

**ITÁCIÓT KÖVET EN KIALAKULÓ
AI VIZSGÁLATA ÉS A MELANOMA
MALIGNUM TERMOANALITIKAI KUTATÁSA**

Doktori (PhD)-értekezés

Dr. Fekecs Tamás

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel

Programvezető : Prof. Dr. Horváth Örs Péter

Témavezető : Prof. Dr. Lőrinczy Dénes

Dr. Ferencz Andrea



Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika

Pécs

2011

Ítések jegyzéke

AU:	Tetsz leges egység (Arbitrary Unit)
BCC:	Basalioma (BasoCellular Carcinoma)
BU:	Bergmayer egység (Bergmayer Unit)
CAN:	Krónikus allograft nefropátia (Chronic Allograft Nephropathy)
CN:	Karbamid nitrogén
CNIs:	Calcineurin gátlók (CalciNeurin Inhibitors)
DN:	Displasticus naevus
DSC:	Differenciál pásztázó kalorimetria (Differential Scanning Calorimetry)
DTNB:	5,5--dithiobis-(2-nitrobenzoie sav)
EBPG:	European Best Practice Guidelines
GSH:	Redukált glutation
HPV:	Humán papilloma vírus
IU:	Nemzetközi egység (International Unit)
KAT:	Kataláz
LDH:	Laktát dehidrogenáz
LIF:	Leukémia gátló faktor (Leukemia Inhibitory Factor)
M-CSF:	Makrofág kolónia stimuláló faktor (Macrophage Colony Stimulating Factor)
MDA:	Malondialdehid
MM:	Melanoma malignum
MPO:	Mieloperoxidáz
MMF:	Mycophenolát mofetil
mTOR:	Mammalian Target Of Rapamycin
NK sejtek:	Természetes öl sejtek (Natural Killer cells)
nmol/ml	Nanomol/milliliter
NMSC:	Non-melanoma b rtumor (Non-Melanoma Skin Cancer)
OFRs:	Oxigén eredet szabadyökök (Oxygen Free Radicals)
PIBF:	Progeszteron indukálta gátló faktor (Progesterone Induced Blocking Factor)
PMN:	PolyMorphoNuclearis

amoCellular Carcinoma)

-SH csoport:	-Szulfhidril csoport
SOD:	Szuperoxid dizmutáz
SRL:	Sirolimus
TGF-	Transforming Growth Factor-
Th2:	T-helper sejt
UV sugárzás:	Ultraibolya sugárzás (UltraViolent irradiation)
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor

1/1 BEVEZETÉS

Az intenzív kutatások és klinikai munka hatására a transzplantáció ma világszerte rutin eljárásnak tekinthet. Transzplantációt követően a tumorok gyakorisága a 2-4-szeresére emelkedik az átlag populációhoz képest. A malignus folyamatok közül a bőrtumorok incidenciája a legnagyobb, több mint a 20-szorosa a normál populációnak. A transzplantált betegeknél a leggyakrabban kialakuló daganatok a bőrtumorok. A bőr három eredetű non-melanoma daganatainak (Non-Melanoma Skin Cancer: NMSC) két nagy csoportja ismert: a basocellularis carcinoma (BasoCellular Carcinoma: BCC) és a squamocellularis carcinoma (SquamoCellular Carcinoma: SCC). Felnett szervátültetetteknél a NMSC gyakorisága szövettani típustól függően 10-100-szorosára is emelkedhet a transzplantációt követően. Az átlagosan előforduló BCC/SCC 4:1-es arány transzplantált betegekben megfordul. A transzplantációt követő tumorok etiológiája multifaktoriális. A kiváltó tényezők közé sorolható a tartós immunszuppresszív kezelés, genetikai háttér, virális infekciók, ultraviola (UV) sugárzás és az idős életkor. 2002-ben az European Best Practice Guidelines (EBPG) szakértői csoportja által közzétett irányelv felhívta a figyelmet a szervátültetést követően a profilaxis fontosságára, melynek alapvető módszere a transzplantált betegek rendszeres bőrgyógyászati szűrővizsgálata és a betegek felvilágosítása.

1/2 CÉLKITZÉS

Hazai szakmai protokoll hiányában az EBPG irányelveit alapul véve a PTE ÁOK Sebészeti Klinika gondozásában álló vese- és kombinált vese-hasnyálmirigy transzplantált betegeknél rendszeres bőrgyógyászati szűrővizsgálat bevezetése, a rizikótényezők felmérésének megkezdése és a betegek részletes felvilágosítása.

1/3 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

2008 szeptemberétől prospektív klinikai vizsgálat keretén belül megkezdtük a pécsi Sebészeti Klinika Transzplantációs Osztályának gondozásában álló vese- és kombinált vese-hasnyálmirigy transzplantáción átesett betegek rendszeres

elen munkánkban a vizsgálatokon részt vett 116
értetjük. A tumor mentes betegek átlag életkora

49,3 év, a legfiatalabb 12 éves, míg a legidősebb 76 éves volt. Valamennyi betegnél a teljes testre kiterjedő onkológiai vizsgálat történt az EBPG ajánlásának megfelelően. A rizikófaktorok felmérése céljából adatlapot töltöttünk ki.

Statisztikai analízis: Az adatok elemzéséhez leíró statisztikát (n, átlag, %) alkalmaztunk. A szignifikanciát a Student t-teszt segítségével határoztuk meg. A szignifikáns eltérésnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A statisztikai analízist a MicroCal Origin (ver.6.0) program (Microcal Software, Northampton, MA, USA) felhasználásával végeztük.

1/4 EREDMÉNYEK

116 beteg vizsgálata során 11 betegnél összesen 16 (13,8 %) non-melanoma bőrtumort találtunk. A tumorosok átlag életkora 60,6 év volt és egyenlő arányban oszlott meg a férfiak és nők között. A szövettani vizsgálat 13 esetben BCC-t (81,25 %), 3 esetben SCC-t (19,75 %) igazolt. A BCC:SCC arányt 4:1-nek találtuk. A tumorok lokalizációját tekintve szignifikánsan nagyobb számban fordult elő az arc területén (13/16, 81,25 %; $p < 0,05$). A felső végtag 12,5 %-ban (2/16), míg a törzs 6,25 %-ban (1/16) volt érintett. A transzplantációt követő NMSC kialakulásának átlag ideje 4,1 év, a legrövidebb 1, míg a leghosszabb 10 év volt.

