

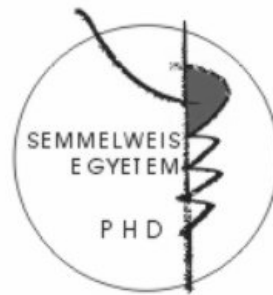
Ischaemias preconditionálás alkalmazása a májsebészetben. Az állatmodelltől a human alkalmazásig.

Doktori tézisek

Dr. Hahn Oszkár

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kupcsulik Péter, egyetemi tanár,
az orvostudományok kandidátusa

Hivatalos bírálók: Dr. Mikó Irén, egyetemi tanár,
az orvostudományok kandidátusa
Dr. Lengyel Gabriella, PhD

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Szalay Ferenc, egyetemi tanár,
az orvostudományok kandidátusa

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Ondrejka Pál, egyetemi tanár,
az orvostudományok kandidátusa
Dr. Sándor József, egyetemi tanár,
az orvostudományok kandidátusa

Budapest
2014

BEVEZETÉS

A májdaganatok többségénél a sebészi reszekció az egyedüli gyógyulási esélyt nyújtó kezelés. A reszekciók morbiditása, illetve mortalitása az utóbbi években jelentősen csökkent. A vérvesztés okozta anaemia, illetve az emiatt szükséges transzfúzió a posztoperatív morbiditást fokozza, sőt az onkológiai prognózist (5 éves túlélés) is rontja. A vérvesztés csökkenthető a májparenchima átvágásakor alkalmazott portális kirekesztéssel. A kirekesztés azonban ischaemia-reperfúziós (I-R) károsodást okoz.

Az I-R károsodás egy olyan jelenség, amikor egy hipoxiás szövet sejtjeinek károsodása az oxigenizáció helyreállása után tovább fokozódik. A májsejtek oxigén hiánya a mitokondriumok ATP deplécióját, H, Na, és Ca homeostasis változását, mely hidrolitikus enzimeket aktivál és rontja a sejtterefogat szabályozását, így a sinusoid endothel sejtek (SEC), illetve a Kupffer sejtek (KC) duzzadását okozza, illetve a nitrogén monoxid (NO) és az endothelin (ET) egyensúlya felborul, mely a sinusoid lumenének szűkületéhez vezet. ez a két jelenség a mikrocirkuláció jelentős zavarához vezet. A kapilláris szűkülethez a neutrofil sejtek akkumulációja is hozzájárul. Ezt követően az aktivált Kupffer sejtek reaktív szabadgyököket (ODFR) és proinflammatorikus citokineket, mint például TNF- α , illetve IL-1, szabadítanak fel. A szabadgyökök az aktivált sinusoid endothel sejtek és a hepatociták mitokondriumaiból és xantin-oxidázaiból is származhatnak. A citokinek felszabadulása az adhézions molekulák (intercellular cell adhesion molecule-ICAM és vascular cell adhesion molecule-VCAM) indukcióját vonja maga után, melyek együtt a neutrofilek aktivációját, akkumulációját és adhéziónját okozzák. Ez a folyamat tovább rontja a mikrocirkulációt, illetve a neutrofilek ODFR és proteáz enzimek felszabadítása révén a parenchyma károsodást súlyosbítja. A TNF- α , illetve az IL-1 a CD4 T-limfocitákat aktiválják, melyek granulocita-makrofág colonia stimuláló factort (GM-CSF), interferon- γ -t, és tumornecrosis factor- β -t termelnek. Ezek a citokinek tovább fokozzák a Kupffer sejtek aktiválását, TNF- α és IL-1 termelését, valamint elősegítik a neutrofilek termelődését és a sinusoidokhoz történő kitapadását.

Fenti folyamatok májkárosító hatásának csökkentésére a szívsebészetben már korábban alkalmazott ischaemias preconditionálás alkalmas lehet. A módszer az I-R károsodás folyamatát több ponton is befolyásolja.

1. Kupffer sejtek és citokinek

Az ischaemias preconditionálás csökkenti az ODFR-ek okozta máj parenchyma károsodást a Kupffer sejtek ODFR termelésének redukálása, illetve a sejtek ODFR elleni rezisztenciájának fokozása révén. Állatkísérletekben a Kupffer sejtek TNF- α produkciója is csökkent (valószínűleg a májból történő kisebb fokú TNF- α felszabadulás felelős a távoli szervi protektív hatásokért, az un. remote preconditioning-ért).

2. Adhézions molekula termelés

Az IP rágszálóknál csökkentette a P-selectin endothelialis expresszióját meleg ischaemia előtt alkalmazva. A hatás a csökkent TNF- α termelésnek köszönhető, így az endothel sejtek kevésbé stimulálódnak és kevesebb P-selectint termelnek. Ennek köszönhetően a neutrofilek adhéziónja, transzmigrációja és aktivációja csökken, így a mikrocirkuláció javul, illetve a neutrofilek további –kaskádot fokozó- citokin termelése alacsonyabb lesz.

3. Mikrocirkulációs hatások

A mikrocirkulációs zavar IR után multifaktoriális. Részben az endothel sejtek sérülése, a leukocita, illetve trombocita adhézión és akkumuláció, valamint a vazokonstriktórió okozza. IP hatására csökken az ODFR okozta sejt-károsodás, a citokin és adhézions molekulák termelődésének csökkenése miatt pedig a fenti sejtek akkumulálódása és kitapadása. A sinusoidok perfúziójának javulása okozta mikrokeringés javulás -melyhez a NO szint változása is erősen hozzájárul (ld. alább)- intravitalis microscoppal is jól követhető.

4. NO és adenosin

Az IP azonnali védő hatásának jelentős szereplője az endothel sejtek által termelt adenosin és a nitrogen-monoxid (NO). Az ischemias preconditionálás hatására termelődő és felszabaduló adenosin az A₂ receptorok aktiválásán keresztül védi a sinus endothel sejteket. Az aktiválódás hatására az NO termelődés megemelkedik, mely a korai és késői preconditionálás hatásaiban is jelentős szerepet játszik. A korai IP hatásnál az adenosin 5 triphosphate (ATP) szenzitív kalium csatorna az NO hatására nyílik ki, így aktiválva az intracellularis kinázokat (ld. alább). Egy másik hatása a ciklikus guanosine 3, 5, monofoszfát (cGMP) termelődésének fokozódása a májsejtekben, mely citoprotektív hatású az oxigén felhasználás és az energia igény csökkentése révén.

5. ATP szint megőrzése-sejtenergetika

Az IR károsodást alapvetően befolyásoló tényezők közül az egyik legfontosabb a sejtek energia ellátottsága. Az ATP szint megőrzésén keresztül is csökken az IR károsodás az IP hatására. Az ATP szint megőrzésének következtében a sejtnekrózis foka csökken, ehelyett apoptózis alakul ki, mely mind energetikailag, mind strukturalisan kedvezőbb folyamat.

