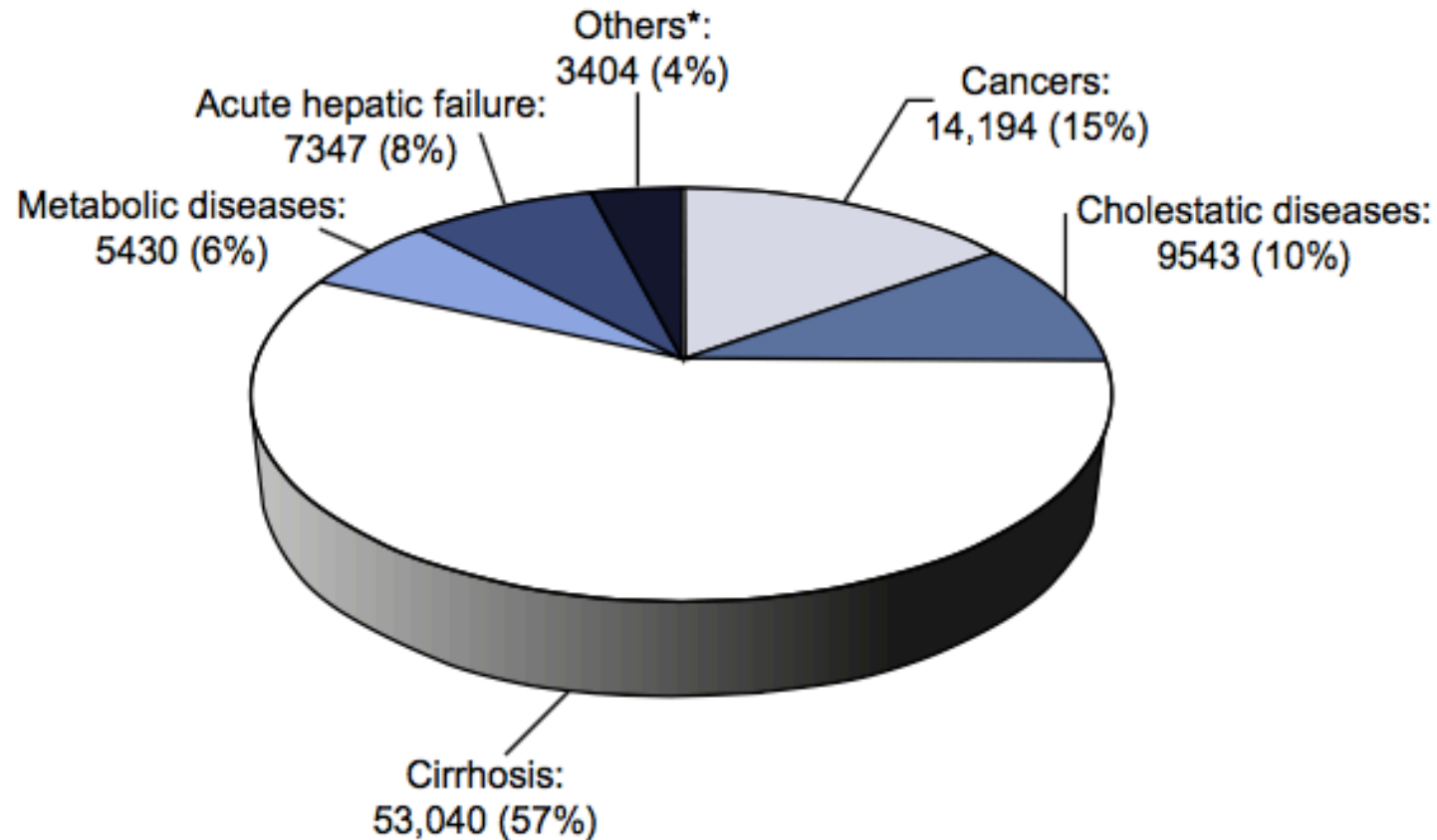


# Maksasiirdamine ning selle järgne intensiivravi

Dr. Pille Kallas

# Maksasiirdamise põhjused Euroopas:



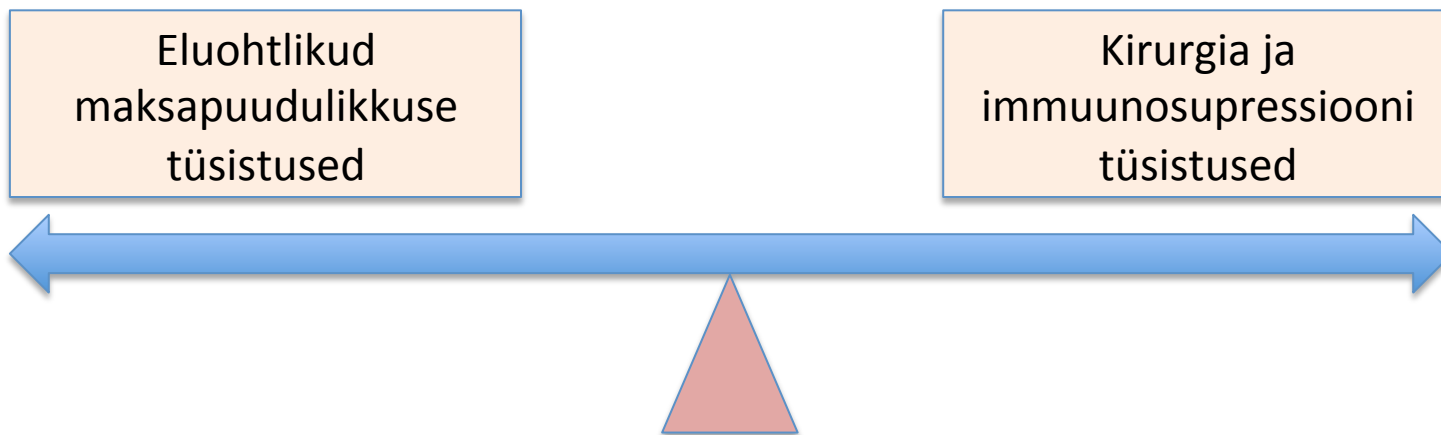
**Fig. 1. Primary diseases leading to liver transplantation in Europe (01/1988–12/2011) [40].** \*Others: Budd-Chiari: 792, Bening liver tumours or polycystic diseases: 1228, Parasitic diseases: 80, Other liver diseases: 1304.

## EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation<sup>☆</sup>

European Association for the Study of the Liver\*

**Table 6. Overall result in liver transplantation by indication (European Registry 1998–2012) [40].**

Primary indication of liver transplantation	Number of patients	Percentage within the group	5-year survival (%)	10-year survival (%)
Chronic liver diseases	66,808		74	64
Alcoholic related cirrhosis		27.6	74	60
Virus C related cirrhosis		18.9	65	53
Virus B related cirrhosis		7.2	75	69
Virus D related cirrhosis		2.3	89	85
Primary biliary cirrhosis		7.5	80	72
Malignant tumours	15,197		60	47
Hepatocellular carcinoma		86.5	63	49
Cholangiocarcinoma		2.8	31	23
Metastases		3.9	49	31
Acute liver diseases	7585		64	59
Metabolic diseases	5699		79	71
