

# Marginális donorok szerepe a magyar májátültetési programban

NEMES BALÁZS DR. ■ GELLEY FANNI DR. ■ ZÁDORI GERGELY DR.  
GÖRÖG DÉNES DR. ■ FEHÉRVÁRI IMRE DR. ■ JAKAB KATALIN DR.  
FAZAKAS JÁNOS DR. ■ MÁNDLI TAMÁS DR. ■ GERLEI ZSUZSA DR.  
SÁRVÁRY ENIKŐ DR. ■ DOROS ATTILA DR. ■ KÓBORI LÁSZLÓ DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

A májátültetések számát korlátozza a beültetésre alkalmas donorszervek mennyisége. A szervhiány megoldására az egyik lehetőség az úgynevezett marginális donorok (extended donor criteria) elfogadása a májátültetési programban. *Célkitűzés:* A magyar májátültetési program szervdonációs jellemzőinek vizsgálata, különös tekintettel a marginális donorokra. *Módszer:* Donor- és recipiensek adatainak retrospektív feldolgozása 2003. január és 2008. december között. A marginálisdonor-kritériumrendszert nemzetközi ajánlások alapján állítottuk fel. *Eredmények:* A vizsgált periódus alatt összesen 1078 donort jelentettek a klinikán. Nyolcszázharmincöt esetben (77,4%) alkalmatlannak ítélték a donormáját a transzplantációra, 243 esetben (22,6%) volt beültetésre alkalmas a donormáj. A beültetett májgraftok közül 40 (16%) származott marginális, 203 (84%) nem marginális donorból. Marginális májgraftok beültetése esetén nem volt különbség a beteg- és grafftúlélésben, a posztoperatív grafftüneteket jelező paraméterekben és az általános szövődmények gyakoriságában. A korai hepatitis C-rekurrencia gyakoribb volt marginális grafft beültetése esetén. *Következtetések:* A májátültetésre váró betegek száma hazánkban is folyamatosan növekszik. Marginális májgraftok alkalmazása esetén a betegek morbiditása és mortalitása nem különbözik számottevően a standard donorokból származó májgraftok beültetése után tapasztalt eredményektől. Hepatitis C-vírus esetén nem javasolt marginális májgraft beültetése. A donorok felső életkori határának kiterjesztése megfontolandó.

**Kulcsszavak:** májátültetés, extended donor criteria, hepatitis C-vírus-rekurrencia, marginális donor

## The role of marginal donors in liver transplantation. The Hungarian experience

Availability of suitable donor organs has always limited liver transplantations. Use of marginal donors (Extended Donor Criteria) for liver transplantation is an alternative to overcome the organ shortage. The aim of this study was to analyze the characteristics of organ donation in Hungary with special regard to marginal donors. *Methods.* We reviewed data from donors and recipients between January 2003 and December 2008 retrospectively. Extended donor criteria were adopted from international recommendations. *Results.* During this period, 1078 donors were reported to the clinic. 835 (77.4%) donors were excluded from liver transplantation and 243 (22.6%) were implanted. From the 243 transplantations 40 recipients (16%) received marginal graft, 203 (84%) received non-marginal graft. Extended Donor Criteria status had no negative impact on the patient and graft survival, postoperative graft dysfunction, and other complications. Recurrence of Hepatitis C occurred earlier in those patients who received marginal graft. *Conclusion.* There is an increasing number of patients waiting for liver transplantation in Hungary. There is no significant difference in morbidity and mortality of patients receiving marginal or non-marginal graft. Use of marginal grafts should be avoided in Hepatitis C virus positive recipients. Acceptation of older donors for liver transplantation should be considered.

**Keywords:** Extended Donor Criteria, recurrence of Hepatitis C, liver transplantation, marginal donor

(Beérkezett: 2009. szeptember 14.; elfogadva: 2009. október 11.)

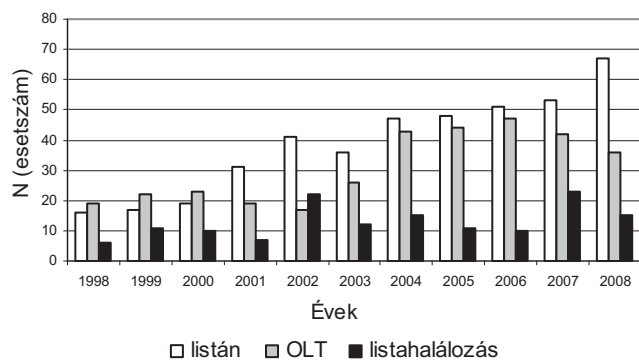
### Rövidítések

CIT = (cold ischaemic time) hideg ischaemiás idő; DCD = (donation after cardiac death) szívmegállás utáni donor; EDC = (extended donor criteria) kiterjesztett donorkritériumok; FFP = friss fagyasztott plazma; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT (AST) = glutaminsav-oxálcetsav-transzamináz; GPT (ALT) = glutaminsav-piroszőlősav-transzamináz; HAES = hidroxietil keményítő (kolloid), HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HRS = hepatorenalis szindróma;

HTK = donorszerv perfúziós oldat: histidine-tryptophan-ketoglutarate; IPF = (initial poor function) kezdeti csökkent grafftünetek; ITO = intenzív terápiás osztály; OLT = (orthotopic liver transplantation) orthotopic májátültetés; PNF = (primary non-function) elsődleges grafftünetek; SAV = subarachnoidealis vérzés; UW = donorszerv perfúziós oldat: University of Wisconsin; WIT = (warm ischemic time) meleg ischaemiás idő

Az elmúlt évtizedben a májátültetési program ugrásszerű fejlődésen ment keresztül. Ebben szerepet játszott többek között a kifinomultabb műtéti technika elterjedése, az anesztéziái eszköztár, mérési lehetőségek, szakmai ismeretek bővülése, valamint a transzplantációs program egészének (a megfelelő recipiens kiválasztásának, valamint a donor gondozásának) megfontolt szabályozása [1]. A szinte exponenciálisan növekvő májátültetési igény és a beültethető donormájak elérhetősége közötti szakadék ugyanakkor az egész világon mélyülő tendenciát mutat [2]. A krónikus szervhiány a hazai májátültetési program további fejlődésének is jelentős korlátozó tényezője [3] (1., 2. ábra). A transzplantációt végző centrumok közös célja, hogy a várólistán szereplő betegek minél nagyobb hányada részesüljön az életmentő májátültetésben. E törekvést megvalósítandó elsődleges feladat a beültethető donorszervek mennyiségének növelése. Ennek egy módja az élő donoros májátültetés [4, 5]. Egy másik az úgynevezett splitting transzplantáció, amely a cadaver donorból eltávolított máj kettéválasztása és a két parciális máj két recipiensbe való egyidejű beültetése [6], illetve a dominótranszplantáció [7].

