

A kísérletes uterus-autotranszplantációs juhmodell

Felkészülés a humán méhátültetésre

Farkas Bálint dr.^{1, 2, 3} ■ Kovács Kálmán dr.^{1, 2, 3}
Kolumbán Szilárd dr.^{1, 2, 6} ■ Rozanovic Martin dr.^{2, 5} ■ Hegedűs Emőke dr.^{2, 5}
Jancsó Gábor dr.⁴ ■ Bódis József dr.^{1, 2, 3} ■ Fazekas Gábor dr.^{2, 4}

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Pécs

²Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium, Pécsi Tudományegyetem, Pécs

³HUN-REN-PTE, Humán Reprodukciós Kutatócsoport, Pécs

⁴Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Érbeszéti Klinika, Pécs

⁵Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet, Pécs

⁶Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Egészségtudományi Doktori Iskola, Pécs

Bevezetés: Az abszolút méh eredetű infertilitás új sebészi kezelési módszere az uterustranszplantáció.

Célkitűzés: A humán méhátültetésre való felkészülés jegyében élő donoros uterus-autotranszplantációs műtéteket végeztünk juhokban. A műtétek célja az anatómiai képletek azonosítása, a graft előkészítése beültetésre, az érvarratok elvégzése és a szakorvosi stáb csapatként való munkájának begyakorlása volt.

Módszer: Az uterus ellátó ereket eredésükig kireparáltuk, majd hosszú vascularis nyéllel együtt hysterectomiát végeztünk. Egyórási hidegischémiát követően a nátrium-heparinos fiziológiai sóoldattal perfundált szervet az azonos oldalra visszaültettük, cervicovaginalis anastomosist és „end-to-side” (vég az oldalhoz) artériás és vénás anastomosist képezve az arteria iliaca externa elülső felszínére.

Eredmények: A műtétet 4 esetből 2-ben sikeresnek minősítettük, mivel az autotranszplantált szerv a színét, hőmérsékletét és keringését is teljes mértékben visszanyerte. Az életben maradt két állaton ezután eutanáziát hajtottunk végre.

Megbeszélés: Az uterustranszplantációs modell új perspektívát nyitott az abszolút méh eredetű infertilitásban szenvedő nők kezelésében. A megfelelő felkészülés és gyakorlás nagy testű kísérleti állatokon elengedhetetlen. A kísérletes uterustranszplantációs juhmodell lehetőséget biztosít mind az élő donoros, mind a cadaver donoros beavatkozások gyakorlására.

Következtetés: A juh kísérletes élő donoros állatmodellt alkalmasnak tartjuk és ajánljuk a humán uterustranszplantációra való felkészülés céljából.

Orv Hetil. 2024; 165(28): 1079–1085.

Kulcsszavak: méhátültetés, uterus-autotranszplantáció, juh

The experimental uterus autotransplantation sheep model

Preparation for human uterus transplantation

Introduction: A novel method for the treatment of absolute uterine factor infertility is uterine transplantation.

Objective: For the sake of team preparation for human uterine transplantation, we carried out experimental sheep animal surgeries in a prospective manner. The aim of the surgeries was the identification of the anatomical structures, the preparation of the graft, the completion of the anastomosis between the vessels, and the team practice of the specialists.

Method: The feeding vessels of the uterus were dissected all the way of their origin, followed by hysterectomy with long vascular pedicles. The specimen was perfused with sodium-heparin during the one-hour long cold ischemia, then it was auto-transplanted into the ipsilateral side, after cervico-vaginal anastomoses and end-to-side vascular anastomoses to the anterior surface of the external iliac vessels.

Results: In 2 of the 4 cases, the operation has been declared successful, due to the re-occurrence of color, temperature and circulation. Following the investigation, all animals were euthanized.

Discussion: Uterine transplantation is a novel method of the treatment of absolute uterine factor infertility. Appropriate preparation and practice on large animal is necessary for the start of a programme. The experimental sheep model provides excellent opportunity to prepare for both live and dead donor human operations.

Conclusion: We conclude that the experimental sheep model is a reliable method for the preparation for human uterus transplantation trials.

Keywords: uterine transplantation, uterus autotransplantation, sheep

Farkas B, Kovács K, Kolumbán Sz, Rozanovic M, Hegedűs E, Jancsó G, Bódis J, Fazekas G. [The experimental uterus autotransplantation sheep model. Preparation for human uterus transplantation]. *Orv Hetil.* 2024; 165(28): 1079–1085.

(Beérkezett: 2024. május 7.; elfogadva: 2024. május 16.)

