

# Χορήγηση Αναισθησίας σε Μεταμόσχευση Ήπατος

ΕΛΕΝΗ ΚΑΤΣΙΚΑ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεταμόσχευση ήπατος (ΜΗ) αποτελεί τη μόνη θεραπευτική λύση στην αντιμετώπιση ασθενών με τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια. Οι εξελίξεις τόσο στη χειρουργική τεχνική όσο και στην αναισθησιολογική προσέγγιση έχουν βελτιώσει πολύ τα αποτελέσματα στη ΜΗ τις τελευταίες δεκαετίες. Διεγχειρητικά είναι απαραίτητη η συνεχής παρακολούθηση (monitoring) του καρδιαγγειακού συστήματος, της οξεοβασικής ισορροπίας, των ηλεκτρολυτών, του ενδαγγειακού όγκου και της πήξης του αίματος. Προϋπάρχουσες διαταραχές στην πήξη του αίματος, λόγω της ηπατοπάθειας, επιπλοκές από τη μαζική μετάγγιση και η ινωδύλωση που παρατηρείται κυρίως στη φάση της επαναιμάτωσης, απαιτούν έγκαιρη διάγνωση και άμεση αντιμετώπιση. Η φάση της επαναιμάτωσης είναι η πλέον κρίσιμη για τον αναισθησιολόγο λόγω της δραματικής υπότασης και υπερκαλιαμίας που μπορεί να εμφανιστούν και οφείλονται στο "Σύνδρομο μετά τη επαναιμάτωση".

Γενικά, η χορήγηση αναισθησίας σε αυτούς τους ασθενείς όταν πρόκειται να υποβληθούν σε ΜΗ αποτελεί πρόκληση για τον αναισθησιολόγο γιατί έχει να αντιμετωπίσει έναν βαρέως πάσχοντα ασθενή που συγχρόνως υποβάλλεται σε μια βαριά χειρουργική επέμβαση.

**Λέξεις Κλειδιά:** αναισθησία, μεταμόσχευση ήπατος, ηπατική ανεπάρκεια

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη μόνη θεραπευτική λύση στην αντιμετώπιση ασθενών με τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια. Η χορήγηση αναισθησίας σε αυτούς τους ασθενείς όταν πρόκειται να υποβληθούν σε ΜΗ αποτελεί πρόκληση για τον αναισθησιολόγο γιατί έχει να αντιμετωπίσει έναν βαρέως πάσχοντα ασθενή που συγχρόνως υποβάλλεται σε μια βαριά χειρουργική επέμβαση. Η χορήγηση των φαρμάκων πρέπει να είναι σχολαστικά επιλεγμένη τόσο ως προς την φαρμακολογική δράση και δοσολογία όσο και ως προς το στάδιο της εγχείρησης.

## ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

Η επιτυχής αναισθησιολογική αντιμετώπιση απαιτεί την πλήρη γνώση της παθοφυσιολογίας του τελικού σταδίου ηπατικής ανεπάρκειας και διατήρηση της ομοιοστασίας κατά τη διάρκεια των διαφόρων σταδίων της ηπατικής μεταμόσχευσης. Το τελικό στάδιο της ηπατικής ανεπάρκειας συνοδεύεται συνήθως από ηπατική εγκεφαλοπάθεια, υπερδυναμική κυκλοφορία, ηπατοπνευμονικό σύνδρομο, ηπατονεφρικό σύνδρομο, διαταραχές της πήκτικότητας και διαταραχές της οξεοβασικής ισορροπίας και των ηλεκτρολυτών.

Σε ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια ή μεγάλη κοιλιακή διάταση δε χορηγείται προνάρκωση, καθώς

ο κίνδυνος αναπνευστικής καταστολής και εισρόφησης είναι μεγάλος. Απαραίτητη είναι η καλή προοξυγόνωση και η ταχεία εισαγωγή στην αναισθησία, γιατί η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC= Functional Residual Capacity) των ασθενών αυτών είναι ελαττωμένη και αυξημένος ο κίνδυνος εισρόφησης λόγω του ασκίτη, που επιβραδύνει την κένωση του στομάχου και επηρεάζει τη σύγκλιση του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα.

Τα φάρμακα επιλογής, για την εισαγωγή και τη διατήρηση της αναισθησίας, καθορίζονται κυρίως από την ανάγκη για διατήρηση αιμοδυναμικής σταθερότητας.<sup>1</sup> Κατά τη διάρκεια της επέμβασης μπορεί δραματικά να αλλάξουν τόσο το προφορτίο όσο και η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και γι' αυτό πρέπει να ελαχιστοποιηθεί η μυοκαρδιακή καταστολή από τους αναισθητικούς παράγοντες.

Τα **βαρβιτουρικά** συνδέονται κατά ένα μεγάλο ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ. Παράταση της δράσης τους εμφανίζεται μόνο σε βαρεία ηπατική ανεπάρκεια.<sup>1</sup>

Η **propofol** μεταβολίζεται γρήγορα στο ήπαρ και η απέκκρισή της ελάχιστα επηρεάζεται στους ασθενείς με κίρρωση. Η δράση όμως της propofol στη συστηματική αρτηριακή πίεση (αναστολή της συμπαθητικής αγγειοσυσπαστικής δραστηριότητας, αρνητική ινότροπη δράση) καθιστά τη χορήγησή της απαγορευτική σε βαρέως πάσχοντες ηπατοπαθείς.<sup>1</sup>

Η **etomidate** θεωρείται το φάρμακο επιλογής για την εισαγωγή στην αναισθησία λόγω της αιμοδυναμικής σταθερότητας που προσφέρει.<sup>1</sup>

Από τα μυοχαλαρωτικά, η **succinylcholine** στις συνήθεις δόσεις επιτρέπει ταχεία ενδοτραχειακή διασωλήνωση και η κλινική εμπειρία αποδεικνύει ότι ο μεταβολισμός της δεν επηρεάζεται ουσιαστικά από την ελάττωση της χολινεστεράσης του πλάσματος.

Από τα μη αποπλωτικά μυοχαλαρωτικά, το **pancuronium** είχε επιτυχώς χρησιμοποιηθεί για αρκετά χρόνια και η μερική εξάρτησή του από το μεταβολισμό του στο ήπαρ (10-40%) δεν αποδείχθηκε κλινικά σημαντική.

Το **vecuronium** έχει επίσης χρησιμοποιηθεί και η εξάρτησή του από τον ηπατικό μεταβολισμό μπο-

ρεί να αποτελέσει δείκτη της λειτουργίας του μοσχεύματος μετά την επαναιμάτωση.<sup>2</sup> Άλλες εργασίες προτείνουν τη χρήση rocuronium κατά τη διάρκεια ΜΗ καθώς η διάρκεια του νευρομυϊκού αποκλεισμού φαίνεται να είναι χρήσιμος δείκτης πρόβλεψης της λειτουργίας του μοσχεύματος. Όλοι οι ασθενείς με χρόνο ανάνηψης μεγαλύτερο από 150min εμφανίζουν πρωτοπαθή δυσλειτουργία του μοσχεύματος.<sup>3</sup>

Το **atracurium** και **cis-atracurium** δεν έχουν σημαντικές καρδιαγγειακές επιδράσεις όταν χορηγούνται σε κανονικές δόσεις και σε αντίθεση με τα άλλα μυοχαλαρωτικά ο χρόνος ημίσειας ζωής τους δεν παρατείνεται σε ασθενείς με ηπατική νόσο.<sup>4</sup> Μπορεί να παρατηρηθεί αυξημένη απαίτηση στις δόσεις χορήγησης, γεγονός που οφείλεται στην αύξηση του όγκου κατανομής και της κάθαρσης του πλάσματος και στη γρήγορη αντικατάσταση του όγκου του αίματος λόγω της αιμορραγίας.

Γενικά, φαίνεται λογική επιλογή η χορήγηση βραχείας διάρκειας μη αποπλωτικών μυοχαλαρωτικών, ειδικά όταν σχεδιάζεται γρήγορη αποδιασωλήνωση του ασθενούς.

Από τα οπιοειδή, η **fentanyl** έχει καθιερωθεί ως φάρμακο επιλογής για τη ΜΗ<sup>5</sup>

Η **remifentanyl**, ένα νέο οπιοειδές, με χρόνο ημίσειας ζωής 6,3 min προσφέρει κάποια θεωρητικά πλεονεκτήματα καθώς ο μεταβολισμός της ελάχιστα επηρεάζεται από την ηπατική λειτουργία, αλλά η εμπειρία στην ηπατική μεταμόσχευση είναι περιορισμένη.<sup>1</sup>

Το **N<sub>2</sub>O** συνήθως αποφεύγεται για πρακτικούς και θεωρητικούς λόγους. Η διάταση του εντέρου που προκαλεί, εμποδίζει τη σύγκλιση των κοιλιακών τοιχωμάτων ειδικά όταν το μόσχευμα είναι σχετικά μεγάλο. Μελέτες σε πειραματόζωα αποδεικνύουν ότι η ηπατική αιματική ροή μπορεί σημαντικά να ελαττωθεί με χορήγηση **N<sub>2</sub>O** λόγω της συμπαθητικής αγγειοσυσπασσης που προκαλεί.<sup>6</sup> Αν και αυτό δεν έχει ιδιαίτερη σημασία στη φάση της ηπατεκτομής, φαίνεται ανεπιθύμητο μόλις το νέο ήπαρ επαναιματωθεί. Ο κίνδυνος αερώδους εμβολής είναι αυξημένος στην ηπατική μεταμόσχευση<sup>7</sup> και αποτελεί έναν επιπλέον λόγο για να αποφύγουμε τη χορήγηση του **N<sub>2</sub>O**.

Από τα πτητικά αναισθητικά το **isoflurane** έχει

καθιερωθεί στη ΜΗ<sup>8</sup>. Πρόσφατη εργασία σε υγιείς ανθρώπους αποδεικνύει τις αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις του ισοφλουρανίου στην ηπατική κυκλοφορία σε σύγκριση με τις αγγειοσυσπαστικές δράσεις του halothane.<sup>9</sup> Αυτή η ευεργετική επίδραση στην ηπατική παροχή O<sub>2</sub> είναι ιδιαίτερα επιθυμητή στο πρόσφατο επαναιματούμενο μόσχευμα. Νεώτεροι παράγοντες όπως το **desflurane** και **sevoflurane** μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν, εξασφαλίζοντας ικανοποιητικό βάθος αναισθησίας και άμεση ανάνηψη μετά τη διακοπή χορήγησής τους. Η χρήση του desflurane στην ηπατική αιματική ροή έχει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Σε πειραματόζωα, το desflurane ελάττωσε την ολική ηπατική αιματική ροή σε δόσοεξαρτώμενη μορφή, όταν χορηγούνταν σε συγκεντρώσεις πάνω από 1.0 MAC (minimum alveolar concentration: ελάχιστη κυψελιδική συγκέντρωση),<sup>10</sup> όμως σε μια μελέτη σε ανθρώπους<sup>8</sup> που απέκλεισε ασθενείς με ηπατική νόσο, η ηπατική αιματική ροή ήταν ελαφρώς υψηλότερη με το desflurane απ' ότι με το isoflurane, αν και η επίδραση αυτή δεν είχε κλινική σημασία. Σε μια άλλη μελέτη<sup>11</sup> έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων του sevoflurane με το desflurane στην ηπατική αιματική ροή και ηπατοκυτταρική λειτουργία σε ηλικιωμένους ασθενείς. Και τα δύο φάρμακα είχαν ως αποτέλεσμα ελάττωση του pH του γαστρικού βλεννογόνου και αύξηση των τιμών των ηπατικών ενζύμων. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η ηπατοκυτταρική λειτουργία διατηρείται καλά (ο μεταβολισμός της λιδοκαΐνης σε μονοεθυλγλυκινεξυλιδίδη ήταν ανεπηρέαστος και με τα δύο φάρμακα) αλλά διαταραχές της ηπατοκυτταρικής ακεραιότητας και της γαστρικής τονομετρίας δείχνουν ότι η σπλαγχνική αιματική διήθηση και η παροχή O<sub>2</sub> στο ήπαρ είναι ελαττωμένα. Δεν είναι γνωστό εάν ο αυξημένος μεταβολισμός του sevoflurane (100 φορές > desflurane) είναι επιβλαβής στο ήπαρ, αλλά φαίνεται απίθανο οι μεταβολίτες του sevoflurane να προκαλούν ηπατική βλάβη.<sup>12</sup> Ένα προϊόν μεταβολισμού ή αποδόμησης (το compound A) του sevoflurane από τη νατράσβεστο, που είναι νεφροτοξικό στα πειραματόζωα, δεν έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί νεφρική βλάβη στους ανθρώπους, ακόμη και όταν το sevoflurane χορηγείται με μικρές ροές φρέσκων αερίων.<sup>13</sup>

Στους λήπτες με οξεία ηπατική ανεπάρκεια και εγκεφαλικό οίδημα, τα πτητικά αναισθητικά αποφεύγονται ή χρησιμοποιούνται με προσοχή σε χαμηλές συγκεντρώσεις με ταυτόχρονη παρακολούθηση της ενδοκρανίου πίεσης.

