

# A perioperatív ellátás és ápolás új hemosztatikus szemlélete vérkészítménymentes májtranszplantációk során

Doktori értekezés

**Rengeiné Kiss Tímea**

Semmelweis Egyetem  
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Fazakas János, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Székely Andrea PhD, med. habil, egyetemi tanár  
Dr. Nardai Gábor PhD, osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Sótonyi Péter, DSc, MTA rendes tagja  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Dezsőfi Antal, PhD, egyetemi docens  
Dr. Erdősi Erika, PhD, főiskolai docens

Budapest  
2020

## TARTALOMJEGYZÉK

<b>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE .....</b>	<b>4</b>
<b>ÁBRÁK JEGYZÉKE .....</b>	<b>7</b>
<b>TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE .....</b>	<b>9</b>
<b>1. BEVEZETÉS .....</b>	<b>11</b>
<b>1.1. A májtranszplantáció története, jelen helyzete .....</b>	<b>13</b>
1.1.1. Szervátültetés rövid történeti áttekintése .....	13
1.1.2. A májtranszplantációs program története hazánkban .....	14
<b>1.2. A hemosztázis .....</b>	<b>17</b>
1.2.1. Hemosztázis kaszkád, Y-elmélet .....	20
1.2.2. Hemosztázis sejtelmélete .....	22
1.2.3. Hemosztatikus egyensúly, vérmentesség fogalma .....	25
1.2.3.1. Perioperatív hemosztázis irányelvek .....	26
1.2.3.2. Perioperatív hemosztázis egyensúlyának követési lehetőségei .....	28
1.2.3.3. Perioperatív hemosztázis terápiás lehetőségei .....	32
1.2.3.4. Vértakarékossági program .....	35
<b>1.3. Májtranszplantált beteg perioperatív ellátási és ápolási sajátosságai .....</b>	<b>37</b>
1.3.1. Májbetegség, extrahepatikus diszfunkciók .....	37
1.3.4. Májtranszplantáció aneszteziológiai vonatkozásai .....	39
1.3.5. Májtranszplantáció intenzív terápiás vonatkozásai .....	42
<b>1.4. Súlyossági pontrendszerek .....</b>	<b>46</b>
1.4.1. Donorrizikó-index (DRI) .....	46
1.4.2. Májelégtelenség súlyossága (CHILD-Pugh és MELD pontrendszerek) .....	46
1.4.3. Szervi funkciók (APACHE II., SOFA) .....	47
1.4.4. Ápolási tevékenységek (TISS Score) .....	48
<b>2. CÉLKITŰZÉSEK .....</b>	<b>50</b>
<b>2.1. Kutatás I. fázis. Perioperatív véralvadási faktorkinetika vizsgálata .....</b>	<b>50</b>
<b>2.2. Kutatás II. fázis. Perioperatív hemosztázis tartalékok meghatározása .....</b>	<b>51</b>
<b>2.3. Kutatás III. fázis. Perioperatív ápolói munkaterhelés és tevékenységek vizsgálata .....</b>	<b>51</b>
<b>3. MÓDSZEREK .....</b>	<b>52</b>
<b>3.1. Kutatás I. fázis. Perioperatív véralvadási faktorkinetika vizsgálata .....</b>	<b>52</b>
3.1.1. Betegek és módszer .....	52
<b>3.2. Kutatás II. fázis. Perioperatív hemosztázis tartalékok meghatározása .....</b>	<b>57</b>
3.2.1. Betegek és módszer .....	57
<b>3.3. Kutatás III. fázis. Ápolói munkaterhelés és tevékenységek vizsgálata .....</b>	<b>61</b>

3.3.1. Betegek és módszer.....	61
<b>4. EREDMÉNYEK .....</b>	<b>65</b>
4.1. Kutatás I. fázis. Perioperatív véralvadási faktorkinetika eredményei.....	65
4.2. Kutatás II. fázis. Perioperatív hemosztázis tartalékok eredményei .....	76
4.3. Kutatás III. fázis. Ápolói munkaterhelés és tevékenységek eredményei.....	83
<b>5. MEGBESZÉLÉS .....</b>	<b>92</b>
5.1. Perioperatív véralvadási faktorkinetika megbeszélése.....	92
5.2. Perioperatív hemosztázis tartalékok meghatározásának megbeszélése.....	96
5.3. Perioperatív ápolói tevékenységek és munkaterhelés vizsgálatának megbeszélése .	98
<b>6. KÖVETKEZTETÉSEK.....</b>	<b>103</b>
<b>7. ÖSSZEFOGLALÁS .....</b>	<b>105</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>106</b>
<b>9. IRODALOMJEGYZÉK .....</b>	<b>107</b>
<b>10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE .....</b>	<b>122</b>
<b>11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....</b>	<b>125</b>
<b>MELLÉKLETEK.....</b>	<b>126</b>
1. melléklet: Újracsoportosított „King’s-TISS” pontrendszer .....	126

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACT: Aktivált koagulációs idő (coagulation time)

AIH: Autoimmun hepatitis

AKI: Akut veseelégtelenség (Acute kidney injury)

ALD: Alkoholos májbetegség (Alcoholic liver disease)

ALF: Akut májelégtelenség (Acute liver failure)

ALP: Alkalikus foszfatáz

ALT: Alanin-aminotranszferáz

APACHE II: Betegsúlyossági pontrendszer (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

APTI: Aktivált parciális tromboplasztin idő

AST: Aszpartát-aminotranszferáz

AT-III: Antitrombin III

BMI: Testtömegindex (Body mass index)

CF: Cisztás fibrózis

CFI: Szívfunkciós index (cardiac function index)

CI: Konfidencia intervallum

CI: Szívindex (Cardiac index)

CIT: Hideg ischaemiás idő (Cold ischemic time)

CO: Keringési perctérfogat (Cardiac output)

CPAP: Folyamatos pozitív légúti nyomás (Continuous positive airway pressure)

CPR: Újraélesztés (Cardiopulmonary resuscitation)

CVP: Centrális vénás nyomás (Central venous pressure)

DO<sub>2</sub>I: Oxigénszállító kapacitási index ( Delivery of oxygen index)

ECD: Kiterjesztett donorkritériumok (Extended criteria donation)

DCD: Szív megállást követő donáció (Donation after cardiac death)

DRI: Donor rizikó-index (Donor risk index)

ESLD: Végstádiumú májbetegség (Endstage liver disease)

EKG: Elektrokardiogram

ETCO<sub>2</sub>: Kapnográfia (End tidal CO<sub>2</sub>)

FiO<sub>2</sub>: Belélegzett oxigén aránya (Fraction of inspired oxygen)

FeO<sub>2</sub>: Kilélegzett oxigén arány (Fraction of oxygen in expired air)

FI: Faktor I

FII: Faktor II

FV: Faktor V

FVII: Faktor VII

FX: Faktor X

FXIII: Faktor XIII

FFP: Friss fagyasztott plazma (Fresh frozen plasma)

GCS: Glasgow Kóma Skála

GGT: Gamma-glutamiltanszferáz

GOT: Glutamát-oxálacetát aminotranszferáz

GPT: Glutamát-piruvát alanin-aminotranszferáz

HBV: Hepatitis B-vírus

HCV: Hepatitis C-vírus

HT: Térfogatalapú hemosztázisstartalék

INR: Nemzetközileg normalizált ráta (International normalised ratio)

IPF: Korai graftelégtelenség (Initial poor graft function)

ITBI: Intratorakális vérvolumen index (Intrathoracic blood volume index)

ITO : Intenzív terápiás osztály

K: Kinetikai idő

LMWH: Kismolekula súlyú heparin (Low-molecular-weight heparin)

LW: Lee-White féle alvadási idő

Ly60: Százalékos fibrinolízis 60 perc alatt

MA: Maximális amplitúdó

MAP: Artériás középnyomás (Mean arterial pressure)

SVR: Szisztémás érellenállás (Systemic vascular resistance)

TISS: Therapeutic Intervention Scoring System

TAG (MEA): Thrombocyto-aggregometria (Multiple electrode aggregometria)

TF: Szöveti faktor, faktor III (tissue factor)

tPA: Szöveti plazminogén aktivátor (Tissue polypeptide antigen)

MELD: Végstádiumú májbetegségek matematikai modellje (Model for End-stage Liver Disease)

n.s. : Nem szignifikáns

NOAC: Új orális alvadásgátló szerek

OLTx: Májátültetés (Orthotopic liver transplantation)

PAI-1: Plasminogén Aktivátor Inhibitor-1 (Plasminogen activator inhibitor-1)

PBC: Primer biliáris cirrhosis

PCC: Protrombinkomplex koncentrátum

PDGF: Vérlemezke eredetű növekedési faktor (Platelet-derived growth factor)

PiCCO: Pulzus kontúr analízis

PLD: Polycystás májbetegség

POCT: Ágymelletti vizsgálóeljárások (Point of care testing)

POP: Posztoperatív

PSC: Primer szklerotizáló kolangitisz

PT: Prothrombin idő (Prothrombin time)

R: Reakcióidő

Sc: Szubkután

SD : Standard deviáció

SOFA: Szervi elégtelenség súlyossági pontrendszere (Sequential Organ Failure Assessment)

SpO<sub>2</sub>: Oxigén-telítettség (Oxygen saturation)

SV: Lökettérfogat (Stroke volume)

SVR: Szisztémás keringési ellenállás

TEG : Thromboelasztográf (Thrombelastograph)

THR: Thrombocyta

TRB: Thrombocyta szuszpenzió

UH: Ultrahang vizsgálat

VHA: Viszkoelasztikus hemosztatikus vizsgálatok

Vs: Versus

VT: Vértérfogat

VVS: Vörösvérsejt-koncentrátum

vWF: von Willebrand-faktort

WIT : Meleg ischaemiás idő (Warm ischemic time)

