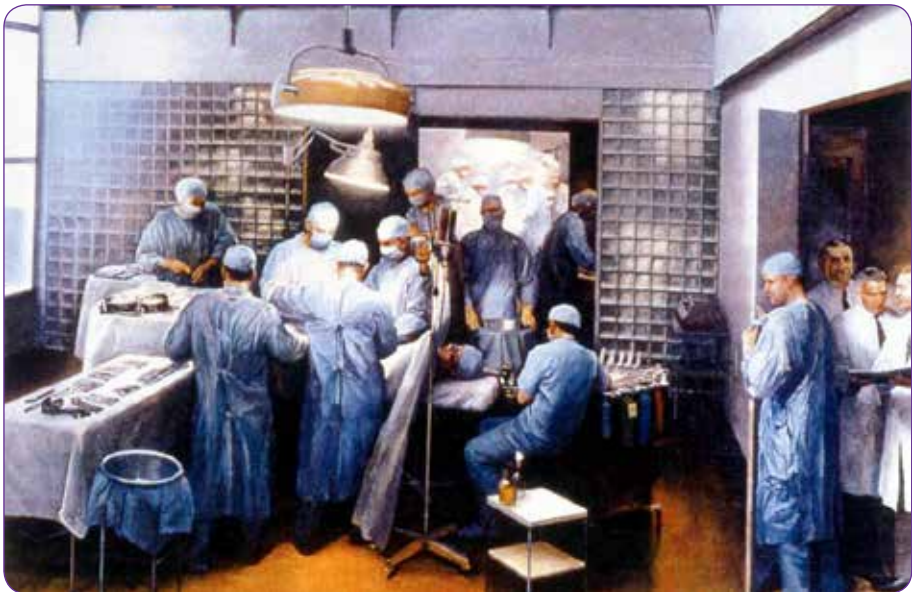


ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ

Το επόμενο σημαντικό βήμα στην εξέλιξη των μεταμοσχεύσεων έγινε το 1943, στην Γλασκόβη, κατά την διάρκεια των βομβαρδισμών του Β' παγκοσμίου πολέμου. Γυναίκα, 22 ετών υπέστη εκτεταμένα εγκαύματα τα οποία καλύφθηκαν με δερματικά μοσχεύματα με δότη τον αδελφό της. Οι Gibson και Medawar, περιέγραψαν την απόρριψη των μοσχευμάτων ως ανοσιακή απάντηση του λήπτη έναντι του δότη. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε πειραματόζωα, αλλά και στον άνθρωπο και οδήγησαν στην έρευνα της ανοσολογίας των μεταμοσχεύσεων.

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1950, οι Γάλλοι Χειρουργοί Kuss, Dubost και Servelle είχαν αναπτύξει την εξωπεριτοναϊκή τεχνική μεταμόσχευσης του νεφρού στον λαγόνιο βόθρο. Η τεχνική αυτή χρησιμοποιήθηκε στην ιστορική 1η επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού, μεταξύ μονοζωγενών διδύμων, το 1954, στην Βοστώνη (**Εικόνα 1.1**).

Μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1960, είχαν αναπτυχθεί, στα πειραματικά χειρουργικά εργαστήρια, τεχνικές για τη μεταμόσχευση όλων των συμπαγών οργάνων. Παράλληλα είχαν αναπτυχθεί τα πρώτα θεραπευτικά ανοσοκασταλτικά πρωτόκολλα. Ακολούθησαν οι κλινικές μεταμοσχεύσεις παγκρέατος, ήπατος, καρδιάς, πνεύμονος και μυελού (**Πίνακας 1.1**). Η αρχική ετήσια επιβίωση των μοσχευμάτων δεν ξεπερνούσε το 20%. Ακολούθησε συστηματική ερευνητική προσπάθεια στους



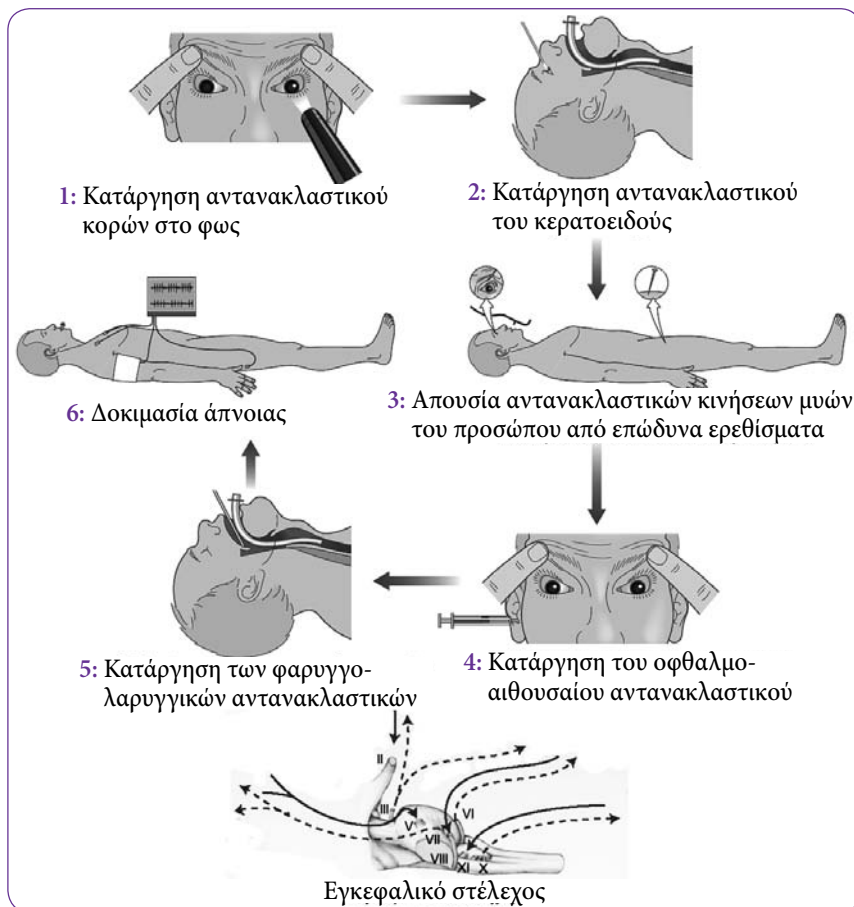
ΕΙΚΟΝΑ 1.1 Η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού, το 1954. (Harvard Medical Library in the Francis A. Countway Library of Medicine, Boston).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1 Σταθμοί στην εξέλιξη των μεταμοσχεύσεων.

1902	Ανάπτυξη τεχνικής αγγειακών αναστομώνσεων (Alexis Carrel, Lyon, France)
1933	Μεταμόσχευση νεφρού σε ασθενή με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Voronoy, Kherson, Ukraine)
1943	1η περιγραφή της απόρριψης δερματικών μοσχευμάτων (Gibson and Medawar, Glasgow, Britain)
1954	1η Επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού (Murray, Boston, USA)
1966	1η Επιτυχής σύγχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος- νεφρού (Lillehei, Kelly, Minneapolis, USA)
1968	1η Επιτυχής Μεταμόσχευση ήπατος (Starzl, Denver, USA)
1968	1η Επιτυχής μεταμόσχευση καρδιάς (Shumway, Stanford, USA)
1981	1η Επιτυχής μεταμόσχευση καρδιάς - πνευμόνων (Reitz, Stanford, USA)
1990	1η Επιτυχής μεταμόσχευση ενός πνεύμονος (Cooper, Toronto, Canada)
1990	1η Επιτυχής Μεταμόσχευση ήπατος από ζώντα δότη (Broelsch, Chicago, USA)
1990	1η Επιτυχής Μεταμόσχευση πνεύμονος από ζώντα δότη (Stames, Stanford, USA)

τομείς της ανοσολογίας και ιστοσυμβατότητας (Κεφ. 3), της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (Κεφ. 4) και στην περιεγχειρητική και μετεγχειρητική αντιμετώπιση των ασθενών, όπως περιγράφεται στα υπόλοιπα κεφάλαια του βιβλίου.