6. Intracellularis kinázok

A fent említett sejtmembrán receptorok aktiválása (adenosine-NO, illetve bradykinin hatás) protein kináz C (PKC) és a p38 mitogen aktivált protein kináz (p38 MAPK) aktiválódását okozza, így az intracellularis Na homeosztázis fennmaradhat. Az utóbbi idők kutatásai igazolták, hogy IP hatására protein kináz B (Akt/PKB) is aktiválódik, mely az endothel setek NO szintázát (eNOS) stimulálja.

7. Gén expressio és késői IP hatás

Az IP késői hatása már bizonyosan gén szintű változások következménye. IP hatására aktiválódik a nuklearis factor kappa B (NFκB), mely antioxidánsok, hősokk fehérjék (HSP) és NO (utóbbi már az indukálható NO szintáz enzim terméke) szintézisét váltja ki, melyek citoprotektív hatásúak.

CÉLKITŰZÉSEK

A máj ischaemia-reperfúziós károsodásának csökkentése ischaemias preconditionalással. Állatkísérletes modellben az eljárás alkalmasságának vizsgálata, majd annak human alkalmazása, különös tekintettel az ischaemia-reperfusios károsodásra különösen érzékeny cirrhoticus betegekre.

I. Állatmodell:

1. Ischaemia-reperfúziós modell felállítása patkánymájon
2. A patkánymáj ischaemia toleranciájának megállapítása.
3. Lézer Doppler flowmeterrel történő méréshez standardizált paraméterek előállítása matematikai transzformációkkal.
4. Különböző idejű ischaemiás periódusok, illetve ezt kiegészítve, megelőző preconditionálás utáni I-R károsodás vizsgálata a LDF-en regisztrált áramlásgörbéken, szövettani vizsgálatok, TNF- α szint és rutin laborparaméter változások, illetve az állatok túlélése kapcsán.
5. Az I. kísérlet alapján, a kritikusként vélt 60 perces ischaemiás időszak előtt alkalmazott ischaemiás preconditionálás hatására létrejövő szérum és májszöveti redox status változások vizsgálata.

II. Human alkalmazás:

1. IP állatmodell konvertálása human alkalmazásra
2. Prospektív, randomizált vizsgálat tervezése, normál, illetve cirrhotikus májú betegek bevonása, akiknél elsődleges, vagy áttéti tumor miatt több, mint 2 máj szegmentum eltávolítását terveztük.
3. A betegek ischaemias preconditionálás, vagy intermittáló portalis kirekesztés csoportokba randomizálása.
4. Műtéti jellemzők vizsgálata.
5. Májlézióra, májfunkcióra jellemző labor paraméterek változásainak vizsgálata.
6. Szérum redox status vizsgálata
7. Posztoperatív szövődmények vizsgálata.

MÓDSZEREK

Állatmodell

A műteket hím Wistar patkányon végeztük, az I. kísérlethez 80 állatot, a II. kísérlethez 30 állatot használtunk. A beavatkozásokat ketamin iv. narkózisban végeztük. Az állatok vérnyomását az arteria femoralison át folyamatosan regisztráltuk.

I. kísérlet műtéti elrendezése:

Kontroll vérminta vétel majd median laparotomia után a máj VI. lebenyét kontroll szövettani mintavétel céljából eltávolítottuk. Atraumatikus mikroklippel hoztuk létre az I, II, V. lebeny ischaemiáját az odavezető szegmentális bilio-vascularis nyélre helyezett klippel. A különböző csoportokban az ischaemia ideje 30, 45, 60, illetve 90 perc volt. Az áramlást az V. lebenyen laser Doppler flowmeterrel vizsgáltuk folyamatosan. Az ischaemiás preconditionálást 1 ciklusban [5 perc ischaemia – 10 perc reperfúzió] hoztuk létre a tervezett ischaemiát megelőzően. A prolongált ischaemia végén az I. lebenyt szövettani vizsgálat céljából eltávolítottuk, majd a kirekesztést megszüntettük. A reperfúzió 30. percében II. lebenyt reszekáltuk hisztológiai feldolgozásra. 30 perc reperfúzió után vénás vérmintát vettünk TNF- α szint meghatározásra. Az állatok így az ép III-IV-VII, valamint az I-R-károsodott V. lebennyel éltek tovább. Az első posztoperatív napon további vérmintát vettünk, majd az állatokat a hetedik posztoperatív napon kivéztettük, újabb vérmintákat (seBi, AST, LDH, TNF- α), illetve az I-R károsodott lebenyből szövettani mintát vettünk.

II. kísérlet műtéti elrendezése:

Az első kísérlettől eltérően, itt nem terveztünk túlélő állatokat és csak 60 perces ischaemiás csoportokat hoztunk létre, mivel az első kísérlet alapján ezen állatoknál a károsodás már elég súlyos volt, de nem visszafordíthatatlan. Csoportok: áloperált, I-R, IP + I-R. Median laparotomia után az V. májlebenyen LDF-rel folyamatos áramlásmérést végeztünk. Az „IP” csoportban 1 ciklusban [5 perc ischaemia – 10 perc reperfúzió] ischaemiás preconditionálást után a III., IV., V. lebenyek bilio-vascularis nyelére atraumatikus mikroklippeket helyeztünk 60 percre. A májban így – a szerv közel 2/3-t érintő – szegmentális ischaemiát hoztunk létre. A 60 perc ischaemia után az I., II., VI., VII. lebenyek reszekciója után a mikroklippeket eltávolítottuk, így a benntmaradó májlebenyek vérellátása helyreállt. 60 percg LDF-rel vizsgáltuk az V. lebeny reperfúzió alatti mikrocirkulációját. Ezt követően zártuk a hasüreget, majd az ischaemia utáni 6. órában mindhárom I-R károsodott lebenyből szövettani mintát vettünk, illetve a máj maradék részéből homogenizátumot készítettünk. Végül az állatokat exsanguinaltuk, a vérmintából szérum antioxidáns paramétereket mértünk.

