

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

**A TRANSZPLANTÁLT MÁJGRAFT
OPTIMÁLIS ARTÉRIÁS VÉRELLÁTÁSÁTÓL
A CYP ENZIM MONITORIZÁLÁSIG**



**Dr. Kóbori László
Semmelweis Egyetem
Transzplantációs és Sebészeti Klinika**

2018

1. RÖVIDÍTÉSEK.....	4
2. BEVEZETÉS.....	5
3. IRODALMI HÁTTÉR	8
3.1 A májátültetés történelmi alapjai.....	8
3.2 Gyermekkori májátültetés jellegzetességei	10
3.3 A oxidatív stressz és az artériás vérellátás májtranszplantációban.....	15
3.4 Májátültetés és az artériás anasztomózis	20
3.4.1 A máj sebészeti anatómiájának alapjai, artériás variációk	22
3.4.2 Érgraftok májtranszplantációban.....	27
3.5 A máj artériás vérellátása portális hipertenzióban, lépartéria aneurysmák.....	32
3.6 A gyógyszerek és a máj	35
3.7 Gyógyszer okozta májgraft károsodás.....	39
3.8 A májszövet CYP enzim aktivitása és a fehérvérsejtek génexpressziója.....	40
3.9 CYP3A szűrés májtranszplantációban.....	42
4. CÉLKITŰZÉS	44
5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	45
5.1 Beteganyag	45
5.1.1 Az oxidatív stressz állapotának mérése, beteganyag.....	46
5.1.2 A máj artériás vérellátása portális hipertenzióban, a lépartéria aneurysmák vizsgálatának betegcsoportja	46
5.2.1 Az MPO vizsgálat módszerei	46
5.2.2 Az artériás vérellátás portális hipertenzióban és a lépartéria aneurysma vizsgálat módszerei.....	47
5.2.3 A máj sebészeti anatómiájának vizsgálata korróziós preparátumokkal	48
5.3 Az autológ érgraft kísérlet-sorozat módszertana	49
5.4 Gyógyszertoxicitás májtranszplantáció után, a hazai donor pool CYP enzim szűrésének módszertana	53
5.5 A májszövet CYP enzim aktivitása és a fehérvérsejtek génexpressziója közti korrelációs vizsgálat módszerei.....	55
5.6 Calcineurin inhibitorok adagolása a CYP enzim szűrés eredmények alapján, módszertana	59
6. EREDMÉNYEK.....	63
6.1 Az oxidatív stressz, mieloperoxidáz-enzim vizsgálat eredményei.....	63
6.2 Az artériás vérellátás portális hipertenzióban és a lépartéria aneurysma vizsgálat eredményei.....	67
6.3 A máj sebészeti anatómiájának korróziós vizsgálata, eredmények	71

6.4 Az autológ érgraft kísérlet eredményei	74
6.5 Gyógyszertoxicitás májtranszplantáció után, a hazai donor pool CYP enzim szűrésének eredményei	78
6.6 A májszövet CYP enzim aktivitása és leukocytak génexpressziója közti vizsgálat eredményei, korreláció	82
6.7 Calcineurin inhibitorok adagolása a CYP eredmények alapján, eredmények.....	93
7. MEGBESZÉLÉS	96
7.1 Az oxidatív stressz, a mieloperoxidáz mérések eredményeinek elemzése.....	96
7.2 Az artériás vérellátás portális hypertensioban és a lépartéria aneurysma vizsgálat eredményeinek elemzése	100
7.3 A máj anatómia korróziós vizsgálatának, variációinak elemzése	103
7.4 Az autológ érgraft kísérlet eredményeinek elemzése	104
7.5 Az autológ érgraft klinikai alkalmazása	108
7.6 Gyógyszertoxicitás májtranszplantáció után, a hazai donor pool CYP enzim szűrésének elemzése	109
7.7 A májszövet CYP enzim aktivitása és a fehérvérsejtek génexpressziója közti korrelációs vizsgálat elemzése.....	112
7.8 Calcineurin inhibitorok adagolása a CYP eredmények alapján, elemzés	113
7.9 A májátültetés hazai eredményei 23 év után. A májgraft túlélés változása	115
8. TÉZISEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK.....	119
9. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK	123
10. ÖSSZEFOGLALÁS	125
11. SUMMARY	127
12. IRODALOMJEGYZÉK	129
13. KÖZLEMÉNYEK.....	163
Az MTMT által csatolt publikációs lista A PhD cím eléréséig megjelent közlemények és a témával nem kapcsolatos közleményeket a lista végén külön felsorolom.	
I. Folyóiratcikk Szakcikk.....	163
III. Könyvrészlet Könyvrészlet, Szaktanulmány	181
14. SZCIENTOMETRIA	188
15. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS	190

1. RÖVIDÍTÉSEK

CMV	cytomegalovírus
CRP	C-reaktív protein
CYP	cytochrom P 450
EM	extensive metabolizer
GSH	glutation-reduktáz
GPT	glutamát-piruvát transzamináz
HCV	hepatitis C vírus
IM	intermedier metabolizer
IPF	initial poor function
LAA	lépartéria aneurysma
MDA	malondialdehyd
MPO	mieloperoxidáz
MTX	májtranszplantáció
PAF	thrombocyta aktiváló faktor
PHT	portalis hypertensio
PM	poor metabolizer
PNF	primary non function
POLTX	gyermekkori májátültetés
RF	rectus fascia
ROI	reaktív oxigén intermedier
SOD	szuperoxid-dizmutáz
RES	reticuloendothelialis rendszer

Megjegyzés:

A dolgozatomban az idegen szavak latinos és magyaros írásmódja Fábián Péter és Magasi Péter szerkesztette Orvosi Helyesírási Szótár (Akadémiai Kiadó, Országos Információs Intézet és Könyvtár, 1992) elveit követik, ugyanakkor az általános ajánlásokat bizonyos esetekben nem egyértelmű követni és alkalmazni az angol terminológia napi gyakorlata miatt.

2. BEVEZETÉS

A májátültetés ma már rutin beavatkozásnak számít, a világon évente több százezer, Magyarországon közel 6000 beteg hal meg májbetegség miatt. Ebből kb 1500 tumoros beteg. Ez a szám valamelyest csökkent, mert 2009-ben még kb 8000 betegről beszéltek^[1], de a KSH legutolsó, 2017. évi adatai alapján csökkent. Ettől függetlenül több száz beteg esetén csak a transzplantáció jelentheti a megoldást, a normális életmódot. Egyébként a halálra ítélt végstádiumú májbetegek számára a transzplantáció életmentő beavatkozás és sikeres átültetést követően a beteg egészségesként visszatérhet a családba, társadalomba, dolgozhat, gyermeket vállalhat. Azonban biztos, hogy az optimális donor szervek száma korlátozott, a várólistán lévő betegek száma viszont egyre magasabb. Az akut esetek száma is ezekben számolható. A halálra ítélt betegek nagy része krónikus, irreverzibilis májkárosodásban szenved, de az esetek kb. 15 %-ban 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 90% feletti^[3,4,5]. Az indikációs terület krónikus esetekben egyre szélesebb, de leggyakoribbak a vírus, az alkohol okozta cirrhosisok (HCV, HBV) és a HCC 5 cm átmérőig (Milano kritérium), a NASH (non alcoholic steatohepatitis) és a különböző cholestaticus májbetegségek, a primer sclerotizáló cholangitis, a primer és sekunder biliáris cirrhosis, anyagcsere betegségek és veno-occlusiv kórképek (Budd Chiari). Az akut esetek kb. 8-10% jelentik az indikációt és a King s College kritériumok alapján döntünk^[6].

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 műtési technikán túl a szervezetben lejátszódó immunológiai és szabaddgyökös folyamatoktól is függ. A korai és késői graft működést a prezervációs és reperfüziós ártalmakon túl a graft vérellátása is befolyásolja^[7]. A legtöbb nehézséget technikailag a jó artériás vérellátás biztosítása jelenti. A májgraft 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 szabadgyökök felszabadulással jár^[8,16]. 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 kb. 10 % és gyermek recipienséknél gyakoribb^[6, 9].

Az artéria hepatica thrombosis rizikófaktorai közül megemlíthető az artériák kis átmérője, az anatómiai variációk széles köre és a donor artériás conduitok alkalmazása. A kifejezett portalis hypertensióban 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 anuerysmák is gyakoribbak (13%), és esetleges transzplantáció utáni rupturájuk fatális kimenetelű^[10]. A vena cava és a vena portae szövődményei ritkábbak, 2% körüliek^[11]. 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^[12,13]. Azonban az „ideális” artériás vérellátás biztosítására törekedni kell minden graft esetén^[14]. A transzplantációt követő időszakban az immunológiai folyamatok uralják a kórképet, és a rejekció mellett a fertőzőes szövődmények (bakteriális, vírus és gombafertőzések) is megjelenhetnek. A graft működést befolyásoló tényezők közül a kontrollálatlan szabadgyök-láncreakcióknak minden sejtre kiterjedő káros hatása van. Az oxidatív stressz állapotot a reperfüziós károsodás mellett tovább ronthatja egy artériás keringési elégtelenség okozta állandó hypoxia és nekrozis. 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 kórélettani folyamatban is részt vesz. A folyamatok a graft és az erek morfológiai változását is befolyásolják.

Egy jó keringést mutató májgraft jó működét is biztosít, de az optimális eredmények elérése céljából a jó artériás vérellátás az egyik legnehezebb feladat felnőttek, de gyermekek esetén egyértelműen. Ebben nagy jelentősége van az artériás anatómiai variációknak, keringési viszonyoknak, a különböző artériás rekonstrukciós lehetőségeknek, érpoótlásnak, ha szükséges.

Egy másik lényeges tényező a frissen transzplantált beteg ideális gyógyszeres kezelése a korai és késői posztoperatív időszakban a májgraft és a beteg védelmében. Ez a tényező gyermekek esetén még nagyobb jelentőséggel bír. Ez a téma jelentette a vizsgálataink másik, alapkutatóási részét, amelynek igen magas klinikai jelentősége is van.

A különböző minőségű májak, néha marginális donorokból, nem működnek minden esetben optimálisan, ezért nagyon fontos, hogy a frissen transzplantált májat tehermentesítsük a gyógyszerek mellékhatásaitól már az első 24 órában.

A jelen kísérletsorozat kiindulási alapjául szolgáló „előkísérletek” a PhD Doktori munka része is volt^[10,15,17].

3. IRODALMI HÁTTÉR

3.1 A májátültetés történelmi alapjai

A szervátültetés, akár a májátültetés is, hasonló módon fejlődött, mint az orvoslás egyéb területei csak hosszú időkiesés után virágzott fel. 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 Chiao, kínai orvos két beteg szívét kicserélte a szellemi egyensúly biztosítása érdekében, természetesen „jó” eredménnyel^[18]. 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^[19]. 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 világon először Bécsben (1902) sikeres veseátültetést végzett kutyán^[19,20]. Carrel és Guthrie együtt dolgoztak a transzplantációs érvarrat technikák kidolgozásán és gyakorlati alkalmazásán^[21]. 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 Kievben, 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 Szécsény-Kupcsulik 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 immunszuppresszió fegyvertára is bővült, az azathioprin és szteroid mellett 1981-ben bevezették a ciclosporint, az első calcineurin inhibitor transzplantációban. Ezt követően a takrolimus jelent meg és lett a legkedveltebb, legjobb szelektív calcineurin inhibitor. 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^[22]. A szervátültetés lehetőségei ezek után már lassan nem ismertek 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 májátültetés rutin beavatkozás lett, 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 130 beteg várakozik a listán vércsoportok és testméret szerint elosztva, Meld score alapján. A szervhiánnyal kapcsolatos a gyerek-májátültetés problematikája is. Kevés a méretben megfelelő donormáj 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. Ezeket későbbiekben is részletezem.

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 gyerek májátültetéséhez elégségesek. Az első split átültetést Pichlmayer végezte el Hannoverben, 1988-ban^[22,23]. Azóta számos tengerentúli és európai nagy 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 szövődmények ma már minimálisak, az eredmények kiválóak. Tanaka már 1993-ban sikeres élődonoros májátültetési programot vezetett és ez a módszer világszerte elterjedt^[24]. Európában számos nagy májközpontban élődonor program fut, ezek általában nagy, egyetemi centrumok. A 2013-as Eurotransplant csatlakozás óta mi is nagy központ vagyunk és végzünk gyermek, split és élődonoros májátültetést jól válogatott esetekben. Az európai program elindítása Pichlmayer, Brölsch, Bröring és Rogiers nevéhez fűződik^[25].

Heaton monoszegment átültetéséről is beszámolt Londonban, 1999-ben. A 3-as máj-szegment sikeres átültetését végezték el egy csecsemőben^[26].

A xenotranszplantáció és a sejtátültetés nagy lépésekben fejlődik, de máj esetén még igen hosszú időre lehet szükség a humán alkalmazáshoz^[27]. 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^[28].

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 egészségesként kerülhetnek vissza a társadalomba.

3.2 Gyermekkori májátültetés jellegzetességei

A csecsemő és gyermekkori májátültetés (POLTX) elfogadott kezelési móddá válásáig a hosszú várólisták és az alacsony donorszám miatt újabb technikai megoldásokra volt szükség. Az 1980-as években még csak ritkán végzett POLTX mára a krónikus és akut végstádiumú májbetegségek általánosan elérhető kezelésévé vált. Mivel szerencsére ritka a gyermekdonor, a parciális májgraft átültetés jelenti a megoldást. A felnőtt donormájak redukciója és splittelése és az élődonor program jelenti a gyermekkori májátültetés alapjait.^[29,30,31,32,33] Parciális májgraft transzplantációnak nevezik, ha a májnak adott szegmentjeit ültetik be a műtét alkalmával. Ez származhat cadaverből (agyhalott) és élődonorból egyaránt. A

májátültetésre várók aránya (felnőtt és gyermek) Európában 25/ millió lehet és ezt az igényt nehéz megvalósítani. A split és az élődonor májprogram eredményeként a donor pool átlagosan 15% -al növelhető.^[34,35,36] Évente több száz élődonoros átültetés történik világszerte.

A gyermekkor májátültetés indikációi: A POLTX életmentő beavatkozásnak számít. Elsősorban a dekompenzált krónikus májbetegségek, a metabolikus kórképek és a tumorok képezik a fő indikációs kört. Az időzítés igen fontos a gyermekek pszichoszomatikus fejlődése miatt, és ha a túlélés esélye <1 év, időszerű az átültetés. Az esetek felét a biliáris atrézia (porto-enetrostomia után is) okozta szekunder cirrhosis jelenti. Ezt követi az alfa-1-antitripszin hiány, a progresszív familiáris intrahepatikus cholestázis, a Wilson kór, 1b típusú glycogenosis, cystas fibrosis és a hepatoblastoma. Az átültetések 80% feletti 5 éves túlélést biztosítanak. A fulmináns indikáció sem ritka, amelynek etiológiájából nem hiányzik a vírusok (A, B, E hepatitis), gyógyszerek okozta májelégtelenség sem. Az esetek közel 40% -ban a kóroki tényező nem kerül felismerésre. A fulmináns májelégtelenség miatt történt átültetések a King's College kritériumok alapján történnek, az 5 éves túlélés 75 % körüli és magasabb a perioperatív mortalitás^[37].

A kontraindikációk köre szerencsére beszűkült, súlyos uralhatatlan fertőzések, kardiális alapbetegség, extrahepatikus malignus daganatok jelenthetnek akadályt.

A sebészeti háttér

A parciális májgraft, májszegmentek átültetésének alapjai:

A Pichlmayer és Bismuth által, a nyolcvanas években kidolgozott POLTX átültetés Európában és az Egyesült Államokban igen elterjedt technika lett. Ez részben kényszer megoldás volt az alacsony donorszám okozta nehézségek miatt, de egy új technikai alternatívát is jelentett gyermekek számára.

Az új alternatíva, a parciális májátültetés, melynek során a májat két részre osztják (split). Split transzplantációnak nevezik azt az eljárást, melynek során mindkét máj részt beültetik. A nagyobbik jobb lebeny egy felnőtt, a kisebbik bal lebeny egy gyermeknek ültethető át. Ezáltal egy májjal két beteg életét menthetjük meg. A split transzplantációnak létezik ex situ és in situ technikája is. Az ex situ technika során a

máját a kivételt követően, a szervet előkészítő munka során (back table), míg az in situ esetben még a donorműtét során (keringés mellett) választjuk ketté.^[38] Az utóbbi eljárás előnye, hogy a hideg ischémiás idő csökkenthető.

A szegment (split vagy élődonor) átültetés általában II-IV szegment transzplantációját jelenti, de egy szegment átültetése is lehetséges. Általában a gyermekek bal oldali (II-III, ill. I-IV szegmentek.), a felnőttek pedig jobb oldali (V-VIII szegmentek.) májlebenszövetet kapnak. A splittelés történhet a jobb és bal lebeny határán is (full left, full right) és ezáltal akár két átültetésére is sor kerülhet. Szigorúan figyelni kell, hogy a minimális májszövet mennyiség minden esetben a testsúly 1 % -a körül legyen.

Egy felnőtt máj II-III szegmentuma (200-400 g körül) biztonsággal átültethető egy 20-25 kg súlyú gyermeknek is.

Heaton monoszegment (III szegmentum) átültetéséről is beszámolt Londonban már 1999-ben. Európában számos májközpont rutinszerűen végez POLTX átültetést.

A második lehetőség az élődonor májátültetés, amikor a donor bal vagy jobb lebenyét tervezetten ültetjük át egy beteg gyerekbe vagy akár felnőttbe. Az első sikeres élődonor májátültetés Strong nevéhez fűződik. Az 1989-ben, Brisbaneben történt világszenzáció egy új korszakot nyitott meg a májátültetés terén. Ezáltal a „tervezett” gyerek májátültetés is elkezdődött. Az új technika továbbfejlesztése Tanaka és Broelsch nevéhez kapcsolható (1989) és ma már rutin beavatkozásnak számít nagy májtranszplantációs központokban. Az új eljárás kisgyermekes esetén első választandó módszer is lehet és így elkerülhető a hosszú várakozási idő. A műtét a donor műtéttel kezdődik, amely egy igen magas szakmai színvonal mellett végzett májrezekciót jelent, ezt követi a gyermek recipiens transzplantációja. A posztoperatív időszak megfelelő személyi és tárgyi feltételekhez kötött intenzív osztályon, majd sebészeti osztályon zajlik. A speciális részt a donor szoros követése (májfunkció, thrombosis profilaxis) és a gyermek transzplantáció ismert nehézségei (vaszkuláris szövődmények, lélegeztetés) jelentik.

A splittelés és élődonáció csak jó minőségű máj esetén jön szóba. A megfelelő laboratóriumi értékek mellett fontos kiemelni a donor életkorát, az intenzív osztályos kezelés időtartamát és az anatómiai variációkat. Az anatómiai variációk színes skálája

dönti el, hogy milyen graftok preparálhatóak egy májból. A Couinaud féle májszegment anatómia ismerete alapfeltétele a szegment átültetésnek. Az átültetés során törekedni kell, hogy jó minőségű és a beteg testsúlyának legalább 1%-nak megfelelő mennyiségű májszövetet transzplantáljunk.

Az élődonor átültetés alapját a megfelelő egészséges donor májának rezekciója jelenti. A műtétet CT volumetria és MR-cholangiográfia előzi meg, amelynek segítségével a műtégi terv jól kidolgozható. Az erek és epeutak variációját és a májszegmentek térfogatát a műtét előtt ismerni kell. Természetesen a donáció alatt további biztonsági lépések, mint intraoperatív ultrahang és cholangiográfia is készül. Bármilyen technikai nehézség esetén a donációt mérlegelni kell. A donorban történő ér és epeúti rekonstrukció szükségessége kizáró tényező. A hazai iskola szerint is a középső véna hepatica a donorban marad, ha kell az V és VIII szegment 5 mm feletti vénáját külön kell a cavaba szájaztatni. A donor kivizsgálása során figyelni kell a thromboembolia veszélyére is, ezért részletes hematológiai kivizsgálás is része a protokollnak a thrombifiliás hajlam kizárása céljából. A gyermekek átültetésére szánt II-III-as szegmentum rezekciója egyszerűbb. A rezekció során atraumatikus módon izoláljuk az érképleteket, majd CUSA segítségével végezzük el a rezekciót. A kivett májlebenyt hidegen perfundáljuk perfúziós oldattal (UW vagy HTK) és jégben tároljuk az átültetésig. Felnőttek vagy nagyobb gyermekek (30 kg felett) átültetésére teljes bal vagy jobb lebeny eltávolítására van szükség. Ilyen esetekben több technikai nehézség várható és a szövődmények is gyakoribbak.

A májgraft beültetésre történő előkészítést nevezik „back table” munkának. A kivett szerv jég között utazik a beültetést végző intézetbe. Műtégi sterilitás mellett az „ex situ” preparálás a hilusi erek, a vena hepatica beömlése és a Rex szinusz képleteinek azonosításával kezdődik. A bal vena hepatica, a bal vena portae és a bal artéria hepatica azonosítása után dönthetünk a splittelés mellett. Az I és IV szegmentum vérellátására is figyelni kell, ezért a Rex szinuszból igen körültekintően kell a IV szegmentumhoz futó porta ágakat átvágni. Fokozott figyelmet érdemel a IV-es szegmentum artériája is, amely az esetek döntő többségében a bal artéria hepaticából ered. A bal oldali artériát csak a IV-es artéria eredése után szabad átvágni. Természetesen számtalan variáció létezik és nem ritkán rekonstrukciókra is szükség van^[39]. Az epeúti variációk a II-III-as

szegmentum határán (lig. umbilicale) történő felezés esetén szerencsére ritkábbak. Általában egy nagyobb epeút keresztezi a hilusi lemezt (hilar plate), amelyet élesen vágunk át splittelés során. Az érképletek izolálása után következik a májparenchyma splittelése. Ez történhet CUSA, ULTRASCISION segítségével is, de általában olló és szike is megfelelő lehet. Élődonáció esetén CUSA javasolt. A két májfelszín ér és epeúti képleteit atraumatikus öltésekkel aláöltjük, majd beültetést követően a felszínre szövetragasztót fújunk. A két májdarabot lemérjük és csak ezek után lehet megkezdeni a transzplantációt.

A POLTX igen magas szakmai követelmények mellett, atraumatikus technikával történik. Az anaesthesiológus teamnek is jelentős szerep jut, a műtét sikere jórészt a narkózis alatti hemodinamikai stabilitástól függ.

Ebben a fejezetben csak a speciális technikai részletekre térnek ki, a májátültetés technikai alapjait nem részletezem. Általában egy gyermek és egy felnőtt átültetésére szánjuk a két májgraftot. A szegment májgraftok beültetése során a vénás rekonstrukcióra általában piggy-back technikát alkalmazunk és atraumatikus (gyermekeknél felszívódó, 3-7/0 PDS) tova futó, vagy artériáknál, csomós öltésekkel készítjük az anasztomózisokat. Az epeúti rekonstrukciót a bal oldali májgraft esetén hepatico-jejunostomiával, míg a jobb oldali graftnál közvetlen epeúti anasztomózissal oldjuk meg. Fontos megjegyezni, hogy az anasztomózisok elkészítéséhez nagyító szemüveg viselése javasolt (min. 2,5 x). Az artériás reperfúziót követően minden alkalommal intraoperatív Doppler ultrahang vizsgálat is történik, amelynek segítségével ellenőrizni lehet a vénás, portális és artériás keringést egyaránt. Bármilyen keringési probléma esetén, még műtőasztalon igyekezni kell az okot megszüntetni.

Az élődonor műtétek szövődményeinek aránya 2 % alatti és főleg epecsorgást, thrombembóliás szövődményeket jelentenek. A rejekció és a fertőzés szintén gyakori, de idejében történt diagnózist követően jól kezelhetők. A gyermekkori átültetés után a vaszkuláris és epeúti szövődmények 10-15% -ban fordulnak elő, de gyakorlott központban minimálisra szűkíthetők és a túlélés eléri a teljes máj átültetési eredményeit^[32].

A gyermekek átültetéséhez nemzeti program szükséges, mely a speciális ismeretekkel és gyakorlattal rendelkező szakemberek, korszerű műtési technika,

laboratóriumi lehetőség és megfelelő anyagi ráfordítás nélkül sikeresen nem valósítható meg. Csecsemő és gyermek májátültetést csak azokban a nagy rutinnal rendelkező központban végeznek, ahol már legalább 100 májátültetés történt. Az általában egyetemi keretek között működő intézmény a társszakmákkal szoros kapcsolatban áll.

A sikeres POLTX program alapját a team munka képezi, amelynek tagjai a transzplantációt végző sebész, gyermek hepatológus, aneszteziológus, intenzív terápiás szakorvos, radiológus, infektológus, pszichológus/psychiater, immunológus, pathológus, onkológus és laboratóriumi szakorvos szoros együttműködését jelenti.

Tárgyi feltételek nélkül sikeres program nem képzelhető el. A májtranszplantáció minimum feltételei mellett biztosítani kell a megfelelő atraumatikus technikát és az intenzív terápiás osztályos háttérrel. Az érbank is elengedhetetlen a különböző cryo-prezervált erek biztosítására, szükség esetén. A nemzeti és nemzetközi együttműködés nélkül nincs POLTX program, a gyermekek átültetését gyakorlott, regionális központokban kell végezni. A hazai gyakorlat szerint a 10 kg alatti gyermekek átültetését megfelelő külföldi partner intézetben, a 10 kg feletti gyermekeket a budapesti központ transzplantálja.

3.3 A oxidatív stressz és az artériás vérellátás májtranszplantációban

A MTX minden esetben igen súlyos állapotú betegeken történik. Az oxidatív stressz mindig jelen van. 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 kórélettani 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^[40].

A krónikus és akut májelégtelenségben szenvedő betegeknél toxinok és reaktív molekulák felszaporodását figyelték meg^[41]. A recipensekben képződő toxinok megzavarhatják a sejten belüli normális elektrontranszportot. A betegeknél 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^[42]. A „sérült” vörösvértestekben csökkent SOD aktivitást és glutation reduktáz (GSH) tartalmat mértek^[43].

A máj az egyik legjobb antioxidáns kapacitású szerv. Fő szerepe a toxikus anyagok, a xenobiotikumok konvertálása, vízdoldhatóvá 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.

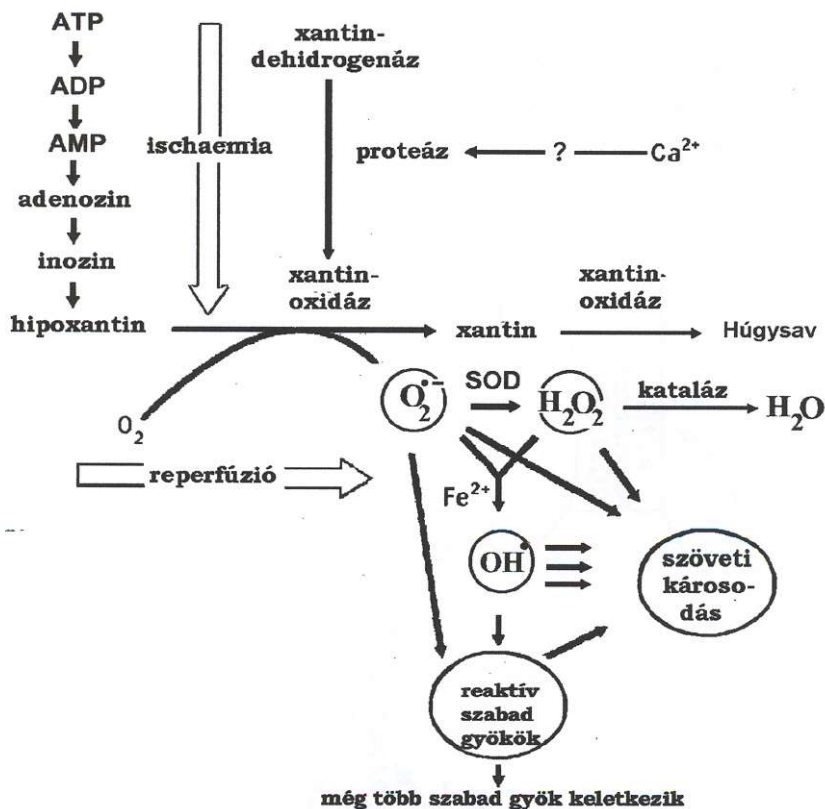
A májbetegeknél más a helyzet, az egyensúly felbomlik. Az intermediér vegyületek (ROI) felszaporodnak, a keringésbe jutva újabb reaktív folyamatokat indíthatnak el^[44]. A transzplantációt megelőzően a donor máj szabadgyök-antioxidáns homeosztázisa redox állapotban van.

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^[45]. A jó artériás anasztomózis kulcskérdés a normális reperfúzióhoz illetve a reperfúziós károsodások csökkentéséhez, továbbá a hosszútávú graft és beteg túléléshez.

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 májgraftot antioxidáns hatású oldattal átmosni.

Granger és mtsai már 1982-ben leírták a szabadgyökök okozta reperfúziós károsodást^[46,47,48,49,50,51].

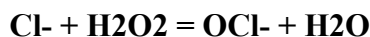
1. ábra: reperfúziós károsodás



A reperfúziós károsodás nemcsak egyszerűen a szabadgyökök által létre hozott sérülés, sok más egymást serkentő, veszélyes folyamat együttese^[52]. Itt emelném ki a neutrophil adhéziót is, a mediátorok képződése mellett. A neutrophil granulocyták inváziója egyértelmű és a belőlük felszabaduló mieloperoxidáz enzimnek (MPO) fontos szerep jut a szabadgyök-reakciókban^[53].

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^[54]. 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 (citokró-m-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^[54]. A Kupffer sejtekben is kimutattak MPO aktivitást, melynek szerepe van a fibrogenesisben^[55,56]. Az MPO az oxidatív stressz, illetve az immunaktiválódás markere^[57]. Infekcióban, főleg bakteriális ágensek hatására, a szérum MPO emelkedik^[58]. A cyclosporin gátolja a leukocyták akkumulációját, ezáltal az MPO termelést is. Ennek is köszönhető, hogy MTX után csökken az oxidatív stressz, a szöveti károsodás idővel mérséklődik^[59]. Az MPO másodlagos messenger szerepet tölt be az interleukin-1 béta által stimulált sejtek szabályozásában is^[60]. A transzplantált graft neutrophil sejt infiltrációjának fokát jelzi. Mindezek mellett az MPO-nak fontos szerepe van az antioxidáns védelemben, fiziológiás 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 thrombocyta aggregáció gátló hatású^[61,62]. Mindezek mellett az MPO a HDL

anyagcserét is befolyásolja, fokozza a koleszterin kiáramlását a „foam cell”-ből. Utóbbiak előnyös vazoprotektív hatást igazolnak és MTX után igen nagy jelentőségűek lehetnek.

A neutrophil sejtek intenzív migrációját, majd adhézióját az endothél sejtekhez már leírták és nem valószínű, hogy ezt a szabad gyökök okoznák, inkább más mediátorokhoz kötött a foszfolipázok aktiválása, melyek a folyamatot beindítják^[63]. Kísérletekben bebizonyították, hogy a thrombocyta aktiváló faktor (PAF) és a leukotrién B4 permeabilitás fokozódást és nagymértékű leukocyta migrációt, adhéziót okoz a venulákban. Lewis és munkatársai leírták, hogy a hidrogén-peroxid stimulálja a PAF szintézisét, amelyet az endothelsejt és az adhéziós neutrophil sejtek termelnek^[64]. A hidrogén-peroxid önmagában is toxikus, membránkárosító hatású^[65]. Serkenti a reperfundált sejtek elpusztítását. A képződött PAF lokálisan fejti ki vazoaktív, proinflammatorikus, prothrombotikus és foszfolipáz aktiváló hatását. Az aktivált polimorfonukleáris sejtek által termelt hidrogén-peroxid azonnal stimulálja a PAF szintézisét^[66]. Dahlén és munkatársai kimutatták a leukotriének szerepét a szabad gyökök okozta reperfüziós károsodásban. 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^[67].

Összefoglalva, a szabad gyökök állandó jelenléte indukálja a reperfüziót követő szöveti károsodást. Ellenben egy optimális reperfüzió, egy optimális artériás vérellátás májátültetés után csökkenti az oxidatív stresszt.

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. Kialakulásában a hosszú prezervációs idő, a donor szerv minősége

mellett immunológiai folyamatok dominálnak, de az oxidatív stressz sem elhanyagolható^[68].

A graftműködést a graft vérellátása is nagyban befolyásolja. Az akut szövődmények közül az artériás thrombosiszt kell kiemelni, melynek incidenciája szintén 10 % körüli^[69]. Az ezt követő szöveti hypoxia és nekrosis igen nagyfokú, a betegeket sok esetben szintén csak retranszplantációval menthetjük meg. 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 szövődmények 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^[70].

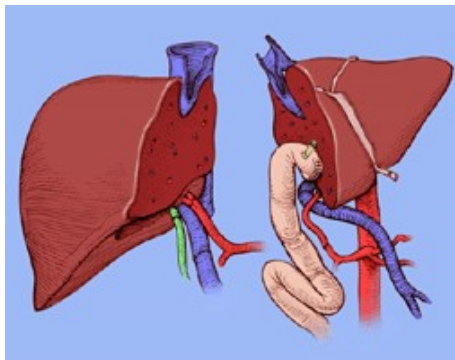
3.4 Májátültetés és az artériás anasztomózis

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 portalis 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 májgraft beültetése. Az éranasztomózisok közül az artéria marad utoljára. A reperfüzió általában a porta anasztomózis után

történik, és csak ezután varrjuk meg az artériát és az epeutat. Ennek technikai okai vannak, de előfordulnak esetek, amikor van idő az artériás anasztomózis elkészítésére is reperfúzió előtt. Az artériás anasztomózis elkészítése igen sok türelmet, atraumatikus technikát és gondosságot igényel.

1. ábra: májtranszplantáció – artériás anasztomózisok, forrás: X. Rogiers és mtsai Split Liver Transplantation, Springer, 2002



Az artériás vérellátás alapfeltétele a jó graftműködésnek. A korai szövődmények (thrombosis) súlyos májnecrosist és graftelégtelenséget okoznak, amely általában csak retranszplantációval oldható meg. A késői artériás thrombosis főleg epeúti nekrozisban nyilvánul meg, amelyet lehet átmenetileg invazív radiológiai módszerekkel (tágítás, sztent) kezelni, de végső megoldás itt is a retranszplantáció. Ilyen esetekben szerencsés, ha az epeúti anasztomózis bélkacsal 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 átmérőjű artériás anasztomózis szignifikánsan befolyásolja az eredményeket.

Az MTX után kialakult artériás thrombosis a leggyakoribb technikai szövődmény. Gyakorisága 10 % feletti és gyerek recipienseknél gyakoribb^[14, 71]. A vena cava, a vena hepatica és vena portae szövődményei jóval ritkábbak^[11]. Az artéria hepatica thrombosisának rizikófaktorai közül megemlíthető az artériák kis átmérője, az anatómiai variációk széles köre, az anasztomózisok száma és a donor artériás conduitok alkalmazása^[72]. A kifejezett portális hypertenzióban gyakran előfordul, hogy az artéria hepatica communisban 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 az esetleges műtét utáni rupturájuk

fatális kimenetelű^[10]. 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 % -kal alacsonyabb a szisztémás (artéria radialis) nyomásnál, az artéria hepatica communis nem alkalmas a jó artériás vérellátás biztosítására. Megpróbálhatjuk egy fejlett, artéria mesenterica superiorból eredő, járulékos ág alkalmazását, de egy fejlett/nagyobb átmérőjű artéria lienalisra is varrható az anasztomózis. Sok esetben azonban 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 májgraftnak. 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^[73, 74]. Az MTX után kialakuló artériás thrombosis megjelenésében számtalan egyéb tényező is szerepet játszik. A hemodinamikai viszonyok hirtelen változása a posztoperatív időszakban, az alvadási faktorok néha ellenőrizhetetlen hatása és a különböző bakteriális és vírus (pl.CMV) fertőzések egyaránt befolyásolják az artériás keringést^[75].

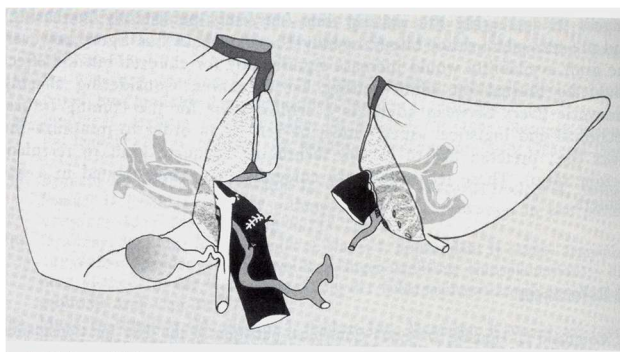
Az MTX technikák fejlődésével az artériás vérellátási nehézségek variációja csak fokozódott és egyre nagyobb szükség van újabb megoldások kidolgozására. A split és élődonoros májátültetés a technikai nehézségeket csak növelte, de az eredmények ennek ellenére jók és a szerény donorszám egyetlen alternatívái.

3.4.1 A máj sebészeti anatómiájának alapjai, artériás variációk

A máj és a májkapu képleteinek funkcionális anatómiai ismerete alapfeltétele a sikeres transzplantációnak. Az egész májgraft átültetése (full size) technikailag egyszerűbb, a hilusban lévő 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 májgraft biztosítása. A

cadaver máj felezéséből (splitting) és az élődonorból származó májszegmentek számtalan anatómiai változatot rejtegetnek. Általában a nagyobb, jobb oldali szegmenteket (V,VI,VII,VIII szegm.) felnőttbe, míg a kisebb bal oldali szegmenteket (II,III +/- I,IV szegm.) gyerekbe ültethetjük át (1. ábra). 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^[76].

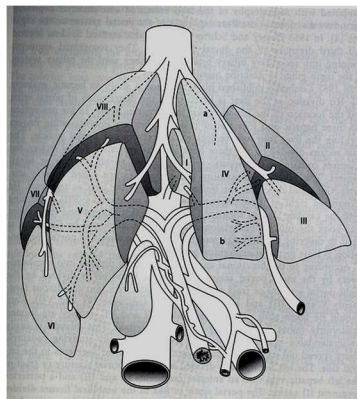
1. ábra: A „split” máj, forrás: X. Rogiers és mtsai Split Liver Transplantation, Springer, 2002



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 középső 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 portális és vénás hálózat^[77]. Az artériás vérellátás is hasonlóan jobb és bal oldali szegmentális ágakra osztható és általában az epeutakkal közösen halad a májszegmentek szintjéig (2. ábra). Természetesen a májon belüli variációk széles köre várható minden érkepletnél, de leginkább az artériák és epeutak rejtegetnek meglepetéseket.

2. ábra: Májsegmentek , forrás R. Scott Jones, Atlas of Liver and Biliary Surgery, YBMP, 1990



A máj ismert anatómiai leírását nem részletezem, csak a sebészeti jelentőségű képletekre térnék ki. A ligamentum rotundum (vena umbilicalis) és a hozzá tartozó portalis fissura, a portalis sinussal (Rex sinus) együtt igen lényeges „főszereplője” a splittelésnek és az élődonor műtétnek. 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 baloldaltól, 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 Arantius (ductus venosus Arantius), amely a bal portaág és a bal vena hepatica között feszül az I szegmentum feletti szögletben. Ennek kireparálása és átvágása után a bal oldali vena hepatica könnyebben elérhető oldalról.

A három vena hepatica lefutása szintén 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 % -ában az artéria hepatica communis a truncus coeliacusból ered és a ligamentum hepatoduodenale előtt oszlik artéria gastroduodenalisra és artéria hepatica propriára. 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 ágaként 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^[78]. Mindezek mellett ritkán, de léteznek még egyéb variációk is^[79].

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 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 előlről is keresztezheti, erre azonban fel kell készülni minden esetben, minden műtétnél. A bal oldali és a ritkán előforduló középső artéria (IV. szegmentum artériája) az epevezeték bal oldalán halad és előlről 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 propriából. 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 varrni, 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 communist 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

anasztomózt. Ezt leggyakrabban körkörösén varrjuk a gastroduodenalis artéria lekötése után. Felhasználható ez utóbbi oszlása is az érvarrathoz. Vékony és nem megfelelő (alacsony artériás nyomás) recipiens artéria esetén kell azon alternatívákat alkalmazni, melyek biztosítják a megfelelő artériás vérnyomást. Ilyenkor az anasztomózis varrható mélyen a truncusra vagy az artéria lienalisra. A lienalis minden cirrhotikus betegben igen fejlett artéria és erre oldallagosan (közel az eredéshez) vagy vég a véghez is varrhatjuk a donor artériát. A lienalis lekötése is megtehető, ez javítja a hepatica keringést, sőt lépartéria aneurysma esetén indokolt is lehet^[10].

Ennek olyan előnye is van, hogy csökkenti a hyperkinetikus lépkeringést, a portalis hypertensiot és nem lopja el a vért a májgrafttól. 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 érgraftot még hepatectomia előtt rá kell varrni az aortára a truncus fölé vagy a renális artériák eredése alá. Itt is okozhatnak nehézséget a kórós collaterális 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 átmérőjűek és gondosabb atraumatikus technikát igényelnek. Itt, főleg a csecsemő és gyerek átültetést emelném ki, ugyanis ilyenkor mindkét oldalról igen kis ereket kell összevarrni.

Az anasztomózt általában csomós öltésekkel varrjuk, 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 nagyítószeműveggel (4,5x500) kell varrni. 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 tegyük be az utolsó öltéseket. Lényeges szempont a beteg középvérnyomása is, főleg gyerekeknél. Lehetőleg 50 Hgmm-nél magasabb artériás középnyomás legyen az artériás reperfúzió előtt. Elsősorban a beteg, de számunkra is igen megnyugtató, ha még a műtőasztalon ellenőrizzük az erek keringését Doppler ultrahang vizsgálattal.

Továbbá a máj sebészeti anatómiájának ismerete rendkívül fontos a kb érvariációk miatt. Meglepetés érhet a donorban és a recipiensben egyaránt.

3.4.2 Érgraftok májtranszplantációban

Az előző fejezetekben részleteztem a májgraft 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 (élődonor és split) és a portalis vérellátás is rejthet meglepetéseket.

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

Tehát, olyan biztosítékokkal kell rendelkezünk, amelyek bármikor megoldhatják az érpótlás 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^[80]. Ezek a szövődmények előbb-utóbb retranszplantációt tesznek szükségessé.

A donor erek (friss, cryoprezervált) késői károsodásának okát kereshetjük rejekcióban és prezervációs ártalomban egyaránt^[81].

Az autolog vénák (saphaena) alkalmazása is felmerül, de általában méretében nem felel meg. Csecsemő 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 minősége és mérete szintén változó lehet^[82, 83].

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

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

A történelmi adatokból kiemelném Carrel, Guthrie és Goyannes nevét, akik 1906-ban elindították az ideális érgraft utáni kutatást^[84,85]. Goyannes ekkor már emberen is alkalmazta az ér pótlás első lépéseit. Voorhees és munkatársai 1950-ben bevezették a porózus textil alkalmazását az érsebészetbe és a fejlődés itt nem állt meg^[86]. Norton és Eiseman 1975-ben a polytetrafluorethylene (PTFE) műér bevezetésével forradalmasította a technikai haladást^[87]. Jobbnál jobb minőségű és különböző méretű érprotézisek jelentek meg a palettán. Azóta mesothel és endothel bevonattal rendelkező, heparinnal kezelt műerek terén is számtalan kutatás történt és egyre jobb eredményekről számolnak be világszerte.

A prezervált homograftok megjelenése és humán alkalmazása 1950 után indult el Dubost, De Bakey, Cooley, Szilágyi és Hemmer munkásságának köszönhetően^[88, 89, 90]. A mai modern cryoprezerválás mellett a homograft bankok jól működnek és az irodalmi adatok is biztatóak^[80]. 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 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 átmérőjű erek pótlása során a humán biológiai protézisekkel elért eredmények elfogadhatóak^[74, 80], 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^[81].

Érpótlásra saját (autolog) szövet alkalmazása optimálisnak bizonyulhat. 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 közöltek a rectus izom fasciával kapcsolatban. A gyerekkori kamrai septum deffektusokat rendszeresen pótolták rectus fasciával. A rectus fascia lemez (RF) életképessége és a hemodinamikai jellemzői klinikailag megfelelőnek bizonyultak, a korán megjelenő neoendothel rétegnek köszönhetően thrombogenitása is alacsony volt^[91].

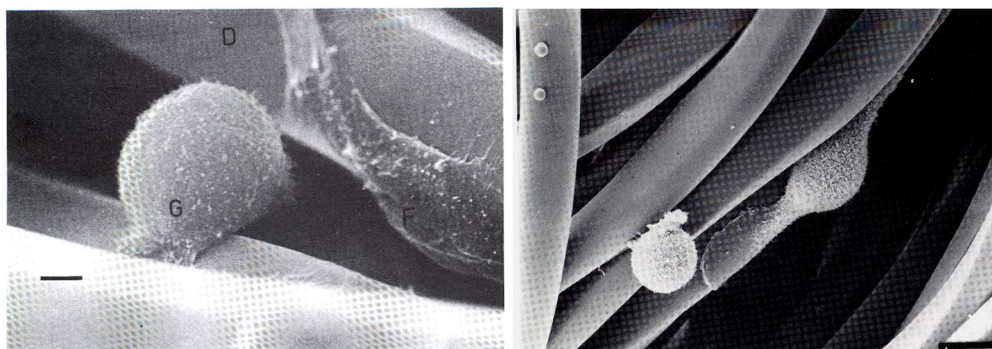
Az RF körkörös (tubuláris) érgraftként való alkalmazása azonban nem került humán alkalmazásra. Állatkísérletekben történtek próbálkozások. Cousar és Lam 1952-ben kutyákon alkalmazta az RF lemezt az aorta részleges pótlására (aorta-patch), de tubuláris graftként is alkalmazták kísérleteik során^[92]. 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^[93]. Azt is leírták, hogy aorta pótlás esetén az aorta lineáris növekedést mutat fiatal állatokban^[94].

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 sejtkultúrákkal kezeltek. Herring, Graham és Stanley nevéhez fűződnek az első sikeres eredmények az

ismertetett sejtkultúrákkal^[95]. A polyethylene (Dacron) és a PTFE (Teflon) graftok lumenét endothel réteggel vonták be és ez kis átmérő (4 mm) esetén is alacsony thrombogenitást mutatott^[96]. A humán alkalmazás Herring és Fasol nevéhez kötődik és 1987-ben már klinikai „trial” is indult e 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^[97]. Mindezek mellett az endothel sejtek izolálása és „vetése” is igen körülményes volt. A szigeteken megtapadt endothel sejtek okozhatták a nem igazán meggyőző 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^[98]. 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^[99]. Kísérletekben kis átmérőjű (4-6 mm) protézisekben is jól funkcionált és könnyen elérhető^[100]. Az endothelhez hasonló az integrin (adhéziós antigén) expreziója is.

1. ábra: Humán mesothel-sejtek+Dacron (10μm), forrás: A. Tiwari és mtsai Biotechnol. Appl. Biochem (2003)



Egyéb antigének (CD9,CD10,CD13,CD55,CD63) és az integrin make-up jelenléte is jellemző a mesothel sejtekre, melyek egy része felelős a thrombocyta aggregációért^[101]. A kutatások azt is igazolták, hogy a mesothel sejtek szöveti faktor expreziója megváltozott a vizsgálatok alatt és ez növelte a procoagulációs indexet és thrombosis hajlamot^[102]. 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 sejttenyészési 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 felszínről 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 erőszakos 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 átmérőjű artériákkal találkozunk és a pótláshoz, conduithoz felhasználandó erek minősége és mérete befolyásolja az eredményeket. A májgraft 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 előnyei lehetnek. Az RF esetén nem kell tartanunk a prezervációs ártalmaktól és a kilökődési 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. táblázat foglalja össze.

1. táblázat: Az érgraftok 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

3.5 A máj artériás vérellátása portális hypertensióban, lépartéria aneurysmák

A májátültetésre kerülő betegek legnagyobb része krónikus májbeteg és várólistára általában a portális hypertensio (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 nyelőcső varix rupturák és vérzések alapja a PHT. Az igen magas vaszkuláris rezisztenciát mutató májsugor okozza a portális 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 végső esetben hepatorenális szindróma alakul ki, melynek mortalitása igen magas^[103].

