

A „null-biopszia” klinikai értéke
Klinikai és kísérletes lehetőségek az átültethető vesék
számának növelésére és minőségük javítására

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Szakály Péter

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Szolcsányi János
Programvezető: Prof. Dr. Csernus Valér
Témavezetők: Prof. Dr. Horváth Örs Péter
Dr. Reglődi Dóra

Pécsi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Orvostudományi és Egészségtudományi Centrum
Sebészeti Klinika

Pécs

2008

1. BEVEZETÉS

A sikeres transzplantációban részesült betegek életkilátásait, illetve a beültetett graftok túlélését a múltban elsősorban a heveny kilökődési folyamatok korlátozták. A modern immunszuppresszív szerek bevezetése, mindenekelőtt a cyclosporin széleskörű alkalmazása az 1980-as évektől az akut rejekciók számának drámai csökkenéséhez vezetett. Ennek hatására az évtized végére az 1 éven túl is működő vesék aránya már meghaladta a 80%-ot. Az újabb évszázad küszöbén a kilökődést gátló szerek széles tárháza áll rendelkezésünkre mind a bevezető, mind a fenntartó immunszuppressziós kezelés tekintetében. Ma már nem az a kérdés, hogy egy vesét bent lehet-e tartani, hanem az, hogy milyen funkcióval és milyen szövődmények árán.

A javuló eredmények ellenére a veseátültetés hosszú távú eredményei elmaradnak a benne rejlő potenciális lehetőségektől. Az akut kilökődési folyamatok hatékonyabb megelőzése és kezelése után a graftok késői elvesztésének legfőbb oka a cardiovascularis halálozás után, napjainkra a chronicus allograft nephropathia lett. Ez a fogalom váltotta fel a korábban idült kilökődési reakcióként ismert kórképet. Ez egy olyan multietiológiás kórkép, melynek megjelenésére időben bármikor számíthatunk. Ha nem találunk időben megfelelő kezelési lehetőséget, akkor elkerülhetetlen az idült veseelégtelenség ismételt kialakulása.

Számos költség-hatékonysági vizsgálat demonstrálta már, hogy a vesetranszplantáció a jobb életminőség biztosításán túl mennyivel gazdaságosabb módszer a végstádiumú vesebetegség kezelésében, mint a többi vesepótló kezelés. Ebből következik, hogy a szervátültetést kellene alkalmazni minden olyan vesebeteg esetében, akinél rendelkezésre áll megfelelő donorszerv és a veseátültetés orvos-szakmai okok miatt nem kontraindikált.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Tudományos kutatómunkám fő célkitűzései:

1. A chronicus allograft nephropathia (CAN) irodalmi áttekintése révén megvilágítom azon tényezők szerepét, melyek az átültetett vesék hosszú távú működésében meghatározó szerepet töltenek be.
2. Klinikánkon veseátültetésben részesült betegeink műtete előtt közvetlenül vett szövettani mintavétel („null-biopszia”) leletei alapján elemeztem, hogy a beültetett vese hozott szövettani minősége mennyiben határozza meg a szervátültetés korai és a késői kimenetelét. Beteganyagunk elemzése révén arra kerestem a választ, hogy a „null-biopszia” eredménye miként befolyásolja a chronicus allograft nephropathia kialakulását, illetve ennek birtokában van-e lehetőség a vesefunkció megőrzésére.
3. Az agyhalottakból származó vesék száma véges, hazai viszonylatban az élődonoros szervadományozás elmarad a benne rejlő lehetőségektől, illetve a vesére várók száma emelkedik. Ennek következménye, hogy a kereslet és kínálat közötti különbség növekszik. Ebből a helyzetből jelenthet kiutat a nem dobogó szívű agyhalottak bevonása a szervadományozásba. Klinikánkon még a törvényi szabályozás megváltozása előtt végeztünk ilyen típusú donációs műtéteket, majd sikeres

veseátültetést. Ennek eredményeit elemezve áttekintést adok a donor kínálat növelésének hazai lehetőségéről.

4. A szervátültetés sikerének egyik fontos pillére az ischaemia/reperfusio okozta károsodás megelőzése, illetve kezelése. Ez a folyamat a nem dobogó szívű donorok esetében még nagyobb klinikai jelentőséggel bír. Mivel a folyamat apoptosizhoz vezet, ezért kísérletes munkám során egy anti-apoptoticus fehérje vizsgálata révén arra kerestem a választ, hogy csökkenthető-e a károsodás mértéke.

3. CHRONICUS ALLOGRAFT NEPHROPATHIA

Napjainkban a szervátültetés Achilles-ína a chronicus allograft nephropathia. Megjelenésére időben bármikor számíthatunk. A kórkép kialakulása során a vesefunkció fokozatosan beszűkül, fehérje ürítés és magas vérnyomás alakul ki, végül a folyamat progresszív fibrosishoz és végstádiumú vesebetegséghez vezet. Létrejöttében mind alloantigén-dependens, mind alloantigén-independens tényezők szerepet játszanak.

3.1. A chronicus allograft nephropathia meghatározása

A kórképet a transzplantált vese működésének fokozatos beszűkülése, progresszív vese-fibrosis, majd végstádiumú vesebetegség kialakulása jellemzi. Korábbi elnevezése az ún. krónikus kilökődés volt, mert a folyamatot az akut kilökődéshez hasonlóan teljesen immunológiai eredetűnek tartották. Kialakulásában az utóbbi években számos alloantigén-independens faktor szerepét tárták fel, ezért a krónikus kilökődés elnevezés félrevezető, és helyette a chronicus allograft nephropathia vagy a chronicus allograft dysphunctio elnevezés használata ajánlatos, melyek jobban utalnak a betegség multikauzális jellegére.

Pontos diagnózis felállításához szövettani leletre van szükség. A látott képet el kell különíteni a rekurrens és *de novo* glomerularis megbetegedésektől, valamint az immunszuppresszív szerek vesetoxikus mellékhatásától. Ez utóbbi esetenként különösen nehéz feladat elé állítja a szövettanászt, hogy elkülönítse a hozott és szerzett szövettani elváltozásokat. A legszélesebb körben használt immunszuppresszív szereknek, a calcineurin inhibitoroknak (CNI) közismert mellékhatása a vesetoxicitás, amelynek szövettani képe sokban hasonlít a chronicus allograft nephropathiához. Tovább bonyolítja a képet, ha a toxicitás és a chronicus allograft nephropathiára utaló szövettani elváltozások együttesen találhatók meg.

3.2. A chronicus allograft nephropathia klinikai képe

Hónapokkal, de többnyire évekkel a műtét után alakul ki. Klinikailag a folyamatot emelkedő szérumban creatinin szint, proteinuria és magas vérnyomás jellemzi. A creatinin szint lassú emelkedése a szövettanilag bizonyítottan chronicus allograft nephropathiában szenvedő betegek 80%-ban megtalálható. Az emelkedő creatinin szint a glomerulus filtráció hányados (GFR) fokozatos csökkenésére utal. A GFR csökkenésének üteme kb. 0,5 ml/perc/hónap, amely hasonló más progresszív vesebetegségekéhez.

A fehérjeürítés megjelenése kialakulásának első tünete lehet. A legtöbb beteg napi

proteinuriája 1-2g között változik, és csak 6-8%-nak van 0,5g-nál kevesebb napi fehérjeürítése. A magas vérnyomás megjelenésének diagnosztikai értéke önmagában csekély, mivel a betegek műtétkor már hypertensiosak, illetve a kilökődést gátló szerek hosszú távon való alkalmazása is emelkedő vérnyomást eredményez. A súlyosabb magas vérnyomás azonban gyakoribb a chronicus allograft nephropathiában szenvedő betegek között.

3.3. Szöveti jellemzők

Aspecifikus szöveti morfológia jellemzi: glomerulosclerosis, interstitialis fibrosis, tubularis atrophia és az ereket érintő obliteratív elváltozások. Utóbbi típusosan az artériák és az arteriolák kiterjedt, koncentrikus intima megvastagodásával jár. Az intimaproliferációt a myofibroblastoknak a mediából az intimába történő migrációja, proliferációja, illetve extracelluláris mátrixfehérjék szintézise okozza. Ezt az érfal macrophágokkal, T-sejtekkel és ritkábban habos sejtekkel történő infiltrációja kíséri.

A károsodott vesét mononukleáris sejtek (macrophágok és T-lymphocyták) infiltrálják. A beszűrődés mértéke lényegesen kisebb, mint akut kilökődés során. A gyulladásos sejtek elsősorban periglomerularisan és perivascularisan találhatók. A T-lymphocyták között mind a cytotoxicus, mind a helper T-sejt szubpopuláció előfordul.