Benign tumours	1317		83	76



# Child-Pugh skoor:

- Lõppstaadiumis kroonilise maksahaiguse prognoosi hindamiseks

	1 punkt	2 punkti	3 punkti
<b>S-Bilirubiin</b>	<34	34-50	>50
<b>S-Albumiin</b>	>35	28-35	<28
<b>INR</b>	<1,7	1,71-2,3	>2,3
<b>Astsiit</b>	puudub	kerge	mõõdukas- raske
<b>Entsefalopaatia</b>	puudub	I-II staadium	III-IV staadium

# Child-Pugh skoor:

Punkte	Klass	Ühe aasta elulemus	Kahe aasta elulemus
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

# MELD-skoor:

- Ennustab 3-kuu suremust kroonilise maksahaigusega patsientidel
  - Bilirubiin
  - Kreatiniin
  - INR
- $MELD = 3.78 \times \ln[\text{serum bilirubin (mg/dL)}] + 11.2 \times \ln[INR] + 9.57 \times \ln[\text{serum creatinine (mg/dL)}] + 6.43$

Punkte	Suremus
≥ 40	71,3%
30-39	52,6%
20-29	19,6%
10-19	6,0%
<19	1,9%

# Proгноос:

- **Retsipiendipoolsed riskifaktorid**
  - Vanus >60a
  - Kaasuvad haigused
  - Maksapuudulikkuse raskusaste enne siirdamist
  - Maksahaiguse etioloogia
    - Äge fulminantne maksapuudulikkus
    - Hepatotsellulaarne kartsinoom
  - Neerupuudulikkuse olemasolu
  - Sõltuvus organasendusravist (hemodialüüs, ecmo, KKV)
  - Eelnev kõhukoopa kirurgia
  - Rasvumus
  - Alatoitumus



