Biology of disease. Interleukin 6: A multifunctional cytokine regulating immune reactions and acute phase protein response. *Lab-Invest.* 1989; 61(6)
- [82] Ali-MH; Schlidt-SA; Chandel-NS; Hynes-KL; Schumacker-PT; Gewertz-BL: Endothelial permeability and IL-6 production during hypoxia: Role of ROS in signal transduction. *Am-J-Physiol-Lung-Cell-Mol-Physiol.* 1999; 277/5:21-25
- [83] Seekamp-MD; Ward-PA: Ischemia - Reperfusion injury. *Agents-Actions.* 1993; 41/Suppl.:137-152
- [84] O'Riordain-MG; De-Beaux-A; Fearon-KCH: Effect of glutamine on immune function in the surgical patient *Nutrition.* 1996; 12/11-12 SUPPL.: 882-S84
- [85] Kurokouchi-K; Kambe-F; Yasukawa-K; Izumi-R; Ishiguro-N; Iwata-H; Seo-H: TNF-alpha increases expression of IL-6 and ICAM-1 genes through activation of NF-kappaB in osteoblast-like ROS17/2.8 cells. *J-Bone-Miner-Res.* 1998 Aug; 13(8): 1290-9

- [86] Dougall-WC; Nick-HS: Manganese superoxide dismutase: a hepatic acute phase protein regulated by interleukin-6 and glucocorticoids *Endocrinology*. 1991 Nov; 129(5): 2376-84
- [87] Sato-M; Sasaki-M; Hojo-H : Antioxidative roles of metallothionein and manganese superoxide dismutase induced by tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6. *Arch-Biochem-Biophys*. 1995 Feb 1; 316(2): 738-744
- [88] Langouet-S; Corcos-L; Abdel-Razzak-Z; Loyer-P; Ketterer-B; Guillouzo-A: Up-regulation of glutathione S-transferases alpha by interleukin 4 in human hepatocytes in primary culture. *Biochem-Biophys-Res-Commun*. 1995 Nov; 216/3:793-800
- [89] Pepys-MB: C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 1:653
- [90] White-J; Meyer-E; Hardy-MA: Prediction of onset and termination of renal allograft rejection by serum levels of C-reactive protein. *Transplant Proc*. 1981; 13:682
- [91] Gabay-C; Genin-B; Mentha-G; Iynedjian-PB; Roux-Lombard-P; Guerne-PA: IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) does not inhibit the production of C-reactive protein or serum amyloid A. *Clin-Exp-Immunol*. 1995 May; 100(2): 306-13
- [92] Callard-R; Gearing-A et al: *The cytokine facts book*. Sandiego, Acad.Press. 1994.
- [93] Mortensen-RF: The mouse C-reactive protein gene is expressed in response to IL-1. *Cytokine*. 1993 Jul; 5(4): 319-26
- [94] Peltola-H; Holmberg-C: Rapidity of C-reactive protein (CRP) in detecting potential septicemia. *Pediatr Infect Dis*. 1983; (25): 374-376
- [95] Peltola-H; Räsänen- JA: Quantitative C-reactive protein in relation to erythrocyte sedimentation rate, fever and duration of antimicrobial therapy in bacteraemic diseases of childhood. *J Inf*. 1982; (5) 257-267
- [96] Maury-CPJ; Teppo-AM; Ahonen-J; von Willebrand: Measurement of serum amyloid-A protein concentrations as test of renal allograft rejection in patients with initially non-functioning grafts. *Clin Nephrol* 1984; 22:284

- [97] Evevdouz-D; Rosman-J; Reichenstein-I; Garzoni-D; Rohrer-W; Ihiel-G: C-reactive protein and early diagnosis of kidney transplant rejection. *Schweiz Med Wochenschr.* 1993 Oct 2; 123(39): 183/-42
- [98] Agrwal-A; Kilpatrick-JM; Volanakis-JE: Structure and function of human C-reactive protein. In: Mackiewicz-A; Kushner-I; Baumann-H et al: *Acute phase proteins.* London, CRC Press 1993: 79-92
- [99] Zeller-JM; Sullivan-BL C-reactive protein selectively enhances the intracellular generation of reactive oxygen products by IgG-stimulated monocytes and neutrophils. *J-Leukoc-Biol.* 1992 Oct; 52(4): 449-55
- [100] Woloski-BM; Smith-EM; Meyer-WJ; Fuller-GM; Blalock-JE: Corticotropin-releasing activity of monokines. *Science* 1985; 230:1035
- [101] [Potempa-LA, Zeller-M, Fiedel-BA et al: Stimulation of human neutrophil, monocytes and platelets by modified C-reactive protein expressing a neoantigenic specificity. *Inflammation* 1988; 12(4): 391-405
- [102] Hogg-N; Berlin-C: Structure and function of adhesion molecules in leukocyte trafficking. *Immun Today* 1995; 16: 327-329
- [103] Nakayama-T; Sonoda-S; Urano-T; Yamada-T; Okada-M: Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. *Clin Chem* 1993; 39: 293-297
- [104] Neumann-MC; Sprenger-H; Grebe-SO; Gemsa-D; Reibnegger-G; Lange-H; Muller-TF : Neopterin, serum amyloid A, and cytokine monitoring after renal transplantation. *Pteridines.* 1998; 9/2 113-121
- [105] Neumann-MC; Sprenger-H; Grebe-SO; Gemsa-D; Reibnegger-G; Lange-H; Muller-TF : Neopterin, serum amyloid A, and cytokine monitoring after renal transplantation. *Pteridines.* 1998; 9/2 113-121
- [106] Esposito, C., Fornoni, A., Cornacchia, F., Belotti, N., Fasoli, G., Foschi, A., Mazzucchelli, I., Mazullo, T., Semeraro, L. and Dal-Canton, A. (2000): Cyclosporine induces different responses in human epithelial, endothelial and fibroblast cell cultures. *Kidney-Int.* 58, 123-130.
- [107] Friman-C; Pettersson-T: Amyloidosis. *Curr-Opin-Rheumatol.* 1996; 8/1: 62-71