Rövidítések

CT = (computed tomography) komputertomográfia; etSev% = (end-tidal concentration of sevoflurane) kilégzésvégi szevofluorán-koncentráció; GINOP = Gazdaságfejlesztési és innovációs operatív program; MRKH-szindróma = Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser-szindróma; NE = nemzetközi egység; PTE ÁOK = Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar; PTE MÁB = Pécsi Tudományegyetem, Munkahelyi Állatjóléti Bizottság

Az abszolút méh eredetű infertilitás ritka kór állapot, amely becslések szerint 150 000 nőt érint Európában [1]. Ezekben az esetekben a meddség oka, hogy a méh vagy nem működőképes, vagy anatómiailag alkalmatlan a terhesség kihordására. Ennek egyik fő oka a Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser- (MRKH-) szindróma, a Müller-csővek egyesülésének és kanalizációjának veleszületett zavara, amely következtében a hüvely felső kétharmada és az uterus nem fejlődik ki (uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida rudimentaria). A méhcsökevények egy-egy cseresznyemagnyi tömött képletként tapinthatók, amelyekben szövettanilag igazolható módon endometriumkezdemény is előfordulhat [2]. Ezeknek a pácienseknek az egyetlen esélye a gyermekvállalásra az örökbefogadás vagy a bérnyaság igénybevétele, mely utóbbi Magyarországon jelenleg nem lehetséges. A méhátültetés az ilyen betegségben szenvedő nők számára nyújt lehetőséget saját gyermekeik kihordására és megszületésére.

Az első élő donoros humán méhátültetésre 2000-ben került sor Szaúd-Arábiában, amelyet nem előzött meg kiterjedt tudományos felkészülés, és annak ellenére, hogy a műtét sikeres volt, az átültetett szervet három hónappal a beültetés után, kilöködés miatt el kellett távolítani [3]. Ennek ellenére az eset motiválóan hatott számos munkacsoportra a világon, és mindezek eredményeként *Brännström és mtsai* 2013 februárjában végrehajtották az első sikeres élő donoros uterustranszplantációt, amelyből 2014 szeptemberében világra is jött az első gyermek [4, 5]. Azóta a világon közel száz méhátül-

tetés történt, ezek eredményeként 2023-ig több mint 50 gyermek született [6–8].

A humán műtéteket kiterjedt és széles körű állatkísérletek előzték meg, amelyek rágcsálókat, sertéseket, juhokat és emberszabású főemlősöket is magukban foglaltak. Mindegyik faj előnyökkel és hátrányokkal is rendelkezik kísérletes és etikai szempontból, általában a humán uterustranszplantációra való felkészülés szempontjából a juhot javasolják kísérleti állatnak. Mindezt azért, mert annak ellenére, hogy kétszarvú méhvel rendelkezik, az uterus mérete és az azt ellátó erek kalibervastagsága hasonlít a leginkább az emberére [9]. Anatómiai szempontból a juh kétszarvú méhe érrendszeri sajátosságokkal is rendelkezik, ez legfőképpen a vénás rendszert érinti. A juh méhe szarvanként egy uteroovarialis vénával rendelkezik az emberi méhet ellátó vénától eltérően, ahol az uterus és a petefészkek vénás elvezetését oldalanként két külön véna biztosítja. A juhok parametriumában a preparálás és az érkepletek felkeresése egyszerűbb, az ureter mobilizációja nem jelent nehézséget. A juhok napjainkban nemcsak sebészi beavatkozások – mint például az intrauterin sebészet – kísérletes állatmodelljeként szolgálnak, hanem fontos humán magzati modellként is a veleszületett rendellenességek kutatásában és az anyai-magzati komplex farmakokinetikai vizsgálatokhoz is [10].

Célkitűzés

Elsődleges célkitűzéseink a juhokon végzett uterus-autotranszplantációs műtétek során az anatómiai struktúrák megfelelő azonosítása, a perioperatív anesztézia elsajátítása, az élő donoros uterus-autotranszplantáció elvégzése, a hideg ischaemia alatti ún. „háttér munka” („back-table”) készségi szintű begyakorlása és az uterus-reperfúzió rövid távú intraoperatív megvalósítása.

Anyag és módszer

A jelen állatkísérletes vizsgálatra 2024 januárja és áprilisa között került sor a Pécsi Tudományegyetem Preklinikai Központjában. A vizsgálat elvégzéséhez az Állatkísérleti

Tudományos Etikai Tanács etikai engedélyével rendelkezünk (BA02/2000-74/2023.). A kísérletekben részt vevő állatokat az Európai Tanács 2010/63/EU állatvédelmi direktívájában foglaltaknak megfelelően kezeltük, az Állatetikai Bizottság engedélyének birtokában (FB-SEMÁB-B/121/2023; FG-SEMÁB-B/122/2023, KSZ-PTE MÁB/17/B/2023). A műtéteket a sebészi antiszeptiszis és aszeptiszis elveinek megfelelően, külön erre a célra kialakított állatműtőben végeztük. A multidiszciplináris sebészi csapat érsebészeket, szülész-nőgyógyászokat és aneszteziológusokat foglalt magában.