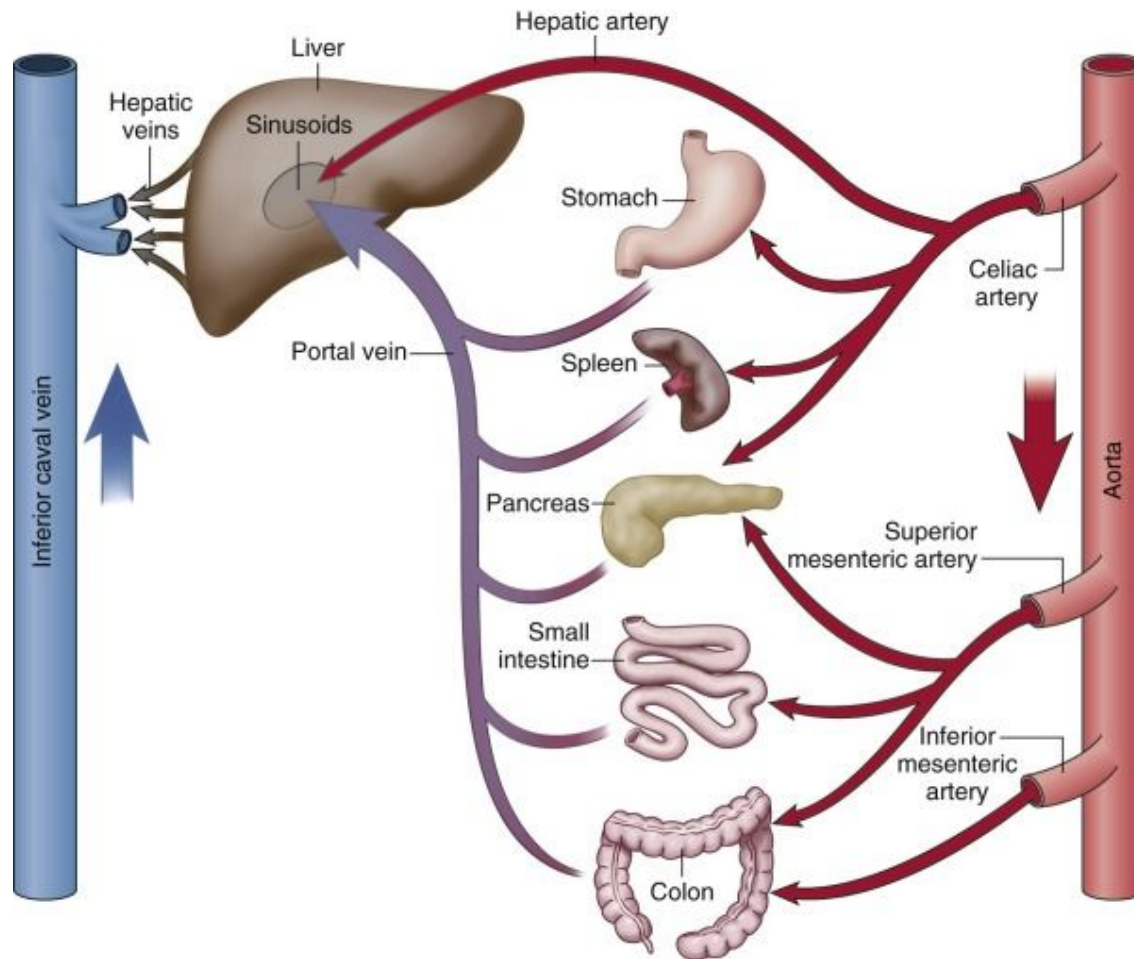
# Proгноос:

- **Doonoripoolsed riskifaktorid:**
  - Doonori vanus >40a (eriti >60a)
  - Kardialne äkksurm ja elustamine
  - Maksa osaline transplantatsioon
  
  - Maksa steatoos
  - Pikk külm-isheemia aeg

# Prognoos:

- **Kirurgia ja anesteesia tegurid**
  - Doonormaksa eemaldamise, transpordi ja säilitamise tingimused ja aeg
  - Operatsiooni kulg, tehnilised probleemid, postoperatiivne verjooks, tromboos, sapiteede anastomoosi leke
  - Anesteesia ja postoperatiivse intensiivravi kulg

# Maksa verevarustus:



# Operatsiooni kulg:

- Nahalõige
- 1. faas – maksa vabastamine – hemostaas, vajadusel vaariksite ligeerimine
- 2. faas – anhepaatiline faas – maksa arter, portaalveen, v. cava, sapiteed -> maksa eemaldamine -> anastomoosid doonormaksaga
  - Venoose verevoolu taastamine – v. cava inferior, ja portaalveen
  - Arteriaalse verevoolu taastamine
  - Sapiteed

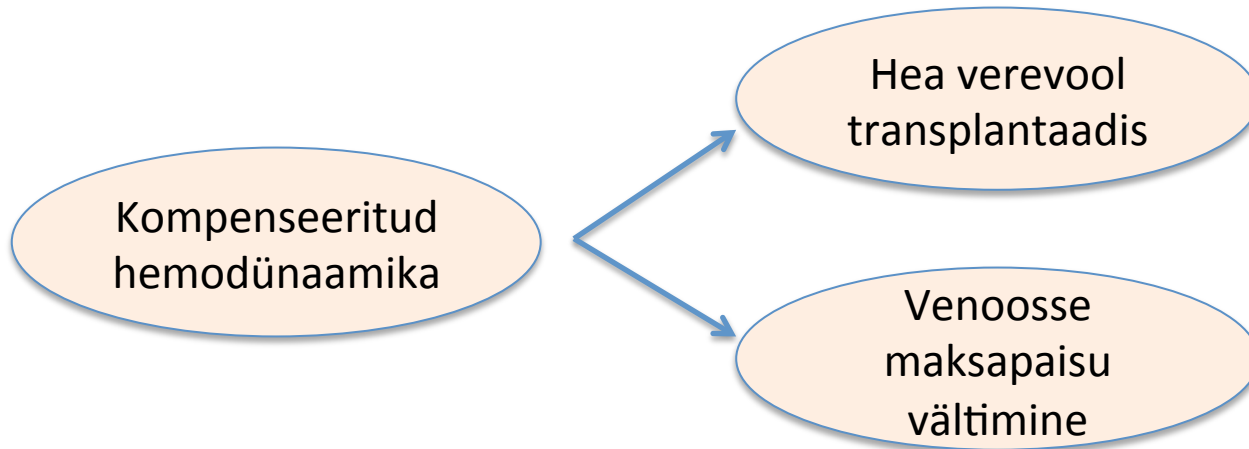
Hemodünaamika ebastabiilsus, võib esineda hüpoglükeemiat
- 3. faas – post-reperfusiooni faas – reperfusiooni sündroom (tsütokiinide vabanemine), kaaliumi ↑
- Hemostaas
- Haava sulgemine