Egy további lehetőség az alkalmasság kiterjesztése nagyobb kockázatú, korábban alkalmatlannak nyilvánított donorokra. Közleményünkben ezt a lehetőséget vizsgáltuk közelebbről a hazai májátültetési programban Az évek során a legtöbb centrum rákényszerült kockázatosabb donációkból származó graftok beültetésére, oly mérvű a szervhiány. A donoralkalmasság kiterjesztése kockázatosabb donációkból nyert graftokra – az úgynevezett kiterjesztett donorkritériumok (EDC = extended donor criteria) alkalmazása – az 1990-es évek elején kezdett elterjedni a transzplantációs gyakorlatban [8], amelyeket marginális donoroknak is neveznek. A „marginális donor” nem pontosan definiált, az egyes tanulmányok különböző kritériumrendszerekkel dolgoznak [9]. Az évek során számtalan donoreredetű faktort azonosítottak, amelyek rizikótényezőt jelentenek a csökkent posztoperatív graftfunkció, rosszabb beteg- és grafttúlélés szempontjából. Ilyen kockázati tényező az idős, elhízott donor, a donorgondozás során alkalmazott intenzív inotrop terápia, az elhúzódó hipotenziós epizód, magas

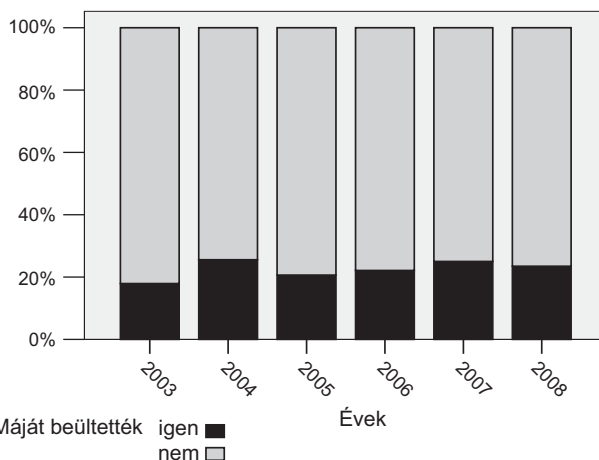


1. ábra | A hazai májtranszplantációs várólista alakulása 1998 és 2008 között

szérumnátrium-, -transzamináz- és -bilirubinértékek. Egyes tanulmányok ezeken felül marginális kritériumként veszik figyelembe az úgynevezett szívmegeállás utáni, „non-heart-beating” [10], vagy a HBV/HCV szero pozitív donorokat [11]. Az utóbbi években számtalan nagy nemzetközi tanulmány vizsgálta a marginális donorok elfogadásának hatását a műtéti eredményességre [2, 12, 13, 14, 15]. Célunk volt a magyar májátültetési program szervdonációs jellemzőinek vizsgálata, különös tekintettel a marginális donorokra.

Módszer

2003. január 1. és 2008. december 31. között a Transzplantációs és Sebészeti Klinikának jelentett cadaver donorok (N=1078), valamint májátültetésen átesett betegek (N=243) adatait elemeztük. A donorok és a recipiensek általános demográfiai és klinikai adatait, valamint a májátültetés indikációit illetően utalunk korábbi közléseinkre [16, 17, 18]. A donáció jellemzői alapján csoportokat alkottunk, amelyeket összehasonlítottunk. *Első csoportosításunk alapja* az volt, hogy a jelentett donort egyáltalán alkalmasnak találták-e májdonációra. Ez alapján az első csoportot a beültetett májak donorai alkották (B+ csoport, N=243), a másodikat a májátültetésre alkalmatlannak ítélt donorok (B- csoport, N=835). *Második csoportosításunk alapja* az volt, hogy a donor marginális-e vagy nem. Ezt az 1. táblázatban látható marginális kritériumrendszer alapján döntöttük el. Ha az 1-7. pontban felsorolt feltételek közül három igaznak bizonyult, a donort marginális donornak neveztek. Ez alapján 40 donor (16%) alkotta a *marginális M+ csoportot*, 203 donor (84%) a *nem marginális M- csoportot*. A csoportok összehasonlítása során a következő paramétereket vizsgáltuk: *Donoradatok:* életkor, nem, BMI, vércsoport, agyhalál oka, ITO-n töltött napok száma, donor hemodinamikai státusa, igényelt keringéstámogatás inotrop gyógyszerrel, szérumthrombocyta-szám,



2. ábra | Májátültetésre alkalmas és alkalmatlan donorok százalékos megoszlása 2003 és 2008 között (összes jelentett donort 100%-nak tekintettük)

nátrium-, GOT-, GPT-, GGT-, bilirubin-, INR-értékek. *Recipients adatok:* életkor, testtömegindex, Child–Pugh-score, MELD-score, műtéti indikáció, cirrhosis szövőd-ményeinek megléte (encephalopathia, varixvérzés, HRS), anamnézisben szereplő egyes betegségek (szívbetegség, cukorbetegség) előfordulása. *Graftparaméterek:* CIT és WIT, perfúziós oldat típusa (UW vagy HTK). *Perioperatív körülmények:* intraoperatív vérkészítmények (VVT, FFP, thrombocytá), humán albumin (5%, illetve 20%-os) szükséglet, Cell-Saverrel visszakeringtetett vér mennyisége, intraoperatív diuresis, összes perioperatív VVT-szükséglet, recipiens ITO-n töltött napjainak száma. *Posztoperatív adatok:* beteg- és grafttúlélés, PNF, IPF, szövőd-mények (vascularis, epeúti infekciók, akut rejeckió, veseelégtelenség, C-vírus-kiújulás). *Statisztikai feldolgozás:* A statisztikai elemzésnél a folytonos adatokat átlag-értékben (standard deviációban), a kategorikus változókat abszolút értékben és százalékban adtuk meg. Egyvariációs összehasonlítások esetén a folytonos adatokat a populáció homogenitásának vizsgálata után (Levene-teszt) kétmintás t-próbával, illetve Mann–Whitney-féle U-teszttel, a kategorikus adatokat  $\chi^2$ -próbával, illetve Kaplan–Meier-analízissel elemeztük. A túlélést Kaplan–Meier-metodikával vizsgáltuk. Az eredményeket valamennyi statisztikai próbánál akkor tekintettük szignifikánsnak, ha  $p < 0,05$  volt.

## Eredmények

A vizsgált időszak alatt 1078 donációból 243 esetben (22,6%) találták alkalmasnak a donormáját transzplantációra.