Műtéti előkészítés, anesztézia

A műtétekhez 4 darab, multipara, Landschaf merinói nőtény juhot használtunk, amelyeket nyilvántartásba vett tenyésztőtől szereztük be. Magyarországon ismereteink szerint nem érhető el kísérleti felhasználásra tenyésztett juhállomány. Az állatok testsúlya 36–70 kg között volt. Szállítását követően 48 órán át ingergazdagított, speciálisan kialakított, karámmal rendelkező helyiségben tartottuk őket akklimatizáció céljából (a szobák alapterülete: 9,29 és 9,66 m²), majd a műtét előtt 24 órával táplálék-, 12 órával pedig folyadékmegvonást végeztünk. Az állatok premedikációként im. diazepamot (0,2–0,3 mg/ttkg) kaptak, majd bódult állapotukban a mellső lábukon 18 G-s perifériás vénás kanült helyeztünk be, melyen keresztül intravénásan is 0,2–0,3 mg/ttkg diazepam adásában részesültek. A hatás beállását követően a műtőasztalon, az anesztézia indukciója céljából 10–20 mg/ttkg tiopentált adtunk intravénásan. Endotrachealis intubációt követően az általános anesztézia fenntartása sevofluránnal történt (3,0–3,3 etSev%). A bal oldali vena (v.) jugularisba centrális vénás katétert vezetünk, hatékony és elérhető pozíciójú vénás út biztosítására. A műtét alatti monitorizálás céljából az állatok O₂-szaturációját, vérnyomását és kilégzésvégi szén-dioxid-szintjét mértük. Az operáció ideje alatt az állatokat melegítő takaróval óvtuk a hypothermia káros hatásaitól, illetve folyadékpótlás céljából melegített, poliionos, izotóniás kristalloidinfúziót folytattunk 10 ml/ttkg/h sebességgel. A műtétek végén a kísérleti állatokat Euthanival 40% oldattal eutanizáltuk.

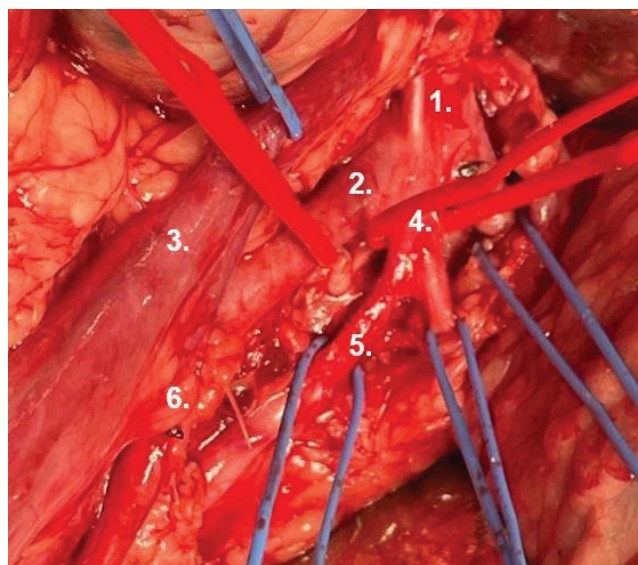
Műtéti terv és beavatkozás

A műtéti tervet a *Dahm-Kähler és mtsai* által leírt módszer alapján állítottuk fel [11]. A juh kismedencei anatómiája, különösen a vascularis anatómia mérsékelt különbségeket mutat az emberéhez képest. A hasi főverőér hármas elágazódással oszlik (trifurcatio), majd a kétszarvú méhet (uterus bicornis) ellátó főér, az arteria uterina mindkét oldalon az a. iliaca internából ered, illetve a fő elvezető ér, a v. uteroovarialis a v. iliaca internákba drenál (1. ábra). Dorsolateralis fektetést, antiszeptikus lemosást és izolálást követően totális-medián laparotomiás behatolásból nyitottuk meg a hasüreget, a subcutan futó