- [108] Rosenstreich-DL; McAdam-KP: Lymphoid cells in endotoxin-induced production of the amyloid-related rum amyloid A protein *Infect-Immun.* 1979 Jan; 23(1): 181-183
- [109] Moullec-JM, le; Julienne-A; Chenais-J; LasmolesF; Guilana-JM; Milhaud-G et al: The complete sequence of human preprocalcitonin. *FEBS* 1984; 167: 93-97
- [110] Petitjean-S; Assicot-M: Etude de l'immunoreactivité calcitonine-like au cours des processus infectieux. Diplôme d'études approfondies de biotechnologie, 1993; Université Paris 5:1-29
- [111] Whang-KT; Steinwald-PM; White-JC; Nyla-ES; Snider-RH; Simon-GL et al: Serum calcitonin precursors in sepsis and systemic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 3296-3301
- [112] Nylén-E; Snider-R; Thompson-KA; Rohatgi-P; Becker-KL: Pneumonitis-associated hyperprocalcitoninemia. *Am J Med Sci.* 1996; 312: 12-18
- [113] Tabassian-AR; Nylén-E; Giron-AE; Snider-R; Cassidy-MN; Becker-KL: Evidence for cigarette smoke-induced calcitonin secretion from lungs of man and hamster. *Life Sci.* 1998; 42: 2323-2329
- [114] Whang-KT; Vath-SD; Nylén-ES; Müller-B; Qichang Li; Tamarkin-L; White-JC: Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis. *Shock* 1999; 12(4): 265-273
- [115] Assicot-M; Gendrel-D; Carsin-H; Raymond-J; Guilbaud-J; Bohoun-C: High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet* 1993; 341: 515-518
- [116] Fazakas-J; Sarvary-E; Gondos-T: Procalcitonin serum level changes during and after liver transplantation. *Intensive Care Medicine*, 2000; 26, Suppl. 3
- [117] Donohoe JF, Venkatachalam MA, Bernard DB, Levinsky NG: Tubular leakage and obstruction after renal ischaemia: structural-functional correlations. *Kidney Int* 1978; 13:208-222

- [118] Kehrer G, Blech M, Kallerhoff M, Bretschneider HJ: Urinary LDH-release for evaluation of postischemic renal function. *Klin Wochenstr* 1989; 67:477-485
- [119] Carone FA, Peterson DR, Flouret G: Renal tubular processing of small peptide hormones. *J Lab Clin Med* 1982; 100:1-14
- [120] Heidemann HT, Ohnhaus EE: Non-invasive techniques for testing enzyme induction. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988; 26:399-450
- [121] Scherberich JE: Immunological and ultrastructural analysis of loss of tubular membrane-bound enzymes in patients with renal damage. *Clin Chim Acta* 1989; 185:271-282
- [122] Scherberich JE, Birk HW, Schoeppe W: Tubule-derived membrane glycoproteins in the urine of patients as analysed by radioimmunoblotting *J Clin Chem Clin Biochem*. 1990; 28:31-35
- [123] Gordon JA, Gottone VH, Schoolwerth AC: Glutaryl transpeptidase excretion in cisplatin induced acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 1986; 8:18-25
- [124] Jung-K; Schulze-G; Reinholdt-C: Different diuresis-dependent excretion of alanine aminopeptidase, alkaline phosphatase, γ -glutamyltransferase and N-acetyl- γ -D-glucosaminidase in human urine. *Enzyme* 1986; 43:10-16
- [125] Jung-K; Hempel-A; Grützmann-KD; Hempel-RD, Schreiber-G: Age-dependent excretion of alanine aminopeptidase, alkaline phosphatase, γ -glutamyltransferase and N-acetyl- γ -D-glucosaminidase in human urine. *Enzyme* 1990; 43:10-16
- [126] De Pooli Vitalli-E; Gilli-P; Squerzanti-R; Nunzi-L; Braga-D; Ferinelli-A: Urinary enzyme activities (UEA) for γ -glutamyltransferase and N-acetyl- γ -D-glucosaminidase in long distance runners. *LAB-ABC Vaktiischrift voorde analytische, klinische chemie en biotechnologie* 1984; 9:79
- [127] Coratelli-P; Giannattasio-M; Lomonte-C; Marzolla-R; Rana-F; L'Abbate-N: Enzymuria to detect tubular injury in workers exposed to lead: a 12-month follow-up. *Contrib Nephrol*. 1988; 68:207-211

- [128] Ansorge-S; Buhling-F; Kahne-T; Lendeckel-U; Reinhold-D; Tager-M; Wrenger-S: CD26/dipeptidyl peptidase IV in lymphocyte growth regulation. *Adv-Exp-Med-Biol.* 1997; 421/:127-140
- [129] Ansorge-S; Buhling-F; Kahne-T; Lendeckel-U; Reinhold-D; Tager-M; Wrenger-S : CD26/dipeptidyl peptidase IV in lymphocyte growth regulation. *Adv-Exp-Med-Biol.* 1997; 421:127-140
- [130] Li-JR; Wilk-E; Wilk-S :Aminoacylpyrrolidine-2-nitriles: Potent and stable inhibitors of dipeptidyl-peptidase IV (CD 26). *Archiv-Biochem-Biophys.* 1995 Oct 20; 323(1): 148-154
- [131] Stuhlec-K; Dietrich-R; Kampfe-D; Barth-A; Nilius-R :Dipeptidylpeptidase IV activity in human lymphocytes in hepatobiliary. *Gastroenterol-J.* 1990; 50(1): 43-49
- [132] Sarvary-E; Boroka-P; Sulyok-B; Peter-A; Vass-Z; Rakoczy-G; Selmeci-L; Takacs-L; Jaray-J; Perner-F: Diagnostic value of urinary enzyme determination in renal transplantation. *Transplant-International.* 1996; 9/Suppl. 1:S68-S72
- [133] Maes-M; Lin-A; Bonaccorso-S; Vandoolaeghe-E; Song-C; Goossens-F; De-Meester-I; Degroote-J; Neels-H; Scharpe-S; Janca-A: Lower activity of serum peptidases in abstinent alcohol-dependent patients. *Alcohol.* 1999 Jan; 17(1): 1-6
- [134] Devi-Pu; Ganasoundari-A: Modulation of glutathione and antioxidant enzymes by *Ocimum sanctum* and its role in protection against radiation injury. *Indian J Exp Biol.* 1999; 37(3): 262-8
- [135] Sárváry-E; Blázovics-A; Varga-M; Sulyok-B; Járay-J; Lakatos-M; Perner-F;: Glutathion-S-transzferázok diagnosztikus jelentősége. *Orvosi Hetilap* 1998; 139(25): 1531-1537
- [136] Sundberg-AGM; Nilsson-R; Appelkvist-E; Dallner-G: Immunohistochemical localisation of alpha and pi class glutathione transferases in normal human tissues. *Pharmacol-Toxicol.* 1993; 72: 321-326
- [137] Waxman-DJ; Sundseth-SS; Srivastava-PK et al: Gene-specific oligonucleotide probes for alpha, mu, pi, and microsomal rat glutathione S-transferases: analysis of liver transferase expression and its modulation by

