

VÁLASZ MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS OPPONENSI VÉLEMÉNYRE

A transzplantált májgraft optimális artériás vérellátásától a CYP enzim monitorizálásig című

MTA Doktori értekezés bírálata kapcsán

Prof. Dr. Jakab Ferenc, az orvostudomány doktora, MTA doktora részére

Tisztelt Professor Úr!

Elsősorban nagyon köszönöm, hogy elvállalta az értekezés bírálói szerepét és hálás vagyok a konstruktív észrevételek és kritikák tekintetében is.

Igen Tisztelt Professor úr, nagyon hálás vagyok, hogy a témaválasztás témáját elfogadja és klinikai, tudományos jelentőségét elfogadja.

a., A doktori értekezés tudományos eredményeire vonatkozóan válaszolva köszönöm, hogy a Professor úr szerint a munka logikusan tudatos, jól szelektáló és lényegre törő kérdések feltevésével, progresszív vizsgálódással fókuszál az orvostudomány széles és különböző palettájáról a májtranszplantáció sarkalatos kérdésére, nevezetesen a májtranszplantált betegek túlélésére koncentrált. Valóban a transzplantáció napjainkra a mindennapos gyógyítás eszközévé vált a végstádium betegek gyógyításában és ezen belül a máj átültetése mind klinikai, mind tudományos vonatkozásokban listavezetőnek számít és ez beleillik ezen doktori értekezés témájába.

Igen, természetesen a Professor úr által említett májtranszplantáció jelenleg is 15-25 együttműködő tudományág gyors fejlődésének a mozgató ereje és a multidiszciplináris együttműködés iskolapéldája. Ennek a folyamatnak szerintem is tudományos tükröképe a túlélést befolyásoló tényezők az optimális vérellátás és akár a CYP enzim prospektív vizsgálat.

Valóban oxidatív stressz és MPO enzim összefüggéseit vizsgálva, ennek diagnosztikai jelentőségét kutattuk differenciál diagnosztikai szempontból is. A transzplantált máj artériás ellátását vizsgálva a speciális keringési viszonyokat vettük figyelembe elsősorban portális hipertenzióban akár lépartéria aneurisma (LAA) előfordulásával együtt. Itt valóban az optimális artériás vérellátás biztosítását is vizsgálatuk.

Köszönöm Professor Úr véleményét, mely szerint a fentiek tekintetében sebész-technikai megoldások mint az artéria lienalis szűkítés, lekötés, anasztomózishoz való felhasználás, embolizáció megoldást jelenthet és fontos tényező a jó keringésű, jól oxigenizált, transzplantált máj további működése szempontjából.

Szintén köszönöm, hogy a máj sebészeti anatómiája tekintetében az eredményeinket az artériákra és epeutakra is vonatkoztatva is lényegesnek tartja Professor Úr. Valóban a prospektív anatómiai vizsgálatainkkal megállapítottuk, hogy a „normális” anatómia csak mintegy 42%-ban állapítható meg, és a magyar populációban további 18%-ban a nemzetközi klasszifikációban ismeretlen variációt is találtunk. Az epeutak vizsgálatának eredményeként mely szerint a 2-3 segmentum közös epeut szájadékának a ligamentum falciformétól jobbra, 1 cm-re való elhelyezkedése a leggyakoribb, aminek az az előnye, hogy csak egy biliodigestív anasztomózis varrása szükséges split és szegment graftok, akár élődonáció során.

Valóban, ahogy Professor Úr is fogalmaz „ Az artéria hepatica thrombózis rettegett szövődmény!” Alapelvünk: az „ideális vérellátás” kialakítása ezért törekedni, hogy a nehéz esetekben a legoptimális választást alkalmazzuk. A rutin klinikai gyakorlatban ha gond van ez erek átmérőjével, kényszerűségből artériás konduit, interpozitum, fagyasztott érgraft, véna saphena magna alkalmazására kerülhet sor, amelyek minősége és hosszútávú prognózisa kérdéses lehet.

A fentiek miatt próbáltunk új megoldásokat találni és kísérletsorozattal bizonyítani, hogy a rectus fasciát (RF) a mezotellel együtt tubuláris érgraftként beültetve kutyák artéria iliaca externájába, amelyben idővel elasztin, simaizomelemek és endothel is megjelenik, tehát arterializáció történik. Az RF első sikeres humán alkalmazása is megtörtént.

Igen köszönöm Professor Úr véleményét a májgraftok gyógyszermetabolizációs progresszív vizsgálatával kapcsolatos eredményekkel kapcsolatban. Nagyon fontos lépésnek tartottuk, hogy jó korrelációt találtunk a májszövet CYP aktivitása és a leukocyták mRNS expressziója között, és így lehetővé vált a „gyengén metabolizáló” donorok elkülönítése perifériás vérből történő szűréssel. Így sikerült a klinikai gyakorlatba is bevezetni az „egyénre szabott posztoperatív gyógyszeres kezelés” bevezetését (immunszuppresszió, gyógyszerek számának, adagjának csökkentése), amellyel tovább javítható a graft túlélés és a beteg túlélés!