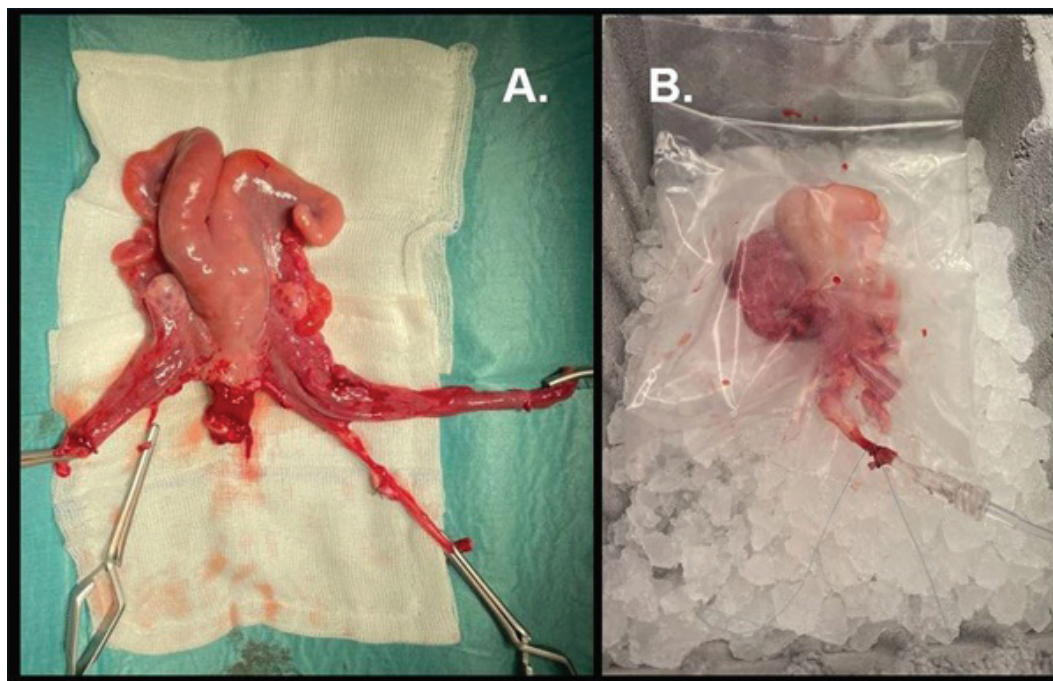
mammaris vénák megkímélésével. A hasüregbe jutva a négyüregű gyomrot és a beleket steril zsákba csomagolva extracorporalis helyzetbe hoztuk, melyek testhőmérsékletét nedves fiziológiás sóoldatos törülkövel biztosítottuk, majd önfeltárási és hasi lapocok segítségével feltártuk a kismedencét. Mindkét oldalon átvágtuk a ligamentum (lig.) latumot, majd a retroperitonealis térben haladva a v. uteroovarialis mindkét oldalon az eredéséig kiveváltuk. Azonosítottuk és gumival előemeltük az uretereket. Ezt követően mindkét oldalon felkerestük az a. iliaca internából való eredésénél az a. uterinát, majd anterográd haladva kiveváltuk ki az eret az ureterek megkímélésével. A szervkivételt és az erek lefogását megelőzően 10 000 NE nátrium-heparint (TEVA, Budapest) adtunk intravénásan a thrombusképződés megelőzésére. Az érkepleteket a szervtől distalisan lekötöttük, majd attól proximálisan érfogóval lefogva átvágtuk úgy, hogy 6–8 cm hosszú vascularis nyél maradjon. Ezután a rectouterinális és a vesicouterinális spatium feltárását követően hysterectomiát végeztünk (2. ábra).

Az eltávolított szervet steril asztalra helyeztük a „háttér munkálatok” elvégzésére („back-table”). Az egyik oldali uterusszarvat reszekáltuk, majd az ellenoldali a. uterinát kanüláltuk, és állandó nyomással átmostuk (5000 NE nátrium-heparin/500 ml 0,9%-os NaCl-oldat), amíg a vénás oldalon víztiszta öblítőfolyadék ürült. A vér teljes kimosását követően, a fenti oldattal a folyamatos perfúziót fenntartva, a szervet – steril szervtartó zacskóba helyezve – 4 °C-os jeges vízbe helyeztük 60 percre, így biztosítva a hidegischaemiát (2. ábra).

Egy óra elteltével a perfúziót megszüntettük, majd a szervet autotranszplantáltuk. A cervicovaginalis anastomosist 1-es atraumatikus felszívódó tova futó varrattal (Safil, B. Braun, Melsungen, Németország) végeztük el

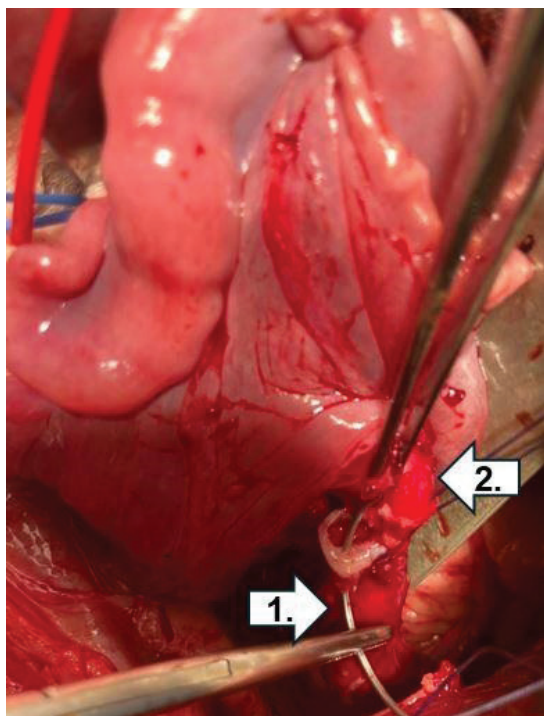


1. ábra A juhaorta abdominalis ágrendszer. Aorta abdominalis (1), a. iliaca externa dextra (2), v. uteroovarialis (3), trifurcatio aortae abdominalis (4), a. iliaca dextra (5), ureter dextra (6)



