

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Καθηγητής Θεόφιλος Καραχάλιος

Διδακτορική Διατριβή

**"ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΩΝ
ΕΡΥΘΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΑΚΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ
ΟΞΥΜΕΤΡΙΑΣ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΜΕ
ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ"**

Υπό

ΣΤΑΥΡΟΥΛΑΣ Π. ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΥ

Αναισθησιολόγου – Εντατικολόγου

Επιμελήτριας Α' Αναισθησιολογικής Κλινικής

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2014

© 2014 Σταυρούλα Γεωργοπούλου

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (2η/06-02-2014 ΓΣΕΣ):

- | | |
|---|---|
| 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων) | Δρ. Γεώργιος Βρετζάκης
Αναπλ. Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 2^{ος} Εξεταστής | Δρ. Νικόλαος Τσιλιμίκας
Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας |
| 3^{ος} Εξεταστής | Δρ. Αθανάσιος Γιαννούκας
Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας |
| 4^{ος} Εξεταστής | Δρ. Θεόφιλος Καραχάλιος
Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 5^{ος} Εξεταστής | Δρ. Κωνσταντίνος Μαλίζος
Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 6^{ος} Εξεταστής | Δρ. Μιχαήλ Μελέκος
Καθηγητής Ουρολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας |
| 7^{ος} Εξεταστής | Δρ. Ευάγγελος Αθανασίου
Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας |

Στο Γιώργο, την Ειρήνη και τον Αλέξη

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διατριβή είναι αποτέλεσμα ερευνητικού έργου τεσσάρων ετών στην Αναισθησιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και η ολοκλήρωσή της θα ήταν αδύνατη χωρίς τη συνεργασία αρκετών ανθρώπων.

Καταρχήν θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον επιβλέποντα Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Γεώργιο Βρετζάκη για την ακριβή καθοδήγηση, τη συνεχή ενθάρρυνση και τη συνεπή παρακολούθηση του ερευνητικού μου έργου. Χωρίς τη συμπαράσταση του κ. Βρετζάκη η ολοκλήρωση και η συγγραφή αυτής της σημαντικής μελέτης δεν θα ήταν εφικτή.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον κ. Αθανάσιο Γιαννούκα, καθηγητή της Αγγειοχειρουργικής στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας καθώς και τον καθηγητή της Καρδιοχειρουργικής κλινικής, Κ. Νικόλαο Τσιλιμίγκα, που χωρίς τη δική του συμβολή η συλλογή των περιστατικών για την παρούσα διατριβή θα ήταν αδύνατο να πραγματοποιηθεί.

Ευχαριστώ ακόμη τους αγαπητούς μου συναδέλφους και φίλους κ.κ. Σταμούλη Κωνσταντίνο, Τασούδη Βασίλη και Κυριακάκη Κατερίνα, Καρδιοαναισθησιολόγους επίσης στην Αναισθησιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, που ο καθένας με τον τρόπο του βοήθησε στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης τους τεχνικούς της εξωσωματικής κυκλοφορίας κ.κ. Μήτηλη Βασίλη και Παπαδόπουλο Λευτέρη για την άψογη συνεργασία και πιστή εφαρμογή του πρωτοκόλλου.

Τέλος, θα ήταν παράλειψη μου να μην ευχαριστήσω το νοσηλευτικό προσωπικό τόσο του Χειρουργείου όσο και του Αναισθησιολογικού, που στάθηκαν δίπλα μου αγόγγυστα, περνώντας ατελείωτες ώρες στην αίθουσα της Καρδιοχειρουργικής

Ως συγγραφέας της παρούσας διατριβής, είμαι αποκλειστικά υπεύθυνη για τυχόν λάθη, παραλείψεις ή ασάφειες που τυχόν υπάρχουν στο κείμενο.

Σταυρούλα Γεωργοπούλου

Λάρισα , Ιανουάριος 2014

**"ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΩΝ
ΕΡΥΘΡΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΑΚΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ
ΟΞΥΜΕΤΡΙΑΣ ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΜΕ
ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ"**

ΣΤΑΥΡΟΥΛΑ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2014

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1. Δρ. Γεώργιος Βρετζάκης,** Αναπλ. Καθηγητής Αναισθησιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας **(Επιβλέπων)**
- 2. Δρ. Νικόλαος Τσιλιμίγκας,** Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3. Δρ. Αθανάσιος Γιαννούκας,** Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Ευχαριστίες.....	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1.....	13
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	13
1.1 Γενικά.....	13
1.2 Ιστορική αναδρομή.....	13
1.3 Μεταφορά οξυγόνου-Βασικές αρχές.....	16
1.4 Φυσιολογική προσαρμογή του οργανισμού στη νορμοβολαιμική αναιμία – Όρια αντιρρόπησης.....	20
1.5 Επιδράσεις της μετάγγισης στη μεταφορά οξυγόνου και στην ιστική οξυγόνωση.....	22
1.6 Ανεπιθύμητες δράσεις των μεταγγίσεων – επίδραση των μεταγγίσεων στη θνητότητα και νοσηρότητα.....	24
1.7 Συμπεράσματα - Οδηγός μετάγγισης.....	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	33
ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ	
2.1 Γενικά – Έκθεση του προβλήματος.....	33
2.2 Το αποτέλεσμα της αναιμίας στην καρδιά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.....	34
Ασθενείς με στεφανιαία νόσο.....	34
Ασθενείς με βαλβιδοπάθεια.....	35
Ασθενείς με επηρεασμένη συσταλτικότητα.....	36
2.3 Τι ισχύει σήμερα στην καρδιοχειρουργική σε σχέση με τις μεταγγίσεις και τις τεχνικές διατήρησης του αίματος.....	36
2.3.1 Κίνδυνοι και οφέλη των μεταγγίσεων – το δίλημμα.....	40
2.3.2 Αίτια μετάγγισης στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.....	43
α) Ο ασθενής "υψηλού κινδύνου".....	43
β) Προγνωστικοί δείκτες πολυμεταβλητότητας και μεταβλητές παρατήρησης που σχετίζονται με τις μεταγγίσεις αίματος.....	43

2.3.3 Προεγχειρητικές παρεμβάσεις για ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιμορραγίας.....	46
2.3.4 Διεγχειρητικές παρεμβάσεις για την ελαχιστοποίηση των μεταγγίσεων.....	53
Α. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διεγχειρητική διαχείριση του αίματος...	53
Φάρμακα με αντινωδολυτικές ιδιότητες.....	53
Άλλα φάρμακα.....	55
Β. Τεχνικές "διάσωσης" του αίματος.....	55
Γ. Χορήγηση παραγόντων αίματος που ελαττώνουν την αιμορραγία.....	58
Χορήγηση πλάσματος.....	58
Παράγοντας XIII.....	60
Λευκαφαίρεση.....	61
Πλασμαφαίρεση Αιμοπεταλίων.....	62
Ανασυσταμένος Ενεργοποιημένος Παράγοντας VII.....	64
Αντιθρομβίνη III.....	64
Συμπυκνώματα του παράγοντα IX και συμπυκνώματα του συμπλέγματος της προθρομβίνης.....	66
Δ. Χρήση ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών.....	67
Αορτικά ενδομοσχεύματα.....	67
Επεμβάσεις χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία (OFF-PUMP).....	67
Ε. Παρεμβάσεις στην εξωσωματική κυκλοφορία.....	68
Μικροπληγία.....	68
Διατήρηση του αίματος στην εξωσωματική οξυγόνωση (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) και στη βραχείας διάρκειας υποστήριξη της αριστερής κοιλίας.....	69
Μικροκυκλώματα και φλεβική παροχέτευση με αναρρόφηση.....	71
Βιοσυμβατά κυκλώματα εξωσωματικής κυκλοφορίας	72
Υπερδιήθηση	72
Φιλτράρισμα των λευκών αιμοσφαιρίων.....	74
Τύποι οξυγονωτών	74
Αντλίες αιματώσεως	75
Διαχείριση της ηπαρίνης κατά την εξωσωματική κυκλοφορία	76
Δοσολογία πρωταμίνης	77
Οξεία νορμοβολαιμική αιμοαραίωση (ANH).....	77

Ανάδρομο αυτόλογο "γέμισμα" του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας	79
ΣΤ. Τοπικοί αιμοστατικοί παράγοντες	79
Αιμοστατικοί παράγοντες που παρέχουν στεγανοποίηση των αναστομώνσεων ή συμπίεση	79
Τοπικά αντινωδολυτικά διαλύματα	80
2.3.5 Διαχείριση των πηγών αίματος.....	81
2.3.6 Ενδείξεις μετάγγισης - "triggers" μετάγγισης	82
A. Γενικά	82
B. "triggers" μετάγγισης κατά την εξωσωματική κυκλοφορία	82
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	 88
ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΟΞΥΜΕΤΡΙΑ	
3.1 Τι είναι – Ορισμός	88
3.1 Που βασίζεται	88
3.3 Τεχνολογία – Ανάπτυξη	90
3.4 Validation - "επικύρωση" των εγκεφαλικών οξυμέτρων	95
3.5 Κλινικές σκέψεις στην ερμηνεία της εγκεφαλικής οξυμετρίας.....	96
3.5.1 Τιμή αναφοράς του rSO ₂	96
3.5.2 Συμμετρία των τιμών αναφοράς του rSO ₂	97
3.5.3 Εμφάνιση ασυμμετρίας του rSO ₂	97
3.5.4 Απάντηση του rSO ₂ στο CO ₂	98
3.5.5 Οξεοβασική ισορροπία και τάση CO ₂	98
3.5.6 Hb, όγκος αίματος και rSO ₂	99
3.5.7 Αιμάτωση κατά την εξωσωματική κυκλοφορία και rSO ₂	99
3.5.8 Θερμοκρασία εγκεφάλου και rSO ₂	100
3.5.9 Επάρκεια αναισθητικών παραγόντων και rSO ₂	101
3.6 Προτεινόμενος αλγόριθμος για τη διεγχειρητική χρήση της εγκεφαλικής οξυμετρίας	101
3.7 Η σημασία της παρακολούθησης της εγκεφαλικής οξυμετρίας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις	106
3.8 Εφαρμογή της εγκεφαλικής οξυμετρίας σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.....	112
3.8.1 Ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας.....	112

3.8.2 Άλλες επεμβάσεις	112
3.9 Άλλες κλινικές εφαρμογές της εγκεφαλικής οξυμετρίας	114
3.9.1 Τραύμα εγκεφάλου	114
3.9.2 Παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυμετρίας μετά από τραύμα εγκεφάλου.	114
3.9.3 Ουδός βιωσιμότητας-χρόνου της εγκεφαλικής βλάβης.....	115
 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	 116
 4.1. Υπόθεση της μελέτης	 117
4.2 Υλικό και μέθοδοι	118
4.2.1 Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού	118
4.2.2 Τυχαιοποίηση των ασθενών – πρωτόκολλο μελέτης	129
4.3 Αναισθητική τεχνική	120
4.4. Ενδείξεις για περιεγχειρητική μετάγγιση συμπτωκνωμένων ερυθρών	122
4.5 Συλλογή δεδομένων και στατιστική ανάλυση	123
4.6 Αποτελέσματα	126
4.7 Συζήτηση	137
4.8 Συμπεράσματα	140
4.9 Περίληψη – Summary	141
 ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ	 142
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	 145

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

1.1 Γενικά

Η **μετάγγιση αίματος**, δηλαδή η χορήγηση αίματος ή παραγώγων του από την κυκλοφορία ενός ανθρώπου (δότης) στην κυκλοφορία ενός άλλου ανθρώπου (λήπτης) για θεραπευτικούς σκοπούς, αποτελεί μια σχετικά **πρόσφατη πρακτική**, αν αναλογιστεί κανείς, ότι αυτή έγινε μια πρακτική πιθανότητα μόλις κατά τη διάρκεια και κυρίως μετά τον 2ο Παγκόσμιο Πόλεμο. Η ιστορία βέβαια των μεταγγίσεων ξεκινά πολύ νωρίτερα, 350 περίπου χρόνια πριν, βασιζόμενη στην παραδοσιακή ιδέα ότι το αίμα είναι η **"ζωντανή-δύναμη"** του ανθρώπινου οργανισμού.¹ Σήμερα, συλλέγονται ετησίως **75 εκατομμύρια** μονάδων αίματος σε όλο τον κόσμο, μεταγγίζονται εκατομμύρια μονάδων αίματος και σώζονται αμέτρητες ανθρώπινες ζωές κάθε χρόνο. Η μετάγγιση αίματος είναι μία από τις λίγες θεραπείες που αποκαθιστά αποτελεσματικά την ιστική οξυγόνωση, όταν οι απαιτήσεις σε O₂ ξεπερνούν την παροχή του. Ωστόσο ακόμη και σήμερα, ο **«ουδός» της μετάγγισης** είναι **αμφιλεγόμενος** και οι γιατροί τις περισσότερες φορές, βασίζονται μόνο στην κλινική τους εμπειρία.²

1.2 Ιστορική αναδρομή^{1,3}

Πολλά πράγματα στην ιατρική τα οποία θεωρούνται σήμερα αυτονόητα χρειάστηκαν πολλές έρευνες, πολλές ιδέες και πολύ κόπο για να γίνουν δεδομένα και να μπορούν να χρησιμοποιηθούν ευρέως από τον κάθε σύγχρονο ιατρό στην καθημερινή κλινική πράξη. Αξίζει λοιπόν να γνωρίζει κανείς κάποια στοιχεία, που έχουν να κάνουν με την ιστορία των μεταγγίσεων. Έτσι το

1628: Ο Άγγλος ιατρός William Harvey ανακάλυψε την κυκλοφορία του αίματος.

1658: Ο γερμανός βιολόγος Jan Swammerdam παρατήρησε στο μικροσκόπιο και περιέγραψε τα ερυθροκύτταρα.

Λίγα χρόνια αργότερα και συγκεκριμένα το **1665** πραγματοποιήθηκε η πρώτη επιτυχής μετάγγιση σε σκύλο, από αίμα άλλων σκύλων, από τον Άγγλο ιατρό Richard Lower.

Δύο χρόνια αργότερα ο Jean-Baptiste Denis στη Γαλλία και οι Richard Lower και Edmund King στην Αγγλία αναφέρουν κάποιες επιτυχείς μεταγγίσεις από ζώα σε ανθρώπους. Ωστόσο, αυτή την εποχή το **γαλλικό κοινοβούλιο απαγόρευσε τις μεταγγίσεις αίματος** με αποτέλεσμα να σταματήσουν για 150 χρόνια όλες οι δοκιμές για μεταγγίσεις στην Ευρώπη.

Το **1818** πραγματοποιήθηκε στο **Guy's Hospital** στο **Λονδίνο**, από τον γυναικολόγο **James Blundell**, η πρώτη επιτυχής μετάγγιση από άνθρωπο σε άνθρωπο και συγκεκριμένα σε μια ασθενή με μεγάλη αιμορραγία μετά από τοκετό. Ο Blundell μάλιστα επισήμανε τότε, ότι οι μεταγγίσεις θα πρέπει να γίνονται μόνο σε επείγοντα περιστατικά, αφού οι μισοί από τους 10 πρώτους ασθενείς που μετάγγισε πέθαναν⁴.

1901: Ανακαλύφθηκαν οι πρώτες 3 ομάδες αίματος από τον αυστριακό ιατρό **Karl Landsteiner**.

Το **1907** προτάθηκε από τον Ludvig Hektoen να γίνεται διασταύρωση αίματος (τεχνική της συγκόλλησης) μεταξύ των δοτών και των ασθενών, προκειμένου να αποκλειστούν οι ασύμβατες μεταγγίσεις.

Την ίδια χρονιά πραγματοποιείται από τον Reuben Ottenberg η πρώτη μετάγγιση μετά από ταυτοποίηση της ομάδας, αλλά και διασταύρωση.

Έτσι η πρακτική των μεταγγίσεων αρχίζει σιγά σιγά και βρίσκει το δρόμο της. Το **1914** ανακαλύπτονται μακράς διάρκειας αντιπηκτικά, μεταξύ αυτών και το κιτρικό νάτριο, επιτρέποντας έτσι τη μακρύτερη χρονικά συντήρηση του αίματος.

Το **1939-1940** ανακαλύπτεται το σύστημα Rhesus στις ομάδες αίματος από τους **Karl Landsteiner, Philip Levine και R.E Stetson**.

Το **1945** περιγράφεται για πρώτη φορά το Coombs test ή αλλιώς test αντισφαιρίνης για την ταυτοποίηση ανεπαρκών αντισωμάτων από τους Coombs, Mourant και Race. Ενώ από το 1947 κάθε μονάδα αίματος ελέγχεται και για σύφιλη.

Μόλις το **1964** εισάγεται η πλασμαφαίρεση, ως έννοια συγκέντρωσης πλάσματος για κλασματοποίηση. Οι Murphy και Gardner φέρνουν πραγματικά επανάσταση στη θεραπεία χορήγησης αιμοπεταλίων το **1969**, αποδεικνύοντας τη δυνατότητα αποθήκευσης αυτών σε θερμοκρασία δωματίου.

Το **1971** ξεκινά ο έλεγχος για το αντιγόνο επιφάνειας της ηπατίτιδας B (HbsAg), ενώ την επόμενη χρονιά χρησιμοποιείται για πρώτη φορά η αφαίρεση για τη συλλογή κυτταρικών παραγώγων, επιστρέφοντας το υπόλοιπο αίμα στο δότη.

Το **1983** πέρα από το ότι ανακαλύπτονται προσθετικά διαλύματα, τα οποία είναι ικανά να παρατείνουν τη διάρκεια ζωής των αποθηκευμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων για 42 ημέρες, γίνεται και η **πρώτη προειδοποίηση** από τις τράπεζες αίματος **για το AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome)**.

Το **1985** μόλις η FDA (Food and Drug Administration) δίνει την άδεια για το πρώτο test για τη διάγνωση του αντισώματος στο HIV στις 3 Μαρτίου, ξεκινάει ο έλεγχος όλων των νέων ομάδων αίματος. Από το **1992** καθιερώνεται ο έλεγχος του αίματος των δοτών για HIV-1 και HIV-2 αντίσωμα.

Φτάνουμε τέλος στο **2002**, όταν η FDA δίνει την άδεια για το NAT test (Nucleic acid amplification test) για τον HIV και τον ιό της ηπατίτιδας C.

Κλείνοντας αυτή τη σύντομη ιστορική αναδρομή των μεταγγίσεων, θα πρέπει να γνωρίζει κανείς ότι προσπάθειες μετάγγισης αίματος έγιναν και στην Ελλάδα. Ο πρώτος που διενήργησε μετάγγιση στην Ελλάδα στην Πολυκλινική Αθηνών, το 1916 και 1919, ήταν ο καθηγητής Σπ. Οικονόμου. Για την πρώτη μετάγγιση πήρε αίμα από τον τότε βοηθό του, Μ. Πατρικαλάκη σύμφωνα με τις εργασίες του Μικέ Παιδούση (ιατρός, θεμελιωτής της αιματολογίας και της αιμοδοσίας στην Ελλάδα και λόγιος με πλούσιο ερευνητικό και συγγραφικό έργο). Κατά τους Βαλκανικούς και τον Α΄ Παγκόσμιο Πόλεμο δεν πραγματοποιήθηκαν μεταγγίσεις αίματος στη χώρα μας, παρά μόνο μετά το 1935, όταν οργανώθηκε η Αιμοδοσία του Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού της οποίας πρώτος Δ/ντής υπήρξε ο Μ. Παιδούσης και τότε διατέθηκε για

πρώτη φορά το 1939 συντηρημένο αίμα για μετάγγιση. Η πρώτη μετάγγιση συντηρημένου αίματος έγινε στις 30 Νοεμβρίου 1939 στο Λαϊκό Νοσοκομείο από τον Μ. Παιδούση, παρουσία του καθηγητή της χειρουργικής Γερ. Μακρή⁵.

1.3 Μεταφορά οξυγόνου-Βασικές αρχές

Η διαχείριση του αίματος σύμφωνα με την SABM (Society for Advancement of Blood Management), ορίζεται ως **“η κατάλληλη χρήση του αίματος και των παραγώγων του με στόχο την ελαχιστοποίηση της χρήσης του”**⁶.

Εξάλλου, η αμερικάνικη FDA προωθεί την κατάλληλη χρήση του αίματος μέσω της *Circular of Information for the Use of Human Blood and Blood Products*, η οποία υποστηρίζει ότι, **“τα παράγωγα που περιέχουν ερυθροκύτταρα δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αναιμιών που μπορούν να διορθωθούν με ειδικά φάρμακα...”**⁷

Γιατί όμως μεταγγίζουμε ή θα πρέπει να μεταγγίζουμε έναν ασθενή ;

Είναι γνωστό, ότι οι μεταγγίσεις γίνονται **στοχεύοντας στην αύξηση της περιεκτικότητας σε O₂ του αρτηριακού αίματος** και κατά συνέπεια **στη μεταφορά O₂ στους ιστούς**. Είναι γνωστό επίσης, ότι ο αερόβιος μεταβολισμός εξαρτάται από τη συνεχή μεταφορά οξυγόνου στα κύτταρα, προκειμένου να καλυφθούν οι μεταβολικές τους ανάγκες. Μία ανεπαρκής μεταφορά οξυγόνου μπορεί να οδηγήσει σε ιστική υποξία με αποτέλεσμα την έναρξη αναερόβιου μεταβολισμού και την παραγωγή γαλακτικού οξέος⁸. Σ’ αυτό το σημείο, οι μεταγγίσεις κρίνονται αναμφίβολα αποτελεσματικές και σε πολλές παθολογικές και χειρουργικές καταστάσεις βελτιώνουν την επιβίωση των ασθενών με κρίσιμη ελάττωση της ιστικής τους οξυγόνωσης, όπως π.χ σε εκσεσημασμένη αναιμία ή κυκλοφορική καταπληξία.⁹

Υπάρχουν όμως κλινικά σημεία ή συμπτώματα που προβλέπουν πρόιμα και αξιόπιστα την ιστική υποξία ;

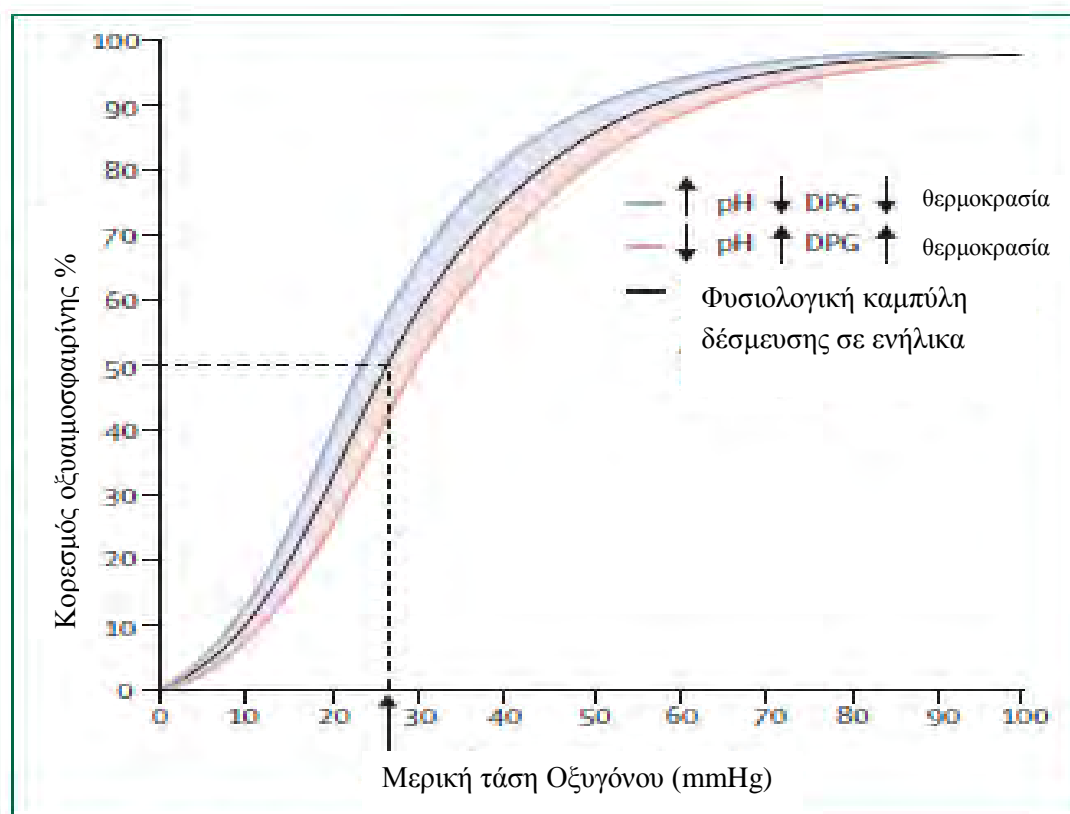
Η απάντηση είναι όχι και οι κλινικοί γιατροί συνήθως δεν περιμένουν την εμφάνιση υπότασης, ολιγουρίας ή έκπτωσης του επιπέδου συνείδησης για να μεταγγίσουν. Η ανάγκη για μετάγγιση κατά τη διάρκεια μιας οξείας απώλειας αίματος ή μιας χρόνιας αναιμίας θα πρέπει να καθοδηγείται σε κάθε περίπτωση, με βάση την ανεπαρκή ιστική οξυγόνωση. Στην πράξη ωστόσο, κανείς δεν έχει αποδείξει ευκολία, αναπαραγωγικότητα ή ευαισθησία στη μέτρηση της περιοχικής (τοπικής) ιστικής υποξίας². Η μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς γίνεται μέσω ενός πολύπλοκου συστήματος, στο οποίο οι λειτουργίες του ερυθροκυττάρου, ως βασικοί μεσολαβητές και οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί αλληλοκαλύπτονται. Το λιγότερο καλά κατανοητό τμήμα αυτού του συστήματος είναι οι μοριακοί μηχανισμοί, που είναι υπεύθυνοι για τη ρύθμιση της μικροκυκλοφορίας, ώστε να καλύπτονται οι τοπικές απαιτήσεις σε οξυγόνο.^{10,11}

Άρα λοιπόν, οι **πιο σημαντικοί παράγοντες** που θα μας βοηθήσουν στην απόφασή μας να μεταγγίσουμε έναν ασθενή ή όχι, **στηρίζονται στην καλή γνώση της φυσιολογίας της μεταφοράς του O₂ και της αναιμίας**. Κάποιες βασικές αρχές αυτών, θα αναφερθούν στη συνέχεια.

Η αναπνευστική λειτουργία των ερυθροκυττάρων, οι απαιτήσεις των ιστών σε οξυγόνο, η μεταφορά και η παράδοση του οξυγόνου μέσω των ερυθροκυττάρων, αποτελούν βασικές γνώσεις φυσιολογίας και έχουν περιγραφεί λεπτομερώς.¹² Η αιμοσφαιρίνη συνδέεται με το O₂ συνεργικά, έτσι ώστε μικρές αλλαγές στην τάση του οξυγόνου να συνοδεύονται από πρόσληψη μεγάλης ποσότητας O₂ στους πνεύμονες ή απελευθέρωσης αυτού στους ιστούς. Η καμπύλη διαχωρισμού της οξυαιμοσφαιρίνης δείχνει τη σχέση ανάμεσα στον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε O₂ και στην τάση του O₂ στο αρτηριακό αίμα. (Σχήμα 1)

Η επιπέδωση του ανωτέρου τμήματος της καμπύλης σημαίνει ότι, ακόμη και αν η PO₂ στον κυψελιδικό αέρα πέσει λίγο, η φόρτιση της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο επηρεάζεται ελάχιστα. Η απότομη κατωφέρεια του κατώτερου τμήματος της καμπύλης διαχωρισμού σημαίνει ότι οι περιφερικοί ιστοί μπορούν να αποσπούν ποσά O₂, με ελάχιστη μόνο ελάτωση της PO₂ στο τριχοειδικό αίμα. Αυτή η διατήρηση της PO₂ στο αίμα διευκολύνει τη διάχυση του O₂ προς τα κύτταρα των ιστών, παρά τα σταδιακά χαμηλότερα επίπεδα του κορεσμού.¹³ Οι διακυμάνσεις στην P50 (δηλαδή τη μερική πίεση του O₂, στην οποία η αιμοσφαιρίνη είναι κορεσμένη κατά 50%),

αντισταθμίζονται με αλλαγές στην μερική πίεση του O_2 στα πνευμονικά τριχοειδή ή σε ιστικό επίπεδο. Η πρόσληψη του O_2 καθώς και η απελευθέρωσή του επηρεάζονται από το τοπικό ιστικό pH, από τη συγκέντρωση του CO_2 καθώς και από τη σύνδεση με το 2,3 DPG.



Σχήμα 1: η καμπύλη διαχωρισμού της οξυαιμοσφαιρίνης

P_{50} = η μερική τάση οξυγόνου στην οποία η οξυαιμοσφαιρίνη είναι 50% κορεσμένη

Η οξεία απώλεια του 20% περίπου του όγκου του αίματος προκαλεί αντανακλαστική αύξηση στην καρδιακή συχνότητα και στην καρδιακή παροχή, καθώς και μια αύξηση στις αγγειοδραστικές ορμόνες, ανακατανομή στην αιματική ροή και εισροή εξωκυττάριου υγρού στον ενδοαγγειακό χώρο. Η κατάσταση αυτή αντιμετωπίζεται αρχικά με την άμεση αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου, για να αποφύγουμε την εμφάνιση αιμορραγικού shock. Το αποτέλεσμα της εξωγενούς χορήγησης υγρών και της ανακατανομής αυτών μέσα στον οργανισμό, είναι μία απότομη πτώση της τιμής της αιμοσφαιρίνης. Καθώς πέφτει η αιμοσφαιρίνη, κινητοποιούνται αντιρροπιστικοί μηχανισμοί μέσα στον οργανισμό, οι οποίοι

φτάνουν μέχρι τα όριά τους στα διαφορετικά συστήματα οργάνων του σώματος. Δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι στους ηλικιωμένους και στους βαριά πάσχοντες, οι μηχανισμοί αυτοί εξαντλούνται πιο γρήγορα.²

Το O₂ μεταφέρεται είτε συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη, είτε διαλυμένο στο πλάσμα. Η διαλυτότητα του O₂ όμως στο πλάσμα είναι χαμηλή και άρα το διαλελυμένο O₂ συμβάλλει ελάχιστα στη μεταφορά του στους ιστούς σε φυσιολογικές καταστάσεις. Αυτό που έχει ιδιαίτερη σημασία, είναι η περιεκτικότητα του αρτηριακού αίματος σε O₂, η οποία δίνεται από τον τύπο:

$$\text{CaO}_2 = (\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 \times 0,003)$$

Σε ασθενείς που δεν έχουν αναιμία (αιμοσφαιρίνη 14g/dl) και αναπνέουν ατμοσφαιρικό αέρα, το μεγαλύτερο μέρος του O₂ είναι συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη και μόλις το 2% αυτού είναι διαλυμένο στο πλάσμα. Αντίθετα σε σοβαρές αναιμίες (αιμοσφαιρίνη 5mg/dl) και εισπνεόμενο O₂ 100%, το 20% του O₂ είναι διαλυμένο στο πλάσμα. Αυτό που είναι σημαντικό και θα πρέπει να γνωρίζουμε είναι ότι, στην οξεία νορμοβολαιμική αναιμία το διαμέρισμα του πλάσματος αυξάνει σημαντικά και αντιπροσωπεύει μια **σημαντική ποσοτικά δεξαμενή** του διαλελυμένου οξυγόνου¹⁴. Έχει αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα, στα οποία γίνεται υπεροξική οξυγόνωση (100% O₂), το διαλελυμένο O₂ να συμβάλλει κατά 47% και 74% στο DO₂ για τιμές αιμοσφαιρίνης 7 g/dl και 3 g/dl αντίστοιχα^{15,16}.

Η παροχή O₂ στους ιστούς, **DO₂** δίνεται από τον τύπο:

$$\text{DO}_2 = \text{cardiac output} \times \text{CaO}_2 = \text{CO} \times [(\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 \times 0,003)]$$

Ενώ η κατανάλωση O₂, **VO₂** (η ποσότητα του οξυγόνου που καταναλώνεται από το σύνολο του οργανισμού ανά λεπτό), είναι συνάρτηση της καρδιακής παροχής και της αρτηριοφλεβικής διαφοράς στην περιεκτικότητα O₂ και δίνεται από τον τύπο:

$$\text{VO}_2 = \text{cardiac output} \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) = \text{CO} \times [(\text{Hb} \times 1,34 \times (\text{SaO}_2 - \text{SvO}_2) + (\text{PaO}_2 - \text{PvO}_2) \times 0,003)]$$

Μία πτώση στην τιμή της αιμοσφαιρίνης δεν προκαλεί υποχρεωτικά μείωση στην παροχή O₂ στους ιστούς, αφού ο οργανισμός αυξάνει συνήθως αντιρροπιστικά την καρδιακή του παροχή. Ένας δεύτερος αντιρροπιστικός μηχανισμός που

κινητοποιεί ο οργανισμός είναι η αύξηση της απόληψης O_2 (**oxygen extraction, O_2ER**), το οποίο έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του **SvO_2** και του **PvO_2** . Με τους δύο αυτούς μηχανισμούς, οι νορμοβολαιμικοί ασθενείς μπορούν να ανεχθούν συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης μέχρι και 5mg/dl, χωρίς να μειωθεί η κατανάλωση O_2 ή να εμφανιστούν σημεία ελαττωμένης οξυγόνωσης. Επιπλέον, ένας ακόμη αντιρροπιστικός μηχανισμός είναι η ανακατανομή της αιματικής ροής προς όφελος της καρδιάς, του εγκεφάλου και άλλων ζωτικών οργάνων.^{2,17} Ο μηχανισμός αυτός είναι ιδιαίτερα σημαντικός για το μυοκάρδιο, το οποίο φυσιολογικά έχει υψηλό ρυθμό απόληψης O_2 σε σχέση με μια μικρή εφεδρεία απόληψης. Έτσι, η παροχή O_2 στην καρδιά αυξάνει μέσω της αύξησης της στεφανιαίας αιματικής ροής, σε αντίθεση με τον εγκέφαλο, που μπορεί να αυξήσει επιπλέον και την απόληψη O_2 σημαντικά. Βέβαια, η αύξηση της αιματικής ροής στη μακροκυκλοφορία μόνο, δεν συνεπάγεται ότι θα εξασφαλίσει ένα επαρκές DO_2 . Εξάλλου, η αιματική ροή στη μικροκυκλοφορία διακρίνεται για την ετερογένειά της για διάφορες τιμές τριχοειδικού αιματοκρίτη και ροές ερυθροκυττάρων. Έτσι λοιπόν, ένας ακόμη αντιρροπιστικός μηχανισμός είναι η ομοιογενοποίηση της αιματικής ροής στη μικροκυκλοφορία, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της απόληψης O_2 και έτσι τη διατήρηση επαρκούς ιστικής οξυγόνωσης¹⁸. Τέλος, λόγω της αύξησης της σύνθεσης του 2,3-DPG στα ερυθροκύτταρα, η καμπύλη αποδέσμευσης της οξυαιμοσφαιρίνης μετατοπίζεται προς τα δεξιά, επιτρέποντας έτσι την απελευθέρωση μεγαλύτερης ποσότητας οξυγόνου στους ιστούς για δεδομένη μερική πίεση αυτού¹⁹.

1.4 Φυσιολογική προσαρμογή του οργανισμού στη νορμοβολαιμική αναιμία –Όρια αντιρρόπισης

Η προοδευτική εγκατάσταση αναιμίας προκαλεί μείωση της γλοιότητας του αίματος (λόγω της ελάττωσης του αριθμού των ερυθροκυττάρων και της ελάττωσης του αιματοκρίτη), η οποία με τη σειρά της ευνοεί τη φλεβική επιστροφή στην καρδιά (μηχανισμός Frank-Starling) και διευκολύνει την εξώθηση του όγκου παλμού (λόγω μείωσης των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων).^{18,20} Επιπλέον η νορμοβολαιμική αναιμία αυξάνει τη συμπαθητική διέγερση της καρδιάς, η οποία συμβάλει στην αύξηση της καρδιακής παροχής κατά τη διάρκεια της αναιμίας.²¹ Σε ασθενείς που βρίσκονται σε αναισθησία, η αύξηση της καρδιακής παροχής οφείλεται

σχεδόν αποκλειστικά σε αύξηση του όγκου παλμού και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου,²²⁻²⁴ ενώ στους ξύπνιους ασθενείς υπάρχει αύξηση και της καρδιακής συχνότητας.^{20,22,23} Η αύξηση που προκαλείται στην καρδιακή παροχή είναι μεγαλύτερη στους ξύπνιους σε σχέση με τους ασθενείς που βρίσκονται υπό αναισθησία.^{22,23} Μία αύξηση στην καρδιακή συχνότητα ενός αναισθητοποιημένου ασθενούς θα πρέπει να ερμηνευτεί ως στοιχείο υποβολαιμίας μάλλον, παρά ως αντιρρόπηση στην οξεία εμφάνιση αναιμίας.¹⁸ Η παροχή O₂ στους ιστούς ελαττώνεται κατά τη διάρκεια μιας προοδευτικής αναιμίας, παρά την αύξηση της καρδιακής παροχής.²⁰ Ωστόσο, αυξάνει επίσης και ο ρυθμός απόληψης O₂ ^{20,22-24} και έτσι η κατανάλωση O₂ παραμένει σταθερή σε ξύπνιους ασθενείς, ακόμη και σε τιμές αιμοσφαιρίνης 5mg/dl.²⁰ Τόσο οι ξύπνιοι, όσο και οι αναισθητοποιημένοι ασθενείς ανέχονται καλά την προοδευτική αναιμία. Οι μεν ξύπνιοι, αντιρροπούν αρχικά ενισχύοντας την καρδιακή τους παροχή, ενώ οι αναισθητοποιημένοι αυξάνουν και τον ρυθμό απόληψης O₂.^{20,22-26}

Μία προσέγγιση στην απόφαση πότε να μεταγγίσει κανείς, συγκρίνει την παροχή O₂ με την κατανάλωση O₂ και ορίζει μία **"κρίσιμη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης"** στην οποία, οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί για την αναιμία έχουν φτάσει στο μέγιστό τους και η περαιτέρω ελάττωση της αιμοσφαιρίνης θα επηρεάσει τον κυτταρικό μεταβολισμό.²⁷

Καθώς πέφτει ο αιματοκρίτης, η κατανάλωση O₂ παραμένει ανεπηρέαστη μέχρι ενός ορίου του **"κρίσιμου DO₂"**, πέρα από το οποίο δεν μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω ούτε η καρδιακή παροχή, ούτε ο ρυθμός απόληψης O₂ και η κατανάλωση O₂ αρχίζει να πέφτει. Εάν η DO₂ πέσει κάτω από το όριο αυτό, υπάρχει άμεσος κίνδυνος για εμφάνιση πολυοργανικής ανεπάρκειας. Σε υγιείς ανθρώπους, η **"κρίσιμη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης"** δεν είναι γνωστή μέχρι σήμερα, αλλά σίγουρα η τιμή αυτή είναι κάτω από το όριο των 5g/dL.^{20,28,29} Έχει παρατηρηθεί μάλιστα κλινικά, ότι οι ασθενείς υπό αναισθησία ανέχονται εξαιρετικά χαμηλές τιμές αιμοσφαιρίνης χωρίς να φτάσουν το **"κρίσιμο DO₂"** (παιδιά που υποβλήθηκαν σε μείζονες επεμβάσεις στη σπονδυλική στήλη, τιμές Hb 3.0 ± 0.8g/dL³⁰, ή σε μη αναμενόμενη μαζική αιμορραγία τιμή Hb 1.1g/dL³¹). Ο παράγοντας που περιορίζει την ανοχή στην αναιμία είναι η οξυγόνωση του μυοκαρδίου, το οποίο αποτελεί την κινητήρια δύναμη της αιμοδυναμικής αντιρρόπησης. Έτσι, όταν φτάσει ο οργανισμός

στο "**κρίσιμο DO₂**" η περιορισμένη πια λειτουργία του μυοκαρδίου αντιπροσωπεύει την επικείμενη διακοπή της οξυγόνωσης ολόκληρου του οργανισμού. Τα διάφορα όργανα του σώματος μπορεί να έχουν φτάσει το "**κρίσιμο DO₂**" τους, σε υψηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης.⁹ Σε κατάσταση νορμοβολαιμικής αναιμίας, οι γνωσιακές λειτουργίες και η μνήμη εξασθενούν πριν ακόμη εμφανιστούν επιδράσεις σε άλλα όργανα.^{20,32} Έτσι η οξεία ελάττωση της αιμοσφαιρίνης, σε υγιείς εθελοντές στο 5g/dL, δεν συνοδεύεται από σημεία κυκλοφορικής ανεπάρκειας. Η γνωσιακή λειτουργία αρχίζει όμως να επηρεάζεται αναστρέψιμα στην τιμή αιμοσφαιρίνης των 6g/dL, ενώ όταν η αιμοσφαιρίνη φτάσει τα 5g/dL εξασθενεί η άμεση και καθυστερημένη μνήμη.³² Αυτή η λεπτή δυσλειτουργία αναστρέφεται άμεσα με τη μετάγγιση αίματος, μόλις η αιμοσφαιρίνη φτάσει το 7g/dL³² ή με τη χορήγηση οξυγόνου.³³ Ενώ πολλές μελέτες σε υγιείς εθελοντές ή αναισθητοποιημένα πειραματόζωα ορίζουν την "**κρίσιμη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης**", ανάλογες μελέτες δεν περιέχουν περιθώριο ασφάλειας σε ασθενείς με σημαντική παθολογία, στους οποίους οι αντιροπιστικοί μηχανισμοί μπορεί να είναι περαιτέρω επηρεασμένοι από τυχόν φάρμακα, σήψη, τραύμα ή άλλες διαταραχές.

Μέτρια ισοβολαιμική αναιμία γίνεται καλά ανεκτή και σε ηλικιωμένους ασθενείς (65-88 ετών) που δεν έχουν ιστορικό καρδιακής νόσου.²⁴ Έτσι οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να ανεχθούν μία μείωση της αιμοσφαιρίνης στο 9g/dL και να διατηρήσουν την παροχή O₂, αυξάνοντας την καρδιακή τους παροχή και την απόληψη O₂ εξίσου αποτελεσματικά με νεώτερους ασθενείς.

Η διόρθωση της αναιμίας σε ουραιμικούς ασθενείς σχετίζεται με μια βελτίωση στην αιμόσταση αυτών των ασθενών και μάλιστα, σε αυτή την κατηγορία των ασθενών η οξεία απομάκρυνση δύο μονάδων αίματος συνοδεύεται από παράταση του χρόνου ροής.^{34,35} Αντίθετα, η επίδραση της οξείας αναιμίας στην πηκτικότητα κατά την περιεγχειρητική περίοδο και το τραύμα είναι λιγότερο ξεκάθαρο.³⁴ Έτσι θεωρείται ότι, στο χειρουργείο και στο τραύμα, μία τιμή αιμοσφαιρίνης στο 7-8g/dL αντιπροσωπεύει μία λογική ισορροπία ανάμεσα στον περιορισμό των μεταγγίσεων και στον επηρεασμό της πήξης του αίματος.³⁶

1.5 Επιδράσεις της μετάγγισης στη μεταφορά οξυγόνου και στην ιστική οξυγόνωση

Όταν μεταγγίζουμε έναν ασθενή, αυτό που επιδιώκουμε είναι να βελτιώσουμε τη μεταφορά οξυγόνου και κατ'έκταση την ιστική οξυγόνωση. Στην πραγματικότητα, η παροχή οξυγόνου στους ιστούς και στα κύτταρα θα πρέπει να είναι τουλάχιστον ίση με τις ανάγκες τους σε οξυγόνο. Στους υγιείς, η ποσότητα του οξυγόνου που μεταφέρεται σε ολόκληρο το σώμα ξεπερνά τις απαιτήσεις κατά 2 με 4 φορές. Εάν υπάρχει ανεπαρκής μεταφορά οξυγόνου για την κάλυψη των κυτταρικών απαιτήσεων, θα εμφανιστεί ιστική ισχαιμία, ιστική βλάβη και τελικά θάνατος.¹⁴

Με την μετάγγιση **αυξάνει σίγουρα η CaO_2 και ο αιματοκρίτης**. Άρα **αυξάνει και η γλοιότητα του αίματος**, η οποία με τη σειρά της εξουδετερώνει τις επιδράσεις της οξείας αναιμίας στο προφόρτιο και μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας, που όπως προαναφέραμε αποτελούν τους κύριους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς στην αναιμία.

Η καρδιακή παροχή, κατά συνέπεια, μπορεί να μειώνεται και η **DO_2 τελικά μπορεί και να μην αυξάνεται** μετά από μια μετάγγιση αλλογενούς αίματος. Αυτό που έχει σημασία και επηρεάζει τον βαθμό που πραγματικά αυξάνει η DO_2 , είναι ο βαθμός της αναιμίας κατά την έναρξη της μετάγγισης.⁹ Η λογική της μετάγγισης όμως, δεν θα πρέπει να στοχεύει μόνο στην αύξηση της CaO_2 και άρα και του DO_2 , αλλά **απαραίτητα και στην αύξηση του VO_2 και συνεπώς στην αποκατάσταση της ιστικής οξυγόνωσης**. Η αύξηση της DO_2 που δεν συνοδεύεται από αύξηση της VO_2 , είναι ενδεικτική της έλλειψης εξάρτησης μεταξύ του VO_2 - DO_2 και άρα, η οποιαδήποτε αύξηση μόνο της DO_2 είναι αμφισβητήσιμη.³⁷

Σε μια ανασκόπηση του Hebert *et al.*³⁸, εξετάστηκε σε 18 κλινικές μελέτες, η επίδραση των μεταγγίσεων στη σχέση DO_2/VO_2 σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Αυτό που προέκυψε, είναι ότι ο αιματοκρίτης και η CaO_2 αυξήθηκαν σε όλες τις μελέτες, ενώ η DO_2 αυξήθηκε μόνο σε 14 μελέτες και η VO_2 μόλις σε 5 μελέτες. Αυτό βέβαια μπορεί να σχετίζεται με μεθοδολογικά προβλήματα (π.χ. τρόπος προσδιορισμού της καρδιακής παροχής), με αδυναμία μέτρησης του περιοχικού VO_2 , με την ηλικία του αίματος και την απουσία "ελλείματος" οξυγόνου. Η πιθανότερη εξήγηση κατά τον Jean-Louis Vincent¹⁴ είναι ότι δεν υπήρχε υποκείμενη ιστική

υποξία. Πάντως, **κατά πόσο μια μετάγγιση μπορεί να αυξήσει τη VO_2 , εξαρτάται από το πόσο σοβαρή ιστική υποξία υπάρχει και τι έλλειμα O_2 υπάρχει πριν από αυτή.**

Τι συμβαίνει όμως σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας ;

Το οξυγόνο φτάνει στους ιστούς με τα μικρά αγγεία (αρτηριόλια και τριχοειδή). Τα ερυθροκύτταρα, εκτός από το ρόλο τους στη μεταφορά του οξυγόνου, φαίνεται ότι συμβάλλουν στην ιστική οξυγόνωση **διατηρώντας την αιμάτωση των μικρών αυτών αγγείων.** Υπάρχουν πολλές μελέτες, που αποδεικνύουν τη σημασία των ερυθροκυττάρων στη διατήρηση της λειτουργικής ακεραιότητας των τριχοειδών.³⁹⁻⁴³

Η επίδραση που έχει η αποθήκευση των ερυθροκυττάρων και η λεγόμενη "κάκωση αποθήκευσης" στην αποτελεσματικότητα των ερυθροκυττάρων όσον αφορά τη βελτίωση της ιστικής οξυγόνωσης, αποτελούν σήμερα αμφιλεγόμενα σημεία. Έχουν περιγραφεί διεξοδικά μεταβολές στη φυσιολογία των ερυθροκυττάρων, που συμβαίνουν έξω από το σώμα. Έτσι, η ελαττωμένη παραμόρφωση και η αυξημένη συγκολλητικότητα των αποθηκευμένων ερυθροκυττάρων χειροτερεύει τις ρεολογικές τους ιδιότητες, με αποτέλεσμα να επιδεινώνεται η κίνηση των ερυθροκυττάρων μέσα στα τριχοειδή. Ο αναερόβιος κυτταρικός μεταβολισμός με το μειωμένο 2,3 DPG και ATP, αυξάνει τη συγγένεια με το οξυγόνο και ελαττώνει την απελευθέρωσή του στους ιστούς.⁴⁴ Ωστόσο, η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι ξεκάθαρη. Υπάρχουν νέες μελέτες^{45,46}, που δε βρίσκουν διαφορά ανάμεσα σε "φρέσκα" (<5 ώρες) και αποθηκευμένα (>3 εβδομάδες) ερυθροκύτταρα, σε σχέση με άλλες παλιότερες μελέτες^{47,48}, που βρίσκουν διαφορές.

1.6 Ανεπιθύμητες δράσεις των μεταγγίσεων – επίδραση των μεταγγίσεων στη θνητότητα και νοσηρότητα

Παρότι η ασφάλεια των μεταγγίσεων έχει βελτιωθεί δραματικά τα τελευταία 50 χρόνια, κάποιοι μεγάλοι κίνδυνοι που σχετίζονται με αυτές παραμένουν (πίνακας 1). Όταν μιλάμε για **ασφάλεια των μεταγγίσεων, αναφερόμαστε τόσο στην ποιότητα των συστατικών του αίματος, όσο και στην ακεραιότητα όλης της διαδικασίας της μετάγγισης, από τη συλλογή του αίματος από το δότη μέχρι τη χορήγηση αυτού.**

Κάποιες από τις παρακάτω αντιδράσεις εμφανίζονται άμεσα μετά τη χορήγηση λίγων μόλις ml αίματος, ενώ άλλες, όπως η αιμοσιδήρωση μετά από συχνές μεταγγίσεις ή η νόσος Creutzfeldt-Jakob δεν γίνονται εμφανείς για πολλά χρόνια.¹⁰

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Υπολογιζόμενος κίνδυνος ανά μεταγγιζόμενη μονάδα στις ΗΠΑ

Τύπος αντίδρασης	Υπολογιζόμενος κίνδυνος
Πυρετική αντίδραση	1 / 300
Κνησμός ή άλλη δερματική αντίδραση	1 / 50–100
RBC αλλοανοσοποίηση	1 / 100
Λάθος μετάγγιση	1 / 14.000–19.000
Αιμολυτική αντίδραση	1 / 6000
Θανατηφόρος αιμόλυση	1 / 1.000.000
TRALI	1 / 5000
HIV 1 and HIV2	1 / 2.000.000-3.000.000
Hepatitis B	1 / 100.000-200.000
Hepatitis C	1 / 1.000.000- 2.000.000
HTLV I and II	1 / 641.000
Βακτηριακή επιμόλυνση	1 / 5.000.000
Ελονοσία	1 / 4.000.000
Αναφυλαξία	1 / 20.000–50.000
Ανοσομετατροπή	άγνωστη

Η συχνότητα της οξείας αιμολυτικής αντίδρασης έχει αλλάξει λίγο τα τελευταία 25 χρόνια (1/18.000), με θνητότητα που κυμαίνεται μεταξύ 1/600.000 και

1/1.800.000 ανά μεταγγιζόμενη μονάδα. Η ατυχηματική χορήγηση αίματος λάθους ομάδας εξακολουθεί να αποτελεί το κύριο αίτιο θανατηφόρου αντίδρασης μετά από μετάγγιση.⁴⁹

Η **αλλοανοσοποίηση** μετά από μετάγγιση ερυθρών εμφανίζεται με συχνότητα 1% περίπου, ανά μεταγγιζόμενη μονάδα. Η συχνότητα αυτής εξαρτάται από γενετικούς παράγοντες, από τη δοσολογία και τη συχνότητα των μεταγγίσεων και το βαθμό της ανοσοκαταστολής του κάθε ασθενούς.⁵⁰ **Ήπιες αιμολυτικές αντιδράσεις** εμφανίζονται με συχνότητα 1/4.000 - 1/6.000 μεταγγίσεις και προκαλούνται από αλλοαντισώματα των ερυθρών.⁵¹ Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις δεν γίνονται καθόλου εμφανείς ή έχουν πολύ ήπια συμπτωματολογία, ενώ διαγιγνώσκονται από τον ήπιο ίκτερο, τη μικρή δεκατική πυρετική κίνηση και μια πτώση της αιμοσφαιρίνης 1-2 εβδομάδες μετά τη μετάγγιση.^{51,52}

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες αντιδράσεις μετά από μετάγγιση, είναι οι λεγόμενες **πυρετικές μη αιμολυτικές αντιδράσεις στη μετάγγιση ("febrile non-haemolytic transfusion reactions, FNHTR)**, οι οποίες όμως σπάνια καταγράφονται και οι οποίες οφείλονται σε ανοσοαπάντηση του λήπτη στα λευκοκύτταρα συνήθως και σπανιότερα σε κυτοκίνες των μεταγγιζόμενων ερυθρών.⁵³ Προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα εμφάνισης των FNHTR, μπορεί να αφαιρεθούν τα λευκά από τα χορηγούμενα ερυθρά.

Μία άλλη αντίδραση που σχετίζεται με την ανάπτυξη αντισωμάτων στα λευκοκύτταρα του δότη, είναι η εμφάνιση μιας σοβαρής πνευμονικής αντίδρασης, το λεγόμενο **TRALI (transfusion related acute lung injury)**, το οποίο χαρακτηρίζεται από ρίγος, πυρετό, μη παραγωγικό βήχα, δύσπνοια, κυάνωση και υπόταση ή υπέρταση τις πρώτες 1-2 ώρες από τη μετάγγιση. Το σύνδρομο αυτό, χαρακτηρίζεται από τυπική ακτινολογική εικόνα, με διάχυτες αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις, πολλαπλές, κυρίως περιπυλαίες πυκνώσεις και διηθήσεις των κάτω πνευμονικών πεδίων χωρίς να συνοδεύεται από διάταση της καρδιάς ή των πνευμονικών αγγείων. Σε αντίθεση με το πνευμονικό οίδημα δεν συνοδεύεται από αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης ή της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών. Ένα 15% των περιπτώσεων συνοδεύεται από υπόταση μη αναταποκρινόμενη στη χορήγηση υγρών, ενώ ένα 15% συνοδεύεται από υπέρταση.^{54,55}

Οι ήπιες **αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις** (όπως ο κνησμός) είναι πολύ συχνές, με συχνότητα εμφάνισης περίπου 3%. Ο κνησμός αντιμετωπίζεται εύκολα με τη χορήγηση αντιισταμινικών, ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν την προληπτική χορήγηση στεροειδών, αντιπυρετικών ή άλλων φαρμάκων για την εμφάνιση οποιασδήποτε άλλης αλλεργικής αντίδρασης.