**ÁBRÁK JEGYZÉKE**

1. ábra: Májtranszplantációk száma, és az intraoperatív transzfúzió igény változása Magyarországon a májátültetési program kezdetétől, 1995-2019 között.....	16
2. ábra: Májtranszplantált betegek Kaplan Meier túlélési görbéje intraoperatív vérigény alapján, Magyarországon a májátültetési program kezdetétől, 1995-2019 között .....	17
3. ábra: A véralvadási kaszkád, a hemosztázis Y-elmélete .....	21
4. ábra: Az alvadás sejtalapú modellje .....	23
5. ábra: A vérellátó szolgálatok által kiadott és az intézmények által ténylegesen transzfúzióra került vörösvérsejt-koncentrátum mennyisége az USA-ban 1996-2014 között .....	25
6. ábra: A thromboelasztográfia (TEG <sup>®</sup> ) görbéje, paraméterei és azok normál értékei a sejtalapú hemosztázis elmélet szakaszaihoz viszonyítva .....	31
7. ábra: Célvezérelt hemosztatikus kezelés .....	34
8. ábra: A perioperatív vértakarékossági betegellátás (Patient Blood Management) pillérei és elemei.....	35
9. ábra: Monitorozás, ápolási beavatkozások, vérvételek a posztoperatív első 24-48 órában .....	45
10. ábra: Prediktív nomogramok intraoperatív transzfúzió igény előrejelzésére és vérvesztés rizikójára .....	52
11. ábra: Vér- és faktormentesség alapján a kutatásba bevont betegadatok.....	53
12. ábra: Kutatási protokoll I. fázis: Perioperatív véralvadási faktorkinetika vizsgálata	55
13. ábra: Kutatási protokoll II. fázis. Perioperatív hemosztázis tartalékok meghatározása .....	57
14. ábra: Vértérfogat számítási képlete, és a megengedhető vérveszteség számítási képlete Gross metódus alapján. ....	58
15. ábra: Hemosztázis-össztartalék kiszámítása.....	59
16. ábra: Alvadásmenedzsment metodikája a faktorspecifikus megengedhető vérveszteség módszertana alapján excel makró segítségével.....	60
17. ábra. Kutatási protokoll III. fázis: Ápolói tevékenységek és munkaterhelés vizsgálata .....	62
18. ábra: Az újra csoportosított „King's-TISS” pontrendszer .....	63

19. ábra: TISS-28 és a „King’s-TISS” pontok összehasonlítása lineáris regresszió számítási képlete alapján .....	64
20. ábra: Intraoperatív vérveszteség és folyadékkegyenleg .....	68
21. ábra: Véralvadási faktorkinetika vérkészítménymentes májtranszplantációk során	69
22. ábra: TEG (Thromobelasztográf) paraméterek kinetikája.....	72
23. ábra: Hemodinamikai paraméterek kinetikája és keringéstámogatás vérkészítmény nélküli májátültetésénél .....	73
24. ábra: Vérekészítménymentes májtranszplantált betegek Kaplan Meier túlélési görbéje .....	75
25. ábra: Térfogatalapú faktorspecifikus hemosztázis-tartalékok .....	77
26. ábra: Térfogatalapú faktorspecifikus hemosztázis-tartalékok kinetikája Child-Pugh osztályozás alapján .....	80
27. ábra: A TISS-28 és „King’s-TISS” pontok kinetikája és egyszerű regressziós diagramja .....	83
28. ábra A „King's-TISS” pontrendszer kinetikája szervspecifikus és ápolási tevékenységek szerinti csoportosításban vérekészítménymentes májátültetés során és az első 48 órában.....	88



**TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE**

1. táblázat: Fehérjék szerepe a hemosztázisban.....	19
2. táblázat: Perioperatív hemosztázis irányelvek.....	27
3. táblázat TISS-28 és „King’s-TISS” pontrendszer tevékenységeinek összehasonlítása .....	61
4. táblázat: Demográfiai jellemzők.....	66
5. táblázat: Perioperatív jellemzők .....	67
6. táblázat: Koagulációs faktorszintek májtranszplantáció előtt (T1), végén (T2), OLTx után 12-24-48 órával (T3-T4-T5). .....	70
7. táblázat: Koagulációs faktorszintek változásai OLTx előtt és végén ( $\Delta T1-T2$ ); OLTx végén és 24. órában ( $\Delta T2-T4$ ), valamint a 12. és 48. órában ( $\Delta T3-T5$ ). .....	70
8. táblázat: Perioperatív májfunkciós értékek.....	74
9. táblázat: Perioperatív térfogatalapú faktorspecifikus hemosztázis-tartalékok .....	78
10. táblázat: Perioperatív térfogatalapú faktorspecifikus hemosztázis-tartalékok kinetikája .....	79
11. táblázat: Perioperatív térfogatalapú faktorspecifikus hemosztázis-tartalékok változásai Child-Pugh klasszifikáció szerint csoportosítva I. ....	81
12. táblázat: Perioperatív térfogatalapú faktorspecifikus hemosztázis-tartalékok változásai Child-Pugh klasszifikáció szerint csoportosítva II. ....	82
13. táblázat: Perioperatív ápolási tevékenységek a TISS-28 pontrendszer alapján.....	84
14. táblázat: Perioperatív ápolási tevékenységek a „King’s-TISS” pontrendszer alapján .....	84
15. táblázat: „King’s-TISS” pontrendszer értékek, az ápolói munkaterhelés időtartama és az ápoló/beteg arány.....	85
16. táblázat: A „King’s-TISS” pontrendszer tevékenységek szerinti csoportosítása I..	89
17. táblázat: A „King’s-TISS” pontrendszer tevékenységek szerinti csoportosítása II.	90
18. táblázat: A „King’s-TISS” pontrendszer szervspecifikus csoportosítása.....	91

*„ Az űrhajózás és a szervátültetés nagyon hasonlóak abban,  
hogy a sikerhez nagyon sok ember együttes, jól összehangolt munkája szükséges...  
Ők az egészségügy csendes katonái...  
Hasonlóság van abban is, hogy e terület mellékágányain is az emberiség számára  
hasznos produktumok jöttek létre...”*

*Prof. Dr. Járay Jenő*

*2007.*

*(Részlet a Mindentudás egyetemén tartott előadásából)*

## 1. Bevezetés

Nemzetközi viszonylatban évente több százezer, Magyarországon több mint 5000 beteg halálát májelégtelenség okozza. [1] Napjainkban a végstádiumba jutott májelégtelen beteg számára az egyetlen kezelési megoldás a májátültetés.

A konzervatív kezelések közül a mesterséges rendszerek áthidaló („bridging”) terápiaként alkalmazhatóak, mivel kizárólag a máj méregtelenítő funkcióját helyettesítik, a szintetikus funkció a plazmaproteinek, alvadási faktorok szubsztitúciójával pótolható. A biológiai sejtalapú kezelések számos immunológiai és financiális problémát vetnek fel, ezért egyelőre csak kísérleti célra állnak rendelkezésre. [2, 3]

A májtranszplantáció (OLTx) utáni eredmények a XXI. században jónak mutatkoznak, és a Kaplan-Meier görbe alapján az átlagos öt éves túlélés megközelíti a 70-75%-ot. Egyre több beteg számára jelent életmentő kezelést, miközben az indikáció egyre változatosabb, a tumor, a vírus és az alkohol okozta cirrhosisok mellett egyre gyakoribbak a különböző kolesztatikus okok is. [4] Megnövekedett a transfúziómentes májtranszplantációk száma is, amelyben kiemelkedő szerepet töltött be az új mikrosebészeti módszerek megjelenése mellett a modern altatás és a hemoszteziológia is. [5]

Az utóbbi években az aneszteziológia és intenzív terápia területén dinamikus fejlődés ment végbe, amelyben szerepe volt a transzplantációs intenzív terápia fejlődésének is. [6, 7] A tüdőprotektív korszerű lélegeztetés, komplex multimodális, invazív hemodinamikai monitorizálás, a betegágy melletti POCT (point of care testing) tesztek, illetve a folyamatos vesepótló kezelések is rendelkezésre állnak az intraoperatív és a peripoeratív időszakban egyaránt. [8-10] Előtérbe került a hemosztázis sejtalapú és egyensúlyok (pro- és antikoaguláns illetve pro- és antifibrinolitikus) elvén működő megközelítése, kibővültek a betegágy melletti monitorozási lehetőségek, valamint nőtt a rendelkezésre álló véralvadási faktorkészítmények alkalmazása, amellyel lehetővé vált a differenciáltabb terápiás beavatkozás is. Számos publikáció alátámasztotta, hogy a viszkoelasztikus koagulációs tesztek alkalmazásával komplex képet kapunk a hemosztázisról, mivel a teljes véralvadást vizsgálja. Továbbá a faktorkoncentrátumok célzott használatával a vér hemosztázisának egyensúlya fenntartható, ezáltal csökkenthető a perioperatív vérzés. [11-17]

Krónikus májbetegségben egy újraegyensúlyozott, gyakran prokoaguláns hemosztázis alakul ki, csökkent tartalékokkal, amely jelentkezhethet mikrovaszkuláris vérzésben vagy trombózisban egyaránt. [18-21]

A koagulopátiás vérzés rizikóját számos irányelv alacsony tartalékban – kevesebb, mint 1g/l fibrinogén- és/vagy 30%-nál kevesebb véralvadási faktorszintekben – határozza meg. [8, 22]

A májtranszplantáció során kialakuló jelentős vérvesztés oka lehet sebészi vérzés vagy mikrovaszkuláris koagulopátia. A sebészi vérzés háttérében korábbi hasi műtétek miatti összenövések és a portális hipertenzióból adódó vaszkuláris tényezők állnak, amelyek a hemosztázis-tartalékoktól függően diffúz vérzés kialakulásához is vezethetnek. [5, 23, 24]

Az elmúlt néhány évben egyre több vérmentes májtranszplantáció adatait tették közzé, amelyek az akut normovolémiás hemodilúción, a portaáramlás csökkentésén és a vérmentő módszerek alkalmazásán alapultak. Azonban e tanulmányok nem fókuszáltak a májelégtelen beteg jellegzetes hemosztázisára, az alvadási faktorszintek kinetikájára és a perioperatív tartalékok elkerülhetetlen csökkenésének mértékére. [25]

Dolgozatom egyik fő célja az volt, hogy megvizsgáljam a viszkoelasztikus tesztek mellett a perioperatív alvadási faktorszintek kinetikáját, valamint a koaguláció specifikus vérvesztés alapján kiszámolt térfogati tartalékok változását. A hemosztázis befolyásoló tényezők minimalizálása érdekében a vizsgálatot vér- és faktorkészítménymentes májtranszplantáltak körében végeztük el.

