

A VESEMŰTÉTEK SORÁN ALKALMAZOTT ÉRLESZORÍTÁS HATÁSA A VESEARTÉRIA FUNKCIONÁLIS AKTIVITÁSÁRA – AZ ÉRKÁROSODÁS FARMAKOLÓGIAI PREVENCIÓJA

Pető Katalin dr.¹, Szentmiklósi A. József dr.², Schmidt Emese dr.³, Kovács Judit dr.⁴, Furka István dr.¹, Mikó Irén dr.¹

¹Debreceni Egyetem OEC, Sebészeti Intézet, Sebészeti Műtéttani Tanszék, Debrecen (tanszékvezető: Németh Norbert dr.)

²Debreceni Egyetem OEC, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Debrecen (igazgató: Szilvássy Zoltán dr.)

³Honvéd Kórház, Bőrgyógyászati Osztály, Budapest (osztályvezető: Vajda Adrienn dr.)

⁴BAZ Megyei Kórház, Patológiai Osztály, Miskolc (osztályvezető: Kovács Judit dr.)

Levelezési cím:
Dr. Pető Katalin
4012 Debrecen, Pf.: 21.
Nagyerdei körút 98.
e-mail: kpeto@med.unideb.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: Egyes veseműtéteknél elkerülhetetlen az arteria renalis leszorítása. Feltételezhető, hogy ilyenkor nemcsak a veseparenchyma károsodik, hanem a leszorított artéria is. Ez – többek között – az ér kontrakciós-relaxációs képességének romlásában manifesztálódhat.

Anyag és módszerek: A szerzők állatkísérleti modellben, keverék kutyákon vizsgálták egyoldali 45 perces arteria renalis leszorítás és az azt követő 60 perces reperfúzió hatását az ér vasomotor funkciójára, továbbá vizsgálták, hogy allopurinol alkalmazása befolyásolja-e a feltételezett funkcionális károsodást. A veseartéria preparátumokon noradrenallal prekontrakciót hoztak létre, majd vizsgálták különböző vazodilatátorok és vazokonstriktorok hatását.

Eredmények: Megállapították, hogy az iszkémia-reperfúziót követően az acetilkolin (muszkarinreceptor-agonista) által kiváltott, endothelfüggő relaxáció súlyosan sérült, de allopurinol adásával ez gyakorlatilag kivédhető volt. Az adozinreceptor-érzékenység nem változott szignifikánsan, allopurinol alkalmazása azonban fokozta a P₁-purinoceptor érzékenységet. A nitroglicerín, mint exogen NO-donor (endothel-független) által kiváltott relaxáció nem változott.

Megbeszélés: Igazolódott az iszkémia-reperfúzió károsító hatása a leszorított veseartériára. A xantinoxidáz-gátló allopurinol hatékonynak bizonyult az iszkémia-reperfúziót követő endothelfüggő vaszkuláris károsodások kivédésében.

KULCSSZAVAK

VESE-ISZKÉMIA, REPERFÚZIÓ, VESEARTÉRIA, KONTRAKTILITÁS, ALLOPURINOL

IMPACT OF RENAL ARTERY CLAMPING ON FUNCTIONAL ACTIVITY OF RENAL ARTERY: PHARMACOLOGICAL PREVENTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

SUMMARY

Introduction: It is unavoidable to clamp the renal artery in some kidney operations. In this case, not only the parenchyma but presumably the clamped artery may be injured and the contraction-relaxation activity of the renal artery can be damaged.

Material and methods: The effect of 45-minute renal artery clamping followed by 60-minute reperfusion was examined on the vasomotor function of the vessel in a canine model together with the supposed protective effect of allopurinol. The action of various vasoactive substances were analysed in isolated renal arteries precontracted by noradrenaline.

Results: Acetylcholine-induced endothelium-dependent relaxation was severely impaired, but it could fully be prevented by allopurinol. Adenosine receptor sensitivity did not change significantly however the application of allopurinol enhanced the sensitivity of P₁ purinoceptor. Nitroglycerin (exogenous nitric oxide donor) did not alter the endothelium-independent vasorelaxation.

Conclusion: It was demonstrated that the in the clamped renal arteries prominent ischaemia-reperfusion injury was developed and the xanthine-oxidase inhibitor allopurinol proved to be very effective in preventing the endothelium-dependent vascular damage.