Γενικά, η επίδραση των πτητικών αναισθητικών στην ηπατική αιματική ροή είναι χωρίς κλινική σημασία, εφόσον διατηρείται σταθερή η παροχή O<sub>2</sub> στο ήπαρ (hepatic oxygen delivery).

Όλοι οι αλογονομένοι παράγοντες προκαλούν δόσοεξαρτώμενη ελάττωση της μέσης αρτηριακής πίεσης (MAP) και μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό και τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις. Κατά τη διάρκεια υποτασικών επεισοδίων είναι σκόπιμη η ελάττωση της συγκέντρωσης του χορηγούμενου πτητικού αναισθητικού και η συμπλήρωση της αναισθησίας με οπιοειδή.

#### MONITORING KATA THN ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ

Το monitoring στη μεταμόσχευση ήπατος περιλαμβάνει:

- ΗΚΓ
- Καпноγράφο (ETCO<sub>2</sub>)
- Παλμικό οξυγονόμετρο (SPO<sub>2</sub>)
- Άμεση μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) με τοποθέτηση καθετήρα 20G στην κερκιδική αρτηρία
- Τοποθέτηση καθετήρα Swan-Ganz για μέτρηση των πιέσεων στην πνευμονική αρτηρία
- SVO<sub>2</sub> (συνεχής καταγραφή του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης στο μικτό φλεβικό αίμα), /± CCO (continuous cardiac output) για συνεχή καταγραφή της καρδιακής παροχής
- Μέτρηση θερμοκρασίας σώματος
- Έλεγχος αρτηριακών αερίων αίματος - ηλεκτρολυτών
- (±) Διοισοφάγειο υπερηχογράφημα
- (±) Προσδιορισμός τελοδιαστολικού όγκου της δεξιάς κοιλίας - Κλάσμα εξώθησης δεξιάς κοιλίας
- (±) Μέτρηση του pH του γαστρικού βλεννογόνου
- Monitoring πτητικού μηχανισμού. (PT, PTT, θρομβοελαστογραφία).

Στη μεταμόσχευση ήπατος, είναι χρήσιμη η συνε-

χής και άμεση παρακολούθηση των ενδαγγειακών πιέσεων. Ο καθετηριασμός της κερκιδικής ή της μηριαίας αρτηρίας και η τοποθέτηση κεντρικών φλεβικών καθετήρων είναι ιδιαίτερης σημασίας, ενώ ως ρουτίνα τοποθετείται καθετήρας Swan-Ganz στην πνευμονική αρτηρία. Μέτρηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία και της καρδιακής παροχής (CO) με τη μέθοδο της θερμοαραιώσεως, βοηθούν στον καθορισμό της αιτίας της υπότασης και την αντιμετώπισή της. Ένας καθετήρας στην πνευμονική αρτηρία που συνεχώς καταγράφει τον κορεσμό της Hb σε O<sub>2</sub> στο μικτό φλεβικό αίμα (SVO<sub>2</sub>) είναι επίσης χρήσιμος, για τον έγκαιρο προσδιορισμό της ιστικής υποάρδευσης και τη μέτρηση της κατανάλωσης του O<sub>2</sub>.

Ιδιαίτερη βοήθεια προσφέρουν η μέτρηση του κλάσματος εξώθησης της δεξιάς κοιλίας και του τελοδιαστολικού όγκου, επιτρέποντας ακριβέστερο προσδιορισμό της καρδιακής πλήρωσης απ' ό,τι η μέτρηση των πιέσεων του δεξιού κόλπου και η πίεση εξ' ενσφηνώσεως (PCWP: pulmonary capillary wedge pressure). Δυστυχώς, οι μετρήσεις αυτής της μεθόδου επηρεάζονται από τη διαθερμία, τη θερμοκρασία του αίματος, τη ταχεία έγχυση υγρών και την επαναιμάτωση του ήπατος. Η μέθοδος αυτή αποτυγχάνει να μας δώσει πληροφορίες σε περιόδους αιφνίδιας αιμορραγίας, καθώς και μερικά λεπτά μετά την επαναιμάτωση, μειώνοντας έτσι την αξία της σε περιόδους ιδιαίτερα κρίσιμες για τον αναισθησιολόγο. Τα ίδια ισχύουν για παρόμοιους καθετήρες σχεδιασμένους για συνεχή μέτρηση της καρδιακής παροχής.

Όλοι οι ακροδέκτες (transducers) πρέπει προσεκτικά να μηδενίζονται και οι καθετήρες που χρησιμοποιούνται για το monitoring του ασθενούς να στερεώνονται με ασφάλεια και να έχουν εύκολη πρόσβαση σε περιπτώσεις τεχνικών δυσκολιών.

Το καρδιαγγειακό monitoring μπορεί επιπλέον να ενισχυθεί με τη χρήση διοξοφαιφίου υπερηχογράφου, που δίνει συνεχείς πληροφορίες για την κοιλιακή λειτουργία και άμεση διάγνωση της εμβολής από αέρα ή θρόμβο.<sup>14</sup>

Καθώς τα κριτήρια για μεταμόσχευση έχουν διευρυνθεί, τα όρια ηλικίας για τους λήπτες έχουν απελευθερωθεί καθιστώντας πολύ σημαντική την εκτίμηση του λήπτη για ισχαιμική νόσο.

Σε ασθενείς με κίρωση και στεφανιαία νόσο,

το dobutamine stress υπερηχογράφημα είναι η προτιμητέα απεικονιστική προεγχειρητική εξέταση, επειδή πιστοποιεί την επάρκεια παροχής O<sub>2</sub> στο μυοκάρδιο, τη λειτουργία των βαλβίδων και την παρουσία ενδοπνευμονικής διαφυγής (shunting) ή πυλαιοπνευμονικής υπέρτασης.<sup>15</sup> Αρνητικό dobutamine stress υπερηχογράφημα υποδηλώνει μικρή πιθανότητα καρδιακών επεισοδίων στην μεταμόσχευση ήπατος περιεγχειρητικά.<sup>16,17</sup> Η παρουσία στεφανιαίας νόσου σχετίζεται με υψηλή θνητότητα και νοσηρότητα (50% και 80% αντίστοιχα) στη διάρκεια της Μ.Η., καθιστώντας το dobutamine stress υπερηχογράφημα προεγχειρητική εξέταση ρουτίνας για τους ενήλικες λήπτες, στα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα.<sup>18</sup>

Έμμεση μέτρηση του pH του γαστρικού βλεννογόνου που μας πληροφορεί για την αιματική διήθηση του ανώτερου πεπτικού συστήματος μπορεί να επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες και είναι επιρρεπής σε τεχνικά λάθη.<sup>19</sup> Τροποποιήσεις αυτής της τεχνικής που να επιτρέπουν πιο γρήγορες και επαναλαμβανόμενες μετρήσεις μπορεί γρήγορα να βελτιώσουν τη χρησιμότητά της.

Το παλμικό οξυγονόμετρο πιθανόν να μη μπορεί να ανιχνεύσει το παλμικό κύμα σε ασθενείς με υπερχολερυθρυναιμία,<sup>20,21</sup> ενώ σπάνια επηρεάζεται από την ελάττωση του καρδιακού δείκτη κατά την ανηπατική περίοδο.

Η μέτρηση του τελοεκπνευστικού CO<sub>2</sub> (ETCO<sub>2</sub>) δίνει συνεχείς πληροφορίες για την επάρκεια του κυψελιδικού αερισμού, συγχρόνως όμως επηρεάζεται από μεταβολές τόσο της καρδιακής παροχής όσο και από τη χορήγηση διττανθρακικών.

Μετρήσεις των αρτηριακών αερίων αίματος, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, γλυκόζης και Hct πρέπει να πραγματοποιούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα (τουλάχιστον κάθε ώρα στην αρχή και προς το τέλος της επέμβασης και συχνότερα κατά την ανηπατική φάση και τη φάση της επαναιμάτωσης). Μετρήσεις του ιονισμένου Ca<sup>++</sup> είναι ιδιαίτερα σημαντικές. Κατά τη διάρκεια της Μ.Η. εμφανίζεται δηλητηρίαση με κιτρικά λόγω της μαζικής μετάγγισης αίματος και του μειωμένου ηπατικού μεταβολισμού των κιτρικών και η καρδιαγγειακή λειτουργία βελτιώνεται με τη γρήγορη αναγνώριση και θεραπεία της υπασβεστιαϊκής με χορήγη-

ση  $\text{CaCl}_2$ . Τόσο τα κιτρικά όσο και τα γαλακτικά δεσμεύουν το μαγνήσιο και είναι συχνή η διεγχειρητική ελάττωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου Mg. Μέτρηση του ιονισμένου μαγνησίου διεγχειρητικά μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη, ειδικά σε περιπτώσεις καρδιακών αρρυθμιών.

Πολύ σημαντικό είναι το monitoring του πηκτικού μηχανισμού. Στα περισσότερα κέντρα οι εξετάσεις ρουτίνας περιλαμβάνουν μετρήσεις του χρόνου προθρομβίνης (PT), μερικής θρομβοπλαστικής (PTT), ινωδογόνου και αριθμού αιμοπεταλίων, συμπληρούμενες από τη θρομβοελαστογραφία (TEG). Η θρομβοελαστογραφία είναι μια ευαίσθητη τεχνική που προσφέρει σφαιρική εκτίμηση της λειτουργίας της πήξης, των αιμοπεταλίων και της ινωδόλυσης. Εκτιμά τη δημιουργία θρόμβου και παρακολουθεί την πήξη μέχρι τη λύση του θρόμβου. Το θρομβοελαστογράφημα πραγματοποιείται με τη χρήση ολικού αίματος και αναλύει τις αλληλεπιδράσεις των πρωτεϊνών πήξης του πλάσματος με τα αιμοπετάλια και το ινωδογόνο. Τα ευρήματα από το θρομβοελαστογράφημα σχετίζονται με διεγχειρητική αιμορραγία και διαταραχή πηκτικότητας και μπορεί να βοηθήσουν τον αναισθησιολόγο στην αντιμετώπιση της διεγχειρητικής αιμορραγίας προσδιορίζοντας την αιτία.

## ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

### A. Διεγχειρητικά προβλήματα αναπνευστικής λειτουργίας

Αναπνευστικά προβλήματα κατά τη διάρκεια της επέμβασης δεν είναι συχνά. Αιφνίδια **ελάττωση του κορεσμού της Hb σε  $\text{O}_2$  ( $\text{SpO}_2$ )** εμφανίζεται μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, ακόμη και μετά από καλή προοξυγόνωση, καθώς η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) ελαττώνεται στους περισσότερους ασθενείς και αυξάνεται η κατανάλωση του  $\text{O}_2$ .

Το **διεγχειρητικό πνευμονικό οίδημα** θεωρείται η πιο σοβαρή επιπλοκή που μπορεί να παρουσιασθεί κατά τη διάρκεια και μετά τη μεταμόσχευση ήπατος.<sup>22</sup> Αν και συνήθως είναι καρδιογενές (ειδικά μετά την επαναιμάτωση όπου ο ενδαγγειακός όγκος αυξάνεται, κυρίως όταν δεν χρησιμοποιείται η φλεβο-φλεβική παράκαμψη) έχει αναφερθεί και μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα. Η ακριβής αιτία του μη καρδιογενούς πνευμονικού οίδη-

ματος είναι άγνωστη. Πιθανόν λοίμωξη, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (κυκλοσπορίνη σε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση από κεντρική φλεβική γραμμή) ή πνευμονική βλάβη λόγω μετάγγισης (TRALI: transfusion-related acute lung injury) συμβάλλουν στην αυξημένη διαπερατότητα των πνευμονικών τριχοειδών<sup>22,23</sup> και την εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος. Η θεραπεία συνίσταται στην εφαρμογή θετικής τελο-εκπνευστικής πίεσης (PEEP), ελάττωση των χορηγούμενων υγρών και διατήρηση της καρδιακής παροχής με ινότροπα φάρμακα. Παραμένει ασαφές αν η εξωσωματική κυκλοφορία με οξυγονωτή επιτρέπει την αυτόματη ανάληψη αυτής της βαριάς πνευμονικής επιπλοκής.