Különösen kiemelném , Professor Úr elismerő szavait az értekezés lezárásáig itthon végzett 963 májtranszplantáció eredményeivel kapcsolatban. Igen a Kaplan-Meyer túlélése 85% feletti, amely eredményhez jelentősen hozzájárult az „optimális korai májgraft funkció biztosításának szemlélete”, az anatómiai variációk időben történő felismerése, és a speciális keringési viszonyok figyelembevételével az optimális májkeringés biztosítás. Továbbá várható, hogy a CYP teszt alapján kidolgozott egyénre szabott gyógyszeres kezelés /immunszuppresszív/ progresszív alkalmazásától további jobb eredmények várhatóak.

Tisztelt Professor Úr!

Külön köszönöm az összefoglaló véleményt miszerint az értekezés a magyar májtranszplantáció progresszív kutatási és klinikai eredményeinek összekovácsolásából egy komplex, magas szintű, számos új tudományos tételt felmutató korszakmeghatározó mű.

Az értekezésben jelentkező nyelvtani, formai, stilisztikai hibák miatt elnézést kérek, nagyon sajnálom és minden ezzel kapcsolatos megjegyzéssel maximálisan egyetértek!

b., A tudományos eredmények újdonsága és érdemeivel kapcsolatban:

Nagyon köszönöm Professor Úr véleményét a doktori értekezése minősítése tekintetében.

Köszönöm az elismerést annak tekintetében, hogy a klinikusi, sebészi alapok mellett az anatómiai, az élettani-kórélettani gondolkodás és a klinikofarmakológia tényét is kiemeli Professor Úr.

Nagyon hálás vagyok annak tekintetében is, hogy az értekezésben a klasszikus speciális anatómiai korróziós vizsgálatokat, a jól tervezett állatkísérleteket a RF tubuláris ér pótlásként történő használatát is lényegesnek tartja Professor Úr. A máj CYP enzim vizsgálatával kapcsolatos igen pozitív véleménynek is nagyon örülök, mert perifériás vér fehérvérsejt CYP mRNS meghatározása a

gyógyszermetabolizáló fenó- és genotípus elkülönítésére igen jelentős klinikai és gyakorlati jelentőséggel bír. Valóban a klinikum szempontjából meghatározóan fontos tudni, hogy „gyenge” vagy „extenzív” fenotípusú májról van szó.

Külön köszönetem a májtranszplantációs programunkkal kapcsolatos dicséretnek amely kiemeli, hogy a demográfiai és klinikai adatok mellett a radiológiai módszerek elemzése is megtörtént, a pre-, intra, és postoperatív keringési viszonyokra koncentrálni. Köszönöm a lép artéria aneurizma (LAA) vizsgálat 23 éves nyomon követésével kapcsolatos pozitív megjegyzéseket, hasonlóan mint a korróziós vizsgálatok eredményeinek elismerését.

Nagyon megtisztelő elismerés, hogy a RF ér pótlás hosszú nyomon követési ideje és a talált arterIALIZÁCIÓRA utaló változások meggyőző és új eredményeknek számítanak.

Külön köszönetem, hogy Professzor Úr kiemeli a csoportmunka, a „teambuilding” a horizontális feladatmegosztás és a multidiszciplináris együttműködés jelentőségét, gyümölcsözőségét a klinikai és tudományos munkában.

c., A doktori értekezés hiányosságaival kapcsolatban köszönöm, hogy formai hibák mellett elsősorban kérdéseket tett fel a Professzor Úr.

Ismételten elnézést kérek a nyelvtani, fogalmazási, stilisztikai hibákért.

1., A lépartéria aneurizma vizsgálattal kapcsolatos téma felvetés tekintetében örülök, hogy Professzor Úrnak saját tapasztalata is volt ilyen tekintetben Pittsburgben. Sőt, köszönöm, hogy Professzor úr felhívta figyelmemet egy összefoglaló közleményre ez időből, amely még 80%-os halálozást közöl:

O. Bronsther, H. Merhav, D. Van Thiel, Th.E. Starzl: Splenic Artery Aneurisms Occurring in Liver Transplant Recipients. Transplantation 1991.52(4):723-724)

A kérdés arra vonatkozik, hogy az a tény, hogy a 23 éves nyomonkövetés során a 963 beteg között egyetlen esetben sem adódott LAA ruptura, nem csökkenti-e a LAA jelentőségét?

