

Sergej Godec¹

Mikrodializa jeter – neposredno znotrajjetrno spremljanje

Liver Microdialysis – Direct Intrahepatic Monitoring

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: mikrodializa, presaditev jeter, piruvat, laktat, ishemično-reperfuzijska poškodba, zavrnitev presadka

Presaditev jeter je pri bolnikih s končno jetrno odpovedjo edina možnost, ki ponuja preživetje. Operativni poseg je zahteven, prav tako oskrba takih bolnikov v zgodnjem pooperativnem obdobju. Zapleti, ki jih želimo prepoznati in ustrezno zdraviti, so lahko usodni tako za presadek kot za bolnika, zato je potrebno natančno spremljanje delovanja presadka. Metode, ki se danes v ta namen rutinsko uporabljajo, so preveč statične in zamudne, da bi kliniku omogočile hiter vpogled v presnovo jeter. Tkivna mikrodializa je tehnika nepretrganega merjenja snovi v zunajceličnem prostoru in se uporablja za merjenje presnovne aktivnosti ter viabilnosti tkiva. Metoda se v klinični praksi uporablja zgolj v omejenem obsegu, čeprav je njen potencialni razvoj na področju presaditev trdnih organov izjemno obetajoč. Randomiziranih raziskav na tem področju ni, so le posamezne opazovalne raziskave iz nekaj centrov za presaditve jeter po Evropi in ZDA. Cilj pričujočega pregleda literature je oceniti klinično uporabnost metode pri jetrnih presadkih, prepoznati najpomembnejše označevalce za oceno delovanja presadka, obseg ishemično-reperfuzijske poškodbe, zgodnjo prepoznavo odpovedi presadka in zgodnjo prepoznavo pooperativnih žilnih zapletov.

ABSTRACT

KEY WORDS: microdialysis, liver transplantation, pyruvate, lactate, ischemia-reperfusion injury, graft rejection

Liver transplantation is the only option offering survival for patients with end-stage liver failure. The surgical procedure is complex, as is patient care in the early postoperative period. Complications that need to be recognized and treated appropriately can be fatal for both the transplant and the patient, necessitating careful monitoring of graft function. Current methods used for this purpose are too static and time-consuming to provide clinicians with a quick insight into liver metabolism. Tissue microdialysis is a technique for the continuous measurement of substances in the extracellular space and is used to measure metabolic activity and tissue viability. In clinical practice, the method is used only to a limited extent, although its potential development in solid organ transplantation is

¹ Asist. Sergej Godec, dr. med., Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za anesteziologijo in reanimatologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; sergej.godec@kclj.si

extremely promising. There are no randomized studies in this field, only individual observational studies from several liver transplant centers across Europe and the USA. The aim of this literature review is to evaluate the clinical utility of the method in liver transplants, identify the most important markers for assessing graft function, the extent of ischemia-reperfusion injury, early detection of graft failure, and early recognition of post-operative vascular complications.

UVOD

Ortotopna presaditev jeter je pri bolnikih s končno jetrno odpovedjo edina terapevtska možnost, ki ponuja podaljšanje preživetja bolnikom, ne glede na vzrok odpovedi. Ob splošnem pomanjkanju darovalcev potrebe po presadkih presegajo njihovo razpoložljivost. To je razlog za pogostejšo uporabo marginalnih presadkov (tj. presadkov, ki so neoptimalni za prejemnika bodisi anatomsko bodisi funkcijsko), kar poveča tveganje za slabše delovanje ali celo izgubo presadka. Presaditev jeter so kirurško in medicinsko zahtevni posegi, predvsem s stališča žilnih anastomoz in večje pooperativne pojavnosti žilnih zapor ter posledične ishemije. Tudi če je presadek optimalen in presaditev jeter poteka brez zapletov, se določeni stopnji jetrne disfunkcije ne moremo izogniti; bodisi zaradi učinka ohranitvene (perzervacijske) faze (hladna in topla ishemija) ali pa neizogibne ishemično-reperfuzijske poškodbe (IRP) (1). Dejavniki na strani prejemnika, predvsem celično pogojena zavrnitvena reakcija, prav tako vplivajo na funkcionalnost presadka.