### B+ és B- csoport összehasonlítása

Nem találtunk statisztikai különbséget az alábbi paraméterekben: donorvércsoport, a donorgondozás során

1. táblázat | Marginális kritériumrendszer. Marginális donor: a feltételek közül 3 egy időben történő teljesülése esetén

Feltételek	Határérték
1. Életkor (év)	>60
2. Testtömegindex (kg/m <sup>2</sup> )	>27
3. Intenzív osztályos kezelés időtartama (napok)	>3
4. Szérum Nátrium (mmol/l)	>156
5. Szérum	>40
GOT (U/l)	>40
GPT (U/l)	>60
GGT (U/l)	>17
Bilirubin (μmol/l)	
6. Instabil keringés (újralesztés/tartós hipotenzio: >1 óra, RR<80 Hgmm)	Igen
7. Alkalmazott dopamin mennyisége >10 μg/ttkg/perc, vagy kombinált keringéstámogatás (dopamin+arterenol)	Igen

alkalmazott folyadékterápia (transzfúzió, kolloid, HAES mennyisége), a donorok szérumthrombocytá-száma, INR-értéke. Az agyhalál oka mindkét csoportban 38%-ban traumás eredetű (koponyatrauma), 62%-ban vascularis eredetű (SAV vagy stroke) volt. A B+ és B- csoport közötti szignifikáns különbségeket a 2. táblázat mutatja. A vizsgált időszak alatt a két donorcsoport testtömegindexének, illetve szérumnátrium-koncentrációjának változását mutatja a 3. és 4. ábra. Megfigyelhető, hogy az utóbbi időben nagyobb testsúlyú donorokból származó májgraftokat is beültettek, illetve a 2007–2008. évek során a korábbi években tapasztalathoz képest magasabb donorszérumnátrium-értékek ellenére is beültették a donormáját. Ugyanez az életkor esetén nem mondható el, a beültetésre alkalmas és alkalmatlan donorok átlagéletkora összességében nem növekedett.

### M+ és M- csoport összehasonlítása

Nem találtunk szignifikáns különbséget a marginális és a nem marginális csoportok között az alábbiakban: nemi megoszlás, átlagéletkor, valamint az 50, 55 és 60 évnél idősebb donorok előfordulási gyakorisága, testtömegindex átlagértéke (24,5 vs. 23,3), a donorgondozás során transzfundált VVT mennyisége, az alkalmazott kolloid (és ezen belül HAES) mennyisége, valamint a donorok laborértékei közül az alábbiakban: INR-érték, thrombocytaszám, szérum-GGT és szérum-összbilirubin. A marginális donorok között gyakoribb volt a traumás eredetű agyhalál, mint a nem marginális donorok között (42,5% vs. 37%), a különbség azonban nem szig-

2. táblázat | Beültetésre alkalmas és alkalmatlan donorok demográfiai, klinikai jellemzői (statisztikai különbségek)

Donorjellemzők	B+ (N=243)	B- (N=835)	p
Átlagéletkor (év)	38,9±13	47,6±12	<0,001
Férfi	111 (45,6%)	531 (63,6%)	<0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,5±3,5	25,4±4	<0,001
BMI >27 (kg/m <sup>2</sup> )	30 (12%)	284 (34%)	<0,001
ITO-n töltött napok száma	2,1±1,7	2,8±3	<0,001
3 napnál hosszabb ITO-kezelés (betegek száma)	40 (16%)	192 (23%)	0,031
Alkalmazott dopamin mennyisége (μg/ttkg/perc)	3,3±4,6	4,7±6	<0,001
Szérum Nátrium (mmol/l)	144,2±25	148,1±22	0,024
Szérum-GOT (U/l)	29,8±25	55,3±96	<0,001
Szérum-GPT (U/l)	44±37	75±102	<0,001
Szérum-GPT >40 (U/l)	48 (20%)	317 (38%)	<0,001
Szérum-GGT (U/l)	31±40	112±213	<0,001
Szérum-összbilirubin (μmol/l)	13,3±8,6	16,5±21	0,001

nifikáns. Az M+ és M- csoportba tartozó donorok közötti szignifikáns különbségek a csoportosításból adódtak (marginális kritériumrendszer, 1. táblázat).

### Recipiens jellemzők, perioperatív adatok

A marginális és nem marginális donorokhoz tartozó recipiensek adataiban (életkor, nem, testtömegindex, Child-Pugh- és MELD-score, a műtéti indikációk, társbetegségek, valamint a cirrhosis szövődményeinek gyakorisága, a perfúziós oldat típusa, hideg és meleg ischaemiás idő hossza) statisztikai különbség nem mutatkozott. Nem találtunk szignifikáns különbséget továbbá az alábbi paraméterekben sem: alkalmazott intraoperatív vérkészítmények (VVT, FFP, thrombocytá), humán albumin (5%, illetve 20%-os) mennyisége Cell-Saverrel visszakeringtetett vér mennyisége, intraoperatív diuresis, összes perioperatív VVT-szükséglet, recipiens ITO-n töltött napjainak száma. Ennek alapján a májátültetés kimenetelére (szövődmények, túlélés) vonatkozó úgynevezett „output” összehasonlítás érdemben elvégezhető volt, hiszen a két csoport „input” jellemzőiben csak a donoradatok különböztek. Az alábbi eredmények adódtak.

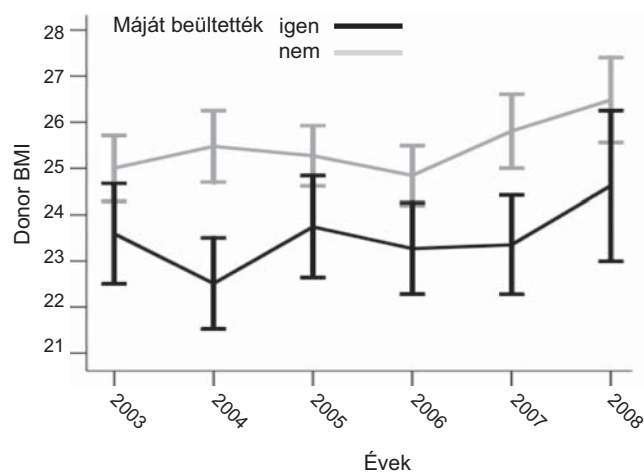
### Korai graftfunkció, szövődmények, HCV-rekurrencia

Feltételezhető, hogy a marginális graft működése kezdetben nem lesz megfelelő. A korai graftműködészavarának fontos jelzője az úgynevezett primary non function (PNF). Az elsődleges graftműködési zavar a közvetlen posztoperatív periódusban a legsúlyosabb, a beteg életét veszélyeztető állapot. A transzaminázértékek emelkedésében, az epetermelés megszűnésében, májeredetű véralvadási faktorok csökkent termeléséből adódó véralvadási zavarban, hypoglykaemiában, laktacidózisban nyilvánul meg [19]. Ritka jelenség. Egyetlen lehetsé-