A lépvéna pangása miatt splenomegalia és hypersplenismus lép fel, mely tovább rontja a beteg alvadási paramétereit a következményes alacsony thrombocyta szám 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, átmérője nagyobb a lépartéria átmérőjénél. Ennek köszönhető, hogy csecsemő 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 kor után már elindul a folyamat és felnőttkorban minden esetben a lépartériánál vékonyabb májartériát találunk^[10]. 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^[104]. 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 graftműködés 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 előfordulási aránya igen széles határok között (0,1-10 %) változik, de 60% -ban, a lépartérián alakulnak ki. Az LAA négyszer gyakoribb nőkben és cirrhosisban^[105]. A krónikus májbetegség körében elég magas, 10% körüli gyakorisággal fordul elő^[106]. 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^[107]. 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 májbetegségeken is^[108, 109]. Az aneurysmák falában emelkedik az elasztáz szintje, miközben csökken az érfal elasztin tartalma^[107]. 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 hosszútávon.

3.6 A gyógyszerek és a máj

A máj a gyógyszermetabolizmus központi egysége, nem beszélve arról, hogy egy transzplantált graftnál nem mindegy, hogy a májgraft milyen mennyiségű gyógyszerhatásnak van kitéve^[110,111]. A gyógyszer-metabolizmus során igen változatos kémiai reakciókra kerül sor. Az ún. fázis I. metabolizmus során a testidegen vegyületeken számos funkcionális csoport alakul ki, melyek lehetővé teszik endogén vegyületekkel való konjugációit. A konjugációs reakciókat fázis II. reakcióknak is nevezik, mely reakciók általában igen nagy mértékben fokozzák a vegyületek polaritását, ill. a vízben való oldékonyságát.

A fázis I. reakciókért felelős enzimek

Ezen enzimrendszer, az ún. citokróm P-450 enzimcsalád enzimeit a különböző szövetekben különböző mértékben fejeződnék ki, a legnagyobb mennyiségben a májban és a bélben. A citokróm P-450 enzimek az endoplazmatikus retikulumban membránhoz kötött, hemtartalmú enzimek. Nevüket onnan kapták, hogy a redukált enzimek szén-monoxid-komplexe 450 nm-nél abszorpciós maximumot mutat. Aktivitásukhoz szükség van egy reduktázra, melyet NADPH-citokróm P-450 reduktáznak nevezünk.

Elnevezésük genetikai alapon nyugszik^[112]. Minden egyes enzim neve egy arab számból, egy betűből és még egy arab számból áll. Az első arab szám az enzimcsaládot jelzi. Azonos arab számú enzimek azonos családhoz tartoznak, ami azt jelenti, hogy a fehérjékben az aminosavak sorrendje legalább 40 %-ban azonos. A betű az alcsaládot jelöli. Azonos első arab számmal és betűvel jelzett enzimek amino-, savszekvenciája az adott alcsaládon belül legalább 55% -ban azonos^[111]. A második arab szám mindig egy konkrét enzimfehérjét jelöl, tehát azonos arab szám-, betű-arab szám legalább 97 százalékban egyező aminosavszekvenciát jelez. A CYP enzimek általában oxidálják a vegyületeket (ritkán redukció is előfordul). A CYP enzimek aspecifikusak. Az

aspecifitás több fogalmat is takar. Az egyik, hogy az enzimek a lehető legkülönbözőbb vegyületeket képesek metabolizálni, a másik, hogy egy adott CYP enzim egy molekulából több metabolitot is képes előállítani, és harmadszor, hogy különböző CYP enzimek ugyanazon molekulából képesek ugyanazt a metabolitot előállítani. Emelkedő koncentráció mellett több enzim is részt vegyen a metabolizmusban^[111].

A májban a legnagyobb mennyiségben a CYP3A4 található, az összes CYP enzimek közel felét teszi ki, és a gyógyszerek igen nagy részének metabolizmusáért felelős^[113].

Az egyes enzimek által metabolizált gyógyszerek listája megtalálható Johnson és mtsai^[113] magyar nyelvű dolgozatában.

Hangsúlyozni kell, hogy bár a gyógyszerelés szempontjából a legnagyobb jelentőséggel a máj rendelkezik, mert a májban fejeződnek ki a legnagyobb mennyiségben ezek az enzimek, de igen nagy jelentőségűek a bélhámsejtekben lévő enzimek is, elsősorban a CYP3A4 és CYP3A5, mert a gyógyszerek biológiai hasznosíthatóságát igen nagy mértékben befolyásolják. A máj és a bél a szervezetben lévő összes CYP enzimek több mint 90% -át tartalmazza, és így ezek a gyógyszer-metabolizmus meghatározó szervei. Egyéb szervek CYP aktivitása sem hanyagolható el, főleg toxikológiai szempontból, az egyes szervekben keletkező reaktív metabolitok miatt. A CYP enzimek révén ugyanis számos esetben keletkeznek aktív gyökök, melyek kovalensen makromolekulához kötődnek, és így súlyos enzimkárosodáshoz, allergiás reakciókhoz, vagy mutagén (karcinogén) folyamatokhoz vezetnek.

A fázis I. metabolizmusban egyéb enzimek is részt vesznek. Ezek közül a legfontosabbak a hidrolázok (eszterázok és amidázok), melyek nagyon sok szervben kifejeződnek, és a vérplazmában is jelen vannak^[114, 115].

A fázis II. metabolizmusért a gyógyszer-metabolizmusban szerepet játszó legfontosabb konjugációs enzimek a glukuronil-, szulfát-, glutation-, acetil- és metiltranszferázok^[116].

Az eddig tárgyalt enzimek közül számos enzim mutat genetikailag meghatározott polimorfizmust, azaz a populáció egy részében az egyes enzimek aktivitása lényegesen alacsonyabb (vagy nincs is enzimaktivitás), mint a populáció más részében. Ebben az esetben olyan variánsok találhatók az enzimfehérjéket kódoló génekben, melyek az

enzimek teljes vagy részleges aktivitásvesztéséhez vezetnek, és ezek a génvariánsok öröklődnek^[117,118]. Ebben az esetben a szabályozó gének mutációi, ill. környezeti hatások állnak a háttérben, fenotípus változásokat okozva.

Tekintettel arra, hogy a gyógyszer-metabolizáló enzimek aspecifikusak, ha egyidőben több szubsztrát van jelen, a reverzibilis (kompetitív) gátlás általános jelenség. Ez minden esetben a vegyületek clearance értékének csökkenéséhez, és a csúcskoncentráció, a görbe alatti terület, valamint a felezési idő emelkedéséhez vezet. Az enzimgátlásnak következménye attól függ, hogy a kérdéses vegyületeknek milyen a terápiás indexe. Kis terápiás indexű vegyületek esetében súlyos mérgezéshez vezethet két olyan gyógyszer együtt adása, melyek ugyanazon enzimen keresztül metabolizálódnak. Igen súlyos következménnyel járhat az enzimek irreverzibilis gátlása. Ebben az esetben valamely vegyület a metabolizmus során kovalensen kötődik az enzimhez, és azt irreverzibilisen gátolja. Egész addig, míg a szervezet nem pótolja új szintézis révén az enzimet, az enzimaktivitás hiánya megmarad annak minden következményével.

Interakciók

A fentiek alapján a metabolikus interakcióknak igen változatos formái lehetnek. A legegyszerűbb eset, ha csupán két vegyületet adunk:

1) A vegyület indukálja valamely CYP enzimet, és az indukció révén fokozza B vegyület metabolizmusát. A következmény lehet csökkent hatás, ha B vegyület a hatékony, fokozott hatás, ha B vegyület metabolitja a hatékony, fokozott toxicitás, ha B vegyület metabolitja toxikus.

2) A vegyület gátolja valamely CYP enzimet, és így gátolja B vegyület metabolizmusát. A következmény lehet B vegyület hatásának (toxicitásának) fokozódása, ha B vegyület a hatékony, csökkent hatás, ha B vegyület metabolitja a hatékony és csökkent toxicitás, ha B vegyület metabolitja toxikus.

Meg kell jegyezni, hogy a toxikológiai következmények a klinikumban csak akkor jelentkeznek, ha a kérdéses gyógyszerek terápiás indexe kicsi, nagy terápiás indexű vegyületek esetében az enzimgátlás jelentősége kisebb. Mint már fentebb említettük, igen gyakran több enzim is részt vesz egy vegyület metabolizmusában, tehát az interakció csak abban az esetben veszélyes, ha valamely gyógyszer csak egy enzimen

keresztül metabolizálódik, mert ebben az esetben ennek az enzimnek a gátlása igen jelentős farmakokinetikai változáshoz vezet. Tulajdonképpen ugyanez a helyzet abban az esetben is, ha valamelyik enzim aktivitása teljes egészében hiányzik: csak abban az esetben lesz jelentős az enzimaktivitás hiánya, ha valamely gyógyszer kizárólag ezen enzimen keresztül metabolizálódik, mint pl. a debrizokvin a CYP2D6 enzimen keresztül.

A mindennapi orvosi gyakorlatban egy beteg néha egyidejűleg 5-10 gyógyszert is szed. Májátültetés esetén akár 10-15 különböző gyógyszert és számos vérkészítményt alkalmazunk, amelyek nagyban befolyásolják a májgraft működését, a posztoperatív vesefunkciót.

Az viszont tény, hogy egyre több súlyos gyógyszer interakció fordul elő a klinikai gyakorlatban. Az USA-ban a gyógyszer-mellékhatások miatt felvett betegek aránya a kórházi felvétel 10% -át teszi ki^[119]. A gyógyszer-mellékhatásokon belül a gyógyszer interakciók aránya 5% és 80% között mozog, mennél több az egyidejűleg adott gyógyszerek száma, annál nagyobb ez az arány^[111,120].

Mit tehetünk a gyógyszer mellékhatások, ill. gyógyszer interakciók elkerülésére? Hatékonyabb, kisebb dózisú gyógyszerek kifejlesztése szükséges. Kisebb dózis kisebb koncentrációt eredményez az élő szervezetben, és így kisebb mértékben képes indukálni, ill. gátolni a metabolizáló enzimeket.

Minél kevesebb gyógyszert rendelünk a klinikai gyakorlat minden terén, de különösen májbetegség és májtranszplantáción átesettek esetében. Ha több gyógyszert rendelünk egyszerre, vegyük tekintetbe, hogy mely enzimeken keresztül metabolizálódnak a rendelt gyógyszerek^[111,121]. A legújabb gyógyszerek esetében a gyógyszergyárak megadják, hogy az adott gyógyszer mely citokróm P-450 enzimen keresztül metabolizálódik, indukálja-e vagy gátolja-e valamelyik enzimet. Ismert kölcsönhatásokra a gyógyszergyárak, ill. a hatóság is felhívja a figyelmet, de ez csak két gyógyszer együttes adásakor bekövetkező interakciókra vonatkozik, több gyógyszer interakcióját mai tudásunk alapján nemigen tudjuk megbecsülni, például májátültetés esetén.

3.7 Gyógyszer okozta májgraft károsodás

A májtranszplantáció (MTX) hatékony kezelést jelent végstádiumú májbetegségben szenvedő betegeknél. Azonban a hosszú várólisták és az elérhető cadaver donorok alacsony száma továbbra is befolyásolja a betegek túlélését. Másrésről javult a sebészi technika, az intenzív ellátás és az aneszteziológia amely a modern immunszuppresszióval javította a recipiens és a graft túlélését MTX után. Korai transzplantált graft májelégtelenség a máj minőségével és típusával függ össze, de a donorszerv, a tartósító folyadék típusa, a hideg és meleg iszkémiás idő is befolyásolja^[122]. IPF (initial poor function) vagy PNF (primary non function) manifesztálódik a gyengébb minőségű, magas rizikójú májgraftokkal^[123]. Egy másik ok a kóros gyógyszer-metabolizáció lehet, amely a beteg túlélését és a donor máj kapacitását is befolyásolja^[124]. Terápiás hiba vagy gyógyszer toxicitás a posztoperatív kezelésben befolyásolja a gyógyszer- metabolizáló kapacitást és a gyógyszer szinteket. A citokróm P450 enzimek (P450) központi szerepet játszanak a biotranszformációban, a különböző xenobiotikumok (gyógyszerek, peszticidek, élelmiszer - adalékanyagok és kémiai szennyező anyagok) metabolizálásában és kiválasztásában^[125]. A gyógyszer metabolitjai inaktívak lehetnek vagy kevésbé aktívak, mint az anyavegyület, bár egyes biotranszformációs termékek fokozott farmakológiai hatást vagy toxicitást mutatnak. A P450 enzimek aktivitása meghatározhatja a recipiens választ egy gyógyszerre. A P450 izoformák aktivitásának bármely változása befolyásolja a hatóanyagok aktiválásának vagy inaktiválásának arányát. A gyógyszer-metabolizáció sebessége változó lehet, a rendkívül gyengétől (PM poor metabolizer) az ultragyorsig (EM extensive metabolizer). Ennek oka a P450 gének genetikai polimorfizmusa (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A5), ami csökkent vagy csökkentett enzimváltozatokat és aktivitásokat eredményez vagy ennek teljes hiányát^[126]. A genetikailag meghatározott variációt, az enzimaktivitást tovább modulálják a környezet tényezők (medikáció, táplálkozás)^[127]. Számos gyógyszer esetében három fő fenotípus különböztethető meg: gyenge PM, közepes-intermedier IM és ultragyors EM metabolizálók^[128]. Jól ismert, hogy a mellékhatások jelentős hányadát valamint a terápiás kudarcokat a genetika okozta

gyógyszer-anyagcsere és kiválasztás megváltozásában kell keresni ^[129,130]. A P450 enzimek aktivitásának ismerete mellett testre szabott gyógyszeres kezelésre, a túlzott gyógyszerkoncentráció elkerülésére és toxikus hatások megelőzésére mindenképpen gondolni kell, főleg májátültetés után. Egy gyógyszer dózis változtatása egy másik gyógyszer kiválasztása, amely nem szubsztrátja a polimorf enzimnek, megakadályozhatja a mellékhatások kialakulását a PM esetekben^[129]. A donor májak gyógyszer metabolizációra szűrhetők fenotípusos megközelítés alkalmazásával. Megerősített analitikus, metabolomikus eszközökkel a gyógyszer-metabolizáló kapacitás becslésére is van lehetőség májátültetésre szánt májakon. Ez a módszer lehetővé teszi a donormájak esetén a PM, IM és EM fenotípusok, szükség esetén későbbiekben genotípusok előrejelzését. Ez megkönnyíti az egyéni recipiens terápiát a korai posztoperatív kezelésben és elősegíti a gyógyszerek racionalizálását májátültetés után. Egy jól megtervezett terápiás stratégia javítja a donor máj és a beteg túlélését továbbá hozzájárulhat a kórházi kezelés csökkentéséhez.

3.8 A májszövet CYP enzim aktivitása és a fehérvérsejtek génexpressziója

A gyógyszerek terápiás hatásának hiánya vagy a nemkívánatos mellékhatások, amelyek káros eseményeket okoznak a betegek számára, részben a gyógyszerek metabolizálásának különbségéből eredhetnek. Jelentős fontosságú az egyének közötti különbségekben a gyógyszer-metabolizáló enzimek genetikai változatossága, PM vagy akár nulla enzimaktivitást okozva. Lényeges lehet, hogy egy egyénél PM, IM vagy EM gyógyszer-metabolizáló képességről van szó ^[131]. Egy PM egyén a gyenge metabolizáló képesség mellett normális életet élhet addig, amíg egy olyan gyógyszerrel nem találkozik, amely számára veszélyes lehet. PM májaknál bizonyos gyógyszerek jelentősen magasabb vérszintet produkálnak, súlyosabb és gyakoribb mellékhatásokat okozva ^[132,133]. A gyógyszer-anyagcsere fő szerve a máj; azonban, minden szövetnek van bizonyos képessége a xenobiotikumok metabolizálására. A bélfal anyagcseréje, a vesék, a tüdők, vagy akár az agy is hozzájárulhat az egész biotranszformációhoz bizonyos mértékig. A páciens gyógyszer-metabolizálása, a kapacitás megközelítőleg a májból mebecsülhető metabolizáló képesség. Terápiás hiba, túladagolás vagy gyógyszer

toxicitás elsősorban a máj gyógyszer-anyagcserét befolyásolja a citokróm P450 szintjétől és aktivitásától függően (P450). A CYP1-3 családba tartozó enzimek központi szerepet játszanak a különböző gyógyszerek biotranszformációjában, poláris vegyületek, amelyek könnyen kiválasztódnak^[134,135]. Az egyik legfontosabb ok a P450 gének genetikai polimorfizmusa. Néhány P450 gén (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A5) nagymértékben polimorf, ami PM vagy teljes aktivitás hiányt mutathatnak^[136]. A genetikailag meghatározott P450 enzimaktivitás variációja átmenetileg modulált a környezeti (táplálkozás és comedikáció), vagy a belső faktorok (életkor, hormonális státusz, májfunkció és betegségek) révén, ami különböző gyógyszer- metabolizáló fenotípusokhoz vezet^[135]. A hibás P450 allélekkel rendelkező egyedek tartós PM funkciót, míg a vad típusú P450 gének átmeneti, PM okozhatnak. Ez azt jelenti, hogy a P450 fenotípus és a gyógyszer-metabolizáló kapacitás dinamikusan változik a külső és belső hatásoktól, alkalmazkodva a mindennapi vegyi anyagok expozíciójához. A gyógyszer-metabolizmus kapacitása átmeneti csökkenését a fizikai és egészségi állapot romlása illetve bizonyos gyógyszerek vagy citrusok fogyasztása okozza. Ezzel ellentétben EM fordulhat elő a St. John's wort tea, a szteroid kezelés alatt vagy rifampicin alkalmazásakor^[135]. Felismerve az egyéni különbségeket a gyógyszerhatékonyságban és toxicitásban, a személyre szabott gyógyszeres kezelés, amelyet célzottan a betegekre alkalmazunk, segíthet a potenciális mellékhatások elkerülésében. Testre szabott gyógyszerek alkalmazása a modern medicina részeként szerepelnek, de ezek megbízható diagnosztikai eszközöket igényelnek a mutációk azonosítására, vagy a funkcionális hiányára tekintettel. A farmakogenetikai szolgáltatások a metabolizáló kapacitás szűrésére világszerte kibővültek^[130,132]. Ezek a módszerek elsősorban a nem funkcionális P450 enzimeket genotipizálással határozzák meg és nem nyújtanak információt a betegek gyógyszer-metabolizáló képességének egyéb fenotípus hibáiról, ahol nincsenek génmutációk. A P450 fenotipizálás új lehetőséget adhat ezen esetek tisztázására. A P450 genotipizálás és a fenotipizálás együttesen pontosabb képet ad a gyógyszer-metabolizáló képességről.

A komplex diagnosztikai rendszer lehetőséget nyújt a P450 enzimhiány előrejelzéséhez, a PM és EM esetek kiszűrését, szükség esetén a gyógyszerterápia

módosítását, racionalizálását. Az egyénre szabott gyógyszeres kezelés hatékonyabb és csökkentheti a mellékhatások előfordulását, jobb graft és beteg túlélést biztosít.

3.9 CYP3A szűrés májtranszplantációban

A máj immunszuppresszív kezelésének alapja a calcineurin inhibitor (CNI) terápia ciklosporinnal vagy takrolimusszal^[137,138]. Hatékonyságuk ellenére a szervek kilökődésének megelőzésében ezek a gyógyszerek szűk terápiás indexet és farmakokinetikájukon belüli egyéni változékonyságot mutatnak. Az optimális vérkoncentráció ellenőrzésére van szükség a biztonság és a terápiás hatékonyság céljából. Az alacsony gyógyszer szint esetén nő a kilökődés veszélye, miközben a túlادagolásnál a fertőzések és a hepato- vagy nephrotoxicitás jelenik meg^[139,140]. A hagyományos calcineurin inhibitor (CNI) kezelés klinikai stratégiájának alapja, a testsúly alapján beállított és vérkoncentrációhoz igazított dózis. Azonban sok nehézséget jelent a célzott vérkoncentrációk elérése a kritikus időszakban a közvetlen posztoperatív időszakban. A transzport fehérjék genetikai polimorfizmusa és a gyógyszer-metabolizáló enzimeknek aktivitása egyaránt befolyásolják az egyedi különbségeket a CNI alkalmazásokat^[141,142,143]. Mivel az efflux transzporterek a felszívódásban fontos szerepet játszanak, ezért ezeket igen komolyan vizsgálták a CNI farmakokinetikájával kapcsolatban. Az ABCB1 szerepet játszik a CNI in vitro kiválasztásában^[144]. Azonban a rendelkezésre álló klinikai adatok, az ABCB1 polimorfizmusok és a CNI farmakokinetika között ellentmondásosak, és nem erősítik meg az ABCB1 variánsok hatását^[145,146]. A ciklosporin és a takrolimusz extrém metabolizmusát a CYP3A enzimek végzik. A CYP3A4 aktivitás több mint 100-féle egyéni variabilitást mutat^[147], amely csak részben tulajdonítható genetikai tényezőknek. Úgy tűnik, hogy a CYP3A4 * 1B allél a CYP3A4 fokozott transzkripciójával magyarázható. Azonban a CYP3A4 * 1B klinikai jelentősége a CYP3A4 funkció szempontjából inkább ellentmondásos^[141,143,148]. A CYP3A4 * 22 alacsony hepatikus CYP3A4 mRNS expresszióval és csökkent enzim aktivitással jár^[149]. Ebben a vonatkozásban a CYP3A5 genotípusnak is szerepe van^[150]. A CYP3A5 * 3 allél hibás és nem funkcionális CYP3A5 fehérjét ad. Azok az egyének, akiknek van funkcionális CYP3A5 enzime (CYP3A5 * 1 / * 1 és CYP3A5 * 1 / * 3 genotípusok) feltételezhetően

néhány CYP3A szubsztrátot gyorsabban metabolizálnak mint a CYP3A5 nem expresszálói. Az allél frekvenciái CYP3A4 * 22 és CYP3A5 * 3 (kaukázusi populációban 5-7% és 90%) magyarázza az egyes egyéni különbségeket a CNI farmakokinetikájában^[150]. A CYP3A4 elsősorban a ciklosporin, míg a CYP3A5 a takrolimusz fő katalizátora^[151,152]. A CYP3A különböző genotípusai a donor májban, mint a CYP3A4 * 22 és a CYP3A5 * 3, a CNI optimális vérszintjének beállítását nehezítik. A genetikailag meghatározott variációkat belső tényezők is modulálják (hormonális státusz, betegségek, életkor) vagy környezeti tényezők (gyógyszerek, táplálkozás), ami átmeneti PM vagy EM aktivitást jelenthet. A CYP genotípus határozza meg a funkcionális vagy nem funkcionális kifejezés kifejeződésének lehetőségét, míg a nem genetikai tényezők megváltozott fenotípusokat eredményeznek. Így a CYP3A4 * 1 / * 1 genotípus, amelyet várhatóan CYP3A4 enzimre alakítanak, normál működés mellett fenokonverzió miatt PM és EM is lehet^[153]. Szerencsére előre meg lehet becsülni a beültetésre szánt májak CNI-metabolizáló kapacitását a donormáj CYP3A státuszának értékelésével. Korábban egy komplex diagnosztikát írtunk le (CYPtestTM), amely meghatározza a gyógyszer-metabolizáció kapacitást a CYP3A5 genotípus és az aktuális CYP3A4 expressziójával a donor vér leukocitákból^[147]. A CYP3A4 mRNA azoknak a betegeknek a leukocitáiban, akik nem hordoznak CYP3A5 * 1, bizonyítottan hepatikus CYP3A4 aktivitást tükröznek. Így a CYP3A5 genotipizálás meghatározza a genetikailag meghatározott CYP3A5 expresszáló májgraftokat, és a donor leukociták mRNA-ből a CYP3A4 expresszió megbecsülhető, ennek csökkent, megnövekedett vagy normál aktivitása. A CYP3A5 * 1-et hordozó beültetett májak gyorsabban metabolizálják a takrolimuszt, mint mások a CYP3A5-t nem expresszáló graftok^[154]. A CYP3A4*22 allél jelenléte a májgraftban várhatóan csökkent CYP3A4 mRNA szinteket jelent, amelyek állandóan alacsony CYP3A4-t aktivitást eredményeznek^[150], míg a nem genetikai tényezők befolyása esetén a funkcionális CYP3A4 gén a donor májban átmeneti PM vagy EM CNI metabolizmussal. Tehát, a donor májgraft CYP3A-státuszára vonatkozó adatok meghatározása a CYP3A4 leukocita mRNA expressziójával és a CYP3A5 genotípus jelenlétének meghatározása nagyon lényeges lehet a recipiens gyógyszeres CNI terápiájának megtervezésében.

4. CÉLKITŰZÉS

Dolgozatomban az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

1. Mennyire befolyásolja a transzplantált máj graft működését az artériás vérellátás és az oxidatív stressz viszonya? Az MPO van-e szerepe?
2. Mi jellemző a portális hipertenzióban uralkodó artériás viszonyokra? Mi a jelentősége a lépartéria anurysmáknak cirrhosisban?
3. Milyen lehet egy „ideális” artériás érgraft MTX esetében? Mit tehetünk az oxidatív stressz csökkentése érdekében MTX esetén és milyen módon előzhető meg az artériás szövődmény?
4. Milyen gyakoriak az artériás anatómiai variációk máj esetében a hazai populációban?
5. A transzplantált májgraft gyógyszer-metabolizmusának jelentősége, a hazai cadaver donor pool CYP enzim fenotípusainak prospektív szűrése
6. Gyakorlati alkalmazhatóság céljából megfejtjük a korrelációt a máj gyógyszer-metabolizáló kapacitása, enzim aktivitása és a P450 gén fehérvisejtekben történő mRNS expressziója közt.
7. Milyen előnye van a prospektív CYP enzim szűrésnek az optimális immunszuppresszió céljából májátültetés után a klinikai gyakorlatban?
8. Hogyan fejlődött a hazai májátültetés a fentiek tükrében?

Összefoglalva, célom az volt, hogy megvizsgáljam a májtranszplantáción átesett betegek túlélését befolyásoló tényezők szerepét, az optimális artériás vérellátás biztosításától a CYP enzimek szűréséig.

5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Célkitűzéseinkhez klinikai és kísérletes módszereket alkalmaztunk a transzplantált máj optimális működéséhez szükséges artériás vérrellátás biztosításáról, figyelembe véve az oxidatív stressz jelentőségét is a portális hypertensio adta speciális keringési viszonyokban. Prospektív kísérlet sorozattal vizsgálatuk a humán máj sebészeti anatómiai ér és epeuti variációit, állatkísérletek kapcsán az „ideális” artériás érpótlás lehetőségeit májtranszplantációban. Mindezek mellett prospektív farmakológiai és klinikai vizsgálatokat terveztünk és végeztünk az egyénre szabott gyógyszeres kezelés beállítására a CYP enzimek monitorizálásával májátültetett betegeken.

5.1 Beteganyag

Klinikai vizsgálataink során májtranszplantált betegeket vizsgáltunk, összesen 963 beteg, 1995 és 2018 június közötti időszakban. 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 hazai májvárólistára helyezés a nemzeti májtranszplantációs várólista bizottság feladata és 2013 óta már az Eurotransplant teljes jogú tagjaként igen szigorú protokollok és szabályozás alapján működik. A beavatkozások elvégzésére a klinikánk uniós akkreditált oktató központ (UEMS) és a tudományos és ETT TUKEB háttér is biztosított volt minden kísérletes vizsgálatnál.

A prospektív vizsgálatok alapját elsősorban a 185/2004, a 129/2006 és a 4799/2011/EKU sz ETT TUKEB engedélyek biztosították.

Támogatások: Prof. Dr. Németh Tibor vezetésével, társkutatóként F. 037 682 , FKFP 0031/2001 OTKA Állatorvostudományi Egyetemmél, az alap kutatás Dr. Monostory Katalin vezetése alatt a Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpontjában MTA Bolyai János Kutatási Alap BO/00413/05, Nemzeti Fejlesztési Alap GOP-1.1.1-9/1-2009-0001, Szlovén-Magyar Kormányközi S&T Program (TÉT 10-1-2011-0616), Orvosi Kutatási Alap (ETT 099-03/2009) támogatásával.

Az anatómiai kutatásokat az Apáthy Alapítvány, Semmelweis Egyetem, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet Klinikai Anatómiai Kutató Laboratórium Dr. Nemeskéri Ágnes és Dr. Kiss Mátyás vezetésével, továbbá gyógyszercégek támogatásai (Roche, Novartis, Astellas, EGIS stb).

5.1.1 Az oxidatív stressz állapotának mérése, beteganyag

A prospektív klinikai elővizsgálatban 32 májtranszplantáción átesett beteg vett részt. A betegeket a Magyar Májtranszplantációs Várólista Bizottság által ellenőrzött várólista alapján transzplantáltuk. Egészséges kontrollként az intézet önkéntes dolgozóit választottuk Dr. Sárváry Enikő vezetésével.

5.1.2 A máj artériás vérellátása portális hypertensióban, a lépartéria aneurysmák vizsgálatának betegcsoportja

A retrospektív és prospektív elővizsgálat során holland és magyar májtranszplantáción átesett betegek adatait elemeztük. Előkísérleteinkben összesen 337 holland és 150 magyar beteget vizsgáltunk. A betegeket a holland és magyar májtranszplantációs protokollok és várólista szabályok alapján transzplantáltuk. Az artériás viszonyokat cirrhotikus betegeken és a lépartéria aneurysmat (LAA) mai napig követjük (1995-2018). Figyeltük a LAA incidenciát, rupturat és a szignifikánsan vastagabb a lienalis terápiás lehetőségeit a jobb artériás májgraft vérellátás megtervezésében.

5.2.1 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 szövődményeket 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 szövődeményeket feljegyeztük, különös tekintettel a graft károsodásra, az artériás szövődeményekre, az akut rejekcióra, a veseelégtelenségre és a fertőzésekre.

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.

5.2.2 Az artériás vérellátás portális hypertensióban és a lépartéria aneurysma vizsgálat módszerei

Az előzetes vizsgálataink során 337 holland és 150 magyar beteg májtranszplantációval kapcsolatos dokumentumait vizsgáltuk 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 átmérőjének arányát és LAA előfordulása 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 előforduló egyéb viszcerális aneurysmák jelenlétét is rögzítettük. Az LAA helyének meghatározására a lépartériát proximális, középső és disztális harmadra osztottuk.

Az aneurysmák átmérőjének meghatározásához egy „belső standard” alkalmazására volt szükség. Műtét előtt az angiográfiás katéter átmérője, míg műtét után a vérzéscsillapításra felhasznált klippek (Weck, Liga-clip) hossza segített a méretek meghatározásához. A máj és a lépartéria átmérőjét közvetlenül a truncus coeliacusból történő eredésnél mértük és a két átmérő arányára voltunk kíváncsiak. A lépartéria és LAA átmérő arányát is kiszámoltuk.

A műtét utáni (1 éves) CT 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.

A fenti vizsgálatot prospektív uton tovább folytattuk több mint 23 éven át, hasonló módszertannal 963 májtranszplantált betegen.

5.2.3 A máj sebészeti anatómiájának vizsgálata korróziós preparátumokkal

Tekintettel, hogy a májtranszplantáció és májsebészet alapja a sebészeti anatómia ismerete, ezért prospektív vizsgálat sorozatot végeztünk cadaver májak speciális korróziós feldolgozásával Dr. Kiss Mátyás módszerével (L2). A vizsgálatot a Semmelweis Egyetemen, az Apáthy Alapítvány támogatásával az Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet Klinikai Anatómiai Kutató Laboratóriumában, Dr. Nemeskéri Ágnes és Dr. Kiss Mátyás vezette munkacsoporttal. Kiemelendő Dr. Németh Károly, dr. Fekete Laura és dr. Szuák András munkája. A vizsgálathoz a májakat az Igazságügyi és

Biztosítás-orvostani Intézet biztosította megfelelő TUKEB engedéllyel. Több száz preparátumból 50 esetben kifejezetten az artériás anatómiai variációkra voltunk kíváncsiak. Ezek mellett az epeutak, porta és vena hepatica rendszer illetve az intersegmentalis kollaterális érrendszert is vizsgáltuk.

A feltöltés többkomponensű műgyantával történt speciális viszkozitással és különböző színekkel. A májszövet emésztését koncentrált KOH oldattal végeztük el 60-65 C fokon. A preparátumokat ezek után fixáltuk talpakra és plexiüveg edénybe az eredmények elemzésére és didaktikai célból, továbbá fotódokumentáció is van. A preparátumokról 3D CT volumetria is történt.

5.3 Az autológ érgraft kísérlet-sorozat módszertana

A kísérletsorozatot a budapesti Állatorvostudományi Egyetem Sebészeti és Szemészeti Tanszéke és Klinikáján végeztük el Prof. Dr. Németh Tibor vezetése mellett. A prospektív kísérlet sorozat lényege egy autolog, májtranszplantációban használható artériás érgraft kidolgozása és vizsgálata volt. A kutyákon történt kísérlet során a rectus izom belső 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 túlélők voltak, ugyanis az egyik oldali artéria iliaca externa lekötése (a kísérlet végén, explantáció után) nem okoz vérellátási szövődményt kutyáknak.

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

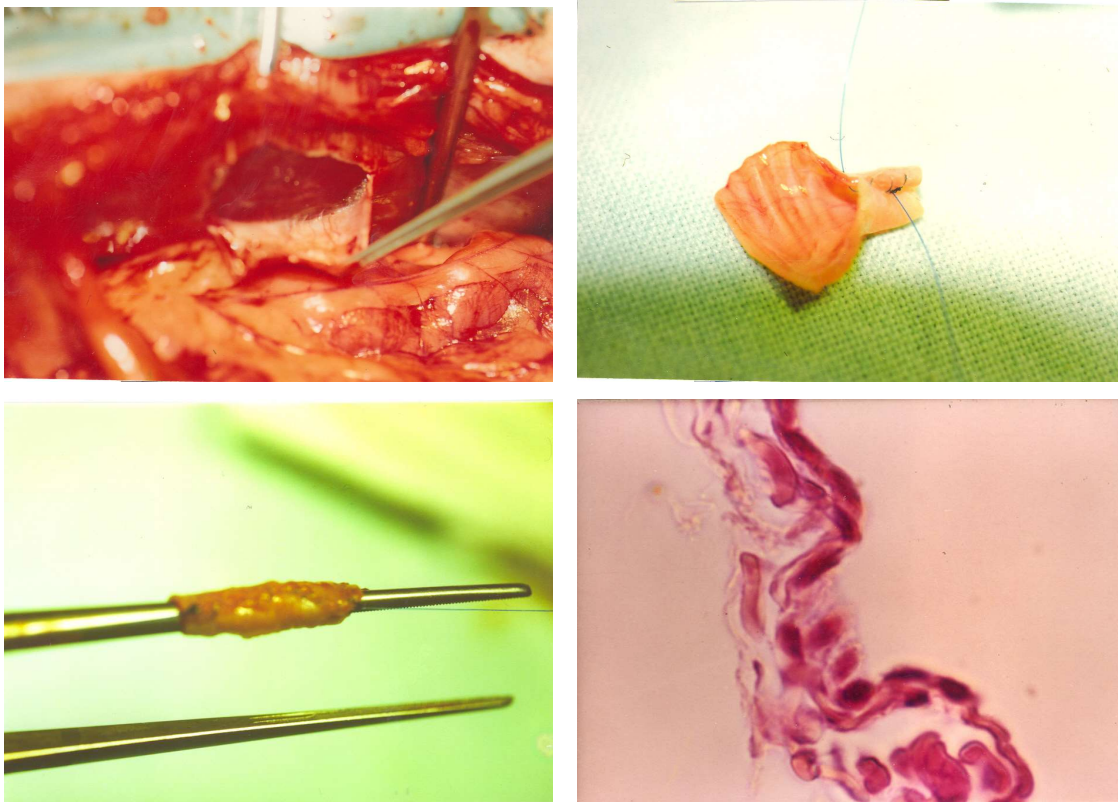
A vizsgálat során 7 keverék kutyát (15-25 kg) operáltunk meg. Az állatokat a nemzetközi szabályoknak (Helsinki egyezmény) megfelelően kezeltük. A „laboratóriumi állatok védelme” (NIH publ. No.86-23, 1985 revízió) által kiadott törvények mellett a magyar állatvédelmi szabályokat (XXVIII/1998) is figyelembe 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 átmérő lemérése után egy 30x40 mm RF lemezt (peritoneummal) a rectus izom belső lemezéből (fascia) szikével kivágtunk. Ebből, standard üvegboton (5 mm átmérő) tova futó monofil, atraumatikus varrattal (7/0 Prolene, Ethicon) 20 mm hosszú tubuláris graftot készítettünk, belül a peritoneummal (1. 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 tova futó varratokkal (7/0 Prolene). A kirekesztés megszüntetése után az artéria és az RF graft pulzációját, alakját és tágulását feljegyeztük. A hasfalat tova futó varrattal (Dexon 2/0, Davis-Geck) zártuk két rétegben, majd a bőrt tova futó 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 graftokat 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.

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



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) adtuk. 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 Fragmint, majd per os acetylszalicylsavat adtuk 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 átmérőjű 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 véreből. 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 kisegítésére. A reoperáció kapcsán feljegyeztük a graftok alakját, vitalitását és átjárhatóságát egyaránt. A szövettani vizsgálatok során hematoxin-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 struktúrák viabilitását ellenőriztük és a lument borító sejtréteg jellemzőit igyekeztünk leírni. Az eltávolított friss preparátumokból sejtenyészeteket is indítottunk.

A harmadik sorozatban a vénás oldalt is vizsgáltuk. Négy beagle kúyan 16 RF graft foltot alkalmaztunk mindkét oldali iliaca communis és a jugularis vénán 3-6 hónapos időszakra. Figyeltük a patency indexet, thrombosis hajlamot és a szövettani

vizsgálat eredményét. Az endothel vizsgálatára anti-claudin-5 és anti-CD31 immunhisztokémiai tesztek végeztünk.

5.4 Gyógyszertoxicitás májtranszplantáció után, a hazai donor pool CYP enzim szűrésének módszertana

A vizsgálat során az alapkutatás Dr. Monostory Katalin vezetése alatt az Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Kutató Központjában történt, míg a klinikai oldalt a szervdonációtól a májátültetésig a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika munkacsoportja adta.

109 cadaver donor májszövetből vett mintákat dolgoztunk fel 1997-2006 években. A donor májakat a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikájának szervkivevő csapata vette ki. A transzplantációra nem alkalmas és a splittelhető májak felét (16 db) használtuk fel. A P450 státusz fenotipizálására használtuk fel a májakat. A műtét utáni gyógyszeres terápiát 16 betegnél, ahol splittelés történt, a P450 enzim státusz fenotipizálása után állítottuk be a gyógyszer toxicitás elkerülése érdekében amit a gyenge metabolizációs kapacitás okozhat.

A donor májakból 93 transzplantációra alkalmatlan és 16 split máj nem felhasznált felét dolgoztuk fel. A donorok demográfiai adatai az 1. táblázatban láthatóak.

1. táblázat

Májdonorok demográfiai adatai (n = 109)

	Transzplantált (n = 93)	Alkalmatlan (n = 16)
Férfi	60.2%	31.3%
Nő	39.8%	68.7%
Életkor	43 (16–74)	25 (13–63)
Agyhalál oka		
Intracranialis vérzés	68.7%	43.7%
Koponya trauma	31.3%	56.3%

A donor májak hemodinamikailag stabil agyhalott cadaverdonorokból származtak közel normális májfunkcióval. A szervkivételt a klinika, nemzetközileg is elfogadott protokolla alapján végeztük^[155]. A májakat a donorban aortán keresztül perfundáltuk és tároltuk HTK-ban (Fresenius AG, Bad Homburg v.d.H., Németország).

A májszövetek kutatására külön TUKEB engedély állt rendelkezésre és a kísérleti tevékenységeket az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény és a 23/2002 a Egészségügyi Miniszteri Rendelet alapján végeztük el.

Humán máj mikroszómák: a májszöveteket 0,1 M Tris-HCl pufferben (pH = 7,4) homogenizáltuk, 1 mM EDTA és 154 mM KCl együtt. A máj mikroszómális frakciót differenciált centrifugálással állítottuk elő^[156]. Az összes eljárást 0-4 ° C végzetük el. Meghatároztuk a mikroszómák fehérjetartalmát Lowry és mtsai. ^[157] módszere alapján a szarvasmarha szérumalbumint használva a standardizáláshoz.

P450 enzimvizsgálatok A szelektív enzimaktivitás meghatározáshoz ismert módszereket alkalmaztunk a következők szerint: fenacetin O-dealkilezés a CYP1A2 esetében ^[158] , kumarin 7-hidroxilezés a CYP2A6-ra^[159], mefenitoin N-demetilézés CYP2B6-hoz^[160] tolbutamid 4-hidroxilezés a CYP2C9 ^[161] , mefenitoin esetében 4'-hidroxilezés a CYP2C19 ^[162], dextrometorfán esetében O-demetiláció a CYP2D6 ^[163], klór-zoxazon esetében 6-hidroxilezés a CYP2E1-re ^[164], és a nifedipin oxidációja a CYP3A4 / 5 esetében ^[165]. Az enzimatis reakciókban alkalmazott mikroszóma fehérje 0,8 mg ml⁻¹ volt, kivéve a kumarin 7-hidroxilezést (0,4 mg ml⁻¹) és fenacetin O-dealkilezés (1 mg ml⁻¹). A mikroszómális P450 enzimek 10-30 perces inkubációs időben lettek mérve. Az enzim reakcióhoz jéghideg metanolt adtunk hozzá. HPLC vagy fluorometriás elemzéseket végeztünk ismert, publikált módszerek szerint ^[158,165]. A nem mérhető P450 aktivitással rendelkező donormájakat PM (poor metabolizer) fenotípusként értékeltük. Az alsó határérték 1 pmol ml⁻¹ a 7-hidroxikumarin esetében (CYP2A6), 50 pmol ml⁻¹ acetaminofen (CYP1A2) és a hidroxitolbutamid (CYP2C9), 100 pmol ml⁻¹ 4-hidroximefenitoinhoz (CYP2C19), 200 pmol ml⁻¹ nirvanol (CYP2B6), 6-hidroxiklór-oxazon (CYP2E1) és az oxidált nifedipin (CYP3A4), és 500

pmol ml⁻¹ volt dextrorfán esetén (CYP2D6). Minden mérés kétszer végeztünk el <5% inter- és napközbeni pontossággal.

Májtranszplantáció és recipiens gyógyszeres terápia: Tizenhat betegnél, akik split-fél májgraftot kaptak, a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikán lettek beválasztva a prospektív vizsgálatba. A donor máját a lig.falciforme mentén splitteltük^[69], a kiterjesztett jobb lebenyt transzplantáltuk és a bal laterális S II-III szegmenteket a P450 fenotipizáláshoz használtuk fel. Az immunszuppressziós terápia ciklosporin A-t, mikofenolát mofetilt és prednizolont jelentett, saját protokollunknak megfelelően. Akut kilökődés esetén, a betegeket 3-4 napig SHOT metil-prednizolon lökésterápiával kezeltük (1g/nap). Meghatároztuk a ciklosporin A koncentrációját minden nap. Fertőzésprofilaxis (coamoxicillin és ciprofloxacín) a transzplantáció után 48 óráig folytatódott. Rutin, a fekély megelőzésére szolgáló kezelést (omeprazol vagy pantoprazol), Pneumocystis jiroveci pneumonia profilaxist (szulfametoxazol-trimetoprim) és herpesz-profilaxist (acyclovir) is rutinszerűen adtunk. A flukonazolt használtunk gombaellenes szerként, ha szükség volt rá. Valganciklovirt kaptak a betegek a cytomegalovírus (CMV) profilaxis esetében. Máj- és vesefunkciót rutinszerűen monitoroztuk. Szükség esetén májbiopsziát is végeztünk, a klinikai képtől függően, hogy kilökődést, gyógyszer toxicitást, nekrozist, cholestasist, steatosist vagy más kóros elemeket igazoljunk vagy kizárjunk. A szövettani vizsgálatokat hematoxilin-eozin, PAS és egyéb speciális festésekkel, módszerekkel vizsgáltuk.

Adatelemzés: A P450 enzimaktivitást az átlag $\pm$ SD-ként állapítottuk meg. Az adatok elemzése a GraphPad InStat 3.05 verzió segítségével (GraphPad Software, San Diego, CA) történt. A PM graftokat a fenotipizálás alapján határoztuk meg.

5.5 A májszövet CYP enzim aktivitása és a fehérvérsejtek génexpressziója közti korrelációs vizsgálat módszerei

A vizsgálat során az alap kutatás Dr. Monostory Katalin vezetése alatt a Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpontjában történt, míg a

klinikai oldalt a szervdonációtól a májátültetésig a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika munkacsoportja adta.

Májszövet és vérminták: A máj gyógyszer-metabolizáló kapacitását mértük humán transzplantációra alkalmatlan májak (n 146) vagy split, reduced size májakból maradt májszövetek (n 18) alkalmazásával, a P450 genotipizálását és fenotipizálását végeztük el. Ezzel párhuzamosan a donor perifériás véréből is mintát vettünk. A donorok férfi / nő aránya 91/73 volt, életkor 3 és 74 év között változott (43,4-14,4 év), valamint a halál oka leggyakrabban intracranialis vérzés (65,2%) és traumás agyi kontúzió (34,8%) volt. A májak a hemodinamikailag stabil agyhalott donorokból származtak normál májfunkcióval. A májakat HTK val (hisztidin-triptofán-ketoglutarátban - Fresenius AG, Bad Homburg vor der Hoehe, Németország) perfundáltuk és konzerváltuk.

A májszövetek kutatására külön TUKEB engedély állt rendelkezésre és a kísérleti tevékenységeket az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. törvény és a 23/2002 az Egészségügyi Miniszteri Rendelet alapján végeztük el.

A mikroszómákat és a teljes RNS-t a májmintákból izoláltuk. A májszöveteket Tris-HCl pufferben (0,1 M; pH 7,4), amely 1 mM EDTA-t és 154 mM KCl-t tartalmaz. A máj mikroszomális frakciót differenciáló centrifugálással nyertük^[166]. A folyamatot 0 ° C és 4 ° C közötti hőmérsékleten hajtottuk végre. A máj mikroszómák fehérje tartalmát Lowry és munkatársai módszerével határoztuk meg^[167], standardként szarvasmarhaszérumalbumint alkalmaztunk. Körülbelül 50 mg májszövetet homogenizáltunk 1 ml TRIzol-reagensben (Invitrogen, Carlsbad, CA), és az össz RNS-t határoztuk meg a gyártó módszertana alapján. Az RNS-t ethanol alkalmazásával nyertük és - 80 ° C-on tároltuk.

A leukocitákat 0,5 ml vérmintából izoláltuk vörösvérsejt lízispuffer (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország) alkalmazásával és egyaránt 0,2 ml foszfátpufferelt sóoldatban szuszpendálva DNS kivonásra és 1 ml TRIzol-reagenst alkalmazva az össz RNS izolálásához. A DNS gént professzionális PCR technika alkalmazásával izoláltuk megfelelő kit alkalmazásával (Roche Diagnostics). Az össz RNS leukocitákból és a májból azonos módszerrel történt. A DNS- és RNS-minták tisztaságát és koncentrációját egy NanoDrop 1000 spektrofotométerrel (Thermo Fisher Scientific,

Waltham, MA) végeztük el. Annak meghatározására, hogy a májszövetből történt RNS expresszió és a vérvétel leukocita RNS expressziója között milyen összefüggés van, a P450 génexpressziót vizsgáltuk párhuzamosan a májszövet és a leukociták RNS-ből. Számtalan teszt lefutása után arra következtettünk, hogy a májszövet mintavétele után a leukocita izolálás és RNS expresszió meghatározása ne legyen hosszabb 4 óránál. Ez reális képet adhat a korrelációra. A módszer kidolgozásában támogatást kaptunk: Matthias Schwab és Ulrich Zanger (Dr. Margarete Fischer-Bosch-Klinikai Farmakológiai Intézet, Stuttgart, Németország) és Julia Kirchheiner (Ulm-i Egyetem, Ulm, Németország).