Prepoznavna napovednih dejavnikov za potencialno slabše delovanje presadka, zgodnejše odkrivanje žilnih zapletov in zgodnje zaznavanje zavrnitve presadka je vodila v preučevanje presnovno-biokemijskih procesov v jetrnih presadkih.

Standardni laboratorijski testi jetrnih encimov, bilirubina in dejavnikov sintetske funkcije so zelo pozen odraz dogajanja v jetrih. Njihov časovni trend je sicer pomemben, vendar se zdi časovni interval med

nastankom akutnega dogodka (npr. zapora jetrne arterije) in klinično zaznavnimi spremembami vrednosti v krvi predolg. Poleg tega so si rezultati večkrat nasprotujoči. Na voljo imamo tudi funkcijske jetrne teste. V klinični praksi se uporabljata predvsem dva; prvi je dinamični test maksimalne funkcijske zmožnosti presnove ^{13}C -metacetina (angl. *maximum liver function capacity*, LIMAx), ki preverja presnovno kapaciteto citokroma P450 1A2 za omenjeni ogljikov izotop v paracetamol in nadalje v $^{13}\text{CO}_2$. Citokrom P450 1A2 se nahaja izključno v jetrih. Številna zdravila in snovi le v majhni meri sprožijo njegovo aktivacijo, zaradi česar predstavlja primerno tarčo za omenjeni test (2). Drugi je test očistka indocianin zelenila oz. test LiMON® (Pulsion Medical Systems, München, Nemčija), ki meri stopnjo zadrževanja barvila po 15 minutah od vbrizganja, indeks očistka in hitrost izplavljanja indocianin zelenila iz plazme (3, 4).

Od slikovne diagnostike se uporablja UZ-doplerska preiskava jetrnih žil in CT s kontrastom ali CT-angiografija, predvsem za ugotavljanje zgodnjih žilnih zapletov. Biopsija jetrnega presadka je še vedno zlati standard za ugotavljanje zavrnitvene reakcije presadka. Vsaka od naštetih metod ima svoje omejitve, bodisi ne daje dinamičnega vpogleda v funkcijo presadka bodisi zahteva prevoz bolnika na ustrezno diagnostiko.

Tkivna mikrodializa omogoča relativno enostaven in nepretrgan vpogled v presnovno dogajanje v določenem tkivu ter možnost obposteljne biokemijske analize. Z njo lahko merimo koncentracijo nizkomolekularnih snovi, raztopljenih v inter-

sticijskem tkivu. Tehnologija zahteva vstavev tankega mikrodializnega katetra v preučevano tkivo, kjer prek polprepustne membrane na podlagi pasivne difuzije v poljubnih časovnih intervalih vzorčimo intersticijsko tekočino. V kateter s pomočjo mikrodializne črpalke dovajamo tekočino, podobno intersticijski, t. i. perfuzat. V slednjega na konci mikrodializnega katetra vstopijo molekule, nato pa tako pridobljeni dializat (perfuzijska tekočina in ekstrahirane molekule) analiziramo na obpostelnih analizatorjih ali pa izvajamo zahtevnejše meritve v specializiranih laboratorijih, pri čemer v prvem primeru metoda predstavlja praktično spremljanje presnovne funkcije tkiva v realnem času.

Cilj pričujočega pregleda literature je oceniti klinično uporabnost metode pri jetrnih presadkih v humani medicini, prepoznati najpomembnejše označevalce za oceno delovanja presadka, obseg ishemično-reperfuzijske poškodbe, zgodnjo prepoznavo odpovedi presadka in zgodnjo prepoznavo pooperativnih žilnih zapletov.

TEHNIKA MIKRODIALIZE

Intersticijska mikrodializa predstavlja naprednejšo, a tudi invazivnejšo in bolj neposredno metodo ocene funkcije tarčnega tkiva, saj zajema koncentracijske meritve poljubnih snovi, ki se nahajajo v zunajcelični tekočini.