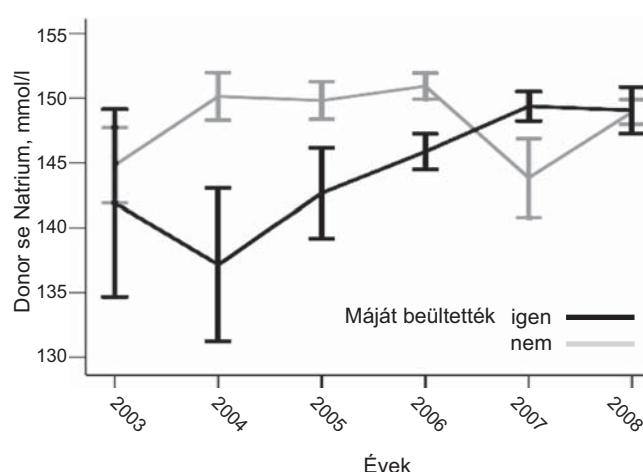
ges terápiája a mielőbbi retranszplantáció. A PNF nem lépett fel gyakrabban a marginális májgraftban részesült recipiensek körében. A PNF-nél jobb prognózisú a korai csökkent graftfunkció, az úgynevezett initial poor function (IPF). Az IPF a beültetett májgraft ismeretlen eredetű, előre nem látható – és immunológiai, keringési, illetve egyéb okokkal nem magyarázható – primer működészavarát jelenti. Klinikánk gyakorlatában akkor beszélünk IPF-ről, ha a posztoperatív 5. napon mért szérumbilirubin- ( $\mu\text{mol/l}$ ) és a prothrombinérték (%) hányadosa nagyobb, mint 1. Minimálisan volt gyakoribb az IPF és a posztoperatív veseelégtelenség marginális graft beültetése esetén, statisztikailag nem szignifikáns mértékben. Nem voltak gyakoribbak a műtét utáni egyéb általános szövődmények (3. táblázat). Az egy éven belüli C-vírus-kiújulásban nem volt különbség. Gyakoribb volt a marginális betegcsoportban a korai, 5 hónapon belüli víruskiújulás (M+ 53% vs. M- 34%,  $p=0,13$ ; nem szignifikáns), magasabb volt a májátültetés után 3 és 6 hónappal vett perkután májbiopsziák elemzésekor rögzített hepatitisaktivitási index (Knodel-score) és a HCV-rekurrencia megállapításának időpontjában rögzített fibrosisindex is, valamint gyakoribb a szövettani mintában a cholestasis jelenléte. A marginális donorból eredő májgraftok esetén a recipiensek között 46%-ban észleltünk tízszeresnél nagyobb HCV-RNA titeremelkedést a szérumban a pre-OLT-értékhez képest, míg nem marginális donormájak esetén ez csak 30%-ban következett be. Mindezen különbségek nem szignifikánsak, amely azonban a relatív alacsony esetszám miatt is lehet.

### Beteg- és grafttúlélés

A két betegcsoport kumulatív túlélését az 5. ábra mutatja. A marginális betegcsoport 1, 3 és 5 éves túlélése 82%, 82% és 82%, a nem marginális (kontroll) csoporté 90%, 86% és 85%. A különbség csekély, a marginális betegcsoport rosszabb túlélése a korai időszakra korlátozódott



3. ábra | Összehasonlítás. Beültetésre alkalmas és alkalmatlan donorok BMI-változása 2003 és 2008 között



4. ábra | Összehasonlítás. Beültetésre alkalmas és alkalmatlan donorok szérumbilirubin-koncentrációja 2003 és 2008 között

( $p=0,466$ ). A kumulatív grafttúlélést a két betegcsoportban a 6. ábra mutatja. Az 1, 3 és 5 éves grafttúlélés a marginális betegcsoportban rosszabb, 81%, 78% és 78%, a nem marginális csoport esetén 88%, 84% és 83%. A különbség ez esetben sem szignifikáns ( $p=0,423$ ). Marginális graft beültetése esetén a beteg- és grafttúlélés alig marad el a kontrollbetegcsoportéhoz képest.

### Megbeszélés

Az elmúlt 20 év során a májátültetés rutinszerűen alkalmazott terápiává vált [13]. A beültetésre alkalmas májgraftok mennyisége a növekvő igénnyel nem tud lépést tartani. Európában – de általában az egész világon – a beültetett májgraftok legnagyobb része ma is cadaver (agyhalott) donorokból biztosított. A bevezetőben említett élő donoros májátültetés és a splitting technika fontos alternatívái a megoldásnak. Egy másik mód a cadaver donorok alkalmasságának kiterjesztése, az úgynevezett marginális májgraftok alkalmazása [12, 13, 14, 15, 20]. Marginális donorból átültetett májgraft esetén nagyobb a kockázat, hogy a graft a műtét után nem működik majd kielégítően. Ideális volna, ha minden beteg optimális (egészséges, fiatal donorból származó) májgraftban részesülne, abban azonban konszenzus van, hogy a legrosszabb eset az, ha egy végstádiumú májbeteg nem jut időben új májhoz [21].

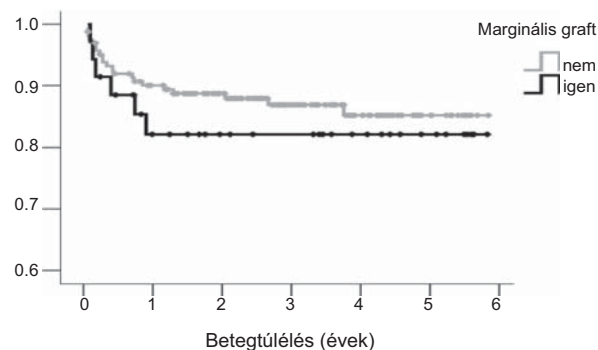
3. táblázat | Marginális és nem marginális májgraftok alkalmazásával végzett májátültetések eredményeinek összehasonlítása

	M+ (N=40)	M- (N=203)	p
<b>Posztoperatív graftfunkció</b>			
IPF	9 (22,5%)	37 (18%)	NS
PNF	1 (2,5%)	4 (2%)	NS
<b>Szövődmények</b>			
Infekció	9 (22,5%)	46 (22,7%)	NS
Szepszis	4 (10%)	18 (8,8%)	NS
Vascularis szövődmény	6 (15%)	28 (13,7%)	NS
Epeúti szövődmény	6 (15%)	38 (19%)	NS
Veseelégtelenség	12 (30%)	49 (24%)	NS
Akut rejeckió	13 (32,5%)	65 (32%)	NS
<b>HCV-rekurrencia</b>			
1 éven belül	9/12 (75%)	42/54 (78%)	NS
5 hónapon belül	8/15 (53%)	20/59 (34%)	0,1 NS
Fibrosisindex a HCV-rekurrencia észlelésekor	1,18±0,8	0,95±0,7	0,1 NS
Cholestasis jelenléte a HCV-rekurrencia észlelésekor	4/15 (27,3%)	8/59 (13,6%)	0,09 NS
Knodel-score (3 hónappal az OLT után)	4,33±0,6	3,22±1,4	0,09 NS
Knodel-score (6 hónappal az OLT után)	3,67±0,6	1,56±2,1	0,08 NS

