

Térfogatalapú haemostasis tartalékok vérmentes májtranszplantációk során

Rengeiné Kiss Tímea PhD drd.¹ ■ Smudla Anikó dr.¹ ■ Dinya Elek dr.²
 Kóbori László dr.¹ ■ Piros László dr.¹ ■ Szabó József dr.¹
 Máthé Zoltán dr.³ ■ Illés Sándor dr.¹ ■ Mándli Tamás dr.¹ ■ Szabó Tamás dr.¹
 Szabó Mónika dr.¹ ■ Tóth Szabolcs dr.¹ ■ Tózsér Gellért dr.¹ ■ Túri Csaba dr.¹
 Füle Balázs dr.¹ ■ Kanizsai Péter dr.^{4*} ■ Fazakas János dr.^{1*}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Közszolgálati Kar, Budapest

³Medical University Graz, Department of Surgery, Division of Transplant Surgery, Graz, Ausztria

⁴Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sürgősségi Orvostani Tanszék, Pécs

Bevezetés: A májtranszplantáció során a haemostasis a hagyományos alvadásifaktor-szintekkel és a viszkoelasztikus tesztekkel monitorizálható, nem szokványos megközelítése a coagulációs faktor-specifikus vérvesztés dinamikusan követése.

Célkitűzés: Kutatásunk célja az alvadásifaktor-specifikus vérvesztés alapján kiszámolt térfogati tartalékok vizsgálata, a vér- és faktorkészítmény-mentes májtranszplantáció első 48 órájában a Child–Pugh-score tükrében is.

Módszer: 59, vér- és faktorkészítmény nem igénylő, májtranszplantált beteg hagyományos alvadásifaktor-szintjeit, viszkoelasztikus paramétereit és faktorspecifikus vérvesztéseit elemeztük Gross-metódus segítségével, kiindulási és „coagulopathiás” triggerszintek alapján. A haemostasis tartalékokat Child–Pugh-osztályozás szerint is összehasonlítottuk. A hagyományos laboratóriumi vizsgálatok és a faktorspecifikus térfogati tartalékok kiszámítása a májtranszplantáció előtt (T1), végén (T2) és 12–24–48 órával utána (T3–T4–T5) történt. A viszkoelasztikus tesztek eredményeit a májtranszplantáció előtt (T1) és végén (T2) rögzítettük.

Eredmények: A műtét végére az alapszintről a fibrinogén 1,2 g/l-rel, míg a protrombin és az V-ös, a VII-es és a X-es faktor 26–40%-kal csökkent. A posztoperatív időszakban a fibrinogénszint 0,9 g/l-rel (T2–T4, p<0,001), míg a II-es, az V-ös, a VII-es és a X-es faktor szintje 12–30%-kal emelkedett (T3–T5, p<0,001). A viszkoelasztikus tesztek paramétereit a normáltartományban maradtak a műtét végén is (T1–T2). A haemostasis-össztartalék 61%-os csökkenést mutatott az operáció végére (p<0,001), azonban a posztoperatív második napra elérte a kiindulási érték 88%-át. A kiindulási tartalékok a Child–Pugh A csoporthoz viszonyítva a dekompenzált Child–Pugh B és C csoportnál 36–41%-kal alacsonyabbak voltak, a 48. órára azonban a különbség már nem volt szignifikáns.

Következtetés: A haemostasis térfogatalapú megközelítése kiegészíti a hagyományos laboratóriumi vizsgálatokat és a viszkoelasztikus tesztekkel, mivel dinamikusan jelzi a haemostasis aktuális tartalmát faktoronként, és a „leggyengébb láncszemet” mutatja meg a rendszerben.

Orv Hetil. 2020; 161(7): 252–262.

Kulcsszavak: vérmentes májtranszplantáció, haemostasis, alvadási faktor

Volume-based haemostasis reserves in blood product free liver transplantations

Introduction: During liver transplantation, haemostasis is typically assessed by means of standard laboratory tests and viscoelastic tests, while dynamic monitoring of coagulation factor specific blood losses is an unusual, yet established approach.

Aim: Our aim was to evaluate the volume-based haemostasis reserves in blood product free liver transplants in the first perioperative 48 hours, in association with the Child–Pugh score.

Method: Data of 59 blood product free liver transplanted patients' coagulation factor levels, viscoelastic parameters and coagulation factor specific blood losses according to Gross methodological, baseline and 'coagulopathic' trigger levels were analysed. The haemostasis reserves were estimated according to the Child–Pugh classification. Labora-

*Mindketten utolsó szerzők.

tory tests and the calculation of haemostasis reserves were carried out before liver transplantation (T1), at the end of the surgery (T2) and also 12–24–48 hours postoperatively (T3–T4–T5). The viscoelastic tests were performed before liver transplantation (T1) and at the end of the surgery (T2).

Results: Fibrinogen levels decreased by 1.2 g/L. Factor II, V, VII, X levels decreased by 26–40%. From T2 to T4, fibrinogen increased by 0.9 ± 0.6 g/L over 24 h ($p < 0.001$). Factor II, V, VII, X levels increased by 12–30% between T3 to T5 ($p < 0.001$). The viscoelastic parameters remained in the normal range during liver transplantation (T1–T2). Haemostasis reserves decreased by 61% at the end of surgery ($p < 0.001$), but reached 88% of the preoperative value on the second postoperative day. The initial reserves of Child B and C groups were 36–41% lower than Child A, nevertheless, these differences were not significant at 48 hours.

Conclusion: The volume-based haemostasis approach supplements the standard laboratory and viscoelastic tests. This unusual approach dynamically indicates the actual reserve of haemostasis and shows the ‘weakest link’ within the system.

Keywords: bloodless transplantation, haemostasis, coagulation factor

Rengeiné Kiss T, Smudla A, Dinya E, Kóbori L, Piros L, Szabó J, Máthé Z, Illés S, Mándli T, Szabó T, Szabó M, Tóth Sz, Tózsér G, Túri Cs, Füle B, Kanizsai P, Fazakas J. [Volume-based haemostasis reserves in blood product free liver transplantations]. *Orv Hetil.* 2020; 161(7): 252–262.

(Beérkezett: 2019. október 2.; elfogadva: 2019. október 30.)

Rövidítések

ALT = alanin-aminotranszferáz; AST = aszpartát-aminotranszferáz; AT-III = antitrombin-III; BMI = (body mass index) testtömegindex; Child–Pugh-score = végstádiumú májbetegségek stádiumbeosztása; FIV = kalcium; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; CVP = (central venous pressure) centrális vénás nyomás; HT = térfogat alapú haemostasis-össztartálék; Ly 60 = százalékos fibrinolízis 60 perc alatt; MA = maximális amplitúdó; MELD = (model for end-stage liver disease) végstádiumú májbetegségek matematikai modellje; OLTx = (orthotopic liver transplantation) ortotopikus májátültetés; R = reakcióidő; r-ANOVA = (repeated analysis of variance) ismételt varianciaanalízis; SD = standard deviáció; SE TUKEB = a Semmelweis Egyetem Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága; SOFA-score = (sequential organ failure assessment) a szervi elégtelenség súlyossági pontrendszere; T1 = májtranszplantáció előtt; T2 = műtét végén; T3 = a májátültetés után 12 órával; T4 = a májátültetés után 24 órával; T5 = a májátültetés után 48 órával; TEG = trombelasztográfia (viszkoelasztikus teszt)

Az ortotopikus májátültetés (OLTx) során kialakuló jelentős vérvesztés oka lehet sebészeti vérzés vagy microvascularis coagulopathia. A sebészeti vérzés hátterében korábbi hasi műtétek miatti összenövések és a portalis hipertenzióból adódó vascularis tényezők állnak, amelyek a haemostasis tartalékoktól függően diffúz vérzés kialakulásához is vezethetnek [1–3]. A coagulopathiás vérzés kockázatát számos irányelv alacsony tartalékban –1 g/l-nél kevesebb fibrinogén- és/vagy 30%-nál alacsonyabb véralvadásfaktor-szintekben – határozza meg [4, 5]. A viszkoelasztikus tesztekkel komplex képet kapunk a haemostasisról, mivel a vér teljes alvadását vizsgálja [6–8].