Διεγχειρητικά, μπορεί επίσης να παρουσιασθεί **πνευμονική εμβολή** από αέρα ή από θρόμβο.<sup>24</sup> Αν αποφραχθεί σημαντικό μέρος του πνευμονικού αγγειακού δικτύου αυτό θα οδηγήσει σε ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας, ελάττωση της καρδιακής παροχής και σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια. Η πνευμονική εμβολή από αέρα ή θρόμβο έχει περιγραφεί ως επιπλοκή της χρήσης φλεβο-φλεβικής παράκαμψης.<sup>25</sup>

Ο κίνδυνος πνευμονικής θρομβοεμβολής είναι μεγαλύτερος μετά την επαναιμάτωση. Αιτία είναι η εξεσημασμένη ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης κατά την επαναιμάτωση του μοσχεύματος, η οποία πιθανόν είναι δυσανάλογη της ινωδολυτικής δραστηριότητας.<sup>14</sup>

Οι ασθενείς που μεταμοσχεύονται με λιγότερο καλής ποιότητας μοσχεύματα είναι υψηλότερου κινδύνου. Η διοισοφάγειος υπερηχογραφία έχει αποδειχθεί πολύ χρήσιμη στη διάγνωση και έγκαιρη αντιμετώπιση του σχηματισμού ενδοκαρδιακού θρόμβου και της πνευμονικής θρομβοεμβολής. Χρήσιμες πληροφορίες δίνει και η καπνογραφία με την απότομη ελάττωση της τιμής του τελοεκπνευστικού  $\text{CO}_2$ . Η αντιμετώπιση συνίσταται στην υποστήριξη της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας με ινότροπα φάρμακα. Είναι άγνωστο κατά πόσον η οξεία θρομβοεμβολεκτομή ή η ινωδολυτική θεραπεία είναι εφαρμόσιμες θεραπευτικές προσεγγίσεις, καθώς οι παρεμβάσεις αυτές δεν είναι άμοιρες κινδύνων.<sup>26,27</sup>

Διεγχειρητικά μπορεί να εμφανισθούν ατελεκτασία ή πνευμοθώρακας, επιπλοκές σπάνιες και εύκολα αντιμετωπίσιμες.

## **B. Διεγχειρητικά προβλήματα καρδιαγγειακού συστήματος**

Οι αιμοδυναμικές μεταβολές που παρατηρούνται κατά τη Μ.Η. επηρεάζονται, εκτός των άλλων, από το στάδιο της επέμβασης και από τη χειρουργική τεχνική που θα εφαρμοσθεί κατά την περίοδο της ηπατεκτομής.

### **α. Στάδια της επέμβασης**

Η μεταμόσχευση ήπατος είναι μια πολύωρη επέμβαση που χαρακτηρίζεται από 3 φάσεις:

**Φάση I: Προηπατική:** Είναι η περίοδος διαχωρισμού του ήπατος από το μίσχο του και την κάτω κοίλη φλέβα. Η απομάκρυνση του νοσούντος ήπατος είναι ίσως το δυσκολότερο μέρος της επέμβασης και δυνητικά η πιο επικίνδυνη περίοδος για σοβαρή αιμορραγία.

**Φάση II: Ανηπατική:** Αρχίζει από τον αποκλεισμό της πυλαίας και της κάτω κοίλης φλέβας (ΚΚΦ). Μετά την αφαίρεση του παθολογικού ήπατος, τοποθετείται στη θέση του το νέο μόσχευμα και γίνονται οι αγγειακές αναστομώσεις ανάλογα με τη χειρουργική τεχνική που εφαρμόζεται.

**Φάση III: Νεοηπατική:** Αρχίζει με την επαναιμάτωση του μοσχεύματος, αρχικά με αναστόμωση της πυλαίας και κατόπιν γίνονται οι αναστομώσεις της ηπατικής αρτηρίας και του χοληδόχου πόρου.

### **β. Χειρουργικές τεχνικές**

- Πλήρης αποκλεισμός της κάτω κοίλης φλέβας (ΚΚΦ)
- Χρήση φλεβο-φλεβικής παράκαμψης
- Διατήρηση της κάτω κοίλης φλέβας (Piggyback τεχνική)

### **Πλήρης αποκλεισμός της κάτω κοίλης φλέβας**

Είναι η κλασική τεχνική, όπου η κάτω κοίλη φλέβα αποκλείεται πλήρως σε 2 σημεία, λίγο κάτω από το διάφραγμα και πάνω από τις νεφρικές φλέβες. Το νοσούν ήπαρ αφαιρείται μαζί με τις ηπατικές φλέβες και το τμήμα της κάτω κοίλης φλέβας που βρίσκεται πίσω από αυτό. Με την τοποθέτηση του μοσχεύματος στο χειρουργικό πεδίο αναστομώνονται αρχικά η υπερηπατική

κάτω κοίλη φλέβα και η πυλαία φλέβα του δότη με τα αντίστοιχα κολοβώματα του λήπτη και αμέσως μετά αρχίζει η αναστόμωση του υπηπατικού τμήματος της κάτω κοίλης φλέβας. Πριν από την ολοκλήρωση της τελευταίας αναστόμωσης, το μόσχευμα "ξεπλένεται" με Ringer's Lactate και διάλυμα λευκωματίνης 5% μέσω ενός καθετήρα που τοποθετείται στην πυλαία φλέβα και το υγρό έκπλυσης παροχετεύεται από την ημιτελή αναστόμωση της υπηπατικής κάτω κοίλης φλέβας. Στην επαναιμάτωση, αίρεται ο αποκλεισμός της κάτω κοίλης φλέβας και της πυλαίας φλέβας. Η τεχνική αυτή εφαρμόζεται κατά κύριο λόγο στα παιδιά.

### **Φλεβο-φλεβική παράκαμψη**

Λόγω της σοβαρής υπότασης κατά τον αποκλεισμό της κάτω κοίλης φλέβας στη μεταμόσχευση ήπατος αναπτύχθηκαν τεχνικές παράκαμψης για τη διατήρηση της φλεβικής επιστροφής κατά την ανηπατική περίοδο.<sup>28</sup> Κατά τη φλεβο-φλεβική παράκαμψη το αίμα μεταφέρεται μέσω σωλήνων από την πυλαία και τη δεξιά μηριαία φλέβα, στην αριστερή μασχαλιαία φλέβα με την παρεμβολή μιας φυγόκεντρης αντλίας. Η χρήση σωλήνων επικαλυμμένων με υλικό που περιέχει ηπαρίνη επέτρεψε την ασφαλή εφαρμογή της φλεβο-φλεβικής παράκαμψης, χωρίς συστηματική χορήγηση ηπαρίνης.

Το σοβαρότερο πρόβλημα από τη χρήση της φλεβο-φλεβικής παράκαμψης είναι η εμβολή από αέρα ή θρόμβο.<sup>25</sup> Μπορεί να συμβεί όταν βγαίνει ο σωλήνας από την πυλαία φλέβα και αναρροφάται αέρας, ή όταν σχηματίζεται θρόμβος στους σωλήνες της φλεβο-φλεβικής παράκαμψης κατά την περίοδο του αποκλεισμού ή σε περιόδους χαμηλής ροής. Η θερμοκρασία του σώματος ελαττώνεται, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την πήξη και την καρδιαγγειακή λειτουργία. Συνήθως παρατηρείται ελάττωση 0,50-1,5°C ανά ώρα φλεβο-φλεβικής παράκαμψης.<sup>29</sup> Τοπικές επιπλοκές όπως κάκωση νεύρου, αιμάτωμα, λεμφοκήλη και λοίμωξη<sup>30</sup> εμφανίζονται σε σημαντικό αριθμό ασθενών.

Ενδείξεις για τη χρήση της φλεβο-φλεβικής παράκαμψης, αποτελούν:

- προϋπάρχουσα νεφρική ή καρδιακή δυσλειτουργία

- επηρεασμένη συστηματική αιματική διήθηση (μεταβολική οξέωση, ανάγκη χορήγησης ινóτροπων ή αγγειοσυσπαστικών)
- υπόταση (< 80mmHg) κατά το δοκιμαστικό αποκλεισμό της Κ.Κ.Φ.

Οι ροές, στο κύκλωμα της φλεβο-φλεβικής παράκαμψης μπορούν να φθάσουν 1,5-4 lit/min, για ανηπατική περίοδο από 40 έως 60 min.

### Διατήρηση της κάτω κοίλης φλέβας (Piggyback τεχνική)

Κατά την Piggyback τεχνική αποκλείεται η πυλαία φλέβα αλλά διατηρείται η βατότητα της Κ.Κ.Φ. Κατά τη διάρκεια που πραγματοποιείται η φλεβική αναστόμωση της κάτω κοίλης φλέβας του μοσχεύματος με το στόμιο των ηπατικών φλεβών του λήπτη, η φλεβική επιστροφή διατηρείται μέσω της μερικώς αποκλεισμένης Κ.Κ.Φ.

### Αιμοδυναμικές μεταβολές

Οι ασθενείς με τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια έχουν υπερδυναμική κυκλοφορία με ήπια υπόταση, παρά τη σημαντική αύξηση της καρδιακής παροχής (C.O.), λόγω των χαμηλών συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (SVR) και της ήπιας ταχυκαρδίας. Η αιτία των χαμηλών συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (SVR) είναι άγνωστη, αλλά σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει ο μη φυσιολογικός μεταβολισμός των προσταγλανδινών ή/και της ενδοθηλίνης. Διεγχειρητικά, η υπόταση μπορεί να είναι αποτέλεσμα επιπλέον ελάττωσης των SVR ή ελάττωσης της C.O. λόγω μείωσης του προφορτίου (ελάττωση φλεβικής επιστροφής ή υπογκαιμία), ή διαταραγμένης καρδιακής λειτουργίας.

Η υπογκαιμία και συνεπώς η υπόταση λόγω αιμορραγίας είναι ο μεγαλύτερος κίνδυνος και θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην ικανότητα για γρήγορη αντικατάσταση των απωλειών αίματος. Στη φάση της ηπατεκτομής η καρδιακή λειτουργία μπορεί να επηρεαστεί είτε λόγω αιφνίδιου αποκλεισμού της φλεβικής επιστροφής από χειρουργικούς χειρισμούς στο ήπαρ, ή από άμεση πίεση στη διαφραγματική επιφάνεια της καρδιάς. Επιβαρυντικοί παράγοντες είναι ορισμένα αναισθησιολογικά φάρμακα(π.χ. υψηλές συγκεντρώσεις πτητικών αναισθητικών, ρεμιφεντανύλη) και

η ελάττωση του ιονισμένου  $Ca^{++}$ . Η ερμηνεία των πιέσεων πλήρωσης μπορεί να είναι δύσκολη κατά το στάδιο της ηπατεκτομής καθώς ο αποκλεισμός της κάτω κοίλης φλέβας ποικίλλει και μπορεί να συνυπάρχει σοβαρή υποογκαιμία. Στις περιπτώσεις που δεν είναι απόλυτα σαφής η αιτία της ελαττωμένης φλεβικής επιστροφής, η παρακολούθηση του χειρουργικού πεδίου και η συνεννόηση με το χειρουργό, είναι ζωτικής σημασίας.

Επί απουσίας της φλεβο-φλεβικής παράκαμψης, ο αποκλεισμός της κάτω κοίλης φλέβας στο στάδιο της ηπατεκτομής, προκαλεί σημαντική ελάττωση της φλεβικής επιστροφής και της καρδιακής παροχής.<sup>6</sup> Αν και οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις αυξάνουν, αναμένεται ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Σημαντική υπόταση (συστολική αρτηριακή πίεση κάτω των 80mmHg) δεν είναι συχνή. Όταν δε σχεδιάζεται να γίνει φλεβο-φλεβική παράκαμψη, επιχειρείται δοκιμαστικός αποκλεισμός της κάτω κοίλης φλέβας για να εκτιμήσουμε την επάρκεια του αγγειοκινητικού τόνου για αιμοδυναμική αντιρρόπηση και την ικανότητα του ασθενούς να διατηρήσει επαρκή συστηματική αρτηριακή πίεση. Μόλις αφαιρεθεί το ήπαρ γίνονται αποδεκτές χαμηλότερες πιέσεις πλήρωσης, εφόσον η αρτηριακή πίεση είναι ικανοποιητική. Η υπερμετάγγιση σ' αυτό το στάδιο, κυρίως όταν δε χρησιμοποιείται φλεβο-φλεβική παράκαμψη, και οι υψηλότερες πιέσεις πλήρωσης που είναι απαραίτητες για τη διατήρηση της καρδιακής παροχής, μπορεί να οδηγήσουν σε επικίνδυνα υψηλές πιέσεις πλήρωσης κατά την επαναιμάτωση. Το γεγονός αυτό μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στη λειτουργία της δεξιάς κοιλίας, την ανταλλαγή των αερίων και την ηπατική αιματική ροή.