A vérkészítménymentes májátültetés kevésbé invazív eljárásnak mondható, amely elősegíti az ápolási napok számának csökkenését, továbbá nem alakul ki transzfúzióval kapcsolatos komplikáció, ezáltal vélhetően kevesebb szervspecifikus kezelés és ápolási tevékenység szükséges. [26, 27] Azonban a szoros monitorozás, a tudatosság, éberség, valamint a komplex terápiás és ápolási beavatkozások kulcsfontossága még vérmentes májtranszplantációk kapcsán sem vitatható.

Értekezésem második felében az új kihívásokkal szembeesülve célt volt feltárni a perioperatív ápolói munkaterhelést egy májtranszplantáltakra adaptált pontrendszer segítségével, és validálni a munkaidőt és az ápoló/beteg arányt a klinikai gyakorlattal összhangban. További célt volt feltérképezni, hogy mely diagnosztikus, terápiás és ápolói beavatkozások szükségesek az egyes szervekkel kapcsolatban, intraoperatív

körülmények között, valamint hogyan változnak e tevékenységek a posztoperatív első 48 órában vérmentes májtranszplantációk során.

Következtetésként pedig összegeztem a hemosztázis menedzsmentben bekövetkezett innovatív fejlődést, a modern monitorizálási és kezelési lehetőségek következtében milyen szemlélet/paradigmaváltást igényelnek az ápolási tevékenységek májtranszplantáció kapcsán.

## **1. 1. A májtranszplantáció története, jelen helyzete**

### **1.1.1. Szervátültetés rövid történeti áttekintése**

A transzplantáció története hosszú múltra vezethető vissza, számos próbálkozás előzte meg a jelenleg alkalmazott technikát, amely hosszú és küzdelmes történelmi út eredményeként alakult ki. Szent Kozma és Damján végtag átültetéséről szóló története világhírűvé vált. Alakjuk a magyar királyi koronán is megtalálható. [28] Azonban Ullmann Imre nevéhez köthető a legelső tényleges tudományos eredmény, aki Bécsben, 1902-ben sikeres veseátültetést hajtott végre egy állaton (kutyán). [29] Napjaink szervátültetése sikereinek nélkülözhetetlen momentuma volt a hárompontos érvarrat technika kidolgozása (Alexis Carrel), amely forradalmasította az érsebészetet és a transzplantációt, valamint az emberi fehérvérsejt-antigéneknek a felfedezése (Jean Dausset), és az immunszuppresszív gyógyszerek előállítása. További kiemelendő mérföldkő volt 1963-ban az első csontvelő-átültetés (Georges Máthé), amelyet Párizsban végeztek el, majd szintén ebben az évben került sor az első tüdőátültetésre (James Hardy) és májátültetésre (Thomas Starzl) is az USA-ban. Nem sokkal később Fokvárosban 1967-ben Christiaan Barnard hajtotta végre az első szívátültetést. A szolid szervek átültetésének hulláma világszerte elterjedt és a fejlődés rohamléptekkel haladt előre. A transzplantáció technikai megoldásának lehetősége forradalmasította az orvostudomány mellett az élettani kutatásokat, a gyógyszeripart, az immunológiát, a jogot és az etikát, és még a filozófiát is. [30, 31]

Az első magyarországi szervátültetést 1962. december 21-én Németh András végezte Szegeden, ez volt a 36. szervátültetés a világon, Rajnától keletre pedig az első. Hazánkban szervátültetési programról 1973-tól beszélhetünk, amely ma már közel ötven éves múltra tekint vissza. Az első magyar májátültetést Szécheny Andor végezte el 1978-ban

Budapesten. Hazánkban jelenleg négy centrumban – Budapest, Szeged, Debrecen és Pécs – valósul meg szervátültetés. Az egyes transzplantációs centrumok különböző számú és típusú átültetéseket végeznek, közöttük területi és szakmai felosztás van. Debrecenben és Szegeden kizárólag vese-, Pécsen vese- és kombinált vese- és hasnyálmirigy- (SPK), Budapesten vese-, máj-, kombinált vese- és hasnyálmirigy-, szív- és 2015 óta tüdőátültetésre van lehetőség. [30, 31]

### **1.1.2. A májtranszplantációs program története hazánkban**

Világszerte – így hazánkban is – a májtranszplantáció rutin gyógyító eljárássá vált, ennek megfelelően az átültetett szervvel élők száma öröndetesen növekedett. Jelen dolgozat megírásakor ünnepli a Semmelweis Egyetem fenállásának 250. évfordulóját, valamint már elmúlt 25 éves a magyar májtranszplantációs program és megtörtént az 1000. májátültetés is.

Magyarországon a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján 1995-től indult a májtranszplantációs program. Eddig összesen több mint 1000, az utóbbi időszakban évi 60-80 májátültetést végeztek.

A magyar májátültetés programjának megteremtése Perner Ferenc professzor munkacsoportjának köszönhető. A Semmelweis Egyetem legnagyobb klinikája az 1902-ben megnyílt Baross utcai II. sz. Sebészeti Klinika volt. 1978-tól átmenetileg Országos Traumatológiai Intézet is működött ugyanitt. 1988-as minisztériumi határozat alapján a Baross utcai épületből Transzplantációs Klinika lett. A tervezési és építkezési időszakot követően a Transzplantációs és Sebészeti Klinika 1994 januárjától Perner Ferenc professzor vezetésével nyílt meg. A Klinika intenzív ellátását a Gondos Tibor és munkatársai által ellátott Intenzív Osztály végezte, ezzel megteremtve a magyar aneszteziológiai és intenzív terápia transzplantációs iskoláját. [31]

2002-ben a Transzplantációs Klinikát ideiglenesen Alföldy Ferenc professzor, majd 2003-tól Járay Jenő professzor irányította. A magyar transzplantáció ezidő alatt tovább fejlődött, a májtranszplantációk száma ekkor már meghaladta az évi 45-50. A „tanuló évek” után a májátültetés rutin beavatkozásnak mondható, napjainkban az egyik legnagyobb korlátot a szervhiány jelenti. [32] A szervhiánnyal összefügg a gyermek májátültetés problematikája is. Szerencsére a máj anatómiai sajátosságai lehetővé teszik a szegment májátültetést. A „split program” a cadaver máj osztott transzplantációját

jelenti, így a donormáj két recipiens (egy felnőtt és egy gyermek) számára ültethető be. [33]

Magyarországon a program tovább fejlődött 2003-tól a kombinált máj-vezeátültetés mellett több alkalommal is került sor kisebb súlyú és korú gyermekek szertranszplantációjára, továbbá 2006-ban Kóbori László munkacsoportja két esetben végzett élődonoros gyermekmájtranszplantációt is. Több esetben sikeres kombinált máj-veze átültetés történt, közülük napjainkig négy gyermek volt.

2007-ben Máthé Zoltán végezte a hazai első felnőttkori élődonoros májátültetést, és megtörtént az első hepatocytá transzplantáció is.

A „máj dializáló” rendszerek alkalmazása napjainkban is folyamatosan fejlődik. [34, 35] Budapesti központban több alkalommal sikeresen alkalmaztak „albumin dialízist” áthidaló ún. „bridging” megoldásként heveny májelégtelenség miatt, valamint 2014-től Cytosorb® kezeléssel is jó eredményeket értek el. [36]

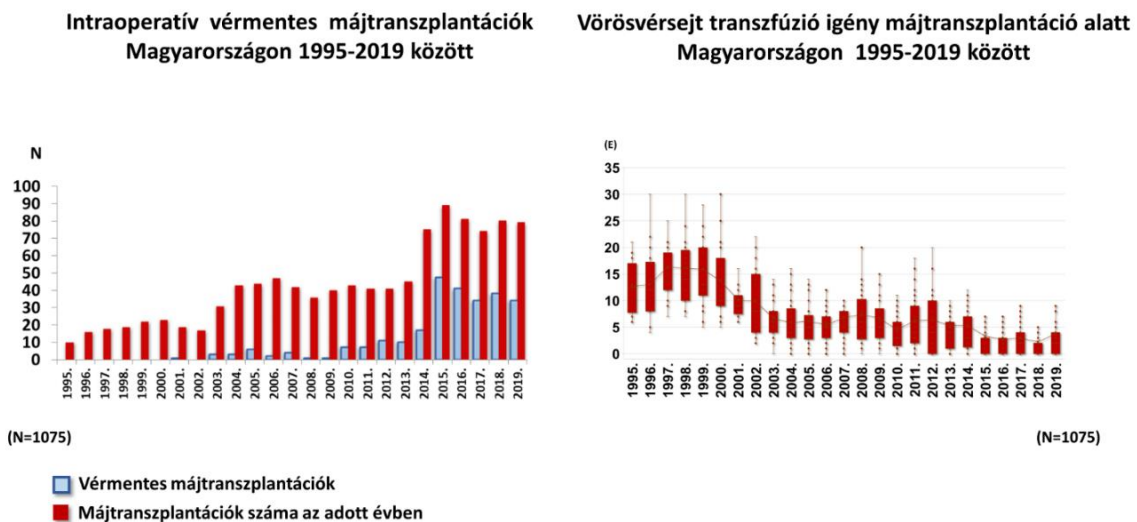
A májtranszplantációk számának növelése érdekében a megfelelő elővigyázatosság mellett a kiterjesztett donorkritériumok (ECD: extended criteria donation) alkalmazása napjainkra világszerte elfogadott és alkalmazott módszerré vált, így az ECD donorok aránya mára növekvő tendenciát mutat. A szívmegállást követő donáció (DCD: donation after cardiac death) egyre jobban terjed világszerte, azonban az eredmények rosszabbak az agyhalott donorokból származó transzplantációk eredményeivel összevetve, továbbá a törvényi szabályozás miatt Magyarországon ez jelenleg nem lehetséges. [5]

A még eredményesebb szervátültetések érdekében a Holland Van Rood három ország részvételével 1967-ben megalapította az Eurotransplant Alapítványt. A nyugat-európai tagországokhoz (Ausztria, Belgium, Hollandia, Luxemburg, Németország) 1999-ben Szlovénia, 2007-ben Horvátország, 2013-ban Magyarország is csatlakozott. [37, 38] Az Országos Vérellátó Szolgálaton belül működő Szervkoordinációs Iroda jól képzett koordinátori hálózatával, a donorkórházak aktivitásának növelésén keresztül jelentősen hozzájárul a donorok számának további növeléséhez. [39]

A májátültetések száma ezután évről évre nőtt, 2014-től az aktivitás a kétszeresére emelkedett, amely átlagosan évi 70-80 májátültetés jelent manapság. Így a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika az Eurotransplant centrumok között az első ötben szerepel májátültetés tekintetében.