A máj mikrocirkulációjának regisztrációja laser Doppler flowmeterrel

A máj mikrocirkulációját laser Doppler flowmeterrel (LDF) vizsgáltuk (MOOR Instruments Ltd. DRT4; kétcsatornás eszköz; $\lambda=632,8$ nm; monokromatikus; 2 mW Helium - Neon Laser). A 0,5 cm átmérőjű felszíni mérőfejet a máj V. szegmentumának mindig azonos területére helyeztük. Az eszköz számítógépes on-line adatregisztrációval és feldolgozással rögzítette a mérőfej alatti áramlást, a vörösvértest koncentrációt és a hőmérsékletet. A mérések reprodukálhatóságának céljából néhány standardizáló tényezőt vezettünk be, így biztosítva a különböző befolyásoló tényezők szerepének minimalizálását: (1) hőmérséklet, (2) légzőmozgás, (3) nyomóerő, (4) mérési hely, (5) külső fényerő. Így eredményként hőmérsékletre, vörösvértest koncentrációra és szövetvastagságra korrigált fluxot kaptunk arbitrális skálán (0-1000), mely a máj mikrocirkuláció változásait pontosan jelezte. Mivel az egyes állatok alap májszöveti áramlásértékei eltérőek, ezért a görbék nehezen összehasonlíthatóak. Az összehasonlíthatóság elérése céljából az alábbi matematikai

korrekciókat alkalmaztuk. Az áramlási görbe regisztrálása a beavatkozás előtt kezdődött (baseline), majd az ischaemia, illetve a reperfúzió alatt folyamatos volt. Az ischaemia alatti áramlást zajnak vettük (biological zero), és egy új, relatív skála nulla értékeként szerepelt. A kontroll alap mikrocirkulációs értéket (baseline) vettük a relatív skála 100-as értékének:

$$T_{flux} = \frac{flux - bz}{baseline - bz} \times 100, \text{ ahol}$$

T_{flux} : korrigált áramlási érték;

$flux$: mért áramlási érték;

bz : biological zero, az ischaemia alatti áramlás;

$baseline$: normál, kontroll áramlás

A matematikai korrekciók után különböző egyedeknél regisztrált áramlási görbék összehasonlíthatókká váltak és a jel/zaj aránya is maximálissá vált. A kapott 0-100 %-os skálába illesztett görbéken látható egy kiindulási (baseline) 100%-os kezdeti, alapáramlás, majd nulla százalék körüli, kb. + 5%-os ingadozást mutató ischaemiás periódus. Az ezt követő reperfúzió kvantitatív értékelhetőségének céljából újabb fogalmakat vezettünk be:

1. Plató maximum (PM): A regisztrált áramlási görbe reperfúziós szakaszának összes pontján mért értékek átlagát értjük plató maximumon. Kísérletben, önkényesen a reperfúziós görbék utolsó 5 percében látható stabil áramlási értékek számtani közepét vettük PM értéknek.

2. Reperfúziós terület (RT): A reperfúziós terület kiszámításánál a reperfúzió során detektált áramlási görbe alatti területet számoljuk ki integrálás módszerével.

3. Reperfúziós Maximális Idő (RMI): A reperfúziós görbe karakterének jellemzésére, a mikrocirkuláció ischaemia utáni helyreállításának leírására szolgál a görbe meredeksége. A görbe felszálló szárára fektetett regressziós egyenes és az önkényesen stabil áramlásúnak leírt (áramlási ingadozás kisebb mind 5%) plató szakasz metszéspontjából kapjuk meg a reperfúzióhoz használt maximális időt.

4. Két görbe összehasonlításához egy újabb, könnyen számolható és használható arányszámot vezettünk be, amit „ K_{RT} ”-val jelöltünk. Az aktuális áramlási görbe reperfúziós területének (RT_x) és egy hipotetikus, ideális áramlási görbe reperfúziós területének (RT_0) arányát számoltuk ki. Hipotetikus, ideális áramlási görbének nevezzük azt a görbét, amikor az ischaemiás periódus után a reperfúziós áramlás azonnal maximális értéket ér el. $K_{RT} = (RT_x / RT_0) \times 100$.

Szövevény

A megfelelő májlebenyek azonos anatómia helyéről, 3 db mintát vettünk. Konvencionális fénymikroszkópos elemzéssel hematoxilyn-eosin festést követően a kiértékelés semikvantitatív módon, táblázatos regisztráció alapján történt, 5, egymást át nem fedő látótérben, az alábbi eltérések figyelembe vételével: (1) *sejtduzzadás*, (2) *sinusoidális pangás*, (3) *vénatágulat*, (4) *szöveti bevérzés*, (5) *gyulladásos sejtek jelenléte*, (6) *nekrózis* jelei. Az elváltozások pontozásra: 0: nincs változás, +: a látótér vagy szöveti struktúra sejteinek kevesebb mint 10%-a érintett, ++: 10-40 %, +++: több mint 50% érintett. A maximálisan adható pontok összege a fenti szempontok alapján 21 pont volt. 7 pont alatt a károsodás mértékét enyhének, 7-14 között közepsúlyosnak, 14 pont felett súlyosnak véleményeztük.

TNF- α szint

A reperfúzió 30. percében a TNF- α szintet életképesség -teszt szerint határozzuk WEHI 163 TNF szenzitív sejtvonal segítségével redukciós kapacitás mérése alapján Mossman-Hansen szerint. A minta hozzáadása után az élő sejtek NADH, NADPH tartalmával arányos

mennyiségben színreakció idézhető elő. Optikai denzitás méréssel 630 nm referencia és 570 nm hullámhosszokon fotometriás úton mértük az aktív TNF- α tartalmat ismert koncentrációjú TNF- α -val készített kalibrációs sor alapján.

Laboratóriumi paraméterek

Az állatokból vett vérminták alvadását EDTA-val gátoltuk. 10 perc szobahőmérsékleten történő centrifugálás után (3000 r.p.m.) a hemolízis- és sejtmentes felülúszóból spektrofotometrián alapuló, laboratóriumi automatán (Hitachi 747) rutin tesztek felhasználásával szérumból alanin aminosztransferázt (ALT), aszpartát aminosztransferázt (AST), laktát dehidrogenázt (LDH), szérumból bilirubin (seBi) szintek meghatározását végeztük.

Oxidatív stressz vizsgálata

A II. kísérlet során végeztük az oxidatív stressz vizsgálatokat májhomogenizátumból és szérumból. A májhomogenizátumok fehérjetartalmát 10 mg/ml-re állítottuk be, 0,15 M KCl-oldattal, Lowry szerint.

1. Össz-scavenger kapacitás mérése luminometriával

Az össz scavenger-kapacitás mérése a májhomogenizátum mintákból történt Heide-Bögl módszere Blázovics-féle módosítással. A mérés elve: a luminol szabadgyökök hatására gerjesztett állapotba kerül, és fényt bocsát ki, amelyet luminométerrel (Lumat LB9051; Lumat Bertold, Windbad, Germany) detektálni lehet. A fényintenzitást a gyökfogó vegyületek csökkentik. Az eredményeket Relative Light Unit (RLU) egységben adjuk meg. A fényintenzitás (RLU) arányos a mintában található szabadgyökök koncentrációjával. Az alkalmazott eljárások közül ez a legérzékenyebb a redox-státusz meghatározásában, az antioxidánsok kimutatása nmol nagyságrendben történik.