- hepatic enzyme inducers and platinum anticancer drugs. *Cancer-Res.* 1992 Oct 15; 52(20): 5797-5806
- [138] Watson-AM; Warren-G; Howard-G et al: Activities of conjugating and antioxidant enzymes following endotoxin exposure. *J Biochem Mol Toxicol* 1999; 13 (2):63-69
- [139] Hiratsuka-A; Sebata-N; Kawashima-K et al: A new class of glutathione S-transferase Yrs-Yrs inactivating reactive sulfate esters as metabolites of carcinogenic arylmethanols. *J-Biol-Chem.* 1991; 265: 11973
- [140] Campbell-JAH; Corrigan-AV; Guy-A et al: Immunohistologic localization of alpha, mu, and pi class glutathione S-transferase isoenzymes and glutathione peroxidase activity in normal and tumour samples from lung. *Carcinogenesis (London)* 1988; 9: 1617-1621
- [141] Matsumoto-Y; Bishop-GA; McCaughan-GW: Altered zonal expression of the CD26 antigen (dipeptidyl peptidase IV) in human cirrhotic liver. *Hepatology.* 1992 Jun; 15(6): 1048-53
- [142] Devi-Pu; Ganasoundari-A: Modulation of glutathione and antioxidant enzymes by *Ocimum sanctum* and its role in protection against radiation injury. *Indian J Exp Biol.* 1999; 37(3): 262-8
- [143] Sárváry-E; Blázovics-A; Varga-M; Sulyok-B; Járnyai-J; Lakatos-M; Perner-F;: Glutathion-S-transzferázok diagnosztikus jelentősége. *Orvosi Hetilap* 1998; 139(25): 1531-1537
- [144] Sundberg-AGM; Nilsson-R; Appelkvist-E; Dallner-G: Immunohistochemical localisation of alpha and pi class glutathione transferases in normal human tissues. *Pharmacol-Toxicol.* 1993; 72: 321-326
- [145] Waxman-DJ; Sundseth-SS; Srivastava-PK et al: Gene-specific oligonucleotide probes for alpha, mu, pi, and microsomal rat glutathione S-transferases: analysis of liver transferase expression and its modulation by hepatic enzyme inducers and platinum anticancer drugs. *Cancer-Res.* 1992 Oct 15; 52(20): 5797-5806
- [146] Hiratsuka-A; Sebata-N; Kawashima-K et al: A new class of glutathione S-transferase Yrs-Yrs inactivating reactive sulfate esters as metabolites of carcinogenic arylmethanols. *J-Biol-Chem.* 1991; 265: 11973

- [147] Harrison-DJ: Immunolocalisation of glutathione S-transferase and drug resistance. London, Taylor-Francis. 1990; 431
- [148] Campbell-JAH; Corrigan-AV; Guy-A et al: Immunohistologic localization of alpha, mu, and pi class glutathione S-transferase isoenzymes and glutathione peroxidase activity in normal and tumour samples from lung. *Carcinogenesis (London)* 1988; 9: 1617-1621
- [149] Rogerson-KS; Mitchell-D; Lawton-A et al: Studies on the glutathione S-transferase of human platelets. *Biochem-Biophys-Res-Commun.* 1984; 122: 407-409
- [150] Hussey-AJ; Hayes-JD; Beckett-GJ: The polymorphic expression of neutral glutathione S-transferase in human mononuclear leukocytes as measured by specific radioimmunoassay. *Biochem Pharmacol.* 1987; 39:4013
- [151] Harris-JM; Meyer-DJ; Coles-B; Ketterar-B: A novel Glutathione Transferase isolated from the matrix of rat liver mitochondria having structural similarity to class Theta enzymes. *Biochem-J.* 1991; 278: 137-139
- [152] Strange-RC; Fryer-AA; Hiley-C: Developmental expression of GST in human tissues. In: Hayes-JD; Mantle-TJ; Pickett et al: *Glutathione S-transferase and drug resistance* 1990; London, Francis-Taylor. p. 262-265
- [153] Hofstra-AH; Utrecht-JP: Myeloperoxidase-mediated activation of xenobiotics by human leukocytes. *Toxicology.* 1993; 82/1-3:221-242
- [154] Momii-H; Shimokawa-H; Oyama-J; Cheng-XS; Nakamura-R; Egashira-K; Nakazawa-H; Takeshita-A: Inhibition of adhesion molecules markedly ameliorates cytokine-induced sustained myocardial dysfunction in dogs in vivo. *Mol-Cell-Cardiol.* 1998 Dec; 30(12): 2637-50
- [155] Vega, V.L., Maldonado, M., Mardones, M. és mtsai: Role of Kupffer cells and PMN leukocytes in hepatic and systemic oxidative stress in rats subjected to tourniquet shock. *Shock*, 1999, 11 (6), 403-410.
- [156] Huber-C; Batchelor-J; Fuchs-D; Hausen-A et al: Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J Exp Med.* 1984; 160: 310-316
- [157] Kojima-S; Icho-T; Kajiwar-Y; Kubota-K :Neopterin as an endogenous antioxidant. *FEBS-Lett.* 1992 Jun 15; 304(2-3): 163-166

- [158] Fuchs-D; Werner-ER; Wachter-H: Soluble products of immune activation: neopterin. In: Rose-RR; deMacario-EC; Fahey-JL et al: Manual of clinical laboratory immunologi, 4th Washington, DC Am Soc for Microb. 1992; 251-255
- [159] Purmann-R: Konstitution und Synthese des sogenannten Anhydroleukopterin. Justus Liebigs Ann. Chem. 1941; 548: 284-292
- [160] Kilic, I., Kilic, B. A., Guven, C. és mtsai: Role of nitric oxide in hypoxia-induced changes in newborn rats. Biol. Neonate., 2000, 78 (3), 191-197.
- [161] Békési, G., Magyar, Z., Kakucs, R. és mtsai: Emberi neutrophil granulocyták mieloperoxidáz-aktivitásának és a belölük felszabaduló enzim mennyiségének változása ösztrogén hatására. Orv. Hetil., 1999, 140 (29), 1625-1630.
- [162] Békési, G, Kakucs, R., Sándor, J. és mtsai: Plasma concentration of myeloperoxidase enzyme in pre- and postclimacterial people: related superoxide anion generation. Experimental Gerontology, 2001, 37, 137-148.
- [163] Koti-RS; Seifalian-AM; McBride-AG; Yang-W; Davidson-BR: The relationship of hepatic tissue oxygenation with nitric oxide metabolism in ischemic preconditioning of the liver. FASEB-J. 2002 Oct; 16(12): 1654-1656
- [164] Totsuka-E; Itoh-S; Shindo-K; Suzuki-K; Matsuura-k; Nozaki-T; Takiguchi-M; Narumi-S; Hakamada-K; Endoh-M; Sasaki-M: Usefulness of redox tolerance test in evaluating fatty liver. Hepatogastroenterology. 2001 Jan-Feb; 48(37): 184-187
- [165] Hennein, H. A., Mendeloff, E. N., Turcotte, J. G., Ham, J. M., Baliga, P., Campbell, D. A. Jr. and Merion, R. M. (1993): Aortic revascularization of orthotopic liver allografts: indications and long term follow up. Surgery 113, 279-285.
- [166] Vogt, P.R., Brunner-LaRocca, H.P., Lachat, M., Ruef, C. and Turina, M.I. (2002): Technical details with the use of cryopreserved arterial allografts for aortic infection: influence on early and midterm mortality. J. Vasc. Surg. 35, 80-86.
- [167] Buell, J.F., Funaki, B., Cronin, D.C., Yoshida, A., Perlman, M.K., Lorenz, J., Kelly, S., Brady, L., Leef, J.A. and Millis, J.M. (2002): Long term