P450 enzimvizsgálatok: irodalomban leírt módszerekkel határoztuk meg a P450-szelektív enzimaktivitás: fenacetin O-dealkilezés a CYP1A2-hez (Butler és munkatársai, 1989), mefenitamin N-demetilezéssel CYP2B6 (Heyn és munkatársai, 1996), tolbutamid-4-hidroxilezés a CYP2C9 (Miners és Birkett, 1996), mefenitoin 4p-hidroxilezés a CYP2C19 (Srivastava és munkatársai, 1991), dextrometorfan O-demetilezés a CYP2D6-re (Kronbach és munkatársai, 1987) és a nifedipin oxidációjára (Guengerich és munkatársai, 1986) és a midazolám 1p- és 4-hidroxilezést (Kronbach és munkatársai, 1989) a CYP3A4/5 esetében. Az inkubációs elegy tartalmazott egy NADPH-generáló rendszert is. Az enzimatis reakciókban alkalmazott mikroszóma összfehérje mennyisége 0,8 mg / ml volt, kivéve a fenacetin O-dealkilezés esetén (1 mg / ml). A mikrosomális P450 enzimreakciók lineárisak voltak a 10 és 30 perces inkubációs időtartam alatt. Az enzimreakciókhoz jéghideg metanolt alkalmaztunk. Nagy teljesítményű folyadékkromatográfiás módszereket alkalmaztunk ismert módszerek szerint^[168,169,170,171,172,173]. Valamennyi mérést kétszer végeztük el $\leq 5\%$ napok és napközbeni pontossággal.

Kvantitatív Real-Time PCR mérések: Az RNS-t (3 ug) konvertáltuk cDNS-be az iScript cDNS szintézis alkalmazásával (Bio-Rad Laboratories kit, Hercules CA), majd Real-Time PCR vizsgálatot végeztünk humán cDNS-sel FastStart Taq DNS polimeráz alkalmazásával (LightCycler 480 Probes Master, Roche Diagnostics) és UPL tesztek CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, és a CYP3A4 –re (Roche

Diagnostics). A mérési tesztek, próbákat a PCR elemzésekhez az 1. táblázatban mutatjuk be. A cél-RNS mennyiség a hozzátartozó gliceraldehid 3-foszfát-dehidrogenáz (GAPDH) génhez képest lett meghatározva (GAPDH). A P450 mRNS-szinteket Real-Time PCR-rel határoztuk meg a donor májszövetből és leukocitákból.

1. táblázat A P450 fenotipizálás és genotipizálás PCR próbái, módszerei

Primer		Sequence	Probe	Sequence
Phenotyping				
CYP1A2	Forward	5'-ACAACCCTGCCAATCTCAAG-3'	CYP1A2	FAM-5'-CTGCCTCT-3'-BHQ
	Reverse	5'-GGGAACAGACTGGGACAATG-3'		
CYP2B6	Forward	5'-AAAGCGGAGTGTGGAGGA-3'	CYP2B6	FAM-5'-AGGAGGAG-3'-BHQ
	Reverse	5'-AAGGTGGGTCCATGAGG-3'		
CYP2C9	Forward	5'-GTGCACGAGGTCCAGAGATAC-3'	CYP2C9	FAM-5'-CTTCTCCC-3'-BHQ
	Reverse	5'-CAGGGAATTAATATGGTTGTGC-3'		
CYP2C19	Forward	5'-TGAAGGTGGAATTTTAAGAAAAGTAA-3'	CYP2C19	FAM-5'-CAGCAGGA-3'-BHQ
	Reverse	5'-CCCTCTCCACACAATCC-3'		
CYP2D6	Forward	5'-TTCCTCAGGCTGCTGGAC-3'	CYP2D6	FAM-5'-AGGAGGAG-3'-BHQ
	Reverse	5'-CGCTGGGATATGCAGGAG-3'		
CYP3A4	Forward	5'-CATGGACTTTTAAAGAGCTTGG-3'	CYP3A4	FAM-5'-CTCTGCCT-3'-BHQ
	Reverse	5'-TTCCATGTCAAACATACAAAGC-3'		
GAPDH	Forward	5'-AGCCACATCGCTCAGACAC-3'	GAPDH	FAM-5'-TGGGGAAG-3'-BHQ
	Reverse	5'-GCCCAATACGACCAATCC-3'		
Genotyping				
CYP2C9*2	Forward	5'-AGCAATGGAAGAAATGGAAG-3'	CYP2C9*2 wild	FAM-CTCTTGAACACGGTCTC-BHQ1
	Reverse	5'-TAAGGTCACTGATATGGAGTAGG-3'	CYP2C9*2mutant	CalRed610-CTCTTGAACACGTCCTC-BHQ2
CYP2C9*3	Forward	5'-GCAAGACAGGAGCCACATG-3'	CYP2C9*3 wild	CalFluorGold540-CGAGGTCCAGAGATACATTGAC-BHQ1
	Reverse	5'-AGGAGAAACAACTTACCTTGG-3'	CYP2C9*3mutant	Quasar670-CGAGGTCCAGAGATACCTTGAC-BHQ2
CYP2C19*2	Forward	5'-CTTAGATATGCAATAATTTCCAC-3'	CYP2C19*2 wild	CalGold540-TGATTATTTCCGGGAACCCATAAC-BHQ1
	Reverse	5'-GAAGCAATCAATAAGTCCCGA-3'	CYP2C19*2mutant	Quasar670-TGATTATTTCCAGGAACCCATAAC-BHQ2
CYP2C19*3	Forward	5'-AGATCAGCAATTTCTTAACTTGATG-3'	CYP2C19*3 wild	FAM-ACCCCTGGATCCAGG-BHQ1
	Reverse	5'-TGTAATTCAGGGCTTGGTC-3'	CYP2C19*3mutant	CalRed610-ACCCCTGAATCCAGG-BHQ2
CYP2D6*3	Forward	5'-TGGCAAGGTCTTACGC-3'	CYP2D6*3 wild	FAM-CACAGGATGACCTGGGACC-BHQ1
	Reverse	5'-TCCATCTCTGCCAGGAAG-3'	CYP2D6*3mutant	CalRed610-CACGGATGACCTGGGACC-BHQ2
CYP2D6*4	Forward	5'-GGCAGCCCTTACC-3'	CYP2D6*4 wild	CalRed610-CCCCAGGACGCC-BHQ2
	Reverse	5'-GATCAGCTTGCTCAGC-3'	CYP2D6*4mutant	FAM-CCCCAAGACGCC-BHQ1
CYP2D6*6	Forward	5'-TCTCCGTGTCCACTTG-3'	CYP2D6*6 wild	FAM-GCTGGAGCAGTGGGTGAC-BHQ1
	Reverse	5'-GCGAAGGCGGCACA-3'	CYP2D6*6mutant	CalRed610-GCTGGAGCAGGGGTGAC-BHQ2
CYP3A5*3	Forward	5'-GAGAGTGGCATAGGAGATACC-3'	CYP3A5*3 wild	FAM-TTTGTCTTTCAATATCTCTTCCTGT-BHQ1
	Reverse	5'-TGTACGACACACAGCAACC-3'	CYP3A5*3mutant	CalRed610-TTTGTCTTTTCAGTATCTCTTCCTGT-BHQ2

FAM: CalRed610; CalFluorGold540; Quasar670; fluorescent labeling; BHQ: black hole quencher.

FAM, CalRed610, CalFluorGold540, Quasar670, fluorescent labeling; BHQ, black hole quencher.

P450 genotipizálás TaqMan módszerrel: Hidrolízis single-nucleotid-polymorphism (SNP) analízissal lett meghatározva a CYP2C9 * 2, CYP2C9 * 3, CYP2C19 * 2, CYP2C19 * 3, CYP2D6 * 3, CYP2D6 * 4, CYP2D6 * 6 és a CYP3A5 * 3 mérése PCR módszerrel, TaqMan próbákkal (BioSearch Technologies, Novato, CA) a CFX96 Real-Time PCR méréssel (Bio-Rad Laboratories). Az allél különbségeket szintén TaqMan módszerrel határoztuk két, a vad és a mutáns allél fluoreszcens jelölésével (FAM, CalFluorGold540, CalRed610 vagy Quasar670; BioSearch Technologies). Referenciaként a SNP szekvenciák Nemzeti Biotechnológiai Információs Központban rögzített referencia egységeit vettük alapul. Real-Time PCR-t 80 ng DNS genom felhasználásával végeztük el FastStart Taq DNS polimerázzal (LightCycler 480 szonda Mester, Roche Diagnostics vagy iQ Supermix, Bio-Rad Laboratories). A P450 genotípusok allél megkülönböztetését a fluoreszcenciás értékek különbségeivel

határoztuk meg, vad típusú és mutáns allélek. Mindegyik minta allél tartalmát egy több komponensű algoritmussal határoztuk meg három allélcsoportra a P450 genotípusra jellemzően homozigóta vad típusú, homozigóta mutáns és heterozigóta genotípusra. A P450 genotipizálás eredményeit megerősítendő, a szekvenaciaelemzést is elvégeztünk. 100 nanogramm DNS-t amplifikáltunk, majd a hidrolízis SNP analízis és iQ Supermix vizsgálat történt. A PCR eredményeket közvetlenül egy ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer segítségével kaptuk. (Applied Biosystems, Foster City, CA) a Biomi Kft. (Gödöllő, Magyarország).

Adatelemzés. A máj P450 enzimaktivitást meghatároztuk minden egyes, a vizsgálatba bevett cadaver donor májából, valamint a A P450 aktivitás különbségeket a 164 donor esetén elemeztük. Három kategóriát határoztunk meg a P450 aktivitás tekintetében (gyenge- PM, közepes- IM és magas- EM). A kategóriák közötti határértékeket az aktivitás alapján határoztuk meg. A CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, A CYP2D6-ot és a CYP3A4 gén expressziót mind a májban, mind a perifériás leukocitákban meghatároztuk. Továbbá meghatároztuk a máj P450 aktivitás és a relatív P450 mRNS szintet a májban és a leukocitákban, a májszöveti enzim aktivitás és a perifériás leukocitákban mért gén expresszió korrelációjának megbecsülésére. A homozigóta mutánsokat és a heterozigóta genotípusokat kizártuk, kivéve a CYP3A4. A korreláció számításnál a P450-aktivitás és a P450 gén expressziós szintje között korrelációs együtthatót is meghatároztunk (r_s) és a 95% -os megbízhatósági határértéket adtuk meg Spearman-módszerrel (InStat 3.05 verzió; GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Erős korrelációnak tartottuk a mérési eredményeket, ha a p 0,0001 alatt volt.

5.6 Calcineurin inhibitorok adagolása a CYP enzim szűrés eredmények alapján, módszertana

A vizsgálat során az alapkutatás Dr. Monostory Katalin vezetése alatt a Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpontjában történt, míg a klinikai oldalt a szervdonációtól a májátültetésig a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika munkacsoportja adta.

Betegek és módszerek: A prospektív vizsgálat TUKÉB emgedély, az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV szabályzat és a 23/2002 miniszteri rendelet és a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően történt a betegek beleegyező nyilatkozatával.

Májátültetésen átesett betegeket (recipiensek) vizsgáltunk (n = 131). A műtétek a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján történtek. A demográfiai és klinikai alapadatokat az 1. táblázat tartalmazza. Mindezek mellett a kilökődés ellenes immunszuppresszió alapjául szolgáló calcineurin inhibitorok (CNI) dózisát és vérszintjét is elemeztük a korai posztoperatív időszakban, 3-4 hétig.

1. táblázat

Májrecipiensek demográfiai adatai és az alapbetegség

Szám	131
Nem	férfi: 54.2%, Nő: 45.8%
Életkor	
median	50 (38.5–55)
Testsúly (kg), median	74 (61.25-87)
1 Transzplantáció	126 (96.2%)
Re-transzplantáció	5 (3.8%)
Alapbetegség	
1. Akut májelégtelenség	
Gyilkos galóca	1 (0.76%) egyéb 2 (1.53%)
2. Krónikus májbeteg-cirrhosis	
Autoimmune hepatitis	6 (4.58%)
Alkoholos eredetű	22 (16.79%)
Congenitalis fibrosis	3 (2.29%)
Hepatitis B	7 (5.34%)
Hepatitis C	51 (38.93%)
Primer biliáris cirrhosis	4 (3.05%)
Primer sclerotizáló cholangitis	19 (14.50%)
Hepatocellular carcinoma	3 (2.29%)

Cryptogén cirrhosis	2 (1.53%)
Wilson kór	2 (1.53%)
Egyéb májbetegségek	9 (6.87%)

A cadaver májszövetek hemodinamikailag stabil agyhalottakból származtak normális májfunkcióval (n = 130) vagy élő donorból (n = 1). Minden donor és recipiens kaukázusiakhoz (fehér) populációhoz tartozott. A posztoperatív periódus korai szakaszában, a recipiensek a klinikai protokoll alapján kapták az immunszuppresszánsokat is és az egyéb preventív gyógyszerelést. Ide sorolandók az ulcus profilaxis, antibiotikumok, gombaellenes szerek és vírus profilaxis (famotidin, pantoprazol, ciprofloxacín, meropenem, szulfametoxazol-trimetoprim ganciklovir, valganciklovir, amfotericin B, flukonazol) és szükség esetén analgetikumok / anesztetikumok (propofol).

Immunszuppresszió: Az immunszuppressziót műtőasztalon az új máj beültetésekor szteroiddal indítottuk (methylprednisolone), majd protokoll alapján (mg/tskg) calcineurin inhibitor (CNI) indítottunk el a gyógyszer szint monitorizálásával, májátültetés után 6 órával. CNI-ként ciklosporint vagy takrolimuszt alkalmaztunk naponta kétszer (12 órás különbséggel). A kezdeti CNI dózist a betegek testtömegéhez igazítottuk és ezt követően az előzetesen adagolt CNI vérkoncentrációk szabályozták a további dózisokat szokásos klinikai protokoll szerint. A betegek napi 10 mg / kg / nap dózist kaptak ciklosporinból (n = 34) vagy napi 0,1 mg / kg takrolimuszt (n = 97). Az orálisan alkalmazott ciklosporint és takrolimuszt a protokoll szerinti vérszintekhez állítottuk be 200-300 ng ml-t és 10-15 ng célszintre. Az immunszuppresszív terápiát a CNI mellett mikofenoláttal (mycophenolate-mofetil 2x1 g) egészítettük ki és a szteroidot lassan csökkentettük, fokozatosan a 32 mg-os napi fenntartó dózissra. A terápiás gyógyszer szint beállítást rutinszerűen végeztük el (minden nap az első héten és minden második napon a második héten). A CNI (C0) alapszintet a vérből reggel 8.00 előtt vettük le a reggeli dózis előtt. A vérszintek meghatározása enzim immunvizsgálattal történtek a ciklosporin esetén (Cyclosporine Flex on Dimension RxL HM, Dade Behring Ltd., Milton Keynes, Egyesült Királyság) és a takrolimusz esetén is (TACR

Flex Dimension, Dade Behring Inc., Newark, DE). A ciklosporin esetében a céltartomány 80-500 ng/ml-1 (optimálisan 250 ng/ml), míg a takrolimus esetében ez 2-32 ng ml /1 (optimálisan 12 ng/ml).

A májgraftok CYP3A-státusa: 131 máj graft CYP3A-státusának becslése történt meg donorok perifériás vérmintáiban. Genomikus DNS-t és perifériás leukocitákat izoláltunk a Temesvári és mtsai. által leírt módszer alapján. A CYP3A5 genotipizálás is történt TaqMan próbákkal (BioSearch Technologies, Novato CA). A CYP3A5 genotípusok meghatározásánál a PCR allél diszkriminációt alkalmaztuk, amely a relatív fluoreszcenciás értékeket határozta meg a vad típusú és mutáns allélekre. Az allélokat egy többkomponensű algoritmussal határoztuk három allél tekintetében, homozigóta vad típusú (CYP3A5 * 1 / * 1), homozigóta mutáns típus (CYP3A5 * 3 / * 3) és a heterozigóta genotípus (CYP3A5 * 1 / * 3). A CYP3A4 esetében, a teljes RNS-t leukocitákból extraháltuk. Az RNS-t (3 ug) reverz transzkripcióval alakítottuk cDNS-re a Maxima First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) alkalmazásával. Ezt követően Real-Time PCR mérés történt humán cDNS-ből KAPA Fast Probes Mastermix (KAPA Biosystems, Cape Town, Dél-Afrika) tesztekkel és az UPL-próbák a CYP3A4-hez (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország) . A CYP3A4 mRNS-t a gliceraldehid 3-foszfát dehidrogenázhoz (GAPDH) viszonyítva lett meghatározva. A CYP3A4 leukocita mRNS szintjét előre meghatározott határértékek alapján határoztuk meg a máj CYP3A4 aktivitását alapul véve - korrelációs egyenlet.

Adatelemzés. A májrecipienseket a CYP3A-státus alapján különböztettük meg. Legalább egy CYP3A5 * 1 allélt hordozó donorok a CYP3A5 expresszálóként, míg a CYP3A5 * 3 / * 3 genotípusúak CYP3A5 nem expresszálóként lettek meghatározva. A CYP3A5 nem expresszáló májból származó graftok PM, IM és EM csoportokra lettek osztva a CYP3A4 mRNS- expressziója szerint. A CNI szérumkoncentrációs értékeinek normalizálása a dózis és a recipiens testsúlya alapján történt ($\mu\text{g}/\text{ml}$) $\times$ (mg dózis /testsúly kg) 1. A normál CNI vérkoncentrációk és dózisok a különböző CYP3A-státusú donor májaknál a medián expressziós értékeket mutatták. A medián értékek nem különböztek sokban az átlagértéktől (általában 1-2% és mindig 5% alatt). A csoport különbségeket a Kruskal-Wallis variancia-analízissel, illetve a Dunn összehasonlítási teszttel értékeltük. A $P < 0,05$ érték volt statisztikailag szignifikánsnak tekinthető.

6. EREDMÉNYEK

6.1 Az oxidatív stressz, mieloperoxidáz-enzim vizsgálat eredményei

A prospektív, MPO vizsgálatban szereplő 32 beteg átlag életkora 43 év volt (12-62 év). Egy gyerek transzplantáció is volt, autoimmun cirrhosis miatt. A férfi-nő 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 vesetranszplantáció 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 műtéteket 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). A májgraft 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 szérum kreatinin szint 128 $\mu\text{mol/l}$ (65-270 $\mu\text{mol/l}$) körül változott.

Nyolc beteget veszítettünk el graftelégtelenség és posztoperatív szövődmények, 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 halálok, míg 4 esetben hepatorenális szindróma és fertőzőes szövődmények 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 szérum 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 akutan operáltuk és thrombectomiát végeztünk vagy aorta-conduitot varrtunk a jobb artériás nyomás biztosítására. Egy alkalommal volt szükség retranszplantációra.

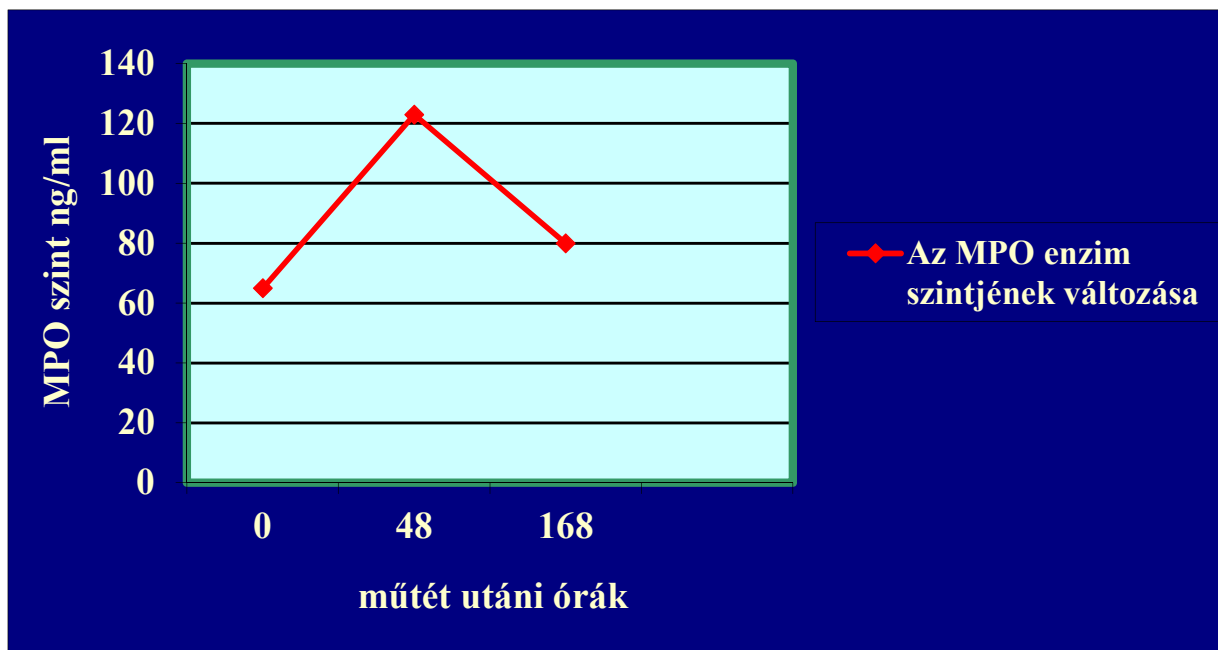
Szövettanilag is igazolt akut kilökődéssel találkoztunk 12 esetben (35,29%). A rejekciókat napi 1 g szteroid bólussal (Solu-Medrol, Pharmacia-Upjohn) kezeltük 3 vagy 5 napon át. Négy esetben (12,5 %) volt szükség konverzióra és tacrolimus (Prograf, Fujisawa) bevezetésére szteroid rezisztens rejekció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

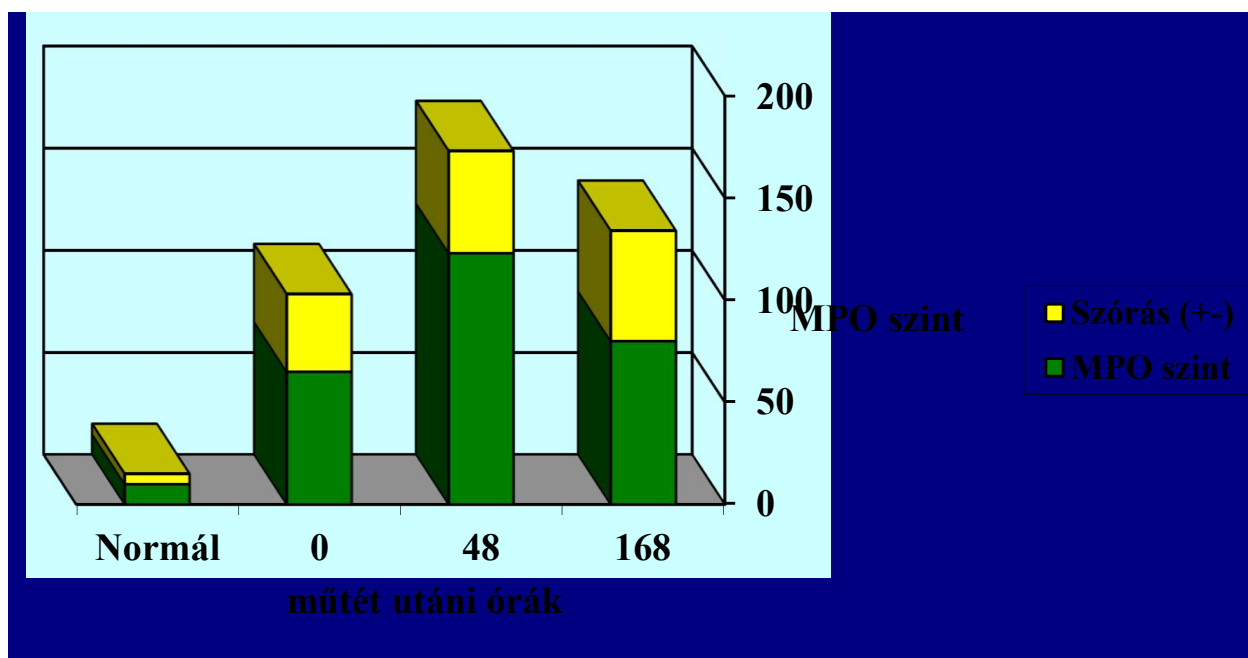
A statisztikai analízisek eredményeit összefoglalva elmondható, hogy a különböző időpontokban mért MPO értékek szignifikáns változást igazoltak. A műtét előtti MPO értékek átlagát (65,09 $\pm$ 86,45 ng/ml) összehasonlítva a műtét utáni 48 órában levett értékek átlagával (123 $\pm$ 92,18 ng/ml) szignifikáns különbséget kaptunk ($p < 0,0001$). A 168 órás értékek átlaga (80,41 $\pm$ 107,99 ng/ml), szintén szignifikáns ($p < 0,0001$) csökkenést mutatott a 48 órás értékekhez képest^[174].

A fentieket az alábbi grafikonokon (1-4) szemléltetjük.

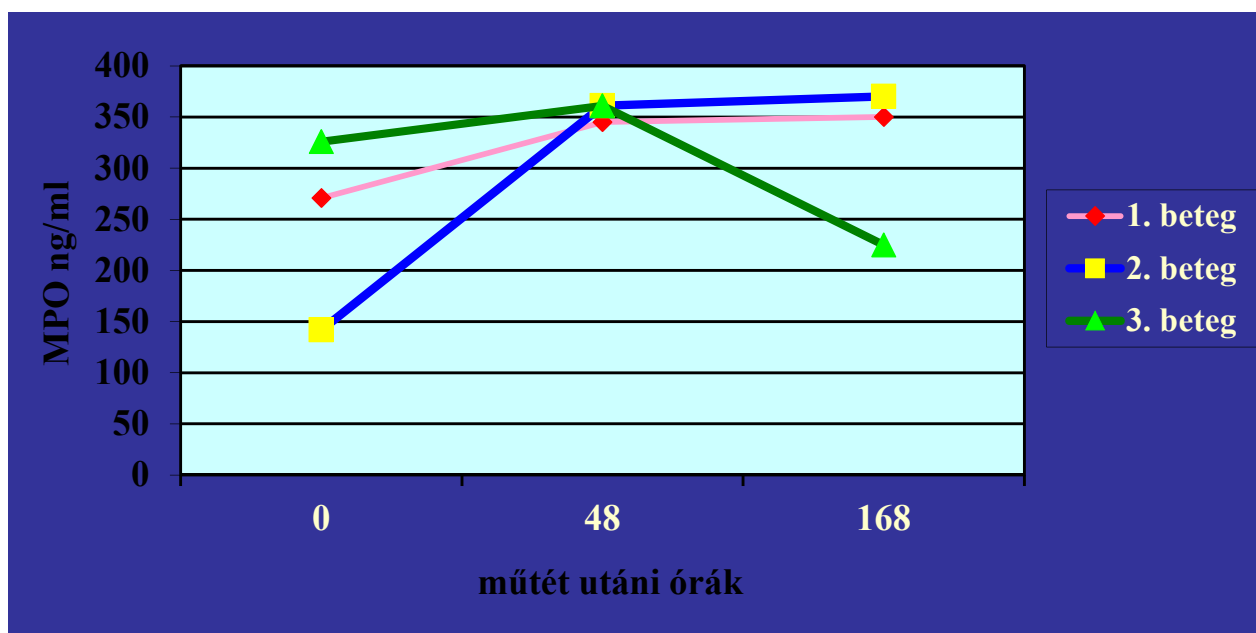
1. számú grafikon az MPO enzim szintjének (ng/ml) változását szemlélteti az idő függvényében



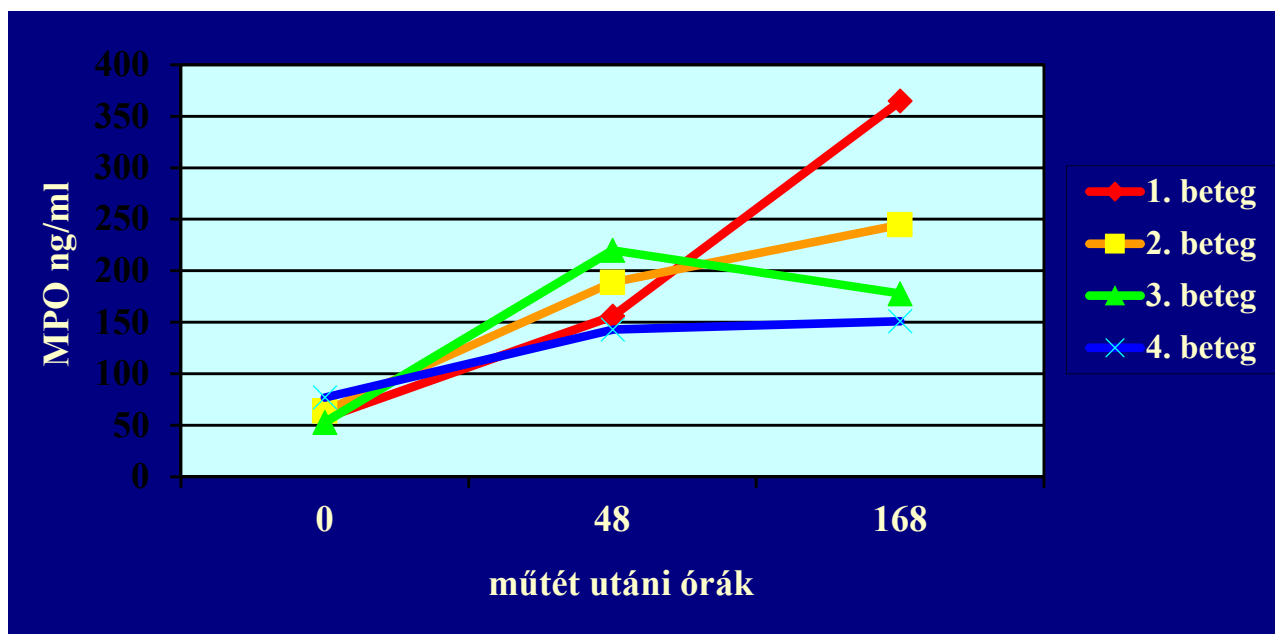
2. számú grafikon az MPO enzim szint (ng/ml) változását szemlélteti a normál értékekhez viszonyítva feltüntetve a szórást is (SD)



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



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



6.2 Az artériás vérellátás portális hipertenzióban és a lépartéria aneurysma vizsgálat eredményei

A vizsgálat során holland és magyar populációt vizsgáltunk. A hazai májtranszplantált betegek körében történt elővizsgálat során, 150 (140 felnőtt és 10 gyerek) betegnél 13 esetben (8,6%) találtunk LAA-t. A nő/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 (1 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 resecaltuk. A kontroll vizsgálatok során az ismert aneurysmák nem változtak, ruptura nem történt.

1. ábra. a: LAA CT Angiographiája; b: 3D kép



A másik elővizsgálat során, 337 (242 felnőtt és 95 gyerek) transzplantált, holland beteg vizsgálatakor 45 esetben (13%) találtunk LAA-t. A transzplantált betegek körében a nő/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 szoliternek medián átmérője 8,5 mm (5-20 mm), a multiplex elváltozásoké csak 6,1 mm (4-10 mm) volt.

A LAA és lépartéria átmérő aránya (átlag) 1,2 volt a multiplex és 2,6 a szoliter esetekben. A lépartéria és az artéria hepatica communis átmérő aránya 1,34 volt a multiplex és 1,25 a szoliter aneurysmák esetén. Nyolc esetben (18%) egyéb vizszerális 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 1. táblázatban összegeztem a LAA előfordulását az alapbetegség függvényében, külön részletezve a felnőtteket és gyerekeket:

Diagnózis	Gyermek			Felnőtt		
	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). Felnőtteknél 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 portális hypertensioval járó kórképeket (parenchymás és cholestatikus) az LAA előfordulása már a 16,4% -t is eléri szemben a portális 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 műtőasztalon meghalt. A másik esetben egy 12 éves fiú (biliáris atrézia, cirrhosis) multiplex, léphilusban kialakult aneurysmái közül egyik rupturált, 10 nappal az MTX-t követően^[175].

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

Az eddigi 963 hazai májtranszplantáció során eddig közel 10% -ban fordult elő LAA (extrém portális hypertensióban 30% is volt), szerencsére rupturált LAA nem volt, de a 2 cm-nél nagyobb aneurysmák, a túl gyors porta keringés és a tartósan fennálló hypersplenismusban protokollszerűen részleges artéria lienalis embolizációt végeztünk. Gracilis recipiens artéria hepatica esetében artéria lienalissal végeztünk artériás anasztomózt. Összesen 21 esetben (2,3%) alkalmaztuk a fenti módszereket^[176].

6.3 A máj sebészeti anatómiájának korróziós vizsgálata, eredmények

Az 50 preparátumot vizsgálva, a hazai máj artériás variációk incidenciáját az alábbi táblázat foglalja össze.

Az extrahepatikus artériás variációk incidenciája (%) a mi preparátum-sorozatunkban és az irodalomban, a Michels-féle klasszifikáció alapján.

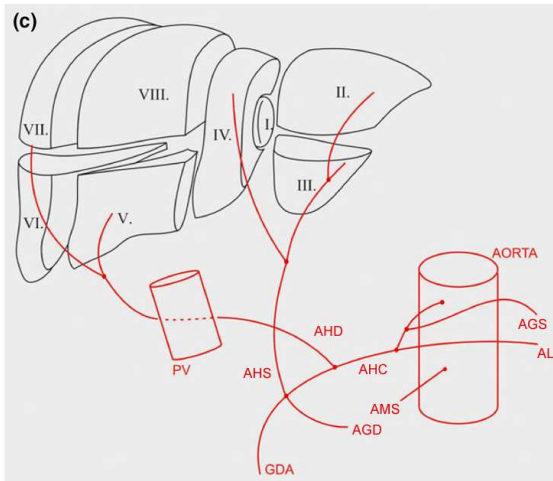
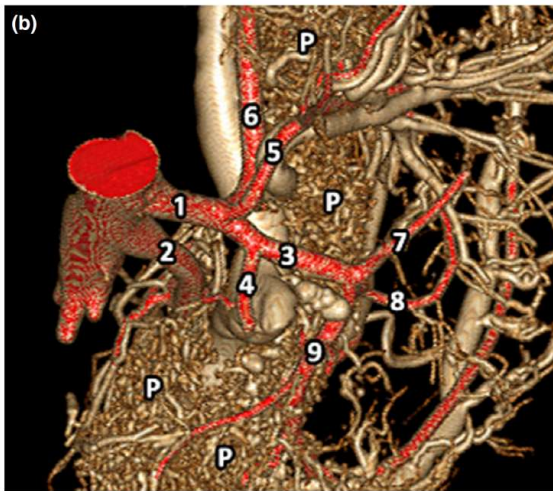
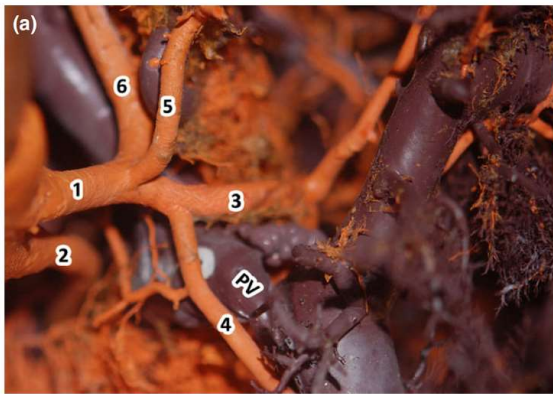
Szerző (Év)	Michels típusok										
	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.	X.	NO
Németh és mtsai (2015) (n = 50) korróziós öntvények	42	6.0	14.0	4.0	8.0	0	2.0	4.0	2.0	0	18
Kamel (2001) (n = 40) MDCTA	70.0	5.0	7.5	2.5	7.5	2.5	0	5	0	0	0
Coşkun (2005) (n = 48) 16 szeletes CTA	54.1	0	6.3	0	16.6	2.1	4.2	0	0	0	16.6
Stemmler (2004) (n = 63) 4/8 szeletes CTA	80.9	0	6.3	0	7.9	0	1.6	1.6	1.6	0	0
Michels (1966) (n = 200) cadaver dissectio	55.0	10.0	11.0	1.0	8.0	7.0	1.0	2.0	2.5	0.5	0
De Cecco (2009) (n = 250) 64 szeletes CTA	66.0	5.2	9.2	2.0	5.2	4.0	2.0	0.6	2.0	0	3.3
Winston (2007) (n = 371) 4 szeletes CTA	50.7	14.5	8.1	0	3.5	0	0	0	1.6	0	12.5
Covey (2002) (n = 600) DSA	61.3	3.8	8.7	0.5	10.7	1.5	1.0	3.0	2.0	0	7.5
López-Andújar (2007) (n = 1081) májgraftok	70.0	9.7	7.8	3.1	3.9	0.6	0.6	0.3	2.5	0	1.0

Az eredmények alapján a normál artériás anatómia mindössze 42% -ban volt jelen. Nem találtunk a magyar populációban Michels VI és X variációt és 18 % -ban olyan variációk születtek, melyek nem szerepeltek az ismert Michels klasszifikációban^[177].

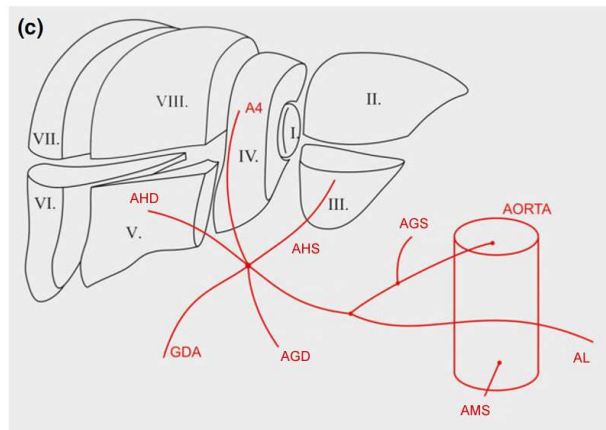
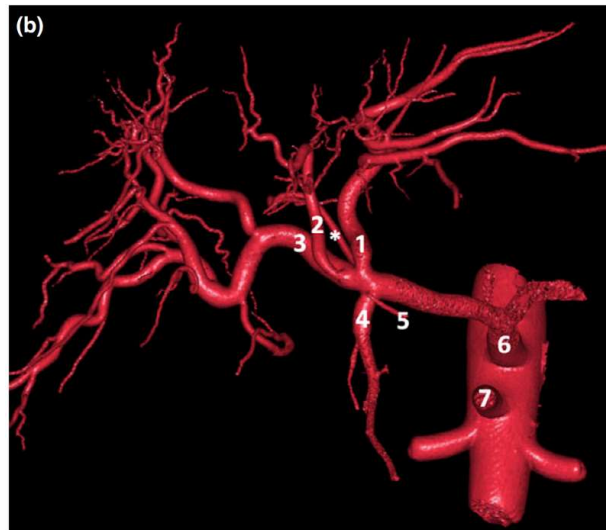
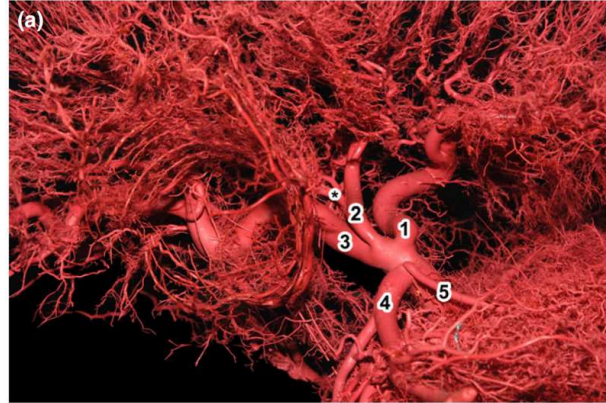
Az epeutak vizsgálatának sorozatából pedig kiemelhető, hogy splittelés vagy élődonáció során az optimális sík S II-III partialis májgraft esetén a ligamentum falciformetól 1 cm jobbra kell haladjon. Így, nagy valószínűséggel elérhető, hogy csak egy a közös S II-III epeutszájadékot találjuk a rezekció felszínén és így csak egy biliodigestív anasztomózt kell varrni, ami jelentősen csökkenti a szövödmények arányát^[178].

Egy másik fontos megállapítás, hogy a porta és a vénás hálózat vizsgálatakor kiderült, hogy az intersegmentalis vénás hálózat igen fejlett lehet és tényként megállapítható, hogy az SV és SVIII véna esetén, ha a középső vénába történő beömlésénél az átmérő 5 mm-nél nem nagyobb, akkor biztos elég kollaterális vénás hálózat van e két szegmentum részére (5 ábra).

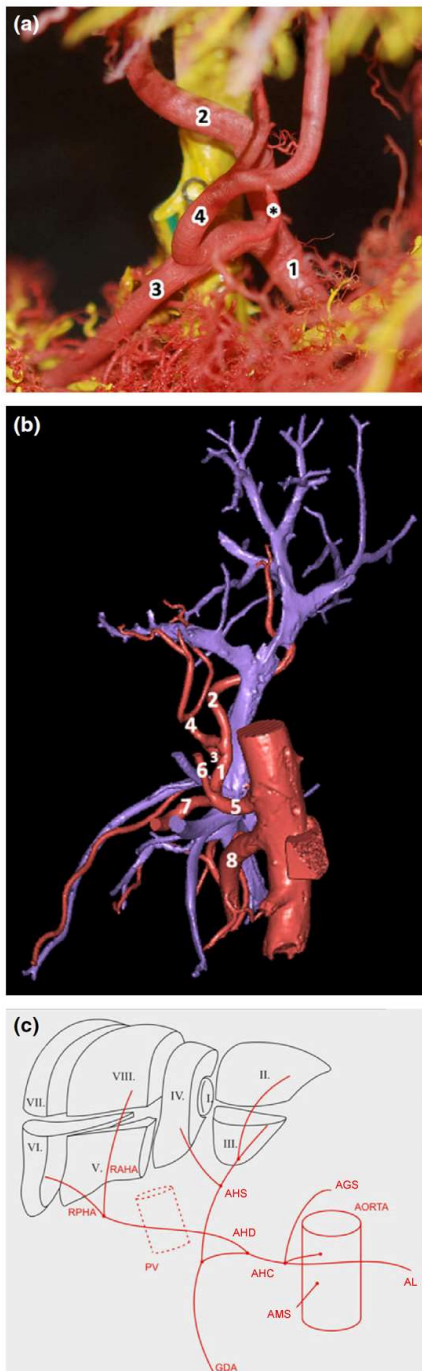
Az alábbiakban a kutatócsoportunk által leírt, előzőleg irodalomban még nem közölt új artériás anatómiai variációkat mutatjuk be. (1-4 ábra, forrás^[177])



1. ábra (a-c) Proximálisan eredő, retroportalis lefutást mutató AHD. AHC trifurkáció AHS-re, AGD-re és GDA-ra. Új NO variáció. 1: tr. coeliacus; 2: AMS; 3: AHC; 4: AHD; 5: AGS; 6: AL; P: pancreas; PV: v. portae. (a, b) Jobb oldali laterális, dorsocraniális nézet.



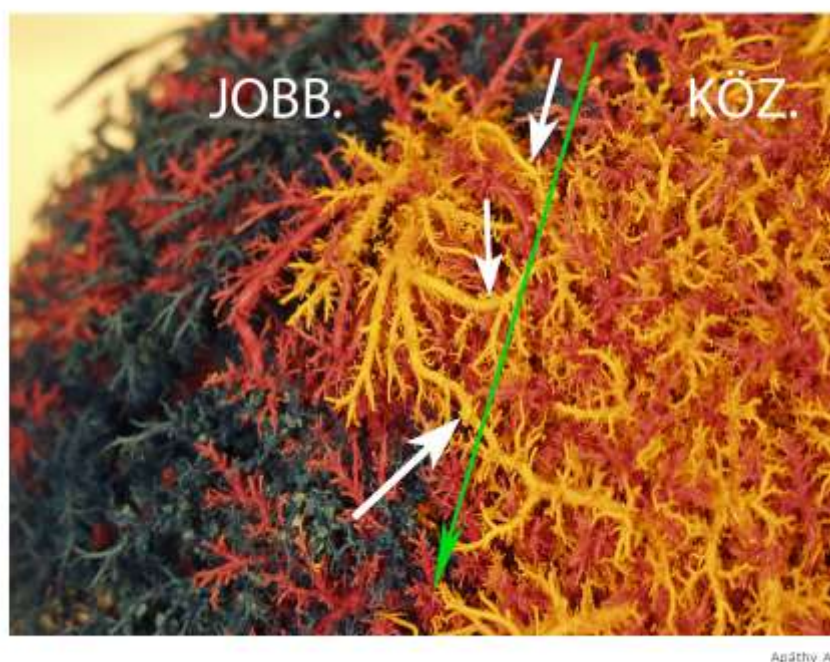
2. ábra (a-c) Arteria hepatica communis pentafurkáció. Új NO variáció. 1: AHS; 2: A4; 3: AHD; 4: GDA; 5: AGD; 6: tr. coeliacus; 7: AMS; *: A1. Anterior nézet.



3. ábra (a-c) Proximálisan eredő, majd a v. portae előtt lefutó AHD. Új NO variáció. 1: AHC; 2: AHD; 3: GDA; 4: AHS; 5: tr. coeliacus; 6: AGS; 7: AL; 8: AMS; *: AGD; PV: v. portae. (a) Anterior nézet. (b) bal laterális nézet.



4. ábra (a-c) Proximálisan eredő, retroportális RPHA. Új NO variáció. 1: tr. coeliacus; 2: AL; 3: AHC; 4: RPHA; 5: AHS-RAHA közös törzs; 6: GDA; PV: v. portae. (a, b) Jobb laterális nézet.



5. ábra interszegmentális vénás kollaterálisok a középső és jobb oldali véna hepatica rendszer között
(forrás 1-5 ábra, Dr. Kiss Mátyás, Dr. Németh Károly és mtsai Semmelweis Egyetem Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet Klinikai Anatómiai Kutatólaboratórium)

6.4 Az autológ 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 fali 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 a 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 hypertrófia nélkül.

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 kettőnél 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.

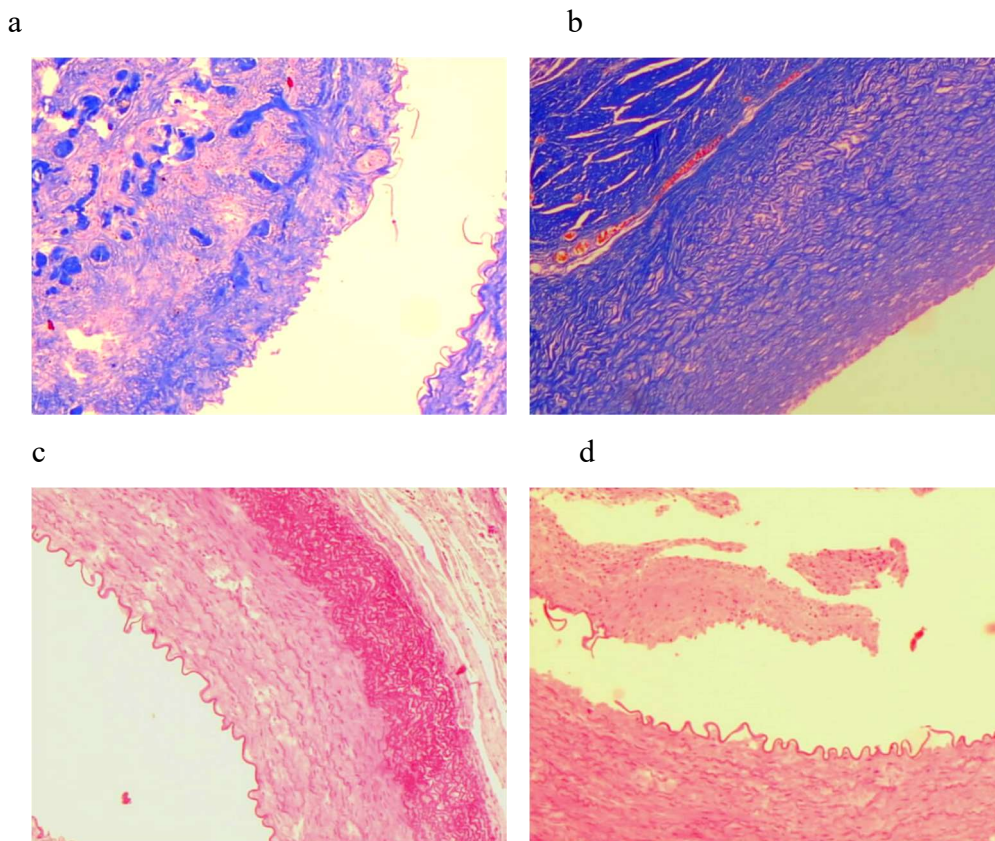
Az átlagos átmérő növekedés (dilatáció) 2,15 mm (1,2-3mm) volt és nem láttunk aneurysma képződést. Minden graft életképes volt, nekrozist nem láttunk a hatodik hónap végén sem.