Μία άλλη σχετικά σοβαρή αντίδραση, που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο είναι η "σχετιζόμενη με τη μετάγγιση νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή" (**transfusion-associated graft-versus-host-disease, TA-GvHD**), η οποία εμφανίζεται σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Σ' αυτή την περίπτωση για να μην εμφανιστεί η νόσος, θα πρέπει να ακτινοβοληθούν τα χορηγούμενα ερυθρά, προκειμένου να απενεργοποιηθούν τα λεμφοκύτταρα του δότη.^{56,57}

Οι ασθενείς που μεταγγίζονται με ετερόλογο αίμα αναφέρεται ότι, αναπτύσσουν στην κυκλοφορία τους μεταβολές των ανοσοκυττάρων, οι οποίες μπορεί να παραμένουν για πολλούς μήνες ή ακόμη και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Το ερώτημα που προκύπτει είναι κατά πόσον αυτές οι μεταβολές αποτελούν ένα απλό εργαστηριακό εύρημα ή αντανακλούν μια κλινικά σχετιζόμενη μεταβολή της ανοσολογικής κατάστασης του λήπτη, τη λεγόμενη "**ανοσομετατροπή σχετιζόμενη με τη μετάγγιση**" (**TRIM, transfusion related immune modulation**). Ο ρόλος της περιεγχειρητικής μετάγγισης στην επανεμφάνιση όγκων που αφαιρέθηκαν χειρουργικά, καθώς και η αύξηση του κινδύνου για την εμφάνιση μετεγχειρητικής λοίμωξης, αποτελούν σημεία διαμάχης εδώ και πολλές δεκαετίες.⁵⁸⁻⁶¹ Πολλές μελέτες προτείνουν την αφαίρεση των λευκών από τα χορηγούμενα ερυθρά, προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα των μετεγχειρητικών λοιμώξεων, καθώς και η θνητότητα και νοσηρότητα.^{62,63}

Και τέλος υπάρχουν και άλλες αντιδράσεις μη σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό, όπως η υπερφόρτωση του κυκλοφορικού μετά από μεταγγίσεις, η οποία μπορεί να μην είναι πολύ συχνή, χρειάζεται όμως ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε ορθοπεδικές επεμβάσεις.⁶⁴ Αντίθετα, μπορεί κάποιες φορές κατά τη μετάγγιση να εμφανιστεί υπόταση, που χρειάζεται αιμοδυναμική υποστήριξη. Για αυτήν, έχουν ενοχοποιηθεί η απελευθέρωση βραδυκινίνης και αγγειοτενσίνης, η οποία πυροδοτείται από την επαφή του χορηγούμενου αίματος με τα φίλτρα λευκαφαίρεσης.⁶⁵ Και τέλος, για τους χρόνια

μεταγγιζόμενους ασθενείς, όπως αυτούς που πάσχουν από θαλασσαιμίες, η υπερφόρτωση με σίδηρο αποτελεί μια πολύ σοβαρή επιπλοκή που μπορεί να οδηγήσει ακόμη και στο θάνατο. Οι ενδοκρινικές δυσλειτουργίες που αναπτύσσουν αυτοί οι ασθενείς (επιβράδυνση της ανάπτυξης, διαβήτη, υποθυροειδισμός, υπογοναδισμός) από τη χρόνια υπερφόρτωση με σίδηρο, είναι μη αναστρέψιμες, ενώ η καρδιακή νόσος που εμφανίζουν, τους οδηγεί συχνά στο θάνατο.⁶⁶⁻⁶⁸

Όσον αφορά την *επίδραση των μεταγγίσεων στη θνητότητα και τη νοσηρότητα* και άρα την *αποτελεσματικότητα των μεταγγίσεων* συνολικά, τα στοιχεία δεν είναι ξεκάθαρα ακόμη. Είναι πολύ πιθανό, οι μεταγγίσεις να είναι πιο αποτελεσματικές σε ασθενείς που τις χρειάζονται περισσότερο π.χ σε ασθενείς με μαζική αιμορραγία. Αντίθετα, σε σταθερούς ασθενείς, είναι πιο δύσκολο να εκτιμηθούν τα πλεονεκτήματα αυτών καθώς η ανάγκη τελικά για μετάγγιση.¹⁴

Σε σχέση με την επίδραση των μεταγγίσεων στη θνητότητα, υπάρχουν πολλές **μη τυχαιοποιημένες μελέτες** στην Κένυα στις οποίες, αυξήθηκε η συχνότητα επιβίωσης σε νεογνά τα οποία μεταγγίστηκαν άμεσα (<48 ώρες) με τιμές αιμοσφαιρίνης <4,5g/dl.^{69,70} Ωστόσο, δεν προκύπτουν ανάλογα στοιχεία από **τυχαιοποιημένες μελέτες**. Ενδεικτικά θα αναφέρω τη μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη του Hebert⁷¹, η οποία εκτίμησε τις ανάγκες για μετάγγιση σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς (TRICC study). Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, 838 βαρέως πάσχοντες νορμοβολαιμικοί ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Στην πρώτη ομάδα, ακολουθήθηκε μία ελεύθερη στρατηγική ως προς τη μετάγγιση (η Hb διατηρήθηκε στο 10-12g/dl), ενώ στη δεύτερη ομάδα υπήρχε περιορισμός στις μεταγγίσεις (η Hb διατηρήθηκε στο 7-9g/dl). Γενικά, **ως προς την εμφάνιση θνητότητας στις 30 ημέρες δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων**. Σε συγκεκριμένες όμως υποομάδες ασθενών (<55 ετών, χαμηλότερα APACHE II score), **η θνητότητα μειώθηκε στην ομάδα των περιορισμένων μεταγγίσεων**.

Σε ανάλογο αποτέλεσμα καταλήγει και ο Bush,⁷² δηλαδή δεν παρατήρησε διαφορές στη συχνότητα της θνητότητας σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονες αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις και μεταγγίστηκαν ώστε να διατηρηθεί η Hb τους είτε πάνω από 9g/dl είτε πάνω από 10g/dl). Ακόμη και πρόωρα, χαμηλού βάρους νεογνά δεν παρουσίασαν διαφορά στη θνητότητα ή στη νοσηρότητα, ακολουθώντας ένα χαμηλό ή υψηλό ουδό για μετάγγιση.⁷³

Ο Carson σε μια μεταανάλυση 10 τυχαιοποιημένων μελετών, στις οποίες σύγκρινε μια ελεύθερη με μια περιοριστική στρατηγική μετάγγισης, δε βρήκε διαφορά ως προς τη συχνότητα θνητότητας ή εμφάνισης επιπλοκών από το καρδιαγγειακό.⁷⁴

Μεγάλες **επιδημιολογικές μελέτες** διερεύνησαν την επίδραση των μεταγγίσεων στη θνητότητα. Η ABC study, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 147 ΜΕΘ της δυτικής Ευρώπης, παρατήρησε υψηλότερη θνητότητα στη ΜΕΘ και γενικότερα σε ασθενείς που μεταγγίστηκαν σε σχέση με αυτούς που δεν μεταγγίστηκαν.⁷⁵ Επιπλέον, χρησιμοποιώντας ανάλυση ισχύος, η θνητότητα στις 28 ημέρες ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που μεταγγίστηκαν (22,7%) σε σχέση με αυτούς που δεν μεταγγίστηκαν (17,1%). Η ανάλογη μελέτη που έγινε σε 284 ΜΕΘ της Αμερικής (CRIT study), έδειξε ότι ο αριθμός των μεταγγίσεων που έλαβε ο κάθε ασθενής κατά τη μελέτη, σχετιζόταν ανεξάρτητα με μια αύξηση στη θνητότητα και στο χρόνο νοσηλείας στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο.⁷⁶ Ωστόσο, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη που έγινε σε 198 ΜΕΘ της Ευρώπης (SOAP study), σε αντίθεση με τις δύο προηγούμενες μελέτες, δε βρέθηκε συσχέτιση των μεταγγίσεων με αυξημένη θνητότητα, με πολυπαραγοντική ανάλυση.⁷⁷

Όσον αφορά τη **νοσηρότητα**, μία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σε πρόωρα νεογνά, έδειξε ότι μια ελεύθερη στρατηγική μετάγγισης με στόχο να διατηρείται ο αιματοκρίτης μεταξύ 30-46%, σχετιζόταν με μείωση της εμφάνισης σοβαρής εγκεφαλικής βλάβης και απνοϊκών επεισοδίων.⁷⁸ Σε ενήλικες ασθενείς επίσης, βρέθηκε ότι η μετάγγιση ερυθρών βελτίωσε την τοπική εγκεφαλική οξυγόνωση σε ασθενείς με τραυματική υπαραχνοειδή αιμορραγία ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση.⁴³ Σε μία άλλη μελέτη του Johnson, εκτιμήθηκαν οι επιδράσεις μιας ελεύθερης στρατηγικής (Hct>32%) σε σχέση με μια στρατηγική περιορισμένων μεταγγίσεων (Hct>25%), σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη επαναγγείωση των στεφανιαίων τους. Δεν καταγράφηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα με την περιορισμένη χορήγηση αίματος σε σχέση με τις απαιτήσεις σε υγρά, τις αιμοδυναμικές παραμέτρους ή τη διάρκεια νοσηλείας και επίσης δε βρέθηκε καμία συσχέτιση με την τιμή του αιματοκρίτη και την αντοχή στην άσκηση.⁷⁹ Αντίθετα στην ABC study, η μετάγγιση βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένη παραμονή στη

ΜΕΘ και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανεπάρκειας οργάνου.⁷⁵ Παρομοίως και στην CRIT study η μετάγγιση βρέθηκε να σχετίζεται με αυξημένες επιπλοκές.⁷⁶

1.7 Συμπεράσματα - Οδηγός μετάγγισης

Από τότε που ανακαλύφθηκαν οι ομάδες αίματος, οι μεταγγίσεις κατέχουν ένα κεντρικό ρόλο στην κλινική ιατρική. Οι μεταγγίσεις και οι υπηρεσίες των τραπεζών αίματος αναπτύχθηκαν ιδιαίτερα λόγω της μεγάλης ανάγκης που προέκυψε για αίμα και των παραγώγων του, για τους τραυματίες του Β' παγκοσμίου πολέμου. Για πολλά χρόνια όλες οι προσπάθειες είχαν εστιαστεί στη χορήγηση ασφαλούς αίματος. Σήμερα ωστόσο, που η "χορήγηση αίματος είναι ασφαλέστερη από ποτέ", δεν είναι ακόμη γνωστό **αν οι μεταγγίσεις τελικά είναι ασφαλείς για τους ασθενείς.**

Ξεκινώντας αρχικά από τους ασθενείς, οι οποίοι αρνούνται να μεταγγιστούν λόγω θρησκευτικών πεποιθήσεων (μάρτυρες του Ιεχωβά) και στη συνέχεια με τη γνώση του κινδύνου μετάδοσης του HIV, δημιουργήθηκε ένα ευρύτερο κοινό, το οποίο επιθυμεί να αποφεύγει τις μεταγγίσεις. Με βάση μελέτες σε μάρτυρες του Ιεχωβά⁸⁰, έγινε καλύτερα κατανοητή η παθοφυσιολογία και η ανοχή στην αναιμία, η έννοια του "χειρουργείου χωρίς αίμα" και οι ουδοί της μετάγγισης. Σύμφωνα μάλιστα με μια πρόσφατη μελέτη σε μάρτυρες του Ιεχωβά⁸¹, αυτοί, όχι μόνο είχαν καλύτερη κλινική έκβαση, αλλά επίσης και υψηλότερες τιμές τόσο προεγχειρητικού, όσο και μετεγχειρητικού αιματοκρίτη, προτείνοντας με αυτό τον τρόπο διαφορετικά standards φροντίδας. Οι περισσότεροι ασθενείς μπορούν να χειρουργηθούν με ασφάλεια για καρδιοχειρουργικά προβλήματα ή μη επιπλεγμένα εκλεκτικά χειρουργεία, χωρίς να λάβουν καθόλου ετερόλογο αίμα και τελικά να έχουν παρόμοια ή ακόμη και καλύτερη κλινική έκβαση σε σχέση με ασθενείς που μεταγγίστηκαν.

Δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν έχουν αναπτυχθεί επαρκώς τα αντικειμενικά στοιχεία που μπορούν να στηρίξουν την απόφαση για να μεταγγίσει κάποιος. Η τιμή του αιματοκρίτη ή της αιμοσφαιρίνης ή των αιμοπεταλίων χρησιμοποιούνται ως "triggers" για τη μετάγγιση. Υπάρχει μια παράδοση από παλιά, σύμφωνα με την οποία οι αναισθησιολόγοι, οι χειρουργοί, ακόμη και οι εντατικολόγοι μεταγγίζουν παραδοσιακά, όταν η αιμοσφαιρίνη πέσει κάτω από 10 g/dL ή ο αιματοκρίτης κάτω

από 30%. Αυτό βεβαίως δεν είναι στοιχειοθετημένο και δεν θα πρέπει να γίνεται. ***Η επιστημονική τεκμηρίωση που υπάρχει για να βασιζόμαστε σε κάποια τιμή αιμοσφαιρίνης ή αιματοκρίτη είναι ελάχιστη.*** Παρομοίως, ο υπολογισμός των απωλειών αίματος και η εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου είναι συνήθως ανεπαρκή στοιχεία για να προσεγγίσουμε τις ανάγκες για μετάγγιση. Απαιτούνται πιο προχωρημένες μετρήσεις, όπως η περιεκτικότητα του συνόλου του σώματος σε οξυγόνο, η κατανάλωση οξυγόνου, ο ρυθμός απόληψης οξυγόνου και η παροχή οξυγόνου για να εκτιμηθούν με περισσότερη ακρίβεια οι ανάγκες για μετάγγιση ή όχι.⁸²

Διαχωρίζοντας τις επιδράσεις της υποβολαιμίας και της αναιμίας που σχετίζονται με την απώλεια αίματος στη βιβλιογραφία, φαίνεται πως δε μπορεί να καθοριστεί τελικά ο απόλυτος χαμηλός ουδός του αιματοκρίτη ή της αναιμίας. Συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης γύρω στο 7 g/dL φαίνεται πως είναι επαρκείς για να εξασφαλίζουν την ιστική οξυγόνωση σε φυσιολογικά, υγιή και ευβολαιμικά άτομα.⁸³

Έχοντας υπόψιν μας λοιπόν όλα τα παραπάνω για τις μεταγγίσεις, όταν βρισκόμαστε μπροστά στο ερώτημα να μεταγγίσουμε τον ασθενή μας ή όχι, θα πρέπει καταρχήν να διαφοροποιήσουμε το αν η μετάγγισή μας είναι θεραπευτική ή προφυλακτική (πολλές φορές η τελευταία ξεπερνάει την πρώτη).

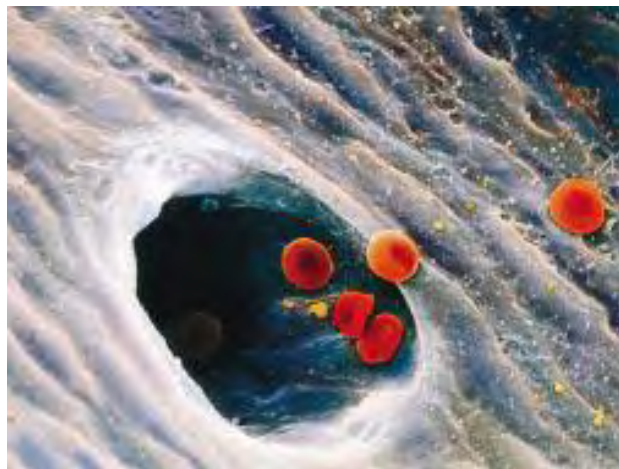
Ειδικά για τους χειρουργικούς ασθενείς στην περιεγχειρητική περίοδο, θα πρέπει να επανεκτιμηθεί ο ρόλος των μεταγγίσεων, σε περίπτωση μάλιστα που οι ασθενείς είναι αιμοδυναμικά σταθεροί και δεν έχουν άλλες συνοδές παθήσεις. Θα πρέπει κάθε φορά πριν τη μετάγγιση, να γίνεται μία αιτιολόγηση μεταξύ της μετάγγισης και των ανεπιθύμητων ενεργειών και εκβάσεων αυτής, τουλάχιστον μέχρι να προκύψουν ξεκάθαρα στοιχεία από καλά σχεδιασμένες RCTs.

Λόγω της έλλειψης στοιχείων υψηλής τεκμηρίωσης προκειμένου να καθοδηγηθεί η απόφαση για μετάγγιση, οι συστάσεις βασίζονται στις γνώμες των ειδικών. Το 1988, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας στην Αμερική (NIH) δημοσίευσε συστάσεις για τη μετάγγιση ερυθρών, πλάσματος και αιμοπεταλίων.⁸³ Λίγο αργότερα το 1990, η Transfusion Practices Committee της American Association of Blood Banks δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες για τη μετάγγιση ασθενών που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη.⁸⁴ Το 1994 η ASA δημιούργησε κατευθυντήριες

οδηγίες βασιζόμενες σε στοιχεία για την ορθή χορήγηση αίματος, αιμοπεταλίων, πλάσματος και κρυοκαθιζήματος κατά την περιεγχειρητική περίοδο και την περίοδο γύρω από τον τοκετό⁸⁵, οι οποίες θα αναφερθούν στο επόμενο κεφάλαιο. Αναγνωρίζοντας ως πρωτογενή στόχο της μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων **τη βελτίωση της ανεπαρκούς μεταφοράς οξυγόνου**, προσδιόρισε δύο υποθέσεις ως βασικές αρχές πάνω στις οποίες θα πρέπει να στηρίζονται οι αποφάσεις για μετάγγιση : **1)** οι χειρουργικοί ασθενείς έχουν ανεπιθύμητες εκβάσεις ως αποτέλεσμα της μειωμένης ικανότητας για μεταφορά οξυγόνου και **2)** οι μεταγγίσεις, αυξάνοντας την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου προλαμβάνουν τις ανεπιθύμητες εκβάσεις.

Συνοψίζοντας λοιπόν, ο οδηγός για μια **evidence-based πρακτική μετάγγισης**, η οποία **θα εστιάζει στον κάθε ασθενή**, θα πρέπει να κατευθύνεται από τους εξής **4 καθοριστικούς παράγοντες**:⁸⁶

- 1.** ασφάλεια του χορηγούμενου αίματος
- 2.** αποτελεσματικότητα της μετάγγισης
- 3.** κόστος της μετάγγισης (υψηλό)
- 4.** καταναλωτές του αίματος (ίσως ο σημαντικότερος και ο πιο ενδιαφέρων παράγοντας).



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

2.1 Γενικά – Έκθεση του προβλήματος

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής καταναλώνονται στις χειρουργικές επεμβάσεις γενικά 15 εκατομύρια μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων ετησίως. Ο αριθμός αυτός μάλιστα τείνει κάθε χρόνο να αυξάνει, παρά το πολύ έντονο ενδιαφέρον που υπάρχει για ανάπτυξη τεχνικών διατήρησης του αίματος και ελαχιστοποίηση των μεταγγίσεων⁸⁷. Ταυτόχρονα, η δεξαμενή των δοτών αίματος παραμένει σταθερή ή και μειώνεται ελαφρά^{87,88}. Το αίμα των δοτών εμφανίζεται στη βιβλιογραφία ως ένα σπάνιο μέσο, το οποίο σχετίζεται και με υψηλό κόστος, αλλά και με σημαντικούς κινδύνους για τον ασθενή.

Στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι συχνή η περιεγχειρητική αιμορραγία, που απαιτεί μετάγγιση αίματος και ιδιαίτερα όταν αυτές γίνονται με εξωσωματική κυκλοφορία. Έχει υπολογιστεί, ότι περίπου το **10-15%** του συνόλου των προσφερόμενων μονάδων αίματος χορηγούνται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και μάλιστα αυτό το ποσοστό έχει αυξητική τάση, λόγω του ότι αφενός μεν, με τη σημαντική βελτίωση της κλινικής φροντίδας επιτρέπονται επεμβάσεις σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς και αφετέρου δε, εκτελούνται ολοένα και πιο πολύπλοκες επεμβάσεις καρδιάς⁸⁹. Η πλειοψηφία των ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία, στο τέλος του χειρουργείου έχει την ικανότητα να σχηματίζει ικανοποιητικά θρόμβους μετά την αναστροφή της ηπαρίνης και δε χρειάζεται μετάγγιση. Παρόλα αυτά, η χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας αυξάνει τη συχνότητα των μεταγγίσεων,

συγκρινόμενη με επεμβάσεις που γίνονται “off-pump”, δηλαδή σε πάλλουσα καρδιά⁹⁰.

Σύμφωνα μάλιστα με τη βάση δεδομένων της Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery, η οποία περιλαμβάνει πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών, **το 50% των ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις μεταγγίζεται.** Η μεγαλύτερη συχνότητα μεταγγίσεων μάλιστα, σχετίζεται με επανεπεμβάσεις καρδιάς, με επεμβάσεις στην αορτή και με εμφύτευση συστημάτων κοιλιακής υποστήριξης⁹¹⁻⁹³. Ολοένα και αυξανόμενα στοιχεία μιλούν για χειρότερη μακροχρόνια έκβαση στους ασθενείς που μεταγγίζονται^{94,95}. Όλες οι παρεμβάσεις, που στοχεύουν στη μείωση της αιμορραγίας και των μεταγγίσεων κατά τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αποτελούν ένα σημαντικό τμήμα τόσο της βελτίωσης της ποιότητας, όσο και της προσφοράς οφέλους τελικά σε αυτούς τους ασθενείς.

2.2 Το αποτέλεσμα της αναιμίας στην καρδιά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου

Στο προηγούμενο κεφάλαιο αναφέρθηκαν οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί που αναπτύσσουν οι “υγιείς” ασθενείς μετά από οξεία νορμοβολαιμική αναιμία. Σε ασθενείς όμως, στους οποίους προϋπάρχει παθολογία από το καρδιαγγειακό, μπορεί να υπάρχει αφενός μεν περιορισμένη ικανότητα αντιρρόπησης και αφετέρου δε το κρίσιμο DO₂ να “φτάνεται” νωρίτερα κάτω από συγκεκριμένες παθοφυσιολογικές καταστάσεις, με αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να κινδυνεύουν περισσότερο από την αναιμία και την περιορισμένη μεταφορά O₂ στο μυοκάρδιο, ακόμα και αν είναι νορμοβολαιμικοί. Έτσι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν ισχαιμία του μυοκαρδίου, ενώ οι ασθενείς με περιορισμένη συσταλτικότητα μπορεί να εμφανίσουν πιο εύκολα χαμηλή καρδιακή παροχή.⁹⁶ Ας δούμε όμως τι συμβαίνει σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών:

Ασθενείς με στεφανιαία νόσο

Οι ασθενείς αυτοί μπορεί να κινδυνεύουν ιδιαίτερα από την οξεία εμφάνιση αναιμίας. Αυτό υποστηρίζεται από μια παλαιότερη εργασία του Carson⁹⁷, σύμφωνα με την οποία οι χειρουργικοί ασθενείς που αρνήθηκαν να μεταγγιστούν για

θηρσκευτικούς λόγους, ανεξάρτητα από τη τιμή της αιμοσφαιρίνης, είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν εφόσον προϋπήρχε καρδιαγγειακή νόσος σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Αυτό οφείλεται κυρίως σε δύο λόγους: πρώτον, η αντιρροπιστική αύξηση της στεφανιαίας αιματικής ροής είναι περιορισμένη, αφού υπάρχει συγκεκριμένη στένωση στα στεφανιαία. Δεύτερον, η καρδιά έχει ήδη υπό φυσιολογικές συνθήκες ένα σχετικά υψηλό O_2ER και συνεπώς περιορισμένη δυνατότητα να αυξήσει περαιτέρω το O_2ER . Το αποτέλεσμα είναι να προσεγγίζεται νωρίτερα το "κρίσιμο" DO_2 σε αυτούς τους ασθενείς, όταν συγκρίνονται με ασθενείς χωρίς στεφανιαία νόσο⁸. Υπάρχουν μελέτες ωστόσο, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο οι οποίοι υποβλήθηκαν σε προγραμματισμένη αορτοστεφανιαία παράκαμψη, στους οποίους έγινε καλά ανεκτή η αιμοαραίωση, με τιμές αιμοσφαιρίνης που έπεσαν από 12,6 g/dl στο 9,9g/dl.²³ Σε αυτή την προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς ήταν ικανοί να αυξήσουν τόσο το O_2ER όσο και τον καρδιακό δείκτη τους μετά από την οξεία πτώση της περιεκτικότητας του αρτηριακού αίματος σε O_2 . Δεν εμφάνισαν ούτε σημεία μυοκαρδιακής ισχαιμίας στο ΗΚΓφημα, ούτε καρδιακή δυσλειτουργία όταν μετρήθηκαν οι συστηματικές και πνευμονικές παράμετροι. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε πιο πρόσφατες μελέτες^{98,99} και μάλιστα επιπλέον το διοισοφάγειο υπερηχογράφημα δεν έδειξε σημεία συστολικής ή διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, για τιμές αιμοσφαιρίνης που έπεσαν από το 13,9 στο 9,3g/dl. Επιπλέον στις ίδιες μελέτες, η προεγχειρητική αιμοαραίωση είχε ως αποτέλεσμα μια μικρότερη απελευθέρωση τροπονίνης μετεγχειρητικά, μειωμένη ανάγκη για ινóτροπη υποστήριξη και λιγότερες υπερκοιλιακές αρρυθμίες. Έτσι λοιπόν, μια μέτρια αιμοαραίωση σε τιμές αιμοσφαιρίνης 8-9g/dl φαίνεται να είναι ασφαλής σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και δεν αποκλείεται να ευνοεί κιόλας αυτούς τους ασθενείς⁸.

Εξαίρεση αποτελούν ίσως οι ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αν και τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τις μέχρι σήμερα μελέτες καταλήγουν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Ασθενείς με βαλβιδοπάθεια

Σε μια μελέτη του Licker¹⁰⁰ σε ασθενείς με σοβαρή βαλβιδοπάθεια και συγκεκριμένα με σοβαρή αορτική στένωση ($0,6 \pm 0,1\text{cm}^2$) εφαρμόστηκε οξεία νορμοβολαιμική αιμοαραίωση με τιμές αιμοσφαιρίνης από $13,4 \pm 0,7$ g/dl σε $9,1 \pm$

0,9 g/dl. Οι δείκτες του προφόρτιου και η καρδιακή παροχή αυξήθηκαν, όπως ήταν αναμενόμενο. Ωστόσο, η αντανακλαστική αύξηση του όγκου παλμού της αριστερής κοιλίας ήταν περιορισμένη, λόγω της απώλειας της κινητικής ενέργειας της αποφραγμένης βαλβίδας. Έτσι λοιπόν στην περίπτωση σοβαρής αορτικής στένωσης, η αιμοαραίωση και η πτώση της τιμής της αιμοσφαιρίνης κάτω από 9 g/dl, θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Η αιμοαραίωση σε τιμές αιμοσφαιρίνης στο 10 g/dl γίνεται καλά ανεκτή σε ασθενείς με ανεπάρκεια μιτροειδούς, ακόμη και όταν υπάρχει κολπική μαρμαρυγή¹⁰¹.

Για άλλες βαλβιδοπάθειες δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα μελέτες που να εκτιμούν την ασφάλεια της αιμοαραίωσης.

Ασθενείς με επηρεασμένη συσταλτικότητα

Όταν υπάρχει σοβαρά επηρεασμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου, τότε μπορεί να περιορίζεται η αντανακλαστική αύξηση της καρδιακής παροχής ως απάντηση στην οξεία νορμοβολαιμική αναιμία. Ωστόσο, σύμφωνα με μια μελέτη του Spahn²³, όταν το προεγχειρητικό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας κυμαίνεται μεταξύ των τιμών 26 με 83% φαίνεται να μην επηρεάζεται η αντανακλαστική αύξηση μετά από αιμοαραίωση σε τιμές αιμοσφαιρίνης από $12,6 \pm 0,2$ σε $9,9 \pm 0,2$ g/dl. Παρόλα αυτά ο αριθμός των ασθενών που μελετήθηκαν με κλάσμα εξώθησης κάτω από 35% ήταν πολύ μικρός και τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν θα πρέπει να εφαρμόζονται σε όλους τους ασθενείς με σοβαρά επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

2.3 Τι ισχύει σήμερα στην καρδιοχειρουργική σε σχέση με τις μεταγγίσεις και τις τεχνικές διατήρησης του αίματος¹⁰³

Είναι προφανές ότι οποιαδήποτε ιατρική ή χειρουργική παρέμβαση έχει τόσο συστηματικές όσο και σπάνιες επιδράσεις στους ασθενείς, κάποιες από τις οποίες μπορεί να τους ωφελούν και κάποιες όχι. Πολλές φορές η πρακτική της ιατρικής απαιτεί μία πιθανολογική εξισορρόπηση αυτών των αντικρουόμενων επιδράσεων, αφήνοντας κάθε φορά ένα πεδίο αβεβαιότητας. Πολύ χαρακτηριστικά ο Jenicek¹⁰² συνοψίζει αυτή την πιθανολογική προσέγγιση ως "...η επιστήμη της ιατρικής γίνεται

ένας δομημένος και οργανωμένος τρόπος χρήσης της πιθανότητας, της αβεβαιότητας και των γεγονότων στην προληπτική ιατρική και κλινική φροντίδα με στόχο το μεγαλύτερο δυνατό όφελος για τον ασθενή και την κοινότητα".

Στον πίνακα που ακολουθεί περιγράφονται οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για να ποσοτικοποιήσουν τους τύπους των διαθέσιμων στοιχείων, προκειμένου να απαντηθούν σχετικές ερωτήσεις, καθώς και το σύστημα ταξινόμησης που χρησιμοποιήθηκε, για να συνοψιστούν οι συστάσεις για κλινικά σημαντικές ερωτήσεις. Αυτό το σύστημα είναι το ίδιο με αυτό που χρησιμοποιήθηκε από το Joint Task Force for Guidelines του Αμερικανικού Κολλεγίου των Καρδιολόγων (ACC) καθώς και την American Heart Association (AHA).

Οι τεκμηριωμένες (evidence-based) κατευθυντήριες οδηγίες αποτελούν ουσιαστικά μια **προσπάθεια να συμβιβάσουν αντικρουόμενα στοιχεία**, δίνοντας μεγαλύτερη βαρύτητα στα στοιχεία που προκύπτουν από μελέτες πιο σωστές μεθοδολογικά και σε αυτές που καταλήγουν σε πιο πειστικά στοιχεία. Θα πρέπει να θυμόμαστε ότι **δεν είναι απόλυτες, αλλά αποτελούν συστάσεις**. Στην ανάπτυξη αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών συμμετείχαν η Society των Thoracic Surgeons (STS) και η Society των Cardiovascular Anesthesiologists (SCA). Είναι σημαντικό επίσης να τονιστεί ότι, στη δημιουργία των συστάσεων το κόστος δεν ήταν η πρωτογενής θεώρηση, αλλά η επιστήμη και άρα τα οφέλη και οι κίνδυνοι από την αιμορραγία και τις μεταγγίσεις δεν διαφέρουν σε σχέση με τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες. Επίσης θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι η STS προτείνει ανασκόπηση και πιθανά αναθεώρηση των προηγούμενων συστάσεων τουλάχιστον κάθε τρία χρόνια.

**Πίνακας 2. Σχήμα ταξινόμησης των κλινικών συστάσεων σύμφωνα με την ΑΗΑ
(American Heart Association) / ACC (American College of Cardiology)**

	Τάξη Ι	Τάξη Ια	Τάξη Ιβ	Τάξη ΙΙΙ
Εκτίμηση της βεβαιότητας του αποτελέσματος της θεραπείας	Όφελος>>>κίνδυνος Θα ΠΡΕΠΕΙ να εφαρμόζεται η θεραπεία ή η διαδικασία	Όφελος>>κίνδυνος Απαιτούνται επιπλέον στοχευμένες μελέτες Είναι λογική η εκτέλεση της διαδικασίας ή η χορήγηση της θεραπείας	Όφελος≥κίνδυνος Απαιτούνται επιπλέον μελέτες με ευρέα αντικείμενα / επιπλέον δεδομένα Δεν είναι παράλογη η εκτέλεση της διαδικασίας ή η χορήγηση της θεραπείας	Κίνδυνος>όφελος Δεν απαιτούνται επιπλέον μελέτες Δεν θα πρέπει να γίνονται διαδικασίες ή να χορηγούνται θεραπείες καθώς ΟΥΤΕ ΒΟΗΘΟΥΝ ΑΛΛΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΠΡΟΚΑΛΕΣΟΥΝ ΚΑΙ ΚΑΚΟ
LEVEL A Εκτιμήθηκε σε πολλαπλά (3-5) στρώματα ο κίνδυνος του πληθυσμού Γενική συνοχή της κατεύθυνσης και του μεγέθους του αποτελέσματος	Σύσταση ότι η διαδικασία ή η θεραπεία είναι χρήσιμη / αποτελεσματική Ικανοποιητικά στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες ή μεταanalύσεις	Ευνοϊκή σύσταση για εκτέλεση διαδικασίας ή χορήγηση θεραπείας Αντιφατικά στοιχεία από πολλαπλές τυχαιοποιημένες μελέτες ή μεταanalύσεις	Δεν είναι καλά τεκμηριωμένη η χρησιμότητα /αποτελεσματικότητα της θεραπείας Περισσότερα αντιφατικά στοιχεία από πολλαπλές τυχαιοποιημένες μελέτες ή μεταanalύσεις	Σύσταση ότι η θεραπεία ή η διαδικασία δεν είναι χρήσιμη / αποτελεσματική και μπορεί να είναι και επιβλαβής Ικανοποιητικά στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες ή μεταanalύσεις
LEVEL B Περιορισμένη (2-3) διαστρωμάτωση του κινδύνου του πληθυσμού	Σύσταση ότι η διαδικασία ή η θεραπεία είναι χρήσιμη / αποτελεσματική Περιορισμένα στοιχεία από τυχαιοποιημένες μελέτες ή μεταanalύσεις	Ευνοϊκή σύσταση για εκτέλεση διαδικασίας ή χορήγηση θεραπείας Κάποια αντιφατικά στοιχεία από απλή τυχαιοποιημένη μελέτη ή μη τυχαιοποιημένες μελέτες	Δεν είναι καλά τεκμηριωμένη η χρησιμότητα /αποτελεσματικότητα της θεραπείας Περισσότερα αντιφατικά στοιχεία από απλή τυχαιοποιημένη μελέτη ή μη τυχαιοποιημένες μελέτες	Σύσταση ότι η θεραπεία ή η διαδικασία δεν είναι χρήσιμη / αποτελεσματική και μπορεί να είναι και επιβλαβής Περιορισμένα στοιχεία από απλή τυχαιοποιημένη μελέτη ή μη τυχαιοποιημένες μελέτες

LEVEL C Πολύ περιορισμένη (1-2) διαστρωμάτωση του κινδύνου του πληθυσμού	<p>Σύσταση ότι η διαδικασία ή η θεραπεία είναι χρήσιμη / αποτελεσματική</p> <p>Μόνο γνώμες ειδικών, μελέτη περιστατικών ή σπάνια θεραπεία</p>	<p>Ευνοϊκή σύσταση για εκτέλεση διαδικασίας ή χορήγηση θεραπείας</p> <p>Μόνο δισταύουσες γνώμες ειδικών, μελέτη περιστατικών ή σπάνια θεραπεία</p>	<p>Δεν είναι καλά τεκμηριωμένη η χρησιμότητα /αποτελεσματικότητα της θεραπείας</p> <p>Μόνο γνώμες ειδικών, μελέτη περιστατικών ή σπάνια θεραπεία</p>	<p>Σύσταση ότι η θεραπεία ή η διαδικασία δεν είναι χρήσιμη / αποτελεσματική και μπορεί να είναι και επιβλαβής</p> <p>Μόνο γνώμες ειδικών, μελέτη περιστατικών ή σπάνια θεραπεία</p>

2.3.1 Κίνδυνοι και οφέλη των μεταγγίσεων – το δίλλημα¹⁰³

Σύσταση Τάξης Πα

Με δεδομένο ότι σήμερα είναι σπάνιος ο κίνδυνος μετάδοσης γνωστών ιογενών νόσων με τις μεταγγίσεις, ο φόβος μετάδοσης ιογενούς νόσου δε θα πρέπει να περιορίζει τη χορήγηση των ενδεικνυόμενων παραγώγων αίματος. (Αυτή η σύσταση μπορεί να εφαρμοστεί μόνο στις χώρες που οι τράπεζες αίματος διαθέτουν προσεκτικό έλεγχο του αίματος.) (Επίπεδο τεκμηρίωσης C).

Από πολύ νωρίς, το 1943 περίπου, αναγνωρίστηκε ότι η μετάγγιση αίματος μπορεί να προκαλέσει την εξάπλωση πολλών νόσων και κυρίως της ηπατίτιδας. (Πίνακας 3). Από τότε υπήρχε μεγάλη επαγρύπνηση πάνω στα προβλήματα που μπορούν να προκαλέσουν οι μεταγγίσεις και μάλιστα μέχρι το σημείο να παραβλεφθούν τα οφέλη τους. Δυστυχώς, όμως στις τριτοκοσμικές χώρες και σε περιοχές όπου δεν είναι διαθέσιμες οι μοντέρνες πρακτικές των τραπεζών αίματος, οι κίνδυνοι μετάδοσης ιογενών ή παρασιτικών νόσων αυξήθηκαν κατά πολύ.

Είναι πολύ δύσκολο να οριστούν τα οφέλη των μεταγγίσεων, αφού δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες για να υποστηρίξουν τη χρήση των παραγώγων αίματος για τη θεραπεία συγκεκριμένων νόσων. Η πρακτική των μεταγγίσεων έγινε ουσιαστικά αποδεκτή πολύ πριν υπάρξει συσχετισμός αυτών με τις επιπλοκές που μπορεί να συνδέονται, αφού χρησιμοποιήθηκαν αρχικά σε τραυματίες πολέμου, οι οποίοι προηγουμένως πέθαιναν, ενώ χάρη στις μεταγγίσεις σώθηκαν αμέτρητες ζωές¹⁰⁴.

Αποδεκτά οφέλη των μεταγγίσεων θεωρούνται η αυξημένη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου, η βελτίωση της αιμόστασης και η αύξηση της καρδιακής παροχής με τη χορήγηση όγκου^{20,105,106}. Το 1942 οι Adams και συν¹⁰⁷, εισήγαγαν τον κανόνα "10/30" για τη μετάγγιση αίματος, στηριζόμενοι κυρίως σε κλινικές παρατηρήσεις και μελέτες σε ζώα. Σύμφωνα με αυτό τον κανόνα η ελάχιστη ιδεώδης μεταφορά οξυγόνου εξασφαλίζεται διατηρώντας τον αιματοκρίτη στο 30% και την αιμοσφαιρίνη στα 10g/dl¹⁰⁸.

Πίνακας 3. ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΝ

ΤΥΠΟΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ	ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΑΝΑ ΑΡΙΘΜΟ ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΩΝ ΜΟΝΑΔΩΝ RBC
<p><u>Λοιμώδεις</u></p> <p>HIV</p> <p>Ηπατίτιδα B</p> <p>Ηπατίτιδα C</p> <p>Βακτηριακή λοίμωξη</p>	<p>1 ανά $1,4-2,4 \times 10^6$</p> <p>1 ανά 58.000-149.000</p> <p>1 ανά 872.000-$1,7 \times 10^6$</p> <p>1 ανά 2.000</p>
<p><u>Ανοσολογικές αντιδράσεις</u></p> <p>Πυρετικές μη αιμολυτικές αντιδράσεις</p> <p>Αναφυλακτικές αντιδράσεις</p> <p>Λάθος ομάδα αίματος (ABO mismatch)</p> <p>Αιμόλυση</p> <p>Θάνατος</p> <p>Leucocyte-related target organ injury</p> <p>TRALI</p> <p>Πορφύρα μετά τη μετάγγιση</p>	<p>1 ανά 100</p> <p>1 ανά 20.000-50.000</p> <p>1 ανά 60.000</p> <p>1 ανά 600.000</p> <p>1 ανά 20 – 1 ανά 50</p> <p>1 ανά 2.000</p> <p>σπάνια</p>
<p><u>Λάθος των υπηρεσιών μετάγγισης</u></p> <p>Λάθος στον έλεγχο του δότη (ελονοσία, T cruzi, babesioses, νόσος Creutzfeld-Jakob)</p> <p>Λάθος των υπηρεσιών μετάγγισης</p>	<p>1 ανά 4×10^6</p> <p>1 ανά 14.000</p>

Η American Society of Anesthesiologists (ASA), βασιζόμενη σε στοιχεία επιπέδου τεκμηρίωσης Β και C, κατέληξε τελικά στην παραδοχή ότι *"οι μεταγγίσεις αίματος δεν θα πρέπει να καθοδηγούνται με μοναδικό οδηγό μια τιμή αιμοσφαιρίνης, αλλά αντίθετα θα πρέπει να βασίζονται στον κίνδυνο που διατρέχει ο ασθενής λόγω ανεπαρκούς οξυγόνωσης"*⁸⁵. Έτσι ανέπτυξε μια σειρά από κατευθυντήριες οδηγίες (πίνακας 4) για τη μετάγγιση σε ενήλικες, οι οποίες μάλιστα έγιναν αποδεκτές χωρίς να υπάρξουν πολλές διαφωνίες και χωρίς να στηρίζονται σε πολλά στοιχεία υψηλού επιπέδου τεκμηρίωσης.

Πίνακας 4. Κατευθυντήριες οδηγίες της ASA για τη μετάγγιση RBC σε ενήλικες¹⁰⁹

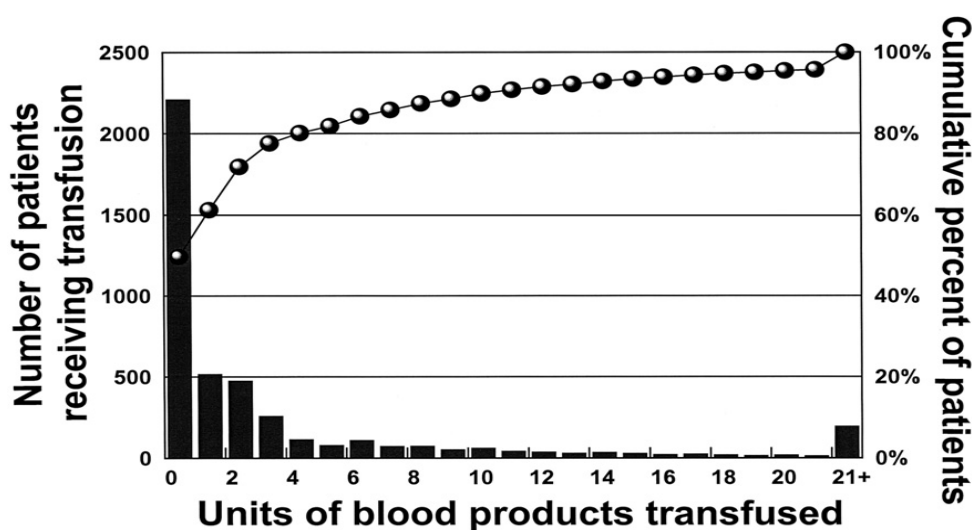
- Οι ασθενείς που βρίσκονται σε εξωσωματική κυκλοφορία θα πρέπει να μεταγγίζονται σε τιμές αιμοσφαιρίνης **6.0 g/dL**^{85,110,111,112}
- Οι ασθενείς που είναι μεγαλύτεροι των 65 ετών και οι ασθενείς με χρόνιες καρδιοαναπνευστικές παθήσεις θα πρέπει να μεταγγίζονται σε τιμές αιμοσφαιρίνης **7.0 g/dL**^{113,114}
- Το όφελος της μετάγγισης δεν είναι σαφές σε σταθερούς ασθενείς με τιμές αιμοσφαιρίνης μεταξύ **7 και 10g/dL**^{20,85,115}
- Η μετάγγιση αίματος ενδείκνυται σε ασθενείς που εμφανίζουν οξεία απώλεια αίματος >1500ml ή >30% του όγκου αίματος
- Η ταχεία απώλεια αίματος χωρίς δυνατότητα άμεσου ελέγχου επιβάλλει τη χορήγηση αίματος

Σε αυτές τις οδηγίες δεν γίνεται ξεχωριστή αναφορά στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, επειδή δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες προκειμένου να οριστεί το όφελος των μεταγγίσεων σ' αυτή την κατηγορία των ασθενών. Εδώ αναλαμβάνουν η **Society των Thoracic Surgeons** και η **Society των Cardiovascular Anesthesiologists**, οι οποίοι ύστερα από μια ανασκόπηση όλων των διαθέσιμων στοιχείων αναπτύσσουν τις κατευθυντήριες οδηγίες που θα αναφερθούν στη συνέχεια.

2.3.2 Αίτια μετάγγισης στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις¹⁰³

α) Ο ασθενής "υψηλού κινδύνου"

Ένα τυπικό προφίλ των μεταγγίσεων στην καρδιοχειρουργική είναι αυτό που φαίνεται στο σχήμα 2. Παρατηρώντας κανείς το σχήμα βρίσκει τρία αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά. Πρώτον, το 50% των ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις δεν λαμβάνει ετερόλογες μεταγγίσεις. Δεύτερον, οι ασθενείς που μεταγγίζονται με περισσότερες από 10 μονάδες ερυθρών βρίσκονται στο εννεηκοστό εκατοστημόριο του προφίλ μετάγγισης των καρδιοχειρουργικών ασθενών. Τρίτον, μόλις το 10-20% των ασθενών αυτού του πληθυσμού καταναλώνει το 80% του συνόλου των παραγώγων αίματος. Άρα λοιπόν **υπάρχει ένα υποσύνολο ασθενών "υψηλού κινδύνου"** οι οποίοι απαιτούν μεγάλες ποσότητες αίματος όταν υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Αναγνωρίζοντας λοιπόν τους ασθενείς υψηλού κινδύνου και τροποποιώντας τις πρακτικές μετάγγισης σ' αυτή την ομάδα, η μεταβλητότητα των πρακτικών μετάγγισης αναμένεται να τείνει προς στάνταρ επίπεδα και τελικά να διατηρήσει πολύτιμους πόρους.



Σχήμα 2. Μεταγγίσεις στην καρδιοχειρουργική

β) Προγνωστικοί δείκτες πολυμεταβλητότητας και μεταβλητές παρατήρησης που σχετίζονται με τις μεταγγίσεις αίματος

Σύσταση Τάξης I

Θα πρέπει να αναγνωριστούν προεγχειρητικά οι ασθενείς υψηλού κινδύνου (προχωρημένη ηλικία, προεγχειρητική αναιμία, μικρό μέγεθος σώματος, όχι επέμβαση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, επείγον χειρουργείο, προεγχειρητική λήψη αντιθρομβωτικών φαρμάκων, κληρονομική ή επίκτητη διαταραχή πηκτικότητας και πολλαπλές συνυπάρχουσες παθήσεις) και να ληφούν όλα τα διαθέσιμα προεγχειρητικά και περιεγχειρητικά μέτρα διατήρησης του αίματος για αυτούς, καθώς αυτοί είναι που καταναλώνουν τα περισσότερα παράγωγα αίματος. (Βαθμός τεκμηρίωσης Α)

Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τους ασθενείς κατά φθίνουσα σημασία είναι:

- Προχωρημένη ηλικία ή ηλικία >70 ετών
- Προεγχειρητική αναιμία
- Φύλο (γυναίκες)
- Μέγεθος επιφάνειας σώματος (μικρόσωμοι ασθενείς)
- Προεγχειρητική αντιθρομβωτική θεραπεία

Μεγάλης έντασης (κλοπιδογρέλη, άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, μακράς διάρκειας δράσης άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης, θρομβόλυση, abciximab)

Μικρής έντασης (ασπιρίνη, διπυριδαμόλη, eptifibatide, tirofiban)

- Προεγχειρητική διαταραχή της πηκτικότητας

Κληρονομική διαταραχή (νόσος von Willebrand's, Hermansky-Pudlak, Bernard-Soulier, Scott, Werlhof, Glanzmann's, αιμοφιλία Α ή Β, ανεπάρκειες παραγόντων πήξης κ.α.)

Επίκτητες διαταραχές πήξης ή διαταραχές των αιμοπεταλίων (μη ειδικές ανεπάρκειες των αιμοπεταλίων, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, αντιπηκτικό του λύκου, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, β-θαλασσαιμία κ.α.)

- Καρδιογενές shock, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή φτωχή λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας

- Νεφρική ανεπάρκεια
- Ινσουλινοεξαρτώμενοι διαβητικοί ασθενείς
- Περιφερικές αγγειοπάθειες
- Προεγχειρητική σήψη
- Ηπατική ανεπάρκεια ή υπολευκωματιναιμία

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την επέμβαση (κατά φθίνουσα σημασία):

- Παρατεταμένος χρόνος σε εξωσωματική κυκλοφορία
- Επανεπέμβαση
- Τύπος επέμβασης (επεμβάσεις στην αορτή, συνδυασμένες επεμβάσεις και όχι απλές επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης)
- Αυξημένη δόση πρωταμίνης μετά την εξωσωματική
- Συλλογή αυξημένου όγκου αυτομετάγγισης
- Διεγχειρητική χορήγηση αυτόλογου αίματος
- Ανάγκη μετάγγισης κατά την εξωσωματική
- Χρήση πολυμερισμένων αμύλων για διάταση του ενδαγγειακού όγκου

Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη διαδικασία (κατά φθίνουσα σημασία):

- Έλλειψη αλγορίθμων μετάγγισης
- Χρήση της μαστικής αρτηρίας (είτε μιας είτε και των δύο)
- Μειωμένη δοσολογία ηπαρίνης
- Χαμηλή θερμοκρασία σώματος στη ΜΕΘ

Δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν καθόλου στοιχεία στη βιβλιογραφία για να ποσοτικοποιήσουν τις διάφορες τεχνικές διατήρησης του αίματος ανάλογα με την κατηγορία κινδύνου που κατατάσσονται οι ασθενείς.¹¹⁶ Άρα λοιπόν σύμφωνα με την

λογική, οι ασθενείς που κινδυνεύουν περισσότερο να αιμορραγήσουν είναι το πιθανότερο να ωφεληθούν περισσότερο από πιο επιθετικές τεχνικές διαχείρισης του αίματος.

Ένας ακόμη μείζων παράγοντας που δε μπορεί να ενταχθεί σε καμία από τις παραπάνω κατηγορίες σύμφωνα με τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες του 2011, είναι ο ασθενής που δε θέλει να μεταγγιστεί λόγω θρησκευτικών πεποιθήσεων (μάρτυρες του Ιεχωβά).

2.3.3 Προεγχειρητικές παρεμβάσεις για ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιμορραγίας

Όπως προαναφέρθηκε, η προεγχειρητική εκτίμηση του κινδύνου για αιμορραγία είναι το σημείο που πρέπει να ξεκινήσει κανείς. Η αναγνώριση των ασθενών που κινδυνεύουν να αιμορραγήσουν υπερβολικά κατά τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και κατά συνέπεια να χρειαστούν πολλές μεταγγίσεις, σύμφωνα με όλα τα στοιχεία της βιβλιογραφίας, είναι αυτοί που εμφανίζουν έναν από τους 6 παράγοντες κινδύνου:

- 1) προχωρημένη ηλικία
- 2) ελαττωμένος όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων, είτε λόγω μικρής επιφανείας σώματος (μικρόσωμοι ασθενείς), είτε λόγω προεγχειρητικής αναιμίας ή συνδυασμό και των δύο
- 3) προεγχειρητική αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία
- 4) επείγουσα επέμβαση
- 5) αναμενόμενη μεγάλη διάκεια στην εξωσωματική κυκλοφορία (λόγω του είδους της επέμβασης)
- 6) συγκεκριμένες συνυπάρχουσες παθήσεις όπως νεφρική ανεπάρκεια και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Αυτονόητο είναι δε ότι, **η ενεργός προεγχειρητική παρέμβαση μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο μόνο σε δύο από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου**

και συγκεκριμένα στην τροποποίηση της αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και στην αύξηση του όγκου ερυθρών του ασθενούς.

Έτσι λοιπόν, όσον αφορά την τροποποίηση της αντιπηκτικής αγωγής, οι παρακάτω συστάσεις του 2007¹⁰³ που θεωρούνται αξιόπιστες μετά την αναθεώρηση του 2011¹¹⁶ είναι:

Σύσταση Τάξης I

Ο προεγχειρητικός έλεγχος του αιματοκρίτη και του αριθμού των αιμοπεταλίων ενδείκνυνται για την πρόβλεψη του κινδύνου και οι μη φυσιολογικές τιμές σ' αυτές τις μεταβλητές επιδέχονται παρεμβάσεις. (Επίπεδο τεκμηρίωσης A)

Σύσταση Τάξης III

Ο προεγχειρητικός έλεγχος του ενδογενούς συστήματος της πήξης δεν συνιστάται εκτός και αν υπάρχει κλινικό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Σύσταση Τάξης IIα

Οι ασθενείς που έχουν θρομβοπενία ($<50.000/\text{mm}^3$) ή είναι υπερευαίσθητοι στην ασπιρίνη ή άλλα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, όπως αποδεικνύεται από το μη φυσιολογικό έλεγχο της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων ή τον παρατεταμένο χρόνο ροής ή που έχουν γνωστή ποιοτική διαταραχή των αιμοπεταλίων αποτελούν μια ομάδα υψηλού κινδύνου για αιμορραγία. Οι μέγιστες δυνατές παρεμβάσεις για τη διατήρηση του αίματος σε αυτούς τους ασθενείς είναι δικαιολογημένες. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Οι ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα πολύ συχνά λαμβάνουν προεγχειρητικά, αντιαιμοπεταλιακά και συγκεκριμένα αναστολείς των P2Y₁₂ υποδοχέων των αιμοπεταλίων. Όταν υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Έτσι λοιπόν υπάρχει η **σύσταση τάξης I** σύμφωνα με την οποία θα πρέπει:

Εάν είναι δυνατόν να διακόπτονται προεγχειρητικά τα φάρμακα τα οποία αναστέλλουν τους P2Y₁₂ υποδοχείς των αιμοπεταλίων (είτε με εξωσωματική κυκλοφορία είτε off pump, σε πάλλουσα καρδιά). Το χρονικό διάστημα της

διακοπής των φαρμάκων ποικίλλει ανάλογα με τη φαρμακοδυναμική του κάθε φαρμάκου, αλλά μπορεί να είναι τουλάχιστον 3 ημέρες για τους μη αναστρέψιμους αναστολείς των P2Y₁₂ υποδοχέων. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Η κλοπιδογρέλη αποτελεί τον πιο γνωστό και παλιό αναστολέα των P2Y₁₂ υποδοχέων. Σύμφωνα με παλαιότερες αναφορές υπήρχε η σύσταση να διακόπτεται το φάρμακο 5-7 ημέρες πριν το χειρουργείο. Σύμφωνα όμως με δύο πιο πρόσφατες μελέτες^{117,118} η διακοπή του φαρμάκου για 3 ημέρες μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο αιμορραγίας αφενός και αφετέρου να παρέχει ασφαλή έκβαση για τον ασθενή.

Σήμερα έχουμε στη διάθεσή μας δύο ακόμη νέους αναστολείς των P2Y₁₂ υποδοχέων^{119,120}, οι οποίοι διαφέρουν αρκετά σε σχέση με την κλοπιδογρέλη ως προς τη φαρμακοδυναμική τους. Και οι δύο είναι πιο ισχυροί αναστολείς των αιμοπεταλίων. Το αναμενόμενο αποτέλεσμα αυτών των φαρμάκων είναι να είναι πιο αποτελεσματικά με κόστος βέβαια, τον μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας. Παρόλο που οι περισσότερες καρδιολογικές μελέτες δεν βρίσκουν περισσότερες αιμορραγίες στη θρομβόλυση των εμφραγμάτων με τους νεότερους παράγοντες, ωστόσο υπάρχει μεγαλύτερη αιμορραγία στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη.