Στην Ελλάδα, η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού έγινε το 1968 στη Θεσσαλονίκη, στο Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, με μόσχευμα από νεκρό δότη. (**Πίνακας 1.2**). Επικεφαλής ήταν, ο καθηγητής της παθολογίας Δημήτριος Βαλιτής και οι καθηγητές της χειρουργικής Κωνσταντίνος Τούντας και Αλέξανδρος Μαρσέλιος. Στην Αθήνα, η πρώτη μεταμόσχευση νεφρού έγινε στο Λαϊκό Νοσοκομείο από τον καθηγητή Γρ. Σκαδικέα και τον συνεργάτη του κ. Ι. Χώματα, το 1971. Οι μεταμοσχεύσεις νεφρού συνεχίστηκαν στο Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, στις δεκαετίες 1970 και 1980, από τους καθηγητές της χειρουργικής Δημήτριο Λαζαρίδη και Παναγιώτη Σπανό και τον καθηγητή της παθολογίας Αχιλλέα Τουρκανώνη. Παράλληλα, η δάδα των μεταμοσχεύσεων μεταφέρθηκε στο Νοσοκομείο Αγία Σοφία – Ιπποκράτειο, με την ίδρυση της Β Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Α.Π.Θ., υπό τους Καθηγητές Παναγιώτη Μεταξά και στη συνέχεια, Μενέλαο Παπαδημητρίου, την ίδρυση της Χειρουργικής Κλινικής Μεταμοσχεύσεων Α.Π.Θ., υπό τον Καθηγητή Αντώνιο Αντωνιάδη

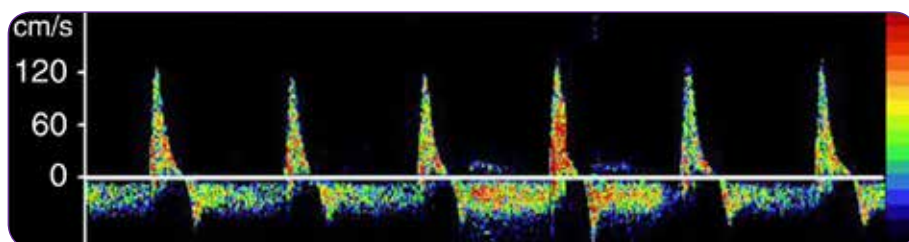


ΕΙΚΟΝΑ 2.1 Κλινική διαπίστωση εγκεφαλικού θανάτου με βάση τον έλεγχο των εγκεφαλικών συζυγίων - αντανακλαστικών του στελέχους. **1:** Κατάργηση του αντανακλαστικού των κορών στο φως (II. Οπτικό νεύρο. - III. Κοινό κινητικό νεύρο). **2:** Κατάργηση του αντανακλαστικού του κερατοειδούς (V. Τριδύμο νεύρο - VII. Προσωπικό νεύρο). **3:** Απουσία αντανακλαστικών κινήσεων των μύων του προσώπου που εκλύονται από επώδυνο ερέθισμα στην περιοχή του τριδύμου ν. (πάνω από τον οφθαλμικό κόγχχο) ή στα άκρα. (Έλεγχος τριδύμου (V) και προσωπικού νεύρου (VII)). **4:** Κατάργηση του οφθαλμο-αιθουσαίου αντανακλαστικού (III. Κοινό κινητικό νεύρο, VI. Απαγωγό νεύρο και Ακουστικό νεύρο). **5:** Κατάργηση των φαρυγγο-λαρυγγικών αντανακλαστικών (IX. Γλωσσοφαρυγγικό νεύρο και X. Πνευμονογαστρικό νεύρο). **6:** Δοκιμασία άπνοιας ή απνοϊκής οξυγόνωσης. α: Μηχ. αερισμός με 100% O₂ επί 20'. β: Αποσύνδεση από τον αναπνευστήρα όταν PaO₂ >200 mmHg και PaCO₂ >40 mmHg. γ: Τοποθέτηση καθετήρα στον τραχειοσωλήνα και χορήγηση O₂ 6 L/min. δ: Παρατήρηση για 7-10' για εμφάνιση αυτόματης αναπνευστικής κίνησης. ε: Λήψη αρτηριακού αίματος με PaCO₂ >60 mmHg (ουδός αναπνευστικού κέντρου). Η έλλειψη αναπνευστικής κίνησης επιβεβαιώνει τη νέκρωση του αναπνευστικού κέντρου και του εγκεφαλικού στελέχους.

Αφού ο ασθενής λάβει υπό ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό, οξυγόνο 100%, επί 10–20 min και εφόσον τα επίπεδα του PaCO₂ είναι πάνω από 40 mmHg, αποσυνδέεται από τον αναπνευστήρα, ενώ χορηγείται συνεχώς οξυγόνο 6 lit/min, με λεπτό καθετήρα που φθάνει στο ύψος της τρίπιδας διαμέσου του τραχειοσωλήνα ή με σωλήνα - T. Αυτό εξασφαλίζει παθητική ροή οξυγόνου και απνοϊκή οξυγόνωση, για αποφυγή της υποξαιμίας κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας.

Έτσι, ο ασθενής παρατηρείται αδιαλείπτως από το γιατρό επί 7-10 min για πραγματοποίηση αυθόρμητης αναπνευστικής κίνησης και λαμβάνεται δείγμα αρτηριακού αίματος για ανάλυση. Ο χρόνος αυτός είναι ικανός και αναγκαίος για να αυξηθεί το PaCO₂ σε επίπεδα 50-60 mmHg, που αποτελεί τον ουδό διέγερσης του αναπνευστικού κέντρου στον προμήκη. Το ιδανικό επίπεδο PaCO₂ που θα πρέπει να επιτυγχάνεται κατά τη δοκιμασία άπνοιας δεν έχει προσδιορισθεί ακριβώς (τα επίπεδα κυμαίνονται μεταξύ 44 και 90 mmHg). Έχει γίνει αποδεκτό, στο τέλος της δοκιμασίας άπνοιας το PaCO₂ να είναι 60 mmHg ή + 20 mmHg πάνω από τα συνηθισμένα επίπεδα PaCO₂ του ατόμου.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στην περίπτωση των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, επειδή έχουν ελαττωμένη ανταπόκριση στο διοξείδιο του άνθρακα, λόγω της χρόνιας υπερκαπνίας και μειωμένη ευαισθησία στο ανοξικό ερέθισμα, προκειμένου να λειτουργήσει το αναπνευστικό τους κέντρο. Σε αυτούς τους ασθενείς, αποδεκτό επίπεδο PaO₂ στο τέλος της δοκιμασίας άπνοιας πρέπει να είναι τα 60 mmHg. Η δοκιμασία άπνοιας τερματίζεται στο 10-26% των περιπτώσεων λόγω υπότασης (ΣΑΠ μικρότερη 60 mmHg), υποξυγοναιμίας (SaO₂ μικρότερος 85%) ή σοβαρής καρδιακής αρρυθμίας. Σε αποτυχία της είναι απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις επιβεβαίωσης του εγκεφαλικού θανάτου.



ΕΙΚΟΝΑ 2.2 Διακρανιακό υπερηχογράφημα. Κυματομορφή με αναστροφή των ταχυτήτων ροής στη διαστολική φάση (εγκεφαλικός θάνατος)

των μοσχευμάτων, της απόρριψης, της νοσηρότητας και θνητότητας του λήπτη και τελικά, της μη-αποδοχής σημαντικού αριθμού μοσχευμάτων από τα μεταμοσχευτικά κέντρα. Τα προβλήματα αυτά αντιμετωπίζονται με την ανάπτυξη και την συνεχή βελτίωση των τεχνικών συντηρήσεως.