Siirdamise järgne intensiivravi

# Siirdamisjärgse intensiivravi eesmärgid:

- **Põhiorgansüsteemide talitluse tagamine**
  - Kardiovaskulaarsüsteem
  - Hingamissüsteem
  - Homeostaas (kehatemperatuur, Hgb, HAT, elektrolüüdid jne)
- **Transplantaadi funktsiooni regulaarne hindamine ja immuunosupressioon**
- **Postoperatiivsete tüsistuste diagnoosimine ja ravi**
  - Infektsioonide profülaktika ja ravi
  - Neerupuudulikkuse ravi

# Hemodünaamika:



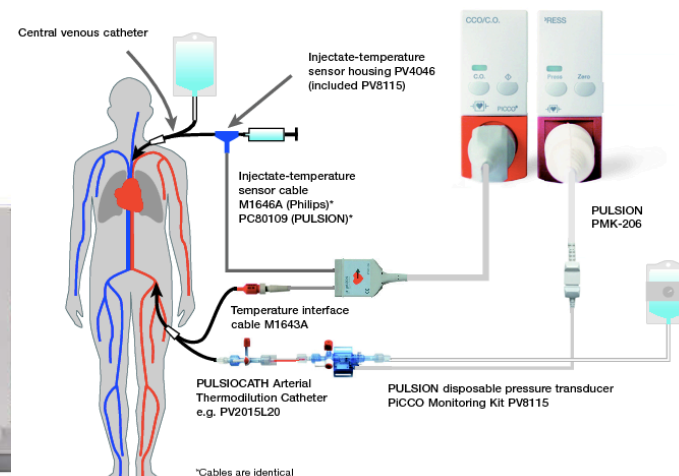
# Hemodünaamika:

- Terminaalne maksapuudulikkus -> hüperdünaamiline hemodünaamika
  - Südame minutimaht ↑
  - Süsteemne vaskulaarne resistentsus ↓
- Varases postoperatiivses perioodis püsib enamasti sarnane hemodünaamika profiil
- Alkoholist põhjustatud dilatatiivne kardiomüopaatia
  - Südame minutimahu langus
  - Süsteemne hüpoperfusioon
  - Inotroopse ravi vajadus



# Hemodünaamika monitooring:

- Otsene arteriaalne vererõhk
- CVP
- PICCO, Vigileo, Vigilanze
- Nahakatete välimus, diurees, HAT, laktaadi dünaamika



# Hemodünaamika:

- **Eelkoormus**

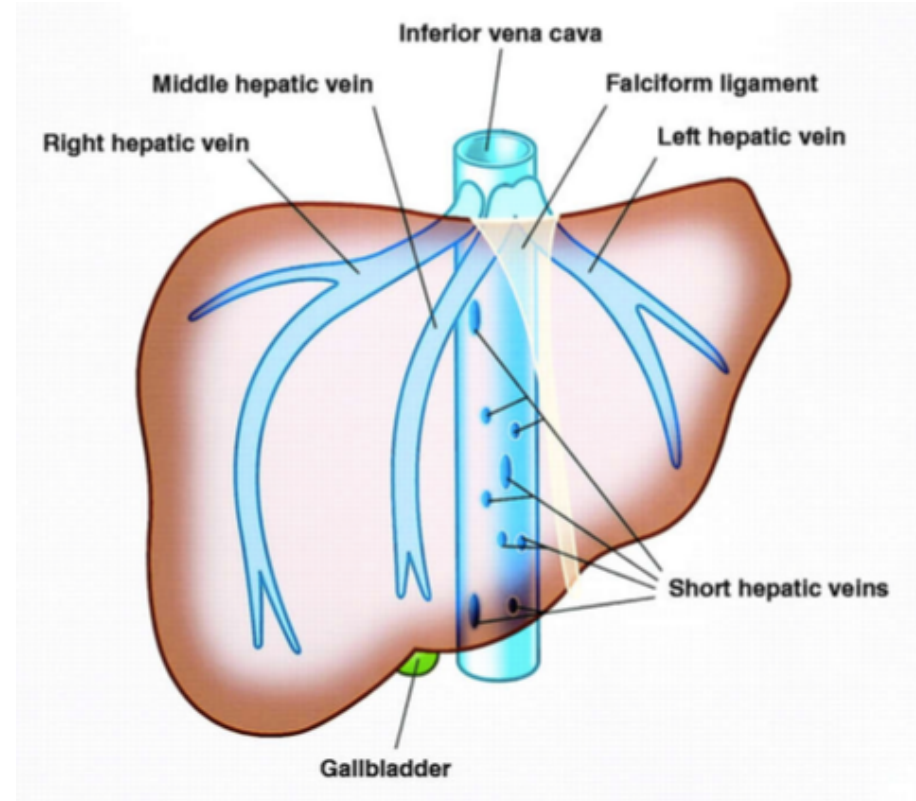
- Intravaskulaarse vedeliku maht väheneb