Szignifikánsan emelkedett volt a non-melanoma bőrtumorok megjelenése azoknál a betegeknél, akiknek életük során 2 vagy több napégésük volt. Ez a 11 tumoros betegből 10 esetben fordult elő (10/11, 90,9 %; $p < 0,05$). A jelenleg tumormentes 105 beteg közül 32 (30,4 %) úgy nyilatkozott, hogy élete során 2 vagy több alkalommal volt napégése. A tumoros betegek 91 %-nak volt szabadtéri munkája vagy hobbija és csak 1 beteg használt rendszeresen fényvédő krémet. A nem tumoros betegek fényvédő használata is alacsonynak mondható, a 105 betegből 23 alkalmazza (22 %).

A 11 tumoros beteg közül 10 szedi a cyclosporint (10/11, 91 %; $p < 0,05$). A jelenleg bőrtumormentes betegeknél ez a szám 43 (43/105, 41%). A mycophenolát mofetil (MMF) szedése megközelítőleg azonos arányú volt a tumoros (82 %) és bőrtumormentes betegeknél (92 %). A transzplantáltak 80 %-a a műtétet követően nem járt onkológiai vizsgálaton.

eknél alkalmazott immunszuppresszív kezelés

tartós immunhiányos állapotot hoz létre, mellyel nemcsak a fertőző ágensekkel szembeni fogékonyság csökken, hanem a daganatsejtek felismerése és eliminálása is károsodik. A leggyakoribb poszttranszplantációs tumorerődaganatok.

Az EBPG ajánlásának megfelelően végzett bőrgyógyászati szűrővizsgálatkor 116 beteg vizsgálata során 11 betegnél összesen 16 non-melanoma bőrtumort diagnosztizáltunk. Ennek szövettani vizsgálata 13 esetben BCC-t, 3 esetben SCC-t igazolt, így a BCC:SCC arányt 4:1-nek találtuk. Ez megfelel az egészséges populációban leírt BCC:SCC aránynak. Több közlemény azonban a transzplantációt követően az említett arány megfordulását írta le. Beteganyagunkban nem tapasztaltuk az arány megfordulását. Abou Ayache és munkacsoportja 294 beteget vizsgáltak és azt találták, hogy azoknál monoterápiában alkalmaztak CNI-t, azoknál a BCC:SCC arány 2:1 volt. Az arány megfordulását csak akkor észlelték, ha a betegek kettős- vagy hármasszuppresszív kombinációt kaptak.

A bőrtumorerődaganatok lokalizációja megfelelt a nem transzplantált populációban elfordulónak, ennek megfelelően az arc 81.25%-ban, a felső végtag 12,5 %-ban, míg a törzs 6,25 %-ban volt érintett. Ezek alapján az egyes testrészek napfényes kitettsége, valamint a bőrtumorerődaganatok kialakulása között okozati összefüggés látszik. Szűrővizsgálatunk alapján a transzplantációt követő bőrtumorerődaganatok kialakulásának átlagos ideje 4,1 év, mely megfelel a nemzetközi adatoknak. Figyelembe kell azonban vennünk, hogy csak rendszeres szűrővizsgálat esetén tudjuk a transzplantáció és a *de novo*+bőrtumorerődaganat megjelenése között eltelt időt egyértelműen meghatározni.

Ismert, hogy a bőrtumorerődaganatok kialakulásában kiemelt szerepe van a napfényexpozíciónak és a napfény elleni védelemre nagy hangsúlyt kell fektetni a transzplantációt követő időszakban is. Eredményeink alapján azoknál a betegeknél, akiknél életük során 2 vagy több napégés fordult el vagy jelentős napfényexpozíciónak voltak kitéve (szabadtéri munka vagy hobbi) szignifikánsan több bőrtumort találtunk. A jelenleg még NMSC mentes betegek 30 %-nak volt életük során 2 vagy többszöri napégése, mely jelzi számunkra a veszélyeztetett betegcsoport felvilágosításának fontosságát és a rendszeres szűrővizsgálatokon való megjelenés preventív szerepét. Beteganyagunkban rendkívül alacsony volt a betegek tudatos védekezése a napfény káros hatásai ellen, akár ruházat, akár fényvédő krémek használatával.

tumorok kialakulásában az immunszuppresszív
vizsgálat igazolta, hogy a CNI onkogén
tulajdonságokkal rendelkeznek, szedésük kapcsán megemelkedik a transzplantált
betegekben a tumorok előfordulásának valószínűsége. A prospektív vizsgálatok
egyértelmű összefüggést mutattak a cyclosporin szedése és a tumorok
kialakulásának gyakorisága között.

Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a NMSC előfordulása szignifikánsan
magasabb a cyclosporint is szedő betegek között. Ennek oka, hogy a cyclosporin
fokozza a daganat progresszióban szerepet játszó növekedési faktorok
termelését. Az irodalmi adatok szerint az antiproliferatív hatású MMF-el történő
kezeléskor a bőrrák és egyéb szolid tumorok ritkábban fordulnak elő.

A transzplantált betegek körében végzett rendszeres bőrgyógyászati
szűrővizsgálat alapvető fontosságú a poszttranszplantációs bőrtumorok
prevenciójában, diagnosztikájában és kezelésében. A bőrgyógyászati vizsgálat
egyszerű és a betegek számára nem jár kellemetlenséggel. Szűrőprogramunkat a
betegek pozitívan fogadták. Több esetben fény derült évek óta fennálló
bőrbetegségekre is (mikózis, ekcéma, stb.), melyek kezelésével a betegek
kellemetlen panaszoktól szabadultak meg. A betegek érdekeit szem előtt tartva
érdemes lenne hazánkban is szorosabb együttműködést kialakítani a
transzplantációs szakemberek és bőrgyógyász szakorvosok között.

ANTIOXIDÁCIÓT KÖVETŐ NON-MELANOMA TUMOROK KIALAKULÁSÁNAK OXIDATÍV STRESSZ VIZSGÁLATA

2/1 BEVEZETÉS

Transzplantált betegekben megnövekszik a NMSC kialakulásának valószínűsége. Az UVA sugárzás fokozza az oxidatív szabad gyökök (OFRs) képződését, amelyek oxidatív stressz kialakulásához, különböző molekulák (DNS, fehérjék, lipidek) oxidatív átalakulásához és karcinogenezishez vezethetnek elsősorban az immunszupprimált betegek esetében. A transzplantált betegekben növekszik a tumorok kialakulásának veszélye az UV sugárzás indukálta helyi és a szisztémás immunszuppresszió együttes hatására.

2/2 CÉLKITVIZSGÁLAT

Célkitvизsgálatunk az volt, hogy a tumoros és a tumormentes transzplantált betegek perifériás vérmintáiban meghatározzuk az oxidatív stressz paramétereit, annak reményében, hogy összefüggést találjunk a NMSC kialakulása és az oxidatív folyamatok változásai között.