2. Redukálóképesség meghatározása (Oyaisu szerint)

A redukálóképesség a szérumból és a szövet teljes antioxidáns képességéről informál (antioxidánsok+fehérjék). A minta redukálóképessége aszkorbinsav ekvivalensben (ASE) szerepel. A vizsgálati minta redukálóképessége akkor 1 aszkorbinsav ekvivalens (ASE), ha hatása 1 μ mol aszkorbinsav redukálóképességével egyenértékű. A kapott érték fordítottan arányos a minta antioxidáns tulajdonságával.

3. Szabad szulfhidril (SH) -csoportok meghatározása (Sedlak módszere szerint)

A szabad SH-csoportok mennyiségének meghatározása a fehérjékhez kötött antioxidáns paramétereiről informál. Méréseinket spektrofotométerrel végeztük májhomogenizátumból és szérumból, Ellmann reagenssel 512 nm-en.

Statisztikai analízis

Microsoft Office 2003 Excel, illetve Statisoft Inc. STATISTICA 6.0 for Windows szoftver segítségével történt az adatok grafikus és statisztikai megjelenítése. $P < 0,05$ konfidencia intervallum esetén értékeltük szignifikánsnak az átlagértékek közötti különbségeket. Az eredményeket a mért értékek átlagával és a standard deviáció (\pm S. D.) megadásával fejeztük ki. Statisztikai analízishez Student-féle kétmintás t-próbát, variancia analízishez kétutas és egyutas ANOVA-t használtunk.

II. Human alkalmazás

A vizsgálat tervezése

Semmelweis Egyetem I. sz. Sebészeti Klinikán 2004 és 2008 között egymást követően jelentkező 160 májreszekción átesett beteget vontunk be prospektív randomizált

vizsgálatunkba, akiknél több, mint 2 májszegmentum eltávolítását terveztük. A betegeket intermittáló portalis kirekesztés (IPC), illetve ischaemias preconditionalas (IP+ folyamatos kirekesztés) csoportokba randomizáltuk. A kirekesztés során a vena cava és vena hepatica áramlás megtartott volt. A vizsgálatba 60 cirrhoticus beteget is bevontunk.

Csoportok: Normál máj IPC (A csoport: 50 beteg), normál máj IP (B csoport: 50 beteg), cirrhosis IPC (C csoport: 30 beteg), cirrhosis IP (D csoport: 30 beteg). A preoperatív májfunkciót indocyanide green teszt (ICG) vizsgálattal határoztuk meg.

Sebészi beavatkozás

A vizsgálatot az egyetemi etikai bizottság engedélyezte (TUKEB No: 15/2004). A betegeket -felvilágosítás és tájékozott beleegyezésük után- a műtőben randomizáltuk a különböző csoportokba. A betegek bármikor visszavonhatták beleegyezésüket a vizsgálat alatt (bár ilyen esemény nem történt). Általános narkózisban jobb oldali subcostalis laparotomiát végeztünk. A reszekálhatóság kimondása után intermittáló portalis kirekesztést (IPC: 15 perc ischaemia/5 perc reperfúzió), vagy ischaemias preconditionalast (IP: 10 perc ischaemia/10 perc reperfúzió a folyamatos kirekesztés előtt) alkalmaztunk. Az nem cirrhoticus IP csoportban a folyamatos portalis kirekesztés ideje legalább 30 percet el kellett érnie, hiszen legalább ilyen hosszúságú ischaemia szükséges a detektálható posztoperatív májlézió kiváltásához normal májszövet esetén. Mivel a cirrhoticus máj jóval érzékenyebb az ischaemia-reperfúziós károsodásra, így ezen csoportban az IP utáni folyamatos kirekesztés 20 percet kellett elérjen.

A májparenchyma átvágása az un. Pean-zúzás technikával történt, az epeut és érkepletek ellátása elektrokoagulációval, Ligasure-al (Covidien Ltd, Mansfield, MA), illetve klippekkel történt. A tumor elhelyezkedésének, illetve a máj funkciójának megfelelően különféle reszekciókat végeztünk, de az eltávolított szegmentek száma mindig több volt, mint 2. A reszekált specimen szövettani feldolgozásra került. A cirrhoticus betegek mindegyike Child A, vagy B csoportba tartozott.

Májenzim és bilirubin szint meghatározás

A posztoperatív ischaemia-reperfúziós károsodás vizsgálata céljából serum bilirubin, aszpartát aminotranszferáz (AST) és alanin aminotranszferáz (ALT) szint meghatározást végeztünk a műtét előtt, illetve a posztoperatív 1., 3., és 7. napon, spektrofotometrián alapuló, laboratóriumi automatán (Hitachi 747, Hitachi Ltd, Tokyo, Japan).

Oxidatív stressz mérése

A serum szabadgyök tartalmára *össz-scavenger vizsgálattal* (Heide-Bögl módszere Blázovics módosításával) következtettünk. A serum antioxidánsok vizsgálata kapcsán *szabad szulfhidril (SH) -csoportok* (Sedlak módszere szerint), illetve *redukálóképesség meghatározását* (Oyaizu szerint) végeztük. A méréseket műtét előtt, 30 perccel a reperfúzió után és a 7. posztoperatív napon végeztük.

Szövettan

Minden eltávolított specimen szövettani feldolgozásra került. A pathologus nem volt informálva a különféle beavatkozásokról. A cirrhosis megléte a tumormentes sebészi szél vizsgálatával történt.

Posztoperatív szövődmények vizsgálata

Posztoperatív májelgtelenségként értékeltük, ha a beteg serum total biirubin szintje 70umol/L felett és/vagy a prothrombin érték 40% alatt volt és/vagy neurologiai jeleket, úgymint asterixist, vagy gyógyszerhatáshoz nem köthető tudatzavart és/vagy ascites (napi drain hozam >500ml) megjelenését észleltük a műtétet követő 7. napig. Amennyiben a serum

kreatinin érték 150 μ mol/L felett volt, úgy azt veseelégtelenségként értékeltük. Ezeken kívül minden szövödmény észlelésre került.

Statisztikai analízis

Az eredményeket átlagban fejeztük ki (\pm S.D.). Folyamatos változók esetén kétmintás t-próbát (Student t-test), diszkrét változók esetén Fisher-tesztet végeztünk. A statisztikai analíziseket SPSS 12.0 software-rel (SPSS, Inc., Chicago, IL) végeztük. $P < 0,05$ konfidencia intervallum esetén értékeltük szignifikánsnak az átlagértékek közötti különbségeket.