A glomerularis elváltozásokat a kapillárisok kollapszusa, a mesangium kiszélesedése, kiterjedt mátrixfehérje felhalmozódás és focalis segmentalis glomerulosclerosis kialakulása jellemzi. A podocyták sejtestje megnyúlik, lábnyúlványai elvékonyodnak és összeolvadnak, majd a súlyosan károsodott sejtek leválnak a kapillárisokat körülvevő basalmembránról. A glomerularis hypertrophia megjelenése gyakori, de kevésbé korrelál a CAN progressziójával.

4. A „NULL-BIOPSZIA” KLINIKAI JELENTŐSÉGE

A transzplantáció iránti igények növekedése a donor kritériumok enyhítését eredményezte. Ennek törvényszerű velejárója lett a marginális donorok és a non-viable graftok számának emelkedése. Arra kerestem a választ, hogy nagy beteganyagban mennyiben határozza meg a beültetés előtt vett szövettani minta („null-biopszia”) patológiai lelete a korai posztoperatív szakot és mennyiben tekinthető alloantigén-independens faktornak a chronicus allograft nephropathia kialakulásában.

Ellentmondásos vélemények születtek prediktív értékét illetően. Egyesek alkalmatlannak tartják a korai graft rejecció, korai és késői graft funkció megítélésére, míg mások jósló értékűnek tekintik. Abban a különböző álláspontok képviselői is egyetértenek, hogy a „null-biopszia” összehasonlítás alapjául szolgálhat a későbbi rebiopsziák elemzésekor.

4.1. Beteganyag és módszer

1994. május 13. és 2007. szeptember 25. között 502 transzplantációra kerülő vese biopsziáját végeztük el közvetlenül a beültetés előtt. 481 esetben cadaverből (2 non heart beating donor), míg 21 alkalommal élő donorból származott a graft. 58 esetben mindkét vese klinikánkon került beültetésre. 53 betegnél kombinált hasnyálmirigy- és veseátültetést

végeztünk. Egy betegnél harmadik, 33 betegnél második, a többiekénél pedig első alkalommal került sor szervátültetésre.

A „null-biopszia” elvégzésére a vese jeges vízfürdőben történő disszekcióját követően, közvetlenül a beültetés előtt került sor a felső pólus területéről. A körülbelül rizsszemnyi szövet kimetszése után atraumatikus tova futó varrattal zártuk a sebzés helyét. A feldolgozás során látott szövettani elváltozás vagy a donorban vagy a tárolás során alakult ki. „Null-biopszia” végzésére visszavezethető szövődményt nem észleltünk.

A későbbiekben ismételt biopsziát végeztünk, ha:

- több mint 7 napot késett a graft funkciójának megindulása,
- akut rejeckió klinikai gyanújakor,
- steroid resistens akut rejeckió esetében,
- immuntherápiát követően,
- klinikailag nem indokolt Se creatinin szint emelkedésekor.

Szövettani metszetek morfológiai analízise fénymikroszkóppal, immunfluoreszcens mikroszkópiával (IgG, IgM, IgA, C3, MAC), transzmissziós elektronmikroszkópiával standard technikák szerint történt. A szövettani kép súlyossági fokának megítélésében a Banff kritériumokra támaszkodtunk.

4.2. Eredmények

A donorokból származó graftok makroszkóposan nem tértek el a normál veséktől, illetve a donorok laboratóriumi és vitális paraméterei a nemzetközi ajánlásoknak megfeleltek. Ennek ellenére a graftok alig több mint 1/3-a rendelkezett normál szövettani képpel. A fennmaradó esetekben az arteriolosclerosis (AS), akut tubularis necrosis (ATN), tubulointerstitialis nephritis (TIN) vagy glomerulonephritis (GN) szerepelt a pathológiai leletben.

Az alapbetegség, a transzplantáció előtti vesepótlókezelés ideje, a recipiensek átlag életkora és a HLA B, DR mismatch tekintetében nem találtunk lényegi különbséget az egyes csoportok között. Az átlagosan 1492 napos utánkövetés során 387 biopsziát végeztük. A re-biopsziák során egy alkalommal lépett fel hólyagtamponádót okozó masszív haematuria, mely a konzervatív kezelés ellenére 3-4 naponta megismétlődött. Képzalkotó eljárásokkal a vérzésforrás helyét nem tudtuk lokalizálni, ezért a graft eltávolítására kényszerültünk. Amióta áttértünk az ultrahang vezérelt szövettani mintavétel végzésére, beavatkozást igénylő szövődményt nem észleltünk.

Az egyes szövettani csoportok összehasonlítási szempontjait az 1. táblázatban foglaltam össze. A csoportok összevetését olyan szempontok alapján végeztem, amelyek befolyásolták mind a rövid, mind a hosszú távú eredményeket, illetve lényegi különbséget mutattak az egyes csoportok között. A szignifikancia vizsgálat t-próba alkalmazásával történt. Szignifikánsnak vettem az eltérést, ha $p < 0,001$.

	Normál	AS	ATN	TIN	GN
Esetszám / gyakoriság	203 / 40,4%	107 / 21,3%	139 / 27,7%	21 / 4,2%	32 / 6,2%
Donor átlagéletkora (év)	33,4	54,2	36,1	51,8	45,6
Vese működésének átl. kezdte (nap)	0,16	2,2	6,1	4,3	3,2
DGF száma / gyakorisága	21 / 10,35%	29 / 27,1%	65 / 46,76%	9 / 42,856%	7 / 21,88%
NVG száma / gyakorisága	1 / 0,05%	3 / 2,8%	5 / 3,6 %	1 / 4,76%	0
Se creatinin emissiókor (µmol/l)	158,7	258,3	343,3	306,5	216,1
Se creatinin 3 hónap után (µmol/l)	119,5	204,2	162,7	285,5	171,8
Se creatinin legutóbb (µmol/l)	114,2	217,5	119,7	319,6	121,4
Acut rejectiók száma / gyakorisága	157 / 77,34%	94 / 87,85%	126 / 90,65%	18 / 85,71%	25 / 78,13%
Steroid resistens AR száma / aránya*	11 / 5,42% / 7%	10 / 9,35% / 10,64%	14 / 10,07% / 11,1%	4 / 19,05% / 22,2%	2 / 6,25% / 8%
CAN esetszám / gyakoriság	41 / 20,2%	46 / 43%	30 / 21,6%	16 / 76,2%	7 / 21,9%
CAN kialakulásának ideje (nap)	1074,6	513,6	987,3	227,8	962,7
Ismételt HD kezelték száma / aránya	23 / 11,3% / 56,1%	42 / 39,25% 91,3 %	21 / 15,1% / 70%	16 / 76,2% / 100%	5 / 15, 65 % 71,4%
Ismételt HD kezdésének ideje (nap)	1149,2	672,4	1324,1	255,9	1311,2
Működő graftok száma / aránya	153 / 75,4%	42 / 39,3%	95 / 68,35%	2 / 9,5%	23 / 71,88%

1. táblázat: A szövettani csoportok összehasonlítása (kiemelés: normál csoporthoz képest szignifikáns eltérés, p<0,001)

* első érték a csoport összes tagjához, második érték a felette levő esetszámhoz viszonyítva mutatja a százalékos arányt

4.3. Megbeszélés

Normál szövettani csoport

Ha nem alakul ki a korai postoperatív szakban súlyos szövödmény, akkor rövid és hosszú távon egyaránt a legjobb eredményre itt számíthatunk. Súlyos kilökődési folyamat kockázata alacsony. Ha kellő figyelmet fordítunk az utánkövetésre, megfelelő a beteg compliance, akkor az időben felfedezett CAN is jól kezelhető, illetve szignifikáns mértékben meghosszabbítható a graft effektív működési ideje.

Arterioloscleroticus graftok

Az arteriolosclerosis valószínűségét növeli a donor magas életkora. Jellemző ezen graftokra a korai szakban elfogadhatóan jó funkció, de hosszú távú jó működéséhez már nem rendelkezik kellő tartalékokkal. Az ilyen vesével rendelkező betegek potenciális rizikócsoportot alkotnak a CAN kialakulására, mivel ennek során létrejött szövettani változások gyakorlatilag azonosak az arterioloscleroticus graftok hisztológiai képével. Ezen graftok működését hosszú távon tovább ronthatja a cyclosporin kezelés, illetve az idült végállapotú veseelégtelenségben egyébként is gyakrabban előforduló hypertonia, hyperlipidaemia és diabetes mellitus. „Null-biopszia” hiányában ezeknél a graftoknál nehéz a cyclosporin nephrotoxicitás megállapítása, mivel a cyclosporin az arterioloscleroticushoz hasonlóan hyalinos nodularis képet hoz létre.