További kérdés is adódik a LAA felismerésével kapcsolatban: ha a recipiensen a transzplantáció időpontjában már ismeretes, hogy lép artéria aneurizmája (LAA) van, szükséges-e splenectomia, amire indikáció lenne a hipersplenizmus, a LAA és a splenorenalis shuntok? (N.Golse, K. Mokham, A. Rode et al.: Splenectomy during whole liver transplantation. A morbid procedure which does not adversely impact Long term survival rate. IHBA 2017. 19 (8)498-507.)

Tehát köszönöm a probléma jelentőségének kiemelését. Valóban ritka a LAA ruptura, de gyakorlatunkban (holland populáció) a perioperatív időszak volt a kritikus egyik esetben egy felnőtt soliter a másokban egy multiplex gyermek LAA rupturája járt fatális kimenetellel. Ez valószínűleg a transzplantáció körüli hemodinamikai nyomásingadozásokkal magyarázhatók. A portális hipertenzióban az ismert aneurysmák esetén alkalmazott protokollt irodalomban is közzétettük és a megoldás mellett a prevenciót is figyelembe kell venni, amelyet az irodalom is megerősít.

Röviden, 2cm nagyobb LAA esetén érdemes az átültetés alatt a lépartériát szűkíteni, akár lekötni vagy az anasztomózishoz felhasználni. Megoldás lehet még a posztoperatív időszakban az LAA embolizációja illetve a részleges artéria lienalis embolizáció, amely a hyperesplenizmust és az extrém

portális hypertenziót is csökkentheti. Tehát az LAA ismerete portális hypertenzióban igen jelentős, transzplantáció előtti „check listánk” része 25 éve.

Valóban több mint 23 év után és több mint 963 hazai májátültetés kapcsán LAA rupturát nem észleltünk, de a leírtaknak megfelelően igyekeztünk a megfelelő technikai módszerekkel megelőzni (embolizáció, a lienalis lekötés, anasztomózis a lienalis artériával), összesen 21 esetben (kb 2%). Ez nem egy nagy szám, de mivel kb 5% az artériás okok miatt bekövetkező graftvesztés, igen jelentős a graft és beteg túlélés tekintetében. Ezen módszerekkel egyébként javítható az artériás keringés a májgraftban, csökkenthető az artériás keringést károsan befolyásoló porta gyorsult keringése és csökken a hypersplenismus. A hypersplenismus csökkentésével a transzplantáció után továbbra is fennálló tünetek, „small for size”, graftok esetén, mint ascites és alacsony thrombocyta szám javulhat. Az artériás keringés javítása szekunder módon megelőzheti a transzplantációt követő egyik legnehezebben kezelhető szövődmény kialakulását, az ITBL-t azaz ischaemiás típusú biliáris léziót.

Irodalom:

Kobori L, vanderKolk MJ, de Jong KP, Peeters PMJG, Klompmaker IJ, Kok T, Haagsma EB, Slooff MJH Splenic artery aneurysms in liver transplant patients JOURNAL OF HEPATOLOGY 27:(5) pp. 890-893. 1997

Korda D, Deak PA, Kiss G, Gerlei Z, Kobori L, Gorog D, Fehervari I, Piros L, Mathe Z, Doros A Management of Portal Hypertension After Liver Transplantation. TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 49:(7) pp. 1530-1534. 2017

Helaly AZ, Al-Warraky MS, El-Azab GI, Kohla MA, Abdelaal EE. APMIS. 2015 Dec;123(12):1032-9. doi: 10.1111/apm.12470. 2015

Portal and splanchnic hemodynamics after partial splenic embolization in cirrhotic patients with hypersplenism. APMIS. 2015 Dec;123(12):1032-9. doi: 10.1111/apm.12470. 2015

2., A CYP teszt, a „gyenge” és „extenzív” fenotípus máj gyógyszerlebontó képesség milyen mértékben és eredményekkel került alkalmazásra egyéb transzplantáltakon. Befolyásolta –e szignifikánsan a grafftúlélést?

A májtranszplantációval kapcsolatos pozitív eredményeinket klinikai eredményeink is igazolják az értekezben és közleményeinkben. A hazai szívátültetés terén 150 esetben is jó, eredménnyel jártak a szűrővizsgálatok eredményeinek alkalmazása, de 100 veaeárltetés esetén is történet elővizsgálatok az immunszuppresszió optimalizálása érdekében. A lényeges, az, hogy optimálisan ekérhető a therápiás szint és kevesebb a toxikus mellkékhatás, vese és egyéb szervek tekintetében.