- Verekaotus
- Astsiidi evakueerimine operatsiooni ajal
- Kolmas vedelikuruum
  
- VKP, albumiin
- ERS kui Hgb 80-100 g/L
- Vajadusel TRK

**Süveneva hemodünaamika häire korral kahtlуста verejooksu!**

# Hüpervoleemia:

- Maksaveenid suubuvad alumisse õõnesveeni diafragma tasemel
- Rõhk maksaveenides = rõhk südame paremas kojas
- Hüpervoleemia soodustab
  - Veritsust
  - Maksaparenhüümi turset
  - Astsiidi teket
- Kopsufunktsiooni halvenemine ja KKV vajaduse pikenemine



# Hemodünaamika:

- **Järelkoormus**

- Sageli kaasneb vasodilatatsioon
- Sepsis
- Intravaskulaarse voluumeni täitmine + vasopressor (noradrenaliin, vasopressiin)
- Inotropne ravi: dobutamiin, milriinon
- Tsentraalne hemodünaamika monitooring, EHHO

# Arteriaalne hüpertensioon:

- Varane postoperatiivne periood
  - Hästi funktsioneeriv maksasiirik
  - Ebapiisav analgeesia, sedatsioon
- Hilisem periood
  - Glükokortikoidid
  - Takroliimus
  - Tsüklosporiin
- Reeglina vajab ravi, kui süstoolne rõhk  $>160$  mmHg, diastoolne  $>100$  mmHg.
- Vererõhk alaneb või normaliseerub glükokortikoidide ja teiste immuunosupressantide doosi järkjärgulisel alandamisel

# Kopsude kunstlik ventilatsioon:

## VÕIMALUSEL VARANE EKSTUBATSIOON

- Operatsioonitoas
  - Kuni 3 tundi pärast operatsiooni
  - MELD skoor <11 -> ennustab edukat varast ekstubatsiooni
- 
- Varajane ekstubatsioon ei sobi:
    - Raske üldseisund preoperatiivselt
    - Entsefalopaatia
    - Ebastabiilne hemodünaamika
    - Veritsus
    - Kirurgilised probleemid
    - Primaarne transplantaadi puudulikkus
    - Raske adipoosus +/-

# Kopsude kunstlik ventilatsioon:

- Pikaajaline KKV:
  - Ventilaatorpneumoonia
  - Maksasiiriku venoosne pais
- Protektiivne kopsude kunstlik ventilatsioon:
  - Väike hingamismaht – 6ml/kg (ideaalne kehakaal)
  - PEEP pigem madal – 5-6cmH<sub>2</sub>O
  - PEEP > 10 cmH<sub>2</sub>O -> maksapais, siseorganite verevarustuse halvenemine, südame minutimahu langus

# Hingamisaparaadist vöörutamine:

- Võib olla komplitseeritud:
  - Massiivne transfusioon
  - TRALI
  - Kopsupõletik
  - Jõuetu patsient
  - Fluidotooraks
  - Kaasuv krooniline kopsuhaigus

Vajadusel varakult mitteinvasiivne ventilatsioon



# Pöörduvad hingamissüsteemi tüsistused:

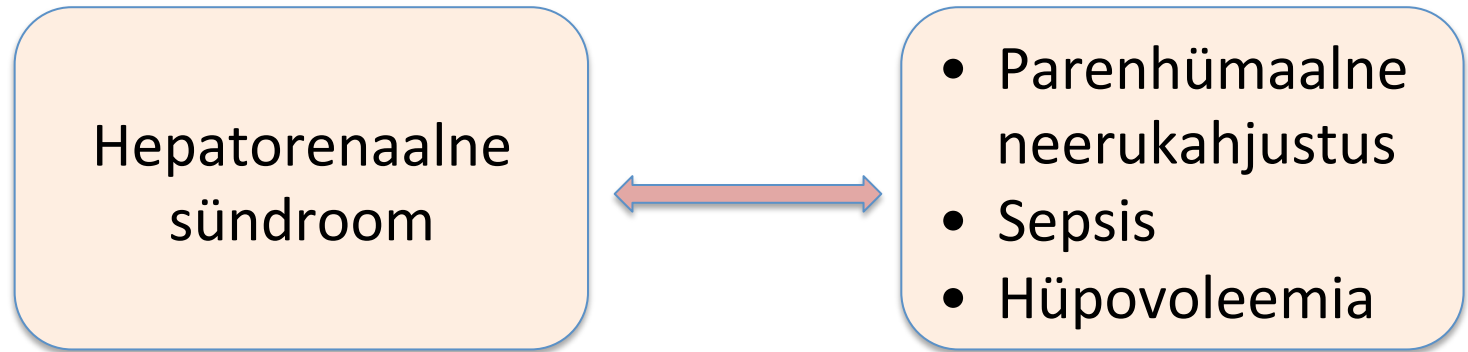
- Pleura efusioon
- Kopsu kollaps
- Õhkrind – kirurgiline tegevus, tsentraalveeni kateteriseerimine
- Astsiidist tingitud hingamismahu vähenemine

UH

Rö-thorax

Enamasti mõistlik agressiivne interventsionaalne ravi – punkteerimine, dreneerimine

# Neerupuudulikkuse põhjused:



Hepatorenalne sündroom ei ole vastunäidustus siirdamiseks!