Acut tubularis necrosis

Mivel a tubularisan károsodott graftok közel azonos korcsoportban oszlanak el, mint a normál szövettani tulajdonságot mutató graftok, valószínűsíthető, hogy ezek a graftok a normál csoporthoz tartoztak volna, de a donor kezelése, a műtét, a perfusio vagy a tárolás során kisebb-nagyobb mértékű károsodást szenvedtek.

Az ATN csoportba tartozó graftok esetén a „null-biopszia” eredménye előrevetítheti a késői indulás lehetőségét. Ezeket a graftokat célszerű hetente biopsziával követni a működés megindulásáig. Ennek révén lemérhető a regeneráció mértéke, illetve üteme. Az ATN miatt nem funkcionáló graftokban gyakrabban figyelhető meg akut rejekció kialakulása, ami a követés során végzett biopszia hiányában sokáig észrevétlen és kezeletlen maradhat.

Jellemző továbbá a korai szakban a rosszabb graft túlélés és funkció. Magasabb a non-viable graftok aránya. Ebben a csoportban a legmagasabb a szupportív haemodialysis igénye. Későbbiekben a működő graftok funkciója nem mutat szignifikáns különbséget a normál csoporthoz képest.

Tubulointerstitialis nephritis

A kevés esetszám ellenére is egyértelmű, hogy a tubulointerstitialis csoport prognosztikailag a legkedvezőtlenebb. Magasabb a Se creatininjük, nagyobb az akut rejekciók aránya és itt a legmagasabb a graftvesztés mértéke. E csoport legfontosabb jellemzője a rossz korai és késői graft funkció. Emiatt szignifikánsan korábban alakul ki a CAN, ami ellen gyakorlatilag tehetetlenek vagyunk. Therapiás törekvéseink ellenére nem tudunk érdemi

változást elérni. Prognosztikailag a legelőnytelenebb csoportnak tartjuk. Ha a műtét előtt rendelkezésünkre állna a szövettani lelet, akkor e csoportba tartozó veséket beültetését el lehetne kerülni.

Glomerulonephritises csoport

Az elváltozás minden esetben IgA nephropathia volt, donor anamnézisében pedig alkoholizmus szerepelt. Donáció előtt mért vesefunkciójuk normál tartományban mozgott. A normál csoporttól lényeges eltérést csak a magasabb átlag életkoruk mutatott. Funkciójuk mind rövid, mind hosszú távon megközelítette a normál szövettani csoport eredményeit. A későbbi re-biopsziák eredménye meglepetést okozott, mivel a hozott szövettani elváltozás teljes mértékben szanálódott. Érdekes aspektusa az IgA glomerulonephritisnek, hogy hosszú távon idült veseelégtelenséget okoz, majd transzplantációt követően a beültetett graftban is megjelenhet, ugyanakkor az átültetett graftban levő IgA nephropathia az immunszuppresszió hatására megszűnik. Elgondolkodtató. A transzplantáció kimenetelét hátrányosan nem befolyásolta, így további vizsgálatokat nem végeztünk ebbe az irányba.

4.4. Következtetések

Az 502 vese, vagy kombinált vese- és hasnyálmirigy átültetésben részesült beteg hosszú távú utánkövetéses vizsgálata alapján megállapítható, hogy a „null-biopszia” lelete befolyásolja mind a korai postoperatív szak, mind a későbbi időszak megítélését. Segítséget nyújt a műtét után kialakult anuria klinikai megítélésére, befolyásolja therapiás döntésünket egy súlyos, heveny kilökődési reakció esetén, illetve a chronicus allograft nephropathia kialakulásakor prognosztikai értékű lehet.

A beültetésre került graftok 4,2%-át kitevő TIN csoportba tartozókat az eredmények ismeretében érdemes lett volna mellőzni. Még a kimenetel birtokában, retrospektíve elemezve a fellelhető adatokat sem tudtunk olyan paramétert találni, ami alapján ez még a donáció előtt kiszűrhető lett volna. A Grade III AS graftok kedvezőtlen kimenetelét nem láthattuk előre, mivel a vesében talált érelváltozások nem álltak arányban a nagy erek elmeszesedésével.

Vitathatatlan tény, hogy mindkét csoport donorjai 50 év felettiiek voltak, illetve az esetek többségében a marginális donorok közé sorolhatók. A marginális graftok egyik legfőbb jellegzetessége, hogy esetükben különösen nagy hangsúlyt kap az ischaemia/reperfusio okozta károsodás, a hideg ischaemia hossza, illetve a perioperatív történések közül a recipiens haemodynamikai stabilitása. Ennek fényében a hazai transzplantációs program néhány alapelvét újra kellene gondolni. Marginális donorok esetében be lehetne vezetni, hogy a donáció során vegyünk szövettani mintát, ne legyen HLA meghatározás, hanem a régióban élő vércsoport kompatibilis recipiensek közül negatív keresztpróba alapján két, jó állapotú beteg kapja meg a veséket. A szövettan alapján a NVG döntő hányada kiszűrhető lenne. Az ischaemiás idő 12 órán belül lenne, ami csökkenthetné az ischaemia/reperfusio okozta károsodást. A marginális donorok fel nem használása a transzplantációban nem járható út a növekvő igények miatt. Ha lenne lehetőségünk a donor kínálat növelésére, akkor a marginális donor elfogadhatósági kritériumain nyilván lehetne szigorítani. Jelenleg hazánkban nincs definiálva a marginális donor fogalma, illetve más-más kritériumok alapján definiálják

országoként vagy klinikai vizsgálatonként. A transzplantációt felügyelő Monitoring Testület jelenleg szorgalmazza ennek meghatározását, illetve az allokáció újra gondolását.

A „null-biopszia” klinikai értékét a következőkben látom:

1. Segít megítélni a primeren nem funkcionáló graftokat.
2. Befolyásolja a súlyos kilökődési reakció kezelési stratégiáját.
3. Jósló értéke van a rövid és a hosszú távú eredmények tekintetében egyaránt.
4. Segíti a pathológust a re-biopsziák értékelésében.
5. A chronicus allograft nephropathia eredményes kezelését meghatározza.
6. Marginális donor esetében perdöntő lehetne a donáció során vett szövettani minta eredménye.

5. NON HEART BEATING DONÁCIÓ

A cadaver donorok felhasználásának van egy speciális lehetősége, ez a nem dobogó szívű vagy non heart beating donor. Itt olyan elhunytakról van szó, akiknél a visszafordíthatatlan keringés összeomlás megelőzi az agyhalál megállapítását vagy nem sokkal követi azt. Hazánkban ez egy jelenleg kihasználatlan lehetőség, melynek révén jelentős mértékben lehetne növelni az átültetésre alkalmas vesék számát.

5.1. Módszer

A NHBD csoportosításánál figyelembe veszik a keringés megállás helyszínét és annak körülményeit. Ez alapján a meleg ischaemia okozta károsodást kontrolláltak vagy nem kontrolláltak tekintjük. Ez a kategorizálás határozza meg, hogy a transplant team elfogadja-e szervdonációra, vagy csak szövetdonornak nyilvánítják (2. táblázat).

	Körülmény	Helyszín	Transzplant team	Meleg ischaemia
I.	Megérkezéskor halott	Kórházon kívül	Szövetdonor	Nem kontrollált
II.	Sikertelen újraélesztés	Sürgősségi osztály	Szövetdonor	Nem kontrollált
III.	Fenyegető keringés leállás (lélegeztetés megállításakor)	Intenzív osztály	Szervdonor	Kontrollált
IV.	Agyhalál megállapításakor vagy utána keringés megállás	Intenzív osztály	Szervdonor	Kontrollált
V.	Sikertelen újraélesztés, nem várt keringés megállás után	Intenzív osztály	Mérlegelendő	Kontrollált

2. táblázat: Non heart beating donorok maastrichti felosztása

Amennyiben a szervdonáció mellett döntenek, a perfusiot haladéktalanul meg kell kezdeni a további károsodások elkerülése érdekében. Ennek leggyorsabb módja, hogy még az intenzív osztályon az a. femoralison keresztül felvezetnek egy dupla ballonos, 3 lumenű katétert. Felvezetést követően a distalis ballont felfújják és ezzel egyidejűleg az aorta bifurcatioban pozicionálják. A proximális ballon felfújásával pedig kirekesztik az aorta hasi szakaszának azon részét, ahol a veseerek eredhetnek. A perfusio megkezdésével lezárul a meleg ischaemiás idő. A v. femoralis communison át felvezetett Foley katéter révén el lehet vezetni a vért és a vesén átáramló tartósító folyadékot. Folyamatos perfusio mellett kell a donort a műtőbe szállítani, ahol elvégezhető a donációs műtét.