A modern szervkonzerváló oldatok megjelenésével, valamint a gépi perfúzió alkalmazásával javítható a beültetendő szerv minősége. [40] A technikai innovációk elterjedése, az új mikrosebészeti módszerek, és technikai eszközök használata, valamint a modern hemosztaziológia, aneszteziológia és intenzív terápia biztonságosabbá teszik a transzplantációt a recipiens számára.

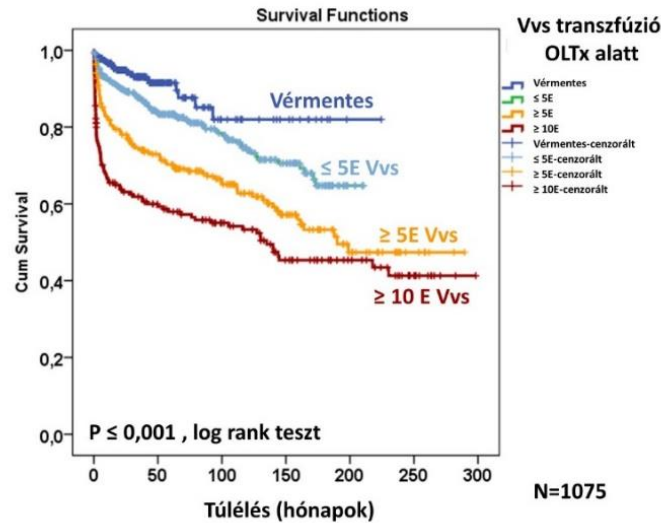
Mindezen tényezők következtében folyamatosan csökkent az intraoperatív vérigény mértéke, 2014-től pedig ugrásszerűen megnövekedett a vér- és vérkészítmény nélküli májtranszplantációk száma is, amely a mortalitási mutatók további javulásához vezetett. A hosszú történelmi fejlődés után a hazai a májátültetési program is a meg hozta a várt eredményeket. [5] (1-2. ábra)



### 1. ábra: Májtranszplantációk száma, és az intraoperatív transzfúzió igény változása Magyarországon a májátültetési program kezdetétől, 1995-2019 között

Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika adatbázisa alapján saját szerkesztés (N= 1075) Rövidítés: E: Nemzetközi egység





**2. ábra: Májtranszplantált betegek Kaplan Meier túlélési görbéje intraoperatív vérigény alapján, Magyarországon a májátültetési program kezdetétől, 1995-2019 között**

Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika adatbázisa alapján saját szerkesztés (N=1075) E = Nemzetközi egység, VVS: vörösvérsejt-koncentrátum, OLTx: májtranszplantáció (Orthotopic liver transplant)

**1.2. A hemosztázis**

A vér és a vérkeringés élettani funkcióihoz elengedhetetlen, hogy a vér a keringésben folyékony maradjon, amelyet a megfelelő áramlás, a vér összetétele, az endotél és az alvadás gátlásáért felelős plazmatikus faktorok együttesen biztosítják. Az érrendszer károsodása esetén, a sérült területen a megszilárduló véralvadék megakadályozza a vérzést. A véralvadásáért a sérült szövetekből kiáramló *tromboplasztikus anyagok*, a vérlemezkék és a *plazmatikus alvadási faktorok* a felelősek. A későbbiekben viszont az elzárt érszakaszoknak újra átjárhatóvá kell válniuk, ezért az ereket elzáró trombus feloldódik a *fibrinolízis* során. A hemosztázis ezáltal egy bonyolult, több összekapcsolt lépést magában foglaló folyamat, amely egyrészt szoros kapcsolatban van a szervezet egészével, másrészt képes a folyamatot a sérülés helyére lokalizálni. [41]

A hemosztázis mechanizmusa négy szakaszra osztható:

- 1) Az erek összehúzódása (1-5 másodperc)
- 2) Ideiglenes „vérlémezke dugó” keletkezése (5-60 másodperc)
- 3) A véralvadási kaszkád aktiválása (60-120 másodperc)
- 4) A „fibrindugó” vagy a végső vérrög kialakulása (3-6 perc)

Az endotél károsodása az adott helyen simaizom kontrakciót vált ki, amely jelentősen lassítja a vér kiáramlását, és megnöveli a thrombocyták aggregálódását és adhézióját. A thrombocyták érintkezésbe kerülnek az endotél alatti kötőszövet kollagén rostjaival, melynek hatására az endotél sejtjei von Willebrand-faktort (vWF) választanak ki, ami lehetővé teszi a vérlémezkek adhézióját a sérült felületre. Az adhézió aktiválja a thrombocytákat, amely hatására egy citoplazmatikus keverék szabadul fel, amely tartalmaz kalcium-ionokat, ADP-t, szerotonint, és thromboxan A<sub>2</sub>-t. Ennek hatására újabb vérlémezkek „migrálódnak” a sérülés helyére (kemotaxis). Az aggregálódott vérlémezkek kitapadnak, állábaikkal összekapcsolódnak, és elfedik a szabaddá vált kollagént. Eközben a felszínükön olyan receptorokat jelenítenek meg, amelyek megkötik a keringő fibrinogént. Így egy laza szerkezetű „dugó” keletkezik a sérülés helyén, ezután végbemegy a véralvadási kaszkád, ami stabil trombus kialakulását eredményezi. [41]

A folyamat számos véralvadási faktorhoz kötött, melyek 90%-ban a májban vagy az endotélben termelődnek, és különböző funkcióval és felezési idővel rendelkeznek. (1. táblázat)

## 1. táblázat: Fehérjék szerepe a hemostázisban

Szám	Név	Szerep	Szintézis helye	Felezési Idő (in vivo)
I	Fibrinogén	Fibrinhálót képez.	máj	3-4 nap
II	Protrombin	Aktív formája, a trombin (IIa) aktiválja az I, V, VII és a XIII faktort.	máj	1-2 nap
III	Szöveti faktor, Tissue factor (TF)	A subendotheliális szövetben fordul elő, a VIIa kofaktora (Eredetileg tromboplasztin)	Endothél, leukocita	
IV	Kalcium	Számos faktor igényli a Ca-ionokat ahhoz, hogy a plazmamembrán negatív töltésű foszfolipidjeihez kapcsolódhasson.	Csontokban raktározódik	
V	Proaccelerin	A X kofaktora, amivel komplexet képez.	máj, megakariociták	12 óra
VII	Proconvertin	Aktiválja IX-es és X-es faktort, a TF-fel való kapcsolódása hozza működésbe.	máj	4-6 óra
VIII	Antihemofiliás globulin A	A IX-es faktor kofaktora, amivel komplexet képez.	máj	12 óra
IX	Christmas-faktor, Antihemofiliás globulin B	Aktiválja a X-es faktort, komplexet képez a VIII-as faktoral.	máj	24 óra
X	Stuart-Prower-faktor	Aktiválja a prothrombint, komplexet képez a VII-tel.	máj	1-2 nap
XI	Rosenthal-faktor, Plasma Tromboplasmin Antecedens (PTA)	Aktiválja a XII-es és a IX-es faktort. Aktiválja a fibrinolízist A „kontakt” fázisban vesz részt	máj	2-3 nap
XII	Hageman-faktor	Aktiválja a fibrinolízist. A „kontakt” fázisban vesz részt	máj	2-3 nap
XIII	Fibrinstabilizáló faktor	Keresztkötésekkel stabilizálja a fibrint.		
KONTAKT FÁZIS	XII, XI faktor	lásd fent		
	HMW kininogén	A „kontakt” fázisban vesz részt	máj	5-6 nap
	Prekallikrein	A „kontakt” fázisban vesz részt	máj	1-2 nap
K VITAMIN DEPENDENS	Protein C	Az aktivált protein C (aPC) és segédfehérjeje, a protein S az aktivált V-ös vagy VIII-as faktort inaktiválja.	máj	4-6 óra
	Protein S		máj	1-2 nap
	Protein Z	Antitrombotikus hatás, Xa inaktiválás	máj, endothél	2-3 nap
	FII, VII, IX, X.	lásd fent		
INHIBITOROK	AT III	Proteázok széles skáláját gátolja (trombin, Xa, IXa).	máj	2-3 nap
	$\alpha$ 2-Makroglobulin	Inaktiválni a proteinázasokat. A plazmin és a kallikrein gátlásával gátolja a fibrinolízist. A vérvaldagsgátlóként működik, mivel gátolja a trombint.	máj, endothél sejt	2-3 nap
	Heparin CO-II	Heparin jelenlétében gyorsan gátolja a trombint.	máj	2-3 nap
	Protein C inhibitor (PAI-3)	Az aktivált protein C (aPC) gátlója, és a trombin-trombomodulin komplex erőteljes inhibitora	máj	1 nap
	TFPI	Az extrinsic út (szöveti faktor/FVII/FXa komplex) gátlója	endothél sejt	rövid
	Protein Z inhibitor (ZPI)	Gátolja a Xa és XIa faktorokat	máj	2-3 nap
KOFAKTOROK	V, VIII C faktorok	lásd fent		
	Thrombomodulin	Kofaktorként működik a Protein-C trombin által kiváltott aktiválásakor antikoagulánsként. Megkötöti az ép endotéllel borított területekre sodródott trombint, ugyanakkor gátolja a fibrinolízist is.	endothél sejt	
FIBRINOLÍZIS	C1 INH	Proteáz inhibitor, akut fázis fehérje	máj	1-2 nap
	Plazminogén	Aktivált formája a plazmin a vérrög lebontásáért felelős	máj	2-3 nap
	HRGP	Hisztidindagdag glikoprotein, plazminra hat.	máj	3 nap
	$\alpha$ 2-AP	Plazmint inaktiválja, fibrinolízis gátló	hepatociták	60 óra
	t-PA	Szöveti plazminogén aktivátor, elősegíti a fibrinolízist	endothél sejt	5 perc
	uPA	Urokináz típusú plazminogén aktivátor.	vese	8 perc
	PAI-1	A t-PA és az urokináz gátlása révén nem engedik a plazminogén plazminná alakulását, antifibrinolitikus hatású	endothél sejt, máj, megakariociták	5 perc
	PAI-2		placenta, leukocita, makrofágok	120 perc
TAFI	Fibrinolízis inhibitor (karboxipeptidáz B2)	máj		

A táblázat [41-46] források alapján szerkesztve.