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

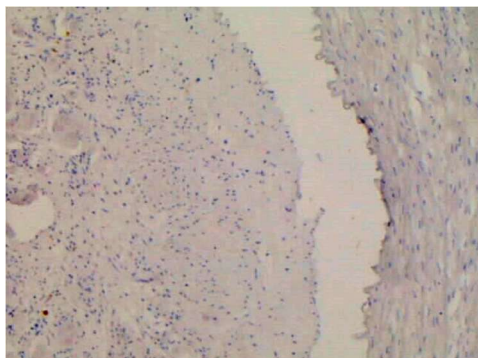
A szövettani vizsgálatok során, hematoxilin-eosin és fibrin fixációval, a következő eredményeket találtuk. A beültetés előtti rectus fascia ismert és jellegzetes kötőszöveti elemekből állt, a felszíni peritoneumot pedig ép mesothelsejt-réteg borította.

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 közt életképes és aktív fibroblasztok, 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 (1 ábra a, b, c, d, e, f) .

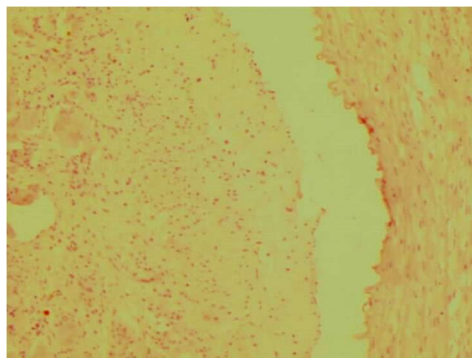
1. ábra a: Fibrin-collagen festés (RF graft–lumen); b: Fibrin-collagen festés (RF graft-fal); c: Hematoxylin-eosin (artéria iliaca ext.); d: Hematoxylin-eosin (RF graft); e: CD 34 (RF graft); f: vWf (RF graft)



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.

A harmadik sorozatban a vénás oldalt vizsgálva a 16 RF graft esetén minden esetben jó eredményeket kaptunk, nem volt thrombsosis, a Doppler keringés megfelelő áramlást mutatott. A szövettani eredmények tekintetében pedig azt láttuk, hogy már 3 hónap után a 6 hónapnál is látható endothel réteg borította a RF graftokat ^[179,180].

6.5 Gyógyszertoxicitás májtranszplantáció után, a hazai donor pool CYP enzim szűrésének eredményei

A P450 enzimaktivitás változatosságát mértük a magyar populációban. A különböző P450 enzimek maximális katalitikus aktivitását mértük a gyógyszer-metabolizmus tekintetében 109 magyar (kaukázusi) donor májban, máj mikroszomális frakciókból. A különböző szubsztrátok kiválasztását ismert módszerek alapján határoztuk meg. A 109 esetből a P450 enzimaktivitás változatossága igen nagy különbségeket mutatott a különböző szubsztrátokon a 10 ill 100-szoros tartományban (2. táblázat).

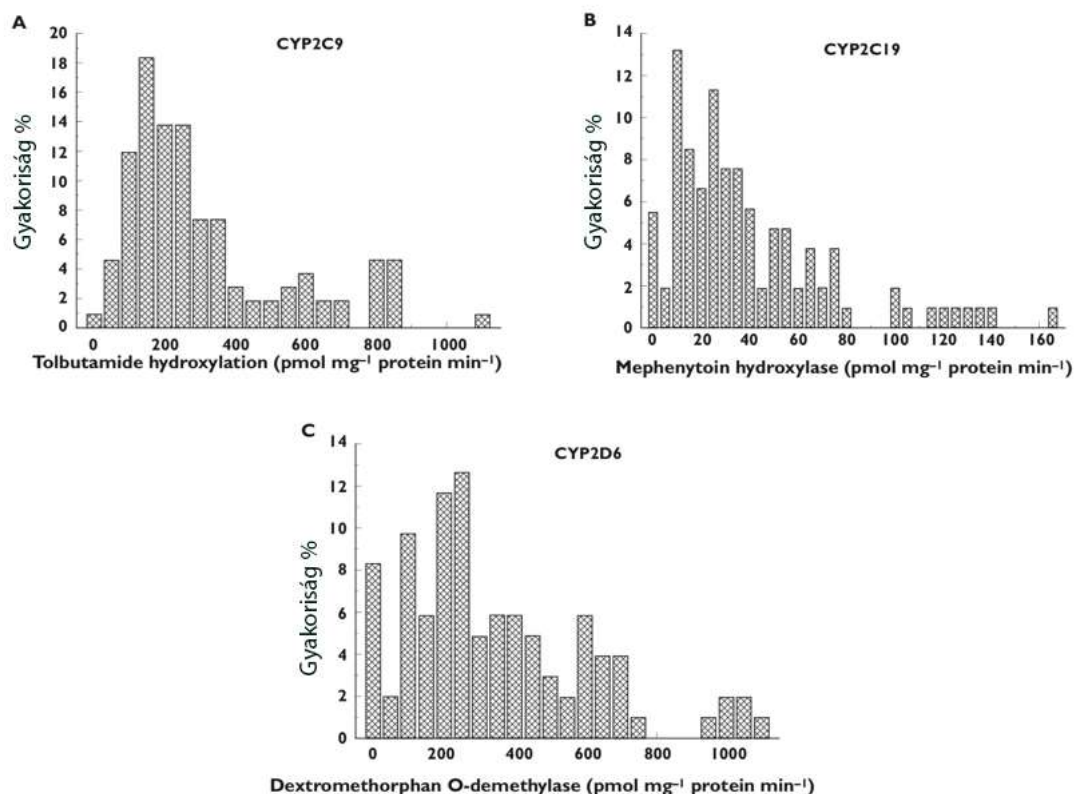
2. táblázat

P450	Enzim aktivitás Átlag $\pm$ SD	Minimum	Maximum
CYP1A2	267.9 $\pm$ 209.38	M	1107.1
CYP2A6	922.3 $\pm$ 735.23	34.6	3806.7
CYP2B6	77.1 $\pm$ 96.37	9.74	538.3
CYP2C9	245.3 $\pm$ 194.19	M	1056.0
CYP2C19	37.4 $\pm$ 33.79	M	160.1
CYP2D6	371.3 $\pm$ 282.45	M	1124.1
CYP2E1	1472.5 $\pm$ 887.58	328.6	4983.1
CYP3A4/5	676.8 $\pm$ 617.54	3.79	2861.5

Mérhető szint alatti M

Bizonyos esetekben az aktivitás a gyengétől (PM), az igen magas értékig (EM) terjedt. Az 1. ábra (A,B,C) mutatja a CYP2C9, CYP2C19 és a CYP2D6 aktivitásának eloszlását. A májdonorok igen változó metabolikus aktivitást mutattak. Fenotipizálás után a 109 máj donorból PM gyakorisága 0,92%, 5,5% és 8,3% voltak a CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 csoportokban ^[181,182]. Ultragyors metabolizáló volt 5,5% -ban a CYP2D6 aktivitása (1C. ábra).

1 ábra



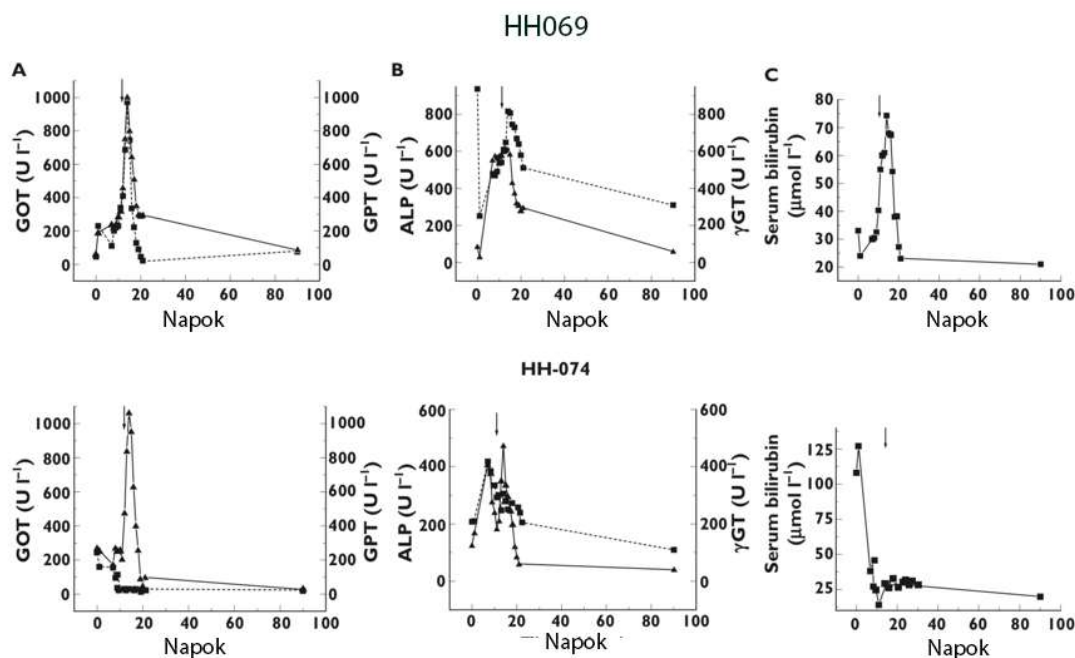
Partialis (split) májgraftok transzplantációja. Partiális májgraftot kaptak elsősorban gyermekek 1997 januárjától 2006 júliusáig 16 esetben (14 gyermekgyógyászati és két felnőtt betegnél) a SE Transzplantációs és Sebészeti Klinikán. A primer májbetegségek: a veleszületett májfibrózist (nyolc betegnél), fulmináns májelégtelenség (öt betegnél), glikogenózis (egy beteg), primer sclerotizáló cholangitis (egy beteg) és primer biliaris cirrhosis (egy beteg). A férfi: nő arány 9: 7 volt. Az átlagos Child-Pugh A pontszám 9 volt (5 és 15 között). Az átlagos hideg ischaemiás idő 380 perc volt (340 és 615 perc) és az átlagos meleg ischaemiás idő 58 perc volt (30 és 110 perc között). Minden partiális májgraft jól funkcionált már műtét 1 héttel. Itt nem voltak érrendszeri szövődmények. Egy esetben az epeutak szövődményeivel találkoztunk (6,2%). Vérzés miatti reoperatio három esetben (18,7%) volt. Egy gyermeknél sikeres retranszplantációt végeztünk epeuti szövődmények miatt. Akut kilökődést észleltünk és kezeltünk sikeresen szteroid lökés SHOT terápiával (1 g metil-prednizolon , 3-5 napig/nap) hét esetben (43,7%). Tíz beteg (62,5%) flukonazol alapú gombaellenes kezelést kapott 7-18 napig, a klinikai

képtől függően. A ciklosporin A terápiás tartományának mielőbbi beállítására törekedtünk. A fenti 16 partiális graftal transzplantáltak közül jelenleg 14 beteg van életben jó graft funkcióval. A mortalitás 12,5% volt (két beteg exitált fulmináns májelégtelenség alapteregség miatt). A 3 hónapos és a aktuális beteg túlélési arány 87,5% volt. Két gyermekgyógyászati esetről (12,5%) a HH-069 és a HH-074 májgraftokkal történtek a transzplantációk. Átültetést követően mindkét esetben 2 héttel az MTX után hirtelen enzimemelkedés indult.

Klinikai eredmények a HH-069 és a HH-074 májgraft esetén:

A két gyermek, egy 12 éves lány kongenitális májfibrózissal és egy 16 éves lány, primer sclerotizáló cholangitisszel (PSC), a donor májakat splitteltük méretük miatt és a HH-069 és a HH-074 (azonosító kóddal) partiális graftokat ültettük át. A HH-069 májdonor egy 18 éves nő, aki egy közlekedési balesetben halt meg, míg a HH-074 májdonor egy 25 éves férfi volt, aki agyvérzésben halt meg. Mindkét átültetés technikailag szövődménymentes volt. Egy hét alatt normál máj- és vesefunkció mellett mindkét beteg osztályra került, de két héttel a transzplantáció után jelentős transzamináz, az alkalikus foszfatáz és bilirubin szint emelkedést észleltünk (2. ábra).

2. ábra A HH069 és HH074 májgraftok transzamináz változásai (GOT, GPT, GGT, ALP) és funkciói (bilirubin). A nyíl a gyógyszeres kezelés racionalizálását mutatja



A HH-069 graft biopsziája májnekrózist, zsíros degenerációt, eozinofil sejteket és apoptózist mutatott, amely felvetette gyógyszer-toxicitás lehetőségét és kizárta a rejekciót vagy epeutifertőzést (3. ábra).

2. ábra saját HH-069 májgraft biopsziájának szövettani képe



Szerencsére mindkét májgraft esetén rendelkezésünkre állt a CYP enzim háttér vizsgálata. A HH-069 májban a CYP2C9, míg a HH-074 májban a CYP2C19 szubsztrátok bizonyultak poor metabolizereknek. A CYP3A4 aktivitás mindkét esetben jó volt (3. táblázat).

3. táblázat

P450	Enzim aktivitás (pmol mg ⁻¹ min ⁻¹)		
	Máj graftok (n = 14)	HH-069	HH-074
CYP1A2	286.3 ± 373.66	421.0	1107.1
CYP2A6	718.8 ± 532.48	716.2	1354.1
CYP2B6	52.7 ± 43.00	538.3	215.1
CYP2C9	271.2 ± 89.70	M	572.5
CYP2C19	29.5 ± 17.25	32.8	M
CYP2D6	442.2 ± 116.64	604.8	1069.7
CYP2E1	1105.4 ± 335.03	905.2	2135.5
CYP3A4/5	892.5 ± 645.96	1013.9	1197.8

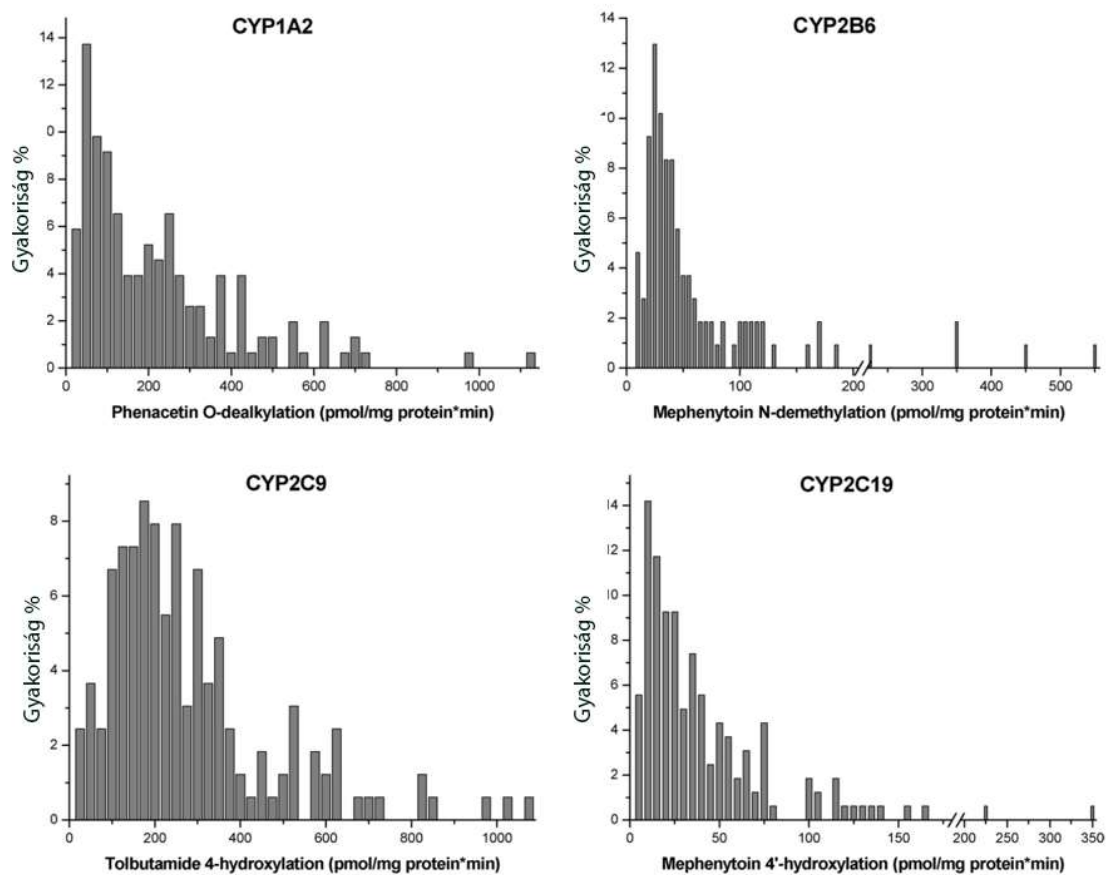
Mérhető szint alatti M

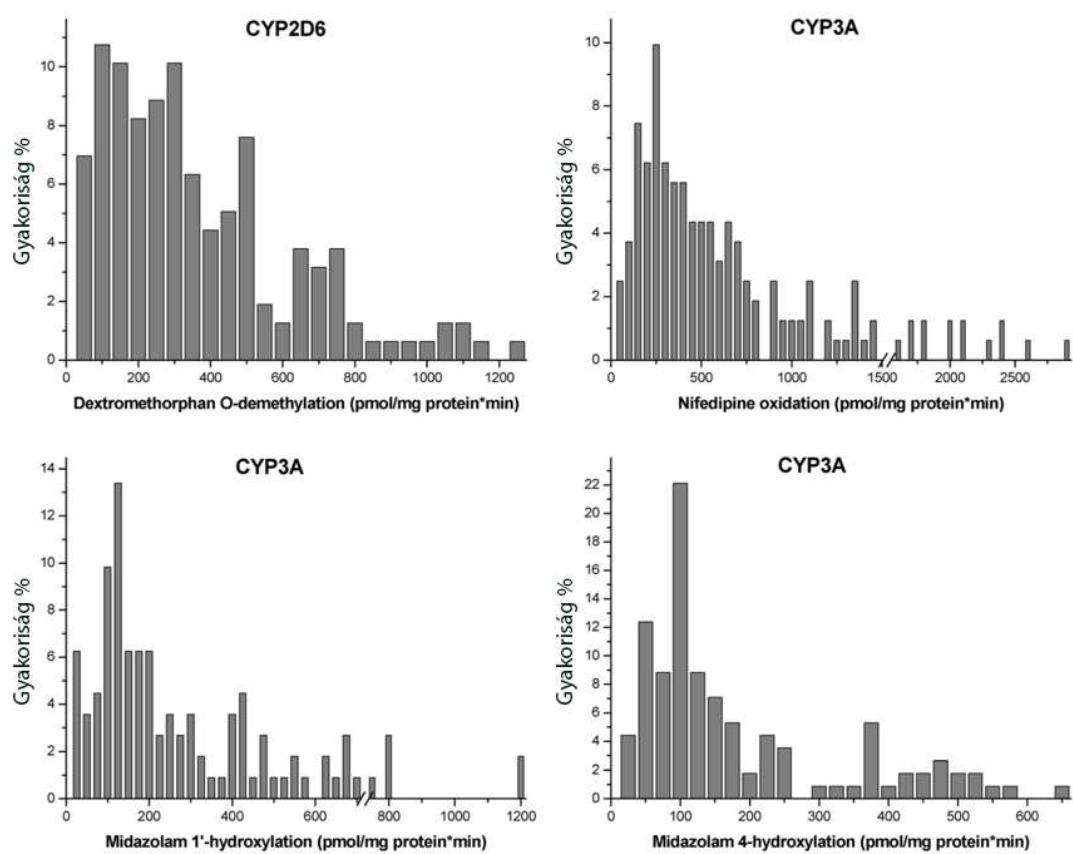
Tekintettel a fenti redeményekre a gyógyszeres kezelés racionalizálására volt szükség. Az omeprazolt, és a szulfametoxazoletrimetoprim és a flukonazolt leállítottuk, ugyanis ezek a gyógyszerek a fent említett PM esetekben rosszul metabolizálódnak. A pantoprazolt egyszerűen famotidinre váltottuk, az immunszuppressziót nem kellett változtatni. Minkét májgraft egy hét alatt normalizálódott és több éve azóta is jól működik (2 ábra).

6.6 A májszövet CYP enzim aktivitása és leukocytak génexpressziója közti vizsgálat eredményei, korreláció

Variációk a P450 enzimaktivitásokban. A máj gyógyszer-metabolizmusa leginkább a P450 metabolizáló enzimek meghatározásával állapítható meg. Vizsgálatunk során 164 magyar cadaver donor máj mikrosomális frakcióinak P450-enzim aktivitásának mérésével határoztuk meg. Az 1. ábra a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A enzimek, aktivitások gyakoriságát mutatja vizsgált májdonorokban.

1 . ábra A CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, és CYP3A enzim aktivitások gyakorisága
164 hazai májdonorban





A máj P450 enzim aktivitás igen széles variációkat mutatott, amint azt más szerzők is leírták [183,184,185]. Az egyéni variációk a CYP2B6 esetén 80 és a CYP3A4 esetében akár 750 kb variációt mutattak. Több esetben az aktivitás a mérhetetlentől az igen magas értékekig változott a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 esetén (1.sz. táblázat).

1. táblázat A májszövetek P450 enzim aktivitása 164 donor máj microsomeiból

P450 enzim aktivitás		Minimum	Maximum	Cutoff Values	
				PM-IM First Quartile	IM-EM Third Quartile
Median ± QD					
CYP1A2					
Phenacetin O-dealkylation	155.9 ± 110.75	0	1107.1	60.2	281.7
CYP2B6					
Mephenytoin N-demethylation	35.7 ± 22.20	6.47	538.3	22.3	66.7
CYP2C9					
Tolbutamide 4-hydroxylation	218.2 ± 100.55	0	1056.0	104.4	305.6
CYP2C19					
Mephenytoin 4'-hydroxylation	25.2 ± 19.15	0	342.9	11.9	50.2
CYP2D6					
Dextromethorphan O-demethylation	261.0 ± 162.0	0	1461.0	140.6	464.6
CYP3A4/5					
Nifedipine oxidation	414.2 ± 272.0.25	3.79	2861.5	231.8	776.3
Midazolam 4-hydroxylation	175.2 ± 141.25	11.9	1180.0	101.1	383.6
Midazolam 1'-hydroxylation	107.7 ± 77.4	3.42	630.7	72.8	227.6

PM, poor metabolizer; IM, intermediate metabolizer; EM, extensive metabolizer.

A P450 aktivitások eloszlása nem mutatott Gauss görbeszerű, hanem inkább atípusos eloszlást. Eredményként a medián $\pm$ QD értékeket vettük figyelembe. Az első és a harmadik kvartilis volt a cutoff érték a PM, IM és EM (poor, intermedier és extenzív metabolizálók) fenotípusok meghatározásában.

P450 expresszió a májban. P450 enzim aktivitások vizsgálatához igen nagy mennyiségű májszövetre lenne szükség, ami a gyakorlati alkalmazás kapcsán nem lehetséges, max ékbiopszia jöhet szóba májsebészet, májtranszplantáció során. Real-time PCR-technikák képesek a P450 enzimek expresszióját kimutatni kis mennyiségű májszövetből is. Ezek a technikák lehetővé teszik, hogy összehasonlítsuk a máj P450 mRNS-expresszióját és a máj P450 enzim aktivitását. Az összehasonlításra azon májakat használtuk, ahol lehetőség volt enzim aktivitás mérésére is. Az össz RNS-t izoláltuk a CYP1A2, CYP2B6, A CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2D6 és a CYP3A4 gének expresszióját mértük ugyanabban a májmintában, amelyekben a P450 aktivitást is mérni tudtuk ^[186]. Az összes P450 mRNS fajta kimutatható a májszövetből és fehérvérsejtekből, de különböző szinteken (2. táblázat).

2. táblázat P450 mRNS szintek májszövetből és fehérvérsejtekből
mRNS arány

	P450 mRNS	Minimum	Maximum
	<i>Median ± QD</i>		
CYP1A2			
Máj	89.2 ± 55.15	3.92	678.3
Fehérvérsejt	0.419 ± 0.5026	0.0168	4.78
CYP2B6			
Máj	57.91 ± 42.80	10.9	607.1
Fehérvérsejt	3.26 ± 4.643	0.00454	166.1
CYP2C9			
Máj	453.8 ± 237.32	30.4	1853.2
Fehérvérsejt	0.0178 ± 0.01031	0.00022	0.0982
CYP2C19			
Máj	179.9 ± 130.14	10.17	1635.8
Fehérvérsejt	0.0057 ± 0.0056	0.000048	0.0761
CYP2D6			
Máj	219.7 ± 132.86	67.92	1274.6
Fehérvérsejt	5.68 ± 40.63	0.148	16056
CYP3A4			
Máj	484.7 ± 406.8	2.31	4316.9
Fehérvérsejt	0.0362 ± 0.0184	0.000009	0.218

A máj P450 mRNS variációi (20x-2000x) többé-kevésbé hasonlóak a P450 aktivitásához.

A CYP3A4 mRNS mutatta a legmagasabb egyéni variációkat, három nagyságrenddel többet, mint a többi, míg a CYP2D6 mutatta a legalacsonyabb (20x) variációt a donormájokban.

Korreláció a P450 enzim aktivitás és a P450 expresszió között májszövetekben.

Az összefüggést a máj P450 mRNS szintje és az enzimaktivitás között már más kutatók is leírták [187,188]. A korrelációt a P450-szelektív aktivitás és a P450-gén expresszió közt határoztuk meg a magyar donorok májmintáiban (n 117- 164). Itt is hasonló módon a már ismert PM agy akár EM aktivitás is várható.

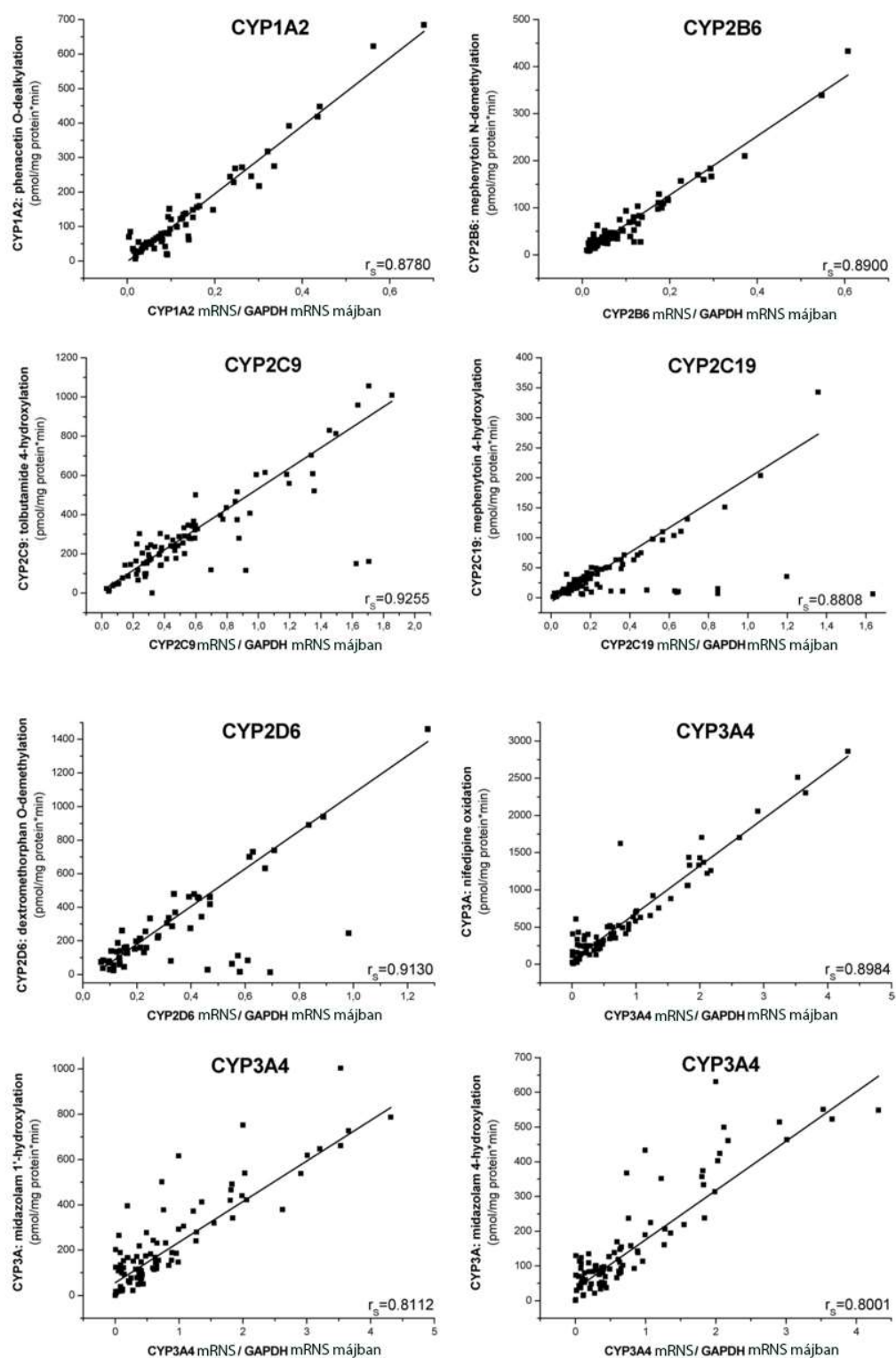
A máj CYP1A2 és CYP2B6 mRNS szintjei nagyon jól korreláltak a fenacetin O-dealkilezés és a mefenitamin N-demetilezéssel történt mérések alapján (2. ábra, 4. táblázat). A további korrelációkat a CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, és a CYP3A4-re szintén a 2. ábrán láthatjuk. A CYP3A4 a máj CYP3A fehérje legnagyobb részét képezi

és az össz CYP3A aktivitás 95%. Azonban a másik elem a CYP3A5 is hozzájárul a CYP3A szubsztrátok metabolizmusához. A CYP3A5 * 3 mutáció CYP3A5 enzim hiányához vezet. A CYP3A5 enzim aktivitást mutató májak erősebb metabolizáló képességűek, mint az enzim aktivitás nélküliek. Erre számítani kell, mert a májátültetés során alkalmazott gyógyszerek metabolizálásban részt vesznek (például takrolimus, ciklosporin A, nifedipin és midazolam).

A magyar donorok 89,5% -a nem mutatott funkcionális CYP3A5 működést, amely a CYP3A5 * 3 / * 3 genotípust hordozná. Nem találtunk homozigóta vad típusú genotípust (CYP3A5*1/1), ellenben a heterozigóta genotípus 5,5% -ban volt jelen.

Összességében elmondható, hogy erős korreláció mutatkozott a májban a CYP3A4 génexpresszió és mind a három CYP3A aktivitás (nifedipin oxidáció és midazolám 1p- és 4-hidroxilezés) között (2. ábra, 3. táblázat).

2. ábra A különböző P450 enzimek májszövetből mért génexpressziója és az enzim aktivitás közti korreláció



3. táblázat A májszövet P450 enzim aktivitása és a mRNS expresszió (máj és fehérvérsejtből) közti összefüggés Spearman korrelációs index (r_s)

P450 aktivitás		P450 mRNS	
		Máj	Fehérvérsejt
CYP1A2			
Phenacetin O-dealkylation	r_s	0.8780	0.8896
	95% CI	0.8058–0.9245	0.7868–0.9443
	P	<0.0001	<0.0001
CYP2B6			
Mephenytoin N-demethylation	r_s	0.8900	–0.1824
	95% CI	0.8342–0.9278	–0.4178–0.07595
	P	<0.0001	0.1525
CYP2C9			
Tolbutamide 4-hydroxylation	r_s	0.9255	0.9179
	95% CI	0.8858–0.9518	0.8703–0.9485
	P	<0.0001	<0.0001
CYP2C19			
Mephenytoin 4'-hydroxylation	r_s	0.8808	0.8018
	95% CI	0.8160–0.9237	0.6792–0.8679
	P	<0.0001	<0.0001
CYP2D6			
Dextromethorphan O-demethylation	r_s	0.9130	0.07087
	95% CI	0.8532–0.9491	–0.1939–0.3260
	P	<0.0001	0.5905
CYP3A			
Nifedipine oxidation	r_s	0.8984	0.9475
	95% CI	0.8436–0.9346	0.9145–0.9680
	P	<0.0001	<0.0001
Midazolam 1'-hydroxylation	r_s	0.8112	0.7718
	95% CI	0.7165–0.8765	0.6484–0.8557
	P	<0.0001	<0.0001
Midazolam 4-hydroxylation	r_s	0.8001	0.8078
	95% CI	0.7005–0.8783	0.7005–0.8794
	P	<0.0001	<0.0001

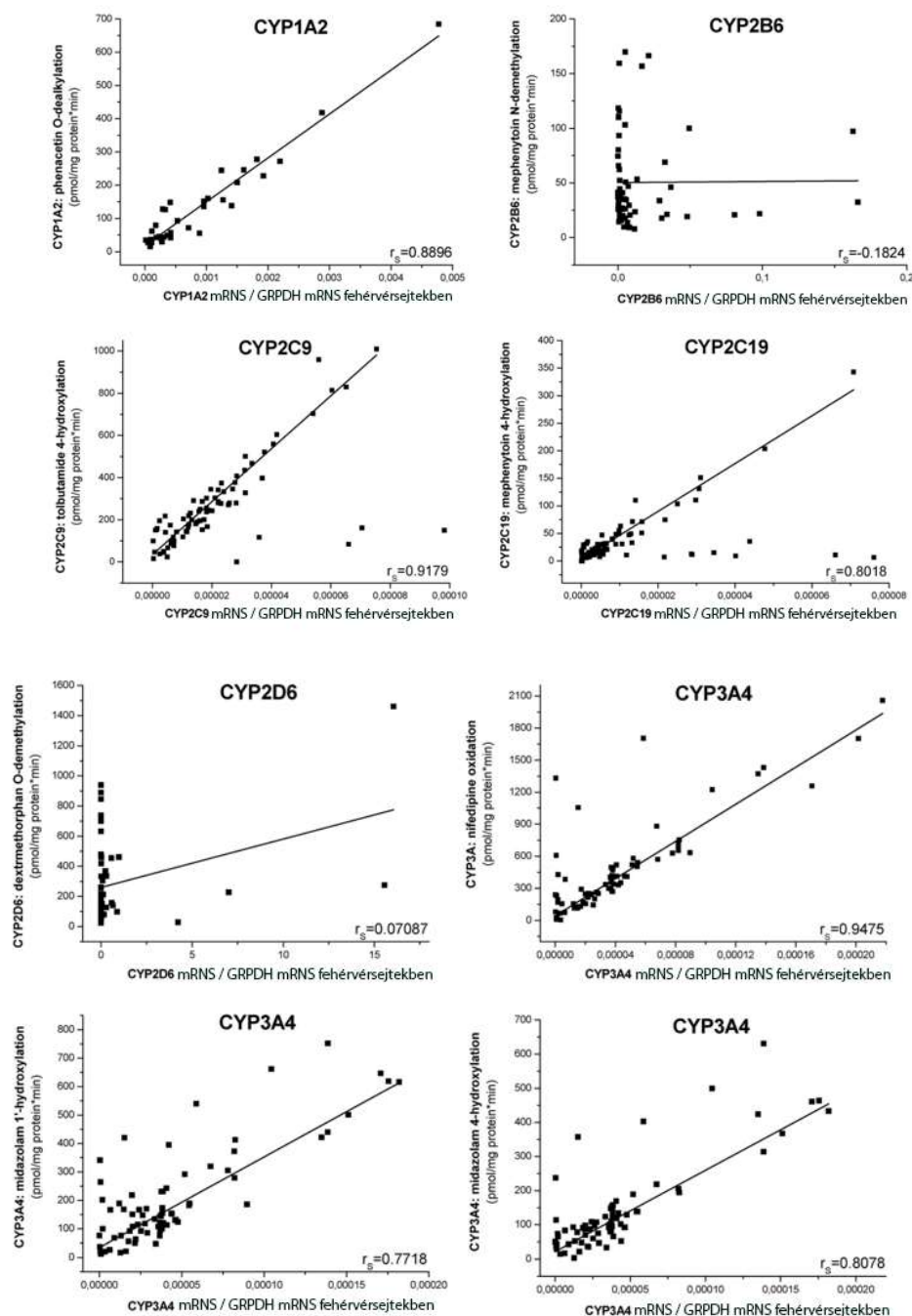
P450 expresszió a leukocitákban. Ismerve, hogy a máj P450 enzim aktivitásának mérése körülményes és humán klinikai alkalmazásának vannak rizikói, hozzáférhetőbb megoldást kerestünk, például a perifériás vérből történő meghatározást. Humán vörösvérsejtek rendelkeznek RNS-sel, de a génexpresszió szabályozási rendszere és a 120 napos élettartam alapján nem alkalmas egy módszer kidolgozására [189]. A leukociták olyan nukleált sejtek, amelyek aktív RNS-szintézist mutatnak; így a P450 státus meghatározására erre támaszkodtunk. A leukocitákat a cadaver májdonorok perifériás vérmintáiból izoláltuk, és a P450 gének expresszióját a leukocitákban ugyanazon donoroknál határoztuk meg, akiknek a máj P450 aktivitást és a P450 mRNS szinteket is mértük a donor májszövetből. Az összes P450 mRNS, amely a máj szöveteiben megjelent, kimutatható volt a leukocitákban is, ellentétben más szerzők eredményeivel [190,191]. Az oka valószínűleg módszertani nehézség lehetett, nem megfelelő mintavétel, gyűjtési és tárolási, illetve izolálási problémák.

Vizsgálatunkban a különböző P450-ek relatív expressziója a leukocitákból nagyságrendileg alacsonyabb volt mint a májszövetekben, de jelen volt (3. sz. táblázat). Kivételt a CYP2B6 mutatott (3. sz. táblázat). A P450 expressziójának magas interindividuais-egyéni változatai a májhoz hasonlóan leukocitákban is jelen voltak. A legnagyobb variációkat a CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4 mutatta (4. táblázat).

Korreláció a leukocita P450 gén expresszió és a májszövet P450 aktivitása között.

A korreláció meghatározásánál, ha a Spearman korrelációs együtthatója (r_s) magasabb volt, mint 0,7, a P450 expressziós szinteket a máj P450 aktivitásával szorosan összefüggőnek tekintettük (3. ábra, 4. sz. táblázat). Itt láthatóak, hogy az összes CYP 3A aktivitás és a leukocita gén expresszió szoros korrelációt mutatnak, de hasonlóan jó korreláció van a CYP1A2, CYP2C9 és a CYP2C19 enzimek esetén is ^[192].

3. ábra A P450 gén expressziója a fehérvérsejtekben és a májszövet enzim aktivitása közti korreláció. Ahol a Spearman korrelációs koefficiens (r_s) több volt mint 0.7, a P450 fehérvérsejt génexpressziót úgy tekintettük, hogy a májszöveti enzim aktivitást tükrözi.



Cutoff a PM, IM és EM meghatározásához:

A gyenge (PM) közepes (IM) és erős (EM) metabolizáló májak meghatározását tűztük ki célul 164 magyar cadaver májdonorban (2. sz. táblázat). Az első és a harmadik kvartilis határozta meg a határértékeket a különböző metabolizáló fenotípusok között. Mivel sikerült a májszöveti enzim aktivitás és a leukocitákban történt gén expresszió között a korrelációt igazolni, a cutoff értékeket a leukocita expresszió esetén is meghatároztuk (4. sz. táblázat).

4. táblázat Cutoff értékek a P450 mRNS szintre a gyenge (PM), intermediér (IM), és extenzív (EM) metabolizálók esetén

	Cutoff Érték	
	PM-IM	IM-EM
CYP1A2		
Máj	4.5×10^{-2}	1.5×10^{-1}
Fehérvérsejt	10^{-4}	2×10^{-3}
CYP2B6		
Máj	3.5×10^{-2}	1.5×10^{-1}
Fehérvérsejt		
CYP2C9		
Máj	1.5×10^{-1}	7×10^{-1}
Fehérvérsejt	5×10^{-6}	2.5×10^{-5}
CYP2C19		
Máj	8×10^{-2}	3.5×10^{-1}
Fehérvérsejt	10^{-6}	10^{-5}
CYP2D6		
Máj	1.5×10^{-1}	5×10^{-1}
Fehérvérsejt		
CYP3A4		
Máj	2.5×10^{-1}	1.5
Fehérvérsejt	10^{-6}	10^{-4}

6.7 Calcineurin inhibitorok adagolása a CYP eredmények alapján, eredmények

A donorok CYP3A státusza. A CYPtest mért májak recipienseinél, 131 májátültetést követően a legtöbb graft (n = 106) CYP3A5 nem expresszáló donorokból származik (CYP3A5 * 3 / * 3) funkcionális CYP3A5 enzim nélkül (1 táblázat).

1 számú táblázat Donor májak CYP3A státusza

CYP3A5 genotipus (rs776746)

*1/*1	1 (0.76%)
*1/*3	24 (18.32%)
*3/*3	106 (80.92%)

CYP3A4 expresszálók (CYP3A5 nem-expresszálók)

Magas expresszáló	15 (14.1%)
Normál expresszáló	49 (46.3%)
Alacsony expresszáló	42 (39.6%)

További huszonöt máj CYP3A5 * 1 / * 3 heterozigóta genotipus volt (n = 24) és egy esetben CYP3A5 * 1 / * 1 homozigóta vad genotípus CYP3A5 expresszálóként tekintettünk. Ez az arány a CYP3A5 * 3 allél hordozásában (90,1%) volt, hasonló a kaukázusi (fehér) populációkéhoz (88-97%)^[193,194].

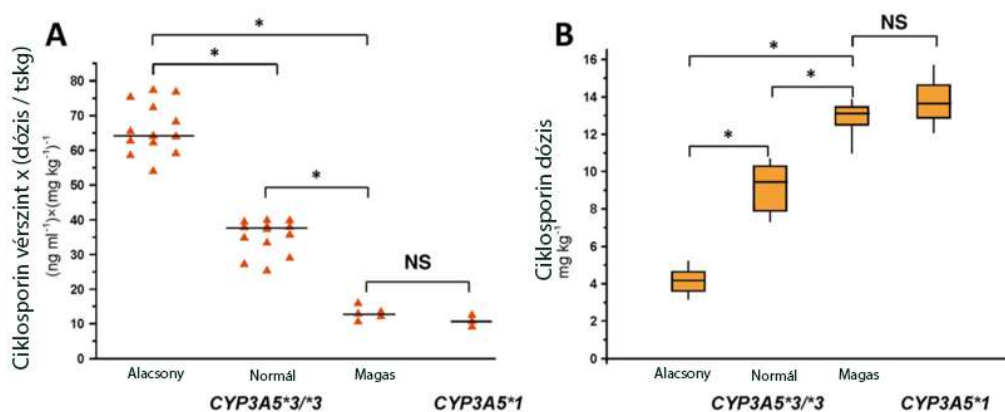
A CYP3A4 expresszió meghatározásánál a Temesvári és mtsai. adatait vettük figyelembe. A szelektív CYP3A4 aktivitások meghatározását már a perifériás vér leukocitáiból történtek a CYP3A4 mRNS expresszió alapján. A korrelációs értékeket és cut-off szinteket már előzőleg leírtuk cadver donor májak esetén (n = 164). Statisztikailag is elemeztük a három ismert kategóriát a máj CYP3A4 aktivitására (gyenge-PM, közepes-IM és erős-EM). A CYP3A státust a 2 sz táblázat foglalja össze, ahol a CYP3A5 nem expresszáló graftok adatai is láthatók a hozzá tartozó CYP3A4 expresszió aktivitás megoszlásával.

A donorok CYP3A státusza és a recipensek posztoperatív CNI kezelése: Mivel az alapimmunszuppresszióként alkalmazott calcineurin inhibitorok (CNI) igen szűk terápiás ablakban hatékonyak, a napi gyógyszer adagolás pontos beállítása rendkívül fontos.

A prospektív vizsgálatunknak is ez volt a célja, hogy a CYP3A státus ismeretében történjen a napi CNI gyógyszerelés. A CNI közül a takrolimusz nemzetközileg és itthon is preferáltabb, hatékonyabbnak tűnik MTX után. A vizsgált eseteink közül is a 131 májtranszplantált esetén mindössze 34 esetben adtunk ciklosporint, az összes többi esetben takrolimust alkalmaztunk^[195].

A statisztikai elemzés szignifikáns összefüggést talált a CYP3A-státusa és a stabil recipiens vér gyógyszer szintek beállása közt (1A ábra).

1. A és B ábra: Ciklosporin adagolás és gyógyszer szint a CYP3A státus alapján



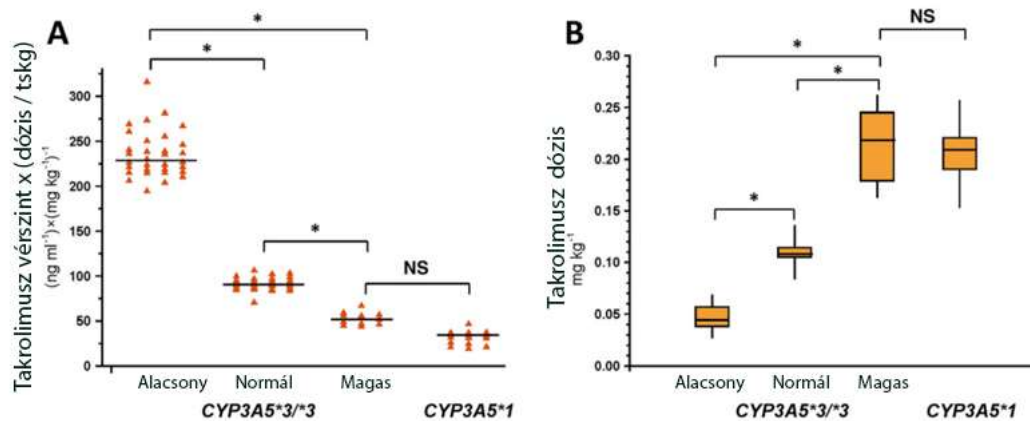
Látható, hogy az azonos gyógyszeradagok után a gyógyszer szint hogyan változott a CYP3A5 non expresszáló és expresszálók közt. Azok a májak, melyekben a CYP3A5 génmutáció miatt nem működik a CYP3A -ban csak a CYP3A4 aktív, így gyengébb az aktivitás és 3-4x magasabbak voltak a gyógyszer szintek. Egyébként ciklosporin esetén a cél reggeli (C0) gyógyszer szint 250ng/ml.

Ami az előzőleg felvázolt különböző CYP3A státusok aktivitása és a célszint eléréséhez szükséges gyógyszer adagokat illeti azt az 1B ábra mutatja. Látható, hogy a CYP3A5 aktivitás esetén magas dózisokat kell adni, míg a génmutációs (CYP3A5 inaktív) esetekben szignifikánsan kevesebb gyógyszert kell adni.

A takrolimusz esetén a reggeli terápiás gyógyszer szint (célszint) 7-15 ng/ml, korai posztoperatív szakban inkább 10-12 ng/ml között ajánlott. Ez a jelen vizsgálatban 97 transzplantáltat jelentett. A ciklosporinnal már leírt módon itt is hasonló szignifikáns eredményeket találtunk a CYP3A státustól függően. A 2A ábra a

gyógyszerkontrakcióval, a 2B ábra a célszint eléréséhez szükséges dózis mennyiségét mutatja a CYP3A státus viszonylatában.