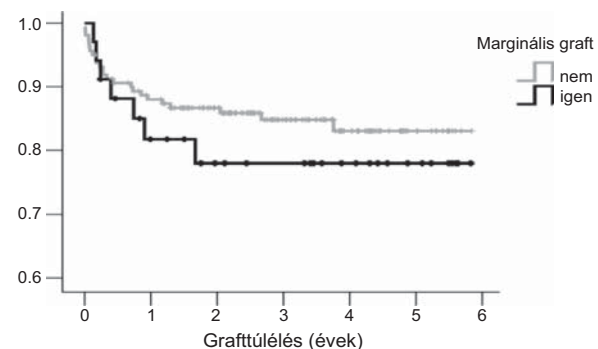
Az irodalom alapján bizonyítottan a következő donorparaméterek vannak hatással a májátültetés eredményességére: donoreletkor, BMI, májfunkciót jelző laborértékek, magas szérum Nátriumszint, vazopresszorhasználat, megnyúlt hideg (CIT) ischaemiás idő, graftmacrosteatosis, hosszas intenzív kezelés a szervkivétel előtt, az agyhalál oka, hipotenzív epizód. A következőkben néhány kiemelt donoreredetű rizikófaktort mutatunk be, és feltesszük a kérdést, hogy vajon ezek a hazai májátültetési programban is érdemben befolyásolják-e a túlélést és a szövődmények kialakulását?

### Idős donor

Ismert, hogy idősebb donorból származó májgraft beültetése rontja a májátültetés kimenetelét [22, 23, 24]. Bár az életkor előrehaladtával a máj működésében jelentős változások következnek be, a máj hatalmas rezerv (és regenerációs) kapacitásának köszönhetően egyébként egészséges idősokban a máj működése kompenzált [25]. Ugyanakkor az életkorral a májállományban lerakódott zsír mennyisége egészségesebben is növekszik [26]. A donoralkalmasságról való döntés során az életkor felső határértékére vonatkozóan nincs konszenzus a nemzetközi orvosi gyakorlatban. Az 1980-as évekig az 50 év feletti donorokat csak kivételes, sürgős esetekben fogadták el májátültetés céljából. Ennek hátterében azon



5. ábra | Összehasonlítás. Kumulatív betegtúlélés. Marginális és nem marginális betegcsoport



6. ábra | Összehasonlítás. Kumulatív májgrafttúlélés. Marginális és nem marginális betegcsoport

közlések népes csoportja állt, miszerint az idős donorból származó májgraft beültetése kockázatos: gyakrabban lép fel PNF és IPF a műtét után [27], és gyakoribb az okkult tumorok átvitele is a recipiens szervezetébe [28]. Az elmúlt 10 év során, a beültethető májgraftok hiányának kompenzálása érdekében, több centrum rugalmasabban kezelte az életkor felső elfogadható határértékét, és 2002-re a 65 év feletti donorpopuláció alapvető forrását képezte a májtranszplantációknak. (1988-ban a májdonorok 0,1%-a volt idősebb 65 évnél, ez 8,5%-ra növekedett 2002-után.) Mindemellett a műtėti eredményesség nem romlott. *Nardo és mtsai* 2004-ben már 80 év feletti donorkból származó graftok eredményes beültetéséről írnak [29]. *Magyarországon a 65 év feletti donorokat kizárják a májdonáció lehetőségéből.* A beültetésre alkalmasnak talált donorok átlagéletkora 39 év volt, az alkalmatlan donorok átlagos 48 évével szemben. A vizsgált időszak alatt a májátültetésre alkalmas donorok átlagéletkora nem növekedett, tehát a donorok életkorát mindig szigorúan bírálták el. A hazai (marginális) donorok közül mindössze két donor volt idősebb 60 évnél. Magyarországon az idős, 60 év feletti donorok elfogadásával kapcsolatban még nincs tapasztalat.

### Testtömegindex

Az elhízás és a máj állományában bekövetkező fokozott zsírlerakódás közötti kapcsolat jól ismert [30, 31]. Ennek ellenére a cadaver donorok átlagos testtömegindexe növekvő tendenciát mutat [30]. A hazai eredmények is ezt támasztják alá. 2003 és 2008 között mind a májátültetésre alkalmas, mind a beültetésre alkalmatlan donorok átlagos testtömegindexe növekedett (3. ábra). Vizsgálataink során a 27-es testtömegindexet tekintettük határértéknek a kockázat előrejelzésének szempontjából. Saját kritériumrendszerünk igazodott a hazai szigorú alkalmassági kritériumrendszerhez. Más tanulmányokban gyakran csak a 30 feletti BMI képezi részét a marginális kritériumrendszereknek [32]. *Yoo és mtsai* 35 feletti, extrém elhízott testtömegindexű donorok májának beültetése esetén sem tapasztaltak rosszabb betegtúlélést, rosszabb eredményeket. *Hazánkban a marginális donorok testtömegindexe nem különbözött jelentősen a nem marginális donorokétól* (24,5 vs. 23,3, nem szignifikáns). Ugyanakkor, a marginális csoportban 27 feletti BMI-t 32%-ban észleltünk, míg nem marginális donorok esetén csak 10%-ban.

### Hypernatraemia

A donor magas szérumszintű nátrium negatívan befolyásolja a posztoperatív graftfunkciót [33, 34]. A donor hypernatraemiája a hepatocyták magasabb intracelluláris ozmolaritását követeli meg, hogy kiegyensúlyozzák az extra- és intracelluláris kompartment közötti kóros ozmotikus viszonyokat. Ez az ozmotikus stressz már a donor szervezetében károsítja a májszövetet. A kompenzá-

ció folyamán a hepatocyták a környezetükből részben visszapumpálnak ionokat (nátriumot és klórt), hogy megtartsák alakjukat, valamint bizonyos ozmotikusan aktív anyagokat termelnek (taurin, glicin, glutamin, szorbitol, inozitol). Ezek a termelt anyagok azonban tartósan fokozzák az intracelluláris ozmolaritást, és a donorműtét során, a máj in situ perfúziójakor a hepatocytákba hirtelen, nagy mennyiségű víz beáramlását eredményezik. Ennek következménye a hepatocyták duzzadásán keresztül létrejövő sejtkárosodás [35]. A jelenleg leggyakrabban perfúzióra használt HTK és UW-oldat is hiperozmoláris (310 és 320 mOsm/kg) folyadék, amelyek a fent leírt folyamatot mérséklék. *Totsuka és mtsai* tanulmányai szerint a 155 mmol/l-t meghaladó szérumszintű nátrium-koncentráció szignifikánsan növelte a graft működésének elégtelenségét a normális szérumszintű csoporttal összehasonlítva. Eredményeikből az is kiderül, hogy a szervkivétel előtt a donor kórosan magas szérumszintű nátrium-koncentrációjának korrigálása (155 mmol/l alá csökkentése) jelentősen javította a nem korrigált csoporthoz képest az átültetés után a recipiens túlélését [34]. *Pokorny és mtsai* hasonlóan a 155 mmol/l szérumszintű nátrium-koncentrációt találták jelentős határértéknek [36]. Magyarországon a 2007–2008-as években magasabb donor-szérumszintű nátriumértékek ellenére is elfogadták a donort a májátültetésre. *A hazai marginális donorok átlagos szérumszintű nátrium-értéke 154 mmol/l volt, szemben a nem marginális donorok átlagos 145 mmol/l koncentrációjával.* A beültethető kategóriában mért felső érték határát (156 mmol/l feletti) a marginális donorok 50%-a haladta meg, szemben a nem marginális donorok 13%-ával.