A megengedhető vérvesztés elvét évtizedek óta használjuk a hemoglobin-határértékek meghatározására az anaemiás hypoxia szemszögéből. A módszer segít

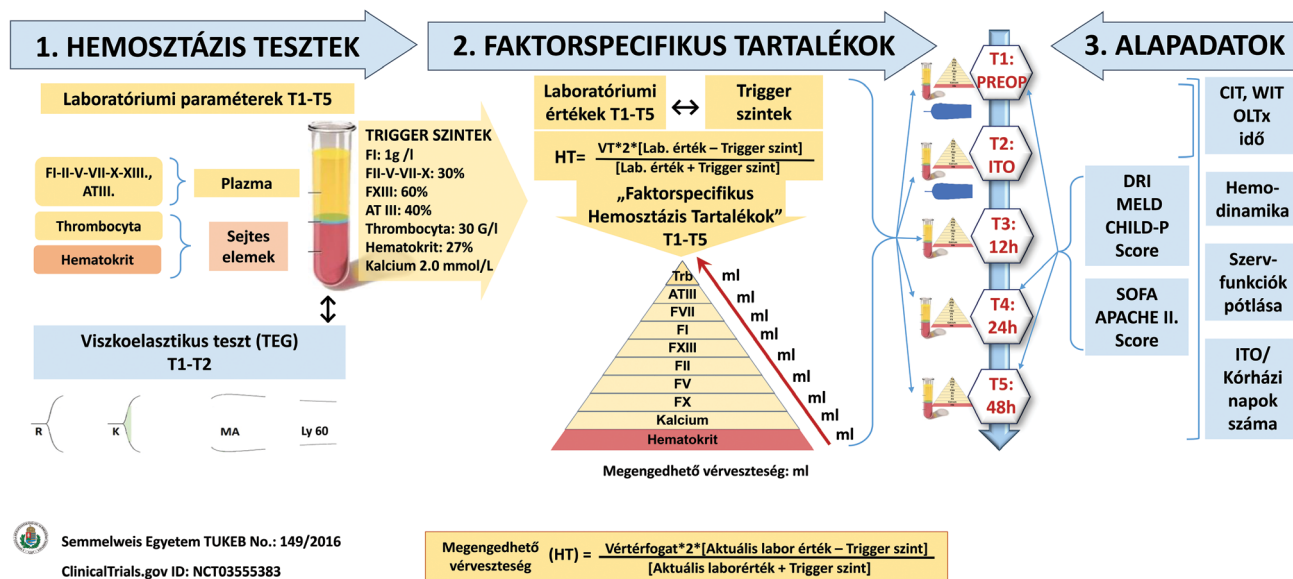
egyéniileg megbecsülni azt a térfogatban meghatározott vérmennyiséget, amelynek az elvesztése után az oxigénadósság kialakulásának veszélye magas [9, 10]. Felmerül, hogy ha a megengedhető vérvesztés elvét az alvadási faktorok esetében alkalmazzuk, akkor térfogatban is meghatározható az a vérmennyiség, amelynek elvesztése során coagulopathiás, diffúz vérzés kialakulása várható.

Kutatásunk fő célja az alvadási faktorok, a viszkoelasztikus tesztek mellett a coagulációs specifikus vérvesztés alapján kiszámolt térfogati tartalékok kinetikájának követése volt. A perioperatív haemostasis befolyásoló tényezők minimalizálása érdekében a vizsgálatot első lépésben vérkészítmény- és faktorkészítmény-mentes májtranszplantációknál tartottuk érdemesnek elvégezni.

Betegek és módszer

A Transzplantációs és Sebészeti Klinikán 2015 és 2018 között prospektív adatfeldolgozást végeztünk vérkészítménymentes májátültetéseket illetően. A vizsgálatba 175, vérkészítménymentes májtranszplantációból 59 beteget vontunk be, akiknél nem volt szükség alvadásfaktorpótlásra sem. Kizárási kritérium volt a 18 év alatti életkor, illetve az akut májelégtelenség.

A májtranszplantációk vena cava szegmens/cross-clamp technikával, venovenosus bypass nélkül történtek, a graftot átlagosan 200–300 ml vérrel átmosva. A betegek az intézményi protokollnak megfelelően azonos anesztéziában részesültek. A posztoperatív időszakban az összes májátültetettet az intenzív osztályon, standardizált protokoll alapján kezeltük. Vizsgáltuk a betegek demográfiai adatait, a transzplantációs specifikus súlyossági pontszámokat, a hideg- és melegischaemiás időt. A szupportív terápiás igény mellett a szervi diszfunkció mértékét és a morbiditási mutatókat is rögzítettük (1. ábra).



Semmelweis Egyetem TUKEB No.: 149/2016
 ClinicalTrials.gov ID: NCT03555383

1. ábra

Kutatási protokoll

Konvencionális haemostasisvizsgálatok elvégzése májtranszplantáció előtt (T1), végén (T2), 12–24–48 órával OLTx után (T3–T4–T5), TEG-analízisek (T1–T2). A faktorspecifikus megengedhető vérvesztések kiszámítása az aktuális laboratóriumi paraméterek és a coagulopathiás trigger szintek (FI: 1 g/l, FII-V-VII-X: 30%, F XIII: 60%, thrombocyt: 30 G/l, AT-III: 40%, hematokrit: 27%, kalcium 2,0 mmol/l) segítségével a Gross matematikai képlet alapján. Demográfiai adatok, a transzplantációspecifikus súlyossági pontszámok, a hideg- és melegischaemiás idők, a műteti adatok, szuportív terápiás igény (lélegeztetés, keringéstámogatás) rögzítése

APACHE II. = betegség súlyossági pontrendszer; AT-III = antitrombin-III; Child-Pugh-score = végstádiumú májbetegségek stádiumbeosztása; CIT = hidegischaemiás idő; DRI = donor rizikó-index; FI = I-es faktor (fibrinogén); FII = II-es faktor (protrombin); FV = V-ös faktor (proakcelerin – labilis faktor); FVII = VII-es faktor; FX = X-es faktor; FXIII = XIII-as faktor; HT = térfogatalapú haemostasis-össztartalék; ITO = intenzív terápiás osztály; K = kinetikai idő; Ly 60 = százalékos fibrinolízis 60 perc alatt; MA = maximális amplitúdó; MELD = végstádiumú májbetegségek matematikai modellje; OLTx = ortotopikus májátültetés; R = reakcióidő; SOFA-score = szervi elégtelenség súlyossági pontrendszere; T1 = májtranszplantáció előtt; T2 = műtét végén; T3 = a májátültetés után 12 órával; T4 = a májátültetés után 24 órával; T5 = a májátültetés után 48 órával; TEG = tromboelasztográfia; TRB = thrombocytaszuspenzió; VT = vértérfogat; WIT = melegischaemiás idő

A betegek hemodinamikai megfigyelését transpulmonális thermodilútiós technikával (PiCCO₂ Monitor, Geringe/Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Németország) végeztük. A megbecsült intraoperatív vérvesztést az eltávolított májból származó vérvesztésből, a graft prezervációs oldatának saját vérrel történő kiöblítéséből származó veszteségből és az elkerülhetetlen sebészeti vérvesztés (sebészeti szívórendszerrel összegyűjtött vér és az átítatott törlők száma) alapján számítottuk ki [11]. Az intraoperatív folyadékgyensúlyt a beadott krisztalloid és kolloid oldatok, valamint a számolt vérvesztés, a vizeletürítés és a megbecsült perspiratio insensibilis (2 ml/kg/óra) különbsége alapján határoztuk meg. Normovolaemia esetén a graft reperfüziója után az ischaemiás reperfüziós hypotóniát vasopressorral kezeltük. A tolerálható hypovolaemia/vasoplegia fenntartása érdekében azonban esetenként folyadékpótlást és vasoactív gyógyszert együttesen is alkalmaztunk, így a kezelést a beteg pillanatnyi haemostasisához és hemodinamikai állapotához igazítottuk. A műtét után a posztoperatív „nulla” folyadékgyenleget céloztuk meg, szorosan követve az óránkénti veszteségeket és a folyadékbevitelt. Hypocalcaemia esetén a kalciumpótlást az intézményi protokollnak megfelelően folyamatos infúziós pumpán át, illetve igény szerint bolusban adagoltuk.

