

Αναισθησία σε Μεταμοσχευμένους Ασθενείς

ΓΕΩΡΓΙΑ ΓΕΡΟΛΟΥΚΑ-ΚΩΣΤΟΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ, ΤΑΤΙΑΝΗ ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Δεδομένου ότι σήμερα ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων συνεχώς αυξάνεται, οι αναισθησιολόγοι συχνά χρειάζεται να χορηγήσουν αναισθησία σε λήπτες μοσχεύματος για επείγουσες ή εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις, σε νοσοκομεία που δεν εμπλέκονται σε μεταμοσχεύσεις οργάνων. Οι λήπτες μοσχεύματος μπορεί να εμφανίζουν ειδικά παθοφυσιολογικά και φαρμακολογικά προβλήματα που σχετίζονται με τον τύπο της μεταμόσχευσης, τη διακοπή της νεύρωσης (απονεύρωση) του μοσχεύματος, τις ανεπιθύμητες επιδράσεις των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, τις λοιμώξεις και την απόρριψη. Η κατανόηση των προβλημάτων αυτών είναι αναγκαία ώστε η αναισθησία -γενική ή περιοχική- και η περιεγχειρητική φροντίδα να παρέχονται με την μεγαλύτερη δυνατή ασφάλεια στο λήπτη μοσχεύματος.

Λέξεις Κλειδιά: Αναισθησία, μεταμόσχευση, ανοσοκαταστολή, απόρριψη, χειρουργική

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Κάθε χρόνο ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων που πραγματοποιούνται σε όλον τον κόσμο αυξάνεται. Μόνο στις ΗΠΑ, το 2008, περισσότεροι από 27.000 ασθενείς υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση κάποιου συμπαγούς οργάνου, σύμφωνα με τα στοιχεία από την υπεύθυνη υπηρεσία για την κατανομή των μοσχευμάτων στις ΗΠΑ, την UNOS (United Network for Organ Sharing). Καθώς η ετήσια επιβίωση και η ποιότητα ζωής διαρκώς βελτιώνεται, όλο και περισσότεροι λήπτες μοσχεύματος παρουσιάζονται είτε για επείγουσα, είτε για προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση και μάλιστα σε νοσοκομεία στα οποία δεν πραγματοποιούνται μεταμοσχεύσεις ή δεν έχουν σχετική εμπειρία πάνω στο θέμα αυτό¹⁻³. Στον πίνακα 1 φαίνεται η επιβίωση των ασθενών και των μοσχευμάτων σύμφωνα με τα στοιχεία της UNOS⁴

Οι λήπτες μοσχευμάτων συνήθως απαιτούν υψηλού επιπέδου και πολυπαραγοντική υποστήριξη.

Τα γενικά προβλήματα που τους αφορούν σχετίζονται κυρίως με τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοκατασταλτικής αγωγής, τις πιθανές αλληλεπιδράσεις με αναισθητικά φάρμακα, θέματα σχετικά με την εκτίμηση της λειτουργικότητας του μεταμοσχευμένου οργάνου και των άλλων συστημάτων και φυσιολογικών λειτουργιών, με την περιεγχειρητική φροντίδα του μεταμοσχευμένου ασθενή που υποβάλλεται σε άλλη χειρουργική επέμβαση. Υπάρχουν και κάποια επιμέρους παθοφυσιολογικά θέματα ανάλογα με το είδος της μεταμόσχευσης ή με το είδος της επέμβασης στην οποία θα υποβληθεί.

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Όλοι οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς λαμβάνουν εφ'όρου ζωής ανοσοκατασταλτικά φάρμακα σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα που ποικίλουν

Πίνακας 1. Ετήσια επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων στις ΗΠΑ μετά από μεταμόσχευση σύμφωνα με στοιχεία της UNOS (United Network for Organ Sharing), 2008.

Όργανο	Ασθενείς (%)	Μοσχεύματα (%)
Νεφρός		
από ζώντα δότη	97%	89%
από πτωματικό δότη	94%	95%
Ήπαρ	86%	82%
Πάγκρεας	94%	77%
Καρδιά	87%	86.5%
Πνεύμονες	83%	82.5%
Έντερο	78%	76%

ανάλογα με το μεταμοσχευμένο όργανο, το χρόνο μετά τη μεταμόσχευση και την αποδοχή του μοσχεύματος από τον οργανισμό του λήπτη. Η τοξικότητα των διαφόρων ανοσοκατασταλτικών έχει μελετηθεί εκτενώς³⁻⁵ και οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν την αναισθησιολογική τεχνική και την περιεγχειρητική διαχείριση του ασθενούς φαίνονται στον πίνακα 2. Η νεφροτοξικότητα των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων τακρολίμης (FK506, tacrolimus) και κυκλοσπορίνης A οφείλεται στην παραγωγή θρομβοξάνης A που προκαλεί αιμοδυναμικές διαταραχές της νεφρικής μικροκυκλοφορίας⁶⁻⁹. Σε θεραπευτικές δόσεις η κυκλοσπορίνη ή η τακρολίμη προκαλούν μια δόσοεξαρτώμενη μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και του ρυθμού σπειροματοδιήθησης που οφείλεται σε νεφρική αγγειοσύσπαση. Τα κυριότερα φάρμακα που προκαλούν νεφρική δυσλειτουργία χορηγούμενα μαζί με τακρολίμη ή κυκλοσπορίνη A είναι: μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ορισμένα γαστροπροστατευτικά (ρανιτιδίνη, σιμετιδίνη) και ορισμένα αντιβιοτικά (αμφοτερικίνη, κοτριμοξαζόλη, γενταμυκίνη, βανκομυκίνη). Επίσης, η κυκλοσπορίνη επηρεάζει το μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων όπως η διγοξίνη, η λοβαστατίνη και η πρεδνιζολόνη⁵.

Η κυριότερη ανεπιθύμητη δράση της αζαθειοπρίνης είναι η καταστολή του μυελού των οστών. Εάν εμφανιστεί λευκοπενία ή θρομβοπενία πρέπει να μειωθεί η δοσολογία της. Φάρμακα που αυξάνουν

τη μυελοτοξικότητα της αζαθειοπρίνης, περιλαμβάνουν την αλοπουρινόλη, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA), σουλφασαλαζίνη και το 5-αμινοσαλικυλικό οξύ¹⁰⁻¹⁴.

Στους παιδιατρικούς ασθενείς εμφανίζονται εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του πίνακα 2 και χαρακτηριστικά συνδρόμου Cushing (όπως το χαρακτηριστικό προσώπείο), παθολογικά κατάγματα ή καθυστέρηση στην ανάπτυξη¹⁵⁻¹⁶. Η εμφάνιση υπερτροφικής αποφρακτικής μυοκαρδιοπάθειας είναι μια σπάνια επιπλοκή παιδιατρικών ασθενών, λόγω της χρόνιας λήψης τακρολίμης^{17,18}.

Η ανοσοκατασταλτική αγωγή πρέπει να συνεχιστεί κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Αυτή η περίοδος υψηλού stress μπορεί να οδηγήσει σε οξεία λοίμωξη, σε απόρριψη του μοσχεύματος ή και στα δύο. Για να διατηρηθούν τα θεραπευτικά επίπεδα της τακρολίμης ή της κυκλοσπορίνης A περιεγχειρητικά, πρέπει το φάρμακο να χορηγηθεί από το στόμα 4 με 7 ώρες προ του χειρουργείου¹⁹. Η δοσολογία των υπολοίπων ανοσοκατασταλτικών δεν πρέπει να μεταβληθεί, εκτός εάν η χορηγούμενη οδός αλλάξει σε ενδοφλέβια. Η από του στόματος δόση της πρεδνιζολόνης είναι ίση με την ενδοφλέβια δόση της μεθυλπρεδνιζολόνης. Η αζαθειοπρίνη χορηγείται στην ίδια δόση από του στόματος και ενδοφλέβια.

Σε σχέση με τα αναισθητικά φάρμακα μόνο η αλληλεπίδραση της κυκλοσπορίνης A έχει μελετηθεί επαρκώς. Οι πληροφορίες σχετικά με τα νεότε-

Πίνακας 2. Μερικές από τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων που έχουν άμεση επίδραση στην αναισθησιολογική και περιεγχειρητική αντιμετώπιση του μεταμοσχευμένου ασθενούς

	ALG/ATG	Aza	CyA	MMF	OKT3	Rap	Ste	TAC	IL2RA	C1H
Αιμοποιητικό										
Αναιμία	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Θρομβοκυτταροπενία	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-
Λευκοπενία	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-
Καρδιαγγειακό										
Αθηροσκλήρυνση	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-
Αρτ. Υπερ./Πνευμ. Οίδημα	-	-	++	-	+	-	+	+	+	-
Ενδοκρινολογικό										
Σακχ. Διαβήτης	-	-	+	-	-	-	++	++	+	-
Οστεοπόρωση	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-
Υπερλιπιδαιμία	-	-	++	-	-	++	-	+	-	-
Καταστολή επινεφριδίων	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-
Παχυσαρκία	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-
Νευροτοξικότητα										
Επιληπτικοί σπασμοί	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
Κεφαλαλγία	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
Ψυχιατρικές διαταραχές	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Νεφροτοξικότητα										
Νεφροτοξικότητα	-	-	+	-	-	-	-	++	-	-
Ηπατοτοξικότητα										
Ηπατοτοξικότητα	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-
Τοξικότητα γαστρεντερικού										
Τοξικότητα γαστρεντερικού	-	++	++	++	+	-	+	+	+	-
Λοιμώξεις										
Λοιμώξεις	++	+	-	-	+	-	+	-	+	+
Άλλα										
Αναφυλακτικές αντιδράσεις*+	-	-	-	-	+	-	-	+\$	++	
CRS**	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+
Καταρράκτης οφθαλμικός	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Ηλεκτρολυτ. διαταραχές	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-

ALG =αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη, ATG =αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη, Aza =αζαθειοπρίνη, CyA =κυκλοσπορίνη A, MMF =μυκοφαινολικός εστέρας, OKT3 =μονοκλωνικά αντισώματα κατά του αντιγόνου CD-3 της επιφάνειας των T-λεμφοκυττάρων, Ste =κορτικοστεροειδή, Tac =τακρολίμη, IL2RA =ανταγωνιστές των υποδοχέων IL-2 (Basiliximab ή Daclizumab), C1H =alemtuzumab (Campath-1H).

