

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

**A ligamentum hepatoduodenale leszorításának
hatásai a májműtétek eredményeire
kísérletes és klinikai adatok alapján**

**Dr. Furka Andrea Ilona
DE OEC Sebészeti Intézet**

**Témavezető:
Prof. Dr. Sáy Péter
az MTA doktora**



**DEBRECENI EGYETEM
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2011.**

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK.....	1
2. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS	2
2.1. Az értekezés szempontjából kiemelő sebészeti-anatómiai, élettani és pathophysiologiai jellegzetességek	3
2.2. A máj sebészeti betegségei és diagnosztikája	9
2.3. A máj sebészetének egyes fejezetei	13
2.3.1. A máj sebészetének fejlődése.....	13
2.3.2. Báron manőver/Pringle manőver	17
2.3.3. Ischaemiás-reperfúziós változások a májban	19
2.3.4. Optimális lezárítási idő és a protectív szerek	24
2.3.5. Haemorheologiai paraméterek	25
2.3.5.1. Teljes vér viszkozitás	25
2.3.5.2. Plazma viszkozitás	26
2.3.5.3. Haematocrit	26
2.3.5.4. Vörösvérsejt deformabilitás	27
2.3.5.5. Vörösvérsejt aggregatio.....	28
3. CÉLKITŰZÉSEK	30
3.1. ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATOK.....	30
3.2. KLINIKAI VIZSGÁLATOK	30
4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK.....	31
4.1. ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATOK BEAGLE KUTYA MODELLEN.....	31
4.1.1. Műteti csoportok	31
4.1.2. Műteti technika.....	31
4.1.3. Összehasonlító laboratóriumi vizsgálatok.....	33
4.1.3.1. Haematologiai vizsgálatok	34
4.1.3.2. Haemorheologiai vizsgálatok	34
4.1.3.2.1. Teljes vér- és plazma viszkozitás	34
4.1.3.2.2. Vörösvérsejt deformabilitás	34
4.1.3.2.3. Vörösvérsejt aggregatio.....	35
4.1.3.3. Coagulációs időparaméterek	35
4.1.3.4. Májfunkciós rutin vizsgálatok	35
4.1.4. Morphologiai vizsgálatok.....	36
4.1.5. Statisztikai analízis.....	36
4.1.6. Kutatási engedélyek, a kutatás finanszírozása	36
4.2. KLINIKAI VIZSGÁLATOK.....	37
4.2.1. Perioperatív rutin eljárások	37
4.2.2. Sebészeti technika	39
4.2.3. Műteti eredmények értékelési szempontjai	41
4.2.4. Statisztikai analízis.....	41

5. EREDMÉNYEK.....	42
5.1. ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI	42
5.1.1. A systemás vérminták egyes paramétereinek változása.....	42
5.1.1.1. A haemorheologiai paraméterek változásai	42
5.1.1.1.1. Teljes vér- és plazma viszkozitás	43
5.1.1.1.2. Vörösvérsejt aggregációs index	43
5.1.1.1.3. Vörösvérsejt deformabilitás	43
5.1.1.2. Coagulációs időparaméterek.....	44
5.1.1.3. Májfunkciós rutin vizsgálatok.....	45
5.1.2. A lokális és systemás vérminták egyes paramétereinek változásai.....	45
5.1.2.1. Fehérvérsejt szám.....	45
5.1.2.2. Haematocrit	46
5.1.2.3. Vörösvérsejt aggregációs index változásai	47
5.1.3. Morphologiai vizsgálatok.....	49
5.2. KLINIKAI VIZSGÁLATOK ÉS EREDMÉNYEI	51
5.2.1. Primer májrák miatt végzett műtétek eredményeinek értékelése.....	51
5.2.2. Non-colorectalis máj metastasisok miatt végzett műtétek eredményeinek értékelése.....	56
5.2.3. Colorectalis máj metastasisok miatt végzett műtétek eredményeinek értékelése ...	59
5.2.4. Májfunkciós paraméterek változása	61
6. MEGBESZÉLÉS	63
6.1. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE	63
6.2. KLINIKAI EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE	65
6.2.1. A primer májrák miatt végzett műtétek eredményeinek megbeszélése	65
6.2.2. Non-colorectalis daganatok máj metastasisai miatt operált betegek klinikai eredményeinek megbeszélése	65
6.2.3. Colorectalis daganatok máj metastasisai miatt operált betegek klinikai eredményeinek megbeszélése	65
6.2.4. Májfunkciós paraméterek változása	66
6.3. ÁLTALÁNOSAN LEVONHATÓ MEGÁLLAPÍTÁSOK.....	67
6.4. ÚJ EREDMÉNYEK ÉS AZOK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE.....	72
7. ÖSSZEFOGLALÁS/SUMMARY	75
8. IRODALOMJEGYZÉK.....	77
8.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke	77
8.2. Az értekezés alapjául szolgáló in extenso közlemények.....	84
8.3. Az értekezés témájával összefüggő egyéb in extenso közlemények.....	85
8.4. Egyéb közlemények	85
9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	90
10. FÜGGELEK	91

1. RÖVIDÍTÉSEK

AFP	alfafötoprotein
AHH	anterior hemihepatectomia
AI	aggregatios index
ALT	alanin-aminotranszferáz
APTI	aktivált parciális thromboplastin idő
AST	aszpartát-aminotranszferáz
AP	alkalikus foszfatáz
BNO	betegségek nemzetközi osztályozása
CCC	cholangiocellularis carcinoma
CEA	carcinoembrionális antigén
CRC	colorectalis carcinoma
CUSA	cavitron ultrasonic surgical aspirator
CT	computer tomográfia
DIC	disseminált intravascularis coagulatio
EU	Európai Unió
FNH	focalis nodularis hyperplasia
FVS	fehérvérsejt
GGT	gamma glutamil transzpeptidáz
GOT	glutaminsav-oxálecetsav-transzamináz
GPT	glutaminsav-pyroszölósav-transzamináz
HCC	hepatocellularis carcinoma
HGB	hemoglobin
HH	hemihepatectomia
HTC	haematocrit
ICAM	intercelluláris adhézios molekulák
ICG	indocyanine green
IFN	interferon
IL	interleukin
I/R	ischaemia-reperfusio
IRFR	initial relative filtration rate
KSH	Központi Statisztikai Hivatal
LDH	laktát-dehidrogenáz
MCV	mean cell volume
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration
MH	mesohepatectomia
MRI	mágneses rezonancia vizsgálat
NF-κB	nukleáris faktor B
NO	nitrogén monoxid
NOS	nitrogén oxid szintetáz
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
PET	pozitron emissziós tomográfia
PV	plazma viszkozitás
RCTT	relative cell transit time
RFA	radiofrekvenciás ablatio
SOD	superoxid dizmutáz
TACE	transzarteriás chemoembolizáció
THR	thrombocyta
TNF	tumor necrosis factor
TVV	teljes vér viszkozitás
UH	ultrahang
XD	xantin dehidrogenáz
XO	xantin oxidáz

2. BEVEZETÉS, IRODALMI ÁTTEKINTÉS

A korszerű májsebészet közel 50 éves múltra tekint vissza. A Couinaud féle segmentális beosztás alapozta meg a modern májsebészetet. A segmentalis resectiók elsőként a 60-as években kerültek közlésre.

Számos májbetegségnél (benignus elváltozásoknál, a primer és secunder daganatoknál) a sebészi kezelés jelentheti az egyetlen kuratív megoldást. Bár az utóbbi 15-20 évben az onkológia és intervenciós radiológia is rengeteget fejlődött, a sebészi kezelés még mindig meghatározó szereppel bír jelen ismereteink szerint.

A kellő körültekintéssel kiválasztott és felkészített betegeknél a májműtétek biztonsággal elvégezhetőek, köszönhetően -a segmentalis beosztás ismeretén túl- a sebészeti fegyvertár rohamos fejlődésével párhuzamosan megjelenő új technikák bevezetésének, valamint a modern anaesthesiológiai- és intenzív terápiás lehetőségeknek. Ezek ugrásszerű fejlődésével a rizikó jelentősen csökkent az elmúlt három évtized során, a műtéti mortalitást 5% körülre sikerült mérsékelni.

A szervkímélő májsebészetben alkalmazott számos új eszköz és a bevezetett újabb sebésztechnikai módszerek egyik legfontosabb célja a vérvesztés minimalizálása, a transfusios igény csökkentése, funkcionálisan elegendő májparenchyma megtartása, a resectio melletti necroticus zóna minimalizálása, tumormentes resectios szegély biztosítása -az R₀ biztonsági zóna tartása már nem követelmény a legújabb irodalmi adatok alapján- mely tényezők a perioperatív morbiditási és mortalitási mutatókat csökkentik. Természetesen fontos feladat a májműtétek kapcsán a postoperatív epecsorgás és tályogképződés megakadályozása, korrekt drainage kivitelezése, a műtéti idő rövidítése.

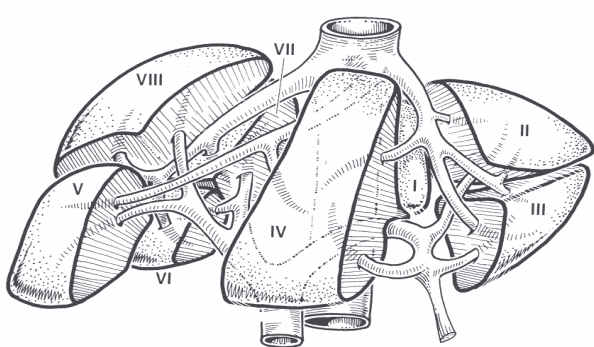
Ismert tény, hogy a ligamentum hepatoduodenale képleteinek meghatározott idejű intermittáló leszorítása adott esetekben biztonságosabbá teheti a sebészi tevékenységet. Ugyanakkor a májműtétek eredményességét az ischaemia-reperfusió károsodások befolyásolják, amelyek szoros összefüggésben vannak a műtéti hypoxias idővel, emiatt a kirekesztési idő hossza is determináló tényező lehet a postoperatív szövődmények kialakulásában.

Mivel a nagy májsebészeti beavatkozások során az ischaemia-reperfusio károsodások pontos ismerete, annak jelző módszerei is elengedhetetlenek e műtétek biztonságának fokozására, a kóros állapotok megelőzésére, kezelésére, emiatt választottam az öt év májműtétes anyagának elemzését a sebészeti jellegű kutatásaim mellett.

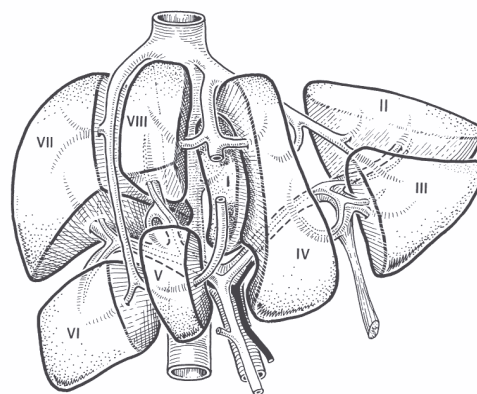
2.1. Az értekezés szempontjából kiemelendő sebészeti-anatómiai, élettani és pathophysiologiai jellegzetességek

A máj a szervezetünk legnagyobb parenchymás szerve, legfontosabb funkciója és működése testünk adaptációjának biztosítása a belső és külső környezeti változásokhoz. A méregtelenítés és az anyagcsere legfontosabb szerve, ugyanakkor vér rezervoárként is működik.

A **Couinaud** féle segmentális beosztás alapozta meg a modern májsebészetet. Ez 1957-ben került leírásra (1). A Cantlie vonal jobb (V-VIII. segment) és bal félre (I-IV. segment) osztja a májat. A jobb májrészt a jobb portalis fissura (benne a v. hepatica dextra) további két részre osztja: az elülsőre (V. és VIII. segment), és a hátsóra (VI. és VII. segment). A bal májrészt a bal portalis scissura (benne a v. hepatica sinistra) szintén két részre osztja: a medialis IV. segment és a lateralis III. segment alkotja az alsó sectort, a felső sector pedig a II. segmentum. Az I. segmentum, a Spiegel lebeny autonóm segmentum, vérellátása független a portalis oszlásoktól és a v. hepaticaktól. Sugarbaker a IV. segmentumot IVa. és IVb. segmentumra osztotta és a harántsík bevezetésével hozzájárult a sebészeti anatómia bővítéséhez. Ezen segmentumok ismeretével lehetett az egységes nomenclaturát is megalkotni a májsebészetben (1. ábra). Ritka anatómiai variánsként érdemes megemlíteni az elsősorban nőknél található accessorius lebenyt, a Riedel lebenyt. Általában nincs komoly sebészeti konzekvenciája, bár torquálódása okozhat necrosist (1, 2).



1.
ábr
a
A
máj
seb
ész
i
ana



tómiája – segmentális felosztása

nyitott hasi pozícióban és ex vivo (boncasztali) pozícióban

(Jakab.F.: A máj sebészete. In: Kiss J.: Gastroenterológiai sebészet, pp .642, Medicina, Budapest, 2002.)

A máj vérellátása sajátos, nagy mennyiségű venás vért kap a v. portae útján a truncus celiacus páratlan zsigeri ágai által ellátott területről (a gyomorból, a vékonybelekből, a

vastagbél területéről, a rectum proximalis 1/3-ából valamint a pancreasból és a lépből). A v. portae-ban kb. 6-10 Hgmm nyomás uralkodik. A beömlő vér mintegy 60%-a származik a v. portae-ból, a fennmaradó 40%-ot az arteria hepatica propria szállítja. (aorta - truncus coeliacus - arteria hepatica communis - arteria hepatica propria).

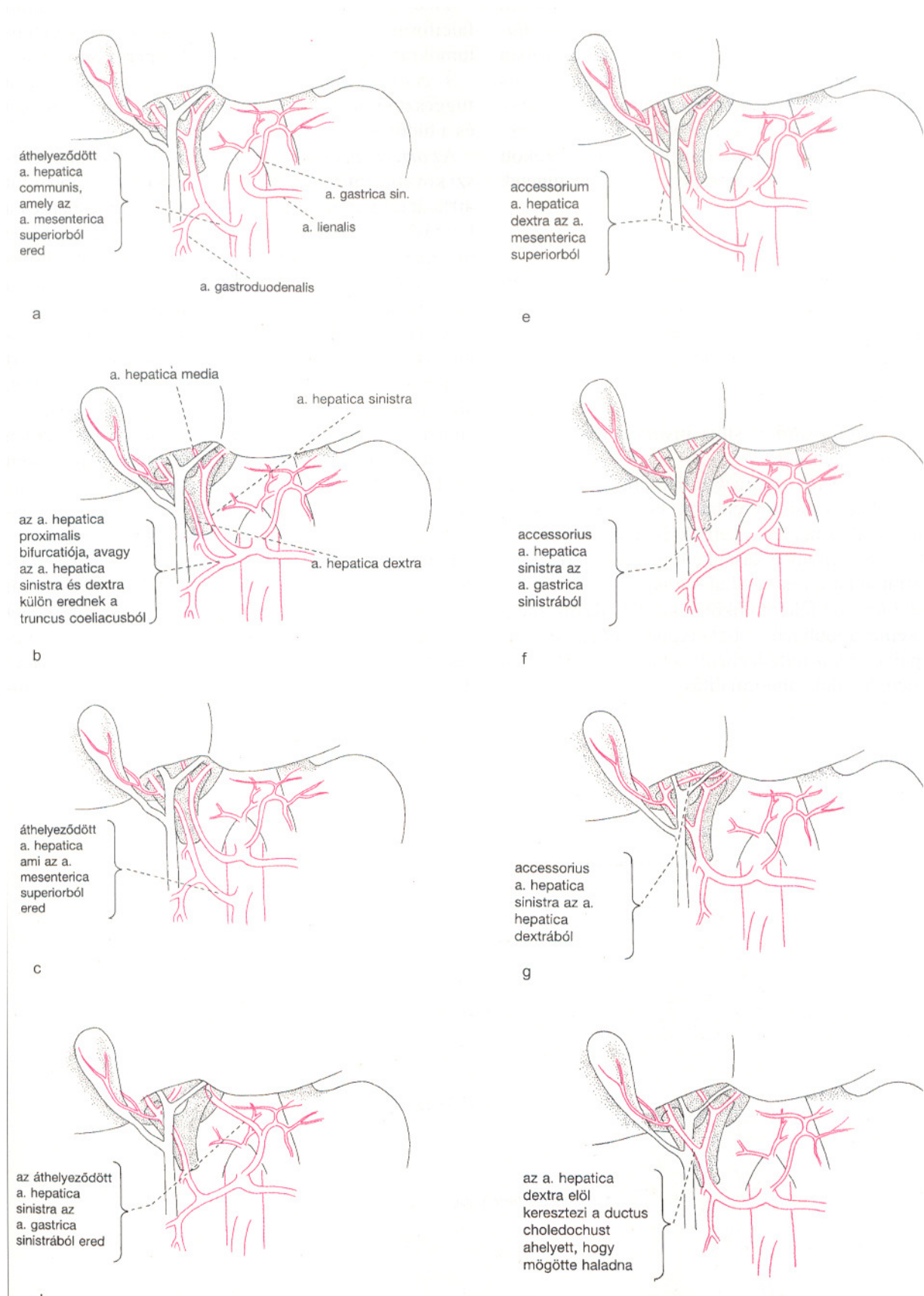
Az arteria hepatica fő feladata megfelelő oxigén tensio biztosítása a májban, illetve a gyorsabb áramlás miatt a máj szöveti vérátáramlásának egyik legfontosabb szabályozója is. Boncolási leletekben az arteria hepatica proprianak több mint 40 %-ban van a normálistól eltérő eredése vagy lefutása, melynek sebészi konzekvenciája van, téves ligatura necrosishoz vezethet.

Leggyakoribb anomália (2. ábra), amikor az arteria hepatica communis az arteria mesenterica superiorból ered. Ekkor a ligamentum hepatoduodenaleban nem találjuk az arteriát, mivel az a pancreasfej és a v. portae mögött fut, de szerencsére pulzálása jól tapintható. Az arteria hepatica dextra és sinistra eredhet a truncus coeliacusból is, ilyenkor az arteria gastroduodenalis a jobb arteria hepaticából ered. A jobb arteria hepatica eredhet az arteria mesenterica superiorból is, míg az arteria hepatica sinistra a truncus coeliacus ágát képezi.

Fontos megkülönböztetni az arteria mesenterica superiorból eredő accessorius arteria hepatica dextrát az aberrans arteria hepaticából. Accessorius arteria hepatica eredhet az arteria hepatica dextrából is.

Végül az arteria hepatica dextra keresztezheti előlről a ductus choledochust alapvetően megváltoztatva a Calot-háromszög (ductus cysticus, arteria cystica és a ductus hepaticus communis által bezárt háromszög) anatómiáját (2. ábra).

A v. portae oszlása legtöbbször a máj állományában van, de elég gyakori az extrahepaticus vagy Glisson tokban való oszlás is. A v. portae elsődleges ágai között szinte egyáltalán nincs anastomosis és nem keresztezik a szomszédos segmentumokat sem. Emiatt lehet biztonsággal resectiót végezni, mivel a megmaradt segmentumok vérellátása intakt marad. A véna portae oszlási hiányát is leírták már, tehát erre is felkészültnek kell lenni (3). A v. portae anterior pozíciója azt a fejlődési rendellenességet jelenti, amikor az ér a pancreasfej és a duodenumpatkó előtt fut le. Ritka fejlődési rendellenesség a v. portae v. cava inferiorba való közvetlen belépése. A máj megkerülése ellenére ilyen esetekben mégis májnecrosis, mert az arteria hepatica átmérője és áramlása ezt kompenzálja. A v. pulmonalis beömlhet a v. portaeba, mely korai magzati károsodás eredménye.



2. ábra

A máj arteriás vérellátása a leggyakoribb anatómiai eltérésekkel

(Jakab.F.: A máj sebészete. In: Kiss J.: Gastroenterológiai sebészet, pp. 635, Medicina, Budapest, 2002.)

A májból a vér a vv. hepaticae közvetítésével kerül a v. cava inferiorba.

A porta hepatisban jobb oldalon a ductus hepaticus communis, bal oldalon az arteria hepatica propria, a kettő között és mögött a v. portae helyezkedik el, amelyek a ligamentum hepatoduodenale-ban érik el a májat.

A máj érrendszerének oszlási típusa szerint változik a segmentumok határa, de az interlobaris fissurák száma és tartalma állandó. Így a fissurák mentén végzett resectioknál nem károsodik a vérellátás és az epecsorgás is elkerülhető (1, 2, 4, 7).

A fentiekben ismertetett sebészeti-anatómiai variánsok bár tűnhetnek „tankönyvszagúnak”, mégis fontosnak tartottam áttekintésüket, mivel ismeretük a sebészi beavatkozások eredményességét nagymértékben meghatározzák.

Ugyanígy nélkülözhetetlen a szövettani és (patho)physiologiai ismeretek felelevenítése is, kiegészítve az irodalmi újdonságokkal, mivel a későbbiekben a disszertáció állatkísérleteket bemutató fejezetében hivatkozom ezekre is (5, 6).

A máj szöveti szerkezetét tekintve a máj hatszögletű lebenyekből (lobulus hepatis) épül fel, melyeket interlobularis kötőszövet választ el egymástól. Ez utóbbiban helyezkednek el a portalis trias képletei: v. interlobularis, arteria interlobularis és ductus biliferus valamint kisebb nyirokerek és idegrostok.

A *hepatocyták* polygonalis sejtek, akár két maggal is, közvetlenül érintkeznek a májsinusoidokkal, melyek falát fenestrált endothelsejtek bélelik. Ezek a nyílások biztosítják a közvetlen anyagforgalmat a vér és a hepatocyták között. Hypoxiában, endotoxinok és hypertensio hatására a sinusoidok fenestrái tágak és merevek. A májsejtek állandóan megújulnak, becslések szerint egy-egy sejt 50-70 nap alatt cserélődik le. A regeneráció a portalis vena mellett intenzívebb. A regenerációt jelentősen javíthatja a portalis embolisatio autológ csontvelősejtekkel (6, 8). Hepatotoxicitást okoz a neoadjuváns chemoterápia, ami viszont növelheti a postoperatív szövődményeket (9, 10). Mégis felvállalandó rizikó, mivel ez a kezelés az eredetileg irresecabilis májattétek egyötödét potenciálisan alkalmassá teszi a resectiora (6). A regeneratio cholestaticus májban szintén nehezkesebb (11).

A *Disse-tér* az endothelsejtek melletti rés, itt találhatóak a hepatocyták microbolyhai. Patológiás körülmények között ez a rés kitágul.

A *Kuppfer sejtek* a reticuloendothelialis szövetekhez tartoznak, a sinusoidok endothelfalán kihorgonyozva. Fő feladatuk a phagocytosis, melyet endotoxinok és citokinek (TNF- α , IFN) aktiválnak, ilyenkor beindul az ún. „respiratory burst”, az oxidatív killing mechanizmus (7). Ezen túl szuperoxidot termelnek, valamint biológiailag aktív vegyületeket secernálnak, pl.: citokineket, arachidonsav kaszkád eikozanoidjait, leukotriéneket, és

lisosomal is enzimeket, melyek közvetlen vagy közvetett hatással hozzájárulnak a májszövet károsodásához is. A hepatocellularis károsodást követően a májenzimek (AP, GOT, GPT, GGT) szintje megemelkedik a szérumban. A Kuppfer sejtek a killing során maguk is károsodnak, annak ellenére, hogy rendelkeznek az antioxidáns superoxid dizmutáz-, kataláz- és peroxidáz enzimekkel. Résztvesznek a daganatsejtek aspecifikus eliminálásában is.

Az *ITO sejtek* („fat storing cell”) szintén a perisinusoidális térben helyezkednek el, lehetnek aktívak és passzívak. Ezek a sejtek aktiválódnak myofibroblastokká, kollagént termelve megindítják a fibrosis folyamatát. Szerepük az A-vitamin és metabolitjai raktározásában van.

A *PIT-sejtek* mind a Disse-térben, mind a sinusoidokban megtalálhatóak, igen kis mennyiségben. Ezek speciális lymphocyták: natural killer sejtek. Számuk jelentősen megemelkedik pathológiás folyamatokban, pl. vírus hepatitisben vagy tumoros folyamatokban.

A vegetatív *idegrostok* főleg az erek mentén helyezkednek el. Számuk az arteria hepatica ágai mentén nagyobb, jóval kevesebb a vv. interlobulares mellett, a ductus biliferus mellett pedig csak elvétve találunk. Extrinsic érző idegrostok a nervus vagusból érkeznek, illetve a ganglion spinale periériás nyúlványai.

A máj nagy mennyiségű *nyiroknedvet* termel (magas protein tartalommal, albumin/globulin aránya magasabb a plasmához viszonyítva). A kisebb nyirokcapillárisok a portalis trias képletei mellett haladnak. A felületes nyirokerek a Glisson tok alatt szedődnek össze. A májkapun kilépő nyirokerek a mesenterialis nyirokerekkel ömlenek össze retroperitonelisan a truncus intestinalisba, majd a cysterna chylibe vezetődnek.

Az intrahepaticus *epeutak* a hepatocyták között fal nélküliek, majd a lobulus széli részein köbhámmal bélelt epeutakká szedődnek össze, ez a Hering csatorna. Interlobularisan a ductuli biliferibe szedődnek össze, majd egyesülnek ductus hepaticus propriussá, végül ductus hepaticus communissá. Az epeút extrahepaticusan a ligamentum hepatoduodenale-ban halad, ahol egyesül a ductus cysticussal, innentől neve ductus choledochus.

A **biotranszformáció** (enzimek expresszáldása) vitális jelentőségű, ez biztosítja az adaptációt a kemizálódó környezetünkhöz, nevezhetjük „survival value”-nek is (7).

Az I. előkészítő fázis lényege a bekerülő substrat-molekulák konjugációra való alkalmassá tétele oxidációval (90%), redukcióval vagy hidrolízissel. Intenzív drog metabolizmus akár 30%-kal is fokozhatja a máj oxigénfogyasztását. Ebben a fázisban általában instabil intermedierek jönnek létre, melyek normális esetben a II. fázisban konjugálódnak endogén kofaktorokkal (glukuronidáció, szulfatálás, konjugáció glutationnal). Ha a konjugáció elmarad, ehelyett spontán enzimatis reakció lép fel és szintén instabil intermedierek keletkeznek, melyek macromolekulákhoz kapcsolódva megváltoztathatnak

enzim-, illetve nukleinsav szerkezeteket, ezáltal kémiai carcinogenesishez, mutagén, teratogén, cytotoxikus hatásokhoz vezetnek szabadgyökök felszabadulás mellett.

Szabadgyökök létrejöhetnek hypoxiában, hyperoxiában és normális oxigén tensio mellett is. A szabadgyök koncentráció az anyagcsere oxidációs folyamatain keresztül befolyásolható, a physiologiás kontroll alól -mely napszaki, évszakos ingadozást is mutat, táplálkozás, hőmérséklet is befolyásolja, életkor előrehaladtával a védelmi mechanizmus csökken- kiszabaduló szabadgyökök rendkívül károsak lehetnek. A máj méregtelenítés során a xenobiotikumok polarizációjának megváltoztatásával eliminál (7). Az ehhez szükséges enzimek az endoplasmás reticulumban, a mitochondrium belső membránján és a sejtmag membránban lokalizáltak, élettani substrátjaik a steroid hormonok, a koleszterin, a bilirubin, a D3 vitamin többek között. A citokróm P450 rendszerhez kb. 150 féle enzim tartozik, melyeknek substrat-specificitásai és funkciói átfedésben vannak (12).

Az antioxidáns védelemnek alapvetően három szintje van:

1./ a szabadgyök túlprodukció megakadályozása enzimatikusan (superoxid dizmutáz - SOD, kataláz, peroxidáz, glutation-S-transzferáz, DT-diaforáz és a reduktázok), melyet kiegészítenek többek között a scavenger tulajdonságú vitaminok (A, C, E), kofaktorok, fenolok, kinolinok, flavonoidok. A redox egyensúly fenntartásában nélkülözhetetlen a szerepe néhány d-mező elemnek, mint Cu, Zn és Mn, Se (13). Az extracelluláris tér védelmét az albumin, cöruoplazmin, transferrin és a tetramer SOD biztosítja.

2./ a szabadgyök károsodást szenvedett molekulák eliminálása,

3./ DNS repair mechanizmusok.

A májban nagyon érzékeny mechanizmus biztosítja a szabadgyök-antioxidáns egyensúlyt. Az antioxidánsok egymás hatását additívan befolyásolhatják, viszont számos kölcsönhatásról még nincsenek ismereteink, ugyanakkor ismertek toxikus hatások is. Kellő körütekintéssel azonban májsejtvédő hatásúak lehetnek, melyet a therapiában illetve perioperative prevencióként alkalmazhatunk. A pentoxifyllin, az allopurinol, a C, K, E vitamin, az L-arginin, a glutamin terápiásan is gyakran alkalmazottak és bizonyítottan májvédőek (14, 15, 16, 17). Japánban, ahol a hepatocellularis rák incidenciája magas, cohort study is készült a táplálkozási szokásokról, melyben kiemelt figyelmet szenteltek az antioxidáns táplálék kiegészítőkre is (18). Kínai gyógynövénykivonatok is bírnak antioxidáns hatással, mint pl. a curcumin. Hasonló májvédő hatás ismert a salvia, oximatrín, tetrandin kivonatoknál. A chronicus hepatitis, illetve a cirrhosis progressióját gátló hatásuk kiemelendő, mivel ilyen hatékony gyógyszerrel a nyugati medicina nemigen rendelkezik (19). A hepatocellularis carcinoma kezelésében a Sorafenib megjelenéséig nem volt hatásos

chemoterapiánk és számos esetben csak palliatív és supportív kezelés volt az egyetlen lehetőség a sebészeti kezelésre alkalmatlan betegeknél (6, 20). Emiatt érthető, hogy a komplementer medicinának is teret kellett nyernie. Homeopathias szereket is használhatunk – de sohasem a konvencionális orvoslás mellőzésével- mind akut májelégtelenségben, mind cirrhosisban: Phosphorus, Apis mellifica, Bryonia alba, Arsenicum album, Mercurius solubilis, China rubra, Lachesis mutus (21, 22). Feltehető, hogy egyes orvosok a tacit tudásukat nem merik használni, mert még mindig sok kollégánál ez ellenszenvet vált ki, a betegeket is megtévesztve ezzel. Pedig minden szervezetnek ezen tacit tudásból előnyt kellene kovácsolnia elsősorban a betegek javára, illetve az intézmények statisztikai mutatóit is javítva ezzel.

2.2. A máj sebészeti betegségei és diagnosztikája

A májbetegségeket számos szempont alapján lehetséges osztályozni, úgymint etiologia és pathogenesis szerint, a kórfolyamat időtartama és aktivitása alapján, a kompenzáltági állapottól függően és még más egyéb fontos tényezők szerint is. A sebész szempontjából talán a morfológiai beosztás a legfontosabb, azaz a parenchymát, a hepatobiliaris tractust vagy a vascularis képleteket érinti-e a betegség (2).

Sürgős (urgens) műtétet indikálhatnak a *máj sérülései*. A Priesching féle csoportosítás (1-6 fokozat) egyben meghatározza az ellátás módját is. Speciális sérülésekkel is számolhatunk, pl. lőtt sérülés, tompa hasi erőbehatás miatti ruptura, polytrauma equivalens syndroma, gravid nők toxæmiahoz társuló spontán májrupturája. A legsürgetőbb teendő ilyenkor a vérvesztés csökkentése és a shock elkerülése. Időleges érleszorításra (Báron/Pringle manőver) van szükség az esetek döntő többségében elsősorban vérzéscsillapítás céljából, de így a sérülés/ruptura lokalizációja is könnyebb.