A vizsgált alvadási faktorok, a hematokrit- és thrombocytaszint-mérésekhez Sysmex CS 2000i, Sysmex XN-1000 és Siemens Dimension® RxL Max® Integrated Chemistry System műszereket használtunk. A laboratóriumi vizsgálatokat előre meghatározott időpontokban végeztük: májtranszplantáció előtt (T1), a műtét végén (T2), majd 12 órával (T3), 24 órával (T4) és 48 órával (T5) a májátültetés után.

$$Vértérfogat (VT) = tskg \times 70 \text{ ml/kg}$$

$$\downarrow$$

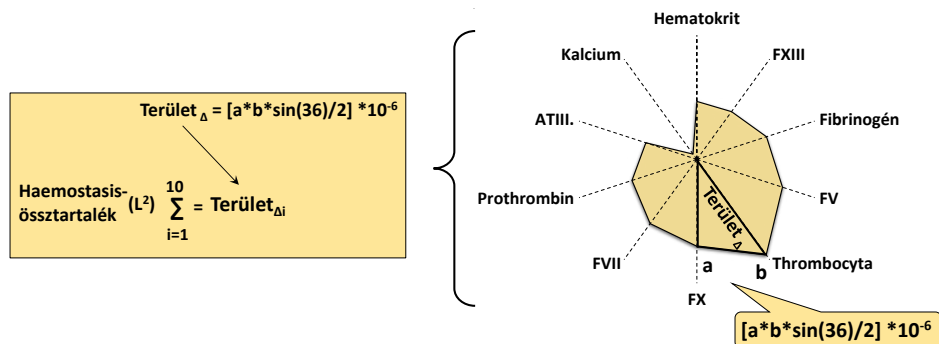
$$Megengedhető \text{ vérvesztés} = \frac{VT * 2 * [Aktuális labor \text{érték} - Triggerszint]}{[Aktuális labor \text{érték} + Triggerszint]}$$

2. ábra

A vértérfogat számítási képlete és a megengedhető vérvesztés számítási képlete a Gross-metódus alapján

A coagulopathiás triggerszintek: FI: 1 g/l, FII-V-VII-X: 30%, FXIII: 60%, thrombocyt: 30 G/l, AT-III: 40%, hematokrit: 27%, kalcium 2,0 mmol/l; laboratóriumi értékek: aktuálisan mért faktorszintek (T1–T5)

AT-III = antitrombin-III; FI = I-es faktor ((fibrinogén); FII = II-es faktor (protrombin); FV = V-ös faktor (proakcelerin – labilis faktor); FVII = VII-es faktor; FX = X-es faktor; FXIII = XIII-as faktor; T1 = májtranszplantáció előtt; T2 = műtét végén; T3 = a májátültetés után 12 órával; T4 = a májátültetés után 24 órával; T5 = a májátültetés után 48 órával; VT = vértérfogat



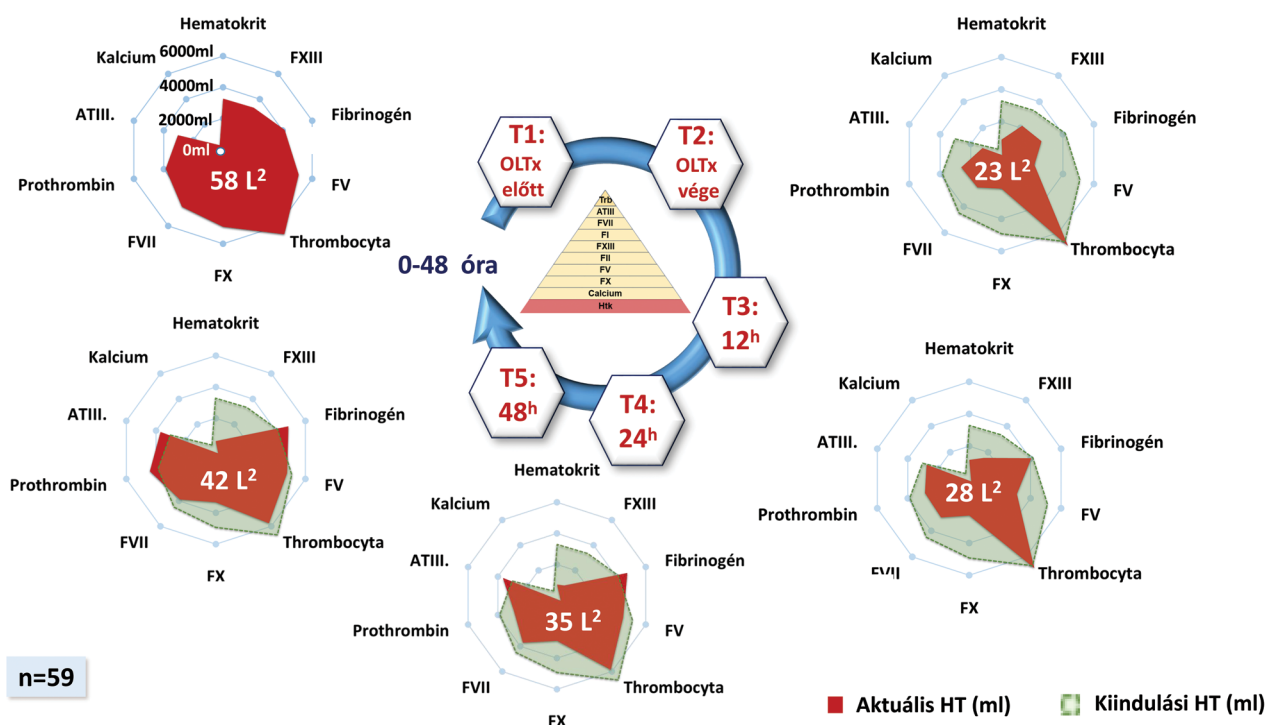
3. ábra A haemostasis-össztartalék kiszámítása

AT-III = antitrombin-III; FV = V-ös faktor (proakcelerin – labilis faktor); FVII = VII-es faktor; FX = X-es faktor; FXIII = XIII-as faktor; L^2 = a térfogatlapú haemostasis-össztartalék sugárdiagram görbe alatti területének számítása trigonometrikus területképlet alapján

A trombelasztográfiás (TEG) vizsgálatokhoz a TEG 5000 Thrombelastograph Hemostasis Analyzer System analizátort (Haemonetics Corporation, Braintree, MA, Amerikai Egyesült Államok [USA]) használtuk, standard kaolinpróbával a transzplantáció előtt (T1) és után (T2). A TEG-paraméterek közül a következőket rögzítettük: reakcióidő (R), maximális amplitúdó (MA), százalékos fibrinolízis 60 perc alatt (Ly 60) (1. ábra).

Az alvadásifaktor-specifikus megengedhető vérvesztés mérési módszertana

Az alvadásifaktor-specifikus megengedhető vérvesztést öt időpontban (T1–T5) a Gross matematikai képlet alapján számoltuk ki, a mért laboratóriumi paraméterek aktuális szintje és a coagulopathiás triggerszintek segítségével, és milliliterben fejeztük ki őket [9] (2. ábra).



4. ábra Térfogatlapú faktorspecifikus haemostasis-össztartalékok májtranszplantáció előtt (T1), végén (T2), 12–24–48 órával utána (T3–T4–T5)

A faktorspecifikus megengedhető vérvesztések átlagértékeit a sugárdiagram szemlélteti. A legkisebb tartalékot a sugár közepe jelzi (0 ml), majd a sugár rádiuszán kifelé haladva paraméterenként piros jelzéssel az aktuális, zöld jelzéssel a preoperatív kiindulási térfogat látható milliliterben kifejezve. A sugárdiagram görbe alatti terület jelzi a térfogatlapú haemostasis-össztartalékot (L^2)

AT-III = antitrombin-III; FV = V-ös faktor (proakcelerin – labilis faktor); FVII = VII-es faktor; FX = X-es faktor; FXIII = XIII-as faktor; HT = térfogatlapú haemostasis-össztartalék; L^2 = a térfogatlapú haemostasis-össztartalék sugárdiagram görbe alatti területének számítása trigonometrikus területképlet alapján; T1 = májtranszplantáció előtt; T2 = műtét végén; T3 = a májátültetés után 12 órával; T4 = a májátültetés után 24 órával; T5 = a májátültetés után 48 órával

A faktorspecifikus megengedhető vérveszteségeket együttesen térfogatalapú haemostasis-össztartaléknak (HT) neveztük el, és sugárdiagram segítségével ábrázoltuk (3. ábra).

A sugárdiagram görbe alatti területét a tíz faktor által alkotott tíz különböző háromszög területének összegéből kaptuk meg, és L^2 -ben fejeztük ki. Az egyes háromszögek területét trigonometrikus területképlet alapján számítottuk, ahol „a” és „b” az adott háromszöget képező, egymással szomszédos faktorok értéke (3. ábra). A haemostasis-össztartalékot Child–Pugh-osztályozás alapján is elemeztük.