Sprva se je mikrodializa pričela uporabljati za preučevanje koncentracije aminokislin in elektrolitov v možganskem in podkožnem tkivu (5). Prva uporaba mikrodialize pri človeku je opisana že pred več kot 40 leti z merjenjem zunajcelične koncentracije glukoze v podkožnem maščobnem tkivu (6). Razmah tkivne mikrodialize se je pričel z večvrstnim spremljanjem možganov v nevrokirurgiji in nevrologiji, kjer je bilo v ospredju predvsem iskanje različnih bioloških označevalcev poškodbe osrednjega živčevja. Prve raziskave na jetrih so potekale na primerjalnih raziskavah presnove jeter podgan v perzervacijskih tekočinah

Wisconsin University (UW) in Euro-Collins ter raztopine z različno koncentracijo kalija v perzervacijskih tekočinah (7, 8).

Poliuretanski mikrodializni kateter v principu predstavlja žilno kapilaro, v katero prehajajo zunajcelične molekule (9). Molekule prehajajo prek polprepustne membrane z velikostjo por, ki dovoljuje ekstrakcijo molekul velikosti 20–100 kDa. Mikrodializni kateter je koncentrično dvolumenski. Prek zunanjega lumna posebna mikrodializna črpalka dovaja perfuzijsko tekočino tik pod polprepustno membrano katetra s hitrostjo 0,1–5,0 $\mu\text{l}/\text{min}$. Perfuzati so glede na preučevani organ standardizirani in specifični, tako da se najbolj približajo sestavi preučevane intersticijske tekočine; v jetrnem intersticiju je večinoma perfuzat z vsebnostjo Na^+ 147 $\mu\text{mol}/\text{L}$, K^+ 4,0 $\mu\text{mol}/\text{L}$, Ca^{2+} 2,3 $\mu\text{mol}/\text{L}$, Cl^- 156 $\mu\text{mol}/\text{L}$, pH 6,0 in osmolalnostjo 290 mOsm/L. Dializat nato na konci katetra prehaja v notranji lumen vse do mikroviale zunaj telesa, v kateri dializat zbiramo v poljubnih časovnih intervalih.

Mikrodializni kateter se lahko vstavi v jetra v kateri koli fazi postopka presaditve organa. Tehnologija omogoča opravljanja meritev že v fazi, ko darovalčeva jetra še niso bila odvezeta, in ves čas trajanja faze hladne ishemije organa (10).

MIKRODIALIZNE MERITVE

Najpogosteje se z mikrodializo jeter spremlja označevalce oksidativne tkivne presnove (glukoza, laktat, piruvat) in glicerol kot označevalca membranske poškodbe celic.

Znotrajjetrna presnova glukoze je kompleksna in se razlikuje od ostalih organov. Koncentracija glukoze v stanju ishemije se zmanjša v večini tkiv, kar pripisujemo zmanjšanemu pretoku in porabljanju glukoze v slabo ali neprekrvljenem tkivu. Jetrne celice pa se na ishemijo odzovejo z glikogenolizo, kar zviša koncentracijo glukoze v tkivu (11). Glikoliza poteka s 15-krat višjo hitrostjo kot npr. v ledvici in brez povratnega zaviranja (12).

V pogojih aerobne presnove se glukoza pretvori v piruvat, slednji pa vstopi v Krebsov cikel in se porabi v nastajanju energije. V ishemičnih pogojih piruvat ne vstopa v Krebsov cikel, ampak se pretvori v laktat. Rezultat je povečanje koncentracije laktata in zmanjšanje koncentracije piruvata, kar opredeljuje zvišanje razmerja med laktatom in piruvatom (LPr). Slednje je tako opredeljeno kot občutljiv označevalec za tkivno ishemijo. Håugaa in sodelavci so dokazali, da so srednje vrednosti znotrajjetrnega laktata in LPr višje pri bolnikih z ishemijo presadka in bi lahko bile zgodnejši označevalec ishemije v primerjavi s standardnimi kliničnimi in laboratorijskimi testi. Predlagali so tudi mejne vrednosti znotrajjetrnega LPr in laktata za zgodnjo zaznavo ishemičnih zapletov po presaditvi jeter (9).

Von Platen in sodelavci v svoji raziskavi na 45 bolnikih s presajenimi jetri niso dokazali, da bi bil LPr občutljiv označevalec za ishemijo, in predlagali uporabo za ishemijo občutljivejših označevalcev, kot so glutation ali produkti presnove dušikovega oksida (13). Raziskava je sicer potekala z metodološko manjšo specifičnostjo (70 %) zaradi le enega mikrodializnega katetra v jetrnem režnju, medtem ko so Håugaa in sodelavci merili vsak jetrni režen posebej in s tem zvišali specifičnost nad 90 %. Prav tako so v skupini Von Platnove in sodelavcev beležili le en trombotično-ishemični dogodek; bolnike so spremljali manj kot štiri dni, medtem ko bi tromb pri bolniku lahko nastal po dnevu odstranitve katetra (14).