# Äge neerude kahjustus (AKI):

- Neerude järsku tekkinud võimetus eritada metabolismi jääkprodukte
- Igasuguse etioloogiaga kiirelt tekkinud (<48h) neerude funktsiooni vähenemine
- Oliguuria
  - <400(500) ml/ööpäevas
  - <0,5 ml/kg/tunnis
- Anuuria – täielik uriini puudumine
- Normaalne diurees 0,5 -1,0 ml/kg/tunnis

RIFLE klass	Glomerulaarfiltratsioon	Uriini produktsioon
R = risk (risk)	S-Krea tõus 1,5 x üle normi või GFR langus 25...50 % võrra	<0,5 ml/kg/h 6 tunni jooksul
I = kajustus (injury)	S-Krea tõus 2 x üle normi või GFR langus 50...70 % võrra	<0,5 ml/kg/h 12 tunni jooksul
F = puudulikkus (failure)	S-Krea tõus 3 x üle normi või GFR langus üle 75 % või S-Krea $\geq 350 \mu\text{mol/l}$	<0,3 ml/kg/h 24 tunni jooksul või anuuria 12 tunni jooksul
L = püsiv neeru- funktsiooni kaotus (loss)	Püsiv äge neerude puudulikkus = täielik neerude funktsiooni lakkamine, mis kestab üle 4 nädala	
E = lõppstaadiumis neeruhaigus (end-stage renal disease)	Lõppstaadiumis neerude haigus, mis kestab üle 3 kuu	

# Äge neerude kahjustus (AKI):

- Olulisim riskifaktor – neerude düsfunktsioon enne siirdamist
- esineb 9-78%
- Seerumi kreatiniini kahekordistumine või diaüüsi vajaduse teke (9-48%)
- seotud halvema siiriku ja patsientide elulemusega
- ~10% kujuneb lõppstaadiumi neeruhaigus

Oluline on ka vähene dialüüsravi mitte vajav neerufunktsiooni langus!

# Kreatiniini puudused:

- üsna hiline neerufunktsiooni languse näitaja
- tsirroosiga patsientidel madalam kreatiniini produktsioon
  - alatoitumus
  - vähene lihasmass
- lahjendus suurte infusioonimahtude korral
- operatsioonieelne dialüüsravi

# AKI:



**Siirdamise järgse AKI teke on multifaktoriaalne!**

# Operatsiooniaegsed faktorid ägeda neerukahjustuse tekkes:

- **Hüpotensioon**

- Vasodilatatsioon induktsioonil
- Verejooks
- *V. cava inferiori* klemmimine
- Siiriku reperfusioon
  
- Eelnev  $\beta$ -blokaatorite kasutamine
- Eelnev kardiomüopaatia



# Operatsiooniaegsed faktorid ägeda neerukahjustuse tekkes:

- Anhepaatiline faas
  - Neerude verevoolu häirumine
  - Venosne liigveresus
- Seos transfusiooni mahu ja AKI tekke vahel
- Eesmärk madal CVP->isovoleemiline hemodilutsioon-> vähem transfusiooni-> vähem AKI
- Ravimid?
- Intra- ja postoperatiivne hüperglükeemia
- Operatsiooniaegne CVVHDF - positiivne efekt pole tõestatud

# Postoperatiivsed faktorid AKI tekkes:

- Halb siiriku funktsioon, primaarselt mittefunktsioneeriv siirik
- Tõusnud intraabdominaalne rõhk
- Infektsioonid
- Korduvad operatsioonid
  - Retransplantatsioon
  - Verejooks

RAVIMITE TOKSILISUS!

# Neeruasendusravi alustamine:

- Vedeliku ülekoormus
- Elektrolüütide häired
- Metaboolne atsidoos
- Kreatiniini, urea tõus -> hilisem

Kaalu varast alustamist -> võib olla seotud parema elulemusega

- Kaalu tsitraatdialüüsi

# Infektsioossed tüsistused:

- Sagedaseim maksasiirdamise järgne raske haigestumise ja surma põhjus
- Pooltel patsientidest infektsioosne tüsistus 1 aasta jooksul pärast maksasiirdamist -> sagedasti vajavad intensiivravi

Komplitseeritud pikk operatsioon suure verekaotusega -> suurem tõenäosus infektsioonide tekkeks ning suurem suremus