* =πυρετός, ρίγος, υπόταση, βρογχόσπασμο.

§=μόνο με ενδοφλέβια χορήγηση

**=CRS (cytokine release syndrome) περιλαμβάνει καρδιαγγειακή καταπληξία, πνευμονικό οίδημα, σπασμούς και νεφρική ανεπάρκεια.

ρα ανοσοκατασταλτικά είναι περιορισμένες. Η κυκλοσπορίνη μπορεί να επιτείνει την επίδραση των μυοχαλαρωτικών, του ισοφλουρανίου και των βαρβιτουρικών²⁰⁻²⁶. Οι ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη μπορεί να εμφανίσουν παράταση του νευρομυϊκού αποκλεισμού και για το λόγο αυτό απαιτούν μικρότερες δόσεις μυοχαλαρωτικών. Η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση προποφόλης δεν επηρεάζει τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο

αίμα²⁷. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού, η αρχική δόση των μυοχαλαρωτικών πρέπει να αυξηθεί αν στον ασθενή χορηγείται αζαθειοπρίνη (37% το ατρακούριο, 20% βεκουρόνιο και 45% πανκουρόνιο)²⁸. Η τακρολίμη, η ραπαμυκίνη και η κυκλοσπορίνη A παίζουν κάποιο ρόλο στην επανανεύρωση του μοσχεύματος και τη νευροπροστασία²⁹. Οι δείκτες της πήξης και της ινωδολύσης

Πίνακας 3. Αναισθησιολογικός εξοπλισμός και φάρμακα εκτός των αναισθητικών, που πρέπει να είναι διαθέσιμα κατά την αναισθησιολογική αντιμετώπιση του λήπτη μοσχεύματος για επέμβαση εκτός της μεταμόσχευσης.

<i>Συνήθης εξοπλισμός</i>	<i>Εξειδικευμένος εξοπλισμός</i>		
Μηχάνημα αναισθησίας (PEEP, volume/pressure control ventilator)	Συσκευή για αυτόλογη μετάγγιση (Cell Saver) Θρομβοελαστογράφος (Thromboelastograph -TEG)		
Οξύμετρο παλμικό	Υπερηχογράφος (U/S, Transesophageal - TOE)		
Καπνογράφος, ET πτητικών αναισθ. Monitoring ΗΚΓ, ΑΠ αναίμακτη, 2 ΑΠ αιματηρές, καρδιακή παροχή θερμοκρασία, νευρομυικός αποκλεισμός βάθος αναισθησίας (διφασματικός δείκτης - BIS)			
Αναλυτής αερίων αίματος			
Αναλυτής ηλεκτρολυτών / γλυκόζης			
Συσκευές θέρμανσης ασθενούς			
Συσκευές θέρμανσης μεταγγιζόμενων υγρών			
Αντλίες ελεγχόμενης χορήγησης φαρμάκων / υγρών			
<i>Φάρμακα εκτός αναισθητικών</i>			
<i>Αγγειοδραστικά</i>	<i>Αντιβιοτικά</i>	<i>Ανοσοκατασταλτικά</i>	<i>Άλλα φάρμακα</i>
Επινεφρίνη	Αζτρεονάμη	Αζαθειοπρίνη	Παρακεταμόλη
Εφεδρίνη	Αμφοτερικίνη Β	Κυκλοσπορίνη	Διφαινυδραμίνη
Εσμολόλη	Βανκομυκίνη	Μεθυλπρεδνιζολόνη	
Νιτρογλυκερίνη	Μετρονιδαζόλη	Τακρολίμη	
Νιφεδιπίνη	Πιπερακιλλίνη Ταζοβακτάμη		
Ντοπαμίνη			
Ντομπουταμίνη			
Νορεπινεφρίνη			
Φαινυλεφρίνη			

μπορεί να αυξάνονται με την κυκλοσπορίνη Α και το ΟΚΤ3 (μονοκλωνικά αντισώματα κατά του αντιγόνου CD-3 της επιφάνειας των Τ-λεμφοκυττάρων) περιεγχειρητικά, ενώ το ΟΚΤ3 μπορεί να προκαλέσει αύξηση και του ενδοθηλιακού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (Tpa)³⁰. Η απότομη διακοπή της αζαθειοπρίνης περιεγχειρητικά σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη μπορεί να προκαλέσει αιμορραγία³¹.

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

Στον πίνακα 3, παρουσιάζεται ο αναισθησιολογικός εξοπλισμός και τα φάρμακα εκτός των αναισθητικών, που πρέπει να είναι διαθέσιμα για την αναισθησιολογική αντιμετώπιση του λήπτη μοσχεύματος. Η χρήση αυτών κρίνεται ανάλογα και με το είδος της μεταμόσχευσης στην οποία έχει

υποβληθεί ο ασθενής, τον τύπο και τις απαιτήσεις της χειρουργικής επέμβασης ή της επεμβατικής πράξης που πρόκειται να πραγματοποιηθεί, τη βαρύτητα της επέμβασης και τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς (ηλικία, οργανική λειτουργία, κατηγορία κατά ASA, παρούσα νόσος, ιστορικό, χρόνος που έχει μεσολαβήσει μετά από τη μεταμόσχευση).

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ

Ο λήπτης μοσχεύματος μπορεί να απαιτήσει αναισθησία στις περιπτώσεις που παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Συνήθως, άμεσες επιπλοκές της μεταμόσχευσης που απαιτούν χειρουργική επέμβαση λαμβάνουν χώρα στο Μεταμοσχευτικό Κέντρο όπου πραγματοποιήθηκε και η μεταμόσχευση.

Πίνακας 4. Περιπτώσεις που συνήθως ο λήπτης μοσχεύματος απαιτεί αναισθησία ή καταστολή

A. Κατά την άμεση περίοδο μετά τη μεταμόσχευση

- Επαναμεταμόσχευση, έλεγχος αιμορραγίας, θρόμβωση του μοσχεύματος
- Αποκατάσταση χειρουργικής επιπλοκής
- Αντιμετώπιση ενδοκοιλιακής ή ενδοθωρακικής σηπτικής εστίας, παροχέτευση αποστήματος.

B. Διαγνωστικές εξετάσεις ή βιοψίες για την παρακολούθηση της απόρριψης

- Βρογχοσκόπηση, γαστροσκόπηση, κολonosκόπηση
- Αξονική ή μαγνητική τομογραφία
- Βιοψία υπό υπερηχογραφικό έλεγχο

Γ. Χειρουργικές επεμβάσεις που δεν έχουν σχέση με τη μεταμόσχευση (τραύμα, αφαίρεση όγκου, καρδιοχειρουργική επέμβαση, αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις, μαιευτικά αίτια κ.λπ. αίτια όπως και στο γενικό πληθυσμό)

Δ. Εφαρμογή μηχανικού αερισμού στη ΜΕΘ (λοίμωξη αναπνευστικού, ARDS, απόρριψη ή δυσλειτουργία μοσχεύματος κ.λπ. αίτια όπως και στο γενικό πληθυσμό).

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Η προεγχειρητική εκτίμηση του μεταμοσχευμένου ασθενούς, εκτός από τον κλασικό προεγχειρητικό έλεγχο όπως αυτός γίνεται σε κάθε ασθενή, επιπλέον στοχεύει στο να ελέγξει τη λειτουργικότητα του μεταμοσχευμένου οργάνου και να αποκλείσει καταστάσεις που μπορεί να σχετίζονται με δυσλειτουργία του. Επίσης, στοχεύει στο να αξιολογήσει τη λειτουργικότητα των λοιπών οργάνων και συστημάτων. Ο εργαστηριακός προεγχειρητικός έλεγχος περιλαμβάνει εκτός από τις συνήθεις εργαστηριακές και λοιπές διαγνωστικές εξετάσεις και εξειδικευμένες εξετάσεις που αφορούν τη λειτουργία του μεταμοσχευμένου οργάνου. Ιδιαίτερη προτίμηση δίνεται στις λιγότερο επεμβατικές τεχνικές, όπως π.χ. οι εφαρμογές των υπερήχων.

Αιτίες δυσλειτουργίας του μοσχεύματος που πρέπει σε κάθε περίπτωση να αποκλεισθούν είναι: οι λοιμώξεις, η απόρριψη, η νόσος μοσχεύματος κατά του ξενιστή (graft-versus-host disease, GVHD) και η ανάπτυξη λεμφοϋπερπλαστικής νόσου (post transplant lympho-proliferative disease, PLTD).