KEYWORDS

ISCHEMIA-REPERFUSION, RENAL ARTERY, CONTRACTILITY, VASORELAXATION, ALLOPURINOL

Az urológiai gyakorlatban a vesén végzett műtétek során sor kerülhet az arteria renalis leszorítására. Ismert tény, hogy a veseartéria maximálisan 20-30 percre szorítható le a vese irreverzibilis károsodása nélkül normothermiás körülmények között (1), márpedig ez az idő nem mindig elegendő bonyolultabb műtétek kivitelezésére: vesedaganat, vagy traumás sérülés miatt végzett reszekció, üregrendszeri műtétek során az iszkémia és az azt követő reperfúzió szervkárosító hatásával ilyenkor számolni kell. Vesetranszplantáció esetében szintén kialakulhatnak meleg és hideg iszkémiás és reperfúziós károsodások. Ezek kivédésére a klinikumban korlátozottak a lehetőségek: a vese lokális hűtése a legelfogadottabb, illetve az utóbbi években a veseartéria szegmentális leszorítása is előtérbe került, de kutatások folynak más megoldások, mint pl. az iszkémiás prekondicionálás (IPC) irányában is (2-4).

Felmerül a kérdés, hogy nemcsak a vesében, hanem a leszorított veseartériában is kialakulhatnak károsodások, amelyek annak vazomotor működését, kontrakciós-relaxációs képességét ronthatják, ami további kóros folyamatok kiindulásául szolgálhat. Az általunk áttekintett irodalomban nem találtunk erre vonatkozó adatokat. Kutatómunkánk során ezért olyan sebészi modellt alakítottunk ki, amelyben a vesén túlmenően magában az érfalban kialakuló iszkémia-reperfúziós (I/R) károsodásokat is vizsgáltuk. Az endothel fontos szerepet játszik az ér kontrakció-relaxáció szabályozásában különböző vazodilatátor és vazokonstriktor anyagok termelése révén, amelyek az érfali simaizomzatra fejtik ki hatásukat és érzékeny egyensúlyt tartanak fenn (5, 6). A veseartéria leszorítása egyrészt az endothelsejtek károsodásával és következményes endothel-diszfunkcióval járhat, másrészt az iszkémia-reperfúzió (I/R) általános hatásai is befolyásolhatják az ér morfológiáját és vazomotor funkcióját (7, 8). Utóbbiak kialakulásában a reaktív szabad gyökök patofiziológiai szerepe jól ismert, amelyek egyik forrása a xantin-oxigenáz (XO) rendszer.

Számos szerző igazolta a XO-gátlók, köztük az allopurinol kedvező hatását I/R-károsodások, így a vese I/R-károsodása során is (9-12), de a leszorított arteria renalis funkcionális változásával kapcsolatosan nem találtunk irodalmi adatokat.

Munkánk során (13) arra is kerestük a választ, hogy a leszorított veseartéria endothelvédelme és kontrakciós-relaxációs képességének megőrzése megoldható-e a xantin-oxidáz-gátló allopurinol alkalmazásával.

Anyag és módszer

Kísérleti állatok

Kísérleteinket 22 keverék kutyán végeztük nemre és korra való tekintet nélkül, testsúlyuk $17 \pm 2,4$ ttkg volt. A kísérletek a Debreceni Egyetem Munkahelyi Állatkísérleti Bizottság engedélyével (25/1996 DOTE/ÁTEB) történtek.

Anesztézia

Az altatás 10 mg/ttkg 10%-os ketaminum-hydrochloricum és 1 mg/ttkg 2%-os xilazinum-hydrochloricum intramuscularis adásával történt.

Műteti technika, kísérleti csoportok

A műtét kezdetén valamennyi állatnál kivevőreztük és kanuláltuk a bal oldali vena jugularis externát, ezen keresztül az ezt követő 20 percen 200 ml fiziológiás sóoldatot infundáltunk, illetve ebben feloldva történt az allopurinol beadása is. Medián laparotómiából feltártuk a bal oldali vesét, az arteria renalist kivevőreztük. A vesehilus preparálása során nem végeztünk Lidokain infiltrálást, mivel ez az érreaktivitási vizsgálatokat befolyásolhatta volna.

Az alábbi kísérleti csoportokat alakítottuk ki:

- I. Iszkémia-reperfúziós csoport (I/R, n=8): A bal oldali arteria renalist Blalock érleszorítóval 45 percre leszorítottuk, majd a felengedés után 60 perc reperfúziós időszaktot követően az eret kimetszettük, az állatokat extermináltuk.
- II. Allopurinollal előkezelt iszkémia-reperfúziós csoport (I/R+AP, n=8): Az érleszorítást megelőzően az állatok 100 mg/kg dózisban allopurinolt kaptak 200 ml fiziológiás sóoldatban oldva.
- III. Áloperált csoport (ÁL, n=6): A hasüreg megnyitását követően a 45 perces érleszorításnak és a 60 perces reperfúzióknak megfelelő időtartamot kivártuk, ezt követően a bal arteria renalist kimetszettük, majd az állatokat extermináltuk.
- IV. Az allopurinollal előkezelt iszkémia-reperfúziós csoport jobb oldali arteria renalisai allopurinollal kezelt kontrollként szolgáltak (K+AP, n=8: azonos a II. csoporttal).