2/3 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A dolgozat első fejezetében leírt, biológiai vizsgálaton átesett 116 transzplantált betegtől perifériás vérvétel történt az oxidatív stressz paraméterek meghatározása céljából.

Biokémiai módszerek

A lipidperoxidáció indirekt markereként ismert malondialdehid (MDA) és az endogén antioxidáns scavenger redukált glutation (GSH) koncentrációját a vérmintákban lipid peroxidációs kit és glutation kit segítségével határoztuk meg (Lipid peroxidation assay kit, Glutathione assay kit; Calbiochem, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) a gyári leírásoknak megfelelően. Az eredményeket nanomol/milliliter (nmol/ml) mértékegységben adtuk meg. A SOD aktivitásának meghatározásához Superoxide dismutase assay kit-et használtunk (Calbiochem; Merck KGaA). A kapott eredményeket nemzetközi egység/milliliterben (IU/ml) adtuk meg. A plazma-szulfhidril (-SH) csoportok elsősorban a plazmafehérjékben fordulnak elő és az

ben játszanak szerepet. Az .SH csoportok (μl) plazma, 100 μl Ellman reagens (1 mmol/l DTNB [5,5--ditiobis-(2-nitrobenzol) sav] metanolban), és 800 μl EDTA-t tartalmazó Tris puffer keveréket használtunk és 412 nanométeres (nm) hullámhosszúságon spektrofotometriás vizsgálatot végeztünk. A plazma .SH csoport értékét nmol/ml egységben határoztuk meg. A polymorphonuclearis (PMN) leukociták szabadgyök termelését teljes vérből kemolumineszcens módszerrel határoztuk meg, amely azon alapul, hogy a luminol reakcióba lép a szabad gyökökkel. 20 μl EDTA-val antikoagulált vért hígítottunk (1400 μl Dulbecco módosított Eagle médium keveréke). 30 μl of 3-aminophtalhidrazid hozzáadását követően a küvétát azonnal teljes vér lumi-aggregométerbe helyeztük (Chrono-log Corp, Havertown, Penn). Az így kapott vegyület összekeverését követően a mérés alatt 37 fokon inkubáltuk. A spontán szabadgyök meghatározást követően 50 μl phorbol-12-myristat-13-acetát-ot fecskendeztünk a küvétába. A maradék fény kibocsájtást bevezettük egy schar rekorderbe. A szabadgyök képzés csúcs értékét a rögzített grafikonból számoltuk ki és az eredményeket összehasonlítottuk a betegek fehérvérsejt számával. A normális középcsúcs érték kevesebb volt, mint $10,9 \pm 2,6$ tetsz leges egységekben (Arbitrary Unit (AU)), mely a standard görbe alapján számított egység. A plazma mieloperoxidáz (MPO) koncentráció meghatározáshoz 200 μl plazma és 1 ml kevert oldat (10,9 ml sodium citrát, 100 μl o-dianisidin, 1 ml víz, 5 μl 0.05% Triton X-100)-ot használtunk fel. 5 perc 37°C-on történt inkubációt követően 1 ml 35% perklór savat adtunk hozzá és 2500/perc fordulaton 10 percig centrifugáltuk, majd 560 nm-es hullámhosszon végeztük a vizsgálatot. A normál érték kevesebb, mint $0,41 \pm 0,1$ Bergmayer egység/milliliter (Bergmayer Unit/ml: BU/ml). A kataláz enzim a hidrogén-peroxidot vízzé és oxigénné alakítja, ezáltal védelmet képez a másodlagosan képződő toxikus metabolitok ellen. Aktivitását teljes vérből határoztuk meg Aebi módszere szerint. A normál érték 1931 ± 72 BU/ml.

Statisztikai analízis: A szignifikanciát a Student t-teszt segítségével határoztuk meg. A szignifikáns eltérésnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A statisztikai analízist a MicroCal Origin (ver.6.0) program (Microcal Software, Northampton, MA, USA) felhasználásával végeztük.

ája szignifikánsan magasabb volt mind a tumor mentes, mind a tumoros transzplantált betegekben az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva. További szignifikáns eltérés volt kimutatható a NMSC és a NMSC mentes betegek eredményei között ($p < 0,05$). A hemolizátumban mért MDA szint NMSC betegek esetében szignifikáns emelkedést mutatott mind a kontroll, mind a tumor mentes betegekhez képest. A PMN leukociták által termelt MPO aktivitása emelkedett értéket mutatott valamennyi transzplantált betegnél. Ez az emelkedés szignifikáns érték volt mind a kontroll csoporthoz viszonyítva, illetve további szignifikáns emelkedést mértünk a NMSC csoportnál a NMSC mentesekhez képest. Az antioxidáns scavenger kataláz aktivitása a vérben a kontroll értékhez képest szignifikánsan emelkedett a NMSC mentes és a NMSC csoportokban is. További szignifikáns eltérés volt a tumoros és tumor mentes csoportok között ($p < 0,05$). A SOD aktivitása enyhe csökkenést mutatott a vérben, de szignifikáns eltérés nem volt. A PMN leukociták OFRs termelése szignifikánsan emelkedett volt a tumoros csoportban, összehasonlítva a nem tumoros és egészséges csoportokkal ($p < 0,05$).

2/5 MEGBESZÉLÉS

Transzplantált betegekben a gyógyszer kiváltotta immunszuppresszió jelentős faktor a tumorok kialakulásában az átlag populációhoz viszonyítva. Azonban nem az immunszuppresszió az egyedüli tényező a tumorok gyakoriságának növekedésében. Feltételezzük a jelentős napfény expozíciójú országok klinikai vizsgálati eredményei hívják fel a figyelmet arra, hogy az UV fény indukálta oxidatív stressz folyamatok és az immunszuppresszió együttes predisponáló tényezők a tumorok kialakulásában.

Vizsgálataink során a tumoros betegek vérében mind a lipid peroxidáció indirekt markereként ismert MDA koncentrációja, mind a PMN leukociták indukált OFRs termelése szignifikánsan emelkedett volt az egészséges kontroll csoporthoz és a tumor mentes betegekhez viszonyítva. A lipid peroxidáció emelkedése feltehetően nem az egyetlen kiváltó ok az UV indukálta foto karcinogenezisben, de azzal szoros összefüggést mutat. Humán keratinocitákban UV sugárzás hatására megnövekszik a xantin-oxidáz aktivitása, amely az OFRs képzéséhez vezet, ezáltal a DNS, a fehérjék és membrán lipid komponenseinek károsodását idézi elő. A lipid peroxidáció prosztaglandinok segítségével gyulladást idéz elő a bőrben, amely

is keratozis. A szoláris keratózisban bekövetkez
tanak ki, amelyek a NMSC, els sorban a SCC

kialakulásához vezethetnek.