Statisztikai analízis

Az eredmények értékelésekor az átlagot, a standard deviációt (SD) és a konfidenciaintervallumot (CI) az átlag \pm standard deviációjában fejeztük ki. Az adatok normalitását a Shapiro–Wilk-teszt alkalmazásával ellenőriztük. Amennyiben az adatok nem normális eloszlásúak voltak, Levene-féle teszt segítségével értékeltük az eltérések homogenitását. A változókat ismételt varianciaanalízissel (r-ANOVA) hasonlítottuk össze, és ahol szükséges volt, ott Tukey-korrektíót alkalmaztunk a többszörös összehasonlításra. Pearson-féle khi-négyzet-tesztet (χ^2) vagy

Fisher-féle egzakt tesztet alkalmaztunk a kategorikus adatok halmazaira.

Az elemzés kétoldalas volt, $\alpha = 0,05$ szignifikancia-szinttel. Minden statisztikai elemzéshez az SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) szoftvercsomagot használtunk. Az offline adatelemzéshez és a grafikonok létrehozásához a Microsoft Excel 2016-os szoftvercsomagot (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) használtuk.

Eredmények

A demográfiai adatok, a májátültetés leggyakoribb indikációi, a súlyossági score-ok, a hideg- és melegischaemiás idő, az intenzív osztályos és a kórházi tartózkodási idő az 1. táblázatban látható. A vizsgált betegek középkorúak voltak, kissé túlsúlyos tartományú BMI-vel, alacsony MELD-pontszámmal és változó Child–Pugh-értékekkel. A keringéstámogatási igény a betegek 87,5%-ánál megszűnt a műtét után 24 órán belül, viszont 7 beteg 48 órát meghaladóan is vasopressorterápiát igényelt. Minden transzplantátat 12 órával a májátültetés után extubáltunk (1. táblázat). A megbecsült intraoperatív vérveszteség 1174 ± 490 ml, az összbevitel 2800 ± 1051 ml, az intraoperatív pozitív folyadékgyensúly pedig 611 ± 896 ml volt. A posztoperatív drénhozam (vérveszteség

1. táblázat | Demográfiai jellemzők

Demográfiai adatok (n = 59)					
Nő/Férfi		37/22		Vírusos (HBV/HCV)	1/10
Életkor	(év)	$47,6 \pm 14$ (CI: 44–51)		ALD/AIH	8/6
				PBC	2
Testsúly	(kg)	79 ± 18 (CI: 75–84)	Etiológia	PSC	23
				Polycystás (PLD)	3
BMI	kg/m ²	26 ± 5 (CI: 24–27)		Budd–Chiari-szindróma	1
				Caroli-szindróma	2
				CF/cryptogen	1/2
OLTx			SCORE-ok		
DRI		$1,5 \pm 0,3$ (CI: 1,4–1,5)	MELD-score		11 ± 3 (CI: 10–12)
CIT	(perc)	407 ± 111 (CI: 378–436)	Child–Pugh-score	A/B/C	23/26/10
WIT	(perc)	41 ± 19 (20–136)			
Műtési idő	(perc)	233 ± 64 (CI: 216–249)		Perioperatív	5 ± 2 (CI: 5–6)
Szupportív terápia			SOFA-score	24. óra	6 ± 2 (CI: 6–7)
Lélegeztetési idő	(óra)	$7,5 \pm 5,8$ (CI: 6–9)		48. óra	6 ± 2 (CI: 6–7)
Keringéstámogatás	(óra)	10 ± 11 (CI: 7,4–13,2)		Perioperatív	16 ± 5 (CI: 15–18)
ITO-napok	(nap)	$5 \pm 6,4$ (CI: 3,3–6,7)	APACHE II.-score	24. óra	13 ± 3 (CI: 12–14)
Kórházi napok	(nap)	$18,5 \pm 10,8$ (CI: 16–21)		48. óra	14 ± 4 (CI: 13–15)

AIH = autoimmun hepatitis; ALD = alkoholos májbetegség; APACHE II. = betegség súlyossági pontrendszer; BMI = testtömegindex; CF = cystás fibrosis; Child–Pugh-score = végstádiumú májbetegségek stádiumbeosztása; CI = konfidenciaintervallum; CIT = hidegischaemiás idő; DRI = donorrizikó-index; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; ITO = intenzív terápiás osztály; MELD = végstádiumú májbetegségek matematikai modellje; OLTx = ortotopikus májátültetés; PBC = primer biliaris cirrhosis; PLD = polycystás májbetegség; PSC = primer szklerotizáló cholangitis; SOFA-score = a szervi elégtelenség súlyossági pontrendszere; WIT = melegischaemiás idő

2. táblázat Coagulációs faktor-szintek és térfogat alapú faktorspecifikus haemostasiszintek májtranszplantáció előtt (T1), végén (T2), OLTx után 12–24–48 órával (T3–T4–T5). A változókat a mérési időpontok között ismétléses varianciaanalízissel (Friedman–ANOVA) hasonlítottuk össze; az elemzés kétoldalas volt, $\alpha = 0,05$ szignifikanciaszinttel

Coagulációs faktor-szintek							
Paraméter	Egység	T1 (OLTx előtt)	T2 (OLTx után)	T3 (12. óra)	T4 (24. óra)	T5 (48. óra)	p-érték
		átlag ± szórás	átlag ± szórás	átlag ± szórás	átlag ± szórás	átlag ± szórás	
Fibrinogén (FI)	g/l	2,9 ± 1 (CI: 2,7–3,2)	1,7 ± 0,6 (CI: 1,6–1,8)	2,3 ± 0,4 (CI: 2,1–2,4)	2,6 ± 0,7 (CI: 2,4–2,8)	2,8 ± 0,7 (CI: 2,6–3)	>0,001
Protrombin (FII)	%	77 ± 14 (CI: 73–82)	51 ± 19 (CI: 47–55)	54 ± 14 (CI: 50–57)	59 ± 18 (CI: 54–63)	74 ± 16 (CI: 69–78)	>0,001
Kalcium (FIV)	mmol/l	2,2 ± 0,1 (CI: 2,2–2,3)	2,07 ± 0,3 (CI: 2–2,1)	2,01 ± 0,2 (CI: 1,9–2)	1,9 ± 0,2 (CI: 1,9–2)	2 ± 0,1 (CI: 1,9–2)	>0,001
FV	%	90 ± 28 (CI: 83–98)	50 ± 22 (CI: 44–55)	59 ± 26 (CI: 53–66)	77 ± 26 (CI: 70–83)	91 ± 27 (CI: 84–98)	>0,001
FVII	%	82 ± 32 (CI: 73–90)	53 ± 21 (CI: 47–58)	59 ± 26 (CI: 53–66)	67 ± 26 (CI: 61–74)	71 ± 27 (CI: 64–78)	>0,001
FX	%	88 ± 32 (CI: 80–96)	49 ± 20 (CI: 43–53)	50 ± 19 (CI: 45–55)	54 ± 14 (CI: 50–57)	62 ± 17 (CI: 58–67)	>0,001
FXIII	%	121 ± 34 (CI: 112–130)	95 ± 27 (CI: 87–101)	84 ± 22 (CI: 78–90)	73 ± 20 (CI: 67–78)	74 ± 19 (CI: 69–79)	>0,001
AT-III	%	90 ± 31 (CI: 82–98)	55 ± 21 (CI: 49–60)	72 ± 22 (CI: 66–78)	83 ± 18 (CI: 79–87)	86 ± 15 (CI: 82–89)	>0,001
Hematokrit	%	38 ± 3 (CI: 38–39)	31 ± 4 (CI: 30–32)	33 ± 4 (CI: 32–34)	30 ± 4 (CI: 29–32)	30 ± 4 (CI: 29–31)	>0,001
Thrombocyta	(G/l)	160 ± 93 (CI: 136–185)	163 ± 78 (CI: 143–184)	169 ± 94 (CI: 145–193)	130 ± 77 (CI: 110–150)	127 ± 81 (CI: 106–148)	0,001
Térfogat alapú haemostasiszintek							
Paraméter	Egység	T1 (OLTx előtt)	T2 (OLTx után)	T3 (12. óra)	T4 (24. óra)	T5 (48. óra)	p-érték
		átlag ± szórás	átlag ± szórás	átlag ± szórás	átlag ± szórás	átlag ± szórás	
Össztartalék (terület)	L ²	58 ± 40 (CI: 48–69)	24 ± 29 (CI: 16–31)	28 ± 28 (CI: 21–36)	35 ± 29 (CI: 28–43)	42 ± 29 (CI: 34–49)	>0,001
Fibrinogén (FI)	ml	4136 ± 1729 (CI: 3685–4587)	2598 ± 1898 (CI: 2103–3093)	4045 ± 1868 (CI: 3558–4532)	4741 ± 2073 (CI: 4200–5281)	4854 ± 1831 (CI: 4377–5332)	>0,001
Protrombin (FII)	ml	3855 ± 1658 (CI: 3423–4287)	2630 ± 1632 (CI: 2204–3055)	2880 ± 1322 (CI: 2536–3225)	2938 ± 3392 (CI: 2054–3823)	4410 ± 1413 (CI: 4042–4778)	>0,001
Kalcium (FIV)	ml	368 ± 314 (CI: 286–450)	–86 ± 714 (CI: –272–100)	–215 ± 402 (CI: –320–110)	–406 ± 628 (CI: –569–242)	–265 ± 379 (CI: –363–166)	>0,001
FV	ml	5087 ± 1858 (CI: 4603–5571)	2138 ± 2418 (CI: 1508–2768)	3108 ± 2059 (CI: 2572–3645)	4478 ± 1820 (CI: 4003–4952)	4772 ± 2028 (CI: 4244–5301)	>0,001
FVII	ml	4488 ± 2120 (CI: 3935–5040)	2552 ± 2071 (CI: 2013–3092)	2987 ± 2264 (CI: 2397–3577)	3722 ± 2216 (CI: 3145–4300)	3885 ± 2035 (CI: 3355–4416)	>0,001
FX	ml	4909 ± 1930 (CI: 4406–5412)	2135 ± 2145 (CI: 1576–2694)	2300 ± 1631 (CI: 1875–2726)	2897 ± 1442 (CI: 2522–3273)	3324 ± 1692 (CI: 2883–3765)	>0,001
FXIII	ml	3333 ± 1781 (CI: 2869–3797)	2175 ± 1843 (CI: 1694–2655)	1576 ± 1436 (CI: 1202–1951)	802 ± 1460 (CI: 422–1183)	814 ± 1332 (CI: 467–1161)	>0,001
AT-III	ml	3030 ± 1974 (CI: 2515–3545)	1240 ± 2062 (CI: 703–1778)	2784 ± 1826 (CI: 2308–3260)	3645 ± 1330 (CI: 3298–3992)	3707 ± 1221 (CI: 3389–4025)	>0,001
Hematokrit	ml	3273 ± 2029 (CI: 2744–3802)	888 ± 839 (CI: 669–1107)	1150 ± 810 (CI: 939–1361)	713 ± 801 (CI: 504–922)	555 ± 702 (CI: 372–738)	>0,001
Thrombocyta	ml	6668 ± 1735 (CI: 6047–7288)	6994 ± 2164 (CI: 6430–7558)	6856 ± 2238 (CI: 6272–7439)	5866 ± 2307 (CI: 5265–6468)	5761 ± 2301 (CI: 5161–6361)	0,01