### 1.2.1. Hemosztázis kaszkád, Y-elmélet

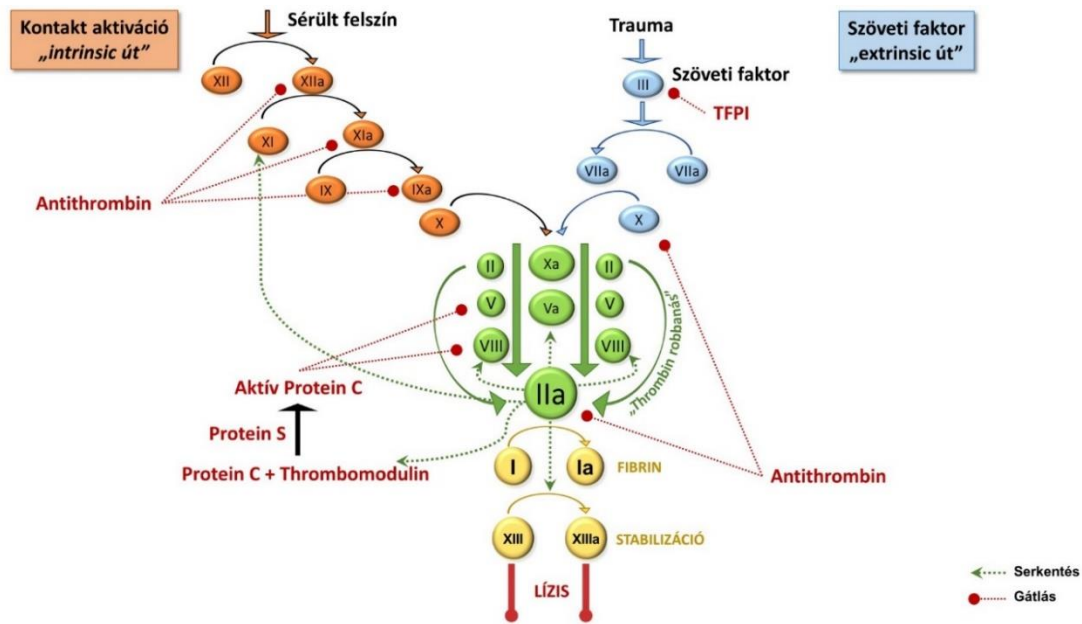
A véralvadás folyamata kaszkádszerűen megy végbe, azonban két folyamatsort különböztetünk meg, amelyek kezdeti lépései egymástól különböznek, viszont a két út között több érintkezési pont is található, valamint számos további lépés megegyezik.

Véralvadás bekövetkezhet sebzés során (*in vivo alvadás*), de létrejöhet a szervezeten kívül is, akár egy üvegedényben is (*in vitro alvadás*). Az *in vivo* alvadást elindító folyamat az „*extrinsic út*” elnevezést kapta, mivel elindításában a szöveti faktor (TF: Tissue faktor vagy FIII) szerepel, amely nincs jelen a keringő vérben és az endotélium sejtjei csak az aktiválódás után bocsátanak ki. A szervezeten kívül lezajló másik folyamat az „*intrinsic út*” elnevezést kapta, mivel az indulásához nem szükséges külső alvadási faktor.

A véralvadási kaszkád elszabadulása esetén rendkívül veszélyessé válhat. Ezért számos természetes inhibitor (antikoaguláns) termelődik a szervezetben, amely képes hatékonyan szabályozni a kaszkádot az egyes faktorokon keresztül. Ilyen például az antitrombin (AT), mely inaktiválja az aktív IX-, X-, XI-, és XII-es faktorokat és a trombint.

Azonkívül a szöveti faktor útvonal inhibitor (TFPI), mely természetes gátlója a szöveti faktor-fVIIa komplexnek. Valamint a protein C szerin proteáz, amely inaktiválja az Va és a VIIIa faktorokat a protein S-en keresztül. [41]

A véralvadási kaszkádban résztvevő koagulációs fehérjéket és a folyamat lépéseit a 3. ábra szemlélteti.



### 3. ábra: A véralvadási kaszkád, a hemosztázis Y-elmélete

Az „*extrinsic út*” során a VIIa-szöveti faktor komplex katalizálja, ezáltal aktiválja az inaktív X-es proteáz faktort aktív Xa proteáz faktorrá. Ezzel szemben az „*intrinsic út*” magában foglalja a XII-es, XI-es, IX-es és a VIII-as faktort is. Mindkét útvonal a X-es faktor aktiválásához vezet (ez közös út); amely kalcium és foszfolipid jelenlétében egyesül az aktivált V-ös faktoral, hogy a prothrombinból trombin képezzen, amelynek helyszíne a vérlemezkek membránja. A trombin hatására a fibrinogénból fibrin jön létre, amelyet a XIII-as faktor stabilizál, ezáltal kialakul a seb zárása. A trombin másik hatása, hogy a vérlemezkek aktin-miozin vázát összehúzza, ezáltal összehúzódnak a sebszélek is. Az összehúzódnak és a PDGF (platelet-derived growth factor) hatására a kialakult koagulumhoz vonzza a kötőszöveti sejteket, amely által megkezdődik a seb gyógyulási folyamata. Az endotélsejt felszínén a trombomodulinhoz kapcsolt trombin pozitív feedback hatásokat már nem képes létrehozni, ezentúl aktiválja a protein C-t, amely inaktiválja és elbontja az aktivált V-ös és VIII-as faktort. Így ez a lépés fékezi a kaszkádot, és a folyamat végét mutatja. Így a trombin univerzális jellegű – konformációjától függően így gátló anyagként is szerepel a kaszkádban. [47]

Egybefüggő nyíl jelzi a folyamatot, a zöld szaggatott nyíl a serkentést, a piros gömbvégű szaggatott nyíl a gátlást vagy inaktiválást. Rövidítések: FI: (fibrinogén) faktor I; FIIa: fibrin; FIII: (prothrombin) faktor II; FIIa: trombin; FIII: szöveti faktor; FVa: aktivált V-ös alvadási faktor; FV: V-ös alvadási faktor; VII-es alvadási faktor; FVIIa: aktivált VII-es

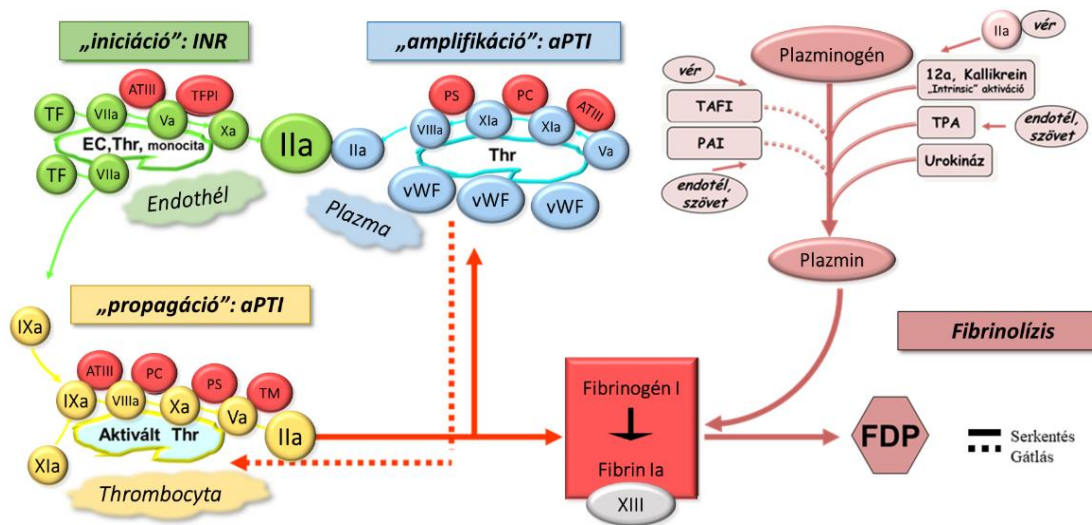
alvadási faktor; FXa: aktivált X-es alvadási faktor; FIX: IX-es alvadási faktor; FIXa: aktivált IX-es alvadási faktor; FXIIa: aktivált XII-es alvadási faktor; FXIa: aktivált XI-es alvadási faktor; FVIIIa: aktivált VIII-as alvadási faktor; FVa: aktivált V-ös alvadási faktor; TFPI: szöveti faktor inhibitor, PDGF vérlemezke eredetű növekedési faktor (platelet-derived growth factor) Saját szerkesztés [47] alapján.

### 1.2.2. Hemosztázis sejtelmélete

A véralvadás elmélete dinamikusan fejlődik napjainkban is. A véralvadás „*intrinsic-extrinsic út elmélete*” jelen klinikai gyakorlatban csak véráramban lévő kanülök, érprotézisek, mechanikai billentyűk esetén használatos. A „*sejtalapú*” modell az Y-elméleten túl figyelembe veszi, hogy a különböző kaszkádfehérjék összetett működését a vérben lévő fehérvérsejtek, thrombocyták és az érfalban lévő endotél *sejtek irányítják*.

A hemosztázist a sejtek sorosan és párhuzamosan kapcsolatosan szabályozzák, ezen belül az aktiváló és gátló folyamatok három dinamikus egyensúlyt alkotnak, amelyek adott érpálya szakaszra specifikus. Többszörös kontrollt jelent az adott érpálya szakaszon levő helyi endotél- és plazma eredetű aktivátorok és gátlók egyensúlya, mennyisége, amelynek végeredményeképpen a szubsztrátum térben és időben átalakul. [21]

Az alvadás sejtalapú modelljének folyamata mindig több egymással párhuzamos alternatív úton valósul meg, amelyeknek teljesítőképessége és gyorsasága különböző. Szakaszai az *iniciáció, az amplifikáció és a propagáció*. (4. ábra)



#### 4. ábra: Az alvadás sejtalapú modellje

Forrás: Fazakas és Smudla ábrája. [21] „Az *iniciáció* endothél szintű, az *amplifikáció* inkább plazmatikus, a *propagáció* pedig inkább thrombocytá felszínén zajlik. A folyamatok párhuzamosan zajlanak, és pozitív feedback mechanizmussal egymást serkentik. A gátláson alapuló szabályozás csak ott érvényesül ahol az endothél ép. Az aktivált elmosódó faktorokat a plazma protein inhibitorai gyorsan és hatékonyan blokkolják”.