Az OFRs termelés fokozódását és a gyulladós kaszkád aktiválódását bizonyítja a PMN leukociták által termelt MPO aktivitásának szignifikáns emelkedése valamennyi vizsgált transzplantált betegben. A GSH és .SH csoportok koncentrációja szignifikánsan csökkent a tumoros betegekben, jelezve a fokozott gyöktermelésből származó felhasználódásukat. Ezzel szemben szignifikánsan emelkedett kataláz aktivitást tapasztaltunk a tumoros betegeknel.

Eredményeink szerint a PMN leukociták fokozott aktivitásával összefügg emelkedett OFRs termelés és MPO aktivitás, valamint ezek folyamatos neutralizálása miatt csökkent endogén scavenger és antioxidáns kapacitás vezet az oxidatív folyamatok fokozódásához. A tartós és gyulladós folyamatokat aktiváló UV sugárzás gyengíti a szervezet antioxidáns védelmi funkcióit, megnövelve a szabadgyökök koncentrációját, ezáltal sebezhetővé téve a bőrt a különféle behatásokra.

Összefoglalva elmondható, hogy vizsgálataink igazolták a pro- és antioxidáns státusz egyensúlynak megromlását transzplantált betegekben. Több paraméter esetében is további szignifikáns különbségeket találtunk a tumoros betegek és a még tumor mentes betegek között, jelezve, hogy a bőrtumorok kialakulásában az UV indukálta oxidatív stressz kialakulásának jelentős szerepe van.

INDUKÁLTA BLOKKOLÓ FACTOR VÁLTOZÁSA SZERVTRANSZPLANTÁLT BETEGEK BEN

3/1 BEVEZETÉS

Végstádiumú veseelégtelenségben a szervtranszplantáció széles körben elterjedt beavatkozás világszerte. A beültetett szerv kilökésére veszélyes szövdménye a transzplantációnak, a graft rejekciójának elrejelzése fontos szerepet játszik a transzplantált szerv túlélése szempontjából. Napjainkban a graftok késői elvesztésének legfontosabb oka a kardiovaszkuláris halálozást követően a krónikus allograft nefropátia (Chronic Allograft Nephropathia: CAN).

Annak ellenére, hogy az utóbbi évtizedben az akut rejekciók száma lényegesen csökkent, a krónikus allograft diszfunkció a transzplantáció kulcskérdése maradt. A krónikus rejekció a vezető oka a graftok késői elvesztésének, amely immunológiai és nem immunológiai faktorok között végbemen interakciók következménye. Ebben a folyamatban a fő immunológiai faktorok a természetes öl sejtek (Natural Killer (NK) sejtek), amelyek citokinek szekrécióján keresztül játszanak szerepet a T és B sejtek mediálta graft rejekciókban.

Az NK sejtek központi szerepet játszanak nem csak a transzplantációs immunológiai folyamatokban, de a terhességi immunológiában is. Vizsgálatok szerint a nők azon csoportjában, akiknél rendszeresen visszatérő idiopátiás abortusz, vagy implantációs képtelenség fordult elő, fokozott NK sejt aktivitás volt megfigyelhető. A progeszteron fontos szerepet játszik a terhesség létrejötte és kimenetele szempontjából, mind az endokrin, mind az immunológiai folyamatokon keresztül. A progeszteron immunológiai hatásainak mediálásában a progeszteron-indukálta blokkoló faktor (PIBF) nevű fehérje játszik fontos szerepet. Egerekben a PIBF nélkülözhetetlen a sikeres terhességhez, amely terhesség-védő hatását a fehérje az NK sejt gátló hatásán keresztül éri el. A PIBF koncentrációja a terhesség kimenetelében szoros összefüggést mutat a terhesség pozitív, vagy negatív kimenetele szempontjából.

Immunológiai folyamatok vizsgálataira utalnak, hogy a graft kilökésében hasonló mechanizmusok játszhatnak szerepet, mint a terhességben, visszatérő spontán abortuszok esetében. Feltételezésünk szerint a transzplantált szervek

3/2 CÉLKIT ZÉS

Kutatásunk célja az volt, hogy transzplantált betegek vizeletében megvizsgáljuk a PIBF koncentrációt, azokban a betegekben, akiknél el fordult, és akiknél nem fordult el rejekeció a szervátültetést követ en.

3/3 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálatunkba 116 beteget vontunk be (70 férfi és 46 n ; átlag életkor: 49,3 év) akiknél vese-, valamint kombinált hasnyálmirigy-vese transzplantáció történt. Adatokat gy jtöttünk a transzplantáció idejér l, a vesebetegség kezdetér l, az alkalmazott immunszuppresszív kezelésr l és a rejekeció el fordulásáról, illetve idejér l. A vesebetegség kezdetét l eltelt átlag id 12,3 év, a szervtranszplantációtól eltelt átlag id 3,46 év, a rejekeciótól eltelt átlag id tartam 1,75 év volt. A betegekt l vett vizeletmintákban határoztuk meg a PIBF koncentrációt. A betegeket egyenl számú csoportokra osztottuk annak megfeleel en, hogy anamnézisükben el fordult -e rejekeció, mennyi volt aktuálisan a szérum kreatinin (CN) és a karbamid koncentráció (normál és emelkedett értékek). A rutin vérvizsgálatokat a PTE KK Központi Laboratóriumában végeztük. A szérum CN koncentrációt 180 és 350 mol/l, a karbamid koncentrációt pedig 2 és 9 mmol/l között vettük %normál+érték nek.

Biokémiai módszerek

A vizeletben a PIBF koncentrációját ELISA módszerrel határoztuk meg az alábbiak szerint. A vizeletmintákat egy éjszakán át 4°C-on inkubáltuk. 1. lemez: 98-lyukú mikrotiter lemez, mely anti-humán 48-kDa rekombináns PIBF IgG-t tartalmaz 50 mmol pufferben. 2. lemez: 98-lyukú mikrotiter lemez, mely 48-kDa rekombináns PIBF-et tartalmaz 0.5 mol Tris pufferben. A standard görbe felvételéhez a rekombináns puffert inkubáltuk standard mennyiség biotin-jelölt antirekombináns PIBF IgG-vel (400 ng) 60 percig 37°C-on. A vizeletmintákat 1:2,5 és 1:5 arányban hígítottuk és 400 ng biotin-jelölt antirekombináns PIBF IgG-vel inkubáltuk 0.5 mol PBS-ben 60 percig 37°C-on mielőtt hozzáadtuk volna az ELISA 1. lemezhez. A 2. lemez nem-specifikus köt helyein történ 1 órás inkubáció után gátoltuk a folyamatot (PBS-Tween: 200 ml 0.1% BSA és 0.5% zselatin). Az inkubációs lépés után 100 ml

át áttettünk az 1. lemezre I a 2. lemezre és
omszori mosása (PBS-Tween) után hozzáadtunk

100 ml 1:1000 hígítású HRPO (horse radish peroxidase)-konjugánt Streptavidint (AP Hungary Ltd., Budapest). Majd hozzáadtuk a szubsztrátot (OPD: orthophenylenediamine; Sigma, Hungary) és 495 nm-en mértük a koncentrációt. Az eredményeket ng/ml-ben határoztuk meg.