# Infektsioossed tüsistused:

- Infektsiooni riski vähendamiseks:
  - perioperatiivne antibiootikumprofülaktika
  - antiviraalne profülaktika

# Vahetu siirdamisjärgne periood:

- Esimesel siirdamisjärgsel kuul enamus infektsioosseid tüsistusi seotud:
  - Kirurgia
  - Haiglas viibimine
    - Haava infektsioon
    - UTI
    - Kopsupõletik
    - Vereringe infektsioon
    - *Clostridium difficile* enterokoliit

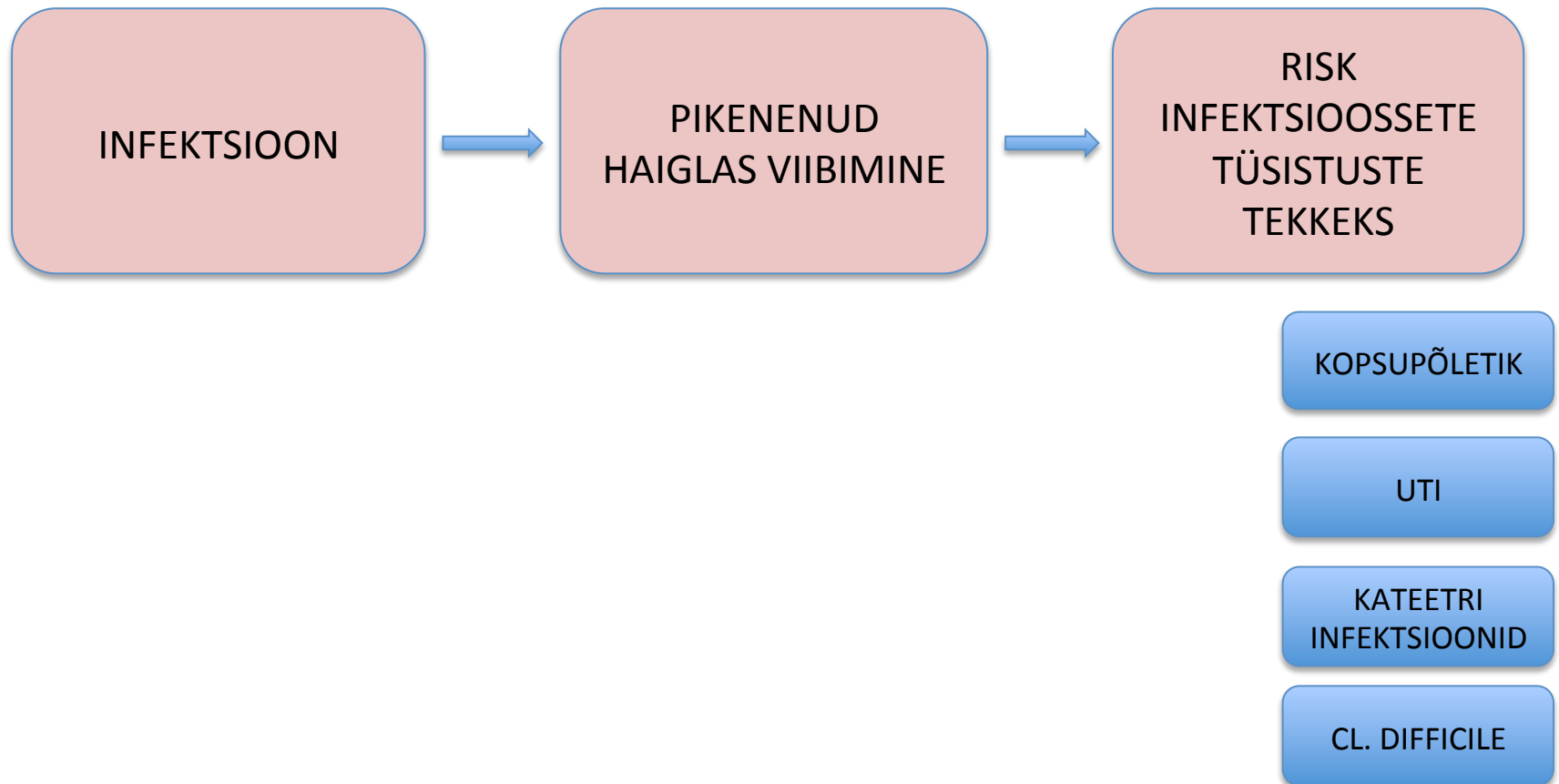
# Vahetu siirdamisjärgne periood:

- Äge maksapuudulikkus
- Korduvad operatsioonid
  - Verejooks
  - Retransplantatsioon
  - Sapiteede lekked
  - Veresoonte tromboosid



**Infektsioonirisk ↑**

# Vahetu siirdamisjärgne periood:





# Oportunistlike infektsioonide periood:

- 2-6 kuu transplantatsiooni järgselt
- intensiivne immuunosupressioon
- sagedaseim CMV
  - seronegatiivne retsipient
  - seropositiivne doonor
  - gantsükloviir profülaktika
- seeninfektsioonid
  - sagedaseim *Candida spp*
  - seeneravi reoperatsiooni, resiirdamise puhul