Hipotézisünk szerint a CYP3A5-as CYP3A4 státus együttes prospektív szűrése a májdonorokban igen jelentős klinikai hatásokkal bír, mert előre meghatározhatóak az erősebb és gyengébb CYP3A működéssel jellemezhető májgraftokat /májakat. Így, a gyógyszerdózis meghatározása és a célszint elérése jobban optimalizálható, gyorsabban elérhető a therápiás szint. A CYP3A5 aktivitással is rendelkező EM graftok esetén az ajánlott gyógyszer dózisoknál többet, akár 2x dózist is adhatunk míg a PM graftoknál, ahol akár a CYP3A5 hiánya és /vagy akár a CYP3A4 PM fenotípusa igazolódik, kevesebb gyógyszert kell beállítani. Természetesen a farmakokinetikát a bél működés is befolyásolja, azért a legfontosabb elem a CYP enzimek működése marad. A különböző genetikai variációk hatása a CYP enzimek működésére és a CNI (főleg ciklosporin és takrolimus) metabolizmusra már ismert [268]. Az általunk végzett prospektív vizsgálatok, amelyek már a perifériás leukociták mRNS expressziójának mérésére alapoztak bebizonyították, hogy a módszer alkalmas a CYP enzim státus

felmérésére és mindezek mellett már a transzplantáció utáni első 24 órában információt ad. Azt is lényeges kiemelni, hogy valójában az akutális CYP enzim fenotípus státus érdekes, amit több tényező befolyásol a donáció és az agyhalál során. A genotípus meghatározás ilyenkor nem lényeges, ráér később, ha szükséges.

Tehát a perifériás vérből történt CYP enzim fenotipizálás nagyban elsősegíti a májtranszplantáció utáni optimális immunsuppresszió beállítását, a célszint minnél korábbi beállítását és ez által az eredmények javítását. Azáltal, hogy ismerjük az EM graftokat előre, az optimális gyógyszer beállítással kevesebb lehet a rejekció, csökkenthetjük a szteroid shot kezelések számát és ez által csökkenhetnek ennek emlékeztetői. A PM graftok azonosításával pedig tehermentesíthetjük az új szervet legyen az máj, vese, akár szív és a saját vesét (elkerülhető a dialízis!) a gyógyszer-toxicitástól, továbbá csökkenthető egyéb szövődmények is mint fertőzések, idegrendszeri zavarok. A CYP teszt módszert rutinszerűen alkalmazzák Semmelweis Egyetemen a pszichiátriai betegeknél is a CYP 2D6 monitorizálással állítanak be számos fontos gyógyszert. A módszert más betegcsoportokban, sportolóknál, terhességben vagy akár egészséges populációban szűrővizsgálatként is alkalmazhatjuk.

Irodalom:

Monostory K, Tóth K, Kiss Á, Háfra E, Csikány N, Paulik J, Sárvári E, Kóbori L Personalizing calcineurin inhibitor therapy by adjusting to donor CYP3A-status in liver transplant patients BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY 80:(6) pp. 1429-1437. 2015

Uno T, Wada K, Matsuda S, Terada Y, Oita A, Kawase A, Takada M. Impact of the CYP3A5*1 Allele on the Pharmacokinetics of Tacrolimus in Japanese Heart Transplant Patients. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018 Dec;43(6):665-673. doi: 10.1007/s13318-018-0478-6.

Napolitano G, Stingl JC, Schmid M, Viviani R. Predicting CYP2D6 phenotype from resting brain perfusion images by gradient boosting. Psychiatry Res Neuroimaging. 2017 Jan 30;259:16-24. doi: 10.1016/j.pscychres.2016.11.005. Epub 2016

3., A „májkeringés” kifejezés gyakran kerül alkalmazásra az értekezésben. Azonban a máj afferens keringése nem kizárólag az artéria hepatica keringése, hanem jelenti a portális keringést is, amelyről vajmi kevés említés történik. A SFSS (Small For Size Syndrome) a portális bő véráram túl kicsinyre tervezett és méretezett volumenű graftra történő ráeresztésekor alakul ki.

A thrombosisos szövődmények artériánál gyakoribbak, szerencsére a korai v. porta thrombosisok (PVT) ritka szövődményeknek számítanak (1-3%), melyek súlyosan veszélyeztetik mind a graft, mind a beteg túlélését. Intervenciós lehetőségek kimerülése esetén gyakran re-transzplantációra kényszerülhetünk. A késői porta thrombosis (1 hónapon túli), kevésbé veszélyezteti a graftot, ilyen esetekben ismételten a portális HT hosszútávú szövődményeivel kell számolunk. A sikeres kezelés kulcsa a korai felismerés, mely a relatív szenzitív és specifikus (70-80%) UH vizsgálat mellett is néha nehézségekbe ütközhet. Annabel Blasi cikkében az intraoperatív porta flow-t vizsgálták nagyszámú populáción (n= 416 OLTx), hogy alkalmas lehet-e a várható thrombosis predikciójára. Arra a megállapításra jutottak, hogy a porta flow elsősorban a cardiac index-től függ, így nem lehet a sebészeti ténykedés fokmérője. Adataik alapján a PVT csaknem mindig re-thrombosis, így a már meglévő, korábbi porta thrombosis a legnagyobb rizikófaktor.