ANOVA = (analysis of variance) varianciaanalízis; AT-III = antitrombin-III; CI = konfidenciaintervallum; FI = I-es faktor (fibrinogén); FII = II-es faktor (protrombin); FIV = IV-es faktor (kalcium); FV = V-ös faktor (proakcelerin – labilis faktor); FVII = VII-es faktor; FX = X-es faktor; FXIII = XIII-as faktor; OLTx = ortotopikus májátültetés; T1 = májtranszplantáció előtt; T2 = műtét végén; T3 = a májátültetés után 12 órával; T4 = a májátültetés után 24 órával; T5 = a májátültetés után 48 órával

3. táblázat | A coagulációs faktor-szintek és a térfogat alapú factorspecifikus haemostasistartalékok változásai OLTx előtt és végén (Δ T1–T2); OLTx végén és a 24. órában (Δ T2–T4), valamint a 12. és a 48. órában (Δ T3–T5). A változókat a mérési időpontok között ismételt varianciaanalízissel (r-ANOVA) hasonlítottuk össze; az elemzés kétoldalas volt, $\alpha = 0,05$ szignifikanciaszinttel

A coagulációs faktor-szintek változásai							
Paraméter	Egység	Δ T1–T2	p-érték	Δ T2–T4	p-érték	Δ T3–T5	p-érték
		átlag \pm szórás (CI:)		átlag \pm szórás (CI:)		átlag \pm szórás (CI:)	
Δ Fibrinogén (FI)	g/l	-1,2 \pm 0,6 (CI: 1–1,4)	>0,001	0,9 \pm 0,6 (CI: 0,7–1)	>0,001	0,6 \pm 0,7 (CI: 0,3–0,7)	>0,001
Δ Protrombin (FII)	%	-26 \pm 14 (CI: 22–30)	>0,001	8 \pm 21 (CI: 2–13)	>0,001	20 \pm 16 (CI: 16–24)	>0,001
Δ Kalcium (FIV)	mmol/l	-0,2 \pm 0,1 (CI: 0,1–0,2)	>0,001	-0,1 \pm 0,1 (CI: 0,05–0,2)	0,001	-0,01 \pm 0,02 (CI: 0,05–0,08)	n.s./0,6
Δ FV	%	-40 \pm 23 (CI: 34–47)	>0,001	28 \pm 26 (CI: 21–35)	>0,001	30 \pm 32 (CI: 22–39)	>0,001
Δ FVII	%	-29 \pm 19 (CI: 24–34)	>0,001	15 \pm 26 (CI: 8–21)	>0,001	13 \pm 24 (CI: 7–19)	0,001
Δ FX	%	-39 \pm 22 (CI: 34–45)	>0,001	5,6 \pm 16 (CI: 1,4–10)	0,013	12 \pm 19 (CI: 7–17)	>0,001
Δ FXIII	%	-26 \pm 27 (CI: 19–34)	>0,001	-22 \pm 19 (CI: -17–27)	>0,001	-10 \pm 18 (CI: -5–16)	>0,001
Δ AT-III	%	-35 \pm 27 (CI: 30–40)	>0,001	-28 \pm 20 (CI: -21–35)	>0,001	-13 \pm 10 (CI: -7–19)	>0,001
Δ Hematokrit	%	-7 \pm 3 (CI: 6–8)	>0,001	-0,8 \pm 1 (CI: 0–1)	n.s./0,63	-3 \pm 10 (CI: -2–4)	>0,001
Δ Thrombocyt	(G/l)	3,4 \pm 53 (CI: 10–17)	n.s./0,6	34 \pm 38 (CI: -23–43)	>0,001	-41 \pm 48 (CI: 24–58)	>0,001
A térfogat alapú haemostasistartalékok változásai							
Paraméter	Egység	Δ T1–T2	p-érték	Δ T2–T4	p-érték	Δ T3–T5	p-érték
		átlag \pm szórás (CI:)		átlag \pm szórás (CI:)		átlag \pm szórás (CI:)	
Δ Össztartalék (terület)	L ²	-34 \pm 25 (CI: 27–41)	>0,001	11,6 \pm 16 (CI: 7–16)	>0,001	13,5 \pm 17 (CI: 9–18)	>0,001
Δ Fibrinogén (FI)	ml	-1537 \pm 1492 (CI: -1149–1926)	>0,001	2142 \pm 1719 (CI: 1694–2590)	>0,001	-808 \pm 2003 (CI: 286–1331)	>0,001
Δ Protrombin (FII)	ml	-1225 \pm 1435 (CI: -851–1599)	>0,001	308 \pm 3697 (CI: 654–1272)	n.s./0,5	1529 \pm 1077 (CI: 1248–1810)	>0,001
Δ Kalcium (FIV)	ml	-454 \pm 689 (CI: -275–634)	>0,001	-319 \pm 792 (CI: -113–526)	0,003	-49 \pm 384 (CI: -51–149)	n.s./0,3
Δ FV	ml	-2949 \pm 1941 (CI: -2443–3455)	>0,001	2339 \pm 2124 (CI: -1786–2893)	>0,001	1663 \pm 2688 (CI: 963–2364)	>0,001
Δ FVII	ml	-1935 \pm 1373 (CI: -1577–2293)	>0,001	1170 \pm 2277 (CI: 576–1763)	>0,001	898 \pm 2222 (CI: 319–1477)	0,003
Δ FX	ml	-2774 \pm 1550 (CI: -2370–3178)	>0,001	762 \pm 1617 (CI: 341–1184)	0,001	1023 \pm 1945 (CI: 516–1530)	>0,001
Δ FXIII	ml	-1158 \pm 1592 (CI: -743–1573)	>0,001	-1372 \pm 1403 (CI: -1006–1738)	>0,001	-762 \pm 1292 (CI: -425–1099)	>0,001
Δ AT-III	ml	-1789 \pm 1761 (CI: -1330–2248)	>0,001	2404 \pm 2214 (CI: 1827–2981)	>0,001	923 \pm 2161 (CI: 359–1486)	0,002
Δ Hematokrit	ml	-2384 \pm 2005 (CI: -1861–2907)	>0,001	-175 \pm 633 (CI: -10–340)	0,04	-595 \pm 764 (CI: -395–794)	>0,001
Δ Thrombocyt	ml	326 \pm 997 (CI: 66–586)	0,015	-1127 \pm 1448 (CI: -750–1505)	>0,001	-1094 \pm 1260 (CI: -766–1423)	>0,001