EREDMÉNYEK

I. Állatmodell eredményei

Haemodinamikai paraméterek

Nem volt mérhető szignifikáns különbség az állatok pulzusszáma (382 ± 22 /perc), illetve az artériás középnyomás (MAP: 103 ± 15 Hgmm) tekintetében.

Mikrocirkuláció

Az állatok individuális áramlási adatain végzett matematikai transzformáció után az egy csoporton belüli ($n=10$) átlagot tüntettük fel (1. táblázat).

Az ischaemias idő emelésével a PM és RT értékek romlottak, a csoportok között (30 perc vs. 45 perc; 45 perc vs. 60 perc; 60 perc vs. 90 perc) a különbségek szignifikánsak voltak ($p < 0,05$). Az ischaemias preconditionalason átesett állatok áramlási adatai szignifikánsan jobbak voltak a nem preconditionált állatokéhoz képest, de csak a 45, illetve a 60 perces csoportban ($p < 0,05$). Az áramlási görbék elemzése során kitűnt, hogy az ischaemias idő megnyújtásával a görbe reperfúziós szakasza kezdeti, gyorsan emelkedő részének meredeksége csökken (a görbe plató fázisát később éri el), majd a plató fázisban további lassú emelkedés látható, míg nem a görbe emelkedés megáll a plató maximumon (PM). Minél hosszabb volt az ischaemia, annál lassabban érte el a görbe a PM-ot (Reperfúziós Maximalis Idő-RMI). A preconditionált csoportok reperfúziója meredekebben indult meg, a görbe reperfúziós szakaszának plató fázisát hamarabb érte el, illetve a RMI is rövidebb volt. A 90 perces csoportoknál ezek a jelenségek már alig voltak megfigyelhetők.

Plató maximum, Reperfúziós terület, RMIátlag						
Ischaemia hossza	Plató maximum % (PM)		Reperfúziós terület arány (RT) $K_{RT} = (RT_x / RT_0) \times 100$		RMIátlag (perc, mp.)	
	I-R	IP + I-R	I-R	IP + I-R	I-R	IP + I-R
30 perc	90 (± 5)	93 (± 4)	79 (± 6)	82 (± 8)	8'25''	8'39''
45 perc	66 (± 12)	80 (± 15)*	51 (± 15)	75 (± 12)*	9'23''	6'03'' *
60 perc	38 (± 21)	61 (± 18)*	31 (± 32)	60 (± 17)*	9'45''	7'15'' *
90 perc	19 (± 13)	28 (± 21)	15 (± 18)	20 (± 14)	6'12''	6'19''

1. táblázat: PM és RT értékek

* = Szignifikáns ($p < 0,05$) különbség preconditionált és nem előkezelt csoportok áramlási paraméterei (PM, RT) között.

Szövetteni feldolgozás

I-R csoportok

Az *ischaemia után vett szövetteni mintákban* a 30 perces kirekesztést követően csupán sinusoidalis pangás látható, a károsodás foka enyhe. 45 perc után vacuolisatio már elvéve látható; a lézió középsúlyos. 60 perc ischaemia után a vacuolisatio fokozódott, vénatágulatok alakultak ki, mely súlyos károsodásnak felel meg. 90 perc ischaemia után a fentiek mellett a sejtduzzadás, vacuolisatio, karyolysis, karyorrhaxis kifejezett volt, valamint nagy kiterjedésű necrosis jelent meg (19 pont).

A *reperfúzió után vett mintákban* 30 perces csoportoknál a károsodás minimális maradt. 45 perc ischaemia után vénatágulatok alakulnak ki, kereksejtes periportális infiltráció jelenik meg, középsúlyos károsodás látható. 60 perc után a fenti jelenségek száma növekedett (20 pont), illetve pericentralis foltos necrosisok is megjelentek. A 90 perces csoportban a legkifejezettebbek a vénatágulatok, és intenzív vacuolisatio, illetve helyenként bevérzett, összefüggő II-III zónát érintő necrosis látható (21 pont).

A *túlélő állatokból a 7. napon vett mintákban* 30 perc ischaemián átesett állatoknál a szövetteni kép a normál májszövetnek felelt meg (restitutio ad integrum). A 45 perces csoportban periportális kereksejtes beszűrődés volt látható, a 60 perces csoportokban vacuolisatio és egy-egy látótérben, igen kis terjedésű foltos necrosis már jelen volt (II. zóna) kifejezett periportális kereksejtes beszűrődéssel (15 pont). 90 perc ischaemiát túlélő állat nem volt a 7. napon.

IP + I-R csoportok

Az *ischaemia és a reperfúzió után vett szövetteni mintákban* a preconditionált állatoknál a 30, 45 és 90 perces mintákat vizsgálva azok nem mutattak jelentős különbséget az I-R csoportokhoz képest, a necrosisra gyanús sejtek száma 10-15%-kal kisebb. Súlyossági besorolásuk nem tér el a megfelelő I-R csoportoktól.

Azonban a 60 perces csoportban mind az ischaemiás mintában, mind a reperfúziós mintákban a destrukció már kisebb fokú volt (14 és 17 pont), szemben az I-R csoportban fent leírtakkal (16 illetve 20 pont). Ezen csoportban összefüggő necrosis nem látható.

A *7. napon vett mintákban* azonban a 30, 45, és a 60 perces IP + I-R csoportokban is a kereksejtes beszűrődés és a szövetdestrukció foka kisebb volt a nem előkezelt csoportokhoz képest (enyhe-középsúlyos). A 60 perces csoportban kiterjedt necrosis nem volt. 90 perces IP + I-R csoportból az egyetlen túlélő állat májában kifejezett necrosisok és lymphocytá infiltráció volt látható.

TNF- α szintek

Összehasonlítva a 12 órával a műtét előtt vett értékekkel a reperfúzió 30. percében a TNF- α szintek, mind az I-R, mind az IP+I-R csoportban szignifikánsan emelkedettek voltak. Az I-R és IP+I-R csoportban mért citokin szintek arányosak voltak az ischaemiás idővel. IP hatására a 30 és 45 perces ischaemiát követően a reperfúzió 30. percében a TNF- α szintek szignifikánsan ($p < 0,05$), 60 percnél erőteljesen szignifikánsan ($p < 0,01$) alacsonyabbak voltak. A 90 perces ischaemiát követően a preconditionálás már nem volt képes szignifikáns TNF- α csökkenést okozni.

Laboratóriumi vizsgálatok: seBi, ALT, LDH

30 perces ischaemiát követően a vizsgált laborértékek nem mutattak szignifikáns emelkedést a kontroll mintához képest, sem az első, sem a 7. posztoperatív napon sem az IP csoportban.