Érreaktivitási vizsgálatok

Vizsgálataink alapja az acetilkolin, adenzin, noradrenalin, KCl és nitroglicerinnel koncentrációfüggő vazodilatív hatásának kimutatása volt az érintett érszakaszokból származó izolált transzverzális érpreparátumokon *in vitro* körülmények között.

A kimetszett arteria renalis felszínéről az adventitiát eltávolítottuk. Az érből 2 mm széles transzverzális csíkpreparátumot készítettünk, amelyet két kapillaritásmentes fonállal rögzítettünk és kettősfalú, vertikális elrendezésű, 37 °C-os, konvencionális összetételű Krebs-oldatot tartalmazó szervkádban függesztettünk fel. A tápoldatot 95% O₂ és 5% CO₂ keverékkel oxigenizáltattuk (pH 7,4). Az egyik fonalat acélhoroghoz, a másikat izometriás mechano-elektromos transzducer érzékelőjéhez rögzítettük.

A vaszkuláris simaizom mechanikai változásait poligráfon regisztráltuk. Megfelelő ekvibrációs idő (90-120 perc) elteltével a noradrenalin (1 nmol/l-30 μmol/l) kumulatív koncentráció-hatás görbéket vettünk fel. 1 μM noradrenalin (az EC₅₀ értékhez közel álló koncentráció) prekontrakciót hoztunk létre és ezt követően vizsgáltuk a különböző vazodilatátorok hatását. Az acetilkolint (muszkarinreceptor-agonista) emelkedő koncentrációban alkalmaztuk (10 nmol/l-100 μmol/l), majd alapos átmosás után P₁ purinergreceptor-aktivátor adenzint (1 μmol/l-1 mmol/l), végül az exogén NO-donor nitroglicerint (1 pmo/l-10 μmol/l). A vizsgálatok között az egyensúlyi állapot eléréséig mindig folyamatos átmosást végeztünk. Az ér simaizom kontrakciós aktivitásának vizsgálatára a kísérletek végén kálium-kloriddal koncentráció-hatás görbéket (10 mmol/l - 120 mmol/l) vettünk fel.

1. TÁBLÁZAT: AZ ÉRREAKTIVITÁSI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI

	Noradrenalin		Acetilkolin		Adenozin	Nitroglicerin	
	E_{max} (mN/mm ²)	pD ₂	E_{max} %	pD ₂	-log(EC ₅₀)	E_{max} %	pD ₂
I/R+AP	13,6±1,3	6,3±0,2	75±15	7,4±0,1*	4,2±0,1++	107±10	8,7±0,2
I/R	12,4±1,4	6,3±0,2	50±15	5,8±0,2+	3,7±0,1#	83±7	8,4±0,2
K+AP	12,5±1,0	6,2±0,2	48±14	6,5±0,3	3,5±0,1#	99±11	9,0±0,2+
ÁL	14,8±1,3	6,3±0,1	70±17	7,1±0,4	3,6±0,1	93±6	8,2±0,2

VR+AP=LESZORÍTÁS+AP (ALLOPURINOL), I/R=LESZORÍTÁS, K+AP=ELLENOLDALI KONTROLL+AP, ÁL=ÁLOPERÁLT; E_{max} : HATÁSMAXIMUM (NM/MM²), pD₂: A FÉLMAXIMÁLIS HATÁS KIVÁLTÁSÁHOZ SZÜKSÉGES AGONISTA-KONCENTRÁCIÓ NEGATÍV LOGARITMUSA, EC₅₀: A PREKONTRAKCIÓT 50%-KAL CSÖKKENTŐ AGONISTA KONCENTRÁCIÓ; ÁTLAG±S.E.; SZIGNIFIKANCIA p<0,05: *vs. I/R; +vs. ÁL; p<0,01: ++vs. ÁL; #vs. VR+AP