Πολλοί ασθενείς σήμερα λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και σε αυτούς η δυσμενής ή όχι έκβαση λόγω αιμορραγίας, είναι λιγότερο ξεκάθαρη. Σύμφωνα με μια πολύ πρόσφατη μελέτη των καρδιολόγων¹²¹ η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (κλοπιδογρέλη και ασπιρίνη) που χορηγήθηκε πριν τον καθετηριασμό σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο και οι οποίοι χρειάστηκε να υποβληθούν τελικά σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη, συσχετίστηκε με σημαντικά λιγότερα ανεπιθύμητα ισχαιμικά επεισόδια χωρίς ταυτόχρονα να υπάρχει σημαντική αύξηση της αιμορραγίας, συγκρινόμενη με ασθενείς που δεν έλαβαν κλοπιδογρέλη μέχρι μετά τον καθετηριασμό. Αυτή η επιθυμητή έκβαση εμφανίστηκε με διακοπή της κλοπιδογρέλης 5 ημέρες πριν το χειρουργείο, όπου αυτό ήταν δυνατόν. Είναι πολύ πιθανό τελικά, το καθαρό όφελος της διπλής αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας να επισκιάζει τον αυξημένο κίνδυνο της αιμορραγίας, αν και τα στοιχεία που υπάρχουν μέχρι σήμερα (τα οποία τα περισσότερα είναι επιπέδου B) προτείνουν να καθυστερεί το χειρουργείο για κάποιες ημέρες, ώστε να μειώνεται ο κίνδυνος αιμορραγίας. Γενικά υπάρχει μια ενδιαφέρουσα "παρεξήγηση" μεταξύ των καρδιολόγων και των

καρδιοχειρουργών για το θέμα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής γύρω από το χρόνο του χειρουργείου. Η άποψη των καρδιολόγων είναι ότι, με τη διπλή αγωγή οι ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ισχαιμικά επεισόδια μέσα στον επόμενο χρόνο, ενώ οι καρδιοχειρουργοί υποστηρίζουν ότι το όφελος της διπλής αγωγής με την προσθήκη της κλοπιδογρέλης στην εμφάνιση ισχαιμικών επεισοδίων είναι πολύ μικρότερο σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας και κατά συνέπεια ανάγκη περισσότερων μεταγγίσεων. Πάντως το όφελος της ασπιρίνης σε ασθενείς με οξέα στεφανιαία σύνδρομα είναι διπλάσιο σε σχέση με την προστιθέμενη κλοπιδογρέλη και η διακοπή της κλοπιδογρέλης με συνέχιση της ασπιρίνης παρέχει μια απόλυτα δικαιολογημένη σχέση κινδύνου-οφέλους για τους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς¹²².

Έτσι υπάρχει η σύσταση τάξης III¹¹⁶, σύμφωνα με την οποία

Η προσθήκη αναστολέων των P2Y12 υποδοχέων ως ρουτίνα στην ασπιρίνη νωρίς μετά την αορτοστεφανιαία παράκαμψη, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επανεπέμβασης λόγω αιμορραγίας και γι' αυτό τον λόγο δεν συνιστάται, με εξαίρεση τους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ACC/AHA (ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ή ασθενείς με πρόσφατα drug-eluting στεφανιαία stents). (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Όλοι οι ασθενείς δεν απαντούν με τον ίδιο τρόπο στην αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Ένα ποσοστό 30% είναι ανθεκτικοί στην κλοπιδογρέλη, ενώ ένα 10%-12% μπορεί να εμφανίζει αντίσταση στο συνδυασμό ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης¹²³⁻¹²⁵. Επειδή όμως δεν υπάρχει ούτε ακριβής ορισμός για την ανεπαρκή απάντηση των αιμοπεταλίων, αλλά ούτε και μια συγκεκριμένη τεχνική μέτρησης, είναι πολύ δύσκολο να οριστεί η ιδανική θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς. Σ' αυτό το σημείο υπάρχει η σύσταση τάξης IIb σύμφωνα με την οποία **οι point-of-care δοκιμασίες για την αντιδραστικότητα του ADP των αιμοπεταλίων μπορεί να είναι αιτιολογημένες για να αναγνωριστούν οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στα αντιαιμοπεταλιακά και οι οποίοι είναι υποψήφιοι για πρόωμη επαναγγείωση και δεν χρειάζεται επίσης να περιμένουν προεγχειρητικά από τη διακοπή της κλοπιδογρέλης. (Επίπεδο τεκμηρίωσης C).** Ωστόσο αυτές οι δοκιμασίες δεν είναι

τέλειες, αφού στερούνται τόσο ευαισθησίας όσο και ειδικότητας. Υπάρχουν και άλλες πιο ακριβείς δοκιμασίες, αλλά δεν αποτελούν point-of-care δοκιμασίες^{126,127}.

Για να τελειώσουμε με το κεφάλαιο της προεγχειρητικής παρέμβασής μας στην αντιπηκτική αγωγή που λαμβάνουν οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, οι συστάσεις του 2007 που έχουν ακόμη ισχύ¹¹⁶ είναι:

Σύσταση τάξης Πα

Η διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών "μικρής έντασης" (όπως η ασπιρίνη) είναι δικαιολογημένη μόνο σε εκλεκτικούς ασθενείς χωρίς οξεία στεφανιαία σύνδρομα πριν την επέμβαση με την προσδοκία να μειωθούν οι μεταγγίσεις. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Α)

Σύσταση τάξης Πβ

Η πλειοψηφία των αντιπηκτικών "μεγάλης έντασης" (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων των ADP υποδοχέων, άμεσων αναστολέων της θρομβίνης, ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους, ενεργοποιητών του ιστικού πλασμινογόνου, αναστολέων της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων και της στρεπτοκινάσης) σχετίζεται με αυξημένες αιμορραγίες μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Θα πρέπει λοιπόν κανείς να σκέφτεται τη διακοπή αυτών των φαρμάκων πριν την επέμβαση για να μειωθεί η συχνότητα εμφάνισης τόσο μικρών όσο και μεγάλων αιμορραγιών. Ο χρόνος διακοπής εξαρτάται από τη φαρμακοδυναμική και συγκεκριμένα από το χρόνο ημιζωής του κάθε παράγοντα καθώς και από τη δυνατότητα αναστροφής της δράσης τους. Η μόνη εξαίρεση είναι η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη η οποία μπορεί να διακοπεί λίγο πριν το χειρουργείο ή και καθόλου. (Επίπεδο τεκμηρίωσης C)

Σύσταση τάξης Πβ

Ο έλεγχος προεγχειρητικά του χρόνου ροής έχει νόημα στους ασθενείς υψηλού κινδύνου και ιδιαίτερα σ' αυτούς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Σύσταση τάξης Πβ

Συσκευές οι οποίες βοηθούν στον έλεγχο της άμεσης αιμόστασης στη θέση καθετηριασμού έχουν νόημα για τη διατήρηση του αίματος εφόσον η επέμβαση σχεδιάζεται μέσα σε 24 ώρες. (Επίπεδο τεκμηρίωσης C)

Ο δεύτερος παράγοντας στον οποίο μπορούμε να παρέμβουμε προεγχειρητικά και να τον τροποποιήσουμε είναι ο όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων των ασθενών. Είναι γνωστό ότι η παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων διεγείρεται από την ερυθροποιητίνη, μία ενδογενή γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη λόγω αναιμίας ή ιστικής υποξίας. Η ερυθροποιητίνη παράγεται κυρίως στους νεφρούς και γι' αυτό το λόγο σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία είναι σημαντικά ελαττωμένη. Το 1980 παρασκευάστηκε η ανθρώπινη ερυθροποιητίνη για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την ερυθροποιητίνη έχουν χαμηλώσει το επιθυμητό επίπεδο της αιμοσφαιρίνης στο 11-12 g/dL αντί του 13 g/dL που ήταν αρχικά, λόγω της αυξημένης συχνότητας θρομβωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων και της αυξημένης θνητότητας που βρέθηκαν σε μια μεταανάλυση που περιελάμβανε πάνω από 4.000 ασθενείς¹²⁸.

Σύμφωνα με την μέχρι τώρα βιβλιογραφία η Society των Thoracic Surgeons προτείνει για τη **βραχεία χορήγηση της ερυθροποιητίνης** σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις δύο συστάσεις:

Σύσταση τάξης IIa

Είναι δικαιολογημένη η προεγχειρητική χρήση ερυθροποιητίνης μαζί με σίδηρο, εφόσον χορηγείται αρκετές ημέρες πριν την επέμβαση προκειμένου να αυξηθεί η μάζα των ερυθροκυττάρων σε ασθενείς με προεγχειρητική αναιμία, σε ασθενείς που αρνούνται να μεταγγιστούν (μάρτυρες του Ιεχωβά) ή σε ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο για μετεγχειρητική αιμορραγία. Ωστόσο, επειδή η χρόνια χρήση της ερυθροποιητίνης συσχετίζεται με θρομβωτικά καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, συστήνεται προσοχή στους ασθενείς που κινδυνεύουν να εμφανίσουν τέτοια επεισόδια (π.χ επαναγγείωση στεφανιαίων σε ασθενείς με ασταθή συμπτώματα). (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Η προεγχειρητική αναιμία συνδέεται με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις¹²⁹. Έτσι είναι πιθανό η προεγχειρητική θεραπεία με

ερυθροποιητίνη για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο της 1 εβδομάδας να μειώνει τις ανεπιθύμητες εκβάσεις, ενισχύοντας τη μάζα των ερυθρών σε αναιμικούς ασθενείς που λαμβάνουν και σίδηρο. Ωστόσο, μέχρι τώρα δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες που να το επιβεβαιώνουν. Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη, υπάρχουν πολύ περιορισμένα στοιχεία για την προεγχειρητική χρήση της ερυθροποιητίνης καθώς αυτοί οι ασθενείς είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε θρομβωτικές επιπλοκές. Αντίθετα φαίνεται αιτιολογημένη η χρήση της ερυθροποιητίνης σε εκλεκτικούς ασθενείς με μειωμένη μάζα ερυθρών προεγχειρητικά, λόγω του υψηλού κινδύνου αιμορραγίας σε αυτή την υποομάδα. Αυτό που είναι σημαντικό είναι η ερυθροποιητίνη να χορηγείται αρκετές ημέρες πριν το χειρουργείο, αφού η έναρξη δράσης του φαρμάκου είναι 4-6 ημέρες. Ενδεομένως, η χρήση της ερυθροποιητίνης έχει νόημα σε καταστάσεις όπου μειώνεται η ενδογενής παραγωγή της. Για παράδειγμα, οι β-αναστολείς καταστέλλουν την παραγωγή της ερυθροποιητίνης¹³⁰, ενώ η χειρουργική αναιμία εξασθενεί την καρδιοπροστατευτική δράση των β-αναστολέων¹³¹. Επιπλέον, οι κυτοκίνες που παράγονται κατά τη φλεγμονώδη αντίδραση που σχετίζεται με την εξωσωματική κυκλοφορία, επίσης περιορίζουν την παραγωγή της ερυθροποιητίνης¹³².

Η δεύτερη σύσταση, τάξης IIβ προτείνει:

Η ανθρώπινη ερυθροποιητίνη μπορεί να έχει θέση για να αποκαταστήσει τον όγκο ερυθρών σε ασθενείς που προχωρούν σε προεγχειρητική κατάθεση αυτόλογου αίματος πριν από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Επειδή όμως δεν υπάρχουν μεγάλες ασφαλείς μελέτες για τη χρήση αυτού του παράγοντα σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, θα πρέπει να σταθμίζεται η χρήση της με τον δυνητικό κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών καρδιαγγειακών επεισοδίων (π.χ επαναγγείωση στεφανιαίων σε ασθενείς με ασταθή συμπτώματα). (Επίπεδο τεκμηρίωσης Α)

Θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι, η κυριότερη ανεπιθύμητη δράση της ερυθροποιητίνης είναι η υπέρταση και ότι για να έχουμε το επιθυμητό αποτέλεσμα θα πρέπει να συνδυάζεται με σίδηρο. Το κόστος της είναι υψηλό και προς το παρόν είναι αβέβαιη η σχέση μεταξύ κόστους-αποτελεσματικότητας της ερυθροποιητίνης, ειδικά στους ασθενείς που προχωρούν σε προεγχειρητική κατάθεση αυτόλογου αίματος πριν από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

2.3.4 Διεγχειρητικές παρεμβάσεις για την ελαχιστοποίηση των μεταγγίσεων^{103,116}

Οι παρεμβάσεις που μπορούν να γίνουν διεγχειρητικά, ώστε να μειωθούν όσο είναι δυνατόν οι μεταγγίσεις είναι ποικίλες. Αυτές σχετίζονται καταρχήν με τη χρήση συγκεκριμένων φαρμακευτικών παραγόντων που ελαττώνουν την αιμορραγία, τη χρήση τεχνικών "διάσωσης" του αίματος που χάνεται από το χειρουργικό πεδίο, τη χορήγηση παραγόντων του αίματος που στοχεύουν στην ελαχιστοποίηση της αιμορραγίας, παρεμβάσεις στην εξωσωματική κυκλοφορία, τη χρήση ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών και τέλος τη χρήση τοπικών αιμοστατικών παραγόντων.

A. ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Φάρμακα με αντινωδολυτικές ιδιότητες

Η ευρεία χρήση των αντινωδολυτικών φαρμάκων τα προηγούμενα χρόνια γέννησε πολλές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων. Μετά τη δημοσίευση πολλών μεγάλων μελετών για την ασφάλεια της απροτινίνης σε σχέση με τα ανάλογα της λυσίνης (σύμφωνα με τις οποίες, η απροτινίνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θανάτου, εγκεφαλικού επεισοδίου, νεφρικής ανεπάρκειας, καρδιακής ανεπάρκειας σε σχέση με τα ανάλογα της λυσίνης) η FDA, δεν συστήνει τελικά τη χρήση της απροτινίνης σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις χαμηλού ή μέτριου κινδύνου.

Έτσι η σύσταση που υπάρχει και είναι **τάξης I** είναι η εξής:

Τα ανάλογα της λυσίνης – ε-αμινοκαπροϊκό οξύ και τρανεξαμικό οξύ – μειώνουν τις συνολικές απώλειες αίματος, ελαττώνουν τον αριθμό των ασθενών που χρειάζονται μετάγγιση αίματος κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων και ενδείκνυνται για τη διατήρηση του αίματος. (Επίπεδο τεκμηρίωσης A)

Αντίθετα για την απροτινίνη υπάρχει η σύσταση **τάξης III** σύμφωνα με την οποία:

1. Η απροτινίνη σε μεγάλη δόση (6 εκατ. KIU) ελαττώνει τον αριθμό των ενήλικων ασθενών που χρειάζονται μετάγγιση αίματος, τις συνολικές απώλειες αίματος, και τη συχνότητα επανεπέμβασης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αλλά δεν ενδείκνυται ως ρουτίνα για τη διατήρηση του αίματος, γιατί οι κίνδυνοι από τη χορήγησή της υπερτερούν σε σχέση με τα οφέλη της. Η χορήγηση της απροτινίνης σε υψηλή δόση σε ενήλικες ασθενείς σχετίζεται με αύξηση της θνητότητας στις 30 ημέρες κατά 49%-53% καθώς και με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης νεφρικής ανεπάρκειας κατά 47%. Δεν υπάρχουν παρόμοια ελεγχόμενα στοιχεία για άλλες ομάδες πληθυσμού όπως τα νεογνά και τα παιδιά. (Επίπεδο τεκμηρίωσης A)

2. Η απροτινίνη σε χαμηλή δόση (1 εκατ. KIU) ελαττώνει τον αριθμό των ενήλικων ασθενών που χρειάζονται μετάγγιση αίματος και τις συνολικές απώλειες αίματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αλλά οι κίνδυνοι υπερτερούν σε σχέση με τα οφέλη και αυτή η δοσολογία του φαρμάκου δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς μικρού ή μετρίου κινδύνου. (επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Από το 2008 πάντως που διακόπηκε η χρήση της απροτινίνης απότομα στις ΗΠΑ, εμφανίστηκαν στη βιβλιογραφία συγκρίσεις του αιμορραγικού κινδύνου πριν και μετά τη διαθεσιμότητα της απροτινίνης, με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα.¹³³⁻¹³⁵ Δεν αποκλείεται να είναι πλεονεκτική σε νεογνά^{136,137} καθώς και σε ασθενείς που κινδυνεύουν περισσότερο να αιμορραγήσουν.¹³⁸ Η διαθεσιμότητα της απροτινίνης πάντως έχει περιοριστεί σε πολλές χώρες και παραμένει στην κρίση του γιατρού και του ασθενή να καθορίσουν το προφίλ του κινδύνου / όφελος για τη χρήση αυτού του φαρμάκου σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Άλλα φάρμακα

Για τη δεσμοπρεσσίνη και τη διπυριδαμόλη υπάρχουν οι ακόλουθες συστάσεις:

Σύσταση τάξης IIβ

Η χρήση της DDAVP μπορεί να είναι αιτιολογημένη για να μειώσει την υπερβολική αιμορραγία και τις μεταγγίσεις σε συγκεκριμένους ασθενείς με

αποδεδειγμένη και ειδική δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων που είναι γνωστό, ότι αντιδρούν σε αυτόν τον παράγοντα (π.χ συραιομικούς αθηνείς, δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων που προκαλείται από την εξωσωματική, τύπος I της νόσου του von Willebrand). (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Σύσταση τάξης III

Δεν συνιστάται η προφυλακτική χρήση της DDAVP, ως ρουτίνα για τη μείωση της αιμορραγίας ή των μεταγγίσεων σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία. (Επίπεδο τεκμηρίωσης A)

Σύσταση τάξης III

Η διπυριδαμόλη δεν ενδείκνυται για να μειώσει τη μετεγχειρητική αιμορραγία, είναι περιττή για την πρόληψη της απόφραξης του μοσχεύματος μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη και μπορεί να αυξήσει χωρίς λόγο τον κίνδυνο της αιμορραγίας. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

B. ΤΕΧΝΙΚΕΣ "ΔΙΑΣΩΣΗΣ" ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η διεγχειρητική "διάσωση" των ερυθροκυττάρων, με τη χρήση μιας συσκευής cell saving, αποτελεί ένα πολύ σημαντικό τμήμα της συνολικής προσπάθειας για τη διατήρηση του αίματος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Οι συσκευές αυτές πρωτοεμφανίστηκαν στα μέσα της δεκαετίας του 1970 και σήμερα είναι πλέον διαθέσιμες και χρησιμοποιούνται ως ρουτίνα, τόσο σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, όσο και σε άλλες επεμβάσεις με αναμενόμενες μεγάλες αιμορραγίες. Σύμφωνα με πολλαπλές αναφορές της βιβλιογραφίας¹³⁹⁻¹⁴⁴, η χρήση των συσκευών "διάσωσης" των ερυθρών δεν συσχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ ή αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων, ούτε συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα αιμόλυσης ή λιπώδους εμβολής, ενώ επιπλέον απομακρύνονται οι περισσότερες κυτοκίνες της συστηματικής φλεγμονής που συνοδεύει την εξωσωματική κυκλοφορία και γενικότερα ελαττώνεται η συχνότητα των επιπλοκών. Η χρήση βέβαια αυτών των συσκευών θα πρέπει να γίνεται βάσει συγκεκριμένων πρωτοκόλλων, γιατί η υπερβολική χρήση μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγική διάθεση¹⁴⁵. Αντενδείξεις για τη χρήση των συσκευών "διάσωσης" των ερυθρών

αποτελούν η ύπαρξη κακοήθειας, λομώξεων και τέλος η χρήση τοπικών αιμοστατικών παραγόντων.

Οι συστάσεις του 2007¹⁰³ για τις συσκευές "διάσωσης" των ερυθρών, οι οποίες έχουν ισχύ μετά την αναθεώρηση του 2011¹¹⁶ σύμφωνα με τη μέχρι σήμερα βιβλιογραφία, είναι οι εξής:

Σύσταση τάξης I

Σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία, η χρήση ως ρουτίνα, των συσκευών "διάσωσης" των ερυθρών με φυγοκέντρωση βοηθάει στη διατήρηση του αίματος. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Α)

Σύσταση τάξης IIβ

Η διεγχειρητική αυτομετάγγιση, κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, είτε με το αίμα κατευθείαν από την αναρρόφηση της καρδιοτομής είτε ανακυκλωμένο, αφού έχει υποστεί φυγοκέντρωση για να συμπυκνωθούν τα ερυθροκύτταρα, θεωρείται ως μέρος του προγράμματος διατήρησης του αίματος. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

Σύσταση τάξης IIβ

Η μετεγχειρητική επαναχορήγηση του αίματος της κοιλότητας του μεσοθωρακίου στο οποίο έχει γίνει κατεργασία με φυγοκέντρωση, μπορεί να θεωρηθεί ως τεχνική διατήρησης του αίματος, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες τεχνικές διατήρησης του αίματος. Το πλύσιμο των ερυθρών μειώνει τα έμβολα του λίπους και τη συγκέντρωση των φλεγμονωδών κυτοκινών και η επαναχορήγηση του πλυμένου αίματος μπορεί να είναι αιτιολογημένη για την ελαχιστοποίηση των μεταγγίσεων, ως τμήμα του πολυπαραγοντικού προγράμματος διατήρησης του αίματος. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Β)

Η τακτική που ακολουθείται από τις περισσότερες χειρουργικές ομάδες είναι στο τέλος της εξωσωματικής κυκλοφορίας, να επαναχορηγείται το αίμα από το κύκλωμα της εξωσωματικής. Μέχρι σήμερα υπάρχουν δύο τεχνικές διάσωσης των ερυθρών : 1) η άμεση χορήγηση του αίματος που υπάρχει στο κύκλωμα μετά την έξοδο από την εξωσωματική χωρίς καμία κατεργασία και 2) κατεργασία του αίματος, είτε με φυγοκέντρωση είτε με υπερδιήθηση, προκειμένου να απομακρυνθούν είτε συστατικά

του πλάσματος, είτε υδατοδιαλυτά συστατικά από το αίμα πριν την επαναχορήγησή του. Με τη φυγοκέντρηση του αίματος επιτυγχάνεται συμπύκνωση των ερυθρών και απομάκρυνση των πρωτεϊνών του πλάσματος, ενώ με την υπερδιήθηση παράγεται συμπυκνωμένο πλήρες αίμα πλούσιο σε πρωτεΐνες¹⁴⁶.

Σύμφωνα λοιπόν με τις αναθεωρημένες συστάσεις του 2011¹¹⁶ για τις παρεμβάσεις που στοχεύουν στη διατήρηση του αίματος ισχύουν τα εξής:

Σύσταση τάξης Πα

Υπάρχει ομοφωνία, στο ότι είναι αιτιολογημένη κάποια μορφή διάσωσης του αίματος από την αντλία και η επαναχορήγησή του στο τέλος της εξωσωματικής, ως μέρος του προγράμματος διατήρησης του αίματος, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι μεταγγίσεις. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

Σύσταση τάξης Πα

Η φυγοκέντρηση του αίματος της αντλίας που διασώζεται, έναντι της άμεσης χορήγησής του, είναι αιτιολογημένη για την ελαχιστοποίηση των ετερόλογων μεταγγίσεων μετά το τέλος της εξωσωματικής. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Α)

Το 1986, η American Medical Association Council on Scientific Affairs συνέστησε να μη γίνεται "διάσωση" του αίματος σε ασθενείς με κακοήθειες, αφού αμφισβητήθηκε η ασφάλειά του¹⁴⁷. Ωστόσο σε μελέτες που ακολούθησαν σε καρκινοπαθείς ασθενείς, δε βρέθηκαν εκτεταμένες μεταστάσεις που να σχετίζονται με τη συλλογή αίματος που επαναχορηγήθηκε μετά από φυγοκέντρηση. Έτσι λοιπόν για τους ασθενείς με κακοήθεια που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, υπάρχει η σύσταση:

Σύσταση τάξης Πβ

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με γνωστή κακοήθεια που χρειάζονται εξωσωματική κυκλοφορία, μπορεί κανείς να σκεφτεί τη διάσωση του αίματος με τη χρήση φυγοκέντρησης που συλλέγεται από το χειρουργικό πεδίο, καθώς σημαντικά στοιχεία υποστηρίζουν το όφελος σε ασθενείς χωρίς κακοήθεια και νέα στοιχεία προτείνουν την επιδείνωση της έκβασης, όταν απαιτείται μετάγγιση ετερόλογου αίματος σε ασθενείς με κακοήθεια. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Β)

Γ. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ ΠΟΥ ΕΛΑΤΤΩΝΟΥΝ ΤΗΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Χορήγηση πλάσματος

Η χορήγηση πλάσματος δεν είναι αθώα, αλλά μοιράζεται πολλούς από τους κινδύνους και τις επιπλοκές της μετάγγισης των ερυθρών. Κάποιοι από τους κινδύνους αυτούς μάλιστα, (όπως το TRALI), συνδέονται πιο ειδικά με τις μεταγγίσεις πλάσματος. Επιπλέον, το ίδιο κόστος και οι λογιστικές προκλήσεις που αντιμετωπίζονται με τα άλλα συστατικά του αίματος διέπουν κατά τον ίδιο τρόπο και τις μεταγγίσεις του πλάσματος. Συνεπώς, η ελάττωση ή ακόμη και η αποφυγή των μεταγγίσεων του πλάσματος θα πρέπει να είναι μεταξύ των στόχων των τεχνικών διατήρησης του αίματος.

Όσον αφορά τώρα την πρακτική των μεταγγίσεων του πλάσματος γενικά, αλλά και ειδικότερα στην καρδιοχειρουργική, υπάρχουν πολύ μεγάλες διαφοροποιήσεις χωρίς μάλιστα να ακολουθούνται οι διαθέσιμες κατευθυντήριες οδηγίες από πολλά κέντρα.^{148,149} Αντίθετα, οι οδηγίες που υπάρχουν και παλιές είναι, και συχνά στηρίζονται σε περιορισμένα στοιχεία χαμηλής τεκμηρίωσης και δεν αναφέρονται ειδικά στα καρδιοχειρουργικά περιστατικά.^{150,151}

Σύμφωνα λοιπόν με τις αναθεωρημένες συστάσεις του 2011¹¹⁶ για τις παρεμβάσεις που στοχεύουν στη διατήρηση του αίματος ισχύουν τα εξής για τη μετάγγιση πλάσματος:

Σύσταση τάξης Πα

1. Η μετάγγιση του πλάσματος είναι αιτιολογημένη σε ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία στο πλαίσιο πολλαπλής ή απλής ανεπάρκειας παράγοντα πήξης, εφόσον δεν υπάρχει η δυνατότητα χορήγησης ασφαλέστερων κλασματοποιημένων προϊόντων. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

2. Για την επείγουσα αναστροφή της βαρφαρίνης είναι προτιμότερη η χορήγηση συμπυκνώματος του συμπλέγματος προθρομβίνης (PCC-prothrombin complex concentrate), ενώ η χορήγηση του πλάσματος είναι

αιτιολογημένη όταν δεν υπάρχουν αρκετά επίπεδα παράγοντα VII στο PCC. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Η έλλειψη των παραγόντων πήξης που διακαίολογεί τη μετάγγιση πλάσματος μπορεί να είναι συγγενής, επίκτητη, από αραίωση ή να σχετίζεται με αυξημένη κατανάλωση (π.χ διάχυτη ενδαγγειακή πήξη), αλλά συνήθως εμφανίζεται όταν υπάρχει σοβαρή αιμορραγία.^{150,152} Σε ασθενείς με διάχυτη αιμορραγία μετά την εξωσωματική κυκλοφορία, η χορήγηση πλάσματος μπορεί να περιορίσει τη διαταραχή πήκτικότητας.¹⁵³

Σύμφωνα με τη υπάρχουσα βιβλιογραφία το PCC είναι προτιμότερο για την αναστροφή της βαρφαρίνης και το πλάσμα θα πρέπει να το σκέφτεται κανείς μόνο όταν δεν υπάρχει το PCC και/ή όταν υπάρχει σοβαρή αιμορραγία.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Το PCC περιέχει σχετικά υψηλά επίπεδα των παραγόντων II, IX, και X και σε κάποια παρασκευάσματα μπορεί να υπάρχει και ο παράγοντας VII. Συγκρινόμενο με το πλάσμα, το PCC χορηγείται σε πολύ μικρότερους όγκους χωρίς να λαμβάνονται υπόψιν οι ομάδες αίματος, στερείται πολλά από τα θέματα ασφάλειας του πλάσματος, ως ετερόλογο συστατικό του αίματος και η δράση του εμφανίζεται γρηγορότερα. Πρόσφατα στοιχεία προτείνουν τη χρήση του PCC σε ασθενείς που αιμορραγούν χωρίς να έχουν διαταραχή της πήκτικότητας, αν και απαιτούνται περισσότερα στοιχεία για να καθιερωθεί αυτό ως ένδειξη στους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και αιμορραγούν.¹⁵⁷ Το PCC ενέχει και κάποιους κινδύνους θρόμβωσης, ιδίως σε ασθενείς που έχουν και άλλους παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση.¹⁵⁸

Σύσταση τάξης IIβ

Η χορήγηση πλάσματος μπορεί να θεωρηθεί ως μέρος του αλγόριθμου της μαζικής μετάγγισης σε ασθενείς που αιμορραγούν και χρειάζονται συμπληρωματική χορήγηση ερυθρών αιμοσφαιρίων. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Κάποιες μελέτες μάλιστα δείχνουν καλύτερη έκβαση με τη χορήγηση μεγαλύτερης αναλογίας πλάσματος / ερυθρά αιμοσφαίρια. Ωστόσο οι αναφορές που υπάρχουν για τα οφέλη του πλάσματος στη μαζική μετάγγιση είναι αντικρουόμενες. Θα πρέπει να θυμόμαστε ότι το πλάσμα δεν είναι χρήσιμο όταν χορηγείται ως μέσο διάτασης του ενδαγγειακού όγκου, για την ανταλλαγή του πλάσματος (με πιθανή

εξαιρέση τη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα) ή τη διόρθωση διαταραχής της πηκτικότητας χωρίς να υπάρχει αιμορραγία.¹⁵¹

Σύσταση τάξης III

1. Η προφυλακτική χορήγηση του πλάσματος σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις χωρίς να υπάρχει διαταραχή της πηκτικότητας δεν ενδείκνυται, δεν μειώνει τις απώλειες αίματος και εκθέτει τους ασθενείς σε μη απαραίτητους κινδύνους και επιπλοκές των ετερόλογων μεταγγίσεων. (Επίπεδο τεκμηρίωσης A)

2. Το πλάσμα δεν ενδείκνυται για την αναστροφή της βαρφαρίνης ή τη διόρθωση του INR χωρίς να υπάρχει αιμορραγία. (Επίπεδο τεκμηρίωσης A)

Παράγοντας XIII

Αρκετά παράγωγα πρωτεασών των πηκτικών παραγόντων του πλάσματος έχουν αιμοστατικές ιδιότητες και βρίσκονται σήμερα υπό μελέτη. Ένας τέτοιος παράγοντας πήξης είναι ο παράγοντας XIII, ο οποίος μπορεί να ελαττώσει τις αιμορραγίες και τις απαιτήσεις σε μεταγγίσεις στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Πρόκειται για ένα ένζυμο το οποίο δρα πάνω στην ινική, το τελικό συστατικό της οδού της πήξης. Ο παράγοντας XIII είναι απαραίτητος για τη σύνδεση των μονομερών της ινικής σε έναν σταθερό θρόμβο ινικής.¹⁵⁹ Η δράση του ουσιαστικά στο "χτίσιμο" των πολυμερών της ινικής είναι παρόμοια με τη δράση των αντινωδολυτικών φαρμάκων, αφού το πρώτο "χτίζει" τους δεσμούς της ινικής, ενώ το δεύτερο εμποδίζει το "σπάσιμό" τους. Είναι άγνωστο προς το παρόν κατά πόσον τα δύο φάρμακα μπορούν να χρησιμοποιηθούν μαζί. Τα επίπεδα του παράγοντα XIII ελαττώνονται κατά 30% - 50% στους ασθενείς που υποστηρίζονται με εξωσωματική κυκλοφορία, ενώ τα χαμηλά μετεγχειρητικά επίπεδα του παράγοντα σχετίζονται με αυξημένο ποσοστό αιμορραγίας. Έτσι ξεκίνησαν οι έρευνες για τον παραπάνω παράγοντα και η σύσταση που υπάρχει σήμερα είναι η εξής:

Σύσταση τάξης IIβ

Μπορεί κανείς να σκεφτεί τη χρήση του παράγοντα XIII για τη σταθεροποίηση του θρόμβου σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις που απαιτείται

εξωσωματική κυκλοφορία, όταν όλα τα άλλα μέτρα για τη διατήρηση του αίματος είναι αναποτελεσματικά σε ασθενείς που αιμορραγούν. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

Λευκαφαίρεση

Είναι γνωστό ότι τα λευκά αιμοσφαίρια που περιέχονται μέσα στα συμπυκνωμένα ερυθρά σχετίζονται με πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των μεταγγίσεων αίματος και κυρίως ενοχοποιούνται για την πρόκληση προφλεγμονώδους αντίδρασης καθώς και ανοσομετατροπής. Επιπλέον τα λευκά αιμοσφαίρια μπορεί να υποκρύπτουν λομώδεις παράγοντες (όπως τον κυτταρομεγαλοϊό). Η απομάκρυνση των λευκών αιμοσφαιρίων από τα μεταγγιζόμενα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μετάδοσης νόσων αφενός και αφετέρου την επικίνδυνη ανοσομετατροπή. Έτσι άρχισαν να χρησιμοποιούνται τα πρωτόκολλα λευκαφαίρεσης, σύμφωνα με τα οποία με τη βοήθεια ειδικών φίλτρων, απομακρύνονται τα λευκά σε ποικίλα στάδια της διαδικασίας συλλογής, αποθήκευσης και χορήγησης του αίματος. Τα σίγουρα πλεονεκτήματα της λευκαφαίρεσης είναι η ελάττωση των λοιμωδών επιπλοκών και η HLA (human leukocyte antigen) ανοσοποίηση, αν και υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε δημοσιευμένες μελέτες. Έτσι υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που μιλάνε για μικρότερη θνητότητα μετά τη μετάγγιση ετερόλογου αίματος που έχει υποστεί λευκαφαίρεση πριν την αποθήκευση, σε σχέση με τη μετάγγιση αίματος που έχει υποστεί τη standard διαδικασία πριν τη μετάγγιση.¹⁶⁰⁻¹⁶² Άλλα πιο αμφιλεγόμενα δυνητικά οφέλη της λευκαφαίρεσης είναι η ελάττωση εμφάνισης πυρετικών αντιδράσεων, η ελαχιστοποιημένη πολυοργανική ανεπάρκεια με τραύμα στον πνεύμονα και η μειωμένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο. Υπάρχουν αρκετές αναφορές βέβαια για τη σχέση κόστους / αποτελεσματικότητας της λευκαφαίρεσης.¹⁶³ Είναι δε πολύ πιθανό να ευνοούνται περισσότερο συγκεκριμένες ομάδες ασθενών και ειδικά αυτοί που μεταγγίζονται με περισσότερες από 4-5 μονάδες ερυθρών αιμοσφαιρίων.¹⁶⁴ Δεν υπάρχουν καθόλου αναφορές για το αν η χορήγηση λευκαφαιρεμένου αίματος μειώνει τις ανάγκες για μετάγγιση.

Μία άλλη εφαρμογή των φίλτρων λευκαφαίρεσης είναι στο κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Κατά την εξωσωματική κυκλοφορία τα λευκά

αιμοσφαίρια ενεργοποιούνται και υπάρχει συσχέτιση μεταξύ αυτής της ενεργοποίησης και της εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών. Τα λευκοκύτταρα παίζουν σημαντικό ρόλο στο τραύμα ισχαιμίας-επαναιμάτωσης. Άρα η απομάκρυνση των λευκών από το αίμα σε διάφορα στάδια της εξωσωματικής θα μπορούσε να ελαττώσει τη φλεγμονώδη αντίδραση και να βελτιώσει τη λειτουργία των οργάνων. Ωστόσο, η διαδικασία της λευκαφαίρεσης κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής μπορεί να ενεργοποιήσει τα λευκοκύτταρα ακόμη περισσότερο και έτσι η αποτελεσματικότητα των φίλτρων στην απομάκρυνση των λευκών δεν είναι σίγουρη. Αυτό που ισχύει σήμερα σύμφωνα με τις αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες του 2011¹¹⁶ είναι

Σύσταση τάξης III

Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα φίλτρα λευκαφαίρεσης που τοποθετούνται στο κύκλωμα της εξωσωματικής για την απομάκρυνση των λευκών δεν ενδείκνυνται για την περιεγχειρητική διατήρηση του αίματος και μπορεί να αποδειχθούν επικίνδυνα ενεργοποιώντας τα λευκά κατά την εξωσωματική κυκλοφορία. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Γενικότερα για τη χρήση των φίλτρων υπάρχει η **σύσταση τάξης IIα** σύμφωνα με την οποία:

Όταν απαιτείται μετάγγιση ετερόλογου αίματος, είναι αιτιολογημένη η χρήση αίματος που έχει υποστεί λευκαφαίρεση, εάν είναι διαθέσιμο. Τα πλεονεκτήματα της λευκαφαίρεσης μπορεί να είναι πιο έντονα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Πλασμαφαίρεση Αιμοπεταλίων

Η πλασμαφαίρεση αιμοπεταλίων είναι μία τεχνική συνεχούς φυγοκέντρωσης, η οποία όταν εφαρμόζεται χρησιμοποιώντας μία γρήγορη ταχύτητα φυγοκέντρωσης εναλλασσόμενη με μια αργή ταχύτητα, επιτρέπει την εκλεκτική απομάκρυνση ενός συμπυκνωμένου προϊόντος αυτόλογων αιμοπεταλίων από το πλήρες αίμα. Κατά τη διαδικασία της φυγοκέντρωσης, τα ερυθρά που συλλέγονται καθώς και το πλάσμα που είναι φτωχό σε αιμοπετάλια επιστρέφουν άμεσα στον ασθενή. Το πλούσιο σε αιμοπετάλια πλάσμα που συγκεντρώνεται (PRP, platelet-rich-plasma) αποθηκεύεται,

προστατευόμενο από την εξωσωματική κυκλοφορία και χορηγείται στον ασθενή μετά το τέλος της εξωσωματικής. Καθώς η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων συμβάλλει σημαντικά στην αιμορραγία που σχετίζεται με την εξωσωματική, η στρατηγική αυτή της απομάκρυνσης των αιμοπεταλίων από την κυκλοφορία και η "προστασία" τους από την εξωσωματική, προσφέρει το θεωρητικό πλεονέκτημα να χορηγούνται πιο λειτουργικά αιμοπετάλια για αιμόσταση στο τέλος της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η φυγοκέντρωση σε υψηλές ταχύτητες μόνο, παράγει ένα προϊόν πλάσματος φτωχό σε αιμοπετάλια, ενώ αντίθετα μια γρήγορη φυγοκέντρωση που ακολουθείται από μια αργή συσσωρεύει περισσότερο κλάσμα αιμοπεταλίων και παράγει PRP.

Τα αποτελέσματα των μελετών για την επίδραση του PRP στην αιμόσταση ποικίλουν, από καμία επίδραση¹⁶⁶⁻¹⁷⁰ μέχρι σημαντική ελάττωση της αιμορραγίας και των αναγκών σε μετάγγιση.¹⁷¹⁻¹⁷⁹ Άλλα πλεονεκτήματα του PRP είναι μια βελτίωση του ενδοπνευμονικού shunt και όταν το PRP συμπληρώνεται με τη χρήση γέλης αιμοπεταλίων, μειώνεται ο κίνδυνος λοίμωξης.^{176,178,180,181} Αυτό που αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την αποτελεσματικότητα της παραπάνω διαδικασίας είναι η ποσότητα των αιμοπεταλίων που συλλέγεται. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, η αξία της παραπάνω μεθόδου είναι περιορισμένη.

Η σύσταση που υπάρχει για τη διαδικασία της πλασμαφαίρεσης των αιμοπεταλίων είναι **τάξης IIa** και είναι η εξής:

Η χρήση της πλασμαφαίρεσης των αιμοπεταλίων διεγχειρητικά είναι αιτιολογημένη για την ενίσχυση των τεχνικών διατήρησης του αίματος, ως τμήμα ενός πολυπαραγοντικού προγράμματος, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, εφόσον μπορεί να συλλεχθεί μια ικανοποιητική ποσότητα αιμοπεταλίων. (Επίπεδο τεκμηρίωσης A)

Ανασυσταμένος Ενεργοποιημένος Παράγοντας VII

Ο ανασυσταμένος παράγοντας VII χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της εμμένουσας αιμορραγίας σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, παρόλο που δεν υπάρχουν μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που να υποστηρίζουν τη χρήση του. Σε

μια πρόσφατη ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη¹⁸² με 172 ασθενείς με αιμορραγία μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, βρέθηκε σημαντική ελάττωση στη συχνότητα επανεπέμβασης και χορήγησης ετερόλογων προϊόντων αίματος, αλλά και μεγαλύτερη συχνότητα κρίσιμων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου. Υπάρχει μικρή αμφιβολία για το αν ο ανασυσταμένος παράγοντας VII σχετίζεται με ελάττωση της αιμορραγίας και των μεταγγίσεων σε κάποιους ασθενείς. Ωστόσο δεν είναι σίγουρο, ποιοι ασθενείς είναι κατάλληλοι υποψήφιοι να λάβουν τον ανασυσταμένο παράγοντα VII, ούτε η κατάλληλη δόση αυτού καθώς και ο κίνδυνος εμφάνισης θρόμβωσης δεν είναι ξεκάθαρος.

Η σύσταση που υπάρχει για τον παράγοντα VII είναι **τάξης IIβ** και λέει:

Τη χρήση του ανασυσταμένου παράγοντα VII μπορεί να τη σκεφτεί κανείς για την αντιμετώπιση ανθεκτικής μη χειρουργικής αιμορραγίας, η οποία δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη αιμοστατική θεραπεία μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Αντιθρομβίνη III

Η αντιθρομβίνη III (AT) είτε αυτή που προέρχεται από το πλάσμα είτε η ανασυσταμένη, έχει εγκριθεί για χρήση σε ασθενείς με κληρονομική ανεπάρκεια AT για την πρόληψη περιεγχειρητικών θρομβωτικών επιπλοκών. Οι παράγοντες αυτοί χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αντίστασης στην ηπαρίνη που σχετίζεται με την AT ή σε ασθενείς με επίκτητη ανεπάρκεια AT, για την πρόληψη περιεγχειρητικών θρομβωτικών επιπλοκών και βλάβη των οργάνων στόχων.

Η ηπαρίνη είναι το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο αντιπηκτικό για τη διεξαγωγή της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Συνδέεται με μια πρωτεάση του πλάσματος που είναι αναστολέας της AT, προκαλώντας έτσι μια σημαντική αλλαγή στη συγγένεια της AT με τη θρομβίνη και άλλους παράγοντες πήξης. Μετά τη σύνδεση με τους στόχους της, η ενεργοποιημένη AT απενεργοποιεί τη θρομβίνη και άλλες πρωτεάσες που εμπλέκονται στην πήξη του αίματος μεταξύ των οποίων και τον παράγοντα Xa. Η αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης συσχετίζεται με τη δραστηριότητα της AT στο πλάσμα. Η ελαττωμένη απάντηση στην ηπαρίνη ή η

αντίσταση στην ηπαρίνη συχνά αποδίδεται στην έλλειψη ΑΤ.¹⁸³ Ως αντίσταση στην ηπαρίνη, ορίζεται η ανεπάρκεια επίτευξης ACT (activated clotting time) 400 με 480s μετά από μια στάνταρ δόση ηπαρίνης, παρόλο που υπάρχει μεγάλη ποικιλοότητα στον ορισμό της "στάνταρ" δόσης ηπαρίνης, αφού μπορεί να κυμαίνεται από 400-1200 U/kg.¹⁸⁴ Οι πρωτεΐνες του πλάσματος και τα σχηματισμένα στοιχεία του αίματος τροποποιούν την αντιπηκτική δράση της ηπαρίνης.^{185,186} Έτσι λοιπόν το συνηθέστερο αίτιο αντίστασης στην ηπαρίνη σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν προεγχειρητικά ηπαρίνη, οφείλεται μάλλον στην απενεργοποίηση της ηπαρίνης λόγω σύνδεσής της με πρωτεΐνες του πλάσματος ή άλλα στοιχεία του αίματος.¹⁸⁷⁻¹⁹¹ Ένας μικρός αριθμός ασθενών που μπαίνει σε εξωσωματική κυκλοφορία εμφανίζει ανθεκτικότητα στην ηπαρίνη. Σε κάποιους από αυτούς τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα ηπαρίνη, υπάρχει ένδεια αντιθρομβίνης.¹⁹²⁻¹⁹⁴ Η εμπειρική θεραπεία αυτού του τύπου της αντίστασης στην ηπαρίνη περιλαμβάνει τη χορήγηση πλάσματος, ΑΤ που λαμβάνεται από το πλάσμα ή ανασυσταμένης ανθρώπινης ΑΤ.

Σύμφωνα λοιπόν με τις αναθεωρημένες συστάσεις του 2011¹¹⁶ για την αντιθρομβίνη ισχύουν τα εξής:

Σύσταση τάξης Ι

Τα συμπυκνώματα της αντιθρομβίνης ΑΤ ενδείκνυνται για την ελάττωση των μεταγγίσεων πλάσματος σε ασθενείς με αντίσταση στην ηπαρίνη, σχετιζόμενη με την αντιθρομβίνη πριν την εξωσωματική κυκλοφορία. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Α)

Σύσταση τάξης ΙΙβ

Η χορήγηση των συμπυκνωμάτων αντιθρομβίνης ΑΤ είναι λιγότερο καλά τεκμηριωμένη ως τμήμα της πολυπαραγοντικής διαχείρισης του αίματος σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, που μπορεί να έχουν έλλειψη αντιθρομβίνης ή σε κάποιους, αλλά όχι σε όλους, τους ασθενείς που δεν δέχονται να μεταγγιστούν για θρησκευτικούς λόγους. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

Συμπυκνώματα του παράγοντα ΙΧ και συμπυκνώματα του συμπλέγματος της προθρομβίνης

Ένα ενδιαμέσο βήμα στο σχηματισμό του θρόμβου είναι η ενεργοποίηση του παράγοντα IX από το σύμπλεγμα ιστικού παράγοντα/παράγοντα VIIa. Σε κάποιους ασθενείς που χρειάζεται να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, τα συμπτωκνώματα του παράγοντα IX χορηγούνται για έναν από τους παρακάτω λόγους: 1) για έλεγχο της περιεγχειρητικής αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμορροφιλία B¹⁹⁵⁻¹⁹⁷, 2) ως προφύλαξη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που δεν μπορούν να δεχτούν μεταγγίσεις για θρησκευτικούς λόγους¹⁹⁸, 3) ως τμήμα του συμπτωκνώματος του συμπλέγματος προθρομβίνης (Beriplex), για την αναστροφή της βαρφαρίνης πριν το χειρουργείο και 4) ως τμήμα παράκαμψης της δραστηριότητας του αναστολέα του παράγοντα VIII σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του παράγοντα VIII και χρειάζονται χειρουργική επέμβαση. Σε αυτή τη βάση, η χρήση του παράγοντα IX είναι πιο αιτιολογημένη σε ασθενείς που είναι μάρτυρες του Ιεχωβά.

Έτσι η σύσταση που υπάρχει για τη χρήση αυτών των παραγόντων είναι **τάξης IIβ** και υποστηρίζει:

Η χρήση του συμπτωκνώματος του παράγοντα IX ή ο συνδυασμός συμπλεγμάτων παραγόντων πήξης μπορεί να είναι κατάλληλοι σε ασθενείς με αιμορροφιλία B ή σε ασθενείς που δε δέχονται να μεταγγιστούν λόγω θρησκευτικών πεποιθήσεων (π.χ μάρτυρες του Ιεχωβά) και πρέπει να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

Δ. ΧΡΗΣΗ ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ

Αορτικά ενδομοσχεύματα

Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία, τουλάχιστον εδώ και 15 χρόνια, για ενδοαγγειακή αποκατάσταση της κατιούσας αορτής (TEVAR, thoracic endovascular aortic repair).¹⁹⁹ Από τότε οι χειρουργοί υποστήριξαν θερμά και ασχολήθηκαν με την TEVAR, χωρίς να υπάρχουν στοιχεία από τυχαιοποιημένες συγκρίσεις της ανοιχτής αποκατάστασης έναντι της ενδοαγγειακής. Πρόσφατα, εμφανίστηκαν στη βιβλιογραφία δύο μετα-αναλύσεις των δημοσιευμένων μη τυχαιοποιημένων συγκρίσεων της ανοιχτής αποκατάστασης έναντι της ενδοαγγειακής.^{200,201} Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη από αυτές, η ενδοαγγειακή αποκατάσταση φαίνεται να

πλεονεκτεί, αφού μπορεί να ελαττώσει το θάνατο, την παραπληγία, τη νεφρική ανεπάρκεια, τις μεταγγίσεις, την επανεπέμβαση λόγω αιμορραγίας, τις καρδιακές επιπλοκές, την πνευμονία και τη διάρκεια νοσηλείας συγκρινόμενη με την ανοιχτή αποκατάσταση.²⁰¹ Ανεπίσημα στοιχεία μάλιστα, προτείνουν ότι αυτά τα πλεονεκτήματα μπορούν να επεκταθούν ακόμη και στους μάρτυρες του Ιεχωβά.^{202,203} Η πρόωπη υιοθέτηση της TEVAR βασίστηκε μάλλον σε αυτές τις όχι και τόσο αυστηρές μελέτες. Εφόσον αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιωθούν με τυχαιοποιημένες μελέτες, η TEVAR μπορεί να αντιπροσωπεύσει μία παραδειγματική στροφή στην αντιμετώπιση των νόσων της θωρακικής αορτής, αν και αυτή η μεταστροφή μπορεί να έχει εμφανιστεί ήδη.

Η σύσταση που υπάρχει είναι **τάξης I** και λέει:

Η ενδοαγγειακή αποκατάσταση της παθολογίας της κατιούσας θωρακικής αορτής ελαττώνει την αιμορραγία και τις μεταγγίσεις αίματος συγκρινόμενη με την ανοιχτή προσπέλαση και έχει ένδειξη σε επιλεγμένους ασθενείς. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Επεμβάσεις χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία (OFF-PUMP)

Δεν έχει αλλάξει η αρχική σύσταση της STS (Society of Thoracic Surgeons) του 2007¹⁰³ για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, αφού και οι νέες πληροφορίες μετά το 2007 καταλήγουν στα ίδια αποτελέσματα.²⁰⁴⁻²⁰⁶ Έτσι λοιπόν η σύσταση που υπάρχει και μετά την ανθεώρηση του 2011¹¹⁶, είναι **τάξης II** και λέει:

Η επαναγγείωση των στεφανιαίων χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία (OPCABG Off-pump operative coronary revascularization) αποτελεί ένα αιτιολογημένο μέσο για τη διατήρηση του αίματος, με την προϋπόθεση ότι είναι απίθανη η επείγουσα μετατροπή της επέμβασης με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας και ο κίνδυνος απόφραξης του μοσχεύματος θα πρέπει να συνυπολογίζεται, όταν σταθμίζονται τα οφέλη με τους κινδύνους. (Επίπεδο τεκμηρίωσης A)

Ε. ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Μικροπληγία

Η αιματική καρδιοπληγία αποτελεί το συνηθέστερο τύπο συντήρησης του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, με το κρυσταλλοειδές να διευκολύνει το σταμάτημα της καρδιάς και να παρέχει προστασία στο μυοκάρδιο κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας και της επαναιμάτωσης.²⁰⁷ Όταν λέμε μικροπληγία εννοούμε την ανάμιξη αίματος από το κύκλωμα της εξωσωματικής με μικρές ποσότητες συμπυκνωμένου διαλύματος καρδιοπληγίας.²⁰⁸ Αυτή η τεχνική βασίζεται στην ακρίβεια των αντλιών που χρησιμοποιούνται, οι οποίες έχουν τη δυνατότητα να χορηγούν μικρές και ακριβείς ποσότητες καρδιοπληγίας. Το θεωρητικό πλεονέκτημα αυτής της τεχνικής είναι να ελαττώνεται η υπερφόρτωση με υγρά και η αναιμία από αιμοαραίωση. Θα μπορούσε να σκεφτεί κανείς, ότι ενδεχομένως με τη χρήση μικροπληγίας μπορεί να μειώνεται και η συχνότητα των μεταγγίσεων. Δυστυχώς όμως, η μέχρι τώρα βιβλιογραφία εστιάζει στον χρησιμοποιούμενο όγκο της καρδιοπληγίας και όχι στη συχνότητα των μεταγγίσεων. Έτσι η σύσταση που υπάρχει είναι **τάξης IIa** και λέει:

Η χρήση της τεχνικής της μικροπληγίας ως ρουτίνα, μπορεί να θεωρηθεί ότι ελαχιστοποιεί τον όγκο της κρυσταλλικής καρδιοπληγίας και άρα αποτελεί τμήμα ενός πολυπαραγοντικού προγράμματος, που στοχεύει στη διατήρηση του αίματος, ιδίως σε καταστάσεις όπου υπάρχει υπερφόρτωση υγρών, όπως σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ωστόσο συγκρινόμενη με τη συμβατική 4:1 αιματική καρδιοπληγία, η μικροπληγία δεν επηρεάζει σημαντικά την έκθεση σε μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Διατήρηση του αίματος στην εξωσωματική οξυγόνωση (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) και στη βραχείας διάρκειας υποστήριξη της αριστερής κοιλίας

Οι ασθενείς που χρειάζεται να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις την τελευταία δεκαετία, είναι σε πιο βαρεία κατάσταση και έχουν συνήθως περισσότερες

συνυπάρχουσες παθήσεις και κατά συνέπεια λιγότερες λειτουργικές εφεδρείες. Αυτό συνεπάγεται την ανάγκη για ολοένα και συχνότερη παρατεταμένη κυκλοφορική υποστήριξη. Η χρήση συσκευών για εξωσωματική οξυγόνωση και υποστήριξη της αριστερής κοιλίας μπορεί να προκαλέσουν επιπλέον σοβαρά κλινικά προβλήματα, τα οποία συχνά μεταφράζονται σε υπερβολική αιμορραγία και ανάγκη για περισσότερες μεταγγίσεις.^{209,210} Ένα ιδιαίτερο πρόβλημα που εμφανίζεται στους ασθενείς που υποστηρίζονται με αυτές τις συσκευές, είναι η αιμόλυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων.²¹¹

Η εξωσωματική μεμβράνη οξυγόνωσης χρησιμοποιείται για να παρέχει προσωρινή (ημέρες έως εβδομάδες) αναπνευστική (φλεβοφλεβική) ή καρδιοαναπνευστική (αρτηριοφλεβική) υποστήριξη. Η φλεβοφλεβική ECMO χρησιμοποιείται συνήθως για αναπνευστικές διαταραχές όπως ARDS, συγγενή διαφραγματοκήλη και εισρόφηση μυκωνίου, ενώ η αρτηριοφλεβική ECMO έχει ένδειξη σε αναστρέψιμο καρδιογενές shock ή ως γέφυρα μέχρι την εισαγωγή μιας πιο μόνιμης συσκευής υποστήριξης της αριστερής κοιλίας ή μεταμόσχευση καρδιάς. Συνήθεις επιπλοκές που συνοδεύουν την ECMO είναι τόσο οι θρομβώσεις όσο και οι αιμορραγίες. Σύμφωνα με μια πρόσφατη ανασκόπηση, οι ασθενείς εμφάνισαν νευρολογικές επιπλοκές (λόγω εμφράκτου ή λόγω αιμορραγίας) σε ποσοστό 11%, καρδιακό επιπωματισμό (10%), σοβαρή αιμορραγία στο σημείο εισόδου της κάνουλας (21%), αιμορραγία από το γαστρεντερικό (4%).²¹² Γενικά, είναι πρόκληση να εξισορροπήσει κανείς την ικανοποιητική αντιπηκτική δράση από τη μια, έτσι ώστε να προληφθεί η θρόμβωση του κυκλώματος της ECMO, ενώ από την άλλη να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος της αιμορραγίας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη χρήση ηπαρίνης έτσι ώστε να επιτευχθεί ACT μεταξύ 160-240s.²¹³ Η παρατεταμένη διάρκεια της ECMO ή της υποστήριξης της αριστερής κοιλίας μπορεί να προκαλέσει θρομβοπενία σχετιζόμενη με την ηπαρίνη. Σε αυτή την περίπτωση μπορεί να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά άλλα αντιπηκτικά, όπως danaparoid²¹⁴ ή άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης όπως οι lepirudin, bivalirudin, ή argatroban.²¹⁵⁻²¹⁷ Από την άλλη υπάρχουν πολλές μελέτες που συνηγορούν στη χρήση αντινωδολυτικών φαρμάκων κατά την ECMO για να περιοριστούν οι αιμορραγικές επιπλοκές. Οι οδηγίες που υπάρχουν για τη χορήγηση παραγώγων αίματος κατά την ECMO, συνηγορούν στη μετάγγιση ώστε να εξασφαλίζεται ικανοποιητική ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου, φυσιολογική δραστηριότητα αντιθρομβίνης III (80%-120%

του φυσιολογικού), επίπεδα ινωδογόνου 250-300 mg/dL και αιμοπετάλια πάνω από 80.000-100.000/L με μετάγγιση αιμοπεταλίων.^{213,218,219}

Οι συστάσεις που υπάρχουν από την STS (Society of Thoracic Surgeons) είναι οι εξής:

Σύσταση τάξης Ι

Οι ασθενείς σε εξωσωματική οξυγόνωση, που εμφάνισαν θρομβοπενία σχετιζόμενη με την ηπαρίνη μπορούν να λάβουν άλλα αντιπηκτικά εναλλακτικά της ηπαρίνης, όπως τα danaparoid ή άμεσους αναστολείς της θρομβίνης (όπως, lepirudin, bivalirudin, ή argatroban). (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

Σύσταση τάξης IIα

Είναι αιτιολογημένη η χορήγηση αντινωδολυτικών (ε-αμινοκαπροϊκό οξύ, τρανεξαμικό οξύ) προκειμένου να ελαττωθεί η συχνότητα των αιμορραγικών επιπλοκών σε ασθενείς που βρίσκονται σε ECMO. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Β)

Σύσταση τάξης IIβ

Η χορήγηση του ανασυσταμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII, ως θεραπεία για απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες, σε ασθενείς που βρίσκονται σε ECMO θα μπορούσε να βοηθήσει. Το δυνητικό πλεονέκτημα αυτού του παράγοντα θα πρέπει να συνυπολογιστεί με τις πολλαπλές αναφορές που υπάρχουν για καταστροφικές οξείες θρομβωτικές επιπλοκές. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

Μικροκυκλώματα και φλεβική παροχέτευση με αναρρόφηση

Όπως προαναφέρθηκε η προεγχειρητική αναιμία ή το μικρό μέγεθος σώματος αποτελούν παράγοντες κινδύνου για περιεγχειρητική μετάγγιση σύμφωνα με πολύ ισχυρά στοιχεία, ενώ είναι πολύ πιθανό οι ασθενείς με μειωμένο όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων (είτε λόγω αναιμίας, είτε λόγω μικρού μεγέθους σώματος) να κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν σοβαρή αιμοαραίωση με τη συμβατική εξωσωματική και άρα αυξημένη πιθανότητα να χρειαστούν μετάγγιση.²²⁰ Μειώνοντας τον όγκο "πλήρωσης" (priming) του κυκλώματος της εξωσωματικής μειώνεται η αιμοαραίωση και η ανάγκη χορήγησης αίματος. Η αποδοχή των

μικροκυκλωμάτων δεν είναι παγκόσμια, και αυτό οφείλεται εν μέρει στο ότι τα περισσότερα μικροκυκλώματα απαιτούν ένα κλειστό φλεβικό ρεζερβουάρ ή καθόλου φλεβικό ρεζερβουάρ.²²¹ Εξάλλου, η είσοδος αέρα μέσα στο κλειστό φλεβικό σύστημα ενέχει τον κίνδυνο "παγίδευσης αέρα" στο κύκλωμα της εξωσωματικής, ενώ η απουσία του φλεβικού ρεζερβουάρ έχει τον κίνδυνο μεγάλης αιμορραγίας σε μη ελεγχόμενες καταστάσεις από το χειρουργικό πεδίο.