2. A és B ábra: Takrolimusz adagolás és gyógyszerszint a CYP3A státus alapján



7. MEGBESZÉLÉS

7.1 Az oxidatív stressz, a mieloperoxidáz mérések eredményeinek elemzése

A májtranszplantáción átesett betegek prognózisát elsősorban a korai májgraft működés dönti el. Az igen magas rizikójú (Child B,C stádium) májbetegek 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 rizikó faktor 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. Az eredményeket a szövödmények, szepszis is rontja^[196,197,198]. 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 megállapíthattuk, 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 kontroll csoporthoz képest. Ennek részben az is oka lehet, hogy a cirrhotikus máj antioxidáns státusa nem elég erős a szabadgyök reakciók 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) normálisnál magasabb értéket. Tehát a posztoperatív időszakban végig szignifikánsan magasabb volt az MPO szintje. Ez részben a műteti 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 nekrózis 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^[199]. Kilökődés (rejekció) esetén nem találtunk szignifikáns változásokat.

Az exitált betegeknél is folyamatosan magas értékeket mértünk, tehát a magas MPO szint rossz prognózist is jelentett, amely már az intenzív osztályos posztoperatív kezelés során is látható a többszervi elégtelenség jelenlétével. A morbiditás és mortalitás nagymértékben függ a donormájak minőségétől is^[200,201,202].

A fent említett vizsgálati eredmények és az irodalmi adatok 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.

A szabadgyökök a mikrocirkulációt is károsítják és ez a folyamat szintén befolyásolja a késői graftműködést. Ezt a szöveti károsodást tovább rontja az akut endothel lézió és a T sejt aktiváció, amelyek megjelenésében főszerep jut a szabadgyököknek^[203]. A T sejtek aktivációját a CD 154 szignál indítja el és ennek gátlása hatásos lehet a reperfúziós károsodások megelőzésében^[204]. 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 reperfúziós károsodással kapcsolatban, az utóbbi években számos kutatás történt. Ezen vizsgálatok leginkább a reperfúzió után megjelenő gyulladásos mediátorokkal, mint leukotrinek, adhézions molekulák és oxidatív stressz foglalkoznak. A neutrophil granulocyták inváziójának az új májszövetbe és a belőlük felszabaduló MPO enzimnek szintén fontos szerepe van a fent említett kórfolyamatokban^[205]. Az ilyenkor felszabaduló szabadgyökök azzal jellemezhetőek, hogy egy vagy több szabad elektronnal rendelkeznek és ezáltal igen reaktívak és toxikusak. 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.

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 előnyös hatásai részben az NADPH-oxidáz gátló hatásával magyarázhatók, ugyanis az így felszaporodó, NO vazodilatatív, simaizom profileráció és thrombocytá aggregáció gátló hatású. Utóbbiak előnyös 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, amellyel csökkenthetőek egyéb szövődmények is, mint kilökődés, diabetes, infekciók is [206,207,208,209,210]. A hideg ischémiás idő főleg a jó szervezéssel csökkenthető, de a meleg ischémiá részben az anatómiai viszonyoktól, részben tőlünk függ. Ezért előnyös, 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 varni és csökken a meleg ischémiás idő. Előnyös, 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 varni. Olyan esetekben, amikor a saját artéria hepaticában a nyomás gyengébb a megengedettnél aorta conduitot kell varni 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 anasztomózisokat atraumatikus technikával és nagyítószemüveggel kell varni és lehetőleg felszívódó, csomós öltésekkel. Ezen szabályok betartásával a thrombosis megelőzhető gyerekeknél is. Az akut artériás thrombosis életveszélyes állapotot jelent és a beteg csak radikális lépésekkel, mint thrombectomia, sztent behelyezés, retranszplantáció menthető meg^[211,212]. Szerencsére ma már az akut graftkárosodások esetén, például artériás thrombózisban HU (High Urgency) listára helyezhető a beteg és Eurotransplant tagságunknak köszönhetően akár 24-48 órán belül

új májhoz juthat. A krónikus artériás elégtelenség (késői sztenózis, necrosis, thrombosis) krónikus grafitkárosodást okoz és epeúti szövődmények (nekrózis) is kialakulnak. Hosszútávon szintén csak a retranszplantáció segíthet. Előnyösebb 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 hőhatásokat is kerülni kell műtétnél, amelyet hideg és meleg fiziológiás só adekvát használatával oldhatunk meg. A graft reperfúzió előtti „átmosása” szintén lényeges. Ez történhet saját portalis vérrel, Carolina-rinse oldattal vagy 5% humán albuminnal egyaránt. Kerüljük a májvénák pangását, figyeljünk a technikai szövődményekre (szűk vénás anasztomózis!) és a véna cavaban uralkodó nyomásra.

A fent említett technikai lépésekkel és fortélyokkal 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 előnyös lehet a szelén és az antioxidáns vitaminok alkalmazása is. Kísérletes körülmények között jótékony hatásúnak írták le az interleukin-1 béta kostimulációt és előnyös hatású a kapszaicin is. Utóbbi a szenzoros idegrostokon keresztül fokozza a máj keringését és az endothel sejt prosztacyclin termelését^[213]. 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. Valójában ennyi idő alatt az új máj is már megfelelően szintetizál^[214]. 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 májgraftnak.

7.2 Az artériás vérellátás portális hypertensioban és 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 jóllehet ritka, de akár fatális vérzéshez is vezethet. Vizsgálatunk célja az volt, hogy az igen magas rizikócsoporthoz tartozó májtranszplantált betegeken megvizsgáljuk az LAA gyakoriságát és gyakorlati jelentőségét. A 150 magyar és 337 holland májtranszplantált beteg elfogadható számú vizsgálati anyag következtetések levonására^[10]. A magyar betegek körében valamivel alacsonyabb (8,6%) volt az LAA incidenciája szemben a holland populációban diagnosztizált értéknél (13%). Mindkét vizsgálat azt igazolta, hogy az LAA-k az artéria disztális harmadán gyakoribbak és általában sacculáris jellegű, multiplex, kis átmérőjű (<10 mm) aneurysmák.

Mindkét vizsgálat során talált incidencia hasonló volt az irodalomban leírt 10% körüli értékkel. 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 incidencia a májbetegekre jellemző, és ha ezt külön vizsgáltuk a portális hypertensioval járó csoportban, akkor 16% volt az LAA gyakorisága. Hasonló adatokat közölt az irodalomban Tilson, Ohta és Larsen is^[175]. Eredményeink közül kiemelhető az is, hogy az LAA a felnőtt májbeteg populációban négyszer gyakoribb volt, mint gyerekeknél. Az életkor egymagában nem magyarázta az incidencia változását, ugyanis a nagy különbség 16 éves kor után jelentkezett és utána minimálisan változott (1 táblázat). Fontos kiemelni azt a tényt is, hogy a portális hypertensio nélküli májbetegségekben nem találtunk LAA-t.

1. táblázat: Összefüggés a kor és a lép artériás aneurysmák között, holland betegek

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 portalis 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 átmérője a Laplace szabálynak megfelelően megnő, és tágulat jöhet létre. 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 vizcerális 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 portalis 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^[215]. A nemi különbségek szerepe szintén nem egyértelmű. Az irodalmi adatok szerint a LAA nőkben

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 remélni lehet, hogy a ruptura egy jól működő májgraft és a portalis hypertensio megszűnése után ritkán lép fel.

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 megkísérelhető a lépartéria proximális vagy középső harmadán kialakult szoliter aneurysmák resectiója vagy az artéria lekötése egyaránt. A multiplex aneurysmákat általában radiológiailag szorosabban követjük az átültetést követően.

A cirrrosisban kialakult igen fejlett, kanyargós lépartéria lekötése nem jelent különösebb veszélyt a posztoperatív időszakban. A lekötés nemcsak az aneurysma rupturáját előzheti meg, javítja az artéria hepatica keringését és az extrém portalis hypertensioban csökkentheti a „small for size” szindróma kialakulásának veszélyét. Sőt, a lekötött és átvágott lienalis artéria felhasználható az artériás anasztomózis kivitelezéséhez is.

Következtetésként megállapítható, hogy az LAA incidenciája 13% körül alakult a májtranszplantált populációban^[10]. 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 májgraft artériás keringése szempontjából sem mellékes. Több mint 23 év után és több mint 963 hazai májátültetés kapcsán LAA rupturát nem észleltünk, de a leírtaknak megfelelően igyekeztünk a megfelelő technikai módszerekkel megelőzni (embolizáció, a lienalis lekötés, anasztomózis a lienalis artériával), összesen

21 esetben (kb 2%). Ez nem egy nagy szám, de mivel kb 5% az artériás okok miatt bekövetkező graftvesztés, igen jelentős a graft és beteg túlélés tekintetében. Ezen módszerekkel egyébként javítható az artériás kearingés a májgraftban, csökkenthető az artériás keringést károsan befolyásoló porta gyorsult keringése és csökken a hypersplenismus^[216,217]. A hyperesplenismus csökkentésével a transzplantáció után továbbra is fennálló tünetek, „small for size”, graftok esetén, mint ascites és alacsony thrombocyta szám javulhat. Az artériás keringés javítása szekunder módon megelőzheti a transzplantációt követő egyik legnehezebben kezelhető szövődmény kialakulását, az ITBL-t azaz ischaemiás típusú biliáris léziót^[176, 218,219,220].

7.3 A máj anatómia korróziós vizsgálatának, variációinak elemzése

A korróziós preparátumok feldolgozása, elemzése alapján kiderült, hogy a normális, klasszikus anatómia valószínűsége kevesebb 50 % -nál (42%!), több mint fele a máj artériás vérellátásának variációt mutat^[177]. Ez nagyon lényeges faktor, mert tudni kell előre, pl májtranszplantáció kapcsán a donor és a recipiens artériás variációinak jelenlétét és ez által biztosítani az optimális artériás vérellátást, csökkenteni a rettegett artériás komplikációk számát. Ne felejtsük el, hogy a hazai, még eddig nem ismert variációk 18% -ban voltak jelen. Az artériás szövődmények egyébként korai vagy késői graft vesztést is jelenthetnek, incidenciájuk szerencsére alacsonyabb 10% -nál, de gyermekeknél és szegment graftoknál magasabb lehet^[177,221,222,223]. Az artériás komplikációk hosszabb távon súlyos epeuti szövődményeket is okoznak, amelyeknek egy része radiológiai stenteléssel átmenetileg rendezhető, de hosszú távon csak a retranszplantáció segít^[224,225]. Az anatómiai variációk vizsgálatával azt is igazoltuk többek között, hogy az S II-III split illetve élődonációnál a rezekció sík a parenchymán át a ligamentum falciformetól 1 cm jobbra kell legyen és akkor nagyobb az esélye, hogy csak 1db nagyobb epeutat találjunk, az S II-III közös szájadékát^[178]. Ezáltal transzplantáció során egyszerűbb a bilio-digestiv anasztomózis elkészítése, nem kényszerülünk több anasztomózisra, amely növelné a szövődmények arányát. A preparátumok didaktikai célt is szolgálnak, több alkalommal hazai és nemzetközi posztgraduális hepatobiliáris továbbképzés is történt. A közölt eredmények a májtranszplantáción túl a mindennapi májsebészetben is jelentőséggel bírnak.

A korróziós preparátumok vizsgálata során igazolódott, hogy interszegmentális vénás shuntok több mint 90 % -ban léteznek. Mindezek ellenére a klinikai tapasztalatok arra utalnak, hogy az 5 mm felletű közepes vena hepaticába ömlő S5-S8 vénákat adott esetben rekonstruálni kell és külön vénás interpozitummal direkt a vena cava inferiorba kell szájaztatni. Ennek eldöntéséhez az intraoperatív Doppler ultrahang vizsgálat sokat segít. A fentieknek igen komoly gyakorlati jelentősége is van, mert a vénás pangás akár partiális májgraft, akár májrezekció esetén májelégtelenséghez vezet, növelve a morbiditást, mortalitást.

7.4 Az autológ érgraft kísérlet eredményeinek elemzése

A fenti eredmények tükrében, ismeve az anatómiai variációk magas arányát fel kell készülni mindenre a műtét technikai háttér biztosítására, az erek, ér pótlás lehetőségeit megadva májátültetés során.

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 műtétnél alkalmazta az RF lemezt 1956-ban és 1968-ban^[93]. A szívsebészeti alkalmazás 1995-ben indult, amikor Anagnostopoulos kongenitális szívhibák (szeptum-deffektusok) és pericardium pótlására használta sikeresen az RF lemezt^[226]. Az RF graftokat minden esetben neoendothel réteg fedte 3 hónap után és növekedési hajlammal is rendelkeztek.

A májtranszplantáció során alkalmazott ér pótlás során az immunszuppresszió és a krónikus rejekció hatása nem mellékes, az érfal károsodása ismert^[81]. Kísérleti uton igazolták, hogy a különböző káros tényezők elsősorban a simaizom fenotípusát változtatják meg és ez lehet az alapja a neointima hyperpláziának^[91, 95].

Az általunk vizsgált RF graft friss, nem prezervált és autolog anyag. Alkalmazható akár kis átmérőjű artériák pótlására és elfogadható szövettani képet mutatott egy hónap után. A thrombogenitás tekintetében előnyös lehet az a tény, hogy a már eredetileg

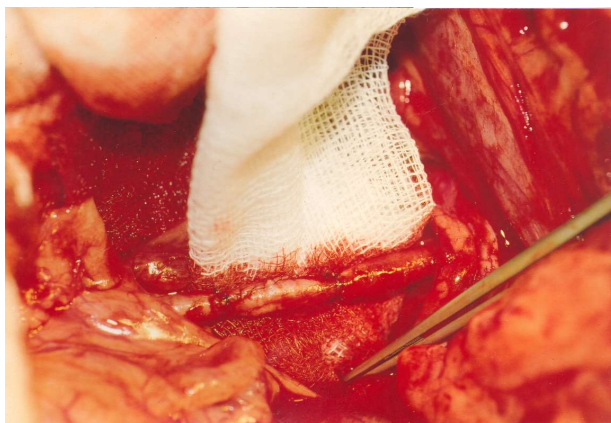
mesothelrel bevont graftokat gyorsan neoendothel fedí be (1. ábra). Lehet, hogy a graftok folyamatosan intakt lumeni felszínnel rendelkeznek?

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

Amellett, hogy 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.

1. ábra: A pulzáló RF graft



Az eredmények elemzése előtt ismételten 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, nekrózis és a késői thrombosis ismert szövődmény. Az autolog véna és a műerek alkalmazásával kapcsolatos nehézségeket már a bevezetőben leírtam. Élődonor műtéteknél sporadikusan alkalmaztak más donorból származó artéria mesenterica superiort, mamma internat és autolog artéria epigastrica inferiort is^[83].

Egy igen káros tényező marad minden donor-ér esetén, a kilökődési reakció. A rejekciók során az érfal struktúrája megváltozik, intima hyperplázia lép fel és ez hosszútávon fibrózist, sztenózist és a graftban krónikus károsodást idéz elő. A prezervált erek falában a hypoxia mellett a T és B sejt aktiváció az alloatherogenezist is elindítja. 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, sőt 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^[101].

Ezen eredmények a mesothel sejtek prosztacyclin termelésének köszönhetőek, amely egy fibrinolytikus hatást is jelent. Az endothel sejtek megjelenése a pro- és antikoaguláns egyensúlyt szabályozva további ideális állapotot biztosítanak az artériás keringés számára. A donor endothel sejtek más jellemzőkkel rendelkeznek (prezervációt követően) és az immunológiai folyamatok elindíthatják az atherogenezist, amelyet a vírusfertőzések (cytomegalovírus) is befolyásolnak^[75]. Ezek a kórfolyamatok a porta-, a véna-endothel és az epeúti epithel 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 ezt követő endothel-réteg biztosított és így

reménykedni lehet az alacsony thrombogenitásban még kis kaliberű erek esetén is. A mesothel sejtek közt 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.

A cyclosporinról leírták, hogy nem egyformán károsítja a sejteket és az interstitiumban növeli az extracelluláris matrix arányát, gyorsítva az atherosclerosist^[227]. 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.

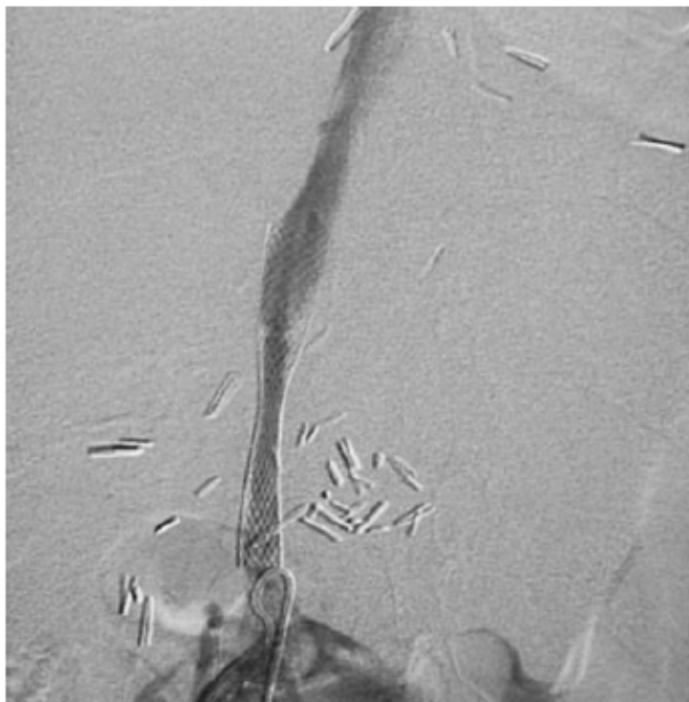
Az RF graft kialakítása nem komplikált, gyorsan elkészül és olcsó. A prezervációs károsodás és a kilökődés nem befolyásolja a graft szerkezetét.

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^[228]. Az RF graftok vénás oldalon is alkalmazhatóak, kísérleteinkben igazoltuk, hogy a jugularis véna és az iliaca communison foltként alkalmazhatóak és immunhisztokémiai vizsgálatokkal igazolva (anti-claudin-5 és anti-CD31) az endothel már 3 hónap múlva megjelent^[229]. Egyébként a vena portae és a cava pótlása, „jumping graft”, illetve folt alkalmazása szintén szükséges lehet májtranszplantáció vagy akár kiterjesztett nagyobb májrezekectióknál^[230]. Ezen a területen ma már az intervenció radiológiának is helye van, a tágitás, szükség esetén wall stent behelyezése is lehetséges lehet műtét után^[231]. Ilyenkor az optimális érpótlás háttér jó, ha rendelkezésre áll, legyen az friss saját vagy cadaver vagy akár cryo graft illetve műér. Az autolog anyagok alkalmazása bővíti a lehetőségek tárházát, olcsó, helyben van.

7.5 Az autológ érgraft klinikai alkalmazása

Egy 28 éves nőt májátültetésben részesítettünk Budd-Chiari-szindróma miatt. Az ABO kompatibilis donor májat transzplantáltunk, de a donor alacsonyabb volt és rövid lett a donor cava szegmens. Az óriás degenerált máj eltávolítása után (4,7 kg) több cm, kb 4cm cava hiányzott a donor cavából. Mivel ilyen átmérőjű vaszkuláris graft nem állt rendelkezésünkre, az általunk már kísérletesen vizsgált autológ rectus fascia sheath (ARFS) graftot készítettünk a recipiens hasfali pertoneumából. Egy 3,5 cm hosszú csőszerű interponátumot képeztünk a mesotheliumot befele fordítva. A graftot a donormáj alsó cava végére varrtuk felszívódó fonállal és ezt követően standard, szövődmenymentes átültetést végeztünk. Immunszuppresszióként takrolimuszt és prednizolont adtunk, és a beteget alacsony molekulásúlyú heparinnal antikoaguláltuk (5000 NE / nap, Fragmin, Pharmacia, Ravensburg, Németország). A posztoperatív szak szövődmenymentes volt. Ismételt Doppler ultrahanggal normális áramlási sebességeket mértünk a cavaban (35 cm / s). Három hónappal később az interpozitum szűkületét találtuk CT angióval, ezért biztonság kedvéért egy wallstentet helyeztünk be (Wallstent, Boston Scientific, Galway, Írország) (lára).

Több éve a beteg jól van, májgraft keringése megfelelő. Az érrendszeri rekonstrukciókhoz MTX során friss donor ereket, érbankból származó ereket kedvelünk, szükség esetén persze műeret is felhasználunk^[74,232]. Az eredmények ezen vaszkuláris transzplantátumokkal elfogadhatók^[74]. Cryopreserved graftokat is használnak, de a minőség és a méretek néha limitáltak.^[73] Gyűrűs politetrafluoretilén (PTFE) protézis is használható, ha nincs fertőzés jele^[233]. Egy másik sikeres alternatívája lehet a vena cava rekonstrukciónak egy vena saphena magna spirális graft alkalmazása. Cousar és Lam közölték a rectus fascia első használatát kísérleti sebészeten^[234-235]. Érkísérleteket végeztünk prospektív uton az RF-artériás interpozitumként való alkalmazásához már előző szériákban. Az az ötlet, hogy az RF-t MTX esetén alkalmazzuk a fenti tényezőkre alapoztuk^[16,17]. Összefoglalva, az RF vaszkuláris interpozitumként alkalmazható igen extrém esetekben, ha más megoldás nincs, valójában egy friss autolog graft^[236].



1.számú ábra: Az RF graft cava pótlásként MTX során+ stent, saját forrás

7.6 Gyógyszertoxicitás májtranszplantáció után, a hazai donor pool CYP enzim szűrésének elemzése

A májátültetés után a májgraft funkciójának folyamatos ellenőrzése elengedhetetlen elkerülhetetlen, mivel a graft diszfunkció bármikor bekövetkezhet transzplantáció után. A transzplantált máj alacsony szintetikus funkciói és a máj transzaminázok fokozódó vagy tartós emelkedése, az alkalikus foszfatáz vagy a bilirubin emelkedése jelzi az allograft diszfunkciót. Mivel a máj enzim emelkedés gyakran nem segít a diagnózis felfedezésében allograft diszfunkció esetén gyakran szövettani vizsgálatra van szükség [237]. A májátültetett allograft diszfunkció gyógyszerterápia következménye is lehet [238], mert gyakran alkalmazunk azatioprint, szulfametoxazoletrimetoprint és gombaellenes szereket (amfotericin B, flukonazol) amelyek hepatotoxicitást okoznak [239,240,241]. A makrolid antibiotikumokhoz cholestasis is társul. [242]. Továbbá, lipidcsökkentő szerek, amelyeket gyakran alkalmaznak a máj recipiensekben, krónikus májkárosodásokhoz vezethetnek [243]. A tünetek kialakulása a gyógyszer beadása után a gyógyszerrel összefüggő hepatotoxicitás jelenlétére utalhat, de általában nehéz vagy lehetetlen kizárni egyértelműen a gyógyszeres toxicitást, mint a májgraft diszfunkciójának igazi okát. A

gyógyszerrel összefüggő májkárosodást a transzamináz emelkedésével járó hyperbilirubinaemia és az alkalikus foszfatáz koncentrációk emelkedése jelzik. A májbiopszia nem ad specifikus a képet gyógyszer-toxicitás esetén ez korlátozza a szövettan megbízhatóságát^[237]. Azonban meg kell jegyezni, hogy a gyógyszerek által okozott májkárosodás, például az amoxicillin, esetenként fulmináns májelégtelenséghez vezethet és még felfüggesztés esetén is előfordul, hogy csak sürgős MTX segít^[244]. A posztoperatív gyógyszerterápia hatékonyságát nagymértékben befolyásolja a donormáj gyógyszer-metabolizáló kapacitása. Az emberekben nagy az egyéni gyógyszer-metabolizmus változékonyság, ami eltérő eredményeket hoz a gyógyszerek farmakológiai hatásai és toxicitása tekintetében. A változékonyság alapvetően a genetikai polimorfizmusok következménye és a gyógyszer-metabolizáló CYP3A enzimek, amelyek a teljes máj P450-enzim rendszerének csaknem 50% -át teszik ki, számos hatóanyag, gyógyszer katalizátora, metabolizálója. Ide sorolhatjuk az immunszuppresszív szereket is. Bár klinikailag nem releváns a genetikai polimorfizmus relevanciája a CYP3A4 génre vonatkozóan, több mint 30-szoros interindividualis variabilitást találtunk nifedipin-oxidáz aktivitásra a 109 cadaver donormáj esetén. A CYP3A4 bőven expresszálódik a májban és az interindividuális variációk indukciója vagy gátlása az egyidejűleg alkalmazott gyógyszeres terapiák vagy a környezeti hatások miatt jelentkeznek. Ezzel szemben a CYP3A5 expressziója nagymértékben polimorf. A hibás CYP3A5 allélok gyakorisága a funkcionális CYP3A5 hiánya a májban 90-93% -os a kaukázusi lakosságban^[245]. Mivel a CYP3A4 és a CYP3A5 nagyrészt átfedő szubsztrátok, funkcionálisan együtt dolgoznak. A CYP3A5 allél hordozók nagyobb aktivitást mutatnak és így több gyógyszer adására van szükség a célszintek eléréséig. Ennek és a szűk terápiás tartománynak köszönhetően, az immunszuppresszív hatóanyag-koncentráció folyamatos monitorozása elengedhetetlen. Sok mindent megtudtunk a genetikai polimorfizmusról a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP2D6 esetén, amelyek jelentős hatást gyakorolnak a gyógyszerek metabolizálásában. A PM enzimrendszerek esetén a gyógyszer-toxicitás veszélye fennáll és súlyos szövődményekhez vezethet. Ez azt is jelenti, hogy figyelembe kell venni minden gyógyszert az átültetés után. A donorok szűrése, a PM donormájak azonosítása a fenotípusok ismerete javíthatja a túlélési esélyeket. Tanulmányunkban, kiderült, hogy

109 magyar (kaukázusi) donor jelentős interindividualis variációkat mutat a P450 enzimek tekintetében [246,247,248]. A P450 tevékenységek egyenként változtak, akár két nagyságrenddel is. A CYP1A2 esetében, a CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP2D6 esetében az aktivitás a gyengétől a V_{max} ig változtak. Ezek az eredmények lehetnek részben genetikai polimorfizmussal magyarázható, főként CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 esetén. PM fenotípusok CYP2C9, a CYP2C19 és a CYP2D6 esetén 1-2% - illetve 2-6% -ban találtunk az európai átlag 5-10% -a mellett^[249]. Vizsgálatunk alapján a donor pool szűrése PM fenotípusokra hasonló volt az átlag kaukázusi populációhoz. A PM aránya a CYP2C9, CYP2C19 és a CYP2D6 esetén a 109 magyar cadaver donorban (0,92%, 5,5% és 8,3%). Az ultrarapid metabolizálok (EM) gyakorisága a rendkívül nagy mikroszomális dextrometorfánnal - O-demetilációs aktivitással 5,5% volt a magyar donorokban. Ez azonos a Lundqvist által közölt változattal ^[250], aki kimutatta, hogy a szélsőséges növekedés a CYP2D6 aktivitásban az aktív CYP2D6 génből származik.

Tizenhat, partiális májgrafttal transzplantált betegnél végeztünk tervezetten CYP enzim fenotípus meghatározást. Két gyermek esetében a HH-069 és HH-074, 11-14 nap múlva vettük észre az instabil májműködést átültetés után. A donorok fenotipizálása után 14 esetben nem találtunk PM fenotípust. A HH-069 és HH-074 donorméja esetén kimutattuk, hogy a donorok a CYP2C9 és a CYP2C19 szubsztrátokra PM aktivitást mutattak. Ez feltételezhetően gyógyszer indukálta májgraft toxicitást eredményezett, a gyógyszeres kezelés racionalizálása után a májfunkció egy hét alatt normalizálódott. A CYP2C9 a fő enzim a szulfametoxazol vagy a flukonazol által okozott gyógyszerkölsönhatásokért ^[251,252,253]. A CYP2C9 egy kisebb enzim az omeprazol anyagcserében vesz részt ^[254]. Mindegyik gyógyszernél leírták az akut DILI (drug induced liver injury) klinikai megjelenését ^[241, 255, 256]. Például a famotidin nem gátolja a P450 tevékenységét ^[257]. Ellenben a fluconazol a CYP2C mellett a CYP3A -t is érinti ^[252,253]. A CYP3A aktivitás gátlása fluconazollal az immunszuppresszív gyógyszerszintek emelkedéséhez vezethet. A HH-069 és a HH-074 graftok átültetése után, a ciklosporin A koncentrációja megduplázódott 2 nappal a flukonazol beadása után. Tehát fluconazol alkalmazás esetén gondoskodni kell a ciklosporin A napi dózisának csökkentéséről. Rejekció kezelésére adott szteroid SHOT terápia szintén

befolyásolja a ciklosporin A-koncentrációkat. Mivel prednizolon erős CYP3A induktor, alkalmazása esetén emelni kell a ciklosporin A dózisokat ^[258].

A P450 fenotipizálása májgraftok esetén a gyógyszer-metabolizáló képességet mutatja. Ehhez májszövetre van szükség (legalább 0,5 g -ra 8 kb P450 meghatározásához), ami egyébként egy kis ékrezekciónak megfelelő mennyiség és nincs szövődmény veszélye. A full size – teljes méretű májgraftok esetén is alkalmazható a módszer megfelelő genotipizálás és fenotipizálás után transzkripciós eszközökkel. MTX esetén a PM fenotípusú donormájak szűrése fontos lehet a beteg és a graft túlélése szempontjából^[181].

7.7 A májszövet CYP enzim aktivitása és a fehérvérsejtek génexpressziója közti korrelációs vizsgálat elemzése

A modern gyógyszeres kezelés ma már személyre szabott, tervezett kezelést jelent. A szervátültetésben és főleg májátültetés esetén ennek igen magas jelentősége van a klinikai munkában a graft és beteg túlélésben. Bár a pontos gyógyszermetabolizáló képességet nem tudjuk előre meghatározni, tervünk a leukocitákból történő „non invazív” módszer segíthet az eredmények javításában.

Az biztos, hogy a gyógyszerek nagy része közel 90% részben a máj P450 enzimei révén, részben különböző CYP családokat is érintő biotranszformációk révén metabolizálódnak ^[259,260,261,262]. Mivel a májszövetből történő mintavétel és enzimaktivitás meghatározás invazív módszer és vannak szövődményei, a perifériás vérmintából történő meghatározás sokkal előnyösebb.

Az általunk tervezett vizsgálat prospektív lépései és mérései támasztották alá ennek a lehetőségét. Az általunk leírt korrelációs eredmények igen jónak bizonyultak szemben a már mások is által leírt eredményekhez képest^[188,263,264]. Meghatároztuk a hat legfontosabb gyógyszer-metabolizáló P450 enzim (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4) esetén a korrelációt és klinikai alkalmazásra is optimális. Mivel a CYP3A működését a CYP3A5 enzim is befolyásolja (polimorfizmus miatt a CYP3A5*1 (fehér populáció 5-10 %) hordozó eseteket kivettük a korrelációs analízisből és ez magyarázhatja a jó eredményeket^[265]. A CYP3A enzim aktivitás és a gén expresszióval kapcsolatos kutatások már voltak

előzőleg is, de elsősorban májszövetből^[188,190]. A CYP3A4 expresszió és gyógyszerszintek (takrolimusz) közti összefüggést is leírták^[266]. Finnström perifériás vérből is végzett vizsgálatokat, de teljes vért használt, nem izolált leukocitákat.

Az általunk leírt korrelációt a májszöveti enzim aktivitás és a leukocitákból történő génexpresszió között még nem közölték.

A mindennapi klinikai gyakorlatban meghatározható a P450 enzim rendszer genetikai háttere, a különböző genetikai mutációk és ez által a tervezett gyógyszeres kezelés egyénre szabottan is meghatározható. A genotípus meghatározások a permanens státust adják, de az aktuális enzim aktivitás fenotípus meghatározással igazolható, valójában ugyanis a genetikailag determinált állapotot számtalan tényező befolyásolja. Májátültetés előtt a donormáj (cadaver donáció estén!) számtalan kedvezőtlen hatás éri a donor- gondozás, intenzív therápia kapcsán: keringés támogatás, hypotensio, elektrolit zavarok, az agyhalál állapota, antibiotikumok stb. Ezek mind befolyolhatják a CYP enzimek működését, ennek eredményét előzőleg már leírtuk. Azonban, amit ki kell hangsúlyoznia az, hogy minket a májátültetés kapcsán igazán az érdekel, hogy milyen az aktuális „real time” CYP enzim státusz, a genetikai háttér másodlagos. A transzplantáció utáni korai posztoperatív gyógyszeres kezelés beállítása nagymértékben befolyásolja a graft és a veseműködést, tehát a gyors fenotipizálás perifériás leukocitákból sok előnnyel járhat ilyen tekintetben. Az eredmény közel 24 órával a donáció után megvan és a posztoperatív első napon már az immunsszuppressziót is ennek tudatában állíthatjuk be^[147].

7.8 Calcineurin inhibitorok adagolása a CYP eredmények alapján, elemzés

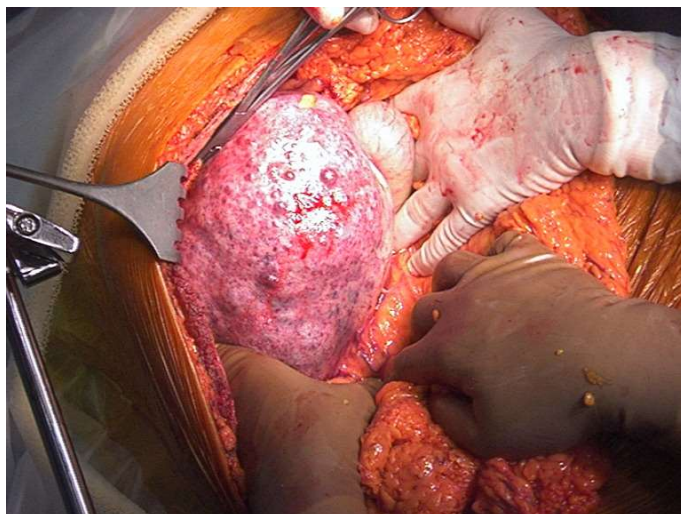
A takrolimusz és a ciklosporin vérszintje egyértelműen függ a donormáj gyógyszer-metabolizáló képességétől. A magas gyógyszerszintek és a kóros metabolitok káros hatásúak, főleg a korai posztoperatív időszakban, amikor az új májgraft a megterhelő intra és perioperatív időszakban elindul. Ilyenkor nagyon fontos azt is kiemelni, hogy egy esetleges vesetoxicitás is rontja a prognózist az egyébként cirrhotikus betegekben ismert hepatorenalis effektus miatt^[267]. Figyelembe véve, hogy a CYP3A enzim család aktivitása biztosítja az optimális ciklosporin és a takrolimusz szintek beállítását, ezt

több szerző is leírta. A CYP3A5 és a CYP3A4 génmutációi befolyásolják a metabolizációs képességet, PM, IM és EM aktivitást mutatva.^[268] A CYP3A4 * 22 mutáció aktivitás csökkenést ad, a CYP3A4 expressziójának csökkenésével ^[269]. Hipotézisünk szerint a A CYP3A5-as CYP3A4 státus együttes prospektív szűrése a májdonorokban igen jelentős klinikai hatásokkal bír, mert előre meghatározhatóak az erősebb és gyengébb CYP3A működéssel jellemezhető májgraftok. Így, a gyógyszerdózis meghatározása és a célszint elérése jobban optimalizálható, gyorsabban elérhető a terápiás szint. A CYP3A5 aktivitással is rendelkező EM graftok esetén az ajánlott gyógyszer dózisoknál többet, akár 2x dózist is adhatunk míg a PM graftoknál, ahol akár a CYP3A5 hiánya és /vagy akár a CYP3A4 PM fenotípusa igazolódik, kevesebb gyógyszert kell beállítani. Természetesen a farmakokinetikát a bélműködés is befolyásolja, azért a legfontosabb elem a CYP enzimek működése marad. A különböző genetikai variációk hatása a CYP enzimek működésére és a CNI (főleg ciklosporin és takrolimusz) metabolizmusra már ismert ^[268]. Az általunk végzett prospektív vizsgálatok, amelyek már a perifériás leukociták mRNS expressziójának mérésére alapoztak bebizonyították, hogy a módszer alkalmas a CYP enzim státus felmérésére és mindezek mellett már a transzplantáció utáni első 24 órában információt ad. Azt is lényeges kiemelni, hogy valójában az akutális CYP enzim fenotípus státus érdekes, amit több tényező befolyásol a donáció és az agyhalál során. A genotípus meghatározás ilyenkor nem lényeges, ráér később, ha szükséges.

Tehát a perifériás vérből történt CYP enzim fenotipizálás nagyban elsősegíti a májtranszplantáció utáni optimális immunsuppresszió beállítását, a célszint minnél korábbi beállítását és ez által az eredmények javítását. Azáltal, hogy ismerjük az EM graftokat előre, az optimális gyógyszer beállítással kevesebb lehet a rejekció, csökkenthetjük a szteroid shot kezelések számát és ez által csökkenhet egy esetleges HCV rekkurenciát. A PM graftok azonosításával pedig tehermentesíthetjük az új májat és a saját vesét (elkerülhető a dialízis!) a gyógyszer-toxicitástól és különböző mellékhatásoktól (fertőzések, idegrendszeri zavarok)^[195].

7.9 A májátültetés hazai eredményei 23 év után. A májgraft túlélés változása

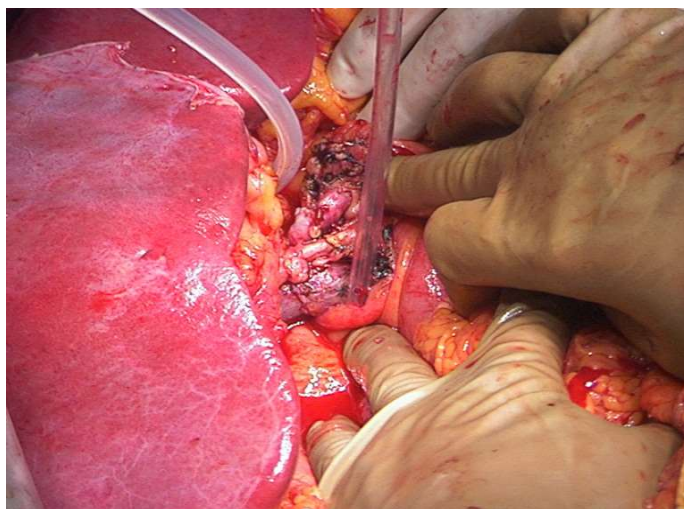
A májátültetés eredményei itthon az utolsó 10 évben felnőtteknél és gyermekeknél is jelentősen javultak, ennek oka elsősorban az új technikai lehetőségeknek, protokolloknak és a tanuló éveknek köszönhető^[121,200,270,271,272,273,274]. Az indikációk köre igen széles lett, a klasszikus indikációk, mint parenhymás^[275,276] és cholestaticus májcirrrosis^[277,278,279,280] mellett a NASH (non alcoholic steatohepatitis) és a HCC indikációs köre is bővült^[281,282], sőt egyéb tumorok, mint a hepatoblastoma, epithelid hemangioendotelioma (HEHE), carcinoid metasztázis is jó eredménnyel transzplantálható^[283,284,285,286,287,288]. Egyéb, nagyobb fiataalkori tumorok esetén marad a radikális rezekció a megoldás és általában metasztázisokban és hepatobiliáris carcinomában nem transzplantálunk, továbbá a donorokból potenciálisan jelzett malignitás gyanúját is szorosan követni kell^[289,290]. A májvárólistán eltöltött várakozási idő hossza (medián 222 nap) a nem ritka méretbeli és életkorbeli miss match számlájára is írható, ezért igen gyakran rákényszerülünk akár a marginális szervek elfogadására is, főleg, ha a beteg általános állapota rohamosan romlik vagy tumoros betegről van szó^[291,292,293]. A kérdés gyermekek esetén még nehezebb^[294,295].



A cirrhoticus máj, abszolút transzplantációs indikáció (saját forrás)

A másik fontos kérdés a HCV és HBV cirrhotikus betegek transzplantációja, akiknél az esetlegesen már meglévő HCC (Milánó kritérium alapján max 5 cm) a vírusszám és a

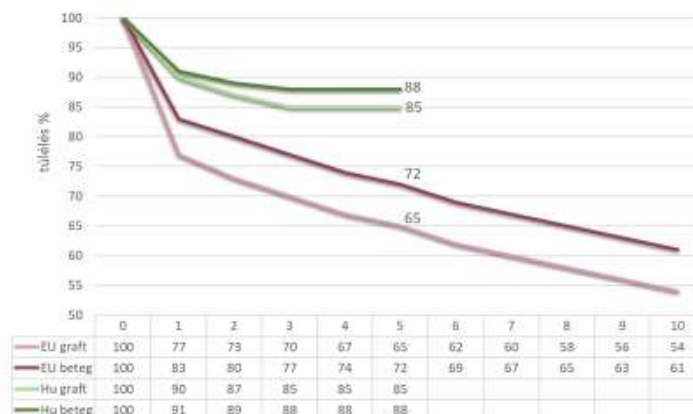
beteg állapota is befolyásolja az eredményeket^[296,297,298,299,300]. A rekurrencia kérdése is lényeges tényező, de ma már egyszerűbb a helyzet a hatékony modern antivirális kezelés segítségével^[301,302,303]. Természetesen az eredményeket a donormáj minősége is befolyásolja, tehát egyrésről az idő sürget, de a májak minősége ritkán optimális. Tehát csökkenteni kell mindazon tényezők számát, amelyek befolyásolják az átültetett májgraft és a beteg túlélést. Kísérletes és klinikai vizsgálataink során is ezt próbáltuk megvilágítani, elemezni, megoldásokat keresni.



A transzplantált máj reperfüzió után (saját forrás)

A hazai májátültetés már túl van a tanuló éveken, több mint 963 transzplantációval és évi kb 75-80 átültetéssel Európa élvonalába kerültünk. Saját regiszterünk, az ELTR-HGBUDA és az Eurotransplant 2017 adatai (www.eurotransplant.org) alapján Kaplan-Meier túlélés 85% feletti és annak ellenére, hogy a donor szám mérsékelt emelkedése mellett nőtt a marginális szervek aránya is^[304,305].

Eurotransplant adatok - túlélés 2017.június



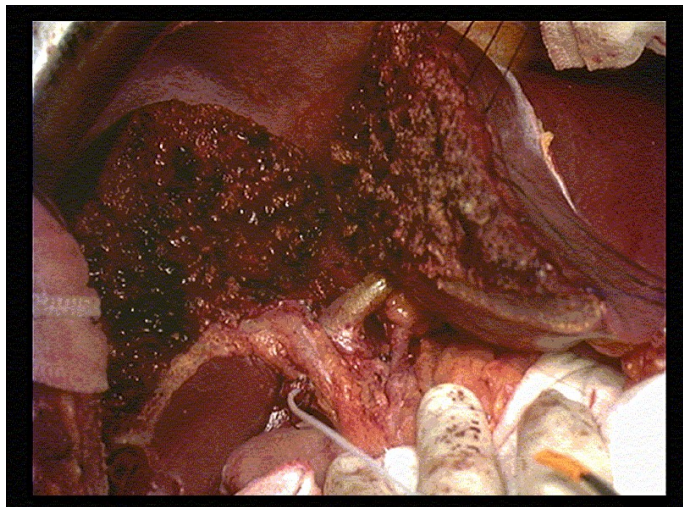
A hazai Kaplan-Meier hosszútávú túlélés az Eurotransplant adatbázisa alapján

Magyarország 2013 óta az Eurotransplant teljes jogú tagja és szervátültetés terén az élen járunk, májátültetés tekintetében az elsők között vagyunk. Az Eurotransplant háttér biztosítja a HU (high-urgency) májakat az akut esetekre, sürgős retranszplantációra [6] gyermekek hepatoblastomája esetén, Wilson kór akut manifesztációjában és akár autimmuin hepatitisben.[306]. Ennek ellenére a hosszú várólisták és a szervhiány problémáinak megoldására, például gyermekek esetén is csak a partialis májgraftok átültetése jelenthet megoldást[5].

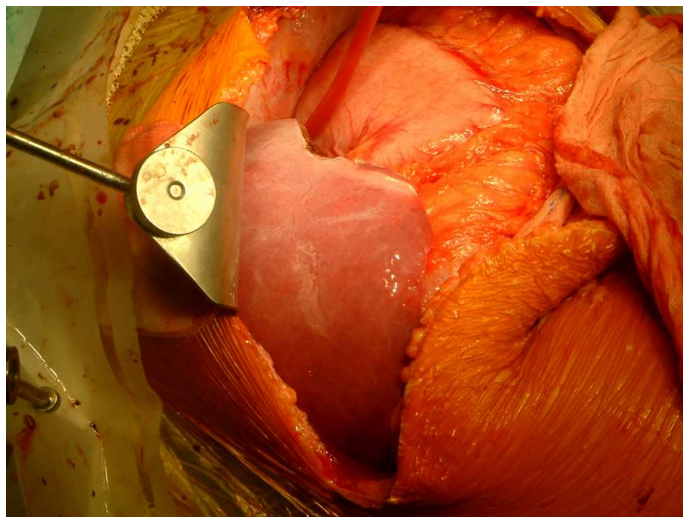


A cadaver máj splittelése (saját forrás)

Az első hazai sikeres élődonoros gyermek és felnőtt májültetésen is túl vagyunk és ennek továbbfejlesztése tervezett^[223,307].



Élődonáció a májgraft (II-III szegment) eltávolítása előtt (saját forrás)



A beültetett partiális májgraft (saját forrás)

Összességében elmondható, hogy a májátültetés esetén mindig, de gyermekek esetén még inkább óriási jelentősége van az optimális korai májgraft funkció biztosításának és ebben az anatómiai variációk időben történő felismerésének, a speciális keringési viszonyok tisztázásának, a máj optimális keringési viszonyainak biztosításának. A modern immunszuppressziós kezelés beállítására kidolgozott CYP enzim szűrés módszerének kidolgozásával és klinikai alkalmazásával tehermentesíthetjük a májgraftot, javíthatjuk a graft és beteg túlélést.

8. TÉZISEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

1. Huszonhárom év távlatában, 963 beteg adatait feldolgozva elmondhatjuk, hogy a transzplantált májgraft működését számtalan tényező befolyásolja, de a jól ismert reperfüziós károsodás mellett a máj optimális artériás vérellátása igen meghatározó tényező a graft és beteg túlélésben. Az érszövődmények közül az artériás trombózis és a stenózis volt a leggyakoribb (7%). Az irodalmi adatokhoz képest relatív alacsony artériás szövődmény köszönhető az általunk alkalmazott atraumatikus technikáknak, a műtőasztalon elvégzett Doppler ultrahang vizsgálatnak. Artériás szövődmény esetén az azonnali beavatkozás javítja a túlélést.
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. Az oxidatív stressz csökkentése érdekében a reperfüziós ártalmak csökkentése mellett a jó artériás vérellátás biztosítására kell törekedni minden májgraft esetén.
3. A májtranszplantációra váró cirrhotikus betegek sajátos keringési viszonyokkal rendelkeznek. Portális hipertenzióban, a hyperkinetikus lépkeringés miatt fejlett lépartéria alakul ki 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, az anasztomózis elkészítésére a lépartéria preferált lehet. Továbbá az is lényeges, hogy cirrhosisban gyakori a lépartéria aneurysma (8-13%) kialakulása is, amelynek rupturája fatális szövődmény lehet. 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 hepaticaval. A két átmérő aránya 1,34 volt a szoliter és 1,25 volt a multiplex aneurysmák esetén. A nem cirrhotikus májbetegeknél nem találtunk LAA-t. Az eddigi 963 hazai májátültetésen átesett betegen továbbra sem talákoztunk LAA rupturával, de ebben a megfelelő megelőző technikai megoldásoknak is szerepe van, mint a lienalis artéria szűkítése, lekötés, anasztomózishoz történő felhasználása, a lépartéria partiális embolizációja 2,3% -ban. Tehát a portális hipertenzióban ismert speciális artériás keringési viszonyok ismeretével javítható az artéria hepatica nyomása, csökkenthető a hyperkinetikus

lépkeringés, csökken a hyperspelnizmus és összeségében csökken az artériás szövődmények száma, megelőzhető egy ismert LAA rupturája.