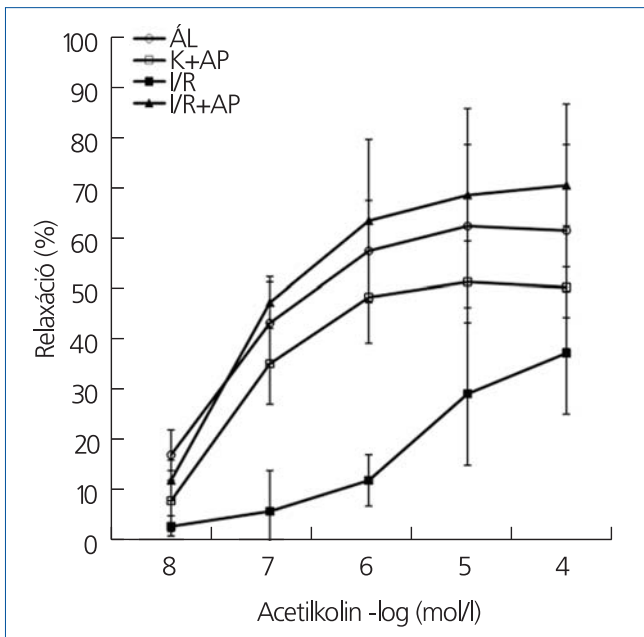
Statistikai analízis

A koncentráció-hatás görbéket egy iteratív, minimális négyzetes eltérés elven alapuló algoritmus segítségével illesztettük a következő egyenlettel:

$$E = \frac{E_{max}[A]^S}{[EC_{50}]^S + [A]^S}$$

ahol E a hatás, E_{max} a hatásmaximum, [A] az agonista koncentráció, EC₅₀ a félmáximális hatás kiváltásához szükséges koncentráció, „S” a görbe meredekség-paramétere (Hill koefficiens). Az EC₅₀ értékek esetében az eredmények ismertetése során azok negatív 10-es alapú logaritmusát (pD₂) tüntettük fel. Az eredményeket átlag±SEM („standard error of the mean”, középérték közepes hibája) formában adtuk meg. A különböző kísérleti csoportok esetében kapott hatásokat varianciaanalízis (ANOVA) segítségével, Newman-Keuls post hoc teszt felhasználásával hasonlítottuk össze. A statisztikailag szignifikáns eltérést p<0,05 értéknél fogadtuk el.

1. ÁBRA: AZ ALLOPURINOL VÉDŐ HATÁSA AZ ACETILKOLIN ÁLTAL INDUKÁLT RELAXÁCIÓRA AZ ÉRFALBAN 45 PERCES ISZKÉMIÁT ÉS 60 PERCES REPERFÚZIÓT KÖVETŐEN

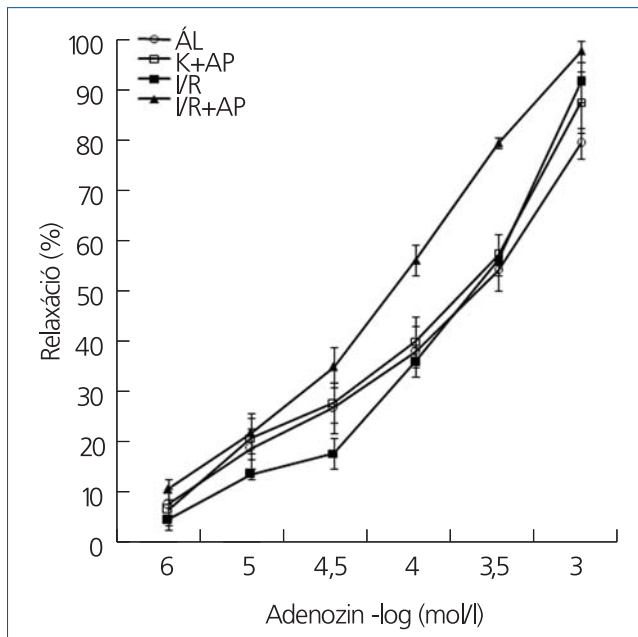


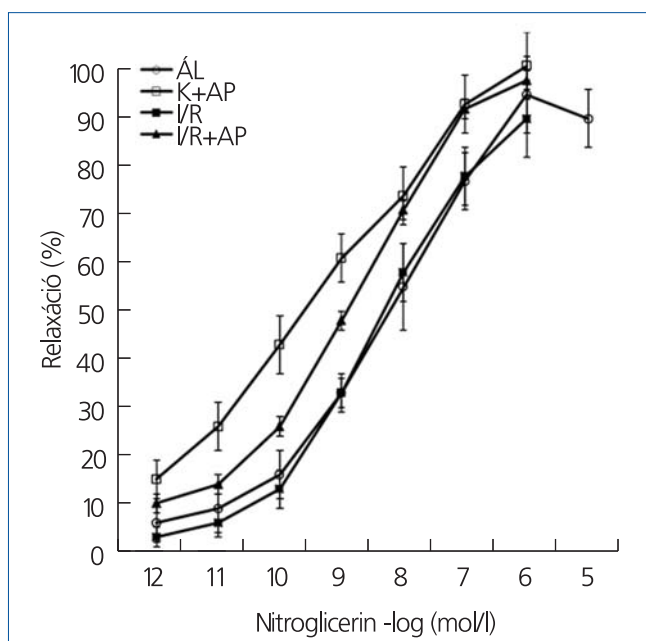
Eredmények

Az érreaktivitási vizsgálatok eredményeit az 1. táblázat tartalmazza.