5.2. Esetismertetés

1995. június 25.-én egyetemünk Ideggyógyászati Klinikájáról jelentettek egy 49 éves férfi donort, aki koponyasérülés miatt szenvedett irreverzibilis agykárosodást. Vesefunkciós értékei normál tartományban mozogtak. A szervadományozásnak sem jogi, sem orvosi akadálya nem mutatkozott. Az agyhalál megállapítását követően klinikánkra került áthelyezésre. A donáció megkezdése előtt azonban a donor keringése összeomlott. Sikertelen újraélesztési kísérlet mellett az a. femoralis communis sebészi kireparálása révén egy dupla ballonos, 3 lumenű intraluminalis katétert vezetünk fel az aortába. Megfelelő pozicionálás után histidin-triptofán-ketoglutarát oldattal in situ perfusiot kezdtünk. 5000 ml oldattal való átmosást követően távolítottuk el mindkét vesét. A folyamat során 16 perces meleg ischaemiás időt regisztráltunk.

Az egyik vese, június 26.-án klinikánkon került beültetésre. A recipiens egy 54 éves férfi, aki 1992. decembere óta részesült művesekezelésben chronicus glomerulonephritis miatt. Kórelőzményében vesebetegségén kívül hepatitis C pozitivitás szerepelt.

Műtét során az a. renalist end to side az a. iliaca communishoz, a v. renalist end to side a v. iliaca externához szájztattuk. Az uretert Gregoire szerinti antireflux technikával varrtuk a hólyagba.

A „null-biopszia” szövettani lelete: tubulusokban több gócban kifejezett hámsejt vacuolisatio, de a tubulusok felében megtartott morfológia, tubulointerstitiumban heges kiszélesedés, minimális lobsejtes beszűrődés, erekben kóros eltérés nem látható. A kórszövettani lelet megfelelt a donor eredetének, illetve a lelet alapján optimizmussal tekintettünk a postoperatív szak felé.

A vese működése a műtét után 4 órával fokozatosan indult meg. Diuresise ezt követően stabilizálódott. A szokásostól eltérően serum creatinin szintje csak lassan csökkent. A 14. napon történő haza engedésekor még 275 $\mu\text{mol/l}$ volt.

Az akkori ajánlásoknak megfelelően ATG indukciós kezelést kezdtünk, melyet az 5. postoperatív napig folytattunk. Ezzel egyidőben methylprednisolont és azathioprint kapott. A 4. naptól 4 mg/tkg/nap, majd az 5. naptól 8mg/tkg/nap cyclosporint adtunk szájon át. Ennek adagját a későbbiekben rendszeresen ellenőriztük vérszint alapján korrigáltuk. Postoperatív szak eseménytelenül zajlott. A 14. postoperatív napon stabil vesefunkciók mellett, jól általános állapotban otthonába távozott.

Néhány nap múlva lázas állapot és lecsökkent vizelet mennyiség miatt került ismételt felvételre. Panaszok hátterében ureter kompressziót okozó lymphokele igazolódott. Per cutan drainage és antibiotikum mellett panaszai megszűntek, illetve a perirenalis folyadékgyülem szanálódott. Hazamenetelkor serum creatinin szintje már 124 $\mu\text{mol/l}$ volt.

1996. márciusában került ismételten felvételre láz, gyengeség és emelkedett májfunkciós értékek miatt. A serológiai vizsgálatok a Hepatitis C vírus fellángolását bizonyították. Az azathioprin elhagyása és napi 20mg methylprednisolon kezelés hatására májfunkciós értékei lassú javulást mutattak. Ugyanakkor a steroid hatására tartós és magas dózisu (60E/nap) inzulinkezelésre szorult. Átmeneti láztalan állapot után ismételten lázas lett, melynek háttérében mycoticus tüdőgyulladást találtunk. Célzott kezelés mellett láza megszűnt, mellkas rtg javulást mutatott. A steroid adagjának fokozatos csökkentése mellett inzulin igénye is csökkent, majd teljesen megszűnt. A későbbiekben egyáltalán nem szorult antidiabeticus kezelésre. 57 napos kórházi ápolást követően hazamenetelkor 88 $\mu\text{mol/l}$ volt a creatinin szintje.

1997. áprilisában csökkenő napi vizeletmennyiség, gyengeség és hőemelkedés miatt történt ismételt felvétel. A szövettani vizsgálat megerősítette a kilökődési reakció klinikai jeleit. 3 napon át parenteralisan adott napi 500 mg methylprednisolon hatására állapota rendeződött. Serum creatinin szintje 82 $\mu\text{mol/l}$ -re csökkent vissza.

2007. nyarán lassú romlást észleltünk vesefunkciójában, ezért ultrahang vezérelt szövettani mintavételt végeztünk. A szövettani lelelt chronicus allograft nephropathiát igazolt, ezért sirolimusra cseréltük a cyclosporint. Jelenleg vesefunkciója stabil, 217 $\mu\text{mol/l}$ körül ingadozik.

A másik vese Szegeden került beültetésre. A recipiens 2 évvel a műtét után a helyi italboltból történő távozáskor agyvérzést kapott. Jól működő vese mellett halálozott el.

Ennek a két betegnek a története a hazai transzplantációs történelem egyik mérföldköve, mert az ő donoruk volt az első non heart beating donor Magyarországon.

1998. decemberében hasonló körülmények között operáltunk egy újabb NHBD-t. Az általunk beültetett és működő vesét több mint 2 hónappal a műtét után Grade III/B acut rejectio miatt veszítettük el. Sajnálatos módon a másik vese nem került beültetésre, mert a többi központ a donor eredete miatt elzárkózott...

Az agyhalál és halál megállapításra vonatkozó törvényi rendelkezések megváltozása következtében további ilyen donáció nem történt.

5.3. Megbeszélés

Európai viszonylatban nálunk aktívabb országokban sem mondanak le felhasználásukról, még jól működő élő donoros program mellett sem. Európán kívül hivatalosan NHBD-t felhasználó országok, ahol ismertek az esetszámok: Amerikai Egyesült Államok, Ausztrália, Guatemala, Hong-Kong, Izrael, Japán, Kanada és Malaysia. Ezek közül a legjelentősebb esetszámmal az USA és Japán rendelkezik. Előbbinél 1996. és 2006. között, emelkedő tendenciával 71-647, míg utóbbinál 2001. és 2006. között 59-102 donációt végeztek évente.

Bevezetésére eltérő időpontokban került sor, ennek megfelelően széles skálán mozog az elvégzett műtétek száma is. A dobogó szívű donorokhoz képest arányuk igen jelentős hányadot is képviselhet. Tekintettel arra az el nem hanyagolható tényre, hogy a NHBD átlagéletkora alacsonyabb, így a keringés megállás ellenére is, a vesén kívül már más szervek felhasználása is történik (3. táblázat).

	HBD	LD	NHBD	HBD/NHBD	Mióta	Eddigi esetszám	Vese	Máj	Tüdő	Pancreas
Ausztria	202	59	3	1 %	1994.	26	+			
Belgium	273	60	28	11%	1994.	73	+	+		
Csehország	193	33	2	1%	1972.	12*	+			
Franciaország	1441	282	1	<1 %	2006.	1	+			
Hollandia	200	277	90	45%	1981.	674	+	+	+	+
Horvátország	60	24	0	<1 %	2004.	2	+			
Lettország	43	0	12	28 %	1992.	86	+			
Olaszország	1239	223	0	<1 %	2005.	1	+	+		
Spanyolország	1509	120	76	5 %	1994.	582	+	+	+	
Svájc	80	125	0	<1 %	2002.	19	+			
UK	633	683	146	19 %	1989.	928	+	+	+	+

* 2001. óta

3. táblázat: 2006. évi donációs adatok Európa néhány országában, ahol van non heart beating donor program

5.4. Hazai megvalósíthatóság

A korábban ismertetett két példa is jól mutatja, hogy hazai körülmények között is lehet NHBD-ből sikeres veseátültetést végezni. A cadaver donációs aktivitásuk elmarad Európa vezető országaitól, 2006.-ban az erős középmezőnybe tartoztunk. A problémát az okozza, hogy ezzel az aktivitással nem lehet kielégíteni a szükségleteket. Sajnos hazai viszonylatban az egészségügyi struktúra jelenlegi átalakítása negatív hatást gyakorolt a donorjelentésekre. Az élő donoros átültetések száma messze elmarad a várakozástól.

Egy intenzív osztály donorjelentését alapvetően az intézmény vagy az osztály vezetése, illetve annak hozzáállása dönti el. Ennek megfelelően jelentős aktivitásbeli különbségek mutatkoznak országos viszonylatban. Meg kell jegyezni, hogy nem biztos, hogy akkor dolgozik egy intenzív osztály jól, ha sok donort jelent. Korrektebb összehasonlítás lenne, ha tudnánk, hogy hány lélegeztetett beteg halálzására jut egy donorjelentés.