45 és 60 perces ischaemiát követően, az összes mért paraméter a kontroll mintához képest szignifikáns ($p < 0,05$) emelkedést mutat az első napon. Az IP + I-R csoportokban az értékek szignifikánsan ($p < 0,05$) alacsonyabbak voltak az első napon az I-R csoporthoz képest. A 7.

posztoperatív napon ezek szintje egyik csoportban sem különbözött szignifikánsan a kiindulási kontroll csoportok értékeitől.

90 perces ischaemiát követően a kontroll értékekhez képest minden laborparaméter szignifikáns ($p < 0,05$) emelkedést mutatott az első napon, viszont már nem volt különbség a IP + I-R és az I-R csoportok között. A 7. posztoperatív napon az enzimszintek továbbra is emelkedettek a preconditionáláson átesett egyetlen túlélő állatban.

Túlélés a 7. posztoperatív napon

Túlélés I-R vs. IP+I-R: 30 min: 100% vs. 100%; 45 min: 90% vs. 100%; 60 min: 60% vs. 70%; 90 min: 0% vs. 10%.

Oxidatív stressz vizsgálatok (II. kísérlet, 60 perces ischaemiánál vizsgálva)

Össz-scavenger kapacitás mérése luminometriával

Az ischaemias preconditionalason átesett állatoknál szignifikánsan kisebb volt az össz-scavenger kapacitás (ODFR mennyiség) a serumban és a homogenizátumban, mint az I-R csoportban.

Redukálóképesség

Az IP előkezelés a szérumban szignifikáns csökkenést okozott. A májszövetben is látható volt ez a tendencia, de az eltérés nem volt szignifikáns.

Szabad szulfhidril (SH) -csoportok meghatározása

Az IP + I-R csoportban a szabad SH csoportok mennyisége több volt, mint az I-R csoportban, mind a májszöveti homogenizátumban, mind a szérumból vett mintákban.

II: Human vizsgálat eredményei

Beteg jellemzők

Mindkét alcsoport (IPC és IP) összehasonlítható volt a nem cirrhoticus és a cirrhoticus főcsoportokban a kort és a nemet illetően. A 160 beteg közül 79 volt férfi és 81 volt nő, az átlagéletkor $57,1 \pm 1,6$ év volt. A műtét előtt vizsgált ASA besorolás és májfunkciós vizsgálatok eredményei nem mutattak szignifikáns különbséget a két alcsoportban (IPC és IP), de természetesen a két főcsoportban (nem cirrhoticus vs. cirrhoticus betegek) igen. Következtetésként levonható, hogy homogén betegcsoportok jöttek létre.

Műtéti jellemzők

Nem volt szignifikáns különbség a műtét, illetve a máj ischaemia hosszát, a májreszekció javallatát és a reszekált szegmentek számát illetően az A-B és a C-D alcsoportok között. A reszekált májtérfogat/teljes májtérfogat, illetve a maradék májtérfogat/teljes májtérfogat arány, valamint a műtétek típusa és száma hasonló volt a két alcsoportban (IPC vs. IP). A folyamatos portalis kirekesztés ideje a nem cirrhoticus csoportokban a 30 percet elérte (A csoport vs. B csoport: $34 \pm 3,2$ vs. $33 \pm 2,1$ perc), a cirrhoticus betegeknél ennél alacsonyabb volt (C csoport vs. D csoport: $22 \pm 2,2$ vs. $21 \pm 1,8$ perc). A vörösvértest transzfúzió mennyisége a posztoperatív 48 órában szignifikánsan kevesebb volt az IP csoportokban, mint az IPC csoportokban (normál máj-IPC vs. normál máj-IP: $2,8 \pm 0,3$ vs. $1,6 \pm 0,4$ egység; cirrhoticus betegek-IPC vs. cirrhoticus betegek-IP: $1,9 \pm 0,7$ vs. $0,9 \pm 0,1$ egység).

Posztoperatív májlézió

A kirekesztés okozta posztoperatív májléziót AST, ALT és bilirubin szintek meghatározásával végeztük. Az ischaemias preconditionalással kezelt betegeknel szignifikánsan kisebb volt a maximalis serum AST (átlag ASTmax 150±14 és 169±10 U/L) és ALT (átlag ALTmax 136±9 és 145±12 U/L) érték az 1. posztoperatív napon, mint az IPC csoportban (átlag ASTmax 284±12 és 362±16 U/L; átlag ALTmax 262±11 és 355±16 U/L, p < 0.05).

Az A alcsoport bilirubin szintjei a posztoperatív 1. napon nem különbözött szignifikánsan a B alcsoport értékeitől (átlag bilirubin max 36±8 vs. 30±7 mmol/L). Mindegyik nem cirrhoticus betegnél az AST, ALT és bilirubin szintek a 7. napra normalizálódtak.

Cirrhoticus betegeknel a preconditionalásban részesültek maximalis AST és ALT értékei erősen szignifikánsan (p < 0.01), és ellentétben a nem cirrhoticus betegekkel, bilirubin értékei is szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint a nem preconditionalt betegeknek (átlag bilirubin max 59±9 vs. 25±6 mmol/L, p < 0.05).

A nem cirrhoticus betegekkel ellentétben az értékek nem normalizálódtak 7 nap múlva.

Oxidatív stressz vizsgálatok

A nem cirrhoticus betegek esetén szignifikánsan kevesebb szabadgyök (össz scavenger aktivitás átlag max 66±16 x 10⁵ vs. 101±12 x 10⁵ RLU), illetve szignifikánsan több antioxidáns (SH csoport átlag max 1.14±0.05 vs. 0.44±0.06 mmol/L, redukáló képesség átlag max 0.18±0.03 vs. 0.04±0.002 mmol/L ASeqv) volt jelen a serumban a reperfüziót követően az IP csoportban (B), mint az IPC csoportban (A), de ezek az értékek a 7. posztoperatív napra a preoperatív értékekre tértek vissza.

A cirrhoticus betegeknel (a nem cirrhoticus betegekével megegyezően) az ODFR szintek szignifikánsan alacsonyabbak (össz scavenger aktivitás átlag max 131±16 x 10⁵ vs. 80±13 x 10⁵ RLU, P < 0.05), az antioxidáns szintek szignifikánsan magasabbak voltak a reperfüziót követően (SH csoport átlag max 0.3±0.05 vs. 0.65±0.04 mmol/L és redukáló képesség átlag max 0.02±0.001 vs. 0.16±0.02 mmol/L ASeqv., P < 0.05), ha az ischaemiát preconditionalással előzte meg. Amennyiben preconditionalással nem történt, úgy cirrhoticus betegeknel ezek az értékek nem tértek vissza a műtét előtti szintekre a 7. posztoperatív napon sem.