Στατική ψυχρή συντήρηση

Η ισχαιμία είναι το σημαντικότερο αίτιο βλάβης των μοσχευμάτων. Αναστέλλει την οξειδωτική φωσφορυλίωση και προκαλεί ελάττωση ενδοκυττάριου ATP, αναστολή της αντλίας Νατρίου, κυτταρικό οίδημα (αύξηση ενδοκυττάριου H_2O , Na^+ , Ca^{2+}), απώλεια K^+ , οξέωση και τελικά κυτταρικό θάνατο. Η παλαιότερη μέθοδος συντήρησης είναι η στατική ψυχρή συντήρηση με ειδικά διαλύματα. Η βασική αρχή της μεθόδου είναι η ελάττωση της θερμοκρασίας του μοσχεύματος στους 40 °C, η οποία αναστέλλει την ενζυμική δραστηριότητα, μειώνει το κυτταρικό μεταβολισμό στο 10%, ελαττώνει τις ανάγκες του κυττάρου για οξυγόνο και παρατείνει την επιβίωση του σε συνθήκες ισχαιμίας. Η χαμηλή θερμοκρασία δεν αναστέλλει όλες τις συνέπειες της ισχαιμίας και επιδρά βλαπτικά στο κύτταρο. Τα προβλήματα αυτά γίνεται προσπάθεια να επιλυθούν με την έκπλυση των μοσχευμάτων με ψυχρά διαλύματα συντήρησης με συστατικά που αναστέλλουν τις ανωτέρω διεργασίες.

Τα κύρια συστατικά των διαλυμάτων συντήρησης είναι ηλεκτρολύτες, κολλοειδή, ρυθμιστικά διαλύματα και αντιοξειδωτικοί παράγοντες

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2 Διαλύματα στατικής ψυχρής συντηρήσεως μοσχευμάτων.

Συστατικά	UW	Celsior	HTK	IGL-1	Collins
Ηλεκτρολύτες					
Na^+ (mmol/L)	25-30	100	15	120	10
K^+ (mmol/L)	125-130	15	10	30	115
Mg^{2+} (mmol/L)	5	13	4	5	30
Ca^{2+} (mmol/L)	—	0.25	0.015	—	—
Chloride (mmol/L)	—	41.5	50	20	15
Ρυθμιστικοί παράγοντες					
Bicarbonate (mmol/L)	—	—	—	—	10
Phosphate (mmol/L)	25	—	—	25	47.5
Histidine (mmol/L)	—	30	198	—	—
Precursor energy substrates					
Adenosine (mmol/L)	5	—	—	5	—
Glutaminic acid (mmol/L)	—	20	—	—	—
α -Ketoglutarate (mmol/L)	—	—	1	—	—

συνεχίζεται

Κολλοειδή					
Hydroxyethyle starch (HES) (mmol/L)	0.25	—	—	—	—
Polyethyleneglycol (PEG) (mmol/L)					
Impermeants				0.03	
Mannitol (g/L)	—	60	30	—	—
Lactobionic acid (mmol/L)	100	80	—	100	—
Raffinose (mmol/L)	30	—	—	30	—
ROS scavengers					
Allopurinol (mmol/L)	1	—	—	1	—
Tryptophan (mmol/L)	1	—	—	1	—
Glutathione (mmol/L)	3	3	—	3	—
Osmolarity (mOsm/L)	320	320	310	320	320
pH	7.4	7.3	7.2	7.4	7.0
Viscosity (cp)	570	115	180	128	N/A

HTK: histidine–tryptophan–ketoglutarate solution, IGL-1: Institut Georges Lopez-1 solution, UW: University of Wisconsin solution.

(**Πίνακας 2.2**). Τα συστατικά αυτά έχουν στόχο την διατήρηση της ακεραιότητας της κυτταρικής μεμβράνης και την ελαχιστοποίηση του κυτταρικού οιδήματος, της οξέωσης και της παραγωγής ελευθέρων ριζών, μετά την επαναιμάτωση. Επιπλέον, προστίθενται και θρεπτικά συστατικά για να χρησιμοποιηθούν για την σύνθεση ATP.

Οι περιορισμοί της στατικής ψυχρής συντήρησης είναι η έλλειψη παροχής οξυγόνου, με αποτέλεσμα την εκτροπή προς τον αναερόβιο μεταβολισμό και η αδυναμία ελέγχου της βιωσιμότητας των μοσχευμάτων. Σήμερα, η στατική ψυχρή συντήρηση θεωρείται επαρκής μόνο για τα άριστα πτωματικά μοσχεύματα και όχι για τα οριακά μοσχεύματα.

Συνεχής μηχανική συντήρηση

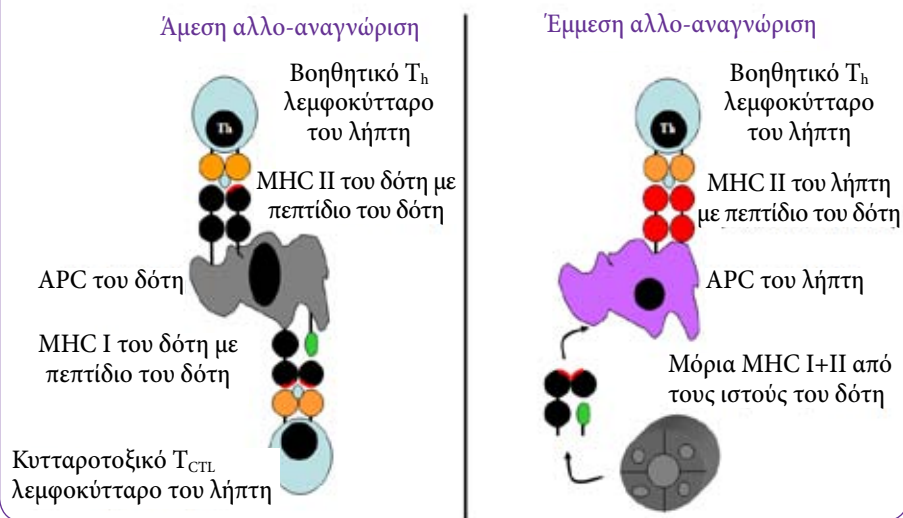
Η συνεχής μηχανική συντήρηση άρχισε να χρησιμοποιείται κλινικά τα τελευταία χρόνια, στα οριακά μοσχεύματα και υπάρχουν αρκετά δεδομένα ότι είναι ανώτερη από την στατική ψυχρή συντήρηση. Τρεις τεχνικές μηχανικής συντήρησης χρησιμοποιούνται:

1. Νορμοθερμική μηχανική συντήρηση (Normothermic Machine Perfusion, NMP) στην οποία η έκπλυση του μοσχεύματος συνεχίζεται, μετά την εκτομή, με οξυγονωμένο αίμα σε φυσιολογική θερμοκρασία (**Εικόνα 2.5**).
2. Υπονορμοθερμική μηχανική συντήρηση (Subnormothermic Machine Perfusion, SMP), στην οποία η συνεχής έκπλυση γίνεται με οξυγονωμένο διάλυμα συντήρησης σε θερμοκρασία 20°C–25°C.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ

Πυμορφισμού των HLA τα περισσότερα μη συγγενή άτομα διαφέρουν συνήθως και ως προς τους δύο απλοτύπους. Εντούτοις είναι δυνατόν να ανευρεθούν τυχαία άτομα με κοινά (συμβατά) ένα ή περισσότερα HLA. Για τον λόγο αυτό όλοι οι υποψήφιοι για μεταμόσχευση νεφρού (αλλά και άλλων οργάνων) έγκαιρα τυποποιούνται ως προς τα HLA (τάξης I και τάξης II) και ακολούθως εντάσσονται στις ανάλογες λίστες υποψηφίων για μεταμόσχευση. Τα στοιχεία αυτά των υποψηφίων ληπτών συγκεντρώνονται στην κεντρική υπηρεσία του Εθνικού Οργανισμού Μεταμοσχεύσεων (ΕΟΜ) η οποία κάθε φορά που υπάρχει προσφορά μοσχεύματος ανευρίσκει με σειρά προτεραιότητας τους ιδανικούς λήπτες με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ιστοσυμβατότητα. Κάθε ένα από τα αθροίσματα αντιστοιχεί σε πολλές γονιδιακές θέσεις ή τόπους (loci) και κάθε ένας από τους τόπους δυνατόν να έχει πολλές γονιδιακές μορφές ή αλληλόμορφα γονίδια (alleles). Κάθε άτομο φέρει ένα μόνο από τα αλληλόμορφα γονίδια που αντιστοιχούν σε ένα συγκεκριμένο HLA.