Σε ασθενείς που χρησιμοποιείται η φλεβο-φλεβική παράκαμψη, η ελάττωση της καρδιακής παροχής από 40%-50% φτάνει στο 20%-30%. Η αρτηριακή πίεση εξαρτάται από τις ροές που επιτυγχάνονται στο κύκλωμα της φλεβο-φλεβικής παράκαμψης. Παρόλα αυτά, κατά την ανηπατική φάση εμφανίζεται προοδευτική πτώση της καρδιακής παροχής με επιδείνωση της μεταβολικής οξέωσης και αύξηση της κολλοειδοσμοωτικής πίεσης, καθώς η φλεβική στάση οδηγεί σε εξαγγείωση του πλάσματος και των ηλεκτρολυτών.<sup>6</sup>

Προς το τέλος της ανηπατικής φάσης το ηπατικό

μόσχευμα ξεπλένεται, μέσω της πυλαίας φλέβας με 500-1000 ml Ringer's Lactate και διάλυμα λευκωματίνης 5% για απομάκρυνση του υγρού συντήρησης, του  $K^+$  και των ισχαιμικών μεταβολικών προϊόντων του. Ακολουθεί δεύτερο ξέπλυμα με αίμα από τη συστηματική κυκλοφορία, πάλι μέσω της πυλαίας φλέβας, επιτρέποντας αρκετές εκατοντάδες mlς πυλαίου αίματος να διηθήσουν το ήπαρ, παροχετεύοντάς το από την υφηπατική κάτω κοίλη φλέβα του μοσχεύματος. Το γεγονός αυτό προκαλεί ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, καθώς μεγάλος όγκος σπλαγχνικού αίματος γεμίζει τα ηπατικά αγγεία και μερική ποσότητα χάνεται στο χειρουργικό τραύμα. Πριν την επαναιμάτωση, ο αναισθησιολόγος πρέπει να είναι σε ετοιμότητα για άμεση και ταχεία αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Αυτό είναι σκόπιμο, καθώς κατά το στάδιο της επαναιμάτωσης μπορεί να έχουμε μεγάλη απώλεια αίματος που μαζί με τους άλλους παράγοντες προκαλεί έντονη υπόταση.

Η επαναιμάτωση του μεταμοσχευμένου ήπατος συνοδεύεται συνήθως από μεταβολές της καρδιακής συχνότητας, της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και του περιφερικού αγγειακού τόνου,<sup>6</sup> είτε εφαρμόζεται η φλεβο-φλεβική παράκαμψη είτε όχι.<sup>31</sup> Η αφαίρεση των λαβίδων από την πυλαία και την κάτω κοίλη φλέβα επιτρέπει τη ροή οξεωτικού μη οξυγονωμένου αίματος από την αποκλεισθείσα πυλαία κυκλοφορία και το πλούσιο σε  $K^+$  ψυχρό υγρό συντήρησης του μοσχεύματος να πληρώσουν την καρδιακή κοιλότητα. Συνήθως, λόγω της οξείας υπερκαλιαιμίας παρατηρείται βραδυκαρδία. Οι μεταβολές αυτές είναι συνήθως ήπιες και σύντομες, αλλά μερικές φορές παρατηρούνται αουστολία, ταχυαρρυθμίες ακόμη και κοιλιακή μαρμαρυγή. Η αρτηριακή πίεση ελαττώνεται σχεδόν σ'όλους τους ασθενείς, περισσότερο δε στους ασθενείς που χρησιμοποιείται η φλεβο-φλεβική παράκαμψη<sup>6</sup>, επειδή η αντισταθμιστική περιφερική αγγειοσύσπαση κατά την ανηπατική φάση είναι λιγότερο έντονη στους ασθενείς αυτούς. Η υπόταση είναι μάλλον πολυπαραγοντική και συνδέεται με αρτηριακή αγγειοδιαστολή, με ή χωρίς μυοκαρδιακή καταστολή.

Γι'αυτές τις μεταβολές ενοχοποιούνται φλεγμονώδεις μεσολαβητές από το ισχαιμικό ήπαρ, πεπτίδια, παράγοντες που απελευθερώνονται

κατά τη σπλαγχνική στάση καθώς και αντιδραστική αγγειοδιαστολή λόγω υπερκαλιαιμίας ή αιφνίδιας αύξησης της καρδιακής πλήρωσης.<sup>6,32</sup> Χορήγηση  $CaCl_2$ <sup>33</sup> και ατροπίνης<sup>34</sup> λίγο πριν την επαναιμάτωση φαίνεται να μετριάζουν αυτά τα φαινόμενα. Η χορήγηση μικρών εφάπαξ δόσεων ινότροπων φαρμάκων (π.χ. επινεφρίνη 5-15γ εφάπαξ) όταν η υπόταση είναι έντονη αποτελεί συχνή πρακτική. Στους περισσότερους ασθενείς η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή παροχή αποκαθίστανται μέσα σε λίγα λεπτά, στις προ της επαναιμάτωσης τιμές. Σε μικρό αριθμό ασθενών, συνήθως στους ασθενείς με πολυοργανική ανεπάρκεια, η ανάνηψη διαρκεί περισσότερο και χρειάζεται παρατεταμένη υποστήριξη με ινότροπα φάρμακα. Η κατάσταση αυτή αναφέρεται ως "σύνδρομο μετά την επαναιμάτωση" (post-reperfusion syndrome).<sup>6,31</sup>

Είναι πιθανόν να παρατηρηθεί παροδική πνευμονική υπέρταση μετά την επαναιμάτωση που οφείλεται στην αύξηση του όγκου του αίματος μετά την αποκατάσταση της αιματικής ροής στην κάτω κοίλη φλέβα. Αν η πίεση στην πνευμονική αρτηρία υπερβεί τα 50mmHg είναι δυνατό να εμφανισθεί ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας με οίδημα του μοσχεύματος και συστηματική υποάρδευση. Η κατάσταση αντιμετωπίζεται με χορήγηση προσταγλανδίνης E1 ή νιτρογλυκερίνης και σε περίπτωση υπότασης προστίθεται νοραδρεναλίνη.

Εφόσον το μόσχευμα λειτουργεί ομαλά, το τελικό στάδιο της ηπατικής μεταμόσχευσης χαρακτηρίζεται από αιμοδυναμική σταθερότητα, ελάχιστη ή μηδενική απώλεια αίματος και υποχώρηση των διαταραχών πηκτικότητας. Επιδείνωση της αιμοδυναμικής εικόνας, της μεταβολικής οξέωσης και των διαταραχών πηκτικότητας χαρακτηρίζονται ως πρωτοπαθής μη λειτουργία του μοσχεύματος (primary non-function) η οποία συνιστά ιδιαίτερα σοβαρή κατάσταση που μπορεί να απαιτήσει άμεση επαναμεταμόσχευση.

### **Γ. Αντιμετώπιση διαταραχών αιμόστασης - Χορήγηση αίματος**

Σημαντική διεγχειρητική αιμορραγία είναι συχνή στις Μ.Η. Η απώλεια αίματος εξαρτάται από την υποκείμενη νόσο, την κατάσταση της πυλαίας κυκλοφορίας, την παρουσία συμφύσεων και τη χειρουργική τεχνική. Ο μέσος όρος χορηγούμενου



αίματος, σε ενήλικες, είναι 8-12 μονάδες. Οι επανειλημμένες μετρήσεις του αιματοκρίτη καθορίζουν την ποσότητα του αίματος που χορηγείται και την επιλογή των προϊόντων για αντικατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Τιμή Hct 30% επιτρέπει τη βέλτιστη μεταφορά O<sub>2</sub> στους ιστούς και ελαττώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης της ηπατικής αρτηρίας.

Η θρομβοκυτταροπενία είναι ακόμη ένα πρόβλημα στους κίρρωτικούς ασθενείς. Η αιτία είναι πολυπαραγοντική. Το ήπαρ είναι το πρωταρχικό μέρος σύνθεσης της θρομβοποιητίνης. Μείωση της θρομβοποιητίνης οφειλόμενη σε κίρρωση οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων. Επιπλέον, η σπληνομεγαλία που προκαλείται από την πυλαία υπέρταση οδηγεί σε συσσώρευση και καταστροφή των αιμοπεταλίων στον σπλήνα. Η θρομβοκυτταροπενία είναι συνήθως αναστρέψιμη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε Μ.Η., αν και μερικές φορές επιμένει και μετά τη Μ.Η.

Η διεγχειρητική χορήγηση αιμοπεταλίων καθορίζεται από τον αριθμό των αιμοπεταλίων και την κλινική παρατήρηση. Η πιθανότερη αιτία ελάττωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων διεγχειρητικά, είναι η αιμοαραίωση λόγω μαζικής μετάγγισης. Η απελευθέρωση όμως αιμοπεταλίων από τις αποθήκες του σπλήνα και του μυελού των οστών μετράζει το προβλεπόμενο φαινόμενο.<sup>6</sup> Σε ασθενείς με βαρεία ηπατική νόσο τόσο ο αριθμός όσο και η λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι επηρεασμένη και η χορήγηση αιμοπεταλίων ενδείκνυται ακόμη και αν οι τιμές είναι φυσιολογικές αλλά παρατηρείται διάχυτη μικροαγγειακή αιμορραγία. Η ελάττωση και η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων μετά την επαναιμάτωση οφείλονται στη συσσώρευσή τους στο νέο ήπαρ και στη δράση φλεγμονωδών μεσολαβητών.<sup>35</sup>

Η χορήγηση παραγόντων πήξης εξαρτάται από τα αποτελέσματα των επανειλημμένων δοκιμασιών του πηκτικού μηχανισμού και την παρατήρηση του χειρουργικού τραύματος. Στη διάρκεια της ηπατεκτομής και της ανηπατικής φάσης χορηγείται φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) με στόχο τη διατήρηση του χρόνου προθρομβίνης (PT) με απόκλιση 2sec από την τιμή ελέγχου. Ο ρυθμός έγχυσης αυξάνεται αν παρατηρηθούν κλινικά σημεία διαταραχής της πήξης, όπως αδυναμία δημιουργίας θρόμβου στο χειρουργικό τραύμα και

γενικευμένη διάχυτη αιμορραγία, παρά την προσεκτική χειρουργική αιμόσταση.<sup>36</sup> Στη φάση της επαναιμάτωσης συχνά παρατηρείται αυξημένη αιμορραγική διάθεση που χαρακτηρίζεται από επιπλέον ελάττωση των παραγόντων πήξης και σημεία ινωδόλυσης. Η υπερिनωδόλυση τυπικά αρχίζει κατά την ανηπατική φάση όταν αυξάνεται η συγκέντρωση του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (tPA) που φυσιολογικά υφίσταται κάθαρση στο ήπαρ, ενώ ελαττώνεται ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου.<sup>36,37</sup> Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με το μικρό χρόνο λύσης του θρόμβου και το τυπικό θρομβοελαστογράφημα. Σε παλαιότερες μελέτες, η προφυλακτική χορήγηση απροτινίνης φαίνεται να καταστέλλει την ινωδόλυση και να ελαττώνει την αιμορραγία στη ΜΗ των ενηλίκων<sup>38,39,40</sup> πιθανώς αναστέλλοντας την απελευθέρωση του tPA και βελτιώνοντας τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Έχουν επίσης με επιτυχία χρησιμοποιηθεί το tranexamic acid και το E-aminocaproic acid.<sup>41</sup>

Εκτός της ινωδόλυσης, η αιμορραγία που εμφανίζεται στη διάρκεια της νεοηπατικής φάσης μπορεί να οφείλεται στη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και την παγίδευση των αιμοπεταλίων. Η παγίδευση των αιμοπεταλίων έχει πιστοποιηθεί από ταυτόχρονη μέτρηση των αιμοπεταλίων στο αρτηριακό και φλεβικό αίμα. Έχουν περιγραφεί μειώσεις μέχρι και 55% σε περιπτώσεις αδυναμίας σχηματισμού θρόμβου στο μόσχευμα. Μια μελέτη<sup>42</sup> περιγράφει εξαγγείωση των αιμοπεταλίων στο διάστημα Disse και στα πύλαια κολποειδή και φαγοκυττάρωση από τα κύτταρα του Kupffer. Επιπλέον πολλά αιμοπετάλια που παρέμειναν βρέθηκαν να είναι αποκοκκιωμένα ή μη λειτουργούντα. Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη σχετίζεται με την ισχαιμική βλάβη του ηπατικού μοσχεύματος. Η χορήγηση της αντιθρομβίνης III δεν αποδείχτηκε αποτελεσματική στην αναστροφή της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης κατά την επαναιμάτωση.