2. ábra | A juh eltávolított uterus és kétoldali érkepletei, az a. uterina és a v. uteroovarialis kiperarálva (A). A hidegischaemiát 1 órán keresztül jeges vízben értük el (B). Az a. uterinán keresztül 5000 NE nátrium-heparin/500 ml fiziológias sóoldattal az uterust perfundáltuk, amíg a vénás oldalon víztiszta folyadék jelent meg, majd ugyanezzel az oldattal, perfúzor segítségével folyamatos áramlást biztosítottunk

a szerv rögzítésére (3. ábra). Ezt követően kiperaráltuk az a. és a v. iliaca externát az azonos oldalon, majd 6/0-s (Optilene, B. Braun) monofil fonallal, tovaftató öltések-



3. ábra | A cervicovaginalis anastomosis képzése (nyilak jelzik az egyesített szerveket), melynek során a hüvelyconkot (1) és az uterus cervixét (2) 1/0-s, atraumatikus, felszívódó, tovaftató varrattal összevarrjuk

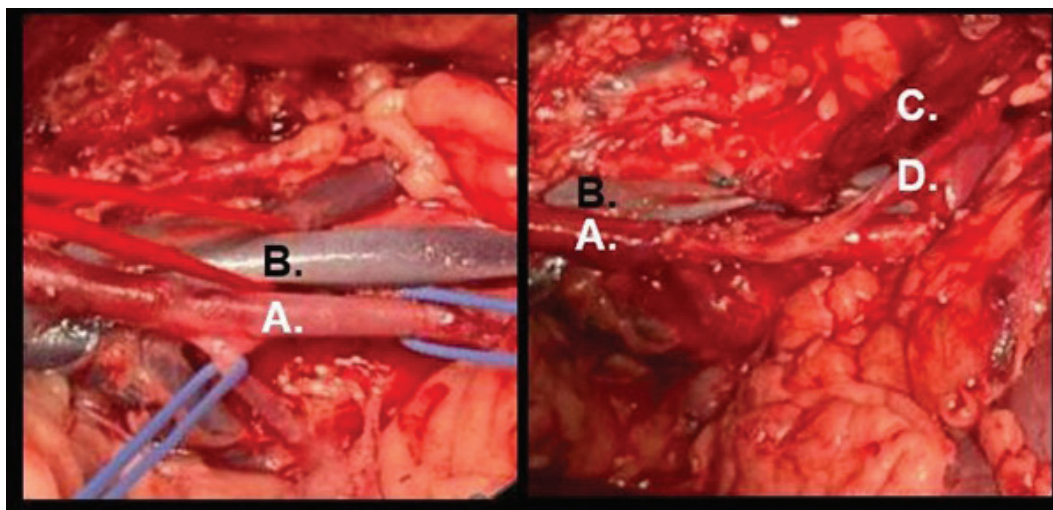
kel elkészítettük először a vénás, majd az artériás „endo-to-side” (vég az oldalhoz) anastomosiszt. A keringés helyreállítását követően a transzplantált uterus színe, hőmérséklete visszatért, a szervre rámetssze vérzést, vagyis kielégítő keringést észleltünk (4. ábra).

Eredmények

Első műtét

Mind a négy kísérleti állaton végzett beavatkozást a műtői jegyzőkönyvben rögzítették alapján kívánjuk bemutatni. Az első műtét célja az volt, hogy megvizsgáljuk a nőgyógyászokból és érsebészből álló csapatunk képességét a műtét elvégzésére (anatómiai képletek azonosítása, a műtét szempontjából fontos anatómiai eltérések felismerése az emberhez képest, az érkepletek preparációja, a méh biztonságos kiemelése, majd a „háttér munkát” és a hidegischaemiát követően az érvarratok elvégzése és a reperfüzió elérése).

Műteti jegyzőkönyv: Az állat anesztéziáját követően a hasat totális-medián laparotomiából nyitjuk. A laparotomia során észleljük, hogy az állat életjelenséget nem mutat, így a műtétet a továbbiakban nem élő állaton végeztük. A műtét során elvégeztük a hysterectomiát, majd retrográd haladva kiperaráltuk az a. uterinát, illetve a v. uteroovaricát is egészen a v. és a. iliaca internába való szájadzásukig. Felkerestük az aorta trifurcatióját is, majd kiperaráltuk az a. és v. iliaca externa főbb ágrendszerét is.



4. ábra Az autotranszplantáció helye az azonos oldali a. (A) és v. (B) iliaca externa kezdeti szakasza a trifurcatiótól 3 cm-re, ahol az a. uterina (C) és az a. iliaca externa (A), illetve a v. uteroovarialis (D) és a v. iliaca externa (B) között „end-to-side” anastomosisokat végeztünk 6/0-s, monofil, tovaftató öltésekkel

Második műtét

A második műtét anesztéziáját már aneszteziológus segítségével végeztük. A narkózis indukcióját, az intubálást és a megfelelő előkészületeket követően a műtétet a tervezett módon végeztük.