Interpretacija vrednosti laktata in piruvata se mora vedno opraviti ob poznani vrednosti glukoze, da lahko ločimo spremembe koncentracij zaradi presnove ali povečane dostave v jetra od ishemije. Pomembni so količniki, ne pa same absolutne vrednosti (LPr in razmerje med laktatom in glukozo (LGr)) – njihovo povišanje kaže na nezadostnost aerobne glikolize zaradi mitohondrijske disfunkcije ob sicer normalni dostavi kisika (14–16).

Laktat kot posamezna meritev ni dober označevalec za ishemijo. Njegova vrednost je lahko povišana na račun hipoksije, ishemije ali prekomerne presnove. Visoke vrednosti ATP v tkivu sicer dobro korelirajo z ugodnim izidom in funkcionalnim izidom po presaditvi, vendar izpraznjene zaloge ATP niso zadosten napovedni dejavnik za neviabilnost presadka (17, 18).

Glicerol odraža razpad celične membrane. Izguba energije povzroči vdor kalcija v celico in aktivacijo fosfolipaz, ki cepijo glicerol od lipidov v celični membrani (19). Nowak in sodelavci so dokazali, da dlje časa kot traja hladna ishemija presadka (čas od odvzema do vstavitve jeter v telo prejemnika), večja in hitreje naraščajoča je opazovana koncentracija glicerola po vzpostavitvi pretoka prek presadka. Najverjetneje je poglaviti vir glicerola v jetrih postopni ishemični razpad celične membrane jetrnih celic v fazi hladne ishemije, saj so slednje v jetrih najštevilčnejše. V fazi tople ishemije (čas od odstranitve jeter iz perzervacijske hladne tekočine do reperfuzije v prejemniku) in po reperfuziji se poškodba jetrnih celic le še pospešuje, tako da je porast glicerola v bistvu odraz dogajanja v času hladne ishemije – dlje kot slednja traja, bolj so jetrne celice občutljive na reperfuzijsko poškodbo. Glicerol je v tem smislu zgodnji označevalec skupne poškodbe jeter, ki nastane med postopkom presaditve. Kot tak lahko služi za izhodiščno oceno kakovosti jetrnega presadka (10). Po reperfuziji se raven glicerola normalizira v do 12 urah zaradi izplavljanja v sistemski krvni obtok (20).

V različnih fazah presaditve jeter se koncentracije laktata, piruvata, glukoze in glicerola spreminjajo. Gillispie in sodelavci so na prašičjih modelih pokazali, da se takoj po perfuziji jeter v darovalčevem telesu z mrzlo tekočino UW koncentracija piruvata močno zmanjša, koncentracije glukoze, laktata in glicerola pa pričnejo naraščati. Med fazo hladne ishemije koncentracija glukoze in glicerola še naprej narašča, piruvat se

približa skoraj nezaznavni vrednosti, medtem ko so vrednosti laktata variabilne. Ob oblikovanju žilnih anastomoz in ogrevanju presadka iz okolice prejemnikovega telesa raven glukoze, piruvata in tudi laktata narašča ter tako še naprej 40–60 minut po reperfuziji prek portalne vene. Po reperfuziji prek jetrne arterije pa prične njihova koncentracija postopno padati. Dve uri po reperfuziji je bila raven piruvata največja in se nato s postopnim upadom normalizirala. Zaključek te raziskave je bil, da predstavlja faza tople ishemije in reperfuzije največjo poškodbo presadka, medtem ko je pojav porasta glukoze med fazo hladne ishemije specifičen za jetra in posledica glikogenolize ob sproščanju glikogena iz poškodovanih jetrnih celic (21).