Választott időpontú (elektív) műtételnél van idő a beteg felkészítésére és pontosan diagnosztizálni és lokalizálni a májbetegséget.

A máj betegségeinek csoportosítását az I. táblázatban foglaltam össze.

A *cystás májbetegségeknél* a konzervatív kezelés és az intervenciós radiológiai beavatkozás mellett a sebészi megoldás is indokolt lehet. Nagyméretű elváltozásoknál nagyobb vérzésre is számolhatunk.

A *májdaganatok* klasszikus *benignus* és *malignus* elváltozásokra való felosztása jól ismert. A rosszindulatú májdaganatoknál érdemes megjegyezni, hogy már a *metastaticus* elváltozások is indokoltá tehetik a sebészi beavatkozást (akár egy- vagy két-, sőt több ülésben végezve), kellő kritikával selectált betegeknél a komplex onkológiai kezelés részeként

(23, 24, 25). Elsősorban a colorectalis daganatok májmetastasisaival vannak jó eredmények, az ismételt resectiok biztonságosak és megfelelő túlélést biztosítanak (25, 26). Vannak arra vonatkozó adatok is, hogy a második resectio akkor nyújt igazán előnyt, ha egy éven belül történt (27, 28). Hepatocellularis carcinoma (HCC) esetében még elővigyázatosabbnak kell lenni, bár a korábban említett Sorafenib chemoterápia elérhetősége óta a kezelési stratégia is változott (29). Külön vita tárgyát képezheti a synchron resectio: Minagawa és munkatársai szerint ez akkor eredményes, amennyiben kevesebb, mint 3 colorectalis nyirokcsomó metastasist találnak (30).

I. táblázat: A máj betegségeinek csoportosítása

• **Benignus májváltozások**

Cysticus májváltozások

Egyszerű cysták (congenitális, uniloculáris)
Multiloculáris (cystadenoma)
Parazitás

Solid májváltozások

Focalis nodularis hyperplasia (FNH)
Adenoma

Hemangioma

Egyéb (pl. trauma)

• **Malignus májváltozások**

Primer májrák

Hepatocellularis carcinoma (HCC)
Cholangiocellularis carcinoma (CCC)
Kombinált HCC-CCC

Secunder májrák

Colorectalis májmetastasis (CLM)
Non-colorectalis májmetastasis (NCLM)
Non-colorectalis non-neuroendocrin májmetastasis (NCNNLM)
Non-colorectalis neuroendocrin májmetastasis

A **korrekt anamnéziszfelvétel és fizikális vizsgálat** a mai modern diagnosztikus eljárások érájában is elengedhetetlen. Fontosak az **epidemiológiai**, geográfiai, etnikai ismeretek, valamint a potenciális carcinogének ismerete. Hepato-carcinogenesis gyakorlatilag soha nem fordul elő egészséges májban (31). A hepatocellularis carcinoma az elkövetkező években várhatóan a májdaganatok kezelésének leggyakrabban vizsgált területe lesz, jelenleg a világ összes daganatos betegség okozta halálozásai között a harmadik helyen áll és jelenleg az ötödik leggyakrabban előforduló daganat világszerte (6, 20). A következő két évtizedben jelentős orvosi és népegészségügyi probléma lesz, nemcsak az endémiás területeken (Afrika középső és déli részein, a Távol-Keleten) hanem a migrációs viszonyok miatt az amerikai földrészen és Európában is. Hazánkban sajnos nem állnak rendelkezésre teljesen megbízható adatok az ellátórendszer finanszírozási anomáliáinak köszönhetően, de több év statisztikái (KSH) alapján évente hazánkban kb. 8-10 új eset jut 100000 főre. A klinikai tapasztalatok alapján a krónikus májbetegség és a májzsugor jelentősen növeli a hepatocellularis carcinoma előfordulását. A kockázat nagysága a májbetegség etiológiájától, annak időtartamától és aktivitásától függ. Az etiológia szempontjából hazánkban a hepatitis C, majd a hepatitis B és D, valamint az alkoholos májcirrhosis és a haemochromatosis a legfőbb ok (31).

A **laboratóriumi vizsgálatok** elsősorban biokémiai, virológiai és immunológiai statusról adnak felvilágosítást. Önmagukban nem adnak kizárólagos választ a betegségre vonatkozóan, de meghatározzák a diagnosztikus lépések sorát. Prognosztikai faktorként említeném a tumor markerek közül a CEA, AFP, CA 19-9, C125 emelkedését. A különböző biológiai tesztek (indocyanine green - ICG, prothrombin idő, pseudo-cholinesterase, bilirubin, bromosulfophtalein teszt, szérum albumin galactozil-technetium 99m scintigraphia, alvadási faktorok) a pillanatnyi funkcionális kapacitás becsléséhez komoly segítséget nyújtanak. Parazitás májcysta gyanúja esetén ELISA tesztet kérünk.

A **radiológia** rohamos fejlődésével számos korábban fel nem fedezett vagy akár csak időben fel nem fedezett betegség kuratívva válhatott. Tulajdonképpen a máj mindenféle képalkotóval jól leképezhető, differenciál diagnosztikai szempontokat figyelembe véve dönthetünk a különböző fajsúlyú vizsgálatok mellett. Érdemes megjegyezni azonban, hogy nem egyszer „mellékletként” ismerünk fel akár sebészi konzekvenciával bíró eltéréseket is. Legkönnyebben elérhető vizsgálatok korábban a natív- és/vagy kontrasztos röntgen, napjainkban az ultrahang vizsgálat. A spirál CT a 3D CT és az MRI angiográfia, radioizotópos vizsgálatok (SPECT, PET-CT), pedig pontos felvilágosítást adnak az anatómiai lokalizációról, a környezethez való viszonyról, akár dignitásra utalhat jellemző megjelenési kép alapján. Meghatározható a máj volumene, kalkulálható a reserv kapacitás resectio

tervezésekor, így az operabilitás eldöntésében nagy a jelentőségük (32, 33). Loss és munkatársai jóindulatú elváltozásoknál az MRI-t nem tartják indokoltnak (34). A colorectalis májmetastasisos betegek műtetre való selectióját könnyítheti meg a PET-CT vizsgálat (35). A selectiv angiographia terápiás jelentőséggel is bír, pl. intraarterialis chemoembolisatio vagy chemoterápia során, de vérzéscsillapításra is használható az embolisatio /és gyakorta használt még TIPS (transjugularis intrahepaticus portosystemas shunt) készítésekor is/ (6, 10, 36). Az ERCP (endoscopos retrograd cholangio-pancreatographia) hasznos distalis epeúti betegségek, pancreasfej-test tumorok diagnosztikájánál, ugyanakkor lehet terápiás is, amennyiben sphincterotomiát (EST), kőextractiot, ballondilatatiót végeznek, stentet vagy draint helyeznek be. A percutan transhepaticus cholangiographia (PTC) és drainage (PTD) tárgult epeutak, icterus esetén lehet informatív, illetve decompressív és desicterizáló hatású.

Invasív radiológia keretén belül szólni kell az RFA (radiofrekvenciás ablatio) helyéről a májdaganatok kezelési stratégiája kapcsán. Ezt a terápiás beavatkozást, melyet végezhet radiológus, de akár sebész is, költséges volta miatt Magyarországon nem olyan széles körben alkalmazzák (37). 2009-ig a sebészi resectioval tartották equivalensnek hatékonyságát, azonban az utánkövetéses vizsgálatok során kiderült, hogy a recidiva arány szignifikánsan nagyobb az RFA-val kezelt betegeknél (5, 6, 37, 38, 39). Ma az RFA-nak egyértelmű létjogosultsága cirrhotikus eredetű hepatocellularis carcinomás betegeknél van, akik transplantációs listán vannak (5).

A Harvard Egyetem magyar radiológusai által bevezetett MR vezérelt UH-fókuszált tumor vaporisatio máj esetében bár nem a legideálisabb, mivel a légzéssel szinkron a máj is „emelkedik”, de kellő odafigyeléssel alkalmazható (40).

A máj brachyterápiája, akár PTD-n keresztül is, szintén egy lehetőség az intervenciós radioterápia keretein belül.

A képalkotókkal igazolt betegségeknel számos esetben szükség van **histológiai leletre**. Ilyenkor májbiopsia („vak”, TRUCUT, aspiratios Menghini-tűs, UH-vezérelt finomtű, transvenosus) végzendő, amennyiben annak terápiás konzekvenciája van.

Minimal invazív beavatkozásként az **explorativ laparoscopia** és a májbiopsia is elfogadott.

Megemlíthendők az **intraoperatív diagnosztikus** eljárások is: intraoperatív gyorsfagyasztott szövettani vizsgálat, intraoperatív UH, Gamma kamera, cholangiographia. Ezekkel a műtét alatt pontosíthatjuk a stratégiánkat, illetve kétséges esetben iránymutatóak (41).

A végleges diagnoszt természetesen a szövettani feldolgozás adja, melynek bizonyos adatai prognosztikai faktorok is egyben.

2.3. A máj sebészetének egyes fejezetei

2.3.1. A máj sebészetének fejlődése

A sebészet maga közel 5000 éves múltra tekint vissza. Ez időből Mesopotámiából, a Nílus völgyéből és Észak-Kelet Afrikából vannak „írott” azaz inkább vésett feljegyzéseink. Időszámításunk előtt 2200-ból egyiptomi bronz-szike ábrázolást találtunk, a sebészet főként amputációkból, excisiókból állt. Szusruta indiai orvos ie. kb. 600-800 között leírja az érleszorítást, mint vérzéscsillapítást. Ezt az eljárást a XVI. században újra felfedezik (Ambroise Paré). Leonardo da Vinci is sokat hozzátett funkcionális anatómiai ismereteinkhez titkos boncolásaival.

1846. október 16-án Bostonban, a Massachusetts General Hospital-ban az első altatásban (éterrel) végzett műtét óta van lehetőség az abdominális electiv műtétek humánusabb és biztonságosabb elvégzésére. Hosszú rögzös út vezetett el a borbélyaságtól a mai modern sebészetig, számos kudarccal és sikerélménnyel. Ma már Angliában is doctor a sebész, és nem csak Sir... nagyvonalakban felvázolva egy-egy mérföldkövet.

A korszerű májsebészet közel 50 éves múltra tekint vissza. A Couinaud féle segmentális beosztás alapozta meg a modern májsebészetet (1). A segmentalis resectiok elsőként a 60-as években kerültek közlésre Starzl, a 70-es években Taylor és Blumgart által, ezzel egyidőben jelentkezett a transplantatio igénye is (42, 43). A II. táblázatban feltüntettem a májresectiók egységesített és egyben összehasonlító nevezéktanát.

II. táblázat: A májresectiók terminológiája

Couinaud 1957	Goldsmith és Woodburne 1957	Starzl és munkatársai 1982
j.o. hepatectomia (segment V.VI.VII.VII.)	j.o. hepaticus lobectomy	j.o. lobectomy
b.o. hepatectomia (segment II.III.IV.)	b.o. hepaticus lobectomy	b.o. lobectomy
j.o. lobectomy (segment IV.V.VI.VII.VIII.)	kiterjesztett j.o. hepaticus lobectomy	j.o. hepaticus trisegmentectomy
b.o. lobectomy (segment II.III.)	b.o. lateralis segmentectomy	b.o.lateralis segmentectomy
kiterjesztett b.o. hepatectomia (segment II.III.IV.V.)	kiterjesztett b.o. lobectomy	b.o. hepaticus trisegmentectomy

Kiemelkedő magyar sebészek nevét is meg kell említenünk, akik nemzetközi hírnévre is szert tettek: Hetényi Géza, Szécsény Andor, Perner Ferenc, Karácsonyi Sándor, Faller József, Ihász Mihály, Jakab Ferenc, Kupcsulik Péter és nem utolsósorban Sápó Péter, akinek köszönhető a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrumában a korszerű májsebészet bevezetése és tanítása.

Számos májbetegségnél (benignus elváltozásoknál, a primer és sekunder daganatoknál) a sebészi kezelés jelentheti az egyetlen kuratív megoldást. Bár az utóbbi 15-20 évben az onkológia és intervenciós radiológia is rengeteget fejlődött, a sebészi kezelés még mindig meghatározó szereppel bír jelen ismereteink szerint.

Az **oncoteam**ek feladata, hogy megfelelő ismeretekkel, helyes szemlélettel emeljék ki azon betegeket, akiknek a sebészeti beavatkozásból ténylegesen előnyük származik (6, 20, 25).

A kellő körültekintéssel kiválasztott és felkészített betegeknél a májműtétek biztonsággal elvégezhetőek, köszönhetően -a segmentalis beosztás ismeretén túl- a sebészeti fegyvertár rohamos fejlődésével párhuzamosan megjelenő új technikák bevezetésének, valamint a modern anaesthesiológiai- és intenzív terápiás lehetőségeknek. Ezek ugrásszerű fejlődésével a rizikó jelentősen csökkent az elmúlt három évtized során, a műtéti mortalitást 5% körülre sikerült mérsékelni (44, 45).

Az újonnan bevezetett technikáknál, illetve a különböző munkacsoportok eredményeit összehasonlítva az alábbi fontos szempontokat kell figyelembe vennünk:

- vérvesztés és transfusio igény csökkentése,
- műtéti idő rövidülése,
- tumormentes resectio szegély (R_0), biztonsági zóna tartása már nem követelmény (5),
- a resectio melletti necroticus zóna minimalizálása,
- postoperatív epecsorgás és tályog megakadályozása,
- korrekt drainage,
- funkcionálisan elegendő májparenchyma megtartása,
- a műtéti hypoxias idő csökkentése,
- az ischaemiás-reperfúziós (I/R) károsodás csökkentése.

Az 1960-as években a „finger fracture” technika volt a parenchyma dissectio modern formája, mára azonban már az ultrahangos májvágók és vízszaggal történő resectio eljárások az elfogadottak. A CUSA (cavitron ultrasonic surgical aspirator) készülékkel a cirrhotikus máj is biztonsággal operálható. A vérvesztés, transfusio igény csökken, melynek tumorbiológiai szempontból is nagy a jelentősége. A postoperatív morbiditás és mortalitás is kevesebb lett. A Water-Jet, Argonplazma laser, electrocauter, laser coagulator, infravörös

coagulator, intraoperatív radiofrekvencia, microhullám, Ultracision / Harmonic Scalpel, LigaSure, Celsaver elérhetősége és használata valamint ezek ésszerű kombinációja, továbbá specialis sebészi anyagok (bioplastok, fibrin szövetragasztó anyagok) és a jól megtervezett drainage javítja a postoperatív morbiditási adatokat, biztonságosabbá teszik a műtétet, a komplikációk számát csökkentik (2, 46, 47).

A DE OEC II.sz. Sebészeti Klinikán (jelenleg Sebészeti Intézet) rutinszerűen alkalmazzuk a CUSA-t, Ultracisiont, LigaSure-t, Argonplazma laser-t és electrocautert a májsebészeti beavatkozásokhoz is (3. 4. ábra).



3. ábra

A CUSA és az Ultracision készülék

A **CUSA** (cavitron ultrasonic surgical aspirator) készülék

Sebészeti ultrahangos szívó, amely lehetővé teszi -kímélő módon és pontosan ellenőrizve- a szövetek eltávolítását, szétválasztását. Három feladatot lát el egyszerre: roncsolás, mosás, szívás, mindegyik fokozata igény szerint (szövettypus szerint) változtatható. 23 és 36 kHz-es váltakozó áramot közvetít a kézi darabhoz, melyben az áram egy tekercsben folyik át, amely mágneses teret gerjeszt, ez pedig egy jelátalakítót indukál, ami lemezelt nikkelötvözet. Ennek szerkezetében oszcilláló mozgást idéz elő a hosszabbik tengely mentén. Ezek a rezgések átadódnak a sebészi vágóheggynek. A rezgés frekvenciája ugyanaz marad, de a mozgás amplitúdója a vágóheggyen változik: kisebb frekvencia esetén nagyobb, nagyobbánál kisebb. Az ezáltal keletkezett hőt csökkenteni kell, amit egy zárt keringő hűtővízrendszer biztosít 35-50 ccm/perc áramlási sebességgel. Így 40 °C-nál nem melegszik túl a kézi eszköz. Steril mosófolyadék 1-10 ccm/perc áramlással, de szükség esetén akár 25-30 ccm/perc-re is fel tud gyorsulni. A vákuum szivattyú 660 Hgmm vákuumot ad le (tengerszintre számítva). Műszakilag megoldott a laparoscopos üzemmód is! Fontos tudni a CEM (CUSA elektrosebészeti modul) lehetőségéről is, mely szerint ekvipotenciális kapcsoló létezik az egyéb elektromos eszközök biztonságos összehangolására, azaz a beteg és operátor ne éghessen meg. Összefoglalva, a CUSA (többek között) a biztonságos májsebészet egyik elengedhetetlen eszköze (3. ábra).

UltraCision/Harmonic Scalpel rendszer

Lágyszövetek vágására javasolt a vérzés csökkentésére és a hő okozta károsodás minimalizálására (minimal invasív), mindezt ultrahang energiával végzi. Felhasználható elektromos sebészeti, lézeres és szikével végzett beavatkozások kiegészítésére vagy azok helyett. Az ultrahangos szikéhez csatlakoztatott penge longitudinálisan 55kHz frekvenciával rezeg. A penge UH-frekvenciás rezgése megnöveli a vágási hatékonyságot, a rezgő pengeél pedig a szövetek vágásakor coagulálást eredményez a vérző helyeknél, a kollagén molekulák rezegnek, ezek denaturálódnak és coagulumot képeznek. A vágási sebesség szabályozható. Az ultrahangos sebészeti eszköz három fő egységből áll: átalakító, szerelvény és penge. Az átalakító négy piezoelektromos elemből áll, melyet két alumínium harang tart összenyomva. Amikor váltakozó áramú jel érkezik, a kerámiatagok kitágulnak illetve összehúzódnak, így mechanikai longitudinális mozgás jön létre. Az alumínium akusztikai szerelvény az akusztikai hajtássort az ultrahangos sebészeti eszközhöz csatlakoztatja, tovább erősítve mechanikailag a mozgást. A titánból készült penge az ultrahang energiát közvetíti (és erősíti) a szövetekre. (Laparoscopos konfigurációban a toldat biztosítja, hogy minimális legyen az energiavesztés.) Hűtőkompresszor levegővel hűti a rendszert (3. ábra).



4. ábra

A LigaSure és az Argon Plazma Coagulator készülék

A Ligasure ForceTriad energiaállomás

Egy monopoláris és egy bipoláris elektrosebészeti egység (ESU) és egy LigaSure™ Szövet Fúziós Rendszer kombinációja. Ez az rádiófrekvenciás energiaállomás olyan lehetőségek széles választékát nyújtja, melyek precíz ellenőrzést és kiemelkedő szövethatást nyújtanak, használható szövetsomókon, artériákon, vénákon, nyirokcsomókon maximum **7 mm** átmérőig. A rendszer precíz energiaszolgáltatást és elektródnyomást biztosít a szövethez ellenőrzött időtartamra, hogy teljes és tartós fúziót nyújtson a szövetek és a véredények számára. A rendszer optimalizálva van, hogy minimalizálja a tapadást, a szenesedést és a szomszédos szövetekbe való hőterjedést. Másodpercenként 3333-szor méri a szöveti impedanciát, mely alapján kiszámolva a lehető legkevesebb energiát adja le a szövetek felé elkerülve az égés veszélyét. LigaSure™ részével mind nyitott, mind laparoscopos operációk végrehajthatók. Érszakító szilárdsága min. 625 Hgmm, oldalirányú hőterjedés: max. 2 mm (4. ábra).

Argon Plazma Coagulator

Non-contact (2-10 mm), biztonságos és mobilis coagulálás végezhető a készülékkel. Létezik axiális, radiális és retrograd alkalmazása. Változtatható a coagulálási mélység (0,5-3 mm), azaz a perforáció veszély minimalizálható (4. ábra).

ERBOTOM ICC 300

Nagyfrekvenciájú sebészi berendezéssel a vágás és/vagy coagulálás minősége folyamatosan ellenőrizhető. Mind monopolárisan, mind bipolárisan lehet alkalmazni, az utóbbi előnyösebb és biztonságosabb. A Joule-törvény szerint, a szövet felmelegedése arányos az áramsűrűség négyzetével. Az áramsűrűség az áramerősség (amper) és az árammal átjárt terület (cm²) hányadosa. A készülék bipoláris üzemmódban nem zavarja az egyéb elektronikus készülékeket, mint pl EKG, pacemaker.

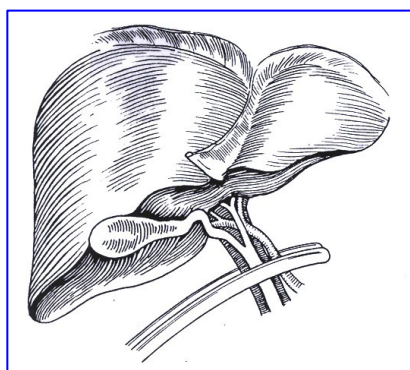
Készülékek terén újdonságnak számít a Radionic's gyártmányú radiofrekvenciás energiát alkalmazó, hűtött végződésű rendszer, mely vértelen resectiot tesz lehetővé, azonban hilus közelben nem alkalmazható, mert a nagyerek fala sérülhet (6, 48).

A szervkímélő májsebészetben bevezetett új eszközök és módszerek egyik legfontosabb célja a vérvesztés minimalizálása. Újdonságnak számít a műtét előtti dehydrálás selectiv vascularis elzárással vagy preoperatív vena sectioval, amikor is a levett vért műtét alatt autológ transfúsióval visszakapja a beteg (49, 50).

Ugyanakkor a „modern” korszakot megelőzően is, már 1800-as évek derekán is ismertek műfogás a májműtétek alatti vérzés csökkentésére:

2.3.2. Báron manőver/Pringle manőver

Méltán lehetünk büszkéek Báron Jónás magyar sebészre, aki 1876-ban írta le elsőként -sajnos csak magyar nyelven- a ligamentum hepatoduodenale általa javasolt ideiglenes atraumaticus leszorítását a vérvesztés csökkentése céljából (51), melyet Báron-féle műfogásnak (5. ábra) őriz a hálás utókor.



5. ábra

Báron Jónás (1845-1911) és a Báron-féle műfogás a ligamentum hepatoduodenale ideiglenes atraumatikus leszorításával



6. ábra

James-Hogarth Pringle (1863-1941)

Később a nemzetközi irodalomban a ligamentum hepatoduodenale leszorítását Pringle nevéhez (6. ábra) kötötték Pringle manoeuvre elnevezéssel, aki 1908-ban publikálta módszerét (52). Ezekben az időkben acut traumatológiai ellátás keretében alkalmazták elsősorban e műfogást. A leszorítási idők 10-15 percesek lehetnek, közben reperfúsiót kell biztosítani 5-10 perces időszakokra.

A májsebészet fejlődésével egyre gyakrabban alkalmazunk olyan resectiós eljárásokat, melyek a máj vérkeringését időlegesen kikapcsolják -pl. Báron/Pringle manőver révén-, de alkalmazzák a módszert máj transplantatio során is. A vascularis exclusiót atraumatikus érfogóval végezzük, így is számolva az esetleges intima dissectiora. Lehetőség van selectiv afferens vascularis exclusióra is, amikor csak a bal vagy csak a jobb arteria hepaticát és a vena portaet rekesztjük ki (2). van Gulik 2007-es összefoglalója leírja a pontos technikákat és a biztonságos májsebészet érdekében elengedhetetlennek tekinti e műfogás ismeretét (53).

Másrészt minden olyan folyamat, melynek során emelkedik az intraabdominális nyomás (külső compressio, tompa hasi sérülés, terhesség, laparoscopos sebészet, ascites) indirekt módon is portalis compressiót okozhat.

Az ischaemiás szövet reperfúsiója paradox módon további károsodásokat okozhat, mint amelyeket maga az ischaemia idézett elő. Ez a jelenség *ischaemia-reperfúziós károsodás* néven ismert. Az I/R károsodás a májműtéteket követő morbiditás és mortalitás egyik fő oka. A májsebészeti beavatkozások, illetve korábban felsorolt kórállapotok során az I/R károsodások pontos ismerete, annak jelző módszerei elengedhetetlenek e műtétek biztonságának fokozására, a kóros állapotok megelőzésére, kezelésére. A máj rosszul tolerálja az ischaemiát és nem ismertek a „biztonságos” időtartamú ischaemiára vonatkozó adatok. Mind a meleg mind a hideg ischaemia jelentős májkárosodást okoz (54), és a bekövetkező ischaemia-reperfúziós károsodás többszervi elégtelenséghez (multiorgan failure, MOF) és systemás gyulladásos válasz szindrómához (systemic inflammatory response, SIRS) vezethet (55-57). A steatoticus valamint cholestaticus máj még érzékenyebb ezekre a károsodásokra (11, 58). Az operáció alatt a csökkent portalis vénás és hepaticus arteriális beáramlás, valamint

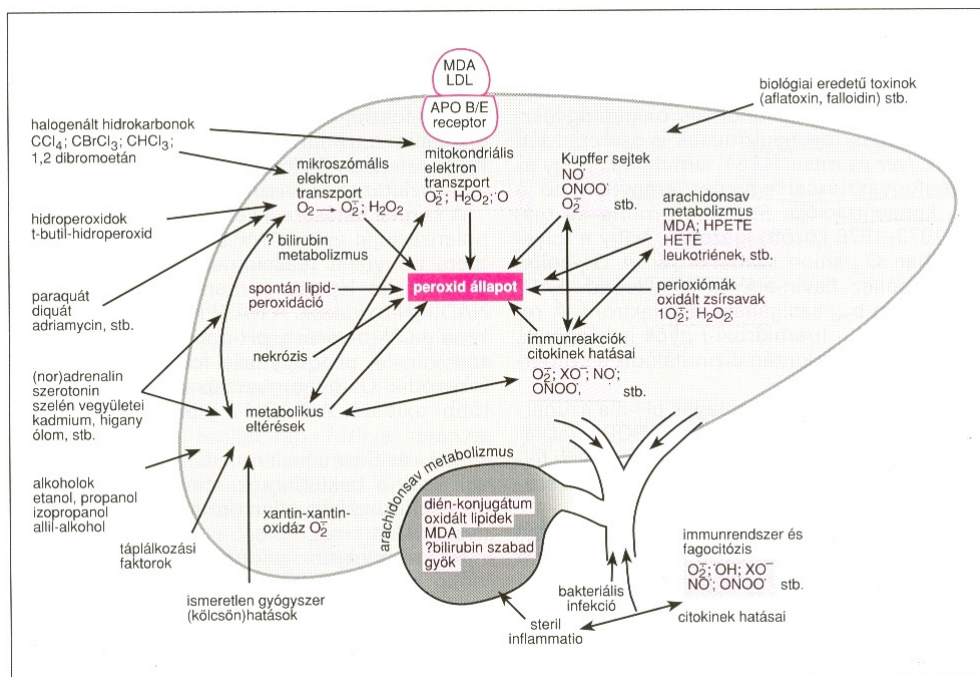
a meleg és hideg ischaemiás periódusok száma és hossza ugyancsak befolyásolja a reperfúziós károsodás mértékét (59).

A ligamentum hepatoduodenale képleteinek meghatározott idejű intermittáló leszorítása ugyanakkor lehetővé teszi a biztonságosabb sebészi tevékenységet (60).

2.3.3. Ischaemiás-reperfúziós változások a májban

Ischaemia-reperfusio során a sejtekben, szövetekben összetett változások jelennek meg (7. ábra), ugyanakkor a vér összetételében létrejövő eltérések és ezáltal a véráramlástan (haemorheológiai) paraméterek változásai is számottevőek lehetnek. Az érképletek felengedését követően a sinusoidok telődésének zavarát (61) és a gyulladásos cytokinek termelésének növekedését (62) figyelték meg.

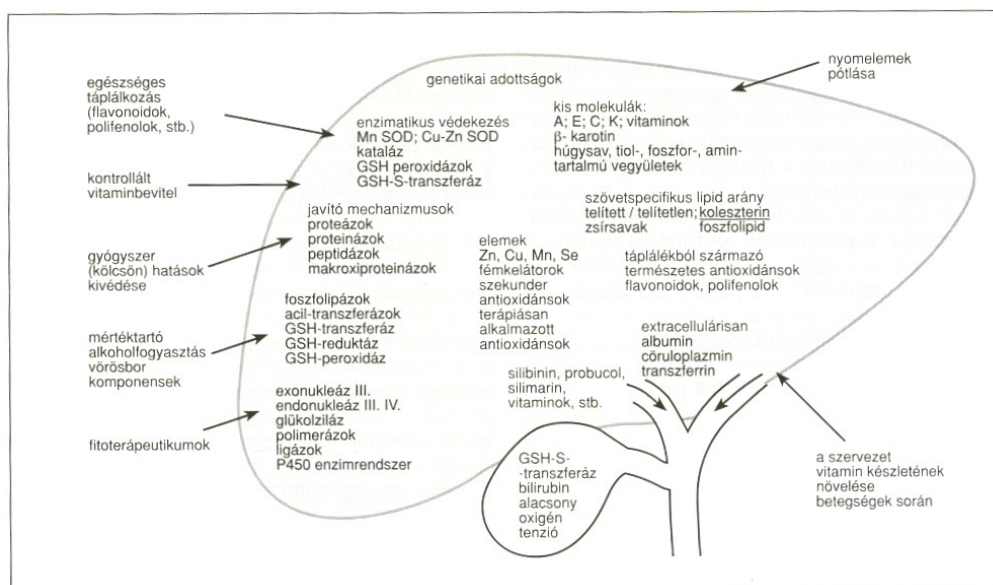
Az ischaemia egyik fő támadáspontja a sejtek oxidatív foszforilációja. Az intracelluláris ATP csökkenése révén a sejtek energiatartalma gyorsan esik. Az ATP-dependens iontranszporterek funkciójának csökkenése az intracelluláris kalcium koncentráció emelkedéséhez és ezen keresztül a foszfolipázok, proteázok, endonukleázok aktiválásához vezet, ami vagy a necrosis, vagy az apoptózis beindítása révén a sejt-, illetve a szövetek pusztulását okozza. A foszfolipázok működése során felszabaduló lipidmediátoroknak és az emelkedett intracelluláris kalcium koncentrációnak szerepe lehet a gyulladásos folyamatok és a thrombocytá aggregatio-aktiváció beindításában (55, 56). Az ischaemia hatására a sejtekben az ATP defoszforilálódik, ADP, AMP, majd adenzin és hypoxantin keletkezik, aminek szerepe van a xantin-dehidrogenáz (XD) enzim xantin-oxidázzá (XO) való irreverzibilis konverziójában (64, 65). Ugyanakkor az extra- celluláris adenzin szint emelkedése szerepet játszik az ischaemiás szövetek védelmében is. A máj esetében kimutatták, hogy az extracelluláris adenzin szint emelkedését az adenzin A2a receptorok aktiválódása kíséri, melynek hatására növekszik a nitrogén-monoxid (NO) szintézis, és a preconditionálás védő hatása is részben ezzel magyarázható (57, 66). Az ischaemia alatt azonban az adenzin az interstitialis térből az intracelluláris compartmentbe kerül. Ezt a folyamatot a nukleozid transzport fehérjék segítik. Itt az adenzin deamináz hatására inozinná alakul. A reperfusio során az inozin vagy kimosódik a szervből, megfosztva a szöveteket az adenzin jótékony hatásától, vagy átalakul xantinná és hypoxantinná, ami által elősegíti az oxigén központú szabadgyökök képződését.



7. ábra

Szabad gyökös reakciók a májban - összefoglaló ábra

(Fehér J., Lengyel G.: Hepatológia, Medicina, Budapest, 2001.)



8. ábra

Szabad gyökös reakciókkal szembeni védekezés a májban - összefoglaló ábra

(Fehér J., Lengyel G.: Hepatológia, Medicina, Budapest, 2001.)