### Hipotenzió, ischaemiás epizód

A cadaver donorok obszervációja alatt az egyik legnagyobb kihívást a hipotenzió elhárítása jelenti [37]. A donor hemodinamikai stabilitása alapvető feltétele az átültethető szervek életképességének. A hipotenzió elhárításának első lépése a megfelelő folyadékpótlás (krisztalloid, kolloid adásával az intravasalis volumen növelése), valamint ennek hatástalansága esetén vazopresszor kezelés megindítása. Fontos a donor minimum 90 és 100 Hgmm közötti szisztolés vérnyomásának fenntartása. Minden igyekezet ellenére a donor keringésének megingása bekövetkezhet, és ha ez tartósan fennáll, akkor ez alkalmasságot kizáró momentum lehet. Magyarországon ritkán, de előfordult mint kizáró körülmény, az esetek 2%-ában. Az igényelt inotrop támogatás mértéke azonban szignifikánsan különbözött a májátültetésre alkalmas és alkalmatlan donorok között. A donorgondozás során igényelt gyógyszeres keringéstámogatást a legtöbb nemzetközi alkalmassági kritériumrendszer, valamint marginális donorokra vonatkozó kritériumrendszer figyelembe veszi [12, 14, 15]. Saját kritériumrendszerünk tartalmazza mind a donor által igényelt inotrop gyógyszeres kezelés mértékét, mind a

tartós hipotenzív epizód meglétét, illetve az újraélesztést igénylő keringésmegállást is. A kockázat előrejelzésének szempontjából a 10 µg/ttkg/perc dózist meghaladó dopaminmennyiséget vagy a kombinált terápiát tekintetük jelentősnek (arterenol és dopamin együttes adása). Összességében a vizsgált időszak alatt a donorok 95%-a részesült valamilyen mértékű vazopresszor kezelésben, a csoportosítások során sem találtunk különbséget (a protokoll része). *A hazai marginális donorok 45%-ban, a nem marginális donorok 10,3%-ban igényeltek újraélesztést vagy ezek át hipotenzív perióduson.*

### *Intenzív osztályon töltött idő szerepe*

A szervkivétel megelőzően a donor hosszas intenzív osztályon történő kezelése (okkult) fertőzésekre hajlamosító tényező [38]. *Cerutti és mtsai* 610 májdonor mikrobiológiai tenyésztését vizsgálta szervkivétel megelőzően és a szervkivételkor. Eredményeik alapján a donor 3 vagy több napon át tartó intenzív kezelése szignifikánsan többet kockázatot jelentett a donor fertőződésére [39]. Magyarországon a májátültetésre alkalmatlannak ítélt donorok szignifikánsan több időt töltöttek az intenzív osztályon (átlagosan 2,8 napot), mint a beültetésre alkalmas donorok (átlag 2,1 nap). Saját vizsgálatok során a donor 3 napnál tovább tartó intenzív kezelését tekintettük lényeges kockázati tényezőnek, és foglaltuk a marginális kritériumrendszerbe. Külföldi kritériumok gyakran a 4 napnál tovább tartó intenzív kezelést veszik figyelembe [2, 12, 13, 14, 15, 40]. *Alapvetően az egész hazai donorpopulációt tekintve, a beültetésre alkalmas és alkalmatlan donorok körében is ritkán fordult elő 3 napnál tovább tartó intenzív osztályon történő tartózkodás (16,6–23%), ami feltehetően a donorok korai jelentésének köszönhető.*

### *Donor májfunkció*

Májátültetés esetén a donor alkalmasságának feltétele a donor kórtörténetéből hiányzó májbetegség és a bizonyítottan kielégítő májfunkció. A májfunkció felmérése a donor laborértékeinek (a szérumban GOT-, GPT-, GGT-, összbilirubin-, INR-értéke és thrombocytaszám) meghatározásával történt. A vizsgált időszak alatt emelkedett transzaminázértékek miatt megghiúsult donáció az esetek 10%-ában fordult elő. A beültethető donormáj hiánya miatt azonban enyhe emelkedés ellenére beültették a májgraftot, ez tette lehetővé a hazai marginális donorkritérium létrehozását és az elemzés elvégzését.

A kritériumrendszerben felállított felső határérték, amely alapján a donor egy marginális pontot kapott, a májenzimek és a bilirubin tekintetében a normálérték felső határa volt (GOT és GPT 40 U/l felett, bilirubin 17 µmol/l felett). Az INR-érték és a thrombocytaszám nem képezte a feltételek részét, mert – meglepetésre –

a beültetett és beültetésre alkalmatlannak talált donorok között nem mutattak *statisztikai* különbséget (INR: 1,2 vs. 1,5;  $p=0,181$ ; thrombocytaszám: 178,2 vs. 178,0 G/l;  $p=0,9$ ). Ezek enyhe kritériumok, hiszen külföldön a normálértéket többszörösen meghaladó donor szérumtranszamináz-koncentrációk ellenére beültetett graftok donorait sorolták a marginális csoportba [14, 40]. *Magyarországon ezek a kimagasló szérumkoncentrációk a májátültetés abszolút kontraindikációját jelentik.*

A hazai kritériumrendszer (1. táblázat) megalkotásakor igazodtunk egyrészt a nagy, nemzetközi tanulmányok ajánlásához, másrészt a hazai gyakorlathoz. A májátültetésre elfogadott és visszautasított donorok összehasonlított adatai szerint a szignifikáns különbséget mutató paramétereket vettük figyelembe. *Saját kritériumrendszerünk konzervatívabb a nemzetközi kritériumrendszereknél, a legtöbb tanulmány a hazainál jóval kockázatosabb donorokat tekint marginálisnak [2, 9, 12, 13, 14, 15, 29, 40, 41, 42]. Saját csoportosításunk alapján a marginális csoportba került donorok a szigorú hazai alkalmassági kritériumoknak megfelelő (beültetett) donorokon belüli, magasabb kockázatú, „rizikósabb” csoport. A magyar „kockázatos” donor tehát például egy amerikai tanulmányban valószínűleg az optimális csoportba kerülne.*

A nemzetközi tanulmányok, amelyek a marginális donorok elfogadásának következményeit vizsgálják, szinte kivétel nélkül sikeres műtéti kimenetelről számolnak be [2, 9, 14, 13, 15, 20, 29, 41]. A hazai eredmények is ezeket a megfigyeléseket támasztják alá. Marginális és nem marginális májgraftban részesült betegek műtét utáni adatait összehasonlítva nem tapasztaltunk rosszabb műtéti eredményeket. Nem volt rosszabb a beteg- és grafttúlélés, nem voltak gyakoribbak a műtét utáni szövődmények, komplikációk (PNF, IPF, infekció, szepszis, akut rejeckió, veseelégtelenség). Kiemelendők a HCV-pozitív betegek körében a víruskiújulást jelző egyes paraméterekben tapasztalt különbségek. A korai, öt hónapon belüli víruskiújulás gyakoribb volt azon HCV-pozitív betegek körében, akik marginális donorból származó májgraftot kaptak. Ezt korábbi hazai tanulmány is alátámasztja [43, 44].