- venous complications after full size and segmental pediatric liver transplantation. *Ann.Surg.* 236, 658-666.
- [168] Evans, P. C., Coleman, N., Wreghitt, T. G., Wight, D. G. and Alexander, G. J. (1999): Cytomegalovirus infection of bile duct epithelial cells, hepatic artery and portal venous endothelium in relation to chronic rejection of liver grafts. *J. Hepatol.* 31, 913-920.
- [169] Kiuchi-T; Kasahara-M; Uryuhara-K et al: Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation.* 1999; 67: 321-327
- [170] Couinaud-C: Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig. Surg.* 1999; 16: 459-467
- [171] Hiatt-JR; Gabbay-J; Busuttil-RW: Surgical anatomy of the liver in 1000 cases. *Ann. Surg.* 1994; 220: 50-52
- [172] Imamura-H; Makuuchi-M; Sakamoto-Y et al: Anatomical pitfalls in living donor liver transplantation. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2000; 7: 380-394
- [173] Biró, G., Szabó, A., Szeberin, Z. and Nemes, A. (2001): Homograft beültetéssel végzett artériás rekonstrukciók. *Magy. Seb.* 54, 63-67.
- [174] Land, W. (1994): The potential impact of the reperfusion injury on acute and chronic rejection events following organ transplantation. *Transplant. Proc.* 26, 3169-3171.
- [175] Nakatsuka, T., Takushima, A., Harihara, Y., Makuuchi, M., Kawarasaki, H. and Hashizume, K. (1999): Versatility of the inferior epigastric artery as an interpositional vascular graft in living-related liver transplantation. *Transplantation* 67, 1490-1492.
- [176] Muiesan, P., Rela, M. and Heaton, N. D. (2001): Use of cadaveric superior mesenteric artery as interpositional vascular graft in orthotopic liver transplantation. *Br. J. Surg.* 88, 70-72
- [177] Carrel, A. and Guthrie, C. G., (1906): Uniterminal and biterminal venous transplantations. *Surg. Gynecol. Obstet.* 2, 266-270.

- [178] Goyannes, D. J. (1906): Plastic substitution of arteries and veins, application of venous arterioplasty, the new method in the treatment of aneurysms. *J. El. Siglo Medico* 53, 546-561
- [179] Voorhees, A. B., Jaretzki, A. and Blakemore, A. H. (1952): The use of tubes constructed from Vinyon 'N' cloth in bridging arterial defects. *Ann. Surg.* 135, 332-336.
- [180] Norton, L. and Eiseman, B. (1975): Replacement of portal vein during pancreatectomy for carcinoma. *Surgery* 77, 280-284.
- [181] Dubost, C., Allary, M. and Oeconomos, N. (1952): Resection of an aneurysm of the abdominal aorta. *Arch. Surg.* 64, 405-408.
- [182] Szilágyi, D. and Hemmer, J. A. (1954): Resection of aortic bifurcation and replacement with homologous graft for aneurysm. *JAMA* 154, 751-753.
- [183] De Bakey, M. E. and Cooley, D. A. (1953): Surgical treatment of aneurysm of abdominal aorta by resection and restoration of continuity with homograft. *Surg. Gynecol. Obstet.* 97, 257-266.
- [184] Coltharp, W. H. (1989): Experimental aortic replacement with a vascularised tissue graft. *Arch. Surg.* 124, 1331-1334.
- [185] Cousar-JE; Lam-CR: Rectus sheath grafts in vascular repair. *Arch. Surg.* 1952; 65: 471-476
- [186] Kehne-JH; Sensenig-DM: Arterial replacement with rectus fascia. *Arch. Surg.* 1956; 72: 516-519
- [187] Bilfinger, T. V., Beere, P. E., Sanderson, C., Glagov, S. and Anagnostopoulos, C. E. (1983): Parallel growth of rectus sheath grafts and recipient aorta. Critical role of graft tissue preservation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 86, 294-299.
- [188] Stanley-JC; Burkel-WE; Ford-JW; Vinter-DW; Kahn-RH; Whitehouse-WM, Graham-L: Enhanced patency of small-diameter externally supported Dacron iliofemoral grafts seeded with endothelial cells. *Surgery.* 1982; 92: 994-1005
- [189] Herring-MB; Compton-RS; Gardner-AL; LeGrand-DR: Clinical experiences with endothelial seeding in Indianapolis. In: Zilla-PP; Fasol-RD;

- Deutsch-M.eds. Endothelialization of vascular grafts. Basel: Karger. 1987: 218-224
- [190] Fasol-RD; Zilla-PP; Deutsch-M; Grimm-M; Fischlein-T; Laufer-G: Human endothelial cell seeding: Evaluation of its effectiveness by platelet parameters after one year. *J. Vasc. Surg.* 1989; 9: 432-436
- [191] Clarke-JMF; Pittilo-RM; Nicholson-LJ; Woolf-N; Marston-A: Seeding Dacron arterial prosthesis with peritoneal mesothelial cells: a preliminary morphological study. *Br. J. Surg.* 1984; 71: 492-4
- [192] Coene-MC; Solheid-C; Claes-M; Herman-AG: Prostaglandin production by cultured mesothelial cells. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1981; 249: 316-318
- [193] Bearn-PE; Parry-DT; Galvin-D; Seddon-AN, McCollum-CN; Marston-A: Platelet deposition on mesothelial-seeded Dacron as femoral artery grafts. *Br. J. Surg.* 1990; 77: 701 (abstract)
- [194] Pronk-A; Bouter-PK; Hoyneck van Papendrecht-AAGM; Hezius-HC; Verkooyen-RP; Verbrugh-HA; Leguit-P: Seeding vascular prostheses with mesothelial cells: an alternative to endothelial cell seeding. *Eur. Surg. Res.* 1988; 20: 3 (abstract).
- [195] Clarke-JMF; Pittilo-RM; Machin-SJ; Woolf-JN: A study of the possible role of mesothelium as a surface for flowing blood. *Trombos. Haemostas.* 1984; 51: 57-60
- [196] Gonwa-TA; Morris-CA; Goldstein-RM et al: Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome-experience in 300 patients. *Transplantation.* 1991; 51: 428-430
- [197] Fath-SW; Burkhart-HM; Miller-SC; Dalsing-MC; Unthank-JL: Wall remodeling after wall shear rate normalization in rat mesenteric arterial collaterals. *J. Vasc. Res.* 1998 Jul-Aug; 35(4): 257-264
- [198] Lowry-SM; O'Dea-TP; Gallagher-DI; Mozenter-R: Splenic artery aneurysm rupture: the seventh instance of maternal and fetal survival. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67:291-292.