AT-III = antitrombin-III; CI = konfidenciaintervallum; FI = I-es faktor (fibrinogén); FII = II-es faktor (protrombin); FIV = IV-es faktor (kalcium); FV = V-ös faktor (proakcelerin – labilis faktor); FVII = VII-es faktor; FX = X-es faktor; FXIII = XIII-as faktor; n.s. = nem szignifikáns; OLTx = ortotopikus májátültetés; T1 = májtranszplantáció előtt; T2 = műtét végén; T3 = a májátültetés után 12 órával; T4 = a májátültetés után 24 órával; T5 = a májátültetés után 48 órával

4. táblázat Trombelasztográfiai paraméterek májtranszplantáció előtt és után. A változókat a mérési pontok között (T1–T2) ismételt varianciaanalízissel (r-ANOVA) hasonlítottuk össze; az elemzés kétoldalas volt, $\alpha = 0,05$ szignifikanciaszinttel

TEG-paraméterek				
TEG-paraméterek	Egység	T1	T2	p-érték
		(OLTx előtt)	(OLTx után)	
		átlag \pm szórás	átlag \pm szórás	
R	perc	5,9 \pm 3 (CI: 5–6)	6,8 \pm 4 (CI: 6–8)	n.s./0,3
K	perc	1,7 \pm 1 (CI: 1,5–2)	2,3 \pm 2 (CI: 2–3)	0,01
MA	mm	67 \pm 8 (CI: 65–69)	63 \pm 9 (CI: 60–65)	0,02
Ly 60	%	5,8 \pm 5 (CI: 4–7)	3,4 \pm 4 (CI: 2–5)	0,08

CI = konfidenciaintervallum; K = kinetikai idő; Ly 60 = százalékos fibrinolízis 60 perc alatt; MA = maximális amplitúdó; n.s. = nem szignifikáns; OLTx = ortotopikus májátültetés; R = reakcióidő; TEG = trombelasztográfia

és ascites) a 12. óráig 36 ± 165 ml, a 24. óráig 59 ± 137 ml, míg a 48. óráig 209 ± 525 ml volt. Az összbevétel a 12. óráig 2650 ± 1160 ml, a 24. óráig 3198 ± 1264 ml, míg a 48. óráig 2823 ± 1473 ml, a posztoperatív folyadékgyengység pedig a 12. óráig 533 ± 1059 ml, a 24. óráig 719 ± 1065 ml és a 48. óráig 201 ± 1336 ml volt.

A kutatási protokollnak megfelelően az intraoperatív vérzés kompenzálására egyik betegnél sem volt szükség vörösvérsejt-szuspenzióra, friss fagyasztott plazmára, trombocytára vagy véralvadási faktor (fibrinogén, protrombinkomplex) pótlására. A műtét végére a coagulációs faktor-szintek szignifikánsan, 26–40%-kal csökkentek ($p < 0,001$). A transzplantáció után az első 24 órában (T2–T4) a leghamarabb a fibrinogénszint nőtt ($p < 0,001$).

A II-es, az V-ös, a VII-es és a X-es faktor szintje 12–30%-kal emelkedett T3 és T5 között ($p < 0,001$) (2. és 3. táblázat). A trombocytaszám 36 betegnél növekedett a májtranszplantáció végére ($p < 0,04$). A trombelasztográfiai vizsgálatokon a véralvadási idő minimális növekedése, a röginetika, a vérrögamplitúdó enyhe csökkenése volt megfigyelhető, azonban minden paraméter a normáltartományban maradt az OLTx (T1–T2) végén is (4. táblázat).

A Gross-metódus alapján meghatározott térfogatalapú preoperatív haemostasis-tartalékok közül a trombocytá, az V-ös, a X-es és a VII-es faktor és a fibrinogén a teljes keringő vértérfogathoz viszonyítva 75%-nál nagyobb tartalékot mutatott. A keringő vértérfogat 50%-ánál nagyobb tartalékkal a II-es és a XIII-as faktor, az AT-III és a hematokrit rendelkezett (2. táblázat). Az alvadás-specifikus tartalékok szignifikánsan csökkentek a májtranszplantáció végére. A kiindulási értékek felére csökkent a protrombináz (V-ös, X-es faktor) és a hematokrit. A vértérfogat 1/3-ának megfelelő tartalékcsökke-

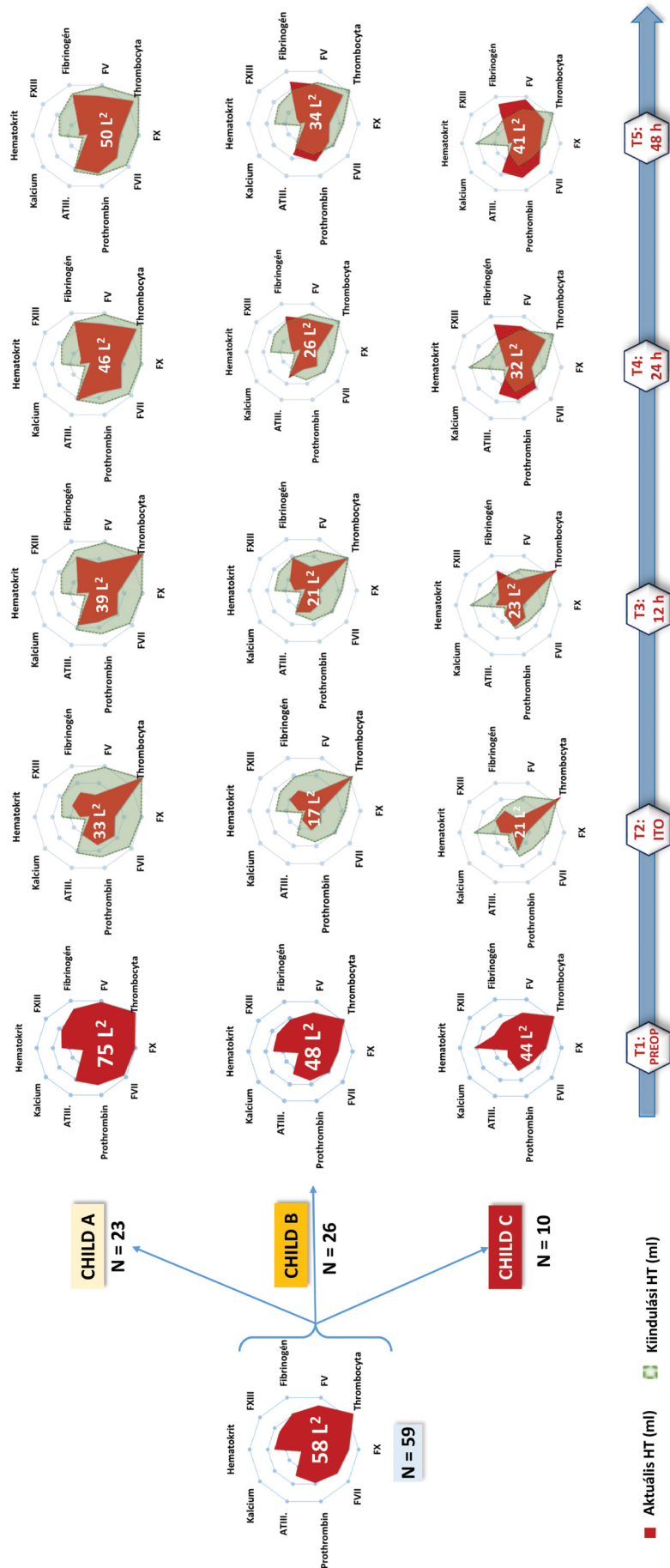
nést találtunk a VII-es faktor, a fibrinogén és az AT-III esetében, míg 25%-os csökkenést tapasztaltunk a protrombin és a XIII-as faktor esetében. A trombocytalapú tartalékok viszont nem változtak az OLTx végére (2. és 3. táblázat). A térfogatalapú haemostasis-tartalékok a májátültetés után követték a faktorszinteket. A fibrinogén tartaléka 24 óra alatt rendeződött ($p < 0,001$). A II-es, az V-ös, a VII-es és a X-es faktor tartalékai lassabban emelkedtek, és az első 48 óra (T3–T5) alatt csak megközelítették a kiindulási értékeket ($p < 0,001$) (4. ábra).