Műteti jegyzőkönyv: Az uterust, illetve az azt ellátó érkepletek kipreparálását követően az uterust mindkét oldali a. uterinával és v. uteroovaricával kiemeljük a hasüregből, majd 5000 NE nátrium-heparint (TEVA) tartalmazó 0,9%-os NaCl-oldattal átmoszuk, és folyamatosan perfundáljuk 60 percen keresztül. A specimen bal szarvát eltávolítjuk, majd az uterust visszahelyezzük a hasüregbe. A jobb oldali a. iliaca internán hosszanti arteriotomiát ejtünk, majd az a. uterinát 6/0-s monofil fonállal, tovaftató varrattal (Optilene, B. Braun), „end-to-side” anasztomizáljuk. Az artériás érvarrat végeztével észleljük, hogy az állat bradycarddává válik, majd további életjelenséget nem mutat, így a továbbiakban a tervezett vénavarratot nem végeztük el. A műteti idő az intubálástól számítva 5 óra volt.

Harmadik műtét

A harmadik műtét során a második állatnál már alkalmazott aneszteziológiai eljárásokat használva végeztük a narkózist.

Műteti jegyzőkönyv: A hasüreg, illetve a kismedence feltárását követően az ereket az eredésüktől kezdődően preparáljuk ki. Az a. iliaca externát és internát, valamint ezek vénás megfelelőit is mindkét oldalon gumira vesszük, vagyis ez esetben a preparálást az eredéstől az uterus felé haladva, azaz anterográdféleképpen végezzük. Ez alkalommal nem a rendkívül gracilis a. uterinával tervezzük elvégezni az artériás anastomosist, hanem a nagyobb kaliberű a. iliaca internával, a vénás „end-to-side” anas-

tomosisokat pedig a jó kaliberű v. uteroovaricával az azonos oldali a. és v. iliaca externára.

A „háttér munkát” követően az uterust visszahelyezzük a hasüregbe. A mindkét oldali varratok elvégzésével az uterus vérellátása rövid időn belül megfelelő lesz, rámettszve vérzést észlelünk, azaz a műtét sikeres volt. A reperfüziót követően az uterust mindkét oldalon a lig. rotundumhoz rögzítettük, majd a hüvelyt tovaftató varratsorral zártuk. Az érvarratoknál szivárgásra vagy anastomosisszűkültre utaló eltérés nem volt látható. A műteti idő 6 óra volt.

Negyedik műtét

Műteti jegyzőkönyv: Az erek preparálása az eredésük irányából történt, mely során az uterus vérellátása a legkevésbé sérült. A megfelelő érkepletek azonosítását követően a varratokat a harmadik műtét során leírtak szerint végeztük el. A műtét szintén sikeres, az uterus jól perfundált, vérellátása megfelelő. Az érvarratok területén szivárgás vagy szűkület nem volt látható. A reperfüziót követően az uterust mindkét oldalon a lig. rotundumhoz rögzítettük, majd a hüvelyt tovaftató varratsorral zártuk. A műteti idő 7 óra volt.

Megbeszélés

A Brännström és mtsai által leírt sikeres méhtranszplantációs modell új perspektívát nyitott az abszolút méh eredetű infertilitásban szenvedő nők kezelésében [4, 5]. Ez az új koncepció világszerte elterjedőben van, de mielőtt egy uterustranszplantációs program elindul, a megfelelő felkészülés és gyakorlás nagy testű kísérleti állatokon elengedhetetlen. A humán beavatkozások előtt elvégzett állatműtétek célja a különböző szakterületekről érkezett szakorvosi stáb, illetve a steril és nem steril műtői sze-

mélyzet eredményesen működő csapatként való összehangolása. A nőgyógyász a *hysterectomiában*, az érsebész a *vascularis anastomosisok* elvégzésében jártas, ezért fontos ezeknek a munkafolyamatoknak a műtét alatti gyakorlása és koordinálása. A transzplantáció elengedhetetlen lépése a „háttér munka”, amelyre szakképzett csapatot kell kijelölni, hiszen a szerv beültetésre való felkészítését a sterilitás szabályainak precíz betartásával kell elvégezni [9].

A kísérletes uterustranszplantációs juhmodell lehetőséget biztosít mind az élő donoros, mind a cadaver donoros beavatkozások gyakorlására. Jelenleg csak néhány irodalmi adat áll rendelkezésre juh cadaver donoros uterustranszplantációs műtétekről, amelyek során aorta-szegmenttel együtt távolították el az uterinalis ereket, de ezek posztoperatív thrombosis miatt javarészt sikertelenek voltak [12–14]. Az élő donoros uterustranszplantációs juhműtétek sikerrátája sokkal kedvezőbb, ezért preferáltabb módszer is. Kezdetben az egyik méhszarv reszekcióját végezték, és az egyik oldali érkepleteket varrták rá az azonos oldali a. és v. iliaca externa elülső részére [11, 15]. A későbbi élő donoros juhmodellek a fertilitás megőrzése céljából már az a. ovarica anastomosisát is magukban foglalták [16]. Egy másik kísérletben juh élő donoros uterus-allotranszplantációt végeztek, amelynek során az uterinalis erek „end-to-end” (vég a véghez) egyeztetése történt [17]. Ez a műtét jóval hosszabb volt, hiszen a recipiens méhét először el kellett távolítani, ugyanakkor mindez azt a szituációt modellezheti, amikor az abszolút méh eredetű infertilitás oka diszfunkcionális uterus, mint például Asherman-szindróma esetén.