Aktivált faktorok: Ia; IIa, Va, VIIa, VIIIa, IXa, Xa, XIa; aPTI: aktivált parciális tromboplastin idő; AT-III: antitrombin III; EC: endothélium; FDP: fibrindeggradációs peptid; INR: Nemzetközileg normalizált ráta (International normalised ratio); PAI: plazminogén-aktivátor inhibitor; PC: protein C; PS: protein S; TAFI: trombin aktiválta fibrinolízis inhibitor; TF: szöveti faktor; TFPI: szöveti faktor útvonal gátló; Thr: thrombocytá; tPA: szöveti típusú plazminogén aktivátor; vWF: von Willebrand factor

Az *iniciáció* során 5% trombin keletkezik. A folyamat célja a prothrombin (FII) átalakítása. *Aktivátorai* a szöveti faktor, az X és V és faktorok (FX, FV), *gátló fehérjéi* a heparán, a szöveti faktor útvonal gátló (TFPI), az antitrombin-III (AT-III), protein S (PS) és a protein C (PC). A *folyamat során* a szöveti faktor aktiválja a VII faktort (FVII), ezt követően aktiválódik a FV és FX faktor, és 5%-nyi trombin keletkezik. A folyamat *szabályozása* az endothél sejt által és *gátláson keresztül történik*, ezért amikor és ahol az aktivátorok mennyisége túllépi a gátlókat, a prothrombin átalakul, és az *iniciáció*

megtörténik. A gátlás azonban csak ott tud érvényesülni, ahol az endotél nem sérült, nem hypoxiás. Fontos megjegyezni, hogy a gátlás kimerülésekor kisebb mennyiségű aktivátor jelenlétében is megtörténhet, így az iniciáció elszabadulhat. Az iniciáció során kis mennyiségű IX-es faktor (FIX) aktivációja is megtörténik, így létrejön a kapcsolatot az amplifikációval.

Az *amplifikáció* és a *propagáció* során képződik az alvadási folyamatban részt vevő thrombin 95%-a. A thrombin *szubsztrátumai* első lépésben a *prothrombin (FII)* és második lépésben a *fibrinogén (FI)*. Az *aktiválásért felelősek* az iniciáció során kialakult thrombin, az aktivált thrombocytá és a FVIII, a FIX, FV, a FX és a FXI. Ezt a folyamatot is a PC, a PS, az AT-III, a heparán, valamint a trombomodulin (TM) gátolja. Az *amplifikáció* fontos elemei a thrombocyták, amelyek thrombin jelenlétében aktiválódnak – ennek a folyamatnak kulcs eleme az „ADP robbanás”. A thrombocytá felszínén lévő FV-t, FVIII-t és FXI-t aktivációja megindítja a *propagációt*. A *szabályozás* itt is gátlás alapú, az iniciációnál leírtakkal hasonlóan. Azonban, ha az iniciáció során képződött 5% thrombint a trombomodulin mind meg tudja kötni, akkor az amplifikáció gyenge hatékonysággal, alternatív úton, lassan, később jöhet létre, ha egyáltalán létrejön. Mivel a thrombin-thrombomodulin komplex gátló hatású, a protein C aktivációján, és következményesen a plazminogén aktivátor inhibitor 1 (PAI-1) gátlásán keresztül helyileg antikoaguláns és profibrinolitikus hatást fejt ki.

A *propagáció* helyszíne az aktivált thrombocyták felszíne, ahol az előbb említett folyamatok egymást felerősítve „szerteágazóan” aktiválódnak. Ennek az eredménye a X faktoron keresztül a prothrombin exponenciális aktiválása, ezért a folyamat végét „thrombinrobbanás”-nak nevezzük. Szabályozás szintén gátláson keresztül történik.

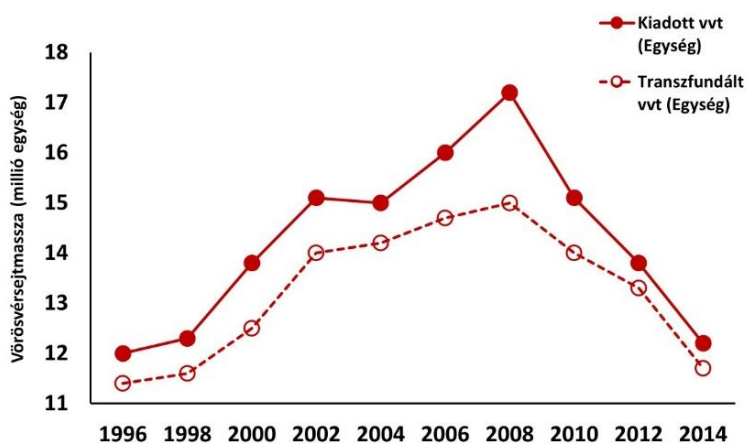
A leírt folyamatok célja a fibrinogénnek (FI) fibrinné (FIa) való átalakulása. A XIII-as faktor szerepe a fibrinháló stabilizálása, amely 60%-os antifibrinolitikus hatásával védi is azt. [21] (4. ábra)



### 1.2.3. Hemosztatikus egyensúly, vérmentesség fogalma

A nagymennyiségű műtéti vérzések csökkentik a betegek gyógyulási esélyét, növelik a morbiditást és mortalitást, valamint koncentrált terhet rónak az egészségügyi betegellátó rendszer erőforrásaira. [48-50]

A transfúzió gyakorlata sokat módosult az elmúlt két évtizedben. A transfúziós beavatkozások száma a 1990-es évektől világszerte nőtt, de a donorok száma változatlan, vagy csökken a mai napig is. Azonban öröndetes módon nemzetközileg 2009 óta csökken a transfúzióra került allogén készítmények mennyisége. [9, 51] (5. ábra)



**5. ábra: A vérellátó szolgálatok által kiadott és az intézmények által ténylegesen transfúzióra került vörösvérsejt-koncentrátum mennyisége az USA-ban 1996-2014 között**

Babik és mtsai ábrája alapján szerkesztve. [9, 51]

A csökkenő mértékű vérfelhasználás a perioperatív vérzések ellátásában létrejött innovatív szemléletváltásnak köszönhető. Ez megmutatkozik a legújabb hemosztázis szakmai irányelvek ajánlásaiban, ahol egyre erősebb evidenciaként jelenik meg a viszkoelasztikus koagulációs tesztek alkalmazása, valamint „korai cél vezérelt hemosztatikus kezelés”-ként a faktorkoncentrátumok célzott használata. Továbbá egyre szélesebb körben elfogadott a perioperatív vértakarékossági program, a Patient Blood Management (PBM) koncepciója is. [9]

### 1.2.3.1. Perioperatív hemosztázis irányelvek

Nemzetközi viszonylatban a traumás vérzések ellátásáról áttekintő közlemény jelent meg 2005-ben [52], amelyet tovább fejlesztve európai szakmai irányelv jelent meg 2007-ben [53]; amely átdolgozva 2010-ben, 2013-ban és 2016-ban is megjelent. [54-56]

Az elmúlt 15 évben megjelent nemzetközi ajánlások szemlélete jelentős változáson ment keresztül. Napjainkra a funkcionális tartalékokat határoztak meg: INR – 1,5; fibrinogén – 1,5-2 g/l; vérlemezkék – 50.000-80.000 sejt/ $\mu$ l. A hemoglobin határértéket pedig 70-90 G/l közé helyezték, amely így felöleli mind a restriktív, mind a liberális transzfúziós gyakorlat alapelveit. [42]

A viszkoelasztikus tesztek és a célvezérelt hemosztázis terápia is az évek során egyre elfogadottabbá, majd ajánlottá vált: a 2016-ban megjelent (1C) ajánlás óta, a 2019-ben már (1B) besorolást kapott. [54-57] A jelenleg érvényes 2019-es európai irányelvbe továbbá beemelték az antikoagulánsokkal kezelt betegek laboratóriumi szűrését, a XIII-as faktor monitorozását, és szükség szerinti pótlását is. [57](2. táblázat).

Hazánkban a Nemzeti Erőforrás Minisztérium Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakmai Kollégiuma 2013-ban szakmai irányelvet adott ki „Az életveszélyes perioperatív vérzések ellátása” címmel, amely összhangban van az utána megjelent európai traumás, és általános perioperatív ajánlásokkal is. A magyar irányelvben is megfogalmazódott a „point-of-care” koagulációs tesztek és az alvadási faktor koncentrátumok használatának létjogosultsága, amellyel az alvadási zavar gyorsan és célirányosan kezelhető. [10]

Az európai perioperatív hemosztázis irányelvek legfontosabb ajánlásai egy összegzett táblázatban is megjelent Babik és mtsai szisztémás áttekintő tanulmányának részeként. [9] (2. táblázat)

## 2. táblázat: Perioperatív hemosztázis irányelvek

Babik és mtsai nyomán szerkesztve és kiegészítve a 2019-es adatokkal [9, 53] Rövidítések: aPTI: aktivált parciális tromboplastin idő; FFP: friss fagyasztott plazma; NOAC: új orális alvadásgátló szerek; PCC: prothrombin komplex koncentrátum; PI: prothrombin idő; POCT: betegágy melletti teszt; vvs: vörösvérsejt-koncentrátum; VHA: viszkoelasztikus hemosztatikus vizsgálatok; VVS: Vörösvérsejt-koncentrátum. 1A: erős ajánlás, jó minőségű bizonyíték; 1B: erős ajánlás, közepes minőségű bizonyíték; 1C: erős ajánlás, gyenge minőségű bizonyíték; 2A: gyenge ajánlás, jó minőségű bizonyíték; 2B: gyenge ajánlás, közepes minőségű bizonyíték; 2C: gyenge ajánlás, gyenge minőségű bizonyíték.