Marginális donorból származó májgraft beültetésekor különösen fontos a megfelelő recipiens kiválasztása [9, 12, 13, 22, 38, 41, 45, 46]. Elsősorban olyan közleményekről lehet olvasni, amelyek azt hangsúlyozzák, hogy a rosszabb minőségű, kockázatos graftot jobb állapotú recipiens kapja, feltételezve a jobb kondíció kompenzáló hatását. *Maluf és mtsai* vizsgálataikból ugyanakkor azt a következtetést vonták le, hogy rosszabb állapotú (magas MELD) betegek hasonlóan jó esélyekkel épülnek fel a műtét után, mint jobb állapotú betegek [46]. *A dolgozat alapjául szolgáló, hazai adatok retrospektív módon történő feldolgozása miatt tudatos donor-recipient párosításról nem beszélhetünk.* A vizsgálat tárgyát képező betegek műtétet megelőző adataiban (55 év fe-

letti életkor, műtéti indikációk, társbetegségek előfordulása, általános állapotot jelző paraméterek, cirrhosis súlyosságának és szövődményeinek gyakorisága stb.) nem volt statisztikai különbség. A megfelelő donor–recipiens párosítás feltétele, hogy kellő számú potenciális recipiens közül lehessen választani. Ennek jó alapja az a hazánkban megfigyelhető trend, miszerint a májváró listára az utóbbi években tudatosan egyre több – köztük jobb állapotú – beteg kerül felvétellel.

## Következtetés

Retrospektív tanulmányunk eredményeiből és a nemzetközi közlésekből az alábbi tanulságokat vonhatjuk le. A beültethető donormájak hiánya Magyarországon is a transzplantációs program fejlődésének elsődleges korlátozó tényezője. Hazánkban a vizsgált időszak alatt jelentett donorok 23%-a volt alkalmas májdonációra (multiorgan donációra), és ez nem változott a vizsgált 5 év alatt (2. ábra). A hazai donorszelekció szigorú és nagyon hatékony, hiszen a betegek túlélése kiemelkedően jó. Annak érdekében, hogy az életmentő beavatkozás minél több májbeteg számára elérhető lehetőség legyen, megfontolandó hazánkban is a donoralkalmasság kiterjesztése kockázatosabb donorokra. Kérdés ugyanakkor, hogy ez milyen mértékben rontaná az eredményeket. Eredményeinkből látható, hogy az utóbbi 1-2 évben hazánkban is rákényszerültek a sebészek, hogy bizonyos donorszelekciós szempontokat rugalmasabban kezeljenek a szervhiány miatt. Ez a tendencia megfigyelhető a donorok magas szérum Nátrium-értékének és testtömegindexének esetén. Eredményeink alkalmazására elsősorban a donoréletkor elfogadott felső határának kiterjesztésében és a tudatos marginális donor–jó állapotú recipiens párosítás területén kerülhet sor.

## Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnénk köszönetünket nyilvánítani Maléth Anikó, Nagy Andrea, Mező Anikó, Borsodi Etelka koordinátoroknak az adatgyűjtésben nyújtott segítségükért.

## Irodalom

- [1] Steadman, R. H.: Anesthesia for liver transplant surgery. *Anesthesiol. Clin. North America*, 2004, 22, 687–711.
- [2] Schemmer, P., Nickkholgh, A., Hinz, U. és mtsai: Extended donor criteria have no negative impact on early outcome after liver transplantation: a single-center multivariate analysis. *Transplant. Proc.*, 2007, 39, 529–534.
- [3] Görög D., Dabóczy A., Tóth A. és mtsai: Cadaver donorból származó máj elérhetősége Magyarországon. *Orv. Hetil.*, 1996, 137, 2371–2373.
- [4] Eguchi, S., Takatsuki, M., Hidaka, M. és mtsai: Evolution of living donor liver transplantation over 10 years: experience of a single center. *Surg. Today*, 2008, 38, 795–800.
- [5] Kóbori L., Máthé Z., Fazekas J. és mtsai: A gyermekkori májtültetés sebészeti alapjai. Az élődonor-program első lépései Magyarországon. *Orv. Hetil.*, 2008, 149, 1271–1275.
- [6] Yersiz, H., Cameron, A. M., Carmody, I. és mtsai: Split liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 2006, 38, 602–603.
- [7] Wilczek, H. E., Larsson, M., Yamamoto, S. és mtsai: Domino liver transplantation. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 2008, 15, 139–148.
- [8] Alexander, J. W., Vaughn, W. K.: The use of „marginal” donors for organ transplantation. The influence of donor age on outcome. *Transplantation*, 1991, 51, 135–141.
- [9] Renz, J. F., Kim, C., Kinkhabwala, M. és mtsai: Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. *Ann. Surg.*, 2005, 242, 556–563.
- [10] Merion, R. M., Pelletier, S. J., Goodrich, N. és mtsai: Donation after cardiac death as a strategy to increase deceased donor liver availability. *Ann. Surg.*, 2006, 244, 555–562.
- [11] Khapra, A. P., Agarwal, K., Fiel, M. I. és mtsai: Impact of donor age on survival and fibrosis progression in patients with hepatitis C undergoing liver transplantation using HCV+ allografts. *Liver Transpl.*, 2006, 12, 1496–1503.
- [12] Lucidi, V., Lemye, A. C., Baire, L. és mtsai: Use of marginal donors for liver transplantation: a single-center experience within the Eurotransplant patient-driven allocation system. *Transplant. Proc.*, 2007, 39, 2668–2671.
- [13] Cameron, A. M., Ghobrial, R. M., Yersiz, H. és mtsai: Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann. Surg.*, 2006, 243, 748–753.
- [14] Tector, A. J., Mangus, R. S., Cbestovich, P. és mtsai: Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann. Surg.*, 2006, 244, 439–450.
- [15] Gruttadauria, S., Vizzini, G., Biondo, D. és mtsai: Critical use of extended criteria donor liver grafts in adult-to-adult whole liver transplantation: a single-center experience. *Liver Transpl.*, 2008, 14, 220–227.
- [16] Nemes B., Sárváry E., Kóbori L. és mtsai: A hazai májtültetési program demográfiai, perioperatív, és mortalitási adatai. *Orv. Hetil.*, 2005, 146, 1423–1432.
- [17] Febérvári I., Görög D., Kóbori L. és mtsai: Hepatitis B és májtranszplantáció. *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 1299–1302.
- [18] Nemes B., Zádori G., Hartmann E. és mtsai: Epeúti szövődmények májtranszplantáció után. *Orv. Hetil.*, 2008, 149, 963–973.
- [19] Uemura, T., Randall, H. B., Sanchez, E. Q. és mtsai: Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl.*, 2007, 13, 227–233.
- [20] Lopez-Navidad, A., Caballero, F.: Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin. Transplant.*, 2003, 17, 308–324.
- [21] Merion, R. M., Schaubel, D. E., Dykstra, D. M. és mtsai: The survival benefit of liver transplantation. *Am. J. Transplant.*, 2005, 5, 307–313.
- [22] Busuttil, R. W., Farmer, D. G., Yersiz, H. és mtsai: Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann. Surg.*, 2005, 241, 905–916.
- [23] Feng, S., Goodrich, N. P., Bragg-Gresham, J. L. és mtsai: Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am. J. Transplant.*, 2006, 6, 783–790.
- [24] Hoofnagle, J. H., Lombardero, M., Zetterman, R. K. és mtsai: Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology*, 1996, 24, 89–96.
- [25] Wynne, H. A., James, O. F.: The ageing liver. *Age Ageing*, 1990, 19, 1–3.
- [26] Halon, A., Patrzalek, D., Rabczynski, J.: Hepatic steatosis in liver transplant donors: rare phenomenon or common feature of donor population? *Transplant. Proc.*, 2006, 38, 193–195.