Άλλες πιθανές αιτίες αιμορραγίας μετά την επαναιμάτωση περιλαμβάνουν την απελευθέρωση από το μόσχευμα παραγόντων παρόμοιων με την ηπαρίνη, την είσοδο του διαλύματος συντήρησης στη συστηματική κυκλοφορία και τη δυσλειτουργία του μοσχεύματος.

Η ηπαρίνη που συνήθως χορηγείται στο δότη

λίγο πριν τον αποκλεισμό των αγγείων πιθανότατα συσσωρεύεται στο ηπατικό μόσχευμα και εισέρχεται στην κυκλοφορία του λήπτη κατά την επαναιμάτωση. Επίσης σε λήπτες των οποίων οι δότες δεν έλαβαν ηπαρίνη ανιχνεύτηκαν ουσίες με ιδιότητες όμοιες της ηπαρίνης (heparine-like), γεγονός που ενισχύει την υπόθεση ύπαρξης ενδογενών ηπαρινοειδών. Η ηπαρίνη και οι heparin-like ουσίες που απελευθερώνονται από το μόσχευμα μπορεί να επιδεινώσουν την αιμόσταση σε αυτή τη φάση και να αυξήσουν το χρόνο μερικής θρομβοπλαστίνης (PTT). Η χορήγηση πρωταμίνης ίσως βελτιώσει την αιμόσταση αλλά πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, καθώς δεν είναι σπάνιες οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου. Η αιμόσταση συνήθως βελτιώνεται με τη λειτουργία του μοσχεύματος.

Η ανεπάρκεια της λειτουργίας του μοσχεύματος συμβάλλει στη μετεγχειρητική αιμορραγία προκαλώντας διαταραχές στην πήξη.

Σπανιότερα, η μετεγχειρητική αιμορραγία οφείλεται σε θρομβοκυτταροπενία λόγω κατανάλωσης των αιμοπεταλίων, παραγωγή ανοσοσφαιρίνης Μ και ανοσοσφαιρίνης Α (IgA) αντισώματος έναντι των αιμοπεταλίων, συσσώρευση και γένεση θρομβίνης. Άλλες αιτίες θρομβοκυτταροπενίας είναι η ιογενής λοίμωξη, αιματοφαγική ιστοκυττωση λόγω λοίμωξης με μεγαλοκυτταροϊό (CMV), θεραπεία με αντιϊκά φάρμακα και ABO ασυμβατότητα.

Παλαιότερα η Μ.Η. σχετιζόταν με μαζική αιμορραγία. Τελευταίες μελέτες δείχνουν μια τάση μείωσης της απώλειας αίματος και αρκετοί περιγράφουν Μ.Η. χωρίς τη χρήση αίματος. Η απώλεια αίματος είναι αντιστρόφως ανάλογη της έκβασης, γι' αυτό το λόγο γίνονται προσπάθειες για το καθορισμό παραγόντων πρόβλεψης των απαιτήσεων σε μετάγγιση.

### **Παράγοντες πρόβλεψης των απαιτήσεων μετάγγισης**

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τις απαιτήσεις για μετάγγιση όπως η βαρύτητα της νόσου, η κατάταξη κατά Child, η προεγχειρητική τιμή του χρόνου προθρομβίνης (PT), το ιστορικό επεμβάσεων στην κοιλιά και τα επίπεδα του παράγοντα X. Άλλοι παράγοντες είναι η προεγχειρητική τιμή του

αιματοκρίτη, η χρήση της piggyback τεχνικής κατά τη Μ.Η. και ο εγχειρητικός χρόνος.

Η κατάταξη κατά Child αποτελεί μέτρο βαρύτητας της νόσου και περιλαμβάνει προσδιορισμό ύπαρξης ασκίτη, εγκεφαλοπάθειας και απώλειας μυϊκής μάζας καθώς και μετρήσεις της χολερυθρίνης του ορού και της αλβουμίνης. Σε μια αναδρομική μελέτη, οι Motschmon και συνεργάτες<sup>43</sup> βρήκαν ότι η παρουσία ασκίτη και προεγχειρητική τιμή PT πάνω από 15 sec από την τιμή ελέγχου ήταν ενδεικτικές για διεγχειρητική απώλεια αίματος. Η μελέτη αυτή ανέφερε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά στη χρήση αίματος (ερυθρών αιμοσφαιρίων) ανάμεσα σε 3 διαγνωστικές ομάδες που υποβλήθηκαν σε Μ.Η. Ασθενείς με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα χρειάστηκαν περισσότερα αίματα και παράγωγα από ότι ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολογγειίτιδα ή πρωτοπαθή χολική κίρρωση.

Η προγνωστική αξία του χρόνου προθρομβίνης (PT) είναι ασαφής. Σε μια αναδρομική μελέτη 300 Μ.Η. δε βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην προεγχειρητική τιμή του αριθμού των αιμοπεταλίων, του χρόνου προθρομβίνης (PT), μερικής θρομβοπλαστίνης (αPTT), του χρόνου θρομβίνης (TT), του ινωδογόνου ή της αντιθρομβίνης III και της διεγχειρητικής απώλειας αίματος ή των απαιτήσεων σε μετάγγιση.<sup>44</sup>

Σε άλλη αναδρομική, ανασκοπική μελέτη 263 Μ.Η. σε ενήλικες βρέθηκε σημαντική σχέση ανάμεσα στις διεγχειρητικές μέσες τιμές των χρόνων προθρομβίνης (PT), μερικής θρομβοπλαστίνης (αPTT) (5min πριν την επαναιμάτωση) και το μέσο όγκο αίματος που μεταγγίστηκε μέσα στα πρώτα 70min μετά την επαναιμάτωση.<sup>45</sup> Στην ίδια μελέτη έγινε σύγκριση της βαρύτητας της νόσου και PT/αPTT με τις απαιτήσεις σε αίμα στη διάρκεια Μ.Η. Σε άτομα με αλκοολική κίρρωση του ήπατος, χρόνια ενεργό ηπατίτιδα, πρωτοπαθή χολική κίρρωση ή πρωτοπαθή σκληρυντική χολογγειίτιδα βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στο αPPT ή / και PT με τις απαιτήσεις σε αίμα. Η εργαστηριακή εκτίμηση της πήξης δεν ήταν χρήσιμη στην πρόβλεψη της απώλειας αίματος σε ασθενείς που επαναμεταμοσχεύτηκαν.

Σε μια σειρά από 95 συνεχείς Μ.Η. σε παιδιά η υποπλασία της πυλαίας φλέβας και το μικρό μέγε-

θος του ήπατος του δότη, ήταν ενδεικτικά της απώλειας αίματος.<sup>46</sup> Η παρουσία υποπλασίας της πυλαίας φλέβας συνδυάζεται και με άλλες συνυπάρχουσες συγγενείς ανωμαλίες (π.χ. σύνδρομο πολυσπληνίας). Η χρήση μέρους του ήπατος ως μόσχευμα, όπως στη μεταμόσχευση από ζώντα δότη, δημιουργεί μια ακατέργαστη επιφάνεια στο μόσχευμα που μπορεί να αιμορραγήσει μετά την επανααιμάτωση.

Πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ορού ή ελάττωση των αιμοπεταλίων και αύξηση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (αΡΤΤ) αποτελούν παράγοντες επικινδυνότητας για μεγάλη μετάγγιση με ευαισθησία 60% και ειδικότητα 69%.<sup>47</sup>

Γενικά, οι προεγχειρητικοί δείκτες δεν αποδείχθηκαν χρήσιμοι στην πρόβλεψη μεγάλων διεγχειρητικών απωλειών, όμως οι αυξημένες απαιτήσεις σε μετάγγιση ήταν ενδεικτικές για την πτωχή έκβαση των αρρώστων.

### **Τεχνικές που ελαχιστοποιούν την απώλεια αίματος στη μεταμόσχευση ήπατος.**

Αποδεδειγμένες και καινοτόμες τεχνικές για την ελαχιστοποίηση της διεγχειρητικής απώλειας αίματος αποτελούν η χρήση της φλεβο-φλεβικής παράκαμψης, η αυτόλογη μετάγγιση αίματος, η αύξηση του ενδαγγειακού όγκου με κρυσταλλοειδή/κολλοειδή και η χρήση συσκευής αυτομετάγγισης.

Υπάρχουν πολλές τεχνικές λεπτομέρειες που οι χειρουργοί μπορούν να εφαρμόσουν ώστε να μειώσουν την απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια της Μ.Η. Η εμπειρία της χειρουργικής ομάδας επηρεάζει την απώλεια αίματος, την ανάγκη σε μετάγγιση και τη θνητότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε Μ.Η. Επιπλέον, τροποποιήσεις στις χειρουργικές τεχνικές όπως η χρήση ηλεκτροκαυτήρα και η φαρμακευτική αγωγή έχουν μειώσει τη θνητότητα. Η ηπατεκτομή μπορεί να γίνει είτε με τη χρήση της φλεβο-φλεβικής παράκαμψης, ή με τον αποκλεισμό της κάτω κοίλης φλέβας και της πυλαίας ή με την piggyback τεχνική, που θεωρητικά κάθε μια από αυτές έχει διαφορετικές απαιτήσεις σε μετάγγιση. Αρκετές μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν το πλεονέκτημα της piggyback ως προς τις απαιτήσεις σε αίμα.<sup>48</sup>

Η πυλαιοσυστηματική παράκαμψη εφαρμόζεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια για να αποσυμπιέσει το πυλαίο σύστημα και να ελαττώσει τον κίνδυνο αιμορραγίας των κισσών καθώς και να μειώσει τον ασκίτη. Παραδοσιακά, η επέμβαση ήταν η μόνη επιλογή για τη δημιουργία παράκαμψης, αλλά τώρα εφαρμόζεται και η διηπατική διεγχειρητική πυλαιοσυστηματική παράκαμψη (TIPSS). Συγκρίθηκαν ασθενείς με παράκαμψη (shunt) πριν την Μ.Η. (διηπατικό διεγχειρητικό πυλαιοσυστηματικό /έναντι χειρουργικού shunt) ως προς την έκβαση μετά τη Μ.Η. Τα ευρήματα υποδηλώνουν όφελος για τους ασθενείς με TIPSS έναντι των χειρουργικών πυλαιοσυστηματικών shunts. Τα οφέλη που παρατηρήθηκαν ήταν μειωμένες απαιτήσεις αίματος, μείωση του χειρουργικού χρόνου, μείωση του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο και στη ΜΕΘ.<sup>49</sup>

Η παρακολούθηση της ΚΦΠ είναι μια σημαντική παράμετρος στις Μ.Η. Οι ασθενείς συνήθως υποβάλλονται σε αύξηση του ενδαγγειακού όγκου πριν την εκτομή του ήπατος για την πρόληψη των επιπλοκών από την αιμορραγία, με αποτέλεσμα και την αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης (ΚΦΠ). Ελάττωση της ΚΦΠ στη φάση εκτομής του ήπατος βοηθά στον έλεγχο της αιμορραγίας. Οι Melendez και συν.<sup>50</sup> έδειξαν ότι η αντιμετώπιση αυτή ελαττώνει τη μέση απώλεια αίματος, τη θνητότητα, την παραμονή στη Μ.Ε.Θ και στο νοσοκομείο όταν εφαρμόζεται σε συνδυασμό με αγγειακό αποκλεισμό. Νεφρική ανεπάρκεια άμεσα οφειλόμενη στη χαμηλή ΚΦΠ δεν παρατηρήθηκε. Σε μια προοπτική μελέτη 100 ηπατεκτομών, αναλύθηκε η απώλεια αίματος σύμφωνα με την ΚΦΠ. Η απώλεια αίματος ήταν σημαντικά λιγότερη στην ομάδα με χαμηλή ΚΦΠ και η μετάγγιση αίματος λιγότερο συχνή (2 έναντι 25 ασθενών) χωρίς αναφορά αύξησης της θνητότητας.<sup>51</sup>

Σε μια μικρή πιλοτική μελέτη μελετήθηκε ο ενεργοποιημένος παράγοντας VIIa (rFVIIa) στη διάρκεια της Μ.Η. Η μελέτη συμπεριλάμβανε 6 ενήλικες με τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια. Στους ασθενείς δόθηκαν 50mg/kg rFVIIa 10 min προεγχειρητικά (και διεγχειρητικά αν η απώλεια αίματος έφθανε τον ολικό όγκο αίματος) Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι ο rFVIIa μπορεί να είναι μια καινοτομία στη θεραπεία, αλλά

χρειάζεται περισσότερη έρευνα.<sup>52</sup>

Αυτόλογη μετάγγιση αίματος μπορεί να πραγματοποιηθεί στη διάρκεια πολλών χειρουργικών επεμβάσεων για να μειωθούν οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την ετερόλογη μετάγγιση. Σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση, η μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να είναι αρκετή ώστε να χρησιμοποιηθεί για αντικατάσταση των διεγχειρητικών απωλειών αίματος, αλλά τα επίπεδα των αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης είναι συνήθως χαμηλά και για το λόγο αυτό δεν μπορούμε να αποφύγουμε τη μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) και αιμοπεταλίων (PLT).