Esetbemutató cikkben számolnak be post-OLTx-es beteg porta thrombosisáról. A jól dokumentált esetről percutan venográfiás vizsgálattal is igazolták a friss thrombust, melyet lokális thrombolysis (tPA), v. porta ballonos tágítás után sztenteltek. Az irodalmi áttekintés során kitérnek a cikk szerzői a PVT kezelésre, valamint megállapítják, hogy kevés átfogó, nagyszámú tanulmány van az ideális kezelési lehetőségekről.

A portális keringés másik problematikája a Professzor Úr által is említett Small for Size szindróma mikor a „relatív kisebb másjszövet, legyen az egész máj vagy split, élődonor szegment élődonor

májgraft túl kicsi az extrém portális hipertensio „feldolgozására”. Az említett májszövet túl kevés a porta hyperflow számára, így a portális nyomás kórosan emelkedik, amely májgraft keringési problémákat, artériás szövődményeket, porta thrombosit, pangást, ascitist és graft dysfunkciót okozhatnak. Ezek megoldására a gyógyszeres kezelés mellett (terlipressin), a lienalis keringés csökkentése a lienalis artéria részleges embolizációja, elzárása is szóba jöhet. Sajnos, néha csak a retranszplantáció segít.

Irodalom:

Annabel Blasi^{1*}, Joan Beltran², Victor Molina³, Rocio Garcia³, Pilar Taura² and Juan Carlos Garcia-Valdecasas⁴ Early Portal Vein Thrombosis After Liver Transplantation: The Role of the Intraoperative Portal Flow After Graft Reperfusion, Journal of Universal Surgery 2016.

Sethi P, Thillai M, Thankamonyamma BS, Mallick S, Gopalakrishnan U, Balakrishnan D, Menon RN, Surendran S, Dhar P, Othiyil Vayoth Living Donor Liver Transplantation Using Small-for-Size Grafts: Does Size Really Matter? J Clin Exp Hepatol. 2018 Jun;8(2):125-131. doi: 10.1016/j.jceh.2017.06.004. Epub 2017

Thomas Couri, Carla Harmath, Talia Baker, and Anjana Pillai: Acute portal vein thrombosis after liver transplant presenting with subtle ultrasound abnormalities: A case report and literature review World Journal of Hepatology, 2019.

4., Splitgraft esetében májszövet mikro cirkuláció mérése (pl. Laser Doppler) révén hasznos következtetésekre lehet jutni a véna hepatica outflow block mértékére. Mi a Jelölt tapasztalata, véleménye?

Split-gaftok esetében a klinika gyakorlata nem tér el jelentősen a teljes graftok intraoperatív vizsgálatától. Ez esetben azonban fokozott figyelmet fordítunk a mikrocirkulációra, melyet a májtoktól kb. 1cm távolságban elemzünk. Eszközeink a program hosszú történetében az ultrahang berendezések voltak, az idők folyamán egyre magasabb felbontású (10Mhz feletti) transducerek is megjelentek, melyek kontrasztanyagok UH vizsgálatok végzését is lehetővé tették. Kétségtelen, hogy a sinusoidális hyperperfúzió mérésére ezek a módszerek közvetlenül nem alkalmasak, azonban, mivel a mérés már hepatectomia után, egy splittelt, redukált máj beültetése után történik, a műtét szempontjából jelentős konzekvenciája nincs. A split tervezésénél, elfogadásánál kell körültekintően dönteni.

A mi gyakorlatunkban Laser Dopplert nem alkalmazunk, a fentiek eddig alkalmasnak bizonyultak, természetesen a Laser technika még pontosabb lehet. A vénás outflow mérést, jellegét mono-, bi, trifázisos mi is komolyan dokumentáljuk retrohepatikus cava keringéssel együtt. Itt figyelembe vesszük a vesék keringését is és aktívan mérjük a supra és infrahepatikus nyomásokat is. Minden gyanús esetben, még asztalon revízió történik, az esetleges megtöretés, szűkebb anasztomózis, torzió kizárása céljából.

A split és szegment graftok optimális vénás outflow biztosításánál figyelembe vesszük a jobb oldali graftoknál az SV és SVIII vénás száajékok méretét is, melyek, ha 5 mm szélesebbek, akkor mérlegeljük a külön vénás jump graft alkalmazását a cavaba. Ezzel kapcsolatban az érkekezésben szereplő alap anatómiai kutatásoknak is vannak eredményei az SV és SVIII átmérő és az interszegmentális vénás anasztomózis rendszer vizsgálata kapcsán.