Reperfusiókor a xantin-oxidáz enzim másik substrátja, az oxigén is bekerül az érintett szövetbe és az enzim működése révén szuperoxid képződést indukál (64, 67). Ischaemia-

reperfusio során a legjelentősebb szabadgyök-forrás a XO felfokozott működése a neutrophil granulocyták működése mellett. Hypoxia hatására a légzőláncban is keletkezik szuperoxid anion, miközben a mitochondrium membránjában elhelyezkedő elektrontranszport-lánc tagjai (NAD, FAD, koenzim Q, citokrómb) redukálódnak. A szuperoxid a Haber-Weiss reakcióban hidrogén-peroxid és a rendkívül reaktív hidroxil-gyök keletkezéséhez vezet, mely folyamatot a szervezetben sokhelyütt előforduló vas katalizál (68).

Az ischaemia-reperfusio által generált szabadgyökök mennyisége meghaladhatja az antioxidáns védelmi mechanizmusok (enzimek, scavengerek, antioxidánsok) kapacitását (8. ábra), így a szabadgyökök nagyobb mértékben károsíthatják a biológiai rendszereket, oxidálhatják a hormonokat, inaktiválhatják az enzimeket, károsíthatják a strukturális proteineket és a sejtmembrán szerkezetét, lipidek peroxidációját okozzák, roncsolják a DNS-t (68, 69). Az oxigén szabadgyökök a vörösvérsejtek membránjának peroxidációja miatt azok deformabilitásának csökkenését okozzák, ami fokozhatja a vér viszkozitását, és a microcirculatio szintjén perfúziós zavarokhoz vezethet (70). Sejtszinten a szabadgyökök -illetve az ezek túlsúlyával jellemezhető állapot, az oxidatív stressz- mutációkhoz, kromoszóma eltérésekhez, sejtöregedéshez, apoptosishoz, necrosishoz vezethetnek (68).

A felszabaduló szabadgyökök tovább aktiválják a redox-szenzitív transzkripciósfaktorokat (pl. NF- κ B), és triggerelhetik az interleukin-1 β , a tumor necrosis factor- α (TNF- α) és más gyulladásos mediátorok felszabadulását (55), elősegítve adhaesiós molekulák (ICAM) expresszióját, leukocyták infiltrációját, további kináz-rendszerek aktiválása mellett (59).

Cytokinek hozzák létre és tartják fenn azt a gyulladásos választ, ami az összetett hatású reperfúziós károsodáshoz vezet (62, 71). Képesek autocrin, paracrin és humoralis úton indukálni számos gyulladásos mediátor szintézisét, beleértve más cytokinekét és chemokinekét is (72). A TNF- α és az interleukin-1 (IL-1) a két legtöbbet vizsgált citokin, amelyeknek szerepük van az ischaemia-reperfúziós károsodások létrejöttében. Mindkét citokin indukálja az IL-8 szintézisét (62, 73) és növelik az adhaesiós molekulák expresszióját (szelektinek, β 2-integrinek), így elősegítik a leukocytá-sinus endothel interakciót (74), ami további cytokinek termeléséhez vezet. A TNF- α a chemokin epithelialis neutrophil aktiváló fehérje-78 helyi szintézisét váltja ki, ami fontos a neutrophil chemotaxisban és aktivációban (62), valamint indukálja a Kupffer sejtek szuperoxid szabadgyök termelését (75). Az IL-1 indukálja a Kupffer sejtek TNF- α termelését és növeli a neutrophilek szabadgyök termelését (76, 77). Már a reperfusio 5. percében emelkedettnek találták a plazma TNF- α és IL-1 szintjét (78). E cytokinek semlegesítése monoclonalis antitestekkel és receptor antagonistákkal

csökkenti a reperfúziós károsodás súlyosságát, a neutrophil infiltrációt és a szöveti károsodást is (76, 77).

A cytokinek, a chemokinek, az indukálható NO szintetáz és az adhaesiós molekulák transcriptióját részben a nukleáris faktor- $\kappa\beta$ (NF- κB) szabályozza (79). A NF- κB a DNS szabályozó régiójában lévő $\kappa\beta$ régióhoz kötődik, működését inhibitoros fehérjék- $\kappa\beta$ (I- $\kappa\beta$) kontrollálják. Oxidatív stressz hatására az I- $\kappa\beta$ defoszforilálódik és ezáltal lehetővé válik a NF- κB translocatioja a nucleolusba (79). A hidrogén-peroxidról, ami a máj ischaemia-reperfusio során nagy mennyiségben keletkezik és az oxigén eredetű szabadgyökök fontos forrása, kimutatták, hogy aktiválja a NF- κB -t (80). A máj ischaemia-reperfusio egér és patkány kísérletes modelljein kimutatták, hogy a NF- κB kötődése jelentősen növekszik 30 és 60 perccel a reperfusio után (81) és ez az indukálható NO szintetáz (82), a TNF- α és az ICAM-1 mRNS-ének megnövekedett expresszióját okozza (81).

A nitrogén-monoxid (NO) egy pluripotens szabadgyök, amely a májban fontos jelátvivő molekula is. A NO lehet a májsejt károsodás elsődleges mediátora és egy potens védelmi mechanizmus része is. A májban a NOS-nak több isoformája található meg, ezek közül az indukálható (gyulladásos) NO szintetáz (iNOS, NOS-2) és az endotheliális konstitutív NO szintetáz (eNOS, NOS-3) szerepe a legjelentősebb. Az eNOS a sinus endothel sejteken kifejeződik, aktivitása az intracelluláris kalciumszinttől függ (83). Az iNOS expresszálódik a hepatocytákon és a gyulladásos sejteken, neutrophileken és Kupffer sejteken, válaszul a gyulladásos mediátorok felszabadulására. Ezek aktiválják a NF- κB -t, ami fontos szerepet játszik az iNOS gén expressziójának szabályozásában (84). Az iNOS aktivitása független az intracelluláris kalcium szinttől, és sokkal nagyobb mennyiségű NO-t állít elő, mint a konstitutív NOS. Az iNOS-nak ezért nagyobb a szerepe az ischaemia-reperfúziós károsodás kialakulásában, mint az eNOS-nak. A legtöbb szövetben az eNOS-nak fontos szerepe van a véráramlás szabályozásában. A májban a véráramlás szabályozása egyedileg szabályozott, a kettős vérellátás miatt, amiben mind az arteria hepatica, mind a vena portae részt vesz. Az eNOS működése, amelyet azonosítottak a máj sinus endothel sejteiben is, hozzájárulhat a perfusio helyi eloszlásának és a portalis nyomás szabályozásában is (83, 85). Az iNOS-t először macrophagokban azonosították, de kimutatták a sinus endothel sejtekben, hepatocytákban és a Hering csatornát bélelő köbhámban is. Azaz a NO forrása a májban számos sejttípus lehet.

A nitrogén-monoxid termelése megváltozik az ischaemia-reperfusio során. Az ischaemia kezdetén magas NO koncentráció figyelhető meg. Ennek oka a kezdeti intracelluláris kalcium beáramlás által aktivált eNOS működésének fokozódása, ami a NO

szint növekedését eredményezi, de ugyanakkor a precursor L-arginin lokális depléciójához is vezethet (86). A megnövekedett NO vasodilatatív képessége révén javítja a keringést, de így hyperaemiás reperfusiót is okozhat tovább fokozva a szabadgyök-termelődést. A májban az ischaemia alatt a NADPH és az oxigén intracellularis koncentrációja lecsökken, és mivel ezek szükségesek a NOS aktivitásához a NO szint is lecsökken. A reperfusio során keletkező proinflammatoricus cytokinek és mediátorok hatására az iNOS is aktív lesz, és hosszabb időtartamú működése révén folyamatosan növekvő NO szintet eredményez a reperfusio során (59). Ez a folyamat azonban nem tart sokáig, mert a sinus endothel sejtek funkcionálisan károsodnak a hypoxia hatására.

Elektronmikroszkópos megfigyelésekkel bizonyították, hogy a Kupffer sejtek a reperfusio igen korai szakaszában aktiválódnak (87), gyulladásos mediátorok tömegeit generálva. Kimutatták, hogy ischaemia-reperfusio során a máj Kupffer sejtjeiből nagy mennyiségű oxigén eredetű szabadgyökök szabadulnak fel. A Kupffer sejtek fontos szerepet játszanak az ischaemia-reperfusio során létrejövő sejtkárosodások kialakulásában, azért e sejtek aktivitásának szabályozása hasznos lenne a nagy májműtétek és máj transplantációk során az ischaemia-reperfusió károsodás megelőzésére.

A leukocyták részt vesznek az ischaemia-reperfusio mindkét fázisában. A leukocyták „toborzásában” és felhalmozódásában számos mediátor részt vesz, valamint a capillárisok permeabilitásának elsősorban lipidmediátorok hatására bekövetkező növekedése is elősegíti a leukocyták adhaesióját (55, 56, 88). A nyugvó fehérvérsejtek L-szelektint expresszálnak, amely részt vesz a „rolling” első fázisában. Amikor a lassan gördülő fehérvérsejtek aktiválódnak az L-szelektinek eltűnnek a sejt felszínéről, és megjelennek a β 2-receptorok, melyek az endothel ICAM-1 molekuláihoz kapcsolódnak. Ez a kapcsolódás a fehérvérsejtek érpályából való migrációjának fontos lépése (59). Az ICAM-1 expresszióját növelik a különböző gyulladásos cytokinek, úgy mint a TNF- α és az IL-1 (74).

Az endothel direkt és leukocyták által okozott károsodásai, valamint a felszabaduló gyulladásos mediátorok a capillárisok permeabilitásának növekedését okozzák. Ezáltal az interstitium felé exsudatio jön létre, a lumenben pedig haemoconcentratio és stasis. Az interstitium oedemája a kiserek összenyomódását és az endothel károsodását eredményezi.

A károsodott endothel sejt felszíni molekula-komplexei megváltoznak, ennek hatására egyre több leukocyta halmozódik fel és aktiválódik a sérülés helyén, ami roncsolja az ép szöveteket is, tovább súlyosbítva az ischaemia-reperfusió károsodást és fenntartva a gyulladásos kaskád „circulus vitiosus”-át. Az endothelsejtek pusztulásával thrombogén felület jelenik meg az érpályában, valamint a felszabaduló thrombocyta aktiváló factor (PAF)

hatására a vérlemezkék aggregatioja és aktivációja következik be, in situ thrombus-képződéssel. A leukocyták adhaesiója az endothelhez a capillarisok szintjén leukostasist eredményez, ami jelentősen lassíthatja a microcirculatiót.

Az ischaemia során a kapillárisok „eliszaposodnak”, a capillarisokban megjelennek a vörösvérsejt-pénztekercsek (vörösvérsejt aggregatumok), a vérlemezke halmazok, sejttörmelék, neutrophil leukocyták, microthrombusok; így a szöveti perfusio szinte lehetetlenné válik. A hajszálerek az áramlásmentes periódus alatt kontraháltak. A capillarisok a keringés megindulása után nem rendelkeznek a kiindulási állapothoz közelítő perfusió képességgel. Összességében az ischaemia-reperfusio a microcirculatio területén vasoconstrictióval, az endothelium duzzadásával (89), fokozott capillaris permeabilitással, interstitialis oedema kialakulásával, fehérvérsejt kitapadással (88, 90), thrombus képződéssel, és ezek hatására létrejövő „no-reflow” jelenséggel jellemezhető (91).

Ischaemia-reperfusio során tehát igen összetett pathomechanizmus áll a szövetkárosodás és a microcirculatiós zavar hátterében, amely fizikai-, hemodinamikai-, micro-rheologiai változásaival alakítja ki az adott szövet perfusió profilját, amely mértékében és dinamikájában időfüggő.

2.3.4. Optimális lezorítási idő és a protectív szerek

Számos vizsgálattal próbálják meghatározni az optimális lezorítási időt. Jelen ismereteink szerint a fent említett (l. 2.3.2. fejezet) intermittáló lezorítási és felengedési idő maximum 120 perc lehet (92). A kumulatív ischaemias idő viszont a 70-80 percet nem haladhatja meg, hogy elkerüljük az irreversibilis károsodásokat. Kim és munkatársai 30 perces és 15 perces lezorítási időket hasonlítottak össze hepatectomisált betegek műtétei során (93). Gabexate mesilate-ot, egy szintetikus proteáz inhibitort adtak be a lezorítás idejében. Ezzel a protectív szerrel még a 30 percet is biztonságosnak találták. Értelemszerűen rengeteg tényező módosíthatja a tolerálható időt. Ezeket az időket elsősorban normothermiás állapotokra írták le, hypothermiában nő a tolerancia (94). A cirrhotikus máj ennél jóval kevesebb időt visel el ischaemia-reperfusios károsodások nélkül. Így aztán több algoritmus is ismert, a különböző iskolák által leírtak azért lényegében átfedésben vannak. A legelterjedtebbek a következők lezorítás-felengedés-lezorításra vonatkozóan: 10-5-10, 15-5-15 és 20-5-20 perces szakaszok. Klinikánkon a leggyakrabban használt 15-5-15 formulát követjük (azaz 15 perc lezorítás - 5 perc felengedés - 15 perc lezorítás) az

anaesthesiológussal egyeztetve! Tulajdonképpen a vérvesztés minimalizálásán túl, ez a manőver analóg hatású az ischaemias praedcondicionálással, ami a szabadgyök képződés befolyásolásával még biztonságosabbá teszi a sebészeti ténykedést (95-97). Mivel ilyenkor az arteria hepatica propria és a v. portae beáramlása akadályozott, így a splancnicus rendszerben stasis és következményes nyomásemelkedés lesz. Ez maga után vonja, hogy nemcsak lokálisan, hanem a mesenterialis keringésben, sőt a systemás keringésben is számos változás indukálódik, úgy mint helyi metabolikus változások, folyadék (re)distributios változások és pathophysiologiai változások. Hemorheologiai paraméterek is alterálódnak az ischaemias- és reperfusió időszakokkal, természetesen a hőmérséklet-változással is paralel.

Több munkacsoport vizsgálja a protectív lehetőségeket is a leszorítási időintervallumra, de nemcsak a májon (55, 98-100). A protektív hatás molekuláris hátterének egyre részletesebb ismerete tette lehetővé a célzott farmakológiai módszerek kipróbálását. Különböző tesztekkel lehet a hepaticus funkció-változásokat követni. Tralhao és munkacsoportja ICG (indocyanine green) eliminációs teszttel, 15-5-15 perces algortimussal nem talált funkcióbeli adverz hatást (101). Shimoda és munkacsoportja Sivelestatot alkalmazott az ischaemias-reperfusio károsodások kivédésére. A szer csökkentette a TNF α és NO termelődését ezáltal gátolva a neutrophil elastaset (102). Van de Poll és munkacsoportja MDA (malondialdehyd) és máj glutation szintet mért, mint az oxidatív stressz markerét, valamint plasma húgysav szintet, ami korrelál a xantin oxidáz aktivitással (103). Szintén Shimoda és munkatársai, akik a Pringle manőver elkötelezett kutatói, az apoptotikus aktivitást vizsgálták sertés modellen. Megállapították, hogy az intermittáló leszorítás praedcondicionáló hatású, kevesebb természetes sejthalált észleltek (104).

Wong és munkacsoportja colorectalis májmetastasisok hosszútávú túlélési adatait vizsgálva azt állapította meg, hogy a Pringle manővernek nincs negatív hatása, azonban a manővert alkalmazva jobbak voltak a morbiditási adatok (105).

2.3.5. Haemorheologiai paraméterek

2.3.5.1. Teljes vér viszkozitás

A vér nem-newtoni folyadék, azaz a viszkozitás függ a sebesség-gradienstől, s így csak függvény formájában értelmezhető (70, 106, 107). A teljes vér viszkozitását több tényező együttesen befolyásolja.

Legfőbb meghatározói:

- plazma viszkozitás (a szuszpenziós folyadék tulajdonsága),
- haematocrit (a szuszpendált corpusculumok mennyisége),
- vörösvérsejt aggregatio (a szuszpendált corpusculumok mérete),
- vérsejt deformabilitás (a szuszpendált corpusculumok saját belső surlódása),
- fibrinogén- és globulin szint (közvetlen hatással lehetnek a plazma viszkozitásra, emellett a fibrinogén a vörösvérsejtek aggregációs hajlamára is hat),
- bizonyos mennyiségben felüli fehérvérsejt- és thrombocyta szám (9. ábra).



9. ábra

A haemorheologiai faktorok és befolyásoló tényezők, a teljes vér viszkozitás meghatározói (Bogár, 1999)

2.3.5.2. Plazma viszkozitás

A plazma newtoni folyadék, viszkozitása független a sebesség-grádiénstól. Viszkozitását a víz és a benne oldott nagymolekulájú anyagok határozzák meg, elsősorban a fibrinogén, amely nagy, elongált térszerkezetű molekula. Ezen kívül a globulinoknak és a lipidfrakcióknak, elsősorban a triglicerideknek, van meghatározó szerepe (106).

2.3.5.3. Haematocrit

A szuszpenziók rheologiai tulajdonsága erősen függ a benne lévő részecskék koncentrációjától. Ez a vér esetében különösen igaz és egy egyenlettel is kifejezhető:

$$\log (\mu) = k+k' Htc,$$

ahol Htc a haematocrit, a k és k' az adott vérmintára jellemző konstansok, melyek értéke nagyban függ a plasma viszkozitástól, a vörösvérsejt aggregációtól és deformabilitástól, valamint az alkalmazott sebesség-grádiénstól (106).

Mivel az alakos elemek között a vörösvérsejtek száma több nagyságrenddel meghaladja a többiét, így a haematocrit és a vér viszkozitás fő meghatározójának a vörösvérsejt-szám tekinthető.

A fehérvérsejtek és a thrombocyták száma lényegesen alacsonyabb, így physiologiás körülmények között a nagyerekben nincs lényeges hatásuk az áramlásra. Szűk capillarisokban azonban a fehérvérsejtek áramlási akadályt képezhetnek nagyobb méretüknél és esetleges rigiditásuknál fogva; valamint aktivált formáikkal is számolnunk kell, és így kóros körülmények között fontos rheologiai tényezőként szerepelhetnek (70, 106).

2.3.5.4. Vörösvérsejt deformabilitás

A haemorheologiai faktorok között fontos szerepet játszanak a vörösvérsejtek passzív alakváltoztató képességét, deformabilitását leíró paraméterek. A megfelelő deformabilitási tulajdonság nemcsak a megfelelő perfusio biztosításához elengedhetetlen a microcapillarisokon való akadálytalan áthaladásuk révén, hanem a sejt élettartamát is befolyásolja. A vérsejtek alakjukat az áramlási körülményektől függően változtatni képesek. A nyírási sebesség növelésével, 10 s^{-1} felett a vörösvérsejtek az áramlás irányába rendeződnek, 50 s^{-1} felett passzív alakváltozást is mutatnak, megnyúlnak, és így a mérhető viszkozitás csökken.

A vörösvérsejtek deformabilitását több tényező együttesen határozza meg:

- a vörösvérsejt belső viszkozitása,
- a vörösvérsejt membránjának saját viszkozitása,
- a vörösvérsejtek felület/térfogat aránya,
- vörösvérsejtek morphologiai sajátosságai,
- a vörösvérsejtek ATP tartalma,
- a környezet pH-ja és osmolaritása.

A deformálódási képesség az egyes vörösvérsejtek individuális tulajdonsága, amely akkor juthat érvényre, ha azok nem disaggregálódott formában haladnak (70, 106).

A fehérvérsejtek rheologiai jelentőségét nagyobb méretük, rigiditásuk és bizonyos körülmények közötti aktivitásuk határozza meg. A membrán és a jelentős viszkozitású cytoplasma mellett a sejtmag jelenléte is befolyásolja áramlásuk körülményeit, valamint a passzív mozgáson túl az aktív folyamatokkal is számolni kell a fehérvérsejteknél.

A thrombocyták kis méretük és a viszonylagosan nagy rigiditásuk miatt gyakorlatilag deformáció nélkül haladnak át az arteriolákon és a capillarison. Ezért nyugalmi állapotukban lényegi áramlási ellenállást nem képeznek, de aktivált állapotban, vagy aggregatumokat képezve már jelentős ellenállást hozhatnak létre.

2.3.5.5. Vörösvérsejt aggregatio

A vörösvérsejt aggregatio a sejtek átmeneti, reversibilis összetapadását jelenti. A folyamatot plasmaticus és cellularis tényezők befolyásolják. Az albumin oldatban suspendált vörösvérsejtek nem, vagy alig mutatnak aggregatio készséget, míg a fibrinogénnek és bizonyos globulinoknak azt fokozó hatásuk van. Ezek nagyméretű, elágazó molekulák révén a sejtek közötti „hidak” kialakításának elősegítésében és így a vörösvérsejt aggregatumok létrehozásában („pénztekercs”-képződés) játszanak szerepet. A cellularis tényezők közé sorolható a vörösvérsejtek száma (haematocrit), az egyes sejtek morfológiai tulajdonságai (alak, felszín-térfogat arány), és a vörösvérsejt membrán sajátosságai (70, 106). A vörösvérsejt aggregatio folyamata alacsony sebesség-grádiens mellett kifejezett, s ezáltal a vér viszkozitása magasabb. Magasabb sebesség-grádiens esetén a vörösvérsejtek disaggregálódnak, így a vér viszkozitása lényegesen alacsonyabb.

Az ischaemia ideje alatt a kirekesztett régiókban lévő vér pangása a lokális metabolikus és fizikai folyamatok révén, valamint a reperfusio megindulásakor beinduló, a korábbi fejezetben bemutatott pathophysiológiai folyamatok összetett módon befolyásolják ezeket a haemorheológiai paramétereket. A változások mértéke és dinamikája, lokális és systemás különbségei számos tényezőtől függenek, amelyek közül kiemelt szerepet játszik az ischaemia időtartama (98, 99, 108). A sebészeti beavatkozásokkal szükségszerűen együtt járó érleszorítások és felengedések optimális időtartamának és ismételhetségi számának meghatározása ezáltal is nagy jelentőségű.

A májsebészet fejlődésével, a májresectiók eljárásoknál, máj transplantációk kapcsán, egyre gyakrabban alkalmaznak olyan műtéti technikai eljárást (pl. a Báron/Pringle manőver révén) mely a máj vérkeringését időlegesen kikapcsolja.

Másrészt minden olyan folyamat, melynek során emelkedik az intraabdominális nyomás (külső compressio, tompa hasi sérülés, terhesség, laparoscopos sebészet, ascites) indirekt módon is portalis compressiót okozhat.

Ezek az átmeneti lezorítás-jellegű történések is ischaemia-reperfusios károsodásokat okozhatnak. Feltételezésünk szerint, a haemorheológiai paraméterek vizsgálata alkalmas lehet a lezorítások optimális időtartamának és ismételhetőségi számának meghatározásában.

Ezen tényeknek az állatkísérletes vizsgálata tehát fontos adatokat szolgáltathat a sebészi biztonságra való törekvéshez, ezért kutató munkánk egyik célja ilyen jellegű adatok szolgáltatása volt a klinikum számára volt.

Aki májsebészettel kíván foglalkozni, annak nem elég csak a máj sebészi jellegű klinikai megjelenési formák mellett a különböző sebészi technikákat ismerni, hanem elmélyedni szükséges biokémiai-, morfológiai-, enzimológiai-, haemostasológiai-, haemorheológiai kérdéskörökkel kapcsolatosan is azért, hogy például, mint jelen értekezéshez is a ligamentum hepatoduodenale ideiglenes lezorításának sebésztechnikai kivitelezése során milyen pathophysiológiai- és pathomorphológiai történések zajlanak le a háttérben az egyes területeken, ezzel is a sebészi biztonságot fokozva. A klinikai anyag kritikus elemzése szintén ezt a célt szolgálja.

Ha kevés ismeretanyag van egyes részterületeken, akkor annak kutatása szükségszerű. Az így nyert adatok kellő kritikai interpretálással és klinikai megfigyelésekkel együttesen gazdagítsa tudásunkat a betegek érdekében és egyben gazdagítsa e tudomány idevonatkozó ágazatát is.

Fenti szempontokat is szem előtt tartva igyekeztem áttekinteni a DE OEC II. sz. Sebészeti Klinika (jelenleg: Sebészeti Intézet Regionális Onkológiai Sebészeti Központ) 2004. január 1. – 2008. december 31. közötti időszakban végzett nagy májműtétek adatait is.

A nagy májsebészeti beavatkozások illetve fent részletezett kórállapotok során az ischaemia-reperfusio károsodások pontos ismerete, annak jelző módszerei is elengedhetetlenek e műtétek biztonságának fokozására, a kóros állapotok megelőzésére, kezelésére. Emiatt is a jelzett 5 év májműtétes anyagának elemzését elengedhetetlennek éreztem.

Így kutató munkám célkitűzései is kettősek voltak, sebész kutatási jellegűek és öt év klinikai anyagának nagyon sok szempontra kitérő értékelése.

3. CÉLKITŰZÉSEK

3.1. ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATOK

Báron/Pringle manőver, ischaemia-reperfusiós károsodások vizsgálata állatmodelleken

1. Állatkísérletes májsebészeti modell kidolgozása a három alkalommal ismételt Báron/Pringle manőver lokális és systemás haemorheologiai hatásainak elemzéséhez.
2. A kísérletes májsebészeti modellben a teljes vér- és plazma viszkozitás, a vörösvérsejt deformabilitás és a vörösvérsejt aggregációs index, valamint a coagulációs időparaméterek általános változásainak vizsgálata a systemás venás vérmintákból.
3. A lehetséges lokális és systemás eltérések összehasonlítására az egyes Báron/Pringle manőverek előtt és után párhuzamosan vett systemás arteriás és venás, valamint a portális és a hepaticus venás vérmintákból a haematológiai paraméterek és a vörösvérsejt aggregációs index változásainak elemzése.
4. Máj enzim vizsgálatok a májfunkció megítélésére a systemás vérmintákból.
5. Szöveti vizsgálatok a májból, a vékonybélből és a pancreasból vett mintákból morphometriai vizsgálatokkal is kiegészítve azokat.

3.2. KLINIKAI VIZSGÁLATOK

A DE OEC II. sz. Sebészeti Klinika (jelenleg Sebészeti Intézet) 2004. január 1. - 2008. december 31. között végzett nagy májműtéteinek elemzése

1. Áttekintő elemzést adni a primer májrákok, valamint a metastaticus májbetegségek miatt végzett műtéteink eredményeiről
2. A Báron/Pringle manőver milyen hatással van a műtét alatti vérvesztésre, az intraoperatív-, és a korai postoperatív időszak morbiditási és mortalitási mutatóira.
3. A sebészi biztonságra való fokozott törekvés szellemében, a modern szervmegtartó sebészeti elvek érvényesülésének bemutatása a klinikánkon alkalmazott új módszerek révén.

4. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

4.1. ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATOK BEAGLE KUTYA MODELLEN

Öt keverék kutyán végeztünk előkísérleteket a műtéti technika kidolgozására, begyakorlására és a laboratóriumi mérési módszerek összehangolt kivitelezésére. Mivel ekkor egy állatot elvesztettük altatási-, nem várt műtét technikai nehézség- és a szükségesnél túlzottabb mértékű vérmintaszám miatt, módosítottunk a kísérleti protokollon.

Ezután tizenkét, mindkét nembeli beagle kutyán ($11,57 \pm 2,09$ kg) végeztük el kísérleteinket. Az állatok altatása 10 mg/ttkg ketaminum hydrochloricum (SBH-Ketamin) + 0,1 mg/ttkg xylazinum hydrochloricum (Primazin) intramuscularis alkalmazásával történt. Majd óránként az előző dózisok felét adagoltuk.

4.1.1. Műtéti csoportok

A kísérleti állatokat két csoportra osztottuk:

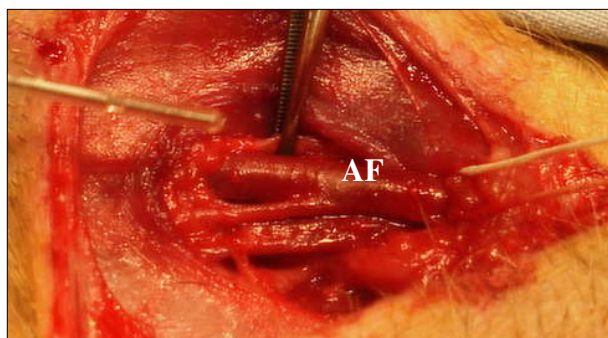
I. csoport: Báron/Pringle csoport (n=6)

II. csoport: Kontroll csoport (n=6)

4.1.2. Műtéti technika

I. Báron csoport:

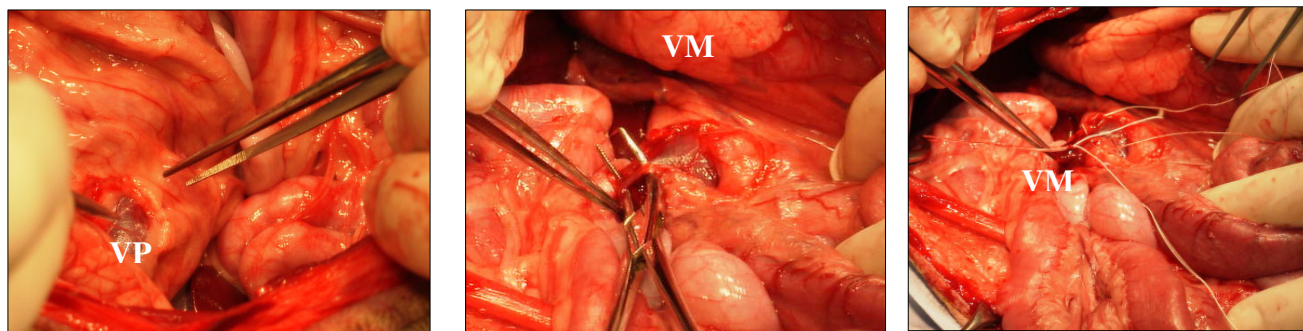
Preparáltuk és kanüláltuk a bal oldali arteria femoralist és a jobb oldali vena jugularis externát (10. ábra).



10. ábra

Állatkísérletes műtéti modellünk a kipreparált arteria femoralissal (AF) és a kanülált vena jugularis externával (VJE)

Ezt követően median laparotomiából feltártuk a ligamentum hepatoduodenalét, s alá vékony gumiszalagot vezettünk megkönnyítendő a későbbiek során a Báron/Pringle manőver kivitelezését. A vena portae rendszerét egy vékony mesenterica ágon keresztül kanüláltuk valamint a vena cava inferior egyik oldalágán keresztül is egy kanült vezettünk fel a vv. hepaticae beömlési szintjéhez is (11. ábra).

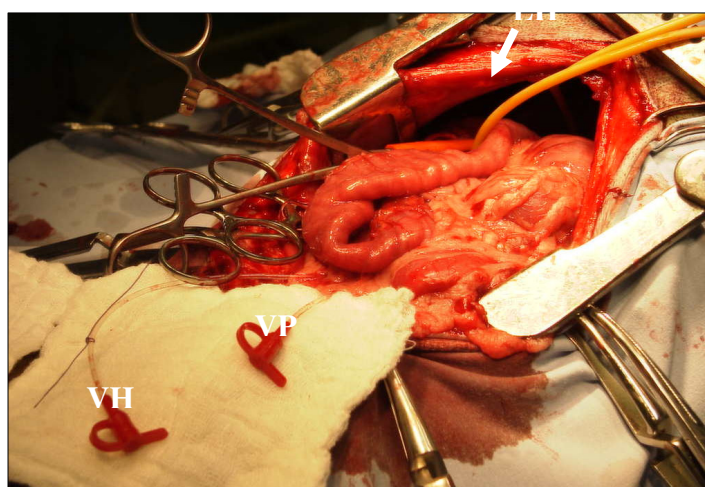


11. ábra

A vena portae rendszerének (VP) kanülálása egy vékony vena mesenterica (VM) ágon keresztül

Ezután kiviteleztük a Báron manővert: a ligamentum hepatoduodenalét 3x15 percre puhán leszorítottuk egy atraumatikus leszorítóval, 5-5 perces köztes reperfúziós periódusok beiktatásával (12. ábra). A harmadik leszorítást követően 30 perces reperfúzió után történtek meg az utolsó vizsgálati minta vételek.