A görbe alatti területből kiszámított haemostasis-össztartalék 58 ± 40 L²-ről 61%-kal csökkent a műtét végére (T1–T2; $p < 0,001$), ezt követően növekedett, és a posztoperatív második napra (T5) elérte a kiindulási érték 88%-át (4. ábra). A portalis hypertensio súlyossága szerint vizsgálva a kiindulási összertalék esetében a Child–Pugh A csoporthoz viszonyítva a dekompenzált Child–Pugh B csoportnál 36%-kal és a Child–Pugh C csoportnál 41%-kal alacsonyabb értékek voltak megfigyelhetők. A posztoperatív második napra azonban az alvadás-specifikus tartalékok közötti különbség már nem volt szignifikáns (5. ábra).

Megbeszélés

A sebészeti technika fejlődése mellett az aneszteziológia és az intenzív terápia is dinamikusan előrehaladt az elmúlt évtizedekben [3, 12]. Ezáltal megnövekedett a vérmentes sebészeti beavatkozások száma. A coagulopathiás vérzés kockázata háromféleképpen definiálható: konvencionális faktorszintekkel és trombocytaszámmal, viszkoelasztikus tesztekkel és térfogatalapú haemostasis-tartalékokkal, azaz alvadásfaktor-specifikus vérvesztéssel. Központunkban 175, vérkészítménymentes beavatkozás történt, 59 májtranszplantáció során alvadásfaktor-készítmény alkalmazására sem volt szükség.

Vizsgálatunkban a betegek alacsony MELD-pontszámmal és enyhe extrahepaticus diszfunkciókkal rendelkeztek a műtét előtt. A cirrhosis oka többnyire primer szklerotizáló cholangitis, hepatitis C-vírus-fertőzés és autoimmun hepatitis volt. A végstádiumú májelégtelenség ezen formáiban általában jó szintetikus funkciót találtunk. Ezen betegcsoport vizsgálatának első fő megállapítása, hogy a fibrinogénszint májátültetés során átlagosan 1,2 g/l-rel csökken. A fibrinogénszint hasonló csökkenését 1 g/l-re *Costa és mtsai* is megfigyelték korábban, de ez vérzéssel és vérkészítmény igényével járt együtt [13]. Betegeinknél a vér viszkoelasztikus tulajdonságai, a transzplantáció végi TEG-eredmények jól kiegyensúlyozott alvadás-talékot mutattak, 40 mm-nél nagyobb vérrög (MA) volt mérhető minden esetben. Véleményünk szerint 36 esetben a fibrinogénszint csökkenését kompenzálta a vérlemezkék számának növekedése, ami magyarázhatja a coagulopathia hiányát [14, 15]. Eredményeink megerősítik *Coakley és Sabate* megfigyeléseit, amelyek szerint ha a perioperatív vérrög mérete kisebb,



5. ábra

Térfogat alapú faktorspecifikus haemostasistartalmak kinetikája Child–Pugh-osztályozás alapján a májtranszplantáció előtt (T1), végén (T2) és 12–24–48 órával utána (T3–T4–T5)

A faktorspecifikus megengedhető vérvesztések átlagértékeit a sugárdiagram szemlélteti. A legkisebb tartalmakat a sugár közepe jelzi (0 ml), majd a sugár rádiusán kifele haladva paraméterenként piros jellel az aktuális, zöld jellel a kiindulási, májtranszplantáció előtti térfogat látható (ml). A sugárdiagram görbe alatti területe jelzi a térfogat alapú haemostasis-össztartalmakat (L²). A kiindulási térfogatok esetében a Child–Pugh A csoporthoz viszonyítva a dekompenzált Child–Pugh B csoportnál 36%-kal és a Child–Pugh C csoportnál 41%-kal alacsonyabb értékek voltak megfigyelhetők. A posztoperatív második napon azonban az alvaspecifikus tartalmak közötti különbség már nem volt szignifikáns

AT-III = antitrombin-III; Child–Pugh = végstádiumú májbetegségek stádiumbecslése; FV = V-ös faktor (proakcelerin – labilis faktor); FVII = VII-es faktor; FX = X-es faktor; FXIII = XIII-as faktor; HT = térfogat alapú haemostasis-össztartalmak; L² = a térfogat alapú haemostasis-össztartalmak sugárdiagram görbe alatti területének számítása trigonometrius területképlet alapján; T1 = májtranszplantáció előtt; T2 = műtét végén; T3 = a májátültetés után 12 órával; T4 = a májátültetés után 24 órával; T5 = a májátültetés után 48 órával

mint 35–40 mm, az a coagulopathiás vérzés veszélyét növeli [6, 7].

Gyakorlati szempontból elmondható: amennyiben a preoperatív végstádiumú májbetegséggel kapcsolatos fibrinogénszint 2,2 g/l felett van, nem várható coagulopathiás vérzés, valamint ha a pozitív folyadékgyensúly elkerülhető, akkor sikeres vérkészítménymentes májátültetés várható.

A haemostasis térfogatalapú tartalékának követése nem szokványos megközelítése a nagy vérigényű műtéteknek, ezen belül a májtranszplantációnak. Ezen megközelítés nem helyettesíti a laboratóriumi vagy viszkoelasztikus tesztek általi haemostasismonitorozást, hanem kiegészíti azt, mert dinamikus, megnövelve ezáltal a betegbiztonságot. Ezáltal a transzplantációs team a konvencionális vagy viszkoelasztikus tesztek elvégzése nélkül is érzékeli a specifikus tartalékok csökkenését. Amikor a műtét alatti veszteség megközelíti a legkisebb térfogati tartalékkal rendelkező alvadásifaktor-tartalékot, akkor a leggyengébb láncszem elve alapján specifikusan, időben beavatkozhat, majd a terápia eredményességét konvencionálisan vagy viszkoelasztikus módszerrel ellenőrizheti. Az intraoperatív vérzés, *consumptio*, minimális dilutio okozta fibrinogén- és egyéb faktorszintcsökkenés szignifikánsan, lényegében a felére csökkentette az alvadásifaktor-specifikus vérveszteségi térfogatokat vizsgálatunkban, és bár egyes faktorszintek megközelítették a coagulopathiás haemostasistartalék térfogati értékeit, azokat nem haladták meg [16]. Fontos megjegyezni: tapasztalt sebészeti háttér garantálta, hogy minden vizsgált esetben a teljes vérveszteség 1174 ± 490 ml-nél nem volt nagyobb „cell saver” használata nélkül. A vér nélküli májátültetést *Massicotte és mtsai* is vizsgálták; tanulmányaikban az intraoperatív vérveszteség kevesebb volt, mint 820 ml, amit ők a portalis hypertensio és a CVP eredményes csökkentésével és „cell saver” használatával értek el [17]. Vizsgálatunkban mi is az alacsony CVP-re, normovolaemiára törekedtünk szoros hemodinamikai megfigyelés mellett. A folyadékgyensúly óránkénti ellenőrzésének célja a coagulációs faktorok hígításának elkerülése volt. A graftperfusio által okozott vasomotoros változásokat noradrenalinval kezeltük. Bizonyos esetekben a térfogat-szubsztitúciót – a folyadék túlterhelésének elkerülése érdekében – vasoactív támogatással kombináltuk szoros hemodinamikai monitorizálás mellett, ennek megfelelően betegeinknél 610 ± 896 ml pozitív folyadékgyensúly volt megfigyelhető.

Az intraoperatív hypocalcaemiát *Jawan és mtsai* is megfigyelték vérmentes májtranszplantációk során. Eredményeik azt sugallják, hogy ha a transzfúzió elkerülése révén az exogén citrátterhelést kizárjuk, a haemodilutio, valamint az ascites- és folyadékvesztés pótlására használt 5% albumin alkalmazása során továbbra is fennáll a hypocalcaemia kockázata. Az általunk vizsgált betegcsoportban is jellemző volt a kalcium (FIV) kis tartaléka, amelyet intraoperatív körülmények között

folyamatos perfúzorban történő pótlással, majd igény szerinti bolusadolással korrigáltunk [18].