Morbiditás, mortalitás

A posztoperatív morbiditási és mortalitási adatokat a 2. táblázat mutatja. A nem cirrhoticus betegek esetén a preconditionalt és nem preconditionalt csoportok morbiditási és mortalitási adatai között nem volt szignifikáns különbség.

A cirrhoticus betegeknel azonban az ischaemias preconditionalással klinikai haszonnal is járt; a posztoperatív májelégtelenség (total bilirubin > 70 μmol/l, prothrombin < 30%, asterixis, illetve gyógyszerhatáshoz nem köthető tudatzavar a 7. posztoperatív napig), az ascites képződés aránya, illetve a vörösvértest transfúzió mennyisége szignifikánsan (p < 0,05) alacsonyabb volt az IP csoportban, mint az IPC csoportban. Ehhez hasonlóan az ITO-n töltött napok és a kórházi napok száma is szignifikánsan (p < 0,05) kevesebb volt az IP csoportban az IPC csoporthoz képest.

	Nem cirrhoticus betegek			Cirrhoticus betegek		
	A csoport	B csoport	P < 0.05	C csoport	D csoport	P < 0.05
	IPC	IP		IPC	IP	
Mortalitás (összes; n)	3	0	n	2	0	n
Morbiditás (n)						
Ascites	1	0	n	7	1	P < 0.05
Májelégtelenség	1	0	n	7	1	P < 0.05
Épesípoly	1	1	n	2	0	n
Veseelégtelenség	1	0	n	2	0	n
Egyéb	7	6	n	6	5	n
Intraop. vérvesztés (ml)	432 ± 68	382 ± 70	n	370 ± 58	310 ± 39	n
Posztoperatív májelégtelenség:						
Vvt. transfusio mennyisége (U)	2.8 ± 0.3	1.6 ± 0.4	P < 0.05	1.9 ± 0.2	0.7 ± 0.1	P < 0.05
Transfundált betegek száma (n)	12	10	n	7	6	n
ITO napok száma (nap)	3.1 ± 2.9	2.0 ± 1.1	P < 0.05	4.9 ± 1.2	1.6 ± 0.5	P < 0.05
Kórházi napok száma (nap)	10.2 ± 3.6	9.5 ± 3.9	P < 0.05	19.2 ± 9.1	10.1 ± 3	P < 0.05

IP: ischaemias preconditionalis IPC: intermittant portal clamping.
 Posztoperatív májelégtelenség: total bilirubin >70 µmol/L, prothrombin <40% , asterixis és/vagy gyógyszerhatáshoz nemköthető zavartság a posztoper. 7. napig
 Klinikailag jelentős ascites : hasi drain hozam >500 ml naponta, több, mint 3 napig
 Veseelégtelenség: se kreatinin >150 µmol/L.
 Posztoper. transfusio: Vvt. transfusio (egység) a posztoperatív első 48 órában.

2. táblázat: Morbiditás, mortalitás

KÖVETKEZTETÉSEK

1. Az ischaemia-reperfúziós károsodás az afferens kirekesztéssel járó májreszekciók után jelentős szerepet játszik a posztoperatív májkárosodásban.
2. A májkárosodás elindításában, illetve a folyamat fenntartásában mediatorként fontos szerepe van a TNF- α -nak.
3. A hepatocytá, illetve sinus endothel károsodás közvetlen kiváltásáért jelentős részben a szabadgyökök felelősek. A folyamat kimetelét befolyásoló tényezők az antioxidáns raktárak feltöltöttsége, valamint a máj állapota.
4. Meghatározott körülmények biztosítása, illetve standardizált feltételek mellett a lézer Doppler flowmeter alkalmas a máj mikrocirkulációjának mérésére. Ilyen feltételek az állandó hőmérséklet, a légzőmozgások minimalizálása, a mérőfej állandó nyomóereje, a pontosan megválasztott mérési hely, melyek megléte mellett a mérések reprodukálhatók.
5. A LDF használata során kapott áramlási görbék matematikai korrekciója után (az ischaemia alatti áramlás zajnak nyilvánítása és annak zéróként való feltüntetése, illetve az alap mikrocirkulációs érték 100%-ként való értékelése) az egyes állatok áramlási görbéi összehasonlíthatóvá válnak.
6. A görbék kiértékelését, elemzését, illetve statisztikai feldolgozását a Plató Maximum (PM: stabil, maximális áramlási érték, mértékegysége: %), Reperfúziós Terület (RT: a reperfúziós görbe alatti integrál, mértékegysége: nincs) és Reperfúziós Maximális Idő (RMI: a reperfúziós görbe inflexiós pontja, mértékegysége: min és sec), mint új fogalmak

bevezetése lehetővé tette. A „ K_{RT} ” arányszám ($K_{RT} = RT_x/RT_0 \times 100$; mértékegysége: %) a RT fogalom kezelhetőségét könnyebbé teszi.

7. A patkánymáj a 30 perces ischaemiát, illetve az azt követő reperfúziót jól tolerálja, azonban a 45 és 60 perces kirekesztés már jelentős áramlásbeli (PM, RT) változásokat okoz. A 90 perces ischaemia után a máj mikrocirkulációja súlyosan károsodik, spontán javulása, rendeződése nem következik be a megfigyelt reperfúziós idő (30 perc) alatt.
8. Az egy ciklusban alkalmazott ischaemiás preconditionálás (5 perc ischaemia - 10 perc reperfúzió) szignifikáns reperfúziós áramlásjavulást (PM, RT) okoz a 45 és 60 perces ischaemiában részesített patkány májszöveten. A 30 perces ischaemia alatt *még* nem, a 90 perces ischaemiát követően *már* nem jelentkezik az IP protektív hatása patkánymájon.
9. Az IP hatására a szövettani elváltozások kismértékűek, de nem szignifikáns javulást mutattak, az egy hetes túlélés tekintetében is ez a tendencia volt észlelhető, szignifikáns eltérés nem volt.
10. A szérumban TNF- α szintek szignifikáns módon javulnak IP hatására 45 és 60 perc ischaemia után, mely a korai gyulladási választ, illetve a Kupffer-sejtek aktiválódását igazolja. A májléziót jelző rutin laboratóriumi paraméterekben hasonló változások voltak észlelhetők.
11. IP hatására a közvetlen hepatocita és sinus endothel károsodásért nagymértékben felelős szabadgyökök szintje a reperfúzió után alacsonyabb, az antioxidánsok fogyása kisebb mértékű, mint a nem preconditionált állatoknál.
12. Patkánymájon az egy ciklusban elvégzett ischaemias preconditionálás protektív hatása igazolható 45 és 60 perces ischaemias periódusok előtt alkalmazva. Különösen kritikusnak tekinthető a 60 perces kirekesztés.
13. Az állatmodell következtetéseiből levonható, hogy az ischaemias preconditionálás alkalmazása megalapozott, human vizsgálata célszerű.
14. Human vizsgálat során az afferens kirekesztés előtt egy ciklusban alkalmazott ischaemias preconditionálásban részesült nem cirrhoticus és cirrhoticus betegek esetén is a májlézió kisebb volt, mint az intermittáló portális kirekesztésben részesült betegek esetén. A májléziót a májenzim szintek jelezték.
15. A nem cirrhoticus betegeknél az IP csoport bilirubin szintjei a posztoperatív 1. napon nem különböztek szignifikánsan az IPC csoport értékeitől.
16. Mindegyik nem cirrhoticus betegnél az AST, ALT és bilirubin szintek a 7. napon normalizálódtak.
17. Cirrhoticus betegeknél a preconditionálásban részesültek maximális AST és ALT értékei erősen szignifikánsan ($p < 0.01$), és ellentétben a nem cirrhoticus betegekkel, bilirubin értékei is szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint a nem preconditionált betegeknek.