A noradrenalin koncentráció-hatás görbék elemzése során azt találtuk, hogy iszkémia-reperfúziót követően az α-adrenerg-receptor mediált válaszok nem károsodtak, a dózis-hatás görbék az egyes csoportok között nem mutattak szignifikáns eltéréseket. Az acetilkolin (muszkarinreceptor-agonista) által kiváltott relaxáció az ér endothelfunkciójának fontos markere. A leszorítást követően az I/R-csoportban az acetilkolin érzékenysége szignifikánsan kisebb volt az áloperált csoporthoz képest (5,8±0,2 vs. 7,1±0,4), míg az AP+I/R csoportban gyakorlatilag az áloperálttal azonos értékeket kaptunk (7,4±0,1 vs. 7,1±0,4). Az allopurinollal előkezelt csoportban a leszorítottéhoz képest szignifikánsan nagyobb mértékű volt a relaxáció (7,4±0,1 vs. 5,8±0,2) (1. ábra).

2. ÁBRA: AZ ALLOPURINOL POTENCIÁLÓ HATÁSA AZ ADENOZIN ÁLTAL KIVÁLTOTT RELAXÁCIÓRA AZ ÉRFALBAN 45 PERCES ISZKÉMIÁT ÉS 60 PERCES REPERFÚZIÓT KÖVETŐEN





3. ÁBRA: AZ ALLOPURINOL POTENCIÁLÓ HATÁSA A NITROGLICERIN ÁLTAL KIVÁLTOTT RELAXÁCIÓRA AZ ÉRFALBAN 45 PERCES ISZKÉMIÁT ÉS 60 PERCES REPERFÚZIÓT KÖVETŐEN

Az adenosin (P_1 purinoceptor-aktivátor) receptor érzékenység nem változott szignifikánsan sem a leszorítás után, sem az allopurinol előkezelést követően az ép kontrollhoz képest, de meglepő módon a leszorítást követően az allopurinol jelentősen fokozta a P_1 purinoceptor-érzékenységet ($3,6 \pm 0,1$ vs. $4,2 \pm 0,1$) (2. ábra).

A nitroglicerinnel (exogen NO-donor) indukált relaxáció esetében, ellentétben az adozinnal, az allopurinol csak normoxiás körülmények között befolyásolta az NO által kiváltott relaxációt ($8,2 \pm 0,2$ vs. $9,0 \pm 0,2$). A $K+AP$ -csoport dózis-hatás görbéjének balratolódása volt megfigyelhető, a pD_2 értékek emelkedésével párhuzamosan (3. ábra).

Megbeszélés

Az utóbbi évtizedek kutatásai alátámasztották azt a feltevést, hogy iszkémia-reperfúzió során az elváltozások nagy része az oxigén eredetű szabad gyökök direkt vagy indirekt károsító hatásaira vezethető vissza (14, 15). A reperfúzió idején a szuperoxid gyökök képződésének egyik fontos forrása a xantindehidrogenáz-xantin-oxidáz átalakulás. Kísérletsorozatunkban ezért esett a választás a XO-gátló allopurinolra, melynek védőhatását számos szerző igazolta vese iszkémia-reperfúziós károsodása során is (11, 12).

XO-gátló hatása miatt sikerrel alkalmazzák ma is köszvényellenes szerként. A reperfúzió során kifejtett kedvező hatását is ennek tulajdonítják: a XO molekuláris oxigént használ a hipoxantin-xantin és xantin-húgysav átalakuláshoz, mely folyamat során szuperoxid és más oxigén eredetű szabad gyök-

ökök keletkeznek nagy mennyiségben. Ezt a szabadgyök-képződést akadályozza az allopurinol, mely a hipoxantin struktúranalója, így gátlószere a XO-enzimnek. Egyes szerzők nagy dózisban alkalmazva scavenger tulajdonságát is leírták (16).

A szabad gyökök támadáspontja elsődlegesen a sejtmembrán. A vesében az iszkémia-reperfúziós sejtkárosodást – legalábbis részben – a sejtmembránban található többszörösen telítetlen zsírsavak és foszfolipidek lipidperoxidációja okozza, mely mitokondriális diszfunkciót, valamint az energiametabolizmus és az intracelluláris kalcium-homeosztázis zavarát okozza. A szabad gyökök károsítják a glomerularis mesangialis sejteket és a renalis tubularis sejteket, ezáltal mind funkcionális, mind morfológiai károsodást okozva. Az elváltozások nem egyforma mértékben érintik a vese különböző szegmenseit. Főleg a proximális tubulusok érzékenyek az I/R-károsodásra, míg a distális tubulus kevésbé érintett.