Παρουσίαση αντιγόνου στη μεταμόσχευση



ΕΙΚΟΝΑ 3.1 Τα MHC αλλοαντιγόνα του μοσχεύματος μπορεί να παρουσιαστούν στα T λεμφοκύτταρα με δύο τρόπους. Στον άμεσο τρόπο παρουσίασης (αριστερά) τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του δότη (Antigen Presenting Cells, APC) παρουσιάζουν τα MHC αντιγόνα του δότη κατευθείαν τόσο στα βοηθητικά T λεμφοκύτταρα ((Th), όσο και στα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα (TCTL) του λήπτη. Στον έμμεσο τρόπο παρουσίασης (δεξιά) τα επεξεργασμένα MHC μόρια του δότη παρουσιάζονται από τα APC κύτταρα του λήπτη βοηθητικά T λεμφοκύτταρα ((Th) του λήπτη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.2 Οι ιδιότητες των μορίων HLA τάξης I και II.

	Τάξης I	Τάξης II
Γενετική θέση	HLA-A, B, C	DP, DQ, DR
Δομή	α αλυσίδα και β2-μικροσφαιρίνη	α και β αλυσίδες
Κυτταρική κατανομή	όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα	APCs
Έκθεση αντιγόνων στα	κυτταροτοξικά CD8 T λεμφοκύτταρα	βοηθητικά CD4 T λεμφοκύτταρα
Πηγή πεπτιδίων	κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες	εξωκυττάρια πρωτεΐνες
Αντιγονικά πεπτίδια	8 ή 9 αμινοξέα	12–25 αμινοξέα
Πολυμορφικές περιοχές σύνδεσης πεπτιδίων	α1 και α2 περιοχές της α αλυσίδας	α1 και β1 περιοχές των α και β αλυσίδων

APCs (Antigen Presenting Cells): Κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα.

Η βασική λειτουργία των HLAs είναι η παρουσίαση των πεπτιδίων προερχόμενων κυρίως από ξένες προς τον οργανισμό πρωτεΐνες στα T λεμφοκύτταρα, γεγονός που οδηγεί σε αναγνώριση και καταστροφή των ξένων αντιγόνων με μεγάλη ειδικότητα (**Εικόνα 3.1**). Αυτό αποτελεί πλεονέκτημα για τον οργανισμό επειδή του επιτρέπει να αναγνωρίσει και να αντιμετωπίσει πληθώρα παθογόνων εισβολέων, μειονέκτημα όμως για τη μεταμόσχευση γιατί το μόσχευμα αντιμετωπίζεται ως ξένος εισβολέας. Τα HLA τάξης I παρουσιάζουν αντιγονικά πεπτίδια προερχόμενα από κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες στα κυτταροτοξικά CD8+ T λεμφοκύτταρα, ενώ τα τάξης II παρουσιάζουν αντιγονικά πεπτίδια που προκύπτουν από την κατεργασία πρωτεϊνών εξωκυττάριας προέλευσης στα βοηθητικά CD4+ T λεμφοκύτταρα. (**Πίνακας 3.2**)

ΑΛΛΟΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΛΛΟΑΠΑΝΤΗΣΗ

Η αλληλοαναγνώριση είναι η ικανότητα των T λεμφοκυττάρων του λήπτη να αντιλαμβάνεται διαφορές στη δομή των HLA αντιγόνων του μοσχεύματος. Τα HLA μπορούν να επάγουν την απόρριψη του μοσχεύματος μέσω δυο διαφορετικών μηχανισμών:

1. της **κυτταρική απόρριψης**, που προκαλείται από την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων έναντι των HLA αντιγόνων του δότη,
2. της **χυμικής**, η οποία οφείλεται στην παρουσία των κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι των HLA αντιγόνων του δότη. Η σύνδεση των αντισωμάτων με τα HLA αντιγόνα, ενεργοποιεί τον καταρράκτη του συμπληρώματος με τελικό αποτέλεσμα την κυτταρική λύση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ

δυνατότητα τυποποίησης σε υψηλή ανάλυση τεσσάρων ψηφίων (A*01:01). Ο αστερίσκος δηλώνει τη διενέργεια της τυποποίησης με μοριακή μέθοδο.

Ειδική Ορολογική Διασταύρωση (Cross Match) δότη με συγκεκριμένο λήπτη

Η διασταύρωση διενεργείται με δύο τρόπους:

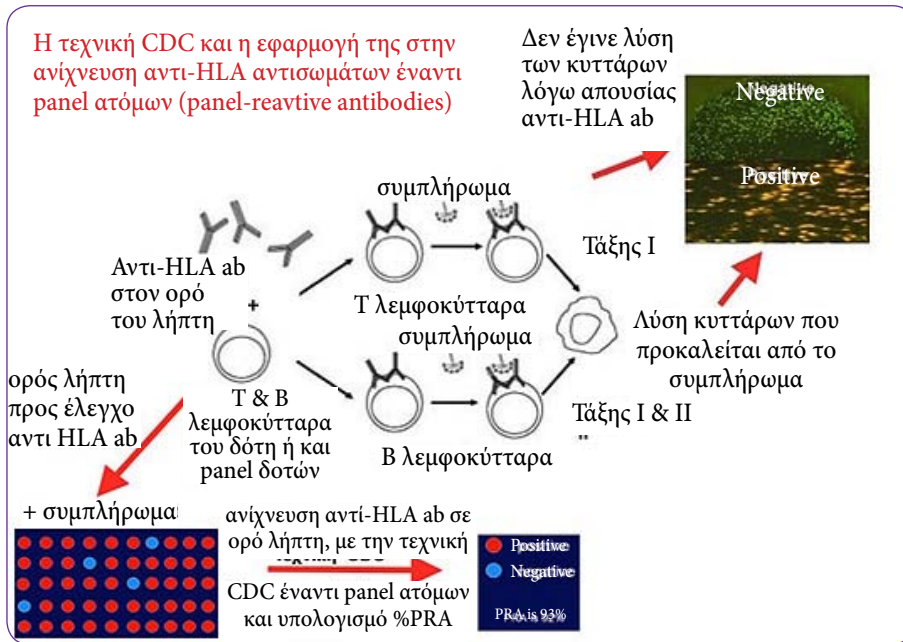
1. Η **δοκιμασία διασταύρωσης CDC** κατά την οποία ο ορός του λήπτη επωάζεται με τα λεμφοκύτταρα του δότη (**Εικόνα 3.4**). Στη συνέχεια προστίθεται συμπλήρωμα και χρωστική η οποία χρωματίζει τα κύτταρα στα οποία έχουν σχηματιστεί ανοσοσυμπλέγματα. Με τη δοκιμασία αυτή ανιχνεύεται η παρουσία προσχηματισμένων HLA αντισωμάτων (HLA τάξης I και II IgG1, IgG3, IgM) και non- HLA αντισωμάτων στον ορό του λήπτη έναντι των λεμφοκυττάρων του δότη. Θετική δοκιμασία CDC Cross Match (CDC-CM) αποκλείει τον λήπτη από τη μεταμόσχευση.
2. Η **διασταύρωση με κυτταρομετρία ροής** (Flow Cross Match, F-CM) κατά την οποία ο ορός του λήπτη επωάζεται με τα λεμφοκύτταρα του δότη. Όταν υπάρχουν στον ορό του λήπτη ειδικά αντισώματα έναντι των αντιγόνων HLA των λεμφοκυττάρων του δότη, τα ανοσοσυμπλέγματα που σχηματίζονται ανιχνεύονται με αντι-IgG φθοριόχρωμα. Η χρησιμοποίηση αντι-CD3 και αντί-CD19 μονοκλωνικών αντισωμάτων δίνει την δυνατότητα ανίχνευσης των T και B κυττάρων αντίστοιχα και επομένως τη διάκριση ενός T θετικού από ένα B θετικό F-CM.