4. A máj sebészeti anatómiájának prospektív vizsgálatából sikerült klinikailag jelentős eredményeket is közölni, amelyek nem csak a májátültetés, hanem a hepatobiliáris sebészet szempontjából is jelentősek. Az eredmények alapján a normál artériás anatómia mindössze 42% -ban volt jelen. Nem találtunk a magyar populációban Michels VI és X variációt és 18 % -ban olyan variációk születtek, melyek nem szerepeltek az ismert Michels klasszifikációban. Az epeutak anatómiai variációinak vizsgálatából kiemelném azt a megállapítást, hogy split, vagy élődonor műtét esetén az optimális rezekciós vonal 1 cm -re a lig. falciformétól jobbra kell, hogy haladjon és így nagyobb az esélye, hogy egy közös S2,3 közös epeut szájadékot kapjunk. Ez egyszerűsíti a biliodigestív anasztomózis sikerét, mert csak egy anasztomózist kell varrni. A megállapításnak a hepatobiliáris sebészetben is nagy jelentősége van extended májrezekciók esetén.

5. Az artéria hepatica thrombosis egyik fő oka a májgraft 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 (gyermekek) vagy elérhetősége nem mindig ideális.

Kísérletes vizsgálatainkat a májtranszplantáció artériás szövődményeire alapozva végeztük el. Az érgraft (RF) kísérletsorozat során igazoltuk, hogy a peritoneummal fedett, rectus fasciából készült tubuláris érgraft alkalmas artériás érpótlásra. Az alacsony thrombogenitás azzal magyarázható, hogy már eredetileg egy mesothel réteg borítja a lument és ezt egy hónap után az endothel réteg cseréli fel. Kísérleteinket a vénás oldalra is elvégeztük és szintén jó eredménnyel alkalmaztuk.

Sőt, az RF graftot az irodalomban először, már májtranszplantáció során is sikeresen alkalmaztuk, továbbá parciális májgraftok esetén bővítheti az érpótlás lehetőségeit.

6. A magyar májtranszplantált populációban a májgraft gyógyszer toxicitás okozta károsodását közel 20% -ban sikerült szövettanilag is igazolni, de a gyógyszerek májgraft károsító hatását jó lenne elkerülni, ezért kezdtünk prospektív kliniko-farmakológiai vizsgálatokba.

A hazai 110 cadaver-donor máj CYP enzim aktivitás szűrésének eredményeként a „gyengén metabolizáló fenotípusok” aránya 1,3%, 10,5% ill. 7,8% volt a CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 enzimek esetén. Az arány a magyar lakosság átlagát tükrözi.

7. A májszövet CYP enzim aktivitása és a fehérvérsejtek mRNS expresszió közti korreláció igazolása után sikerült kidolgozni a perifériás vérből történő szűrés módszertanát is. Ez az igazolt korreláció tette lehetővé a májdonorok perifériás vérből történő CYP szűrését és ezáltal a prospektív klinikai alkalmazását, az egyénre szabott posztoperatív gyógyszeres kezelés beállítását.

8. A hazai májtranszplantált populációban prospektív tervezett CYP enzimszűrés (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6) vizsgálatát 105 esetben alkalmaztuk. Fontos megállapítást jelent, hogy az átültetett májak metabolizáló képessége igen magas arányban közel 40% -ban volt érintett, közel 4-szerese a lakosságénak. A leginkább érintett enzim a CYP 3A4 volt, a „gyengén” metabolizálók 80% -ban. Gyakrabban (67%) fordult elő a gyenge metabolizáló képesség férfiaknál. Nem volt összefüggés a donor keringési támogatásával. A klinikai gyakorlatban is alkalmaztuk a CYP teszt eredményeit és az immunszuppressziót is ezek alapján állítottuk be, csökkentve a szövődeményeket. Mivel a vérszint gyorsan optimálisan beállítható, kevesebb a rejekció, kevesebb a rejekció elleni magas dózisu szteroid shot kezelés, ritkábban fordul elő HCV rekkurencia a HCV transzplantáltaknál. Mivel a toxikus szintek megelőzhetőek, illetve alacsony a toxikus metabolitok szintje is, kevesebb a renális károsodás, a posztoperatív dialízisek száma is. Egyébként mivel több CYP enzimet szűrünk az egyéb gyógyszerek racionalizálására is van lehetőség, ha szükséges, legyenek azok antibiotikumok, gombaellenes szerek, antivirális gyógyszerek, ulcus profilaxis stb.

Tehát a donáció, a prezerváció és a reperfüziós ártalmak igen komoly mértékben befolyásolják a májgraftok szintézisét és gyógyszer-metabolizáló képességét egyaránt. Az biztos, hogy a frissen transzplantált májgraft túlélést befolyásoló tényezők közül a gyógyszer toxicitás megelőzésének nagy jelentősége van. Fontos kiemelni, hogy mivel több CYP enzim rendszert is érint a donáció kapcsán történt fenotípus változás, kiemelve a CYP 3A4-t, ahol az immunszuppresszív szerek metabolizálódnak, igen fontos a testre szabott, egyéni gyógyszeres kezelés beállítása. A CYP teszt alkalmazásával már a májátültetést követő első 24 órában tudjuk előre, hogy „gyenge „

vagy „extenzív” fenotípusú májgraftról van szó, így javíthatjuk a graft és beteg túlélést. A módszert más betegcsoportokban, sportolóknál, terhességben vagy akár egészséges populációban szűrővizsgálatként is alkalmazhatjuk.

9. A hazai májátültetés már túl van a tanuló éveken, több mint 963 transzplantációval és évi kb 75-80 átültetéssel Európa élvonalába kerültünk. A Kaplan-Meier túlélés 85% feletti.

Összeségében elmondható, hogy a májátültetés esetén mindig, de gyermekek esetén még inkább óriási jelentősége van az optimális korai májgraft funkció biztosításának és ebben az anatómiai variációk időben történő felismerésének, a speciális keringési viszonyok tisztázásának, a máj optimális keringési viszonyai biztosításának. A modern immunszuppressziós kezelés beállítására kidolgozott CYP enzim szűrés módszerének kidolgozásával és klinikai alkalmazásával tehermentesíthetjük a májgraftot, javíthatjuk a graft és beteg túlélést.

9. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. A transzplantált májgraft túlélésben a jól ismert reperfúziós károsodás, az oxidatív stressz mellett a máj optimális artériás vérellátása meghatározó tényező.

Portális hypertenzióban ismert speciális artériás keringési viszonyok ismeretével javítható az artéria hepatica nyomása, csökkenthető a hyperkinetikus lépkeringés, csökken a hyperspelnizmus és összességében csökken az artériás szövődmények száma, megelőzhető egy ismert LAA rupturája, amelynek gyakorisága cirrhotikus betegeken 10% feletti is lehet.

2. Az optimális artériás keringéshez az anatómiai viszonyok pontos ismerete elengedhetetlen, eredményeink alapján a normál artériás anatómia mindössze 42% -ban volt jelen, az epeutak tekintetében szükség esetén az optimális rezekciós vonal 1 cm re a lig. falciformétól jobbra kell, hogy haladjon és így nagyobb az esélye, hogy egy közös S2,3 közös epeut szájadékot kapjunk és így csak egy biliodigestív anasztomózt kell varrni. Az érgraft (RF) kísérletsorozat során igazoltuk, hogy a peritoneummal fedett, rectus fasciából készült tubuláris érgraft alkalmas artériás ér pótlásra, májátültetés során bővíti sz érrekonstrukciók fegyvertárát.

3. A frissen transzplantált májgraft túlélést befolyásoló tényezők közül a gyógyszer toxicitás megelőzésének nagy jelentősége van, ezért prospektív módon szűrtük a hazai májdonor poolban a CYP enzim fenotípusokat, és a PM illetve EM gyakorisága elérte a 40% körüli értéket. A májszövet CYP enzim aktivitása és a fehérvérsejtek mRNS expresszió közti korreláció igazolása után sikerült kidolgozni a perifériás vérből történő szűrés módszertanát is, amelyet sikeresen alkalmaztunk a klinikai gyakorlatban is (CYP teszt).

A fentiek alapjául szolgáló legjelentősebb közlemények:

1. Kobori L , vanderKolk MJ , de Jong KP , Peeters PMJG , Klompmaker IJ , Kok T , Haagsma EB , Slooff MJH
Splenic artery aneurysms in liver transplant patients
JOURNAL OF HEPATOLOGY 27:(5) pp. 890-893. (1997)
IF: 3.409
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 41 Fügőő idéző: 1 Összesen: 42

2. Kobori L , Kohalmy K , Porrogi P , Sarvary E , Gerlei Z , Fazakas J , Nagy P , Jaray J , Monostory K
Drug-induced liver graft toxicity caused by cytochrome P450 poor metabolism
BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 65:(3) pp. 428-436.
(2008)
IF: 3.128
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 15 Függő idéző: 2 Összesen: 17
3. Temesvári M , Kóbori L , Paulik J , Sárváry E , Belic A , Monostory K
Estimation of drug-metabolizing capacity by cytochrome P450 genotyping and expression.
JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS 341:(1) pp. 294-305. (2012)
IF: 3.891
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 22 Függő idéző: 6 Összesen: 28
4. Nemeth K , Deshpande R , Mathe Z , Szuak A , Kiss M , Korom C , Nemeskeri A , Kobori L
Extrahepatic arteries of the human liver - anatomical variants and surgical relevancies
TRANSPLANT INTERNATIONAL 28:(10) pp. 1216-1226. (2015)
IF: 2.835
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 4 Összesen: 4

10. ÖSSZEFOGLALÁS

A klinikai és kísérletes vizsgálataink után megállapíthatjuk, hogy a transzplantált májgraft funkciója függ a prezervációs, reperfúziós ártalmaktól és a jó artériás vérrellátástól. A reperfúzió 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 májbetegek már műtét előtt egy fokozott oxidatív stressz állapotban vannak, és ez csak fokozódik műtét után, különösen akut májelégtelenségben és artériás thrombosis esetén. A reperfúziós ártalmak csökkentése érdekében törekedni kell a hideg és meleg ischémiás idők csökkentésére (piggy-back) és a technikai szövődmény nélküli műtetre. A különböző anatómiai variációk megoldása gyakran kihívást jelent a transzplantáló sebésznek, de ennek ellenére igyekezni kell az „ideális” artériás anasztomózis és vérrellátás biztosítására. A portális hypertenzióban gyakrabban (8-13%) előforduló lépartéria aneurysma műtét előtti ismerete létfontosságú. Műtét során a szoliter aneurysmákat rezekálhatjuk vagy multiplex elváltozások esetén a fejlett lépartéria leköthető, a lépartéria tervezetten parciálisan embolizálható. Ezáltal javulhat az artéria hepatica keringése és az anasztomózishoz a lépartériát is használhatjuk, ezáltal a hypersplenizmus is csökkenthető.

A máj anatómiai variációinak ismerete létfontosságú. Tudni kell, hogy a „normális” máj anatómia nem több mint 43 %. Ez lényeges az adott anatómiai variációk felismerésében és ezáltal az artériás és epeuti szövődmények csökkentésére.

Az érgraft kísérleteink során igazoltuk, hogy a rectus fascia graft tubuláris érgraftként funkcionálhat és ennek első klinikai alkalmazását is leírtuk.

Továbbá, a donáció, a prezerváció és a reperfúziós ártalmak igen komoly mértékben befolyásolják a májgraftok szintézisét és gyógyszer-metabolizáló képességét egyaránt. Az biztos, hogy a frissen transzplantált májgraft túlélést befolyásoló tényezők közül a gyógyszer toxicitás megelőzésének nagy jelentősége van. Fontos kiemelni, hogy mivel több CYP enzim rendszert is érint a donáció kapcsán történt fenotípus változás, kiemelve a CYP 3A4-t, ahol az immunszuppresszív szerek metabolizálódnak, igen fontos a testre szabott, egyéni gyógyszeres kezelés beállítása. A CYP teszt

alkalmazásával, donor perifériás vérből, már a májátültetést követő első 24 órában tudjuk előre, hogy „gyenge „ vagy „extenzív” fenotípusú májgraftról van szó, így javíthatjuk a graft és beteg túlélést. A rutinszerűen alkalmazott egyéb gyógyszerek, mint az antibiotikumok, gombaellenes szerek, fekély elleni gyógyszerek dózisát és interakcióját is figyelembe lehet venni a CYP szűrés segítségével. A módszert más betegcsoportokban, sportolóknál, terhességben vagy akár egészséges populációban szűrővizsgálatként is alkalmazhatjuk.

Összességében elmondható, hogy a tanuló évek után, sok egyéb tényező változtatása mellett, a fenti tapasztalatok figyelembe vételével és alkalmazásával a Kaplan-Meier túlélési eredményeink 85 % feletti.

11. SUMMARY

After our clinical and experimental studies we can conclude that the function of the transplanted liver graft depends on the preservation, reperfusion, and good arterial blood supply. After reperfusion, the condition of the liver and the body's oxidative stress, which is severely affected by a possible arterial complication, increases. By monitoring the MPO enzyme, it has been shown that liver patients have postoperatively undergoing an advanced oxidative stress condition after surgery, and this is only enhanced after surgery, particularly in acute liver failure and arterial thrombosis. To reduce reperfusion damage, efforts should be made to reduce cold and warm ischaemia (piggy-back) and surgery without technical complication. The solution of various anatomical variants is often a challenge for the transplanting surgeon, but it is still necessary to ensure "ideal" arterial anastomosis and blood supply. The incidence of splenic artery aneurysms is higher in portal arterial hypertension (8-13%). During surgery, the solitary aneurysms can be resected or, in the case of multiple aneurysms ligation or using of lienal artery or partial embolisation can be beneficial. This can improve the hepatic arterial supply and reduce the hypersplenic effect of the huge spleen.

Knowledge of anatomical variations in the liver is vital. It should be noted that the "normal" liver anatomy is not more than 43%. This is important in identifying the anatomical variants and reducing the arterial and biliary complications. During our experimental studies the use of the rectus fascia graft can function as tubular vascular graft and its first clinical application was also published. In addition, donation, preservation and reperfusion damage have a serious effect on the synthesis and drug metabolism of liver grafts. It is certain that the prevention of drug toxicity is of great importance in the newly transplanted liver graft survival factors. It is important to emphasize that more CYP enzyme systems are affected by phenotypic changes in donation, highlighting CYP 3A4 where immunosuppressants are metabolised, it is very important to focus on individualized medication treatment. Using the CYP enzyme monitoring tests using peripheral blood samples from the donor, we can use in the daily routine for an optimal medication after liver transplantation. The

identification of poor or extensive metabolizer phenotypes after the first 24 hours following liver transplantation improves the graft and patient survival. The dosage and interaction of other medicines routinely used such as antibiotics, antifungal agents, anti-ulcer medicines can also be taken into account with CYP screening. The method can be used as a screening test for other patient groups, in pregnancy or even in healthy populations.

In summary, after a long learning curve, using strict protocols and methods the results of our liver transplant program is worldwide accepted, the overall Kaplan-Meier survival is over 85%.

12. IRODALOMJEGYZÉK

1. Demográfiai Évkönyv 1999 (Központi Statisztikai Hivatal), KSH, Budapest, 2000: 182
2. Ascher NL, Lake JR, Emond JC et al . (1993) Liver transplantation for fulminant hepatic failure. Arch Surg, 128: 677-682.
3. European Transplant Registry (1999). Data analysis 05/1968-06/1999. ELTR, Villejuif
4. Kóbori L, Görög D, Fehérvári I, Nemes B, Fazakas J, Sárváry E, Varga M, Gerlei Z, Doros A, Monostory K, Perner F. (2013) [Progress of the liver transplantation programme in Hungary]. Orvosi Hetilap, 154(22): 858-62.
5. Dezsőfi A, Kóbori L, Kiss A, Szőnyi L. (2014) Májátültetés gyermekkorban. Gyermekgyógyászat, 65(2): 114-117.
6. Nemes B, Zadori G, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Langer RM. (2011) Liver transplantation for acute liver failure: the Hungarian experience. Transplant Proc, 43(4): 1278-1280.
7. Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Lacy AM, Cugat E, Visa J, Rodés J. (1994) Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. Hepatology, 20(3): 565-573.
8. Koo A, Komatsu H, Tao G, Inoue M, Guth PH, Kaplowitz N. (1992) Contribution of no-reflow phenomenon to hepatic injury after ischemia-reperfusion: Evidence for a role for superoxide anion. Hepatology, 15(3): 507-514.
9. Pastacaldi S, Teixeira R, Montalto P, Rolles K, Burroughs AK. (2001) Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes. Liver Transpl, 7: 75-81.
10. Kobori L, vanderKolk MJ, de Jong KP, Peeters PMJG, Klompmaker IJ, Kok T, Haagsma EB, Slooff MJH. (1997) Splenic artery aneurysms in liver transplant patients J Hepatol, 27(5): 890-893.

11. Starzl TE, Porter KA, Putnam CW, Schroter GP, Halgrimson CG, Weil R 3rd, Hoelscher M, Reid HA. (1976) Orthotopic liver transplantation in ninety-three patients. *Surg Gynecol Obstet*, 142 (4): 487-505.
12. De Ville de Goyet J. (1995) Split liver transplantation in Europe – 1988 to 1993. *Transplantation*, 59: 1371-1376.
13. Rogiers X, Topp S, Broering DC. (2000) Split liver transplantation: split in situ or ex situ? *Curr Opin Organ Transplant*, 5: 64-68.
14. Lallier M, St-Vil D, Dubois J., Paradis K, Laberge JM, Bensoussan AL, Guttman FM, Blanchard H. (1995) Vascular complications after pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg*, 30(8): 1122-1126.
15. Kóbori L, Sárvári E, Nemes B, Lakatos M, Fehérvári I, Görög D, Dallos G, Gerlei Z, Fazakas J, Tóth T, Lengyel G, Fehér J, Járny J. (2003) Az oxidatív stressz és az artériás vérrellátás szerepe a transzplantált májgraft működésében [The role of oxidative stress and arterial blood supply in the transplanted liver function]. *Orvosi Hetilap*, 144(45): 2219-2223.
16. Kóbori L, Dallos G, Gouw ASH, Németh T, Nemes B, Fehérvári I, Tegzess AM, Slooff MJH, Perner F, De Jong KP. (2000) Experimental autologous substitute vascular graft for transplantation surgery. *Acta Vet Hung* 48(3): 355-360.
17. Kóbori L, Németh T, Nemes B, Dallos G, Sótonyi P, Fehérvári I, Patonai A, Slooff MJH, Járny J, De Jong KP. (2003) Experimental vascular graft for liver transplantation. *Acta Vet Hung*, 51(4): 529-537.
18. Kahan BD (1988). Pien Ch'iao, the legendary exchange of hearts, traditional chinese medicine, and the modern era of cyclosporine. *Transplant Proc*, 20 (2 Suppl 2) 2-12.
19. Küss R, Bourget P.(1992) An illustrated history of organ transplantation. 8th ed. Sandoz, 8.
20. Murray JE. (1992) Human organ transplantation: background and consequences. *Science*, 256: 141.
21. Hamilton D. Kidney transplantation: A history. In: Morris P(ed), *Kidney transplantation: principles and practice*. Saunders, Philadelphia, 1988 : 1-11.

22. Wagner E. Geschichtlicher Abriss der Organtransplantation. In: Pichlmayer R (ed), Transplantationschirurgie. Springer, Berlin. Heidelberg. New York, 1981 : 11-16.
23. Pichlmayer R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. (1988) Transplantation einer Spenderleber auf zwei Empfänger (Split liver transplantation). Eine neue Methode in der Weiterentwicklung der Lebersegment Transplantation. Langenbecks Arch Chir, 373: 127-130.
24. Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, Fujita S, Sano K, Nishizawa T, Sawada H, Shirahase I, Kim HJ, Yamaoka Y, Ozawa K. (1993) Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. Ann Surg, 217: 82-91.
25. Rogiers X, Malago M, Gawad K, Jauch KW, Olausson M, Knoefel WT, Gundlach M, Bassas A, Fischer L, Sterneck M, Burdelski M, Broelsch CE. (1996) In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool. Ann Surg, 224: 331-339.
26. Srinivasan P, Vilca-Meloddez H, Muiesan P, Prachalias A, Heaton ND, Rela M. (1999) Liver transplantation with monosegments. Surgery, 126(1): 10-12.
27. He Z, She R, Sumitran-Holgersson S, Blomberg P, Islam KB, Holgersson J. (2001): The in vitro activity and specificity of human endothelial cell-specific promoters in porcine cells. Xenotransplantation, 8(3): 202-212.
28. O'Grady G, Gimson AE, O'Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD, Williams R. (1988) Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. Gastroenterology, 94 (5 Pt 1): 1186-1192.
29. Broering DC, Mueller L, Ganschow R, Kim JS, Achilles EG, Schäfer H, Gundlach M, Fischer L, Sterneck M, Hillert C, Helmke K, Izbicki JR, Burdelski M, Rogiers X. (2001) Is there still a need for living-related liver transplantation in children? Ann Surg, 234(6): 713-721.
30. Gundlach M, Broering D, Topp S, Sterneck M, Rogiers X. (2000) Split cava technique: liver splitting for two adult recipients. Liver Transpl, 6(6): 703-706.
31. Ross MW, Cescon M, Angelico R, Andorno E, Rossi G, Pinna A, De Carlis L, Baccarani U, Cillo U, Colledan M, Mazzaferro V, Tisone G, Rossi M, Tuzzolino F, Pagano D, Gruttadauria S, Mazariegos G, Gridelli B, Spada M. (2017) A

- matched pair analysis of multicenter longterm follow-up after split-liver transplantation with extended right grafts. *Liver Transpl*, 23(11): 1384-1395.
32. Kóbori L, Szőnyi L, Gerlei Zs, Sárváry E, Varga M, Görög D, Fehérvári I, Nemes B, Szabó J, Dallos G, Nagy P, Fazakas J, Doros A, Perner F, Járay J. (2004) Májátültetés gyermekkorban Magyarországon: Sebészeti vonatkozások. *Gyermekgyógyászat*, 55:(5): 573-577.
 33. Szőnyi L, Kóbori L, Borsi J, Görög D, Fehérvári I, Tornai E, Járay J. (2004) Gyermekkori szervdonáció Magyarországon – 2004. *Gyermekgyógyászat*, 55(5): 561-566.
 34. Rogiers X, Topp S, Broering DC. (2000) Split liver transplantation: split in situ or ex situ? *Curr Opin Organ Transplant*, 5: 64-68.
 35. Broering DC, Kim JS, Mueller T, Fischer L, Ganschow R, Bicak T, Mueller L, Hillert C, Wilms C, Hinrichs B, Helmke K, Pothmann W, Burdelski M, Rogiers X. (2004) One hundred thirty-two consecutive pediatric liver transplants without hospital mortality: lessons learned and outlook for the future. *Ann Surg*, 240(6): 1002-1012.
 36. Cotler SJ, McNutt R, Patil R, Banaad-Omiotek G, Morrissey M, Abrams R, Cotler S, Jensen DM. (2001) Adult living donor liver transplantation: Preferences about donation outside the medical community. *Liver Transpl*, 7: 335-340.
 37. Muiesan P, Vergani D, Mieli-Vergani G. (2007) Liver transplantation in children. *J Hepatol*, 46: 340-348.
 38. Rogiers X, Malagó M, Gawad KA, Kuhlencordt R, Fröschle G, Sturm E, Sterneck M, Pothmann W, Schulte am Esch J, Burdelski M, Broelsch C. (1996) One year of experience with extended application and modified techniques of split liver transplantation. *Transplantation*, 61(7): 1059-1061.
 39. Kóbori L, Doros A, Németh T, Fazakas J, Nemes B, Slooff MJ, Járay J, de Jong KP. (2005) The use of autologous rectus facia sheath for replacement of inferior caval vein defect in orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*, 18(12): 1376-1377.

40. Lugasi A, Dworschák E, Hóvári J, Blázovics A, Kéry Á, Fejes S. (1999) Növényi antioxidánsok vizsgálata in vitro rendszerekben. *Fitoterápia*, 4(3): 80-88.
41. Sarvary E, Halsey JH, Conger KA, Garcia JH, Kovach AGB. (1994) ATP and pH predictors of histologic damage following global cerebral ischemia in the rat. *Acta Physiol Hung*, 82(2): 109-124.
42. Nelson NA, Kelly RC, Johnson RA. (1982) Prostaglandin and the arachidonic acid cascade. Special Report, C and EN, 16: 30-44.
43. Tate RM, VanBenthuysen KM, Schasby DM, McMurtry IF; Repine JE. (1982) Oxygen-radical-mediated permeability edema and vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs. *Am Rev Respir Dis*, 126: 802-806.
44. Blázovics A, Fehér J. Az oxidatív stressz és a máj. In: Fehér J, Lengyel G, *Hepatológia. Medicina, Budapest*, 2001: 50-88.
45. Fehér J, Vereckei A, Lengyel G. (1992) Role of free radical reactions in liver diseases. *Acta Physiol Hung*, 80: 351-361.
46. Fiorillo C, Oliviero C, Rizzuti G, Nediani C, Pacini A, Nassi P. (1998) Oxidative stress and antioxidant defenses in renal patients receiving regular haemodialysis. *Clin Chem Lab Med*, 36(3): 149-153.
47. Roxborough HE, Mercer C, McMaster D, Maxwell AP, Young IS (1999) Plasma glutathione peroxidase activity is reduced in haemodialysis patients. *Nephron*, 81(3): 278-283.
48. Durak I, Akyol O, Basesme E, Canbolat O, Kavutcu M. (1994) Reduced erythrocyte defense mechanisms against free radical toxicity in patients with chronic renal failure. *Nephron*, 66(1): 76-80.
49. Sasvári M, Ender F, Pittner J, Rosivall L. A vörösvértest antioxidáns kapacitás változása pentoxifyllinum kezelés hatására patkányban. *Klin Kísérl Lab Med*, 23(2): 77.
50. Wiklund L, Nilsson F, Schersten H, Sjoquist PO, Tazelaar H, Miller VM, McGregor CG. (1997) Treatment with an antioxidant inhibits vascular changes caused by circulating lymphocytes during accute lung rejection in dogs. *Transplantation*, 64(6): 807-811.

51. Granger DN, Rutili G, McCord JM. (1981) Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology*, 81: 22-29.
52. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN, Hamilton SR, McCord JM. (1982) Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxide radicals. *Gastroenterology*, 82(1): 9-15.
53. Bulkley G. (1994) Reactive oxygen metabolites and reperfusion injury: aberrant triggering of reticuloendothelial function. *Lancet*, 344: 934.
54. Hofstra AH, Uetrecht JP. (1993) Myeloperoxidase-mediated activation of xenobiotics by human leukocytes. *Toxicology*, 82(1-3): 221-242.
55. Brown K, Brunt EM, Heinecke JW. (2001) Immunohistochemical detection of myeloperoxidase and its oxidation products in Kupffer cells of human liver. *Am J Pathol*, 159(6): 2081-2088.
56. Vega VL, Maldonado M, Mardones L, Schulz B, Manríquez V, Vivaldi E, Roa J, Ward PH. (1999) Role of Kupffer cells and PMN leukocytes in hepatic and systemic oxidative stress in rats subjected to tourniquet shock. *Shock*, 11(6): 403-410.
57. Ansorge S, Buhling F, Kahne T, Lendeckel U, Reinhold D, Tager M, Wrenger S. (1997) CD26/dipeptidyl peptidase IV in lymphocyte growth regulation. *Adv Exp Med Biol*, 421: 127-140.
58. Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D, Reibnegger G, Swetly P, Troppmair J, Wachter H. (1984) Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J Exp Med*, 160: 310-316.
59. Kojima S, Ichio T, Kajiwara Y, Kubota K. (1992) Neopterin as an endogenous antioxidant. *FEBS Lett*, 304(2-3): 163-166.
60. Fuchs D, Werner ER, Wachter H. Soluble products of immune activation: neopterin. In: Rose RR, deMacario EC, Fahey JL, Friedman H, Penn GM, *Manual of clinical laboratory immunology*, 4th ed, Washington, DC Am Soc for Microb, 1992; 251-255.
61. Békési G, Magyar Z, Kakucs R, Sprintz D, Kocsis I, Székács B, Fehér J. (1999) Emberi neutrophil granulocyta mieloperoxidáz-aktivitásának és a belőlük

- felszabaduló enzim mennyiségének változása ösztrogén hatására. *Orv Hetil*, 140(29): 1625-1630.
62. Békési G, Kakucs R, Sándor J, Sárváry E, Kocsis I, Sprintz D, Várbíró S, Magyar Z, Hrabák A, Fehér J, Székács B. (2001) Plasma concentration of myeloperoxidase enzyme in pre- and postclimacterial people: related superoxide anion generation. *Exp Gerontol*, 37(1): 137-148.
 63. Granger DN, Benoit JN, Suzuki M, Grisham MB. (1989) Leukocyte adherence to venular endothelium during ischemia-reperfusion. *Am J Physiol*, 257: G683-688.
 64. Camussi G, Aglietta M, Malavasi F, Tetta C, Piacibello W, Sanavio F, Bussolino F. (1983) The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. *J Immunol*, 131: 2397-2403.
 65. Ager A, Gordon JL. (1984) Differential effects of hydrogen peroxide on indices of endothelial cell function. *J Exp Med*, 159: 592-603.
 66. Lehr HA, Guhlmann A, Nolte D, Keppler D, Messmer K. (1991) Leukotrienes as mediators in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model in the hamster. *J Clin Invest*, 87: 2036-2041.
 67. Joris I, Majno G, Corey EJ, Lewis RA. (1987) The mechanism of vascular leakage induced by leukotriene E4. *Am J Pathol*, 126: 19-24.
 68. Zweier JL, Broderick R, Kuppusamy P, Thompson-Gorman S, Luty GA. (1994) Determination of the mechanism of free radical generation in human aortic endothelial cells exposed to anoxia and reoxygenation. *J Biol Chem*, 269: 24156-24162.
 69. Slooff MJH. (1995) Reduced size liver transplantation, split liver transplantation, and living related liver transplantation in relation to the donor organ shortage. *Transpl Int*, 8: 65-68.
 70. Takeuchi K. (1992) 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*, 40(2): 225-234.

71. López Santamaria M, Vazquez J, Gamez M, Murcia J, Bueno J, Martinez L, Paz Cruz JA, Reinoso F, Bourgeois P, Diaz MC, Hierro L, Camarena C, de la Vega A, Frauca E, Jara P, Tovar JA. (1996) Donor vascular grafts for arterial reconstruction in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg*, 31(4): 600-603.
72. Hennein HA, Mendeloff EN, Turcotte JG, Ham JM, Baliga P, Campbell DA Jr, Merion RM. (1993) Aortic revascularization of orthotopic liver allografts: indications and long term follow up. *Surgery*, 113: 279-285.
73. Vogt PR, Brunner-LaRocca HP, Lachat M, Ruef C, Turina MI. (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.
74. Buell JF, Funaki B, Cronin DC, Yoshida A, Perlman MK, Lorenz J, Kelly S, Brady L, Leef JA, Millis JM. (2002) Long term venous complications after full size and segmental pediatric liver transplantation. *Ann Surg*, 236: 658-666.
75. Evans PC, Coleman N, Wreghitt TG, Wight DG, Alexander GJ. (1999) Cytomegalovirus infection of bile duct epithelial cells, hepatic artery and portal venous endothelium in relation to chronic rejection of liver grafts. *Hepatology*, 31: 913-920.
76. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H, Fujita S, Hayashi M, Tanaka K. (1999) Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation*, 67(2): 321-327.
77. Couinaud C. (1999) Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg*, 16: 459-467.
78. Hiatt JR, Gabbay J, Busuttil RW. (1994) Surgical anatomy of the liver in 1000 cases. *Ann Surg*, 220: 50-52.
79. Imamura H, Makuuchi M, Sakamoto Y, Sugawara Y, Sano K, Nakayama A, Kawasaki S, Takayama T. (2000) Anatomical pitfalls in living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 7(4): 380-394.
80. Biró G, Szabó A, Szeberin Z, Nemes A. (2001) Homograft beültetéssel végzett artériás rekonstrukciók. *Magy Seb*, 54: 63-67.

81. Land W. (1994) The potential impact of the reperfusion injury on acute and chronic rejection events following organ transplantation. *Transplant Proc*, 26: 3169-3171.
82. Nakatsuka T, Takushima A, Harihara Y, Makuuchi M, Kawarasaki H, Hashizume K. (1999) Versatility of the inferior epigastric artery as an interpositional vascular graft in living-related liver transplantation. *Transplantation*, 67: 1490-1492.
83. Muiesan P, Rela M, Heaton ND. (2001) Use of cadaveric superior mesenteric artery as interpositional vascular graft in orthotopic liver transplantation. *Br J Surg*, 88: 70-72.
84. Carrel A, Guthrie CG. (1906) Uniterminal and biterminal venous transplantations. *Surg Gynecol Obstet*, 2: 266-270.
85. Goyannes DJ. (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.
86. Voorhees AB, Jaretzki A, Blakemore AH. (1952) The use of tubes constructed from Vinyon 'N' cloth in bridging arterial defects. *Ann Surg*, 135: 332-336.
87. Norton L, Eiseman B. (1975) Replacement of portal vein during pancreatectomy for carcinoma. *Surgery*, 77: 280-284.
88. Dubost C, Allary M, Oeconomos N. (1952) Resection of an aneurysm of the abdominal aorta. *Arch Surg*, 64: 405-408.
89. Szilágyi D, Hemmer JA. (1954) Resection of aortic bifurcation and replacement with homologous graft for aneurysm. *JAMA*, 154: 751-753.
90. De Bakey ME, Cooley DA. (1953) Surgical treatment of aneurysm of abdominal aorta by resection and restoration of continuity with homograft. *Surg Gynecol Obstet*, 97: 257-266.
91. Coltharp WH. (1989) Experimental aortic replacement with a vascularised tissue graft. *Arch Surg*, 124: 1331-1334.
92. Cousar JE, Lam CR. (1952) Rectus sheath grafts in vascular repair. *Arch Surg*, 65: 471-476.

93. Kehne JH, Sensenig DM. (1956) Arterial replacement with rectus fascia. *Arch Surg*, 72: 516-519.
94. Bilfinger TV, Beere PE, Sanderson C, Glagov S, Anagnostopoulos CE. (1983) Parallel growth of rectus sheath grafts and recipient aorta. Critical role of graft tissue preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 86: 294-299.
95. Stanley JC, Burkel WE, Ford JW, Vinter DW, Kahn RH, Whitehouse WM, Graham L. (1982) Enhanced patency of small-diameter externally supported Dacron iliofemoral grafts seeded with endothelial cells. *Surgery*, 92: 994-1005.
96. 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*. Karger, Basel, 1987: 218-224.
97. Fasol RD, Zilla PP, Deutsch M, Grimm M, Fischlein T, Laufer G. (1989) Human endothelial cell seeding: Evaluation of its effectiveness by platelet parameters after one year. *J Vasc Surg*, 9: 432-436.
98. Clarke JMF, Pittilo RM, Nicholson LJ, Woolf N, Marston A. (1984) Seeding Dacron arterial prosthesis with peritoneal mesothelial cells: a preliminary morphological study. *Br J Surg*, 71: 492-494.
99. Coene-MC; Solheid-C; Claes-M; Herman-AG: Prostaglandin production by cultured mesothelial cells. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 1981; 249: 316-318
100. Bearn PE, Parry DT, Galvin D, Seddon AN, McCollum CN, Marston A. (1990) Platelet deposition on mesothelial-seeded Dacron as femoral artery grafts. *Br J Surg*, 77: 701. (abstract)
101. Pronk A, Bouter PK, Hoyneck van Papendrecht AAGM, Hezius HC, Verkooyen RP, Verbrugh HA, Leguit P. (1988) Seeding vascular prostheses with mesothelial cells: an alternative to endothelial cell seeding. *Eur Surg Res*, 20: 3.
102. Clarke JMF, Pittilo RM, Machin SJ, Woolf JN. (1984) A study of the possible role of mesothelium as a surface for flowing blood. *Trombos. Haemostas*, 51: 57-60.
103. Gonwa TA, Morris CA, Goldstein RM, Husberg BS, Klintmalm GB. (1991) Long-term survival and renal function following liver transplantation in

- patients with and without hepatorenal syndrome-experience in 300 patients. *Transplantation*, 51(2): 428-430.
104. Fath SW, Burkhart HM, Miller SC, Dalsing MC, Unthank JL. (1998) Wall remodeling after wall shear rate normalization in rat mesenteric arterial collaterals. *J Vasc Res*, 35(4): 257-264.
 105. Lowry SM, O'Dea TP, Gallagher DI, Mozenter R. (1986) Splenic artery aneurysm rupture: the seventh instance of maternal and fetal survival. *Obstet Gynecol*, 67: 291-292.
 106. OhtaM, Hashizume M, Tanoue K, Kitano S, Sugimachi K, Yasumori K. (1992) Splenic hyperkinetic state and splenic artery aneurysm in portal hypertension. *Hepato-Gastroenterol*, 39: 529-532.
 107. Stanley JC Fry WJ. (1974) Pathogenesis and clinical significance of splenic artery aneurysms. *Surgery*, 45: 386-389.
 108. 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*. Lippincott Co, Philadelphia, 1993 : 1373-1410.
 109. Winn RJ, O'Day-Bowman H, Sherwood OD. (1993) 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*, 133: 121-127.
 110. Jemnitz K, Veres ZS, Monostory K, Kóbori L, Vereczkey L. (2008) Interspecies differences in acetaminophen sensitivity of human, rat, and mouse primary hepatocytes. *Toxicol in Vitro* 22(4): 961-967.
 111. Vereczkey L, Jemnitz K, Monostory K, Veres ZS, Kóbori L. (2005) A gyógyszer-metabolizáló enzimrendszerek szerepe a gyógyszerek hatásában, illetve mellékhatásában. *Orvosi Hetilap*, 146(19): 947-952.
 112. Nebert DW, Nelson DR, Coon MJ, Estabrook RW, Feyereisen R, Fujii-Kuriyama Y, Gonzalez FJ, Guengerich FP, Gunsalus IC, Johnson EF, (1991) The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature. *DNA Cell Biol*, 10(1): 1-14.

113. Ingelman-Sundberg M. (2004) Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its application in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci*, 25(4): 193-200.
114. Johnson M D, Newkirk G, White J R. (2000) Klinikai jelentőségű gyógyszerköcsönhatások. *Orvostovábbképző Szemle*, 7: 49-53.
115. Hazai E, Róna K, Vereczkey L. (1999) Human gyógyszermetabolizáló enzimek III. Epoxid hidrolázok, eszterázok és amidázok. *Acta Pharm Hung*, 69: 208-212.
116. Vereczkey L., Monostory K., Veres Zs.: Human gyógyszermetabolizáló enzimek I. Oxidációs enzimek. *Acta Pharm. Hung.*, 1998, 68, 276-283.
117. Vereczkey L, Jemnitz K , Gregus Z. (1998) Human gyógyszermetabolizáló enzimek II. Konjugációs enzimek. *Acta Pharm Hung*, 68: 284-288.
118. Vereczkey L, Jemnitz K, Monostory IC. (1997/98) Human liver cytochrome P-450 and conjugating enzymes. Hungarian data. *Acta Physiol Hung*, 85: 149-152.
119. Köhler GI, Bode-Böger SM, Busse R, Hoopmann M, Welte T, Böger RH. (2000) Drug-drug interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 38(11): 504-513.
120. Weaver R. (2001) Assessment of drug-drug interactions: concepts and approaches. *Xenobiotica*, 31: 499-538.
121. Kabori L, Gorog D, Fehervari I, Nemes B, Fazakas J, Sarvary E, Varga M, Gerlei Z, Doros A, Monostory K, Perner F. (2013) A hazai májátültetési program fejlődése [Progress of the liver transplantation programme in Hungary]. *Orvosi Hetilap*, 154(22): 858-862.
122. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Groshek M, Gange SJ, Knechtle SJ, Stegall MD, Eckhoff DE, Pirsch JD, Sollinger HW, Belzer FO. (1993) Impact of donor factors and preservation on function and survival after liver transplantation. *Transplant Proc*, 25: 3031-3033.

123. Wiesner RH, Menon KV. (2001) Late hepatic allograft dysfunction. *Liver Transplant*, 7: S60-73.
124. Liu S, Frye RF, Branch RA, Venkataramanan R, Fung JJ, Burckart GJ. (2005) Effect of age and postoperative time on cytochrome P450 enzyme activity following liver transplantation. *J Clin Pharmacol*, 45: 666-673.
125. Lewis DFV. (2004) 57 varieties: the human cytochromes P450. *Pharmacogenomics* 5: 305-318.
126. Solus JF, Arietta BJ, Harris JR, Sexton DP, Steward JQ, McMunn C, Ihrie P, Mehall JM, Edwards EP. (2004) Genetic variation in eleven phase I drug metabolism genes in an ethnically diverse population. *Pharmacogenomics*, 5: 895-931.
127. Tamási V, Vereczkey L, Falus A, Monostory K. (2003) Some aspects of interindividual variations in the metabolism of xenobiotics. *Inflamm Res*, 52: 323-333.
128. Ingelman-Sundberg M. (2001) Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med*, 250: 186-200.
129. Brockmüller J, Kirchheiner J, Meisel C, Roots I. (2000) Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment. *Pharmacogenomics*, 1: 125-151.
130. Wilke RA, Musana AK, Weber WW. (2005) Cytochrome P450 gene-based drug prescribing and factors impacting translation into routine clinical practice. *Pers Med*, 2: 213-224.
131. Ingelman-Sundberg M. (2001) Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med*, 250: 186-200.
132. Brockmüller J, Kirchheiner J, Meisel C, Roots I. (2000) Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment. *Pharmacogenomics*, 1: 125-151.
133. Wilke RA, Musana AK, Weber WW. (2005) Cytochrome P450 gene-based drug prescribing and factors impacting translation into routine clinical practice. *Pers Med*, 2: 213-224.

134. Lewis DF (2004) 57 varieties: the human cytochromes P450. *Pharmacogenomics* 5: 305-318.
135. Monostory K, Pascussi JM. (2008) Regulation of drug-metabolizing human cytochrome P450s. *Acta Chim Slo*, 55: 20-37.
136. Solus JF, Arietta BJ, Harris JR, Sexton DP, Steward JQ, McMunn C, Ihrie P, Mehall JM, Edwards TL, Dawson EP. (2004) Genetic variation in eleven phase I drug metabolism genes in an ethnically diverse population. *Pharmacogenomics* 5: 895-931.
137. Penninga L, Wettergren A, Chan AW, Steinbrüchel DA, Gluud C. (2012) Calcineurin inhibitor minimisation versus continuation of calcineurin inhibitor treatment for liver transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*, 3: CD008852.
138. Choudhary NS, Saigal S, Shukla R, Kotecha H, Saraf N, Soin AS. (2013) Current status of immunosuppression in liver transplantation. *J Clin Exp Hepatol*, 3: 150-158.
139. Pallet N, Legendre C. (2010) Deciphering calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a pharmacological approach. *Pharmacogenomics*, 11: 1491-501.
140. Beckebaum S, Cicinnati VR, Radtke A, Kabar I. (2013) Calcineurin inhibitors in liver transplantation - still champions or threatened by serious competitors? *Liver Int*, 33: 656-665.
141. Kurzawski M, Drozdziak M. (2013) Pharmacogenetics in solid organ transplantation: genes involved in mechanism of action and pharmacokinetics of immunosuppressive drugs. *Pharmacogenomics*, 14: 1099-1118.
142. Elens L, Hesselink DA, van Schaik RH, van Gelder T. (2012) Pharmacogenetics in kidney transplantation: recent updates and potential clinical applications. *Mol Diagn Ther*, 16: 331-345.
143. Hesselink DA, Bouamar R, Elens L, van Schaik RH, van Gelder T. (2014) The role of pharmacogenetics in the disposition of and response to tacrolimus in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*, 53: 123-139.

144. Saeki T, Ueda K, Tanigawara Y, Hori R, Komano T. (1993) Human P-glycoprotein transports cyclosporin A and FK506. *J Biol Chem*, 268: 6077-6080.
145. Provenzani A, Santeusano A, Mathis E, Notarbartolo M, Labbozzetta M, Poma P, Provenzani A, Polidori C, Vizzini G, Polidori P, D'Alessandro N. (2013) Pharmacogenetic considerations for optimizing tacrolimus dosing in liver and kidney transplant patients. *World J Gastroenterol*, 19: 9156-9173.
146. Elens L, Bouamar R, Shuker N, Hesselink DA, van Gelder T, van Schaik RH. (2014) Clinical implementation of pharmacogenetics in kidney transplantation: calcineurin inhibitors in the starting blocks. *Br J Clin Pharmacol*, 77: 715-728.
147. Temesvári M, Kóbori L, Paulik J, Sárváry E, Belic A, Monostory K. (2012) Estimation of drug-metabolizing capacity by cytochrome P450 genotyping and expression. *J Pharmacol Exp Ther*, 341: 294-305.
148. Amirimani B, Ning B, Deitz AC, Weber BL, Kadlubar FF, Rebbeck TR. (2003) Increased transcriptional activity of the CYP3A4*1B promoter variant. *Environ Mol Mutagen*, 42: 299-305.
149. Okubo M, Murayama N, Shimizu M, Shimada T, Guengerich FP, Yamazaki H. (2013) CYP3A4 intron 6 C > T polymorphism (CYP3A4*22) is associated with reduced CYP3A4 protein level and function in human liver microsomes. *J Toxicol Sci*, 38: 349-354.
150. Elens L, van Gelder T, Hesselink DA, Haufroid V, van Schaik RH. (2013) CYP3A4*22: promising newly identified CYP3A4 variant allele for personalizing pharmacotherapy. *Pharmacogenomics*, 14: 47-62.
151. Thervet E, Legendre C, Beaune P, Anglicheau D. (2005) Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs. *Pharmacogenomics*, 6: 37-47.
152. Kamdem LK, Streit F, Zanger UM, Brockmöller J, Oellerich M, Armstrong VW, Wojnowski L. (2005) Contribution of CYP3A5 to the in vitro hepatic clearance of tacrolimus. *Clin Chem*, 51: 1374-1381.

153. Shah RR, Smith RL. (2015) Addressing phenoconversion: the Achilles' heel of personalized medicine. *Br J Clin Pharmacol*, 79: 222-240.
154. Provenzani A, Notarbartolo M, Labbozzetta M, Poma P, Vizzini G, Salis P, Caccamo C, Bertani T, Palazzo U, Polidori P, Gridelli B, D'Alessandro N. (2011) Influence of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms and other factors on tacrolimus dosing in Caucasian liver and kidney transplant patients. *Int J Mol Med*, 28: 1093-1102.
155. Karam G, Compagnon P, Hourmant M, Despins P, Duveau D, Noury D, Boudjema K. (2005) A single solution for multiple organ procurement and preservation. *Transpl Int*, 18: 657-663.
156. van der Hoeven TA, Coon MJ. (1974) Preparation and properties of partially purified cytochrome P-450 and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-cytochrome P-450 reductase from rabbit liver microsomes. *J Biol Chem*, 249: 6302-6310.
157. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. (1951) Protein measurement with Folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193: 265-275.
158. Butler MA, Iwasaki M, Guengerich FP, Kadlubar FF. (1989) Human cytochrome P-450PA (P-450IA2), the phenacetin O-deethylase, is primarily responsible for the hepatic 3-demethylation of caffeine and N-oxidation of carcinogenic arylamines. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86: 7696-7700.
159. Raunio H, Syngelma T, Pasanen M, Juvonen R, Honkakoski P, Kairaluoma MA, Sotaniemi E, Lang MA, Pelkonen O. (1988) Immunochemical and catalytical studies on hepatic coumarin 7-hydroxylase in man, rat, and mouse. *Biochem Pharmacol*, 37: 3889-3895.
160. Heyn H, White RB, Stevens JC. (1996) Catalytic role of cytochrome P4502B6 in the N-demethylation of S-mephenytoin. *Drug Metab Dispos*, 24: 948-954.
161. Miners JO, Birkett DJ. (1996) Use of tolbutamide as a substrate probe for human hepatic cytochrome P450 2C9. *Method Enzymol*, 272: 139-145.
162. Srivastava PK, Yun C-H, Beaune PH, Ged C, Guengerich FP. (1991) Separation of human liver microsomal tolbutamide hydroxylase and (S) -

- mephenytoin 4'-hydroxylase cytochrome P-450 enzymes. *Mol Pharmacol*, 40: 69-79.
163. Kronbach T, Mathys D, Gut J, Catin T, Meyer UA. (1987) High-performance liquid chromatographic assays for bufuralol 1'-hydroxylase, debrisoquine 4-hydroxylase, and dextromethorphan O-demethylase in microsomes and purified cytochrome P-450 isozymes of human liver. *Anal Biochem*, 162: 24-32.
 164. Peter R, Böcker R, Beaune PH, Iwasaki M, Guengerich FP, Yang CS. (1990) Hydroxylation of chlorzoxazone as a specific probe for human liver cytochrome P-450IIE1. *Chem Res Toxicol*, 3: 566-573.
 165. Guengerich FP, Martin MV, Beaune PH, Kremers P, Wolff T, Waxman DJ. (1986) Characterization of rat and human liver microsomal cytochrome P-450 forms involved in nifedipine oxidation, a prototype for genetic polymorphism in oxidative drug metabolism. *J Biol Chem*, 261: 5051-5060.
 166. van der Hoeven TA, Coon MJ. (1974) Preparation and properties of partially purified cytochrome P-450 and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate- cytochrome P-450 reductase from rabbit liver microsomes. *J Biol Chem*, 249: 6302-6310.
 167. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193: 265-275.
 168. Guengerich FP, Martin MV, Beaune PH, Kremers P, Wolff T, Waxman DJ. (1986) Characterization of rat and human liver microsomal cytochrome P-450 forms involved in nifedipine oxidation, a prototype for genetic polymorphism in oxidative drug metabolism. *J Biol Chem*, 261: 5051-5060.
 169. Kronbach T, Mathys D, Umeno M, Gonzalez FJ, Meyer UA. (1989) Oxidation of midazolam and triazolam by human liver cytochrome P450IIIA4. *Mol Pharmacol*, 36: 89-96.
 170. Butler MA, Iwasaki M, Guengerich FP, Kadlubar FF. (1989) Human cytochrome P-450PA (P-450IA2), the phenacetin O-deethylase, is primarily responsible for the hepatic 3-demethylation of caffeine and N-oxidation of carcinogenic arylamines. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86: 7696-7700.