Az endothel fontos szerepet játszik az értónus fenntartásában és szabályozásában különböző vazodilatátor és vazokonstriktor anyagok termelése révén. Előbbiek közé tartozik a Furchgott és Zawadzki (17) által felfedezett endothel-függő, vazorelaxációt előidéző faktor (EDRF) amelyet később Palmer és munkatársai (18) nitrogén-monoxidként (NO) azonosítottak, továbbá az endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) és a prosztaciklin. A vazokonstriktorok közé az endothelin, az angiotenzin-II és a tromboxán sorolható (19). Normálkörülmények között ezek érzékeny egyensúlyt tartanak fenn, azonban ezt átmenetileg egyetlen faktor szintjének megváltozása is megzavarhatja (20).

Az endothel-diszfunkció funkcionális értelemben az endothel-függő vazodilatátorok, pl. acetilkolin hatására történő vazorelaxáció romlása. Hátterében az endothel-függő vazodilatátorok – elsősorban a NO – csökkent termelődése/felszabadulása vagy fokozott inaktiválódása, illetve a NO és a szabad gyökök közti interakciók állhatnak. Az endothel különösen érzékeny a szabad gyökök okozta károsodásokra.

In vivo állatkísérletek kapcsán több szerző is kimutatta, hogy oxidatív stressz következtében, melyet vagy az endothel eltávolításával (21, 22) vagy az ér leszorítása és felengedése kapcsán megnyilvánuló iszkémia-reperfúzióval idéztek elő (23–25) az endothel-függő vazorelaxáció sérül.

Lee és munkatársai (26) izolált nyúl aortagyűrűket Krebs-Henseleit-oldat elektrolízisével generált oxigén eredetű szabad gyökök hatásának kitéve vizsgálták az acetilkolin-indukált vazorelaxációt, valamint metilprednisolon és hidrokortizon védőhatását, mely utóbbiak dóziszfüggőnek bizonyultak. Véleményük szerint a vazorelaxáció romlása a szabad gyökök direkt endothelkárosító, nem pedig NO-ot inaktiváló hatásának volt tulajdonítható.

Cacanyiova és munkatársai (21) endotheljüktől megfosztott izolált patkány mellkasi aorta és arteria pulmonalis gyűrűket vizsgáltak. Az intakt erekben kiváltható volt az acetilkolin-indukált vazorelaxáció, míg az endothel-fosztott esetében nem. A szuperoxid-diszmutáz hatását utánzó tempol nevű gyökfogó alkalmazása javította az endothel-fosztott ér reaktivitását, de ha egyidejűleg guanilcikláz gátlót vagy NO-szintetáz gátlót

alkalmazták, akkor hatástalannak bizonyult. Itt is igazolódott az ér integritásának megsértésével járó oxidatív stressz során felszabaduló szuperoxid gyökök kulcsszerepe az acetilkolin által kiváltott vazoreaktivitás romlásában. Eredményeik azt mutatták, hogy a nem endothel eredetű NO is fiziológiailag aktív NO forrásként funkcionál.

Guan és munkatársai (24) patkányokon 30 és 60 perces uni- és bilaterális arteria renalis leszorításokat végeztek és 24 óra elteltével vizsgálták a vesefunkciót valamint az érreaktivitást angiotenzin-II, fenilefrin (α -receptor-agonista), metacholin dózis-hatás görbék felvételével. Azt találták, hogy az érkárosodás nagyban hozzájárul az akut veseelégtelenség kialakulásához, bár az endothel-diszfunkcióhoz súlyosabb érkárosodás szükséges, mint ami GFR-romláshoz vezet. Kimutatták, hogy az eNOS eredetű NO túlprodukción és talán más egyéb endothel eredetű vazodilatátorok is közrejátszanak az endothel-diszfunkció kialakulásában, valamint az autoreguláció károsodásában I/R eredetű akut veseelégtelenség esetén.

Saját kísérleteinkben az acetilkolin által kiváltott endothelfüggő vazorelaxáció a korai reperfüziós fázisban erősen csökkent, amely allopurinol kezeléssel kivédhető volt. Ez feltehetően azal magyarázható, hogy az allopurinol a szuperoxid gyökök termelődésének megakadályozásával gátolja a nitrogén-monoxid – szuperoxid-anion kölcsönhatást, visszaállítva így a nitrogén-monoxid eredeti, a normoxiás körülmények között tapasztalható hatását.

A noradrenalin által kiváltott prekontrakció dózis-hatás görbének elemzése során azt találtuk, hogy azok egyik csoport esetében sem mutattak szignifikáns eltéréseket, azaz iszkémia-reperfüziót követően az α -adrenerg-receptor mediált válaszok nem károsodtak. Az allopurinol az α -adrenerg-receptor érzékenységet sem befolyásolta.