- [199] Ohta-M; Hashizume-M; Tanoue-K; Kitano-S; Sugimachi-K; Yasumori-K: Splenic hyperkinetic state and splenic artery aneurysm in portal hypertension. *Hepato-Gastroenterology*. 1992; 39: 529-532
- [200] Stanley-JC; Fry-WJ: Pathogenesis and clinical significance of splenic artery aneurysms. *Surgery*. 1974; 45: 386-389
- [201] Smanik-JE; Barkoukis-H; Mullen-DK; McCullough-JA: The liver and its effect on endocrin function in health and disease. In: Schiff-L; Schiff-ER, editors. *Diseases of the liver*. Philadelphia, Lippincott Co; 1993, p. 1373-1410
- [202] Winn-RJ; O Day-Bowman-H; Sherwood-OD: Hormonal control of the cervix in pregnant gilts. IV. Relaxin promotes changes in the histological characteristics of the cervix that are associated with cervical softening during late pregnancy in gilts. *Endocrinology*. 1993; 133: 121-127
- [203] Sárváry-E; Varga-M, Nemes-B; Kóbori-L; Zalka-A; Sulyok-B, Görög-D; Fehérvári-I; Járay-J; Halmos-O, Alföldy-F; Tóth-A; Lakatos-M; Perner-F: Hepatitis C vírus (HCV) RNS kvalitatív és kvantitatív kimutatása PCR technikával. A HCV- RNS kópiaszám monitorozása májtranszplantációt követően. *Orvosi Hetilap*. 2001; 142(18): 939-942
- [204] Terasaki, P.I., Cecka, J.M., Gjertson, D.W. és mtsai: High survival rates of kidney transplants from spousal and living unrelated donors. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 333-336.
- [205] Land, W.: The potential impact of the reperfusion injury on acute and chronic rejection events following organ transplantation. *Transplant. Proc.*, 1994, 26, 3169-3171.
- [206] Shen, X.D., Ke, B., Zhai, Y. és mtsai: CD 154-CD40 T cell costimulation pathway is required in the mechanism of hepatic ischemia/reperfusion injury, and its blockade facilitates and depends on heme oxygenase-1 mediated cytoprotection. *Transplantation*, 2002, 74 (3), 315-318.
- [207] Kilic, I., Kilic, B.A., Guven, C. és mtsai: Role of nitric oxide in hypoxia-induced changes in newborn rats. *Biol. Neonate.*, 2000, 78 (3), 191-197.
- [208] Fehér, J., Vereckei, A.: Szabadgyök reakciók jelentősége az orvostudományban. *Biotéka*, 1985

- [209] Ryckman, F.C., Alonso, M.H., Bucuvalas, J.C. és mtsa: Long-term survival after liver transplantation. *J. Pediatr. Surg.*, 1999, 34, 845-850.
- [210] Reyes, J., Gerber, D., Mazariegos, G.V. és mtsai: Split liver transplantation: a comparison of ex-vivo and in situ techniques. *J. Pediatr. Surg.*, 2000, 35, 283-290.
- [211] Nishida, S., Kato, T., Levi, D. és mtsai: Effect of protocol Doppler ultrasonography and urgent revascularisation on early hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation. *Arch. Surg.*, 2002, 137 (11), 1279-1283.
- [212] Krishnadasan, B., Naidu, B., Rosengart, M. és mtsai: Decreased lung ischemia-reperfusion injury in rats after preoperative administration of cyclosporine and tacrolimus. *J. Cardiovasc. Surg.*, 2002, 123 (4), 756-767.
- [213] Land, W., Schneeberger, H., Schleichner, S. és mtsai: The beneficial effect of human recombinant superoxide dismutase on acute and chronic rejection events in recipients of cadaveric renal transplants. *Transplantation*, 1994, 57, 211-217.
- [214] Ozveri, E.S., Bozkurt, A., Haklar, G. és mtsai: Estrogens ameliorate remote organ inflammation induced by burn injury in rats. *Inflamm. Res.*, 2001, 50 (12), 585-591.
- [215] Harada, N., Okajima, K., Uchiba, M. és mtsa: Ischemia/reperfusion-induced increase in the hepatic level of prostacyclin is mainly mediated by activation of capsaicin-sensitive sensory neurons in rats. *J. Lab. Clin. Med.*, 2002, 139 (4), 218-226.
- [216] Tellez-Gil, L., Mansilla-Rosello, A., Collado-Torres, A. és mtsai: Effect of pretreatment with interleukin-1 beta on inflammatory infiltrates and tissue damage after experimental endotoxic challenge. *Crit. Care Med.*, 2002, 30 (8), 1820-1825.
- [217] Hirose-Y; Hamada-S; Takamiya-M: Predicting the growth of aortic aneurysm: a comparison of linear vs exponential models. *Angiology*. 1995; 5: 417-419
- [218] Tilson-MD; Gandhi-RH: Arterial aneurysms: etiologic considerations. In Rutherford-RB, eds. *Vascular Surgery*. Philadelphia: WB Saunders. 1995.p. 235-264

- [219] Smanik-JE; Barkoukis-H; Mullen-DK; McCullough-JA: The liver and its effect on endocrin function in health and disease. In: Schiff-L; Schiff-ER, editors. Diseases of the liver. Philadelphia, Lippincott Co; 1993, p. 1373-1410
- [220] Nakayama-T; Sonoda-S; Urano-T; Yamada-T; Okada-M: Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. Clin Chem 1993; 39: 293-297
- [221] Sárváry-E; Varga-M, Nemes-B; Kóbori-L; Zalka-A; Sulyok-B, Görög-D; Fehérvári-I; Járay-J; Halmos-O, Alföldy-F; Tóth-A; Lakatos-M; Perner-F: Hepatitis C vírus (HCV) RNS kvalitatív és kvantitatív kimutatása PCR technikával. A HCV- RNS kópiaszám monitorozása májtranszplantációt követően. Orvosi Hetilap. 2001; 142(18): 939-942
- [222] Stanley-JC; Fry-WJ: Pathogenesis and clinical significance of splenic artery aneurysms. Surgery. 1974; 45: 386-389
- [223] Coltharp, W. H. (1989): Experimental aortic replacement with a vascularised tissue graft. Arch. Surg. 124, 1331-1334.
- [224] Pronk, A., Bouter, P. K., Hoyneck van Papendrecht, A. A. G. M., Hezius, H. C., Verkooyen, R. P., Verbrugh, H. A. and Leguit, P. (1988): Seeding vascular prostheses with mesothelial cells: an alternative to endothelial cell seeding. Eur. Surg. Res.20, 3.
- [225] Esposito, C., Fornoni, A., Cornacchia, F., Belotti, N., Fasoli, G., Foschi, A., Mazzucchelli, I., Mazullo, T., Semeraro, L. and Dal-Canton, A. (2000): Cyclosporine induces different responses in human epithelial, endothelial and fibroblast cell cultures. Kidney-Int. 58, 123-130.