Statisztikai analízis: a szignifikanciát a Student t-teszt segítségével határoztuk meg. A szignifikáns eltérésnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

3/4 EREDMÉNYEK

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a PIBF koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt azon betegek vizeletében, akiknél korábban el fordult egy vagy több rejekciós epizód, összehasonlítva azon betegek vizeletével, akiknél nem volt rejekció az anamnézisben ($22,7 \pm 1,2$ ng/ml vs., $31,8 \pm 2,2$ ng/ml) ($p < 0,01$). A csökkenés a rejekciók számától és a betegek nemétől független volt.

Továbbá, a PIBF koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt azoknál a betegeknél is, akiknek a vérében a kreatinin (PIBF: $27,2 \pm 1,4$ ng/ml) és a karbamid nitrogén (PIBF: $38,1 \pm 2$ ng/ml) szint emelkedését észleltük ($p < 0,05$).

A PIBF koncentráció az emelkedett, valamint a csökkent szérum karbamid nitrogén szinttel is összefüggést mutatott ($20,4 \pm 1,5$ ng/ml és $33,1 \pm 2,2$ ng/ml; $p < 0,01$).

3/5 MEGBESZÉLÉS

Az egyre hatékonyabb és modernebb immunszuppresszív gyógyszeres kezelések ellenére a transzplantált vese későbbi elvesztése a recipiensek gondozásának fő problémája maradt. Továbbra is a graft diszfunkció és rejekció diagnosztizálásának **gold standard**-ja a vesefunkció monitorozása és az átültetett szerv biopsziája, valamint szövettani kiértékelése. Napjainkban a CAN és a kilökődés korai diagnosztizálásához felhasználható markerek meghatározása az egyik fő kutatási cél a transzplantált szervek túlélésének javítása céljából.

A PIBF több mechanizmuson keresztül fejt ki hatását. Az NK aktivitás fontos szerepet játszik a terhesség lefolyásában. Vizsgálatok kimutatták, hogy egerekben hátrányos hatásai vannak a terhesség folyamatában, amelyek spontán abortuszhoz vezetnek. Humán vizsgálatok is megerősítették, hogy az emelkedett NK sejtaktivitás fontos szerepet játszik az ismeretlen etiológiájú spontán abortuszok kialakulásában.

sony perifériás NK sejt aktivitás jellemez, míg terhességek esetén az NK emelkedett aktivitása figyelhető meg. Számos kutatás igazolta, hogy a PIBF a perifériás vérben gátolja az NK sejt aktivitását. A PIBF sejten belüli koncentrációjának változtatása in vitro az NK sejtek aktivitásának megváltozásához vezet. A PIBF csökkenti az NK sejtek ártalmas hatását terhesekben is. A PIBF termelés karakterisztikus jellemzője a normál terhességnek, amely koncentrációjának csökkenése veszélyeztetett terhességre utal. Egerekben anti-PIBF antitesttel semlegesített endogén PIBF 70 %-al csökkentette az életképes magzatok számát, amely a lép emelkedett NK aktivitásával volt összefüggésben. Számos publikáció igazolta az NK sejtek szerepét az immunrendszer T-sejt válasz folyamatainak exacerbációjában, amely szervtranszplantációt követő reakcióhoz vezethet. Az NK sejtek központi szerepet játszanak mind a spontán abortuszokban, mind a szerv reakcióban. A transzplantációs és terhességi immunológia hatásmechanizmusát figyelembe véve bizonyos analógia figyelhető meg a graft reakciók és a visszatérő abortuszok között.

Vizsgálatunk elsőként foglalkozott transzplantált betegek vizeletében bekövetkező PIBF szint változásával, valamint a PIBF koncentráció csökkenése és a graft reakció összefüggésével. Kimutattuk, hogy a PIBF koncentráció csökken azoknak a transzplantált betegeknek a vizeletében, akiknél korábban graft reakció fordult elő. Kutatásunkban szoros negatív korrelációt találtunk a vizelet PIBF koncentrációja, a graft reakció, valamint a kreatinin és a karbamid-nitrogén vérszintje között. Annak ellenére, hogy a vizelet vizsgálata kézenfekvő választásnak tűnik a vese immunológiai folyamatainak nyomon követésére, az irodalomban kevés kutatás foglalkozik ezzel a tényező meghatározásával. Korábbi terhes állatmodell vizsgálatok bizonyították, hogy az NK sejtek egyik fő mechanizmusában a célsejtek elpusztításában a perforin és szerin-észteráz tartalmú granulátumok vesznek részt. PIBF jelenlétében az aktivált NK sejtek képtelenek perforint kibocsátani az elraktározott granulátumokból, és ennek következtében a célsejtek lízisét sem tudják elvégezni.

DIFFERENCIÁL PÁSZTÁZÓ KALORIMETRIÁS MELANOMA MALIGNUMOS BETEGEKBEN

4/1 BEVEZETÉS

A bőrtumorok egyik típusa a melanoma malignum (MM), amely incidenciája évről-évre növekszik a világos bőrű átlag populációban. A betegek prognózisát döntően befolyásolja a korai, vékony tumorok felismerése, valamint kezelése. A MM kialakulásáért külső és belső faktorok együttesen tehetnek felelőssé. A tumor kialakulásában szerepet játszik a bőrszín, a széke-, vörös hajsza, a diszplastikus, illetve nagyméretű kongenitális anyajegyek, xeroderma pigmentosum, immunszupprimált állapot, kémiai hatások, a krónikus napfény expozíció, gyermekkori, többszörös, súlyos, hólyagos leégések, valamint genetikai faktorok.