Munkacsoportunk egy korábbi kísérletsorozatban az arteria renalis 30, 45 és 60 perces leszorítása kapcsán a funkcióvesztés, az érkontraktilitás változás kimutatására az érpreparátumok noradrenalin által kiváltott kontrakciójának meghatározását alkalmazta a 3. posztoperatív napon. Azt találtuk, hogy 30 perces leszorítás esetén a vese hűtése önmagában is elegendő az I/R okozta érkárosodás kivédésére. 45 perces iszkémia esetén hypothermia és antioxidáns (MTDQ-DS) együttes alkalmazásával sikerült az artéria funkciójának megőrzése, míg 60 perces leszorításnál ez sem védte ki az irreverzibilis funkcióvesztést, amit morfológiailag is igazoltunk (27, 28).

A csak iszkémia-reperfüzió kapcsán észlelhető, allopurinol által kiváltott adenzin érzékenység fokozódás okát jelenleg nem ismerjük, azonban ez a jelenség az endothel-függő relaxáló faktor(ok) fokozott felszabadulását is tükrözheti. Feltételezve az adenzin hatás endothelfüggőségét, elképzelhetőnek tartjuk, hogy a reperfüzió során nagy mennyiségben felszabaduló szuperoxid-anion indirekt adenzin hatást csökkentő effektusát az allopurinol semlegesíti.

A nitroglicerinnel, mint exogen NO-donorra adott válaszreakciót vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy az allopurinol hatása az intakt és a leszorított ér esetében eltérő volt. Iszkémia-reperfüzió során az NO-aktivitás csökken, melynek több oka is lehet:

1. a NO csökkent termelődése az endothelsejtek károsodása miatt;
2. a NO gyorsabb destrukciója a felszabadulást követően;
3. csökkent NOS-aktivitás;
4. plazma membrán fluiditás változása, ami befolyásolhatja a membrán receptorok és a messenger rendszer közti interakciókat;
5. a reperfüzió során keletkezett oxigén eredetű szabad gyökök semlegesítő hatása;
6. indirekt módon az I/R során termelődő vazokonstriktor faktorok hatására;
7. ér simaizom-károsodás.

Az intakt artériánál, bár szisztémásan csökken a NO mennyisége, az allopurinol a szuperoxid gyökök képződésének gátlásával mérsékli a nitrogén-monoxid – szuperoxid-anion kölcsönhatást, így közelítőleg visszaáll a nitrogén-monoxid eredeti, normoxiás körülmények között tapasztalható hatása, ezért nincs számottevő különbség a kontrollal összehasonlítva. A leszorított ér esetében, ismerte, hogy a nitroglicerinnel direkt simaizom-vazodilatátor, feltételezhető, hogy a leszorítással járó, az érfal simaizom-rétegének károsodása miatti trauma a vazorelaxáció romlásának oka, amit az allopurinol nem tud ellensúlyozni.

Következtetések

Összefoglalóan elmondható, hogy egyes beavatkozásoknál a veseartéria leszorítása elkerülhetetlen. Az ennek kapcsán fellépő iszkémia és az azt követő reperfüzió során nemcsak a veseparenchyma károsodásának elkerülése, hanem a leszorított artéria endothelvédelme és kontrakciós-relaxációs képességének megőrzése is lényeges.

Kísérleteink során az arteria renalis 45 perces leszorítása, majd 60 perc reperfüziót követően az eltávolított éren végzett farmakológiai vizsgálatok során azt tapasztaltuk, hogy az acetilkolin által kiváltott relaxáció súlyosan sérült, de allopurinol előkezeléssel ez kivédhető volt. A nitroglicerinnel érzékenységet az allopurinol nem befolyásolta, míg az adenzin (P_1 purinoceptor-aktivátor) vazorelaxációs hatását allopurinollal javítani lehetett. Összességében az allopurinol kedvező hatásának bizonyult az iszkémia-reperfüziót követő endothelfüggő vaszkuláris károsodások kivédésében, de további vizsgálatok szükségesek. Hosszabb, akár több éves megfigyelések szükségesek a veseartéria károsodása által okozott késői elváltozások megítéléséhez: milyen jellegű, reverzibilis vagy irreverzibilis, megelőzhető, illetve csökkenthető-e a károsodás.

Kísérleteinkkel a klinikum számára kívántunk adatokat szolgáltatni. Az állatkísérletek során tapasztaltak természetesen mindig csak kellő kritikával alkalmazhatók a humán gyakorlatban, de az allopurinol alkalmazása további vizsgálatokat követően megfontolásra érdemes.

Megjegyzés

A munka az ETT T-06-302/96 és T-03-307/96, valamint a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0045 anyagi támogatásával készült.