10. Közlemények:

1. Kóbori-L; van der Kolk-MJ; de Jong-KP; Peeters-PMJG; Klompmaker-IJ; Kok-T; Haagsma-EB; Slooff-MJH: Splenic artery aneurysms in liver transplant patients. Journal of Hepatology. 1997; 27: 890- 893 IF 3,235
2. Lázár-N; Dallos-G; Nemes-B, Németh-T; Sótonyi-P; Kóbori-L: Experimental investigation of preservation injury in animal kidneys after reperfusion with Euro Collins. Acta Chirurgica Hungarica. 1997; 36 : 192- 194
3. Péter-A; Végso-Gy; Alföldy-F, Görög-D, Gáti-Z, Langer-R, Kóbori-L: Vesedaganat miatt végzett műtéteink. Magyar Sebészet. 1997; 50: 315-318
4. Nemes-B; Patonai-A, Kóbori-L, Görög-D, Schaff-Zs, Perner-F: Májtumorok miatt végzett májátültetés eredményei Magyarországon. Magyar Onkológia. 1999; 43: 192-197
5. Kóbori-L; Dallos-G; Gouw-ASH, Németh-T; Nemes-B; Fehérvári-I; Tegzess-AM; Slooff-MJH; Perner-F; de Jong-KP: Experimental autologous substitute vascular graft for transplantation surgery. Acta Veterinaria Hungarica. 2000; 48(3): 355- 360 IF 0,511
6. Patonai-A; Nemes-B; Görög-D; Kóbori-L; Sótonyi-P,jr; Fehérvári-I; Weszelits-V; Doros-A;Dallos-G; Schaff-Zs, Perner-F: A hazai májtranszplantációk értékelése patológiai szempontból. Orvosi Hetilap. 2001; 142(9): 435-441
7. Sárváry-E; Varga-M; Nemes-B; Kóbori-L, Zalka-A; Sulyok-B, Görög-D; Fehérvári-I, Járay-J; Halmos-O, Alföldy-F, Tóth-A, Lakatos-M, Perner-F: Hepatitis C vírus (HCV) RNS kvalitatív és kvantitatív kimutatása PCR technikával. A HCV-RNS kópiaszámmonitorozása májtranszplantációt követően. Orvosi Hetilap. 2001; 142(18): 939-942
8. Fehérvári-I; Nemes-B, Kóbori-L, Fazakas-J, Mátyus J: Sikeres kombinált máj- és vese transzplantáció Magyarországon. Orvosi Hetilap. 2003; 3: 125-128
9. Kóbori-L; Németh-T; Nemes-B; Dallos-G; Sótonyi-P,jr; Fehérvári-I; Patonai-A; Slooff-MJH; Járay-J; de Jong-KP: Experimental vascular graft for liver transplantation. Acta Veterinaria Hungarica. 2003 in press IF:....
10. Kóbori-L; Sárváry-E; Nemes-B; Lakatos-M; Fehérvári-I; Görög-D; Dallos-G; Gerlei-Zs; Fazakas-J; Tóth-T; Lengyel-G; Fehér-J; Járay-J: Az oxidatív stressz és az

artériás vérellátás szerepe a transzplantált máj-graft működésében. Orvosi Hetilap. 2003 in press

11. Lengyel-G; Kóbori-L; Fehérvári-I; Nemes-B; Görög-D; Patonai-A; Sárváry-E; Varga-M; Perner-F; Fehér-J: Kombinált interferon alfa 2b és ribavirin terápia májtranszplantációt követő krónikus C hepatitisben. Orvosi Hetilap. 2003 in press

Könyvrészlet:

1. Kóbori-L: Hepatorenalis syndroma (5.2.3) Szerk. Kakuk-Gy; Kárpáti-I: Nephrologia 2000. 2000. 289-291
2. Fehérvári-I; Kóbori-L: Májtranszplantáció gyermekkorban (48.1) Szerk. Arató-A. Szonyi-L: Gyermekgasztroenterológia. Medicina. 2003. 492-495

Absztraktok

1. Kóbori-L; de Jong-KP; van der Kolk-MJ; Peeters-PMJG; Kok-T; Klompaker-IJ; Slooff-MJH: Splenic artery aneurysms in liver transplant patients. ESOT Abstract book. 1997; 125: 195
2. van der Kolk-MJ; de Jong-KP; Peeters-PMJG; Ploeg-RJ; Klompaker-IJ; Kóbori-L; Bijleveld-CMA; Zwaveling-HJ; van der Berg-AP; Slooff-MJH: Outcome of hepatic retransplantations. ESOT Abstract book. 1997; 145: 224
3. Kóbori-L; de Jong-KP, Dallos-G; Németh-T; Nemes-B; Fehérvári-I; Tegzess-AM; Slooff-MJH; Perner-F: Experimental autologous substitute vascular graft for transplantation surgery. ESOT Abstract book 1999; 1293
4. Görög-D; Kóbori-L; Szabó-J; Tóth-T; Máthé-Zs, Perner-F: Elective surgical treatment of portal hypertension in patients with Child A cirrhosis. Z. Gastroenterol. 1999; 37: 403, 458. IF 0,857
5. Nemes-B; Járnyai-J; Doros-A; Jansen-J; Sasvári-I; Kóbori-L; Perner-F: Tuberculosis in renal transplant recipients in Hungary. ESOT Abstract book. 1999; 1249
6. Nemes-B.; Sárváry-E; Kóbori-L; Fehérvári-I; Patonai-A; Görög-D, Perner-F: HCV, PCR titer és klinikum alakulása a hepatitis C miatt végzett májátültetés után. Z. Gastroenterol. 2000; 38: 418. IF 0,857

7. Görög-D; Fehérvári-I; Kóbori-L; Nemes-B; Telegdy-L; Perner-F: Our experiences with liver transplantation for HCV cirrhosis. Z. Gastroenterol. 2000; 38: 397, 431. IF 0,857
8. Szalay-L; Pató-É, Kóbori-L; Görög-D: Májátültetett betegek életkilátása. Magyar Belorvosi Archivum suppl. 2000; 3: 146
9. Németh-T; Kóbori-L; Dallos-G; Perner-F; Slooff-MJH; de Jong-KP: Evaluation of autologous vascular graft developed from rectus sheath under cyclosporine in dogs. WSAVA World Congress Granada. Free communication Book 2002, vol II, 48
10. Kóbori-L: A vírusos hepatitisek és a májtranszplantáció. Infektológia és Klinikai Mikrobiológia. 2000 október; VII évf.1.suppl: S23
11. Nemes-B; Kóbori-L; Török-Sz; Somlai-B; Szakos-A; Weszelits-V; Remort-Á; Rajczy-K: De novo malignant melanoma occurred in the transplanted kidney. Genetical exclusion of the donor origin. Magyar Nephrológiai Társaság 2000. Évi Nagygyűlése, Budapest. Absztrakt füzet, 94
12. Kóbori-L; Fazakas-J; Fehérvári-I; Görög-D; Nemes-B; Remport-Á; Járay-J; Perner-F: Hepatorenalis syndrome és májtranszplantáció. Magyar Nephrológiai Társaság 2000. Évi Nagygyűlése, Budapest. Absztrakt füzet, 76
13. Dallos-G; Kóbori-L; Gouw-ASH; Németh-T; Nemes-B; Fehérvári-I; Tegzess-AM; Slooff-MJH, Perner-F; de Jong-KP: Experimental vascular graft for liver transplantation. Liver 2000-Padua-Italy; Abstract book: 203
14. Németh-T; Kóbori-L; Dallos-G; Gouw-ASH; Nemes-B; Fehérvári-I; Tegzess-AM; Slooff-MJH; Perner-F; de Jong-KP: Experimental autologous substitute vascular graft developed from rectus fascia sheath in dogs.FECAVA, FK, DVG European Congr. Berlin, Proceedings Book. 2001. 68