Οι **λοιμώξεις** στο μεταμοσχευμένο ασθενή αποτελούν την κύρια αιτία θνητότητας και είναι βακτηριακές, μυκητιασικές, ιογενείς ή πρωτοζωϊκές³². Οι προδιαθεσικοί παράγοντες λοίμωξης μπορεί να σχετίζονται με την προεγχειρητική κατάσταση του ασθενούς (παρουσία ανεπάρκειας οργάνου τελικού σταδίου π.χ. ουραιμία, κίρρωση, μυοκαρδιοπάθεια, σοβαρού βαθμού υποθρεψία, δυσλειτουργία σπληνός). Νοσοκομειακοί παράγοντες που ευθύνονται για μικροβιακή διασπορά περιλαμβάνουν χειρουργικές ή/και επεμβατικές μεθόδους, το περιβάλλον του νοσοκομείου και της μονάδας εντατικής θεραπείας, η παρουσία πολυανθεκτικών νοσοκομειακών μικροβιακών στελεχών, η χορήγηση αντιβιοτικών και η υψηλή δοσολογία των χορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων³³.

Η **απόρριψη** είναι η σοβαρότερη επιπλοκή της μεταμόσχευσης, που οδηγεί σε έκπτωση της λειτουργίας του μοσχεύματος και αποτελεί την κυριότερη αιτία απώτερης θνητότητας για τους μεταμοσχευμένους ασθενείς³⁴. Επειδή οι χειρουργικές επεμβάσεις που πραγματοποιούνται σε φάση απόρριψης του μοσχεύματος συνδέονται με αυξη-

μένη περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα, η παρουσία της πρέπει να διερευνάται προεγχειρητικά³⁵. Η απόρριψη μπορεί να είναι υπεροξεία, οξεία ή χρόνια. Υπεροξεία απόρριψη είναι πιο συχνή στη μεταμόσχευση νεφρών και οφείλεται σε ασυμβατότητα ομάδας αίματος ABO. Η οξεία απόρριψη αρχίζει συνήθως, μία εβδομάδα μετά τη μεταμόσχευση και η συχνότητά της είναι μεγαλύτερη κατά τους πρώτους 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Οφείλεται σε ασυμβατότητα αντιγόνων HLA και περιλαμβάνει αντίδραση των T-λεμφοκυττάρων. Όσο πιο αγγειοβριθές είναι το μεταμοσχευμένο όργανο, τόσο πιο γρήγορα και συχνά εκδηλώνονται επεισόδια οξείας απόρριψης. Η διάγνωση της απόρριψης επιβεβαιώνεται με βιοψία και ιστοπαθολογική μελέτη, όπου αναζητούνται τα παρακάτω 3 χαρακτηριστικά στοιχεία: παρουσία T-λεμφοκυττάρων, βλάβη της ιστικής δομής του μεταμοσχευμένου οργάνου και βλάβη του ενδοθηλίου και των αγγείων. Επανεπιλημμένα επεισόδια οξείας απόρριψης, αν δεν οδηγήσουν σε νέκρωση του οργάνου, οδηγούν σε χρόνια απόρριψη. Αρχικά αυτός ο όρος χρησιμοποιούνταν για να περιγράψει τη μακροχρόνια έκπτωση της λειτουργίας του οργάνου που συνδεόταν με ίνωση των αγγείων. Σήμερα αυτό ονομάζεται χρόνια αγγειοπάθεια του αλλομοσχεύματος. Ο όρος χρόνια απόρριψη χρησιμοποιείται σε περιστατικά όπου η απόρριψη οφείλεται σε χρόνια φλεγμονώδη και ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού κατά του μοσχεύματος^{34,36}.

Η **νόσος μοσχεύματος κατά του ξενιστή** (graft-versus-host disease, GVHD) είναι συχνότερη στη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Από τις μεταμοσχεύσεις συμπαγούς οργάνου μόνο από τις μεταμοσχεύσεις του εντερικού σωλήνα μπορεί να εκλυθεί λόγω της έντονης παρουσίας λεμφικού ιστού σε αυτό το όργανο. Τα όργανα και ιστοί που συχνότερα εμπλέκονται είναι το ήπαρ, το δέρμα, οι βλεννογόνοι και ο γαστρεντερικός σωλήνας. Η GVHD εκδηλώνεται με ερύθημα, φλύκταινες, έλκος στο βλεννογόνο του στόματος, διάρροια, πανκυτταροπενία, πνευμονία, νευρολογικές διαταραχές ή ηπατική δυσλειτουργία³⁷.

Η ανάπτυξη λεμφοϋπερπλαστικής νόσου μετά τη μεταμόσχευση (post-transplant lymphoprolife

native disease, PTLD) οφείλεται συνήθως στον ιό Epstein-Barr (Epstein-Barr Virus, EBV) και είναι πολλαπλασιασμός EBV(+) λεμφοκυττάρων που μπορεί να εξελιχθεί από λεμφοειδής υπερπλασία σε κακόηθες λέμφωμα^{38,39}. Αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Η συχνότερη περίοδος εμφάνισής της είναι 2 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Η πρώτη γραμμική αντιμετώπιση είναι η μείωση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και η χορήγηση ειδικών αντισωμάτων τύπου rituximab που είναι αποτελεσματική σε κάποιες μορφές PTLD^{40,41}.

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ - ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

Όλες σχεδόν οι αναισθητικές τεχνικές (γενική, περιοχική) έχουν εφαρμοστεί επιτυχώς στους μεταμοσχευμένους ασθενείς^{3,42}. Η προνάρκωση μπορεί να χορηγηθεί κατά τη συνήθη τακτική. Τα περισσότερα φάρμακα εισαγωγής στην αναισθησία μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Η προποφύλη είναι μια ασφαλής επιλογή⁴³⁻⁴⁵, αλλά η ετομιδάτη ενδείκνυται περισσότερο σε αιμοδυναμικά ασταθείς ή βεβαρμένους ασθενείς. Σε ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια (π.χ. ουραιμική εγκεφαλοπάθεια ή λήπτες ήπατος με ηπατική εγκεφαλοπάθεια που απαιτούν χειρουργική επέμβαση κατά την πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο) πρέπει να αποφεύγονται οι βενζοδιαζεπίνες και να περιορίζεται η χρήση των οπιοειδών. Οποιοιδή, όπως φεντανύλη και μορφίνη, ενδείκνυται για την περιεγχειρητική αναλγησία. Αν ο ασθενής παρουσιάζει νεφρική δυσλειτουργία, οι ενεργοί μεταβολίτες της πεθιδίνης και της μορφίνης (νορμεπεριδίνη και μορφίνη-6- και -3-γλουκουρονίδιο, αντίστοιχα) μπορεί να συσσωρευθούν και να οδηγήσουν σε παρατεταμένη καταστολή⁴⁶. Οποιοιδή βραχείας διάρκειας δράσης, όπως η ρεμφεντανύλη, μπορεί να χρησιμοποιηθούν για διεγχειρητική αναλγησία⁴⁷. Το ισοφλουράνιο, σεβοφλουράνιο και δεσφλουράνιο είναι κατάλληλα πτητικά αναισθητικά^{45,48-51}. Εάν υπάρχει νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία προτιμώνται τα μυοχαλαρωτικά που δεν υπόκεινται σε ηπατικό μεταβολισμό ή νεφρική απέκκριση^{3,42}.

Προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, δεξτρανες ή αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα για

θρομβοπροφύλαξη του μοσχεύματος στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο⁵². Αν πρόκειται να πραγματοποιηθεί περιοχική αναισθησία οι χρόνοι πτητικότητας και ο αριθμός αιμοπεταλίων πρέπει να είναι σε φυσιολογικά επίπεδα. Η χορήγηση βουπιβακαΐνης ή ροπιβακαΐνης θεωρείται ασφαλής στις συνηθισμένες κλινικές δόσεις⁵³⁻⁵⁵.

Κατά τη διαχείριση του αεραγωγού, λαμβάνεται υπόψη το ενδεχόμενο βραδείας κένωσης του στομάχου, οπότε μπορεί να χρειαστεί ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία με πίεση του κρικοειδή χόνδρου⁵⁶. Η παρουσία στοιχείων λεμφοϋπερπλαστικής νόσου (PTLD) μπορεί να προκαλέσει σοβαρή απόφραξη του αεραγωγού^{6,42,57}. Πρέπει να αποφεύγεται ο μηχανικός υπεραερισμός καθώς ο ουδός για επιληπτικές κρίσεις είναι ήδη χαμηλός σε ασθενείς που λαμβάνουν τακρολίμη ή κυκλοσπορίνη. Η παρουσία ασκίτη ή πλευριτικής συλλογής, αλλά και η δυσλειτουργία του ημιδαφράγματος μπορεί να επηρεάσουν την αναπνευστική λειτουργία κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Η επίτευξη ικανοποιητικής αυτόματης αναπνοής και άμεσης αποσωλήνωσης του ασθενούς αποτελούν καλούς προγνωστικούς δείκτες για την έκβαση^{58,59}. Κατά την πραγματοποίηση επεμβατικών πράξεων απαιτείται η εφαρμογή άριστης αντισηψίας.