	FFP	Fibrinogén-koncentrátum	PCC	POCT	Cél-vezérelt kezelés
2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lehet korán adni</li> <li>VVS : FFP arány: nincs állásfoglalás, 2 : 3 és 1 : 10 között</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adható, ha &lt;1 g/l</li> </ul>	-	-	-
2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lehet korán adni</li> <li>10–15 ml/kg kezdő dózis, majd sz. sz. (1C), ha a PI és a PTI &gt;1,5× normálérték</li> <li>VVS : FFP arány: nincs állásfoglalás</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adható, ha &lt;1 g/l</li> <li>Kezdő dózis 3–4 g (1C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>K-vitamin-antagonisták sürgős visszafordítására (1C)</li> </ul>	-	-
2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kell korán adni (1B)</li> <li>10–15 ml/kg kezdő dózis, majd sz. sz. (1C), ha a PI és a PTI &gt;1,5× normálérték, vagy a VHA POCT alapján</li> <li>VVS : FFP arány: nincs állásfoglalás, de az VVS : FFP : Thr 1 : 1 : 1 aránnyal kétségeit is kifejezi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adható, ha &lt;1–2 g/l, vagy a VHA POCT fibrinogén- deficitet jelez</li> <li>Kezdő dózis 3–4 g (1C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>K-vitamin-antagonisták sürgős visszafordítására (1B)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hemosztatikus terápia vezetésére lehet (1C)</li> </ul>	-
2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kell korán adni (1B) sz. sz., ha a PI és a PTI &gt;1,5× normálérték, vagy a VHA POCT alapján (1C)</li> <li>Alternatíva: fibrinogén (1C)</li> <li>VVS : FFP arány: legalább 1 : 2 (2C)</li> <li>FFP hátrányait részletezi, és jelzi, hogy 2 g fibrinogén megfelel 1 liter FFP- nek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adható, ha &lt;1–2 g/l, vagy a VHA POCT fibrinogén- deficitet jelez</li> <li>Kezdő dózis 3–4 g (1C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>K-vitamin-antagonisták sürgős visszafordítására (1B)</li> <li>A VHA POCT koaguláció inicializálás késést jelez (2C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Koagulopátia karakterizálás, hemosztatikus terápia vezetése (1C)</li> </ul>	-
2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kell korán adni (1B)</li> <li>sz. sz., ha a PI és a PTI &gt;1,5× normálérték, vagy a VHA POCT alapján (1C)</li> <li>Alternatíva: fibrinogén (1C)</li> <li>VVS : FFP arány: legalább 1 : 2 (1B)</li> <li>Részletezi, hogy fibrinogénszintet FFP maximum csak fenntart, emelni csak koncentrátummal lehet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adható, ha &lt;1–2 g/l, vagy a VHA POCT fibrinogén- deficitet jelez</li> <li>Kezdő dózis 3–4 g (1C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>K-vitamin-antagonisták sürgős visszafordítására (1B)</li> <li>A VHA POCT koaguláció inicializálás késést jelez (2C)</li> <li>NOAC sürgős visszafordításához (2C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Koagulopátia karakterizálás minél előbb, hemosztatikus terápia vezetése (1C)</li> </ul>	Igen (1C)
2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lehet korán adni (1C)</li> <li>Ha a PI és a PTI &gt;1,5× normálérték, vagy a VHA POCT alapján (1C)</li> <li>Alternatíva: fibrinogén (1C)</li> <li>VVS : FFP arány: legalább 1 : 2 (1C)</li> <li>Nagyobb vérzés hiányában nem ajánlja az FFP adását (1B)</li> <li>Hypofibrinogémia esetén nem ajánlja az adását (1C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adható, ha ≤1,5 g/l, vagy a VHA POCT (1C) fibrinogén- deficitet jelez</li> <li>Kezdő dózis 3–4 g (2C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>K-vitamin-antagonisták sürgős visszafordítására (1A)</li> <li>A VHA POCT koaguláció- inicializálás késést jelez (2C)</li> <li>NOAC sürgős visszafordításához (2C)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Koagulopátia karakterizálás minél előbb, hemosztatikus terápia vezetése (1C)</li> </ul>	Igen (1B)

### 1.2.3.2. Perioperatív hemosztázis egyensúlyának követési lehetőségei

A konvencionális laboratóriumi vizsgálatok (thrombocytá, PT/INR, aPTI, fibrinogén, D-dimer, AT-III, faktor szintek – II, V., VII., X., XIII. faktorok) mellett megjelentek az ágy melletti tesztek, amelyek globális hemosztázis tesztként információt nyújtanak a véralvadás kinetikájáról, a kezdeti thrombocytá-fibrin interakciótól kezdve egészen a bekövetkező fibrinolízisig is.

#### **Prothrombin idő, INR, aktivált alvadási idő, aktivált parciális trombotasztin idő**

A *prothrombin idő (PT)* az extrinsic és a közös alvadási útról (FVII, X, V, II, I) ad információt. A prothrombin idő másodpercben adja meg, hogy a vérmintában mennyi idő telik el az alvadási folyamat beindulásától az alvadék képződésig. Az *INR (nemzetközileg normalizált ráta)*, mely a PT különböző laboratóriumokban eltérő trombotasztin reagenssel végzett eredményeinek összehasonlíthatósága miatt vezettek be. Normál értéke a PT-nek 10-13 s, az INR-nek 0,8-1,2. Megnyúlását a faktorszintézis csökkenése (májelégtelenség), nagyfokú fogyasztás (pl. vérvesztés, disszeminált intravaszkuláris koagulopátia – DIC) vagy orális antikoagulánsok használata eredményezheti.

Az *aktivált alvadási idő (ACT)* nagy mennyiségű alvadási aktivátorral mért intrinsic alvadási idő (FXII, XI, IX, VIII, X, V, II, I). Normál ideje 80-130 s. Alkalmas a heparin kezelés hatékonyságának követésére, és az alvadási kaszkádok működőképességének vizsgálatára.

Az *aktivált parciális trombotasztin idő (aPTI)* az intrinsic alvadási útról ad információt. Normál tartomány 22–34 s. Megnyúlásának hátterében szintén a csökkent faktorszintézis, illetve az endogén vagy exogén heparinoidok hatása, valamint a fokozott fogyasztás állhat.

A PT, az INR, az ACT, az aPTI vizsgálat előnye, hogy elvégzéséhez elegendő egyetlen csepp vér és pár perc alatt eredményhez juthatunk. [58]

#### **Impedancia aggregometriás thrombocytáfunkciós vizsgálat**

A thrombocytá diszfunkció differenciál diagnosztikája a thrombocytó-aggregometria (multiple electrode aggregometria, MEA) segítségével lehetséges. [59] A mérés *impedancia aggregometria elvén* alapszik. Ellentétben a laboratóriumi vizsgálatokkal,

amely során a thrombocyta számról és a méretről kapunk információt, a MEA alkalmazásakor a thrombocyták funkcionális kapacitásáról is képet kapunk. A teljes vérből végzett vizsgálat során megtudjuk, milyen gyorsan megy végbe vérlemezkék jelátvitele által az aggregáció (*velocitás*), továbbá megtudhatjuk az *aggregáció mértéke alapján*, hogy mennyi thrombocyta működik ténylegesen az adott receptor aktiválása révén. Továbbá a *görbe alatti terület értékelésével* információt kaphatunk az össz-funkcionalitásról is, hogy mennyi thrombocyta, milyen gyorsan reagál az adott aktivátorra. [58]

### Viszkoelasztikus tesztek

A viszkoelasztikus tesztek információt adnak a *globális hemosztázis dinamikus egyensúlyáról*, a véralvadék képződéséről, annak stabilitásáról és oldékonyságáról. Alapjuk a teljes vérben zajló hemosztatikus folyamatok mértéke, egyensúlya: a thrombocyta aggregáció-antiaggregáció (primer hemosztázis), a koaguláció-antikoaguláció (szekunder hemosztázis) és a fibrinolízis-antifibrinolízis (tercier hemosztázis) térben és időben egyszerre vizsgálva, de nem nyújtanak információt az endotél alvadásban betöltött szerepéről. Azáltal, hogy a vér teljes alvadását vizsgálják, más oldalról mutatják a hemosztázis folyamatát, és jobban megközelítik a hemosztázis természetes funkcióját, mint a hagyományos vizsgálatok.

A tesztek technológiai koncepciója már 1948-ban megfogalmazódott, de a klinikai felhasználás csak az 1980-as években kezdődött meg. [60, 61]

Az „*első generációs*” tesztként a thromboelasztográfia (TEG<sup>®</sup>) kezdett elterjedni az USA-ban az 1980-as évek végétől. A „*második generációs*” tesztként a rotációs thromboelasztometria (ROTEM<sup>®</sup>) a 2000-es évek elejétől terjedt el a klinikai gyakorlatban. [62] A legújabb „*harmadik generációs*” thromboelasztometriás eljárás a ClotPro<sup>®</sup> már a thrombin és X faktor alapú alvadásgátlók hatásának elemzésére, valamint az antifibrinolitikus túlsúly követésére is alkalmas. [63]

Mindegyik gép a különböző tesztek során alkalmazott eltérő *aktivátor és gátló anyagok* alkalmazásával differenciál diagnosztikai eszközként is használható. Ezen tesztek életveszélyes állapotokban helyettesítik, más esetekben kiegészítik a laboratóriumi vizsgálatokat. A TEG<sup>®</sup>/ROTEM<sup>®</sup>/ClotPro<sup>®</sup> által irányított transzfúziós politika a

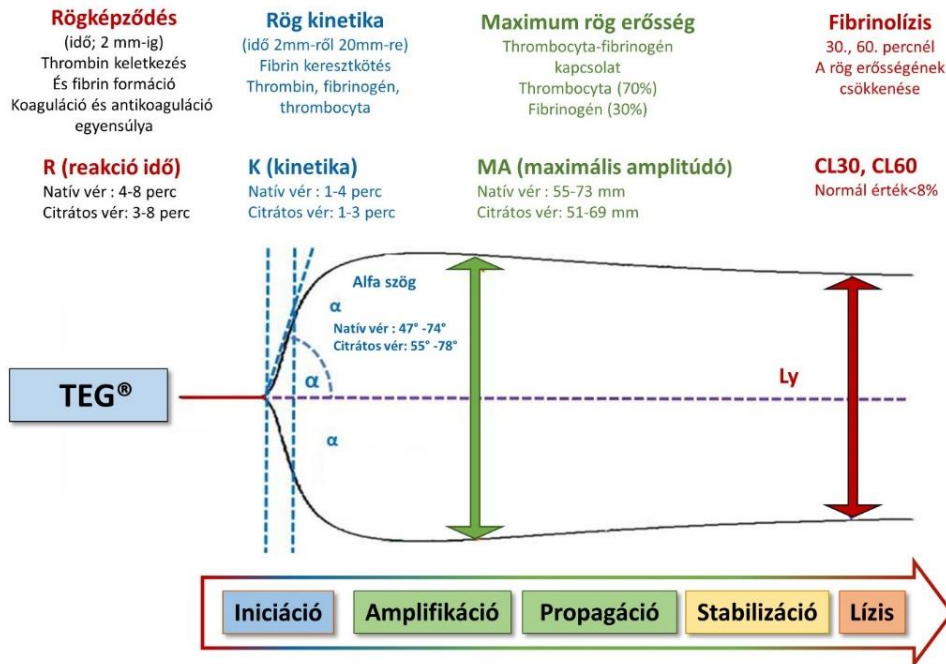
vérkészítmények (vörösvérsejt, friss fagyasztott plazma, thrombocyt) adását csökkenti jelentős vérvesztés esetén, baleseti sebészet, a szívsebészet és a májtranszplantáció területén egyaránt.