Večina začetnih raziskav na ljudeh je potekala na opredelitvi obsežnosti IRP jetrnega presadka in oceno njegove izhodiščne funkcije. Kasneje se je pojavilo zanimanje tudi za mikrodializne meritve drugih molekul in snovi v jetrnih presadkih. Raziskovalna skupina iz Queen Elizabeth Hospital iz Birminghama (Velika Britanija) je prva objavila rezultate raziskave na 18 odraslih bolnikih po presaditvi jeter, kjer so iz mikrodializnih vzorcev v prvih 48 urah po reperfuziji merili (poleg glukoze, piruvata, laktata in glicerola) še alanin, arginin, citrulin, γ -aminomasleno kislino (angl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA), glutamat, glutamin, glicin in taurin (22). Ista raziskovalna skupina je na seriji 15 zaporednih presaditev jeter opazovala koncentracijo laktata od trenutka odvzema jeter iz darovalca do konca drugega dne po presaditvi. AST > 2.000 U/L (35,2 μ kat/L) 24 ur po operaciji so določili za diagnostično merilo pomembnega IRP, pri čemer so ugotavljali intersticijski laktat > 6 μ mol/L že tik pred odvzemom. Laktat je med fazo hladne ishemije presegel 15 μ mol/L. Vse navedene vrednosti so bile statistično značilno višje (6 bolnikov) od tistih, ki so jih beležili pri bolnikih s presajenimi jetri brez IRP (9 bolnikov). V omenjeni raziska-

vi spremembe v vrednostih piruvata, glukoze in glicerola niso bile statistično značilne (23).

V nadaljnjih raziskavah so raziskovalci preučevali vlogo nekaterih aminokislin in drugih presnovkov. Raven intersticijskega arginina kot osrednje molekule, ki povezuje cikel sečnine s presnovo dušikovega oksida, so merili z mikrodializo pred odvzemom iz darovalca, v času hladne ishemije presadka in nato po koncu presaditve in naslednjih 48 ur. Hkrati so določali raven arginaze I v serumu v omenjenih fazah (24). Z analizo drugih aminokislin v mikrodializnih vzorcih so take raziskave prispevale k boljšemu razumevanju organsko-specifičnih presnovnih procesov s potencialom prepoznave slabšega delovanja jetrnih presadkov (25).

Raziskovalci iz univerzitetne bolnišnice v Oslu (Norveška) so opravili pomembne mikrodializne raziskave z določanjem citokinov pri 20 zaporedno presajenih jetrih vse do sedmega dne po presaditvi. Merili so koncentracije interlevkinov (IL) 6 in 8, kemotaktične beljakovine za monocite 1 (angl. *monocyte chemoattractant protein-1*, MCP-1), z interferonom gama inducirano beljakovino 10 (angl. *interferon gamma-induced protein 10*, IP-10) in komponento komplementa C5a. Ugotovili so, da je desetkratni porast IP-10 ob sicer stabilnih vrednostih ostalih merjenih citokinov dobro merilo za normalno funkcijo presadka. V dveh primerih akutne zavrnitve so ugotavljali 10- do 15-kratno povečanje intersticijske koncentracije IL-8 in C5a v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi, kar je bilo razvidno 2–4 dni pred porastom aspartatne aminotransferaze (angl. *aspartate aminotransferase*, AST) in alaninske aminotransferaze (angl. *alanine aminotransferase*, ALT) v periferni krvi. Pri enem od bolnikov, ki mu je bila napravljena presaditev, je bila v zgodnjem pooperativnem obdobju ugotovljena akutna zapora jetrne arterije z akutno zavrnitvijo presadka, kar se je

odražalo s hitrim porastom koncentracij intersticijskega laktata, IL-8 in C5a (16).

Pomembne raziskave so opravili Häugaa in sodelavci, prav tako na Norveškem, kjer so proučevali 12 bolnikov z dokazano akutno odpovedjo presadka (biopsija) in 9 bolnikov z dokazano akutno ishemijo presadka (UZ, CT ali kirurška eksploracija) ter primerjali vrednosti molekul v mikrodializatu z vzorci iz 39 dobro delujočih jetrnih presadkov. Intersticijske vrednosti laktata so bile statistično značilno višje tako v skupini bolnikov z akutno zavrnitvijo kot z ishemijo presadka. Najvišje vrednosti piruvata so bile v skupini bolnikov z zavrnitvijo presadka. Značilno za ishemično poškodbo je bilo poraščanje LPr in glicerola. Avtorji so poročali, da imajo intersticijske koncentracije glukoze in glicerola 100-% občutljivost in 90-% specifičnost v skupini preiskovancev z ishemijo presadka, če se interpretira dva zaporedoma odvzeta vzorca mikrodializata v razmaku ene ure. Pri preiskovancih z akutno zavrnitvijo presadka so opažali vztrajno zmanjševanje koncentracije piruvata v intervalu šest ur, kar je dosegalo 80-% občutljivost in specifičnost. Dodatno pomembna ugotovitev je, da so bile v primeru zavrnitve presadka opazovane spremembe intersticijskih presnovkov vidne v povprečju štiri dni pred porastom aminotransferaz ali bilirubina v plazmi (9).