A leszorítások során a mesenterialis régió makroszkópos megfigyelése is megtörtént a pangás mértékének megítélésére, valamint szövettanra mintát vettünk.



12. ábra

Állatkísérletes műtéti modellünk: „gumi szalagra vett” ligamentum hepatoduodenaléval (LH), a kanülált vena hepaticával (VH) és a kanülált vena portae rendszerével (VP)

II. Kontroll csoport

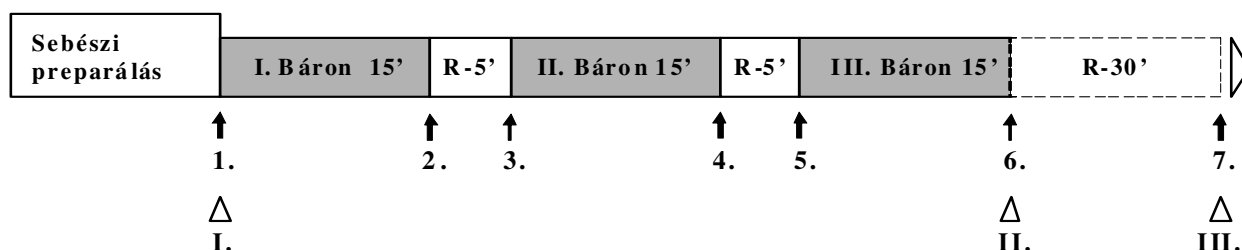
A median laparotomia elvégzésén, valamint az ereknek az előző csoporttal azonosan történő kanülálásán kívül más beavatkozás nem történt, azaz Báron/Pringle manőver sem.

A tervezett vérminta vételeket követően-, valamint a harmadik Báron manőver és a 30 perces reperfusio után mindkét csoport állatai exterminálásra kerültek az európai laborállattudományi elveknek megfelelően.

4.1.3. Összehasonlító laboratóriumi vizsgálatok

A lehetséges systemás- és lokális eltérések vizsgálatára mindkét kísérleti csoportban a sebészi preparálást követően, majd minden leszorítás előtt és után, valamint a kísérleti periódust követően biztosított 30 perces reperfúziós időszak végén párhuzamosan 0,5-0,5 ml mennyiségű vérmintát vettünk (K₃-EDTA, 7,5%, 0,04 ml, BD Vacutainer, Belliver Industrial Estate, UK) a kanülált v. jugularis externából, az a. femoralisból, a v. hepatica szintjéről valamint a v. portae rendszeréből a kísérleti protokoll szerint (13. ábra). Ezekből a vérmintákból a haematologiai paraméterek, valamint a vörösvérsejt aggregációs index változásai kerültek meghatározásra.

Az első Báron manőver előtt, valamint a harmadik után, és az azt követő 30 perces reperfusio végén a komplex haemorheologiai- és coagulációs vizsgálatokhoz vérmintákat a systemás keringésből -v. jugularis externa- vettünk. A filtrométeren történő vörösvérsejt deformabilitási-, a teljes vér- és plazma viszkozitás-, és a vörösvérsejt aggregációs vizsgálatokhoz Na-heparin-os (143 IU, BD Vacutainer, Belliver Industrial Estate, UK), a coagulációs vizsgálatokhoz Na-citrát-os Vacutainer csöveket (109 mg/ml, BD Vacutainer, Belliver Industrial Estate, UK) használtunk. A máj necroenzimek meghatározásához a vérmintákat natív Vacutainer csövekbe vettük (BD Vacutainer, Belliver Industrial Estate, UK).



13. ábra

A mintavételi protokoll

A nyílak a haematologiai- és a vörösvérsejt aggregációs vizsgálatokra-, a háromszögek a komplex haemorheologiai-, a coagulációs- és a májfunkciós rutin vizsgálatokhoz történt mintavételeket jelölik.

4.1.3.1. Haematologiai vizsgálatok

A haematologiai paramétereket Sysmex F-800 Microcell Counter automata (TOA Medical Electronics Co., Ltd., Japan) segítségével határoztuk meg. A módszer mérésenként megközelítőleg 70 µl vérmintát igényelt.

Meghatározott paraméterek: fehérvérsejt szám (Fvs [$\times 10^3/\mu\text{l}$]), vörösvérsejt szám (Vvs [$\times 10^6/\mu\text{l}$]), haemoglobin (Hgb [g/dl]), haematocrit (Htc [%]), átlagos vörösvérsejt térfogat (mean corpuscular volume, MCV [fl]), átlagos vörösvérsejt haemoglobin tartalom (MCH [pg]), átlagos vörösvérsejt haemoglobin koncentráció (mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC [g/dl]), thrombocyta szám (Thr [$\times 10^3/\mu\text{l}$]), átlagos thrombocyta térfogat (mean platelet volume, MPV [fl]).

4.1.3.2. Haemorheologiai vizsgálatok

4.1.3.2.1. Teljes vér- és plazma viszkozitás

A teljes vér viszkozitást (TVV [mPa.s]) és plazma viszkozitást (PV [mPa.s]) Hevimet-40 capillaris viszkoziméterrel (Hemorex Kft., Magyarország) mértük. A módszer mérésenként megközelítőleg 1 ml vérmintát illetőleg 1 ml plasmát igényelt.

A készülék két, temperált olajfürdőbe (37 °C) merülő üveg-capillarisból áll (hosszúság $\times$ átmérő = 500 $\times$ 0,6 mm), amelyek mentén 40-40 pár fotodetektor található. A folyadék capillárisba töltését követően a készülék opto-elektronikusan rögzíti a meniscus pontos helyzet-idő diagramját, amiből a csatlakozó computer a meghatározott nyírófeszültség és sebesség-gradiens szerint kifejezi a viszkozitást (107).

A teljes vér viszkozitás (TVV) jellemzésére a 90 s⁻¹ sebesség-gradiensnél mért értékeket használtuk. Az adatokat feldolgoztuk Mátrai és munkatársai (109) által 1987-ben ajánlott -az alábbiakban bemutatott- matematikai formula segítségével is 40%-os haematocritra korrigált formában (TVV_{40%}), a minta plazma viszkozitása (PV) és a haematocritja (Htc) figyelembe vételével:

$$\frac{\text{TVV}_{40\%}}{\text{PV}} = \left(\frac{\text{TVV}_{\text{Htc}}}{\text{PV}} \right)^{\frac{40\%}{\text{Htc}}}$$

4.1.3.2.2. Vörösvérsejt deformabilitás

A vörösvérsejtek deformabilitását filtrációs elven mértük Carat FT-1 filtrométer (Carat Kft., Magyarország) segítségével, meghatározva a vörösvérsejt szuszpenzió filteren való áthaladásának időparamétereit.

A vérmintákból foszfát puffer közegben (PBS, pH = 7,4, osmolaritás = 295 ± 5 mOsm/kg) vörösvérsejt szuszpenziót készítettünk (99, 110) és meghatároztuk a vörösvérsejtek deformabilitását. A módszer mérésenként 2-2,5 ml vérmintát igényelt.

A mérések során használt Carat FT-1 filtrométer a St. George's Blood Filtrometer elvén működik (111). A standardizációs törekvésekot követve a méréseket a mintavételtől számított 2 órán belül elvégeztük, a mérések $22 \pm 1^\circ\text{C}$ -os környezetben történtek, a vörösvérsejt-szuszenziót $5\ \mu\text{m}$ átlagos pórusátmérőjű polycarbonat filteren áramoltattuk át (Nuclepore®, Whatman Inc.) állandó (negatív) áramlási nyomás mellett (4 vízcm) (110). A pórusokon átáramló sejtek egy része eltömíti a pórusokat, ami folyamatosan csökkenő filtrációs sebességben nyilvánul meg. A folyadékoszlop haladási sebességét négy pár fotoelektróda jeléből számítja ki a kapcsolt szoftver, és a mérési haematocrit ismeretében meghatározza a kezdeti relatív filtrációs sebességet (initial relative filtration rate, IRFR) és a szuszpenzió haematocritjának ismeretében a relatív sejt-tranzitidőt (relative cell transit time, RCTT) (107).

4.1.3.2.3. Vörösvérsejt aggregatio

A vörösvérsejtek aggregálódó képességét a különböző sebesség-grádiens értékeknél meghatározott aggregatiós indexekkel jellemeztük Myrenne MA-1 erythrocyta aggregometer (Myrenne GmbH, Németország) segítségével (112). A módszer mérésenként megközelítőleg 35 μl vérmintát igényelt.

A készülék kúp-sík nyírási kamrájába (kúpszög 2°) 20 μl vérmintát helyezünk, majd a gép automatikusan $600\ \text{s}^{-1}$ sebesség-gradienssel 10 másodpercig disaggregatiót végez a mintában. Ezután a minta forgása leáll $0\ \text{s}^{-1}$ (M paraméter) vagy lelassul $3\ \text{s}^{-1}$ sebesség-grádiens értékre (M1 paraméter) és eközben a berendezés folyamatosan, 5 másodpercig méri a minta fényáteresztő képességét. Az aggregatio megjelenésével a transzmittált fény intenzitása megnő. A disaggregatio és az aggregatio állapotában mért fény intenzitás aránya az aggregatiós index (AI). Az AI növekedése az aggregatio mértékét jelzi (107, 112).

4.1.3.3. Coagulációs időparaméterek

A systemás venás vérmintákból Sysmex CA-550 automata coagulometerrel mértük (TOA Medical Electronics Corp., Japán) a következő coagulációs paramétereket: prothrombin idő (PI) [s], aktivált parciális thromboplastin idő (APTI) [s], thrombin idő (TI) [s] és fibrinogén koncentráció [g/l]).

4.1.3.4. Májfunkciós rutin vizsgálatok

A kísérleti periódus alatt a korábban részletezett időintervallumokban vettünk systemás venás vért, néztük a klasszikus máj enzimek változását (GOT, GPT, LDH). Az enzimek meghatározása spectrophotometriás módszerrel történt (37°C , 340 nm, GOT - DCC 020075, GPT - DCC 010075 és LDH - DCC 220300 reagensek, Diagon Kft.).

4.1.4. Morphologiai vizsgálatok

Macroscopos vizsgálatokkal, fotodokumentációval rögzítettük a műtét alatti pangást a belek területén is.

Májbiopsia a műtéti feltáráskor, az első két Báron manővert követő 5-5- perces reperfusio végén, valamint az utolsó Báron leszorítás után és az azt követő 30 perces reperfusio után történt. 1x1 cm-es májdarabkákat metszettünk ki, ezeket a szövetmintákat 10%-os neutrális formalinban fixáltuk, majd paraffin beágyazást követően 5 µ vastagságú metszetek készültek, melyeket haematoxilin-eosinnal festettünk meg. Biopsia történt a kísérlet végén a vékonybélből és a pancreasból is, mint a v. portae által drainált területekről.

4.1.5. Statisztikai analízis

Állatkísérletes vizsgálatainkhoz többirányú elemzést terveztünk SigmaStat for Windows software-rel (Jandel Scientific Co., Németország). A beavatkozások hatásának követéséhez One Way ANOVA (Dunnett és Bonferroni tesztek), illetve Wilcoxon/Paired t-tesztet használtunk. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ -nél határoztuk meg.

4.1.6. Kutatási engedélyek, a kutatás finanszírozása

Kísérletünket az „*Állatok védelméről és kíméletéről*” alkotott 1998. évi XXVIII. törvény és az 1999/253-as kormányrendelet előírásait betartva, a Debreceni Egyetem Munkahelyi Állatkísérleti Bizottságának engedélyeivel (11/2003. és 6/2006. DE MÁB) végeztük el.

Az állatokat a prae- és postoperatív időszakban az intézet állatházában (KAT-VIII/1999) tartottuk az előírásoknak megfelelően.

A disszertáció kutatási témája a Sebészeti Műtéttani Tanszék ETT 6003/16. 2001-2003. közötti-, valamint az OTKA K-67779 2007-2011. közötti kutatási pályázat részkutatását képezte, melynek résztvevője voltam illetve vagyok.

4.2. KLINIKAI VIZSGÁLATOK

A DEOEC II. sz. Sebészeti Klinikán (jelenleg: Sebészeti Intézet) 2004. január 1. - 2008. december 31. közötti időszakban, azaz öt év alatt végzett nagy májműtétek adatait dolgoztam fel és ezek között:

- a primer májrákok (hepatocelluláris carcinoma, cholangiocelluláris carcinoma)
- a non-colorectalis májmetastasisok
- és a colorectalis májmetastatisok néhány fontosabb adatát.

Kiemelt jelentőséget tulajdonítottam:

- a Báron/Pringle manőver májműtétek eredményeire gyakorolt hatásának
- a műtét alatti vérveszteség mértékének, a transfusio igénynek
- a sebészi biztonságra való fokozott törekvés szellemében, a modern szervmegtartó sebészi elvek érvényesülésének,
- valamint a klinikánkon alkalmazott új sebészi módszereknek (anterior hemihepatectomia, mesohepatectomia).

A statisztikai feldolgozáshoz az adatokat:

- a MEDSOL rendszerből,
- valamint a kórlapok adminisztratív feldolgozásából nyertem,
- s ezeket az adatokat összehasonlítottam a világirodalmi adatokkal.

4.2.1. Perioperatív rutineljárások

Az általános anaesthesiológiai és intenzív therápia mellett a műtétek alatti monitorozáshoz hozzátartozott az arteriás és centrális venás nyomás követése, mely során a vena hepaticákból származó reflux megakadályozása érdekében a centrális venás nyomást 5 vízcm körül tartottuk, pozitív végnyomású (PEEP) lélegeztetést azonban a műtétek során nem alkalmaztunk.

A műtét napján minden betegnél cefalosporin antibiotikus profilaxist alkalmaztunk, mely cefoperazone 2 gr (Cefobid), vagy cefotaxime 1 gr (Cefalekol) volt.

Az aktuális vérvesztéstől függően crystalloidot, plasma expandert, illetve csoportazonos- vagy választott vért adtunk a betegnek.

Minden beteg a perioperatív időszakban thromboprofilaxis, valamint antimetastaticus hatás céljából alacsony molekulásúlyú heparin készítményt (LMWH) kapott.

2002 és 2006 között végeztem egy felmérést a rosszindulatú emlődaganatok máj metastasisával kapcsolatosan, mely vizsgálat összefoglaló adatait a III. sz. táblázat tartalmazza. E témakörből közleményünk jelent meg, mely jelen disszertáció alapjául is szolgál.

III. táblázat: A 17 emlőrák májmetastasisa miatt operált betegek összefoglaló adatai

No.	Kor	Két műtét között eltelt idő (hónap)	Metastasis méret (cm)	Metastasis szám	Műtét típusa	Axillaris nyirok csomók	Adjuvans chemotherapia	Követési idő (hónap)	Jelen status
1	47	47	2	1	II. segment laparoscopos resectio	–	Epirubicin + Taxotere	48	betegség mentes
2	47	28	7	1	VII-VIII. segment resectio	–	Epirubicin + Taxotere	17	betegség mentes
3	61	65	15	3	bal hemihepatect.	+	Taxotere	15	carcinosis pleurae
4	63	4	16	3	V-VI-VII-+III. segment resectio	+	Epirubicin + Taxotere	28	carcinosis pleurae
5	50	6	2	1	II. segment resectio	+	Cyclophosphamid +Epirubicin + Fluorouracyl	22	carcinosis pleurae
6	48	61	1,5	1	atypusos laparoscopos resectio	–	Taxotere	12	betegség mentes
7	64	45	3	1	VI. segment resectio	+	Taxotere	9	betegség mentes
8	57	24	5	1	V-VI. segment resectio	+	Taxotere	9	betegség mentes
9	53	42	2	1	III. segment laparoscopos resectio	–	Taxotere	7	betegség mentes
10	58	31	6	1	bal lobectomy	+	Taxotere	5	betegség mentes
11	62	42	3	1	V. segment laparoscopos resectio	+	Taxotere	4	betegség mentes
12	50	18	8	1	bal hemihepatectomia	+	Taxotere	12	carcinosis pleurae
13	56	32	3	1	mesohepatectomia	+	Epirubicin	18	betegség mentes
14	62	24	2	1	III. segment resectio	+	Taxotere	13	betegség mentes
15	54	28	3	1	VI. segment resectio	+	Taxotere	19	betegség mentes
16	51	19	2,3	1	atypusos resectio	-	Taxotere	9	betegség mentes
17	63	11	1,8	1	atypusos resectio	+	Taxotere	11	betegség mentes

4.2.2. Sebészi technika

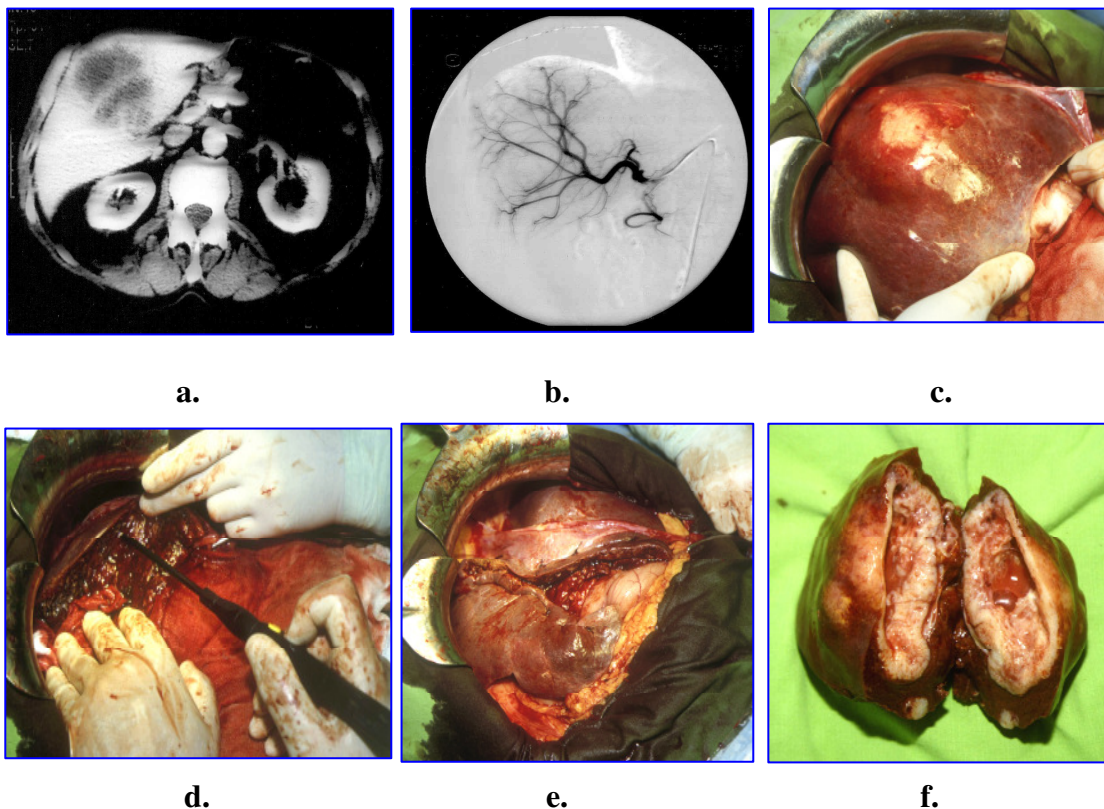
A nagy májműtétek során a hasüreget kétoldali subcostalis, felső-ívelt haránt metszésből tártuk fel. Thoraco-abdominalis feltárást nem végeztünk. A carcinosis peritonei kizárása után az operabilitás eldöntése és a műtét módszerének megválasztása érdekében megtapintottuk a tumort, az egész májat illetve szükség szerint intraoperatív UH (IUS) segítségével tisztáztuk annak rekeszhez, a hilushoz, illetve a májvéna- és a vena cavához való viszonyát. Majd a ligamentum falciforme hepaticát és a jobb vagy bal oldali ligamentum triangulare hepaticát dissecáltuk.

A kiterjesztett májresectiók leggyakoribb formája a **standardizált jobb oldali hagyományos hemihepatectomia**, melyet sokszor kiegészítünk a IV. májsegmentum eltávolításával (113, 120). A hemihepatectomiák végzése esetén indokolt a májhílus képleteinek a transectiot megelőző dissectiója és definitív ellátása (115). A jobb májfél teljes mobilizálását követően, elválasztjuk a májat a vena cava inferiortól, dissecáljuk a májhílusban a képleteket, majd lekötjük azokat az érintett oldalon. Ezt követően a beteg májfélhez haladó vena hepatica dissectiója és lekötése következik, majd a parenchyma dissectiója történik. Hemihepatectomia során a residuális májfelet minden esetben az elülső hasfali peritoneumhoz, vagy a korábbi függesztőszalagjához rögzítjük a megcsavarodást megelőzendő és az abból származó vérellátási zavart és következményes hypoxiát kivédendő.

Ha a tumor nagyon nagy, vagy törékeny, ezáltal rupturával fenyegető volt, vagy nagysága és nem mobilis volta alapján nehezzé tette a májvéna preparálhatóságát, akkor az érintett oldalon **anterior hemihepatectomiát** végeztünk (113). Az anterior hemihepatectomia módszere lényegesen eltér a konvencionális/hagyományos hepatectomiáktól, mivel első lépésként, a resecabilitás megállapítását követően - ami gondos tapintás és intraoperatív ultrahang alapján történik - a parenchyma "anterior" dissectiója következik. A parenchyma transectio a máj domború felszínén kezdődik és a vena cava irányába halad hátrafelé, többnyire a Cantlie vonalat követve a két májfél határán. Ezután látjuk el az érintett májfelet drenáló vena hepaticát, az illető oldal epeújtát, az arteria hepatica és vena portae ágát. Báron/Pringle manővert alkalmazunk a vérzés csökkentése, illetve praediconálás céljából.

Centrális elváltozások (IVa, IVb, V, VIII segmentumokban elhelyezkedő daganatok) esetén az elmúlt években **mesohepatectomiát** végeztünk (116-118), míg a korábbi időszakokban jobb vagy bal oldali hemihepatectomiát. A mesohepatectomiát a máj biliovascularis képleteinek anatómiai elhelyezkedése teszi lehetővé. A centrális segmentekhez futó nemes képleteket izoláltan el lehet látni, anélkül, hogy a laterális segmentek ér- és epeútjai -melyek a máj alsó felszínéhez viszonylag közel futnak- bármilyen károsodást szenvednének.

A mesohepatectomia a májhílus kipreparálását követően és a központi májsegmentumok ereinek -esetenként intraparenchymális- ellátása után végezzük. Hilusi leszorításra Báron/Pringle manőver révén itt is szükség van. Mesohepatectomiák után a lateralis segmentumokat esetenként felszívódó varróanyaggal összehúzzuk (14. ábra). Mesohepatectomiával elkerülhető a teljes jobb, vagy bal májfél kiterjesztett resectiója, azaz a residuális májtömeg nagyobb lesz, így a postoperatív morbiditási és mortalitási mutatók következményes javulását reméljük.



14. ábra

A centrálisan elhelyezkedő tumor radiológiai képe (a.,b.) műtéti megoldása mesohepatectomiával (c.,d.,e.), és az eltávolított specimen (f.)

Báron/Pringle manővert azokban az esetekben alkalmaztunk, amikor a műtétek várhatóan elhúzódóak, nagy vérvesztéssel és relatíve nagy parenchyma veszteséggel jártak (119). A klinikánkon a 15 perces leszorítást, 5 perc reperfusio követi, természetesen mindvégig szoros anaesthesiológiai kontrollal. Szükség esetén a leszorítások ismételhetők. Finanszírozási okokból kontroll haematológiai laboratóriumi vizsgálatok műtét alatt csak azokban az esetekben történnek, amikoris annak therápiás konzekvenciája van.

Az esetek döntő többségében **CUSA** késsel (Cavitron Ultra Sound Aspirator) resecáljuk (3. ábra, 14.d. ábra) a beteg májrészt a Couinaud-féle segmentális határokat tartva

(1, 113, 114). A májresectiók során a kisebb vérző ereket már a műtétek korai szakaszában coaguláljuk, a nagyobbakat nem-felszívódó varróanyaggal, vagy klippel látjuk el. A resectiók során előlről lefelé haladva jutunk el a beteg májrészt ellátó erekhez, amelyeket lekötünk a parenchyma eltávolítása előtt. Érvarrógépet a műtétek során nem használunk rutinszerűen. Argon plazmával coaguláljuk a resectiók felszínét minden műtéti típus esetén és thrombogenikus ágensekkel átitatott készítményeket, bioplastokat helyezünk a felszínre, vagy cseplesszel fedjük azokat. A műtéti területet minden esetben draináljuk.

4.2.3. Műtéti eredmények értékelési szempontjai

A műtéti eredmények értékelése során **az intraoperatív és a korai** (30 napon belüli) **történéseket** figyeltük.

Az 5 éves műtéti periódusban a primer és secunder májrákok műtéti eredményeinek értékelése az alábbi szempontok szerint történt:

A zárójelentésekből, kórlapokból, műtéti leírásokból és az anaesthesiológiai észlelőlapokból megtudható:

- a betegek nem- és életkor szerinti megoszlása,
- az alkalmazott műtéti technika
- az eltávolított máj segmentek száma,
- a tumor mérete,
- az eltávolított daganat szövettani értékelése,
- a transfusio igény,
- az esetleges intraoperatív komplikációk,
- a pre- és postopreatív májfunkciós laborértékek változása Báron/Pringle módszert követően,
- az átlagos ápolási idő,
- a perioperatív morbiditási- illetve mortalitási mutatók alakulása.

A műtétet követően háromhavonta, majd félévente a betegek sebészi kontrollja megtörténik. A daganatos betegek onkológiai kontrollja a sebészivel párhuzamosan is folyik.

4.2.4. Statisztikai analízis

Klinikai vizsgálataink statisztikai elemzéseinél leíró statisztikát, χ^2 illetve Fisher exact tesztet, két mintás t-próbát alkalmaztunk. A nem paraméteres módszerek közül a Mann-Whitney próbát használtuk. A folytonos adatok normalitásának vizsgálata Shapiro-Wilk teszttel történt. A szignifikancia szint értéke $p < 0,05$ volt. Az elemzés SPSS 16.0 és az EpiInfo statisztikai programokkal történt.

5. EREDMÉNYEK

5.1. ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

5.1.1. A systemás vérminták egyes paramétereinek változása

5.1.1.1. A haemorheológiai paraméterek változásai

Az IV. táblázatban összefoglalva láthatóak a haemorheológiai paraméter-változások a systemás venás (v. jugularis externa) vérben. Alapértéknek a sebészi preparálás elkezdése előtti értéket vettük, majd feltüntettük a harmadik Báron/Pringle manőver utáni értékeket és az azt követő 30 perces reperfúziós adatokat.

IV. táblázat: Haemorheológiai paraméterek változásai a kísérleti csoportokban a kiindulási értékhez viszonyítva

Paraméterek	Műtéti csoportok	I. Alapértékek	II. Báron manőverek után	III. 30 perces reperfúzió után
TVV [mPa.s]	<i>Kontroll</i>	3.73 ± 0.82	3.56 ± 0.86	3.59 ± 0.71
	<i>Báron</i>	4.21 ± 0.52	4.49 ± 0.84	5.30 ± 0.78 * #
PV [mPa.s]	<i>Kontroll</i>	1.09 ± 0.04	1.02 ± 0.03	1.04 ± 0.08
	<i>Báron</i>	1.21 ± 0.15	1.07 ± 0.09	1.28 ± 0.28
Htc [%]	<i>Kontroll</i>	43.23 ± 3.02	40.93 ± 2.62	40.03 ± 3.26
	<i>Báron</i>	48.38 ± 4.27	44.11 ± 6.32	49.31 ± 6.66
TVV _{40%} [mPa.s]	<i>Kontroll</i>	3.29 ± 0.17	3.35 ± 0.49	3.52 ± 0.04
	<i>Báron</i>	3.51 ± 0.35	4.01 ± 0.49 * #	3.79 ± 0.24
Htc/TVV arány [mPa ⁻¹ s ⁻¹]	<i>Kontroll</i>	11.82 ± 1.35	11.93 ± 2.39	11.22 ± 0.51
	<i>Báron</i>	11.21 ± 1.15	9.92 ± 0.94 * #	9.91 ± 0.36 #
aggregációs index M	<i>Kontroll</i>	5.34 ± 1.02	3.61 ± 1.74	4.15 ± 0.69
	<i>Báron</i>	5.38 ± 0.54	3.8 ± 1.89	4.3 ± 1.08
aggregációs index M1	<i>Kontroll</i>	7.57 ± 0.99	6.45 ± 1.01	7.67 ± 2.47
	<i>Báron</i>	5.91 ± 1.31	7.92 ± 2.35	7.06 ± 2.82

átlag ± S.D.

p<0.05 * vs. Alap (I.), # vs. Kontroll

TVV = teljes vér viszkozitás (90 s⁻¹ sebesség-gradiensén), PV = plazma viszkozitás,
Htc = haematocrit, TVV_{40%} = teljes vér viszkozitás 40%-os Htc-ra korrigálva

5.1.1.1.1. Teljes vér- és plazma viszkozitás

A teljes vér viszkozitás (TVV) emelkedett a harmadik leszorítást követően, majd szignifikánssá vált a 30 perces reperfúziót követően viszonyítva az alapértékhez ($p=0,028$) és a kontroll csoporthoz ($p=0,018$).

A haematocrit (Htc) csökkent értéket mutatott a kontroll állatoknál. A Báron csoportban szintén csökkent, azonban a 30 perces reperfúzió után a kiindulási érték feletti volt.

A Htc/viszkozitás arány szignifikánsan csökkent a Báron csoportban az alapértékhez ($p=0,048$) és a kontrollhoz viszonyítva ($p=0,043$) és végig alacsonyabb maradt a 30 perces reperfúzió végéig ($p=0,01$) az alapértékhez viszonyítva.

A 40%-os haematocrit értékre korrigált vér viszkozitási érték enyhe emelkedést mutatott a kontroll csoportban. A Báron/Pringle manőverek után szignifikánsan emelkedett az alapértékhez ($p=0,026$) és a kontrollhoz viszonyítva ($p=0,028$).

A plazma viszkozitás szignifikánsan nem változott, bár a Báron csoportban a kísérlet végén tendenciózus emelkedés volt (IV. táblázat).

5.1.1.1.2. Vörösvérsejt aggregációs index

A 0 s^{-1} sebesség-gradiensnél mért aggregációs index (M paraméter) közel 30%-kal csökkent a Báron manőverek után, azonban mindkét csoportban normalizálódtak az értékek a kísérlet végére.

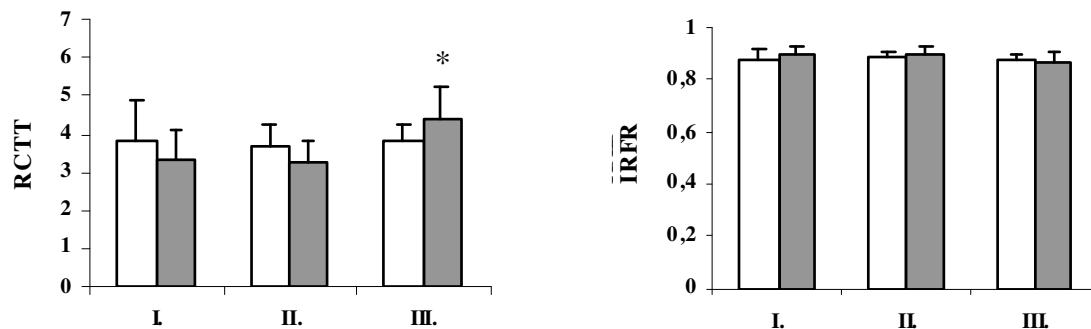
Az M1 aggregációs index 34 %-kal emelkedett a Báron/Pringle leszorítások után, míg a kontroll csoportban 15 %-os csökkenés volt megfigyelhető.