Πολλοί, που χρησιμοποιούν μικροκυκλώματα για την εξωσωματική κυκλοφορία, χρησιμοποιούν επίσης και φλεβική παροχέτευση που υποστηρίζεται με αναρρόφηση (VAVD, vacuum-assisted venous drainage). Αυτή σε συνδυασμό με το μικροκύκλωμα μπορεί να βελτιώσει την αιμόσταση και να ελαττώσει τις μεταγγίσεις, συγκρινόμενη με κυκλώματα εξωσωματικής που χρησιμοποιούν απλή φλεβική επαναφορά με τη βαρύτητα.²²²⁻²²⁵

Έτσι λοιπόν υπάρχει η σύσταση τάξης Ι που υποστηρίζει ότι:

Τα μικροκυκλώματα (ελαττωμένος όγκος "πλήρωσης" στα μικρότερα κυκλώματα της εξωσωματικής) ελαττώνουν την αιμοαραίωση και ενδείκνυνται για τη διατήρηση του αίματος, ιδίως σε ασθενείς που κινδυνεύουν περισσότερο από την αιμοαραίωση (π.χ. παιδιατρικοί ασθενείς, μάρτυρες του Ιεχωβά). (Επίπεδο τεκμηρίωσης Α)

Καθώς και η σύσταση τάξης ΙΙβ, σύμφωνα με την οποία:

Η φλεβική επαναφορά που υποστηρίζεται με αναρρόφηση σε συνδυασμό με τα μικροκυκλώματα μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες στον περιορισμό της αιμορραγίας και των μεταγγίσεων, ως τμήμα ενός πολυπαραγοντικού προγράμματος διατήρησης του αίματος. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

Βιοσυμβατά κυκλώματα εξωσωματικής κυκλοφορίας

Τα βιοσυμβατά κυκλώματα εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι διαθέσιμα στο εμπόριο εδώ και 30 χρόνια περίπου. Τα διάφορα μέρη αυτών των κυκλωμάτων είναι καλυμένα με ηπαρίνη ή άλλα μόρια και μιμούνται την επιφάνεια του ενδοθηλίου. Υπάρχουν πολλές βιοχημικές μελέτες που δείχνουν ελάττωση των προφλεγμονωδών δεικτών καθώς και ελαττωμένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και κατανάλωση αυτών.²²⁶ Ωστόσο, η χρήση αυτών των βιοσυμβατών επιφανειών μόνο, χωρίς άλλα

μέτρα, έχει περιορισμένο κλινικό όφελος. Έτσι η σύσταση που υπάρχει για τη χρήση τους είναι **τάξης IIβ** και λέει:

Η χρήση των βιοσυμβατών κυκλωμάτων εξωσωματικής κυκλοφορίας μπορεί να θεωρηθεί ως τμήμα ενός πολυπαραγοντικού προγράμματος για τη διατήρηση του αίματος. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Α)

Υπερδιήθηση

Η υπερδιήθηση είναι ένας τρόπος για να περιοριστεί δευτερογενώς η αιμοαραίωση που προκαλείται με την εξωσωματική κυκλοφορία. Τα εξαρτήματα που απαιτούνται για την υπερδιήθηση μπορούν να συνδεθούν παράλληλα στο κύκλωμα της εξωσωματικής γι' αυτό το σκοπό. Με αυτή την τεχνική φιλτράρεται το νερό και οι ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους και παράγεται πλήρες αίμα πλούσιο σε πρωτεΐνες.

Γενικά στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις χρησιμοποιούνται τρεις τακτικές : **1)** συμβατική υπερδιήθηση κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής, αλλά όχι μετά από αυτήν, **2)** τροποποιημένη υπερδιήθηση μετά την εξωσωματική χρησιμοποιώντας τις υπάρχουσες κάνουλες και **3)** υπερδιήθηση μηδενικού ισοζυγίου παρόμοια με τη συμβατική υπερδιήθηση, αλλά με αντικατάσταση του όγκου που χάνεται με κρυσταλλοειδή διαλύματα.

Έχουν γίνει πολλές μελέτες που αφορούν τη χρήση της υπερδιήθησης στα καρδιοχειρουργικά περιστατικά. Σύμφωνα με την μεταανάλυση του Boodhwani²²⁷ και η οποία περιέλαβε την ανάλυση υποομάδων από 5 μελέτες που αφορούσαν τη χρήση της συμβατικής υπερδιήθησης, δεν βρέθηκε όφελος όσον αφορά τις απώλειες αίματος και τη χρήση μεταγγίσεων.²²⁸⁻²³² Στην ίδια μεταανάλυση του Boodhwani²²⁷, σε υποομάδα με πάνω από 1000 ασθενείς, με τη χρήση της τροποποιημένης υπερδιήθησης μειώθηκαν σημαντικά και οι απώλειες αίματος. Σε ανάλογα αποτελέσματα κατέληξαν και οι Zahoor και συν. σε μια μεταγενέστερη μελέτη.²³³ Τέλος, με την υπερδιήθηση μηδενικού ισοζυγίου, όπου το υπερδιήθημα που παράγεται αντικαθίσταται με ίσο όγκο ισορροπημένου ηλεκτρολυτικού διαλύματος, το όφελος για τον ασθενή σχετίζεται κυρίως με την απομάκρυνση μεσολαβητών και προϊόντων της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, παρά με την απομάκρυνση

νερού.²³⁴ Τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι με αυτή τη μορφή της υπερδιήθησης δεν επηρεάζονται ούτε οι απώλειες αίματος ούτε οι μεταγγίσεις.^{235,236}

Έτσι οι συστάσεις που υπάρχουν σήμερα για τη χρήση της υπερδιήθησης είναι οι εξής:

Σύσταση τάξης I

Η χρήση της τροποποιημένης υπερδιήθησης έχει ένδειξη για τη διατήρηση του αίματος και την ελάττωση των μετεγχειρητικών απωλειών αίματος σε ενήλικες που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας. (Επίπεδο τεκμηρίωσης A)

Σύσταση τάξης IIβ

Το όφελος από τη χρήση συμβατικής ή μηδενικού ισοζυγίου υπερδιήθησης δεν είναι καλά τεκμηριωμένο για τη διατήρηση του αίματος και την ελάττωση των μετεγχειρητικών απωλειών αίματος σε ενήλικες που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας. (Επίπεδο τεκμηρίωσης A)

Φιλτράρισμα των λευκών αιμοσφαιρίων

Πολλές από τις ανεπιθύμητες δράσεις της εξωσωματικής οφείλονται στην ενεργοποίηση των λευκών αιμοσφαιρίων κατά την εξωσωματική άρδευση. Η προσωρινή απομάκρυνση των λευκών κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής περιορίζει κάποιες από αυτές τις δράσεις. Υπάρχουν πολλοί τύποι φίλτρων που μπορεί να συνδεθούν στο μηχάνημα της εξωσωματικής και να βελτιώσουν τη λειτουργία των οργάνων μετά την επέμβαση. Δεν υπάρχουν ωστόσο σταθερά σημαντικά κλινικά οφέλη για τους ασθενείς. Αντίθετα μάλιστα, λέγεται ότι η απομάκρυνση των λευκών αιμοσφαιρίων κατά την εξωσωματική μπορεί στην πραγματικότητα να ενεργοποιήσει τα λευκά.^{237,238} Έτσι υπάρχει η **σύσταση τάξης III** που λέει ότι:

Τα φίλτρα των λευκών αιμοσφαιρίων στην εξωσωματική, που χρησιμοποιούνται για την απομάκρυνση των λευκών αιμοσφαιρίων δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την περιεγχειρητική διατήρηση του αίματος, γιατί μπορεί στην πραγματικότητα να ενεργοποιήσουν τα λευκά κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Β)

Τύποι οξυγονωτών

Σήμερα είναι διαθέσιμοι πολλοί τύποι οξυγονωτών για την διεξαγωγή της εξωσωματικής κυκλοφορίας, όπως οι οξυγονωτές φυσσαλίδων (bubble oxygenator) καθώς και οι οξυγονωτές κλειστής ή ανοικτής μεμβράνης (membrane oxygenator). Οι μεν οξυγονωτές φυσσαλίδων απαιτούν την άμεση αλληλεπίδραση αίματος-αερίων, αφού το αίμα έρχεται σε απευθείας επαφή με το οξυγόνο στην επιφάνεια της φυσσαλίδας, ενώ στους οξυγονωτές μεμβράνης απαιτείται η διάχυση των αερίων μέσω μιας ημιδιαπερατής μεμβράνης, η οποία διαχωρίζει το αίμα από το οξυγόνο. Στη σημερινή κλινική πρακτική οι οξυγονωτές μεμβράνης έχουν αντικαταστήσει τους οξυγονωτές φυσσαλίδων λόγω της μείωσης του κόστους αυτών, της ευκολότερης εκκίνησης του μηχανήματος της εξωσωματικής, του οφέλους σε περίπλοκα περιστατικά με αυξημένο χρόνο εξωσωματικής και της βελτιωμένης ασφάλειας με μικρότερη πιθανότητα μαζικής εμβολής αέρα.

Οι οξυγονωτές μεμβράνης μπορεί να έχουν είτε κλειστά είτε ανοικτά φλεβικά συστήματα. Μέχρι στιγμής δεν είναι ξεκάθαρο ποιο από αυτά έχει καλύτερη βιοσυμβατότητα, χαμηλότερο εμβολικό φορτίο ή χαμηλότερη συχνότητα μεταγγίσεων.^{239,240} Ένα σημαντικό μειονέκτημα των οξυγονωτών κλειστής μεμβράνης είναι ότι απαιτούνται χειρισμοί για την παγίδευση του αέρα στη φλεβική δεξαμενή κάτι το οποίο εξαλείφεται με τη χρήση οξυγονωτών ανοικτής μεμβράνης.

Έτσι η σύσταση που υπάρχει σήμερα για τους οξυγονωτές είναι **τάξης IIβ** και λέει ότι:

Δεν είναι αδικαιολόγητη η χρήση οξυγονωτών ανοικτής μεμβράνης κατά την εξωσωματική κυκλοφορία για τη μείωση των μεταγγίσεων και τη βελτίωση της ασφάλειας. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

Αντλίες εξωσωματικής

Οι αντλίες που χρησιμοποιούνται σήμερα στο μηχάνημα της εξωσωματικής κυκλοφορίας διακρίνονται στις φυγόκεντρες αντλίες και στις κυλινδρικές (roller pumps). Υπάρχουν βασικές διαφορές μεταξύ τους, όπως η μη αποφρασσόμενη φύση της φυγόκεντρης αντλίας, ενώ οι κυλινδρικές είναι δυνατόν να αναπτύξουν πιέσεις χωρίς ανώτερο όριο προκειμένου να ξεπεράσουν την απόφραξη που δημιουργεί η κεφαλή του κυλίνδρου. Πλεονεκτήματα των φυγόκεντρων αντλιών είναι η ιδιότητά τους να μην αποφράσσονται ιδίως σε παρατεταμένη χρήση και η πολύ μικρή πιθανότητα μαζικής εμβολής αέρα.²³⁹ Όσον αφορά τώρα κατά πόσο επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας και μετάγγισης, δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο τύπων των αντλιών.²⁴⁰⁻²⁵⁰ Ωστόσο, υπάρχουν κάποια θεωρητικά πλεονεκτήματα με τη χρήση των φυγόκεντρων αντλιών, όπως η ελαττωμένη ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η διατήρηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων.²⁵¹⁻²⁵³

Υπάρχει η σύσταση τάξης IIβ για τις αντλίες που λέει ότι:

Όλες οι εμπορικά διαθέσιμες αντλίες παρέχουν αποδεκτή διατήρηση του αίματος κατά την εξωσωματική κυκλοφορία. Δεν είναι αδικαιολόγητη η προτίμηση των φυγόκεντρων αντλιών λόγω των ασφαλέστερων χαρακτηριστικών αιμάτωσης. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Διαχείριση της ηπαρίνης κατά την εξωσωματική κυκλοφορία

Η χρήση αντιπηκτικών κατά τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι απαραίτητη προκειμένου να προληφθεί η θρόμβωση του κυκλώματος της εξωσωματικής. Συνήθως, ως αντιπηκτικό χρησιμοποιείται η ηπαρίνη επειδή είναι αποτελεσματική, άμεσα αναστρέψιμη, γενικά γίνεται καλά ανεκτή και έχει χαμηλό κόστος. Η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη είναι ένα μίγμα πολυσακχαριτών από κλάσματα με χαμηλό και υψηλό μοριακό βάρος (1000-50.000 Daltons), τα οποία διαφέρουν ως προς τη λειτουργικότητά τους. Τα κλάσματα με ελάχιστο μήκος αλύσου 18 ολιγοσακχαριτικές μονάδες και μοριακό βάρος περίπου 4.500 Daltons ή μεγαλύτερο αναστέλλουν κατά προτίμηση τη θρομβίνη.²⁵⁴ Το μήκος της αλύσου των ολιγοσακχαριτών είναι πολύ σημαντικό, επειδή η αναστολή της θρομβίνης απαιτεί

την ταυτόχρονη σύνδεση της θρομβίνης και της αντιθρομβίνης III με τη ηπαρίνη. Μόνο ένα από τα τρία μη κλασματοποιημένα μόρια της ηπαρίνης διαθέτει την κρίσιμη αλληλουχία των πεντασακχαριτών που απαιτείται, για τη σύνδεση με την αντιθρομβίνη III.²⁵⁵ Παρόλο που η σύνδεση της ηπαρίνης με την αντιθρομβίνη III αναστέλλει τη θρομβίνη και τον παράγοντα Χα,²⁵⁶ το σύμπλεγμα αυτό αναστέλλει επίσης και άλλες θέσεις στην ενδογενή και εξωγενή οδό της πήξης.^{257,258}

Η απάντηση των ασθενών στην ηπαρίνη παρουσιάζει μεγάλη ποικιλομορφία. Η ελαττωμένη απάντηση στην ηπαρίνη (γνωστή και ως αντίσταση στην ηπαρίνη), σχετίζεται συχνά με έλλειψη της αντιθρομβίνης III, αλλά μπορεί να είναι και το αποτέλεσμα της διαφορετικής σύνδεσης της ηπαρίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα μεταξύ των ασθενών, στα λευκά αιμοσφαίρια, στα αιμοπετάλια ή σε πρωτεΐνες (όπως vitronectin ή γλυκοπρωτεΐνη πλούσια σε ιστιδίνη). Η ελαττωμένη απάντηση στην ηπαρίνη μπορεί να σχετίζεται επίσης με την ιστική πηγή αυτής, τη μέθοδο προετοιμασίας της και το χρησιμοποιούμενο μοριακό βάρος της ηπαρίνης. Δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν κατάλληλα τεστ για την ταυτοποίηση του αιτίου της αντίστασης στην ηπαρίνη ή τη διαφορετική απάντηση σε αυτήν.

Οι συστάσεις που υπάρχουν για την ηπαρίνη είναι **τάξης IIβ** και λένε:

Για ασθενείς που χρειάζονται μεγαλύτερη διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας (>2-3 ώρες), δεν είναι αδικαιολόγητη η διατήρηση υψηλότερων ή ανάλογα με τον ασθενή συγκεντρώσεων ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής, για να μειωθεί η ενεργοποίηση του αιμοστατικού συστήματος, να ελαττωθεί η κατανάλωση των αιμοπεταλίων και των πρωτεϊνών της πήξης και να ελαττωθούν οι μεταγγίσεις αίματος. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Ο συστηματικός ηπαρινισμός με χαμηλές δόσεις (το ACT να διατηρείται περίπου στο 300s) δεν είναι αδικαιολόγητος για τη διατήρηση του αίματος κατά τη εξωσωματική, αλλά η πιθανότητα χαμηλών επιπέδων ηπαρίνης και άλλων όρων ασφάλειας δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Δοσολογία πρωταμίνης

Υπάρχει η **σύσταση τάξης IIβ** που λέει:

Δεν είναι αδικαιολόγητη η χρήση είτε τιτλοποιημένης ηπαρίνης είτε εμπειρικά σκευάσματα σε χαμηλή δόση (π.χ 50% της συνολικής δόσης της ηπαρίνης) προκειμένου να ελαττωθεί η συνολική δόση της πρωταμίνης και η αναλογία πρωταμίνης/ηπαρίνης στο τέλος της εξωσωματικής, για να ελαττωθούν η αιμορραγία και οι απαιτήσεις σε μετάγγιση αίματος. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Οξεία νορμοβολαιμική αιμοσφαίωση (ANH)

Η τεχνική αυτή περιλαμβάνει την απομάκρυνση 1-2 μονάδων αίματος αμέσως πριν το χειρουργείο και χρησιμοποιείται σε άλλα είδη επεμβάσεων, όπως ορθοπεδικές επεμβάσεις ή επεμβάσεις γενικής χειρουργικής. Στην καρδιοχειρουργική η απομάκρυνση 1-2 μονάδων αίματος γίνεται αμέσως πριν την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Δεν είναι βέβαια κατάλληλοι οι ασταθείς ασθενείς, ιδίως εάν υπάρχει πρόσφατο έμφραγμα, ασταθής στηθάγχη ή καρδιογενές shock. Άλλες τυπικές αντενδείξεις για την εφαρμογή της ANH είναι η ύπαρξη σοβαρής προεγχειρητικής αναιμίας, σήψης ή γνωστής βακτηριαίμιας. Σχετική αντένδειξη επίσης είναι το χαμηλό κλάσμα εξώθησης (30%).^{259,260} Για να διατηρηθεί ο κυκλοφορών όγκος αίματος, ο όγκος αίματος που απομακρύνεται αντικαθίσταται σε αναλογία 1:1 με κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή διαλύματα.

Κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, ο αιματοκρίτης είναι αυτός που καθορίζει τη μετάγγιση αίματος ή όχι. Η βασική αρχή που στηρίζεται η ANH είναι ότι, χαμηλώνοντας τον αιματοκρίτη διεγχειρητικά, θα ελαττωθεί η μάζα των ερυθρών που χάνεται για οποιοδήποτε όγκο απώλειας αίματος. Η αναμενόμενη ελάττωση των αναγκών για τη χορήγηση ετερόλογου αίματος είναι επιθυμητή, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης ηπατίτιδας, HIV, άλλων ιογενών ή βακτηριακών παθογόνων καθώς και η πρόκληση ανοσομετατροπής στον μεταγγιζόμενο ασθενή. Στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις υπάρχει ακόμη ένα θεωρητικό πλεονέκτημα, ότι το αίμα που απομακρύνεται πριν την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας "προστατεύεται" κατά κάποιο τρόπο από από τις καταστροφικές συνέπειες της ενεργοποίησης και κατανάλωσης των αιμοπεταλίων, από την αιμόλυση, την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και την παραγωγή πολλών φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ιντερλευκίνη 6, ιντερλευκίνη 8 και TNFα.²⁶⁰

Από την μέχρι τώρα βιβλιογραφία αυτό που ισχύει για την ANH, είναι η ύπαρξη μιας σύστασης τάξης IIβ που λέει ότι:

Η οξεία νορμοβολαιμική αιμοαραίωση (ANH) δεν είναι αδικαιολόγητη ως τεχνική για τη διατήρηση του αίματος, αλλά η χρησιμότητά της δεν είναι καλά τεκμηριωμένη. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως τμήμα μιας πολυπαραγοντικής προσπέλασης για τη διατήρηση του αίματος. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Ανάδρομο αυτόλογο "γέμισμα" του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας

Με τη μέθοδο αυτή αντικαθίσταται το "γέμισμα" του κυκλώματος της εξωσωματικής με κρυσταλλοειδή, με το αίμα του ίδιου του ασθενούς αμέσως πριν την έναρξη της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης.^{261,262} Τυπικά, το αρτηριακό σκέλος του κυκλώματος καθαρίζεται ανάδρομα μέσω αιμορραγίας προς τα πίσω από την αρτηριακή κάννουλα, ενώ το φλεβικό σκέλος γεμίζει ορθόδρομα με τη βοήθεια της αιματικής αντλίας. Το κρυσταλλοειδές που απομακρύνεται με αυτό τον τρόπο, συλλέγεται και απομακρύνεται τελικά από το κύκλωμα. Με αυτή την τεχνική διατηρείται η κολλοειδωσμοτική πίεση και μειώνεται το εξωαγγειακό νερό του πνεύμονα συγκρινόμενο με την κλασσική τεχνική γεμίσματος του κυκλώματος.²⁶³

Έτσι η σύσταση που υπάρχει είναι **τάξης IIβ** και λέει:

Το ανάδρομο αυτόλογο "γέμισμα" του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας δεν είναι αδικαιολόγητο για τη διατήρηση του αίματος. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

ΣΤ. ΤΟΠΙΚΟΙ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αιμοστατικοί παράγοντες που παρέχουν στεγανοποίηση των αναστομών ή συμπίεση

Τα τελευταία χρόνια η αυξανόμενη πολυπλοκότητα των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων έχει οδηγήσει στην εισαγωγή πλήθους τοπικών αιμοστατικών

παραγόντων, που τείνουν να μειώσουν την αιμορραγία από τις αναστομώσεις μοσχεύματος – αγγείου ή μοσχεύματος – καρδιακής αναστόμωσης. Υπάρχουν δύο τύποι παραγόντων που χρησιμοποιούνται στις θέσεις της αναστόμωσης. Οι **αιμοστατικοί παράγοντες που προκαλούν συμπίεση** και είναι οι συνηθέστερα χρησιμοποιούμενοι, ο οποίοι παρέχουν συμπίεση του τραύματος λόγω του οιδήματος που δημιουργείται με το σχηματισμό του θρόμβου. Οι **αιμοστατικοί παράγοντες που στεγανοποιούν τις θέσεις της αναστόμωσης**, προσπαθώντας να δημιουργήσουν ένα στεγανό αεροστεγές σφράγισμα στο σημείο της αναστόμωσης. Πολλοί από αυτούς χρησιμοποιούν κάποιο τύπο θρομβίνης που διασπά το ινωδογόνο, προκειμένου να σχηματίσουν έτσι ένα θρόμβο για να κλείσουν το σημείο της αναστόμωσης.

Γενικά η σύσταση που υπάρχει για τους τοπικούς αιμοστατικούς είναι **τάξης IIb** και λέει ότι:

Οι τοπικοί αιμοστατικοί παράγοντες οι οποίοι προκαλούν εντοπισμένη συμπίεση ή παρέχουν στεγανοποίηση του τραύματος στο σημείο της αναστόμωσης μπορούν να θεωρηθούν ως τμήμα ενός πολυπαραγοντικού προγράμματος για τη διαχείριση του αίματος. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

Τοπικά αντινωδολυτικά διαλύματα

Στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία, στο χειρουργικό τραύμα παράγεται θρομβίνη κυρίως από την ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα.^{264,265} Ο παράγοντας αυτός απελευθερώνεται από τα κύτταρα μέσα στο χειρουργικό πεδίο και συνδέεται με τον παράγοντα VII για να σχηματίσει ένα σύμπλεγμα, το οποίο με τη σειρά του ενεργοποιεί και άλλους παράγοντες πήξης (IX και X), για να παραχθεί τελικά θρομβίνη παρά τις μαζικές δόσεις ηπαρίνης και τις προσπάθειες να απενεργοποιηθούν οι τεχνητές επιφάνειες του κυκλώματος της εξωσωματικής.^{266,267} Η θρομβίνη μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινική. Η διαδικασία αυτή φυσιολογικά περιορίζεται από την παρουσία της αντιθρομβίνης, αλλά πολύ σύντομα αυτό παύει να ισχύει από το συνεχιζόμενο χειρουργικό τραύμα και την επίδραση της εξωσωματικής. Η συνεχιζόμενη παραγωγή της θρομβίνης και η ινωδόλυση κατά την εξωσωματική προκαλεί διαταραχή της πηκτικότητας από κατανάλωση των παραγόντων πήξης.²⁶⁸

Η σύσταση που υπάρχει για τα τοπικά αντινωδολυτικά διαλύματα είναι τάξης IIa και λέει ότι:

Η έγχυση των τοπικών αντινωδολυτικών παραγόντων στο χειρουργικό τραύμα μετά την εξωσωματική κυκλοφορία είναι μια αιτιολογημένη παρέμβαση, προκειμένου να περιοριστούν η παροχέτευση αίματος από τους θωρακικούς σωλήνες και οι μεταγγίσεις μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

2.3.5 Διαχείριση των πηγών αίματος

Για τις χειρουργικές ομάδες υπάρχει μια σύσταση τάξης IIa που λέει ότι :

Η δημιουργία ομάδων πολλών ειδικοτήτων που διαχειρίζονται τις μεταγγίσεις (αποτελούμενες από χειρουργούς, εξωσωματιστές, αναισθησιολόγους, νοσηλευτές, καρδιολόγους και λοιπά) είναι απόλυτα δικαιολογημένη για τον περιορισμό των μεταγγίσεων και της διεγχειρητικής αιμορραγίας διατηρώντας ασφαλή την έκβαση των ασθενών. (Επίπεδο τεκμηρίωσης B)

Υπάρχει πολύ μεγάλη διαφοροποίηση όσον αφορά την πρακτική που ακολουθείται με τις μεταγγίσεις αίματος και την αντιμετώπιση των χειρουργικών ασθενών που αιμορραγούν.²⁶⁹⁻²⁷¹ Αυτό υπάρχει παρότι υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του αίματος και τις μεταγγίσεις. Οι χειρουργοί, είναι αυτοί κυρίως που δεν ακολουθούν τις κατευθυντήριες οδηγίες^{272,273} και αυτό σχετίζεται με το ότι δεν αναγνωρίζουν το ρόλο των ομάδων που ασχολούνται με τον ασθενή. Ολοένα αυξανόμενα στοιχεία προτείνουν ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες και τα πρωτόκολλα που ακολουθούνται από μη χειρουργούς είναι περισσότερο επιτυχή σε σχέση με αυτά που βασίζονται στους χειρουργούς.²⁷⁴ Η σύσταση ομάδων τελικά, που ασχολείται με τη διαχείριση του αίματος είναι απόλυτα δικαιολογημένη και μπορεί να προσφέρει πολλά οφέλη στους ασθενείς.

2.3.6 Ενδείξεις μετάγγισης - "triggers" μετάγγισης

A. Γενικά

Οι ενδείξεις χορήγησης αίματος και παραγώγων αυτού στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση των διαταραχών πήξης και τη διόρθωση αναιμιών, με τελικό στόχο αφενός τον περιορισμό της αιμορραγίας και αφετέρου να βελτιωθεί η ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς. Οι ενδείξεις βελτιώθηκαν σημαντικά από το 1940 που πρωτοεμφανίστηκαν. Έτσι στη σημερινή σύγχρονη ιατρική, η σχέση γενικού κινδύνου και οφέλους των μεταγγίσεων σταθμίζει το πιθανό όφελος της βελτιωμένης ιστικής οξυγόνωσης με τον κίνδυνο μετάδοσης ασθενειών, που σχετίζονται με το αίμα ή την πρόκληση ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Αναμφισβήτητα πάντως, ο απώτερος στόχος των ενδείξεων για μετάγγιση είναι να μεγιστοποιηθεί το όφελος για τον ασθενή και να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι, όταν είναι δυνατόν. Το παράδοξο είναι ότι, ενώ είναι πολύ καλά γνωστοί οι κίνδυνοι των μεταγγίσεων, για τα οφέλη αυτών γνωρίζουμε μέχρι σήμερα ελάχιστα.

B. "triggers" μετάγγισης κατά την εξωσωματική κυκλοφορία

Κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, η καρδιοπνευμονική παράκαμψη εξασφαλίζει την οξυγόνωση και τη συστηματική άρδευση με μη φυσιολογικό τρόπο. Με τη χρήση του συστηματικού ηπαρινισμού, την αιμοαραίωση, τη μη σφυγμική αιματική ροή και μια σχετική υποθερμία, δημιουργούνται μια σειρά φυσιολογικών καταστάσεων που επιδρούν στη συστηματική φυσιολογία και τα έμμορφα στοιχεία του αίματος.²⁷⁵ Σεβόμενοι τις απαιτήσεις για μετάγγιση, η χρήση ισορροπημένων φυσιολογικών διαλυμάτων για το "γέμισμα" της αντλίας, οδηγεί σε νορμοβολαιμική αιμοαραίωση κατά την καρδιοπνευμονική παράκαμψη. Τα υποτιθέμενα πλεονεκτήματα της αιμοαραίωσης κατά τη διάρκεια της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης περιλαμβάνουν τη βελτίωση της ιστικής αιμάτωσης με τη μείωση της γλοιότητας του αίματος. Παρά τη μείωση του μεταφερόμενου οξυγόνου που είναι συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη στους ιστούς, διατηρείται επαρκής η μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς ακόμη και όταν η τιμή του αιματοκρίτη πέσει κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα των τιμών αναφοράς. Η αιμοαραίωση μπορεί

να συμβάλλει στην εμφάνιση περιεγχειρητικής διαταραχής της πηκτικότητας μέσω της αραιώσης που προκαλεί στη συγκέντρωση των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων. Η αναιμία στο τέλος της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης μπορεί θεωρητικά να είναι καταστροφική στο γενικό πλαίσιο της στεφανιαίας επαναιμάτωσης.²⁷⁶ Ωστόσο, υπάρχει μια μελέτη²⁷⁷ που έγινε σε ασθενείς άμεσα μετά την CPB και η οποία δεν έδειξε μεταβολή στην εξαγωγή γαλακτικών από το μυοκάρδιο ή παραγωγή αυτών ακόμη και με εκλεκτική αιμοαραίωση σε τιμές αιμοσφαιρίνης στα 5.0 g/dL. Μελέτες από τις αρχές του 1980 υποστηρίζουν ότι, η αιμοαραίωση σε τιμές αιμοσφαιρίνης στα 5.0 g/dL εξασφαλίζει επαρκή μεταφορά οξυγόνου κατά την CPB, αν και είναι απαραίτητο να επιβεβαιωθούν σε ασθενείς με επηρεασμένη λειτουργία των κοιλιών, χρησιμοποιώντας σύγχρονες τεχνικές αιμάτωσης.^{278,279}

Ο φυσιολογικός ουδός, που αρχίζει να επηρεάζεται η κατανάλωση οξυγόνου λόγω ανεπαρκούς μεταφοράς αυτού στους ανθρώπους, είναι μια τιμή αιμοσφαιρίνης 3-4 g/dL, ρυθμός απόληψης οξυγόνου 0,44, μικτό φλεβικό οξυγόνο 34 mm Hg και κορεσμός του μικτού φλεβικού αίματος 56%.²⁸⁰ Σε καλά ελεγχόμενες μελέτες νορμοβολαιμικής αιμοαραίωσης, η στροφή ολόκληρου του οργανισμού σε αναερόβιο μεταβολισμό θα μπορούσε να είναι η απόλυτη ένδειξη για μετάγγιση. Στα πλαίσια στεφανιαίας νόσου, η ήπια αιμοαραίωση κατά τη διάρκεια της CPB γίνεται καλά ανεκτή από τους καρδιολογικούς ασθενείς.²⁷⁸ Εάν όμως συμβεί πολύ μεγάλη αιμοαραίωση και η αιμοσφαιρίνη πέσει κάτω από 6 g/dL, μπορεί να ξεπεραστούν οι εφεδρείες της αιματικής ροής στα στεφανιαία καθώς και απόληψη οξυγόνου.²⁸¹ Ο Weisel²⁸⁰ βρήκε ότι οι ασθενείς που κινδυνεύουν να εμφανίσουν περιεγχειρητική ισχαιμία, πιθανώς οι περισσότεροι από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, έδειξαν μια καθυστέρηση στη μεταβολική επαναφορά του μυοκαρδίου με ουσιαστική αιμοαραίωση, όταν η μετεγχειρητική αιμοσφαιρίνη πέσει κάτω από 6 g/dL. Οι πρωτογενείς αντιρροπιστικοί μηχανισμοί στη μειωμένη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου είναι η αύξηση στην καρδιακή παροχή, στην απόληψη οξυγόνου και στο χρόνο που παραμένουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια στα τριχοειδή. Όταν υπάρχει όμως επηρεασμένη συστολική λειτουργία δεν μπορεί να αυξηθεί η καρδιακή παροχή. Πρόλο που υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η ιστική οξυγόνωση διατηρείται σε υγιείς νορμοβολαιμικούς ασθενείς εθελοντές με μια τιμή αιμοσφαιρίνης 5-6 g/dL και αντίστοιχες τιμές αιματοκρίτη 15-20%, τα

αντίστοιχα διαθέσιμα στοιχεία σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς που να υποστηρίζουν την κρίσιμη μεταφορά οξυγόνου καθώς και τη χρησιμοποίηση αυτού σε παθολογικές καταστάσεις, είναι ελάχιστα.

Οι συστάσεις που υπάρχουν για τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων σύμφωνα με την STS είναι οι ακόλουθες¹⁰³:

Σύσταση τάξης Πα

1. Η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι δικαιολογημένη για τιμές αιμοσφαιρίνης κάτω από 6 g/dL καθώς αυτό μπορεί να αποβεί σωτήριο για τη ζωή. Η μετάγγιση είναι δικαιολογημένη επίσης σε όλους τους μετεγχειρητικούς ασθενείς με αιμοσφαιρίνη κάτω από 7 g/dL, αλλά δεν υπάρχουν υψηλού επιπέδου στοιχεία που να υποστηρίζουν αυτή τη σύσταση. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

Σύσταση τάξης Πβ

Δεν είναι αδικαιολόγητη η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων σε συγκεκριμένους ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία (μη καρδιακή) τελικών οργάνων (πχ. κεντρικό νευρικό σύστημα και έντερο), των οποίων τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης είναι γύρω στο 10 g/dL, αν και απαιτούνται επιπλέον στοιχεία για να υποστηρίξουν αυτή τη σύσταση. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

Σύσταση τάξης ΙΙΙ

Η μετάγγιση είναι απίθανο να βελτιώσει τη μεταφορά οξυγόνου όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης είναι πάνω από 10 g/dL και δεν συνιστάται. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

Έχουν γραφεί πάρα πολλά σχετικά με την ανάγκη που υπάρχει να βρεθούν βελτιωμένοι δείκτες προκειμένου να καθοδηγήσουν τις μεταγγίσεις στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και ιδιαίτερα κατά την εξωσωματική κυκλοφορία.²⁸² Υπάρχουν πολλές αναφορές, στις οποίες η απόφαση για μετάγγιση είναι στενά συνυφασμένη με τη μετεγχειρητική έκβαση, με την έννοια του είτε να επιβεβαιώσουν τα πλεονεκτήματα των τεχνικών διατήρησης του αίματος είτε να αναγνωρίσουν προγνωστικούς δείκτες για κακή έκβαση. Αξίζει να αναφερθεί η μελέτη του Fang,²⁸³ η οποία αφορούσε 2738 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CABG και η οποία δε βρήκε αυξημένη συχνότητα στη θνητότητα για κατώτερες τιμές αιματοκρίτη 14% σε

ασθενείς χαμηλού κινδύνου και 17% σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Σε μια άλλη πολυκεντρική μελέτη με 6980 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε CABG και των οποίων ο αιματοκρίτης κατά την καρδιοπνευμονική παράκαμψη επιτράπηκε να πέσει κάτω από το 19%, εμφάνισαν υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα, χρειάστηκαν συχνότερη διεγχειρητική υποστήριξη με ενδοαρτική αντλία και είχαν συχνότερα επιστροφή σε καρδιοπνευμονική παράκαμψη μετά τις αρχικές προσπάθειες εξόδου από αυτήν.²⁸⁴ Οι γυναίκες, οι ασθενείς με μικρή επιφάνεια σώματος καθώς και οι ασθενείς με προεγχειρητική αναιμία ήταν αυτοί που εμφάνισαν τις χαμηλότερες τιμές αιματοκρίτη κατά την εξωσωματική κυκλοφορία. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε καμία από αυτές τις μελέτες δεν εξετάστηκε κατά πόσο η μετάγγιση, που αποτελούσε τη συνήθη αντίδραση του γιατρού, αποτελούσε μια συμμεταβλητή ή πιθανό αίτιο για την αυξημένη θνητότητα.

Υπάρχουν πολλαπλές αναφορές για χειρότερη έκβαση που σχετίζεται με την αναιμία κατά την CPB. Μια πρόσφατη σχετικά αναφορά του Karkouti²⁸⁵ συμπεραίνει ότι υπάρχει μια ανεξάρτητη άμεση συσχέτιση ανάμεσα στο βαθμό της αιμοαραίωσης κατά την CPB και τον κίνδυνο εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου. Σε μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση του Habib²⁸⁶ βρέθηκε ότι η αυξημένη αιμοαραίωση κατά την CPB σχετίζεται με χειρότερη περιεγχειρητική έκβαση. Και εδώ όμως, δεν εκτιμήθηκε κατά πόσο οι μεταγγίσεις επηρεάζουν την έκβαση των ασθενών. Σε δύο άλλες αναφορές^{287,288} με μεγάλο αριθμό στοιχείων, εκτιμήθηκε κατά πόσο επηρεάζει η αναιμία κατά τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις τη νεφρική λειτουργία. Βρέθηκε ότι σαφώς και υπήρχε συσχέτιση μεταξύ του χαμηλότερου αιματοκρίτη στην CPB και μετεγχειρητικής νεφρικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο η χρήση μετάγγισης για τη διόρθωση της αναιμίας ή για την πρόληψη εμφάνισης αυτής κατά την CPB αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής δυσλειτουργίας κατά 2-3,5 φορές. Βασιζόμενοι σε αυτά τα ευρήματα κάποιοι συγγραφείς²⁸⁹ προτείνουν ότι η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων επιδεινώνει την έκβαση κατά την CPB, αλλά η μετάγγιση θα πρέπει να είναι ένας δείκτης βαρύτητας της νόσου και όχι αίτιο φτωχής έκβασης.

Επειδή υπάρχει η πιθανότητα να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της μετάγγισης αίματος στην CPB με χειρότερη έκβαση, πάρα πολλοί μελετητές^{94,287,288,290,291} εκτίμησαν αυτή την πιθανότητα σε μελέτες παρατήρησης. Τα αποτελέσματα που κατέληξαν είναι αντικρουόμενα. Έτσι παραμένει προς το παρόν ασαφές κατά πόσο η αναιμία μπορεί να συσχετίζεται με εμφάνιση ανεπάρκειας οργάνων ή χειρότερη έκβαση. Επιπλέον δεν είναι ξεκάθαρος ο ρόλος των μεταγγίσεων σε αυτή την πολύπλοκη διαδικασία.

Γι' αυτό οι μεταγγίσεις θα πρέπει να γίνονται με ιδιαίτερη προσοχή και θα πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις που υπάρχουν, όποτε αυτό είναι δυνατόν.

Οι συστάσεις που υπάρχουν σήμερα για τις μεταγγίσεις κατά την εξωσωματική κυκλοφορία είναι οι ακόλουθες¹⁰³:

Σύσταση τάξης Πα

1. Κατά την εξωσωματική κυκλοφορία με ήπια υποθερμία, είναι δικαιολογημένη η μετάγγιση ερυθρών για τιμές αιμοσφαιρίνης 6 g/dL ή λιγότερο με εξαίρεση τους ασθενείς που κινδυνεύουν από μειωμένη μεταφορά οξυγόνου (ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σακχαρώδη διαβήτη, στένωση καρωτίδων, αγγειακή εγκεφαλική νόσο), όπου μπορεί να απαιτούνται υψηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

2. Για τον καθορισμό τιμών αιμοσφαιρίνης που θα πρέπει να υπερβαίνουν τα 6 g/dL κατά την εξωσωματική κυκλοφορία, είναι δικαιολογημένη η απόφαση για μετάγγιση ερυθρών να βασίζεται στην κλινική εικόνα των ασθενών και αυτό θα πρέπει να αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα στη λήψη της απόφασης. Οι ενδείξεις για μετάγγιση ερυθρών σε αυτό το πλαίσιο είναι πολυπαραγοντικές και θα πρέπει να καθοδηγούνται από παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή (πχ. ηλικία, βαρύτητα νόσου, καρδιακή λειτουργία ή κίνδυνος για ισχαιμία τελικών οργάνων στόχων), από την κλινική κατάσταση (μαζική ή ενεργός αιμορραγία) και εργαστηριακές ή κλινικές παραμέτρους (όπως αιματοκρίτη, SVO₂, ηλεκτροκαρδιογραφικές ή υπερηχογραφικές ενδείξεις ισχαιμίας του μυοκαρδίου). (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

Σύσταση τάξης Πβ

Για ασθενείς σε εξωσωματική κυκλοφορία που κινδυνεύουν να εμφανίσουν κρίσιμη ισχαιμία/βλάβη τελικών οργάνων στόχων, δεν είναι αδικαιολόγητη η διατήρηση της αιμοσφαιρίνης στο 7 g/dL ή και περισσότερο. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

Μετά το πέρας του χειρουργείου και όταν ο ασθενής βρίσκεται πλέον στη ΜΕΘ, οι αποφάσεις για μετάγγιση είναι ιδιαίτερα πολύπλοκες. Τα δεδομένα που υπάρχουν για να υποστηρίξουν τη μετεγχειρητική μετάγγιση είναι ελάχιστα. Έτσι τελικά η

απόφαση για μετάγγιση καθοδηγείται τις περισσότερες φορές από την κλινική κρίση του γιατρού και βασίζεται στην παραδοχή ότι η αναιμία αυξάνει τον κίνδυνο μυοκαρδιακής ισχαιμίας, παρότι υπάρχουν όλα αυτά τα στοιχεία από μάρτυρες του Ιεχωβά, που δε μεταγγίστηκαν και καταλήγουν σε αντίθετες απόψεις^{292,293}. Το 1990¹¹⁰ προτάθηκαν κάποιες κλινικές ενδείξεις για μετάγγιση, αναθεωρήθηκαν το 1996⁸⁵ και εφαρμόζονται ακόμη σήμερα. Δυστυχώς, με την απουσία προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, αυτές οι συστάσεις των ειδικών εξακολουθούν να αποτελούν τον οδηγό για μετάγγιση ακόμη και με τη σημερινή σύγχρονη καρδιοχειρουργική.

Αξίζει να αναφερθεί η αναδρομική ανάλυση του Hebert¹¹⁵, σύμφωνα με την οποία οι ασθενείς που είχαν καρδιακή νόσο και εισάγονταν στη ΜΕΘ, είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να πεθάνουν αυτοί που είχαν χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη. Με αφορμή αυτή την αναδρομική ανάλυση, ο Hebert σχεδίασε μια προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη,⁷¹ προκειμένου να εξετάσει την έκβαση των ασθενών ακολουθώντας ένα πρωτόκολλο περιορισμένων μεταγγίσεων, διατηρώντας την αιμοσφαιρίνη στο 7-9 g/dL ή ένα πρωτόκολλο ελεύθερων μεταγγίσεων διατηρώντας την αιμοσφαιρίνη 10 g/dL ή και περισσότερο. Βρήκε ότι δεν υπήρχε διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των δύο ομάδων και ότι ένα πρωτόκολλο περιορισμένων μεταγγίσεων ήταν τουλάχιστον το ίδιο αποτελεσματικό και ίσως και ανώτερο σε σχέση με την ομάδα που ακολουθήθηκε ελεύθερη μετάγγιση. Σε υποομάδα ασθενών με γνωστή στεφανιαία νόσο, δεν διέφερε η θνητότητα ανεξάρτητα από το πρωτόκολλο μετάγγισης.¹¹⁴

Βασίζόμενοι τελικά περισσότερο σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες παρά σε γνώμες ειδικών οι συστάσεις που υπάρχουν για τη μετεγχειρητική μετάγγιση σύμφωνα με την STS¹⁰³ είναι οι εξής:

Σύσταση τάξης Πα

1. Σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς μετά το τέλος του χειρουργείου είναι αιτιολογημένη η μετάγγιση όταν η αιμοσφαιρίνη είναι κάτω από 6 g/dl και μάλιστα μπορεί να είναι και σωτήρια για τη ζωή τους. Η μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι δικαιολογημένη στους περισσότερους μετεγχειρητικούς ασθενείς με αιμοσφαιρίνη 7 g/dl ή και λιγότερο, αν και δεν υπάρχουν υψηλού επιπέδου στοιχεία που να στηρίζουν αυτή τη σύσταση. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

2. Είναι δικαιολογημένη η μετάγγιση παραγώγων του αίματος που βασίζεται σε κλινικά στοιχεία αιμορραγίας και κατά προτίμηση καθοδηγείται από ειδικές point-of-care δοκιμασίες που εκτιμούν την αιμοστατική λειτουργία με έγκαιρο και ακριβή τρόπο. (Επίπεδο τεκμηρίωσης Γ)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΟΞΥΜΕΤΡΙΑ

3.1 Τι είναι - Ορισμός

Η εγκεφαλική οξύμετρία αποτελεί μια άμεση, μη επεμβατική τεχνική για τη συνεχή παρακολούθηση του κορεσμού σε οξυγόνο του εγκεφαλικού ιστού.²⁹⁴ Βασίζεται στην εγγύς υπέρυθρη φασματοσκόπηση (Near-infrared spectroscopy, NIRS) και παρέχει πληροφορίες για τη διαθεσιμότητα του οξυγόνου στον εγκέφαλο σε επικίνδυνες συνθήκες κατά τη διάρκεια ποικίλων παθολογικών καταστάσεων.²⁹⁵ Ο κορεσμός σε οξυγόνο περιοχής του εγκεφαλικού ιστού (ScfO_2 ή rSO_2) μετριέται σε μικροαγγειακό επίπεδο (αρτηριόλια, φλεβίδια και τριχοειδή) και αντανακλά τον τοπικό εγκεφαλικό μεταβολισμό καθώς και το περιοχικό **εγκεφαλικό ισοζύγιο παροχής/απαιτήσεων σε οξυγόνο**.²⁹⁴

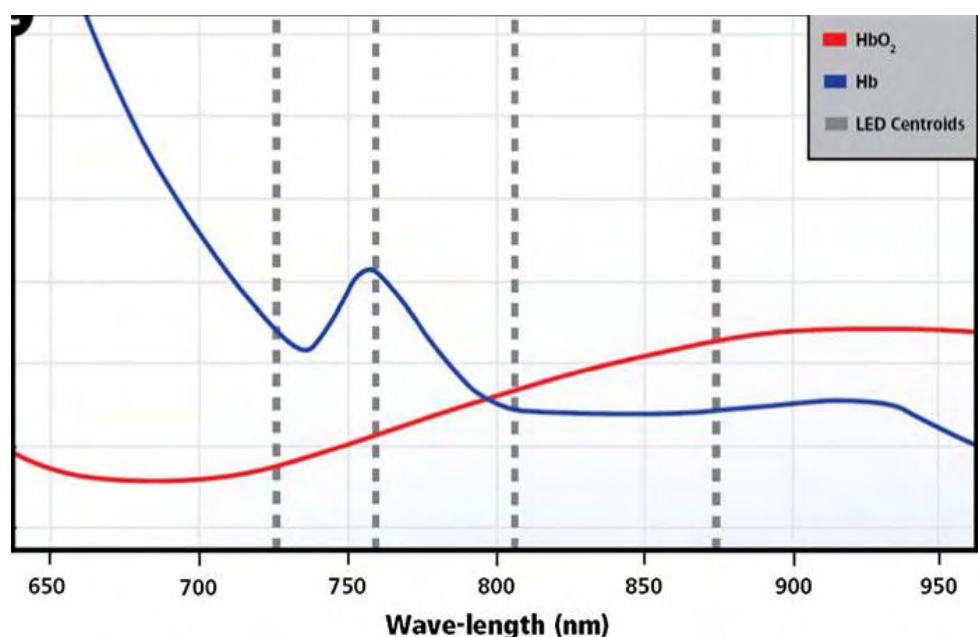
3.2 Που βασίζεται

Η εγκεφαλική οξύμετρία βασίζεται στις **αρχές μετάδοσης και απορρόφησης του φωτός**, όπως ακριβώς και η παλμική οξύμετρία και η οξύμετρία του μικτού φλεβικού αίματος. Παρόλο, που ο διαχωρισμός της οξυαιμοσφαιρίνης και της αναχθείσας αιμοσφαιρίνης λόγω των διαφορετικών τους χαρακτηριστικών απορρόφησης του φωτός είχαν αποδειχθεί εδώ και 150 χρόνια, η ανάπτυξη της εγγύς υπέρυθρης φασματοσκόπησης (NIRS) για κλινική χρήση ήταν πιο αργή.

Η NIRS βασίζεται σε κάποιες απλές βασικές αρχές²⁹⁶ :

1. Το φως του υπέρυθρου φάσματος διαπερνά σταθερά το δέρμα και τα οστά. Μια πολύ μικρή ποσότητα αυτού απορροφάται από χρωστικές του δέρματος, όπως η μελανίνη και η χολερυθρίνη, ανεξάρτητα από την κατάσταση της ιστικής οξυγόνωσης και αντιπροσωπεύει τελικά μια συγκεκριμένη πηγή διασκορπισμού του φωτός^{297,298}.
2. Ελάχιστες βιολογικές ουσίες απορροφούν το υπέρυθρο φως.
3. Η αιμοσφαιρίνη και το Cytta είναι οι μόνοι "απορροφητές" (χρωμοφόρα) που έχουν μια διαγινώσιμη μεταβολή στην απορρόφηση του φωτός σε υποξία ή ισχαιμία.

4. Το κάθε χρωμοφόρο διαθέτει ένα χαρακτηριστικό, αλλά και μοναδικό φάσμα απορρόφησης. Η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη απορροφά λιγότερο ερυθρό φως (600-750nm) και περισσότερο υπέρυθρο φως (850-1000nm) σε σχέση με τη μη οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη. Το peak της μη οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης είναι το 740nm, ενώ της οξυγονωμένης όχι. Το υπέρυθρο φως με μήκος κύματος 810nm απορροφάται σε ίσες ποσότητες και από τις δύο αιμοσφαιρίνες. (Σχήμα 3) Παρομοίως και το Cytta διαθέτει ένα ευρύ φάσμα απορρόφησης του φωτός με peak το 840nm.



Σχήμα 3. NIRS. Οπτικές ιδιότητες της οξυαιμοσφαιρίνης και της αναχθείσας αιμοσφαιρίνης. (Scheeren TW³⁰¹)

Το πρώτο οξύμετρο αυτιού κατασκευάστηκε το 1949 και η παλμική οξυμετρία με τη μορφή που τη χρησιμοποιούμε σήμερα στην καθημερινή κλινική πρακτική, έγινε δημοφιλής το 1970. Από τη δεκαετία του 1980 υιοθετήθηκε σαν βασικό διεγχειρητικό monitoring στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής²⁹⁶. Παρόλο που με τη χρήση των παλμικών οξύμετρων βελτιώθηκε δραματικά η ικανότητα των κλινικών γιατρών να αναγνωρίζουν και να αντιμετωπίζουν την αρτηριακή υποξαιμία, ωστόσο υπάρχουν καταστάσεις στις οποίες μπορεί να υπάρχει ιστική υποξία και μάλιστα εγκεφαλική υποξία, ενώ οι τιμές του αρτηριακού και φλεβικού αίματος είναι φυσιολογικές.