# Hiline transplantatsioonijärgne periood:

- > 6 kuu siirdamisest
- üldjuhul immuunosupressiooni redutseeritud
- kodutekked infektsioonid
- komplitseeritud patsiendid – jätkuvalt oportunistlikud infektsioonid
  - EBV
  - Hilise tekkega CMV

# Maksasiiriku funktsiooni hingamine:

- Varane postoperatiivne periood:
  - HAT normaliseerumine
  - Laktaadi langus
  - Hemodünaamika paranemine
- Transaminaasid
  - Tõus tavaliselt 24-72 tunni jooksul
  - Üldjuhul normaliseeruvad nädala jooksul
- Trombotsüüdid
  - Langeb esimesel nädalal
  - Maksafunktsiooni paranemisel tõuseb teisel nädalal

# Primaarselt mittefunktsioneeriv siirik:

- Atsidoos
- Hüpoglükeemia
- Koagulopaatia
- Entsefalopaatia
- Neerupuudulikkus
- Püsivalt kõrged transaminaasid
- Šokk

VKP ülekanne võib mingil määral maksa tegelikku sünteesifunktsiooni maskeerida.

# Äge äratõuge:

## Hüperakuutne äratõuge

- Esineb harva
- Antikehade vahendatud reaktsioon
- Tsirkuleerivad antikehad ladestuvad transplantaadi sinusoidides ja vaskulaarsed endoteeliumis ->komplemendi ja koagulatsiooni kaskaadi aktiveerumine -> tromboos -> transplantaadi nekroos
- ennetamine
  - i/v gammaglobuliin
  - Splenektoomia
  - Plasmavahetus
- Ravi - retransplantatsioon

## Äge rakuline äratõuge

- 25-50% retsipientidest esimese 6 kuu jooksul
- Analüüsid: bilirubiini ja transaminaaside tõus
- Ennetamine – monoklonaalsed antikehad (Simulect)
- Diagnoos - maksabiopsia
- Ravi:
  - immuunosupressiooni tõhustamine, pulssravi
  - Vajadusel retransplantatsioon

# Kirurgilised tüsistused:

- **Maksaarteri tromboos**
  - 2-3%, lastel rohkem
  - Transaminaaside tõus, sepsis, koagulopaatia, teadvushäire
  - UH-doppler; angiograafia
  - Kirurgia, perkutaanne angioplastika, sageli uus maksasiirdamine
- **Portaalveeni tromboos**
  - Kliiniliselt väljendub portaalhüpertensioonina: astsiit, seedetrakti verejooksud
  - Harva põhjustab transplantaadi puudulikkust
  - Varases postoperatiivses perioodis diagnoosituna relaparotoomia, trombektoomia
- **Suprahepaatilise v. cava obstruktsioon**
  - Maksatransplantaadi pais, veritsus
  - Harva kirurgiline korrektsioon, balloondilatatsioon, vahel stentimine

# Kirurgilised tüsistused:

- Sapiianastomoosi tüsistused
  - Esinemissagedus 1,6-18% -sapileke
  - 3-28% anastomoosi striktuur
  - Endoskoopilised protseduurid
- Verejooks
  - Selge verejooksukoht <-> difuusne veritsus

# Immunosupressiivne ravi

- Kombineeritud ravi. Tavaliselt koosneb kolmest preparaadist

**Kaltsineuriini inhibiitorid.** Pärsvivad CD4 lümfotsüütide funktsiooni (T-helperid). Tsüklosporiin või takroliimus.

**Glükokortikoid.** Omavad põletikuvastast ja immunosupressiivset toimet. Esimese rea preparaat transplantaadi ägeda äratõuge puhul. Metüülprednisoloon.

**Antiproliferatiivne ravi.** Mükofenolaat mofetiil.



# Immunosupressiivne ravi

- Immunosupressantidel on rohkelt ohtlikke kõrvaltoimeid:
- Postoperatiivses perioodis

Infektsiooni risk

Haavade paranemisvõime langus

Arteriaalne hüpertensioon

Nefrotoksilisus

Hüperglükeemia

Hüperlipideemia

Psüühika häired

Pikaajalisel kasutamisel tõuseb tuumorite, kardiovaskulaarsete haiguste risk. Kehakaalu tõus, osteoporoos, katarakt.

# Valuravi:

- Vaetus postoperatiivses perioodis eelistatud lühitoimelised opioidid
- Maksasiiriku hea funktsioon → võib lisada paratsetamooli
- Neerukahjustuse puudumisel NSAID
- Epiduraalanalgeesiat ei kasutata koagulopaatia tõttu

- 1996 – “State of art” – oodatav mehaanilise ventilatsiooni aeg 36 tundi. Oodatav intensiivravis veedetud aeg 6 päeva.
- 2017
  - Kohene ekstubeerimine
  - Intensiivravi vajadus?

# Kokkuvõtteks:

- Adekvaatne ja kiire intensiivravi on maksasiirdamise postoperatiivses ravis oluline osa

**PROGNOOS SÕLTUB MAKSASIIRIKU  
FUNKTSIONEERIMISEST!**