Irodalom:

X. Rogiers, H. Bismuth, R.W. Busuttil, D.C. Broering, D. Azoulay, Split Liver Transplantation, p57-60, Springer, 2002

Li CH1, Ge XL2, Pan K2, Wang PF2, Su YN2, Zhang AQ2.: Laser speckle contrast imaging and Oxygen to See for assessing microcirculatory liver blood flow changes following different volumes of hepatectomy. *Microvasc Res.* 2017 Mar;110:14-23. doi: 10.1016/j.mvr.2016.11.004. 2016

Benkő T, Belker J, Gallinat A, Treckmann JW, Paul A, Minor T, Hoyer DP Analysis of Data from the Oxygen Persufflation in Liver Transplantation (OPAL) Study to Determine the Role of Factors Affecting the Hepatic Microcirculation and Early Allograft Dysfunction.

Ann Transplant. 2019 Aug 16;24:481-488. doi: 10.12659/AOT.915214.

5., A Hepatic Arterial Buffer Response kísérlete jól dokumentált jelenség. Van-e szerepe a denervált, transzplantált máj keringésének szabályozásában?

A cirrhotikus beteg sajátos keringési viszonyokkal rendelkezik mivel a hasi és a mellkasi területen a keringő vér volumen szekvesztrációja alakul ki, ez általában arányos a májbetegség súlyosságával. A portális hipertenzió csökkentése májtranszplantáció alatt fontos szempont ennek egyik lehetősége a portális vérmennyiség farmakológiai befolyásolása V1 receptor agonista által. Élődonoros átültetések esetében a terlipressin kezelés gyakrabban vizsgált mind kadaver átültetéseknél, de transzplantációs irodalmi háttere szegényes. Májtranszplantáció során a terlipressin 2-3 µg/kg/h adagban adható a hepatektomia alatt, a neohepatikus fázisban viszont, az artéria hepatica anasztomózis elkészítése után a dózist felére kell csökkenteni és általában 1-2 napig folytani szükséges, lehetséges. Az intraoperatív terlipressin kezelés gyakorlati szempontból 20 %-al csökkentheti a műteti vérvesztést. Az átültetés után a graft sympaticus beidegzése elvész, de a HABR adenosin kimosás alapú szabályozása megmarad és még a perfúziós tünetcsoport jelenlétében is gyatrában de működik. Ezért a poszttranszplantációs magasabb portális vénás áramlás az artériás keringést szignifikánsan lecsökkenti, lecsökkentheti veszélyeztetve az arteriális anasztomozist (art. hepatica thromboziss/ az áramlás antikoagulál). Saját gyakorlatunkban, ha a graft Doppler UH-al mért portális velocitás > 80-100 cm/sec akkor ez már posztoperatív Terlipressin terápia indikációja ha a hepatica artériás rezisztív index közelíti az egyet.

Összefoglalva a HABF autonóm reguláció, mely denervált transzplantált májban is működik, reciprok módon vezérli a porta és artériás nyomásviszonyokat, melyet, ha szükséges gyógyszeresen is befolyásolhatunk (terlipressin!)

Irodalom:

Mahdy MM, Abbas MS, Kamel EZ et al. Effects of terlipressin infusion during hepatobiliary surgery on systemic and splanchnic haemodynamics, renal function and blood loss: a double-blind, randomized clinical trial. *BMC Anesthesiol.* 2019 Jun 15;19(1):106. doi: 10.1186/s12871-019-0779-6.

Abbas MS, Mohamed KS, Ibraheim OA et al. Effects of terlipressin infusion on blood loss and transfusion needs during liver resection: A randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019 Jan;63(1):34-39. doi: 10.1111/aas.13226.

Fayed N1, Refaat EK, Yassein TE et al. Effect of perioperative terlipressin infusion on systemic, hepatic, and renal hemodynamics during living donor liver transplantation. *J Crit Care.* 2013 Oct;28(5):775-82. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.02.016.

Eipel C1, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 28;16(48):6046-57.

6., A transzplantált máj nemcsak denervált, hanem elvben a nyirokútjai is átmetszésre kerülnek. Befolyásolja ez a grafftúlélést?

Májátültetést követően a splanchnicus keringés rendeződésével a fokozott ascites termelődés is megszűnik. Chylosus ascites megjelenése, perzisztálása extrém ritka jelenség, melynek hátterében két patomechanizmus ismert. Az első tényező, a korábban már meglévő cirrhosis triggerelte fokozott nyiroktermelődés. Ez gyakran csak átmenti, és rövid időn belül meg is szűnik. A másik lehetőség a nyirokerek sérülése a recipiens retrohepaticus régiójában, vagy a donor szerv periportális nyirokhálózatában. Mehmet Yilmaz cikkében 631 májátültetésen átesett beteget vizsgáltak, mely 2 független rizikófaktort igazolt a chylosus ascites termelődésére: pretranszplantációs ascites jelenléte, illetve protektív tényező a perihiláris Ligasure (Ligasure vessel sealing system) dissectio.