A melanoma kezelése magában foglalja a sebészeti eltávolítást és az adjuváns terápiákat (kemo-, radio-, immuno terápia). A klinikopatológiai stádiumbeosztást több tényező befolyásolja (Breslow, Clark, sentinel pozitivitás, ulceráció megléte vagy hiánya, mitotikus index, regionális vagy távoli áttétek jelenléte, stb.). A kutatások ellenére jelenleg is a MM korai felismerése a legfontosabb tényező a betegek eredményes kezelése és a túlélés szempontjából. Elhaladott esetekben a betegek túlélési esélyei jelentősen csökkennek.

Napjainkban az ismert vizsgálati módszerek mellett új kutatási irányvonalak szükségesek, annak érdekében, hogy a korai stádiumban felismerhetők, diagnosztizálhatóak legyenek ezek a tumorok. A differenciál pásztázó kalorimetriás (Differential Scanning Calorimetry: DSC) vizsgálat egy új diagnosztikus eljárás lehet a tumorok észlelésében és nyomon követésében.

A DSC egy termoanalitikai módszer, amely alkalmas biológiai molekulákban végbemenő hőmérsékletváltozások észlelésére és nyomon követésére. Hő hatására az anyagokban különféle fizikai és kémiai átalakulások mennek végbe. Az átalakulás hőmérséklete az anyagra jellemző. A DSC lehetőséget teremt arra, hogy strukturális változásokat detektáljunk nem csak fizikai, hanem in vivo és in vitro biológiai rendszerekben is. A biológiai molekulák felfűtése közben kapott hőáramot a hőmérséklet függvényében ábrázolva kapjuk meg a vizsgált anyag egyedi termogramját. Az így kapott DSC termogram alapján különbséget lehet tenni a normális és azon biológiai minták között, amelyekben pathomorfológiai elváltozások

égekre specifikusak. A DSC hasznos módszer a strukturális elváltozások vizsgálatára nem csak állatkísérletes modellekben, hanem a humán ortopédiai, traumatológiai, sebészi és onkológiai vizsgálatokban.

4/2 CÉLKIT ZÉS

Célunk volt, hogy DSC módszerrel detektáljuk a vérplazma komponenseket olyan melanomás betegeknél, akiknek volt, illetve akiknek nem volt helyi nyirokcsomó érintettsége, valamint távoli áttéte.

4/3 BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálatainkba 36 beteget vontunk be (25 férfi; 11 nő; átlag életkor: 63,7 év), akiknél szövettani vizsgálattal igazolódott MM. A szövettani eredmény alapján a tumor vastagságot (Breslow: 0,5-8,3 mm, átlag vastagság: 3,03 mm), az invazivitást (Clark: II, III, IV), a regionális nyirokcsomó érintettséget, valamint a távoli áttétek jelenlétét vizsgáltuk betegeinknél. Regionális nyirokcsomó 8 esetben volt érintett. Távoli áttét (tüdő, máj) 5 esetben igazolódott.

DSC analízis

Közvetlenül a MM mintát megelőzően perifériás vérvétel történt a betegeknél, amelyet követően plazma komponenseket vizsgáltunk SETARAM Micro DSC-II kaloriméterrel. Az összes vizsgálati anyagon a méréseinket 0 és 100°C között végeztük. A fűtési üteme 0,3 K volt percenként valamennyi esetben. A referencia mintaként fiziológiás sóoldatot (0,9% NaCl) alkalmaztunk. A minták tömegét kiegyenlítettük ($\pm 0,1$ mg). További korrekciókra nem volt szükség a hőkapacitás tekintetében a két minta között. A denaturált minta ismételt fűtését kivontuk az eredeti DSC görbéből (alapvonal korrekció).

Statisztikai analízisnek Student t-tesztet használtunk. Az eredményeket középértékben adtuk meg. Szignifikáns eltérés: $p < 0,05$.

DSC módszerrel vizsgáltuk, amely során két különböző hőmérsékleti csúcst észleltünk a denaturáció eredményeképpen. Az első csúcst (ezt 56 °C-nál észleltük (T_{m1})) nem mutatott összefüggést a Breslow és Clark beosztással, nyirokcsomó érintettséggel és a távoli áttétekkel, hasonló volt a kontroll csoportnál végzett vizsgálatokhoz. A második csúcst (T_{m2}) és az entalpia összefüggést mutatott a tumor vastagsággal a 1.1 mm-től 8.5 mm-ig tartó tartományban. A vizsgálat hasonló eredményekhez vezetett a Clark II-IV-es betegeknél, a regionális nyirokcsomó érintettségénél, valamint a távoli áttétek esetében is.

4/5 MEGBESZÉLÉS

A MM incidenciája világszerte folyamatosan növekszik. A tumor korai diagnosztizálása és kezelése alapvető fontosságú a betegség kimenetele, a betegek túlélése szempontjából. A diagnosztikus eszközök gyors fejlődése ellenére a korai MM felismerésében a dermatoszkópos vizsgálat továbbra is alapvető fontosságú. Az orvostudományban széles körben alkalmazásra kerülő modern technikai eszközök a betegségek diagnosztizálásában és kezelésében is egyre nagyobb jelentőséggel bírnak. A CT, MRI és PET-CT vizsgálatok segítségével a MM-ban jelentkező áttétek megjelenését korábban, nagyobb pontossággal lehet meghatározni. Mindezen eredmények ellenére a MM korai diagnosztizálásának, kialakulásuk-, növekedésük-, terjedésük pathomechanizmusának pontosabb megismerése érdekében a régi vizsgálati módszerek pontosítására, valamint új diagnosztikus eljárások bevezetésére van szükség.

A differenciál pásztázó kalorimetria a biomakromolekulák termodinamikai tulajdonságainak vizsgálatára alkalmas módszer. Ezek a paraméterek a biomolekulákra specifikusak. A vérplazma DSC analízise során a betegségre specifikus szignifikáns változások jellemzők, amelyek feltételezhetően nem a vérplazma proteinek koncentráció változásától, hanem a kis molekulák vagy a peptidok és a fehérjék közötti interakcióktól függenek. Mindegyik termogram egy meghatározott betegségre specifikus jellegzetes karakterisztikájú és termoelektromosan mennyiségi meghatározást tesz lehetővé a görbét jellemző paraméterekkel: átmeneti hőmérséklet (T_m), kalorimetriás entalpiaváltozás (ΔH).

Vizsgálataink során MM esetében sikerült szoros korrelációt kimutatni a



*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

rtumor vastagsága, a helyi invázió, a regionális
metasztázisok között. A DSC termogram MM-os

betegekben a humán plazma komponensek vizsgálatán keresztül patomorfológiai változásokra utal. Az eredmények magyarázatára további kutatások szükségesek, de vizsgálatunk bebizonyította, hogy a DSC alkalmazása egy használható, új eszköz lehet a MM korai diagnosztizálásában, valamint a betegek hosszú távú nyomon követésében.