Η αύξηση του ενδαγγειακού όγκου με κρυσταλλοειδή/κολλοειδή είναι μια επιπλέον μέθοδος που χρησιμοποιείται όλο και πιο συχνά σ' άλλες χειρουργικές επεμβάσεις για την μείωση των απαιτήσεων σε ετερόλογη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ο αναισθησιολόγος παίρνει 1 μονάδα αίματος από τον ασθενή πριν τη μεταμόσχευση και αντικαθιστά τον όγκο με κρυσταλλοειδή. Μ' αυτόν τον τρόπο ελαττώνεται ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων που χάνονται στη διάρκεια της επέμβασης και επαναχορηγείται η μονάδα μόλις παραστεί ανάγκη. Υπάρχουν αναφορές που περιγράφουν Μ.Η. σε ασθενείς μάρτυρες του ιεχωβά που δεν πήραν αίμα, αιμοπετάλια, ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα.<sup>53,54</sup>

#### **Φάρμακα που ελαττώνουν την απώλεια αίματος**

Σε μερικούς ασθενείς με τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια παρατηρείται αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα. Οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν αύξηση της δραστηριότητας του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (t-PA) και μείωση της σύνθεσης των αναστολέων της ινωδόλυσης. Επιπλέον αύξηση ινωδόλυσης παρατηρείται στην ανηπατική φάση της Μ.Η. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην μη κάθαρση του t-PA. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν επιπλέον αύξηση του t-PA μετά την επαναιμάτωση. Διάφορα αντινωδολυτικά φάρμακα χρησιμοποιούνται για να ελέγξουν την αυξημένη ινωδόλυση στη 2<sup>η</sup> και 3<sup>η</sup> φάση της Μ.Η. (ανηπατική, φάση επαναιμάτωσης) όπως το E-aminocaproic acid και το tranexamic acid. Παλαιότερα, το φάρμακο επιλογής ήταν η aprotinin, η οποία είχε χρησιμοποιηθεί με πολύ καλά αποτελέσματα.

#### **Aprotinin**

Η aprotinin είναι μια σερίνη, αναστολέας πρωτεασών. Προλαμβάνει τη λύση του ινωδογόνου αναστέλλοντας την πλασμίνη, καλλικρεΐνη και λευκοκυτταρική ελαστάση, που είναι τρεις πρωτεάσες που εμπλέκονται στην ινωδόλυση.

Σε τυχαίοποιημένη συγκριτική μελέτη σε 137 Μ.Η. κατά την οποία χορηγήθηκαν μεγάλη και κανονική δόση aprotinin διαπιστώθηκε σημαντικά μικρότερη απώλεια αίματος (60%) και όγκος μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Δεν αναφέρθηκε αύξηση των θρομβωτικών επιπλοκών.<sup>55</sup> Σ' αυτήν τη μελέτη χορηγήθηκε αρχικά μεγάλη δόση απροτινίνης, δηλ. 2.000.000 IU και στη συνέχεια 500.000 IU/ώρα στη διάρκεια της επέμβασης. Επιπλέον μελέτες έχουν αποδείξει ότι χαμηλότερες δόσεις απροτινίνης (αρχικά 500.000 IU και στη συνέχεια 150.000-200.000 IU/ώρα) δεν διαφέρουν από τη χορήγηση υψηλών δόσεων όσον αφορά την μείωση απώλειας αίματος ή τη θνητότητα.<sup>56,57</sup>

Μετά την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της μελέτης BART σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς (14/5/2008), η φαρμακευτική εταιρεία Bayer απέσυρε το σκεύασμα της απροτινίνης (Trasylol) από την αγορά.

#### **E-aminocaproic acid (E-ACA)**

E-ACA έχει χρησιμοποιηθεί διεγχειρητικά για να αναστείλει την ινωδόλυση. Σε μια προοπτική τυχαίοποιημένη συγκριτική μελέτη εκτιμήθηκαν τα αποτελέσματα της προφυλακτικής δόσης του tranexamic acid και του E-ACA στην απώλεια αίματος. Στη μελέτη βρέθηκε σημαντική διαφορά στο μεταγγιζόμενο όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην ομάδα του tranexamic acid συγκρινόμενη είτε με την ομάδα του E-ACA ή με την ομάδα placebo. Δεν βρέθηκαν άλλες διαφορές, ούτε εξηγήθηκε ο μηχανισμός δράσης.<sup>58</sup>

#### **Tranexamic acid**

Είναι ένα ακόμη συνθετικό φάρμακο που αναστέλλει την ινωδόλυση. Ως μηχανισμοί δράσης πιθανολογούνται η ελαττωμένη αναστολή της συνάθροισης των αιμοπεταλίων και η αναστολή της δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την πλασμίνη.<sup>59</sup>

### Άλλα φάρμακα

Κάποιες ανέκδοτες αναφορές περιγράφουν τη χρήση άλλων φαρμάκων για την μείωση της μετάγγισης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε Μ.Η. Αυτά είναι η κλονιδίνη και τα οιστρογόνα.

Η κλονιδίνη είναι ένας κεντρικός δρων  $\alpha_2$ -αδρενεργικός αγωνιστής. Σε μια μικρή προοπτική τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη, η χορήγηση της μείωσε σημαντικά τη μετάγγιση και τις απαιτήσεις σε υγρά. Ασθενείς με κίρρωση εμφανίζουν σημαντική συμπαθητική διέγερση λόγω υπερέκκρισης επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης. Η κλονιδίνη μείωσε τη συμπαθητική δραστηριότητα στη σπλαγγχνική κυκλοφορία και μ' αυτό τον τρόπο ελάττωσε τη ροή και την πίεση στην πυλαία κυκλοφορία. Η μελέτη αυτή ήταν μικρή και απαιτείται πιστοποίηση και από άλλες παρόμοιες μελέτες.<sup>60</sup>

Το συζευγμένο οιστρογόνο που χορηγήθηκε λίγο πριν την επέμβαση και αμέσως μετά την επαναιμάτωση του μοσχεύματος έδειξε να μειώνει την απώλεια αίματος και τις απαιτήσεις για μετάγγιση. Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη 30 μεταμοσχεύσεων ήπατος διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση των διεγχειρητικών απαιτήσεων σε ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC), φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) και αιμοπετάλια (PLT) μετά χορήγηση 100mg οιστρογόνου. Υποθετικοί μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν αύξηση στον αριθμό των PLT δευτερογενώς λόγω αύξησης της θρομβοξάνης B2 και β-θρομβοσφαιρίνης. Επειδή οι ακριβείς μηχανισμοί, η ημίσεια ζωή, η βέλτιστη δόση και η παθογόνος δράση τους δεν είναι απόλυτα κατανοητά, τα οιστρογόνα δεν συμπεριλαμβάνονται στη κλασική φροντίδα.<sup>61,62</sup>

### Εναλλακτικές λύσεις μετάγγισης

Έχουν προταθεί διάφορες λύσεις για την ελαχιστοποίηση ή πρόληψη της ετερόλογης μετάγγισης.

### Πλάσμα

Οι διαταραχές πήκτικότητας παραμένουν οι πιο σοβαρές επιπλοκές στην ηπατική νόσο και τη μεταμόσχευση ήπατος. Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) χορηγείται για αύξηση των επιπέδων των παραγόντων της πήξης στο πλάσμα, αλλά υπάρχει ο κίνδυνος μετάδοσης ιών. Όταν χρειάζονται FFPs μπορούν να χορηγηθούν "πλυμένα πλά-

σματα" (solvent-detergent) με χημικό διαλύτη ο οποίος καταστρέφει το λιπιδικό περιβλήμα των ιών. Το "πλυμένο" πλάσμα έχει χαμηλότερο παράγοντα VIII και δραστηριότητα  $\alpha_2$ -αντιπλασμίνης, αλλά ασθενείς με πλυμένα FFP έχουν ίδια βελτίωση του INR, αPTT, και απαιτήσεις σε μετάγγιση συγκρινόμενοι με ασθενείς που παίρνουν μη "πλυμένα" FFP. Παρόλα αυτά μέχρι να γίνουν και άλλες μελέτες τα "πλυμένα" FFP πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή γιατί σύμφωνα με πρόσφατη αναφορά προκαλούν αυξημένη ινωδολύση.<sup>63</sup>

### Ερυθροποιητίνη

Ερυθροποιητίνη μπορεί να χορηγηθεί προεγχειρητικά σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένη επέμβαση καθώς επίσης και μετεγχειρητικά για τη διέγερση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (stem cells) του μυελού των οστών για την παραγωγή ερυθροποιητίνης. Η ερυθροποιητίνη, χορηγούμενη σε συνδυασμό με σίδηρο, ενισχύει αποτελεσματικά την ερυθροποίηση.

Χρησιμοποιείται επίσης από τους μάρτυρες του ιεχωβά που υποβάλλονται σε Μ.Η. Προεγχειρητικά τα επίπεδα της ολικής αιμοσφαιρίνης αυξάνονται από 11,1mgr/dl σε 14mgr/dl μέσα σε 5 εβδομάδες θεραπείας με ερυθροποιητίνη (2000/ημέρα για 5-7ημέρες) Επιπλέον, οι ασθενείς αντιμετωπίζονται διεγχειρητικά με καλή αιμόσταση με argon-beam πήξη, συνεχή αυτομετάγγιση με πλυμένα ερυθρά, τρανεξαμικό οξύ και μετάγγιση αιμοπεταλίων και κρυσταλλικών.<sup>64</sup>

### Αυτομετάγγιση

Η αυτομετάγγιση μειώνει μερικές από τις επιπλοκές της ομόλογης μετάγγισης όπως δηλητηρίαση με κίτρινα, μετάδοση λοιμώξεων, μεταβολικές διαταραχές, τοξικότητα με βρενζοδιαζεπίνες και διαταραχές πήκτικότητας. Επιπλέον η αυτομετάγγιση κάνει οικονομία στις τράπεζες αίματος και ελαττώνει το συνολικό κόστος. Η τεχνική αυτή εφαρμόστηκε και σε ζώντες δότες.<sup>65,66,67</sup>

### Δ. Ηλεκτρολυτικές μεταβολές - Διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας

Η χορήγηση πολλών μονάδων αίματος και παρα-

γώγων αυτού και η επαναιμάτωση του ηπατικού μοσχεύματος προκαλούν σημαντικές βιοχημικές μεταβολές. Στους περισσότερους ασθενείς η **γλυκόζη** του αίματος είναι φυσιολογική πριν την επέμβαση, αλλά αυξάνεται κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης λόγω χορήγησης συντηρημένου αίματος που περιέχει κιτρικό οξύ και γλυκόζη (acid-citrate-dextrose) και της αυξημένης ανοχής στην ινσουλίνη λόγω stress. Μόλις το νέο ήπαρ αρχίσει να λειτουργεί, η συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος ελαττώνεται. Υπογλυκαιμία σπάνια παρατηρείται διεγχειρητικά, ακόμη και κατά την ανηπατική φάση που διακόπτεται η φυσιολογική έκκριση της γλυκόζης από το ήπαρ.

Η χορήγηση παραγώγων αίματος (που περιέχουν κιτρικό νάτριο), διττανθρακικών και η απώλεια ύδατος συμβάλλουν στην διεγχειρητική αύξηση των τιμών του  $\text{Na}^+$  του πλάσματος. Αύξηση του  $\text{Na}^+ > 12 \text{mmol/Lt}$  σε 24h, προκαλεί σοβαρές νευρολογικές διαταραχές.