171. Srivastava PK, Yun CH, Beaune PH, Ged C, Guengerich FP. (1991) Separation of human liver microsomal tolbutamide hydroxylase and (S)-mephenytoin 4_-hydroxylase cytochrome P-450 enzymes. *Mol Pharmacol*, 40: 69-79.
172. Heyn H, White RB, Stevens JC. (1996) Catalytic role of cytochrome P4502B6 in the N-demethylation of S-mephenytoin. *Drug Metab Dispos*, 24: 948-954.
173. Miners JO, Birkett DJ. (1996) Use of tolbutamide as a substrate probe for human hepatic cytochrome P450 2C9. *Method Enzymol*, 272: 139-145.
174. Kóbori L, Sárváry E, Nemes B, Lakatos M, Fehérvári I, Görög D, Dallos G, Gerlei Z, Fazakas J, Tóth T, Lengyel G, Fehér J, Járny J. (2003) Az oxidatív stressz és az artériás vérellátás szerepe a transzplantált májgraft működésében [The role of oxidative stress and arterial blood supply in the transplanted liver function]. *Orvosi Hetilap* 144(45): 2219-2223.
175. Tilson MD, Gandhi RH. Arterial aneurysms: etiologic considerations. In: Rutherford RB (ed), *Vascular Surgery*. WB Saunders, Philadelphia, 1995: 235-264.
176. Korda D, Deak PA, Kiss G, Gerlei Z, Kóbori L, Görög D, Fehérvári I, Piros L, Mathe Z, Doros A. (2017) Management of portal hypertension after liver transplantation. *Transplant P*, 49(7): 1530-1534.
177. Nemeth K , Deshpande R , Mathe Z , Szuak A , Kiss M , Korom C , Nemeskeri A , Kóbori L (2015) Extrahepatic arteries of the human liver - anatomical variants and surgical relevancies. *Transpl Int*, 28(10): 1216-1226.
178. Kiss M, Deshpande RR, Nemeskéri A, Nguyen TT, Kürti Z , Kovács S, Pápai Z, Németh K, Szuák A, Dudás I, Kóbori L. (2015) Optimal line of hepatotomy for left lateral living donor liver transplantation according to the anatomical variations of left hepatic duct system. *Pediatr Transplant*, 19(5): 510-516.
179. Csébi P, Jakab Cs, Patonai A, Arany-Tóth A, Kóbori L, Németh T. (2014) Morphological evaluation of experimental autologous rectus fascia

- sheath vascular grafts used for arterial replacement in a dog model. *Acta Vet Hung*, 62(4): 429-438.
180. Nemeth T, Kobori L, Dallos G, Nemes B, Jaray J, Perner F, Manczur F, Heteyi C, Slooff MJH, de Jong KP. (2005) Belső rectushüvelyből képzett autograft érprotézis kísérletes vizsgálata kutyákban [Evaluation of experimental internal rectus sheath vascular autograft in dogs]. *Magyar Állatorvosok Lapja*, 127(2): 99-105.
 181. Kobori L, Kohalmy K, Porrogi P, Sarvary E, Gerlei Z, Fazakas J, Nagy P, Jaray J, Monostory K. (2008) Drug-induced liver graft toxicity caused by cytochrome P450 poor metabolism. *Br J Clin Pharmacol*, 65(3): 428-436.
 182. Kobori L, Kohalmy K, Porrogi P, Sarvary E, Gerlei Z, Fazakas J. (2008) Donor liver drug-metabolizing capacity might determine posttransplant drug therapy. *Liver Transplant*, 14(7): 1062-1063.
 183. Transon C, Lecoœur S, Leemann T, Beaune P, Dayer P. (1996) Interindividual variability in catalytic activity and immunoreactivity of three major human liver cytochrome P450 isozymes. *Eur J Clin Pharmacol*, 51:79-85.
 184. Blanco JG, Harrison PL, Evans WE, Relling MV. (2000) Human cytochrome P450 maximal activities in pediatric versus adult liver. *Drug Metab Dispos*, 28: 379-382.
 185. Shu Y, Cheng ZN, Liu ZQ, Wang LS, Zhu B, Huang SL, Ou-Yang DS, Zhou HH. (2001) Interindividual variations in levels and activities of cytochrome P-450 in liver microsomes of Chinese subjects. *Acta Pharmacol Sin*, 22: 283-288.
 186. Porrogi P, Kóbori L, Kóhalmy K, Gulyás J, Vereczkey L, Monostory K. (2008) Limited applicability of 7-methoxy-4-trifluoromethylcoumarin as a CYP2C9-selective substrate *Pharmacol Rep*, 60: 972-979.
 187. Sumida A, Kinoshita K, Fukuda T, Matsuda H, Yamamoto I, Inaba T, Azuma J. (1999) Relationship between mRNA levels quantified by reverse transcriptioncompetitive PCR and metabolic activity of CYP3A4 and CYP2E1 in human liver. *Biochem Bioph Res Commun*, 262: 499-503.

188. Rodríguez-Antona C, Donato MT, Pareja E, Go'mez-Lecho'n MJ, Castell JV. (2001) Cytochrome P-450 mRNA expression in human liver and its relationship with enzyme activity. *Arch Biochem Biophys*, 393: 308-315.
189. Kabanova S, Kleinbongard P, Volkmer J, Andre'e B, Kelm M, Jax TW. (2009) Gene expression analysis of human red blood cells. *Int J Med Sci*, 6: 156-159.
190. Koch I, Weil R, Wolbold R, Brockmöller J, Hustert E, Burk O, Nuessler A, Neuhaus P, Eichelbaum M, Zanger U, Wojnowski L. (2002) Interindividual variability and tissuespecificity in the expression of cytochrome P450 3A mRNA. *Drug Metab Dispos*, 30: 1108-1114.
191. Furukawa M, Nishimura M, Ogino D, Chiba R, Ikai I, Ueda N, Naito S, Kuribayashi S, Moustafa MA, Uchida T, Sawada H, Kamataki T, Funae Y, Fukumoto M. (2004) Cytochrome p450 gene expression levels in peripheral blood mononuclear cells in comparison with the liver. *Cancer Sci*, 95(6): 520-529.
192. Temesvári M, Kóbori L, Paulik J, Sárváry E, Belic A, Monostory K. (2012) Estimation of drug-metabolizing capacity by cytochrome P450 genotyping and expression. *J Pharmacol Exp Ther*, 341(1): 294-305.
193. Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. (2012) Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/ pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet*, 27: 9-54.
194. Zanger UM, Schwab M. (2013) Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*, 138: 103-141.
195. Monostory K, Tóth K, Kiss Á, Háfra E, Csikány N, Paulik J, Sárváry E, Kóbori L. (2015) Personalizing calcineurin inhibitor therapy by adjusting to donor CYP3A-status in liver transplant patients *Br J Clin Pharmacol*, 80(6): 1429-1437.
196. Nemes B, Kóbori L, Gálffy Zs, Lengyel G, Doros A, Sárváry E, Perner F, Schaff Zs, Fazakas J, Szalay F, Fehér J, Járny J. (2005) A májátültetés

- szövődményeit és túlélési eredményeit befolyásoló tényezők Magyarországon. Orvosi Hetilap, 146(30): 1567-1574.
197. Nemes B, Sárváry E, Sótónyi P, Gerlei Z, Doros A, Gálffy Z, Fehérvári I, Fazakas J, Járay J, Kóbori L. (2005) Factors in association with sepsis after liver transplantation: The Hungarian experience. Transplant P, 37(5): 2227-2228.
 198. Nemes B, Sárváry E, Kóbori L, Gerlei Z, Fehérvári I, Görög D, Perner F, Ther G, Varga M, Szőnyi L, Telegdy L, Schuller J, Weszelits V, Járay J. (2005) A hazai májátültetés demográfiája, perioperatív jellemzői és mortalitása. Orvosi Hetilap, 146(27): 1423-1432.
 199. 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. (2001) Hepatitis C vírus (HCV) RNS kvalitatív és kvantitatív kimutatása PCR technikával. A HCV- RNS kópiaszám monitorozása májtranszplantációt követően. Orvosi Hetilap, 142(18): 939-942.
 200. Fazakas J, Doros A, Smudla A, Toth S, Nemes B, Kóbori L. (2011) Volumetric Hemodynamic Changes and Postoperative Complications in Hypothermic Liver Transplanted Patients. Transplant P, 43(4): 1275-1277.
 201. Nemes B, Gelley F, Zádori G, Görög D, Fehérvári I, Jakab K, Fazakas J, Mándli T, Gerlei Z, Sárváry E, Doros A, Kóbori L. (2009) Marginális donorok szerepe a magyar májátültetési programban [The role of marginal donors in liver transplantation. The Hungarian experience]. Orvosi Hetilap, 150(49): 2228-2236.
 202. Kohalmy K, Tamási V, Kóbori L, Sárváry E, Pascussi JM, Porrogi P, Rozman D, Prough RA, Meyer UA, Monostory K. (2007) Dehydroepiandrosterone induces human CYP2B6 through the constitutive androstane receptor Drug Metb Dispos, 35(9): 1495-1501.
 203. Rivera-Chavez FA, Toledo-Pereyra LH, Dean RE, Crouch L, Ward PA. (2001) Exogenous and endogenous nitric oxide but not iNOS inhibition improves function and survival of ischemically injured livers. J Invest Surg, 14(5): 267-273.

204. Bulkley GB. (1993) Endothelial xanthine oxidase: a radicale transducer of inflammatory signals for reticuloendothelial activation. *Br J Surg*, 80: 684-86.
205. Bulkley GB. (1994) Reaktive oxigen metabolites and reperfusion injury: aberrant triggering of reticuloendothelial function. *Lancet*, 344: 934-936.
206. Gaman G, Sarvary E, Gelley F, Doros A, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Wagner L, Mathe Z, Nemes B. (2015) Analysis of Incretin Hormones After Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant P*, 47(7): 2207-2209.
207. Nemes B, Gelley F, Dabasi E, Gaman G, Fehervari I, Gorog D, Kobori L, Fazakas J, Vitalis E, Doros A, Galffy Z, Mathe Z. (2015) Bakteriális infekciók májátültetés után. *Orvosi Hetilap*, 156(34): 1366-1382.
208. Gámán G, Sárváry E, Gelley F, Doros A, Görög D, Fehérvári I, Kóbori L, Wágner L, Nemes B. (2014) New-onset diabetes mellitus and the analysis of dipeptidyl-peptidase-4 after liver transplantation. *Transplant P*, 46(6): 2177-2180.
209. Gaman G, Gelley F, Gerlei Z, Dabasi E, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Lengyel G, Zadori G, Fazakas J, Doros A, Sarvary E, Nemes B. (2013) Veseérintettség májátültetés során. *Orvosi Hetilap*, 154(26): 1018-1025.
210. Fehervari I, Nemes B, Gorog D, Gerlei Z, Kobori L. (2012) Hepatic encephalopathia és májátültetés [Hepatic encephalopathy and liver transplantation]. *Magyar Sebészet* 65(2): 58-62.
211. Nemes B, Gaman G, Gelley F, Doros A, Zadori G, Gorog D, Fehervari I, Kobori L. (2013) Technical risk factors for hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: the hungarian experience. *Transplant P*, 45(10): 3691-3694.
212. Nemes B, Gaman G, Sarvary E, Doros A, Gorog D, Fehervari I, Kobori L. (2013) Retransplantations in the hungarian liver transplant program. *Transplant P*, 45(10): 3688-3690.
213. Harada N, Okajima K, Uchiba M, Katsuragi T. (2002) 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*, 139(4): 218-226.
214. Kovacs F, Gerlei Zs, Gorog D, Varga M, Kobori L, Gaal I, Langer RM, Beresne BL, Sarvary E. (2014) Endogenous thrombin potential and examination of a further 31 analytes in liver transplant candidates. *Transplant P*, 46(6): 2171-2176.
 215. Hirose Y, Hamada S, Takamiya M. (1995) Predicting the growth of aortic aneurysm: a comparison of linear vs exponential models. *Angiology*, 5: 417-419.
 216. Kobori L, Gorog D, Fehervari I, Nemes B, Fazakas J, Sarvary E, Varga M, Gerlei Z, Doros A, Monostory K, Perner F. (2013) A hazai májátültetési program fejlődése [Progress of the liver transplantation programme in Hungary]. *Orvosi Hetilap*, 154(22): 858-862.
 217. Kóbori L, Langer R. (2008) A hasi szervek transzplantációja. *Orvosképzés*, 83(3): 255-260.
 218. Doros A, Nemes B, Németh A, Kóbori L, Hartmann E, Fehérvári I, Deák PÁ, Görög D, Máthé Z, Fazakas J. (2007) Are metallic biliary stents feasible in treatment of post-transplant biliary stenosis: Long term follow up. *Transplant Int*, 20(Suppl. 2): 301.
 219. Doros A, Nemeth A, Deak AP, Hartmann E, Gerlei Z, Fazakas J, Kobori L. (2010) Successful Treatment with a Covered Stent and 6-Year Follow-Up of Biliary Complication After Liver Transplantation. *Cardiovasc Intervent Rad*, 33(2): 425-429.
 220. Doros A, Nemes B, Máthé Z, Németh A, Hartmann E, Deák ÁP, Lénárd ZsF, Görög D, Fehérvári I, Gerlei Zs, Fazakas J, Tóth Sz, Kóbori L. (2010) Treatment of early hepatic artery complications after adult liver transplantation : A single center experience. *Intervent Med Appl Sci*, 2(4): 159-164.
 221. Gaman G, Gelley F, Doros A, Zadori G, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Nemes B. (2013) Biliary complications after orthotopic liver transplantation: the hungarian experience. *Transplant P*, 45(10): 3695-3697.

222. Szőnyi L, Dezsőfi A, Balogh L, Fazakas J, Kóbori L. (2009) Gyermekkori májátültetés hazai eredményei. *Gyermekgyógyászat*, 60(1): 80-82.
223. Kóbori L, Máthé Z, Fazakas J, Gerlei Zs, Doros A, Fehérvári I, Sárváry E, Hartmann E, Németh A, Mándli T, Tóth Sz, Szőnyi L, Korponay Z, Kiss M, Görög D, Járay J. (2008) A gyermekkori májátültetés sebészeti alapjai. Az élődonor-program első lépései Magyarországon [Surgical aspects of pediatric liver transplantation. Living donor liver transplant program in Hungary]. *Orvosi Hetilap* 149(27): 1271-1275.
224. Doros A, Németh A, Hartmann E, Deák PÁ, Juharosi Gy, Lénárd Zs, Kozma V, Görög D, Gerlei Zs, Fehérvári I, Nemes B, Kóbori L. (2009) Öntáguló fémstentek a májátültetés után kialakult intrahepaticus epeúti szűkületek kezelésében. *Magyar Kardiológia*, 83(1): 8-13.
225. Doros A, Nemes B, Fehérvári I, Görög D, Gerlei Z, Németh A, Hartmann E, Deák P, Fazakas J, Tóth Sz, Kóbori L. (2009) Percutan transhepaticus fémstent behelyezésével kezelt májkapuvéna-szűkületek májátültetés után [Percutaneous transhepatic metallic stent placement for the treatment of post-transplantation portal vein stenosis]. *Orvosi Hetilap*, 150(26): 1231-1234.
226. Anagnostopoulos CE, Connery CP, Bilfinger TV, Seifert F, Hartman A, Biancaniello T, Azariades P, Agorogiannis S. (1995) Initial clinical experience with rectus sheath grafts in congenital heart defects. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1995; 36(5): 429-432.
227. Esposito C, Fornoni A, Cornacchia F, Belotti N, Fasoli G, Foschi A, Mazzucchelli I, Mazullo T, Semeraro L, Dal-Canton A. (2000) Cyclosporine induces different responses in human epithelial, endothelial and fibroblast cell cultures. *Kidney Int*, 58: 123-130.
228. Kóbori L, Németh T, Nagy P, Dallos G, Sotonyi P, Fehérvári I, Nemes B, Görög D, Patonai A, Monostory K, Doros A, Sárváry E, Fazakas J, Gerlei Z, Benko T, Piros L, Járay J, De Jong KP. (2008) Experimental results and clinical impact of using autologous rectus fascia sheath for vascular replacement. *Acta Vet Hung*, 56(3): 411-420.

229. Csébi P, Németh T, Jakab Cs, Patonai A, Garamvölgyi R, Manczur F, Spitzner Á, Arany Tóth A, Kóbori L. (2011) Experimental results of using autologous rectus fascia sheath for venous patch grafts in dogs. *Acta Vet Hung*, 59(3): 373-384.
230. Nemes B, Görög D, Fehérvári I, Mándli T, Sárváry E, Kóbori L, Doros A, Fazakas J. (2010) Unusual portal reconstructions after liver transplantation: Case report and review of literature. *Intervent Med Appl Sci*, 2(3): 131-133.
231. Doros A, Nemes B, Fehérvári I, Görög D, Gerlei Z, Németh A, Hartmann E, Deák P, Fazakas J, Tóth Sz, Kóbori L. (2009) Percutan transhepaticus fémstent behelyezésével kezelt májkapuvéna-szűkületek májátültetés után [Percutaneous transhepatic metallic stent placement for the treatment of post-transplantation portal vein stenosis]. *Orvosi Hetilap* 150(26): 1231-1234.
232. Muralidharan V, Imber C, Leelaudomlipi S, Gunson BK, Buckels JA, Mirza DF, Mayer AD, Bramhall SR. (2004) Arterial conduits for hepatic artery ravascularisation in adult livertransplantation. *Transpl Int*, 17(4): 163-168.
233. Neufang A, Espinola-Klein C, Savvidis S, Schmiedt W, Poplawski A, Vahl CF, Dorweiler B. (2018) External polytetrafluoroethylene reinforcement of varicose autologous vein grafts in peripheral bypass surgery produces durable bypass function. *J Vasc Surg*. 67(6):1778-1787.
234. Alavaikko A. (1988) Spiral autogenous venous graft in the replacement of large vessels. An experimental study with special reference to replacement of the inferior vena cava. *Acta Chir Scand Suppl*, 542: 1-42.
235. Cousar JE, Lam CR. (1952) Rectus sheath grafts in vascular repair. *Arch Surg*, 65: 471-476.
236. Bilfinger TV, Beere PE, Sanderson C, Glagov S, Anagnostopoulos CE. (1983) Parallel growth of the rectus sheath grafts and recipient aorta. Critical role of graft tissue preservation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 86: 294-299.
237. Kóbori L, Doros A, Németh T, Fazakas J, Nemes B, Slooff MJH, Jaray J, de Jong KP. (2005) The use of autologous rectus facia sheath for replacement

- of inferior caval vein defect in orthotopic liver transplantation. *Transplant Int*, 18(12): 1376-1377.
238. Portmann B. (2004) Liver allograft pathology and biopsy interpretation. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 88: 29-38.
 239. Bissell DM, Gores GJ, Laskin DL, Hoofnagle JH. (2001) Drug-induced liver injury: mechanisms and test systems. *Hepatology*, 33: 1009-1013.
 240. de Boer NKH, Mulder CJJ, van Bodegraven AA. (2005) Myelotoxicity and hepatotoxicity during azathioprine therapy. *Neth J Med*, 63: 444-446.
 241. Galan MV, Potts JA, Silverman AL, Gordon SC. (2005) The burden of acute nonfulminant drug-induced hepatitis in a United States tertiary referral center. *J Clin Gastroenterol*, 39: 64-67.
 242. Fischer MA, Winkelmayer WC, Rubin RH, Avorn J. (2005) The hepatotoxicity of antifungal medications in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis*, 41: 301-307.
 243. Kaplowitz N. (2004) Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis*, 38: S44-48.
 244. Olyaei A, de Mattas AM, Bennett WM. Commonly used drugs and drug interactions. In: Norman DJ, Turka LA. Mt. Laurel, NJ (eds), *Primer on Transplantation*. American Society of Transplantation, 2001; 99-113.
 245. Gresser U. (2001) Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects – review of the literature. *Eur J Med Res*, 6: 139-149.
 246. Thervet E, Legendre C, Beaune P, Anglicheau D. (2005) Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs. *Pharmacogenomics*, 6: 37-47.
 247. Transon C, Lecoeur S, Leemann T, Beaune P, Dayer P. (1996) Interindividual variability in catalytic activity and immunoreactivity of three major human liver cytochrome P450 isozymes. *Eur J Clin Pharmacol*, 51: 79-85.
 248. Blanco JG, Harrison PL, Evans WE, Relling MV. (2000) Human cytochrome P450 maximal activities in pediatric versus adult liver. *Drug Metab Dispos*, 28: 379-382.

249. Shu Y, Cheng ZN, Liu ZQ, Wang LS, Zhu B, Huang SL, Ou-Yang DS, Zhou HH. (2001) Interindividual variations in levels and activities of cytochrome P-450 in liver microsomes of Chinese subjects. *Acta Pharmacol Sin*, 22: 283-288.
250. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. (1999) Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci*, 20: 342-349.
251. Lundqvist E, Johansson I, Ingelman-Sundberg M. (1999) Genetic mechanisms for duplication of the human CYP2D6 gene and methods for detection of duplicated CYP2D6 genes. *Gene*, 226: 327-338.
252. Wen X, Wang JS, Backman JT, Laitila J, Neuvonen PJ. (2002) Trimethoprim and sulfamethoxazole are selective inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, respectively. *Drug Metab Dispos*, 30: 631-635.
253. Venkatakrisnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. (2000) Effects of antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*, 38: 111-180.
254. Niwa T, Shiraga T, Takagi A. (2005) Effect of antifungal drugs on cytochrome P450 (CYP) 2C9, CYP2C19, and CYP3A4 activities in human liver microsomes. *Biol Pharm Bull*, 28: 1813-1816.
255. Yamazaki H, Inoue K, Shaw PM, Checovich WJ, Guengerich FP, Shimada T. (1997) Different contributions of cytochrome P450 2C19 and 3A4 in the oxidation of omeprazole by human liver microsomes: effects of contents of these two forms in individual human samples. *J Pharmacol Exp Therap*, 283: 434-442.
256. Koury SI, Stone CK, La Charite DD. (1998) Omeprazole and the development of acute hepatitis. *Eur J Emerg Med*, 5: 467-469.
257. Kouklakis G, Mpoumponaris A, Zezos O, Moschos J, Koulaouzidis A, Nakos A, Pehlivanidis A, Iosiphidis M, Molyvas E, Nikolaidis N. (2007) Cholestatic hepatitis with severe systemic reactions induced by trimethoprim-sulfamethoxazole. *Ann Hepatol*, 6: 63-65.

258. Satoh T, Munakata H, Fujita K, Itoh S, Kamataki T, Yoshizawa I. (2003) Studies on the interactions between drug and estrogen. II. On the inhibitory effect of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the oxidation of estradiol at C-2 or C-17. *Biol Pharm Bul*, 26: 695-700.
259. Pichard L, Fabre I, Daujat M, Domergue J, Joyeux H, Maurel P. (1992) Effect of corticosteroids on the expression of cytochrome P450 and on cyclosporine A oxidase activity in primary cultures of human hepatocytes. *Mol Pharmacol*, 41: 1047-1055.
260. Monostory K, Pascussi JM, Kóbori L, Dvorak Z. (2009) Hormonal regulation of CYP1A expression. *Drug Metab Rev*, 41(4): 547-572.
261. Monostory K, Pascussi JM, Szabó P, Temesvári M, Kóhalmy K, Acimovic J, Kocjan D, Kuzman D, Wilzewski B, Bernhardt R, Kóbori L, Rozman D. (2009) Drug interaction potential of 2-((3,4-dichlorophenethyl)(propyl)amino)-1-(pyridin-3-yl)ethanol (LK-935), the novel nonstatintype cholesterol-lowering agent. *Drug Metab Dispos* 37(2): 375-385.
262. Monostory K, Kóhalmy K, Hazai E, Vereczkey L, Kóbori L. (2005) Role of CYP2E1 in deramciclane metabolism. *Drug Metab Dispos* 33(11): 1717-1722.
263. Monostory K, Kóhalmy K, Ludányi K, Czira G, Holly S, Vereczkey L, Ürmös I, Klebovich I, Kóbori L. (2005) Biotransformation of deramciclane in primary hepatocytes of rat, mouse, rabbit, dog, and human. *Drug Metab Dispos*, 33(11): 1708-1716.
264. Yuan R, Madani S, Wei XX, Reynolds K, and Huang SM. (2002) Evaluation of cytochrome P450 probe substrates commonly used by the pharmaceutical industry to study in vitro drug interactions. *Drug Metab Dispos*, 30: 1311-1319.
265. George J, Liddle C, Murray M, Byth K, Farrell GC. (1995) Pre-translational regulation of cytochrome P450 genes is responsible for disease-specific changes of individual P450 enzymes among patients with cirrhosis. *Biochem Pharmacol*, 49: 873-881.

266. Temesvári M, Paulik J, Kóbori L, Monostory K. (2011) High-resolution melting curve analysis to establish CYP2C19*2 single nucleotide polymorphism: Comparison with hydrolysis SNP analysis. *Mol Cell Probe*, 25(2-3): 130-133.
267. Thörn M, Lundgren S, Herlenius G, Ericzon BG, Lööf L, Rane A. (2004) Gene expression of cytochromes P450 in liver transplants over time. *Eur J Clin Pharmacol*, 60: 413-420.
268. Monostory K, Köhalmi K, Prough RA, Kóbori L, Vereczkey L. (2005) The effect of synthetic glucocorticoid, dexamethasone on CYP1A1 inducibility in adult rat and human hepatocytes. *FEBS Lett*, 579(1): 229-235. (2005)
269. Provenzani A, Notarbartolo M, Labbozzetta M, Poma P, Biondi F, Sanguedolce R, Vizzini G, Palazzo U, Polidori P, Triolo F, Gridelli B, D'Alessandro N. (2009) The effect of CYP3A5 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on tacrolimus dose requirements in Caucasian liver transplant patients. *Ann Transplant*, 14: 23-31.
270. Gijzen VM, van Schaik RH, Elens L, Soldin OP, Soldin SJ, Koren G, de Wildt SN. (2013) CYP3A4*22 and CYP3A combined genotypes both correlate with tacrolimus disposition in pediatric heart transplant recipients. *Pharmacogenomics*, 14: 1027-1036.
271. Fehérvári I, Fazakas J, Gerlei Z, Nemes B, Kóbori L. (2010) Mitigation of Cytokine Storm by Intraoperative Use of Renal Replacement Therapy During Combined Liver-Kidney Transplantation. *Transplant P* 42(6): 2353-2356.
272. Fazakas J, Toth S, Fule B, Smudla A, Mandli T, Radnai M, Doros A, Nemes B, Kóbori L. (2008) Epidural anesthesia? No of course. *Transplant P*, 40(4): 1216-1217.
273. Kóbori L, Fazakas J, Ther G, Korponay Zs, Doros A, Fehérvári I, Görög D, Nemes B, Máthé Z, Gerlei Zs, Sárváry E, Lengyel G, Fehér J, Szalay F, Schuller J, Péter Z, Szőnyi L, Telegdy L, Perner F, Járny J. (2007) A májátültetés hazai lehetőségei és eredményei. *Hippocrates (Bp)*, 9(3): 115-118.
274. Nemes B, Polak W, Ther G, Hendriks H, Kóbori L, Porte RJ, Sárváry E, de Jong KP, Doros A, Gerlei Z, van den Berg AP, Fehérvári I, Görög D, Peeters

- PM, J     J, Slooff MJH. (2006) Analysis of differences in outcome of two European liver transplant centers *Transplant Int*, 19(5): 372-380.
275. Nemes B, K     L, Feh      I, Fazakas J, Gerlei Z, Ther G, G     D, Perner F, Doros A, S      E, J     J. (2005) Hagyományos "crossclamp"   s "piggyback" technikával végzett májátültetések eredményeinek összehasonlítása. *Magyar Sebészet*, 58(3): 155-161.
276. Nemes B, Gelley F, Z      G, Földes K, Firneisz G, G     D, Feh      I, K      L, Gerlei Zs, Fazakas J, P      S, Doros A, Nagy P, Lengyel G, Schaff Zs, S      E. (2010) De novo diabetes és májátültetés, különös tekintettel a hepatitis C-vírus ki  j  l  s  ra. *Orvosi Hetilap*, 151(26): 1062-1071.
277. Nemes B, Gelley F, Z      G, Piros L, Perneczky J, K      L, Feh      I, G     D. (2010) Outcome of Liver Transplantation Based on Donor Graft Quality and Recipient Status. *Transplant P*, 42(6): 2327-2330.
278. Gelley F, Z      G, G     D, K      L, Feh      I, Gaman G, Gerlei Z, Nagy P, Sarvary E, Nemes B. (2014) Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - The Hungarian experience. *Intervent Med Appl Sci*, 6(1): 16-18.
279. Feher E, Pongor E, Altdorfer K, K      L, Lengyel G. (2013) Neuroimmunomodulation in human autoimmune liver disease. *Cell Tissue Res*, 354(2): 543-550.
280. Gelley F, Gaman G, Gerlei Z, Z      G, G     D, K      L, Feh      I, Schuller J, Szonyi L, Nagy P, Doros A, Fazakas J, Lengyel G, Schaff Z, Kiss A, Sarvary E, Nemes B. (2013) Hepatitis C-v  rus-fert  z  s ki  j  l  sa májátültetés ut  n. Mi változott az elm  lt 10   vben? *Orvosi Hetilap*, 154(27): 1058-1066.
281. Gerlei Z, Sarvary E, Lengyel G, G     D, Feh      I, Nemes B, K      L, Langer RM. (2012) Measurement and Clinical Significance of Interleukin 28B in Hepatitis C Virus-Infected Liver Transplant Patients. *Transplant P*, 44(7): 2154-2156.
282. Mergental H, Adam R, Ericzon BG, Kalicinski P, Muhlbacher F, Hockerstedt K, Klempnauer JL, Friman S, Broelsch CE, Manton G, Fernandez-Sellez C, van Hoek B, Fangmann J, Pirenne J, Muiesan P, Konigsrainer A,

- Mirza DF, Lerut J, Detry O, Le Treut YP, Mazzaferro V, Lohe F, Berenguer M, Clavien PA, Rogiers X, Belghiti J, Kobori L, Burra P, Wolf P, Schareck W, Pisarski P, Foss A, Filippini F, Krawczyk M, Wolff M, Langrehr JM, Rolles K, Jamieson N, Hop WC, Porte RJ. (2012) Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J Hepatol*, 57(2): 297-305.
283. Hartmann E, Németh A, Juhasi Gy, Lénárd Zs, Deák PÁ, Kozma V, Nagy P, Gerlei Z, Fehérvári I, Nemes B, Görög D, Fazakas J, Kóbori L, Doros A. (2009) Downstaging of hepatocellular carcinoma with radiofrequency ablation on the Hungarian liver transplantation waiting list: Early results and learned lessons. *Intervent Med Appl Sci*, 1(1): 41-45.
284. Lai Q, Feys E, Karam V, Adam R, Klempnauer J, Oliverius M, Mazzaferro V, Pascher A, Remiszewski P, Isoniemi H, Pirenne J, Foss A, Ericzon BG, Markovic S, Lerut JP. (2017) European Liver Intestine Transplant Association (ELITA). Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma and Adult Liver Transplantation: Proposal for a Prognostic Score Based on the Analysis of the ELTR-ELITA Registry. *Transplantation*, 101(3): 555-564.
285. Piros L, Fehérvári I, Görög D, Nemes B, Szabó J, Gerlei Z, Végso G, Kóbori L, Máthé Z. (2015) Examinations of Factors Influencing Survival of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Single-Center Experience from Budapest. *Transplant P*, 47(7): 2201-2206.
286. Pocze B, Fazakas J, Zádori G, Görög D, Kóbori L, Dabasi E, Mándli T, Piros L, Smudla A, Szabó T, Toronyi E, Tóth S, Tozsér G, Végso G, Doros A, Nemes B. (2013) MARS therapy, the bridging to liver retransplantation-Three cases from the Hungarian liver transplant program. *Intervent Med Appl Sci*, 5(2): 70-75.
287. Mathe Z, Tagkalos E, Paul A, Molmenti EP, Kobori L, Fouzas I, Beckebaum S, Sotiropoulos GC. (2011) Liver Transplantation for Hepatic Metastases of Neuroendocrine Pancreatic Tumors: A Survival-Based Analysis, *Transplantation*, 91(5): 575-582.
288. Schroeder T, Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Kuehl H, Cicinnati VR, Schmitz KJ, Kobori L, Paul A, Mathe Z. (2011) Changes in staging for

- hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation prior to liver transplantation as found in the explanted liver. *Hepato-Gastroenterol*, 58(112): 2029-2031.
289. Szarka A, Gerlei Zs, Berkes E, Kóbori L, Molvarec A, Garamvölgyi Z, Rigó J Jr. (2008) Májtranszplantációt követően sikeresen kiviselt terhesség. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 71(6): 277-279.
 290. Nemes B, Toronyi É, Rajczy K, Szakos A, Somlai B, Doros A, Chmel R, Perner F, Kóbori L. (2010) De novo malignant melanoma occurred in renal allograft : DNA typing to determine the origin of the tumour. *Intervent Med Appl Sci*, 2(1): 31-36.
 291. Kóbori L, Nagy P, Máthé Z, Hartmann E, Doros A, Paku S, Dezso K, Sági Z. (2008) Malignant peripheral nerve sheath tumor of the liver: A case report. *Pathol Oncol Res*, 14(3): 329-332.
 292. Kóbori L, Szőnyi L, Gerlei Zs, Sárváry E, Varga M, Görög D, Fehérvári I, Nemes B, Szabó J, Dallos G, Nagy P, Fazakas J, Doros A, Perner F, Járay J. (2004) Májátültetés gyermekkorban Magyarországon: Sebészeti vonatkozások. *Gyermekegyógyászat*, 55(5): 573-577.
 293. Kóbori L. (2004) Májátültetés. *Családorvosi Fórum*, 5(2): 6-9.
 294. Kóbori L. (2004) Új lehetőségek a májátültetésben. *Folia Hepatol*, 8: 14-15.
 295. Szőnyi L, Kóbori L, Görög D, Fehérvári I, Balogh L, Arató A, Dezsőfi A, Veres G, Perner F, Járay J, Tulassay T. (2004) Gyermekkori májátültetés Magyarországon 2004-ben. *Gyermekegyógyászat*, 55(5): 521-525.
 296. Szőnyi L, Kóbori L, Borsi J, Görög D, Fehérvári I, Tornai E, Járay J. (2004) Gyermekkori szervdonáció Magyarországon – 2004. *Gyermekegyógyászat*, 55(5): 561-566.
 297. Rokusz A, Nagy E, Gerlei Z, Veres D, Dezso K, Paku S, Szucs A, Hajosi-Kalcakosz S, Pavai Z, Gorog D, Kobori L, Fehervari I, Nemes B, Nagy P. (2016) Quantitative morphometric and immunohistochemical analysis and their correlates in cirrhosis: A study on explant livers. *Scand J Gasrtoenterol*, 51(1): 86-94.

298. Görög D, Végső Gy, Doros A, Gerlei Zs, Fehérvári I, Nemes B, Kóbori L. (2012) A hepatocellularis carcinoma kezelése májátültetéssel: hazai eredmények. *Lege Artis Med*, 22(4), 267-273.
299. Vegso G, Gorog D, Fehervari I, Nemes B, Doros A, Langer RM, Kobori L. (2012) Role of Organ Transplantation in the Treatment of Malignancies - Hepatocellular Carcinoma as the Most Common Tumour Treated with Transplantation. *Pathol Oncol Res*, 18(1): 1-10.
300. Nemes B, Gelley F, Piros L, Zádori G, Görög D, Fehérvári I, Kóbori L, Sárváry E, Nagy P, Kiss A, Doros A. (2011) The impact of Milan criteria on liver transplantation for hepatocellular carcinoma: First 15 years' experience of the Hungarian Liver Transplant Program. *Transplant P*, 43(4): 1272-1274.
301. Fehérvári I, Görög D, Kóbori L, Varga M, Sárváry E, Gerlei Z, Nemes B. (2007) Hepatitis B és májtranszplantáció [Hepatitis B and liver transplantation]. *Orvosi Hetilap*, 148(28): 1299-1302.
302. Gerlei Zs, Lengyel G, Sárváry E, Kóbori L, Görög D, Nemes B, Nagy P, Gálffy Zs, Németh E, Járay J. (2006) SE Transzplantációs és Sebészeti Klinikán 2003. és 2005. szeptember 30. között hepatitis C vírus okozta cirrhosis miatt májtranszplantált betegek antivirális kezelése. *Infekt Klin Mikrobiol* 13(2): 49-51.
303. Lengyel G, Kóbori L, Fehérvári I, Nemes B, Görög D, Patonai A, Sárváry E, Varga M, Hagymási K, Perner F, Fehér J, Tulassay ZS. (2005) Combined interferon-alpha-2b and ribavirin therapy in patients with recurring chronic hepatitis C (genotype 1) following liver transplantation in Hungary. *Arch Med Sci*, 1(1): 8-12.
304. Nemes B, Sárváry E, Kóbori L, Gerlei Zs, Patonai A, Perner F, Weszelits V, Járay J, Schaff Zs. (2005) Serum hepatitis C virus-ribonucleotide acid monitoring after liver transplantation. *Digest Liv Dis*, 37(1): 68-69.
305. Sárváry E, Seregély Z, Fazakas J, Kovács F, Gaál I, Bekő G, Varga J, Kóbori L, Nemes B, Görög D, Varga M, Langer RM, Monostory K, Járay J, Gerlei Z. (2010) Small difference in international normalized ratio may yield a

- significant impact on prioritizing patients listed for liver transplantation. *Transplant. P*, 42(6): 2317-2322.
306. Sárváry E, Gerlei Zs, Dinya E, Tóth E, Varga M, Chmel R, Molnár M, Remport Á, Nemes B, Kóbori L, Görög D, Fazakas J, Gaál I, Járay J, Perner F, Langer R. (2010) Hepatitis C infected hemodialysis and renal transplant patients with elevated α -glutathione S-transferase have increased risk for liver damage. *Intervent Med Appl Sci*, 2(2): 70-76.
307. Blok JJ, de Boer JD, Putter H, Rogiers X, Guba MO, Strassburg CP, Samuel U, van Hoek B, Hamming JF, Braat AE. (2018) The center effect in liver transplantation in the Eurotransplant region: a retrospective database analysis. *Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee. Transplant Int*, 31(6): 610-619.
308. Máthé Z, Kóbori L, Görög D, Fehérvári I, Nemes B, Gerlei Zs, Doros A, Németh A, Mándli T, Fazakas J, Járay J. (2010) Az első sikeres élő donoros felnőttkori jobb lebenyes májtranszplantáció Magyarországon. *Orvosi Hetilap*, 151(1): 3-7.

13. KÖZLEMÉNYEK

Az MTMT által csatolt publikációs lista

A PhD cím eléréséig megjelent közlemények és a témával nem kapcsolatos közleményeket a lista végén külön felsorolom.

I. Folyóiratcikk

Szakcikk

1. Kobori L , vanderKolk MJ , de Jong KP , Peeters PMJG , Klompmaker IJ , Kok T , Haagsma EB , Slooff MJH
Splenic artery aneurysms in liver transplant patients
JOURNAL OF HEPATOLOGY 27:(5) pp. 890-893. (1997)
IF: 3.409
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 41 Függő idéző: 1 Összesen: 42
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 36: pp. 192-194. (1997)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 4 Összesen: 4
3. Péter A , Végső G , Alföldy F , Görög D , Gáti Z , Langer R , Kóbori L
Vesedaganat miatt végzett műtéteink
MAGYAR SEBÉSZET 50:(5) pp. 315-318. (1997)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
4. Nemes B , Patonai A , Kóbori L , Görög D , Schaff Zs , Perner F
Máj tumorok miatt végzett májátültetés eredményei Magyarországon
MAGYAR ONKOLOGIA 43:(3) pp. 192-197. (1999)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
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 48:(3) pp. 355-360. (2000)
IF: 0.511
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 2 Függő idéző: 6 Összesen: 8

6. Patonai A , Nemes B , Görög D , Kóbori L , Sótónyi P Jr , Fehérvári I , Weszelits V , Doros A , Dallos G , Schaff Z , Perner F
A hazai májtranszplantációk értékelése patológiai szempontból [Pathologic evaluation of orthotopic liver transplantation in Hungary]
ORVOSI HETILAP 142:(9) pp. 435-441. (2001)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 3 Függő idéző: 3 Összesen: 6

7. Sárváry E , Varga M , Nemes B , Kóbori L , Zalka A , Sulyok B , Görög D , Fehérvári I , Járny 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. [Qualitative and quantitative detection of hepatitis C virus RNA by PCR technique. Monitoring of viral copies after liver transplantation]
ORVOSI HETILAP 142:(18) pp. 939-942. (2001)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

8. Kóbori L , Németh T , Nemes B , Dallos G , Sótónyi P , Fehérvári I , Patonai A , Slooff MJH , Járny J , De Jong KP
Experimental vascular graft for liver transplantation
ACTA VETERINARIA HUNGARICA 51:(4) pp. 529-537. (2003)
IF: 0.535
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 1 Függő idéző: 5 Összesen: 6

9. Kóbori L , Sárváry E , Nemes B , Lakatos M , Fehérvári I , Görög D , Dallos G , Gerlei Z , Fazakas J , Tóth T , Lengyel G , Fehér J , Járny J
Az oxidatív stressz és az artériás vérrellátás szerepe a transzplantált májgraft működésében [The role of oxidative stress and arterial blood supply in the transplanted liver function]
ORVOSI HETILAP 144:(45) pp. 2219-2223. (2003)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 2 Függő idéző: 3 Összesen: 5

10. 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 144:(48) pp. 2367-2370. (2003)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 3 Összesen: 3

11. Csak T , Folhoffer A , Horvath A , Lengyel G , Kóbori L , Szalay F
Májtranszplantáció utáni krónikus C-hepatitis recidivájának kombinált antivirális kezelése
ORVOSI HETILAP 145:(39) pp. 2003-2006. (2004)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 2 Összesen: 2

12. Kóbori L , Szőnyi L , Gerlei Zs , Sárváry E , Varga M , Görög D , Fehérvári I , Nemes B , Szabó J , Dallos G , Nagy P , Fazakas J , Doros A , Perner F , Járay J
Májátültetés gyermekkorban Magyarországon: Sebészeti vonatkozások
GYERMEKGYÓGYÁSZAT 55:(5) pp. 573-577. (2004)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
13. Kóbori L
Új lehetőségek a májátültetésben
FOLIA HEPATOLOGICA 8: pp. 14-15. (2004)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1
14. Szőnyi L , Kóbori L , Görög D , Fehérvári I , Balogh L , Arató A , Dezsőfi A , Veres G , Perner F , Járay J , Tulassay T
Gyermekkori májátültetés Magyarországon 2004-ben
GYERMEKGYÓGYÁSZAT 55:(5) pp. 521-525. (2004)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
15. Lengyel G , Kóbori L , Fehérvári I , Nemes B , Görög D , Patonai A , Sárváry E , Varga M , Hagymási K , Perner F , Fehér J , Tulassay ZS
Combined interferon-alpha-2b and ribavirin therapy in patients with recurring chronic hepatitis C (genotype 1) following liver transplantation in Hungary
ARCHIVES OF MEDICAL SCIENCE 1:(1) pp. 8-12. (2005)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Függő idéző: 1 Összesen: 1
16. Monostory K , Kőhalmy K , Prough RA , Kóbori L , Vereczkey L
The effect of synthetic glucocorticoid, dexamethasone on CYP1A1 inducibility in adult rat and human hepatocytes
FEBS LETTERS 579:(1) pp. 229-235. (2005)
IF: 3.415
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 36 Függő idéző: 8 Összesen: 44
17. Monostory K , Kőhalmy K , Hazai E , Vereczkey L , Kóbori L
Role of CYP2E1 in deramciclane metabolism
DRUG METABOLISM AND DISPOSITION 33:(11) pp. 1717-1722. (2005)
IF: 4.015
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 3 Összesen: 3
18. Monostory K , Kőhalmy K , Ludányi K , Czira G , Holly S , Vereczkey L , Ürmös I , Klebovich I , Kóbori L
Biotransformation of deramciclane in primary hepatocytes of rat, mouse, rabbit, dog, and human
DRUG METABOLISM AND DISPOSITION 33:(11) pp. 1708-1716. (2005)
IF: 4.015
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 6 Függő idéző: 1 Összesen: 7

19. Nemes B , Kóbori L , Gálffy Zs , Lengyel G , Doros A , Sárváry E , Perner F , Schaff Zs , Fazakas J , Szalay F , Fehér J , Járay J
A májátültetés szövődményeit és túlélési eredményeit befolyásoló tényezők Magyarországon
ORVOSI HETILAP 146:(30) pp. 1567-1574. (2005)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 4 Függő idéző: 4 Összesen: 8

20. Nemes B , Kóbori L , Fehérvári I , Fazakas J , Gerlei Z , Ther G , Görög D , Perner F , Doros A , Sárváry E , Járay J
Hagyományos "crossclamp" és "piggyback" technikával végzett májátültetések eredményeinek összehasonlítása
MAGYAR SEBÉSZET 58:(3) pp. 155-161. (2005)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 2 Függő idéző: 3 Összesen: 5

21. Nemes B , Sárváry E , Kóbori L , Gerlei Z , Fehérvári I , Görög D , Perner F , Ther G , Varga M , Szönyi L , Telegdy L , Schuller J , Weszelits V , Járay J
A hazai májátültetés demográfiája, perioperatív jellemzői és mortalitása
ORVOSI HETILAP 146:(27) pp. 1423-1432. (2005)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Függő idéző: 10 Összesen: 10

22. Nemeth T , Kóbori L , Dallos G , Nemes B , Járay J , Perner F , Manczur F , Heteyi C , Slooff MJH , de Jong KP
Belső rectushüvelyből képzett autograft érprotézis kísérletes vizsgálata kutyákban [Evaluation of experimental internal rectus sheath vascular autograft in dogs]
MAGYAR ÁLLATORVOSOK LAPJA 127:(2) pp. 99-105. (2005)
IF: 0.114
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Függő idéző: 2 Összesen: 2

23. Sarvary E , Nagy P , Benjamin A , Szoke M , Remport A , Jansen J , Nemes B , Kóbori L , Fehérvári I , Sulyok B , Perner F , Varga M , Fazakas J , Lakatos M , Szabo M , Toth A , Járay J
Mutation scanning of the p53 tumor suppressor gene in renal and liver transplant patients in Hungary
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 37:(2) pp. 969-972. (2005)
20th International Congress of the Transplantation-Society. Vienna, Ausztria: 2004.09.05 -2004.09.10.
IF: 0.799
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 4 Összesen: 4