A vizsgálat második fő megállapítása a fibrinogénszint 0,9 g/l-es növekedése volt az első posztoperatív nap végére, párhuzamosan a II-es, az V-ös, a VII-es és a X-es faktor szintjének növekedésével, amelyek 12–30%-kal emelkedtek a második posztoperatív nap végére. Ezen eredmények együttesen jó graftfunkcióra utaltak. A beavatkozást igénylő alacsony posztoperatív fibrinogénszinteket *Kirchner és mtsai* is megfigyelték 110, vérmentes májtranszplantációnál, amely esetekben az aszpartát-aminotranszferáz (AST) (1300 U/l) és az alanin-aminotranszferáz (ALT) (800 U/l) magas szintje a májműködés károsodására utalt. Vizsgálatunkban a beültetett graftok minőségét alacsonyabb donorrizikó-index és mérsékelt hideg- és melegischaemiás idők jellemezték [19]. Ehhez képest a megfigyelt betegcsoportunkban a citolízis minden esetben kevesebb mint 800 U/l volt. A fibrinogén, a protrombin és az V-ös, VII-es, X-es faktor műtét utáni alacsony szintje ellenére a posztoperatív vérzés hiánya azt sugallja, hogy a rendszer kiegyensúlyozott, de csökkentett tartalékapacitással rendelkezik. Az alvadási faktorok „térfogatalapú” megközelítése jelezte a legkisebb térfogati tartalékkal rendelkező alvadási faktorokat, továbbá a tartalékok kinetikája jól követhető volt a májátültetés utáni korai fázisban, ami a transzplantáció utáni folyadékterápia tervezésében és kivitelezésében is segítséget nyújt a kezelőszemélyzetnek. Praktikus, ha hemodinamikai alapon az aktuális tartaléknál nagyobb volumenterápiára van szükség, akkor az a coagulációs faktor párhuzamos pótlásával kell, hogy történjen a diluációs coagulopathia elkerülése végett, ezáltal növelve a betegbiztonságot [16].

A portalis hypertensio súlyosságát is követő Child–Pugh-osztályozás szerint a betegek fele vascularisan dekompenzált volt, az 59-ből 10 beteg súlyosan. A térfogatalapú haemostasismegközelítés dinamikusan érzékelteti az alacsonyabb kiindulási faktorszintek veszélyét a portalis hypertensio jelenlétében.

Következtetések

Vizsgálatunk alapján elmondható, hogy a coagulációs-faktor-szintek kinetikája a „pipajel” formáját követi vérkészítménymentes májtranszplantáció során. A viszkoelasztikus vizsgálatok az alvadásifaktor-szintek kinetikáját kiegészítve coagulopathiamentes rögnagyságot jeleztek, ami a vérlemezkék kompenzatorikus szerepére utal. A haemostasis térfogatalapú megközelítése dinamikusan jelzi a haemostasis aktuális tartalékát faktoronként, és segíti a kezelést a beteg egyéni igényeire adaptálni azáltal, hogy a „leggyengébb láncszemet” mutatja meg a rendszerben.

Ha a betegek preoperatív kiindulási fibrinogénszintje meghaladja a 2,2 g/l-t, nincs súlyos portalis hypertonia, semmiféle műtéti komplikáció nem várható, és ha a pozitív folyadékgyenleg elkerülhető, sikeres vérkészít-

ménymentes transzplantáció várható. Ez azonban inkább fikció marad nehezebb műtéti körülmények között, magasabb (>35) MELD-pontszámmal rendelkező vagy idős betegek körében, valamint a hosszú várakozási listák esetében egyaránt.

A haemostasis nem szokványos, térfogatalapú megközelítése lehetővé teszi a nagyobb vérzési kockázatú sebészeti beavatkozások vérmentességét, ezáltal más perioperatív körülményekre is extrapolálható, akár a Jehova Tanúi gyülekezet betegei számára is.

Tanulmányunk megfelelt a helsinki deklaráció kritériumainak, így a Semmelweis Egyetem Regionális Etikai Bizottsága jóváhagyta (SE-TUKEB: 149/2016), továbbá a ClinicalTrials.gov-ban is bejegyzésre került (NCT03555383). Regisztrálva: 2018. június 13.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: R. K. T.: Irodalomkutatás, az adatok gyűjtése és feldolgozása, statisztikai próbák kivitelezése, a publikáció szövegezése és szerkesztése. K. L., P. L., M. Z., Sz. J., I. S., M. T., S. A., Sz. T., Sz. M., T. Sz., T. G., T. Cs., F. B.: A kézirat kritikus áttekintése, véleményezése. K. P.: A kézirat kritikus áttekintése, véleményezése, angol nyelvű lektorálás. D. E.: A kézirat kritikus áttekintése, statisztikai próbák ellenőrzése, véleményezése. F. J.: Irodalomkutatás, a kézirat koncepciójának megalkotása, a publikáció szövegezése és szerkesztése, szakmai felügyelete. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Jakab F. Milestones in liver surgery. [Mérőkövek a máj sebészetében.] Orv Hetil. 2018; 159: 375–383. [Hungarian]
- [2] Fazakas J, Smudla A. Anesthetics and intensive therapeutic aspects of liver transplantation. [A májátültetés aneszteziológiai-intenzív terápiás vonatkozásai.] Orv Hetil. 2018; 159: 1891–1897. [Hungarian]
- [3] Wettstein D, Tóth Sz, Máthé Z. New challenges of liver transplantation. [A májtranszplantáció új kihívásai.] Orv Hetil. 2019; 160: 1127–1135. [Hungarian]
- [4] Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. Eur J Anaesthesiol. 2017; 34: 332–395.
- [5] Bezinover D, Dirkmann D, Findlay J, et al. Perioperative coagulation management in liver transplant recipients. Transplantation 2018; 102: 578–592.
- [6] Coakley M, Reddy K, Mackie I, et al. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2006; 20: 548–553.
- [7] Sabate A, Blasi A, Costa M, et al. Assessment of rotational thromboelastometry for the prediction of red blood cell requirements in orthotopic liver transplantation. Minerva Anestesiol. 2018; 84: 447–454.
- [8] Dötsch TM, Dirkmann D, Bezinover D, et al. Assessment of standard laboratory tests and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. Br J Anaesth. 2017; 119: 402–410.
- [9] Gross J. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. Anesthesiology 1983; 58: 277–280.
- [10] Gibon E, Courpied JP, Hamadouche M. Total joint replacement and blood loss: what is the best equation? Int Orthop. 2013; 37: 735–739.
- [11] Sud S, Dwivedi D, Sawhney S, et al. Intraoperative error in estimation of blood loss due to change in the size of abdominal swab. Indian J Anaesth. 2018; 62: 822–824.
- [12] Babik B, Fazakas J, Matusovits A, et al. Forced steps for making improvements in severe perioperative haemorrhage. [Lépeskényszerben – új feladatok az életveszélyes perioperatív vérzések ellátásában.] Orv Hetil. 2019; 160: 203–213. [Hungarian]
- [13] Costa M, Dalmau A, Sabate M, et al. Low plasma fibrinogen levels and blood product transfusion in liver transplantation. Minerva Anestesiol. 2014; 80: 568–573.
- [14] Niemann M, Lund A, Lunen TB, et al. Role of spleen and liver for enhanced hemostatic competence following administration of adrenaline to humans. Thromb Res. 2019; 176: 95–100.
- [15] Coelho JC, Balbinot P, Nitsche R, et al. Change in platelet count in patients with hypersplenism subjected to liver transplantation. Arq Gastroenterol. 2011; 48: 175–178.
- [16] Krzych LJ, Czempik PF. Association between standard laboratory and functional tests of coagulation in dilutional coagulopathy: an *in vitro* study. J Physiol Pharmacol. 2017; 68: 637–645.
- [17] Massicotte L, Denault AY, Thibeault L, et al. Relationship between conventional coagulation tests and bleeding for 600 consecutive liver transplantations. Transplantation 2014; 98: e13–e15.
- [18] Jawan B, de Villa V, Luk HN, et al. Ionized calcium changes during living-donor liver transplantation in patients with and without administration of blood-bank products. Transpl Int. 2003; 16: 510–514.
- [19] Kirchner C, Dirkmann D, Treckmann JW, et al. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single-center experience. Transfusion 2014; 54: 2760–2768.

(Rengeiné Kiss Tímea,

Budapest, Baross u. 23–25., 1083

e-mail: reneine_kiss.timea@med.semmelweis-univ.hu)