Το **κάλιο ( $\text{K}^+$ )** του πλάσματος αυξάνεται κατά την επαναιμάτωση του ήπατος καθώς αίμα από την πυλαία κυκλοφορία, πλούσιο σε  $\text{K}^+$  (από το ισχαιμικό ήπαρ και το διάλυμα συντήρησης), μπαίνει στη συστηματική κυκλοφορία. Στους περισσότερους ασθενείς σύντομα παρατηρείται ανακατανομή και προοδευτική ελάττωση των τιμών του  $\text{K}^+$ . Προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, υπολειμματικός αποκλεισμός από τους  $\beta$ -αναστολείς σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση και σχετικά μεγάλο ή ισχαιμικό ηπατικό μόσχευμα προκαλούν παρατεταμένη και επικίνδυνη υπερκαλιαιμία. Η αντιμετώπιση συνίσταται στη χορήγηση  $\text{CaCl}_2$ , δεξτρόζης με ινσουλίνη, διττανθρακικών ή σαλβουταμόλης σε εισπνοές.<sup>6</sup> Συμπληρωματική χορήγηση  $\text{K}^+$  μπορεί να χρειασθεί προς το τέλος της επέμβασης, όταν η επαναπρόσληψη του  $\text{K}^+$  από το νέο ήπαρ οδηγήσει σε υποκαλιαιμία.<sup>6</sup>

Η ύπαρξη κιτρικών (trisodium citrate), στο συντηρημένο προς μετάγγιση αίμα και πλάσμα, δεσμεύουν το **ιονισμένο ασβέστιο ( $\text{Ca}^{++}$ )**. Συμπληρωματική χορήγηση  $\text{CaCl}_2$  (15mg/Kgr) είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Οι απαιτήσεις σε ασβέστιο εξαρτώνται από το χορηγούμενο όγκο του αίματος και των παραγώγων του και την ικανότητα του ήπατος να μεταβολίσει τα κιτρικά.

Ελάττωση της συγκέντρωσης του ιονισμένου μαγνησίου ( $\text{Mg}^{++}$ ) παρατηρείται στη διάρκεια γρήγορης μετάγγισης στην ανηπατική φάση και στη φάση επαναιμάτωσης.<sup>6</sup> Η χορήγηση  $\text{Mg}$  διεγχειρητικά, σπάνια κρίνεται απαραίτητη.

Η μεταβολική οξέωση που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της επέμβασης αποδίδεται α) στον ελαττωμένο μεταβολισμό των γαλακτικών και της ουρίας και β) σε οξεωτικούς μεταβολίτες που συσσωρεύονται στην πυλαία φλέβα, την κυκλοφορία του κατώτερου σώματος λόγω στάσης και στο μόσχευμα κατά τη μεταφορά και συντήρησή του και στη συνέχεια απελευθερώνονται στη γενική κυκλοφορία κατά την επαναιμάτωση του μοσχεύματος. Η μεταβολική οξέωση συνήθως διορθώνεται χωρίς να απαιτείται θεραπεία, εφόσον η λειτουργία του νέου ήπατος είναι ικανοποιητική.<sup>6</sup>

### **Ε. Νεφρική λειτουργία**

Η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας διεγχειρητικά οφείλεται κατά κύριο λόγο σε μεταβολές της καρδιακής παροχής (C.O.) και της νεφρικής αιματικής ροής. Η διούρηση ελαττώνεται κατά τον αποκλεισμό της κάτω κοίλης φλέβας (ΚΚΦ), καθώς ελαττώνεται η C.O. και αυξάνεται η πίεση στη νεφρική φλέβα.<sup>6</sup> Το φαινόμενο αυτό αμβλύνεται όταν χρησιμοποιείται η φλεβο-φλεβική παράκαμψη ή εφαρμόζεται η piggyback τεχνική. Προϋπάρχουσα νεφρική νόσος, παρατεταμένη υπόταση, αυξημένη μετάγγιση και διεγχειρητική χορήγηση κυκλοσπορίνης A και αμινογλυκοσιδικών αντιβιοτικών, αυξάνουν τον κίνδυνο της μετεγχειρητικής νεφρικής ανεπάρκειας.<sup>6</sup>

Μέτρα για την προφύλαξη της νεφρικής λειτουργίας αποτελούν η χορήγηση μαννιτόλης (0,2 gr/kg/h) και φουροσεμίδης (0,1-0,5 mgr/kg/h). Η ολιγουρία που οφείλεται στην υπόταση λόγω των χαμηλών SVR, μπορεί να αντιμετωπισθεί με χορήγηση νορεπινεφρίνης (0,05-0,5γ/kg/min).<sup>6</sup>

### **ΣΤ. Διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος**

Η κεντρική θερμοκρασία του σώματος μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της Μ.Η. Παράγοντες που συμβάλλουν σ' αυτό είναι η προϋπάρχουσα κακή θρέψη, η χορήγηση μεγάλου όγκου υγρών, η χρήση της φλεβο-φλεβικής παράκαμψης<sup>68</sup> και η τοποθέτηση στην κοιλιά του ψυχρού συντηρημέ-

νου μοσχεύματος (στους 2° - 4°C). Η υποθερμία επηρεάζει την αιμόσταση, το μεταβολισμό των φαρμάκων, τη νεφρική λειτουργία, την ιστική οξυγόνωση, τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και ελαττώνει την αντίσταση στις λοιμώξεις.<sup>69,70,71</sup>

Απαραίτητα μέτρα για την πρόληψη της υποθερμίας είναι η χρήση θερμοαντικου στρώματος (με νερό ή αέρα), η εφύγραση και θέρμανση των εισπνεόμενων αερίων και η προθέρμανση των χορηγούμενων υγρών.<sup>71</sup>

### Ειδικές καταστάσεις

#### A) Επαναμεταμόσχευση

Την τελευταία πενταετία το ποσοστό επαναμεταμόσχευσης, είναι περίπου 10%.<sup>72,74</sup> Πρώιμη επαναμεταμόσχευση, μέσα σε λίγες μέρες από την 1η μεταμόσχευση, είναι απαραίτητη στην πρωτοπαθή μη λειτουργία του μοσχεύματος ή σε χειρουργικά μη διορθώσιμη θρόμβωση της πυλαίας φλέβας-αρτηρίας.

Η πρώιμη επαναμεταμόσχευση δεν είναι τεχνικά δύσκολη επειδή οι απαραίτητοι διαχωρισμοί έχουν ήδη γίνει. Οι ασθενείς εμφανίζουν όλα τα συμπτώματα της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας.

Ασθενείς με χρόνια απόρριψη που χρειάζονται επαναμεταμόσχευση μετά πάροδο ετών από την αρχική Μ.Η., εμφανίζουν τεχνικές δυσκολίες λόγω των εκτεταμένων συμφύσεων και την πιθανότητα μαζικής αιμορραγίας. Τα ποσοστά επιβίωσης των μοσχευμάτων μετά την επαναμεταμόσχευση είναι 20% χαμηλότερα από τα ποσοστά επιβίωσης μετά την πρωταρχική Μ.Η.<sup>73,74</sup>

#### B) Κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια

Η κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια είναι μια σπάνια κατάσταση. Η αρχική θεραπεία εστιάζεται στη συχνή εκτίμηση της εγκεφαλοπάθειας, την παρακολούθηση των επιπέδων στο πλάσμα των ηπατικών ενζύμων και των παραγόντων πήξης και στην πιστοποίηση της διάγνωσης.<sup>75</sup> Στη διάρκεια της αρχικής ιατρικής φροντίδας, όταν η πιθανότητα για Μ.Η. είναι αυξημένη, είναι σημαντικό να αποφύγουμε τα κατασταλτικά, που μπορεί να συγκαλύψουν νευρολογικές μεταβολές.

Ο συνδυασμός των διαταραχών της πήξης και της επιδείνωσης της εγκεφαλοπάθειας είναι δυσοίωνοι δείκτες, ειδικά όταν συνδυάζονται με την μείωση των προηγούμενων αυξημένων τιμών

των ηπατικών ενζύμων.<sup>76</sup> Όταν ο ασθενής προχωρήσει σε εγκεφαλοπάθεια σταδίου III (stupor) ή IV (κόμα), ενδείκνυται η διασωλήνωση για βελτίωση της οξυγόνωσης και αποφυγή πνευμονικής εισρόφησης (η πνευμονία από εισρόφηση μπορεί να αποκλείσει τη Μ.Η.). Η αύξηση της ενδοκρανίου πίεσης πρέπει να αποφεύγεται στη διάρκεια της διασωλήνωσης. Σε ασθενείς με κόμα σταδίου III ή IV βοηθάει η συνεχής παρακολούθηση (monitoring) της ενδοκρανίου πίεσης. Στις περιπτώσεις αυτές ενδείκνυται η χορήγηση FFP και PLT πριν την τοποθέτηση του ενδοκράνιου καθετήρα όταν το INR > 1,5 ή τα PLT < 50.000 ή παρουσία κλινικής σημαντικής μικροαγγειακής αιμορραγίας. Η πίεση διήθησης του εγκεφάλου πρέπει να διατηρείται πάνω από 50mmHg. Μέτρα για τη διατήρηση της πίεσης διήθησης του εγκεφάλου είναι η χορήγηση διουρητικών, η ανύψωση της κεφαλής του ασθενούς κατά 10° ή 20°, η διατήρηση φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης (αποφυγή υπέρτασης ή υπότασης) και η χορήγηση κατασταλτικών. Η χορήγηση λακτουλόζης, η κλασσική θεραπεία για τη χρόνια εγκεφαλοπάθεια, δεν έχει αποδειχθεί ευεργετική για την οξεία εγκεφαλοπάθεια και πιθανόν χειροτερεύει την υποκείμενη οξέωση λόγω αυξημένης απώλειας των διττανθρακικών. Η Ν-ακετυλοκυστεΐνη, που συνήθως αποδεικνύεται ευεργετική σε υπερδοσολογία με ακεταμινοφαίνη λόγω της ικανότητάς της να αναπληρώνει τις ηπατικές αποθήκες γλουταθιόνης, έχει επίσης αντιοξειδωτικές ιδιότητες και ευεργετικά αιμοδυναμικά αποτελέσματα στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια άλλης αιτιολογίας.<sup>77</sup>

Γ) Ασθενείς με IgA έλλειψη έχουν αντι-IgA αντισώματα που συγκολλούν το IgA αντιγόνο όταν βρεθεί στον ορό. Σε αυτούς τους ασθενείς χορηγούνται προϊόντα αίματος απαλλαγμένα από IgA.<sup>78</sup>

Δ) Αιμορροφιλικό ασθενείς συχνά γίνονται κίρρωτικοί και ασθενείς με τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια δευτεροπαθώς, από ηπατίτιδα λόγω πολυμετάγγισης. Η Μ.Η. μπορεί να αποτελεί θεραπεία και για την αιμορροφιλία.<sup>79</sup> Στους ασθενείς αυτούς χρειάζεται επιπλέον να χορηγηθεί παράγοντας VII ή II και τα αποτελέσματα είναι καλά. Δυστυχώς, πολλοί απ' αυτούς τους ασθενείς είναι επίσης μολυσμένοι με HIV.<sup>80</sup>

**ABSTRACT****Anesthesia for Liver Transplantation****Katsika E.**

Advances in surgical and anesthetic techniques have provided great success in liver transplantation. These operations may last 10 hours and require intense anesthetic care of the patient undergoing liver transplantation. The patient's end-stage liver disease affects nearly all organ systems. Intraoperative monitoring of cardiovascular system, acid-base status, electrolytes, intravascular volume and coagulation parameters is essential. Preexisting coagulopathies from liver disease, complications of massive transfusions and fibrinolysis from the new liver create complex coagulation disturbances requiring prompt diagnosis and treatment. Metabolic (lactic) acidosis is common and severe. Reperfusion of the donor liver can result in a dramatic and rapid fall in blood pressure as well as hyperkalemia. Generally, anesthesia for liver transplantation is a challenge for the anesthesiologist.