Természetesen minden uterustranszplantációs állatmodell esetében a fő kérdés a *fertilitás*, és ez nincs másképp a juhmodellek esetében sem. A mi munkacsoportunk elsődleges célja a sebészi technika elsajátítása volt, de már vannak olyan kísérletek, amelyek eredményei szerint juhokban az uterus autológ transzplantációja során természetes teherbe esést is el tudtak érni. Ebben a modellben az a. uterina, az a. ovarica és a v. uteroovarialis „end-to-side” éranastomosisát végezték el, majd három hónappal a műtétet követően 5 jerkét kosokkal pároztattak: az 5 állatból 3 teherbe esett, majd a terminus előtt két héttel elvégzett elektív császármetszéssel egészséges juhok születtek [16]. *Ramirez és mtsainak* sikertelen allotégén juh-méhátültetés során is terhességet elérniük. Ebben a modellben a recipiens méhét eltávolították, majd a donor uterusát „end-to-end” éranastomosisokkal átültették, az uterus pedig a hüvelyconkra varrták. A műtétet követően ciklosporin-prednizolon immunszuppresszív kezelés mellett embriótranszfer történt három hónappal a műtét után. Egy méhen kívüli terhesség mellett egy korai vetélés és egy élve születés történt elektív császármetszéssel [17, 18].

Az élő donoros uterustranszplantációs juhműtétek fontos aspektusa az *éranastomosisok* kérdése. A nagy testű

állatokon végzett műtétek során az a. uterinát az a. iliaca externa vagy interna elülső részéhez, „end-to-end” vagy „end-to-side” szájaztatták [11]. *Wei és mtsai* négy hétig követték nyomon az uterus-allotranszplantáción átesett juhokat, amelyeken „end-to-side” éranastomosisokat alkalmaztak, és 10 állatból 7 esetben a szövettani vizsgálatok normális szöveti architektúrát igazoltak [19]. *Ramirez és mtsai* „end-to-end” artériás és vénás anastomosisok készítették uterus-allotranszplantációs juhműtéteik során, és hat hónappal a műtétet követően is 10-ből 6 állat esetében megfelelő keringésű uterusról számoltak be, amelyek közül 3 esetben terhesség is létrejött [18]. Habár az irodalmi adatok alapján mindkét megoldásnak van létjogosultsága, munkacsoportunk a vég az oldalhoz éranastomosisot választotta, sikeresen. Tapasztalataink alapján kijelenthetjük, hogy az érkepletek preparációja a legbiztonságosabb, a legkevesebb érsérüléssel és vérzéssel akkor érhető el, ha a preparációt az aorta trifurcációjánál indítjuk el, látóterbe hozva mindkét oldali a. és v. iliaca externát, a közös a. iliaca internát, majd ennek bifurcációját, mindkét oldali a. iliaca internát, illetve ezek vénás megfelelőit. Ezt a módszert alkalmazva sikerült a műtéti időt lerövidíteni 60–90 perccel és az egész eljárást biztonságosabbá tenni.

A juhokon végzett állatműtétek számos előnnyel járnak, habár korlátokkal is rendelkeznek. A juh kismedencei anatómia nem teljesen egyezik a humán kismedencei anatómiával, a vénás rendszer és a parametrium sokkal könnyebben feltárható, mint emberben, és az ureterek mobilizálása is könnyebb. A műtéti idő mindezek miatt kb. fele a humán műtétekének [4, 20]. Ezeket a problémákat humán cadaver műtétek elvégzésével lehet feloldani.

A második probléma, ha az uterus ellátó erek kalibere nem megfelelő. Humán uterustranszplantációs műtétek tapasztalatai alapján, főleg postmenopausában lévő cadaver donor esetében, ezen oknál fogva sikertelen lehet a műtét [4]. Ezt a problémát a műtét előtt elvégzett CT-angiográfiával lehet elkerülni, erre juhműteteinket megelőzően nem volt lehetőségünk.

Következtetés

Összességében a juhokon végzett élő donoros uterus-autotranszplantációs műtéteket sikeresnek mondhatjuk a csapatmunka kialakítása, az anatómiai sajátosságok feltérképezése és az éranastomosisok elvégzése szempontjából. Kijelenthetjük, hogy az uterustranszplantációs juhmodell egy hasznos módja a méhátültetésre való felkészülésnek. Az irodalmi adatok alapján számos munkacsoport használta már az autológ juh uterustranszplantációs modellt a humán transzplantációra való gyakorlasként. Ezek a publikációk és a mi eredményeink egyértelműen rávilágítanak az állatkísérletek fontosságára a humán műtétek előtt, természetesen az állatvédelmi, állatetikai szempontok maximális betartásával.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült, de a kapcsolódó kutatómunkát a Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium (RRF-2.3.1-21-2022-00012) támogatta.