Έλεγχος ευαισθητοποίησης των υποψηφίων ληπτών ως προς HLA αντισώματα του δότη

Η ευαισθητοποίηση του λήπτη έναντι αλλοαντιγόνων του μοσχεύματος μπορεί να συμβεί ύστερα από μετάγγιση αίματος, προηγούμενες κήσεις, απόρριψη αλλομοσχεύματος, φλεβικά ή αρτηριακά αλλομοσχεύματα, λοιμώξεις, τραύματα ή εμβολιασμούς.

Τα HLA αντισώματα ανιχνεύονται με τη μέθοδο της εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας (Complement Dependent Cytotoxicity, CDC), τη μέθοδο της κυτταρομετρίας ροής, τη μέθοδο Elisa και την τεχνολογία Luminex.

Ο προσδιορισμός του PRA με τη μέθοδο CDC (**Εικόνα 3.4**) χρησιμοποιείται για την ανίχνευση αντι-HLA αντισωμάτων έναντι panel ατόμων (δοτών) και δηλώνει το ποσοστό των δοτών που δίνουν θετική αντίδραση με τους υποψήφιους λήπτες. Ο εξεταζόμενος ορός επωάζεται σε πλάκες με λεμφοκύτταρα από 50 διαφορετικά τυχαία επιλεγμένα άτομα και μετά την



ΕΙΚΟΝΑ 3.4 Η τεχνική της CDC για την ανίχνευση των αντι-HLA αντισωμάτων.

προσθήκη συμπληρώματος και χρωστικής ουσίας, ανιχνεύονται οι θετικές αντιδράσεις (Εικόνα 3.4). Οι θετικές αντιδράσεις προκαλούνται λόγω της παρουσίας αντισωμάτων που συνδέουν το συμπλήρωμα, προκαλείται λύση της κυτταρικής μεμβράνης είσοδος της χρωστικής στο εσωτερικό των κυττάρων και χρώση αυτών. Ο αριθμός των θετικών αντιδράσεων καταγράφεται και ανάγεται σε εκατοστιαία αναλογία.

Υψηλή PRA τιμή δε σημαίνει απαραίτητα υψηλό ποσοστό θετικών αντι-HLA αντισωμάτων, αλλά θετικά αντισώματα έναντι ευρέως διαδεδομένων HLA αντιγόνων του πληθυσμού. Όταν ο ασθενής έχει PRA > 70% θεωρείται υπερ-ευαισθητοποιημένος ενώ οι ασθενείς με PRA 5-70% θεωρούνται ευαισθητοποιημένοι. Επομένως η PRA τιμή εκφράζει την πιθανότητα θετικής δοκιμασίας διασταύρωσης (cross match) ενός συγκεκριμένου λήπτη, η οποία επιτρέπει τη ανίχνευση αντισωμάτων στον ορό του λήπτη έναντι των HLA αντιγόνων ενός τυχαίου δότη.

Η τεχνολογία LumineX, η οποία έχει επικρατήσει στα εργαστήρια ιστοσυμβατότητας, παρέχει τη δυνατότητα ανίχνευσης των αντισωμάτων (screening test), του προσδιορισμού του panel reactive antibodies (PRA) αλλά και της ειδικότητας των ανιχνευόμενων αντισωμάτων στην περίπτωση του θετικού screening test.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ

έναντι υποδοχέα της IL-2 (anti-CD25) που αναστέλλουν την ενεργοποίηση τους. Στην φάση διατήρησης χορηγείται τριπλό σχήμα με αναστολέα καλσινευρίνης (Κυκλοσπορίνη, ή Tacrolimus), αναστολέα κυτταρικού πολυπληθασιασμού (Mycophenolate mofetil, MMF) και μεθυλπρεδνιζολόνη. Τα νεότερα ανοσοκατασταλτικά σχήματα περιλαμβάνουν την απόσυρση, αποφυγή ή ελαχιστοποίηση ορισμένων κατηγοριών φαρμάκων ώστε να μειωθούν οι επιπλοκές τους.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΟΥ ΑΡΙΘΜΟΥ ΤΩΝ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται στην φάση εισαγωγής της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, σε πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο απόρριψης και στη θεραπεία κυτταρικής απόρριψης που είναι ανθεκτική στην κορτιζόνη. Όσον αφορά τα T λεμφοκύτταρα χρησιμοποιείται, κυρίως, η πολυκλωνική αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (antithymocyte globulin, ATG) κονίκλου, η οποία περιέχει αντισώματα έναντι του υποδοχέα TCR και των αντιγόνων CD2, CD3, CD5 και CD8, ενώ λιγότερο διαδεδομένο είναι το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αντιγόνου CD52, Alemtuzumab (Campath-1 H), που εκφράζεται στα T λεμφοκύτταρα και στα δενδριτικά κύτταρα. Τόσο η ATG όσο και το Campath-1 H προκαλούν μείωση του αριθμού των T λεμφοκυττάρων, οποία ελαττώνει ή αναστρέφει την απόρριψη. Συνοδεύεται, όμως, από αύξηση των λοιμώξεων και των νεοπλασιών.

Το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του αντιγόνου CD20, Rituximab, προκαλεί μείωση του αριθμού των B λεμφοκυττάρων και χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της χυμικής ή αντισωματικής απόρριψης, καθώς και σε πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης σε μη συμβατές μεταμοσχεύσεις λόγω διαφοράς της ομάδας αίματος ή των αντιγόνων HLA. Επειδή το αντιγόνο CD20 εκφράζεται μόνο στα B λεμφοκύτταρα δε δρά στα πλάσματοκύτταρα που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση των αντισωμάτων. Πρόσφατα, χρησιμοποιήθηκε ο αναστολέας των πρωτεοσωματιών, bortezomib, ο οποίος προκαλεί απόπτωση των πλάσματοκυττάρων και ελαττώνει την σύνθεση αντισωμάτων σε ευαισθητοποιημένους ασθενείς.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑΣΤΕΛΛΟΥΝ ΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα φάρμακα αυτά παρεμβαίνουν στην ανοσιακή απάντηση προς το μόσχευμα καταστέλλοντας τις σηματοδοτικές οδούς της ενεργοποίη-

σης των Τ λεμφοκυττάρων. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα κορτικοστεροειδή, οι αναστολείς της καλσινευρίνης, τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα της IL-2 (anti-CD25) και παράγοντες που αναστέλλουν σημαντικά συνδιεγερτικά μόρια όπως τα CD80/86.