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΜΕΝΟ ΟΡΓΑΝΟ

Μεταμόσχευση ενός ή δύο πνευμόνων

Ο πνεύμονας είναι το πιο ευαίσθητο από τα όργανα που μπορούν να μεταμοσχευθούν και είναι το μόνο μόσχευμα που βρίσκεται εκτεθειμένο στο εξωτερικό περιβάλλον και είναι ιδιαίτερα επιρρεπές στις λοιμώξεις και την απόρριψη^{60,61}. Η αναπνευστική λειτουργία μετά την μεταμόσχευση βελτιώνεται εντυπωσιακά, τόσο σε ασθενείς με αποφρακτική όσο και με περιοριστική νόσο. Η μέγιστη βελτίωση φαίνεται 6 μήνες μετά την μεταμόσχευση. Μετά από μεταμόσχευση και των 2 πνευμόνων η πνευμονική λειτουργία αποκαθίσταται στο φυσιολογικό, ενώ μετά από μεταμόσχευση ενός πνεύμονα παρατηρείται βελτίωση στο FEV1 περισσότερο από 50%⁶². Η οξυγόνωση συνήθως αποκαθίσταται σε φυσιολογικά επίπεδα και η χορήγηση επιπλέον οξυγόνου δεν είναι απαραίτητη

τη. Τις πρώτες εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση παρατηρείται υπερκαπνία σε εμφυσηματικούς ασθενείς, λόγω μειωμένης αύξησης του αερισμού ως απάντηση στην υπερκαπνία⁶³, αλλά αποκαθίσταται με το πέρασμα του χρόνου. Επιμένουσα υπερκαπνία σημαίνει δυσλειτουργία του μοσχεύματος ή του διαφράγματος⁶⁴.

Η απονεύρωση του μοσχεύματος ευθύνεται για μεταβολές της αναπνευστικής φυσιολογίας, όπως απώλεια του αντανακλαστικού του βήχα (σε μεταμοσχεύσεις 2 πνευμόνων), δυσχέρεια απομάκρυνσης των βρογχικών εκκρίματων και σιωπηλή εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου. Επειδή η μεταφορά μέσω του κροσσώτου επιθηλίου είναι ελλιπής, καθίσταται πολύ σημαντική η μετεγχειρητική φυσιοθεραπεία του αναπνευστικού^{34,65}. Η διακοπή των θωρακικών λεμφαγγείων κατά τη χειρουργική επέμβαση της μεταμόσχευσης, αυξάνει την πιθανότητα πνευμονικού οιδήματος και απαιτεί πολύ προσεκτική διαχείριση των υγρών περιεγχειρητικά. Η υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση δεν επηρεάζεται από τη μεταμόσχευση⁶⁶.

Η ανάπτυξη αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (bronchiolitis obliterans) που αντιπροσωπεύει τη χρόνια απόρριψη του πνεύμονα, ελαττώνει την επιβίωση των ασθενών^{60,67}. Αυτή εκδηλώνεται μετά τους πρώτους 6 μήνες από τη μεταμόσχευση. Ο πνεύμονας παρουσιάζει στοιχεία φλεγμονώδους αντίδρασης, υποβλεννογόνια ίνωση και απόφραξη των μικρών αεροφόρων οδών. Χωρίζεται σε 4 στάδια ανάλογα με τις μετρήσεις του FEV1 και κλινικά χαρακτηρίζεται από προοδευτική δύσπνοια, περιοριστικού τύπου ευρήματα κατά τις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων και βλάβη της ανταλλαγής των αερίων, εξαιτίας της προοδευτικής και μη αναστρέψιμης απόφραξης του αεραγωγού.

Κατά την προεγχειρητική εκτίμηση πρέπει να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο απόρριψης ή λοίμωξης, καθότι σε τέτοια περίπτωση κάθε εκλεκτική επέμβαση πρέπει να αναβληθεί. Προεγχειρητική σπιρομέτρηση, ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος καθώς και οι υπόλοιπες λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα είναι απαραίτητες. Η προνάρκωση μπορεί να καταστείλει την αναπνοή και πρέπει να χορηγείται σε κατάλληλο χώρο με δυνατότητα παρακολούθησης και υποστήριξης της ανα-

πνευστικής λειτουργίας. Η περιοχική αναισθησία προτιμάται έναντι της γενικής, εφόσον είναι εφικτό, γιατί ελαττώνει τον κίνδυνο τραυματισμού του αεραγωγού και διασποράς μικροβίων στο αναπνευστικό⁶¹. Η διαχείριση του αεραγωγού απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, εάν πρόκειται να χορηγηθεί γενική αναισθησία, λόγω της πιθανότητας να υπάρχει στένωση τραχείας, αλλά και του αυξημένου κινδύνου λοίμωξης. Συστήνεται άσηπτη τεχνική, αποστειρωμένα λαρυγγοσκόπια, φίλτρα και καθαρά κυκλώματα αερισμού⁶¹. Η ρινοτραχειακή διασωλήνωση πρέπει να αποφεύγεται, λόγω του κινδύνου μικροβιακής διασποράς. Η χορήγηση γενικής αναισθησίας μέσω λαρυγγικής μάσκας αποτελεί μια ικανοποιητική λύση, αλλά πρέπει να παρακολουθείται στενά ο ασθενής λόγω του ενδεχόμενου αναγωγής και εισρόφησης γαστρικού περιεχομένου. Ο αεροθάλαμος του ενδοτραχειακού σωλήνα πρέπει να φουσκώσει αμέσως κάτω από τις φωνητικές χορδές για να αποφευχθεί το ενδεχόμενο τραυματισμού της τραχειακής αναστόμωσης. Επίσης, πρέπει να αποφευχθεί η ανάπτυξη υψηλών πιέσεων (πάνω από 30 cmH₂O) εντός του αεραγωγού. Η τοποθέτηση ενδοτραχειακού σωλήνα διπλού αυλού καλό είναι να αποφεύγεται, εκτός εάν η μεταμόσχευση αφορά τον έναν πνεύμονα και ο σωλήνας τοποθετηθεί από την πλευρά του μη μεταμοσχευμένου πνεύμονα. Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί διαφορετικός μηχανικός αερισμός σε κάθε πνεύμονα, αν για παράδειγμα ο φυσικός (native) πνεύμονας είναι εμφυσηματικός και έχει υψηλή ενδοτικότητα, ενώ ο μεταμοσχευμένος έχει φυσιολογική ενδοτικότητα ή σε περίπτωση απόρριψης ή λοίμωξης οπότε ο μεταμοσχευμένος πνεύμονας μπορεί να έχει χαμηλή ενδοτικότητα⁶⁸.

Μεταμόσχευση καρδιάς

Οι περισσότεροι ασθενείς μετά από επιτυχή μεταμόσχευση καρδιάς επανέρχονται λειτουργικά στην κατηγορία I κατά NYHA⁶⁹. Η μεταμοσχευμένη καρδιά στερείται συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής νευρώσεως, ενώ διατηρείται ο αριθμός των υποδοχέων (μουςκαρινικοί, αδρενεργικοί, νικοτινικοί, ισταμινικοί, κ.λπ.), καθώς και η αυτορρυθμιστική ικανότητα των στεφανιαίων αγγείων^{34,70}. Η απουσία παρασυμπαθητικής επί-

δρασης (διακοπή παρασυμπαθητικής νεύρωσης στο μόσχευμα που είναι πλέον απονευρωμένο όργανο) συνεπάγεται ταχύτερη καρδιακή συχνότητα (90-100 σφύξεις/min) από τη φυσιολογική σε κατάσταση ηρεμίας. Στο ΗΚΓ παρατηρούνται δύο κύματα P: το ένα P προέρχεται από το φυσικό βηματοδότη που διατηρείται ανέπαφος στο κολόβωμα του φυσικού κόλπου, το οποίο παραμένει και μετά τη μεταμόσχευση και ένα δεύτερο P που προέρχεται από το καρδιακό μόσχευμα. Η παρουσία δεξιού κοιλιακού αποκλεισμού είναι αρκετά συχνή. Επειδή τα καρδιακά αντανακλαστικά απουσιάζουν, η ανταπόκριση σε ανεπαρκή αναλγησία ή αναισθησία δεν είναι η αναμενόμενη (ταχυκαρδία, υπέρταση). Επίσης, απουσιάζει και η φυσιολογικά παρατηρούμενη απάντηση στη λαρυγγοσκόπηση και την ενδοτραχειακή διασωλήνωση. Η δοκιμασία κατά Valsalva και οι μαλάξεις του καρωτιδικού κόλπου δεν έχουν καμία επίδραση στην καρδιακή συχνότητα⁶⁹. Η παρουσία σοβαρής ισχαιμίας μυοκαρδίου μπορεί να μην εκδηλώνεται με πόνο. Η απόρριψη του μοσχεύματος συνήθως εκδηλώνεται με εύκολη κόπωση, κοιλιακή αρρυθμία, αλλά και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σιωπηρή ισχαιμία που διαγιγνώσκεται με το ΗΚΓ, ακόμα και με αιφνίδιο θάνατο.