Η ιδέα της χρήσης της εγγύς υπέρυθρης φασματοσκοπικής (NIRS) για τη μέτρηση της οξυγόνωσης του εγκεφαλικού ιστού *πρωτοεμφανίστηκε το 1977 από τον Jobsis*²⁹⁹, ο οποίος περιέγραψε μια φασματοσκοπική τεχνική για να καθορίσει την οξειδωτική κατάσταση της οξειδάσης του κυτοχρώματος C (Cytaa), ένα ένζυμο το οποίο καταλύει την αναγωγή του O₂ σε νερό, ως το τελικό βήμα στην μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα, σε άθικτους εγκεφάλους γάτας ή καρδιές κουνελιών. Χρησιμοποιώντας τη μετάδοση φωτός μέσω των ιστών, απέδειξε ότι το οξειδωμένο Cytaa διαθέτει μία αδύναμη μεν, αλλά ευρέως φάσματος απορρόφησης της υπέρυθρης ακτινοβολίας με τη μεγαλύτερη απορρόφηση στα 840nm. Αντίθετα το Cytaa στην αναχθείσα του μορφή δεν απορροφά το υπέρυθρο φως (NIR, Near Infrared Light). Το φάσμα απορρόφησης του NIR από όλα τα γνωστά χρωμοφόρα (χρωματισμένες ουσίες που απορροφούν NIR) στο ανθρώπινο σώμα, δηλαδή την οξυαιμοσφαιρίνη, την αναχθείσα αιμοσφαιρίνη και τα άτομα χαλκού του Cytaa ορίστηκαν το 1977³⁰⁰. Η μετάδοση των φωτονίων του NIR στους ιστούς εξαρτάται τελικά από το αποτέλεσμα του συνδυασμού της ανάκλασης, του διασκορπισμού και της απορρόφησης του φωτός. Η ανάκλαση του φωτός σχετίζεται με τη γωνία που πέφτει το φως στην επιφάνεια των ιστών, ενώ ο διασκορπισμός και η απορρόφηση σχετίζονται με το μήκος κύματος. Ο διασκορπισμός ελαττώνεται όσο αυξάνει το μήκος κύματος.²⁹⁶

3.3 Τεχνολογία - Ανάπτυξη

Η ανάπτυξη όλων των οξυμέτρων καθώς και των εγκεφαλικών οξυμέτρων βασίζεται στο νόμο του Lambert-Beer για τη μετάδοση του φωτός²⁹⁶:

$$I_{\text{trans}} = I_{\text{in}} e^{-D \cdot c \cdot \epsilon}$$

I_{trans} = ένταση του μεταδιδόμενου φωτός,

I_{in} = ένταση του προσπίπτοντος φωτός,

D = η απόσταση που διανύεται (μήκος διαδρομής),

c = συγκέντρωση,

e = φυσική λογαριθμική βάση (2.71828),

ϵ = ειδικός συντελεστής εξάλειψης για το υλικό σε ένα δεδομένο μήκος διαδρομής

Με απλά λόγια, η μετάδοση του φωτός μέσω ενός διαλύματος είναι η λογαριθμική λειτουργία της πυκνότητας ή της συγκέντρωσης των μορίων που έχουν την ικανότητα

να απορροφούν φως μέσα στο διάλυμα. Η ένταση του μεταδιδόμενου φωτός σχετίζεται με την απόσταση που μεταφέρεται, δηλαδή το μήκος διαδρομής μέσω του διαλύματος και τον ειδικό συντελεστή εξάλειψης για το υλικό σε ένα δεδομένο μήκος διαδρομής. Ωστόσο, όταν οι μετρήσεις γίνονται στους ιστούς αυτό περιπλέκεται, γιατί υπάρχει και ο διασκορπισμός του φωτός που σχετίζεται με τις μεταβολές του δείκτη διάθλασης μεταξύ των κυττάρων και μέσα σε αυτά. Επειδή τελικά η συνολική απώλεια του φωτός είναι άγνωστη, αναγνωρίζεται ένα μέρος μόνο του διασκορπιζόμενου φωτός. Θεωρείται λοιπόν ότι, ο διασκορπισμός (σκεδασμός) του φωτός διατηρείται σταθερός και καταγράφονται οι μεταβολές της απορρόφησης αυτού σε σχέση με μια αρχική τιμή αναφοράς. Σε κάθε ασθενή υπάρχει η δική του αρχική τιμή αναφοράς. Ένα δεύτερο μεγάλο εμπόδιο στην κλινική χρήση της εγκεφαλικής οξυμετρίας είναι ο καθορισμός του μήκους διαδρομής που διανύουν τα φωτόνια πριν συλληφθούν από τον ανιχνευτή φωτός ή τον φωτοπολλαπλασιαστή. Γι' αυτό το λόγο τα περισσότερα οξύμετρα που χρησιμοποιούνται σήμερα, δειγματοληπτούν σε ένα μόνο αντιπροσωπευτικό μέρος από το συνολικό διαμέρισμα των ιστών, προκειμένου να ξεπεράσουν τον περιορισμό της μέτρησης του μήκους διαδρομής²⁹⁶.

Όλα τα οπτικά φασματόμετρα αποτελούνται από τα ίδια βασικά στοιχεία:

- 1) Πηγές φωτός (είτε LED-light emitting diodes είτε laser diodes) για να μεταφέρουν φως γνωστής έντασης και μήκους κύματος στους ιστούς.
- 2) Ανιχνευτές φωτός που μετρούν την ένταση του φωτός που βγαίνει από τους ιστούς.
- 3) Έναν υπολογιστή (computer) που μετατρέπει τις αλλαγές της έντασης του φωτός σε κλινικά χρήσιμες πληροφορίες, όπως τη συγκέντρωση της οξυαιμοσφαιρίνης, της αναχθείσας αιμοσφαιρίνης ή της οξειδωμένης Cyta.³⁰⁰

Παρόλο που η τεχνολογία φαίνεται απλή, στην πραγματικότητα δεν είναι. Χρειάστηκαν πάνω από 20 χρόνια σκληρής δουλειάς για να ξεπεραστούν τα προβλήματα εφαρμογής της NIRS, ως κλινικά μόνιτορ. Σήμερα υπάρχουν διαθέσιμα NIRS μόνιτορ που είναι κατασκευασμένα για την περιφερική μέτρηση της ιστικής οξυγόνωσης καθώς και τα εγκεφαλικά οξύμετρα τα οποία εστιάζονται στη μέτρηση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης³⁰¹. Αυτά γενικά διακρίνονται σε 3 κατηγορίες:

A) οξύμετρα που μετράνε Hb, HbO₂ και εγκεφαλικό όγκο αίματος

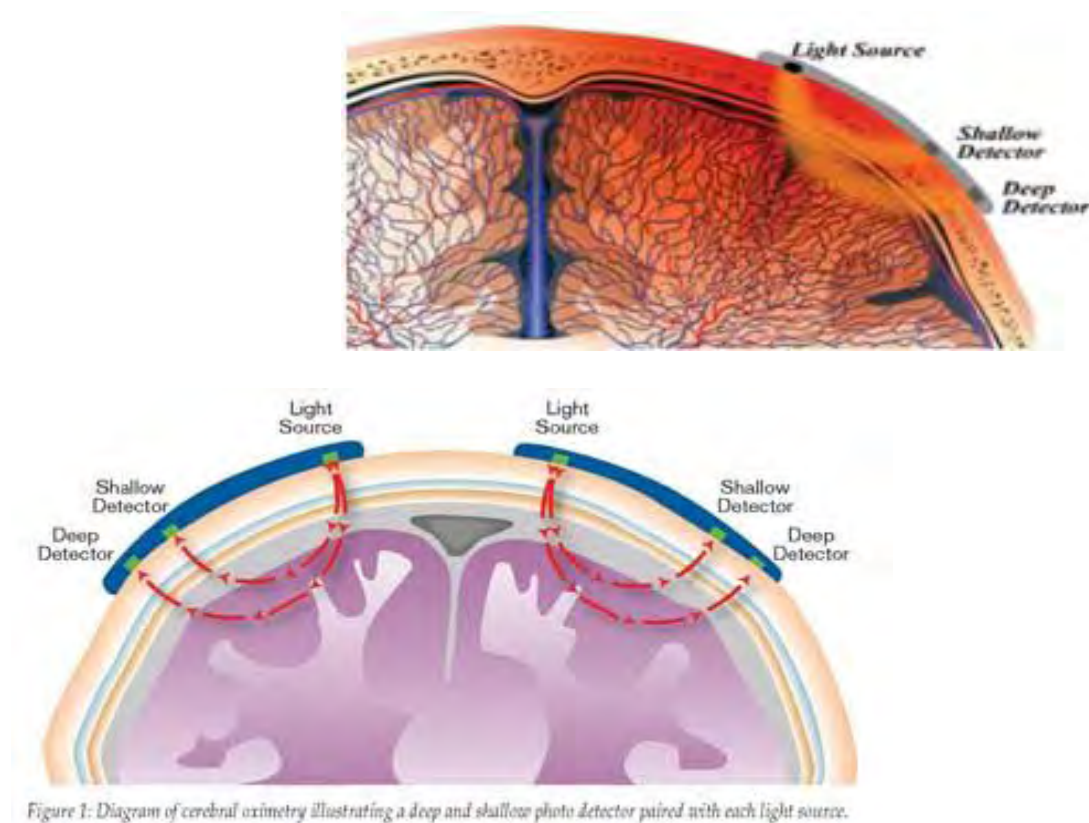
B) οξύμετρα που μετράνε Hb, HbO₂, Cytaa και επιπλέον τον εγκεφαλικό όγκο αίματος και

Γ) οξύμετρα που μετράνε μόνο τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης (INVOS)

Τα οξύμετρα των 2 πρώτων κατηγοριών χρησιμοποιούν διόδους laser και μεταφέρουν NIR σε 3-5 διαφορετικά μήκη κύματος, ενώ το INVOS χρησιμοποιεί LED σε 2 μήκη κύματος και συγκεκριμένα 735 και 810nm. Οι ανιχνευτές φωτός στις 2 πρώτες κατηγορίες είναι ένας φωτοπολλαπλασιαστικός σωλήνας, ο οποίος μπορεί και ενισχύει το λαμβανόμενο σήμα και έτσι δίνει μια πιο ακριβή μέτρηση. Ωστόσο αυτά τα οξύμετρα είναι πολύ πιο πολύπλοκα, έχουν πολύ μεγάλο κόστος και απαιτούνται από την FDA πολύ πιο αυστηρά κριτήρια για να μπουν σε κλινική χρήση. Αντίθετα το INVOS έχει εισάγει μια καινούρια εφαρμογή της υπάρχουσας τεχνολογίας, αφού λειτουργεί με τις ίδιες αρχές όπως και τα παλμικά οξύμετρα και έτσι πήρε έγκριση από την FDA πολύ σύντομα το 1996. Η κύρια διαφορά ανάμεσα στα παλμικά οξύμετρα και το INVOS είναι ότι τα μεν παλμικά οξύμετρα μετρούν μία εξαρτώμενη από το σφυγμό αλλαγή στην οπτική πυκνότητα και έτσι μετρούν τον κορεσμό της Hb στο αρτηριακό αίμα, ενώ αντίθετα το INVOS μετράει τη συνολική οπτική πυκνότητα, παρακολουθώντας τον κορεσμό της Hb σε όλο το αγγειακό δίκτυο των ιστών, δηλαδή τριχοειδή, αρτηριόλια, φλεβίδια και ιστικά κύτταρα.²⁹⁶

Το INVOS, που είναι το εγκεφαλικό οξύμετρο που χρησιμοποιήσαμε στη μελέτη μας διαθέτει LED πηγή φωτός, η οποία μεταφέρει το φως σε δύο μήκη κύματος, 730 και 810 nm. Από τη στιγμή που θα περάσει το φως το κρανίο, η διαφοροποίηση μεταξύ του αγγειακού δικτύου, του κρανίου και των μαλακών ιστών γίνεται με τη βοήθεια της χωρικής ανάλυσης (spatial resolution). Η λογική της χωρικής ανάλυσης βασίζεται στο εύρημα ότι, το ενδοκρανιακό βάθος διείσδυσης των φωτονίων από μια υπέρυθρη πηγή φωτός που εφαρμόζεται στο μέτωπο, επηρεάζεται από την απόσταση διαχωρισμού του από έναν παρακείμενο ανιχνευτή. Χρησιμοποιώντας ένα ζεύγος ανιχνευτών με διαφορετικό διαχωρισμό από την υπέρυθρη πηγή, οι επιφανειακές αντανάκλασεις μπορούν να αφαιρεθούν από αυτές που έρχονται από τους ιστούς του κρανίου. Έτσι λοιπόν το INVOS διαθέτει δύο ανιχνευτές φωτός που είναι κατασκευασμένοι από σιλικόνη και βρίσκονται σε διαφορετική απόσταση από την πηγή φωτός (3 και 4cm) προκειμένου να μειώσουν την επίδραση της απορρόφησης του φωτός από το αίμα στο κρανίο και τους μαλακούς ιστούς. **(Εικόνα 1)** Η

συσκευή διαθέτει 2 κανάλια για αμφοτερόπλευρη παρακολούθηση του εγκεφάλου. Το INVOS χρησιμοποιεί αλγόριθμους προϋποθέτοντας ότι δεν υπάρχει εξάρτηση του διασκορπισμού του φωτός από το μήκος κύματος αφενός και αφετέρου ότι υπάρχει γραμμικότητα πάνω από το 1cm μεταξύ των 2 ανιχνευτών²⁹⁴.

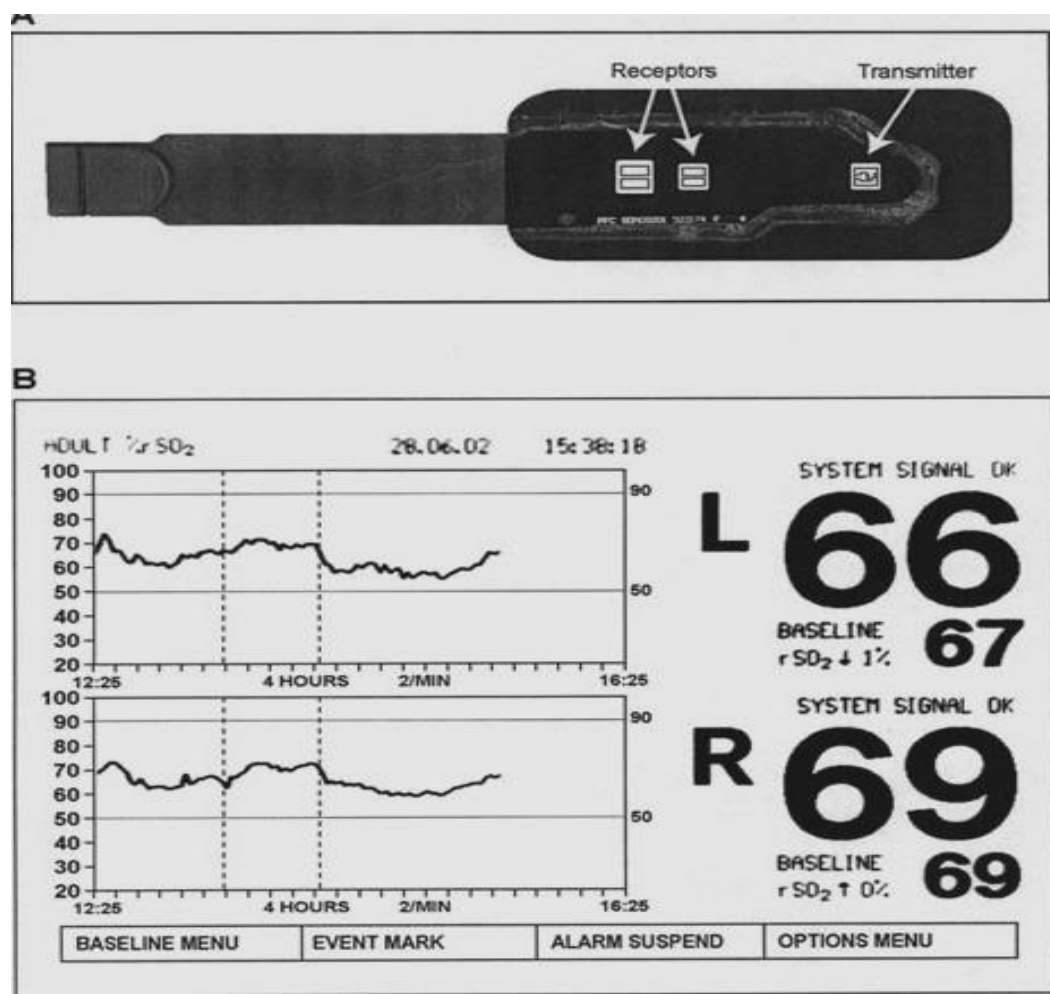


Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση των δύο ανιχνευτών φωτός (Elwell²⁹⁷)

Σύμφωνα με την FDA το INVOS παρέχει παρακολούθηση της τάσης του τοπικού κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (rSO₂) στο αίμα του εγκεφάλου ενός ασθενούς³⁰². Αυτό σημαίνει ότι κάθε παρέμβαση θα πρέπει να καθοδηγείται με βάση τις αλλαγές του rSO₂ σε σχέση με την αρχική τιμή αναφοράς που είχε ο ασθενής πριν την εισαγωγή στην αναισθησία²⁹⁴. **(Εικόνα 2)**

Όσον αφορά την ακρίβεια των μετρήσεων, σύμφωνα με τον Tan³⁰³, η μέτρηση του rSO₂ είναι ανεξάρτητη από το βάρος, ύψος, μέγεθος κεφαλής και το φύλο των ασθενών. Αντίθετα μπορεί να επηρεαστεί από τη θέση εφαρμογής του σένσορα και την ύπαρξη παραγώγων αίμης (μεθαιμοσφαιριναιμία, καρβοξυαιμοσφαιριναιμία,

παρουσία εμβρυικής αιμοσφαιρίνης) καθώς και από τη χολερυθρίνη. Η ύπαρξη ελλειμμάτων στο κρανίο μπορεί να συνοδεύεται από ανακριβείς μετρήσεις. Η τυχόν εμφάνιση ασυμμετρίας στις τιμές του rSO_2 μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε φυσιολογικούς ασθενείς. Θα πρέπει ωστόσο να αναγνωριστούν και άλλα πιθανά αίτια όπως τυχόν καρωτιδική στένωση ή στένωση ενδοκρανιακών αρτηριών, ενδοεγκεφαλικοί όγκοι, εξωεγκεφαλικοί όγκοι (αιμαγγειώματα κ.ά) και παλαιά έμφρακτα.



Εικόνα 2. Τιμές του INVOS σε σχέση με τιμές αναφοράς.

3.4 Validation - "επικύρωση" των εγκεφαλικών οξυμέτρων

Η τιμή του rSO_2 ως μέτρο του κορεσμού σε οξυγόνο του εγκεφαλικού ιστού επικυρώθηκε από μετρήσεις του κορεσμού σε οξυγόνο στο αρτηριακό αίμα και στο σφαγιτιδικό βολβό ($SjvO_2$), τόσο σε ενήλικες³⁰⁴⁻³⁰⁶ όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς^{307,308}. Γενικά οι τιμές του $SjvO_2$ και του rSO_2 συσχετίζονται καλά μεταξύ τους αν και κατά την εξωσωματική κυκλοφορία υπάρχει μεγάλη ασυνέπεια μεταξύ τους, κάτι που αντανακλά άλλωστε και τη θεμελιώδη τους διαφορά. Το $SjvO_2$ εκπροσωπεί το μέσο όρο του κορεσμού από ένα μη καθορισμένο τμήμα μιας εμφανώς ευμετάβλητης κρανιακής φλεβικής παροχέτευσης³⁰⁹, αφού μπορεί να αφορά παροχέτευση από φλοιώδη ή υποφλοιώδη τμήματα του εγκεφάλου ή και τα δύο, του ενός ή και των δύο ημισφαιρίων με αβέβαιο εξωκρανικό στοιχείο. Αντίθετα το rSO_2 προκύπτει από ένα μικρό δείγμα του πρόσθιου φλοιού.

Η εγκυρότητα του rSO_2 εκτιμήθηκε επίσης μέσω σύγκρισης αυτού με την επεμβατική μέτρηση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στον εγκεφαλικό ιστό με τη βοήθεια μικροαναλυτή (tPO_2)^{310,311}. Παρόλο που είναι γνωστό ότι με τη NIRS μετρείται ο κορεσμός της φαιάς ουσίας, ενώ το tPO_2 μετρά τη μερική πίεση οξυγόνου στη λευκή ουσία και οι δύο μετρήσεις επηρεάζονται με παρόμοιο τρόπο από πολλές φυσιολογικές και φαρμακολογικές μεταβλητές, όπως η αρτηριακή πίεση, η αναπνευστική λειτουργία, η καρδιακή παροχή, η εγκεφαλική αυτορρύθμιση και οι μεταβολικές απαιτήσεις.

Μέχρι σήμερα, η μόνη μελέτη για την επικύρωση της συνεχούς παρακολούθησης της εγκεφαλικής οξυμετρίας στους ενήλικες χρησιμοποίησε ένα μόνιτορ μεταβολής παρά ένα απόλυτο μόνιτορ.³¹² Η επικύρωση αυτών των μόνιτορ έγινε σε εργαστηριακό επίπεδο και πολλαπλές αναφορές κατέδειξαν την ικανότητά τους να διαγιγνώσκουν δυνητικά καταστροφικές μεταβολές του εγκεφαλικού κορεσμού³¹³⁻³¹⁵.

Τα πρώτα εμπορικά διαθέσιμα εγκεφαλικά οξύμετρα έγιναν αποδεκτά ως μόνιτορ παρακολούθησης *των μεταβολών της οξυγόνωσης του εγκεφάλου* και όχι ως απόλυτα μόνιτορ, των οποίων οι αλλαγές σε σχέση με την αρχική τιμή αναφοράς, αντανακλούν με ακρίβεια το μέγεθος και τη διεύθυνση των αλλαγών του εγκεφαλικού κορεσμού³¹⁶⁻³¹⁸. Υπάρχουν δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που έδειξαν ότι με τη βοήθεια αυτών των μόνιτορ βελτιώνεται η έκβαση των ασθενών εφόσον γίνουν

άμεσες παρεμβάσεις προκειμένου να διατηρηθεί ένας ελάχιστος εγκεφαλικός κορεσμός^{319,320}.

Βέβαια, η συζήτηση συνεχίζεται για το αν υπάρχει η δυνατότητα από οποιοδήποτε μόνιτορ, να παρέχει μια απόλυτη μέτρηση πχ. αν η τιμή που παρουσιάζεται συμφωνεί απόλυτα με τον αληθινό κορεσμό οξυγόνου του εγκεφαλικού ιστού. Μερίδιο ευθύνης σ' αυτό έχει το γεγονός ότι, δεν έγινε αποδεκτό ένα “gold standard”, έναντι του οποίου θα μπορούσε να ελεγχθεί η ακρίβεια ενός οξυμέτρου³⁰⁰. Με την πάροδο του χρόνου πάντως, όπως προκύπτει από τα εργαστηριακά δεδομένα, φαίνεται πως ο κορεσμός του εγκεφαλικού ιστού μπορεί να υπολογιστεί με τη βοήθεια του SaO₂ και του κορεσμού του σφαγιτιδικού βολβού (SjvO₂) σε αναλογία 1:3^{321,322}

Εγκεφαλικός αρτηριοφλεβικός κορεσμός (SavO₂) = (0.25 x SaO₂) + (0.75 x SjvO₂)

Απαιτείται πάντως περαιτέρω έρευνα για να επιβεβαιωθεί ότι αυτή η αναλογία του αρτηριακού σε σχέση με το φλεβικό αίμα μέσα στον εγκεφαλικό θόλο, εκπροσωπεί τον πραγματικό εγκεφαλικό κορεσμό αφενός και αφετέρου να οριστούν οι παράμετροι του φυσιολογικού έναντι του μη φυσιολογικού κορεσμού ή ποιες τιμές προαναγγέλουν δυνητική εγκεφαλική βλάβη³²³.

3.5 Κλινικές σκέψεις στην ερμηνεία της εγκεφαλικής οξυμετρίας

Η παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυμετρίας θα πρέπει να ξεκινά αμέσως μετά την είσοδο του ασθενούς στη χειρουργική αίθουσα. Αρχικός στόχος είναι να οριστεί η αρχική τιμή αναφοράς του rSO₂ πριν γίνει προοξυγόνωση του ασθενούς ή εισαγωγή στην αναισθησία.³²⁴

3.5.1 Τιμή αναφοράς του rSO₂

Είναι αναμενόμενο ότι οι υψηλές απαιτήσεις του εγκεφάλου σε οξυγόνο, οδηγούν σε μη φυσιολογικές χαμηλές τιμές του rSO₂ παρά τη φυσιολογική παλμική οξυμετρία. Ο **Madsen**³²⁵, όρισε ως φυσιολογικό εύρος τιμών του rSO₂ το 55% - 78% και παρατήρησε μια αξιόλογη πτώση αυτού σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Επίσης από τη βιβλιογραφία^{326,327} αναφέρεται μια συσχέτιση μεταξύ χαμηλής τιμής αναφοράς και φτωχής έκβασης σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αλλά και άλλες επεμβάσεις. Τα αποτελέσματα συνηγορούν στο ότι, οι μη φυσιολογικές χαμηλές τιμές αναφοράς, μπορεί να αντιπροσωπεύουν την ελαττωμένη ικανότητα του εγκεφάλου να αυξήσει την απώληση O₂, όταν υπάρχει ελαττωμένη παροχή αυτού. Αλλά και οι μη φυσιολογικές υψηλές τιμές του rSO₂ μπορεί να υποδηλώνουν κάποιο πρόβλημα, όπως π.χ σε μια περιοχή με έμφρακτο, όπου οι τραυματισμένοι ή νεκροί νευρώνες καταναλώνουν λίγο οξυγόνο ή και καθόλου, με αποτέλεσμα το rSO₂ να είναι υψηλό³²⁸.

3.5.2 Συμμετρία των τιμών αναφοράς του rSO₂

Συνήθως δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των τιμών του rSO₂ στο δεξιό και αριστερό ημισφαίριο πάνω από 10 μονάδες. Η λογική λέει ότι, όταν υπάρχει μεγαλύτερη διαφορά, αυτή θα πρέπει αφενός να σημειώνεται, αλλά και αφετέρου να ταυτοποιείται η αιτιολογία της. Συχνά, η μεγάλη ασυμμετρία σχετίζεται με καρωτιδική στένωση ή στένωση ενδοκράνιας αρτηρίας, με παλαιό έμφρακτο, με ενδοκρανιακό όγκο, με εξωκρανιακούς όγκους (αιμαγγειώματα) ή έλλειμα κρανίου. Ένα ασύνηθες, αλλά κλινικά σημαντικό αίτιο για μεγάλη ασυμμετρία, είναι η υποκλοπή της υποκλειδίου αρτηρίας. Είναι πολύ σημαντικό αυτή να διαγνωστεί πριν την έναρξη του χειρουργείου, γιατί μπορεί να αλλάξει το χειρουργικό πλάνο. Και αυτό γιατί με τη χρήση της ομόπλευρης προς τη στένωση μαστικής αρτηρίας για επαναγγείωση του μυοκαρδίου, μπορεί να συμβεί σοβαρή μείωση ή ακόμη και αναστροφή της ροής στο μόσχευμα της μαστικής, το λεγόμενο σύνδρομο υποκλοπής στεφανιαίας-υποκλειδίου αρτηρίας^{329,330}.

3.5.3 Εμφάνιση ασυμμετρίας του rSO₂

Εφόσον αρχικά υπάρχει συμμετρία του rSO₂ μεταξύ του αριστερού και δεξιού ημισφαιρίου, η εμφάνιση μιας ασυμμετρίας κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, κατά την τοποθέτηση του Swan Ganz ή κατά την τοποθέτηση του ασθενούς μπορεί να υποδηλώνει ποικίλες καταστάσεις. Η εμφάνιση της ασυμμετρίας με τη στροφή της κεφαλής μπορεί να είναι ενδεικτική στένωσης καρωτίδας που δεν ήταν προηγούμενα γνωστή. Κατά τη διενέργεια του χειρουργείου, η εμφάνιση ασυμμετρίας και ενός

δυνητικά καταστροφικού αποκορεσμού του εγκεφάλου μπορεί να οφείλεται σε στροφή των μεγάλων αγγείων ή χειρισμών στην καρδιά, όπου παρεμποδίζεται σημαντικά η φλεβική επαναφορά.

3.5.4 Απάντηση του rSO₂ στο CO₂

Η εισαγωγή στην αναισθησία και η μικρή περίοδος άπνοιας κατά τη διασωλήνωση οδηγεί σε παροδικές αλλαγές στην παροχή και κατανάλωση O₂ στον εγκέφαλο. Η εισαγωγή με τους συνήθεις αναισθητικούς παράγοντες που χορηγούνται, προκαλεί μείωση του εγκεφαλικού μεταβολισμού μεγαλύτερη από την μείωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση του rSO₂. Η συσσώρευση του CO₂ κατά την άπνοια της διασωλήνωσης προκαλεί αγγειοδιαστολή των εγκεφαλικών αγγείων και αύξηση της μεταφοράς υπεροξυγονωμένου αίματος σε έναν κατεσταλμένο μεταβολικά εγκέφαλο. Έτσι το επακόλουθο αυτής της ήπιας υπερκαπνίας είναι η αύξηση της εγκεφαλικής αιμάτωσης και οξυγόνωσης³³¹⁻³³⁵.

Σύμφωνα με τον Holzschuh³¹⁰, η NIRS αποτελεί μια μη επεμβατική μέθοδο για τον έλεγχο των εφεδρειών των αγγείων του εγκεφάλου. Η έλλειψη της προηγούμενης απάντησης, υποδηλώνει μια ατελή αντιδραστικότητα των εγκεφαλικών αρτηριών στο CO₂ και πιθανά ελαττωμένη εγκεφαλική αυτορρύθμιση. Τυχόν ασυμμετρία στην απάντηση, προειδοποιεί για ύπαρξη περιφερικής αγγειοπάθειας, όπως π.χ μη διαγνωσμένη ενδοκράνια στένωση ή σιωπηλό έμφρακτο. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί αλλαγή του πλάνου της αναισθησιολογικής διαχείρισης αλλά και της αιμάτωσης κατά την εξωσωματική, προκειμένου να εξασφαλιστεί η εγκεφαλική άρδευση και στα δύο ημισφαίρια.

3.5.5 Οξεοβασική ισορροπία και τάση CO₂

Οι απόψεις που υπάρχουν για τη βέλτιστη διαχείριση της οξεοβασικής ισορροπίας κατά την εξωσωματική κυκλοφορία, είναι αντιφατικές. Υπάρχουν μελέτες σε παιδιά με βαθιά υποθερμία, όπου η διατήρηση ενός υψηλότερου CO₂ συνδέεται με λιγότερες νευρολογικές επιπλοκές³³⁶. Σύμφωνα με τον Vijay³³⁷ σε ενήλικες νορμοθερμικούς που υποβλήθηκαν σε επαναγγείωση στεφανιαίων, έγινε «επιτρεπτή» υπερκαπνία για την αποκατάσταση του rSO₂. Η υπερκαπνία όμως συνοδεύεται από

ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αύξηση της καρδιακής παροχής, της καρδιακής συχνότητας καθώς και των απαιτήσεων του εγκεφάλου σε οξυγόνο. Εάν προϋπάρχει ενδοκράνιος υπέρταση αυτή μπορεί να επιδεινωθεί με την υπερκαπνία. Είναι καλό λοιπόν τόσο οι αναισθησιολόγοι όσο και οι εξωσωματιστές, να παρακολουθούν την εγκεφαλική οξυμετρία και να εξατομικεύουν την αντιμετώπιση σε κάθε περίπτωση.

3.5.6 Hb, όγκος αίματος και rSO₂

Δύο σημαντικοί καθοριστικοί παράγοντες της ιστικής οξυγόνωσης είναι η αιμοσφαιρίνη, με τα χαρακτηριστικά που διαθέτει και ο όγκος πλάσματος. Στη μελέτη του **Madl**³³⁸ έγινε συσχέτιση μεταξύ αιμοσφαιρίνης και rSO₂, σε ασθενείς που βρίσκονταν σε σηπτικό shock. Παρατηρήθηκε ότι η χαμηλή Hb (<8,5) συσχετιζόταν με το rSO₂, όταν αυτό ήταν χαμηλό <60%. Αντίθετα, η μετάγγιση δεν είχε αποτέλεσμα στο rSO₂ όταν αυτό ήταν >65%. Σε μια άλλη μελέτη του **Blas**³³⁹, μετά από αιμοαραίωση (Hct<16%) εμφανίστηκε εκσεσημασμένος αποκορεσμός του rSO₂ παρά το ότι η πίεση αιμάτωσης ήταν φυσιολογική, δεν υπήρχε υπερκαπνία, ενώ ο κορεσμός του αρτηριακού και του μικτού φλεβικού αίματος ήταν φυσιολογικοί. Η τιμή του rSO₂ διορθώθηκε μετά τη χορήγηση 2 μονάδων αίματος. Στην αρχή της εξωσωματικής παρατηρείται ένας παροδικός αποκορεσμός του rSO₂, ο οποίος σχετίζεται άμεσα με τον χορηγούμενο όγκο κρυσταλλοειδών για το «γέμισμα» του κυκλώματος του μηχανήματος³⁴⁰. Ο **Torella**³⁴¹⁻³⁴³ εξέτασε την επίδραση της αιμοσφαιρίνης στο rSO₂ και το αν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί το rSO₂ ως trigger μετάγγισης. Βρήκε ότι μια χαμηλή τιμή στο rSO₂ μπορεί να υποδηλώνει χαμηλά, ανεπαρκή επίπεδα Hb. Ωστόσο, η χορήγηση ερυθροκυττάρων δε θα αυξήσει πάντα το rSO₂. Αυτό φαίνεται και στη μελέτη του **Raj**³⁴⁴, η οποία αφορούσε 16 παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία, στην πλειοψηφία των οποίων με τη μετάγγιση ερυθροκυττάρων αυξήθηκε το rSO₂, ενώ σε 2 περιπτώσεις μειώθηκε. Αυτό ενδεχομένως να σχετίζεται με τις αρνητικές επιδράσεις της αποθήκευσης των ερυθρών στην ικανότητα αυτών να μεταφέρουν O₂.

3.5.7 Αιμάτωση κατά την εξωσωματική κυκλοφορία και rSO₂

Σύμφωνα με τη βασική αρχή της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης, αν η ΜΑΠ διατηρείται από 50-150mmHg, τότε η εγκεφαλική αιματική ροή είναι ανεξάρτητη από την πίεση αιμάτωσης. Υπάρχουν πολλές μελέτες που καταλήγουν στο ότι, κατά τη διάρκεια της

εξωσωματικής κυκλοφορίας σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η εγκεφαλική αυτορρύθμιση παραμένει άθικτη. Αυτό μπορεί να συμβαίνει σε μεγάλο μέρος ασθενών χωρίς όμως να είναι απαραίτητο για κάθε ασθενή. Δύο πράγματα θα πρέπει να γνωρίζουμε για αυτούς τους ασθενείς. Πρώτον, το κατώτερο όριο της αυτορρύθμισης ποικίλει μεταξύ των ασθενών (μπορεί να είναι <40 mmHg, αλλά και >100 mmHg) και δεύτερον, σε ένα σημαντικό μέρος ασθενών η εγκεφαλική αυτορρύθμιση δεν διατηρείται άθικτη σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης, σύμφωνα με τον Edmonds³⁴⁵. Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν στη σημαντικότητα της παρακολούθησης της επάρκειας της εγκεφαλικής αιμάτωσης σε όλη τη διάρκεια του χειρουργείου. Η οδηγός δύναμη για την Hb για την ανταλλαγή των αερίων σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας δεν είναι η αρτηριακή πίεση, αλλά η διαφορά πίεσης ανάμεσα σε αρτηρίες και φλέβες. Παράγοντες που αυξάνουν τη φλεβική πίεση θα επηρεάσουν τη μεταφορά O_2 , εάν η ΑΠ παραμένει σταθερή. Το σημαντικότερο δε, είναι να εξετάζουμε την τάση συσχέτισης μεταξύ rSO_2 και CPP.

3.5.8 Θερμοκρασία εγκεφάλου και rSO_2

Η θερμοκρασία, ως γνωστό, έχει σημαντική επίδραση στην ιστική οξυγόνωση³⁴⁶. Επειδή με τη συνήθη παρακολούθηση της θερμοκρασίας κατά την εξωσωματική κυκλοφορία δεν μπορούμε να χαρακτηρίσουμε επακριβώς την αποτελεσματικότητα της ψύξης του εγκεφάλου, με την εγκεφαλική οξυμετρία μπορούμε να βελτιώσουμε την ικανότητά μας να έχουμε την καλύτερη δυνατή προσέγγιση στον κάθε ασθενή, στην προσπάθειά μας για υποθερμική νευροπροστασία³⁴⁷. Και αυτό γιατί έχει καταδειχθεί ότι με τη βοήθεια της NIRS μπορούμε να μετρήσουμε την ισορροπία του εγκεφαλικού O_2 κατά τη διάρκεια βαθιάς υποθερμίας και κυκλοφορικής ανακοπής³⁴⁸. Θεωρητικά, κατά την εξωσωματική κυκλοφορία υπάρχει πτώση της θερμοκρασίας, η οποία οδηγεί σε γραμμική πτώση της εγκεφαλικής αιματικής ροής και του μεταβολικού ρυθμού. Κατά συνέπεια, η προβλεπόμενη «πολυτελής» (luxury) ροή θα πρέπει να εξασφαλίζει επαρκή εγκεφαλική οξυγόνωση κατά την ψύξη του ασθενούς. Ένας άλλος παράγοντας που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν, είναι ότι με τη βαθιά υποθερμία μπορεί να τροποποιηθεί η απαντητικότητα των αγγείων και μάλιστα και μετά την περίοδο της υποθερμίας, κάτι που μπορεί να επηρεάσει την εγκεφαλική αυτορρύθμιση. Έτσι κατά την περίοδο της επαναθέρμανσης,

παρατηρείται συνήθως πτώση του εγκεφαλικού κορεσμού, που αποδίδεται στην αύξηση του εγκεφαλικού μεταβολισμού με τη αύξηση της θερμοκρασίας, ενώ αυτή δεν συνοδεύεται από ανάλογη αύξηση της εγκεφαλικής αιμάτωσης.

3.5.9 Επάρκεια αναισθητικών παραγόντων και rSO₂

Ένας άλλος σημαντικός καθοριστικός παράγοντας για την ιστική οξυγόνωση είναι το stress που δημιουργείται από τον πόνο³⁴⁹. Σε περίπτωση ανεπαρκούς βάθους αναισθησίας και αναλγησίας, αυξάνει η κατανάλωση O₂ από τον εγκέφαλο και κατά συνέπεια μπορεί να μειωθεί το rSO₂.

3.6 Προτεινόμενος αλγόριθμος για τη διεγχειρητική χρήση της εγκεφαλικής οξυμετρίας³⁵⁰

Ένας αλγόριθμος για τη διόρθωση της ελάττωσης των τιμών της εγκεφαλικής οξυμετρίας, βασίζεται στη βελτιστοποίηση των παραγόντων που επηρεάζουν την εγκεφαλική παροχή οξυγόνου σε σχέση με τις απαιτήσεις, όπως η πίεση άρδευσης, η καρδιακή παροχή, η περιεκτικότητα του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο, η μερική πίεση του CO₂ και ο εγκεφαλικός μεταβολικός ρυθμός. Άλλοι παράγοντες όπως το pH, η θερμοκρασία του σώματος, η παρουσία μη φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης και οι αλλαγές στα επίπεδα του 2,3 DPG μπορούν να τροποποιήσουν τη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης για το O₂, επηρεάζοντας τελικά το O₂ που απελευθερώνεται στους ιστούς. Επίσης η κατανάλωση O₂ από τον εγκέφαλο (CMRO₂) επηρεάζεται από την κατάσταση εγρήγορσης, τη θερμοκρασία του εγκεφάλου, τους αναισθητικούς παράγοντες, τη σφυγμική ή γραμμική ροή. Τέλος, κάποιες μελέτες αναφέρουν σχέση ανάμεσα στην rSO₂ και την καρδιακή λειτουργία.^{325,351} Ο προτεινόμενος αλγόριθμος (σχήμα 4) βασίζεται σε όλες αυτές τις παραμέτρους.

Βήμα 1 : Αποκλεισμός μηχανικής απόφραξης

Αρτηριακή υποάρδευση από κακή τεχνική. Εάν εμφανιστεί μια απότομη πτώση του rSO₂, το πρώτο και πιο σημαντικό βήμα είναι ο αποκλεισμός της μηχανικής απόφραξης της εγκεφαλικής αιματικής ροής (CBF). Αυτή μπορεί να οφείλεται σε κακή θέση της αορτικής κάνουλας, ιδίως στα παιδιά όπου χρησιμοποιείται η κάνουλα

σχήματος j και απαιτείται η άμεση και σωστή επανατοποθέτηση. Στους ενήλικες μπορεί να οφείλεται σε διαχωρισμό της ανιούσας αορτής με αποκλεισμό του καρωτιδικού αυλού, σε απόφραξη ή «τσάκισμα».

Απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας. Επειδή η πίεση άρδευσης του εγκεφάλου σχετίζεται άμεσα με τη διαφορά μέσης αρτηριακής πίεσης και σφαγιτιδικής φλεβικής πίεσης, η μετακίνηση της καρδιάς ή η κακή θέση της φλεβικής κάνουλας μπορεί να οδηγήσει σε φλεβική απόφραξη του εγκεφάλου και πτώση της πίεσης άρδευσης του εγκεφάλου. Η θέση της κεφαλής μπορεί να παρεμποδίζει επίσης τη φλεβική επιστροφή από τον εγκέφαλο.

Βήμα 2 : Αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης

Η συχνότητα συνύπαρξης αγγειακής εγκεφαλικής νόσου στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς μπορεί να ξεπερνά το 50%, που σημαίνει ότι αυξάνεται η δυνατότητα εμφάνισης υποάρδευσης είτε λόγω διαταραγμένης αυτορρύθμισης είτε λόγω ανάγκης διατήρησης υψηλότερης CPP. Μια από τις σημαντικότερες παρεμβάσεις για τη θεραπεία του εγκεφαλικού αποκορεσμού είναι η διατήρηση της CPP. Η ΜΑΠ θα πρέπει να διατηρείται στο 15% μεταβολής, σε σχέση με την τιμή αναφοράς. Εάν δεν αποδώσει αυτό, προχωράμε αμέσως στο επόμενο βήμα.

Βήμα 3 : Επιβεβαίωση της συστηματικής οξυγόνωσης

Επειδή η NIRS δεν χρειάζεται απαραίτητα σφυγμική ροή, μπορεί να επιβεβαιώσει την παρουσία ή όχι περιφερικού αποκορεσμού σε ποικίλες κλινικές καταστάσεις. Αυτό μπορεί να έχει ιδιαίτερη σημασία σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενείς που βρίσκονται σε shock. Κατά την εξωσωματική άλωστε, η παλμική οξυμετρία είναι μη λειτουργική και η εγκεφαλική οξυμετρία μπορεί να διαγνώσει αιφνίδια βλάβη στη χορήγηση οξυγόνου³⁵². Θα πρέπει λοιπόν να αυξήσουμε την εισπνεόμενη συγκέντρωση O₂.

Βήμα 4 : Φυσιολογικό PaCO₂

Επειδή όπως είναι γνωστό το PaCO₂ αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την CBF, με τυχόν υπεραερισμό (που συμβαίνει συχνά μετά την εισαγωγή στην αναισθησία ή

κατά την επαναθέρμανση στην εξωσωματική) μπορεί να πέσει η τιμή του rSO_2 . Σε αυτή την περίπτωση, εφόσον το $PaCO_2$ έχει πέσει κάτω από 35 mm Hg, θα πρέπει να διορθωθεί ο αερισμός.

Βήμα 5 : Βελτιστοποίηση αιμοσφαιρίνης

Δεδομένου ότι η αιμοσφαιρίνη αποτελεί βασικό στοιχείο για τη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς, τυχόν ελάττωσή της μπορεί να σχετίζεται με μείωση στις τιμές του rSO_2 . Οι Torella and McCollum³⁵³ πρότειναν τη χρήση της NIRS ως μόνιτορ για την απώλεια αίματος, αφού βρήκαν καλή συσχέτιση μεταξύ των απωλειών αίματος και των τιμών του rSO_2 , σε δότες αίματος (470 mL) για 10 λεπτά μετά τη συλλογή του. Η σημαντική μείωση της αιμοσφαιρίνης που παρατηρείται λόγω της οξείας αιμοαραιώσης κατά την είσοδο στην εξωσωματική κυκλοφορία, συνδυαζόμενη με μείωση της ΜΑΠ λόγω ελαττωμένης γλοιότητας, πολύ συχνά συνοδεύεται με πτώση των τιμών της rSO_2 . Εάν οι εμμένουσες χαμηλές τιμές της rSO_2 μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης μετάγγισης είναι προς το παρόν αμφιλεγόμενο, αλλά θα μπορούσε να είναι ωφέλιμο, όταν όλες οι άλλες παρεμβάσεις που προαναφέρθηκαν, αποδείχθηκαν αναποτελεσματικές.

Βήμα 6: Εκτίμηση της καρδιακής λειτουργίας

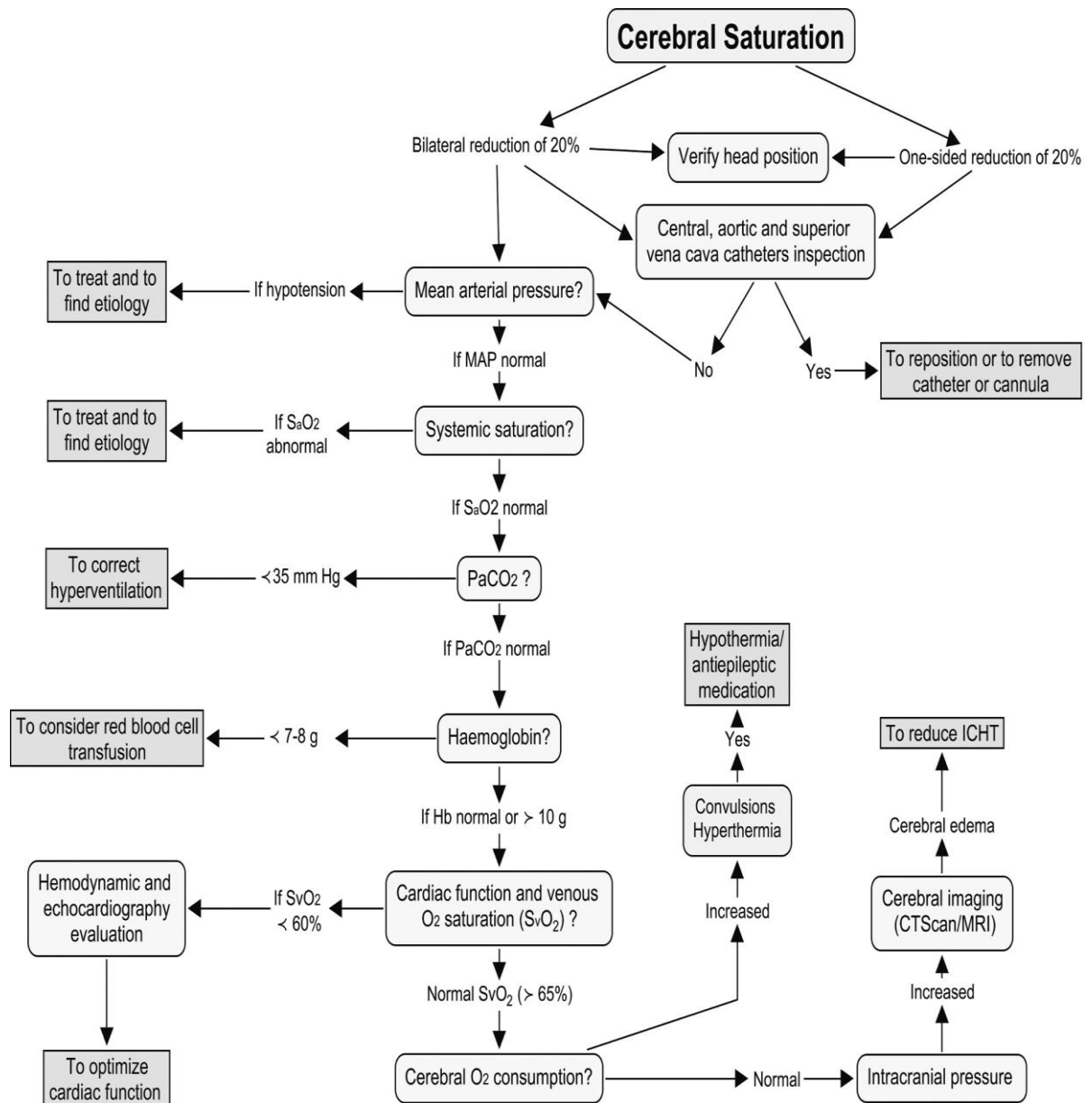
Κατά την εξωσωματική κυκλοφορία, η αύξηση της ροής της αντλίας αποτελεί τη συνηθέστερη και αποτελεσματικότερη τεχνική για τη διόρθωση των αποκορεσμών του εγκεφάλου³²⁰. Σε καταστάσεις όπου δεν υπάρχει καρδιοπνευμονική παράκαμψη, πολλοί λίγες μελέτες έχουν εκτιμήσει τη σχέση μεταξύ rSO_2 και καρδιακής λειτουργίας.^{325,351} Καθώς εκπίπτει η καρδιακή λειτουργία, μπορεί να ανακύψει αυξημένη απόληψη οξυγόνου και να παρατηρηθούν χαμηλότερες τιμές εγκεφαλικής οξυμετρίας. Στην πράξη αυτό που πρέπει να γίνει είναι να αυξηθεί η καρδιακή παροχή ή η ροή της αντλίας, προκειμένου να διορθωθούν οι αποκορεσμοί του εγκεφάλου.

Βήμα 7 : Μείωση του CMRO₂

Εάν παρά τα παραπάνω μέτρα παρατηρούνται χαμηλές τιμές της rSO₂ τότε μπορεί να υπάρχει μια σχετική αύξηση των CMRO₂ ή να συμβαίνει κάποια άλλη διεργασία. Μετά την επαναθέρμανση κατά την εξωσωματική κυκλοφορία μπορεί να εμφανιστεί υπερθερμία του εγκεφάλου, κάτι το οποίο συνεπάγεται αύξηση των CMRO₂ και οι τιμές του rSO₂ να είναι χαμηλές. Αυτό μπορεί να διαγνωστεί με μέτρηση της θερμοκρασίας στην τυμπανική μεμβράνη ή στο ρινοφάρυγγα και να ληφθούν μέτρα που αποσκοπούν στην "ψύξη " του εγκεφάλου.³⁵⁴ Για εμμένοντες εγκεφαλικούς αποκορεσμούς κατά την CPB, μπορεί επίσης να αυξηθεί το βάθος της αναισθησίας (με τμηματική χορήγηση προποφόλης ή θειοπεντάλης).³²⁰

Βήμα 8 : άλλα αίτια

Σε περίπτωση που υπάρχει εμμένουσα χαμηλή τιμή του rSO₂ και μάλιστα ετερόπλευρη, θα πρέπει να αποκλειστεί η ύπαρξη ενός ενδοεγκεφαλικού συμβάντος. Θα πρέπει λοιπόν να σκεφτεί κανείς μια πρώιμη νευρολογική εκτίμηση μετεγχειρητικά με τη διενέργεια κάποιας απεικονιστικής εξέτασης του εγκεφάλου. Και τέλος, υπάρχουν κάποια στοιχεία τα οποία λένε ότι η γραμμική ροή κατά την CPB μειώνει την CBF σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με την σφυγμική ροή.^{352,356} σε περίπτωση χαμηλών τιμών rSO₂ κατά την CPB μπορεί να εφαρμοστεί σφυγμική αιμάτωση και με αυτό τον τρόπο σε κάποιους ασθενείς παρατηρήθηκε βελτίωση στις τιμές του rSO₂.



Σχήμα 4. Αλγόριθμος για τη διεγχειρητική χρήση της εγκεφαλικής οξυμετρίας (Murkin³²⁰)

3.7 Η σημασία της παρακολούθησης της εγκεφαλικής οξυμετρίας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

Η παρακολούθηση της οξυγόνωσης του εγκεφάλου είναι πολύ σημαντική, γιατί μας δίνει χρήσιμες πληροφορίες για την αντιμετώπιση του ασθενούς σε ποικίλες κλινικές καταστάσεις^{357,358}. Η ύπαρξη εξάλλου εγκεφαλικής υποξίας ή ισχαιμίας δε σχετίζεται απαραίτητα με ελάττωση της εγκεφαλικής αιματικής ροής, αλλά με **αναντιστοιχία** μεταξύ αιματικής ροής και εγκεφαλικών μεταβολικών απαιτήσεων. Οι μέθοδοι που υπήρχαν μέχρι πρόσφατα για την παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης έχουν αρκετούς περιορισμούς. Πιο συγκεκριμένα, η σφαγιτιδική φλεβική οξυμετρία (SjvO₂) μας δίνει πληροφορίες για τη σφαιρική οξυγόνωση του εγκεφάλου και έτσι μπορεί να χάσει την περιοχική ισχαιμία. Ο αισθητήρας που μετρά το PO₂ του εγκεφαλικού ιστού, μας δίνει πληροφορίες για τη σφαιρική οξυγόνωση του εγκεφάλου επίσης, ενώ η μέτρηση εξαρτάται από τη θέση που θα τοποθετηθεί ο αισθητήρας. Και οι δύο παραπάνω τεχνικές είναι επεμβατικές και δεν είναι διαθέσιμες παντού, παρά μόνο σε ειδικά κέντρα. Οι διαθέσιμες μη επεμβατικές τεχνικές που υπάρχουν για την παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης είναι το διακρανιακό Doppler και το ΗΕΓφημα. Και με τις δύο τεχνικές γίνεται μια έμμεση προσέγγιση της επάρκειας της εγκεφαλικής αιματικής ροής. Επιπλέον, το μεν διακρανιακό Doppler εξαρτάται κατά πολύ από τον χειριστή, ενώ το ΗΕΓφημα μπορεί να γίνει μόνο από ειδικούς.³⁰¹ Έτσι λοιπόν, η ιδέα ενός εγκεφαλικού οξυμέτρου, το οποίο μπορεί να εφαρμοστεί στον ασθενή εύκολα και να παρέχει πληροφορίες σε πραγματικό χρόνο με μη επεμβατικό τρόπο για την οξυγόνωση του εγκεφάλου, είναι ιδιαίτερα ελκυστική. Για την αξιοπιστία της παρακολούθησης του rSO₂ διεγχειρητικά προκειμένου να καθοριστούν οι ανεπιθύμητες νευρολογικές επιπλοκές μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις κάνει λόγο ο Hunaid A.Vohra³⁵⁹ σε μια μελέτη του 2009.

Παρόλο που υπάρχει ελάττωση στη γενική θνητότητα μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (είτε αορτοστεφανιαίας παράκαμψης είτε αντικατάστασης βαλβίδας) με εξωσωματική κυκλοφορία, η συχνότητα εμφάνισης γνωσιακής δυσλειτουργίας δεν μειώθηκε³⁶⁰. Το ποσοστό εμφάνισης μάλιστα κυμαίνεται από 60% -80%³⁶¹. Μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ή επεμβάσεις στη θωρακική αορτή μπορεί να εμφανιστούν δύο τύποι εγκεφαλικής βλάβης. Ο πρώτος τύπος είναι η **νευρολογική**

δυσλειτουργία (neurological dysfunction, ND), η οποία περιλαμβάνει την κλινική εμφάνιση εστιακής ή σφαιρικής νευρολογικής βλάβης με αποτέλεσμα την εμφάνιση εγκεφαλικού, υποξικής εγκεφαλοπάθειας, παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου ή stupor. Ο δεύτερος τύπος είναι η **νευρογνωσιακή δυσλειτουργία (neurocognitive dysfunction, NCD)**, η οποία ορίζεται ως μετεγχειρητική σύγχυση, διέγερση, παραλήρημα, παρατεταμένη διαταραχή της συνείδησης ή παροδικός παρκινσονισμός. Η δεύτερη διαταραχή είναι και η συχνότερη, αφού εμφανίζεται στο 40% -80% των ασθενών που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη ή επεμβάσεις στην θωρακική αορτή, ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για τη διάγνυσή της. Σύμφωνα με πρόσφατες αναφορές πάντως, η νευρογνωσιακή δυσλειτουργία δεν μπορεί να θεωρείται πλέον ως μια αυτοπεριοριζόμενη καλοήθης διαταραχή, αλλά ως μια μακροχρόνια βλάβη, η οποία επηρεάζει την ποιότητα ζωής, τόσο με την εξασθένηση της μνήμης όσο και των λεπτών κινητικών λειτουργιών³⁶².