A 30 perces reperfúziót követően a kontroll csoportban minimális emelkedés volt a kiindulási értékhez viszonyítva. A Báron csoportban az M1 aggregációs index még ekkor is magasabb volt 19,5%-kal a kiindulási értéknél (IV. táblázat).

5.1.1.1.3. Vörösvérsejt deformabilitás

A relatív sejt transit idő (RCTT) a vörösvérsejtek esetében nem változott markánsan a kontroll csoportban, míg a Báron csoportban szignifikánsan emelkedett a 30 perces reperfúzió végére a kiindulási értékhez viszonyítva ($p=0,004$).

A kezdeti relatív filtrációs ráta (IRFR) ellentétesen változik az RCTT-vel, itt nem volt kiemelendő eltérés (15. ábra).



15. ábra

A vörösvérsejt deformabilitás változása a systemás vérben az egyes mintavételek során

= kontroll csoport, ■ = Báron csoport

RCTT = relative cell transit time, IRFR = initial relative filtration rate

I. = Alapértékek, II. = Báron/Pringle manőverek után, III. = 30 perces reperfusio után

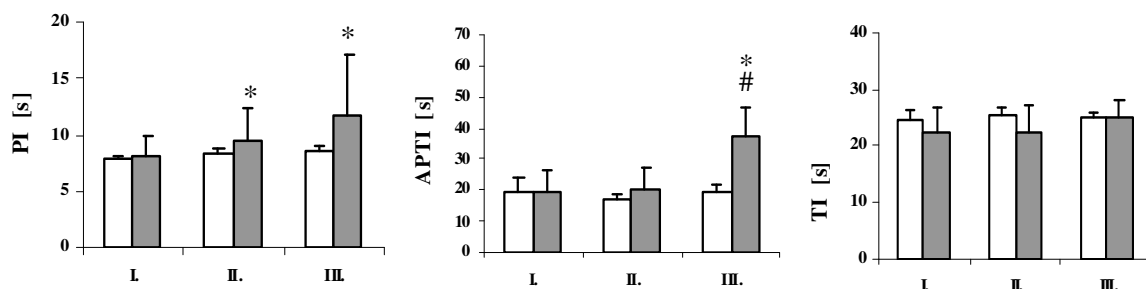
átlag ± S.D., $p < 0,05$ * vs Alap (I.)

5.1.1.2. Coagulációs időparaméterek

A Báron csoportban a teljes kísérletes periódus alatt a prothrombin idő (PI [s]) folyamatosan nőtt, a lezorítások után és a 30 perces reperfusio végén is szignifikánsan nagyobb értéket mutatva az alaphoz képest ($p=0,021$ és $p=0,013$).

Az aktivált parciális thromboplastin idő (APTI [s]) a Báron csoportban jelentősen megnyúlt a 30 perces reperfusiós periódus végére, amely szignifikáns volt mind az alapértékek ($p=0,007$), mind a kontroll csoport értékeihez képest ($p=0,014$).

A thrombin idő (TI [s]) egyik csoportban sem változott jelentősen. (16. ábra).



16. ábra

A coagulációs időparaméterek változása a systemás vérben az egyes mintavételek során

= kontroll csoport, ■ = Báron csoport

PI = prothrombin idő, APTI = aktivált parciális thromboplastin idő, TI = thrombin idő

I. = Alapértékek, II. = Báron/Pringle manőverek után, III. = 30 perces reperfusio után

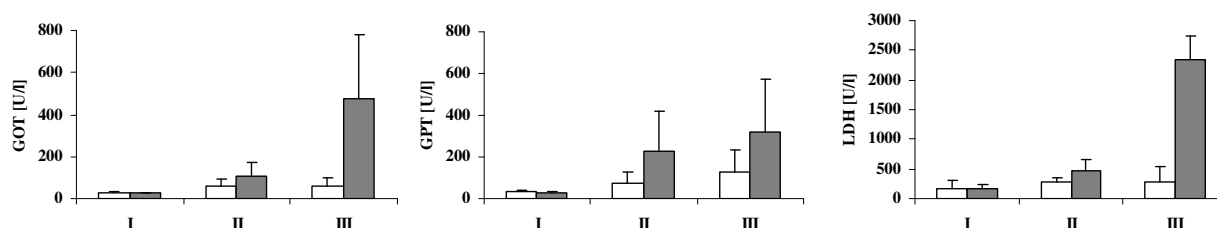
átlag ± S.D., $p < 0,05$ * vs Alap (I.), # vs. Kontroll

5.1.1.3. Májfunkciós rutin vizsgálatok

Az alapértékek (I.) tekintetében a két csoport között nem volt jelentős különbség a systemás venás vérminták GOT-, GPT- és LDH enzimaktivitás értékeiben.

A Báron/Pringle manővereket követően (II.) mindhárom vizsgált enzimaktivitás emelkedett, legnagyobb mértékben a GPT értékek növekedtek a kontroll csoporthoz viszonyítva (Báron/kontroll csoport arány GOT = 1,77 ; GPT = 3,15; LDH = 1,61).

A Báron/Pringle manővereket követő 30 perces reperfusio végén vett vérmintában (III.) az enzimaktivitás értékek tovább emelkedtek, legkifejezettebben a GOT és LDH esetében (Báron/kontroll csoport arány GOT = 7,62 ; GPT = 2,55; LDH = 8,57). Ezek az értékek viszont a GOT esetében 17,58-szoros, a GPT esetében 12,48-szoros, az LDH tekintetében 14,39-szeres emelkedést jelentettek kiindulási alapértékeikhez (I.) viszonyítva (17. ábra).



17. ábra

A máj necroenzim szintek változása a kísérleti csoportokban az egyes mintavételek során

= kontroll csoport, ■ = Báron csoport

GOT = glutaminsav-oxálcetsav-transzamináz, GPT = glutaminsav-pyroszólósav-transzamináz, LDH = laktát-dehidrogenáz

I. = Alapértékek, II. = Báron/Pringle manőverek után, III. = 30 perces reperfusio után

átlag ± S.D.

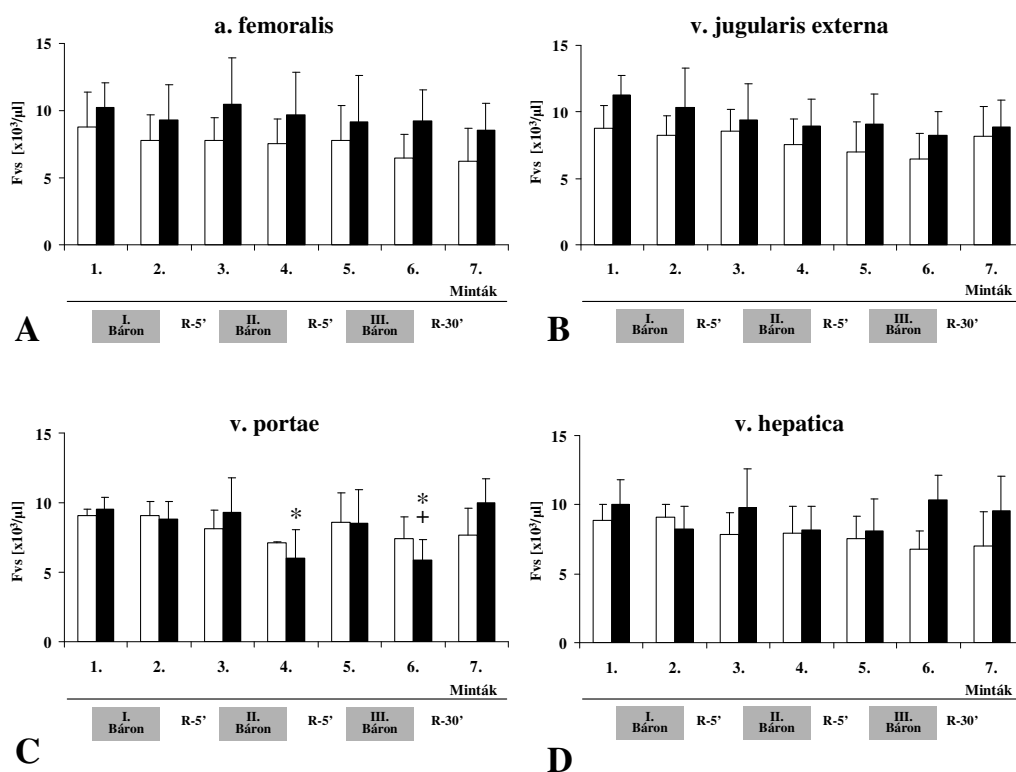
5.1.2. A lokális és systemás vérminták egyes paramétereinek változásai

5.1.2.1. Fehérvérsejt szám

A Báron/Pringle manőverek előtt és után, valamint a kísérletes periódus végén párhuzamos systemás arteriás és venás, valamint portalis és hepaticus venás mintákat vizsgálva a fehérvérsejtek száma (Fvs [$\times 10^3/\mu\text{l}$]) alacsonyabbnak mutatkozott a Báron manővereket követően a portalis mintákban.

Az első Báron/Pringle manőver után csak kismértékben csökkent a portális vérminta fehérvérsejt száma, majd a második Báron/Pringle manővert követően a szignifikánsan alacsonyabb volt az alapértékekhez képest ($p=0,007$).

A harmadik Báron/Pringle manővert követően az alapértékekhez ($p=0,002$) és a hepaticus venás mintákhoz képest is szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a fehérvérsejt szám ($p<0,001$) (18. ábra).



18. ábra

A fehérvérsejt szám változása a kísérleti csoportokban az egyes mintavételek során

□ = kontroll csoport, ■ = Báron csoport

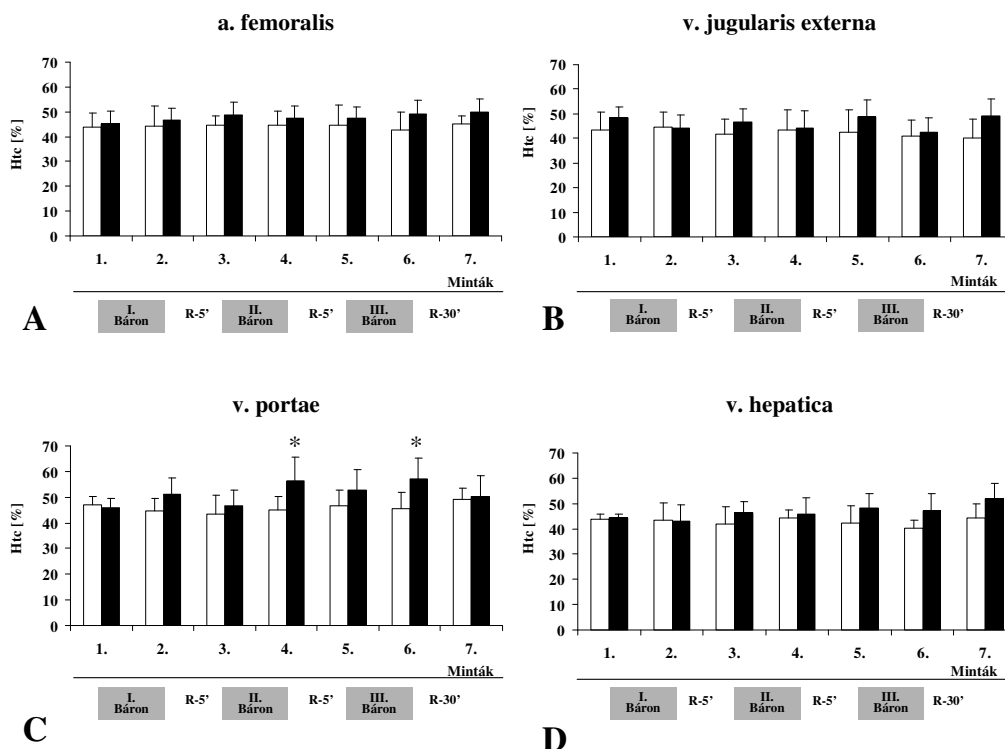
Baron I., II., III. = 15 perc Baron/Pringle manőver, R-5' = 5 perc reperfusio, R-30' = 30 perc reperfusio

* $p<0,05$ vs. Alap, + $p<0,05$ vs. vena hepatica

5.1.2.2. Haematocrit

A haematocrit [%] enyhe emelkedést mutatott a kísérleti periódus alatt, legkifejezettebben a Báron csoportban, azonban nem a többszöri vérvételek és infúziók miatt.

A portális venás vérmintákban a második és harmadik Báron/Pringle manővert követően találtunk szignifikánsan magasabb Htc értékeket az alapértékekhez képest ($p=0,006$ és $p=0,004$) (19. ábra).



19. ábra

A haematocrit változása a kísérleti csoportokban az egyes mintavételek során
 = kontroll csoport, ■ = Báron csoport
 Baron I., II., III. = 15 perc Baron/Pringle manőver, R-5' = 5 perc reperfusio, R-30' = 30 perc reperfusio
 * $p < 0,05$ vs. Alap

5.1.2.3. Vörösvérsejt aggregációs index változásai

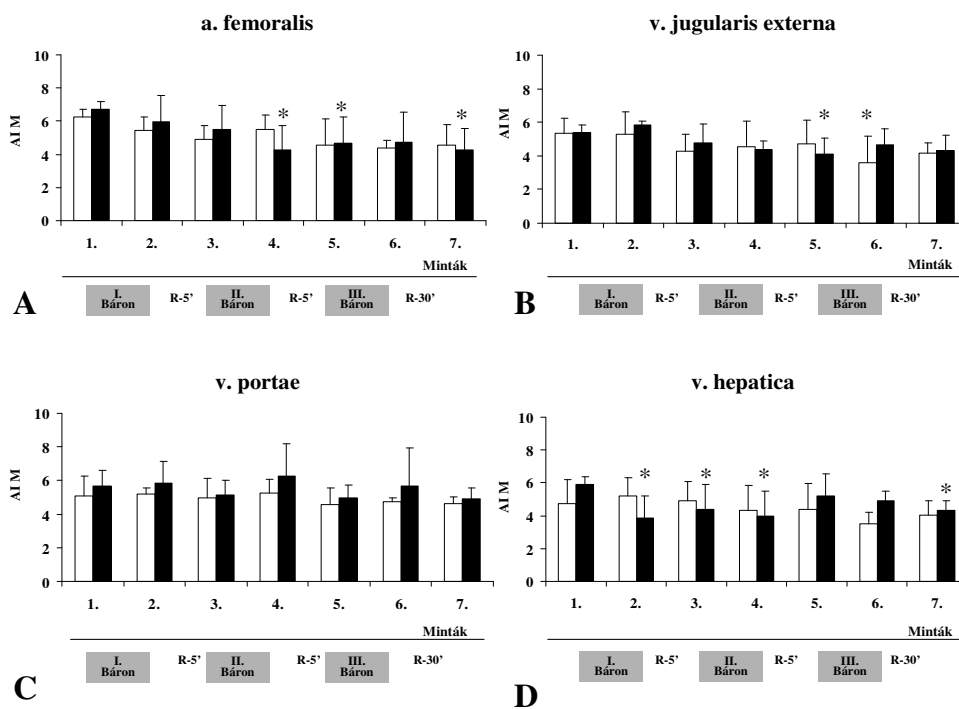
A 0 s^{-1} sebesség-grádiensnél mért aggregációs index (M paraméter) kismértékben csökkenő értékeket mutatott a kísérlet teljes időtartama során. Az I. Báron/Pringle manőver után a hepaticus venás vérmintákban szignifikánsan alacsonyabb aggregációs index értékeket mértünk az alapértékekhez képest ($p=0,001$).

A II. Báron/Pringle manőver után vett systemás arteriás, vénás és a hepaticus venás vérmintákban is szignifikánsan alacsonyabb értékeket kaptunk az alaphoz képest ($p < 0,05$).

E tendencia alól kivételt képeztek a II. és III. Báron/Pringle manőver után vett portális venás vérminták értékei, ahol emelkedés mutatkozott (20. ábra).

A 3 s^{-1} sebesség-grádiensnél mért aggregációs index (M1 paraméter) már az I. Báron/Pringle manőver után jelentősen megnövekedett, majd normalizálódni látszott.

Azonban a II. Báron/Pringle manővert követően újra emelkedett a venás mintákban, amely mind az alapértékekhez, mind a kontroll csoport értékeihez képest szignifikáns volt a systemás venás és a portális venás vérmintákban ($p < 0,05$). Ezek az emelkedett értékek a kísérleti periódust lezáró 30 perces reperfúziós szakasz végére is megmaradtak (21. ábra).



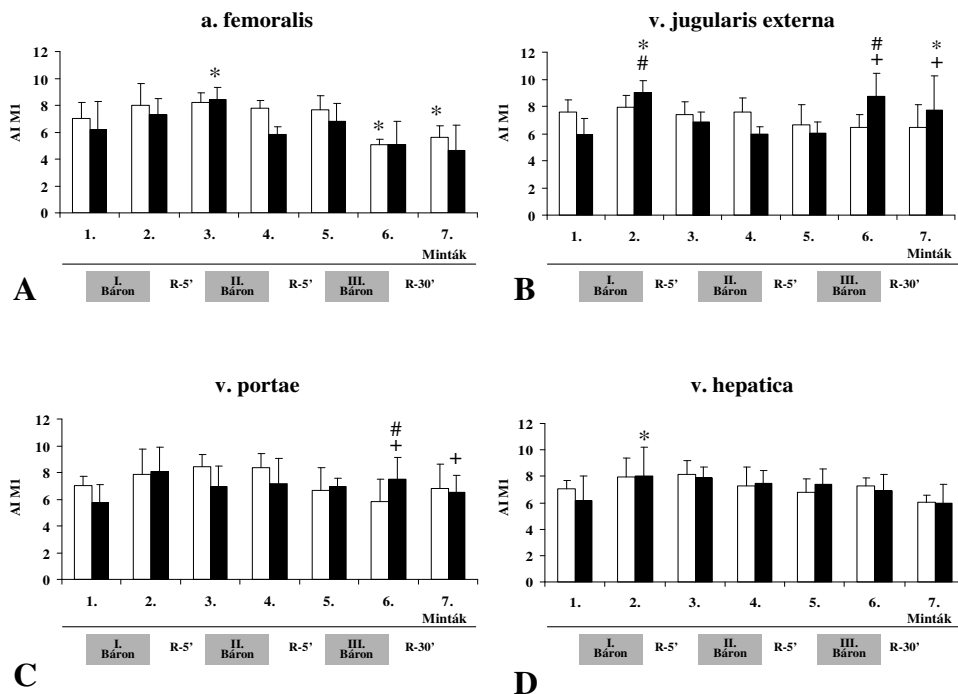
20. ábra

Vörösvérsejt aggregációs index M értékek változásai ($5 \text{ sec } 0 \text{ s}^{-1}$ sebesség-gradiensnél) a kísérleti csoportokban az egyes mintavételek során

= kontroll csoport, ■ = Báron csoport

Baron I., II., III. = 15 perc Baron/Pringle manőver, R-5' = 5 perc reperfusio, R-30' = 30 perc reperfusio

* $p < 0,05$ vs. Alap



21. ábra

Vörösvérsejt aggregációs index M1 értékek változásai ($5 \text{ sec } 3 \text{ s}^{-1}$ sebesség-gradiensnél) a kísérleti csoportokban az egyes mintavételek során

= kontroll csoport, ■ = Báron csoport

Baron I., II., III. = 15 perc Baron/Pringle manőver, R-5' = 5 perc reperfusio, R-30' = 30 perc reperfusio

* $p < 0,05$ vs. Alap, + vs. arteria femoralis, # vs. kontroll

5.1.3. Morphologiai vizsgálatok

Macroscopos vizsgálatokkal a műtét alatti pangás jeleit észleltük a vékonybelek területén is (22. ábra).



22. ábra

A mikrocirkulációs zavar jelei az ischaemiás idő növekedésével arányban a vékonybelek

Microscopos vizsgálatokkal a **májban** az alábbi változásokat észleltük:

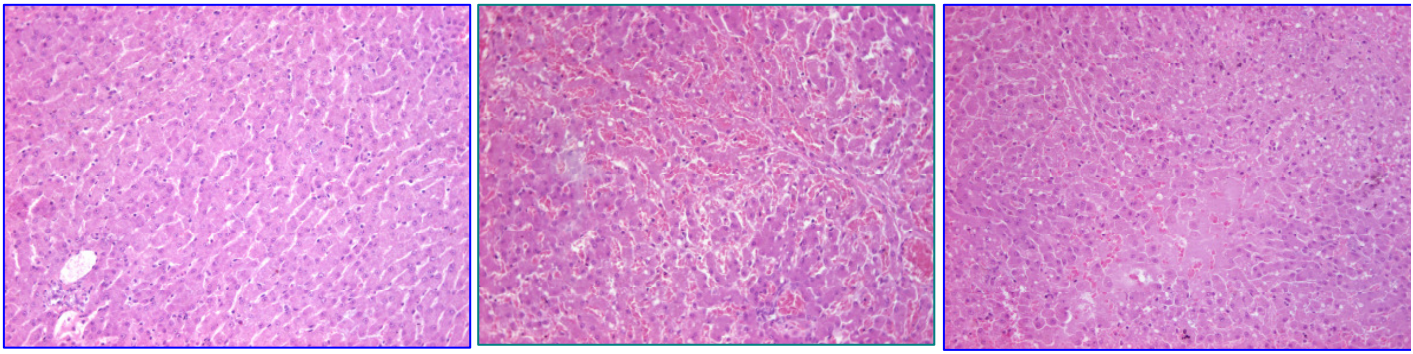
- a műtéti terület preparálását követően vett un. alap májmintákban megőrzött alapszerkezet találtunk, centrilobularisan néhány magfestődés nélküli eosinophil necroticus májsejttel, minimális lobbal, azaz neutrophil leukocytás beszűrődéssel (23. a. ábra).

- az első Báron manőver és az azt követő 5 perces reperfusio után centrilobularisan néhány vacuolisatiót mutató májsejt illetve magfestődés nélküli eosinophil necroticus májsejt, minimális neutrophil leukocytás infiltráció, kismértékű sinusoidalis dilatatio és pangás jeleit találtuk (23. b. ábra).

- a második Báron manőver és az azt követő 5 perces reperfusio után centrilobularisan több magfestődés nélküli eosinophil necroticus májsejt, valamint vacuolisált májsejt, minimális neutrophil leukocytás infiltráció, tágabb sinusok voltak megfigyelhetők (23.c. ábra).

- a harmadik Báron manőver után az előzőhöz hasonlóképet találtunk, de több necroticus sejttel, és kifejezettebb neutrophil leukocytás infiltrációval, pangással valamint a vacuolisált májsejtek száma is többnek tűnt (23. d. ábra).

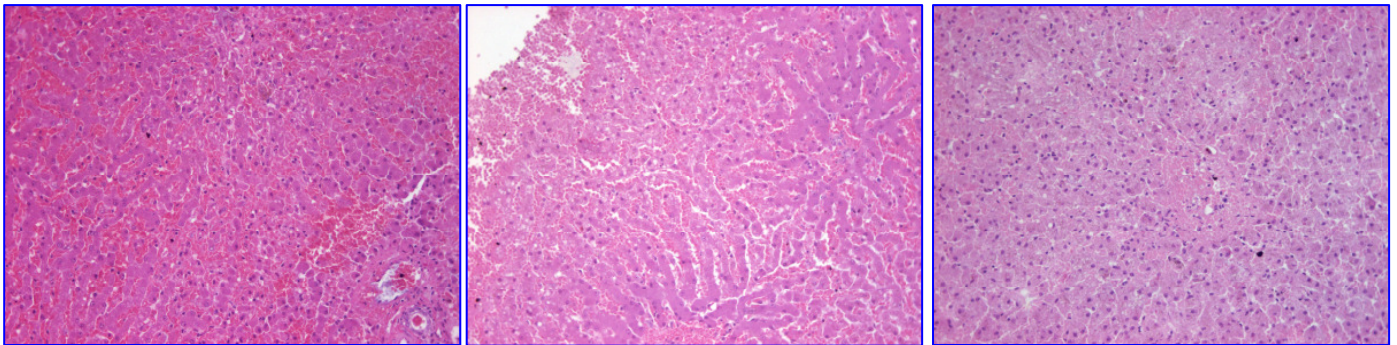
- a harmadik Báron manőver és az azt követő 30 perces reperfusio után a necrosis kifejezett, intenzívebb gyulladást (neutrophil leukocytás beszűrődés), nagyfokú pangást és vacuolisatiót, valamint centrilobularisan a májsejterendék rendezetlenségét, néhol felbomlását láthattuk (23. e. ábra). Elszórtan apoptoticus májsejtek is megfigyelhetők voltak nagyobb nagyításnál (23. f. ábra).



a.

b.

c.



d.

e.

f.

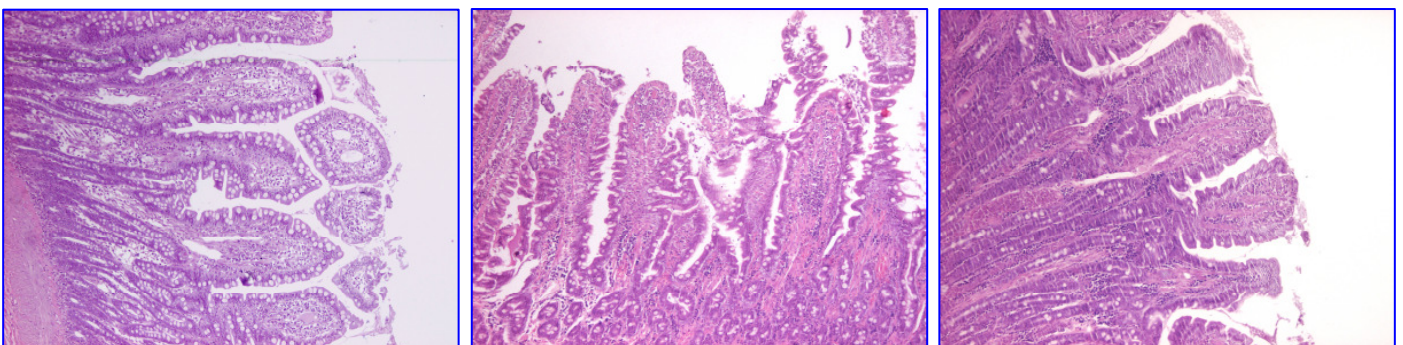
23. ábra:

Az egyes Báron manővereket és az azt követő reperfúziós időtartamok során észlelhető mikroszkópikus változások sorozat metszetei (Haematoxylin-eosin festés, N: 200X)

a: műtéti preparálás után, b: első Báron manőver + 5 perc reperfusio, c: második Báron manőver + 5 perc reperfusio, d: harmadik Báron manőver, e, f: harmadik Báron manőver + 30 perc reperfusio,

A **vékonybélben** makroszkópos jelzett pangás jelei az alábbiakban foglalhatók össze:

A nyálkahártya minden esetben megőrzött alapszerkezetű volt. Mérsékelt fokú pangás jeleit találtuk és a boholycsúcsokon helyenként subepithelialis (Gruenhagen) térképződés fokalís denudációval, néhol a bolyhok kifejezett destructiója és exulceratioja is látható volt (24. ábra)



24. ábra: A három Báron manővert és a reperfúziós időtartamokat követő mikroszkópikus változások sorozat metszetei a vékonybélben (Haematoxylin-eosin festés, N: 200X)

5.2. KLINIKAI VIZSGÁLATOK ÉS EREDMÉNYEI

5.2.1. Primer májrák miatt végzett műtétek eredményeinek értékelése

A vizsgálati időben 21 beteget operáltunk primer májrák miatt. A diagnózis megállapítására, a folyamat elhelyezkedésének és kiterjedésének pontos megítélésére valamennyi betegnél a has UH vizsgálata mellett CT vizsgálatot végeztünk. Szövettani verifikálás céljából percutan tűbiopsia történt.

A betegek nem- és életkor szerinti megoszlása

A 10 nő (47,6%) és 11 férfi beteg (52,4%) átlagéletkora $64,7 \pm 10,9$ év volt. A legfiatalabb 47, a legidősebb 73 éves volt.

A férfiak átlagéletkora bár alacsonyabb ($63,8 \pm 9,9$ év) volt, mint a nőké ($65,8 \pm 12,4$ év) a különbség nem volt szignifikáns ($p=0,69$).

Szövettani értékelés

Az összesen 21 betegnél az eltávolított daganat szövettani vizsgálata 5 esetben (23,8%) cholangiocellularis carcinomát (CCC), 15 esetben (71,4%) hepatocellularis carcinomát (HCC) és egy esetben (4,8%) kombinált HCC-CCC-t igazolt. Ez utóbbi eset irodalmi raritás. Ennél a 48 éves nőbetegnél a májműtétet megelőzően 9 és fél évvel vesetransplantatio történt, hepatitis B vírus pozitív volt. A beteg bisegmentectomiát követően 4 hónappal meghalt cardiovascularis betegség miatt.

A különböző szövettani típusú daganatok nem szerinti megoszlását vizsgálva azt találtuk, hogy a férfiaknál három cholangiocellularis carcinoma, 8 hepatocellularis carcinoma, nőknél kettő cholangiocellularis carcinoma, hét hepatocellularis carcinoma és egy kombinált HCC-CCC volt.

Egy cholangiocellularis carcinoma miatt operált férfibeteg kórtörténetét érdekessége miatt röviden ismertetni érdemes. A 63 éves betegnél a máj IV-V. segment resectioja történt egy 7 cm-es daganat miatt, majd (már a vizsgálati perióduson túl, 2010. februárban) a VIII. segmentumból ismételt daganat eltávolítás történt, melynek szövettani vizsgálata most hepatobiliaris eredetű adenocarcinomát igazolt. A beteg mindkét műtét során transfusiot kapott (2E). Szövődménymentesen gyógyult. Jelenleg is él, betegségmentes.

Az elváltozások mérete

Az operált primer májdaganatok mérete átlagosan $8,9 \pm 3,3$ cm volt. A legkisebb 2cm, a legnagyobb 15cm kiterjedésű volt.

Szövettani típusok szerint külön-külön elemeztük a tumor méretet. Cholangiocellularis carcinománál $9,2 \pm 1,7$ cm (7-11 cm), hepatocellularis carcinoma esetében $9,2 \pm 3,7$ cm (2-15cm) és a kombinált típusnál 5cm volt az átlagos tumorméret.

Azoknál a betegeknél, akiknél Báron/Pringle manővert nem alkalmaztunk az eltávolított tumor mérete $8,7 \pm 3,4$ cm volt. A Báron/Pringle manőverrel kiegészített resectiók esetén az átlagos tumor méret $9,6 \pm 3,2$ cm volt. A tumorméret tekintetében a két csoport között a különbség nem volt szignifikáns ($p=0,96$)

A tumor méret nemek szerinti megoszlását elemezve azt tapasztaltuk, hogy a férfiaknál $10,2 \pm 3,2$ cm, a nőknél $7,5 \pm 2,98$ cm volt az átlagos tumor méret. A két csoport között a különbség jelentős, de nem szignifikáns ($p=0,18$).

Műtéti technika

Egy-egy esetben jobb, illetve bal hepatectomia, 12 esetben két- vagy több máj segment resectioja történt. Hét esetben atypusos resectiot vagy egy segment eltávolítását végeztük.