EREDMÉNYEK

1. Az európai ajánlásoknak megfelelően, Magyarországon elsőként vezettünk be b rgyógyászati sz r vizsgálatot szervtranszplantált betegeknél. Továbbá elsőként hívtuk fel a figyelmet arra, hogy a transzplantációs szakemberek és a b rgyógyász szakorvosok közti együttm ködésnek egyértelm en hazánkban is van létjogosultsága.
2. Vizsgálataink igazolták a pro- és antioxidáns státusz egyensúlyának megbomlását a transzplantált betegeknél. A vizsgált paraméterek tekintetében szignifikáns különbségeket találtunk a tumoros betegek és a tumor mentes betegek között. Eredményeink alapján elmondható, hogy a b r tumorok kialakulásában az UV indukálta oxidatív stressz kialakulásának jelent s szerepe van, különösen érintettek ebben a transzplantált betegek.
3. Elsőként vizsgáltuk a transzplantált betegek vizeletében bekövetkező PIBF szintjének változásait, valamint a PIBF koncentráció csökkenése és a graft rejekció összefüggését. Vizsgálatunk kimutatta, hogy a PIBF koncentráció csökken azoknak a transzplantált betegeknél a vizeletében, akiknél korábban graft rejekció fordult el . Kutatásunkban szoros negatív korrelációt találtunk a vizelet PIBF koncentrációja, a graft rejekciója, valamint a vér kreatinin és a karbamid-nitrogén vérszintje között. Ezzel elsőként igazoltuk, hogy a PIBF szintje fontos szerepet játszhat a graftok túlélése vagy kilök dése szempontjából. Vizsgálatunk felveti annak a lehet ségét, hogy a PIBF koncentrációjának meghatározása a transzplantált betegek vizeletében a kés bbiekben diagnosztikus, prognosztikai eljárás lehessen a korai graft rejekció felismerése céljából.
4. Vizsgálataink során MM esetében elsőként sikerült szoros korrelációt kimutatni a termikus változások, valamint a tumor vastagság, a helyi tumor invázió, a regionális nyirokcsomó érintettség és a távoli metasztázisok között. Eredményeink felvetik annak a lehet ségét, hogy az általunk alkalmazott DSC, mint vizsgálati módszer alkalmas lehet a MM korai felismerésére, az áttétek jelenlétének igazolására, valamint a betegség nyomon követésére.

A dolgozat alapjául szolgáló közlemények:

1. **Fekecs T**, Kádár Zs, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Wéber G, Horváth P, Ferencz A. A szervtranszplantációt követő non-melanoma bőrtumorok klinikai vizsgálata.
Magy Seb 2010; 63: 84-90.
2. **Fekecs T**, Kádár Zs, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, Wéber Gy, Ferencz A. Changes in oxidative stress in patients screened for skin cancer after solid-organ transplantation.
Transplant Proc 2010; 42: 2336-8.
IF: 0,99
3. **Fekecs T**, Kádár Zs, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, Wéber Gy, Ferencz A. Incidence of nonmelanoma skin cancer after human organ transplantation: single-center experience in Hungary.
Transplant Proc 2010; 42: 2333-5.
IF: 0,99
4. **Fekecs T**, Kádár Zs, Lengyel Zs, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Wéber Gy, Horváth P, Ferencz A. Szervtranszplantációt követő bőrgyógyászati szűrés vizsgálat jelentősége a non-melanoma bőrtumorok diagnosztikája és kezelése céljából.
Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 2011; 87: 9-14.
5. **Fekecs T**, Zapf I, Ferencz A, Lőrinczy D. DSC analysis of human plasma in melanoma patients with or without regional lymph node.
J Therm Anal Cal (elfogadva).
IF: 1,752
6. Ferencz A, **Fekecs T**, Lőrinczy D. Differential Scanning Calorimetry, as a new method to monitor human plasma in melanoma patients with regional lymph node or distal metastases. (könyvfejezet)
Skin Cancer - Book 2, Intech Publisher, Rijeka, Croatia,
ISBN 979-953-307-661-3. (elfogadva)

in patients after kidney transplantation.

Transplant Proc (elküldve, Submission No: TRANSPROC-S-11-00427)

A dolgozat témájához kapcsolódó, lektorált folyóiratokban megjelent idézhet absztraktok:

1. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Changes of oxidative stress on skin cancer-screened patients following solid organ transplantation.
Br J Surg 2009; 96: 105.
IF: 4,304
2. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Incidence of non-melanoma skin cancer following human solid organ transplantation.
Br J Surg 2009; 96: 105.
IF: 4,304
3. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Changes of oxidative stress on skin cancer-screened patients following solid organ transplantation.
Transplant Int 2009; 22 S2: 166.
IF: 3,115
4. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Incidence of non-melanoma skin cancer following human solid organ transplantation.
Transplant Int 2009; 22 S2: 177.
IF: 3,115
5. Ferencz A, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Horváth P, Wéber Gy, **Fekecs T**. Incidence of non-melanoma skin cancer following human solid organ transplantation.
Eur Surg Res 2009; 43: 137.
IF: 1,327
6. Ferencz A, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Horváth P, Wéber Gy, **Fekecs T**. Changes of oxidative stress on skin cancer-screened patients

IF: 1,327

A dolgozat témájához kapcsolódó prezentációk:

1. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Changes of oxidative stress on skin cancer-screened patients following solid organ transplantation. (poster)
44th Congress of European Society for Surgical Research, 20-23 May, 2009, Nimes, France.
2. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Incidence of non-melanoma skin cancer following human solid organ transplantation. (poster)
44th Congress of European Society for Surgical Research, 20-23 May, 2009, Nimes, France.
3. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Changes of oxidative stress on skin cancer-screened patients following solid organ transplantation. (poster)
14th Congress of the European Society for Organ Transplantation, 30 August - 2 September, 2009, Paris, France.
4. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Incidence of non-melanoma skin cancer following human solid organ transplantation. (poster)
14th Congress of the European Society for Organ Transplantation, 30 August . 2 September, 2009, Paris, France.
5. **Fekecs T**, Kádár Zs, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Az oxidatív stressz vizsgálata non-melanoma b rtumoros vesetranszplantált betegeknél. (el adás)
A Magyar Haemorheologiai Társaság és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság, illetve a Magyar Szabadgyökutató Társaság II. közös Kongresszusa, 2010. június 25-26, Pécs
6. **Fekecs T**, Ferencz A, L rinczy D. DSC analysis of human plasma in melanoma patients with or without regional lymph node metastases. (poster)
19. ULM-Freiberger Kalorimetrietage, 2011. március 16-18, Freiberg, Germany.