Egyébként a jégen történt transzplantáció előtti reperfúzió, preparálás során mindent nagyító szemüveggel átnézünk az ereket az anasztomózishoz előpreparáljuk, DE nem megyünk mélyen a hilusba és minden kisebb gyanús képletet ami nem szükséges lekötünk, mikrokliппel lezárjuk!

Ezen kívül további tényezőként merülhet fel élődonoros, vagy akár cadaver májátültetések esetében is a „small for size fenomén”, mely szintén magasabb portális nyomás okozta excesszív nyirokkeringést okozhat. Diagnosztikus kritériumként fogadjuk el, ha az ascites triglicerid koncentrációja 2-8x a plazmáénak. A therápiás lehetőség szintén felszívódási sajátosságokból adódik, nevezetesen protein dús, zsírszegény étrend csökkenti a nyirokkeringést, így a nyirokcorgás csökken.

Egyébként régi, saját klinikai tapasztalataink alapján az antikoaguláns heparin therápia és az ascites, lymphokele előfordulás közt is létezik összefüggés.

Mehmet Yilmaz, Sami Akbulut, Burak Isik, Cengiz Ara, Fatih Ozdemir, Cemalettin Aydin, Cuneyt Kayaalp, and Sezai Yilmaz: Chylous Ascites After Liver Transplantation: Incidence and Risk Factors Liver Transplantation 2012

Steinemann DC, Dindo D, Clavien PA, Nocito A. Atraumatic chylous ascites: systematic review on symptoms and causes. J Am Coll Surg 212:899-905. 2011

Haberal M, Karakayali H, Moray G, Bilgin N. Surgical treatment of chylous ascites following partial living-related liver transplantation. Transpl Int 11:327-328, 1998

7., A transzplantált betegeken a Doppler keringésvizsgálat obligát módon rendszeres alkalmazásra került. Használták-e a Doppler keringésvizsgálatokat fiziológiai vizsgálódásokra és következtetésekre a keringéspatológiai diagnosztikán túlmenően? Kétségtelen, hogy már 2012-ben direkt áramlásmérések alapján levonták a következtetést, hogy az artéria hepatica keringés meghatározó a graft túlélés, és így az LT vonatkozásában. (S. Pratchke, G. Melmarakis, S. Mayr et al.: Arterial Blood Flow Predict Graft Survival in Liver Transplant Patients. Liver Transpl. 2011.17(4) 436-445)

A Doppler alapú szöveti perfúziómérés az egyik lehetséges módszer a májátültetés utáni szöveti perfúzió analizálására. A SE Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján rendszeres használatban minden májátültetés során már műtőben alkalmazzuk és a posztoperatív időszakban rendszeresen a porta, artéria és a vénás keringés követésére az élettani paraméterek tekintetében, de a keringési szövődmények diagnosztizálására is. A rendelkezésre álló ultrahang Doppler vizsgálatok világszerte a hílusi nagyerek és kiáramló nagyvénák mérésén túl a lineáris transducer felbontóképességének maximumát kihasználva a felszíntől kb. 10-20mm távolságban azonosítható erek mérésével egészült ki. A porta oszlás fölött a parenchymában mélye, periférián is mérjük és ellenőrizzük a keringést. A

modern ultrahang technika ma már egy gombnyomásra jelenít meg mikrocirkulációt ebben a tartományban, speciálisan, digitálisan kódolt ultrahang-csomagok és speciális kiolvasás alkalmazásával. Ezen technikák bevezetésére hónapokon belül kerül sor.

Hasonló segítség a kontrasztanyagossal ultrahang vizsgálat, melyet kétséges esetekben intraoperatíván is alkalmaztunk az elmúlt 5 évben.

Valóban az intraoperatív Doppler vizsgálatok rutinszerű alkalmazása forradalmasította a májátültetés eredményeit!

Klinikai gyakorlatunkban, ismert tr. coeliacus stenosis, gracilis artéria hepatica erek esetén, ha gyenge a nyomás, akkor direkt artériás nyomást mérünk és ha ez 30% alacsonyabb a szisztémás (art. radiális kanül) artériás középnyomásnál akkor conduitot preferálunk, hátrányai és veszélyei ellenére.

Irodalom:

Xie F1, Fei X1, Zhang MB1, Zhang Y1, Wang HW1, Tang J1, Tang WB1, Luo YK2 Quantitative Evaluation of Hepatic Microvascular Perfusion after Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits by Contrast-Enhanced Ultrasound Perfusion Imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2018 May;44(5):1053-1062. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018

Emanuel AL1, Meijer RI1, van Poelgeest E1,2, Spoor P2,3, Serné EH1, Eringa EC2: Contrast-enhanced ultrasound for quantification of tissue perfusion in humans. *Microcirculation.* 2019 Aug 29:e12588. doi: 10.1111/micc.12588. 2019

8., Az artériás conduit (főleg az aorto-hepatikus conduit) lényegesen magasabb %-ban jár együtt artériás szövődménnyel (21%) Mondható-e ennek függvényében, hogy az aorto-hepatikus conduit alkalmazására „rescue” műtét keretében kerül sor?