V. táblázat: A máj primer rosszindulatú daganatai miatt végzett beavatkozások
2004. január 1. - 2008. december 31. között klinikánkon

Beavatkozás kódok	Esetszám (n=21)
Resectio hepatis (1 segment)	1
Resectio hepatis (2 segment)	7
Resectio hepatis (3 segment)	5
Resectio hepatis non anatomicum	6
Hepatectomia dextra	1
Hepatectomia sinistra	1

Báron/Pringle manővert 5 esetben (35,7%) alkalmaztunk az intraoperatív vérvesztés csökkentése céljából, azoknál a betegeknél, akiknél nagyobb resectiot végeztünk. Ilyen manővert alkalmazva két-két hemihepatectomiát, illetve mesohepatectomiát és egy trisegmentectomiát végeztünk (V., VI. táblázat). A kirekesztési idő átlagosan 21 perc volt.

VI. táblázat: Primer májrák miatt operált betegeink összefoglaló adatai

No.	Kor (év)	Nem	Ápolási napok száma	Műtét típusa	Báron manőver (perc)	Tumor méret (cm)	Trans fusio	Szövődmények	Szövettan
1.	66	férfi	11	trisegmentectomia		10	+	láz	HCC
2.	47	férfi	19	mesohepatectomia	15'	7,8	-	-	HCC
3.	64	nő	34	mesohepatectomia		7,4	-	exitus	HCC
4.	78	nő	15	bisegmentectomia		8	-	-	CCC
5.	83	nő	11	lobectomia d.	25'	10	+	-	HCC
6.	55	nő	3	trisegmentectomia		8	-	-	HCC
7.	49	férfi	15	trisegmentectomia		11	-	-	CCC
8.	79	férfi	21	bisegmentectomia		6,5	-	-	HCC
9.	65	férfi	9	mesohepatectomia		9	+	-	CCC
10.	65	nő	9	mesohepatectomia		4	-	-	HCC
11.	60	férfi	30	mesohepatectomia		8,5	+	biloma	HCC
12.	80	nő	7	trisegmentectomia		10	+	láz	HCC
13.	65	férfi	11	lobectomia s.	30'	15	-	-	HCC
14.	62	nő	12	trisegmentectomia		10	+	láz	HCC
15.	73	nő	10	trisegmentectomia		11	-	-	CCC
16.	50	nő	11	bisegmentectomia		2	+	-	HCC
17.	63	férfi	9	mesohepatectomia	20'	7	+	-	CCC
18.	48	nő	7	trisegmentectomia		5	-	-	Komb HCC-CCC
19.	79	férfi	14	trisegmentectomia	15'	8	-	-	HCC
20.	67	férfi	11	trisegmentectomia		15	-	láz	HCC
21.	62	férfi	15	trisegmentectomia		15	+	exitus	HCC

HCC = hepatocellularis carcinoma CCC = cholangiocellularis carcinoma

Transfusio igény Báron/Pringle manőver alkalmazása után

A 21 beteg közül transfusio adására 9 esetben (42,9%) került sor. Ezek a betegek átlagosan $2,5 \pm 1,1$ egység (E) vérkészítményt kaptak. 12 esetben (57,1%) vérpótlás nélküli műtétet lehetett végezni, ebből három betegnél Báron/Pringle manőverrel történt a beavatkozás.

Báron/Pringle manőver 5 esetben (23,8%) volt, ebből 3 esetben nem kellett transfusiot adni.

Báron/Pringle manőver alkalmazásával operált betegek csoportjában az átlagos transfusios igény 0,8 E, míg a Báron/Pringle manőver nélküli resectios csoportban 2,1 E volt. A két csoport transfusios igényét tekintve a különbség nem volt szignifikáns ($p=0,64$).

Korai postoperatív szövődmények Báron/Pringle manőver alkalmazása után

Két (9,52%) major és öt (23%) minor szövődményt észleltünk a vizsgált csoportban, egyik sem a Báron/Pringle manőveres csoportból (90 %-os biztonsági szinten Fischer exact teszttel nem volt szignifikáns a különbség a két csoport között, $p=0,09$).

Egy 64 éves nőbetegét vesztettünk el a késői postoperatív szakban 34 nappal a műtét után. A korai postoperatív szakban alsóvégtagi mélyvénás thrombosis majd annak embolisatiója jelentkezett, később acut myocardialis infarctus alakult ki az alacsony molekulásúlyú heparin (LMWH) terápia ellenére.

Egy 62 éves férfibetegnél a postoperatív 15. napon keringés- és légzésleállás jelentkezett. Az ő esetében atypusos májresectio történt. Mind a két betegnél hepatocellularis májrák igazolódott.

4 betegnél volt láz a műtétet követően. Egy esetben biloma alakult ki, mely UH-vezérelt drainage-ra gyógyult. Ez utóbbi 60 éves férfi betegnél mesohepatectomia történt 8,5 cm-es HCC miatt.

Átlagos ápolási idő változása a Báron/Pringle manőver alkalmazása után

Az átlagos hospitalizációs idő $13,5 \pm 7,3$ nap volt, a legrövidebb 3 nap (laparoscopos műtét történt esetében), a leghosszabb 34 nap volt.

Nemek szerint a férfiak átlagos ápolási ideje $15 \pm 6,3$ nap, nők esetében $11,9 \pm 8,4$ nap volt, ami nem szignifikáns eltérés ($p=0,11$).

A Báron/Pringle manőveres csoportban $12,8 \pm 3,8$ nap volt. A Báron/Pringle manővert nem alkalmazó csoportban $13,7 \pm 8,2$ nap. A két csoport között az átlagos ápolási napok száma között szignifikáns különbség nem mutatkozott ($p=0,86$).

Összefoglalás

A primer májdaganatok resectioja során a Báron/Pringle manőver alkalmazásakor kisebb volt az átlagos transfusio igény és az ápolási napok száma. Nem volt korai postoperatív szövődmény.

5.2.2. Non-colorectalis máj metastasisok miatt végzett műtétek eredményeinek értékelése

A korábban jelzett időintervallumban 15 betegnél történt műtét non-colorectalis májmetastasis miatt.

A primer tumor helye:

- neuroendocrin tumor	3 beteg
- emlőrák	4 beteg
- gyomorrák	1 beteg
- nemi szervek daganatai	3 beteg
- veserák	1 beteg
- tüdőrák	1 beteg
- melanoma	1 beteg
- pancreas carcinoma	1 beteg

Három beteg neuroendocrin eredetű tumor máj metastasisa miatt volt operálva. Egy-egy betegnél a primer tumor a mellékvesében, a tüdőben helyezkedett el, míg a harmadik betegnél a primer tumort megtalálni nem sikerült.

Négy nőbetegnél történt májresectio emlőrák késői metastasiása miatt. Három esetben a primer emlőtumor jobb, egy esetben bal oldali volt. Korábbi munkám során 17 olyan betegünk adatait elemeztem, akik emlőrák májmetastasisa miatt voltak operálva egy ezt megelőző intervallumban (III. táblázat).

Gyomorrák májmetastasisa miatt egy betegnél kétszer történt resectio. A két májműtét között 12 hónap telt el.

Nemi szervek daganatainak máj áttéte miatt 3 betegnél történt műtét. Egy esetben a primer daganat uterus leiomyosarcoma, cervix adenocarcinoma és prostata carcinoma volt.

Világossejtes veserák, planocellularis tüdő carcinoma, melanoma, és pancreas carcinoma májáttéte miatt egy-egy beteget operáltunk.

A betegek nem- és életkor szerinti megoszlása

A 10 nő (66%) és 6 férfi beteg (33%) átlagéletkora $59 \pm 11,7$ (32-78) év volt.

A férfiak átlagéletkora magasabb ($61,3 \pm 9,9$ év) volt, mint a nőké ($57,3 \pm 14,2$ év) a különbség nem volt szignifikáns ($p=0,34$).

Az elváltozások mérete

A non-colorectalis rákok miatt eltávolított metastasisok mérete $6,5 \pm 4,1$ (1-15) cm volt.

Műtéti technika

Egy esetben a primer mellékvese tumort és annak metastasisát egy ülésben, laparoscoppal távolítottuk el. Két alkalommal mesohepatectomia, egy betegnél 3 segment resectiója, míg a többi 12 esetben metastasectomy történt.

A 15 beteg közül összesen 7 betegnél történt Báron/Pringle manőver a resectio során.

Transfusio igény Báron/Pringle manőver alkalmazása után

Az összesen 16 műtétnél 8 esetben nem volt szükség transfusio adására, ebből 2 volt Báron/Pringle manőveres. A kirekesztéses csoportban a transfusio igény relatíve kisebb volt ($p=0,15$), bár a kis esetszám- és a heterogén csoport miatt nehézkes az összehasonlítás.

Korai postoperatív szövődmények Báron/Pringle manőver alkalmazása után

A szövődmények száma a Báron/Pringle módszert alkalmazó csoportban nem szignifikánsan ($p=0,4$), de alacsonyabb volt (VII. táblázat-major szövődmények).

Átlagos ápolási idő változása a Báron/Pringle manőver alkalmazása után

Az átlagos ápolási idő Báron/Pringle manőveres csoportban $10 \pm 2,7$, a másik csoportban 10 ± 3 nap volt. A két csoport között az átlagos ápolási napok száma tekintetében szignifikáns különbség nem mutatkozott ($p=0,94$).

Összefoglalás

A non-colorectalis daganatok májjáttéteinek resectioja során a Báron/Pringle manőver alkalmazásakor valamivel kisebb az átlagos transfusio igény, valamivel alacsonyabb a korai postoperatív szövődmények száma, ugyanakkor közel hasonló volt az ápolási idő.

VII. táblázat: A non-colorectalis májmetastasis miatt operált betegek adatai

No.	Primer	Kor (év)	Nem	DFI (hónap)	Ápolási napok száma	Báron manőver (perc)	Tumor méret (cm)	Trans fusio (E)	Szövődmények
1.	Neuro-endocrin	71	nő				3	3	-
2.	Neuro-endocrin	52	férfi	1	10	2x15'	6	2	-
3.	Neuro-endocrin	64	férfi	0			4,5	0	+
4.	Emlő	44	nő	23	12		4	0	-
5.	Emlő	57	nő		10		13	0	-
6.	Emlő	49	nő	42	12		15	0	-
7.	Emlő	64	nő	72	7	20'	3	0	-
8.	Gyomor	64	nő	0	14	15'	1	1	-
9.	Gyomor	65	nő	12	8		3	3	-
10.	Uterus	78	nő	0	14	15'	8	2	+
11.	Cervix	49	nő	60	9	2x15'	12	2	-
12.	Prostata	61	férfi		9		8	0	-
13.	Vese	68	férfi		9	20'	5	0	-
14.	Tüdő	59	férfi	11	14		5	4	-
15.	Melanoma	32	nő	0	5		11	0	-
16.	Pancreas	64	férfi	+	8	15'	3,3,2,2	2	-

DFI- disease free interval, betegségmentes idő

5.2.3. Colorectalis daganatok máj metastasisa miatt végzett műtétek eredményeinek értékelése

Colorectalis májáltét miatt 75 beteget operáltunk a fenti időintervallumban.

A vastagbél és a májműtét között átlagosan 25,2 (4-168) hónap telt el. Nemek viszonylatában a két műtét között eltelt intervallum: férfiaknál $31,6 \pm 29,4$, míg nőknél $18,3 \pm 15,3$ hónap volt, mely különbség szignifikáns volt ($p=0,011$).

A betegek nem- és életkor szerinti megoszlása

Ebben a csoportban 40 férfi és 35 nő beteg volt. Átlagéletkoruk $58,1 \pm 7,2$ (46-79) év. A Báron/Pringle manővert alkalmazó csoportban az átlagéletkor alacsonyabb ($55,7 \pm 6$ év) volt, mint a másik csoportban ($59,6 \pm 7,6$ év), mely különbség szignifikáns volt ($p=0,015$).

Az elváltozások mérete

Az átlagos tumorméret $6,6 \pm 3,2$ cm volt, a Báron/Pringle manőveres csoportban $7,9 \pm 3,7$ cm, a manőver nélküli csoportban $5,6 \pm 2,5$ cm, Kruskal-Wallis teszttel a különbség szignifikáns ($p=0,003$). Nemek szerint megnézve a tumor méretet a férfiaknál $7,3 \pm 3,4$ cm, míg a nőknél $5,8 \pm 2,8$ cm volt, ami nem volt szignifikáns eltérés ($p=0,073$). A műtétet megelőzően 11 esetben (14,6%) történt radiofrekvenciás ablatio, azonban recidiva miatt műtét mellett döntöttünk.

Műtéti technika

11 esetben (14,6%) együlésben végeztük el a vastagbél és a májáltét resectioját.

A többi 64 betegnél a vastagbél műtét és a máj metastasis miatti műtét között átlagosan 25,3 (4-168) hónap telt el.

Kilenc betegnél (12%) kétszer történt metastasectomia. Minden esetben curabilisnek bizonyult a műtét.

29 betegnél (38,6%) alkalmaztunk Báron/Pringle manővert a resectio alkalmával.

Transfusio igény Báron/Pringle manőver alkalmazása után

A 29 beteg közül, akiknél Báron/Pringle manőverrel kiegészített resectio történt kilencnek kellett transfusiot adni, azaz 69%-ban vérpótlás nélküli műtétet lehetett végezni. A másik csoportban, ahol Báron/Pringle manőver nem történt, 26 beteg kapott transfusiot, azaz a betegek 43,5%-ban lehetett elkerülni a transfusiot. A két csoport között a különbség szignifikáns ($p=0,0026$).

A Báron/Pringle manőverrel kiegészített műtéti csoportban (0,6 E vs. 1,8 E) a vétransfusio igény szignifikánsan kevesebb volt ($p=0,0053$).

Korai postoperatív szövődmények Báron/Pringle manőver alkalmazása után

Intraoperatív műtéti szövődmény egy esetben fordult elő: ezt a beteget a vena cava berepedése miatt vesztettük el, mely tumorosan infiltrált volt és uralhatatlan haemorrhagias shock alakult ki.

Az esetek 78,7%-ban (59 fő) korai postoperatív szövődmény nem volt.

Egy esetben subphrenicus tályog alakult ki, melyet CT-vezérelt drainage-zsal lehetett szanálni.

Haematoma és sebgyógyulási zavar egy-egy esetben (1,3-1,3%) volt.

Lázat 19 esetben (25,3%) észleltünk a Báron/Pringle manőver nélküli műtétet követően, míg három esetben (10,3%) a Báron/Pringle manőveres csoportban, mely jelentős különbség, de nem szignifikáns Fischer-exact teszttel ($p=0,31$). A szövődmények száma a Báron/Pringle módszert alkalmazó csoportban nem szignifikánsan ($p=0,16$), de alacsonyabb volt.

Átlagos ápolási idő változása a Báron/Pringle manőver alkalmazása után

Az átlagos ápolási idő Báron/Pringle manőveres csoportban $10,1 \pm 4,7$ nap volt, míg a másik csoportban $10 \pm 3,2$ nap. A két csoport között az átlagos ápolási napok száma tekintetében szignifikáns különbség nem mutatkozott ($p=0,53$).

Összefoglalás

A colorectalis daganatok májáttéteinek resectiója során a Báron/Pringle manőver alkalmazásakor szignifikánsan alacsonyabb az átlagos transfusio igény. Szignifikánsan nagyobb volt az eltávolított daganat mérete, valamint kisebb számban fordulnak elő korai postoperatív szövődmények. Érdekes megfigyelés, hogy a vastagbél-daganat eltávolítása és a májműtét között eltelt idő tekintetében szignifikáns különbség mutatkozott a férfiak javára.

5.2.4. Májfunkciós paraméterek változása

A májfunkciós paraméterek statisztikai feldolgozásánál két fő csoportot alkottunk: a primer májrák miatt valamint a metastaticus daganatok miatt operált eseteket, ezen belül Báron/Pringle manővert alkalmazó és nem alkalmazó (kontroll) csoportot. A különféle áttéti daganattípusok miatt végzett műtétek eredményeit nem hasonlítottuk össze, mivel a májfunkció szempontjából nem mérvadó a metastatizáló tumor milyensége.

A preoperatív leletek tekintetében a kontroll csoportnál a GPT kivételével minden esetben a primer daganatoknál magasabb volt a kiindulási érték. A Báron/Pringle manőveres csoportban a GOT, LDH bizonyult magasabbnak, az eltérés itt sem volt szignifikáns.

Postoperatív májfunkciós laborok magasabbak voltak a Báron/Pringle manővert alkalmazó csoportban, mint a kontroll csoportban, kivéve a primer májrák miatt operált esetek LDH és bilirubin értéke, valamint a secunder májdaganatok miatt kezelt betegek bilirubin értékét tekintve, de egyik esetben sem volt szignifikáns az eltérés. A postoperatív GOT és GPT értékek ugyanakkor valamennyi csoportban emelkedést mutattak.

Összehasonlítottuk az átlagokat és szórásokat is, valamint a postoperatív- és a kiindulási értékek hányadosainak az átlagát is, egyik esetben sem volt szignifikáns eltérés, kivéve a kontroll csoport GGT arányait (VIII., IX. táblázat). A normalitás vizsgálatát Shapiro-Wilk próbával végeztük. Normális eloszlás esetén a két mintás t próbát, nem normális eloszlás esetén Mann-Whitney próbát alkalmaztunk a két csoport összehasonlításánál.

VIII. táblázat: A postoperatív- és a kiindulási májfunkciós értékek hányadosai

	Kontroll csoport		p érték	Báron/Pringle manővert alkalmazó csoport		p érték
	Primer	Secunder		Prmer	Sunder	
Post/preop GOT	3,7±2,5	5,7±4,3	0,53	8,4±12	7,1±6,3	0,88
Post/preop LDH	1,1±0,2	1,3±,4	0,35	1,3±0,5	1,5±0,9	0,65
Post/preop GPT	7±7,5	9,1±9,4	0,64	11,9±18,1	8,6±7,6	0,88
Post/preop GGT	0,7±0,4	2,3±2,4	0,03*	1,1±0,1	1,4±0,8	0,88
Post/preop bilirubin	1,3±0,2	1,45±0,9	0,83	1,1±0,4	1,4±0,7	0,57

*-szignifikáns

IX. táblázat: A pre- és postoperatív májfunkció paraméterek átlag értékei a Báron/Pringle manővert alkalmazó és nem alkalmazó (kontroll) csoportnál

	Primer		p érték	Secunder		p érték
	Báron	Kontroll		Báron	Kontroll	
Preoperatív GOT (U/L)	25,6±7,2	44,5±32,8	0,72	56±44	40,1±20,8	0,5
Postoperatív GOT (U/L)	182,6±25	124±59	0,47	345,4±309,4	241,3±208,5	0,5
Preoperatív LDH (U/L)	399±121	591±324	0,48	466±138	362±108	0,12
Postoperatív LDH (U/L)	528±257	655±333	0,54	743±497	478±190	0,42
Preoperatív GPT (U/L)	28,3±11	31,5±18,7	1,0	56,4±38,6	56,4±46,5	0,74
Postoperatív GPT (U/L)	217,6±29,5	139±10	0,47	409,4±354	384±325	0,68
Preoperatív GGT (U/L)	104±124	52±37,5	0,47	77,2±12,3	39,4±17	0,31
Postoperatív GGT (U/L)	108,6±124	59±53	0,82	70±12	60±28	0,48
Preoperatív bilirubin (μmol/L)	14±9,5	15±14,6	0,46	11,6±3,71	11,7±2,43	0,78
Postoperatív bilirubin (μmol/L)	13,6±4,7	20±19	0,71	15,6±7,4	17,2±13,1	0,94

6. MEGBESZÉLÉS

6.1. KÍSÉRLETI EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE

A máj ischaemia-reperfúziós károsodása háttérében álló pathophysiologiai folyamatok megismerésére, és a terápiás lehetőségek vizsgálatára számos kísérletes modell ismert (15-17, 57, 59, 61-63, 65-68, 72, 75-78, 86-90, 94-105, 131). A kísérletes modell megválasztását a vizsgálni kívánt folyamatok és az anatómiai, élettani jellegzetességek faj-specifikus különbségei határozzák meg. A nagy laboratóriumi állatokban, mint a beagle kutyaiban a porto-systemás venás kapcsolatok az emberhez hasonlóan vannak jelen, ezért a Báron/Pringle manőver vizsgálatára alkalmasak, szemben a rágcsálók több-lebenyes májával, amelyek inkább a szerv szempontjából partialis ischaemia-reperfúziós modellek kialakítását teszik lehetővé (131). Bár számos kísérletes modell ismert, a localis és systemás haematologiai és haemorheologiai változások természete kevésbé ismert a máj ischaemia-reperfúzió vonatkozásában.

Feltételeztük, hogy a vér áramlástan paraméterei időben és térben különböző mértékű eltérést mutathatnak a ligamentum hepatoduodenale időleges leztorításával és felengedésével járó Báron/Pringle manőver többszöri alkalmazásával. Összességében az látszott, hogy a három alkalommal ismételt Báron/Pringle manőver hatására a lokális keringésben a fehérvérsejt szám, a haematocrit és a vörösvérsejt aggregációs-index különböző mértékű változást mutatnak a manőverek ismétlési számától függően, legfőképpen a vena portae rendszerében.

A fehérvérsejtek az ischaemia-reperfúzió során a beinduló gyulladásos folyamatok hatására létrejövő endothel-leukocita interakciók és chemotaxis során kitapadhatnak az endothelhez (55, 56, 66). Ez részben magyarázhatja a portalis mintákban mért alacsonyabb értékeket, hiszen a Báron/Pringle manőver során a mesenterialis venás rendszerben jelentős pangás figyelhető meg. Ezt tükrözi a lokális haematocrit emelkedett volta is.

A vörösvérsejt aggregatio és deformabilitás számos plasmaticus és cellularis faktor által determinált tulajdonság (70). Az ischaemia során a kirekesztett régióban lévő vér rheologiai tulajdonságai jelentősen változnak (99, 108). A pH csökkenése, anaerob metabolitok felhalmozódása, a folyadék eloszlás lokális megváltozása, a haemoconcentratio, az osmoticus környezet változásai mind ronthatják a vörösvérsejtek deformabilitását és fokozhatják aggregációs készségüket (132). A változások mértéke nagymértékben függ az ischaemia időtartamától, a hőmérséklettől és az ischaemiának kitett régió domináns

szövettypusától (98, 99, 108). Kayar és munkatársai patkánykísérletben kimutatták, hogy már 15 perces végtagi ischaemia szignifikánsan rontja a vörösvérsejt deformabilitást és fokozza a sejtek aggregációs készségét (108). A lokális változások a keringés beindulásával, a reperfusio révén enyhülnek, de az ischaemia mértékétől függő gyulladásos folyamatok -már systemás hatások révén is- további hatást gyakorolnak a vér ezen micro-rheologiai paramétereire (98, 99).

A systemás hatások megnyilvánultak a vér viszkozitásának relatív növekedésében, és a vörösvérsejt deformabilitás romlásában a v. jugularis externából vett vérmintákban. A protrombin idő (PI) és az aktivált partialis thromboplastin idő (APTI) vizsgálatával is romlást figyeltünk meg a kísérletes periódus végére. Ezek a változások a kontroll csoportban nem mutatkoztak.

Állatkísérletes modellen hosszúnak bizonyult a háromszori leszorítási periódus. Az ezzel járó többszöri vérvétel is befolyásolhatta az eredményeinket, bár a szövettani értékeléseink eredményei is a harmadik 15 perces leszorítás alkalmazását esetleg megkérdőjelezhetik, nemcsak a májban, hanem a vékonybélben tapasztalt elváltozások alapján is. Igaz, hogy enyhébb fokú elváltozásokat tapasztaltunk, de az eredendően beteg, károsodott szerv esetleg másképp reagálhat ilyen időtartamú ischaemiás-reperfusiók történésekre. Ez is jelzi, hogy az időfaktor mennyire meghatározó a technikánál, valamint a compressio kórállapotok esetén (pl. trauma vagy terhesség), felhívva a figyelmet a sebészi biztonságra való törekvésre.

- Systemasan az alvadási paraméterek romlottak a harmadik leszorítás végére. Ezt a humán anyagra adaptálva azt jelenti, hogy a hosszú compressio a vérzésem szövödmények kockázatát növeli.

- Legjelentősebb változások a portalis rendszerben jelentkeztek, elsősorban a stasis miatt. Ez viszont jelezheti a vena portaet draináló szervek következményes functionális laesioját. Az irodalmi adatoknak megfelelően, mi is a vékonybélben tapasztalható ischaemia-reperfusio okozta károsodások szövettani elváltozásait erősíthettük meg (133, 134).

A három alkalommal ismételt Báron/Pringle manőver alkalmazása során létrejövő haemorheologiai változások mértéke, valamint a máj és vékonybél szövetben talált mérsékelt fokú elváltozások megléte meghatározó lehet a leszorítások időtartamát és ismételhetőségi számát tekintve. A vizsgált paraméterek változásainak ismerete is hozzájárulhat a műtéti technikák megfelelő megválasztásához. A műtéti team közös felelőssége az ideális, a vérvesztésget csökkentő megoldás megtalálása, amelyek egyike lehet a Báron/Pringle manőver is, figyelembe véve a leszorítások időtartamának és ismételhetőségi számának korlátait.

6.2. KLINIKAI EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE

6.2.1. A primer májrák miatt végzett műtétek eredményeinek megbeszélése

Az ebben a csoportban vizsgáltak körében a kor és nem szerinti megoszlás közel azonos volt.

Hepatocellularis carcinoma nagyobb esetszámban fordult elő. Egy kevert típus (HCC-CCC) is volt, ami irodalmi ritkaság.

Öt esetben alkalmaztunk Báron/Pringle manővert (23,8%), a kirekesztési idő átlagosan 21 perc volt.

A Báron/Pringle manőveres csoportban nem szignifikánsan, de kedvezőbb eredmények mutatkoztak, mind a transfusio igény tekintetében, mind az ápolási napok vonatkozásában, valamint szignifikánsan kevesebb korai postoperatív szövődmény volt.

A primer májrákok esetén kedvező eredmények, előnyök mutatkoztak a Báron/Pringle manővert alkalmazó csoportban.

6.2.2. A non-colorectalis daganatok máj metastasisai miatt operált betegek klinikai eredményeinek megbeszélése

A sokféle primer daganat májjáttéte miatt végzett műtétek közel felénél (%) történt Báron/Pringle manőver a resectio során.

A transfusio igény és korai postoperatív szövődmény kevesebb volt a manővert alkalmazó csoportban. Az ápolási idő közel azonos volt a két csoportban.

6.2.3. A colorectalis daganatok máj metastasisai miatt operált betegek klinikai eredményeinek megbeszélése

A vizsgált csoportban a nemek szerint szignifikáns (férfiaknál 31,63 vs. 18,33 hó a nőknél, $p=0,011$) különbség mutatkozott a vastagbél-műtét és a májresectio között eltelt idő vonatkozásában. Az irodalomban ilyen jellegű adatot nem találtam.

Közel 40%-ban történt a ligamentum hepatoduodenale intermittáló leszorítása.

A Báron/Pringle manővert alkalmazó csoportban nagyobb méretű daganatok kerültek eltávolításra. A transfusio igény kisebb, a korai posztoperatív szövődmények száma kevesebb és az ápolási idő rövidebb volt.

6.2.4. A májfunkciós laborparaméterek változásainak megbeszélése Báron/Pringle módszer alkalmazása után

Didaktikai okból két csoportra osztottuk a betegeket. A primer és az áttétes májdaganat miatt operált betegeknél összehasonlítottuk a Báron/Pringle manővert alkalmazó és az azt nem alkalmazó (kontroll) alcsoportokban a májfunkciós értékek változásait. A primer májrákok gyakran májbetegség talaján alakulnak ki, míg az áttétek egészséges májban is kialakulhatnak.

A preoperatív és postoperatív labor paraméterek a primer májrákoknál magasabbak voltak összehasonlítva a metastasisos csoporttal.

A Báron/Pringle manőver alkalmazása után nem szignifikánsan magasabbak a májenzim értékek, mint a kirekesztést nem alkalmazó csoportban, azaz a manőver alatti ischaemia hatásai tükröződnek. A GOT és GPT postoperatív emelkedések valamennyi csoportban bekövetkeztek -amelyek bár nem szignifikánsak,- de tendenciáját tekintve hasonlóak a kísérletes vizsgálatokban kimutatható májkárosodáshoz.

A kisebb transfúziós igény, a korai szövődményarány és a rövidebb ápolási idő miatt a Báron/Pringle manővert alkalmazása javasolható.

Összegezve, vizsgálataink alapján megállapítható, hogy a Báron/Pringle manőver alkalmazása számos előnnyel bír a primer és szekunder rosszindulatú májdaganatok műtétei során.

6.3. ÁLTALÁNOSAN LEVONHATÓ MEGÁLLAPÍTÁSOK

Az 1960-as években a „finger fracture” technikával történt a parenchyma dissectio, mára azonban már az ultrahangos májvágók és vízsugárral történő resectiós eljárások az elfogadottak. A szervkímélő májsebészetben bevezetett új eszközök és módszerek egyik legfontosabb célja a vérvesztés minimalizálása, melynek tumorbiológiai jelentősége is van. Ezekkel a készülékekkel a cirrhotikus máj is biztonsággal operálható. A postoperatív morbiditás és mortalitás is kevesebb lett. A májsebészetben egyre gyakrabban alkalmazunk olyan resectiós eljárásokat, mely a máj vérkeringését időlegesen kikapcsolja (pl. Báron/Pringle manőver, máj transplantatio). Másrészt minden olyan folyamat, melynek során emelkedik az intraabdominális nyomás (külső kompresszió, tompa hasi sérülés, terhesség, laparoscopos sebészet, ascites stb.) indirekt módon is portalis compressiót okozhat.

Az ischaemia-reperfusió károsodás a májműtéteket követő morbiditás és mortalitás fő oka a vérvesztésen túl. Az ischaemiás szövet reperfusiója paradox módon további károsodásokat okozhat, mint amelyeket maga az ischaemia idézett elő. Ischaemia-reperfusio során tehát igen összetett pathomechanizmus áll a szövetkárosodás és a microcirculációs zavar hátterében, amely fizikai, hemodinamikai, micro-rheológiai változásaival alakítja ki az adott szövet perfusió profilját, amely mértékében és dinamikájában időfüggő.

A májsebészeti beavatkozások, illetve korábban felsorolt kórállapotok során az ischaemia-reperfusio károsodások pontos ismerete, annak jelző módszerei elengedhetetlenek a műtétek biztonságának fokozására, a kóros állapotok megelőzésére, kezelésére. A ligamentum hepatoduodenale képleteinek intermittáló leszorítása (Báron/Pringle manőver) ugyanakkor lehetővé teszi a biztonságosabb sebészi tevékenységet (60).

Amennyiben Báron/Pringle manőver mellett döntünk, bár a modern sebészi armentáriummal felszerelve ez már nem csak elsősorban a vérvesztés csökkentését célozza, hanem sokkal inkább az ischaemias (prae)condicionálást (95,97), akkor tudnunk kellene az optimális leszorítási időt, ami értelemszerűen egyénileg is igen változó lehet. (Így lehet tovább növelni a sebészi biztonságot.) Ezt számos vizsgálattal próbálják meghatározni, jelen ismereteink szerint az intermittáló leszorítási és felengedési idő maximum 120 perc lehet (92). A kumulatív ischaemias idő viszont a 70-80 percet nem haladhatja meg, hogy elkerüljük az irreverzibilis károsodásokat. A cirrhotikus máj ennél jóval kevesebb időt visel el ischaemia-reperfusio károsodások nélkül. Klinikánkon a leggyakrabban használt 15-5-15 formulát követjük az anaesthesiológussal egyeztetve, ugyanis ilyenkor a vénás reflux gátoltsága miatt jelentős vérnyomásesésre is számolhatunk, ami cardiodepressiv hatású!