Azok az osztályok, akik eddig is jelentettek donort, azok valószínűleg egy NHBD programtól sem zárkoznának el. Az agyhalál tényét „vitató” állásponttal rendelkező osztályok esetén elképzelhető, hogy ebben a programban már szerepet vállalnának. Néhány éve működik egy országos koordinációs hálózat. Jelenleg az Országos Vérellátó Szolgálat fennhatósága alatt, mint Szervkoordinációs Iroda segíti a munkánkat. A NHBD program megszervezésében jelentős mértékben lehetne hagyatkozni kapcsolatrendszerükre.

Beruházás tekintetében a program elindítása nem igényelne jelentős költségeket. Egy speciális katétert és perfusios oldatot kellene elhelyezni az intenzív osztályokon. A nagyobb kórházakban szinte mindenhol van érsebész, de általános sebész számára sem jelenthet akadályt, hogy a transzplantációs csapat megérkezéséig a kipreparált combi ereken keresztül felvezesse a katétert és megkezdje a perfusiot.

5.5. Következtetések

A non heart beating donorok számának nagysága hazai körülmények között csak találgatható. A benne rejlő potenciális lehetőségek kihasználása révén viszont szignifikáns mértékben növelni lehetne az átültetésre alkalmas szervek számát. Tekintettel arra, hogy általában fiatalabb donorokról van szó, a korai időszakban tapasztalható rosszabb eredmények ellenére hosszú távon nem maradnak el a HBD eredményei mögött. A napjainkban nem elhanyagolható számú marginális donorokhoz viszonyítva a NHBD hosszú távú eredményei szignifikánsan jobbak.

A szervátültetéssel szemben támasztott növekvő igények hatására egy nemzeti transzplantációs program nem teheti meg, hogy a nem dobogó szívű donorok alkalmazásáról lemondjon.

6. KÍSÉRLETES LEHETŐSÉG AZ ÁTÜLTETHETŐ VESÉK MINŐSÉGÉNEK JAVÍTÁSÁRA

Szervátültetés során az ischaemia/reperfusio okozta károsodás és ennek kivédése, kezelési lehetőségei kiemelt klinikai jelentőséggel bírnak. Ennek következtében kialakuló károsodások mind a korai, mind a késői működést alapvetően meghatározzák. Ebből következik, hogy az apoptózis ismerete és annak befolyásolása kedvező hatással lehet a graftok sorsára. Az előző fejezetben bemutattam a donorpool növelésének potenciális klinikai lehetőségét. A non heart beating donáció ellenzői a kiszámíthatatlan ischaemiás károsodás

következtében magasabb arányban előforduló késői működést és az életképtelen graftok nagyobb számát hangsúlyozzák ellenérvként. Ha az ischaemia/reperfusio okozta károsodást szignifikáns mértékben tudnánk csökkenteni, akkor a potenciális szervdonorok számát jelentős mértékben lehetne növelni.

Mivel az apoptosis kialakulását szerettem volna megelőzni, ezért egy anti-apoptoticus hatású fehérje kísérletes vizsgálatát tűztem ki célul. Ezt a hatást a pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) vizsgálata révén terveztem igazolni.

6.1. Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide

Először 1989.-ben izolálták hypothalamusból a hypophysisben kifejtett adenilát-cikláz aktiváló hatása alapján. A PACAP különböző biológiai funkciókkal rendelkezik a központi idegrendszerben és számos más perifériás szervben is. Különbőle hatásait írták le a cardiovascularis, légző- és immunrendszerben, a gastrointestinalis traktusban és az endokrin szervekben.

A PACAP előfordul az urogenitalis tractusban is, és hatást gyakorol a simaizom kontrakcióra, a gyulladásra és az érző beidegzésre egyaránt. Mindezek ellenére relatíve keveset tudunk a PACAP vesében történő eloszlásáról és ott betöltött funkciójáról. A korai tanulmányok még nem találtak PACAP kötést a vesében, de a későbbi kutatások bebizonyították a PACAP kapcsolódását és leírták a specifikus PAC1, VPAC1 és VPAC2 receptorok jelenlétét is a veseszövetben. Kimutatták, hogy a PACAP stimulálja a renin secretiot a PAC1 receptor aktiválása útján, illetve növeli a vese vérátáramlását.

A PACAP antiapoptoticus, anti-inflammatoricus, védi az idegszövetet a toxicus károsodással szemben, illetve állatkísérletekben segíti a túlélést a neurodegeneratív betegségekben, traumás és ischaemiás állapotokban egyaránt. A PACAP anti-inflammatoricus hatását számos tanulmány bizonyította gyulladásos betegségek in vivo modelljeiben. Jóllehet, hogy a PACAP neuroprotectiv hatását tanulmányozták legtöbbit, de rendelkezik általános cytoprotectiv hatással is, mert a PACAP védő hatást gyakorol a perifériás szövetekben is. Kimutatták protektív hatását az oxidatív stress indukálta apoptosissal szemben a myocardium és endothelialis sejtekben. Csökkentette a PACAP az apoptotikus sejthalált a petefészek follicularis sejteiben, és a daganatos prostata sejtekben is. A PACAP az immunsejteket is megvédi az apoptosissal szemben: a CD4+ és CD8+ lymphocyták spontán és glucocorticoid indukálta apoptosist, illetve a T lymphocyták apoptosist gátolja a FasL expresszió csökkentése révén. Ezek a megfigyelések is alátámasztják, hogy a PACAP egyaránt elősegíti a túlélést az idegi és nem idegi szövetekben, ugyanakkor ez a hatása szövet- és sejtspecifikus lehet, mert bizonyos sejtvonalakon nem fejt ki védőhatást.

Az ideg- és a vesesejtek különböző természetük ellenére hasonló mechanizmusokkal válaszolnak az ischaemiára. Az apoptoticus és inflammatoricus utak mindkét szövet sérülésében igen fontos szerepet játszanak. Neuroprotectiv hatását idegszövet ischaemiában már számos modellben bizonyították, például globális és focalis agyi ischaemia patkányban és egerben, illetve retina esetében is. Egy korábbi tanulmányban bizonyították, hogy a gyulladásos sejtes infiltráció csökkentése révén a PACAP védi a vesét az ischaemiás károsodással szemben. A legújabb kutatások azt mutatják, hogy a cytokin termelés csökkentése és az apoptoticus jelátviteli utak gátlása révén védő hatása van a myelomás vesekárosodásban is. Mindkét tanulmányban, folyamatos infúzióban adták a PACAP-ot. Ezt a hatását már humán vizsgálatban is igazolták. Kísérleti munkám, hogy a PACAP egyszeri adása mellett vizsgáltam a különböző ischaemiás idők hatására bekövetkező vesekárosodás szövettani mértékét és a túlélést patkánymodellben.

6.2. Anyag és módszer

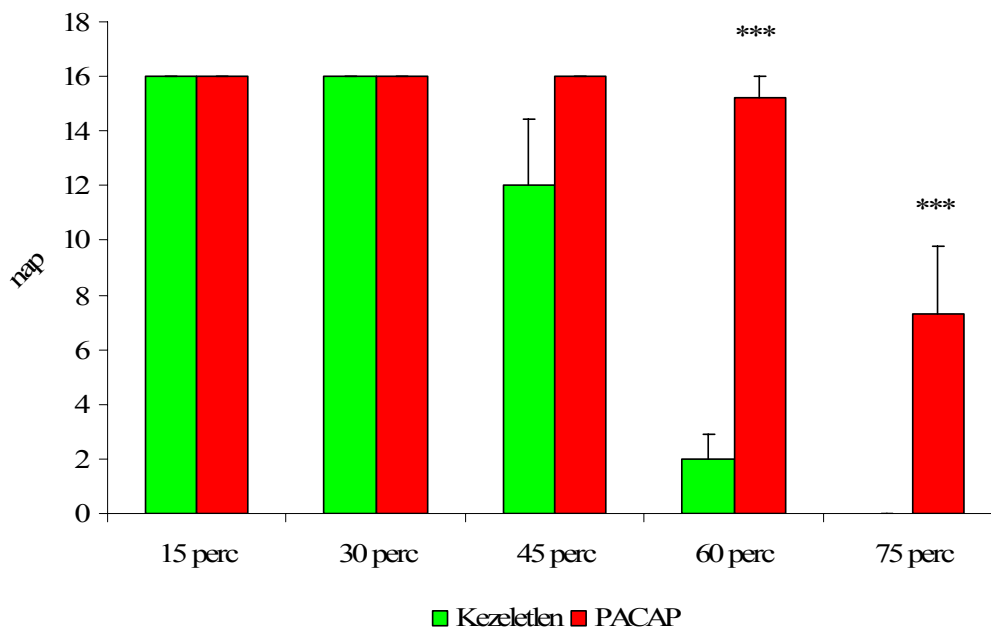
A kísérletekhez 300-350gramm súlyú hím Wistar patkányokat használtam. Az állatok elhelyezése, gondozása és felhasználása a Pécsi Tudományegyetem ellenőrzött protokollja (No: BA02/2000-31/2001) szerint, az intézeti ajánlások figyelembevételével történt.