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή παίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταμόσχευση από την έναρξή της. Παρά τις πολλές προσπάθειες να αντικατασταθούν, λόγω των επιπλοκών τους, παραμένουν βασικά συστατικά στα περισσότερα ανοσοκατασταλτικά πρωτόκολλα εισαγωγής, διατήρησης και αντιαπορριπτικής θεραπείας. Τα κορτικοστεροειδή δρουν στον πυρήνα και αναστέλλουν την έκφραση των γονιδίων κυτοκινών και των υποδοχέων τους, καταστέλλοντας την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων. Τα κορτικοστεροειδή ασκούν και γενικευμένη αντιφλεγμονώδη δράση αναστέλλοντας την σύνθεση των προσταγλανδινών και μειώνουν τον αριθμό των κυκλοφορούντων στο αίμα Τ λεμφοκυττάρων επάγοντας τη μετανάστευση τους στους λεμφικούς ιστούς.

Οι πολλαπλές δράσεις των κορτικοστεροειδών προκαλούν σημαντικές παρενέργειες, όπως αύξηση του σωματικού βάρους, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, ακμή και καθυστέρηση της επούλωσης των τραυμάτων. Όλα τα ανωτέρω συντελούν σημαντικά στη νοσηρότητα των μεταμοσχευμένων ασθενών.

Αναστολείς της καλσινευρίνης

Οι αναστολείς της καλσινευρίνης (Calcineurin Inhibitors, CNIs), κυκλοσπορίνη και tacrolimus, αποτελούν την βάση των περισσότερων ανοσοκατασταλτικών πρωτοκόλλων που χρησιμοποιούνται στη μεταμόσχευση οργάνων. Συνδέονται με ανοσοφιλίνες του κυτταροπλάσματος, η κυκλοσπορίνη με την κυκλοφιλίνη και το tacrolimus με την δεσμευτική πρωτεΐνη FK και αναστέλλουν την δράση φωσφατάσης της καλσινευρίνης. Με το μηχανισμό αυτό διακόπτουν την σηματοδοτική οδό που οδηγεί από τον υποδοχέα TCR των Τ λεμφοκυττάρων στην ενεργοποίηση της έκφρασης του γονιδίου της IL-2 και άλλων κυτοκινών. (Εικόνα 4.3) Αναστέλλοντας την σύνθεση των κυτοκινών, η κυκλοσπορίνη και το tacrolimus, ασκούν ισχυρή ανοσοκατασταλτική δράση. Η κυκλοσπορίνη και το tacrolimus θεωρούνται ισοδύναμα φάρμακα, όσον αφορά την μακροπρόθεσμη επιβίωση των μοσχευμάτων. Υπάρχουν, όμως αρκετές ενδείξεις ότι το tacrolimus είναι ισχυρότερο ανοσοκατασταλτικό για την πρόληψη της οξείας απόρριψης. Παρουσιάζουν σημαντικές παρενέργει-

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΕΩΝ

Η αζαθειοπρίνη έχει χρησιμοποιηθεί στην ανοσοκαταστολή για περισσότερα από 40 χρόνια, αλλά σήμερα έχει αντικατασταθεί από τα ισχυρότερα παράγωγα του μυκοφαινολικού οξέος. Η χρήση της περιορίστηκε σε ειδικές κατηγορίες ληπτών μοσχευμάτων, όπως σε ασθενείς που θέλουν να τεκνοποιήσουν λόγω μειωμένης τερατογόνου δράσης συγκριτικά με τα παράγωγα του μυκοφαινολικού οξέος, καθώς και σε ασθενείς που παρουσιάζουν γαστρεντερικές επιπλοκές από τα παράγωγα του μυκοφαινολικού οξέος.

Παράγωγα του μυκοφαινολικού οξέος

Τα παράγωγα του μυκοφαινολικού οξέος (mycophenolate mofetil, MMF και mycophenolic acid sodium, MPAS) αναστέλλουν την δεϋδρογονάση της μονοφωσφορικής ινοσίνης (inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH), που είναι το ένζυμο που ρυθμίζει την de novo σύνθεση των πουρινών. Τα λεμφοκύτταρα δεν διαθέτουν το μεταβολικό δρόμο σύνθεσης των πουρινών μέσω των αντιδράσεων περίσωσης (salvage pathway) και γι' αυτό η ικανότητα πολλαπλασιασμού τους αναστέλλεται σημαντικά. Η εισαγωγή του μυκοφαινολικού οξέος το 1995 μείωσε σημαντικά τα απορριπτικά επεισόδια και γι' αυτό χρησιμοποιείται στα περισσότερα πρωτόκολλα συντήρησης της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, σε δόση 1–2 gr/ημέρα. Η φαρμακοκινητική του μυκοφαινολικού οξέος είναι περίπλοκη και γι' αυτό, στα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα δεν γίνεται μέτρηση των επιπέδων τους. Οι σημαντικότερες επιπλοκές του μυκοφαινολικού οξέος είναι η δυσπεψία, η ναυτία και οι διάρροιες, η λευκοπενία, αναιμία και θροβοκυτταροπενία.

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ

Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία προκαλεί σοβαρές επιπλοκές στους λήπτες μοσχευμάτων. Αυτές διακρίνονται στις ειδικές επιπλοκές του κάθε φαρμάκου, όπως αναφέρθηκε και στην αθροιστική γενικευμένη ανοσοκαταστολή που προκαλεί αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων και νεοπλασιών.

Λοιμώσεις

Οι λήπτες μοσχευμάτων παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα ευκαιριακών λοιμώξεων, από ιούς, μύκητες και βακτήρια. Η επιδημιολογία των λοιμώξεων συσχετίζεται με την χρονική στιγμή από τη μεταμόσχευση και γι' αυτό ταξινομούνται σε κατηγορίες : άμεση μετεγχειρητική περίοδος (1ος μήνας από τη μεταμόσχευση), απώτερη μετεγχειρητική περίο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.2 Παρενέργειες ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων.

Φάρμακο	Μηχανισμός Δράσης	Παρενέργειες
Κορτικοειδή	Αναστολή συνθέσεως κυτοκινών (και IL-2) Πολλαπλές αντιφλεγμονώδεις δράσεις	ΣΔ, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, οστεοπόρωση, νέκρωση κεφαλής, αναστολή ανάπτυξης
Κυκλοσπορίνη (CsA)	Αναστολέας καλσινευρίνης, συνθέσεως IL-2 και άλλων μορίων ενεργοποίησης των Τ-λεμφοκυττάρων	Νεφροτοξικότητα (οξεία και χρόνια), υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, ΣΔ
Tacrolimus	Παρόμοιος με της CsA, αν και συνδέεται με διαφορετική δεσμευτική πρωτεΐνη (FKBP)	Όπως της CsA, ΣΔ συχνότερος, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία λιγότερο συχνές
Αζαθειοπρίνη (Aza)	Αναστολή της συνθέσεως των πουρινών και κατά συνέπεια του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (και των λεμφοκυττάρων)	Καταστολή μυελού, παγκρεατίτιδα, ηπατίτιδα
Mycophenolate mofetil (MMF)	Αναστολή της de novo συνθέσεως πουρινών, εκλεκτική αναστολή πολ/σμού των λεμφοκυττάρων	Καταστολή μυελού, γαστρικά ενοχλήματα, CMV
Sirolimus everolimus	Sirolimus-FKBP συνδέεται με την κίνηση TOR αναστολή πολ/σμού των λεμφοκυττάρων σε IL-2	Καταστολή μυελού, υπερλιπιδαιμία, πνευμονίτιδα, αύξ. τοξικότητας CsA