- 18.** A májsejt és a sinus endothel sejt károsodást okozó oxidatív stressz faktorok vizsgálata során is szignifikáns különbségeket tapasztaltunk az IP és az IPC csoportok között. Az ischaemias preconditionalis után alkalmazott folyamatos afferens kirekesztést követő reperfúziót követően kevesebb volt a serum szabadgyökök szintje, mint az IPC csoportban lévő betegeknél.
- 19.** A nem cirrhoticus betegekkel ellentétben az oxidatív stressz paraméterek nem normalizálódtak 7 nap múlva.
- 20.** Az oxidatív stressz okozta antioxidáns fogyás is szignifikánsan kevesebb volt az ischaemias preconditionalis csoportban a reperfúzió után.
- 21.** Míg nem cirrhoticus betegeknél a szabadgyökök és az antioxidánsok mennyisége is visszatért a preoperatív tartományba, addig cirrhoticus betegeknél ezek az eltérések még a posztoperatív 7. napon is észlelhetőek voltak.
- 22.** Sem a posztoperatív májelégtelenség (total bilirubin > 70 μ mol/l, prothrombin < 30%, asterixis, illetve gyógyszerhatáshoz nem köthető tudatzavar a 7. posztoperatív napig), sem az ascites képződés aránya nem volt kevesebb a nem cirrhoticus IP csoportban, mint az IPC csoportban.
- 23.** Cirrhoticus betegeknél azonnban mind a posztoperatív májelégtelenséget jelző paraméterek, mind az ascites képződés aránya alacsonyabb volt, mind az IPC csoportban.
- 24.** A preconditionált csoportokban nem volt kevesebb a transfundált betegek száma, sem a normál májszövetű, sem a cirrhoticus betegeknél. A transfusio mennyisége azonban szignifikánsan kevesebb volt a preconditionált betegcsoportokban, függetlenül attól, hogy milyen volt a beteg májának állapota.
- 25.** Fenti szövődmény arány csökkenés miatt az ITO napok és a posztoperatív időszakban a kórházban töltött napok száma is szignifikánsan alacsonyabb volt az IP csoportokban cirrhosis és normál máj esetén is.
- 26.** Fentiek alapján megállapítható, hogy az ischaemias preconditionalis minden betegcsoportban kisebb májléziót eredményez az intermittáló portalis kirekesztéshez képest, azonban a kevesebb posztoperatív szövődményben is megmutatkozó klinikai haszna csak cirrhoticus betegek esetén van.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

kongresszusi absztraktok és előadások mellőzésével

I. Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:

1. Hahn O, Blazovics A, Vali L, Kupcsulik PK. (2011) The effect of ischemic preconditioning on redox status during liver resections-randomized controlled trial J Surg Oncol 104: 647–653.
IF: 2.100
2. Szijártó A, Hahn O, Lotz G, Schaff Zs, Madarász E, Kupcsulik P. (2006) Effect of ischemic preconditioning on rat liver microcirculation monitored with laser Doppler flowmetry
J Surg Res 131: 150-157.
IF: 2.038

II. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények:

1. Hahn O, Szijártó A, Lotz G, Schaff Zs, Vigváry Z, Váli L, Kupcsulik P. (2007) The effect of ischemic preconditioning prior to intraoperative radiotherapy on ischemic and on reperfused rat liver J Surg Res 142: 32-44. (2007)
IF: 1.836
2. Szijarto A, Batmunkh E, Hahn O, Mihály Z, Kreiss A, Kiss A, Lotz G, Schaff Zs, Váli L, Blazovics A, Gero D, Szabó C, Kupcsulik P (2007) Effect of PJ-34-PARP inhibitor on rat liver microcirculation and antioxidant status. J Surg Res 142: 72-80.
IF: 1.836
3. Szijártó A, Hahn O, Batmunkh E, Stangl R, Kiss A, Lotz G, Schaff Z, Váli L, Blázovics A, Gero D, Szabó C, Kupcsulik P, Harsányi L. (2007) Short-term alanyl-glutamine dipeptide pretreatment in liver ischemia-reperfusion model: Effects on microcirculation and antioxidant status in rats. Clin Nutr 26: 640-648.
IF: 2.878
4. Váli L, Hahn O, Kupcsulik P, Drahos Á, Sárvári E, Szentmihályi K, Pallai ZS, Kurucz T, Sípos P, Blázovics A (2008) Oxidative stress with altered element content and decreased ATP level of erythrocytes in hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases Eur J Gastroen Hepat 20: pp. 393-398.
IF: 2.080
5. Lukovich P, Hahn O, Tarjanyi M. (2011) Single-port cholecystectomy through the lateral ring of the left inguinal hernia. Surg Innov 18:(3). NP1-NP3.
IF: 2.126
6. Hahn O, Dudás I, Pajor P, Györke T, Korom Cs, Zsirka-Klein A, Kupcsulik P, Harsányi L. (2013) ALPPS (Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy) – gyorsabb, nagyobb májhypertrophia Magy Seb 66:(1) 21-26.

7. Hahn O, Kupcsulik P, Pajor P, Zsirka-Klein A, Dudás I, Györke T, Komáromi Krisztiánné Török É, Harsányi L. (2013) Adaptációs mechanizmusok a gasztroenterológiában. Programozott májregeneráció MBA 66:(1) 28-34.
8. Harsányi L, Hahn O (2012) Epesebészet Magy Seb 65:(3) 150-153

Megjelent, illetve elfogadott közlemények impakt faktora összesen: 14,894