Eloadások:

1. Kóbori-L: Milt-artery aneurizmata bij levertransplantatie patienten. Chirurgenavond.AZG, Groningen, 1996 november
2. Van der Kolk-MJ; De Jong-KP; Peeters-PMJG; Ploeg-RJ; Klompaker-IJ;

- Kobori-L; Bijleveld-CMA; Zwaveling-HJ; Van der Berg-AP; Slooff-MJH: Resultaten van retransplantatie van de lever. Chirurgendagen, Veldhoven, 1997 mei 29-30
3. Kóbori-L: Transplantation activity in Hungary. The Sixth Central European Transplant Workshop, Prague, 1998 június 25-28
 4. Sárváry-E; Rempört-Á; Jansen-J; Kóbori-L; Varga-M; Tóth-E; Sulyok-B; Földes-K; Járay-J; Tóth-A; Perner-F: A HCV szeropozitív vesetranszplantált és haemodializált vesebetegek biokémiai paramétereinek, klinikai tüneteinek és vírusaktivitásának összehasonlítása. Magyar Transzplantációs Társaság I. kongr., Keszthely, 1999 december 2-4
 5. Nemes-B; Sárváry-E; Kóbori-L; Fehérvári-I; Patonai-A; Görög-D; Perner-F: HCV-PCR titer és klinikum alakulása a hepatitis C miatt végzett májátültetés után. Magyar Transzplantációs Társaság I. kongr., Keszthely, 1999 december 2-4
 6. Kóbori-L: A májtranszplantációs várólista. Az elosztás algoritmusai. IV. Májnap, SOTE, Elméleti tömb, 1999 május 21
 7. Péter-A; Végso-Gy; Görög-D; Máthé-Zs; Fehérvári-I; Kóbori-L; Nemes-B; Perner-F: A cadaver szervdonorok alkalmasságának megítélése májkivételre. Magyar Transzplantációs Társaság I. kongr., Keszthely, 1999 december 2-4
 8. Fehérvári-I; Kóbori-L; Görög-D; Nemes-B; Perner-F: Technikai variánsok az orthotopicus májátültetés során klinikánk gyakorlatában. Magyar Transzplantációs Társaság I. kongr., Keszthely, 1999 december 2-4
 9. Kóbori-L; Fazakas-J; Fehérvári-I; Görög-D; Rempört-Á; Járay-J; Perner-F: Hepatorenalis szindróma és májtranszplantáció. Magyar Transzplantációs Társaság I. kongr., Keszthely, 1999 december 2-4.
 10. Görög-D; Kóbori-L; Fazakas-J; Tóth-T; Perner-F: A szepszis jelentősége a májtranszplantáció utáni halálozásban. Magyar Transzplantációs Társaság I. kongr., Keszthely, 1999 december 2-4
 11. Fehérvári-I; Kóbori-L; Görög-D; Doros-A; Weszelits-V; Perner-F: Epeúti szövődmények májtranszplantációs anyagunkban. Magyar Transzplantációs Társaság I. kongr., Keszthely, 1999 december 2-4

12. Kóbori-L; Fehérvári-I; Dallos-G; Péter-A; Doros-A; Weszelits-V; Perner-F: Lépartéria aneurysma és májtranszplantáció. Magyar Transzplantációs Társaság I. kongr. Keszthely, 1999 december 2-4
13. Kóbori-L; Dallos-G; Németh-T; Nemes-B; Fehérvári-I; De Jong-KP: Kísérletes Autolog érgraft májtranszplantációhoz. Magyar Transzplantációs Társaság I. kongr., Keszthely, 1999 december 2-4
14. Nemes-B; Sárváry-E, Kóbori-L; Lengyel-G, Patonai-A; Weszelits-V; Fehérvári-I; Perner-F: HCV miatt végzett májtranszplantáció. A rekurrencia diagnosztikája és kezelés lehetőségei. Magyar Transzplantációs Társaság II. kongr., Sopron, 2000 november 16-18
15. Gálffy-Zs; Jákics-J; Alföldy-F; Görög-D; Fehérvári-I; Kóbori-L; Nemes-B; Perner-F: Changing of the antibiotic resistance of the Pseudomonas aeruginosa strains cultured from liver and renal transplanted patients. The tenth European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Stockholm, 2000
16. Fehérvári-I; Kóbori-L; Fazakas-J; Nemes-B; Görög-D: Mikor transzplantáljunk Cholesztatikus májbetegségekben? Magyar Transzplantációs Társaság II. kongr., Sopron, 2000 november 16-18
17. Kóbori-L; Nemes-B; Fehérvári-I; Tóth-T; Görög-D; Perner-F: A Budd-Chiari syndroma kezelési algoritmus. Magyar Transzplantációs Társaság II. kongr., Sopron, 2000 november 16-18
18. Kóbori-L; Fehérvári-I; Fazakas-J; Dallos-G; Görög-D; Perner-F: Májtranszplantáció és a vese. Magyar Transzplantációs Társaság II. kongr., Sopron, 2000 november 16-18
19. Görög-D; Fehérvári-I; Kóbori-L; Nemes-B; Perner-F: A cyclosporin optimális vérszintje májtranszplantáció után. Magyar Transzplantációs Társaság II. kongr., Sopron, 2000 november 16-18
20. Nemes-B; Sárváry-E; Kóbori-L; Lengyel-G; Patonai-A; Weszelits-V; Fehérvári-I; Perner-F: A csontanyagcsere szérum markerei és csont-suruségvizsgálat (ODM) májtranszplantáció után. Magyar Transzplantációs Társaság II. kongr., Sopron, 2000 november 16-1.
21. Sárváry-E; Blázovics-A; Nemes-B; Földes-K; Sulyok-B; Varga-M; Kóbori-L; Görög-D; Lakatos-M; Perner-F: Máj és vesetranszplantáció szabad gyökös