- [27] *Strasberg, S. M., Howard, T. K., Molmenti, E. P. és mtsai:* Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 1994, 20, 829–838.
- [28] *Healey, P. J., Davis, C. L.:* Transmission of tumours by transplantation. *Lancet*, 1998, 352, 2–3.
- [29] *Nardo, B., Masetti, M., Urbani, L. és mtsai:* Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am. J. Transplant.*, 2004, 4, 1139–1147.
- [30] *Ruhl, C. E., Everhart, J. E.:* Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. *Clin. Liver Dis.*, 2004, 8, 501–519.
- [31] *Rinella, M. E., Alonso, E., Rao, S. és mtsai:* Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver Transpl.*, 2001, 7, 409–414.
- [32] *Yoo, H. Y., Molmenti, E., Thuluvath, P. J.:* The effect of donor body mass index on primary graft nonfunction, retransplantation rate, and early graft and patient survival after liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2003, 9, 72–78.
- [33] *Alsharabi, A., Cieslak, B., Nycowski, P. és mtsai:* Biochemical assessment of the early liver graft function in relation to selected donor parameters. *Transplant. Proc.*, 2003, 35, 2256–2259.
- [34] *Totsuka, E., Dodson, F., Urakami, A. és mtsai:* Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hyponatremia. *Liver Transpl. Surg.*, 1999, 5, 421–428.
- [35] *Powner, D. J.:* Factors during donor care that may affect liver transplantation outcome. *Prog. Transplant.*, 2004, 14, 241–247.
- [36] *Pokorny, H., Langer, F., Herkner, H. és mtsai:* Influence of cumulative number of marginal donor criteria on primary organ dysfunction in liver recipients. *Clin. Transplant.*, 2005, 19, 532–536.
- [37] *Mascia, L., Mastromauro, I., Viberti, S. és mtsai:* Management to optimize organ procurement in brain dead donors. *Minerva Anesthesiol.*, 2009, 75, 125–133.
- [38] *Nickkholgh, A., Weitz, J., Encke, J. és mtsai:* Utilization of extended donor criteria in liver transplantation: a comprehensive review of the literature. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2007, 22, viii29–viii36.
- [39] *Cerutti, E., Stratta, C., Romagnoli, R. és mtsai:* Bacterial- and fungal-positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2006, 12, 1253–1259.
- [40] *Briceno, J., Solorzano, G., Pera, C.:* A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl. Int.*, 2000, 13, S249–S252.
- [41] *Montalti, R., Nardo, B., Bertelli, R. és mtsai:* Donor pool expansion in liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 2004, 36, 520–522.
- [42] *Busuttil, R. W., Tanaka, K.:* The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl.*, 2003, 9, 651–663.
- [43] *Nemes B., Sárváry E., Gerlei Zs. és mtsai:* Hepatitis C-vírus kiújulása májátültetés után. *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 1971–1979.
- [44] *Nemes B.:* A magyar májátültetési program eredményeit befolyásoló egyes tényezők, különös tekintettel a hepatitis C-vírusra. PhD-védés, Semmelweis Egyetem, Budapest, 2006.
- [45] *Ferraz-Neto, B. H., Zurstrassen, M. P., Hidalgo, R. és mtsai:* Donor liver dysfunction: application of a new scoring system to identify the marginal donor. *Transplant. Proc.*, 2007, 39, 2516–2518.
- [46] *Maluf, D. G., Edwards, E. B., Kauffman, H. M.:* Utilization of extended donor criteria liver allograft: Is the elevated risk of failure independent of the model for end-stage liver disease score of the recipient? *Transplantation*, 2006, 82, 1653–1657.

(Nemes Balázs dr.,  
Budapest, Baross u. 23., 1082  
e-mail: nemes@trans.sote.hu)

## Tisztelt Olvasónk!

### Újítsa meg előfizetését változatlan áron 2010-re is!

Köszönjük, hogy figyelemmel kíséri az **Orvosi Hetilap**ban megjelenő közleményeket. Reméljük, hogy továbbra is olvasóink, előfizetőink táborában tudhatjuk.

A 2010. évi előfizetési díj egy évre:	22 900 Ft,
fél évre:	14 520 Ft,
negyed évre:	9 160 Ft.

#### Nyugdíjas és ifjúsági (35 év alatti) kedvezmények:

A 2010. évi előfizetési díj egy évre:	16 030 Ft,
fél évre:	10 140 Ft,
negyed évre:	6 395 Ft.

Egyes lapszámok ára: 760 Ft

Az egyes lapszámok megvásárolhatók a **Mediprint Orvosi Könyvesboltban**.  
1053 Budapest, Múzeum krt. 17. • Telefon: 317-4948

Az Orvosi Hetilap az alábbi elérhetőségeken rendelhető meg:  
**Akadémiai Kiadó Zrt.** 1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 19/d, Telefon: (06-1) 464-8240, kapcsolattartó: Gulyás Andrea,  
E-mail: journals@akkrt.hu