24. Varga M , Remport A , Hidvegi M , Peter A , Kóbori L , Telkes G , Fazakas J , Gerlei Z , Sarvary E , Sulyok B , Járay J

- Comparing cytomegalovirus prophylaxis in renal transplantation: single center experience
TRANSPLANT INFECTIOUS DISEASE 7:(2) pp. 63-67. (2005)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 7 Függő idéző: 2 Összesen: 9
25. Fazakas János , Tóth Szabolcs , Orgoványi Márta , Császár Veronika , Ther Gábor , Mándli Tamás , Nemes Balázs , Kóbori László
Hemodinamikai paraméterek vizsgálata hipoterm májtranszplantált betegeknél
ANESZTEZIOLOGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA 36:(1) pp. 8-17. (2006)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
26. Gerlei Zs , Lengyel G , Sárváry E , Kóbori L , Görög D , Nemes B , Nagy P , Gálffy Zs , Németh E , Járay J
SE Transzplantációs és Sebészeti Klinikán 2003. és 2005. szeptember 30. között hepatitis C vírus okozta cirrhosis miatt májtranszplantált betegek antivirális kezelése
INFEKTOLÓGIA ÉS KLINIKAI MIKROBIOLÓGIA 13:(2) pp. 49-51. (2006)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
27. Nemes B , Polak W , Ther G , Hendriks H , Kóbori L , Porte RJ , Sárváry E , de Jong KP , Doros A , Gerlei Z , van den Berg AP , Fehérvári I , Görög D , Peeters PM , Járay J , Slooff MJH
Analysis of differences in outcome of two European liver transplant centers
TRANSPLANT INTERNATIONAL 19:(5) pp. 372-380. (2006)
IF: 2.146
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 9 Függő idéző: 10 Összesen: 19
28. Timea Csak , Aniko Folhoffer , Andrea Horvath , Janos Osztoivits , Denes Gorog , Laszlo Kobori , Janos Papp , Ferenc Szalay
Extrém hypercholesterinaemia és xanthomatosis laparoscópos cholecystectomy után. Teljes reverzibilitás az iatrogén szűkület műtéti megoldását követően
[Xanthomatosis and extreme hypercholesterolemia after laparoscopic cholecystectomy. Total reversibility following surgical treatment of iatrogenous stenosis of the common bile duct].
ORVOSI HETILAP 147:(15) pp. 705-710. (2006)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 2 Összesen: 2
29. Fehérvári I , Görög D , Kóbori L , Varga M , Sárváry E , Gerlei Z , Nemes B
Hepatitis B és májtranszplantáció [Hepatitis B and liver transplantation]
ORVOSI HETILAP 148:(28) pp. 1299-1302. (2007)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Függő idéző: 2 Összesen: 2
30. Kóbori L , Fazakas J , Ther G , Korponay Zs , Doros A , Fehérvári I , Görög D , Nemes B , Máthé Z , Gerlei Zs , Sárváry E , Lengyel G , Fehér J , Szalay F ,

- Schuller J , Péter Z , Szőnyi L , Telegdy L , Perner F , Járny J
A májátültetés hazai lehetőségei és eredményei
HIPPOCRATES (BP) 9:(3) pp. 115-118. (2007)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
31. Kohalmy K , Tamási V , Kóbori L , Sárvary E , Pascussi JM , Porrogi P , Rozman D , Prough RA , Meyer UA , Monostory K
Dehydroepiandrosterone induces human CYP2B6 through the constitutive androstane receptor
DRUG METABOLISM AND DISPOSITION 35:(9) pp. 1495-1501. (2007)
IF: 3.907
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 28 Függő idéző: 9 Összesen: 37
32. Görög D , Fehérvári I , Doros A , Nemes B , Máthé Z , Kóbori L , Járny J
Subcapsularis haematoma és grafruptura májátültetés után [Subcapsular hematoma and rupture of the liver graft]
MAGYAR SEBÉSZET 61:(4) pp. 230-233. (2008)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1
33. Jemnitz K , Veres ZS , Monostory K , Kóbori L , Vereczkey L
Interspecies differences in acetaminophen sensitivity of human, rat, and mouse primary hepatocytes
TOXICOLOGY IN VITRO 22:(4) pp. 961-967. (2008)
IF: 2.473
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 47 Függő idéző: 2 Összesen: 49
34. Kóbori L , Kohalmy K , Porrogi P , Sárvary E , Gerlei Z , Fazakas J , Nagy P , Járny J , Monostory K
Drug-induced liver graft toxicity caused by cytochrome P450 poor metabolism
BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 65:(3) pp. 428-436. (2008)
IF: 3.128
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 15 Függő idéző: 2 Összesen: 17
35. Kóbori L , Nemeth T , Nagy P , Dallos G , Sotonyi P , Fehérvári I , Nemes B , Görög D , Patonai A , Monostory K , Doros A , Sárvary E , Fazakas J , Gerlei Z , Benko T , Piros L , Járny J , De Jong KP
Experimental results and clinical impact of using autologous rectus fascia sheath for vascular replacement
ACTA VETERINARIA HUNGARICA 56:(3) pp. 411-420. (2008)
IF: 0.624
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Függő idéző: 4 Összesen: 4

36. Porrogi P , Kóbori L , Kóhalmy K , Gulyás J , Vereczkey L , Monostory K
Limited applicability of 7-methoxy-4-trifluoromethylcoumarin as a CYP2C9-selective substrate
PHARMACOLOGICAL REPORTS 60: pp. 972-979. (2008)
IF: 2.167
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 3 Összesen: 3

37. Szarka A , Gerlei Zs , Berkes E , Kóbori L , Molvarec A , Garamvölgyi Z , Rigó J Jr
Májtranszplantációt követően sikeresen kiviselt terhesség
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 71:(6) pp. 277-279. (2008)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

38. Varga M , Rajczy K , Telkes G , Hidvegi M , Peter A , Remport A , Korbonits M , Fazakas J , Toronyi E , Sarvary E , Kóbori L , Jaray J
HLA-DQ3 is a probable risk factor for CMV infection in high-risk kidney transplant patients
NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION 23:(8) pp. 2673-2678. (2008)
IF: 3.568
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 6 Függő idéző: 1 Összesen: 7

39. Doros A , Nemes B , Fehérvári I , Görög D , Gerlei Z , Németh A , Hartmann E , Deák P , Fazakas J , Tóth Sz , Kóbori L
Percutan transhepaticus fémstent behelyezésével kezelt májkapuvéna-szűkületek májátültetés után [Percutaneous transhepatic metallic stent placement for the treatment of post-transplantation portal vein stenosis]
ORVOSI HETILAP 150:(26) pp. 1231-1234. (2009)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1

40. Doros A , Németh A , Hartmann E , Deák P Á , Juharosi Gy , Lénárd Zs , Kozma V , Görög D , Gerlei Zs , Fehérvári I , Nemes B , Kóbori L
Öntáguló fémstentek a májátültetés után kialakult intrahepaticus epeúti szűkületek kezelésében
MAGYAR RADIOLÓGIA 83:(1) pp. 8-13. (2009)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

41. Doros A , Németh A , Hartmann E , Deák P Á , Fehérvári I , Tóth Sz , Nemes B , Kóbori L
Ballonos tágitás és fémstentbehelyezés a vena cava inferior májátültetés után kialakult szűkületeiben
MAGYAR RADIOLÓGIA 83:(2) pp. 80-85. (2009)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

42. Hartmann E , Németh A , Juharosi Gy , Lénárd Zs , Deák P Á , Kozma V , Nagy

- P , Gerlei Z , Fehérvári I , Nemes B , Görög D , Fazakas J , Kóbori L , Doros A
Downstaging of hepatocellular carcinoma with radiofrequency ablation on the
Hungarian liver transplantation waiting list: Early results and learned lessons
INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 1:(1) pp. 41-45.
(2009)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 1 Függő idéző: 3 Összesen: 4
43. Herédi-Szabó K , Glavinas H , Kis E , Méhn D , Báthori G , Veres Z , Kóbori L ,
von Richter O , Jemnitz K , Krajcsi P
Multidrug resistance protein 2-mediated estradiol-17-beta-D-glucuronide
transport Potentiation: in vitro-in vivo correlation and species specificity
DRUG METABOLISM AND DISPOSITION 37:(4) pp. 794-801. (2009)
IF: 3.743
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 19 Függő idéző: 4 Összesen: 23
44. Monostory K , Pascussi JM , Szabó P , Temesvári M , Kőhalmy K , Acimovic J ,
Kocjan D , Kuzman D , Wilzewski B , Bernhardt R , Kóbori L , Rozman D
Drug interaction potential of 2-((3,4-dichlorophenethyl)(propyl)amino)-1-
(pyridin-3-yl)ethanol (LK-935), the novel nonstatin-type cholesterol-lowering
agent
DRUG METABOLISM AND DISPOSITION 37:(2) pp. 375-385. (2009)
IF: 3.743
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 11 Függő idéző: 6 Összesen: 17
45. Szőnyi László , Dezsőfi Antal , Balogh Lídia , Fazakas János , Kóbori László
Gyermekekori májátültetés hazai eredményei
GYERMEKGYÓGYÁSZAT 60:(1) pp. 80-82. (2009)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
46. Doros A , Nemes B , Máthé Z , Németh A , Hartmann E , Deák Á P , Lénárd Zs F
, Görög D , Fehérvári I , Gerlei Zs , Fazakas J , Tóth Sz , Kóbori L
Treatment of early hepatic artery complications after adult liver transplantation :
A single center experience
INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 2:(4) pp. 159-164.
(2010)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 2 Összesen: 2
47. Máthé Z , Kóbori L , Görög D , Fehérvári I , Nemes B , Gerlei Zs , Doros A ,
Németh A , Mándli T , Fazakas J , Járay J
Az első sikeres élő donoros felnőttkori jobb lebenyes májtranszplantáció
Magyarországon
ORVOSI HETILAP 151:(1) pp. 3-7. (2010)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

48. Nemes B , Gelley F , Zádori G , Földes K , Firneisz G , Görög D , Fehérvári I , Kóbori L , Gerlei Zs , Fazakas J , Pápai S , Doros A , Nagy P , Lengyel G , Schaff Zs , Sárváry E
De novo diabetes és májátültetés, különös tekintettel a hepatitis C-vírus kiújulására
ORVOSI HETILAP 151:(26) pp. 1062-1071. (2010)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 1 Függő idéző: 3 Összesen: 4

49. Nemes B , Gelley F , Zádori G , Piros L , Perneczky J , Kóbori L , Fehérvári I , Görög D
Outcome of Liver Transplantation Based on Donor Graft Quality and Recipient Status
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 42:(6) pp. 2327-2330. (2010)
IF: 0.993
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 12 Függő idéző: 6 Összesen: 18

50. Sárváry E , Seregély Z , Fazakas J , Kovács F , Gaál I , Bekő G , Varga J , Kóbori L , Nemes B , Görög D , Varga M , Langer RM , Monostory K , Járay J , Gerlei Z
Small difference in international normalized ratio may yield a significant impact on prioritizing patients listed for liver transplantation
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 42:(6) pp. 2317-2322. (2010)
IF: 0.993
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Függő idéző: 1 Összesen: 1

51. Sárváry E , Lee D , Váradi J , Varga M , Gaál I , Chmel R , Bekő G , Kanyó Z , Nemes B , Gerlei Zs , Fazakas J , Kóbori L , Herold Zs , Németh S , Gálóczi I , Járay J , Langer R
The iQ200 microscopic analyzer is valuable tool for evaluation of urinary sediment at transplanted patients
INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 2:(1) pp. 22-26. (2010)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

52. Sárváry E , Gerlei Zs , Dinya E , Tóth E , Varga M , Chmel R , Molnár M , Remport Á , Nemes B , Kóbori L , Görög D , Fazakas J , Gaál I , Járay J , Perner F , Langer R
Hepatitis C infected hemodialysis and renal transplant patients with elevated α -glutathione S-transferase have increased risk for liver damage
INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 2:(2) pp. 70-76. (2010)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

53. Csébi Péter , Németh Tibor , Jakab Csaba , Patonai Attila , Garamvölgyi Rita , Manczur Ferenc , Spitzner Ádám , Arany Tóth Attila , Kóbori László
Experimental results of using autologous rectus fascia sheath for venous patch

- grafts in dogs
 ACTA VETERINARIA HUNGARICA 59:(3) pp. 373-384. (2011)
 IF: 0.673
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 2 Függő idéző: 1 Összesen: 3
54. Mathe Z , Tagkalos E , Paul A , Molmenti EP , Kobori L , Fouzas I , Beckebaum S , Sotiropoulos GC
 Liver Transplantation for Hepatic Metastases of Neuroendocrine Pancreatic Tumors: A Survival-Based Analysis
 TRANSPLANTATION 91:(5) pp. 575-582. (2011)
 IF: 4.003
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 29 Összesen: 29
55. Mathe Z , Paul A , Molmenti EP , Vernadakis S , Klein CG , Beckebaum S , Treckmann JW , Cicinnati VR , Kobori L , Sotiropoulos GC
 Liver transplantation with donors over the expected lifespan in the model for end-staged liver disease era: is Mother Nature punishing us?
 LIVER INTERNATIONAL 31:(7) pp. 1054-1061. (2011)
 IF: 3.824
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 7 Függő idéző: 2 Összesen: 9
56. Schroeder T , Sotiropoulos GC , Molmenti EP , Kuehl H , Cicinnati VR , Schmitz KJ , Kobori L , Paul A , Mathe Z
 Changes in staging for hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation prior to liver transplantation as found in the explanted liver.
 HEPATO-GASTROENTEROLOGY 58:(112) pp. 2029-2031. (2011)
 IF: 0.658
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 5 Függő idéző: 1 Összesen: 6
57. Smudla A , Gerlei Zs , Gergely L , Varga M , Toronyi É , Doros A , Mándli T , Arányi Zs , Bán Enikő , Sárváry E , Kóbori L , Fazakas J
 West Nile virus encephalitis in kidney transplanted patient, first case in Hungary : Case report
 INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 3:(2) pp. 80-83. (2011)
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 1 Összesen: 1
58. Temesvári M , Paulik J , Kóbori L , Monostory K
 High-resolution melting curve analysis to establish CYP2C19*2 single nucleotide polymorphism: Comparison with hydrolysis SNP analysis
 MOLECULAR AND CELLULAR PROBES 25:(2-3) pp. 130-133. (2011)
 IF: 2.078
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 9 Összesen: 9

59. Doros Attila , Deák Pál Ákos , Hartmann Erika , Németh Andrea , Gerlei Zsuzsa , Fazakas János , Görög Dénes , Nemes Balázs , Fehérvári Imre , Kóbori László
Non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation : Focus on percutaneous treatment and extent of disease
INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 4:(1) pp. 5-8. (2012)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

60. Görög Dénes , Végső Gyula , Doros Attila , Gerlei Zsuzsa , Fehérvári Imre , Nemes Balázs , Kóbori László
A hepatocellularis carcinoma kezelése májátültetéssel: hazai eredmények
LEGE ARTIS MEDICINAE 22:(4) pp. 267-273. (2012)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

61. Sarvary E , Nemes B , Varga M , Gaal I , Monostory K , Langer RM , Gorog D , Fazakas J , Kóbori L , Fehervari I , Gerlei Z
Significance of Mycophenolate monitoring in liver transplant recipients: Toward the cut-off level
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 44:(7) pp. 2157-2161. (2012)
IF: 0.952
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1

62. Temesvári M , Kóbori L , Paulik J , Sárváry E , Belic A , Monostory K
Estimation of drug-metabolizing capacity by cytochrome P450 genotyping and expression.
JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS 341:(1) pp. 294-305. (2012)
IF: 3.891
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 22 Függő idéző: 6 Összesen: 28

63. Feher E , Pongor E , Altdorfer K , Kóbori L , Lengyel G
Neuroimmunomodulation in human autoimmune liver disease.
CELL AND TISSUE RESEARCH 354:(2) pp. 543-550. (2013)
IF: 3.333
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 1 Függő idéző: 1 Összesen: 2

64. Gaman G , Gelley F , Gerlei Z , Dabasi E , Gorog D , Fehervari I , Kóbori L , Lengyel G , Zadori G , Fazakas J , Doros A , Sarvary E , Nemes B
Veseérintettség májátültetés során.
ORVOSI HETILAP 154:(26) pp. 1018-1025. (2013)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 4 Összesen: 4

65. Gelley F , Gaman G , Gerlei Z , Zadori G , Gorog D , Kobori L , Fehervari I , Schuller J , Szonyi L , Nagy P , Doros A , Fazakas J , Lengyel G , Schaff Z , Kiss A , Sarvary E , Nemes B
Hepatitis C-vírus-fertőzés kiújulása májátültetés után. Mi változott az elmúlt 10 évben?
ORVOSI HETILAP 154:(27) pp. 1058-1066. (2013)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 1 Függő idéző: 1 Összesen: 2

66. Nemes B , Gaman G , Gelley F , Doros A , Zadori G , Gorog D , Fehervari I , Kobori L
Technical risk factors for hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: the hungarian experience
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 45:(10) pp. 3691-3694. (2013)
IF: 0.984
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 2 Függő idéző: 3 Összesen: 5

67. Csébi P , Jakab Cs , Patonai A , Arany-Tóth A , Kóbori L , Németh T
Morphological evaluation of experimental autologous rectus fascia sheath vascular grafts used for arterial replacement in a dog model
ACTA VETERINARIA HUNGARICA 62:(4) pp. 429-438. (2014)
IF: 0.646
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Függő idéző: 1 Összesen: 1

68. Gámán G , Sárváry E , Gelley F , Doros A , Görög D , Fehérvári I , Kóbori L , Wágner L , Nemes B
New-onset diabetes mellitus and the analysis of dipeptidyl-peptidase-4 after liver transplantation
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 46:(6) pp. 2177-2180. (2014)
IF: 0.982
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 5 Függő idéző: 2 Összesen: 7

69. Gelley F , Zadori G , Gorog D , Kobori L , Fehervari I , Gaman G , Gerlei Z , Nagy P , Sarvary E , Nemes B
Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - The Hungarian experience.
INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 6:(1) pp. 16-18. (2014)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 2 Függő idéző: 1 Összesen: 3

70. Kovacs F , Gerlei Zs , Gorog D , Varga M , Kobori L , Gaal I , Langer RM , Beresne BL , Sarvary E
Endogenous thrombin potential and examination of a further 31 analytes in liver transplant candidates

TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 46:(6) pp. 2171-2176. (2014)

IF: 0.982

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

71. Kiss M , Deshpande RR , Nemeskéri A , Nguyen TT , Kürti Z , Kovács S , Pápai Z , Németh K , Szuák A , Dudás I , Kóbori L

Optimal line of hepaticotomy for left lateral living donor liver transplantation according to the anatomical variations of left hepatic duct system

PEDIATRIC TRANSPLANTATION 19:(5) pp. 510-516. (2015)

IF: 1.284

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 2 Összesen: 2

72. Monostory K , Tóth K , Kiss Á , Háfra E , Csikány N , Paulik J , Sárváry E , Kóbori L

Personalizing calcineurin inhibitor therapy by adjusting to donor CYP3A-status in liver transplant patients

BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 80:(6) pp. 1429-1437. (2015)

IF: 3.830

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 5 Összesen: 5

73. Nemes B , Gelley F , Dabasi E , Gaman G , Fehervari I , Gorog D , Kóbori L , Fazakas J , Vitalis E , Doros A , Galffy Z , Mathe Z

Bakteriális infekciók májátültetés után

ORVOSI HETILAP 156:(34) pp. 1366-1382. (2015)

IF: 0.291

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 1 Függő idéző: 3 Összesen: 4

74. Nemeth K , Deshpande R , Mathe Z , Szuak A , Kiss M , Korom C , Nemeskeri A , Kóbori L

Extrahepatic arteries of the human liver - anatomical variants and surgical relevancies

TRANSPLANT INTERNATIONAL 28:(10) pp. 1216-1226. (2015)

IF: 2.835

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 4 Összesen: 4

75. Piros L , Fehérvári I , Görög D , Nemes B , Szabó J , Gerlei Z , Végso G , Kóbori L , Máthé Z

Examinations of Factors Influencing Survival of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Single-Center Experience from Budapest

TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 47:(7) pp. 2201-2206. (2015)

IF: 0.867

Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Független idéző: 1 Függő idéző: 1 Összesen: 2

76. Rokusz A , Nagy E , Gerlei Z , Veres D , Dezso K , Paku S , Szucs A , Hajosi-Kalcakosz S , Pavai Z , Gorog D , Kobori L , Fehervari I , Nemes B , Nagy P
Quantitative morphometric and immunohistochemical analysis and their correlates in cirrhosis: A study on explant livers
SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY 51:(1) pp. 86-94. (2016)
IF: 2.526
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Függő idéző: 2 Összesen: 2

77. Korda D , Deak PA , Kiss G , Gerlei Z , Kobori L , Gorog D , Fehervari I , Piros L , Mathe Z , Doros A
Management of Portal Hypertension After Liver Transplantation.
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 49:(7) pp. 1530-1534. (2017)
IF: 0.806
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos

Összefoglaló cikk

78. Fehérvári I , Nemes B , Kóbori L , Fazakas J , Mátyus J
Sikeres kombinált máj- és vesetranszplantáció Magyarországon [Successful combined kidney-liver transplantation in Hungary]
ORVOSI HETILAP 144:(3) pp. 125-128. (2003)
Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos
Függő idéző: 2 Összesen: 2

79. Szőnyi L , Kóbori L , Borsi J , Görög D , Fehérvári I , Tornai E , Járny J
Gyermekekori szervdonáció Magyarországon - 2004
GYERMEKGYÓGYÁSZAT 55:(5) pp. 561-566. (2004)
Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos

80. Vereczkey L , Jemnitz K , Monostory K , Veres ZS , Kóbori L
A gyógyszer-metabolizáló enzimrendszerek szerepe a gyógyszerek hatásában, illetve mellékhatásában
ORVOSI HETILAP 146:(19) pp. 947-952. (2005)
Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos
Független idéző: 7 Összesen: 7

81. Kóbori L , Langer R
A hasi szervek transzplantációja
ORVOSKÉPZÉS 83:(3) pp. 255-260. (2008)
Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos

82. Kóbori L , Máthé Z , Fazakas J , Gerlei Zs , Doros A , Fehérvári I , Sárvári E , Hartmann E , Németh A , Mándli T , Tóth Sz , Szőnyi L , Korponay Z , Kiss M , Görög D , Járny J
A gyermekekori májátültetés sebészeti alapjai. Az élődonor-program első lépései Magyarországon [Surgical aspects of pediatric liver transplantation. Living donor liver transplant program in Hungary]

- ORVOSI HETILAP 149:(27) pp. 1271-1275. (2008)
 Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos
 Független idéző: 2 Függő idéző: 2 Összesen: 4
83. Monostory K , Pascussi JM , Kóbori L , Dvorak Z
 Hormonal regulation of CYP1A expression
 DRUG METABOLISM REVIEWS 41:(4) pp. 547-572. (2009)
 IF: 5.439
 Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos
 Független idéző: 52 Függő idéző: 13 Összesen: 65
84. Nemes B , Gelley F , Zádori G , Görög D , Fehérvári I , Jakab K , Fazakas J ,
 Mándli T , Gerlei Z , Sárváry E , Doros A , Kóbori L
 Marginális donorok szerepe a magyar májátültetési programban [The role of
 marginal donors in liver transplantation. The Hungarian experience]
 ORVOSI HETILAP 150:(49) pp. 2228-2236. (2009)
 Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos
 Független idéző: 2 Függő idéző: 4 Összesen: 6
85. Fehervari I , Nemes B , Gorog D , Gerlei Z , Kobori L
 Hepaticus encephalopathia és májátültetés [Hepatic encephalopathy and liver
 transplantation]
 MAGYAR SEBÉSZET 65:(2) pp. 58-62. (2012)
 Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos
 Független idéző: 1 Összesen: 1
86. Vegso G , Gorog D , Fehervari I , Nemes B , Doros A , Langer RM , Kobori L
 Role of Organ Transplantation in the Treatment of Malignancies - Hepatocellular
 Carcinoma as the Most Common Tumour Treated with Transplantation
 PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 18:(1) pp. 1-10. (2012)
 IF: 1.555
 Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos
 Független idéző: 4 Függő idéző: 1 Összesen: 5
87. Kobori L , Gorog D , Fehervari I , Nemes B , Fazakas J , Sarvary E , Varga M ,
 Gerlei Z , Doros A , Monostory K , Perner F
 A hazai májátültetési program fejlődése [Progress of the liver transplantation
 programme in Hungary]
 ORVOSI HETILAP 154:(22) pp. 858-862. (2013)
 Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos
 Független idéző: 2 Függő idéző: 1 Összesen: 3
88. Dezsőfi Antal , Kóbori László , Kiss András , Szőnyi László
 Májátültetés gyermekkorban
 GYERMEKGYÓGYÁSZAT 65:(2) pp. 114-117. (2014)
 Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos
89. Nagy G , Dezső K , Kiss G , Gerlei Z , Nagy P , Kobori L

A jóindulatú májdaganatok korszerű diagnosztikája és kezelési elvei.: [Benign liver tumours - current diagnostics and therapeutic modalities]

MAGYAR ONKOLÓGIA 62:(1) pp. 5-13. (2018)

Folyóíratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos

Rövid közlemény

90. Kobori L , Doros A , Nemeth T , Fazakas J , Nemes B , Slooff MJH , Jaray J , de Jong KP
The use of autologous rectus facia sheath for replacement of inferior caval vein defect in orthotopic liver transplantation
TRANSPLANT INTERNATIONAL 18:(12) pp. 1376-1377. (2005)
IF: 1.797
Folyóíratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 5 Függő idéző: 7 Összesen: 12
91. Nemes B , Sárváry E , Sótónyi P , Gerlei Z , Doros A , Gálffy Z , Fehérvári I , Fazakas J , Járny J , Kóbori L
Factors in association with sepsis after liver transplantation: The Hungarian experience
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 37:(5) pp. 2227-2228. (2005)
IF: 0.799
Folyóíratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 6 Függő idéző: 3 Összesen: 9
92. Fazakas J , Toth S , Fule B , Smudla A , Mandli T , Radnai M , Doros A , Nemes B , Kobori L
Epidural anesthesia? No of course
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 40:(4) pp. 1216-1217. (2008)
IF: 1.055
Folyóíratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 21 Összesen: 21
93. Kóbori L , Nagy P , Máthé Z , Hartmann E , Doros A , Paku S , Dezső K , Sági Z
Malignant peripheral nerve sheath tumor of the liver: A case report
PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 14:(3) pp. 329-332. (2008)
IF: 1.260
Folyóíratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 13 Összesen: 13
94. Dallos G , Hidvegi M , Kosa G , Kobori L , Alföldy F , Perner F , Jaray J
Results and Complications after Living Related Kidney Transplantation in Hungary: 30 Years' Experience
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 42:(6) pp. 2312-2314. (2010)
IF: 0.993
Folyóíratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 2 Összesen: 2

95. Doros A , Nemeth A , Deak AP , Hartmann E , Gerlei Z , Fazakas J , Kobori L
Successful Treatment with a Covered Stent and 6-Year Follow-Up of Biliary
Complication After Liver Transplantation
CARDIOVASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY 33:(2) pp.
425-429. (2010)
IF: 2.003
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 2 Összesen: 2

96. Fehérvári I , Fazakas J , Gerlei Z , Nemes B , Kóbori L
Mitigation of Cytokine Storm by Intraoperative Use of Renal Replacement
Therapy During Combined Liver-Kidney Transplantation
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 42:(6) pp. 2353-2356. (2010)
IF: 0.993
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 5 Összesen: 5

97. Nemes B , Görög D , Fehérvári I , Mándli T , Sárváry E , Kóbori L , Doros A ,
Fazakas J
Unusual portal reconstructions after liver transplantation: Case report and review
of literature
INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 2:(3) pp. 131-
133. (2010)
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos

98. Nemes Balázs , Toronyi É , Rajczy K , Szakos A , Somlai B , Doros A , Chmel
R , Perner F , Kóbori L
De novo malignant melanoma occurred in renal allograft : DNA typing to
determine the origin of the tumour
INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 2:(1) pp. 31-36.
(2010)
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 1 Függő idéző: 1 Összesen: 2

99. Fazakas J , Doros A , Smudla A , Toth S , Nemes B , Kobori L
Volumetric Hemodynamic Changes and Postoperative Complications in
Hypothermic Liver Transplanted Patients
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 43:(4) pp. 1275-1277. (2011)
IF: 1.005
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 3 Függő idéző: 1 Összesen: 4

100. Nemes B , Gelley F , Piros L , Zádori G , Görög D , Fehérvári I , Kóbori L ,
Sárváry E , Nagy P , Kiss A , Doros A
The impact of Milan criteria on liver transplantation for hepatocellular
carcinoma: First 15 years' experience of the Hungarian Liver Transplant
Program
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 43:(4) pp. 1272-1274. (2011)

IF: 1.005

Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos

Független idéző: 6 Függő idéző: 2 Összesen: 8

101. Nemes B , Zadori G , Gorog D , Fehervari I , Kobori L , Langer RM
Liver transplantation for acute liver failure: the Hungarian experience
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 43:(4) pp. 1278-1280. (2011)
IF: 1.005
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 3 Függő idéző: 2 Összesen: 5

102. Gerlei Z , Sarvary E , Lengyel G , Gorog D , Fehervari I , Nemes B , Kobori L ,
Langer RM
Measurement and Clinical Significance of Interleukin 28B in Hepatitis C Virus-
Infected Liver Transplant Patients.
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 44:(7) pp. 2154-2156. (2012)
IF: 0.952
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 2 Függő idéző: 1 Összesen: 3

103. Gaman G , Gelley F , Doros A , Zadori G , Gorog D , Fehervari I , Kobori L ,
Nemes B
Biliary complications after orthotopic liver transplantation: the hungarian
experience
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 45:(10) pp. 3695-3697. (2013)
IF: 0.984
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 8 Függő idéző: 2 Összesen: 10

104. Nemes B , Gaman G , Sarvary E , Doros A , Gorog D , Fehervari I , Kobori L
Retransplantations in the hungarian liver transplant program
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 45:(10) pp. 3688-3690. (2013)
IF: 0.984
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 1 Függő idéző: 2 Összesen: 3

105. Pocze B , Fazakas J , Zádori G , Görög D , Kóbori L , Dabasi E , Mándli T ,
Piros L , Smudla A , Szabó T , Toronyi E , Tóth S , Tozsér G , Végso G , Doros
A , Nemes B
MARS therapy, the bridging to liver retransplantation-Three cases from the
Hungarian liver transplant program
INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 5:(2) pp. 70-75.
(2013)
Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
Független idéző: 1 Összesen: 1

106. Gaman G , Sarvary E , Gelley F , Doros A , Gorog D , Fehervari I , Kobori L ,
Wagner L , Mathe Z , Nemes B

Analysis of Incretin Hormones After Orthotopic Liver Transplantation
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 47:(7) pp. 2207-2209. (2015)

IF: 0.867

Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos

Független idéző: 2 Összesen: 2

Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű szakcikk

107. Mergental H , Adam R , Ericzon BG , Kalicinski P , Muhlbacher F , Hockerstedt K , Klempnauer JL , Friman S , Broelsch CE , Manton G , Fernandez-Sellez C , van Hoek B , Fangmann J , Pirenne J , Muiesan P , Konigsrainer A , Mirza DF , Lerut J , Detry O , Le Treut YP , Mazzaferro V , Lohe F , Berenguer M , Clavien PA , Rogiers X , Belghiti J , Kobori L , Burra P , Wolf P , Schareck W , Pisarski P , Foss A , Filipponi F , Krawczyk M , Wolff M , Langrehr JM , Rolles K , Jamieson N , Hop WC , Porte RJ

Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers.

JOURNAL OF HEPATOLOGY 57:(2) pp. 297-305. (2012)

IF: 9.858

Folyóiratcikk /Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű szakcikk /Tudományos

Független idéző: 19 Független idéző: 2 Összesen: 21

III. Könyvrészlet

Könyvrészlet, Szaktanulmány

1. Kóbori L

Hepatorenalis syndroma

In: Kakuk Gy , Kárpáti I (szerk.)

Nephrologia 2000 . 564 p.

Debrecen: Airport Travel Kft., 2000. pp. 289-291.

Könyvrészlet /Szaktanulmány /Tudományos

2. Fehérvári Imre , Kóbori László

Májtranszplantáció gyermekkorban

In: Arató A , Szőnyi L (szerk.)

Gyermekegastroenterológia . 531 p.

Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2003. pp. 492-497.

(ISBN:963-242-815-3)

Könyvrészlet /Szaktanulmány /Tudományos

3. Kóbori L

Ádám Lajos (1876-1946)

In: Langer R (szerk.)

A Baross utcai Sebészeti Klinika története [History of the Surgical Department in the Baross Street] . 188 p.

Budapest: Semmelweis Kiadó, 2011. pp. 66-69.

(ISBN:978 963 331 197 4)

Könyvrészlet /Szaktanulmány /Tudományos

4. Kóbori L

A májtranszplantáció gyakorlati kérdései: A szegmentátültetés alapjai

In: Perner Ferenc , Petrányi Győző (szerk.)

Szervátültetés . 491 p.

Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., 2013. pp. 329-332.

(ISBN:978-963-226-416-5)

Könyvrészlet /Szaktanulmány /Tudományos

Könyvfejezet

5. Kóbori

Májtranszplantatio

In: Horváth Örs Péter , Kiss János (szerk.)

Littmann sebészeti műtéttan . 882 p.

Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., 2014. pp. 80-84.

(ISBN:978-963-226-497-4)

Könyvrészlet /Könyvfejezet /Tudományos

Felsőoktatási tankönyv része

6. Kóbori László , Dezsőfi Antal

Májtranszplantáció gyermekkorban

In: Tulassay Tivadar (szerk.)

Klinikai gyermekgyógyászat . 844 p.

Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., 2016. pp. 485-487.

(ISBN:978-963-226-580-3)

Könyvrészlet /Felsőoktatási tankönyv része /Oktatási

7. Kóbori László , Dezsőfi Antal

Májtranszplantáció gyermekkorban

In: Tulassay Tivadar (szerk.)

Klinikai gyermekgyógyászat . 928 p.

Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., 2018. pp. 525-526.

(ISBN:978-963-226-639-8)

Könyvrészlet /Felsőoktatási tankönyv része /Oktatási

V. További tudományos művek

Folyóiratcikk

Összefoglaló cikk

1. Kóbori L

Májátültetés

CSALÁDORVOSI FÓRUM 5:(2) pp. 6-9. (2004)

Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos

Független idéző: 1 Összesen: 1

Hozzászólás, helyreigazítás

2. Nemes B , Sárváry E , Kóbori L , Gerlei Zs , Patonai A , Perner F , Weszelits V , Járay J , Schaff Zs

Serum hepatitis C virus-ribonucleotide acid monitoring after liver transplantation
DIGESTIVE AND LIVER DISEASE 37:(1) pp. 68-69. (2005)

Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos

Független idéző: 1 Függő idéző: 7 Összesen: 8

3. Kóbori L , Kohalmy K , Porrogi P , Sarvary E , Gerlei Z , Fazakas J
Donor liver drug-metabolizing capacity might determine posttransplant drug therapy

LIVER TRANSPLANTATION 14:(7) pp. 1062-1063. (2008)

Folyóiratcikk /Hozzászólás, helyreigazítás /Tudományos

Recenzió/kritika

4. Kóbori L

Új lehetőségek a májsebészetben

MAGYAR ORVOS 9:(11) p. 38. (2001)

Folyóiratcikk /Recenzió/kritika /Tudományos

Oltalmi formák

Európai szabadalom

5. Monostory K , Kóbori L , Paulik J

Estimation of drug-metabolizing capacity

Lajstromszám: EP11184319.9

Benyújtás éve: 2011.

Benyújtás száma: 1356456.

Közzététel éve: 2011

Oltalmi formák /Európai szabadalom /Tudományos

A PhD cím eléréséig megjelent témával kapcsolatos közlemények

1. Kóbori L , vanderKolk MJ , de Jong KP , Peeters PMJG , Klompmaker IJ , Kok T , Haagsma EB , Slooff MJH
Splenic artery aneurysms in liver transplant patients
JOURNAL OF HEPATOLOGY 27:(5) pp. 890-893. (1997)
IF: 3.409
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 41 Függő idéző: 1 Összesen: 42

2. 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 48:(3) pp. 355-360. (2000) IF: 0.511
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 2 Függő idéző: 6 Összesen:
3. Kóbori L , Németh T , Nemes B , Dallos G , Sótonyi P , Fehérvári I , Patonai A , Slooff MJH , Járay J , De Jong KP
Experimental vascular graft for liver transplantation
ACTA VETERINARIA HUNGARICA 51:(4) pp. 529-537. (2003)
IF: 0.535
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 1 Függő idéző: 5 Összesen: 6
4. Kóbori L , Sárváry E , Nemes B , Lakatos M , Fehérvári I , Görög D , Dallos G , Gerlei Z , Fazakas J , Tóth T , Lengyel G , Fehér J , Járay J
Az oxidatív stressz és az artériás vérellátás szerepe a transzplantált májgraft működésében [The role of oxidative stress and arterial blood supply in the transplanted liver function]
ORVOSI HETILAP 144:(45) pp. 2219-2223. (2003)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 2 Függő idéző: 3 Összesen

Az MTMT listából a témával nem kapcsolatos egyéb közlemények

1. 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 36: pp. 192-194. (1997)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 4 Összesen: 4
2. Péter A , Végső G , Alföldy F , Görög D , Gáti Z , Langer R , Kóbori L
Vesedaganat miatt végzett műtéteink
MAGYAR SEBÉSZET 50:(5) pp. 315-318. (1997)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
3. Nemes B , Patonai A , Kóbori L , Görög D , Schaff Zs , Perner F
Májtumork miatt végzett májátültetés eredményei Magyarországon
MAGYAR ONKOLOGIA 43:(3) pp. 192-197. (1999)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
4. Patonai A , Nemes B , Görög D , Kóbori L , Sótonyi P Jr , Fehérvári I , Weszelits V , Doros A , Dallos G , Schaff Z , Perner F
A hazai májtranszplantációk értékelése patológiai szempontból [Pathologic evaluation of orthotopic liver transplantation in Hungary]
ORVOSI HETILAP 142:(9) pp. 435-441. (2001)
Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
Független idéző: 3 Függő idéző: 3 Összesen: 6
5. 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. [Qualitative and quantitative detection of hepatitis C virus RNA by PCR technique. Monitoring of viral copies after liver transplantation]
 ORVOSI HETILAP 142:(18) pp. 939-942. (2001)
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
6. 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
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Függő idéző: 3 Összesen: 3
 7. Fehérvári I , Nemes B , Kóbori L , Fazakas J , Mátyus J
 Sikeres kombinált máj- és vesetranszplantáció Magyarországon [Successful combined kidney-liver transplantation in Hungary]
 ORVOSI HETILAP 144:(3) pp. 125-128. (2003)
 Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos
 Függő idéző: 2 Összesen: 2
 8. Csak T , Folhoffer A , Horvath A , Lengyel G , Kóbori L , Szalay F
 Májtranszplantáció utáni krónikus C-hepatitis recidivájának kombinált antivirális kezelése
 ORVOSI HETILAP 145:(39) pp. 2003-2006. (2004)
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Függő idéző: 2 Összesen: 2
 9. Sarvary E , Nagy P , Benjamin A , Szoke M , Remport A , Jansen J , Nemes B , Kóbori L , Fehervari I , Sulyok B , Perner F , Varga M , Fazakas J , Lakatos M , Szabo M , Toth A , Jaray J Mutation scanning of the p53 tumor suppressor gene in renal and liver transplant patients in Hungary
 TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 37:(2) pp. 969-972. (2005)
 20th International Congress of the Transplantation-Society. Vienna, Ausztria: 2004.09.05 -2004.09.10. IF: 0.799
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 4 Összesen: 4
 10. Varga M , Remport A , Hidvegi M , Peter A , Kóbori L , Telkes G , Fazakas J , Gerlei Z , Sarvary E , Sulyok B , Jaray J
 Comparing cytomegalovirus prophylaxis in renal transplantation: single center experience
 TRANSPLANT INFECTIOUS DISEASE 7:(2) pp. 63-67. (2005)
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 7 Függő idéző: 2 Összesen: 9
 11. Timea Csak , Aniko Folhoffer , Andrea Horvath , Janos Osztoivits , Denes Gorog , Laszlo Kóbori , Janos Papp , Ferenc Szalay
 Extrém hypercholesterinaemia és xanthomatosis laparoszko­pos cholecystectomy után. Teljes reverzibilitás az iatrogén szűkület műtéti megoldását követően [Xanthomatosis and extreme hypercholesterolemia after

- laparoscopic cholecystectomy. Total reversibility following surgical treatment of iatrogenous stenosis of the common bile duct].
 ORVOSI HETILAP 147:(15) pp. 705-710. (2006)
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 2 Összesen: 238.
12. Varga M , Rajczy K , Telkes G , Hidvegi M , Peter A , Remport A , Korbonits M , Fazakas J , Toronyi E , Sarvary E , Kobori L , Jaray J
 HLA-DQ3 is a probable risk factor for CMV infection in high-risk kidney transplant patients
 NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION 23:(8) pp. 2673-2678. (2008)
 IF: 3.568 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 6 Függő idéző: 1 Összesen: 7
13. Görög D , Fehérvári I , Doros A , Nemes B , Máthé Z , Kóbori L , Járay J
 Subcapsularis haematoma és grafruptura májátültetés után [Subcapsular hematoma and rupture of the liver graft]
 MAGYAR SEBÉSZET 61:(4) pp. 230-233. (2008)
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 1 Összesen: 1
14. Sárváry E , Lee D , Váradi J , Varga M , Gaál I , Chmel R , Bekő G , Kanyó Z , Nemes B , Gerlei Zs , Fazakas J , Kóbori L , Herold Zs , Németh S , Gálóczi I , Járay J , Langer R
 The iQ200 microscopic analyzer is valuable tool for evaluation of urinary sediment at transplanted patients
 INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 2:(1) pp. 22-26. (2010)
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
15. Dallos G , Hidvegi M , Kosa G , Kobori L , Alfoldy F , Perner F , Jaray J
 Results and Complications after Living Related Kidney Transplantation in Hungary: 30 Years' Experience
 TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 42:(6) pp. 2312-2314. (2010)
 IF: 0.993
 Folyóiratcikk /Rövid közlemény /Tudományos
 Független idéző: 2 Összesen: 2
16. Smudla A , Gerlei Zs , Gergely L , Varga M , Toronyi É , Doros A , Mándli T , Arányi Zs , Bán Enikő , Sárváry E , Kóbori L , Fazakas J
 West Nile virus encephalitis in kidney transplanted patient, first case in Hungary : Case report
 INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 3:(2) pp. 80-83. (2011)
 Folyóiratcikk /Szakcikk /Tudományos
 Független idéző: 1 Összesen: 1

17. Nagy G , Dezso K , Kiss G , Gerlei Z , Nagy P , Kobori L
A jóindulatu májdaganatok korszerű diagnosztikája és kezelési elvei.: [Benign
liver tumours - current diagnostics and therapeutic modalities]
MAGYAR ONKOLÓGIA 62:(1) pp. 5-13. (2018)
Folyóiratcikk /Összefoglaló cikk /Tudományos

14. SZCIENTOMETRIA

Kóbori László tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása MTA V. Orvostudományi Osztály
(2018.09.24.)

Tudományos és oktatási közlemények	Szama		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	107	---	---	---
szakcikk, nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	33	340	412
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	13	13	36
szakcikk, magyar nyelvű	---	31	23	62
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	1	19	21
összefoglaló közlemény	---	12	70	93
rövid közlemény	---	17	81	102
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	7	---	---	---
idegen nyelvű	---	1	0	0
magyar nyelvű	---	4	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	2	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	0	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		2	0	0
Tudományos közlemények összesen (I.-IV.)	---	112	546	726
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	114	---	546	726
V. További tudományos művek	5	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	3	1	1
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	2	1	8
VI. Idézett absztraktok⁵	0	---	0	0

Idézettség száma¹	---	---	548	735
Hirsch index⁶	14	---	---	---
g index⁶	23	---	---	---

Speciális tudományometriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős folyóiratcikkek száma ^{2*}	14	115
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma ^{2*}	29	101
Az utolsó tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2004 -) teljes tudományos folyóiratcikkek	91	647
Az utolsó 10 év (2008-2018) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	71	466
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	65	8,84%
További, az MTMT-ben nyilvántartott idézetek száma, amelyek nem szerepelnek a WOS és/vagy Scopus rendszerben	56	
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	0	0

*Az MTMT nem tudja szolgáltatni a megosztott első és megosztott utolsó szerzőség adatokat. Ezeket a kérelmezőnek a doktori eljárás folyamán a 3. sz. adatlapon kell feltüntetnie.

Megjegyzések:

1. kizárólag a WOS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott idézetek száma az egyéb adatbázisokból, egyéb típusú idézőkből, valamint disszertációkból az MTMT-be feltöltött, azonosítószámmal rendelkező idézők nélkül
2. lektorált, tudományos folyóiratban
3. a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja
4. konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben
5. nem idézett absztrakt itt nem kerül az összesítésbe
6. a disszertáció és egyéb típusú idéző nélküli összes idézővel számolva
7. közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények idézettsége külön értékelendő, és nem számítható be az összesített idézetek közé

15. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Köszönettel és őszinte 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 igazgatóinak, Prof. Dr. Perner Ferencnek, Prof. Dr. Járay Jenőnek, Prof. Dr. Langer Róbertnek és a jelenlegi igazgató Prof. Dr. Máthé Zoltánnak.

Köszönetem fejezem ki Prof. Dr. Fehér János egyetemi tanárnak, aki a tudományos munkámban elindított és a PhD témavezetőm volt.

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 közösen indítottuk el a holland-magyar érgraft kutatásokat és Prof. Dr. Németh Tibort, akinek vezetésével a kutatásokat a budapesti Állatorvostudományi Egyetemen elvégeztük.

Klinikai kollegáim közül állandó tisztelet és köszönet jár az egykori és mai máj-team összes dolgozójának, név szerint kiemelve Dr. Görög Dénest, Dr. Fehérvári Imrét, Dr. Nemes Balázst és Dr. Sótonyi Pétert, Dr. Szabó József, Dr. Piros Lászlót. Külön köszönet a hepatológus barátaimnak és kollegáknak, Dr Gerlei Zsuzsanna, Dr. Lengyel Gabriella, Prof. Dr. Szalay Ferenc, Prof. Dr. Pár Alajosnak. A vírus laborban Dr.Varga Marinának és Dr. Sárváry Enikőnek is őszinte hálám az őszinte és hasznos tanácsokért és munkáért. Klinikánk radiológiai osztályának vezetője Dr. Doros Attila docens és az anesthesiológia és intenzív osztály vezetője Dr. Fazakas János docenssel klinikai életünk és munkánk, kutatásaink több mint 20 éve él, összeforrott, nagyon hálás vagyok barátságunknak.

Az anatómiai kutatásokért örök hálám Dr. Nemeskéri Ágnes docens asszony vezetése alatt az Apáthy Alapítványnak, a Semmelweis Egyetem, Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet Klinikai Anatómiai Kutató Laboratórium összes dolgozójának, kutatójának, sebész rezidenseinek, név szerint külön köszönet Dr. Kiss Mátyás és Dr. Németh Károly munkájáért, segítségéért.

A gyógyszer metabolizmussal kapcsolatos kutatómunkámat Dr. Monostory Katalin vezetésével kezdtem el, aki előzőleg az MTA Kémiai Kutató Központjában, ma már az MTA Természettudományi Kutatóközpontjában dolgozik. Az ő vezetése alatt történt alapkutatások képezték a klinikumban is alkalmazható kutatási eredményeinket és nagyon hálás vagyok, hogy bevezetett egy olyan területre, ahol a sebészet és a CYP enzimek, mikroszomák találkoznak. Ezzel kapcsolatban szintén őszinte köszönetem Dr. Vereczkey Lászlónak, aki a témában szintén sokáig fogta a kezemet.

A számítógépes adatfeldolgozás és a dolgozat szerkesztése Somogyi Péternek, klinikánk rendszergazdájának köszönhető.

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