- vonatkozása. Magyar Transzplantációs Társaság II. kongr., Sopron, 2000 november 16-18
22. Tóth-Á; Patonai-A; Kóbori-L; Nagy-K; Nagy-P; Szende-B: Korai viscerális Kaposi Sarcoma májtranszplantáció után-esetbemutatás. A Magyar Pathologusok Társasága 60. kongr., Kaposvár, 2001 augusztus 30
23. Kóbori-L; Dallos-G; Németh-T; Nemes-B; Fehérvári-I; Patonai-A; Gouw-ASH; Slooff-MJH; Perner-F; De Jong-KP: Kísérletes autolog érgraft transzplantációhoz (II. fázis). Magyar Transzplantációs Társaság III. kongr., Lillafüred, 2001 november 22-24
24. Patonai-A; Tóth-Á; Kóbori-L; Nagy-K; Nagy-P; Szende-B: Korai viscerális Kaposi-sarcoma májtranszplantáció után. Magyar Transzplantációs Társaság III. kongr., Lillafüred, 2001 november 22-24
25. Németh-T; Kóbori-L; Dallos-G; Manczur-F; Szatmári-V; Slooff-MJH; De Jong-KP; Perner-F: Rectus hüvelybol képzett autológ érgraft kísérletes beültetése kutyákban. Szent István Egyetem, Akadémiai beszámoló előadás, 2002 január
26. Sárvány-E; Blázovics-A; Rempert-Á; Járay-J; Nemes-B; Földes-K; Sulyok-B; Varga-M; Fehérvári-I; Kóbori-L; Lakatos-M; Perner-F: Importance of free radical reactions in renal and liver transplantation. The 16th Danube Symposium on Nephrology, Bled, 2002 szeptember 19-22
27. Kóbori-L; Sárvány-E; Fehérvári-I; Nemes-B; Sótónyi-P; Lakatos-M; Görög-D: Az oxidatív stressz hatása a máj-graft működésre. Magyar Transzplantációs Társaság IV. kongr., Harkány, 2002 november 28-30
28. Fehérvári-I; Kóbori-L; Fazakas-J; Máthé-Zs: Kombinált máj-vese transzplantáció Magyarországon. Magyar Transzplantációs Társaság IV. kongr., Harkány, 2002 november 28-30
29. Fehérvári-I; Sárvány-E; Kóbori-L; Görög-D: Serum epesav monitorozás – a májtranszplantáció utáni graft-működés érzékeny paramétere. Magyar Transzplantációs Társaság IV. kongr., Harkány, 2002 november 28-30
30. Lengyel-G; Nemes-B; Fehérvári-I; Kóbori-L; Görög-D; Sárvány-E; Patonai-A; Varga-M; Perner-F; Fehér-J: Kombinált Interferon-alfa-2B és Ribavirin kezelés májtranszplantációt követő hepatitisz rekurenciában. Magyar Transzplantációs Társaság IV. kongr., Harkány, 2002 november 28-30

31. Szonyi-L; Bodánszky-H; Dezsöfi-A; Veres-G; Görög-D; Fehérvári-I; Kóbori-L; Kulin-Á; Farkas-V; Arató-A: Calcineurin inhibitor mellékhatás vizsgálata májátültetett gyermekekben. Magyar Transzplantációs Társaság IV. kongr., Harkány 2002 november 28-30
32. Dallos-G; Podder-H; Máthé-Z; Rempert-Á; Kóbori-L; Toronyi-É; Perner-F: Redukált dózisú Cyclosporin, Sirolimussal kombinált immunszuppresszió veseátültetett betegeknél. Magyar Transzplantációs Társaság IV. kongr., Harkány 2002 november 28-30
33. Pádár-M; Fehérvári-I; Kóbori-L; Görög-D: Májtranszplantáltak életminőség vizsgálata. Magyar Transzplantációs Társaság IV. kongr., Harkány, 2002 november 28-30
34. Kóbori-L; Dallos-G; Németh-T; Nemes-B; Fehérvári-I; Patonai-A; Gouw-ASH; Slooff-MJH; Perner-F; De Jong-KP: „Ideális artéria”. Magyar Transzplantációs Társaság IV. kongr., Harkány, 2002 november 28-30
35. Kóbori-L: Májtranszplantáció és HCV a sebész szemszögéből, V. Májhajó, 2003. szeptember 27.
36. Kóbori-L: Acut májelégtelenség-Alternatív technikák, V. Májhajó, 2003 szeptember 27.

11. Összefoglaló

A transzplantált máj-graft funkciója függ a prezervációs, reperfúziós ártalmaktól és a jó artériás vérellátástól. A reperfúzió után a szervezet oxidatív stressz állapota fokozódik és ezt tovább rontja egy artéria hepatica thrombosis okozta hypoxia. Az artériás thrombosis gyakorisága 10% feletti és gyerekeknél gyakoribb.

Az MPO enzim monitorizálásával sikerült bizonyítani, hogy a májbetegeknél már műtét előtt egy fokozott oxidatív stressz állapotban vannak és ez csak fokozódik műtét után, különösen akut májelégtelenség és artériás thrombosis esetén. Az enzim magas szintje rossz prognózist jelzett. Kilocodási reakció során nem volt enzim emelkedés.

A májtranszplantált betegek hipertkinetikus lépkeringése magyarázhatja a nem ritka lépartéria aneurysma kialakulását. Klinikai vizsgálataink során 8-13% körüli incidenciát sikerült meghatározni. Általában multiplex aneurysmákat találtunk és főleg a lépartéria disztális harmadán. A növekedésben és parenchymás májbetegségekben gyakrabban előforduló aneurysmák 4%-ban rupturáltak. A fejlett lépartéria esetén gyakran láttunk igen kis kaliberu artéria hepaticat, amely fokozza a technikai nehézségeket. A szoliter aneurysmákat műtét alatt rezeálhatjuk, a multiplex elváltozásokat szorosan kontrolláljuk.

A különböző anatómiai variációk megoldásánál igyekezni kell egy jó artériás vérellátás biztosítására. A szegment májátültetés kivitelezésében az ér-bank háttér nélkülözhetetlen, de a jó minőségű erek száma véges. Ezért próbálkoztunk újabb lehetőségek kidolgozásával.

A kísérletes vizsgálataink eredményeit összegezve megállapítható, hogy a peritoneummal borított autolog rectus-fascia graft artériás interpozitumként jól funkcionált immunszuppresszió alatt is. Az alacsony thrombosis hajlam és a rejekció mentesség előnyös lehet.

Összegezve, még egyszer annyit emelnék ki, hogy a májtranszplantáció során törekedni kell az oxidatív stressz állapotot fokozó ártalmak csökkentésére és „ideális” artériás vérellátást kell biztosítani minden máj-graftnak.

11. Summary

Reperfusion injury and hepatic artery thrombosis are major causes of graft failure after liver transplantation. The magnitude of oxidative stress increases after reperfusion and the appearance of an arterial thrombosis presents a higher risk for the graft and patient survival.

The incidence of hepatic artery thrombosis is over 10% and is usually higher in pediatric recipients.

For the monitoring of the oxidative stress MPO was measured in our study group. This study provides evidence of increased oxidative stress before liver transplantation. The magnitude of these changes increased after operation, mostly in cases with acute liver failure and hepatic artery thrombosis. No significant elevation of MPO was measured under rejection periods.

The incidence of splenic artery aneurysms in our liver transplant patients was 8-13%. The aneurysms were generally multiple and located in the distal third of the splenic artery. The incidence was higher in woman and in patients with parenchymal liver disease and portal hypertension. The incidence of rupture was 4%. The diameter of the splenic artery was bigger than the diameter of the hepatic artery in all cases, representing a potential technical problem in the time of transplantation.

Use of donor interponates for arterial reconstruction are common methods in liver transplantation, but results are controversial. Autologous, tubular graft lined with mesothelial cells, prepared from the posterior rectus fascia sheath was used for experimental artery replacement. The grafts presented good long-term patency rate and low thrombogenicity without risk of rejection.

In conclusion, reducing the level of oxidative stress and performing an „ideal” arterial supply for the liver graft present better survival after transplantation.