Η αιτιολογία της εγκεφαλικής βλάβης μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις δεν είναι πλήρως κατανοητή και μάλιστα σε κάποια σημεία είναι και αντιφατική. Μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την εμφάνισή της είναι οι διάχυτες μικροεμβολές, η εγκεφαλική υποάρδευση και μεταβολικοί παράγοντες. Η συχνότητα εμφάνισής της φαίνεται να αυξάνει όταν η διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας υπερβαίνει τα 70 λεπτά και όταν υπάρχει ταχεία επαναθέρμανση των ασθενών, ιδίως στις μεγαλύτερες ηλικίες³⁶¹. Δεδομένου ότι μια τέτοια μόνιμη νοητική δυσλειτουργία μπορεί να προκύψει μετά από εστιακή αρτηριακή εμβολή³⁶³, σφαιρική υποάρδευση³⁶⁴ ή συνδυασμό και των δύο³⁶⁵ απαιτούνται ιδιαίτερες τεχνικές αντιμετώπισης. Για την αποφυγή εστιακής εμβολής είναι απαραίτητοι οι προσεκτικοί χειρισμοί από το χειρουργό, ενώ για την αποφυγή σφαιρικής υποάρδευσης απαιτείται πολύ προσεκτικός σχεδιασμός. Εάν κάτι δεν πάει σωστά, η μόνη ελπίδα είναι η πρόωπη διάγνωση και η άμεση αποκατάσταση της επαρκούς αιμάτωσης για να αποφευχθεί η μη αναστρέψιμη βλάβη του εγκεφάλου. Εδώ ακριβώς έχει θέση η εγκεφαλική οξυμετρία, η οποία αποτελεί ένα ευαίσθητο και σε πραγματικό χρόνο monitoring της εγκεφαλικής ισχαιμίας³⁶⁶. Με τη χρήση της εγκεφαλικής οξυμετρίας υπάρχει η δυνατότητα να προβλεφθεί ένα καταστροφικό διεγχειρητικό συμβάν και να βελτιωθεί η κλινική έκβαση του ασθενούς. Και οι δύο στόχοι είναι φιλόδοξοι και ειδικά η βελτίωση της έκβασης, είναι ιδιαίτερα δύσκολο να αποδειχθεί. Από μελέτες που υπάρχουν μέχρι σήμερα προκύπτει ότι, με τη βελτιστοποίηση του rSO₂ βελτιώνεται γενικότερα η νοσηρότητα και μειώνεται η διάρκεια νοσηλείας. Η μείωση της

διάρκειας νοσηλείας είναι σημαντική όχι μόνο για τον ασθενή, αλλά έχει και κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις.²⁹⁴

Ανατρέχοντας κανείς στη βιβλιογραφία βρίσκει αρκετές αναφορές αποφυγής καταστροφικών συμβαμάτων κυρίως σε παιδιατρικούς ασθενείς. Οι Rodriguez et al³¹⁵ και Sung and Chong³⁶⁷ με τη βοήθεια της εγκεφαλικής οξυμετρίας διέγνωσαν πρώιμα τη μετατόπιση της φλεβικής κάνουλας και απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας. Βέβαια, ο πρώτος είχε και επιπλέον παρακολούθηση με διακρανιακό Doppler και ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και έτσι είχε πολλαπλές παθολογικές ενδείξεις. Ο δεύτερος όμως είχε ως μοναδική παροκολούθηση την εγκεφαλική οξυμετρία και την κλινική εικόνα του ασθενούς. Όλες οι άλλες μετρήσεις ήταν φυσιολογικές (ΑΠ, PaO₂, PaCO₂). Υπάρχει μία άλλη αναφορά των Yeh and Austin, όπου με τη βοήθεια διακρανιακού Doppler, ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος και εγκεφαλικής οξυμετρίας κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας Fontan, διαγνώστηκε άμεσα η είσοδος αέρα στη συστηματική κυκλοφορία³⁶⁸. Υπάρχουν δύο ακόμη μελέτες των Orihashi et al³¹⁴ και Hagl et al³⁶⁵ στις οποίες χρησιμοποιήθηκε εγκεφαλική οξυμετρία σε επεμβάσεις αποκατάστασης ανευρυσμάτων του αορτικού τόξου και κατά τη διάρκεια υποθερμικού καρδιακού arrest, αντίστοιχα. Και στις δύο μελέτες η βοήθεια της εγκεφαλικής οξυμετρίας ήταν πολύ σημαντική για τη σωστή τοποθέτηση των καθετήρων για την εξασφάλιση ικανοποιητικής εγκεφαλικής άρδευσης.

Το τυπικό εύρος τιμών του rSO₂ είναι 55-80% και όταν υπάρχει πτώση της απόλυτης τιμής του rSO₂ < 50% ή πτώση >20% της αρχικής τιμής αναφοράς θα πρέπει να υπάρχει παρέμβαση. Η συχνότητα εμφάνισης των παραπάνω ευρημάτων στους ασθενείς που υποβάλλονται σε CABG φτάνει το 42%.³⁶⁹ Η συχνότητα αυτή είναι ακόμα μεγαλύτερη σε παιδιατρικούς ασθενείς.³⁷⁰ Επιπλέον ένα rSO₂ < 45% σε απόλυτη τιμή ή 25% πτώση σε σχέση με την αρχική τιμή αναφοράς θεωρείται ως κρίσιμος ουδός για την εμφάνιση κακής νευρολογικής έκβασης. Υπάρχει μια μελέτη του Yao et al³⁷¹ με 100 ασθενείς, η οποία έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη έκπτωση της μετεγχειρητικής γνωσιακής λειτουργίας στους ασθενείς εκείνους, στους οποίους το χαμηλότερο rSO₂ ήταν < 35% ή υπήρξε πτώση του rSO₂ <40% για περισσότερο από 10 λεπτά. Παρομοίως σε μία άλλη μελέτη³⁷², οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επεμβάσεις στο αορτικό τόξο και εμφάνισαν πτώση του rSO₂ κάτω από 60% για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 30 λεπτών, είχαν μεγαλύτερο χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο, κάτι που αύξησε το κόστος νοσηλείας τους. Σύμφωνα με τον Kurth³⁷³ άλλωστε, η διάρκεια και ο βαθμός του εγκεφαλικού αποκορεσμού

καθορίζουν το γενικό «ισχαιμικό φορτίο», ενισχύοντας την άποψη ότι μια χρονοεξαρτώμενη έκθεση σε συγκεκριμένο ουδό εγκεφαλικής ισχαιμίας μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη και συνακόλουθη λειτουργική ανεπάρκεια, κάτι που προκύπτει από μελέτες σε ζώα.

Πολλές μελέτες βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της διεγχειρητικής πτώσης του κορεσμού της εγκεφαλικής οξυγόνωσης και της εμφάνισης μετεγχειρητικής γνωσιακής δυσλειτουργίας, εγκεφαλικού επεισοδίου και παράτασης της νοσηλείας στο νοσοκομείο. Μια τέτοια μελέτη είναι αυτή του Murkin³²⁰, που θεωρείται ορόσημο και αφορά 200 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα έγινε απλώς παρακολούθηση του rSO₂, ενώ στη δεύτερη έγιναν παρεμβάσεις ανάλογα με το rSO₂. Στη δεύτερη αυτή ομάδα υπήρχαν σημαντικά λιγότερες μείζονες επιπλοκές (θάνατος, εγκεφαλικό επεισόδιο, νεφρική ή αναπνευστική ανεπάρκεια) και μικρότερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ή τη ΜΕΘ. Παρατηρήθηκε επίσης ότι η τιμή αναφοράς και η μέση τιμή του rSO₂ ήταν χαμηλότερη και υπήρξαν περισσότερα επεισόδια εγκεφαλικού αποκορεσμού σε ασθενείς που πέθαναν ή εμφάνισαν νοσηρότητα από ανεπάρκεια μείζονος οργάνου, υποστηρίζοντας έτσι την άποψη ότι το rSO₂ θα μπορούσε να είναι ένας επιπλέον χρήσιμος δείκτης για κακή έκβαση μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και στη μελέτη του Goldman³⁷⁴ με 2000 ασθενείς. Σε δύο άλλες μελέτες των Slater³⁷⁵ και de Tournay-Jette³⁷⁶, η εμφάνιση χαμηλών τιμών rSO₂ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακής δυσλειτουργίας και παράταση της διάρκειας νοσηλείας κατά 3 φορές, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σε μια νεότερη μελέτη του Goldman του 2006³⁷⁷, έγινε ανάλυση κόστους – αποτελέσματος και βρέθηκε ότι το κόστος χρήσης που απαιτείται για την παρακολούθηση του rSO₂, αντισταθμίζεται από τη μικρότερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ή την αποφυγή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ωστόσο υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί τους οποίους θα πρέπει να γνωρίζουμε και οι οποίοι ενδεχομένως να συσχετίζονται με τα παραπάνω ευρήματα. Ο πρώτος περιορισμός έχει να κάνει με τον ασθενή και συγκεκριμένα με την προχωρημένη ηλικία και τις συνυπάρχουσες παθήσεις, που είναι πολύ συχνά σ' αυτή την ομάδα ασθενών. Κατά συνέπεια οι αρχικές τιμές του rSO₂ είναι χαμηλότερες συγκρινόμενες με υγιείς εθελοντές.³⁰¹ Ένας δεύτερος περιορισμός είναι η πολυπλοκότητα της επέμβασης και ο χρησιμοποιούμενος εξοπλισμός (εξωσωματική κυκλοφορία), τα

οποία επηρεάζουν από μόνα τους τη νευρολογική έκβαση. Η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, για παράδειγμα, ποικίλει από 1-3% σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη^{378,379} και μπορεί να ανέλθει ακόμη περισσότερο σε αυτούς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις στην ανιούσα αορτή. Είναι αξιοσημείωτο το ότι σχεδόν το 75% των εγκεφαλικών επεισοδίων εμφανίστηκαν στο 90% των περιπτώσεων σε ασθενείς με χαμηλό ή μέτριο περιεγχειρητικό κίνδυνο, κάτι το οποίο υποστηρίζει την άποψη ότι, πολλά από αυτά τα εγκεφαλικά θα μπορούσαν ίσως να προβλεφθούν με κατάλληλη παρακολούθηση³⁷⁸. Επιπλέον οι ασθενείς που εμφάνισαν περιεγχειρητικά εγκεφαλικό είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να πεθάνουν. Υπάρχει μια μελέτη του Dacey³⁷⁹, με 35.733 διαδοχικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεμονωμένη αορτοστεφανιαία παράκαμψη (1992-2001), η οποία έδειξε ότι η επιβίωση σε κάθε σημείο ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που εμφάνισαν εγκεφαλικό επεισόδιο λόγω υποάρδευσης σε σχέση με αυτούς που είχαν εμβολικά επεισόδια ή καθόλου επεισόδια. Άξια λόγου είναι επίσης η αναφορά μιας άλλης μελέτης του 2003, του Shroyer³⁸⁰, στην οποία αξιολογήθηκαν 503.478 περιστατικά από τη βάση δεδομένων της Society of Thoracic Surgeons και υπολογίστηκε μια συγκεντρωτική βαθμολογία για την εμφάνιση «νοσηρότητας μείζονος οργάνου ή θνητότητας», που περιελάμβανε το θάνατο μέσα σε 30 ημέρες από το χειρουργείο, νεφρική ανεπάρκεια που απαιτούσε κάθαρση, μόνιμο εγκεφαλικό επεισόδιο, ανάγκη επανεπέμβασης για οποιοδήποτε λόγο, >48 ώρες μηχανικό αερισμό και μεσοθωρακίτιδα ή εν τω βάθει λοίμωξη του στέρνου. Η συχνότητα εμφάνισης αυτού του σύνθετου τελικού σημείου ήταν 13,4%. Επιπλέον μετεγχειρητικά προβλήματα ήταν το παραλήρημα (συχνότητα εμφάνισης 10-60%) και η μετεγχειρητική γνωσιακή δυσλειτουργία (συχνότητα 24-53%), τα οποία οδηγούσαν σε παράταση της νοσηλείας των ασθενών. Σύμφωνα με τον Brady³⁸¹ η NIRS μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης. Εξάλλου και η επιλογή του αναισθητικού παράγοντα διεγχειρητικά μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο, αφού σύμφωνα με τον Schoen³⁸², οι ασθενείς που διεγχειρητικά έλαβαν σεβοφλουράνιο είχαν καλύτερη βραχυπρόθεσμη γνωσιακή λειτουργία μετεγχειρητικά, σε σχέση με αυτούς που πήραν προποφόλη. Επειδή το rSO₂ αποτελεί ένα μέτρο του κορεσμού του εγκεφαλικού ιστού, έχει προταθεί ότι θα μπορούσε εμμέσως να αντανakλά την επάρκεια της συστηματικής κυκλοφορίας και κατ'επέκταση και της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας.. Ο Heringlake³⁸³ σε μια πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει ότι η προεγχειρητική τιμή της εγκεφαλικής οξυμετρίας

αντανακλά τη βαρύτητα της καρδιοαναπνευστικής δυσλειτουργίας των ασθενών και σχετίζεται με τη βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη νοσηρότητα και θνητότητα. Επιπλέον το χαμηλό rSO_2 συσχετίστηκε σημαντικά με μετεγχειρητικούς βιοδείκτες καρδιακής και νεφρικής βλάβης (NTproBNP και hsTNT) και με την καρδιακή δυσλειτουργία. Έτσι το rSO_2 ήταν χαμηλότερο σε αυτούς τους ασθενείς που πέθαναν μέσα σε 30 ημέρες σε σχέση μ' αυτούς που επιβίωσαν. Προεγχειρητική τιμή του $rSO_2 < 50\%$ αποτελούσε έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για τη θνητότητα σε 30 ημέρες και 1 έτος. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι τα στοιχεία τους υποστηρίζουν ένα σύνδεσμο μεταξύ rSO_2 και καρδιοαναπνευστικής δυσλειτουργίας και υποθέτουν ότι θα μπορούσε το rSO_2 να είναι ένας επιπλέον δείκτης για τη διαστρωμάτωση του προεγχειρητικού κινδύνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις καθώς και μια δυνητική μη επεμβατική τεχνολογία για την καθοδήγηση της θεραπείας σε καρδιακή ανεπάρκεια. Επίσης, είναι άξιο λόγου το ότι ο αποκορεσμός του εγκεφάλου δεν εμφανίζεται μόνο στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις που γίνονται με εξωσωματική κυκλοφορία, αλλά και σε off pump επεμβάσεις CABG, ιδίως όταν ο χειρουργός γυρίζει την καρδιά προκειμένου να γίνουν οι άνω αναστομώσεις στο πλάγιο και οπίσθιο τοίχωμα³⁸⁴. Τέλος αξίζει να αναφερθεί και η εργασία του Putnam³⁸⁵, στην οποία μετρήθηκε η ιστική οξυγόνωση ασθενών που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία στο θέναρ. Λαμβάνοντας υπόψιν τους περιορισμούς της εξωσωματικής, το ιστικό O_2 (StO_2) έπεσε κατά 13% και αργότερα μετά από 94 λεπτά κατά μέσο όρο, παρατηρήθηκε αύξηση του γαλακτικού και του ελλείματος βάσης. Αυτό ενισχύει την άποψη ότι η NIRS αναγνωρίζει ελλείματα αιματώσεως πολύ νωρίτερα σε σχέση με τους συμβατικούς μεταβολικούς δείκτες.

Συμπερασματικά, η εκτίμηση της εγκεφαλικής οξυμετρίας διεγχειρητικά με τη βοήθεια της NIRS, δίνει χρήσιμες πληροφορίες σε πραγματικό χρόνο για την επάρκεια της εγκεφαλικής αιμάτωσης / οξυγόνωσης καθώς και τη συχνότητα και τη χρονική σειρά της εγκεφαλικής υποξίας και μπορεί να βοηθήσει να αναγνωριστούν τα αίτια καθώς και να βρεθούν μέθοδοι για την πρόληψη και αντιμετώπιση της εγκεφαλικής υποάρδευσης και υποξίας κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων. Επιπλέον, η παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης με τη βοήθεια της NIRS δεν είναι εξαρτώμενη ούτε από τη θερμοκρασία ούτε από το σφυγμό και αντανακλά άμεσα τις αντιδράσεις του ασθενούς και τα αποτελέσματα των παρεμβάσεων³⁰¹.

3.8 Εφαρμογή της εγκεφαλικής οξυμετρίας σε μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

3.8.1 Ενδαρτηρεκτομή καρωτίδας

Είναι γνωστό ότι σε αυτή την επέμβαση υπάρχει μια περίοδος αποκλεισμού της καρωτίδας και άρα αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση κρίσιμης εγκεφαλικής ισχαιμίας, εφόσον δεν είναι επαρκής η παράπλευρη αιματική ροή. Με την τοποθέτηση shunt διατηρείται η αιματική ροή μεν, αλλά υπάρχουν αρκετοί κίνδυνοι και κυρίως η μετακίνηση αθηρωματικών εμβόλων³⁸⁶. Γι' αυτό το λόγο έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες μέθοδοι προκειμένου να εκτιμηθεί η παράπλευρη κυκλοφορία. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ενδαρτηρεκτομές καρωτίδων με γενική αναισθησία, έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο το διακρανιακό Doppler, όσο και το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα για την εκτίμηση της παράπλευρης αιματικής ροής. Τα τελευταία 10 χρόνια χρησιμοποιείται και η εγκεφαλική οξυμετρία, η οποία έχει πολλά πλεονεκτήματα λόγω της απλότητας της μεθόδου. Υπάρχουν αρκετές μελέτες³⁸⁷⁻³⁹⁴ πάνω στο θέμα και έχουν γίνει και αρκετές προσπάθειες προκειμένου να οριστεί ένας «ουδός» για την τοποθέτηση shunt ή άλλων χειρισμών, με απώτερο στόχο την απρόσκοπτη διατήρηση της μεταφοράς O₂ στον εγκέφαλο. Μέχρι αυτή τη στιγμή είναι αδύνατον να καθοριστεί ένα ακριβές όριο στην τιμή του rSO₂, το οποίο μπορεί να εφαρμοστεί ευρέως για την καθοδήγηση της τοποθέτησης shunt ή τη διάγνωση εγκεφαλικής υποξίας / ισχαιμίας. Ωστόσο, υπάρχει η αισιοδοξία ότι μπορεί στο μέλλον να καταστεί δυνατό με τη βοήθεια της εγκεφαλικής οξυμετρίας να καθοδηγείται η φυσιολογική αντιμετώπιση, ώστε να εξασφαλίζεται η βέλτιστη εγκεφαλική αιμάτωση και οξυγόνωση κατά τη διάρκεια ενδαρτηρεκτομών καρωτίδας³⁹⁵.

3.8.2 Άλλες επεμβάσεις

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν πολλές πληροφορίες για την αξία της εγκεφαλικής οξυμετρίας σε άλλες επεμβάσεις. Θα αναφερθούν κάποιες από τις λίγες μελέτες που υπάρχουν. Στην εργασία του Plachky³⁹⁶ που αφορούσε 16 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ορθότοπη μεταμόσχευση ήπατος, ενώ η πτώση του rSO₂ συσχετίστηκε καλά με

την αύξηση των δεικτών υποξίας / ισχαιμίας εγκεφαλικής βλάβης δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους μεταξύ των ομάδων. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη του Casati³¹⁹, 122 ηλικιωμένοι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μείζονες κοιλιακές επεμβάσεις χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Και στις δύο έγινε παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυμετρίας, αλλά μόνο στη μία έγιναν παρεμβάσεις ανάλογα με τις τιμές της (διατήρηση του $rSO_2 > 75\%$ από την τιμή αναφοράς). Το αποτέλεσμα ήταν σε αυτή την ομάδα ασθενών να υπάρχει λιγότερη γνωσιακή έκπτωση και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας. Ωστόσο, δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού αποκορεσμού. Τελευταία υπάρχει ενδιαφέρον για την παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυμετρίας σε ασθενείς που χειρουργούνται σε ημικαθιστική ή καθιστική θέση. Αυτό συμβαίνει γιατί υπάρχει η υπόθεση, ότι ο συνδυασμός της θέσης (που συνοδεύεται από υπόταση) με την εξασθένιση των φυσιολογικών απαντήσεων του αυτόνομου νευρικού συστήματος λόγω της αναισθησίας και η άμεση αγγειοδιασταλτική δράση των αναισθητικών φαρμάκων, μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση του εγκεφαλικού κορεσμού³⁹⁷. Στη μελέτη του Murphy³⁹⁸, καταγράφηκε η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού αποκορεσμού (ο οποίος ορίστηκε ως η πτώση του rSO_2 μεγαλύτερη από το 20% της τιμής αναφοράς ή η απόλυτη τιμή $< 55\%$ για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 15sec), σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε ορθοπαιδικές επεμβάσεις στον ώμο είτε σε καθιστική θέση είτε σε πλάγια κατακεκλιμένη θέση. Και στις δύο ομάδες ασθενών οι αιμοδυναμικές παράμετροι ήταν παρόμοιες. Οι ασθενείς που ήταν όμως σε καθιστική θέση εμφάνισαν πτώση του εγκεφαλικού κορεσμού σε ποσοστό 80% έναντι 0% των ασθενών σε πλάγια κατακεκλιμένη θέση. Το ποσοστό αυτό φαίνεται εντυπωσιακό με την πρώτη ματιά, ωστόσο απαιτείται περαιτέρω προβληματισμός, γιατί είναι τεράστιος ο αριθμός των ασθενών που χειρουργείται σε αυτή τη θέση χωρίς να εμφανίζει κάποιο πρόβλημα κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Αξίζει να αναφερθεί επίσης ότι οι ασθενείς με τον εγκεφαλικό αποκορεσμό είχαν πολύ μεγαλύτερη συχνότητα ναυτίας και εμέτου (50% έναντι 7% και 27% έναντι 3%, αντίστοιχα). Δεν είναι ξεκάθαρο ακόμη τι αντιπροσωπεύει αυτή η πτώση του εγκεφαλικού κορεσμού. Απαιτούνται σίγουρα περισσότερες μελέτες για να αποσαφηνιστούν αυτά τα περίπλοκα αποτελέσματα. Τέλος σε θωρακοχειρουργικές επεμβάσεις με αερισμό του ενός πνεύμονα, φαίνεται να υπάρχει συχνά πτώση του rSO_2 και οι ελάχιστες τιμές αυτού σχετίζονται θετικά με την εμφάνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών^{399,400}.

Συμπερασματικά, η δυνατότητα που υπάρχει σήμερα για συνεχή παρακολούθηση του κορεσμού του εγκεφάλου, ιδίως όταν αυτός κινδυνεύει είτε λόγω κακής αυτορρύθμισης είτε λόγω υποάρδευσης, αποτελεί μια ελκυστική πρόταση, καθώς η παρατεταμένη ελάττωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης όταν ξεπερνά έναν «κρίσιμο ουδό» για επαρκή άρδευση μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη νευρολογική βλάβη. Έχει προταθεί λοιπόν από τον Casati ⁴⁰¹ να εισαχθεί ευρέως στην κλινική πράξη η εγκεφαλική οξυμετρία. Ωστόσο, τα στοιχεία που υπάρχουν για βελτίωση της περιεγχειρητικής έκβασης από την πρώιμη διάγνωση του αποκορεσμού του εγκεφάλου και τους στοχευμένους χειρισμούς με τη βοήθεια της εγκεφαλικής οξυμετρίας, δεν είναι σε θέση να υποστηρίξουν προς το παρόν κάτι τέτοιο.

3.9 Άλλες κλινικές εφαρμογές της εγκεφαλικής οξυμετρίας

3.9.1 Τραύμα εγκεφάλου

Η πιο λογική εφαρμογή της εγκεφαλικής οξυμετρίας, ως ένα μη επεμβατικό και σε πραγματικό χρόνο monitor, θα ήταν μετά από οξύ τραύμα εγκεφάλου (κρανιοεγκεφαλική κάκωση), όπου ως γνωστό η δευτερογενής ισχαιμική βλάβη είναι συχνή και σχετίζεται με κακή έκβαση. Ωστόσο, σε αυτό το πεδίο δεν υπάρχει ακόμη αρκετή έρευνα και καθόλου μελέτες που να εκτιμούν την έκβαση. Αυτό σχετίζεται κατά κύριο λόγο, με τη δυσκολία που υπάρχει και να εφαρμοστεί η εγκεφαλική οξυμετρία, αλλά και να ερμηνευτεί σε έναν οιδηματώδη εγκέφαλο ή σε τυχόν παρουσία εγκεφαλικού αιματώματος. Αντίθετα μάλιστα η εγκεφαλική οξυμετρία χρησιμοποιήθηκε για να διαγνώσει την ύπαρξη ενδοκρανιακού αιματώματος ή εγκεφαλικού οιδήματος.^{402,403}

3.9.2 Παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυμετρίας μετά από τραύμα εγκεφάλου

Υπάρχουν λίγες εργασίες παρατήρησης που αφορούν ενήλικες με τραύμα εγκεφάλου. Επισημαίνονται δύο δυσκολίες για την παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης σ' αυτούς τους ασθενείς. Καταρχήν, ο ορισμός ενός ουδού για την υποξία / ισχαιμία, ιδίως σε οξεία βλάβη της εγκεφαλικής μεταβολικής λειτουργίας και δεύτερον, η έλλειψη ενός gold standard με το οποίο θα μπορούσε να συγκριθεί η εγκεφαλική

οξυμετρία. Σε μια μελέτη, βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στη διάρκεια που παρέμεινε το rSO₂ κάτω από 60% με την ενδοκράνιο υπέρταση, την ελαττωμένη πίεση άρδευσης του εγκεφάλου και την αυξημένη θνητότητα⁴⁰⁴. Σε μια άλλη πιο πρόσφατη μελέτη τα αποτελέσματα δεν ήταν και τόσο ενθαρρυντικά, αφού η ευαισθησία και η ειδικότητα της εγκεφαλικής οξυμετρίας για μια "μέτρια" υποξία <70% ήταν χαμηλή, συγκριτικά με τη συνήθη επεμβατική μέτρηση της τάσης του οξυγόνου του εγκεφάλου⁴⁰⁵.

Ενδιαφέρον υπήρξε επίσης για την εφαρμογή της παρακολούθησης του rSO₂ για τη διάγνωση μεταβολών του εγκεφαλικού φλοιού που σχετίζονται με τον αγγειόσπασμο του εγκεφάλου μετά από ρήξη ανευρύσματος και υπαραχνοειδή αιμορραγία με ποικίλα αποτελέσματα^{406,407}.

3.9.3 Ουδός βιωσιμότητας-χρόνου της εγκεφαλικής βλάβης

Ο ουδός βιωσιμότητας-χρόνου για εγκεφαλική ισχαιμία έχει μελετηθεί ευρέως σε ενήλικες με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, όπου η άποψη «ο χρόνος είναι εγκέφαλος» είναι αναγνωρισμένος και οι παρεμβάσεις για την αποκατάσταση της αιμάτωσης πριν την εγκατάσταση μη αναστρέψιμης ισχαιμικής βλάβης σχετίζονται με βελτιωμένη λειτουργική έκβαση⁴⁰⁸. Παρόλο που οι μηχανισμοί της βλάβης και οι επικείμενες παρεμβάσεις είναι διαφορετικές σε άλλους τύπους εγκεφαλικής βλάβης, είναι πολύ πιθανό να υπάρχουν παρόμοια «παράθυρα» χρόνου για στοχευμένες παρεμβάσεις^{409,410}. Σε μία μελέτη σε πειραματικό επίπεδο³⁷³ προκλήθηκε παροδική εγκεφαλική βλάβη διατηρώντας το rSO₂ <35% και σχετίστηκε με νευροφυσιολογική εξασθένηση. Η υποξία/ισχαιμία που διήρκησε <2 ώρες δεν σχετίστηκε με νευρολογικό έλλειμα, ενώ όταν ο χρόνος αυτός αυξήθηκε >2 ώρες, η συχνότητα εμφάνισης νευρολογικής βλάβης αυξήθηκε κατά 15% ανά ώρα και προαναγγέλθηκε από διαταραχές στην NIRS κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης. Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν όχι μόνο ότι είναι πιθανό να οριστεί ένας ουδός βιωσιμότητας-χρόνου, αλλά επίσης ότι υπάρχει ένα παράθυρο πολλών ωρών πριν εμφανιστεί βαρεία υποξία / ισχαιμία και άρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στοχευμένες νευροπροστατευτικές τεχνικές, ώστε να προληφθεί ή να ελαχιστοποιηθεί η μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη. Η χρήση άρα της εγκεφαλικής οξυμετρίας αποτελεί μια συναρπαστική προοπτική.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4.1. Υπόθεση της μελέτης

Οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις σχετίζονται με σημαντική κατανάλωση παραγώγων αίματος. Παρόλο που η αναιμία θα πρέπει να αποφεύγεται σε αυτές τις επεμβάσεις,^{97,284} υπάρχουν στοιχεία που συνηγορούν στο ότι οι μεταγγίσεις αίματος σχετίζονται με χειρότερη έκβαση των ασθενών^{94,411} και οι τεχνικές περιορισμένων μεταγγίσεων (διατήρηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7-8g/dl) μειώνουν τη δυσλειτουργία των οργάνων και το κόστος, χωρίς να επιδρούν δυσμενώς στην έκβαση των ασθενών.^{71,412} Σύμφωνα με μια πρόσφατη ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη (RCT) στην καρδιοχειρουργική, στην οποία ακολουθήθηκε μια στρατηγική περιορισμένων μεταγγίσεων με στόχο να διατηρείται ο αιματοκρίτης στο 24%, δεν αυξήθηκαν ούτε η θνητότητα ούτε οι επιπλοκές.⁴¹³ Επιπλέον ο αριθμός των μεταγγιζόμενων μονάδων αίματος αποτελούσε έναν προγνωστικό δείκτη για χειρότερη έκβαση και μεγαλύτερη θνητότητα σε αναδρομική ανάλυση.

Υπάρχουν πολλές μεταβλητές που σχετίζονται με την ολική μάζα των ερυθροκυττάρων, όπως η προεγχειρητική τιμή του αιματοκρίτη, το γυναικείο φύλο και το μικρό μέγεθος σώματος, οι οποίες μάλιστα αποτελούν και προγνωστικούς δείκτες για μετάγγιση στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.⁴¹⁴⁻⁴¹⁶ Οι τιμές του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από το θετικό ισοζύγιο υγρών κατά την εξωσωματική κυκλοφορία χωρίς να υπάρχει πραγματική απώλεια ερυθροκυττάρων. Οι κατευθυντήριες οδηγίες που υπάρχουν για τις μεταγγίσεις στην καρδιοχειρουργική, υπογραμμίζουν τη σημασία του περιορισμού της αιμοαραίωσης.^{103,418}

Οι μεταγγίσεις αίματος στην καρδιοχειρουργική, όταν βασίζονται μόνο στην τιμή του αιματοκρίτη φαίνεται ότι είναι αδικαιολόγητες. Η έλλειψη ενός ουδού μετάγγισης και τα μέχρι τώρα στοιχεία από μελέτες που εκτιμούν τις στρατηγικές περιορισμένων μεταγγίσεων, προτείνουν ότι ο αιματοκρίτης από μόνος του δεν υποστηρίζει με ιδεώδη τρόπο τις αποφάσεις για μετάγγιση.

Η παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης με την εγγύς υπέρυθρη φασματοσκοπία (INVOS) αποτελεί μια μέθοδο για την εκτίμηση της ισορροπίας μεταξύ της παροχής οξυγόνου στον εγκεφαλό και της κατανάλωσης αυτού. Δημοσιευμένα στοιχεία δείχνουν ότι οι τιμές του INVOS έχουν θετική συσχέτιση με τον κορεσμό σε οξυγόνο της αρτηριακής αιμοσφαιρίνης, το αρτηριακό PCO₂ και τις

τιμές της αιμοσφαιρίνης (ή του αιματοκρίτη) και αρνητική συσχέτιση με την ηλικία.^{418,419} Η επίδραση του βάθους της αναισθησίας στις τιμές του INVOS δεν έχει εκτιμηθεί εκτενώς, αλλά στοιχεία από μικρές RCT έδειξαν υψηλότερες τιμές INVOS με μεγαλύτερο βάθος αναισθησίας με σεβοφλουράνιο ή δεσφλουράνιο.⁴²⁰

Από την εμπειρία μας σε προηγούμενες μελέτες και από την καθημερινή κλινική πράξη προκύπτει ότι η παρακολούθηση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης με τη βοήθεια του INVOS μπορεί να βοηθήσει στον περιορισμό των μεταγίσεων κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η παρούσα μελέτη έγινε προκειμένου να μελετήσει την υπόθεση, **εάν με την παρακολούθηση του INVOS διεγχειρητικά, μπορούν να περιοριστούν οι μεταγίσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις υπό εξωσωματική κυκλοφορία και εφαρμόζοντας παράλληλα ένα πρωτόκολλο περιορισμένης παρεντερικής χορήγησης υγρών και τεχνικές διάσωσης του αίματος.**

4.2. Υλικό και μέθοδοι

Αυτή η προοπτική μελέτη πραγματοποιήθηκε στο τριτοβάθμιο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Λάρισας σε χρονικό διάστημα 16 μηνών, μετά από έγκριση από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας. Εξασφαλίστηκε η γραπτή συγκατάθεση όλων των ασθενών μετά από ενημέρωσή τους και πριν εισαχθούν στη μελέτη.

4.2.1 Κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού

Οι ασθενείς θεωρήθηκαν υποψήφιοι για να ενταχθούν στο πρωτόκολλο μελέτης, εφόσον υποβάλλονταν σε προγραμματισμένη καρδιοχειρουργική επέμβαση υπό εξωσωματική κυκλοφορία, ανεξάρτητα από την ηλικία τους ή τη φυσική τους κατάσταση σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά ASA.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτελούσαν οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε επείγουσες επεμβάσεις ή επανεπεμβάσεις (re-do), σε συνδυασμένες επεμβάσεις καρδιάς-καρωτίδων και σε επεμβάσεις με ελάχιστη εξωσωματική κυκλοφορία (επεμβάσεις της ανιούσας αορτής) ή κυκλοφορικό arrest. Οι ασθενείς με

αιματολογική νόσο (καθώς και προεγχειρητική αναιμία που απαιτούσε μετάγγιση αίματος προεγχειρητικά), με διαταραχές πήκτικότητας, με προχωρημένη κίρρωση και νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη μεγαλύτερη από το 50% του ανώτερου ορίου της φυσιολογικής τιμής) αποκλείστηκαν επίσης από τη μελέτη.

4.2.2 Τυχαιοποίηση των ασθενών – πρωτόκολλο μελέτης

Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες :

Ομάδα Α με διεγχειρητική παρακολούθηση του INVOS

Ομάδα Β χωρίς παρακολούθηση του INVOS (ομάδα ελέγχου)

Η κατανομή των ασθενών στις δύο ομάδες έγινε με τη βοήθεια διαδοχικών αριθμημένων κλειστών φακέλων, που ο καθένας τους περιείχε έναν κωδικό τυχαιοποίησης.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν καθορισμένη αναισθησία και διεγχειρητική φροντίδα και χειρουργήθηκαν από την ίδια ομάδα (καρδιοχειρουργός, βοηθοί και εξωσωματιστής), κάτω από τις ίδιες συνθήκες (ίδια χειρουργική αίθουσα και περιβάλλον), με διεγχειρητική διάσωση των ερυθροκυττάρων τους και αυτόλογη μετάγγιση. Τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (με εξαίρεση την ασπιρίνη) διακόπηκαν τουλάχιστον 72 ώρες πριν το χειρουργείο. Σε κανέναν ασθενή επίσης δεν έγινε οξεία νορμοβολαιμική αιμοαραίωση ούτε ανάδρομο αυτόλογο γέμισμα του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Επίσης σε κανέναν ασθενή δε χορηγήθηκαν φαρμακολογικοί παράγοντες για τη μείωση των απωλειών αίματος. Όλο το προσωπικό (χειρουργική ομάδα, εξωσωματιστής, νοσηλευτικό προσωπικό καθώς και το προσωπικό της ΜΕΘ) που αναμίχθηκαν στη φροντίδα των ασθενών δεν γνώριζαν την τυχαιοποίηση των ασθενών. Παρομοίως, όλοι οι ερευνητές που βοήθησαν στη συλλογή των στοιχείων δεν γνώριζαν επίσης την τυχαιοποίηση των ασθενών. Ο αναισθησιολόγος βέβαια σε κάθε περιστατικό είχε πρόσβαση στα στοιχεία του INVOS και προφανώς γνώριζε την τυχαιοποίηση των ασθενών.

4.3. Αναισθητική τεχνική

Όλοι οι ασθενείς με την άφιξή τους στο χειρουργείο συνδέονταν με το monitor για την παρακολούθηση της καρδιακής τους συχνότητας και του ρυθμού, της αρτηριακής τους πίεσης με αναίμακτη μέθοδο αρχικά και ένα παλμικό οξύμετρο για τη συνεχή παρακολούθηση της οξυγόνωσής τους. Στη συνέχεια εξασφαλιζόταν μια καλή περιφερική φλέβα που ήταν απαραίτητη για την έναρξη εισαγωγής στην αναισθησία. Αμέσως μετά ο αναισθησιολόγος καθετηρίαζε την κερκιδική αρτηρία για άμεση μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (σε περίπτωση δυσκολίας υπήρχε εναλλακτικά η δυνατότητα καθετηριασμού της βραχιόνιας ή μηριαίας αρτηρίας). Όλοι οι ασθενείς συνδέονταν στη συνέχεια με τον διαφασματικό δείκτη (BIS) για την εκτίμηση του βάθους της αναισθησίας. Οι ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα Α συνδέονταν και με το εγκεφαλικό οξύμετρο (INVOS) για τη συνεχή, άμεση και μη επεμβατική μέτρηση της οξυγόνωσης του εγκεφάλου. Ο καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης γινόταν μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, ενώ μέσω ειδικού καθετήρα εξασφαλιζόταν η συνεχής μέτρηση της θερμοκρασίας της ουροδόχου κύστης σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης. Επίσης, μετά την εισαγωγή στην αναισθησία τοποθετούνταν θηκάρι στη δεξιά έσω σφαγίτιδα και μέσω αυτού καθετήρας Swan Ganz με δυνατότητα παρακολούθησης πέρα των πνευμονικών πιέσεων και του SVO₂ καθώς και συνεχούς μέτρησης της καρδιακής παροχής.

Το monitoring όλων των ασθενών περιελάμβανε τελικά το ηλεκτροκαρδιογράφημα 5 απαγωγών με ανάλυση του ST διαστήματος, την άμεση μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, τον κορεσμό του αρτηριακού αίματος, τον κορεσμό του μικτού φλεβικού αίματος (SVO₂), τη συνεχή μέτρηση της καρδιακής παροχής (Oximetry TD catheter, Edwards Lifesciences, Germany), το διαφασματικό δείκτη (BIS/XP, Aspect Medical Systems, USA), τη συνεχή μέτρηση της θερμοκρασίας του ασθενούς (ουροδόχου κύστης) και την ανάλυση των αερίων του αρτηριακού αίματος. Για τους ασθενείς της ομάδας Α γινόταν επιπλέον η παρακολούθηση της οξυγόνωσης του εγκεφάλου, με τη βοήθεια του INVOS 5100 (Somanetics, USA).

Η εισαγωγή στην αναισθησία σε όλους τους ασθενείς έγινε με τη σταδιακή εφάπαξ χορήγηση μιδαζολάμης (2-5mg), φεντανύλης (100-250μg) και ετομιδάτης (0,2mg/kg). Για τη διευκόλυνση της διασωλήνωσης της τραχείας χορηγήθηκε cis-ατρακούριο (0,1-0,15/kg). Μετά τη διασωλήνωση οι ασθενείς τέθηκαν σε μηχανικό

αερισμό (Primus, Draeger, Berlin, Germany), με εισπνεόμενη συγκέντρωση οξυγόνου 1.0. Για τη διατήρηση της αναισθησίας, οι ασθενείς έλαβαν ολική ενδοφλέβια αναισθησία με προποφόλη και ρεμιφεντανύλη με στόχο τη διατήρηση του διφασματικού δείκτη BIS <50. Ο ρυθμός έγχυσης της προποφόλης υπολογίστηκε από την αναισθησιολογική ομάδα, ώστε να εξασφαλιστεί σταθερή συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα σε διάστημα 30 περίπου λεπτών από την έναρξη χορήγησής της, χρόνος απαραίτητος για την περαιτέρω αναισθησιολογική και χειρουργική προετοιμασία. Επιπλέον για την εξασφάλιση αναλγησίας οι ασθενείς ελάμβαναν ρεμιφεντανύλη σε συνεχή έγχυση (~ 20μg/kg/h). Η συνεχής έγχυση των παραπάνω φαρμάκων γινόταν μέσω ειδικών αντλιών (Fresenius, Pilot, France). Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός διατηρήθηκε με την επαναληπτική χορήγηση cis-ατρακούριου. Η αντιπηκτική αγωγή επιτεύχθηκε με την ενδοφλέβια χορήγηση ηπαρίνης 300 iU/kg και τιμές ACT (Activated Clotting Time) >400s ήταν απαραίτητες πριν την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η μηχανή της εξωσωματικής κυκλοφορίας (Stockert SIII, Germany, circuit: Custom Pack, Dideco, Italy) γέμιζε με 1400-2000 mls κρυσταλλοειδούς διαλύματος, βασιζόμενη στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Η ροή στη μηχανή της εξωσωματικής κυκλοφορίας ήταν 2,3-2,5 liter/min/m². Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ορθόδρομη καρδιοπληγία. Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν αποκλειστικά σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη χειρουργήθηκαν κάτω από ήπια παθητική υποθερμία (33,5-34⁰C), ενώ συστηματική μετακίνηση στους 32⁰C εφαρμόστηκε σε όλους τους άλλους ασθενείς. Ενεργής επαναθέρμανση στους 37,5⁰C (θερμοκρασία ουροδόχου κύστης) και κατάλληλη καρδιακή επαναιμάτωση έγινε σε όλους τους ασθενείς. Μετά την έξοδο από την εξωσωματική κυκλοφορία, χορηγήθηκε θειϊκή πρωταμίνη σε δόση 3mg/kg βάρους σώματος για την αναστροφή της ηπαρίνης. Το υπολλειπόμενο αίμα που έμεινε στο κύκλωμα της εξωσωματικής πλύθηκε, φυγοκεντρήθηκε (Electa, Dideco, Italy) και επαναχορηγήθηκε στον ασθενή. Η συλλογή αίματος από το χειρουργικό πεδίο συνεχίστηκε μέχρι το κλείσιμο του στέρνου και μεταγγίστηκε στον ασθενή.

Όλοι οι ασθενείς ανεξάρτητα από την ομάδα που τυχαιοποιήθηκαν, αντιμετωπίστηκαν ακολουθώντας ένα πρωτόκολλο περιορισμένης χορήγησης υγρών, όπως αυτό περιγράφηκε σε προηγούμενή μας μελέτη⁴²¹. Η αιμοδυναμική αστάθεια πριν την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας αντιμετωπίστηκε χρησιμοποιώντας

έναν αλγόριθμο που στόχευε στον περιορισμό χορήγησης μη απαραίτητων υγρών και συγκεκριμένα:

A) για $MAPI < 55 \text{ mmHg}$ με $SVO_2 > 75\%$, $INVOS > 60\%$ και $BIS < 35$: τιτλοποίηση αναισθητικών*

B) για $MAPI < 55 \text{ mmHg}$ με $SVO_2 > 75\%$, $INVOS > 60\%$ και $BIS > 35$: αγγειοσυσπαστικά*

Γ) για $SVO_2 < 75\%$, $PCWP > 16 \text{ mmHg}$ $HR < 90 / \text{min}$: ντομπουταμίνη

Δ) για $SVO_2 < 75\%$ και σφύξεις $< 40 / \text{min}$: βηματοδότηση μέσω επικαρδιακών ηλεκτροδίων

[*] ανεξάρτητα από τις πιέσεις πλήρωσης

Εφόσον τα διορθωτικά μέτρα που βασίζονταν στον αλγόριθμο ήταν ανεπαρκή για τη διόρθωση της αιμοδυναμικής αστάθειας, ο αναισθησιολόγος ήταν ελεύθερος να λειτουργήσει σύμφωνα με την κρίση του.

Μετεγχειρητικά όλοι οι ασθενείς μεταφέρθηκαν στη ΜΕΘ για περαιτέρω παρακολούθηση, λαμβάνοντας τα ίδια αναισθητικά φάρμακα για καταστολή (προποφόλη-ρεμιφεντανύλη). Η παρακολούθηση του $INVOS$ δεν συνεχίστηκε στη ΜΕΘ. Τα κριτήρια απογαλακτισμού από το μηχανικό αερισμό περιελάμβαναν την αιμοδυναμική σταθερότητα με ελάχιστη ή μηδενική ινότροπη υποστήριξη, την απουσία σημαντικών αρρυθμιών, την απουσία σημαντικής αιμορραγίας, τη θερμοκρασία σώματος $> 36^\circ \text{C}$, το ικανοποιητικό επίπεδο συνείδησης και αποδεκτές τιμές αερίων αίματος με καλή μηχανική του αναπνευστικού τους. Ο μετεγχειρητικός πόνος ελέγχθηκε με ενδοφλέβια έγχυση μορφίνης. Οι ασθενείς μεταφέρθηκαν στο θάλαμο νοσηλείας, όταν η κλινική τους κατάσταση και τα εργαστηριακά τους ευρήματα ήταν αποδεκτά.

4.4. Ενδείξεις για περιεγχειρητική μετάγγιση συμπτωκνωμένων ερυθρών

Οι ενδείξεις για περιεγχειρητική μετάγγιση θέτονταν από τον αναισθησιολόγο που παρακολουθούσε τον ασθενή. Έτσι για την ομάδα Α (ομάδα $INVOS$) οι ενδείξεις ήταν οι ακόλουθες : μέση τιμή $INVOS$ και των δύο ημισφαιρίων < 60 ανεξάρτητα από

τις τιμές αναφοράς (κριτήριο α) ή πτώση της τιμής του INVOS κατά 20% ή περισσότερο σε σχέση με την μέση τιμή αυτού κατά την τοποθέτηση του καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας (κριτήριο β). Στις παραπάνω περιπτώσεις ο ασθενής ήταν υποψήφιος για μετάγγιση, εφόσον όμως ήταν ενδεικτικός και ο αιματοκρίτης που μετριόταν από τα αέρια αίματος (σύμφωνα με τις ενδείξεις που αναφέρονται παρακάτω για την ομάδα Β). Οι ασθενείς που είχαν χαμηλό αιματοκρίτη, αλλά δεν πληρούσαν τα κριτήρια του INVOS όπως αυτά περιγράφηκαν παραπάνω, δεν μεταγγίζονταν.

Για την ομάδα Β (ομάδα ελέγχου, χωρίς INVOS) οι αποφάσεις για μετάγγιση βασίζονταν στις τιμές του αιματοκρίτη ως εξής: Κατά τη διάρκεια του αποκλεισμού της αορτής, ομόλογη μετάγγιση δεν δινόταν εάν η τιμή του αιματοκρίτη ήταν $>21\%$. Για τιμές αιματοκρίτη $<17\%$ χορηγούνταν μια μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών. Όταν ο αιματοκρίτης ήταν μεταξύ του $17-21\%$ οι αναισθησιολόγοι ήταν ελεύθεροι να ακολουθήσουν την κρίση τους. Μετά την αφαίρεση της λαβίδας αποκλεισμού της αορτής και πριν από την έξοδο από την εξωσωματική κυκλοφορία (συνήθως λίγο πριν την ολοκλήρωση της τελευταίας εγγύς αναστόμωσης ή κατά την καρδιακή επανάρδευση) συμπυκνωμένα ερυθρά χορηγούνταν για τιμές αιματοκρίτη $<21\%$. Μετά την έξοδο από την εξωσωματική κυκλοφορία και τη χορήγηση αυτόλογου αίματος, οι ασθενείς μεταγγίζονταν για τιμές αιματοκρίτη ίσες ή $<24\%$.

Κατά την μετεγχειρητική περίοδο, η θεραπεία υποκατάστασης υγρών και οι μεταγγίσεις καθορίζονταν από το προσωπικό της μονάδας που δεν γνώριζε την τυχαιοποίηση των ασθενών και δεν ελάμβανε μέρος στην ερευνητική ομάδα. Έτσι και ενώ οι ασθενείς βρίσκονταν στη ΜΕΘ, μεταγγίζονταν εάν οι τιμές του αιματοκρίτη ήταν ίσες ή $<24\%$, ενώ οι αποφάσεις για μετάγγιση, εφόσον ο αιματοκρίτης κυμαινόταν μεταξύ $24-30\%$, βασίζονταν στην εκτίμηση πολλαπλών παραμέτρων άσχετα από την ομάδα τυχαιοποίησης.

4.5 Συλλογή δεδομένων και στατιστική ανάλυση

Το μέγεθος του δείγματος βασίστηκε στις ακόλουθες υποθέσεις: το 75% των ασθενών αναμενόταν να μεταγγιστεί στην ομάδα ελέγχου, με μια μείωση αυτού του ποσοστού στο 50% να θεωρείται αξιόλογη βελτίωση. Έτσι το α ορίστηκε στο 0,05

και η ισχύς στο 0,8. Κάτω από αυτές τις υποθέσεις το απαιτούμενο μέγεθος του δείγματος για χ^2 ανάλυση ήταν 57 ασθενείς ανά ομάδα. Ωστόσο, αποφασίσαμε να συμπεριλάβουμε 75 ασθενείς ανά ομάδα, για να υπάρχει περιθώριο για δυνητικά προβλήματα που μπορεί να προέκυπταν, όπως 'χαμένοι' ασθενείς ή 'χαμένα' δεδομένα ή παραβάσεις του πρωτοκόλλου.

Οι τιμές του αιματοκρίτη καταγράφηκαν και για τις 2 ομάδες τις παρακάτω χρονικές στιγμές: προεγχειρητικά, μετά την τοποθέτηση της αρτηριακής γραμμής, μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, 10 λεπτά μετά την είσοδο στην εξωσωματική κυκλοφορία, πριν την έξοδο από την εξωσωματική κυκλοφορία, στο τέλος του χειρουργείου, 6 και 12 ώρες μετά την είσοδο στη ΜΕΘ και κατά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν επίσης τα ενδοφλέβια υγρά που έλαβε (συμπεριλαμβανομένων και των όγκων των φαρμάκων που εγχύθηκαν καθώς και των υγρών που χρησιμοποιήθηκαν για 'ξέπλυμα' των γραμμών) καθώς και η παραγωγή των ούρων πριν την εξωσωματική, κατά τη διάρκεια αυτής και από το τέλος αυτής μέχρι το τέλος του χειρουργείου. Καταγράφηκαν επίσης οι όγκοι των υγρών πλήρωσης του μηχανήματος της εξωσωματικής και της καρδιοπληγίας που χορηγήθηκε, τυχόν επιπλέον όγκοι υγρών που δόθηκαν κατά την εξωσωματική, οι όγκοι αιμοδιήθησης και οι υπολειπόμενοι όγκοι της μηχανής στο τέλος της εξωσωματικής. Βασιζόμενοι στις παραπάνω μετρήσεις υπολογίστηκε το ισοζύγιο υγρών για τη χρονική περίοδο πριν από την εξωσωματική κυκλοφορία, κατά τη διάρκεια αυτής καθώς και συνολικά για όλη τη χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον καταγράφηκαν οι τιμές του INVOS για όλους τους ασθενείς της ομάδας Α.

Κατά το σχεδιασμό της μελέτης αποφασίσαμε να ορίσουμε ένα όριο για το διαχωρισμό της κανονικής έναντι της παρατεταμένης νοσηλείας στο νοσοκομείο. Σύμφωνα με τα δεδομένα της καρδιοχειρουργικής κλινικής του νοσοκομείου μας, όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε ανάλογου τύπου επεμβάσεις παρέμεναν στο νοσοκομείο το πολύ μέχρι 9 ημέρες. Έτσι προκειμένου να ελαχιστοποιήσουμε την υποκειμενικότητα κατά την καταγραφή των επιπλοκών, αυτές ορίστηκαν ως καταστάσεις που απαιτούσαν κάποια ειδική ιατρική θεραπεία ή παρέμβαση και προκαλούσαν παράταση της νοσηλείας των ασθενών ή θάνατο.

Βασιζόμενοι σε προηγούμενη εμπειρία μας, οι παραβάσεις του πρωτοκόλλου ήταν προκαθορισμένες και περιελάμβαναν : Α) Σημαντική μετεγχειρητική αιμορραγία που

απαιτούσε τη μετάγγιση περισσότερων από 8 μονάδες συμπυκνωμένα ερυθρά. Β) Διεγχειρητική παρεκτροπή από το πρωτόκολλο μετάγγισης ερυθρών λόγω διαφορετικής κλινικής κρίσης. Καθώς ο ‘ουδός’ της μετάγγισης παραμένει ασαφής για την περίοδο της εξωσωματικής κυκλοφορίας, ο υπεύθυνος αναισθησιολόγος είχε το ελεύθερο να μεταγγίσει εάν αυτός έκρινε, βασιζόμενος στο ιατρικό ιστορικό και/ή σε συνυπάρχουσα παθολογία του κάθε ασθενή, αφού η περιεγχειρητική αναιμία θα μπορούσε να οδηγήσει σε επιπλοκές. Γ) Εφόσον το συνολικό διεγχειρητικό ισοζύγιο ήταν μεγαλύτερο από 1,5 λίτρα (επιλέχθηκε αυτή η τιμή, γιατί εάν αυτό ήταν μεγαλύτερο από 2SD στην προηγούμενή μας μελέτη⁴²¹, αποτελούσε ισχυρή ένδειξη ότι καταστρατηγήθηκε το πρωτόκολλο περιορισμένης χορήγησης υγρών). Δ) Στην ομάδα Α, εφόσον υπήρχε μια φαινομενική πτώση του INVOS που δεν ήταν σταθερή και για τα δύο ημισφαίρια, τότε ο ασθενής αποκλειόταν από το πρωτόκολλο και ο αναισθησιολόγος έπρεπε να ενημερώσει τον συντονιστή της μελέτης.

Η συλλογή των δεδομένων έγινε από ερευνητές που δεν γνώριζαν την τυχαιοποίηση των ασθενών και αποθηκεύτηκαν σε ασφαλή ηλεκτρονική βάση (MS Office Excel). Όλη η στατιστική ανάλυση έγινε με τη βοήθεια του SPSS 15.0 των Windows, με εξαίρεση τη χ^2 ανάλυση, η οποία έγινε με τη βοήθεια του Epi Info statistical software package, που είναι ελεύθερα διαθέσιμη στην ιστοσελίδα του CDC: <http://wn.cdc.gov/epiinfo/html/downloads.htm>.

Για τον κάθε ασθενή, όλα τα δεδομένα εκτιμήθηκαν από το συντονιστή της μελέτης για την πληρότητα και την αξιοπιστία τους, μετά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο. Βασιζόμενοι στην υπόθεσή μας, ο πρωτογενής στόχος της μελέτης ήταν ο αριθμός των μονάδων των συμπυκνωμένων ερυθρών που μεταγγίστηκαν κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Άλλα δεδομένα που συλλέχθηκαν ήταν οι μεταγγίσεις στη ΜΕΘ και στην κλινική, η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και συνολικά στο νοσοκομείο, η νοσηρότητα και η θνητότητα και βέβαια αυτά χρησιμοποιήθηκαν ως δευτερογενείς στόχοι για σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων. Ως μετεγχειρητική θνητότητα, ορίστηκε κάθε θάνατος εντός 30 ημερών από την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο. Ο αριθμός των μοσχευμάτων, ο αριθμός των μονάδων των συμπυκνωμένων ερυθρών που μεταγγίστηκαν, η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ και συνολικά στο νοσοκομείο, αναλύθηκαν ως συνεχείς μεταβλητές (ποσοτικές μεταβλητές, continuous variables). Η ‘μετάγγιση’ αναλύθηκε ως ποιοτική μεταβλητή (categorical variable). Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών εκτιμήθηκε με το

Kolmogorov-Smirnov test και η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων έγινε με τη βοήθεια του Student's two-tailed t-test. Η σύγκριση των ποιοτικών μεταβλητών έγινε με το χ^2 test. Στατιστικά σημαντικά θεωρήθηκαν τα αποτελέσματα με τιμές του p μικρότερες από 0,05 για όλες τις συγκρίσεις.