Η φαρμακολογική συμπεριφορά της μεταμοσχευμένης καρδιάς διαφέρει από αυτή της φυσικής, διότι δεν επηρεάζεται από φάρμακα που δρουν μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως: ατροπίνη, γλυκοπυρρολάτη, σκοπολαμίνη, νεοστιγμίνη, εδροφόνιο, πυριδοστιγμίνη, πανκουρόνιο, γκαλαμίνη, νιφεδιπίνη, φαινυλεφρίνη, νιτροπρωσσικό. Αντίθετα, υπάρχει ανταπόκριση σε φάρμακα που έχουν άμεση επίδραση στο μυοκάρδιο όπως είναι η ισοπροτερενόλη, ντομπουταμίνη, ντοπαμίνη, εφεδρίνη και στους αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης (αμρινόνη, μιλρινόνη)^{3,71}. Η ινóτροπη δράση της δακτυλίτιδας διατηρείται, όχι όμως και η επίδρασή της στον καρδιακό ρυθμό. Η επινεφρίνη και η νορεπινεφρίνη έχουν αυξημένη δράση στο καρδιακό μόσχευμα³. Επίσης, διατηρείται η απάντηση της μεταμοσχευμένης καρδιάς στους β-αποκλειστές. Κάποιου βαθμού επανανεύρωση του μοσχεύματος μπορεί να εμφανιστεί μετά από κάποια χρόνια μετά τη μεταμόσχευση, οπότε μπορεί π.χ. η χορήγηση νεο-

στιγμίνης να προκαλέσει κάποιου βαθμού βραδυκαρδία.

Επειδή οι ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς αφενός μεν είναι αιμοδυναμικά απόλυτα εξαρτώμενοι από το προφόρτιο, αφετέρου δε έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν περιεγχειρητική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία ή ισχαιμία μυοκαρδίου, ο επεμβατικός αιμοδυναμικός έλεγχος είναι ιδιαίτερα χρήσιμος σε χειρουργικές επεμβάσεις με μεγάλη απώλεια αίματος. Η διοισοφάγεια υπερηχοκαρδιογραφία συμπληρώνει τον επεμβατικό αιμοδυναμικό έλεγχο³. Η χρησιμοποίηση της δεξιάς έσω σφαγίτιδας καλύτερο είναι να αποφεύγεται για καθετηριασμό, καθότι αποτελεί την οδό για τη λήψη ενδομυοκαρδιακής βιοψίας. Συνήθως, η γενική αναισθησία προτιμάται έναντι της περιοχικής, διότι μετά από επισκληρίδιο ή υποαραχνοειδή αναισθησία πιθανόν να είναι απρόβλεπτη η απάντηση σε επεισόδιο αρτηριακής υπότασης. Στόχος της αναισθητικής τεχνικής στους ασθενείς αυτούς είναι η αποφυγή σοβαρού βαθμού αγγειοδιαστολής και οξείας μείωσης του προφορτίου. Αν και οι εισπνεόμενοι αναισθητικοί παράγοντες έχουν αρνητική ινóτροπη επίδραση, αυτοί γίνονται καλά ανεκτοί εφόσον το καρδιακό μόσχευμα λειτουργεί ομαλά και δεν υπάρχει σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια μετά τη μεταμόσχευση. Συχνά συνυπάρχει και δυσλειτουργία του διαφράγματος⁷². Τα φάρμακα εισαγωγής θα πρέπει να χρησιμοποιούνται προσεκτικά. Η προποφόλη έχει χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα σε νορμογαιμικούς ασθενείς⁷². Για το ενδεχόμενο βραδυκαρδίας πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη επινεφρίνη και ισοπροτερενόλη.

Μεταμόσχευση ήπατος

Η μεταβολική και αποτοξινωτική ικανότητα του ήπατος αποκαθίσταται πολύ σύντομα (ώρες έως ημέρες) μετά από επιτυχή μεταμόσχευση^{49,73}. Ένα λειτουργικό μόσχευμα χαρακτηρίζεται από παραγωγή κιτρινοκαφεοειδούς χολώδους υγρού, διόρθωση των διαταραχών πηκτικότητας και βελτίωση των μεταβολικών παραμέτρων (π.χ. γαλακτικής οξέωσης). Περιστασιακά, μπορεί να παρατηρηθεί μια αρχική δυσπραγία του οργάνου (initial poor function) σε μοσχεύματα που προέρχονται από ηλικιωμένους δότες ή που έχουν εκτεθεί σε περιο-

δο παρατεταμένης ισχαιμίας. Οι διαταραχές εκείνες που χαρακτηρίζουν το τελικό στάδιο της ηπατικής ανεπάρκειας (ασκίτης, ηπατονεφρικό σύνδρομο, ηπατοπνευμονικό σύνδρομο, υπερδυναμική αιμοδυναμική κατάσταση, ανεπαρκής αγγειοκινητικός τόνος και ηπατική εγκεφαλοπάθεια) αποκαθίστανται σταδιακά μετά τη μεταμόσχευση. Η διόρθωση της οξυγόνωσης μπορεί να απαιτήσει μήνες, ενώ αν συνυπάρχει πνευμονική υπέρταση με σταθεροποιημένες βλάβες στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο, δεν παρατηρείται ποτέ πλήρης αποκατάσταση⁷⁴. Ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο μπορεί να χρειαστούν αιμοκάθαρση (τεχνητό νεφρό) για αρκετούς μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Στο μεταμοσχευμένο ήπαρ (απονευρωμένο όργανο) απουσιάζουν οι φυσιολογικοί αντιροπιστικοί μηχανισμοί που προστατεύουν την αιματική ροή του ήπατος, όπως είναι η αυτορρύθμιση (autoregulation) και η αμοιβαιότητα [(reciprocity) μεταξύ ηπατικής αρτηρίας και πυλαίας φλέβας, δηλ. όταν μειώνεται η ροή αίματος στην πυλαία φλέβα, όπως συμβαίνει σε αιμορραγία, τότε διαστέλλεται η ηπατική αρτηρία και έτσι περισσότερο αίμα από την αορτή φέρεται προς το ήπαρ]. Φυσιολογικά, το ήπαρ ενεργεί ως αποθήκη αίματος (χωρητικότητα μέχρι 2 lit), γεγονός το οποίο ελέγχεται από το συμπαθητικό σύστημα και μπορεί να αντισταθμίζει τις τυχόν οξείες απώλειες αίματος. Κατά τη μεταμόσχευση, διαταράσσεται ο αγγειοσυσπαστικός μηχανισμός που ενεργοποιείται στο φυσικό ήπαρ. Η μειωμένη ανταπόκριση της ηπατικής μικροκυκλοφορίας μετά τη μεταμόσχευση παράλληλα με την άμβλυνση της συμπαθητικής απάντησης λόγω της αναισθησίας μπορεί να μειώσει αυτόν τον αντιροπιστικό μηχανισμό⁷⁵. Τοιουτοτρόπως, το μεταμοσχευμένο ήπαρ είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στη μειωμένη ροή αίματος και την υποξαιμία, ενώ δεν αποτελεί πλέον πηγή εφεδρικού όγκου αίματος σε καταστάσεις αιμορραγικής καταπληξίας.

Προεγχειρητικά, ο ασθενής πρέπει να διερευνηθεί για παρουσία ικτέρου, πυρετού, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, χολόστασης και διαταραχών ηπατικότητας, ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας. Ωστόσο, η βιοψία του ήπατος είναι η μόνη εξέταση που θέτει καθοριστικά τη διάγνωση για τυχόν βλάβη του μοσχεύματος. Η ηπατική ανε-

πάρκεια ευθύνεται για υπολευκωματιναιμία και η διόρθωσή της μετά από τη μεταμόσχευση μπορεί να διαρκέσει μήνες. Πολλά αναισθητικά φάρμακα (οποιοειδή, βαρβιτουρικά) συνδέονται με λευκωματίνη και συνεπώς τα χαμηλά της επίπεδα μπορεί να αυξήσουν το ελεύθερο κλάσμα των φαρμάκων και συνεπώς το κλινικό τους αποτέλεσμα. Από τα μυοχαλαρωτικά προτιμώνται αυτά που δεν μεταβολίζονται από το ήπαρ ή το νεφρό, όπως ατρακούριο και cis-ατρακούριο. Η χορήγηση εισπνεόμενων αναισθητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση της ηπατικής ροής, αλλά χρησιμοποιούνται σε τακτική βάση στους μεταμοσχευμένους ασθενείς και το ισοφλουράνιο αποτελούσε μέχρι πρότινος το πτητικό εκλογής. Η περιοχική αναισθησία μπορεί να ληφθεί υπ' όψιν αν οι εξετάσεις ηπατικότητας είναι φυσιολογικές. Φάρμακα όπως η σιμετιδίνη ή η προπρανολόλη που μπορεί να ελαττώσουν την αιματική ροή του ήπατος δεν ενδείκνυνται.

Μεταμόσχευση νεφρού

Αποτελεί τη συχνότερη μεταμόσχευση σήμερα. Η συστηματική αρτηριακή υπέρταση αφορά ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος και πολλοί από αυτούς έχουν ήδη σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμία ή κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα, καθότι οι εξωνεφρικές επιπλοκές της νεφρικής νόσου παραμένουν και μετά τη μεταμόσχευση. Αν και επί καλής λειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος, τα επίπεδα κρεατινίνης ορού διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα, ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης και η ροή αίματος στο νεφρό είναι σημαντικά μειωμένα και η δράση των φαρμάκων που χαρακτηρίζονται από νεφρική αποβολή μπορεί να είναι παρατεταμένη^{76,77}. Η παρουσία αζωθαιμίας, πρωτεϊνουρίας και υπέρτασης μπορεί να υποκρύπτουν χρόνια απόρριψη του μοσχεύματος⁷⁸.