Ista raziskovalna skupina je kasneje na istem vzorcu bolnikov, kot je omenjeno zgoraj, izmerila vrednosti intersticijskih koncentracij komponente komplemента C5a, kemokinskih ligandov z vzorcem C-X-C (angl. *chemokine C-X-C motif ligand*, CXCL) 8 in 10 ter IL-1 in IL-6, interlevkin-10 receptorskega antagonista in makrofagne vnetne beljakovine 1 β (angl. *macrophage inflammatory protein-1 beta*, MIP-1 β). Ugotavljali so statistično značilno višje zgornje vrednosti CXCL-10 v skupini bolnikov z zavrnitveno reakcijo, in sicer s površino pod krivuljo značilnosti delovanja spre-

jemnika (angl. *receiver operating characteristic*, ROC) 0,81. Uspeli so ločiti tudi bolnike na tiste z ishemijo in tiste z zavrnitvijo, in sicer s površino pod ROC-krivuljo 1,00. Koncentracija komplemента C5a je predvidela ishemijo s površino pod krivuljo (angl. *area under the curve*, AUC) 0,96 in ločila bolnike z ishemijo od tistih z zavrnitvijo z AUC 0,88. Glavna ugotovitev raziskave je torej ta, da bi lahko CXCL-10 predstavljal specifični označevalec za zavrnitveno reakcijo (26).

KLINIČNA UPORABNOST

V splošnem se je mikrodializa izkazala za varno metodo z nizkim deležem zapletov pri bolnikih po presaditvi jeter. Večina raziskav poroča o dobri korelaciji posameznih označevalcev z obsežnostjo IRP, zgodnjo prepoznavo zavrnitve presadka in zaznavo akutnega žilnega zapleta. Številne raziskave kažejo značilno zgodnejše zaznavanje slabšega delovanja presadka z mikrodializo v primerjavi s standardnimi laboratorijskimi testi – in to ne glede na vzrok disfunkcije presadka. Relativno visoka specifičnost in občutljivost je bila dosežena pri meritvah tako ustaljenih označevalcev (laktat, piruvat, glukoza, glicerol) in sicer redko merjenih drugih bioloških označevalcev (CXCL-10, C5a, IL-8).

V raziskavah, ki so bile opravljene, so avtorji iskali relevantne, torej dovolj specifične in občutljive označevalce, ki bi dovolj hitro – optimalno v realnem času – pokazali na disfunkcijo presadka. Prijemališč je veliko, saj v jetrih potekajo številni presnovni procesi. V primeru primarne odpovedi presadka (angl. *primary graft non-function*), kjer presadek ne proizvaja energije, in pa v vseh drugih primerih zapletov, kot je npr. akutna ishemija zaradi zapore žile ali zavrnitvena reakcija, je patofiziologija biokemijskih procesov v jetrih še toliko zahtevnejša. Nekateri avtorji so tudi raziskovali možnost, da bi že pred samo presaditvijo opredelili tiste potencialne jetrne presad-

ke, ki bodo na podlagi biokemijskih označevalcev imeli večjo možnost za primarno odpoved, in pa seveda tiste, kjer je sicer darovalec marginalen, a z zadovoljivo funkcionalnimi jetri.

Mikrodializne raziskave se sicer izvajajo na kohorti preiskovancev, kjer so bile t. i. kontrolne skupine tisti preiskovanci, pri katerih je bil pooperativni potek brez zapletov in funkcija presadka dobra. Primerjava med posameznimi raziskavami je težka, vendar so kirurški pogoji relativno enaki za vse bolnike s presajenimi jetri. Randomiziranih raziskav na tem področju ni, prav tako ne intervencijskih.