δος (2ος – 6ος μήνας) και μετά τον 6ο μήνα. Κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο (1ος μήνας από τη μεταμόσχευση) οι λοιμώξεις οφείλονται στην προϋπάρχουσα επιβαρυσμένη γενική κατάσταση, στο εγχειρητικό stress, σε χειρουργικές επιπλοκές, στην βαρεία εισαγωγική ανοσοκαταστολή, στην δυσλειτουργία του μοσχεύματος, και πιθανόν, σε μετάδοση μικροβίων από τον δότη. Διακρίνονται σε χειρουργικές και παθολογικές λοιμώξεις. Οι χειρουργικές λοιμώξεις, εξ ορισμού, είναι αυτές που απαιτούν άμεση χειρουργική θεραπεία. Συνήθως συσχετίζονται με επιπλοκές της επέμβασης της μεταμόσχευσης, όπως το χολοπεριτόναιο και η περιτονίτιδα, λόγω διαφυγής από την αναστόμωση του χοληδόχου πόρου, τα ενδοκοιλιακά αποστήματα και η διαπύση του τραύματος. Η κλινική εικόνα των χειρουργικών λοιμώξεων στους λήπτες μοσχευμάτων τροποποιείται από την ανοσοκαταστολή και γι' αυτό η αντιμετώπιση τους απαιτεί εκγρήγορη. Οι λήπτες μοσχευμάτων παρουσιάζουν, κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο `και λοιμώξεις του αναπνευστικού, ουροποιητικού, καθώς και συστηματικές με θετικές καλλιέργειας αίματος.

κάθαρσης του πλάσματος και στη γρήγορη αλλαγή του όγκου του αίματος λόγω της αιμορραγίας.

Από τα οπιοειδή, η φεντανύλη έχει καθιερωθεί ως φάρμακο επιλογής για τη Μ.Η.

Η ρεμιφεντανύλη, 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.

Το N₂O 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 N₂O₃ λόγω της συμπαθητικής αγγειοσύσπασης που προκαλεί. Ο κίνδυνος αερώδους εμβολής είναι αυξημένος στην ηπατική μεταμόσχευση και αποτελεί έναν επιπλέον λόγο για να αποφύγουμε τη χορήγηση του N₂O.

Όλοι οι αθρογονομένοι παράγοντες προκαλούν δόσοεξαρτώμενη ελάττωση της μέσης αρτηριακής πίεσης (Μ.Α.Π.) 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. Η επίδραση των πτητικών αναισθητικών στην ηπατική αιματική ροή είναι χωρίς κλινική σημασία, εφόσον διατηρείται σταθερή η παροχή O₂ στο ήπαρ (hepatic oxygen delivery).

Αιμοδυναμικό Monitoring

Το monitoring στη μεταμόσχευση ήπατος περιλαμβάνει:

- ΗΚΓ
- Καпноγράφο (ETCO₂)
- Παλμικό οξυγονόμετρο (SPO₂)
- Άμεση μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (Α.Π.) με τοποθέτηση καθετήρα 20G στην κερκιδική αρτηρία
- Τοποθέτηση καθετήρα Swan-Ganz
- SVO₂/± CCO (continuous cardiac output)
- Μέτρηση θερμοκρασίας σώματος
- Έλεγχος αρτηριακών αερίων αίματος – ηλεκτρολυτών
- (±) Διοισοφάγιο υπερηχογράφημα

- (±) Προσδιορισμός τελιοδιαστολικού όγκου της δεξιάς κοιλίας - Κλάσμα εξώθησης δεξιάς κοιλίας
- (±) Μέτρηση του pH του γαστρικού βλεννογόνου
- Monitoring πηκτικού μηχανισμού (PT, PTT, Θρομβοελαστογραφία)

Στάδια της επέμβασης

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

Φάση I: Προανηπατική. Είναι η περίοδος διαχωρισμού του ήπατος από το μίσχο του και την κάτω κοίλη φλέβα (τεχνική Piggyback) ή με πλήρη αποκλεισμό και εκτομή και της κάτω κοίλης φλέβας (ΚΚΦ). Η εκτομή 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 ανα-στομώσεις.

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

Χειρουργικές τεχνικές

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

Φλεβο-φλεβική παράκαμψη

Η σοβαρή υπόταση κατά τον αποκλεισμό της ΚΚΦ στην Μ.Η. στα πειραματόζωα, έκανε απαραίτητη την ανάπτυξη τεχνικών παράκαμψης για τη διατήρηση της φλεβικής επιστροφής στην ανηπατική περίοδο. 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 ηπαρινισμένων σωλήνων, επιτρέπουν την ασφαλή εφαρμογή της φλεβο-φλεβικής παράκαμψης, χωρίς συστηματική χορήγηση ηπαρίνης.

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

της C.O. εμφανίζεται κατά την ανηπατική φάση και αυτό αντανακλά μια επιδείνωση της μεταβολικής οξέωσης, καθώς και αύξηση της κοιλιοδοσμητικής πίεσης, καθώς η φλεβική στάση οδηγεί σε εξαγγείωση του πλάσματος και των ηλεκτρολυτών.

Προς το τέλος της ανηπατικής φάσης, το ηπατικό μόσχευμα ξεπλένεται, μέσω της πυλαίας φλέβας, με 500–1000 ml Ringer's Lactate ή 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 και παροχετεύοντάς το από την υπηπατική Κ.Κ.Φ. 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 των καρδιακών σφύξεων, της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και του περιφερικού αγγειακού τόνου είτε εφαρμόζεται η φλεβο-φλεβική παράκαμψη είτε όχι. Η αφαίρεση των λαβίδων από την πυλαία και την κάτω κοίλη φλέβα επιτρέπει τη ροή οξεωτικού μη οξυγονωμένου αίματος από την αποφραχθείσα πυλαία κυκλοφορία και το πλούσιο σε K^+ περιεχόμενο του μοσχεύματος, να διηθήσουν την καρδιά.

Συνήθως παρατηρείται βραδυκαρδία λόγω της οξείας υπερκαλιαιμίας. Οι μεταβολές αυτές είναι συνήθως ήπιες και σύντομες, αλλά μερικές φορές παρατηρούνται ασυστολία, ταχυαρρυθμίες ακόμη και κοιλιακή μαρμαρυγή. Η αρτηριακή πίεση ελαττώνεται σχεδόν σ'όλους τους ασθενείς και το μέγεθος της πτώσης φαίνεται να είναι μεγαλύτερο στους ασθενείς που χρησιμοποιείται η φλεβο-φλεβική παράκαμψη, πιθανώς επειδή η αντισταθμιστική περιφερική αγγειοσύσπαση κατά την ανηπατική φάση είναι λιγότερο έντονη στους ασθενείς αυτούς. Η υπόταση οφείλεται στην αγγειοδιαστολή των αρτηριών με ή χωρίς μυοκαρδιακή καταστολή.

Παράγοντες που ενοχοποιούνται γι'αυτές τις μεταβολές είναι: 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. Χορήγηση $CaCl_2$ λίγο πριν την επαναιμάτωση

φαίνεται να μετριάζει αυτά τα φαινόμενα και αποτελεί συχνή πρακτική η χορήγηση μικρών εφάπαξ δόσεων ινóτροπων φαρμάκων (π.χ. επινεφρίνη 5-15g bolus) όταν η υπόταση είναι έντονη. Στους περισσότερους ασθενείς η Α.Π. και η C.O. αποκαθίστανται μέσα σε λίγα λεπτά, στις προ της επαναιμάτωσης τιμές. Σε μικρό αριθμό ασθενών, συνήθως σε αυτούς με πολυοργανική ανεπάρκεια, η ανάνηψη διαρκεί περισσότερο και χρειάζεται παρατεταμένη υποστήριξη με ινóτροπα φάρμακα. Η κατάσταση αυτή αναφέρεται ως «σύνδρομο μετά την επαναιμάτωση» (post-reperfusion syndrome).

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 Κ.Κ.Φ. 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 prostaglandin E₁ ή νιτρογλυκερίνης, προσθέτοντας dobutamine ή νοραδρεναλίνη αν εμφανισθεί αρτηριακή υπόταση.