Mivel ilyenkor az arteria hepatica propria és a v. portae beáramlása akadályozott, így a splancnicus rendszerben stasis és következményes nyomásemelkedés lesz. Ez maga után vonja, hogy nemcsak localisan, hanem a mesenterialis keringésben, sőt a systemas keringésben is számos változás indukálódik, úgy mint helyi metabolikus változások, folyadék (re)distributios változások és pathophysiológiai változások. Haemorheológiai paraméterek is alterálódnak az ischaemias- és reperfusios időszakokkal, természetesen a hőmérséklet-változással is paralel.

A májsebészeti beavatkozást igénylő és kellő körültekintéssel kiválasztott és felkészített, a sebészeti beavatkozásból ténylegesen előnyt nyerő beteg esélyeit nagyban meghatározza a helyesen kiválasztott sebészi technika (6, 20, 25). A funkcionális anatómiai ismeretek birtokában és a máj segmentális felépítésének ismeretében az anatómiai egységben történő májresectio egy elfogadott, standardizált eljárássá vált (1).

Retrospektív és prospektív vizsgálatokkal igazolódott, hogy a májsebészetben az eltelt 20 év során végbement **technikai fejlődés** eredményeként:

- a finger-fracture technika: durva, sietős, jelentős vérvesztéssel járó májcsomkoló műtétek mára egy finom, könnyed és viszonylag vérmentes műtétté fejlődtek,
- a cirrhosisban végzett műtétek közel 60%-os halálozása 5% körülire csökkent (44, 45),
- a HCC sikeres resectiója utáni 5 éves túlélés megközelíti az 50%-ot,
- a Sorafenib két évvel ezelőtti törzskönyvezése és elérhetősége már hazánkban is, az inoperabilis eseteket ténylegesen operabilissá teheti (5, 20, 29).

A CUSA (cavitron ultrasonic surgical aspirator) használata felmérések szerint jelentős előnyökkel járt a „finger fracture” módszerhez képest:

- kisebb a műtét alatti vérvesztés, ezáltal kevesebb a transfúziós igény, ami előnyös a hosszú távú túlélés vonatkozásában, a recidíva arány kisebb, tumorbiológiai szempontból kedvezőbb,
- a postoperatív morbiditás és a korai postoperatív mortalitás kevesebb,
- a daganatmentes szegély nagyobb és biztonságosan tartható a műtétek során,
- alacsonyabb a postoperatív szérumbilirubin szint (114).

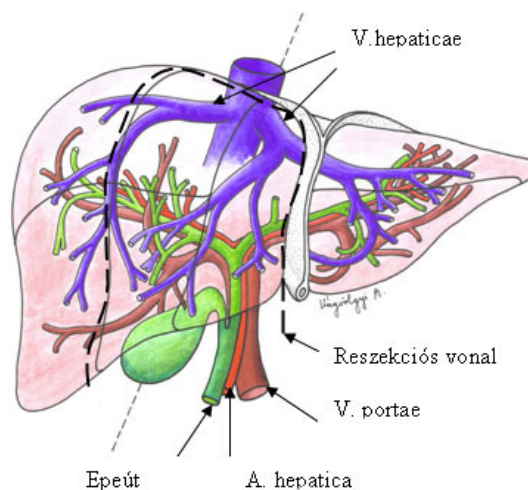
Anterior technikát alkalmazunk a parenchyma dissectionál, mivel a máj rotációjának mellőzésével így elkerülhető a tumor ruptura, az embolizáció (intravasculáris daganat-, vagy bakteriális szóródás), intact marad az egészséges májfél vérrellátása, jobb a látószög, azaz összességében biztonságosabb a módszer. Jól alkalmazható cirrhotikus májnál is, valamint a diaphragma széles infiltratioja esetén, ha a daganat a jobb oldali v. hepatica környékén helyezkedik el, illetve ha ráterjed a v. cavara, illetve spontán tumor ruptura esetén is indokolt,

amennyiben a compressioval való vérzéscsillapítás nem lehetséges, vagy elégtelen (113, 115, 122, 123-127). 1992-ben Ozawa K. ismertette először a máj mobilizálása nélküli, ún. „anterior/mobilizálás nélküli” resectiójára/hemihepatectomiát (124).

Az anterior hemihepatectomia technika előnyei a műtéttechnikai nehézségek kiküszöbölésén túl a perioperatív morbiditási adatok és a várható betegségmentes túlélési eredmények látványos javulása kapcsán mutatkoznak. A korábban sebészileg incurabilisnak minősített lobus caudatusban lévő tumorok ezzel a műtéti módszerrel biztonságosan eltávolíthatóak (127). A v. cavaban a véráramlás a műtét alatt jelentősen nem változik, így emiatt nem kell komolyabb keringés depresszióval számolni, ugyanakkor pozitív végnomással való lélegeztetéssel, valamint a centrális venás nyomás kb. öt vízcsm-re való csökkentésével jobb eredmények érhetőek el, azaz megfelelő anaesthesiológiai felkészültség is szükségeltetik (123).

Centrális elváltozások esetén anatómiai situstól függően **mesohepatectomiát** végeztünk (116-118). A centrális segmentekhez futó nemes képleteket izoláltan el lehet látni, anélkül, hogy a laterális segmentek ér- és epútjai, melyek a máj alsó felszínéhez viszonylag közel futnak, bármilyen károsodást szenvednének (25. ábra).

Mesohepatectomiával elkerülhető a teljes jobb, vagy bal májfél kiterjesztett resectiója, azaz a residuális májtömeg nagyobb lesz, így a postoperatív morbiditási és mortalitási mutatók következményes javulását reméljük.



25. ábra

A mesohepatectomia során resecált terület

Az irodalmi adatokat áttekintve a mesohepatectomia indikációja nem teljesen tisztázott még a viszonylag kevés esetszám miatt. Eddigi tapasztalataink alapján egy egyszerűsített SWOT analízist felvázolhatunk:

A mesohepatectomia előnyei:

- nő a resecabilitási arány a centrálisan elhelyezkedő májtumorok esetében,
- jelentősen nagyobb residuális parenchyma tömeg, ezáltal kevesebb a postoperatív morbiditás, májelégtelenség,
- a postoperatív májenzim és bilirubin eltérések hamarabb rendeződnek, mint kiterjesztett resectiók után,
- a hosszútávú betegségmentes túlélés jobb, mint hagyományos hepatectomiák végzése után, világirodalmi adatok alapján.

A mesohepatectomia hátrányai:

- jelentősen nőhet a műtéti idő a gondosabb hilusi dissectio miatt,
- nagyobb vérvesztés lehetséges,
- a laterális segmentumok vérellátása és epedrainage-a könnyen sérülhet, így kiterjesztett resectióra kell konvertálni,
- a kettős parenchyma-resectiók felszín miatt az epecsorgás valószínűsége nagyobb, drainage-nak nagyon jól irányítottnak kell lennie.

Átmeneti májműködési zavar a nagy májresectiókat követően az operált esetek akár 70%-ában is előfordulhat (128). Rettegett szövődmény azonban a fulmináns, esetenként fatálisan végződő májelégtelenség. Preoperative elengedhetetlen a tervezett resectio méretének előzetes becslése, a cirrhosis fokának és ezzel együtt a funkcionális rezerv kapacitás mértékének a pontos megítélése. A spirál CT a 3D CT és az MRI angiográfia használatával tervezhető a resectio mértéke és ezzel együtt megbecsülhető a maradék máj volumene (32, 129). A különböző biológia tesztek a pillanatnyi funkcionális kapacitás becsléséhez komoly segítséget nyújtanak (128, 130). A funkcionálisan ép máj esetén kb. 20-25%-nyi residuális parenchyma; cirrhosis, vagy (neo)adjuváns chemoterápia alkalmazása esetén pedig kb. 40%-nyi maradék májszövet szükséges a resectió után ahhoz, hogy a fatális májelégtelenséget elkerüljük, azaz a parenchyma-kímélet létfontosságú kérdés, főleg azért mert a residuális mennyiség megítélése is rejt hibaszázalékot bőven (5).

Az új módszereket, mint anterior hemihepatectomia és mesohepatectomia, bátran lehet adaptálni, a betegeknek ténylegesen előnyük származik ezen technikákkal tapasztalataink szerint.

Báron/Pringle manővert azokban az esetekben alkalmazzunk, amikor a műtétek várhatóan elhúzódóak, nagy vérvesztéssel és relatíve nagy parenchyma veszteséggel jártak (119). A Báron/Pringle manőver előnyei igazolódtak.

A klinikánkon a 15 perces lezorítást 5 perc reperfusio követi, természetesen mindvégig szoros anaesthesiológiai konzultációval. Szükség esetén a lezorítások ismételhetők.

A Báron/Pringle manővernek a modern sebészeti technikák mellett is van létjogosultsága kiterjesztett májresectioknál, mert az egyszer vagy kétszeri alkalmazásnál a preventív hatása érvényesül.

Hosszabb idejű (háromszori) lezorításnál, amit kísérleteinkkel is alátámasztottuk, a rheologiai-, haemostaseologiai és morphologiai változások révén a korai postoperatív szövödmények (p.l thromboembolia) kockázatát növelhetik.

A nagy májműtétek közel 40%-ban alkalmaztuk a manővert. Elsősorban az új májsebészeti módszerek bevezető szakaszában (ún. learning curve).

Mára már a májsebészeti teamek összeszoktak, összehangoltan alkalmazzák az új technikákat. Ugyanis a műtéti idő egyik jelentős csökkentő tényezője a harmonikusan és dinamikusán dolgozó műtői személyzet, mely nemcsak aktív, de proaktív is.

Összegezve elmondható, hogy a nagyméretű májelváltozások sebészi kezelése kapcsán a morbiditási mutatók csökkentését, a vérveszteség minimalizálását is megcélózva mindenképp előnyös a Báron/Pringle manőver alkalmazása, kiváltképpen, ha nagyobb májresectiot vagy akár hemihepatectomiát végzünk.

Daganatos betegségekben felmerülhet a ligamentum hepatoduodenale-ban elhelyezkedő nyirokcsomók érintettsége is, így azok compressioja nemkívánatos hatással bírhatnak, így ilyen elváltozások esetén mérlegelendő a technika alkalmazása.

Alternatív therápiát is célszerű kiegészítésként alkalmazni a jobb életminőség szempontjából, ezeknél a gyakran igen elesett állapotú betegeknél.

Műtéttechnikailag egyszerűbb a praeceditio, ami a tényleges resectio előtti totális vagy selectív vasculáris temporális exclusiot jelenti, aminek szintén protectív hatását számos irodalom is alátámasztja. A preventív hatás bizonyos gyógyszerekkel (vitaminok, pentoxyphyllin, mesna) fokozható (135-138). Azonban a máj vonatkozásában rheológiai és haemostaseológiai vizsgálatokkal ez még nem volt igazolva, így ez egyben felveti a szükségességét a kutatásaink folytatásának, hogy a postoperatív szövödmények jelzésére még több biztosabb mérőmódszer állhasson rendelkezésünkre.

Az összeszokott, harmonikusan működő műtői személyzet és oncoteamek által körütekintően selectált betegeken alkalmazott adekvát terápia együttesen jelenthetik a gyógyulást vagy az életminőség szempontjából kedvezőbb kimenetelt, még az olyan súlyos betegek esetében is, akiket máj metastasis miatt kezelünk.

6.4. ÚJ EREDMÉNYEK ÉS AZOK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

1. Megvalósítottunk egy új állatkísérletes májsebészeti modellt beagle kutyákon, mely a hepatoduodenale atraumatikus leszorításának biztosítása mellett a vena mesentericán keresztül a vena portae rendszer, valamint a vena cava inferioron keresztül a vena hepatica kanülálását is magában foglalta, így biztosította a Báron/Pringle manőver systemás és lokális haemorheológiai hatásainak elemzését.

2. Először írtuk le azt a megállapítást, hogy állatkísérletes modellben hosszúnak bizonyult a három Báron/Pringle manőver alkalmazása -a ligamentum hepatoduodenale 3x15 perces leszorítása az 5-5 perces köztes reperfúziós periódusok beiktatásával is, mivel:

2.1. A systemás keringésben a coagulációs időparaméterek közül a *prothrombin idő* és az *aktivált parciális thromboplastin idő* a Báron/Pringle csoportban szignifikánsan megnyúlt a 30 perces reperfúziós periódus végére mind az alapértékek, mind a kontroll csoport értékeihez képest, míg a thrombin idő egyik csoportban sem változott jelentősen. Ez a klinikumra adaptálva azt jelenti, hogy a hosszú compressio a vérzéses szövödmények kockázatát növelheti.

2.2. Ugyancsak a systemás keringésben a májfunkciós paraméterek vizsgálatánál elsőként mutattunk rá arra a tényre, hogy a harmadik Báron/Pringle manővert követően tendenciózus jellegű volt a GPT enzimaktivitás emelkedés, míg 30 perces reperfusio végén a GOT és LDH enzimaktivitás értékek is tendenciózusan emelkedtek a GPT mellett a kiindulási alapértékekhez viszonyítva.

2.3. A máj morfológiai vizsgálatai is májkárosodást igazoltak, ugyanis a harmadik Báron/Pringle manőver után több *necroticus sejt*, *apoptoticus sejt*, *kifejezettebb lymphocytás beszűrődés*, *pangás*, valamint *vacuolisált májsejt* volt található, mint az első két manővert követően.

A 30 perces *reperfusio* után kifejezett necrosist, intenzívebb gyulladást, nagyfokú pangást és vacuolisatiót, valamint centrilobularisan a májsejgerendák rendezetlenségét, néhol felbomlását láthattuk.

A klinikai gyakorlat számára az lehet ez utóbbi két kísérleti megfigyelés következtetése, hogy a hosszabb idejű -háromszor alkalmazott Báron/Pringle manőver- a korai postoperatív szövödmények kockázatát növelheti.

3. Az általunk először végzett *haemorheologiai mérőmódszerekkel* -melyeket a systemás és lokális vérből párhuzamosan alkalmaztunk- új megállapításaink az alábbiak voltak:

3.1. A *systemás vérben a teljes vér viszkozitás emelkedett a harmadik leszorítást követően, majd szignifikánssá vált a 30 perces reperfusiót követően* viszonyítva az alapértékhez és a kontroll csoporthoz.

A *haematocrit* csökkent értéket mutatott az első két Báron manőver után, azonban a 30 perces *reperfusio* után már a kiindulási érték feletti volt.

A *vörösvérsejt deformabilitás* tekintetében a relatív sejt transit idő (RCTT) a *Báron csoportban szignifikánsan emelkedett a 30 perces reperfusio végére* a kiindulási értékhez és a kontroll csoporthoz képest

3.2. A *lokális vérmintákban szignifikánsan magasabb haematocrit értékeket* találtunk az alapértékekhez képest a *portalis venás vérmintákban* a második és harmadik Báron/Pringle manővert követően.

Az *aggregációs index értékei* mindkét sebesség-grádiensnél a második és harmadik Báron/Pringle manőver után vett *portalis venás vérmintákban szignifikáns emelkedést mutatott* mind az alapértékekhez, mind a kontroll csoport értékeihez képest.

A májsebészeti beavatkozások kapcsán eddig még nem alkalmazott haemorheológiai mérőmódszerek kísérletes bevezetésével megerősítettük azt az irodalmi állásfoglalást, hogy a Báron/Pringle manővernek létjogosultsága van, mert egyszeri vagy kétszeri alkalmazásnál a preventív hatása érvényesül, bizonyítva azt is, hogy az időfaktor mennyire meghatározó.

5. A klinikai vizsgálatok során a Báron/Pringle manőver előnyeként állapíthattuk meg, hogy a transfusio igény csökkent, mivel kevesebb volt a vérzés, a szövődmények aránya kisebb lett és csökkent az átlagos ápolási napok száma is.

6. A májfunkciós vizsgálatok közül a primer és secunder májdaganatok esetén egyaránt a Báron/Pringle manővert alkalmazó csoportban a postoperatív GOT és GPT emelkedés kimutatható volt (bár nem szignifikáns), ami tendenciáját tekintve hasonló a kísérletes vizsgálatok eredményeihez.

7. A DE OEC Sebészeti Intézetében is az új májsebészeti módszereket röviddel a szakirodalomban megjelenését követően *sikerült a napi rutinba beépíteni.* Így az anterior hemihepatectomiát és a mesohepatectomiát is alkalmazzuk a májsebészeti beavatkozásoknál. A CUSA májdissector, az ultrahangos vágókészülék (Ultracision) és a Ligasure használata mindennapossá vált a máj sebészetében Intézetünkben is.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Jelen ismereteink szerint, az onkológia és intervenciós radiológia fejlődése mellett, számos májbetegségnél a sebészi kezelés jelentheti a leghatásosabb kezelési lehetőséget. A szervkímélő májsebészetben alkalmazott új eszközök és a bevezetett korszerű sebésztechnikai módszerek egyik legfontosabb célja a vérvesztés minimalizálása, a transfusios igény csökkentése, funkcionálisan elegendő májparenchyma megtartása. A ligamentum hepatoduodenale képleteinek meghatározott idejű intermittáló leszorításának, a Báron/Pringle manővernek az alkalmazása biztonságosabbá teheti a májsebészeti beavatkozásokat. Az ischaemia-reperfusió károsodások, a műtéti hypoxiás idővel szoros összefüggésben befolyásolják a műtétek eredményességét. A Báron/Pringle manőver alkalmazásával a kirekesztési idő hossza is determináló tényező lehet a szövődmények kialakulásában.

Az általunk kidolgozott új állatkísérletes modellen vizsgáltuk a Báron/Pringle manőver haemorheológiai-, haemostaseológiai hatásait, valamint morphometriai változásokat. Öt éves időszakban feldolgoztuk a malignus májbetegségek miatti nagy műtéteink adatait, ezen belül is vizsgáltuk a Báron/Pringle manőver hatását, a perioperatív morbiditási- és mortalitási mutatókat.

Kísérletes körülmények között, három alkalommal ismételt Báron/Pringle manőver hatására a lokális fehérvérsejt szám, haematocrit és a vörösvérsejt aggregációs-index különböző mértékű változást mutatott a manőverek számától függően, legfőképp a vena portae rendszerében. A systemas hatások megnyilvánultak a vér viszkozitásának relatív növekedésében, a vörösvérsejt deformabilitás romlásában, valamint protrombin idő és az aktivált partialis thromboplastin idő megnyúlásával. Állatkísérletes modellen hosszúnak bizonyult a háromszori leszorítási periódus, mely az időfaktor meghatározó szerepére hívja fel a figyelmet.

A rosszindulatú májelváltozások műtétei esetén is jól alkalmazható a Báron/Pringle technika protectiv hatása miatt. Alacsonyabb a szövődmények aránya, kisebb a transfusio igény és rövidebb az ápolási idő.

A Báron/Pringle manőver előnyei igazolódtak tehát -megfelelő időtartamra adaptálva- mind a kísérletes, mind a klinikai vizsgálatok során. A manővernek a modern sebészeti technikák mellett is van létjogosultsága kiterjesztett májresectióknál, mert az egyszeri vagy kétszeri alkalmazásnál a preventív hatása érvényesült. Azonban a kettőnél több leszorítás, amit kísérleteinkkel is alátámasztottuk, a rheológiai-, haemostaseológiai- és morphológiai változások révén a korai postoperatív kockázatot növelhetik.

Kulcsszavak: májmetastasis, Báron/Pringle manőver, ischaemia reperfusio

SUMMARY

According to our current knowledge, surgery may be the only cure in several liver diseases despite progress in oncology and intervention radiology. The most important goal of recently introduced surgical techniques and use of new instruments in hepatic surgery aimed at preserving the liver is to minimize the loss of blood, reduce needs in blood transfusion and preserve functionally adequate amounts of hepatic parenchyma. Intermittent compression of the structures of the hepatoduodenal ligament for a certain time, i.e. the use of Baron/Pringle manoeuvre, can make surgical interventions safer. At the same time, however, damage due to ischaemia-reperfusion has an impact on the efficiency of hepatic surgery, which is in close correlation with the duration of hypoxia during the intervention. Therefore, the length of compression can also play a decisive role in the development of complications.

The haemorheological and haemostaseological effects and the morphometric changes associated with the Baron/Pringle manoeuvre were studied in animal models. We processed the data of major operations for malignant hepatic diseases in a five-year period and, among others, we paid special attention to the effects of the Baron/Pringle manoeuvre and parameters concerning perioperative morbidity and mortality.

As a result of the Baron/Pringle manoeuvre repeated on three occasions, the local leukocyte count, haematocrit and erythrocyte aggregation index showed different alterations depending on the number of manoeuvres performed, especially in the portal system. The systemic effects were manifest in the relative increase of the viscosity of blood, deterioration of erythrocyte deformability and prolonged prothrombin and partial thromboplastin times. In animal models, compression for three times had proved to be too long, which showed how important the duration of the intervention was.

This technique was highly applicable even in malignant hepatic diseases; its protective effect could be confirmed by a lower rate of complications, reduction in transfused blood and postoperative care alike.

A new experimental model has been developed to assess the effects of the Baron/Pringle manoeuvre. Its benefits confirmed in both animal models (adapted for relevant duration) and clinical studies, the manoeuvre now has a special status among modern surgical techniques, especially in extensive hepatic resections since, applied once or twice, it shows preventive effects. The fact that, due to rheological, haemostaseological and morphological alterations, three-times compression may increase the risk for early postoperative complications is a novel discovery.

Keywords: liver metastases, Báron/Pringle manoeuvre, ischaemia reperfusion

8. IRODALOMJEGYZÉK

8.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Couinaud C.: Les Hepatectomies Élagies. In: Études Anatomiques et Chirurgicales. pp. 40-49, Masson, Paris, 1957.
2. Jakab F.: A máj sebészete. In: Kiss J.: Gastroenterológiai sebészet, pp. 617-693, Medicina, Budapest, 2002.
3. Chaib E.: Absence of bifurcation of the portal vein. Surg. Radiol. Anat. 2009. 31:389-392.
4. Szentágothai J., Réthelyi M.: Funkcionális anatómia, Semmelweis Kiadó, Budapest, 1994.
5. Kupcsulik P.: A máj sebészete. Magy. Seb. 2009. 62:243-249.
6. Kupcsulik P.: A máj sebészete, Magy Seb. 2008. 61:359-374.
7. Fehér J., Lengyel G.: Hepatológia, Medicina, Budapest, 2001.
8. Fürst G., Schulte am Esch J., Poll LW., Hosch SB., Fritz LB., Klein M., Godehardt E., Krieg A., Wecker B., Stoldt V., Stockschräder M., Eisenberger CF., Mödder U., Knoefel WT.: Portal vein embolization and autologous CD133+ bone marrow stem cells for liver regeneration: initial experience. Radiology 2007. 243:171-179.
9. Zorzi D., Laurent A., Pawlik TM., Lauwers GY., Vauthey JN., Abdalla EK.: Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. Review. Br. J. Surg. 2007. 94:274-286.
10. de Jong KP.: Multimodality treatment of liver metastases increases suitability for surgical treatment. Review. Aliment. Pharmacol. Ther. 2007. 26(Suppl 2):161-169.
11. Yokoyama Y., Nagino M., Nimura Y.: Mechanism of impaired hepatic regeneration in cholestatic liver. Review. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2007. 14:159-166. Epub 2007 Mar 27.
12. Amacher DE.: The effects of cytochrome P450 induction by xenobiotics on endobiotic metabolism in pre-clinical safety studies. Toxicol. Mech. Methods. 2010. 20:159-166.
13. Váli L., Taba G., Szentmihályi K., Fébel H., Kurucz T., Pallai Z., Kupcsulik P., Blázovics A.: Reduced antioxidant level and increased oxidative damage in intact liver lobes during ischaemia-reperfusion. World J. Gastroenterol. 2006. 12:1086-1091.
14. Assimakopoulos SF., Thomopoulos KC., Labropoulou-Karatza C.: Pentoxifylline: a first line treatment option for severe alcoholic hepatitis and hepatorenal syndrome? World. J. Gastroenterol. 2009. 15:3194-3195.
15. Giovanardi RO., Rhoden EL., Cerski CT., Salvador M., Kalil AN.: Pharmacological preconditioning using intraportal infusion of L-arginine protects against hepatic ischemia reperfusion injury. J. Surg. Res. 2009. 155:244-253.
16. Taha MO., Simões MJ., Noguerol EC., Mendonça FP., Pascoalick HM., Alves RA., Vivian ME., Morales FP., Campos AC., Magalhães KG., Venerando PS., Tersariol IL., Monteiro HP., Oliveira I. Jr., Jurkiewicz A., Caricati-Neto A.: Effects of allopurinol on ischemia and reperfusion in rabbit livers. Transplant. Proc. 2009. 41:820-823.
17. Stangl R., Szijártó A., Onody P., Tamás J., Tátrai M., Hegedűs V., Blázovics A., Lotz G., Kiss A., Módos K., Gerő D., Szabó C., Kupcsulik P., Harsányi L.: Reduction of Liver Ischemia-Reperfusion Injury Via Glutamine Pretreatment. J. Surg. Res. 2009. Oct 22. (Epub ahead of print)
18. Kurahashi N., Inoue M., Iwasaki M., Tanaka Y., Mizokami M., Tsugane S.: JPHC Study Group: Vegetable, fruit and antioxidant nutrient consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study in Japan. Br. J. Cancer. 2009. 100:181-184.

19. Luk JM., Wang X., Liu P., Wong KF., Chan KL., Tong Y., Hui CK., Lau GK., Fan ST.: Traditional Chinese herbal medicines for treatment of liver fibrosis and cancer: from laboratory discovery to clinical evaluation. *Liver Int.* 2007. 27:879-890.
20. Puglisi F., Aprile G., Fasola G.: Hot topics and landmark studies from the 43rd annual meeting of the American Society of Clinical Oncology. *Anticancer Drugs.* 2008. 19:221-233.
21. Jouanny J., Crapanne JB, Dancer H., Masson JL.: Homeopátiás gyógymód lehetőségei az akut patológiában. Boiron S.A, France, 1992.
22. Jouanny J., Crapanne JB., H. Dancer, J. L. Masson: Homeopátiás gyógymód lehetőségei a krónikus patológiában. Boiron S.A, France, 1992.
23. Vágvolgyi A., Takács I., Árkossy P., Péter M., Sápy P.: Near total hepatectomy in two steps for surgical treatment of liver metastasis of colorectal tumor. *Hepatogastroenterology* 2003. 50:2176-2178.
24. Adam R., Miller R., Pitombo M., Wicherts DA., de Haas RJ., Bitsakou G., Aloia T.: Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2007. 16:525-536.
25. Jakab F, Mersich T: Ismételt májresectio, a modern daganatsebészet egyik kihívása. *Magy. Seb.* 2010. 63:3-8.
26. Antoniou A., Lovegrove RE., Tilney HS., Heriot AG., John TG., Rees M., Tekkis PP., Welsh FK.: Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases. *Surgery* 2007. 141:9-18.
27. Sa Cunha A., Laurent C., Rault A., Couderc P., Rullier E., Saric J.: A second liver resection due to recurrent colorectal liver metastases. *Arch. Surg.* 2007. 142:1144-1149; Discussion 1150.
28. de Jong MC., Mayo SC., Pulitano C., Lanella S., Ribero D., Strub J., Hubert C., Gigot JF., Schulick RD., Choti MA., Aldrighetti L., Mentha G., Capussotti L., Pawlik TM.: Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J. Gastrointes. Surg.* 2009. 13:2141-2151.
29. Minagawa M., Makuuchi M., Takayama T., Kokudo N.: Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 2003. 238:703-710.
30. Minagawa M., Yamamoto J., Miwa S., Sakamoto Y., Kokudo N., Kosuge T., Miyagawa S., Makuuchi M.: Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch. Surg.* 2006. 141:1006-1012. Discussion 1013.
31. El-Serag HB., Rudolph KL.: Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Review. Gastroenterology.* 2007. 132:2557-2576.
32. Ishizawa T., Yamamoto T., Sekikawa T.: The diagnostic values of measuring the liver volume in detecting occult hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2007. 54:514-517.
33. Uhl M., Euringer W., Makowiec F., Adam U., Schneider A., Langer M.: Portal vein embolization preparation for major hepatic resection: a new standard in liver surgery. *Review Rofo.* 2007. 179:31-37.
34. Loss M., Zülke C., Obed A., Stöltzing O., Schlitt HJ.: Surgical therapy of benign liver tumors. *Review. Chirurg* 2008. 79:722-728.
35. Ruers TJ., Wiering B., van der Sijp JR., Roumen RM., de Jong KP., Comans EF., Pruim J., Dekker HM., Krabbe PF., Oyen WJ.: Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J. Nucl. Med.* 2009. 50:1036-1041.

36. Abulkhir A., Limongelli P., Healey AJ., Damrah O., Tait P., Jackson J., Habib N., Jiao LR.: Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann. Surg.* 2008. 247:49-57.
37. Bánsághi Z.: A radiofrekvenciás ablatio helye a malignus daganatok kezelésében. *Lehetőségek és korlátok. Magy. Seb.* 2008. 61:59-64.
38. Mulier S., Ni Y., Jamart J., Michel L., Marchal G., Ruers T.: Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? *Ann. Surg. Oncol.* 2008. 15:144-157.
39. Garrean S., Hering J., Saied A., Helton WS., Espat NJ.: Radiofrequency ablation of primary and metastatic liver tumors: a critical review of the literature. *Review. Am. J. Surg.* 2008. 195:508-520.
40. Jolesz FA.: MRI-guided focused ultrasound surgery. *Review. Ann. Rev. Med.* 2009. 60:417-430.
41. Pazaitis AM., Toutouzas KG., Papadimitriou DI., Papadopoulos BD., Papacostas LS., Strigaris KA., Papadimitriou JD.: Change in preoperative strategy based on intraoperative ultrasound findings. *Int. Surg.* 2009. 94:58-62.
42. Starzl TE., Marchioro TL., Vonkaulla KN., Hermann G., Brittain RS. Waddwill WR.: Homotransplantation of the liver in humans. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1963. 117:659-676.
43. Taylor I., Blumgart LH.: Right hemihepatectomy for extensive liver injury. *Br. J. Clin. Pract.* 1971. 25:81-84.
44. Papadimitriou JD., Fotopoulos AC., Prahalias AA., Vassiliou JG., Papadimitriou LJ.: The impact of new technology on hepatic resection for malignancy. *Arch. Surg.* 2001. 136:1307-1313.
45. van den Broek MA., Olde Damink SW., De Jong CH., Lang H, Malagó M., Jalan R., Saner FH.: Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Review. Liver Int.* 2008. 28:767-780.
46. Boutros C., Somasundar P., Garrean S., Saied A., Espat NJ.: Microwave coagulation therapy for hepatic tumors: review of the literature and critical analysis. *Surg. Oncol.* 2010. 19:e22-32. Epub 2009. Mar 6.
47. Stippel DL.: Percutaneous, laparoscopic and open surgical radiofrequency ablation of malignant liver lesions. *Review. Zentralbl. Chir.* 2007. 132:293-299.
48. Delis SG., Madariaga J., Bakoyiannis A., Derveniz Ch.: Current role of bloodless liver resection. *Review. World J. Gastroenterol.* 2007. 13:826-829.
49. Moug SJ., Smith D., Leen E., Angerson WJ., Horgan PG.: Selective continuous vascular occlusion and perioperative fluid restriction in partial hepatectomy. Outcomes in 101 consecutive patients. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007. 33:1036-1041.
50. Hashimoto T., Kokudo N., Orii R., Seyama Y., Sano K., Imamura H., Sugawara Y., Hasegawa K., Makuuchi M.: Intraoperative blood salvage during liver resection: a randomized controlled trial. *Ann. Surg.* 2007. 245:686-691.
51. Oláh A., Gaál Cs.: (eds), *Hibák és szövődmények a hasi sebészetben.* Medicina, Budapest, pp. 384. 2006.
52. Pringle JH.: Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann. Surg.* 1908. 48: 541-549.
53. van Gulik TM., de Graaf W., Dinant S., Busch OR., Gouma DJ.: Vascular occlusion techniques during liver resection. *Dig. Surg.* 2007. 24:274-281.
54. Bilzer M., Gerbes AL.: Preservation injury of the liver: Mechanisms and novel therapeutic strategies. 2000. *J. Hepatol.* 32:508-515.
55. Anaya-Prado R., Toledo-Pereyra LH., Lentsch AB., Ward PA.: Ischemia/reperfusion injury. *J. Surg. Res.* 2002. 105:248-258.