Glede na obetavnost metode, ki je sicer finančni zalogaj tudi za večje centre za presaditev, je raziskav presenetljivo malo. Stroški, ki nastanejo kot posledica prepoznano ugotovljene ishemije presadka ali zavrnitve, so neprimerljivo večji, tako da finančno breme ne more biti edini dejavnik za relativno počasi raziskovano področje. V primerjavi z mikrodializo v nevrokirurgiji, ki je bistveno bolj razširjena in enako draga, še posebej pa so možnosti terapijskega ukrepanja nekoliko bolj omejene, obeta področje mikrodialize jetrnih presadkov veliko. Njeno mesto bo v prihodnje

gotovo že pri spremljanju in optimizaciji darovalčevih jeter, obeta se razvoj optimalnejših metod perzervacije odvzetega organa, in pa seveda optimizacija funkcije presadka v zgodnjem pooperativnem obdobju z vsemi nadaljnjimi možnostmi intervencijskih ukrepov. Danes je morfolologija jeter, ki jo opazujemo z biopsijo presadka, zlati standard za nadaljnja ukrepanja v primerih nezadovoljivega delovanja presadka, vendar ima številne omejitve – predvsem je statična metoda in zamuja za dinamičnimi dogodki, ki vplivajo na delovanje presadka v zgodnjem pooperativnem obdobju, njene ugotovitve pa so večkrat nespecifične.

ZAKLJUČEK

Metoda mikrodialize jeter je obetavna tehnika za spremljanje funkcije jetrnega presadka v zgodnjem pooperativnem obdobju. Potrebne bodo nadaljnje raziskave za prepoznavo ustreznih označevalcev za spremljanje presnove energije in ostalih biokemijskih procesov v presajenih jetrih ter randomizirane raziskave za oceno klinične uporabnosti mikrodialize. Področje ponuja tudi možnost tarčnih intervencij in optimizacije perioperativnih postopkov za izboljšanje delovanja jetrnih presadkov.