Το τελικό στάδιο της Μ.Η. χαρακτηρίζεται από αιμοδυναμική σταθερότητα του ασθενούς, ελάχιστη ή μηδενική απώλεια αίματος και άμεση λειτουργία του μοσχεύματος.

Αντιμετώπιση διαταραχών αιμόστασης-χορήγηση αίματος

Σημαντική διεγχειρητική αιμορραγία είναι συχνή στις Μ.Η. Η απώλεια αίματος εξαρτάται από την υποκείμενη νόσο, την κατάσταση της πυλίας κυκλοφορίας, την παρουσία συμφύσεων και τη χειρουργική τεχνική. Ο μέσος όρος χορηγούμενου αίματος, σε ενήλικες, είναι 8-12 μονάδες. Οι επανειλημμένες μετρήσεις του Hct καθορίζουν την ποσότητα του αίματος που χορηγείται και την επιλογή των προϊόντων για αντικατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Τιμή Hct≈30%, επιτρέπει τη βέλτιστη μεταφορά O₂ στους ιστούς και ελαττώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης της ηπατικής αρτηρίας.

Η διεγχειρητική χορήγηση αιμοπεταλίων καθορίζεται από τον αριθμό των αιμοπεταλίων και την κλινική παρατήρηση. Η πιθανότερη αιτία ελάττωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι η αιμοαραιώση λόγω μαζικής μετάγγισης. Η απελευθέρωση όμως αιμοπεταλίων από τις αποθήκες του σπλήνα και του μυελού των οστών μετριάζει το προβλεπόμενο φαινόμενο. Σε ασθενείς με βαριά 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 μικροαγγειακή διάχυτη αιμορραγία.

Αιμοδυναμικό Monitoring

Δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για το αιμοδυναμικό monitoring στη διάρκεια της Μ.Ν. Αρτηριακή γραμμή για άμεση μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, κεντρικός φλεβικός καθετήρας, καθετήρας PICCO, ή LiDCO, ή καθετήρας στην πνευμονική αρτηρία, τοποθετούνται κατά περίπτωση, ή ανάλογα με το πρωτόκολλο κάθε αναισθησιολογικού τμήματος, χωρίς όμως αποδεδειγμένη βελτίωση της έκβασης των ασθενών.

Μετεγχειρητική φροντίδα

Κατά την μετεγχειρητική περίοδο:

- Νεφροτοξικά φάρμακα θα πρέπει να αποφεύγονται
- Η βέλτιστη διατήρηση του ενδοαγγειακού όγκου είναι σημαντική. Η διαχείριση των υγρών βασίζεται στη διούρηση.
- Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία συνεχίζεται.
- Δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες αν όλοι οι ασθενείς μετά από Μ.Ν. πρέπει να μεταφέρονται σε Μ.Ε.Θ. Απεναντίας, ασθενείς που μεταφέρονται σε Μ.Ε.Θ. έχουν αυξημένο κίνδυνο ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων και συνεπώς χειρότερη έκβαση συγκρινόμενοι με τους υπόλοιπους ασθενείς.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ (Μ.Π.)

Η πρώτη Μ.Π. πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ το Δεκέμβριο του 1966. Υπάρχουν τρεις κύριες κατηγορίες Μ.Π.

1. Ταυτόχρονη παγκρέατος και νεφρού (ΤΠΝ)
2. Παγκρέατος μετά από μεταμόσχευση νεφρού (Π.Μ.Ν.)
3. Μεταμόσχευση μόνο παγκρέατος (Μ.Μ.Π.).

Η πιο συχνή είναι η ΤΠΝ.

Επιλογή ασθενών

Καθοριστικοί παράγοντες για την επιλογή των ασθενών είναι η παρουσία επιπλοκών από το σακχαρώδη διαβήτη, ο βαθμός νεφροπάθειας και ο καρδιαγγειακός κίνδυνος. Οι ασθενείς πρέπει να έχουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι, δευτεροπαθείς επιπλοκές από τη διαβητοπάθεια και καρδιαγγειακές εφεδρείες ώστε να ανταπεξέλθουν στο stress της επέμβασης και στη μακροχρόνια ανοσοκαταστολή. Υπάρχουν συγκεκριμένα κριτήρια για τις 3 κύριες κατηγορίες Μ.Π. Για Τ.Π.Ν. μεταμόσχευση οι ασθενείς πρέπει να έχουν τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια με κά-

ΠΙΝΑΚΑΣ 5.1 Απόλυτες και σχετικές αντενδείξεις για Μ.Π.

Απόλυτες	Σχετικές
<ul style="list-style-type: none"> • Στεφανιαία νόσος • Μη αναστρέψιμη πνευμονική ή ηπατική δυσλειτουργία • Πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου ή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας • Ενεργή λοίμωξη • Κακοήθεια τα τελευταία 5 χρόνια • Χρήση ουσιών ή ψυχιατρική νόσος 	<ul style="list-style-type: none"> • Ηλικία >55 • BMI >30 kg/m² • Συμπτωματική αγγειακή εγκεφαλική ή περιφερική νόσο • Κάπνισμα • Σοβαρή αορτο-πλεγμόνιο νόσος • Πρόσφατη αιμορραγία αμφιβληστροειδούς • HIV λοίμωξη ή Ηπατίτιδα Β ή C

θαρση κρεατινίνης <40ml/min και να είναι σε αιμοκάθαρση, ή άμεσα να πρέπει να ξεκινήσουν. Για Μ.Μ.Π. απαιτείται η παρουσία 2 δευτεροπαθών διαβητικών επιπλοκών όπως αμφιβληστροειδοπάθεια, εμφανής περιφερική ή νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ή σημαντική περιφερική αγγειακή νόσος. Η νεφρική λειτουργία των ασθενών θα πρέπει να είναι ικανοποιητική με πρωτεϊνουρία όχι πάνω από 3 gr/24ωρο και κάθαρση κρεατινίνης >70 ml/min. Τα κριτήρια για μεταμόσχευση Π.Μ.Ν. είναι παρόμοια με τα κριτήρια για Μ.Μ.Π

Γενικά οι λήπτες πρέπει να είναι <50 ετών, με BMI <30 kg/m² και με χαμηλό καρδιολογικό κίνδυνο.

Προεγχειρητική εκτίμηση

Οι ασθενείς προεγχειρητικά θα πρέπει να έχουν ΗΚΓγράφημα, υπέρηχο καρδιάς, test κόπωσης με θάλλιο και ακτινογραφία θώρακος. Σε περίπτωση στεφανιαίας νόσου, προηγείται η αποκατάσταση της βλάβης των στεφανιαίων και μετά ο ασθενής οδηγείται σε Μ.Π.

Απαραίτητος κρίνεται ο πλήρης αιματολογικός, βιοχημικός καθώς και έλεγχος οξεοβασικής ισορροπίας. Θα πρέπει επίσης να εκτιμάται ο βαθμός ανεπάρκειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος με εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό, γαστροπάρεση και ορθοστατική υπόταση.

Διεγχειρητική αντιμετώπιση

Η σημαντικότερη ιδιαιτερότητα της μεταμόσχευσης του παγκρέατος, μόνης ή ταυτόχρονης με νεφρό, είναι ο συχνός κάθε ½ ώρα τουλάχιστον έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος και η διατήρηση της γλυκόζης <150 mg/dl.

Μετά την επαναιμάτωση, και ύστερα από την αρχική φάση της υπεργλυκαιμίας, μπορεί να εμφανιστεί υπογλυκαιμία λόγω της λειτουργίας του μοσχεύματος. Η μεταβολική οξέωση που οφείλεται είτε στην κέτωση είτε στη νεφρική ανεπάρκεια, δεν διορθώνεται, παρά μόνο όταν pH<7,25.