Az állatok altatása Pentobarbital (35mg/tkg) adásával történt. Kettős vak randomizáció alapján minden állat intravénásan Na-Heparint (100 IU/tkg), illetve PACAP38-at (100 µg feloldva 100 µl fiziológiás sóoldatban) vagy ezzel ekvivalens mennyiségű fiziológiás sóoldatot kapott a v. jugularisba a laparotomia előtt. A vizsgálati szerek beadását követően median laparotomiával végeztem, a mesenterium gyök mobilizálását követően izoláltam a veseereket, majd mindkét oldali vesét kirekesztettem 15, 30, 45, 60 vagy 75 percre. Kontroll állatoknál csak 1 másodpercre fogtam le a veseereket. Minden csoportban 10-10 állatot operáltam, melynek fele kapott PACAP kezelést, másik fele nem. 16 nap után a túlélő állatokat termináltam, illetve a veséket szövettani feldolgozás céljából eltávolítottam. Az idő előtt elpusztult állatok veséi is eltávolításra kerültek.

Az állatok decapitálása Pentobarbital anesthesiában történt és az eltávolított veséket 4%-os paraformaldehid oldatban fixáltam. 10µm vastagságú sorozat metszetek készültek Haematoxilin-eosin festéssel. A metszetek elemzése digitális Nikon FXA photomicroscoppal, illetve a képek rögzítése digitális kamerával (Spot RT color camera) történt. A szövettani metszetekben a tubularis károsodás mértéke a Banff szerinti beosztás alapján került értékelésre.

6.3. Eredmények

A PACAP kezelt patkányoknak szignifikánsan magasabb volt a túlélésük, mint a kezeletlen csoport tagjainak. A 15 és 30 perces kirekesztés után mindkét csoportban túléltek az állatok. A 45 perces kezeletlen csoport egyedei 25 %-kal rosszabb túlélést mutattak, mint a kísérlet végéig életben maradó PACAP kezelést kapott patkányok. Még erősebb kontrasztot találtam a 60 perces csoportok között. Itt a kezeletlen csoportba tartozók mindegyike 1-5 nappal az operációt követően elpusztult, míg a PACAP kezelt állatok 95%-os túlélést produkáltak. A 75 perces kezeletlen csoport egyedeit nem tudtam követni, mert az ischaemia végére vagy azt követően hamarosan elpusztultak. Ezzel szemben a PACAP kezelt csoport egyedei 50 %-os túlélést mutatva 5-10 nappal a beavatkozást követően hullottak el (1. ábra). Megfigyeléseim egyértelműen alátámasztják azon feltételezésemet, hogy a PACAP kezelés növeli túlélést az ischaemia/reperfusio okozta sérülést követően.



1. ábra: Túlélési arányok a PACAP kezelt és kezeletlen állatokban

Szövetteni megjelenésben a 15 és 30 perces csoport egyedei az ischaemia ellenére egyformán normál szövetteni struktúrát mutattak, illetve nem találtam lényeges különbséget a két csoport között. A 45 perces ischaemiát túlélő kezeletlen állatok Grade I multifocalis acut tubularis atrophíát mutattak. Ezzel ellentétben a PACAP kezelést kapott egyedeknél normál vagy nagyon enyhe szövetteni elváltozásokat láttam a vesékben. A 60 perces kirekesztés már Grade II multifocalis acut tubularis atrophíát eredményezett a csak heparinizált egyedekben. A PACAP kezelést kapott egyedekben újfent árnyaltabb focalis tubularis eltérést észleltem. Az igen korai halálozás miatt a 75 perces kezeletlen csoport szövettanilag nem volt értékelhető. A PACAP kezeltékben súlyos focalis tubularis atrophia alakult ki.

6.4. Megbeszélés

Eredményeim világosan mutatják, hogy a PACAP képes növelni a vese ischaemiás tűrőképességét, csökkenti a halálozást és az ischaemia hatására kialakuló tubularis degeneratiót.

A PACAP számos hatását írták már le normál és patológiás körülmények között a húgyúti rendszerben, ahol a PACAP receptorok egyaránt előfordulnak a normál és a daganatos szövetekben is. PACAP immunreaktivitása döntően PACAP38 formájában kimutatható az ureter idegrostjaiban, a húgyhólyag és a húgycső simaizomsejtekben, subepithelialis plexusban és véredényekben is. Mindez azt sugalmazza, hogy a PACAP szerepet játszik az izom relaxációban, a vizelésben és az érző beidegzésben egyaránt.

Ellentétben a PACAP húgyúti tractusban való megjelenésével és hatásával foglalkozó kiterjedt irodalommal, nagyon keveset tudunk a vesében kifejtett hatásáról. Annak ellenére, hogy a PACAP receptorok pontos eloszlása még nem ismert a vesében, a PAC1, a VPAC1 és a VPAC2 jelenlétét egyaránt kimutatták. A rendelkezésre álló adatok igazolják, hogy a PACAP stimulálja a renin secretiót is, illetve növeli a vesén a vér átáramlást és vesevédő hatással rendelkezik. A PACAP azért került vizsgálatom fókuszába, hogy a feltételezett vesevédő hatását újabb adatokkal támasszam alá.

Számos tanulmány bizonyította, hogy a PACAP-nak nem csak az idegrendszerben van protektív hatása, hanem hasonló hatást gyakorol a perifériás, nem idegi sejtekben és szövetekben is. Növeli a sejtek túlélését és antiapoptoticus hatása van a myocardium sejtekben, az endothel sejtekben és az immunsejtekben is. A PACAP in vivo tompítja az ischaemiás károsodást a globális és focalis agyi ischaemiában és az ischaemia/reperfusio okozta károsodást myocardium sejttenyészetben.

Csupán néhány tanulmány foglalkozott a PACAP vesevédő hatásával különböző vese sérülés modellekben. PACAP38 csökkenti a myelomás vese károsodását. Ez a myelomás sejtek proliferációjának gátlásában is megnyilvánul. A PACAP csökkenti a myeloma könnyű lánc által indukált proinflammatoricus cytokin expressziót, ezáltal csökkenti a sejt károsodást a vese tubulus sejtjeiben a p38 MAPK és NF κ B p50 translocatiojának gátlása révén. Hatásos a streptozotocin indukálta diabeteses nephropathiában is, mert a PACAP kezelés hatására közel normális glomerularis megjelenést láttak tubularis vacuolisatio nélkül, illetve csökkent a TNF α , a profibroticus cytokine és a TGF- β szintje. Ehhez hasonlóan a PACAP csökkenti a gentamycin indukálta nephrotoxicitásban a TNF- α szintet a vesében is.

Egy korábbi tanulmány szerint a 40 perces ischaemiát követő reperfusio után a PACAP adása javítja a vese károsodását a gyulladós sejtek beszűrődésének csökkentése és a keringő cAMP mennyiségének növelése útján. A szerzők igazolták azt is, hogy a PACAP ezen védő hatása dózisfüggő, illetve akkor is kialakul, ha az ischaemiát követően 6 óra múlva került csak beadásra, de további késlekedés már elégtelenné teszi ezt a hatását. Mindezek ellenére nem ismert, hogy a PACAP mennyivel növeli az ischaemiás tűrő képességet és a túlélési időt. Jelen tanulmányomban kimutattam, hogy a PACAP kezelés megnyújtja az ischaemiás tűrőképességet, csökkenti a halálozást, így növeli a túlélési arányt az ischaemia/reperfusio hatására kialakuló károsodást követően. Ezek a hatások a szövettani elváltozásokban is megnyilvánultak. 45 perces ischaemia után, mely hasonló volt az előzőekben említett szerzők által alkalmazottal, a PACAP növelte a túlélési arányt és a vesék enyhébb szövettani elváltozást mutattak. Még szembetűnőbb különbséget találtam a 60 perces csoportok esetén: az összes PACAP kezeletlen állat idő előtt elpusztult, ezzel szemben majdnem az összes PACAP kezelt egyed túlélte a terminálásig. A 75 perces ischaemia esetén a csak heparinizált csoportban nem maradt vizsgálható állat, míg a PACAP csoportban minden állat néhány nappal túlélte a műtétet.