Κατά τη διάρκεια της αναισθησίας αποφεύγεται η χορήγηση φαρμάκων που αποβάλλονται από το νεφρό ή έχουν νεφροτοξικότητα³. Η ελαττωμένη αιμάτωση του νεφρού, λόγω υπογκαιμίας ή υπότασης πρέπει να προλαμβάνεται στην κατηγορία αυτή των ασθενών⁴⁹. Σε περιπτώσεις δυσλειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος, ο ρυθμός διούρησης κατευθύνει τη χορήγηση υγρών. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση πριν οδηγη-

θούν στο χειρουργείο, πρέπει να ελέγχονται για παρουσία διαταραχής πήκτικότητας (λόγω τυχόν παρουσίας ηπαρίνης από το κύκλωμα του τεχνητού νεφρού ή ουραιμίας), υπογκαιμίας και υποκαλιαιμίας. Η υπογκαιμία μπορεί να προκαλέσει διεγχειρητικά αιμοδυναμική αστάθεια, ενώ η υποκαλιαιμία καρδιακές αρρυθμίες και παράταση της δράσης των μυοχαλαρωτικών. Μπορούν να χορηγηθούν περιοχική ή/και γενική αναισθησία στο λήπτη νεφρικού μοσχεύματος. Οι κεντρικοί αποκλεισμοί θα πρέπει να αποφεύγονται σε περιπτώσεις δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων ουραιμικής αιτιολογίας ή επί σοβαρής υπογκαιμίας. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σχεδόν όλα τα πτητικά αναισθητικά, αν και προτιμώνται το ισοφλουράνιο και το δεσφλουράνιο, γιατί δεν έχουν νεφροτοξικούς μεταβολίτες. Από τα μυοχαλαρωτικά προτιμώνται αυτά που δεν εξαρτάται η απέκκρισή τους από τη νεφρική λειτουργία (ατρακούριο, cis-ατρακούριο και μιβακούριο). Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αποφεύγονται λόγω της νεφροτοξικότητας που μπορεί να προκαλέσουν. Εάν ο ασθενής έχει δυσλειτουργία του νεφρού μπορεί να συσσωρευθούν οι ενεργείς μεταβολίτες της πεθιδίνης και μορφίνης⁴⁶.

Μεταμόσχευση παγκρέατος

Σήμερα πραγματοποιούνται τρεις τύποι παγκρεατικής μεταμόσχευσης: (α) μεταμόσχευση ολοκλήρου του παγκρέατος, (β) συνδυασμένη μεταμόσχευση παγκρέατος και νεφρού, (γ) μεταμόσχευση παγκρεατικών νησιδίων. Η μεταμόσχευση παγκρέατος έχει το υψηλότερο ποσοστό χειρουργικών επιπλοκών (μέχρι και 35%) και η μετεγχειρητική σήψη είναι αρκετά συχνή. Η επιτυχής μεταμόσχευση παγκρέατος εξασφαλίζει φυσιολογικό μεταβολισμό γλυκόζης και απαλλαγή του λήπτη από την ανάγκη για εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης^{79,80}. Η παροχέτευση του παγκρεατικού πόρου γίνεται είτε στην ουροδόχο κύστη, είτε στο δωδεκαδάκτυλο, ενώ ποσοστό 6% έως 20% των ασθενών με κυστική παροχέτευση υποβάλλεται σε χειρουργική επέμβαση για να μετατραπεί σε εντερική παροχέτευση (81). Μερικοί λήπτες με κυστική παροχέτευση του παγκρεατικού πόρου μπορεί να εμφανίσουν χρόνια δυσουρικά προβλήματα λόγω της παρουσίας της αμυλάσης στην κύστη ή/και

μεταβολική οξέωση λόγω της απώλειας διττανθρακικών από τα ούρα⁸². Αν και η απώτερη επίδραση της μεταμόσχευσης στην καρδιαγγειακή λειτουργία του διαβητικού ασθενούς είναι αδιευκρίνιστη, ωστόσο, αυτή φαίνεται να αναχαιτίζει την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας και νευροπάθειας. Η οξεία απόρριψη εκδηλώνεται με μαλακή κοιλιά κατά την ψηλάφηση, υπεργλυκαιμία, υποαμυλασαιμία ούρων (σε ασθενείς με κυστική παροχέτευση) και συχνά προαναγγέλλει την έκπτωση των νεφρών σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε συνδυασμένη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού⁸³.

Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς, από την κατηγορία των διαβητικών, είναι και αυτοί που πάσχουν βαρύτερα από το σακχαρώδη διαβήτη και τις επιπλοκές του. Μπορεί να συνυπάρχουν διάφορες διαβητικές επιπλοκές μεταξύ των οποίων και το διαβητικό σύνδρομο αγκυλωμένων αρθρώσεων που μπορεί να επηρεάζει την κινητικότητα της ατλαντο-ινιακής άρθρωσης, καθιστώντας έτσι δύσκολη ή αδύνατη την ενδοτραχειακή διασωλήνωση⁸⁴. Σε τέτοιες περιπτώσεις ενδείκνυται να αξιολογηθεί η εφαρμογή ινοπτικής διασωλήνωσης με ξύπνιο τον ασθενή. Η γαστροπάρεση διαβητικής αιτιολογίας καθιστά αναγκαία την ταχεία διασωλήνωση της τραχείας με πίεση του κρικοειδή χόνδρου κατά την εισαγωγή. Οι λήπτες παγκρεατικού μοσχεύματος μπορεί να έχουν υποστεί αρκετά συχνά επεισόδια παγκρεατίτιδας και συνεπώς να έχουν εκδηλώσει ανοχή στα οπιοειδή. Δυνητικά θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως στεφανιαίοι ασθενείς με στεφανιαία νόσο (διαβητική αγγειοπάθεια) και στους περισσότερους ενδείκνυται προεγχειρητικά μια στεφανιογραφία⁸⁵. Η σοβαρού βαθμού νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει λειτουργική απονεύρωση της καρδιάς με αποτέλεσμα διαταραχές όπως π.χ. η απουσία καρδιακής απάντησης στην ατροπίνη, σιωπηρή ισχαιμία μυοκαρδίου, κ.λπ. όπως συμβαίνει και στους λήπτες καρδιακού μοσχεύματος. Προεγχειρητικά, πρέπει να αξιολογούνται η γλυκαιμία, η οξεοβασική ισορροπία, οι ηλεκτρολύτες αίματος και η κατάσταση ογκαιμίας.

Μεταμόσχευση εντέρου και πολυ-οργανική μεταμόσχευση

Υπάρχουν 4 είδη μεταμόσχευσης εντέρου που περιλαμβάνουν: (α) μεμονωμένη μεταμόσχευση εντέρου, (β) συνδυασμένη μεταμόσχευση εντέρου και ήπατος, (γ) συνδυασμένη μεταμόσχευση ήπατος, δωδεκαδακτύλου και παγκρέατος (cluster μεταμόσχευση) και (δ) πολυοργανική ή πολυσπλαγγνική μεταμόσχευση (σύγχρονη μεταμόσχευση του στομάχου, δωδεκαδακτύλου, παγκρέατος, ήπατος, λεπτού εντέρου και παχέως εντέρου)⁸⁶.

Ασθενείς με έλλειψη πρωτεΐνης C, S ή αντιθρομβίνης III μπορεί να υποβληθούν σε συνδυασμένη μεταμόσχευση ήπατος και εντέρου ακόμα και αν απουσιάζουν οι εκδηλώσεις της ηπατικής νόσου, γιατί θα αναπτύξουν μεσεντερική φλεβική υπέρταση από τις σπλαγγνικές θρομβώσεις. Αυτοί οι ασθενείς είναι πιο επιρρεπείς σε θρομβωτικά επεισόδια κατά την περιεγχειρητική περίοδο⁸⁷.

Η ανεύρεση φλέβας για τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα μπορεί να αποτελέσει δύσκολο έργο σε αυτούς τους ασθενείς που βρίσκονται χρονίως υπό παρεντερική σίτιση και κατ' αυτόν τον τρόπο οι φλέβες του έχουν πολυχρησιμοποιηθεί. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια λοίμωξης ή φλεβικής

θρόμβωσης μπορεί να προκαλέσουν σοβαρή βλάβη στο φλεβικό σύστημα. Οι ασθενείς που παρουσιάζονται για χειρουργική επέμβαση μετά από μεταμόσχευση πιθανόν να φέρουν ένα καθετήρα μερικώς εμφυτεύσιμο (τύπου Hickman). Αυτή η φλεβική γραμμή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη χορήγηση αναισθησίας⁸⁸.

Οι λήπτες εντερικού μοσχεύματος είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις, καθότι η απονεύρωση του μοσχεύματος και η δυσλειτουργία του λεμφικού ιστού επηρεάζουν τη διαπερατότητα και την απορρόφηση του εντέρου κατά την περίοδο μετά τη μεταμόσχευση. Έτσι, η ισχαιμία, η απόρριψη ή η εντερίτιδα μπορεί να καταστρέψουν τον εντερικό βλεννογόνο φραγμό και να προκαλέσουν διαμετάθεση μικροβίων και εν συνεχεία σήψη. Επίσης, είναι αναμενόμενη μια δύσκολη χειρουργική προσπέλαση λόγω των συμφύσεων. Κάποιου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία είναι συχνή και ο αναισθησιολόγος πρέπει να τη διαχειριστεί ανάλογα. Αντίθετα, αν δεν συνυπάρχει ηπατική ανεπάρκεια και οι εξετάσεις πηκτικότητας είναι φυσιολογικές, η τοποθέτηση επισκληρίδιου καθετήρα μπορεί να διευκολύνει τη μετεγχειρητική πορεία και την ταχεία αποσωλήνωση της τραχείας.