Μετά το τέλος της μελέτης, τα δεδομένα από το σύνολο των 150 ασθενών αναλύθηκαν αρχικά βάση της αρχής 'τάση για θεραπεία' (intention-to-treat, ITT analysis). Ακολούθως πραγματοποιήσαμε ανάλυση των δεδομένων βάση της αρχής 'για το πρωτόκολλο' (per protocol analysis), αφού προηγουμένως αναγνωρίστηκαν και αποκλείστηκαν περιστατικά με παρεκτροπές από το πρωτόκολλο.

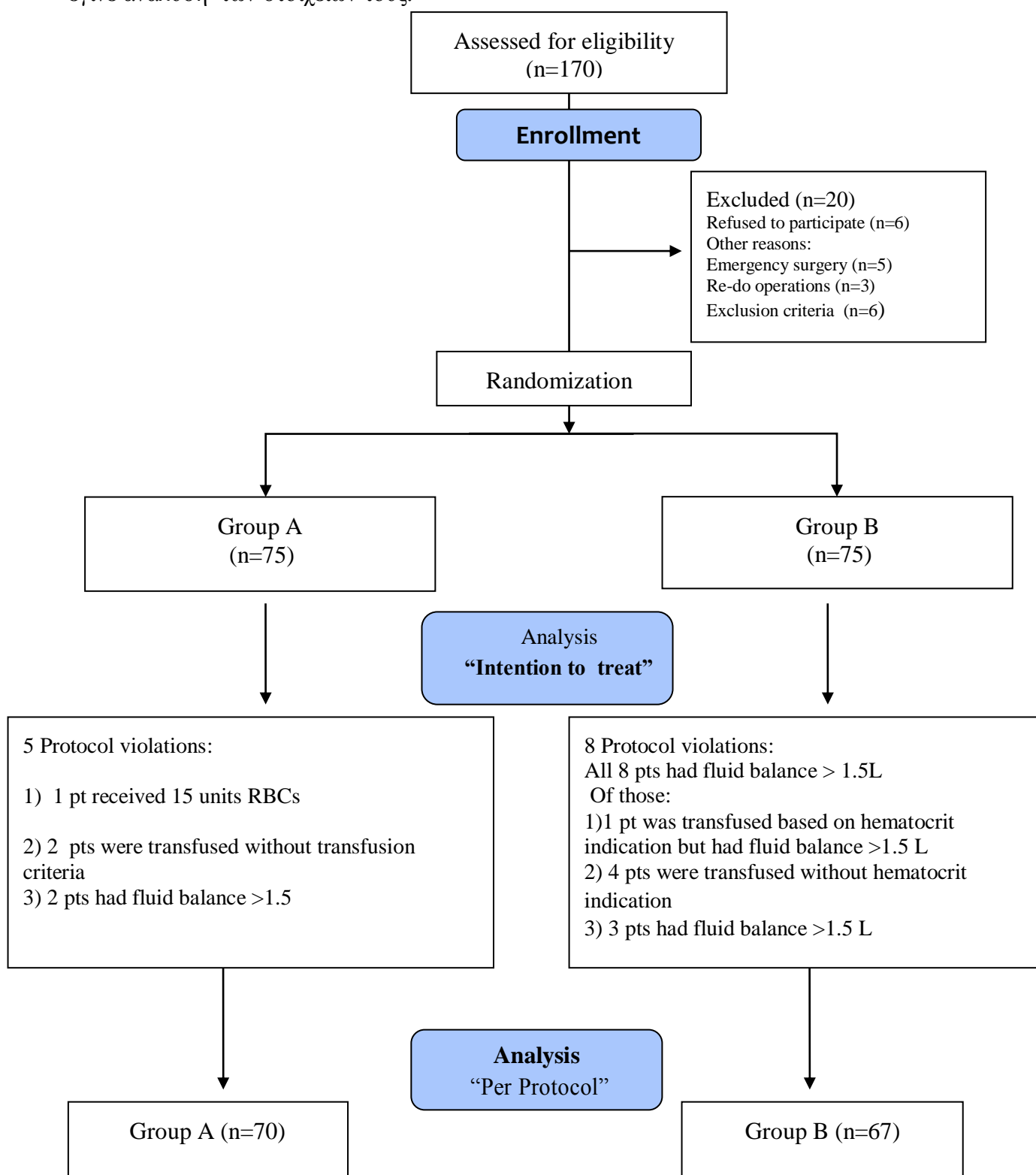
4.6 Αποτελέσματα

Συνολικά πήραν μέρος στη μελέτη 150 ασθενείς χωρίς να υπάρχουν περιστατικά με ελλιπή δεδομένα. Παρόλο που υπήρχε σε κάποιες περιπτώσεις μια σχετική δυσκολία στο να τοποθετηθούν οι σένσορες στους ασθενείς της ομάδας A, τόσο του BIS όσο και του INVOS, τελικά τοποθετήθηκαν όλοι με επιτυχία και παρείχαν ποιοτικά δεδομένα σε όλους τους ασθενείς.

Το διάγραμμα ροής CONSORT, παρουσιάζει τη ροή των περιστατικών κατά τη μελέτη και παρουσιάζεται στο σχήμα 5.

Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά καθώς και τα κλινικά και διεγχειρητικά δεδομένα και των δύο ομάδων συνοψίζονται στον πίνακα 5 και δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.

Σχήμα 5. CONSORT - διάγραμμα ροής ασθενών που εισήχθησαν στη μελέτη και έγινε ανάλυση των στοιχείων τους.



Πίνακας 5. Δημογραφικά και κλινικά στοιχεία ανά ομάδα

	Ομάδα Α (INVOS, n = 75)	Ομάδα Β (ελέγχου, n =75)	P
Ηλικία (έτη)	67.3 ± 8,5	65.9 ± 9.5	0.329
Θήλεις, αρ. (%)	12 (16.0%)	15 (20.0%)	0.523
Βάρος(kg)	79.1 ± 14.4	75.9 ± 13.0	0.140
Υψος(cm)	166.9 ± 8.3	166.7 ± 8.9	0.893
BMI	28.4 ± 4.6	27.2 ± 3.5	0.084
BSA (m ²)	1.86 ± 0.19	1.83 ± 0.20	0.281
LVEF (%)	47.4 ± 10.8	48.3 ± 8.0	0.536
Παλαιό ΕΜ, αρ (%)	42 (56.0%)	40 (53.3%)	0.742
Διαβήτης, αρ (%)	17 (22.6%)	19 (25.3%)	0.702
Υπέρταση, αρ (%)	62 (82.6%)	59 (78.6%)	0.535
COPD, αρ (%)	16 (21.3%)	16 (21.3%)	1.000
Προεγχειρητικός Hct (%)	39.5 ± 3.90	40.4 ± 4.53	0.246
Επέμβαση			
CABG (ιμεμονωμένη), αρ(%)	63 (84.0%)	58 (77.3%)	0.348
Αριθμός μοσχευμάτων	207 in 67 pts	192 in 66 pts	
MVR, αρ (%)	3 (4.0%)	3 (4.0%)	
MVR/CABG, αρ (%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)	
AVR, αρ (%)	5 (6.6%)	4 (5.3%)	
AVR/CABG, αρ (%)	3 (4.0%)	8 (10.6%)	
Αποκατάσταση ASD αρ(%)	0 (0.0%)	2 (2.6%)	
Χρόνος CPB (min)	88.8 ± 18.2	93.7 ± 29.8	0.216
Διάρκεια επέμβασης (min)	249.9 ± 41.9	248.0 ± 59.2	0.812

Μετεγχειρητικά δεδομένα

hmv*	16.4 ± 24.7	14.6 ± 10.3	0.558
ICU LOS**	2.7 ± 3.8	2.7 ± 3.6	0.999
hospital LOS***	10.9 ± 3.6	10.2 ± 10.7	0.181
LOS > 9 [◊] , αρ (%)	51 (68.0%)	41 (54.7%)	0.132
Επιπλοκές, αρ (%)	14 (18.6%)	12 (16.0%)	0.666
Θάνατοι, αρ(%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1.000

* hmv ώρες μηχανικού αερισμού (ICU).

**ICU διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ.

***Hospital LOS σε ημέρες (δεν περιλαμβάνονται οι ημέρες στο νοσοκομείο πριν το χειρουργείο).

◊ δείχνει τον αριθμό των ασθενών με hospital LOS μεγαλύτερη από 9 ημέρες.

Τα δεδομένα του INVOS για την ομάδα Α συνοψίζονται στον πίνακα 6.

Πίνακας 6. Διεγχειρητικές τιμές INVOS (ομάδα Α)

	Πριν την εισαγωγή		Κατά την τοποθέτηση της γραμμής		‘χειρότερη’ τιμή στην εξωσωματική	
	R	L	R	L	R	L
πλευρά						
Min	47	47	38	43	36	37
Max	93	85	89	93	80	81
Mean	65.6	66.29	70.44	70.87	58.29	58.63
SD	7.31	7.48	8.65	9.28	7.89	8.22

Οι τιμές του αιματοκρίτη κατά τη διάρκεια της επέμβασης, κατά την παραμονή των ασθενών στη ΜΕΘ και γενικότερα κατά τη νοσηλεία τους καθώς και τα ισοζύγια υγρών φαίνονται στον πίνακα 7. Το ισοζύγιο των υγρών για το σύνολο της επέμβασης

υπολογίστηκε ως εξής: (συνολικός όγκος ενδοφλέβιων υγρών + υγρά πλήρωσης της αντλίας + συνολική καρδιοπληγία + τυχόν επιπλέον όγκος κατά την εξωσωματική κυκλοφορία) – (συνολική παραγωγή ούρων + όγκος αιμοδιήθησης + καθαρός όγκος από το saver + υπολειπόμενος όγκος στο κύκλωμα της εξωσωματικής). Αυτό κυμαινόταν από -950 έως 2550 ml στην ομάδα Α και από -550 έως 2500 ml στην ομάδα Β. Το σύνολο των μεταβλητών που φαίνονται στον πίνακα 7 δεν έχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.

Πίνακας 7. Τιμές αιματοκρίτη, ενδοφλέβια υγρά και ισοζύγιο υγρών ανά ομάδα

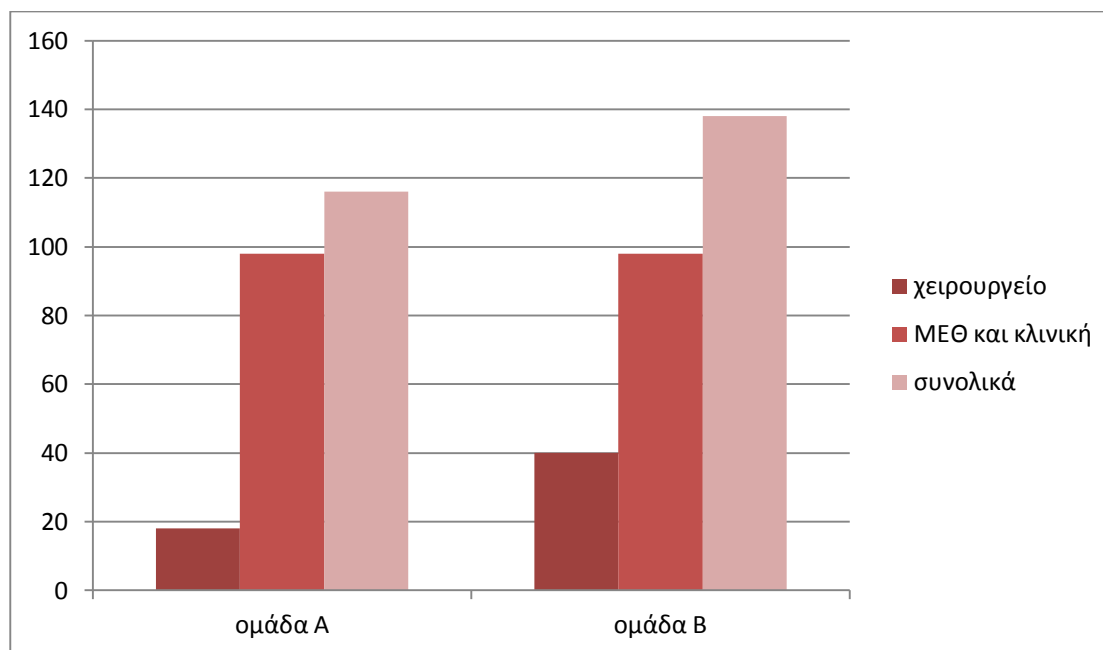
Τιμές αιματοκρίτη (%)	Ομάδα Α (INVOS, n = 75)	Ομάδα Β (ελέγχου, n = 75)	P
Προεγχειρητικά	39.54 ± 3.90	40.38 ± 4.53	0.246
Μετά την τοποθέτηση αρτηριακής γραμμής	38.45 ± 4.32	38.68 ± 4.40	0.765
Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία	38.19 ± 4.61	37.84 ± 4.53	0.655
Μετά την πρώτη καρδιοπληγία	20.20 ± 3.60	20.16 ± 3.83	0.947
Τέλος της CPB	23.07 ± 3.45	23.26 ± 3.03	0.721
Τέλος επέμβασης	27.55 ± 4.18	27.50 ± 4.15	0.943
Μετά από 6 ώρες στη ΜΕΘ	28.15 ± 3.38	28.79 ± 3.32	0.263
Μετά από 12 ώρες στη ΜΕΘ	28.61 ± 3.77	29.29 ± 3.58	0.254
Ημέρα εξόδου	30.67 ± 3.07	31.28 ± 2.58	0.193
Ισοζύγιο υγρών (ml)			
Ενδοφλέβια υγρά μέχρι την έναρξη της CPB	368.5 ± 177.0	416.4 ± 184.6	0.101
Παραγωγή ούρων μέχρι την έναρξη της CPB	110.8 ± 95.9	135.7 ± 127.6	0.164
Ισοζύγιο υγρών			
Μετά την πρώτη καρδιοπληγία	2240.2 ± 238.8	2326.0 ± 306.4	0.055
Παραγωγή ούρων κατά την CPB	666.2 ± 594.0	694 ± 423.0	0.743
Συνολική παραγωγή ούρων	1326.2 ± 842.2	1419.3 ± 690.7	0.452
Χρήση φίλτρου, αρ(%)	8 (10.6%)	9 (12.0%)	0.796
Συνολικό ισοζύγιο υγρών	685.4 ± 784.1	809.9 ± 651.1	0.290

Τα δεδομένα της μετάγγισης ανά ομάδα και η σύγκριση μεταξύ των ομάδων που βασίζεται στην 'τάση για θεραπεία' συνοψίζονται στον πίνακα 8. Μεταγγίστηκαν συνολικά 254 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών σε 150 ασθενείς. Διεγχειρητικά, μεταγγίστηκαν λιγότεροι ασθενείς της ομάδας A (INVOS) και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,04$). Στην ομάδα του INVOS μεταγγίστηκαν συνολικά οι 51 από τους 75 ασθενείς (ποσοστό 68%), έναντι 63 από τους 75 ασθενείς της ομάδας B (ομάδα ελέγχου), που αντιστοιχεί σε ποσοστό 84%. Η παραπάνω διαφορά ήταν στατιστικά πολύ σημαντική, ($p=0,021$). Η ένδειξη για μετάγγιση κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής από την τιμή του αιματοκρίτη για τους ασθενείς της ομάδας A, υπήρχε σε 20 ασθενείς (26,6%). Το κριτήριο α (πτώση της τιμής του INVOS <60%) για μετάγγιση ήταν παρόν σε 37 ασθενείς και το κριτήριο β (πτώση της τιμής του INVOS κατά 20% ή περισσότερο σε σχέση με την μέση τιμή αυτού κατά την τοποθέτηση του καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας) σε 27 ασθενείς. Μεταξύ αυτών των ασθενών, και τα δύο κριτήρια συνυπήρχαν σε 20 ασθενείς, όχι απαραίτητα στους ίδιους στους οποίους υπήρχε ένδειξη και από τον αιματοκρίτη για μετάγγιση. Στην ομάδα A τελικά μεταγγίστηκαν συνολικά 14 ασθενείς και έλαβαν συνολικά 18 μονάδες αίματος. Ένδειξη από τον αιματοκρίτη για μετάγγιση στην ομάδα B υπήρξε σε 21 ασθενείς (28%) και αναλογικά το ποσοστό αυτό των ασθενών που είχαν ένδειξη από τον αιματοκρίτη, δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,854$). Αυτοί οι ασθενείς και επιπλέον 4 ακόμη (δες παρακάτω τις παραβάσεις από το πρωτόκολλο) μεταγγίστηκαν, λαμβάνοντας συνολικά 40 μονάδες.

Πίνακας 8. Δεδομένα μεταγγίσεων ανά ομάδα (ανάλυση βασισμένη στην αρχή “intention to treat”)

	Ομάδα Α (n = 75)	Ομάδα Β (n = 75)	P
Στο χειρουργείο			
Μονάδες RBC που μεταγγίστηκαν	18	40	
Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	14 (18.6%)	25 (33.3%)	0.040
Μονάδες RBC ανά μεταγγιζόμενο ασθενή	1.29 ± 0.47	1.60 ± 0.58	0.090
RBC/ασθενή συνολικά	0.24 ± 0.54	0.53 ± 0.84	0.011
Στη ΜΕΘ και την κλινική			
Μονάδες RBC που μεταγγίστηκαν	98	98	
Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	47 (62.6%)	57 (76.0%)	0.076
Μονάδες RBC ανά μεταγγιζόμενο ασθενή	2.09 ± 2.05	1.71 ± 1.01	0.239
RBC/ασθενή συνολικά	1.31 ± 1.91	1.31 ± 1.20	1.000
Σύνολο			
Μονάδες RBC που μεταγγίστηκαν	116	138	
Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	51 (68.0%)	63 (84.0%)	0.021
Μονάδες RBC ανά μεταγγιζόμενο ασθενή	2.27 ± 2.01	2.19 ± 1.17	0.781
RBC/ασθενή συνολικά	1.55 ± 1.97	1.84 ± 1.41	0.288

Δεν υπήρξαν θάνατοι μέσα στο χειρουργείο σε καμία από τις 2 ομάδες ασθενών. Η διάρκεια του μηχανικού αερισμού, η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (LOS) και στο νοσοκομείο (LOS) δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων (πίνακας 5). 51 ασθενείς (68%) από την ομάδα Α και 41 ασθενείς (54,7%) από την ομάδα Β νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο για περισσότερο από 9 ημέρες, χωρίς όμως οι



Σχήμα 6. Δεδομένα μεταγίσεων - ανάλυση βασισμένη στην αρχή “intention to treat”

περισσότεροι από αυτούς να έχουν εμφανίσει κάποια από τις προκαθορισμένες επιπλοκές. Πιο συγκεκριμένα οι επιπλοκές που εμφάνισαν οι ασθενείς της ομάδας Α ήταν :

α) ένας ασθενής που υποβλήθηκε σε αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη (MVR/CABG) εμφάνισε σημαντική μετεγχειρητική αιμορραγία και δυσλειτουργία της βαλβίδας, επείγουσα επανεπέμβαση, μετάγγιση 15 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών και τελικά θάνατο στη ΜΕΘ την 3^η μετεγχειρητική ημέρα,

β) 9 ασθενείς χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό για χρονικό διάστημα >των 24 ωρών (3 από τους 9 ασθενείς επαναδιασωληνώθηκαν λόγω χαμηλής καρδιακής παροχής, 3 ασθενείς είχαν δύσκολο και παρατεταμένο απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα, 1 ασθενής χρειάστηκε αιμοδιήθηση, 1 ασθενής εμφάνισε νευρολογικό έλλειμα και άργησε η αποσωλήνωσή του, αλλά τελικά είχε καλή πορεία, 1 ασθενής κατά την αφαίρεση των θωρακικών παροχετεύσεων εμφάνισε καρδιακή ανακοπή και επαναδιασωληνώθηκε και επανελέγχθηκε),

γ) 2 ασθενείς εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου και

δ) 3 ασθενείς εμφάνισαν αρρυθμίες που χρειάστηκαν θεραπευτική αντιμετώπιση.

Οι επιπλοκές που εμφάνισαν οι ασθενείς της ομάδας Β ήταν :

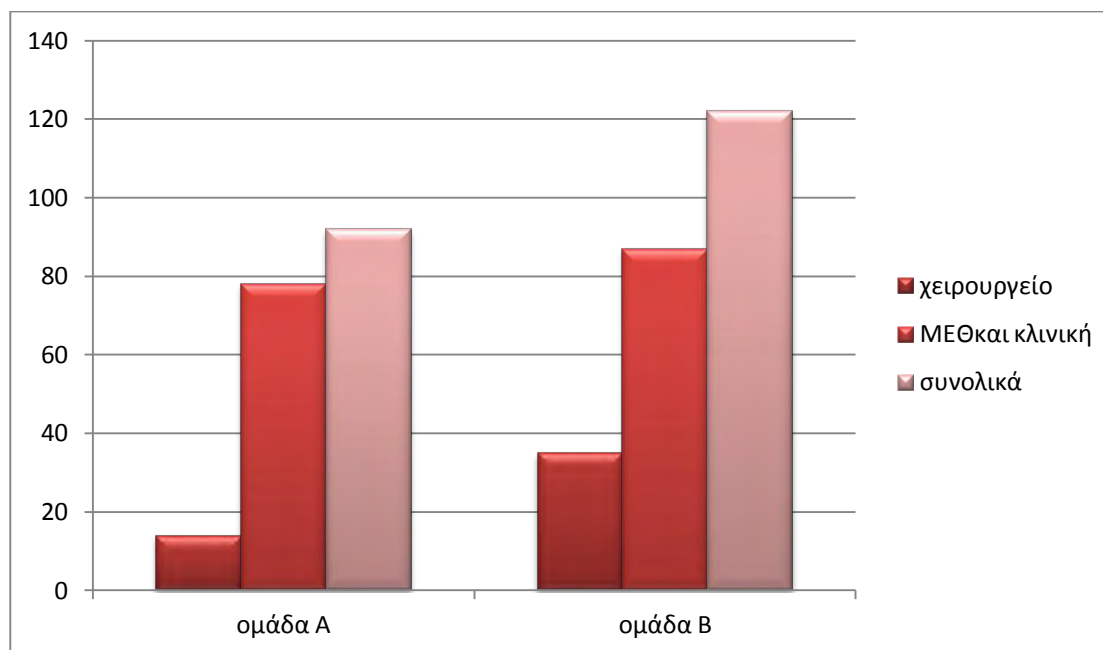
- α) 1 ασθενής επαναδιασωληνώθηκε λόγω σοβαρής αρρυθμίας, αιμοδυναμικής αστάθειας, αύξησης των ηπατικών ενζύμων και τελικά απεβίωσε,
- β) 6 ασθενείς χρειάστηκαν μηχανικό αερισμό για χρονικό διάστημα > των 24 ωρών (1 ασθενής επαναδιασωληνώθηκε λόγω πνευμοθώρακα και εμφάνιση συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής, 1 ασθενής εμφάνισε έμφραγμα του μυοκαρδίου και σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής, 1 ασθενής εμφάνισε αιμορραγία και επανελέχθηκε για αυτήν, 3 ασθενείς είχαν δύσκολο και παρατεταμένο απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα),
- γ) 2 ασθενείς εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου,
- δ) 2 ασθενείς εμφάνισαν αρρυθμίες που χρειάστηκαν θεραπευτική αντιμετώπιση,
- ε) 1 ασθενής εμφάνισε αιμοδυναμική αστάθεια και νευρολογική δυσλειτουργία,
- στ) 1 ασθενής εμφάνισε αρτηριακή υπέρταση που δύσκολα ελέγχθηκε με αποτέλεσμα να καθυστερήσει η έξοδός του από τη ΜΕΘ. Η γενική θνητότητα σε αυτή τη μελέτη ήταν 2 θάνατοι στους 150 ασθενείς.

Συνολικά παραβάσεις του πρωτοκόλλου αναγνωρίστηκαν σε 13 ασθενείς (8,7%). 5 από αυτές αφορούσαν την ομάδα Α (6,6%) : α) 1 ασθενής μεταγγίστηκε με 15 μονάδες συμπυκνωμένα ερυθρά και τελικά απεβίωσε, β) 2 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη μεταγγίστηκαν χωρίς να πληρούν τα κριτήρια για μετάγγιση σύμφωνα με το πρωτόκολλό μας, γ) 1 ασθενής που υποβλήθηκε σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη μεταγγίστηκε διεγχειρητικά πληρώντας όλα τα κριτήρια (INVOS και αιματοκρίτη), αλλά έλαβε πολλά υγρά με συνολικό θετικό ισοζύγιο υγρών 2550ml, δ) 1 ασθενής που υποβλήθηκε σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και ενώ πληρούσε τα κριτήρια για μετάγγιση είχε θετικό ισοζύγιο υγρών πάνω από 1,5lt. Παραβάσεις του πρωτοκόλλου για την ομάδα Β υπήρξαν σε 8 ασθενείς (10,6%) : α) 1 ασθενής που υποβλήθηκε σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη μεταγγίστηκε διεγχειρητικά πληρώντας τα κριτήρια του αιματοκρίτη, αλλά έλαβε πολλά υγρά με συνολικό θετικό ισοζύγιο υγρών > από 1,5lt, β) 3 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και 1 σε αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας μεταγγίστηκαν χωρίς να πληρούν τα κριτήρια του αιματοκρίτη (όλοι τους είχαν θετικό ισοζύγιο υγρών > από 1,5lt) και γ) 3 ασθενείς (ένας υποβλήθηκε σε αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας και αορτοστεφανιαία παράκαμψη και δύο σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη) δε μεταγγίστηκαν, αλλά είχαν θετικό ισοζύγιο υγρών πάνω από 1,5lt.

Εξαιρώντας όλες τις περιπτώσεις όπου παραβιάστηκε το πρωτόκολλο, η στατιστική ανάλυση ‘ σύμφωνα με το πρωτόκολλο’ έδειξε ότι, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, μεταγγίστηκαν σημαντικά λιγότεροι ασθενείς από την ομάδα Α, τόσο διεγχειρητικά (11 ασθενείς από τους 70 της ομάδας Α έναντι 20 από τους 67 ασθενείς της ομάδας ελέγχου, $p=0,048$) και κατά τη συνολική νοσηλεία (46 από τους 70 ασθενείς της ομάδας Α έναντι 55 ασθενών από τους 67 της ομάδας ελέγχου, $p=0,029$). Ομοίως, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ο συνολικός αριθμός των μονάδων των συμπτυνωμένων ερυθρών ανά ασθενή ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα του INVOS διεγχειρητικά (0.20 ± 0.50 μονάδες ανά ασθενή στην ομάδα του INVOS έναντι 0.52 ± 0.88 μονάδες ανά ασθενή στην ομάδα ελέγχου, $p=0,008$) και κατά τη συνολική νοσηλεία (1.31 ± 1.20 μονάδες ανά ασθενή στην ομάδα του INVOS έναντι 1.82 ± 1.46 μονάδες ανά ασθενή στην ομάδα ελέγχου, $p=0,024$). Επειδή ο αριθμός των ασθενών που μεταγγίστηκαν καθώς και ο αριθμός των μονάδων των συμπτυνωμένων ερυθρών ανά ασθενή δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ, είναι άξιο λόγου να αναφέρουμε ότι η γενική μικρότερη χρήση του αίματος στην ομάδα του INVOS φαίνεται πως είναι το αποτέλεσμα ελαττωμένης διεγχειρητικής χρήσης των συμπτυνωμένων ερυθρών, στα πλαίσια εφαρμογής του πρωτοκόλλου βασισμένου στις τιμές του INVOS. Τα αποτελέσματα σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση ‘ σύμφωνα με το πρωτόκολλο’ (εξαιρώντας όλες τις περιπτώσεις όπου παραβιάστηκε το πρωτόκολλο) παρουσιάζονται στον πίνακα 9.

Πίνακας 9. Δεδομένα μετάγγισης (ανάλυση “per protocol” , αποκλείστηκαν οι περιπτώσεις όπου παραβιάστηκε το πρωτόκολλο)

	Ομάδα Α (n = 70)	Ομάδα Β (n = 67)	P
Στο χειρουργείο			
Μονάδες RBC που μεταγγίστηκαν	14	35	
Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	11 (15.7%)	20 (29.8%)	0.048
Μονάδες RBC ανά μεταγγιζόμενο ασθενή	1.27 ± 0.47	1.75 ± 0.55	0.021
RBC/ασθενή συνολικά	0.20 ± 0.50	0.52 ± 0.88	0.008
Στη ΜΕΘ και την κλινική			
Μονάδες RBC που μεταγγίστηκαν	78	87	
Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	42 (60.0%)	49 (74.2%)	0.103
Μονάδες RBC ανά μεταγγιζόμενο ασθενή	1.86 ± 0.72	1.78 ± 1.04	0.670
RBC/ασθενή συνολικά	1.11 ± 1.07	1.30 ± 1.25	0.344
Γενικά			
Μονάδες RBC που μεταγγίστηκαν	92	122	
Ασθενείς που μεταγγίστηκαν	46 (65.7%)	55 (82.1%)	0.029
Μονάδες RBC ανά μεταγγιζόμενο ασθενή	2.00 ± 0.89	2.22 ± 1.21	0.314
RBC/ασθενή συνολικά	1.31 ± 1.20	1.82 ± 1.46	0.024



Σχήμα 7 . Δεδομένα μετάγγισης - ανάλυση “per protocol”

4.7 Συζήτηση

Η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών και άλλων παραγώγων του αίματος είναι συνήθης στην καρδιοχειρουργική και σχετίζεται με πολλούς λόγους, όπως η προϋπάρχουσα αναιμία, η διεγχειρητική αιμοαραίωση και η διεγχειρητική ή μετεγχειρητική απώλεια αίματος, ακόμη και σε μια χειρουργική επέμβαση που εξελίσσεται ομαλά χωρίς επιπλοκές. Παρόλο που οι μεταγγίσεις είναι σαφώς απαραίτητες σε πολλές περιπτώσεις, η χρήση των προϊόντων του αίματος έχει συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα⁴¹¹ και μακροπρόθεσμη θνητότητα⁹⁴ στην καρδιοχειρουργική. Οι προσπάθειες συνεπώς που στοχεύουν να μειώσουν τις μεταγγίσεις μπορεί να συμβάλλουν στη μείωση των επιπλοκών και στη βελτίωση της έκβασης. Έτσι, έχουν εκτιμηθεί πολλά μέτρα που στοχεύουν στη μείωση των μεταγγίσεων κατά τη διενέργεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων⁴¹⁷, συμπεριλαμβανομένων και την ανοχή χαμηλότερων τιμών αιμοσφαιρίνης⁴¹² και τον περιορισμό των παρεντερικών υγρών προκειμένου να αποφευχθεί η αιμοαραίωση⁴²¹. Οι μελέτες που εκτιμούν την αποτελεσματικότητα των στρατηγικών περιορισμένης χορήγησης υγρών προκειμένου να μετριαστεί η απότομη διεγχειρητική πτώση του

αιματοκρίτη σε σχέση με τις στρατηγικές περιορισμού των μεταγγίσεων , είναι σπάνιες. Πρόσφατα δημοσιεύσαμε ότι συγκριτικά με την ελεύθερη χορήγηση υγρών, ένα πρωτόκολλο περιορισμένης χορήγησης υγρών ελάττωσε τις διεγχειρητικές μεταγγίσεις συμπτωμένων ερυθρών⁴²². Δείξαμε επίσης σε μια μεταγενέστερη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, ότι οι στρατηγικές περιορισμένης χορήγησης υγρών μπορεί να έχουν περισσότερα πλεονεκτήματα σε ασθενείς που είναι πιο επιρρεπείς για μετάγγιση λόγω ενός χαμηλού προεγχειρητικού αιματοκρίτη, θηλυκού γένους ή μικρού BSA⁴²¹. Και στις δύο μελέτες, χρησιμοποιήθηκε η επαναμετάγγιση πλυμένων ερυθρών από τις θωρακικές κοιλότητες προκειμένου να μειωθεί η ανάγκη μετάγγισης. Ωστόσο, συναντήσαμε δυσκολίες στο να ορίσουμε έναν ‘ουδό μετάγγισης’ σ’ αυτές τις μελέτες, γιατί οι υπάρχουσες αναφορές εγείρουν ανησυχίες σε σχέση με την ασφάλεια, που έχει να κάνει με την ανοχή χαμηλών τιμών αιματοκρίτη^{285,286}.

Επειδή ακριβώς το INVOS αντανakλά την ισορροπία του οξυγόνου που έχει να κάνει με την προσφορά έναντι της κατανάλωσης αυτού σε ειδική θέση, είναι εύλογο να θεωρήσουμε το INVOS ως ένα δικαιολογημένο μόνιτορ για την επάρκεια της ιστικής μεταφοράς οξυγόνου. Επιπλέον, επειδή υπάρχει μια θετική συσχέτιση μεταξύ του INVOS και της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης⁴¹⁸, είναι λογικό να ερμηνεύονται οι χαμηλές τιμές του INVOS ως στοιχείο ότι οι τιμές της αιμοσφαιρίνης ή του αιματοκρίτη δεν επαρκούν για τη διατήρηση επάρκειας στην ιστική μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς και έτσι ο ασθενής χρειάζεται να μεταγγιστεί. Ομοίως, οι επαρκείς τιμές του INVOS μπορούν να θεωρηθούν ως δείκτης επαρκούς μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς και άρα ως επαναβεβαίωση του ότι δε χρειάζεται μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ωστόσο, τα δεδομένα που υπάρχουν από τη χρήση του INVOS ως εργαλείο, που θα βοηθήσει να ληφθεί απόφαση, όσον αφορά τις μεταγγίσεις αίματος σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, είναι απ’όσο γνωρίζουμε πολύ περιορισμένα, και πιστεύουμε ότι είναι απαραίτητο να γίνει αυστηρή εκτίμηση αυτής της τεχνολογίας στην καρδιοχειρουργική και ενδεχομένως και σε άλλους τύπους επεμβάσεων.

Το κύριο εύρημα αυτής της προοπτικής, τυχαιοποιημένης μελέτης ήταν η σημαντική μείωση στη διεγχειρητική, αλλά και στη γενικότερη ανάγκη για μετάγγιση συμπτωμένων ερυθρών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε προγραμματισμένες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, χρησιμοποιώντας έναν αλγόριθμο που βασίζεται

στον αιματοκρίτη και υποστηρίζεται και από τις τιμές του INVOS προκειμένου να καθοδηγηθεί η απόφαση για μετάγγιση, και οι διαφορές που παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων ήταν σημαντικές αμφότερες στην ανάλυση “intention to treat”. Από την ανάλυση “intention to treat” προέκυψαν σημαντικά ευρήματα, τα οποία γενικώς προτιμούνται, επειδή τα αποτελέσματα που βασίζονται σ’ αυτή την αρχή αντανακλούν καλύτερα πραγματικές (‘real life’) καταστάσεις, σύμφωνα με την οποία εμφανίζονται κατά κανόνα λάθη στην κρίση και αποκλίσεις από θεμελιωμένα πρωτόκολλα. Πιστεύουμε ότι τα ευρήματά μας αξίζουν να αναφερθούν, επειδή προτείνουν ότι, κάτω από ιδανικές συνθήκες (ανάλυση “per protocol”) και σε πραγματικές (‘real life’) καταστάσεις (ανάλυση “intention to treat”), η χρήση του INVOS στη βοήθεια του καθορισμού της απόφασης για μετάγγιση μπορεί να έχει αξία και έτσι δικαιούται περαιτέρω μελέτη. Επιπλέον, πιστεύουμε ότι είναι αξιοσημείωτο ότι η γενικότερη μικρότερη χρήση του αίματος στην ομάδα Α (ομάδα INVOS) ήταν το αποτέλεσμα της ελαττωμένης διεγχειρητικής χρήσης αίματος (και εφόσον εφαρμοζόταν το πρωτόκολλο του INVOS). Νομίζουμε πως είναι δικαιολογημένο να θεωρήσουμε ότι οι παρατηρούμενες γενικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων θα ήταν ακόμη μεγαλύτερες, εάν εφαρμοζόταν το πρωτόκολλο του INVOS και στη ΜΕΘ. Βέβαια αυτό αποτελεί μια υπόθεση, αλλά πιστεύουμε ότι η υπόθεση αυτή αξίζει να εκτιμηθεί περαιτέρω σε μια επίσημη μελέτη.

Δυνατά σημεία της μελέτης μας αποτελούν ο σχεδιασμός αυτής (προοπτική, τυχαιοποιημένη, τυφλή), η εισαγωγή σε αυτήν ενός καλά καθορισμένου αριθμού ασθενών με ξεκάθαρα κριτήρια για μετάγγιση. Επιπλέον, όταν ακολουθήθηκε σωστά το πρωτόκολλο, η ελάττωση των μεταγγίσεων συμπτωνωμένων ερυθρών ήταν σαφώς σημαντική και οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ήταν κλινικά σημαντικές. Ακόμη, η χρήση μιας στρατηγικής περιορισμένης χορήγησης υγρών σε όλους τους ασθενείς πιθανότατα είχε σαν αποτέλεσμα τη γενικότερη μείωση της ανάγκης για μεταγγίσεις και στις δύο ομάδες, λόγω της αποφυγής της αιμοαραίωσης πριν και κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής. Συνεπώς, είναι λογικό το ότι οι παρατηρούμενες διαφορές μεταξύ των ομάδων και κατά συνέπεια το αντιληπτό όφελος από τη χρήση του INVOS ως εργαλείο για να καθοδηγηθούν οι αποφάσεις για μετάγγιση, θα ήταν πιο εκσεσημασμένο σε περιπτώσεις όπου δε γίνεται περιορισμός των υγρών και έτσι οι απαιτήσεις για μετάγγιση είναι μεγαλύτερες.

Στα μειονεκτήματα της μελέτης μας περιλαμβάνεται ο σημαντικός αριθμός των περιστατικών όπου υπήρχε παραβίαση του πρωτοκόλλου· αυτό πιθανότατα αποτελεί και το αίτιο του ότι τα δεδομένα της ανάλυσης που βασίστηκαν στην αρχή “intention to treat” δεν έδειξαν σημαντική διαφορά σε σχέση με το συνολικό αριθμό των μονάδων συμπτωμένων ερυθρών που μεταγγίστηκαν ανά ασθενή μεταξύ της ομάδας του INVOS και της ομάδας ελέγχου. Συνεπώς, τα αποτελέσματά μας καταδεικνύουν επίσης τη δυσκολία που υπάρχει με τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στο περίπλοκο περιβάλλον του χειρουργείου και της ΜΕΘ για τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και, παρά τις προσπάθειες για την αποφυγή τους, εξακολουθούν και υπάρχουν παραβάσεις του πρωτοκόλλου. Ως εκ τούτου οι ερευνητές και οι συντονιστές των μελετών θα πρέπει να επιδεικνύουν ιδιαίτερη προσοχή και να παρακολουθούν στενά τις μελέτες προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι παραβάσεις του πρωτοκόλλου και να προκύπτουν πιο αξιόπιστα δεδομένα.

4.8 Συμπεράσματα

Αυτή η προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη προτείνει ότι με τη χρήση της εγκεφαλικής οξυμετρίας (INVOS) ως τμήμα ενός αλγορίθμου για την καθοδήγηση των αποφάσεων για μετάγγιση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε προγραμματισμένες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να μειωθούν σημαντικά οι μεταγγίσεις, όταν βέβαια ακολουθείται και μια στρατηγική περιορισμένης χορήγησης υγρών και η απόφαση για μετάγγιση ακολουθείται πιστά. Ωστόσο, το παρατηρούμενο όφελος δεν είναι πια σημαντικό όταν περιλαμβάνονται στην ανάλυση και οι περιπτώσεις όπου υπήρξε παράβαση του πρωτοκόλλου (ανάλυση βασιζόμενη στην αρχή “intention to treat”). Βασιζόμενοι σε αυτά τα αποτελέσματα προτείνουμε τελικά ότι, το INVOS θα μπορούσε να αποτελέσει ένα χρήσιμο μόνιτορ κατά τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, αλλά απαιτούνται και άλλες καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες με αυστηρά ακολουθούμενα πρωτόκολλα, ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι αποκλίσεις από αυτά και τελικά τα δεδομένα τους να αξιολογήσουν καλύτερα την αξιοπιστία των ευρημάτων μας.

4.9 SUMMARY

Background and objective: Blood transfusions are common in cardiac surgery, but have been associated with increased morbidity and long-term mortality. Efforts to reduce blood product use during cardiac surgery include fluid restriction to minimize hemodilution, and protocols to guide transfusion decisions. INVOS is a modality that monitors brain tissue oxygen saturation, and could be useful in guiding decisions to transfuse. However, the role of INVOS as part of an algorithm to direct blood transfusions during cardiac surgery has not been evaluated. This study was conducted to investigate the value of INVOS as part of a protocol for blood transfusions during cardiac surgery.

Methods: Prospective, randomized, blinded clinical trial, on 150 (75 per group) elective cardiac surgery patients. The study was approved by the Institution Ethics committee and all patients gave written informed consent. Data were initially analyzed based on “intention to treat”, but subsequently were also analyzed “per protocol”.

Results: When protocol was strictly followed (“per protocol analysis”), compared to the control group, significantly fewer patients monitored with INVOS received any blood transfusions (46 of 70 patients in INVOS group vs. 55 of 67 patients in the control group, $p = 0.029$). Similarly, patients monitored with INVOS received significantly fewer units of red blood cell transfusions intraoperatively (0.20 ± 0.50 vs. 0.52 ± 0.88 , $p = 0.008$) and overall during hospital stay (1.31 ± 1.20 vs. 1.82 ± 1.46 , $p = 0.024$). However, when data from all patients (including patient with protocol violation) were analyzed together (“intention to treat analysis”), the observed reduction of blood transfusions in the INVOS group was no longer significant.

Conclusions: Our data suggest that INVOS could be a useful tool as part of an algorithm to guide decisions for blood transfusion in cardiac surgery, but only when the protocol is strictly followed. Additional data from rigorous, well designed studies are needed to further evaluate the role of INVOS in guiding blood transfusions in cardiac surgery, and circumvent the limitations of this study.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ACC : American College of Cardiology

ACT : activated clotting time

ADP : adenosine diphosphate

AHA : American Heart Association

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

ANH: Οξεία νορμοβολαιμική αιμοαραίωση

ASA : American Society of Anesthesiologists

AT: αντιθρομβίνη III

CaO₂: περιεκτικότητα του αρτηριακού αίματος σε O₂

CBF: εγκεφαλική αιματική ροή

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CvO₂: περιεκτικότητα του φλεβικού αίματος σε O₂

Cytta : οξειδάση του κυτοχρώματος c

CO: καρδιακή παροχή

CPB: cardiopulmonary bypass

CMRO₂: εγκεφαλικές μεταβολικές απαιτήσεις σε οξυγόνο

DDAVP: δεσμοπρεσσίνη

DO₂: παροχή O₂

2,3 DPG: 2,3 διφωσφορογλυκερικό οξύ

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

FDA: Food and Drug Administration

FNHTR : febrile non-haemolytic transfusion reactions, πυρετικές μη αιμολυτικές αντιδράσεις στη μετάγγιση

Hb: αιμοσφαιρίνη

HLA: human leukocyte antigen

hsTNT: high-sensitive troponin T

ITT : intention-to-treat

LED: light emitting diodes

NAT test: Nucleic acid amplification test

NCD : neurocognitive dysfunction

ND : neurological dysfunction

NIH: Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας

NIR : Near Infrared Light

NIRS: εγγύς υπέρυθρη φασματοσκόπηση

NT pro-BNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

OPCABG : Off-pump operative coronary revascularization

Oxygen extraction, O₂ER: ρυθμός απόληψης O₂

P50: η μερική πίεση του O₂, στην οποία η αιμοσφαιρίνη είναι κορεσμένη κατά 50%

PaO₂: μερική πίεση O₂ στο αρτηριακό αίμα

PCC: prothrombin complex concentrate, συμπύκνωμα συμπλέγματος προθρομβίνης

PRP: platelet-rich-plasma

PvO₂: μερική πίεση O₂ στο φλεβικό αίμα

RBC: red blood cells

RCTs: randomized clinical trials

rSO₂ : περιοχικός εγκεφαλικός κορεσμός

SABM: Society for Advancement of Blood Management

SaO₂: κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε O₂

SCA : Society of Cardiovascular Anesthesiologists

SctO₂ :κορεσμός σε οξυγόνο περιοχής του εγκεφάλου

SD : standard deviation, σταθερή απόκλιση

SjvO₂ : σφαγιτιδική φλεβική οξυμετρία

STS : Society of Thoracic Surgeons

SvO₂: κορεσμός του μικτού φλεβικού αίματος σε O₂

TA-GvHD : transfusion-associated graft-versus-host-disease

TEVAR: thoracic endovascular aortic repair

TRALI : transfusion related acute lung injury

TRIM: transfusion related immune modulation

VAVD: vacuum-assisted venous drainage

VO₂: κατανάλωση O₂

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Blood transfusion in History, 2009, Dr Abdul Nasser Kaadan, Dr Mahmud Angrini.
2. Harvey G Klein, Donat R Spahn, Jeffrey L Carson Transfusion Medicine. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet* Vol 370: 415-26 August 4, 2007.
3. American Red Cross, History of Blood Transfusion.
4. Blundell J. Some account of a case of obstinate vomiting in which an attempt was made to prolong life by injection of blood into veins. *Med Chir Trans* 1818; 10: 310-12.
5. 2008 - Ασκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών.
6. Society for Advancement of Blood Management (SABM). Available at: www.sabm.org. Accessed July 31, 2006.
7. American Association of Blood Banks, America's Blood Centers, and American Red Cross. Circular of Information for the Use of Human Blood and Blood Components. Bethesda, Md: American Association of Blood Banks; 2000.
8. Caveh Madjdpour, Donat R. Spahn. Allogeneic red blood cell transfusion: Physiology of oxygen transport. *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology* Vol. 21, No. 2, pp. 163–171, 2007.
9. Andreas Pape, Peter Stein, Oliver Horn, Oliver Habler. Clinical evidence of blood transfusion effectiveness. *Blood Transfus* 2009; **7**: 250-8.
10. Buehler PW, Alayash AI. Oxygen sensing in the circulation: “cross talk” between red blood cells and the vasculature. *Antioxid Redox Signal* 2004; **6**: 1000–10.
11. Tsai AG, Cabrales P, Hangai-Hoger N, Intaglietta M. Oxygen distribution and respiration by the microcirculation. *Antioxid Redox Signal* 2004; **6**: 1011–18.
12. Hsia CC. Respiratory function of hemoglobin. *N Engl J Med* 1998; **338**: 239–47.

13. Beasley R, McNaughton A, Robinson G. New look at the oxyhaemoglobin dissociation curve. *Lancet* 2006; **367**: 1124–26.
14. Jean-Louis Vincent. Efficacy of allogeneic red blood cell transfusions Best Practice & Research Clinical Anesthesiology Vol. 21, No. 2, pp. 209–219, 2007.
15. Habler OP, Kleen MS, Hutter JW et al. Effects of hyperoxic ventilation on hemodilution-induced changes in anesthetized dogs. *Transfusion* 1998; 38: 135–144.
16. Habler OP, Kleen MS, Hutter JW et al. Hemodilution and intravenous perflubron emulsion as an alternative to blood transfusion: effects on tissue oxygenation during profound hemodilution in anesthetized dogs. *Transfusion* 1998; 38: 145–155.
17. Madjdpour C, Spahn DR. Allogeneic red blood cell transfusions: efficacy, risks, alternatives and indications. *Br J Anaesth* 2005; **95**: 33–42.
18. Morisaki H, Sibbald WJ. Tissue O₂ delivery and the microcirculation. *Crit Care Clin* 2004; **20**: 213–23.
19. Hebert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Clin* 2004; 20: 187–212.
20. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; **279**: 217–21.
21. Habler OP, Kleen MS, Podtschaske AH, et al. The effect of acute normovolemic hemodilution (ANH) on myocardial contractility in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1996; **83**: 451–58.
22. Ickx BE, Rigolet M, Van Der Linden PJ. Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. Effects of anesthesia. *Anesthesiology* 2000; **93**: 1011–16.
23. Spahn DR, Schmid ER, Seifert B, Pasch T. Hemodilution tolerance in patients with coronary artery disease who are receiving chronic beta-adrenergic blocker therapy. *Anesth Analg* 1996; **82**: 687–94.
24. Spahn DR, Zollinger A, Schlumpf RB, et al. Hemodilution tolerance in elderly patients without known cardiac disease. *Anesth Analg* 1996; **82**: 681–86.

25. van der Linden P, De Hert S, Mathieu N, et al. Tolerance to acute isovolemic hemodilution. Effect of anesthetic depth. *Anesthesiology* 2003; **99**: 97–104.
26. van der LP, Schmartz D, De GF, et al. Critical haemoglobin concentration in anaesthetized dogs: comparison of two plasma substitutes. *Br J Anaesth* 1998; **81**: 556–62.
27. Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 1977; **42**: 228–34.
28. van Woerkens EC, Trouwborst A, van Lanschot JJ. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which O₂ delivery-dependent O₂ consumption starts in an anesthetized human? *Anesth Analg* 1992; **75**: 818–21.
29. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, et al. Critical O₂ delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O₂ x kg (-1) x min(-1). *Anesthesiology* 2000; **92**: 407–13.
30. Fontana JL, Welborn L, Mongan PD, et al. Oxygen consumption and cardiovascular function in children during profound intraoperative normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 1995; **80**: 219–25.
31. Zollinger A, Hager P, Singer T, et al. Extreme hemodilution due to massive blood loss in tumor surgery. *Anesthesiology* 1997; **87**: 985–7.
32. Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, et al. Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 2000; **92**: 1646–52.
33. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, et al. Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. *Anesthesiology* 2002; **96**: 871–77.
34. Moia M, Mannucci PM, Vizzotto L, Casati S, Cattaneo M, Ponticelli C. Improvement in the haemostatic defect of uraemia after treatment with recombinant human erythropoietin. *Lancet* 1987; **2**: 1227–29.
35. Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, et al. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion* 2001; **41**: 977–83.

36. Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth* 2005; **95**: 130–39.
37. Spahn DR. Benefits of red blood cell transfusion: Where is the evidence? *TATM* 1999; 1: 6–10
38. Hebert PC, McDonald BJ, Tinmouth A. Clinical consequences of anemia and red cell transfusion in the critically ill. *Crit Care Clin* 2004; 20: 225–35.
39. Cabrales P, Intaglietta M, Tsai AG. Transfusion restores blood viscosity and reinstates microvascular conditions from hemorrhagic shock independent of oxygen carrying capacity. *Resuscitation* 2007; **75**: 124–34.
40. Genzel-Boroviczeny O, Christ F, Glas V. Blood transfusion increases functional capillary density in the skin of anemic preterm infants. *Pediatr Res* 2004; **56**: 751–5.
41. Sakr Y, Chierego M, Piagnerelli M, et al. Microvascular response to red blood cell transfusion in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2007; **35**: 1639–44.
42. Leal-Noval SR, Rincon-Ferrari MD, Marin-Niebla A, et al. Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. *Intensive Care Med* 2006; **32**: 1733–40.
43. Smith MJ, Stiefel MF, Magge S, et al. Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit Care Med* 2005; **33**: 1104–8.
44. Ho J, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Effects of storage on efficacy of red cell transfusion: when is it not safe? *Crit Care Med* 2003; **31**: S687–S697.
45. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, et al. Fresh blood and aged stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. *Anesthesiology* 2006; **104**: 911–20.
46. Hebert PC, Chin-Yee I, Fergusson D, et al. A pilot trial evaluating the clinical effects of prolonged storage of red cells. *Anesth Analg* 2005; **100**: 1433–8.
47. Marik PE, Sibbald WJ. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; **269**: 3024–9.

48. Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. *Transfusion* 1999; **39**: 701-10.
49. Dzik WH, Murphy MF, Andreu G, et al. An international study of the performance of sample collection from patients. *Vox Sang* 2003; **85**: 40-47.
50. Schonewille H, van de Watering LM, Loomans DS, Brand A. Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity. *Transfusion* 2006; **46**: 250-56.
51. Pineda AA, Vamvakas EC, Gorden LD, Winters JL, Moore SB. Trends in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions. *Transfusion* 1999; **39**: 1097-103.
52. Ness PM, Shirey RS, Thoman SK, Buck SA. The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reactions: incidence, long-term serologic findings, and clinical significance. *Transfusion* 1990; **30**: 688-93.
53. Menitove JE, McElligott MC, Aster RH. Febrile transfusion reaction: what blood component should be given next? *Vox Sang* 1982; **42**: 318-21.
54. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004; **44**: 1774-89.
55. Popovsky MA, Haley NR. Further characterization of transfusion-related acute lung injury: demographics, clinical and laboratory features, and morbidity. *Immunohematol* 2001; **17**: 157-59.
56. von F, V, Higby DJ, Kim U. Graft-versus-host reaction following blood product transfusion. *Am J Med* 1982; **72**: 951-61.
57. Anderson KC, Weinstein HJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1990; **323**: 315-21.
58. Busch OR, Hop WC, Hoynck van Papendrecht MA, Marquet RL, Jeekel J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1372-76.

59. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **1**: CD005033.
60. Heiss MM, Mempel W, Delanoff C, et al. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 1859–67.
61. Blajchman MA. Transfusion immunomodulation or TRIM: what does it mean clinically? *Hematology* 2005; **10** (suppl 1): 208–14.
62. Long-term survival after colorectal surgery associated with buffy-coat-poor and leucocyte-depleted blood transfusion: a follow-up study. *Lancet* 2005; **365**: 681–82.
63. van de Watering LM, Brand A, Houbiers JG, Klein Kranenbarg WM, Hermans J, van d V. Perioperative blood transfusions, with or without allogeneic leucocytes, relate to survival, not to cancer recurrence. *Br J Surg* 2001; **88**: 267–72.
64. Popovsky MA, Audet AM, Andrzejewski C Jr. Transfusion-associated circulatory overload in orthopedic surgery patients: a multi-institutional study. *Immunohematol* 1996; **12**: 87–89.
65. Arnold DM, Molinaro G, Warkentin TE, et al. Hypotensive transfusion reactions can occur with blood products that are leukoreduced before storage. *Transfusion* 2004; **44**: 1361–66.
66. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med* 1994; **331**: 574–78.
67. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; **331**: 567–73.
68. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De SP, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; **89**: 1187–93.
69. Lackritz EM, Campbell CC, Ruebush TK et al. Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital. *Lancet* 1992; **340**: 524–528.

70. English M, Ahmed M, Ngando C et al. Blood transfusion for severe anaemia in children in a Kenyan hospital. *Lancet* 2002; 359: 494–495.
71. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *The New England Journal of Medicine* 1999; 340: 409–417.
72. Bush RL, Pevec WC & Holcroft JW. A prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients. *American Journal of Surgery* 1997; 174: 143–148.
73. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *The Journal of Pediatrics* 2006; 149: 301–307.
74. Carson JL, Hill S, Carless P et al. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfusion Medicine Reviews* 2002; 16: 187–199.
75. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2002; 288: 1499–1507.
76. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Critical Care Medicine* 2004; 32: 39–52.
77. Vincent JL, Sakr Y, Le Gall J-R et al. Is red blood cell transfusion associated with worse outcome? Results of the SOAP study. *Chest* 2003; 124: 125S
78. Bell EF, Strauss RG, Widness JA et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1685–1691
79. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1992; 104: 307–314.