Jelen tanulmányomban kimutattam, hogy már egyetlen intravénás bolusban adott PACAP injekció is szignifikáns mértékben képes csökkenteni az ischaemiás károsodást a vesében. Ez annak a hatásának tudható be, mellyel elindítja azokat a hosszú távú sejt túlélést eredményező kaszkádokat, melyeket már in vitro rendszerekben is leírtak. Korábbi tanulmányokban már kimutatták, hogy egyszeri adása patkányban, in vivo körülmények között védő hatással rendelkezik cerebrális ischaemiában, retina degeneratióban és neurodegeneratív betegségekből.

Összességében megállapítható, hogy jelen tanulmány további tényekkel támasztja alá a PACAP cytoprotectiv hatását, illetve további növeli a vese védő hatását alátámasztó tanulmányok számát. További vizsgálatok szükségesek annak tisztázására, hogy megtudjuk milyen mechanizmusokon keresztül alakul ki renoprotektiv hatása az ischaemia/reperfusio utáni károsodás esetén.

7. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. A „null-biopszia” értékes módszer a veseátültetésben, mert elengedhetetlen összehasonlítási alapot képez a későbbi szövettani leletek elemzésekor.
2. Marginális donorok esetében a graft működőképességének megítélésére kézzel fogható bizonyítékot szolgáltatna a donáció során vett, és a beültetés előtt elemzett szövettani minta a veséből.
3. A „null-biopszia” eredménye meghatározó a korai graft működés megítélésében, illetve a heveny kilökődési folyamat kezelésének megválasztásában.
4. A „null-biopszia” szövettani véleménye jósló értékű a chronicus allograft nephropathia időbeni kialakulására, kezelési lehetőségére, illetve ennek hatásfokára. Ez alapján a chronicus allograft nephropathia kialakulásának alloantigén-independens faktorának kell tekinteni a vese hozott szövettani elváltozásait.
5. Fenti megállapítások alapján, a transzplantáció előtti szövettani mintavételt rutinszerűen végzett beavatkozásnak javasoljuk a szervátültetés gyakorlatában.
6. Magyarországon először végeztünk non heart beating donációt, illetve ennek révén sikeres veseátültetést.
7. Mind a saját, mind a nemzetközi eredmények alapján megállapítható, hogy a korai eredmények a NHBD esetén rosszabbak, de hosszú távon már nem mutatkozik különbség a HBD-hoz képest, ezért javasolható használatuk a hazai transzplantációs programban is.
8. Állatkísérletben bizonyítottam, hogy a PACAP egyszeri, intravénás adása is képes csökkenteni az ischaemia/reperfusio okozta károsodást a vesében. Hatására csökken a szövettani károsodás mértéke, illetve javul a túlélési arány.

8. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Őszinte köszönetemet szeretném kifejezni mindazok számára, akik a pályám során, illetve a dolgozatom létrejöttében segítségemre voltak.

Egy férfi sikerei mögött mindig van legalább egy nő. Én szerencsés vagyok, mert otthon nemcsak a feleségemre, hanem a kislányomra is támaszkodhattam. Köszönöm Andinak és Hannának, hogy erőt meríthettem belőlük a szürke hétköznapiakon, elfogadják hivatásomat és segítettek dolgozatom elkészülésében.

Köszönöm szüleimnek, hogy lehetővé tették tanulmányaim elvégzését, és hogy akkor is hittek elképzeléseimben, amikor nem szólt mellette semmi sem.

Én nem készültem transzplantációs sebésznek, ezért túl a szakmai segítségeken, leginkább azt szeretném megköszönni Prof. Horváth Örs Péter intézetvezetőmnek, hogy a transzplantáció területén biztosított számomra lehetőséget.

Köszönöm dr. Kalmár Nagy Károlynak, hogy transzplantációs sebészt nevelt belőlem. Amit valaha elértem a transzplantáció területén és a jövőben elérhetek, abban az ő önzetlen, baráti segítségét mindig nagyra fogom értékelni.

Dr. Kelemen Dezsőnek és dr. Cseke Lászlónak szeretném megköszönni, hogy Kalmár doktor tanulmányútja alatt egyengették utamat a transzplantáció terén is.

Dr. Magyarlaki Tamás szövettani segítsége mind a dolgozat megszületésében, mind a napi munkánkban nélkülözhetetlen volt. Eredményeink az ő érdeme is.

Egy klinikus számára mindig nehezebb a tudomány útján megtenni a szükséges lépéseket. Dr. Reglődi Dóra ötlete és önzetlen segítsége nélkül ez a munka csak évek múlva készült volna el. Az ő elvülhetetlen érdemei mellett köszönet illeti meg tudós csapatának tagjait, dr. Lubics Andreát, dr. Rácz Boglárkát, dr. Tamás Andreát, dr. Kiss Pétert és Szélier Mártát is.

Köszönettel tartozom a Sebészeti Klinika valamennyi dolgozójának, akik az elmúlt közel másfél évtizedben odaadó munkájukkal akár engem, akár a transzplantáció ügyét bármilyen szinten is segítették.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani azoknak, akiket a fenti felsorolásban nem említettem meg név szerint.

9. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK ÉS ELŐADÁSOK JEGYZÉKE

A Ph.D. témaköréhez kapcsolódó publikációk jegyzéke

1. *Szánya JE, Szakály P, Magyarlaki T, Balogh Z, Nagy J, Kalmár NK*: Predictive morphological findings in „Zero-hour” biopsies of Renal Allografts. *Acta Chirurgica*, 1997; 36: 1-4.
2. *Szakály P, Kalmár NK, Kelemen D, Cseke L, Tavakoli A, Kassai M, Papp A, Sajjadi SG, Horváth ÖP*: 300 vesetranszplantáció eredményei. *Magyar Sebészet*, 2003; 5: 193-9.
3. *Kalmár NK, Baumann J, Szakály P, Győri Molnár I, Wittmann I, Lodge P, Horváth ÖP*: Kombinált hasnyálmirigy – veseátültetés – veseelégtelenség szövődött 1. típusú diabetes mellitus kezelésének alternatív módja. *Orvosi Hetilap*, 2004; 24: 1259-64.
4. *Sulowicz W, Bachleda P, Rydzewski A, Rutkowski B, Szakály P, Asztalos L, Samlik J, Lackova E, Ksiazek A, Studenik P, Mysliwiec M, Hruba Z, Navrátil P, Gumprecht J*: Discontinuation of mycophenolate mofetil from a tacrolimus-based triple regimen 2 months after renal transplantation. *Transplant International*, 2007; 20: 230-7.
IF: 2,146
5. *Tedesco-Silva H, Szakály P, Shoker A, Sommerer C, Yoshimura N, Francesco PS, Cremer M, Hmissi A, Mayer H, Lang P, for the FTY720 2218 clinical study group*: FTY720 versus MMF in de novo renal transplantation: 6-month results of a double-blind study. *Transplant International*, 2007; 7: 885-92.
IF: 2,146
6. *Szakály P, Kalmár NK, Wittmann I*: Szoliter hasnyálmirigy átültetés első esete Magyarországon. *Orvosi Hetilap*, 2008; 9: 387-91.
7. *Szakály P, Kiss P, Magyarlaki T, Tamás A, Lubics A, Rácz B, Reglődi D*: Effects of PACAP on survival and renal morphology in rats subjected to renal ischemia. *J. Mol. Neurosci.*, 2008; May 14, PMID: 18478450
IF: 2,965

A Ph.D. témaköréhez kapcsolódó időzhető absztraktok jegyzéke

1. *Szakály P, Baumann J, Kalmár NK, Horváth ÖP*: Kombinált hasnyálmirigy- és veseátültetés technikája. *Magyar Sebészet*, 2001; Suppl.
2. *Kalmár NK, Szakály P, Baumann J, Horváth ÖP*: Kombinált hasnyálmirigy- és veseátültetés eredményei. *Hypert. Nephrol.*, 2001; 9:
3. *Papp A, Szakály P, Baumann J, Biki B, Kalmár NK*: Kétségbe vonható sebészi dogmák és a kombinált hasnyálmirigy veseátültetés. *Magyar Sebészet*, 2002; 55:
4. *Kalmár NK, Szakály P, Kelemen D, Tavakoli A, Papp A, Sajjadi SG, Biki B, Baumann J*: Sebészi technikai tényezők hatása veseátültetések eredményeire. *Magyar Sebészet*, 2002; 55:
5. *Kalmár NK, Szakály P, Degrell P, Wittmann I*: Perifériás végtagkeringési zavarok kombinált hasnyálmirigy- és vesetranszplantációt követően. *Magyar Sebészet*, 2004; Suppl:

6. **Szakály P, Kalmár NK, Kelemen D, Cseke L, Papp A, Horváth ÖP:** Háromszáz veseátültetés tapasztalatai. Magyar Sebészet, 2004; Suppl.:
7. **Sulowicz W, Bachleda P, Rydzewski A, Rutkowski B, Szakály P:** A randomised, multicentre, comparative study of MMF discontinuation after two months of tacrolimus based triple Regimen. Transplant International 2007; Suppl. 2:
IF: 2,146
8. **Szakály P, Kiss P, Magyarlaci T, Tamás A, Lubics A, Rácz B, Tóth G, Hegyi O, Reglödi D:** Effects of PACAP on survival and renal morphology in rats subjected to renal ischemia. J. Mol. Neurosci., 2007; 33: 331.