Irodalom

1. Becker F, Van Poppel H, Hakenberg OW, et al. Assessing the impact of ischaemia time during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2009; 56: 625–635.
2. Naya Y, Kawauchi A, Yoneda K, et al. A comparison of cooling methods for laparoscopic partial nephrectomy. *Urology* 2008; 72: 687–689.
3. Shao P, Qin C, Yin C, et al. Laparoscopic partial nephrectomy with segmental renal artery clamping: technique and clinical outcomes. *Eur Urol* 2011; 59 (5): 849–855.
4. Bon D, Chatauret N, Giraud S, et al. New strategies to optimize kidney recovery and preservation in transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8 (6): 339–347.
5. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and vascular disease. Endothelium nitric oxide and atherosclerosis. New York: Futra Publishing Co. Inc.; 1999.
6. Nagy J, Csiky B, Kovács T, et al. Endotheldysfunctio. *Orv Hetil* 2001; 31: 1667–1672.
7. Lieberthal W, Wolf EF, Renke HG, et al. Renal ischemia and reperfusion impair endothelium-dependent vascular relaxation. *Am J Physiol* 1989; 256: F894–900.
8. Guan Z, Gobé G, Willgoss D, et al. Renal endothelial dysfunction and impaired autoregulation after ischemia-reperfusion injury result from excess nitric oxide. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291 (3): F619–628.
9. Margaritis EV, Yanni AE, Agrogiannis G, et al. Effects of oral administration of (L)-arginine, (L)-NAME and allopurinol on intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. *Life Sci* 2011; 88 (23–24): 1070–1076.
10. Peglow S, Toledo AH, Anaya-Prado R, et al. Allopurinol and xanthine oxidase inhibition in liver ischemia reperfusion. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011; 18 (2): 137–146.
11. Keel CE, Wang Z, Colli J, et al. Protective effects of reducing renal ischemia-reperfusion injury during renal hilar clamping: use of allopurinol as a nephroprotective agent. *Urology* 2013; 81 (1): 210: e5–10.
12. Rhoden E, Teloken C, Lucas M, et al. Protective effect of allopurinol in the renal ischemia-reperfusion in uninephrectomized rats. *Gen Pharmacol* 2000; 35 (4): 189–193.
13. Pető K. Az érfal és a veseparenchyma funkcionális és morfológiai változásainak elemzése a vesearteria átmeneti leszorítását követően. Egyetemi doktori értekezés. Debrecen: 2007.
14. McCord JM. 1985. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 312: 159–163.
15. Zweier JL, Talukder MAH. The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 181–190.
16. Demirel U, Yalniz M, Aygün C, et al. Allopurinol ameliorates thioacetamide-induced acute liver failure by regulating cellular redox-sensitive transcription factors in rats. *Inflammation* 2012; 35 (4): 1549–1557.
17. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–376.
18. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524–526.
19. Rubanyi GM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *J Cell Biochem* 1991; 46 (1): 27–36.
20. Münzel T. Endothelial dysfunction: pathophysiology, diagnosis and prognosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133 (47): 2465–2470.
21. Cacanyiova S, Dovinova I, Kristek F. The role of oxidative stress in acetylcholine-induced relaxation of endothelium-denuded arteries. *Physiol Pharmacol* 2013; 64 (2): 241–247.
22. Buchwalow IB, Cacanyiova S, Neumann J, et al. The role of arterial smooth muscle in vasorelaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 377 (2): 504–507.
23. Bhalodia YS, Sheth NR, Vaghasiya JD, et al. Homocysteine-dependent endothelial dysfunction induced by renal ischemia/reperfusion injury. *J Nephrol* 2011; 24 (5): 631–635.
24. Guan Z, Gobé G, Willgoss D, et al. Renal endothelial dysfunction and impaired autoregulation after ischemia-reperfusion injury result from excess nitric oxide. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291 (3): F619–628.
25. Santos MR, Celotto AC, Capellini VK, et al. The protective effect of cilostazol on isolated rabbit femoral arteries under conditions of ischemia and reperfusion: the role of the nitric oxide pathway. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67 (2): 171–178.
26. Lee HJ, Suh JK, Song HH, et al. Antioxidant effects of methylprednisolone and hydrocortisone on the impairment of endothelium dependent relaxation induced by reactive oxygen species in rabbit abdominal aorta. *Korean J Anesthesiol* 2013; 64 (1): 54–60.
27. Mikó I, Kovács J, Varga A, et al. A vesearteria-leszorítás következményei kísérletes veseműtéteknél. Fény és elektronmikroszkópos vizsgálatok. *Magy Urol* 1997; 9: 127–130.
28. Mikó I, Csabina S, Hauck M, et al. Kísérletes adatok az arteria renalis leszorítását követő érkontraktilitási változásokhoz. *Magy Urol* 1997; 9: 131–135.