A májátültetés során aorta-conduitként vagy interpozitumként felhasznált erek nagy része változó korú donorokból származik és általában friss garftok, de sok esetben, érbankban, hosszú ideig cryoprezervált erekről van szó. Bizonyos esetekben szerencsésebbek vagyunk, mert az aktuális májdonorból származó friss ereket használhatjuk fel. Azonban a műtétnél fellépő, nem várt meglepetések, mint az aorta conduit szükségessége, a szegment átültetésnél felmerülő technikai nehézségek megoldása nem mindig egyszerű. A kis átmérőjű interpozitumok biztosítása okozza a legtöbb nehézséget. A korai artériás thrombosis esetén is fel kell készülni új artériás vérellátás biztosítására, az egyszerű thrombectomy nem mindig elégséges.

Tehát, olyan biztosítékokkal kell rendelkezünk, amelyek bármikor megoldhatják az érpótlás nehézségeit.

Erre a leginkább egy jól működő érbank biztosítása lenne alkalmas, ahol vércsoport és méret szerint cryoprezervált erek állnak rendelkezésre. Természetesen ez a bank is donorszám függő és a világ nagy központjaiban is gyakran előfordul az „alkatrészhiány”. A cryoprezervált homograftokkal elért eredmények májátültetés után elfogadhatóak, de a graftok késői necrosis, fibrosis vagy akár teljes elzáródás is ismert az irodalomban. Ezek a szövődmények előbb-utóbb retranszplantációt tesznek szükségessé.

A donor erek (friss, cryoprezervált) késői károsodásának okát kereshetjük rejekcióban és prezervációs ártalomban egyaránt, de a meszes erek adott esetben alkalmatlanok is lehetnek.

Az autolog vénák (saphaena) alkalmazása is felmerül, de általában méretében nem felel meg. Csecsemő és kisgyerek szegment átültetésénél nem alkalmas érpótlásra. Az irodalomban sporadikusan beszámolnak különféle, donorból származó hasi (pl.a.mesenterica superior) és mellkasi artériák, carotis, sikeres alkalmazásáról is, de ezek minősége és mérete szintén változó lehet.

A modern érprotézisek igen széles köre sajnos a májátültetésben nem kedvelt az immunszuppresszió és a fertőzés veszélye miatt.

Már a megelőző kérdésben is írtam a conduit indikációjáról. Valóban, csak, ha szükséges akkor alkalmazzuk. Abban az esetben amikor 30% kisebb az artéria hepatica nyomása a szisztémásnál. A conduit lehet supratruncális és infrarenalis, ismerten mindkettőnek vannak előnyei, hátrányai. A supratruncalis a collaterálisok miatt veszélyesebb, de rövid donor ér-graft esetén csak ez alkalmazható. Igen a thrombosis nem ritka, amelynek részben oka az ér gyenge minősége, a méret inkongruencia és a kiáramlási pálya problémáitakája- gracilis artéria hepatica rendszer.

Irodalom:

Muiesan, P., Rela, M. and Heaton, N. D. (2001): Use of cadaveric superior mesenteric artery as interpositional vascular graft in orthotopic liver transplantation. Br. J. Surg. 88, 70-72

Nikitin D, Jennings LW, Khan T, Sanchez EQ, Chinnakotla S, Randall HB, McKenna GJ, Goldstein RM, Levy MF, Klintmalm GB Twenty years of follow-up of aortohepatic conduits in liver transplantation. Liver Transpl. 2008 Oct;14(10):1486-90. doi: 10.1002/lt.21575., 2008

Chedid MF, Grezzana-Filho TJ, Chedid AD, Hendges LP, Leipnitz I, Alvares-da-Silva MR, Backes AN, Reis MJ, Kruel CD, Kruel CR. Liver Transplantation Utilizing Mixed Biologic and Synthetic Arterial Conduits. Case Rep Surg. 2016;2016:9245079. Epub 2016

9., A gazdag elegáns doktori értekezésben és főleg a tézisekben vannak elütések, a jelen és a múlt idő keveredése egészen értelemzavaró szintig

Részletesen: Jelen és múlt idő keveredés: Tézisek, 9 oldal, Genotipizálás, Elütés: Tézisek 20 oldal: „hyperspelnizmus”

A formai, stilisztikai és nyelvtani hibákért ismételten elnézést kérek.

Végezetül , Professzor Úr pozitív és támogató véleményét megköszönöm.

Budapest, 2019. október 10.

Tisztelettel

Dr. Kóbori László