**Key words:** Anesthesia, liver transplantation

**BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Merritt W. Overview of common anesthesia medications. *Critical care issues in liver*
2. Lukin CL, Hein HA. Duration of vecuronium - induced neuromuscular block as a predictor of liver allograft dysfunction. *Anesth. Analg* 1995; 80: 526-33.
3. Marcel RJ, Ramsay MA, Hein HA, Nguyen AT, Ramsay KJ, Suit CT, et al. Duration of rocuronium-induced neuromuscular block during liver transplantation: a predictor of primary allograft function. *Anesth Analg* 1997;84(4):870-4.
4. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, Tullock W, Smith DA, Kisor DF, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 1996;76:624-8.
5. Tegeder I, Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:17-40.
6. Klinck J. Liver transplantation: anesthesia, in "Anesthesia and intensive care for organ transplantaion". Ed by Klinck J, Lindop M 1st ed Chapman and Hall London-New York, 1998 pp.169-200.
7. Navalgund A, Kang Y: Massive pulmonary thromboembolism during liver transplantation. *Anesth. Analg* 1988;67:400-402.
8. O'Riordan J, O'Beirne HA, Young Y, Bellamy MC. Effects of desflurane and isoflurane on splanchnic microcirculation during major surgery. *Br J Anaesth* 1997;78:95-6.
9. Gatecel C, Losser MR, Payen D. The postoperative effects of halothane versus isoflurane on hepatic artery and portal vein blood flow in humans. *Anesth Analg* 2003;96(3):740-5.
10. Armbraster K, Noldge-Schomburg GF, Dressier IM, Fittkau AJ, Haberstroh J, Geiger K. The effects of desflurane on splanchnic hemodynamics and oxygenation in the anesthetized pig. *Anesth Analg* 1997;84: 271-7.
11. Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, Huttner I, Kumle B, Piper SN. Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth Analg* 2000;91:206-12.
12. Frink Jr EJ. The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995;81:S46-50.
13. Kharasch ED, Frink Jr EJ, Artru A, Michalowski P, Rooke GA, Nogami W. Long-duration low-flow sevoflurane and isoflurane effects on postoperative renal and hepatic function. *Anesth Analg* 2001;93:1511-20.
14. Ellis J, Lichtor J et al: Right heart dysfunction, pulmonary embolism, paradoxical embolization during liver transplantation: A transesophageal two-dimensional echocardiographic study. *Anesth. Analg* 1989; 68:777-82.



15. Plotkin JS, Johnson LB, Rustgi V, Kuo PC. Coronary artery disease and liver transplantation: the state of the art. *Liver Transpl* 2000;6:S53-6.
16. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, Bach DS, Brown KA, Lucey MR, et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61:1180-8.
17. Cotton CL, Vaitkus PT, Massad MG, Benedetti E, Mrtek RG, Wiley TE. Role of echocardiography in detecting portopulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2002;8:1051-4.
18. Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, Dobsch BP, De Wolf AM, Kang Y. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1996;2:426-30.
19. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G: Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992;339:195-9.
20. Veyckemans F, Baele P, Guillaume JE: Hyperbilirubinemia does not interfere with hemoglobin saturation measured by pulse oximetry. *Anesthesiology* 1989;70:118-22.
21. Beall SN, Moorhy SS: Jaundice, oximetry and spurious hemoglobin desaturation. *Anesth Analg*, 1989;68:806-7.
22. O' Brien J, Ettinger N. Pulmonary complications of liver transplantation. *Clinics Chest Med* , 1996; 17: 99-114.
23. Yost S, Matthay M, Gropper M. Etiology of acute pulmonary edema during liver transplantation: a series of cases with analysis of the edema fluid. *Chest* 2001;119:219-23.
24. Navalgund A, Kang Y. Massive pulmonary thromboembolism during liver transplantation. *Anesth Analg* 1988; 67: 400-2.
25. Khoury G, Mann M. Air embolism associated with veno-venous bypass during orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1987; 67: 848-51.
26. Manji M., Isaac J, Bion J. Survival from massive intraoperative pulmonary thromboembolism during orthotopic liver transplantation *Br J Anaesth*, 1998;80: 685-7.
27. Adam B. Lerner, MD, Eswar S et al. Four cases of cardiopulmonary thromboembolism during liver transplantation without the use of antifibrinolytic drugs. *Anesth Analg* 2005;101: 1608-1612.
28. Shaw B. Some further notes on venous bypass for orthotopic transplantation of the liver. *Transpl Proc* 1987; 19: 13-6.
29. Paulsen AW, Whitten CW. Considerations for anesthetic management during venovenous bypass in adult hepatic transplantation. *Anesth Analg* 1989; 68: 489-96.
30. Shaw B, Martin D, Marquez J. Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg* 1984; 200: 524-34.
31. Aggarwal S, Kang YG, Freeman JA et al. Postreperfusion syndrome. Cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transpl Proc* 1987;19:54-5.
32. Bellamy MC, Good HF. Changes in cytokines and cardiovascular variables with liver graft reperfusion in humans. *Br J Anaesth* 1994; 73: 717-18.
33. Martin DJ, Marquez JM. Liver transplantation: hemodynamic and electrolyte changes seen immediately following revascularisation. *Anesth Analg* 1984;63:246 (S).
34. Paulsen AW, Valek TR. Effects of atropine pre-treatment on the revascularisation syndrome. *Transplant Proc* 1989; 21:2341-2.
35. Maurer J, Spence R. Transfusion requirements in liver transplantation. [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com) 2004:1-18.
36. Kang Y. Coagulopathies of hepatic disease. Critical care issues in liver transplantation 1999: 119-125 by AASLD - ILTS.
37. Steib A, Gengenwin N. Predictive factors of hyperfibrinolytic activity during liver transplantation in cirrhotic patients. *Br J Anaesth* 1994; 73: 645-8.
38. Mallett SV, Cox D. Aprotinin and reduction of

- blood loss and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Lancet* 1990; 2: 886-7.
39. Soilleux H, Gillon MC. Comparative effects of small and large aprotinin doses on bleeding during orthotopic liver transplantation. *Anesth. Analg* 1995; 80: 349-52.
  40. Marcel RJ, Stegal WC. Continuous small-dose aprotinin controls fibrinolysis during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1996; 82:1122-5.
  41. Boylan JF, Klinck JR. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements and coagulation factor usage in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1996; 85: 1043-8.
  42. Richards EM, Alexander GJ, Calne RY, Baglin TP: Thrombocytopenia following liver transplantation is associated with platelet consumption and thrombin generation. *Br J Haematol* 1997 Aug; 98: 315-21.
  43. Motschman TL, Taswell HF, Brecher ME, et al: Intraoperative blood loss and patient and graft survival in orthotopic liver transplantation: their relationship to clinical and laboratory data. *Mayo Clin Proc* 1989;64: 346-55.
  44. Gerlach H, Gosse F, Rossaint R, et al: The relevance of perioperative coagulation parameters to indications for blood transfusion. A retrospective analysis of 300 liver/transplantations. *Anaesthetist* 1994; 43: 168-77.
  45. Vehrenkarnp DM, Rettke SR, Sittipong R, Ilstrup DM: Association of coagulation tests with blood use during liver transplantation. *Nurse Anesth* 1992 ; 3: 166-72.
  46. Ozier YM, Le Cam B, Chatellier G, et al: Intraoperative blood loss in pediatric liver transplantation: analysis of preoperative risk factors. *Anesth Analg* 1995 ; 81:1142-7.
  47. Deakin M, Gunson BK, Dunn JA, et al: Factors influencing blood transfusion during adult liver transplantation. *Ann R Coll Surg Engl* 1993 ; 75: 339-44.
  48. Stieber AC: One surgeon's experience with the piggyback versus the standard technique in orthotopic liver transplantation: is one better than the other? *Hepatenterol* 1995; 42: 403-5.
  49. Menegaux F, Keeffe EB, Baker E, et al: Comparison of transjugular and surgical portosystemic shunts on the outcome of liver transplantation. *Arch Surg* 1994 ;129: 1018-23; discussion 1023-4.
  50. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, et al: Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 620-5.
  51. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ: Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg* 1998; 85: 1058-60.
  52. Hendriks HG, Meijer K, de Wolf JT, et al: Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation* 2001; 71: 402-5.
  53. Dupont J, Messiant F, Declerck N, et al: Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma. *Anesth Anaig* 1996; 83: 681-6.
  54. Ramos HC, Todo S, Kang Y, et al: Liver transplantation without the use of blood products. *Arch Surg* 1994; 129: 528-32; discussion 532-3.
  55. Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, et al: Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomised double-blind study. / EMSALT Study Group. *Lancet* 2000 ; 355: 1303-9.
  56. Llamas P, Cabrera R, Gomez-Arnau J, Fernandez MN: Hemostasis and blood requirements in orthotopic liver transplantation with and without high-dose aprotinin. *Haematologica* 1998; 83: 338-46.
  57. Marcel RJ, Stegall WC, Suit CT, et al: Continuous small-dose aprotinin controls fibrinolysis during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1996 ; 82: 1122-5.
  58. Dalmau A, Sabate A, Acosta F, et al:

- Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon- aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. *Anesth/ Analg* 2000; 91: 29-34.
59. Kaspar M, Ramsay MA, Nguyen AT, et al: Continuous small-dose tranexamic acid reduces fibrinolysis but not transfusion requirements during orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1997 ; 85: 281-5.
60. De Kock M, Laterre PF, Van Obbergh L, et al: The effects of intraoperative intravenous clonidine on fluid requirements, hemodynamic variables, and support during liver transplantation: a prospective, randomized study. *Anesth Analg* 1998 ; 86: 468-76.
61. Frenette L, Cox J, McArdle P, et al: Conjugated estrogen reduces transfusion and coagulation factor requirements in orthotopic liver transplantation. *Anesth Analg* 1998; 86: 1183-6.
62. Frenette L, Cox J, Arnall M, et al: Effectiveness of conjugated estrogen in orthotopic liver transplantation. *South Med J* 1998; 91: 365-8.
63. Freeman JW, Williamson LM, Llewelyn C, et al: A randomized trial of solvent/detergent and standard fresh frozen plasma in the treatment of the coagulopathy seen during Orthotopic Liver Transplantation. *Vox Sang* 1998; 74 :225-9(S).
64. Snook NJ, O'Beirne HA, Enright S, et al: Use of recombinant human erythropoietin to facilitate liver transplantation in a Jehovah's Witness. *Br J Anaesth* 1996; 76: 740-3.
65. Phillips SD, Maguire D, Deshpande R, et al. A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. *Transplantation*. 2006 ;81:536-40.
66. Jawan B, Cheng YF, Tseng CC, et al. Effect of autologous blood donation on the central venous pressure, blood loss and blood transfusion during living donor left hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2005;11:4233-6.
67. Shoji M, Ohkohchi N, Fujimori K, et al. The safety of the donor operation in living-donor liver transplantation: an analysis of 45 donors. *Transpl Int*. 2003;16:461-4.
68. Paulsen AW, Whitten CW. Considerations for anesthetic management during veno-venous bypass in adult hepatic transplantation *Anesth. Analg* 1989; 68: 489-96.
69. Schmeid H, Kurz A. Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996; 347: 289-92.
70. Kurz A, Sessler DI. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical - wound infection and shorten hospitalization. *New Engl J Med* 1996; 334: 1209-15.
71. Russell SH, Freeman J. Prevention of hypothermia during orthotopic liver transplantation: comparison of three different intraoperative warming methods. *Br. J. Anaesth* 1995; 74: 415-18.
72. Adani GL, Baccarani U, Risaliti A, et al. Late retransplantation of the liver: a single-centre experience. *Chir Ital*. 2006 ;58:15-7.
73. Linhares MM, Azoulay D, Matos D, et al. Liver retransplantation: a model for determining long-term survival. *Transplantation*. 2006 ;81:1016-21.
74. Markmann IF, Markowitz JS, Yersiz H, Morrissey M, Farmer DG, Farmer DA, et al. Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg* 1997;226: 408-18 [discussion:418-20].
75. Lee W. Management of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 369.
76. Colquhoun SD, Lipkin C, Connelly CA. The pathophysiology, diagnosis, and management of acute hepatic encephalopathy. *Adv Intern Med* 2001; 46:155-76.
77. Bromley PN, Cottam SJ, Hilmi I, et al. Effects of intra-operative N-acetylcysteine in orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1995;75: 352-4.
78. Davenport RD, Burnie KL, Barr RM: Transfusion management of patients with IgA deficiency and anti-IgA during liver transplantation. *Vox Sang* 1992; 63: 247-50.

79. Federici AB, Mannucci PM, Stabile F, et al: Orthotopic liver transplantation in a patient with severe hemophilia A: a life-saving treatment for the first Italian case. *Int J Clin Lab Res* 1995; 25: 44-6.
80. Kessler CM. Update on liver disease in hemophilia patients. *Semin Hematol.* 2006 ;43:S13-7. Review.