ABSTRACT

Anesthesia for post transplantation patient

Geroulouka-Kostopanagiotou G., Sidiropoulou T.

The number and success rate of organ transplantation continues to improve yearly, anaesthetists are frequently required to manage transplant recipients in hospitals who are not involved in transplantations. General considerations related to any transplant recipient are the physiological and pharmacological problems of the type of transplant, allograft denervation, the side effects of immunosuppression, the risk of infection, and the potential for rejection. Comprehension of these problems is necessary so that local, regional, or general anaesthesia, as well as perioperative care, can be safely delivered to transplant recipients.

Key Words: Anaesthesia; transplantation; immunosuppression; rejection; surgery

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zitelli BJZ, Miller JW, Gartner JJ, et al. Changes in life style after liver transplantation. *Pediatrics* 1988;82:173- 80.
- Barone GW, Sailors DM, Hudec WA, Ketel BL. Trauma management in solid organ transplant recipients. *J Emerg Med* 1997;15:169 -76.
- Kostopanagiotou G, Smyrniotis V, Arkadopoulos N Theodoraki K, Papadimitriou

- L, Papadimitriou J. Anesthetic and perioperative management of adult transplant recipients in nontransplant surgery. *Anesth Analg* 1999;89:613-22
4. Organ Procurement and Transplantation Network information database, available at: <http://www.optn.org> (Last accessed May 30th, 2007).
 5. Cohen SM. Current immunosuppression in liver transplantation. *Am J Ther* 2002;9:119-25
 6. Tzakis AG, Kato T, Levi DM, Defaria W, Selvaggi G, Wepler D, Nishida S, Moon J, Madariaga JR, David AI, Gaynor JJ, Thompson J, Hernandez E, Martinez E, Cantwell GP, Augenstein JS, Gyamfi A, Pretto EA, Dowdy L, Tryphonopoulos P, Ruiz P. 100 multivisceral transplants at a single center. *Ann Surg* 2005;242:480-93
 7. Kopp JB, Klotman PE. Cellular and molecular mechanisms of cyclosporine nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1990;1:162-79
 8. McCauley J, Fung J, Jain A, Todo S, Starzl TE. The effects of FK506 on renal function after liver transplantation. *Transplant Proc* 1990;22:17-20
 9. Khanna A. Tacrolimus and cyclosporine in vitro and in vivo induce osteopontin mRNA and protein expression in renal tissues. *Nephron Exp Nephrol* 2005; 101:119-26.
 10. Tzakis AG, Tryphonopoulos P, Kato T, Nishida S, Levi DM, Nery JR, Madariaga J, De Faria W, Mittal N, Thompson JF, Ruiz P. Intestinal transplantation: advances in immunosuppression and surgical techniques. *Transplant Proc* 2003;35:1925-26
 11. Tzakis AG, Kato T, Nishida S, Levi DM, Tryphonopoulos P, Madariaga JR, De Faria W, Nery JR, Regev A, Vianna R, Miller J, Esquenazi V, Wepler D, Ruiz P. Alemtuzumab (Campath-1H) combined with tacrolimus in intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation* 2003;75:1512-17
 12. Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, Tzakis A, Langnas A, Fishbein T, Goulet O, Farmer D; on behalf of the Intestine Transplant Registry. 2003 Report of the Intestine Transplant Registry: a new era has dawned. *Ann Surg* 2005;241:607-13
 13. Berden JH, Hoitsma AJ, Merx JL, Keyser A. Severe central nervous system toxicity associated with cyclosporine. *Lancet* 1985;1:219-20
 14. Killenberg PG, Cotton PK. Drug interactions with commonly used immunosuppressive agents. In: Killenberg PG, Clavien P-A, eds. *Medical care of the liver transplant patient*. Malden, MA: Blackwell Science, 1997;341-58
 15. Ellis EN, Floyd-Gimon DM, Berry PL, Wells TG, Seibert J, Belsha C. Risk factors for bone mineral density loss in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant* 2000;4:146-50
 16. Paolillo JA, Boyle GJ, Law YM, Miller SA, Lawrence K, Wagner K, Pigula FA, Griffith BP, Webber SA. Posttransplant diabetes mellitus in pediatric thoracic organ recipients receiving tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2001;71:252-6
 17. Pappas PA, Wepler D, Pinna AD, Rusconi P, Thompson JF, Jaffe JS, Tzakis AG. Sirolimus in pediatric gastrointestinal transplantation: the use of sirolimus for pediatric transplant patients with tacrolimus-related cardiomyopathy. *Pediatr Transplant* 2000;4:45-9
 18. Kostopanagiotou G, Smyrniotis V, Arkadopoulos N, Contis J, Briassoulis G, Kostopanagiotou E. Anaesthetic and perioperative management of paediatric organ recipients in nontransplant surgery. *Paediatr Anaesth* 2003;13:754-63
 19. Brown MR, Brajtboard D, Johnson DW, Ramsay MA, Paulsen AW. Efficacy of oral cyclosporine given prior to liver transplantation. *Anesth Analg* 1989;69:773-5
 20. Hoffman A, Habib G, Gilhar D, Zohar H. Cyclosporine increases the CNS sensitivity to the hypnotic effect of phenobarbitone but not ethanol in rats. *J Pharm Pharmacol* 1994;46:760-4
 21. Cirella VN, Pantuk CB, Lee YJ, Pantuk EL. Effects of cyclosporine on anesthetic action. *Anesth Analg* 1987;66:703-6
 22. Hoffman A, Levy G. Kinetics of drug action in

- disease states. Effect of cyclosporine on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of a barbiturate (heptabarbital) in rats. *J Pharm Sci* 1990;79:19-22
23. Niemann CU, Stabernak C, Serkova N, Jacobsen W, Christians U, Eger II EI. Cyclosporine can increase isoflurane MAC. *Anesth Analg* 2002; 95: 930-4
 24. Gelb AW, Freeman D, Robertson KM, Zhang C. Isoflurane alters the kinetics of oral cyclosporine. *Anesth Analg* 1991;72:801-4
 25. Sidi A, Kaplan RF, Davis RF. Prolonged neuromuscular blockade and ventilatory failure after renal transplantation and cyclosporine. *Can J Anaesth* 1990;37:543-8
 26. Ilkiw JE, Forsyth SF, Hill T, Gregory CR. Atracurium administration as an infusion to induce neuromuscular blockade in clinically normal and temporarily immune-suppressed cats. *J Am Vet Med Assoc* 1990;197:1153-6
 27. Pertek JP, Chaoui K, Junke E, Artis M, Coissard A, Frisoni A, Meistelman C. Effects of propofol on blood concentration of cyclosporine. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15:589-594
 28. Gramstad L. Atracurium, vecuronium and pancuronium in endstage renal failure. Dose-response properties and interactions with azathioprine. *Br J Anaesth* 1987; 59: 995-1003
 29. Gold BG, Villafranca JE. Neuroimmunophilin ligands: The development of novel neuroregenerative / neuroprotective compounds. *Curr Top Med Chem* 2003; 3: 1368-75
 30. Deira J, Alberca I, Lerma JL, Martin B, Tabernero JM. Changes in coagulation and fibrinolysis in the postoperative period immediately after kidney transplantation in patients receiving OKT3 or cyclosporine A as induction therapy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 575-81
 31. Singleton JD, Conyers L. Warfarin and azathioprine: an important drug interaction [letter]. *Am J Med* 1992;2:217
 32. Dunn DL. Problems related to immunosuppression, infection and malignancy occurring after solid organ transplantation. *Crit Care Clin* 1990;6:955-77.
 33. Fishman JA, Rubon RH. Infection in organ transplant recipients. *NEJM* 1998; 338:1741-51
 34. McCarthy PM. Immediate postoperative care after thoracic organ transplantation. In: Shumway SJ, Shumway NE (eds) *Thoracic transplantation*. Blackwell Science. Oxford 1995;205-18
 35. Black AE. Anesthesia for pediatric patients who have had a transplant. *Int Anesthesiol Clin* 1995; 33:107-23
 36. Howard TK. Postoperative intensive care management of the adult. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, eds. *Transplantation of the liver*. Philadelphia: WB Saunders, 1996:551- 63.
 37. Mazariegos GV, Abu-elmagd K, Jaffe R, Bond G, Sindhi R, Martin L, Macedo C, Peters J, Girnita A, Reyes J. Graft versus Host disease in intestinal transplantation *Am J Transplant* 2004; 4: 1459-65
 38. Abu-Elmagd KM, Zak M, Stamos JM, Bond GJ, Jain A, Youk AO, Ezzelarab M, Costa G, Wu T, Nalesnik MA, Mazariegos GV, Sindhi RK, Marcos A, Demetris AJ, Fung JJ, Reyes JD. De novo malignancies after intestinal and multivisceral transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1719-25
 39. Ruiz P, Soares MF, Garcia M, Nicolas M, Kato T, Mittal N, Nishida S, Levi D, Selvaggi G, Madariaga J, Tzakis A. Lymphoplasmacytic hyperplasia (possibly pre-PTLD) has varied expression and appearance in intestinal transplant recipients receiving Campath1H immunosuppression. *Transplant Proc* 2004; 36:386-7
 40. Serinet MO, Jacquemin E, Habes D, Debray D, Fabre M, Bernard O. Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) treatment for Epstein-Barr virus-associated, B-cell lymphoproliferative disease in pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34:389-93,
 41. Nishida S, Kato T, Burney T, Levi D, Nery J, Madariaga J, Mittal N, Weppler D, Ruiz P, Tzakis A. Rituximab treatment for posttransplantation lymphoproliferative disorder after small bowel transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34:957