56. Grace PA.: Ischaemia-reperfusion injury. *Br. J. Surg.* 1994. 81:637-647.
57. Koti RS., Seifalian AM., Davidson BR.: Protection of the liver by ischemic preconditioning: A review of mechanisms and clinical applications. *Digest. Surg.* 2003. 20:383-396.
58. Hui AM., Kawasaki S., Makuuchi M., Nakayama J., Ikegami T., Miyagawa S.: Liver injury following normothermic ischaemia in steatotic rat liver. *Hepatology* 1995. 20: 1287-1293.
59. Serracino-Inglott F., Nagy A., Mathie RT.: Hepatic ischaemia-reperfusion injury. *Am. J. Surg.* 2001. 181:160-166.
60. Brancatisano R., Isla A., Habib N.: Is radical hepatic surgery safe? *Am. J. Surg.* 1998. 175:161-163.
61. Moussa ME., Sarraf CE., Uemoto S., Sawada H., Habib NA.: Effect of total hepatic vascular exclusion during liver resection on hepatic ultrastructure. *Liver Transplant. Surg.* 1996. 2:461-467.
62. Colletti LM., Kunkel SL., Walz A., Burdick MD., Kunkel RG., Wilke CA., Strieter RM.: The role of cytokine networks in the local liver injury following hepatic ischemia/reperfusion in the rat. *Hepatology* 1996. 23:506-514.
63. Badia JM., Ayton LC., Evans TJ., Carpenter AJ., Nawfal G., Kinderman H., Zografos G., Uemoto S., Cohen J., Habib NA.: Systemic cytokine response to hepatic resections under vascular exclusion. *Eur. J. Surg.* 1998. 164:185-190.
64. Granger DN., Rutili G., McCord JM.: Superoxide radicals in feline intestinal ischaemia. *Gastroenterology* 1981. 81:22-29.
65. Theor NC., Farrel GC.: Hepatic ischaemia reperfusion injury: Pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection. *J. Gastroen. Hepatol.* 2003. 18:891-902.
66. Farhood A., McGuire GM., Manning AM., Miyasaka M., Smith CW., Jaeschke H.: Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) expression and its role in neutrophil-induced ischemia-reperfusion injury in rat liver. *J. Leukoc. Biol.* 1995. 57:368-374.
67. McCord JM.: Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med.* 1985. 312:159-163.
68. Fehér J., Vereckei A.: Szabadgyök-reakciók jelentősége az orvos-tudományban. *Biotéka, Biogal Gyógyszergyár.* pp. 80-85. 1985.
69. Griglewsky RJ., Palmer RM., Moncada S.: Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986.320:454-456.
70. Baskurt OK., Meiselman HJ.: Blood rheology and hemodynamics. *Semin. Thromb. Hemost.* 2003. 29:435-447.
71. Fong Y., Moldawer LL., Shires GT., Lowry SF.: The biologic characteristics of cytokines and their implication in surgical injury. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1990. 170:363-378.
72. Lentsch AB., Yoshidome H., Cheadle WG., Miller FN., Edwards MJ.: Chemokine involvement in hepatic ischemia/reperfusion injury in mice: roles for macrophage inflammatory protein-2 and KC. *Hepatology* 1998. 27:1172-1177.
73. Cywes R., Packham MA., Tietze L., Sanabria JR., Harvey PR., Phillips MJ., Strasberg SM.: Role of platelets in hepatic allograft preservation injury in the rat. *Hepatology* 1993. 18:635-647.
74. Pober JS.: Cytokine-mediated activation of vascular endothelium: physiology and pathology. *Am. J. Pathol.* 1998. 133:426-433.
75. Shibuya H., Ohkohchi N., Tsukamoto S., Satomi S.: Tumor necrosis factor-induced, superoxide-mediated neutrophil accumulation in cold ischemic/reperfused rat liver. *Hepatology* 1997. 26:113-120.

76. Shirasugi N., Wakabayashi G., Shimazu M., Oshima A., Shito M., Kawachi S., Karahashi T., Kumamoto Y., Yoshida M., Kitajima M.: Up-regulation of oxygen-derived free radicals by interleukin-1 in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Transplantation* 1997. 64:1398-1403.
77. Shito M., Wakabayashi G., Ueda M., Shimazu M., Shirasugi N., Endo M., Mukai M., Kitajima M.: Interleukin 1 receptor blockade reduces tumor necrosis factor production, tissue injury, and mortality after hepatic ischemia-reperfusion in the rat. *Transplantation* 1997. 63:143-148.
78. Suzuki S., Toledo-Pereyra LH.: Interleukin 1 and tumor necrosis factor production as the initial stimulants of liver ischemia and reperfusion injury. *J. Surg. Res.* 1994. 57:253-258.
79. Ghosh S., May MJ., Kopp EB.: NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.* 1998. 16:225-260.
80. Li Y., Zhang W., Mantell LL., Kazzaz JA., Fein AM., Horowitz S.: Nuclear factor-kappaB is activated by hyperoxia but does not protect from cell death. *J. Biol. Chem.* 1997. 272:20646-20649.
81. Yoshidome H., Kato A., Edwards MJ., Lentsch AB.: Interleukin-10 suppresses hepatic ischemia/reperfusion injury in mice: implications of a central role for nuclear factor kappaB. *Hepatology* 1999. 30:203-208.
82. Hur GM., Ryu YS., Yun HY., Jeon BH., Kim YM., Seok JH., Lee JH.: Hepatic ischemia/reperfusion in rats induces iNOS gene transcription by activation of NF-kappaB. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999. 261:917-922.
83. Shah V., Haddad FG., Garcia-Cardena G., Frangos JA., Mennone A., Groszmann R J., Sessa WC.: Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J. Clin. Invest.* 1997. 100:2923-2930.
84. Clemens M.G.: Nitric oxide in liver injury. *Hepatology* 1999. 30:1-5.
85. Jockey DC., Chung JJ.: Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology* 1998. 114:344-351.
86. Shiraishi M., Hiroyasu S., Nagahama M., Miyaguni T., Higa T., Tomori H., Okuhama Y., Kusano T., Muto Y.: Role of exogenous L-arginine in hepatic ischaemia-reperfusion injury. *J. Surg. Res.* 1997. 69:429-434.
87. Shiratori Y., Kiriya H., Fukushima Y., Nagura T., Takada H., Hai K., Kamii K.: Modulation of ischemia-reperfusion-induced hepatic injury by Kupffer cells. *Dig. Dis. Sci.* 1994. 39:1265-1272.
88. Jaeschke H., Farhood A., Smith CW.: Neutrophils contribute to ischemia/reperfusion injury in rat liver in vivo. *FASEB J.* 1990. 4:3355-3359.
89. Marzi I., Takei Y., Rücker M., Kawano S., Fusamoto H., Walcher F., Kamada T.: Endothelin-1 is involved in hepatic sinusoidal vasoconstriction after ischemia and reperfusion. *Transpl. Int.* 1994. 7(Suppl.1):503-506.
90. Yadav SS., Howell DN., Gao W., Steeber DA., Harland RC., Clavien PA.: L-selectin and ICAM-1 mediate reperfusion injury and neutrophil adhesion in the warm ischemic mouse liver. *Am. J. Physiol.* 1998. 275(6 Pt 1):1341-1352.
91. Allen DM., Chen LE., Seaber AV., Urbaniak JR.: Pathophysiology and related studies of the no reflow phenomenon in skeletal muscle. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1995. 314:122-133.
92. Man K., Fan ST., Ng IO., Lo CM., Liu CL., Wong J.: Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Ann. Surg.* 1997. 226:704-713

93. Kim YI., Fujita S., Hwang YJ., Chun JM., Song KE., Chun BY.: Successful intermittent application of the Pringle maneuver for 30 minutes during human hepatectomy: a clinical randomized study with use of a protease inhibitor. *Hepatogastroenterology* 2007. 54(79):2055-2060.
94. Compagnon P., Lindell S., Ametani MS., Gilligan B., Wang HB., D'Alessandro AM., Southard JH., Mangino MJ.: Ischemic preconditioning and liver tolerance to warm or cold ischemia: experimental studies in large animals. *Transplantation* 2005. 79:1393-1400.
95. Zhang WX., Yin W., Zhang L., Wang LH., Bao L., Tuo HF., Zhou LF., Wang CC.: Preconditioning and postconditioning reduce hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2009. 8(6):586-590.
96. Jaeschke H.: Molecular mechanisms of hepatic ischemia reperfusion injury and preconditioning. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003. 284:G15-G26.
97. Shimoda M., Iwasaki Y., Sawada T., Kubota K.: Protective effect of ischemic preconditioning against liver injury after major hepatectomy using the intermittent Pringle maneuver in swine. *Pathobiology* 2007. 74:42-49.
98. Nemeth N., Lesznyak T., Szokoly M., Furka I., Miko I.: Allopurinol prevents erythrocyte impairing but not the hematological alterations after limb ischemia-reperfusion in rats,. *J. Invest. Surg.* 2006. 19:47-56.
99. Nemeth N., Szokoly M., Acs G., Brath E., Lesznyak T., Furka I., Miko I.: Systemic and regional hemorheological consequences of warm and cold hind limb ischemia-reperfusion in a canine model. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2004. 30: 133-145.
100. Peto K., Nemeth N., Brath E., Takacs EI., Baskurt OK, Meiselman HJ., Furka I., Miko I.: The effects of renal ischemia-reperfusion on hemorheological factors: preventive role of allopurinol. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2007. 37:347-358.
101. Tralhão JG., Hoti E., Oliveiros B., Abrantes AM., Botelho MF., Castro-Sousa F.: Intermittent Pringle Maneuver and Hepatic Function: Perioperative Monitoring by Noninvasive ICG-Clearance. *World J. Surg.* 2009. 33:2627-2634.
102. Shimoda M., Iwasaki Y., Okada T., Sawada T., Kubota K.: Protective effect of Sivelestat in a porcine hepatectomy model prepared using an intermittent Pringle method. *Eur. J. Pharmacol.* 2008. 587:248-252.
103. van de Poll MC., Dejong CH., Fischer MA., Bast A., Koek GH.: Decreased hepatosplanchnic antioxidant uptake during hepatic ischaemia/reperfusion in patients undergoing liver resection. *Clin Sci. (Lond).* 2008. 114:553-560.
104. Shimoda M., Iwasaki Y., Sawada T., Kubota K.: Protective effect of ischemic preconditioning against liver injury after major hepatectomy using the intermittent pringle maneuver in swine. *Pathobiology.* 2007. 74:42-49.
105. Wong KH., Hamady ZZ., Malik HZ., Prasad R., Lodge JP., Toogood GJ.: Intermittent Pringle manoeuvre is not associated with adverse long-term prognosis after resection for colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2008. 95:985-989.
106. Tóth K., Juricskay I.: Rheologiai alapfogalmak, In: Bernát SI., Pongrácz E. (szerk.): A klinikai haemorheologia alapjai. Kornétás Kiadó, Budapest, pp. 13-24. 1999.
107. Bogár L.: Diagnosztika In: Bernát SI., Pongrácz E. (szerk.): A klinikai haemorheologia alapjai. Kornétás Kiadó, Budapest, pp. 33-50. 1999.
108. Kayar E., Mat F., Meiselman HJ., Baskurt OK.: Red blood cell rheological alterations in a rat model of ischemia-reperfusion injury. *Biorheology* 2001. 38: 405-414.
109. Mátrai Á., Whittington RB., Ernst E.: A simple method of estimating whole blood viscosity at standardized hematocrit. *Clin. Hemorheol.* 1987. 7:261-265.

110. Stuart J.: International Committee for Standardization in Haematology. Guidelines for measurement of blood viscosity and erythrocyte deformability. *Clin. Hemorheol.* 1986. 6:439-454.
111. Dormandy J., Flute P., Mátrai A., Bogár L., Mikita J.: The new St. George's blood filterometer. *Clin. Hemorheol.* 1985. 5:975-983.
112. Schmid-Schönbein H., Malotta H., Striesow F.: Erythrocyte aggregation: causes, consequences and methods for assessment. *Tijdschr NVKC* 1990. 15:88-97.
113. Liu CL., Fan ST., Lo CM., Poon RT., Wong J.: Anterior approach for major right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 2000. 232:25-31.
114. Fan ST., Lai EC., Lo CM., Chu KM., Liu CL., Wong J.: Hepatectomy with an ultrasonic dissector for hepatocellular carcinoma. *Br. J. Surg.* 1996. 83:117-120.
115. Fan ST.: Technique of hepatectomy. *Br. J. Surg.* 1996. 83:1490-1491.
116. Wu CC., Hwang CJ., Yang MD., Liu TJ.: Preliminary results of hepatic resection for centrally located large hepatocellular carcinoma. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1993. 63:525-529.
117. Wu CC., Ho WL., Chen JT., Tang CS., Yeh DC., Liu TJ., P'eng FK.: Mesohepatectomy for centrally located hepatocellular carcinoma: an appraisal of a rare procedure. *J. Am. Coll. Surg.* 1999. 188:508-515.
118. Scudamore CH., Buczkowski AK., Shayan H., Ho SG., Legiehn GM., Chung SW., Owen DA.: Mesohepatectomy. *Am. J. Surg.* 2000. 179:356-360.
119. Blumgart LH.: Liver resection for benign disease and for liver and biliary tumors. In: Blumgart LH. (ed) *Surgery of the liver and biliary tract*, 3rd edn. Saunders, London, 2000.
120. Younes RN., Rogatko A., Brennan MF.: The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease-free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastasis. *Ann. Surg.* 1991. 214:107-113.
121. Weitz J., Koch M., Kienle P., Schrodell A., Willeke F., Benner A., Lehnert T., Herfarth C., von Knebel Doeberitz M.: Detection of hematogenous tumor cell dissemination in patients undergoing resection of liver metastasis of colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2000. 232: 66-72.
122. Liu CL., Fan ST., Lo CM., Ng IO., Poon RT., Wong J.: Intraoperative iatrogenic rupture of hepatocellular carcinoma. *World. J. Surg.* 2002. 26:348-352.
123. Hohenberger W., Ott R.: Der anteriore Zugang zur Hemihepatectomie. *Chirurg* 2001. 72: 125-130.
124. Ozawa K.: Nonconventional approaches to advanced liver cancer. In: *Liver Surgery Approached Through the Mitochondria*. Tokyo: Medical Tribune. pp. 117-165. 1992.
125. Fan ST., Liu CL.: Anterior approach for major right hepatic resection. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 2005. 12:356-361.
126. Lai EC., Fan ST., Lo CM., Chu KM., Liu CL.: Anterior approach for difficult major right hepatectomy. *World J. Surg.* 1996. 20:314-317.
127. Yamamoto J., Kosuge T., Shimada K., Yamasaki S., Takayama T., Makuuchi M.: Anterior transhepatic approach for isolated resection of the caudate lobe of the liver. *World J. Surg.* 1999. 23:97-101.
128. Gaál Cs.: Májmetastasisok. *Magy. Seb.* 2003. 56:250-252.
129. Kubota K., Makuuchi M., Kusaka K., Kobayashi T., Miki K., Hasegawa K., Harihara Y., Takayama T.: Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997. 26: 1176-1181.

130. Kwon AH., Ha-Kawa SK., Uetsuji S., Inoue T., Matsui Y., Kamiyama Y.: Preoperative determination of the surgical procedure for hepatectomy using technetium-99m-galactosyl human serum albumin (99mTc-GSA) liver scintigraphy. *Hepatology* 1997. 25:426-429.
131. Spiegel HU., Bahde R. Experimental models of temporary normothermic liver ischemia. *J. Invest. Surg.* 2006. 19:113-123.
132. Brun J.: Hormones, metabolism and body composition as major determinants of blood rheology: potential pathophysiological meaning. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2002. 26:63-79.
133. Chiu CJ., McArdle AH., Brown R., Scott HJ., Gurd FN.: Intestinal mucosal lesion in low-flow states. A morphologic, hemodynamic and metabolic reappraisal. *Arch. Surg.* 1970. 101:478-483.
134. Bráth E., Németh N., Kiss F., Sajtos E., Hevér T., Mátyás L., Tóth L., Mikó I., Furka I.: Changes of local and systemic hemorheological properties in intestinal ischemia-reperfusion injury in the rat model. *Microsurgery* 2009. 30:321-326.
135. Heizmann O., Meimarakis G., Volk A., Matz D., Oertli D., Schauer RJ.: Ischemic preconditioning-induced hyperperfusion correlates with hepatoprotection after liver resection. *World J. Gastroenterol.* 2010. 16:1871-1878.
136. Ypsilantis P., Lambropoulou M., Anagnostopoulos C., Tentes I., Tsigalou C., Pitiakoudis M., Kortsaris A., Papadopoulos N., Simopoulos C.: Mesna Preserves Hepatocyte Regenerating Capacity Following Liver Radiofrequency Ablation Under Pringle Maneuver. *J. Surg. Res.* 2009. Epub Oct 25. doi:10.1016/j.jss.2009.10.001.
137. Tralhão JG., Hoti E., Oliveiros B., Abrantes AM., Botelho MF., Castro-Sousa F.: Intermittent pringle maneuver and hepatic function: perioperative monitoring by noninvasive ICG-clearance. *World J. Surg.* 2009. 33:2627-2634.
138. Franchello A., Gilbo N., David E., Ricchiuti A., Romagnoli R., Cerutti E., Salizzoni M.: Ischemic preconditioning (IP) of the liver as a safe and protective technique against ischemia/reperfusion injury (IRI). *Am. J. Transplant.* 2009. 9:1629-1639.

8.2. Az értekezés alapjául szolgáló in extenso közlemények

1. **Furka A.**, Halász L., Szentkereszty Zs., Pósán J., András Cs., Sáy P.: Surgical treatment of liver metastases from breast cancer. *Hepatogastroenterology* 2008. 55: 1416-1418.
(Impact factor: 0,68)
2. **Furka A.**, Németh N., Gulyás A., Bráth E., Pető K., Takács E.I., Furka I., Sáy P., Mikó I.: Hemorheological changes caused by intermittent Pringle (Baron) maneuver in experimental beagle canine model. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2008. 40: 177-189.
(Impact factor: 1,814)

Összesített impact factor érték:..... 2,422

8.3. Az értekezés témájával összefüggő egyéb in extenso közlemények

3. **Furka A.**, Záborszky Z., Ács G., Vigh G., Nagy A., Roman E.: Causes of death of patients with multiple injuries in Debrecen, Hungary.
Eur. J. Surg. 2000. 166(8): 602-604.
(Impact factor: 0,663)
4. Záborszky Z., Vigh Gy., **Furka A.**, Nagy A., Lesznyák T.: Hol vannak a polytraumatizált sérültek?
Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet 1999. XLII. évf. Suppl. 1. 11-14.
5. Takács I., **Furka A.**, Boland M.G., Pósn J., Vágvolgyi A., Kotán R., Hallay J., Sáp P.: Anterior approach for liver resection in the treatment of large liver tumors.
Chir. Gastroenterol. 2005. 21: 371-375.
(Impact factor: 0,128)
6. Takács I., **Furka A.**, Boland M.G., Pósn J., Vágvolgyi A., Kotán R., Hallay J., Sáp P.: Anterior májreszekció, mint a nagyméretű májtumorok ellátására alkalmas műtéti módszer.
Magy. Seb. 2006. 59: 362-368.
7. Takács I., **Furka A.**, Kovács G., Árkosy P., Szentkereszty Zs., Vágvolgyi A., Pósn J., Sáp P.: Mesohepatectomy without hilar dissection in the treatment of malignant focal liver diseases.
Hepatogastroenterology 2007. 54: 201-205.
(Impact factor: 0,904)
8. Németh N., Alexy T., **Furka A.**, Baskurt O.K., Meiselman H.J., Furka I., Mikó I.: Inter species differences in hematocrit to blood viscosity ratio.
Biorheology 2009. 46: 155-165.
(Impact factor: 1,279)
9. Mikó I., Németh N., Sajtos E., Bráth E., Pető K., **Furka A.**, Szabó Gy., Kiss F., Imre S., Furka I.: Splenic function and red blood cell deformability: the beneficial effects of spleen autotransplantation in animal experiments.
Clin. Hemorheol. Microcirc. 2010. 45: 281-288.
(Impact factor: 1,78)

Összesített impact factor érték:..... 4.554

8.4. Egyéb közlemények

10. Halász L., Szentkereszty Zs., **Furka A.**, Sz.Kiss S., Kollár S.: Az emlőrák pleura-metasztázisainak sebészi kezelése.
Magy. Seb. 2002. 55: 265-267.

11. Kerekes L., ifj. Sipka S., Dezső B., **Furka A.**, Pető K., Bráth E., Mikó I., Furka I.:
Glükokortikoszteroid intravenás és intraductalis alkalmazásának hatásai kutyán
kísérletesen előidézett akut pancreatitisben.
Magy. Seb. 2002. 55: 225-228.
12. Varga G., **Furka A.**, Kollár S., Sz. Kiss S.: Video-asszisztált torakoszkópia (VATS)
klinikánk 10 éves anyagában (1992-2001).
Magy. Seb. 2002. 55: 229-232.
13. Szentkereszty Zs., Boros M., **Furka A.**, Sápy P., Sz. Kiss S.: Endoszkópos oesophago-
diverticulostomia, mint újabb lehetőség a Zenker diverticulum nyitott műtéti kezelése
mellett: melyik műtétet válasszuk?
Magy. Seb. 2005. 58: 17-20.
14. Mikó I., Serfőző J., Kappelmayer J., Sipka S., **Furka A.**, Imre S., Galuska L., Kovács J.,
Bráth E., Pető K., Németh N., Furka I.: Megmenthető-e a sérült lép? 20 év kutatási eredményei.
Magy. Seb. 2005. 58: 69-73.
15. Kerekes L., Antal-Szalmás P., Dezső B., Sipka S., **Furka A.**, Mikó I., Sápy P.: A tripszin
és lipáz hatásának in vitro vizsgálata foszfolipáz A2 enzimekkel, endotoxinokkal és
cytokinekkal előkezelt kutya pancreas metszeteken.
Magy. Seb. 2005. 58: 120-124.
16. Mikó I., Bráth E., Németh N., **Furka A.**, Sipka S. Jr., Pető K., Serfőző J., Kovács J., Imre S.,
Benkő I., Galuska L., Sipka S., Ács G., Furka I.: Spleen autotransplantation. Morphological and
functional follow-up after spleen autotransplantation in mice: research summary.
Microsurgery 2007. 27: 312-316.
(Impact factor: 1,070)
17. Szentkereszty Zs., Horkai P., **Furka A.**, Sápy P., Sz. Kiss S., Fekete K.: A VATS szerepe
a tompa mellkasi sérülések kezelésében.
Magy. Seb. 2007. 60(1): 510-513.

Összesített impact factor érték:..... 1.07

Kumulatív impact factor érték:..... 8.046

Citáció összes:52

ebből független: 29, függő: 23

Iktatószám: DEENKÉTK /48/2011.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Furka Andrea

Neptun kód: HKUM5X

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Furka, A.**, Halász, L., Szentkereszty, Z., Pósn, J., András, C., Sápy, P.: Surgical treatment of liver metastases from breast cancer.
Hepatogastroenterology. 55 (85), 1416-1418, 2008.
IF:0.68
2. **Furka, A.**, Németh, N., Gulyás, A., Bráth, E., Pető, K., Takács, E.I., Furka, I., Sápy, P., Mikó, I.: Hemorheological changes caused by intermittent Pringle (Baron) maneuver in experimental beagle canine model.
Clin. Hemorheol. Microcirc. 40 (3), 177-189, 2008.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-2008-1128>
IF:1.814

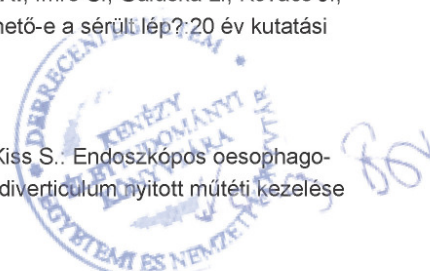
További Közlemények

3. Mikó, I., Németh, N., Sajtos, E., Bráth, E., Pető, K., **Furka, A.**, Szabó, G., Kiss, F., Imre, S., Furka, I.: Splenic function and red blood cell deformability: The beneficial effects of spleen autotransplantation in animal experiments.
Clin. Hemorheol. Microcirc. 45 (2-4), 281-288, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-2010-1307>
IF:1.78 (2009)
4. Németh, N., Alexy, T., **Furka, A.**, Baskurt, O.K., Meiselman, H.J., Furka, I., Mikó, I.: Inter-species differences in hematocrit to blood viscosity ratio.
Biorheology. 46 (2), 155-165, 2009.

DOI: <http://dx.doi.org/10.3233/BIR-2009-0533>

IF:1.279

5. Mikó, I., Bráth, E., Németh, N., **Furka, A.**, Sipka, S., Pető, K., Serfőző, J., Kovács, J., Imre, S., Benkő, I., Galuska, L., Sipka, S., Ács, G., Furka, I.: Spleen autotransplantation: Morphological and functional follow-up after spleen autotransplantation in mice : A research summary.
Microsurgery. 27 (4), 312-316, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/micr.20362>
IF:1.07
6. Szentkereszty Z., Horkai P., **Furka A.**, Sály P., Sz. Kiss S., Fekete K.: A VATS szerepe a tompa mellkassérülések kezelésében.
Magyar Seb. 60, 510-513, 2007.
7. Takács, I., **Furka, A.**, Kovács, G., Árkossy, P., Szentkereszty, Z., Vágvolgyi, A., Pósn, J., Sály, P.: Mesohepatectomy without hilar dissection in the treatment of malignant focal liver diseases.
Hepatogastroenterology. 54 (73), 201-205, 2007.
IF:0.904
8. Takács I., **Furka A.**, Boland M.G., Pósn J., Vágvolgyi A., Kotán R., Hallay J., Sály P.: Anterior májreszekció, mint a nagyméretű májtumorok ellátására alkalmas műtéti módszer.
Magyar Seb. 59, 362-368, 2006.
9. Kerekes L., Antal-Szalmás P., Dezső B., Sipka S., **Furka A.**, Mikó I., Sály P.: A tripszin és lipáz hatásának in vitro vizsgálata foszfolipáz A2 enzimekkel, endotoxinokkal és cytokinekkal előkezelt kutya pancreas metszeteken.
Magyar Seb. 58, 120-124, 2005.
10. Mikó I., Serfőző J., Kappelmayer J., Sipka S., **Furka A.**, Imre S., Galuska L., Kovács J., Bráth E., Pető K., Németh N., Furka I.: Megmenthető-e a sérült lép? 20 év kutatási eredményei.
Magyar Seb. 58, 69-73, 2005.
11. Szentkereszty Z., Boros M., **Furka A.**, Sály P., Sz. Kiss S.: Endoszkópos oesophago-diverticulostomia, mint újabb lehetőség a Zenker diverticulum nyitott műtéti kezelése mellett: Melyik műtétet válasszuk?
Magyar Seb. 58, 17-20, 2005.



12. Takács, I., **Furka, A.**, Boland, M.G., Pósan, J., Vágvolgyi, A., Kotán, R., Hallay, J., Sápy, P.: Anterior approach for liver resection in the treatment of large liver tumors.
Chir. Gastroenterol. 21 (4), 371-375, 2005.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000089748>
IF: 0.128
13. Halász L., Szentkereszty Z., **Furka A.**, Sz. Kiss S., Kollár S.: Az emlőrák pleura-metasztázisainak sebészi kezelése.
Magyar Seb. 55, 265-267, 2002.
14. Kerekes L., Sipka S., Dezső B., **Furka A.**, Pető K., Bráth E., Mikó I., Furka I.: Glükokortikoszteroid intravenás és intraductalis alkalmazásának hatásai kutyán kísérletesen előidézett akut pancreatitisben.
Magyar Seb. 55, 225-228, 2002.
15. Varga G., **Furka A.**, Kollár S., Sz. Kiss S.: Video-asszisztált torakoszkópia (VATS) klinikánk 10 éves anyagában (1992-2001).
Magyar Seb. 55, 229-232, 2002.
16. **Furka, A.**, Záborszky, Z., Ács, G., Vigh, G., Nagy, A., Román, É.: Causes of death of patients with multiple injuries in Debrecen, Hungary.
Eur. J. Surg. 166 (8), 602-604, 2000.
IF: 0.663
17. Záborszky Z., Vigh G., **Furka A.**, Nagy A., Lesznyák T.: Hol vannak a polytraumatizált sérültek?
Magyar Traumat. Ortop. Kézs. Plaszt. Seb. 17 (Suppl.1.), 11-14, 1999.
18. Mikó I., Csabina S., Hauck M., Kovács J., Schmidt E., Pető K., Furka I., Varga A., Tóth G., **Furka A.**: Kísérletes adatok az arteria renalis leszorítását követő érkontaktilitási változásokhoz.
Magyar Urol. 9, 131-135, 1997.

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2011.03.28

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom *Prof. Dr. Sápy Péter* egyetemi tanár Úrnak a Sebészeti Intézet Regionális Onkológiai Sebészeti Központ igazgatójának, téma vezetőmnek aki a májsebészet felé irányította figyelmemet és bevezetett a májsebészeti kutatások rejtelmeibe is és mindvégig támogatott a disszertáció elkészítésében.

Köszönöm *Prof. Dr. Damjanovich László* egyetemi tanár Úrnak, a Sebészeti Intézet igazgatójának támogatását, melyet a disszertáció megvalósulásához biztosított.

Köszönettel tartozom a volt II. számú Sebészeti Klinika valamennyi munkatársának a sebészeti disciplina elsajátításához, e téren külön köszönet illeti *Dr. Halász László*, *Dr. Takács István* és *Dr. Szentkereszty Zsolt* egyetemi adjunktus Urakat, valamint szerzőtársaimat. A klinikai anyag feldolgozásához nyújtottak segítségért hálával tartozom *Dr. Szabó Györgynének*, *Sáriné Magdinak* és *Fekete Mariannak*.

A sebész kutatások elvégzésének lehetőségét köszönöm a Sebészeti Intézet Sebészeti Műtéttani Tanszék munkatársainak, a haemorheológiai vizsgálatok kivitelezéséhez nyújtott segítségét külön köszönöm *Dr. Németh Norbert* egyetemi adjunktus Úrnak.

A szövettani minták értékeléséért a DE OEC Pathológiai Intézetéből *Dr. Tóth László* egyetemi adjunktus Úrnak tartozom köszönettel.

Köszönettel tartozom egyetemi éveim alatti TDK témavezetőimnek, *Prof. Dr. Fésüs László* akadémikus Úrnak, *Prof. Dr. Záborszky Zoltán* egyetemi tanár Úrnak, *Prof. Dr. Sipka Sándor* egyetemi tanár Úrnak a kutatások értékeléséhez elengedhetetlen modern laboratóriumi és módszertani technikák megtanításáért.

Köszönet eddigi tudományos diákköri hallgatóimnak, akiknek lelkesedése és elért eredményei is visszahatottak saját munkámra is.

Köszönet *Dr. Szmolenszky Tamás*nak a technikai háttérért és a biztatásért.

Köszönet *Prof. Dr. Silvio Nadalin*nak, a Tübingeni Egyetem Transplantációs Klinikájának igazgatójának, akinek inspirációjára kezdtem el a májsebészettel ismerkedni még diákkéveim alatt.

Végül, de nem utolsó sorban, hálás, soha el nem múló köszönettel tartozom *Szüleim*nek, akik tanulmányaimat annak idején biztosították, a kísérletes sebészeti kutatások világába is betekintést nyújtottak.

10. FÜGGELÉK