80. Ott DA, Cooley DA: Cardiovascular surgery in Jehovah's Witnesses. Report of 542 operations without blood transfusion. *JAMA* 238:1256-1258, 1977
81. Reyes G, Nuche JM, Sarraj A, et al: Bloodless cardiac surgery in Jehovah's Witnesses: Outcomes compared with a control group. *Rev Esp Cardiol* 60:727-731, 2007.
82. Jan KM, Chien S. Effect of hematocrit variations on coronary hemodynamics and oxygen utilization. *Am J Physiol* 1977;233:H106–13.
83. NIH Consensus Conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 1988;260:2700 –3.
84. Goodnough LT, Johnston MF, Ramsey G, et al. Guidelines for transfusion support in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Transfusion Practices Committee of the American Association of Blood Banks. *Ann Thorac Surg* 1990;50:675– 83.
85. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists task force on blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732– 47.
86. James P. Isbister, Aryeh Shander, Donat R. Spahn, Jochen Erhard, Shannon L. Farmer, and Axel Hofmann Adverse Blood Transfusion Outcomes: Establishing Causation Transfusion. *Medicine Reviews*, Vol 25, No 2 (April), 2011: pp 89-101
87. Sullivan MT, Cotten R, Read EJ, Wallace EL. Blood collection and transfusion in the United States in 2001. *Transfusion* 2007;47:385–94.
88. Spiess BD. Blood transfusion: the silent epidemic. *Ann Thorac Surg* 2001;72(Suppl):1832–7.
89. Bacchetta MD, Ko W, Girardi LN, et al: Outcomes of cardiac surgery in nonagenarians: A 10-year experience. *Ann Thorac Surg* 75:1215-1220, 2003.

90. Ascione R, Williams S, Lloyd CT, et al. Reduced postoperative blood loss and transfusion requirement after beating heart coronary operations: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:689–96.
91. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM, et al. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:583–90.
92. Mora Mangano CT, Neville MJ, Hsu PH, et al. Aprotinin, blood loss, and renal dysfunction in deep hypothermic circulatory arrest. *Circulation* 2001;104:I276–81.
93. Genovese EA, Dew MA, Teuteberg JJ, et al. Incidence and patterns of adverse event onset during the first 60 days after ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1162–70.
94. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, et al. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1180–6.
95. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:1229–39.
96. Donat R. Spahn. Strategies for transfusion therapy. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* Vol. 18, No. 4, pp. 661–673, 2004.
97. Carson JL, Duff A, Poses RM et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996, 348:1055-1060.
98. Licker M, Ellenberger C, Sierra J et al. Cardiovascular response to acute normovolemic hemodilution in patients with coronary artery diseases: Assessment with transesophageal echocardiography. *Critical Care Medicine* 2005; 33: 591–597.
99. Licker M, Ellenberger C, Sierra J et al. Cardioprotective effects of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest* 2005; 128: 838–847.
100. Licker M, Ellenberger C, Murith N et al. Cardiovascular response to acute normovolaemic haemodilution in patients with severe aortic stenosis: assessment with transoesophageal echocardiography. *Anaesthesia* 2004; 59: 1170–1177.

101. Spahn DR, Seifert B, Pasch Tet al. Haemodilution tolerance in patients with mitral regurgitation. *Anaesthesia* 1998; 53: 20–24.
102. Jenicek M. Foundations of evidence-based medicine. New York: Parthenon, 2002.
103. Perioperative Blood Transfusion and Blood Conservation in Cardiac Surgery: The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Guideline. *Ann Thorac Surg* 2007;83:S27–86
104. Lewisohn R. Blood transfusion: 50 years ago and today. *Surg Gynecol Obstet* 1955;101:362– 8.
105. Livio M, Gotti E, Marchesi D, Mecca G, Remuzzi G, deGaetano G. Uraemic bleeding: role of anaemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* 1982;2:1013–5.
106. Boneu B, Fernandez F. The role of the hematocrit in bleeding. *Transfus Med Rev* 1987;1:182–5.
107. Adams RC, Lundy JS. Anesthesia in cases of poor surgical risk: some suggestions for decreasing the risk. *Surg Gynecol Obstet* 1942;74:10 –1.
108. Chapler CK, Cain SM. The physiologic reserve in oxygen carrying capacity: studies in experimental hemodilution. *Can J Physiol Pharmacol* 1986;64:7–12.
109. Relman AS. Assessment and accountability: the third revolution in medical care. *N Engl J Med* 1988;319:1220 –2.
110. Robertie PG, Gravlee GP. Safe limits of isovolemic hemodilution and recommendations for erythrocyte transfusion. *Int Anesthesiol Clin* 1990;28:197–204.
111. Hill SE, van Wermeskerken GK, Lardenoye JW, et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: part I. In-hospital mortality. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1070–6.
112. Stehling L, Zauder HL. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1991;31:857– 68.

113. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230–6.
114. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001;29:227–34.
115. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1618–23.
116. Ferraris et al. 2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guideline. *Ann Thorac Surg* 2011;91:944–82.
117. Haydar AA, Abchee AB, El H, et al. Bleeding post coronary artery bypass surgery. Clopidogrel—cure or culprit? *J Med Liban* 2006;54:11– 6.
118. Maltais S, Perrault LP, Do QB. Effect of clopidogrel on bleeding and transfusions after off-pump coronary artery bypass graft surgery: impact of discontinuation prior to surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:127–31.
119. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–57.
120. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:723–31.
121. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1965–72.

122. Ferraris VA, Ferraris SP, Moliterno DJ, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization (executive summary). *Ann Thorac Surg* 2005; 79:1454–61.
123. Guha S, Sardar P, Guha P, et al. Dual antiplatelet drug resistance in patients with acute coronary syndrome. *Indian Heart J* 2009;61:68 –73.
124. Angiolillo DJ, Suryadevara S, Capranzano P, et al. Antiplatelet drug response variability and the role of platelet function testing: a practical guide for interventional cardiologists. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:1–14.
125. Kereiakes DJ, Gurbel PA. Peri-procedural platelet function and platelet inhibition in percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol Interv* 2008;1:111–21.
126. Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, et al. Comparison of methods to evaluate clopidogrel-mediated platelet inhibition after percutaneous intervention with stent implantation. *Thromb Haemost* 2009;101:333–9.
127. Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010 Feb 24;303(8):754-62.
128. Manufacturer removes remaining stocks of trasylol: access limited to investigational use. In: U. S. Food and Drug Administration; 2008.
129. Spiess BD. Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 8:267– 81.
130. Fisher JW. Pharmacologic modulation of erythropoietin production. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1988;28:101–22.
131. Beattie WS, Wijesundera DN, Karkouti K, et al. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 2010;112:25–33.
132. Means RT. Clinical application of recombinant erythropoietin in the anemia of chronic disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8:933– 44.

133. Strouch ZY, Drum ML, Chaney MA. Aprotinin use during cardiac surgery: recent alterations and effects on blood product utilization. *J Clin Anesth* 2009;21:502-7.
134. Wang X, Zheng Z, Ao H, et al. A comparison before and after aprotinin was suspended in cardiac surgery: different results in the real world from a single cardiac center in China. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:897–903.
135. Kluth M, Lueth JU, Zittermann A, et al. Safety of low-dose aprotinin in coronary artery bypass graft surgery: a single-centre investigation in 2,436 patients in Germany. *Drug Saf* 2008;31:617–26.
136. Murugesan C, Banakal SK, Garg R, Keshavamurthy S, Muralidhar K. The efficacy of aprotinin in arterial switch operations in infants. *Anesth Analges* 2008;107:783–7.
137. Manrique A, Jooste EH, Kuch BA, et al. The association of renal dysfunction and the use of aprotinin in patients undergoing congenital cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. *Anesth Analges* 2009;109:45–52.
138. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. The risk benefit profile of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery. *Anesth Analges* 2010;110:21–9.
139. Svenmarker S, Engstrom KG. The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving. *Scand Cardiovasc J* 2003;37:158–64.
140. Ishida T, Nakano K, Nakatani H, et al. Relation between intraoperative salvaged blood transfusion and postoperative infection after cardiac surgery. *Kyobu Geka* 2002;55: 763–7.
141. Jewell AE, Akowuah EF, Suvarna SK, Braidley P, Hopkinson D, Cooper G. A prospective randomised comparison of cardiomy suction and cell saver for recycling shed blood during cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23: 633–6.

142. Perttita J, Leino L, Poyhonen M, Salo M. Leucocyte content in blood processed by autotransfusion devices during open-heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39: 445–8.
143. Amand T, Pincemail J, Blaffart F, Larbuisson R, Limet R, Defraigne JO. Levels of inflammatory markers in the blood processed by autotransfusion devices during cardiac surgery associated with cardiopulmonary bypass circuit. *Perfusion* 2002; 17:117–23.
144. Deleuze P, Intrator L, Liou A, Contremoulins I, Cachera JP, Loisan DY. Complement activation and use of a cell saver in cardiopulmonary bypass. *ASAIO Trans* 1990;36 :M179–81.
145. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW Jr, Spitznagel E, Lappas DG. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1996; 82:13–21.
146. Boldt J, Kling D, von Bormann B, et al. Blood conservation in cardiac operations. Cell separation versus hemofiltration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 832– 40.
147. Council on Scientific Affairs. Autologous blood transfusions. *JAMA* 1986;256:2378–80.
148. Taneja R, Fernandes P, Marwaha G, Cheng D, Bainbridge D. Perioperative coagulation management and blood conservation in cardiac surgery: a Canadian survey. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22:662–9.
149. Snyder-Ramos SA, Mohnle P, Weng YS, et al. The ongoing variability in blood transfusion practices in cardiac surgery. *Transfusion* 2008; 48:1284 –99.
150. De Backer D, Vandekerckhove B, Stanworth S, et al. Guidelines for the use of fresh frozen plasma. *Acta Clin Belg* 2008; 63:381–90.

151. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126:11–28.
152. Stanworth SJ, Hyde CJ, Murphy MF. Evidence for indications of fresh frozen plasma. *Transfus Clin Biol* 2007;14: 551–6.
153. Goodnough LT, Despotis GJ. Transfusion medicine: support of patients undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:337–51.
154. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(Suppl):160–98.
155. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133(Suppl):299 –339.
156. Pabinger-Fasching I. Warfarin-reversal: results of a phase III study with pasteurised, nanofiltrated prothrombin complex concentrate. *Thromb Res* 2008; 122(Suppl 2):19 –22.
157. Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care* 2008; 12:R105.
158. Ickx BE, Steib A. Perioperative management of patients receiving vitamin K antagonists. *Can J Anaesth* 2006; 53(Suppl):113–22
159. Colman R, Marder V, Clowes A, George J, Goldharber S. Hemostasis and thrombosis. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
160. Bilgin YM, van de Watering LM, Eijssman L, et al. Is increased mortality associated with post-operative infections after leukocytes containing red blood cell transfusions in cardiac surgery? An extended analysis. *Transfus Med* 2007;17:304 – 11.

161. Vamvakas EC. White-blood-cell-containing allogeneic blood transfusion and postoperative infection or mortality: an updated meta-analysis. *Vox Sang* 2007;92:224–32.
162. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009;113: 3406–17.
163. Cleemput I, Leys M, Ramaekers D, Bonneux L. Balancing evidence and public opinion in health technology assessments: the case of leukoreduction. *Int J Technol Assess Health Care* 2006;22:403–7.
164. van Hulst M, Bilgin YM, van de Watering LM, et al. Cost-effectiveness of leucocyte-depleted erythrocyte transfusion in cardiac valve surgery. *Transfus Med* 2005;15: 209–17.
165. Boldt J, Zickmann B, Ballesteros M, et al. Influence of acute preoperative plasmapheresis on platelet function in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7:4–9.
166. Ford SM, Unsworth-White MJ, Aziz T, et al. Platelet pheresis is not a useful adjunct to blood-sparing strategies in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:321–9.
167. Wajon P, Gibson J, Calcroft R, Hughes C, Thrift B. Intraoperative plateletpheresis and autologous platelet gel do not reduce chest tube drainage or allogeneic blood transfusion after reoperative coronary artery bypass graft. *Anesth Analges* 2001;93:536–42.
168. Shore-Lesserson L, Reich DL, DePerio M, Silvay G. Autologous platelet-rich plasmapheresis: risk versus benefit in repeat cardiac operations. *Anesth Analges* 1995;81:229–35.
169. Wong CA, Franklin ML, Wade LD. Coagulation tests, blood loss, and transfusion requirements in platelet-rich plasmapheresed versus nonpheresed cardiac surgery patients. *Anesth Analges* 1994;78:29–36.

170. Boey SK, Ong BC, Dhara SS. Preoperative plateletpheresis does not reduce blood loss during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1993;40:844–50.
171. Tomar AS, Tempe DK, Banerjee A, et al. Preoperative autologous plateletpheresis in patients undergoing open heart surgery. *Ann Card Anaesth* 2003;6:136–42.
172. Menges T, Welters I, Wagner RM, et al. The influence of acute preoperative plasmapheresis on coagulation tests, fibrinolysis, blood loss and transfusion requirements in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:557–63.
173. Christenson JT, Reuse J, Badel P, Simonet F, Schmuziger M. Plateletpheresis before redo CABG diminishes excessive blood transfusion. *Ann Thorac Surg* 1996;62:1373–79.
174. Christenson JT, Reuse J, Badel P, et al. Autologous platelet sequestration in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:1083–9.
175. Stover EP, Siegel LC. Platelet-rich plasmapheresis in cardiac surgery: efficacy may yet be demonstrated. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:1148–9.
176. Davies GG, Wells DG, Sadler R, et al. Plateletpheresis and transfusion practice in heart operations. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1020.
177. Jones JW, McCoy TA, Rawitscher RE, Lindsley DA. Effects of intraoperative plasmapheresis on blood loss in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1990;49:585–90.
178. Boldt J, von Bormann B, Kling D, et al. Preoperative plasmapheresis in patients undergoing cardiac surgery procedures. *Anesthesiology* 1990;72:282–8.
179. Li S, Ji H, Lin J, et al. Combination of acute preoperative plateletpheresis, cell salvage, and aprotinin minimizes blood loss and requirement during cardiac surgery. *J Extracorp Technol* 2005;37:9–14.
180. Trowbridge CC, Stammers AH, Woods E, et al. Use of platelet gel and its effects on infection in cardiac surgery. *J Extracorp Technol* 2005;37:381–6.

181. Harke H, Tanger D, Furst-Denzer S, Paoachrysanthou C, Bernhard A. [Effect of a preoperative separation of platelets on the postoperative blood loss subsequent to extracorporeal circulation in open heart surgery (author's translation)]. *Anaesthesist* 1977;26:64–71.
182. Gill R, Herbertson M, Vuylsteke A, et al. Safety and efficacy of recombinant activated factor VII: a randomized placebocontrolled trial in the setting of bleeding after cardiac surgery. *Circulation* 2009;120:21–7.
183. Despotis GJ, Levine V, Joist JH, Joiner-Maier D, Spitznagel E. Antithrombin III during cardiac surgery: effect on response of activated clotting time to heparin and relationship to markers of hemostatic activation. *Anesth Analges* 1997;85:498–506.
184. Ray JG, Deniz S, Olivieri A, et al. Increased blood product use among coronary artery bypass patients prescribed preoperative aspirin and clopidogrel. *BMC Cardiovasc Disord* 2003;3:3.
185. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565–74.
186. Ranucci M, Isgro G, Cazzaniga A, et al. Different patterns of heparin resistance: therapeutic implications. *Perfusion* 2002;17:199–204.
187. Young E, Prins M, Levine MN, Hirsh J. Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance. *Thromb Haemost* 1992;67:639–43.
188. Preissner KT, Muller-Berghaus G. Neutralization and binding of heparin by S protein/vitronectin in the inhibition of factor Xa by antithrombin III. Involvement of an inducible heparin-binding domain of S protein/vitronectin. *J Biol Chem* 1987;262:12247–53.
189. Teoh KH, Young E, Bradley CA, Hirsh J. Heparin binding proteins. Contribution to heparin rebound after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993;88:II420–5.
190. Lane DA, Pejler G, Flynn AM, Thompson EA, Lindahl U. Neutralization of heparin-related saccharides by histidinerich glycoprotein and platelet factor 4. *J Biol Chem* 1986; 261:3980–6.

191. Wu HF, Lundblad RL, Church FC. Neutralization of heparin activity by neutrophil lactoferrin. *Blood* 1995;85:421–8.
192. Zaidan JR, Johnson S, Brynes R, Monroe S, Guffin AV. Rate of protamine administration: its effect on heparin reversal and antithrombin recovery after coronary artery surgery. *Anesth Analges* 1986;65:377–80.
193. Dietrich W, Spannagl M, Schramm W, et al. The influence of preoperative anticoagulation on heparin response during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:505–14.
194. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, et al. Heparin resistance during cardiopulmonary bypass. The role of heparin pretreatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;85:346–53.
195. Krakow EF, Walker I, Lamy A, Anderson JA. Cardiac surgery in patients with haemophilia B: a case report and review of the literature. *Haemophilia* 2009;15:108 – 13.
196. Grandmougin D, Delolme MC, Reynaud J, Barral X. Offpump myocardial revascularization in a diabetic patient with severe hemophilia B and impaired left ventricular function: hematological and operative strategies. *J Card Surg* 2005;20:366 –9.
197. Mazzucco A, Stellin G, Cantele P, et al. Repair of ventricular septal defect and aortic regurgitation associated with severe hemophilia B. *Ann Thorac Surg* 1986;42:97–9.
198. Bolliger D, Sreeram G, Duncan A, et al. Prophylactic use of factor IX concentrate in a Jehovah's Witness patient. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1666–8.
199. Dake MD, Miller DC, Semba CP, et al. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. *N Engl J Med* 1994; 331:1729 –34.

200. Cheng D, Martin J, Shennib H, et al. Endovascular aortic repair versus open surgical repair for descending thoracic aortic disease: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:986–1001.
201. Walsh SR, Tang TY, Sadat U, et al. Endovascular stenting versus open surgery for thoracic aortic disease: systematic review and meta-analysis of perioperative results. *J Vasc Surg* 2008;47:1094–8.
202. Rahman IA, Hoth T, Doughty H, Bonser RS. Thoracoabdominal aneurysm repair in a Jehovah's Witness: maximizing blood conservation. *Perfusion* 2007;22:363–4.
203. Kadohama T, Akasaka N, Sasajima T, et al. Staged repair for a chronic dissecting thoracic aortic aneurysm with no transfusion in a Jehovah's Witness patient. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2007;55:262–5.
204. Barnum JL, Sistino JJ. Renal dysfunction in cardiac surgery: identifying potential risk factors. *Perfusion* 2009;24:139–42.
205. Bainbridge D, Martin J, Cheng D. Off pump coronary artery bypass graft surgery versus conventional coronary artery bypass graft surgery: a systematic review of the literature. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;9:105–11.
206. Pandey R, Grayson AD, Pullan DM, Fabri BM, Dihmis WC. Total arterial revascularisation: effect of avoiding cardiopulmonary bypass on in-hospital mortality and morbidity in a propensity-matched cohort. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:94–8.
207. Provenzano SC, Stacey R, Newman DC, et al. A simple system to deliver blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1946–7.
208. Slater MS, Komanapalli CB, Song HK. Myocardial protection. In: Gravlee GP, ed. *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins; 2008:177.
209. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm. *J Extracorpor Technol* 2008;40:257–67.

210. Hsu PS, Chen JL, Hong GJ, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;37:328 –33.
211. Shann KG, Giacomuzzi CR, Harness L, et al. Complications relating to perfusion and extracorporeal circulation associated with the treatment of patients with congenital cardiac disease: consensus definitions from the Multi-Societal Database Committee for Pediatric and Congenital Heart Disease. *Cardiol Young* 2008;18(Suppl 2):206 –14.
212. Thiagarajan RR, Brogan TV, Scheurer MA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in adults. *Ann Thorac Surg* 2009;87:778–85.
213. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). General Guidelines for all ECLS Cases, 2009.
214. Bauer C, Vichova Z, Ffrench P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation with danaparoid sodium after massive pulmonary embolism. *Anesth Analges* 2008;106:1101–3.
215. Balasubramanian SK, Tiruvoipati R, Chatterjee S, Sosnowski A, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation with lepirudin anticoagulation for Wegener’s granulomatosis with heparin-induced thrombocytopenia. *ASAIO J* 2005;51:477–9.
216. Koster A, Weng Y, Bottcher W, et al. Successful use of bivalirudin as anticoagulant for ECMO in a patient with acute HIT. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1865 7.
217. Mejak B, Giacomuzzi C, Heller E, et al. Argatroban usage for anticoagulation for ECMO on a post-cardiac patient with heparin-induced thrombocytopenia. *J Extracorp Technol* 2004;36:178–81.
218. Lequier L. Extracorporeal life support in pediatric and neonatal critical care: a review. *J Intens Care Med* 2004;19: 243–58.

219. Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart Lung Circ* 2008;17(Suppl 4):41–7.
220. Ranucci M, Conti D, Castelvechio S, et al. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in nontransfused patients. *Ann Thorac Surg* 2010;89: 11–7.
221. Nollert G, Schwabenland I, Maktav D, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass surgery: marginal impact on inflammation and coagulation but loss of safety margins. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2326 –32.
222. Pappalardo F, Corno C, Franco A, et al. Reduction of hemodilution in small adults undergoing open heart surgery: a prospective, randomized trial. *Perfusion* 2007;22: 317–22.
223. Borrelli U, Al-Attar N, Detroux M, et al. Compact extracorporeal circulation: reducing the surface of cardiopulmonary bypass to improve outcomes. *Surg Technol Int* 2007;16:159 – 66.
224. Lau CL, Posther KE, Stephenson GR, et al. Mini-circuit cardiopulmonary bypass with vacuum assisted venous drainage: feasibility of an asanguineous prime in the neonate. *Perfusion* 1999;14:389 –96.
225. Bevilacqua S, Matteucci S, Ferrarini M, et al. Biochemical evaluation of vacuum-assisted venous drainage: a randomized, prospective study. *Perfusion* 2002;17:57– 61.
226. Ranucci M, Balduini A, Ditta A, Boncilli A, Brozzi S. A systematic review of biocompatible cardiopulmonary bypass circuits and clinical outcome. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1311–9.
227. Boodhwani M, Williams K, Babaev A, et al. Ultrafiltration reduces blood transfusions following cardiac surgery: A meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:892–7.

228. Van Norman GA, Patel MA, Chandler W, Vocelka C. Effects of hemofiltration on serum aprotinin levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:253–6.
229. Kuntz RA, Holt DW, Turner S, Stichka L, Thacker B. Effects of conventional ultrafiltration on renal performance during adult cardiopulmonary bypass procedures. *J Extracorpor Technol* 2006;38:144 –53.
230. Babka RM, Petress J, Briggs R, Helsal R, Mack J. Conventional haemofiltration during routine coronary bypass surgery. *Perfusion* 1997;12:187–92.
231. Tirilomis T, Friedrich M, Sirbu H, Aleksic I, Busch T. Intraoperative hemofiltration in adults: prevention of hypercirculatory syndrome? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005;13:17–9.
232. Raman JS, Hata M, Bellomo R, et al. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass for high risk adult cardiac surgery. *Int J Artif Organs* 2003;26:753–7.
233. Zahoor M, Abbass S, Khan AA, Ahmad SA. Modified ultrafiltration: role in adult cardiac surgical haemostasis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2007;19:49 –54.
234. Tallman RD, Dumond M, Brown D. Inflammatory mediator removal by zero-balance ultrafiltration during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2002;17:111–5.
235. Tassani P, Richter JA, Eising GP, et al. Influence of combined zero-balanced and modified ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:285–91.
236. Sirbu H, Busch T, Buhre W, Hilgers RD, Autschbach R. Influence of venous drainage and hemofiltration on hypercirculatory instability after high volume crystalloid cardioplegia during coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2005;46:539–49.
237. Ilmakunnas M, Pesonen EJ, Ahonen J, Ramo J, Siitonen S, Repo H. Activation of neutrophils and monocytes by a leukocyte-depleting filter used throughout cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:851–9.

238. Scholz M, Simon A, Matheis G, et al. Leukocyte filtration fails to limit functional neutrophil activity during cardiac surgery. *Inflamm Res* 2002;51:363– 8.
239. Mitsumaru A, Yozu R, Matayoshi T, et al. Efficiency of an air filter at the drainage site in a closed circuit with a centrifugal blood pump: an in vitro study. *ASAIO J* 2001;47:692–5.
240. Mehra AP, Akins A, Maisuria A, Glenville BE. Air handling characteristics of five membrane oxygenators. *Perfusion* 1994;9:357– 62.
241. Pedersen TH, Videm V, Svennevig JL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation using a centrifugal pump and a servo regulator to prevent negative inlet pressure. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1333–9.
242. Wahba A, Philip A, Bauer MF, Kaiser M, Aeber H, Birnbaum DE. The blood saving potential of vortex versus roller pump with and without aprotinin. *Perfusion* 1995;10:333– 41.
243. Scott DA, Silbert BS, Blyth C, O'Brien J, Santamaria J. Blood loss in elective coronary artery surgery: a comparison of centrifugal versus roller pump heads during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:322–5.
244. Wheeldon DR, Bethune DW, Gill RD. Vortex pumping for routine cardiac surgery: a comparative study. *Perfusion* 1990;5:135– 43.
245. Jakob H, Hafner G, Iversen S, et al. Reoperation and the centrifugal pump? *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;(Suppl 1):59–63.
246. Onoda K, Kondo C, Mizumoto T, et al. Clinical experience with Nikkiso centrifugal pumps for extracorporeal circulation. *Artif Organs* 1994;18:706 –10.
247. Yoshikai M, Hamada M, Takarabe K, Okazaki Y, Ito T. Clinical use of centrifugal pumps and the roller pump in open heart surgery: a comparative evaluation. *Artif Organs* 1996;20:704–6.
248. Takarabe K, Yoshikai M, Murayama J, Hamada M, Ito T. Clinical evaluation of the centrifugal pump in open heart surgery: a comparative study of different pumps. *Artif Organs* 1997;21:760 –2.

249. Misoph M, Babin-Ebell J, Schwender S. A comparative evaluation of the effect of pump type and heparin-coated surfaces on platelets during cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45:302–6.
250. Morgan IS, Codispoti M, Sanger K, Mankad PS. Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:526–32.
251. Salama A, Hugo F, Heinrich D, et al. Deposition of terminal C5b-9 complement complexes on erythrocytes and leukocytes during cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1988; 318:408–14.
252. Moen O, Fosse E, Braten J, et al. Differences in blood activation related to roller/centrifugal pumps and heparincoated/ uncoated surfaces in a cardiopulmonary bypass model circuit. *Perfusion* 1996;11:113–23.
253. Linneweber J, Chow TW, Kawamura M, Moake JL, Nose Y. In vitro comparison of blood pump induced platelet microaggregates between a centrifugal and roller pump during cardiopulmonary bypass. *Int J Artif Organs* 2002;25:549–55.
254. Bray B, Lane DA, Freyssinet JM, Pejler G, Lindahl U. Anti-thrombin activities of heparin. Effect of saccharide chain length on thrombin inhibition by heparin cofactor II and by antithrombin. *Biochem J* 1989;262:225–32.
255. Choay J, Petitou M, Lormeau JC, Sinay P, Casu B, Gatti G. Structure-activity relationship in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti-factor Xa activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;116:492–9.
256. Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Patrono C, Roth G. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1995; 108(Suppl):247–57.
257. Olds RJ, Lane DA, Beresford CH, Abildgaard U, Hughes PM, Thein SL. A recurrent deletion in the antithrombin gene, AT106-108(-6 bp), identified by DNA heteroduplex detection. *Genomics* 1993;16:298–9.

258. Lindahl AK, Abildgaard U, Staalesen R. The anticoagulant effect in heparinized blood and plasma resulting from interactions with extrinsic pathway inhibitor. *Thromb Res* 1991;64:155–68.
259. Hohn L, Schweizer A, Licker M, Morel DR. Absence of beneficial effect of acute normovolemic hemodilution combined with aprotinin on allogeneic blood transfusion requirements in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002;96:276–82.
260. Jamnicki M, Kocian R, van der Linden P, Zaugg M, Spahn DR. Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations, and clinical use. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17:747–54.
261. Walpoth BH, Eggensperger N, Hauser SP, et al. Effects of unprocessed and processed cardiopulmonary bypass blood retransfused into patients after cardiac surgery. *Int J Artif Organs* 1999;22:210–6.
262. Dalrymple-Hay MJ, Dawkins S, Pack L, et al. Autotransfusion decreases blood usage following cardiac surgery—a prospective randomized trial. *Cardiovasc Surg* 2001;9: 184–7.
263. Parrot D, Lancon JP, Merle JP, et al. Blood salvage in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:454–6.
264. Chung JH, Gikakis N, Rao AK, et al. Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1996;93:2014–8.
265. Hattori T, Khan MM, Colman RW, Edmunds LH. Plasma tissue factor plus activated peripheral mononuclear cells activate factors VII and X in cardiac surgical wounds. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:707–13.
266. Edmunds LH. The blood-surface interface. In: Gravlee GP, Davis RF, Stammers AH, Ungerleider R, eds. *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008:423–38.

267. Gorman RC, Ziats N, Rao AK, et al. Surface-bound heparin fails to reduce thrombin formation during clinical cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1–12.
268. Tabuchi N, de Haan J, Boonstra PW, van Oeveren W. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:828 –33.
269. Rogers MA, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Nallamothu BK. Hospital variation in transfusion and infection after cardiac surgery: a cohort study. *BMC Med* 2009;7:37.
270. Maddux FW, Dickinson TA, Rilla D, et al. Institutional variability of intraoperative red blood cell utilization in coronary artery bypass graft surgery. *Am J Med Qual* 2009;24:403–11.
271. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion* 2007;47:1468–80. The McDonnell Norms Group.
272. Enhancing the use of clinical guidelines: a social norms perspective. *J Am Coll Surg* 2006;202:826 –36.
273. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999;282:1458–65.
274. Wolf FA, Way LW, Stewart L. The efficacy of medical team training: Improved team performance and decreased operating room delays. A detailed analysis of 4,863 cases. *Surgery* 2010;252:477– 83.
275. Utley JR. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. *J Card Surg* 1990;5:177– 89.
276. Utley JR. Historical perspectives and basic pathophysiology. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1990;2:292–9.

277. Mathru M, Kleinman B, Blakeman B, Dries D, Zecca A, Rao T. Cardiovascular adjustments and gas exchange during extreme hemodilution in humans. *Crit Care Med* 1991;19:700–4.
278. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, et al. Determinants of blood utilization during myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1985;40:380–4.
279. Lowenstein E. Blood conservation in open heart surgery. *Cleve Clin Q* 1981;48:112–5.
280. Weisel RD, Charlesworth DC, Mickleborough LL, et al. Limitations of blood conservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:26–38.
281. van Woerkens EC, Trouwborst A, van Lanschot JJ. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human? *Anesth Analg* 1992; 75:818–21.
282. Goodnough LT, Despotis GJ, Hogue CW Jr, Ferguson TB Jr. On the need for improved transfusion indicators in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;60:473–80.
283. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 1997;96(Suppl 2):194–9.
284. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg* 2001;71:769–76.
285. Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, et al. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:1381–7.
286. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1438–50.

287. Spiess BD, Royston D, Levy JH, et al. Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. *Transfusion* 2004;44:1143– 8.
288. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg* 2006;202:131– 8.
289. Spiess BD. Choose one: damned if you do/damned if you don't! *Crit Care Med* 2005;33:1871– 4.
290. Surgenor SD, DeFoe GR, Fillinger MP, et al. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. *Circulation* 2006;114(Suppl 1):43– 8.
291. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. Platelet transfusions are not associated with increased morbidity or mortality in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006;53:279–87.
292. Spence RK, Alexander JB, DelRossi AJ, et al. Transfusion guidelines for cardiovascular surgery: lessons learned from operations in Jehovah's Witnesses. *J Vasc Surg* 1992;16:825– 31.
293. Cohen E, Neustein SM, Silvay G. Profound anemia following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993;7: 721–3.
294. Recent Advances in Application of Cerebral Oximetry in Adult Cardiovascular Surgery. Gregory W. Fischer *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2008 12: 60
295. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol.* 2004; 29:463-487.
296. Satwant K. Samra. Cerebral oximetry. *Seminars in Anesthesia*, Vol 16, No 1 (March), 1997 : pp 69-77.
297. Elwell CE. *A Practical Users Guide to Near Infrared Spectroscopy*. Hamamatsu, Japan: Photonics KK; 1995.

298. McCormick PW, Stewart M, Ray P, Lewis G, Dujovny M, Ausman J. Neurological Res. 1991;13:65-70.
299. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science. 1977 ; 198:1264-1267.
300. Wahr JA, Tremper KK, Samra SK, et al: Theory and applications. J Cardiothorac Vasc Anesth 10:406-418, 1996.
301. T. W. L. Scheeren, P. Schober, L. A. Schwarte. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. J Clin Monit Comput (2012) 26:279–287
302. 510 (K) K001842, K960614, & K971628. Somanetics Invos 3100-5100 Adult/Pediatric Cerebral Oximeter and 5100 SSP and 5100 SPF Pediatric SomaSensor. Rockville, MD: FDA; 2005.
303. ST Tan. Cerebral oximetry in cardiac surgery Hong Kong Med J 2008;14:220-5.
304. Henson LC, Calalang C, Temp JA, et al: Accuracy of a cerebral oximeter in healthy volunteers under conditions of isocapnic hypoxia. Anesthesiology 88:58-65, 1998.
305. Shah N, Trivedi N, Clack S, et al: Impact of hypoxemia on the performance of cerebral oximeter in volunteer subjects. J Neurosurg Anesthesiol 12:201-209, 2000.
306. Kim MB, Ward DS, Cartwright CR, et al: Estimation of jugular venous O2 saturation from cerebral oximetry or arterial O2 saturation during isocapnic hypoxia. J Clin Monitor 16:191-199, 2000.
307. Daubeney PE, Pilkington SN, Janke E, et al: Cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: Comparison with jugular bulb oximetry. Ann Thorac Surg 61:930-934,1996.
308. Abdul-Khaliq H, Troitzsch D: Regional transcranial oximetry with near infrared spectroscopy (NIRS) in comparison with measuring oxygen saturation in the jugular bulb in infants and children for monitoring cerebral oxygenation. Biomed Tech (Berl) 45:328-332,2000.

309. Huang YP, Okudera T, Ohta T, et al: Anatomic variations of the dural venous sinuses, in Kapp JP, Schmidek HH (eds): *The Cerebral Venous System and its Disorders*. Orlando, FL, Grune & Stratton, 1984, pp 109-167.
310. Holzschuh M, Woertgen C, Metz C, et al: Dynamic changes of cerebral oxygenation measured by brain tissue oxygen pressure and near infrared spectroscopy. *Neurol Res* 19:246-248, 1997.
311. Brawanski A, Faltermeier R, Rothoerl RD, et al: Comparison of near-infrared spectroscopy and tissue Po₂ time series in patients after head injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metabol* 22:605-611, 2002.
312. Pollard V, Prough DS, DeMelo AE, et al: Validation in volunteers of a near-infrared spectroscope for monitoring brain oxygenation in vivo. *Anesth Analg* 82:269-277, 1996.
313. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, et al: Cerebral oxygen desaturation events assessed by near-infrared spectroscopy during shoulder arthroscopy in the beach chair and lateral decubitus positions. *Anesth Analg* 111:496-505, 2010.
314. Orihashi K, Sueda T, Okada K, et al: Malposition of selective cerebral perfusion catheter is not a rare event. *Eur J Cardiothorac Surg* 27:644-648, 2005.
315. Rodriguez RA, Cornel G, Semelhago L, et al: Cerebral effects in superior vena caval cannula obstruction: The role of brain monitoring. *Ann Thorac Surg* 64:1820-1822, 1997.
316. Baker RA, Knight JL: The OXICAB trial: Cerebral oximetry in adult cardiac surgical patients. *J Extra Corpor Technol* 38:77, 2006.
317. Han SH, Kim CS, Lim C, et al: Obstruction of the superior vena cava cannula detected by desaturation of the cerebral oximeter. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 19:420-421, 2005.
318. Kim SH, Yoon TG, Kim TY, et al: Cerebral oximetry monitoring during aortic arch aneurysm replacement surgery in Jehovah's Witness patient—A case report. *Korean J Anesthesiol* 58:191-196, 2010.

319. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P, et al: Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesth Analg* 101:740-747, 2005
320. Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, et al: Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: A randomized, prospective study. *Anesth Analg* 104:51-58, 2007
321. Ito H, Kanno I, Fukuda H: Human cerebral circulation: Positron emission tomography studies. *Ann Nucl Med* 19:65-74, 2005.
322. Ito H, Kanno I, Iida H, et al: Arterial fraction of cerebral blood volume in humans measured by positron emission tomography. *Ann Nucl Med* 15:111-116, 2001.
323. David B. MacLeod, Keita Ikeda, Charles Vacchiano, Aaron Lobbestael, Joyce A. Wahr and Andrew D. Shaw. Development and Validation of a Cerebral Oximeter Capable of Absolute Accuracy. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 26, No 6 (December), 2012: pp 1007-1014
324. Edmonds, Harvey ; Ganzel, Brian L.; Austin, Erle H. Cerebral Oximetry for Cardiac and Vascular Surgery. *Seminars in Cardiothoracic & Vascular Anesthesia*. 8(2):147-166, June 2004
325. Madsen PL, Nielsen HB, Christiansen P: Well-being and cerebral oxygen saturation during acute heart failure in humans. *Clin Physiol* 20(2):158-164, 2000.
326. Yao FSF, Tseng CC, Trifiletti RR: Low preoperative cerebral oxygen saturation is associated with postoperative frontal lobe and cognitive dysfunction and prolonged ICU and hospital stays. *Anesth Analg* 90:SCA30, 2000
327. Casati A, Fanelli G, Pietropaoli P: In a population of elderly patients undergoing elective non-cardiac surgery, cerebral oxygen desaturation is associated with prolonged length of hospital stay. *Anesthesiology* 99: A551, 2003
328. Nemoto E, Yonas H, Kassam A: Clinical experience with cerebral oximetry in stroke and cardiac arrest. *Crit Care Med* 28:1052-1054, 2000.

329. Kern KB, Warner NE, Sulek CA, et al: Angina as an indication for non-cardiac surgery: The case of the coronary-subclavian steal syndrome. *Anesthesiology* 902:610-612,2000.
330. Saydjari R, Upp JR, Wolma FJ: Coronary-subclavian steal syndrome following coronary artery bypass grafting. *Cardiology* 78:53-57, 1991.
331. Grubb R Jr, Raichle M, Eichling J, et al: The effects of changes in PaCo₂ on cerebral blood volume, blood flow and vascular mean transit time. *Stroke* 5:630-639, 1974.
332. Kontos H: Regulation of cerebral circulation. *Ann Rev Physiol* 43:397-407, 1989.
333. Berre J, Melot C, Moraine J-J: Evaluation of near-infrared spectroscopy during changes in PaCO₂ in comatose patients with brain damage. *J Crit Care Med* 24:A68, 1996.
334. Grubhofer G, Tonninger P, Keznickl P, et al: A comparison of the monitors INVOS 3100 and NIRO 500 in detecting changes in cerebral oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand* 43:470-475,1999.
335. Akca O, Liem E, Suleman MI, et al: Effect of intra-operative end-tidal carbon dioxide partial pressure on tissue oxygenation. *Anaesthesia* 58:536-542, 2003.
336. Du Plessis AJ, Jonas RA, Wypij D, et al: Perioperative effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 114:991-1001, 1997.
337. Vijay V, McCusker K, Stasko A: Cerebral oximetry-directed permissive hypercapnia enhances cerebral perfusion during CPB for heart failure surgery. *Heart SurgForum*6(4):205,2003.
338. Madl C, Eisenhuber E, Kramer L: Impact of different hemoglobin levels on regional cerebral oxygen saturation, cerebral extraction of oxygen and sensory evoked potentials in septic shock. *Crit Care Med* 25(1):4, 1997.

339. Blas M, Sulek C, Martin T, et al: Use of near-infrared spectroscopy to monitor cerebral oxygenation during coronary artery bypass surgery in a patient with bilateral internal carotid artery occlusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 6:732-735, 1999.
340. Vijay V, McCusker K, Stasko A: Cerebral oximetry-based comparison of cerebral perfusion with standard versus condensed extra-corporeal circuits in adult cardiac surgery. *HeartSurgForum* 6(4):201,2003
341. Torella F, Haynes SL, McCollum CN: Cerebral and peripheral near-infrared spectroscopy: An alternative transfusion trigger? *Vox Sang* 83(3):254-257, 2002.
342. Torella F, Cowley R, Thorniley MS, et al: Monitoring blood loss with near-infrared spectroscopy. *Com Biochem Physiol A: Mol Integr Physiol* 132(1):199-203, 2002.
343. Torella F, Haynes SL, McCollum CN: Cerebral and peripheral oxygen saturation during red cell transfusion. *J Surg Res* 110(1):217-221, 2003.
344. Raj A, Bertolone SJ, Mangold S: Assessment of cerebral tissue oxygenation in patients with sickle cell disease: Effect of transfusion therapy. *Amer J Ped Haematol Oncol* 26(5):279-283,2004.
345. Edmonds HL Jr, Thomas MH, Ganzel BL: Effect of volatile anesthetics on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 95(3A):A306, 2001
346. Plattner O, Semsroth M, Sessler DI, et al: Lack of nonshivering thermogenesis in infants anesthetized with fentanyl and propofol. *Anesthesiology* 86:772-777, 1997.
347. Kern FH, Jonas RA, Mayer JE, et al: Temperature monitoring during CPB in infants: Does it predict efficient brain cooling? *Ann Thorac Surg* 54:749-754, 1992.
348. Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM: Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass. *ArchDisChild* 78:26-32,1998.
349. Akca O, Melischek M, Scheck T, et al: Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. *Lancet* 354:41-42, 1999.

350. Denault et al. Algorithm for the Intraoperative Use of Cerebral NIRS Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia . 11, No. 4, 274-281, 2007
351. Koike A, Itoh H, Oohara R, et al. Cerebral oxygenation during exercise in cardiac patients. *Chest*. 2004;125:182-190.
352. Caruso LJ, Gravenstein N, Janelle GM, Gabrielli A. Detection of oxygen delivery failure during cardiopulmonary bypass: an even earlier warning technique. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16:789.
353. Torella F, McCollum CN. Regional haemoglobin oxygen saturation during surgical haemorrhage. *Minerva Med*. 2004;95:461-467.
354. Shann KG, Likosky DS, Murkin JM, et al. An evidencebased review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:283-290.
355. Dernevik L, Arvidsson S, William-Olsson G. Cerebral perfusion in dogs during pulsatile and non pulsatile extracorporeal circulation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1985;26:32-35.
356. Murkin JM, Farrar K. The influence of pulsatile vs nonpulsatile cardiopulmonary bypass on cerebral blood flow and cerebral metabolism. *Anesthesiology*. 1989;71:A41
357. Feldman Z, Robertson CS. Monitoring of cerebral hemodynamics with jugular bulb catheters. *Crit Car Clin*. 1997; 13:51-77.
358. De Deyne C, Van Aken J, Decruyenaere J, Struys M, Colardyn F. Jugular bulb oximetry: review on a cerebral monitoring technique. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1998;49: 21-31.
359. Hunaid A, Vohra, Amit Modi, Sunil K. Ohri Does use of intra-operative cerebral regional oxygen saturation monitoring during cardiac surgery lead to improved clinical outcomes? *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 9 (2009) 318–322

360. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 1996; 335:1857-1863.
361. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402.
362. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, et al. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke*. 2001;32:2874-2881.
363. Ergin MA, Galla JD, Lansman L, Quintana C, Bodian C, Griepp RB. Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta. Determinants of operative mortality and neurologic outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994; 107:788.
364. Plestis KA, Gold JP. Importance of blood pressure regulation in maintaining adequate tissue perfusion during cardiopulmonary bypass. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;13:170-175.
365. Hagl C, Khaladj N, Karck M, et al. Hypothermic circulatory arrest during ascending and aortic arch surgery: the theoretical impact of different cerebral perfusion techniques and other methods of cerebral protection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24:371-378.
366. Murkin JM. Hemodynamic changes during cardiac manipulation in off-CPB surgery: relevance in brain perfusion. *Heart Surg Forum*. 2002;5:221-224.
367. Sung-Hee H, Chong-Sung K. Obstruction of the superior vena cava cannula detected by desaturation of the cerebral oximeter. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005;19:420-421.
368. Yeh T Jr, Austin EH, Sehic A. Rapid recognition and treatment of cerebral air embolism: the role of neuromonitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126:589-591.
369. Edmonds HL Jr. Protective effect of neuromonitoring during cardiac surgery. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1053:12-9.

370. Austin EH 3rd, Edmonds HL Jr, Auden SM, Seremet V, Niznik G, Sehic A, Sowell MK, Cheppo CD, Corlett KM. Benefit of neurophysiologic monitoring for pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(5):707–15.
371. Yao FS, Tseng CC, Ho CY, Levin SK, Illner P. Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(5):552–8.
372. Fischer GW, Lin HM, Krol M, Galati MF, Di Luozzo G, Griep RB, Reich DL. Noninvasive cerebral oxygenation may predict outcome in patients undergoing aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(3):815–21.
373. Kurth, C. D., McCann, J. C., Wu, J., Miles, L. & Loepke, A. W. 2009 Cerebral oxygen saturation-time threshold for hypoxic–ischemic injury in piglets. *Anesth. Analg.* 108, 1268–1277
374. Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum.* 2004;7(5):E376–81.
375. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, 3rd, Rodriguez AL, Magovern CJ, Zaubler T, Freundlich K, Parr GV(2009) Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 87 (1):36–44; discussion 44–45.
376. de Tournay-Jette E, Dupuis G, Bherer L, Deschamps A, Cartier R, Denault A. The relationship between cerebral oxygen saturation changes and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011;25(1):95–104.
377. Goldman SM, Sutter FP, Wertan MA, Ferdinand FD, Trace CL, Samuels LE. Outcome improvement and cost reduction in an increasingly morbid cardiac surgery population. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;10(2):171–5.
378. Likosky DS, Leavitt BJ, Marrin CA, Malenka DJ, Reeves AG, Weintraub RM, Caplan LR, Baribeau YR, Charlesworth DC, Ross CS, Braxton JH, Hernandez F, Jr.,

O'Connor GT (2003) Intra- and postoperative predictors of stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 76 (2):428–434; discussion 435.

379. Dacey LJ, Likosky DS, Leavitt BJ, Lahey SJ, Quinn RD, Hernandez F, Jr., Quinton HB, Desimone JP, Ross CS, O'Connor GT (2005) Perioperative stroke and long-term survival after coronary bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 79 (2):532–536; discussion 537.

380. Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, Ferguson TB, Jr., Grover FL, Edwards FH (2003) The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg* 75 (6):1856–1864; discussion 1864–1865.

381. Brady K, Joshi B, Zweifel C, Smielewski P, Czosnyka M, Easley RB, Hogue CW Jr. Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Stroke*. 2010;41(9):1951–6.

382. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, Lueloh A, Sedemund-Adib B, Berger KU, Hueppe M, Heringlake M. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2011;106:840–50.

383. Heringlake M, Garbers C, Kabler JH, Anderson I, Heinze H, Schon J, Berger KU, Dibbelt L, Sievers HH, Hanke T. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011;114(1):58–69.

384. Moritz S, Rochon J, Volkel S, Hilker M, Hobbhahn J, Graf BM, Arlt M. Determinants of cerebral oximetry in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting: an observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27(6):542–9.

385. Putnam B, Bricker S, Fedorka P, Zelada J, Shebrain S, Omari B, Bongard F. The correlation of near-infrared spectroscopy with changes in oxygen delivery in a controlled model of altered perfusion. *Am Surg*. 2007;73(10):1017–22.

386. Martin Smith. Shedding light on the adult brain: a review of the clinical applications of near-infrared spectroscopy. *Phil. Trans. R. Soc. A* (2011) **369**, 4452–4469
387. Samra, S. K., Dy, E. A., Welch, K., Dorje, P., Zelenock, G. B. & Stanley, J. C. 2000 Evaluation of a cerebral oximeter as a monitor of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* **93**, 964–970.
388. Pennekamp, C. W., Bots, M. L., Kappelle, L. J., Moll, F. L. & de Borst, G. J. 2009 The value of near-infrared spectroscopy measured cerebral oximetry during carotid endarterectomy in perioperative stroke prevention. A review. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **38**, 539–545.
389. Mille, T., Tachimiri, M. E., Klersy, C., Ticozzelli, G., Bellinzona, G., Blangetti, I., Pirrelli, S., Lovotti, M. & Otero, A. 2004 Near infrared spectroscopy monitoring during carotid endarterectomy: which threshold value is critical? *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* **27**, 646–650.
390. Moritz, S., Kasprzak, P., Arlt, M., Taeger, K. & Metz, C. 2007 Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology* **107**, 563–569.
391. Al-Rawi, P. & Kirkpatrick, P. 2006 Tissue oxygen index: thresholds for cerebral ischemia using near-infrared spectroscopy. *Stroke* **37**, 2720–2725.
392. Rigamonti, A., Scandroglio, M., Minicucci, F., Magrin, S., Carozzo, A. & Casati, A. 2005 A clinical evaluation of near-infrared cerebral oximetry in the awake patient to monitor cerebral perfusion during carotid endarterectomy. *J. Clin. Anesth.* **17**, 426–430.
393. de Letter, J. A., Sie, H. T., Thomas, B. M., Moll, F. L., Algra, A., Eikelboom, B. C. & Ackerstaff, R. G. 1998 Near-infrared reflected spectroscopy and electroencephalography during carotid endarterectomy—in search of a new shunt criterion. *Neurol. Res.* **20** (Suppl. 1), S23–S27.

394. Manwaring, M. L., Durham, C. A., McNally, M. M., Agle, S. C., Parker, F. M. & Stoner, M. C. 2010 Correlation of cerebral oximetry with internal carotid artery stump pressures in carotid endarterectomy. *Vasc. Endovasc. Surg.* 44, 252–256.
395. Hirofumi, O., Otone, E., Hiroshi, I., Satosi, I., Shigeo, I., Yasuhiro, N. & Masato, S. 2003 The effectiveness of regional cerebral oxygen saturation monitoring using near-infrared spectroscopy in carotid endarterectomy. *J. Clin. Neurosci.* 10, 79–83.
396. Plachky, J., Hofer, S., Volkmann, M., Martin, E., Bardenheuer, H. J. & Weigand, M. A. 2004 Regional cerebral oxygen saturation is a sensitive marker of cerebral hypoperfusion during orthotopic liver transplantation. *Anesth. Analg.* 99, 344–349.
397. Pohl, A. & Cullen, D. J. 2005 Cerebral ischemia during shoulder surgery in the upright position: a case series. *J. Clin. Anesth.* 17, 463–469.
398. Murphy, G. S., Szokol, J. W., Marymont, J. H., Greenberg, S. B., Avram, M. J., Vender, J. S., Vaughn, J. & Nisman, M. 2010 Cerebral oxygen desaturation events assessed by near-infrared spectroscopy during shoulder arthroscopy in the beach chair and lateral decubitus positions. *Anesth. Analg.* 111, 496–505.
399. Hemmerling TM, Bluteau MC, Kazan R, Bracco D. Significant decrease of cerebral oxygen saturation during single-lung ventilation measured using absolute oximetry. *Br J Anaesth.* 2008;101(6):870–5.
400. Kazan R, Bracco D, Hemmerling TM. Reduced cerebral oxygen saturation measured by absolute cerebral oximetry during thoracic surgery correlates with postoperative complications. *Br J Anaesth.* 2009;103(6):811–6.
401. Casati, A., Spreafico, E., Putzu, M. & Fanelli, G. 2006 New technology for noninvasive brain monitoring: continuous cerebral oximetry. *Minerva Anesthesiol.* **72**, 605–625.
402. Robertson, C. S., Gopinath, S. P. & Chance, B. 1995 A new application for near-infrared spectroscopy: detection of delayed intracranial hematomas after head injury. *J. Neurotrauma* 12, 591–600.

403. Gill, A. S., Rajneesh, K. F., Owen, C. M., Yeh, J., Hsu, M. & Binder, D. K. 2011 Early optical detection of cerebral edema in vivo. *J. Neurosurg.* 114, 470–477.
404. Dunham, C. M., Ransom, K. J., Flowers, L. L., Siegal, J. D. & Kohli, C. M. 2004 Cerebral hypoxia in severely brain-injured patients is associated with admission Glasgow Coma Scale score, computed tomographic severity, cerebral perfusion pressure, and survival. *J. Trauma* **56**, 482–489.
405. Leal-Noval, S. R. *et al.* 2010 Invasive and noninvasive assessment of cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury. *Intens. Care Med.* 36, 1309–1317.
406. Bhatia, R., Hampton, T., Malde, S., Kandala, N. B., Muammar, M., Deasy, N. & Strong, A. 2007 The application of near-infrared oximetry to cerebral monitoring during aneurysm embolization: a comparison with intraprocedural angiography. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 19, 97–104.
407. Yokose, N., Sakatani, K., Murata, Y., Awano, T., Igarashi, T., Nakamura, S., Hoshino, T. & Katayama, Y. 2010 Bedside monitoring of cerebral blood oxygenation and hemodynamics after aneurysmal subarachnoid hemorrhage by quantitative time-resolved near-infrared spectroscopy. *World Neurosurg.* 73, 508–513.
408. Kollmar, R. & Schwab, S. 2007 Ischaemic stroke: acute management, intensive care, and future perspectives. *Br. J. Anaesth.* 99, 95–101.
409. Belli, A., Sen, J., Petzold, A., Russo, S., Kitchen, N. & Smith, M. 2008 Metabolic failure precedes intracranial pressure rises in traumatic brain injury: a microdialysis study. *Acta Neurochir. (Wien)* 150, 461–469.
410. Skjoth-Rasmussen, J., Schulz, M., Kristensen, S. R. & Bjerre, P. 2004 Delayed neurological deficits detected by an ischemic pattern in the extracellular cerebral metabolites in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 100, 8–15.
411. Leal-Noval SR, Rincon-Ferrari MD, Garcia-Curiel A, Herruzo-Aviles A, Camacho-Larana P, Garnacho-Montero J, et al: Transfusion of blood components and

postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 2001, 119:1461–1468.

412. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, et al: Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999, 39:1070–1077.

413. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al: Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010, 304:1559–1567.

414. Arora RC, Legare JF, Buth KJ, Sullivan JA, Hirsch GM: Identifying patients at risk of intraoperative and postoperative transfusion in isolated CABG: toward selective conservation strategies. *Ann Thorac Surg* 2004, 78:1547–1554.

415. Dial S, Delabays E, Albert M, Gonzalez A, Camarda J, Law A, et al: Hemodilution and surgical hemostasis contribute significantly to transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005, 130:654–661.

416. Karkouti K, Cohen MM, McCluskey SA, Sher GD: A multivariable model for predicting the need for blood transfusion in patients undergoing firsttime elective coronary bypass graft surgery. *Transfusion* 2001, 41:1193–1203.

417. Vretzakis G, Kleitsaki A, Aretha D, Karanikolas M: Management of intraoperative fluid balance and blood conservation techniques in adult cardiac surgery. *Heart Surg Forum* 2011, 14:E28–E39.

418. Kishi K, Kawaguchi M, Yoshitani K, Nagahata T, Furuya H: Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003, 15:302–306.

419. Papadopoulos G, Karanikolas M, Liarmakopoulou A, Berris A: Baseline cerebral oximetry values in elderly patients with hip fractures: a prospective observational study. *Injury* 2011, 42:1328–1332.

420. Fassoulaki A, Kaliontzi H, Petropoulos G, Tsaroucha A: The effect of desflurane and sevoflurane on cerebral oximetry under steady-state conditions. *Anesth Analg* 2006, 102:1830–1835.
421. Vretzakis G, Kleitsaki A, Stamoulis K, Bareka M, Georgopoulou S, Karanikolas M, et al: Intra-operative intravenous fluid restriction reduces perioperative red blood cell transfusion in elective cardiac surgery, especially in transfusion-prone patients: a prospective, randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg* 2010, 5:7.
422. Vretzakis G, Kleitsaki A, Stamoulis K, Dragoumanis C, Tasoudis V, Kyriakaki K, et al: The impact of fluid restriction policy in reducing the use of red blood cells in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 2009, 60:221–228.