A. DSC analysis of human plasma in melanoma
lymph node metastases. (poster)

4th Central European Congress of Surgery, April 28-30, 2011, Budapest.

8. **Fekacs T**, Ferencz A, Zapf I, Kádár Zs, Battyáni Z, Horváth ÖP, Linczy D.
Humán plazma differenciál scanning kalorimetriás vizsgálata melanoma
malignumos betegekben. (előadás)
Magyar Sebész Társaság, Kísérletes Sebészeti Szekció, 2011. évi XXIII.
Kísérletes Sebész Kongresszus, 2011. június 2-4, Budapest.

Egyéb első és társszerzős közlemények:

1. **Fekacs T**, Pavlovics G, Cseke L, Horváth P. Anisoperistalticus colonnal történt
nyelcsipőltésben rekesztumor eltávolítás után.
Magy Seb 2006; 59: 437-40.
2. Ferencz A, Nedvig K, **Fekacs T**, Rácz B, Wéber Gy, Hashimoto H, Baba A, Helyes
Zs, Reglödi D. Comparison of intestinal cold preservation injury on pituitary
adenylate cyclase-activating polypeptide in knockout and wild-type mice.
Transplant Proc 2010; 42: 2290-2.
IF: 0,99
3. Ferencz A, Takács I, Horváth Sz, Ferencz S, Jávorszky Sz, **Fekacs T**, Shanava K,
Balatonyi B, Wéber Gy. Examination of protective effect of ischemic
postconditioning after small bowel autotransplantation.
Transplant Proc 2010; 42: 2287-9.
IF: 0,99
4. Zapf I, **Fekacs T**, Ferencz A, Tizedes Gy, Pavlovics G, Kálmán E, Linczy D.
DSC analysis of human plasma in breast cancer patients.
Thermochim Acta, (közlésre elfogadva) (doi:10.1016/j.tca.2011.06.019)
IF: 1,899
5. Nedvig K, Zapf I, **Fekacs T**. A vékonybél meleg és hideg ischémiás
károsodásának kimutatás differenciál pásztázó kalorimetriás vizsgálattal.
Magy Seb 2011; 64(4): 207. 212 DOI: 10.1556/MaSeb.64.2011.4.5

Egyéb első és társszerzős prezentációk:

1. Bakonyi J, Kádár Zs, **Fekacs T**. Szűrővizsgálatok jelentősége a korai
tumordiagnosztikában, rekonstrukcióban. (előadás)

2. **Fekecs T**, Varga G, Horváth P. Gastroesophageal reflux induced achalasia. (oral presentation)
Fiatal sebészek angol nyelvű kazuisztikai fóruma, 2003. november 07-08, Budapest.
3. **Fekecs T**, Pavlovics G, Cseke L, Horváth P. Anisoperisztaltikus colonnal történt nyelcs pótlás brcs tumor eltávolítása után. (előadás)
PTE Orvostudományi és Egészségtudományi Szakosztályának Ülése, Tanulságos esetek fóruma, 2005. november 14, Pécs.
4. Ferencz A, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Horváth P, Wéber Gy, **Fekecs T**. Incidence of non-melanoma skin cancer following human solid organ transplantation. (oral presentation)
1st European Meeting of Young Surgeons, 2010. June 18-20, Rome, Italy.
5. Ferencz A, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Horváth P, Wéber Gy, **Fekecs T**. Changes of oxidative stress on skin cancer-screened patients following solid organ transplantation. (oral presentation) 1st European Meeting of Young Surgeons, 2010. June 18-20, Rome, Italy.
6. Nedvig K, Takács I, Horváth Sz, Ferencz S, Jávor Sz, **Fekecs T**, Shanava K, Balatonyi B, Wéber Gy, R th E, Ferencz A. Az ischémiás poszt kondicionálás hatásának vizsgálata vékonybél autotranszplantáció során. (előadás)
Magyar Haemorheologiai Társaság és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság, illetve a Magyar Szabadgyök kutató Társaság II. közös Kongresszusa, 2010. június 25-26, Pécs.
7. Nedvig K, Völgyi E, **Fekecs T**, Regl di D, Takács I, Wéber Gy, Ferencz A. vékonybél hideg konzerválását követő károsodások összehasonlítása pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) knock out és vad típusú egerekben. (poszter)
A Magyar Sebész Társaság 60. Kongresszusa, 2010. szeptember 8-11, Siófok.
8. Nedvig K, Takács I, Horváth Sz, Ferencz S, Jávor Sz, **Fekecs T**, Shanava K, Balatonyi B, Wéber Gy, Ferencz A. Az ischaemiás poszt kondicionálás oxidatív stresszre és szöveti károsodásra gyakorolt védő hatásának kimutatása vékonybél meleg ischaemia/reperfúzió során. (poszter)
A Magyar Sebész Társaság 60. Kongresszusa, 2010. szeptember 8-11, Siófok.

- z, Ferencz S, Jávor Sz, **Fekecs T**, Shanava K,
cz A. Az ischaemiás poszt kondicionálás véd
szerepe vékonybél-autotranszplantáció során. (poszter)
A Magyar Sebész Társaság 60. Kongresszusa, 2010. szeptember 8-11, Siófok.
10. Nedvig K, Völgyi E, **Fekecs T**, Wéber G, R th E, Ferencz A. Influence of ischemic
postconditioning on the tissue injury following intestinal autotransplantation.
(poster)
4th Central European Congress of Surgery, April 28-30, 2011, Budapest.
11. Nedvig K, Völgyi E, **Fekecs T**, Wéber G, Regl di D, R th E, Ferencz A.
Examination of small intestinal cold preservation injury on PACAP knock-out and
wild-type mice. (poster)
4th Central European Congress of Surgery, April 28-30, 2011, Budapest.
12. Zapf I, Ferencz A, **Fekecs T**, Tizedes Gy, Pavlovics G, Kálmán E, Horváth P,
L rinczy D. Humán vérplazma differenciál pásztázó kalorimetriás vizsgálata
eml daganatos betegekben. (el adás)
Magyar Sebész Társaság, Kísérletes Sebészeti Szekció, 2011. évi XXIII.
Kísérletes Sebész Kongresszus, 2011. június 2-4, Budapest.

A szerző publikációs aktivitásának adatai:

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények impakt faktora: 4,722

A dolgozat témájához kapcsolódó összesített impakt faktor absztraktokkal: 18,482

Összes közlemény impakt faktora: 8,611

A teljes publikációs aktivitás impakt faktora absztraktokkal: 26,093