Szerzői munkamegosztás: F. B.: Adatgyűjtés, a kézirat megírása. F. G., F. B., J. G., K. Sz.: Az állatok műtéti végzése. R. M., H. E.: Az állatok narkózisának végzése. K. K., B. J.: A szakmai munka koordinálása, az anyagi források biztosítása és a kézirat végző szerkesztése.

Érdekeltségek: F. B., K. K. és B. J. anyagi támogatásban (fizetés) részesült a munkacsoport keretein belül a Magyar Tudományos Akadémiától. A többi szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

Köszönetnyilvánítás

Jelen kutatás az RRF-2.3.1-21-2022-00012, azonosítószámú, Humán Reprodukciós Nemzeti Laboratórium megnevezésű projekt a Széchenyi Terv Plusz program keretében, az Európai Unió Helyreállítási és Ellenállóképességi Eszközének támogatásával valósul meg. Kutatásunkhoz anyagi támogatást biztosított a HUN-REN Humán Reprodukciós Kutatócsoport hálózat. Köszönjük dr. Nyitrai Miklós egyetemi tanárnak, a PTE ÁOK dékánjának, dr. Rendeki Szilárd egyetemi adjunktusnak, a PTE Orvosi Készségfejlesztő és Innovációs Központ igazgatójának és dr. Gerencsér Gellértnek, a PTE Preklinikai Központ vezetőjének és munkatársainak az állatkísérletek elvégzéséhez nyújtott segítséget.

Irodalom

- [1] Sieunarine K, Zakaria FB, Boyle DC, et al. Possibilities for fertility restoration: a new surgical technique. *Int Surg.* 2005; 90: 249–256.
- [2] Papp Z. Textbook of obstetrics and gynecology. Seventh, updated edition. [A szülészeti-nőgyógyászati tankönyve. Hetedik, frissített kiadás.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2023; pp. 93–94.
- [3] Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, et al. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002; 76: 245–251.
- [4] Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril.* 2014; 101: 1228–1236.
- [5] Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 2015; 385: 607–616.
- [6] Wu T, Wu Y, Nie K, et al. Bibliometric analysis and global trends in uterus transplantation. *Int J Surg.* 2024. Apr 17. [Online ahead of print]
- [7] Veroux M, Scollo P, Giambra MM, et al. Living-donor uterus transplantation: a clinical review. *J Clin Med.* 2024; 13: 775.
- [8] Ongun H, Celik K, Arayici S, et al. Miracles of science: birth after uterus transplantation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2024; 50: 5–14.
- [9] Solomonov E, Braun NM, Siman-Tov Y, et al. Team preparation for human uterus transplantation: autologous transplantation in sheep model. *Clin Transplant.* 2017; 31: e13137.
- [10] Abe T, Sarentonglaga B, Nagao Y. Advancements in medical research using fetal sheep: implications for human health and treatment methods. *Anim Sci J.* 2024; 95: e13945.
- [11] Dahm-Kähler P, Wranning CA, Lundmark C, et al. Transplantation of the uterus in sheep: methodology and early reperfusion events. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008; 34: 784–793.
- [12] Gauthier T, Bertin F, Fourcade L, et al. Uterine allotransplantation in ewes using an aortocava patch. *Hum Reprod.* 2011; 26: 3028–3036.
- [13] Gonzalez-Pinto IM, Tryphonopoulos P, Avison DL, et al. Uterus transplantation model in sheep with heterotopic whole graft and aorta and cava anastomoses. *Transplant Proc.* 2013; 45: 1802–1804.
- [14] Saso S, Petts G, Thum MY, et al. Achieving uterine auto-transplantation in a sheep model using iliac vessel anastomosis: a short-term viability study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015; 94: 245–252.
- [15] Wranning CA, Dahm-Kähler P, Mölne J, et al. Transplantation of the uterus in the sheep: oxidative stress and reperfusion injury after short-time cold storage. *Fertil Steril.* 2008; 90: 817–826.
- [16] Wranning CA, Marcickiewicz J, Enskog A, et al. Fertility after autologous ovine uterine-tubal-ovarian transplantation by vascular anastomosis to the external iliac vessels. *Hum Reprod.* 2010; 25: 1973–1979.
- [17] Ramirez ER, Ramirez DK, Pillari VT, et al. Modified uterine transplant procedure in the sheep model. *J Minim Invasive Gynaecol.* 2008; 15: 311–314.
- [18] Ramirez EZ, Ramirez Nessetti DK, Nessetti MB, et al. Pregnancy and outcome of uterine allotransplantation and assisted reproduction in sheep. *J Minim Invasive Gynaecol.* 2011; 18: 238–245.
- [19] Wei L, Xue T, Yang H, et al. Modified uterine allotransplantation and immunosuppression procedure in the sheep model. *PLoS ONE* 2013; 8; e81300.
- [20] Favre-Inhofer A, Carbonnel M, Domert J, et al. Involving animal models in uterine transplantation. *Front Surg.* 2022; 9: 830826.

(Farkas Bálint dr.,
Pécs, Édesanyák útja 17., 7624
e-mail: dr.balint.farkas@gmail.com)