IF: 2,965

A Ph.D. témaköréhez kapcsolódó előadások jegyzéke

1. **Kalmár NK, Magyarlaci T, Kassai M, Szakály P:** „0” biopsia jelentősége veseátültetésnél. Magyar Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Pécs, 1995. augusztus
2. **Szakály P, Kalmár NK, Kassai M, Csernus Z:** Vesetranszplantált betegek erythrocytosisa. Magyar Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Pécs, 1995. augusztus
3. **Hernádi E, Csernus Z, Szakály P, Paál M, Kenéz É:** A lymphocytotoxicus antitestek jelentősége a vesebetegek gondozásában. Magyar Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Pécs, 1995. augusztus
4. **Szakály P, Kalmár NK, Tavakoli A:** Orvosi kudarc-e a szervdonáció? Dél Dunántúli Sebészeti Napok, Nagyatád, 1995. november
5. **Kalmár NK, Szakály P, Tavakoli A:** Non heart beating donor - újabb lehetőség a szervdonációban. Dél Dunántúli Sebészeti Napok, Nagyatád 1995. november
6. **Szakály P:** Vesetransplantatio. Csáládorvosi kurzus, Pécs, 1996. február
7. **Szakály P:** 87 vese transzplantáció postoperatív szövődménye. Fiatal Sebészek Fóruma, Gyöngyös, 1996. október
8. **Szakály P:** Vesetranszplantáció postoperatív szövődményei. Dialysis napok, Nagykanizsa, 1997. május
9. **Szánya JE, Szakály P, Magyarlaci T, Balogh Z, Nagy J, Kalmár NK:** Predictive morphological findings in „Zero-hour” biopsies of Renal Allografts. European Society for Organ Transplantation Congress, Budapest, 1997. szeptember
10. **Szakály P:** 100 vese transzplantáció postoperatív szövődménye. Transzplantációs délután, Pécs, 1997. szeptember
11. **Szánya JE, Szakály P, Magyarlaci T, Balogh Z, Nagy J, Kalmár NK:** Predictive morphological findings in „Zero-hour” biopsies of Renal Allografts. Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Debrecen, 1997. szeptember
12. **Balogh Z, Szakály P, Kalmár NK, Magyarlaci T:** Vese allograftokból vett zéró-biopsziák értékelése a klinikum tükrében. Magyar Nephrológus Társaság Kongresszusa, Pécs, 1997. november
13. **Imre M, Battyányi I, Szakály P:** Radiológiai módszerek a transzplantált vese vizsgálatában. Magyar Radiológus Társaság Kongresszusa, Pécs, 1998. június
14. **Cseke I, Kovács B, Szakály P:** CMV retinitis vesetranszplantált betegben Magyar Szemorvos Társaság Nagygyűlése, Kaposvár, 1998. augusztus

15. *Paál M, Szakály P, Balogh Z, Sáfrány B*: Correlation between the results of „zero-hour” kidney biopsy and the occurrence of HLA/TCT specific 10th International Congress of Immunology, New Delhi, India, 1998. november
16. *Szakály P, Magyarlaki T, Kalmár NK*: Null-biopszia klinikai értéke a vesetranszplantációban. Magyar Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Szeged 1999. szeptember
17. *Szakály P, Tavakoli A, Kalmár NK*: Szükség van-e minden esetben a steroid tartós adására vesetranszplantációban? Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Keszthely, 1999. december
18. *Szakály P, Magyarlaki T, Kalmár NK*: Null-biopszia klinikai értéke a vesetranszplantációban. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa Keszthely, 1999. december
19. *Szakály P, Baumann J, Kalmár NK, Horváth ÖP*: Kombinált hasnyálmirigy- és veseátültetés technikája. Magyar Kísérletes Sebészeti Kongresszus, Pécs, 2001. augusztus
20. *Kalmár NK, Szakály P, Baumann J, Kalmár NK, Horváth ÖP*: Kombinált hasnyálmirigy- és veseátültetés eredményei. Magyar Nephrológus Társaság Kongresszusa, Balatonaliga, 2001. szeptember
21. *Szakály P, Baumann J, Kalmár NK, Horváth ÖP*: Kombinált hasnyálmirigy- és veseátültetés eredményei. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Lillafüred, 2001. november
22. *Papp A, Szakály P, Kalmár NK*: Kis populációt ellátó transzplantációs központ eredményeinek összefoglalása. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa Lillafüred, 2001. november
23. *Papp A, Szakály P, Baumann J, Biki B, Kalmár NK*: Kétségbe vonható sebészi dogmák a kombinált hasnyálmirigy veseátültetés során. Magyar Sebész Társaság Kongresszusa, Budapest, 2002. június
24. *Kalmár NK, Szakály P, Kelemen D, Tavakoli A, Papp A, Sajjadi SG, Biki B, Baumann J*: Sebészi technikai tényezők hatása veseátültetések eredményeire. Magyar Sebész Társaság Kongresszusa, Budapest, 2002. június
25. *Szakály P*: Vesetranszplantáltak gondozása. Baranya Megyei Háziorvosok Fóruma, Bika, 2002. szeptember
26. *Kalmár NK, Szakály P, Degrell P, Wittmann I*: Perifériás végtagkeringési zavarok kombinált hasnyálmirigy- és vesetranszplantációt követően. Magyar Sebészeti Társaság Kongresszusa, Pécs, 2004. június
27. *Szakály P, Kalmár NK, Kelemen D, Cseke L, Papp A, Horváth ÖP*: Háromszáz veseátültetés tapasztalatai. Magyar Sebészeti Társaság Kongresszusa, Pécs, 2004. június
28. *Tedecso H, Szakály P, Shoker A, Sommerer C, Yoshimura N, Schena F, Cremer M, Hmissi A, Mayer H, Lang P*: FTY720 vs. MMF in de novo renal transplant patients on full-dose Neoral: 6-month results of a double-blind study. World Transplant Congress, Boston, 2006. július
29. *Szakály P, Kalmár NK, Horváth ÖP*: Hasnyálmirigy átültetése során szerzett tapasztalataink. Magyar Sebész Társaság Kongresszusa, Budapest, 2006. szeptember
30. *Szakály P, Kalmár NK, Wittmann I, Horváth ÖP*: Szoliter hasnyálmirigy átültetés lehetőségei. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Zalakaros, 2006. november
31. *Viola M, Mihály S, Szakály P, Kalmár NK*: Gyermekek vesék allokációja. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Zalakaros, 2006. november

32. *Sáfrány B, Faust Zs, Kalmár NK, Hernádi E, Szakály P, Kaszáné GyB, Viola M, Nemes I*: Esély egy esélytelen betegnek – 100% PRA értékű vesebeteg sikeres transzplantációja flowcitometriás keresztpróba alapján. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, 2006. november
33. *Szakály P, Kiss P, Magyarlaci T, Tamás A, Lubics A, Rácz B, Reglődi D*: Effects of PACAP on survival and renal morphology in rats subjected to renal ischemia. 8th international symposium for VIP, PACAP and related peptides, Vermont, 2007. szeptember
34. *Sulowicz W, Bachleda P, Rydzewski A, Rutkowski B, Szakály P*: A randomised, multicentre, comparative study of MMF discontinuation after two months of tacrolimus based triple Regimen. European Society for Organ Transplantation Congress, Prága, 2007. szeptember
35. *Szakály P, Kalmár NK, Kelemen D, Wéber G, Horváth ÖP*: Non heart beating donáció, a kihasználatlan lehetőségünk. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Siófok, 2007. november
36. *Szakály P, Kiss P, Magyarlaci T, Tamás A, Lubics A, Rácz B, Reglődi D*: A hypophysis adenilát cikláz aktiváló polipeptid hatásának vizsgálata patkány ischaemiás vesekárosodásban Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Siófok, 2007. november
37. *Rácz B, Szakály P, Kiss P, Lubics A, Magyarlaci T, Tamás A, Németh J, Horváth G, Tóth G, Wéber G, Reglődi D*: Effects of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) on the survival and apoptotic pathways in kidney ischemic injury. Apoptosis World 2008, From mechanisms to applications, Kirchberg, Luxembourg, 2008. január