LITERATURA

1. Strasberg SM. Preservation injury and donor selection: It all starts here. *Liver Transpl.* 1997; 3 (5 Suppl 1): S1–7.
2. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, et al. How to define initial poor graft function after liver transplantation? – A new functional definition by the LiMAx test. *Transpl Int.* 2010; 23 (10): 1023–32. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01089.x
3. Gonzalez EH, Nacif LS, Flores Cassenote AJ, et al. Early graft dysfunction evaluation by indocyanine green plasma clearance rate in the immediate postoperative period after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2020; 52 (5): 1336–9. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.025
4. Levesque E, Saliba F, Benhamida S, et al. Plasma disappearance rate of indocyanine green: A tool to evaluate early graft outcome after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009; 15 (10): 1358–64. doi: 10.1002/lt.21805
5. Bito L, Davson H, Levin E, et al. The concentrations of free amino acids and other electrolytes in cerebrospinal fluid, in vivo dialysate of brain, and blood plasma of the dog. *J Neurochem.* 1996; 13 (11): 1057–67. doi: 10.1111/j.1471-4159.1966.tb04265.x
6. Lönnroth P, Jansson PA, Smith U. A microdialysis method allowing characterization of intercellular water space in humans. *Am J Physiol.* 1987; 253 (2): E228–31. doi: 10.1152/ajpendo.1987.253.2.E228
7. Wahlberg J, Eklund T, Hillered L. Comparison of energy metabolism in rat liver grafts during preservation in University of Wisconsin or Euro-Collins solutions. *Transplant Proc.* 1995; 27 (1): 721–3.
8. Tian YH, Fukuda C, Schilling MK. Interstitial accumulation of Na⁺ and K⁺ during flush-out and cold storage of rat livers: Implications for graft survival. *Hepatology.* 1998; 28 (5): 1327–31. doi: 10.1002/hep.510280522
9. Håugaa H, Thorgersen EB, Pharo A, et al. Early bedside detection of ischemia and rejection in liver transplants by microdialysis. *Liver Transpl.* 2012; 18 (7): 839–49. doi: 10.1002/lt.23425
10. Nowak G, Ungerstedt J, Wernerson A, et al. Hepatic cell membrane damage during cold preservation sensitizes liver grafts to rewarming injury. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003; 10 (3): 200–5. doi: 10.1007/s00534-002-0760-4
11. Rooyackers O, Thorell A, Nygren J, et al. Microdialysis methods for measuring human metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004; 7 (5): 515–21. doi: 10.1097/00075197-200409000-00003
12. Fo B, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. *Transplantation.* 1988; 45 (4): 673–6. doi: 10.1097/00007890-198804000-00001
13. von Platen A, D'Souza MA, Rooyackers O, et al. Evaluation of intrahepatic lactate/pyruvate ratio as a marker for ischemic complications early after liver transplantation – A clinical study. *Transplant Direct.* 2019; 5 (12): e505. doi: 10.1097/TXD.0000000000000952
14. Haugaa H, Line PD, Tønnessen TI. An increased lactate-to-pyruvate ratio is not a stand-alone marker of ischemia. *Transplant Direct.* 2020; 6 (5): e551. doi: 10.1097/TXD.0000000000000991
15. Haugaa H, Almaas R, Thorgersen EB, et al. Clinical experience with microdialysis catheters in pediatric liver transplants. *Liver Transpl.* 2013; 19 (3): 305–14. doi: 10.1002/lt.23578
16. Wælgård L, Thorgersen EB, Line PD, et al. Microdialysis monitoring of liver grafts by metabolic parameters, cytokine production, and complement activation. *Transplantation.* 2008; 86 (8): 1096–103. doi: 10.1097/TP.0b013e31818775ca
17. Lanir A, Jenkins RL, Caldwell C, et al. Hepatic transplantation survival: Correlation with adenine nucleotide level in donor liver. *Hepatology.* 1988; 8 (3): 471–5. doi: 10.1002/hep.1840080306
18. Marubayashi S, Takenaka M, Dohi K, et al. Adenine nucleotide metabolism during hepatic ischemia and subsequent blood reflow periods and its relation to organ viability. *Transplantation.* 1980; 30 (4): 294–6. doi: 10.1097/00007890-198010000-00011
19. Hillered L, Valtysson J, Enblad P, et al. Interstitial glycerol as a marker for membrane phospholipid degradation in the acutely injured human brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64 (4): 486–91. doi: 10.1136/jnnp.64.4.486
20. Perera MTPR, Richards DA, Silva MA, et al. Comparison of energy metabolism in liver grafts from donors after circulatory death and donors after brain death during cold storage and reperfusion. *Br J Surg.* 2014; 101 (7): 775–83. doi: 10.1002/bjs.9478
21. Gillispie A, Rooyackers O, Wernerson J, et al. Effect of extended cold ischemia time on glucose metabolism in liver grafts: Experimental study in pigs. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007; 14 (2): 183–8. doi: 10.1007/s00534-006-1127-z
22. Silva MA, Richards DA, Bramhall SR, et al. A study of the metabolites of ischemia-reperfusion injury and selected amino acids in the liver using microdialysis during transplantation. *Transplantation.* 2005; 79 (7): 828–35. doi: 10.1097/01.tp.0000153156.38617.97

23. Silva MA, Murphy N, Richards DA, et al. Interstitial lactic acidosis in the graft during organ harvest, cold storage, and reperfusion of human liver allografts predicts subsequent ischemia reperfusion injury. *Transplantation*. 2006; 82 (2): 227–33. doi: 10.1097/01.tp.0000226234.76036.c1
24. Silva MA, Mirza DF, Buckels JAC, et al. Arginine and urea metabolism in the liver graft: A study using microdialysis in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2006; 82 (10): 1304–11. doi: 10.1097/01.tp.0000241099.93794.d6
25. Richards DA, Silva MA, Murphy N, et al. Extracellular amino acid levels in the human liver during transplantation: A microdialysis study from donor to recipient. *Amino Acids*. 2007; 33 (3): 429–37. doi: 10.1007/s00726-006-0480-1
26. Haugaa H, Thorgersen EB, Pharo A, et al. Inflammatory markers sampled by microdialysis catheters distinguish rejection from ischemia in liver grafts. *Liver Transp*. 2012; 18 (12): 1421–9. doi: 10.1002/lt.23503