42. Toivonen HJ. Anaesthesia for patients with a transplanted organ. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 812-33
43. Dash A. Anesthesia for patients with a previous heart transplant. *Int Anesthesiol Clin* 1995; 33:1-9
44. Mandell MS, Durham J, Kumpe D, Trotter JF, Everson GT, Niemann CU. The effects of desflurane and propofol on portosystemic pressure in patients with portal hypertension. *Anesth Analg* 2003; 97:1573-7
45. Goldman LJ, Lopez Santamaria M, Gamez M. Anaesthetic management of a patient with microvillus inclusion disease for intestinal transplantation. *Paediatr Anaesth* 2002;12:278-83
46. Hanna MH, D'Costa F, Peat SJ, Fung C, Venkat N, Zilkha TR, Davies S. Morphine-6-glucuronide disposition in renal impairment. *Br J Anaesth* 1993;70:511-4
47. Park GR, Evans TN, Hutchins J, Borissov B, Gunning KE, Klinck JR. Reducing the demand for admission to intensive care after major abdominal surgery by a change in anaesthetic practice and the use of remifentanyl. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:111-9
48. Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K. Effects of low-flow sevoflurane anesthesia on renal function: comparison with high-flow sevoflurane anesthesia and low-flow isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1997;86:1231-7
49. Gelb AW, Sharpe MD. Organ transplantation: anesthetic considerations for the previously transplanted patient. *Anesthesiol Clin North Am* 1994; 827-43
50. Van Obbergh LJ, Verbeeck RK, Michel I, Lim S, Veyckemans F. Extrahepatic metabolism of sevoflurane in children undergoing orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 2000;92:683-6
51. Smith CE, Hunter JM. Anesthesia for renal transplantation: relaxants and volatiles. *Int Anesthesiol Clin* 1995; 33: 69-92
52. Troppmann C, Grrussner AC, Dunn DL, Sutherland DE, Grussner RW. Surgical complications requiring early relaparotomy after pancreas transplantation: a multivariate risk factor and economic impact analysis of the cyclosporine era. *Ann Surg* 1998;227:255-68
53. Bodenham A, Park GR. Plasma concentrations of bupivacaine after intercostals nerve block in patients after orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1990;64:436-41
54. Hammouda GE, Yahya R, Atallah MM. Plasma bupivacaine concentrations following epidural administration in kidney transplant recipients. *Reg Anesth* 1996; 21:308-11
55. Dauri M, Costa F, Servetti S, Sidiropoulou T, Fabbi E, Sabato AF. Combined general and epidural anesthesia with ropivacaine for renal transplantation. *Minerva Anesthesiol* 2003; 69:873-84
56. Mousa H, Bueno J, Griffiths J, Kocoshis S, Todo S, Reyes J, Di Lorenzo C. Intestinal motility after small bowel transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:2535-6
57. Hammer GB, Cao S, Boltz MG, Messner A. Post-transplant lymphoproliferative disease may present with severe airway obstruction. *Anesthesiology* 1998;89:263-5
58. Mandell MS, Lesotte D, Kam I, Zamudio S. Reduced use of intensive care after liver transplantation: influence of early extubation. *Liver Transpl* 2002;8:676-81
59. Cammu G, Decruyenaere J, Troisi R, de Hemptinne B, Colardyn F, Mortier E. Criteria for immediate postoperative extubation in adult recipients following living-related liver transplantation with total intravenous anesthesia. *J Clin Anesth* 2003;15:515-9
60. Arcasoy SM, Kotloff RM. Lung transplantation. *N Engl J Med* 1999; 340:1081-91
61. Boscoe M. Anesthesia for patients with transplanted lungs and heart and lungs. *Int Anesthesiol Clin* 1995;33:21-44
62. Chacon RA, Corris PA, Dark JH, Gibson GJ. Comparison of the functional results of single lung transplantation for pulmonary fibrosis and chronic airway obstruction. *Thorax* 1998;53:43-9
63. Trachiotis GD, Knight SR, Pohl MS, Patterson GA, Cooper JD, Trulock EP. Tidal volume and respiratory rate changes during CO₂

- rebreathing after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994;58: 1718-20
64. Sheridan Jr PH, Cheriyan A, Doud J, Dornseif SE, Montoya A, Houck J et al for the Loyola University Lung Transplant Group. Incidence of phrenic neuropathy after isolated lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14:684-91
65. Herve P, Silbert D, Cerrina J, Simonneau G, Darteville P for the Paris Sud Lung Transplant Group. Impairment of bronchial mucociliary clearance in long term survivors of heart/lung and double lung transplantation. *Chest* 1993;103:59-63
66. Robin ED, Theodore J, Burke CM, Oesterle SN, Fowler MB, Jamieson SW, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction persists in the human transplanted lung. *Clin Sci (Lond)* 1987;72:283-7
67. Boehler A, Kesten S, Weder W, Speich R. Bronchiolitis obliterans after lung transplantation: a review. *Chest* 1998;114:1411-26
68. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8
69. Brann WM, Bennet LE, Keck BM, Hosenpud JD. Morbidity, functional status, and immunosuppressive therapy after heart transplantation: an analysis of the joint International Society for Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Thoracic Registry. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:374-82
70. Cheng DCH. Anaesthesia for non-cardiac surgery in heart transplanted patients. *Can J Anaesth* 1993;40:981-6.
71. Bristow MR. The surgically denervated transplanted heart. *Circulation* 1990; 82:658-60
72. Dorffner R, Eibenberger K, Youssefzadeh S, Wissner W, Zuckermann A, Grabenw?ger F, Metz VM. Diaphragmatic dysfunction after heart or lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16:566-9.
73. Shelly MP, Dixon JS, Park GR. The pharmacokinetics of midazolam following orthotopic liver transplantation. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 629-33
74. Eriksson LS, Soderman C, Ericzon BG, Eleborg L, Wahren J, Hedestierna G. Normalization of ventilation/perfusion relationships after liver transplantation in patients with decompensated cirrhosis: evidence for a hepapulmonary syndrome. *Hepatology* 1990; 12:1350-7
75. Henderson JM, Mackay GJ, Lumsden AB, Atta HM, Breouillard R, Kutner MH. The effect of liver denervation on hemodynamics during hypovolemic shock in swine. *Hepatology* 1992; 15:130-3
76. Berg UB, Bohlin AB. Renal function following kidney transplantation in children treated with cyclosporine. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 339-44
77. Csete M, Sipher MJ. Management of the transplanted patient for nontransplant procedures. *Advances in Anesthesia* 1994; 11:407-31
78. Fellstrom B, Larsson E, Tufveson G. Strategies in chronic rejection of the transplanted organs: A current view on pathogenesis, diagnosis and treatment. *Tranplan Proc* 1989; 21: 1435-9
79. Perkins JD, Fromme GA, Narr BJ, Kennedy W, Ramsay RC, Steffes MW, Mauer SM, Gruessner R, Moydry-Munns KC, Morel P. Pancreas transplantation at Mayo, II: operative and perioperative management. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:483-95.
80. Freise CE, Narumi S, Stock PG, Melzer JS. Simultaneous pancreas-kidney transplantation: an overview of indications, complications and outcomes. *West J Med* 1999; 170: 11-8.
81. Sindhi R, Stratta RJ, Lowel JA. Experience with enteric conversion after pancreatic transplantation with bladder drainage. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 281-9.
82. Del Pizzo JJ, Jacobs SC, Bartlett ST, Sclar GN. Urological complications of bladder-drained pancreatic allografts. *Br J Urol* 1998; 81: 543-7.
83. Benedetti E, Najarian JS, Gruessner AC. Correlation between cystoscopic biopsy results and hypoamylasuria in bladder-drained

- pancreas transplant patients. *Surgery* 1995; 118:864-72
84. Rosenbloom AL, Silverstein JH. Connective tissue and joint disease in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:473-83
85. Manske CL, Wilson RF, Wang Y, Thomas W. Atherosclerotic vascular complications in diabetic transplant candidates. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:601-7.
86. Kostopanagiotou G, Sidiropoulou T, Pyrsopoulos N, Pretto EA Jr, Pandazi A, Matsota P, Arkadopoulos N, Smyrniotis V, Tzakis AG. Anesthetic and perioperative management of intestinal and multivisceral allograft recipient in nontransplant surgery. *Transpl Int* 2008; 21:415-27.
87. Casella JF, Lewis JH, Bontempo FA, Zitelli BJ, Markel H, Starzl TE. Successful treatment of homozygous protein C deficiency by hepatic transplantation. *Lancet* 1988;1:435-8
88. Furukawa H, Reyes J, Abu-Elmagd K, Miele L, Hutson W, Kocoshis S, Tabasco-Manguillan J, Lee RG, Knisley A, Starzl TE, Todo S. Intestinal transplantation at the University of Pittsburgh: six-year experience. *Transplant Proc* 1997;29:688-9