### **A thromboelasztográfia (TEG<sup>®</sup>) teszt mérési alapelve**

A vizsgálat teljes vérből történik. A TEG<sup>®</sup> készülékben két párhuzamos csatorna található. Egy egyszer használatos tégely a felfüggesztett tű körül 4,5 fokos rotációs mozgást végez. Az alvadék kialakulása a forgó mozgást lefékezi, az így keletkezett feszültséget egy elektromágneses eszköz észleli, a jelet felerősíti, és az idő függvényében grafikusán ábrázolja. A fibrinolízis megjelenésekor az alvadék oldódásával a tégely forgása újra megjelenik.

A mérési idő összesen 90 percet vesz igénybe. Citrátos vérből 4 órán belül, natív vérből pedig a levételtől számított 3 percen belül elvégezhető a teszt. Citrátos vér esetében a rekalcifikációt el kell végezni kalcium-klorátum oldattal. A gép érzékenysége miatt a napi kalibráció, a hitelesítési csekklisták futtatása, illetve a havi karbantartás végrehajtása elsőrendű feladat. Az alvadás intrinsic útjáról a *kaolinnal* aktivált teszt ad információt. *Heparináz* használatával különíthető el a heparin hatás a koagulációs faktorok hiányától. A vizsgálati eredményeket grafikusán és számokban, időben (másodperc vagy perc) és térben (mm), változás esetén százalékban (%) kapjuk meg. [58]

A TEG<sup>®</sup> görbe értelmezésekor mind a forma, mind a számadat is diagnosztikus információt nyújt. A mért paramétereit és normál értékeit a 6. ábra szemlélteti.



**6. ábra: A thromboelasztográfia (TEG®) görbéje, paramétereit és azok normál értékeit a sejtalapú hemosztázis elmélet szakaszaihoz viszonyítva**

Átszerkesztve [58] alapján

Az iniciáció hosszát, azaz a rögzépződésig eltelt időt, a pro- és az antikoaguláció egyensúlya révén a thrombin keletkezése és 2 mm-es fibrin formáció kialakulása határozza meg. A fibrin megjelenéséig a tégely vagy a tű szabadon mozog, és az alvadás ezen folyékony fázisát vonalnak látjuk a görbén. Ezt követően a véralvadás plazmatikus és sejtes amplifikációja révén fibrinszállas vérrög képződés felgyorsul, ezáltal a tégely vagy a tű mozgása fokozatosan korlátozódik, a görbe kinyílik. A kinetikát az amplifikáció sebessége határozza meg, mely döntően a thrombin és a fibrinogén mennyiségétől, illetve a thrombocyta számtól függ. Az alvadás eredményeként kialakul a rög, melynek nagysága 70%-ban thrombocyta, 30%-ban fibrinogén-fibrin függő. A vérrög nagyságával arányosan a viszkozitás növekszik, a tégely vagy tű oda-vissza forgása megszűnik. A fibrinstabilizáció minősége és a fibrinolízis jelenléte alapján az alvadék klírensze következik: a tégely vagy tű mozgása fokozatosan felszabadul a rög lítikus kisebbéde által. Annak alapján, hogy a vérhez milyen gátló, illetve aktivátor reagenseket adunk, különböző viszkoelasztikus tesztek végezhetők: TEG® esetében kaolin az aktivátor. Ha az aktivátor mellett heparinát is a rendszerhez adunk, akkor az exogén és endogén heparin hatás mértékét tudjuk vizsgálni. [58]

### 1.2.3.3. Perioperatív hemosztázis terápiás lehetőségei

A masszív vérzés ellátásánál a „fix arányú pótlás” koncepcióját (VVS : FFP : TRB = 1 : 1 : 1) számos kórház alkalmazta és alkalmazza szerte a világon, habár az optimális arány továbbra sem egyértelmű, ahol volt rá lehetőség a „fix arányú pótlást” felváltotta a célvezérelt hemosztázis kezelés. [64] Az utóbbi években kiadott irányelvek már egyértelművé teszik, hogy masszív vérzés esetén az alacsony fibrinogén szintnél a veszteségeket FFP helyett fibrinogén koncentrátummal kell effektíven pótolni. [56, 57] A viszkoelasztikus koagulációs POC-tesztek használata és az elvesztett faktorok célvezérelt pótlása összehasonlítva a hagyományos „fix arányú” kezeléssel, számos előnnyel bír. POCT tesztek alkalmazásával csökkenthető a perioperatív vérzés, az allogén transfúziós igény, valamint a kezelés individuálissá válik a beteg számára. [65] Az utóbbi években számos szakmai szervezet dolgozott ki algoritmusokat a célorientált hemosztázis kezelésre úgy, mint a traumatológia és a májtranszplantáció területén is. [11, 22, 66, 67]

#### Differenciált alvadásmenedzsmet, célvezérelt hemosztatikus kezelés

Az alacsony faktorszintézis, a túlzott felhasználás, a vérzésemes veszteség vagy folyadékbevitelt követő dilúció miatt egyensúlyzavar alakulhat ki, ezért *célzott pótlás* javasolt, amely a leghatásosabban faktor készítményekkel lehetséges: a prothrombin komplex koncentrátummal (PCC), VII aktivált, XII, VIII, IX, illetve XIII faktor készítményekkel. A faktor készítmények dóziséát plazma térfogatra vonatkoztatva számíthatjuk ki, amely szerint a normál plazma 70 kg-os betegre kalkulálva 10 gramm fibrinogént és kb. 4-6000 NE prothrombin komplexet foglal magában. Abban az esetben, ha a hemosztázis egyensúlyban van és elegendő tartalékok állnak rendelkezésre, szoros hemosztázis kontroll mellett,  $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$  vércseréig a faktorpótlás plazma adása nélkül is megvalósítható. [21]

Tekintettel arra, hogy az FFP eltérő arányban, de minden koagulációs faktort tartalmaz, ezért alkalmazásakor eltérő arányokban fogjuk pótolni a koagulációs faktorokat. Ez alól egyedül a gyárilag előállított plazmakészítmény, az Octaplas® a kivétel, melynek a faktorszintjei 100%-ra vannak beállítva. Egyszeres vércserét követően elkerülhetetlen az



FFP alkalmazása, azonban figyelembe kell venni, hogy a többi faktormentes vérkészítmények adása következményes hígulást idéz elő, ezért a „*plazma faktortartalmának feljavítására*” javasolt fibrinogén és prothrombin komplex adása. „Például masszív transfúzió során 2E FFP feljavításához körülbelül 1 gr fibrinogén és 500 NE PCC adására van szükség. Többszörös vércsere esetén a XIII faktor és az AT-III pótlása sem kerülhető el.”[21]

### **Perioperatív vérzések kezelése**

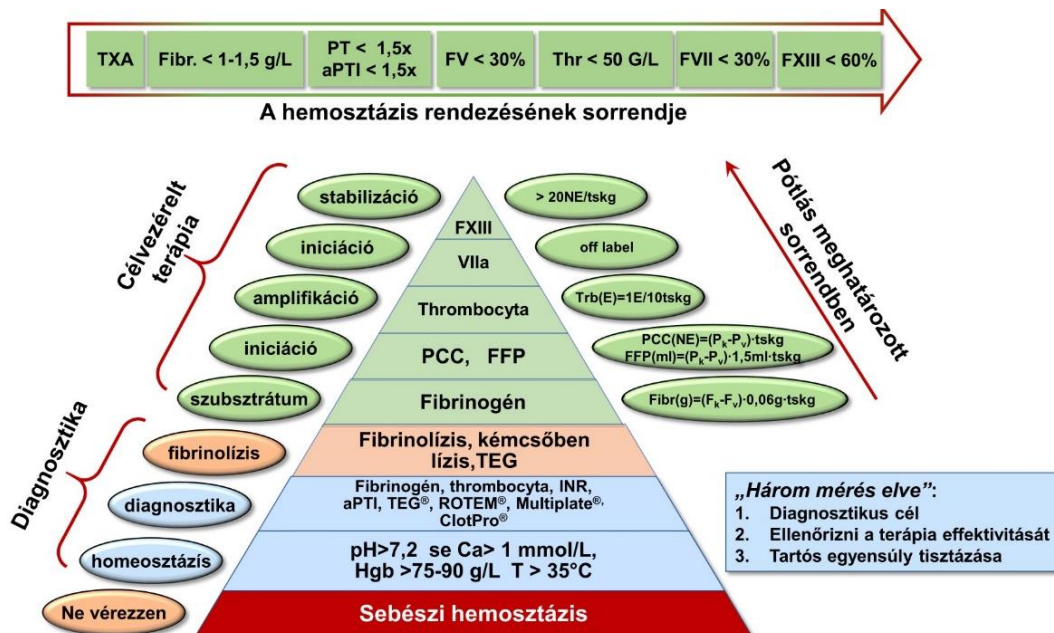
Vérzés kialakulhat sebészi ok miatt, ez általában lumenes vérzés. Sebészeti vérzés esetén a vérzésforrás ellátásáig cél a keringő vérvolumen pótlása, a perfúziós nyomások biztosítása, az alvadási viszonyok, a hemosztázis rendezése, megtartása.

Az intraoperatív vérzés kialakulhat aneszteziológiai ok miatt is, ez általában diffúzan jelentkező vérzés, amelynek hátterében a különböző tartalékokkal rendelkező hemosztázis egyensúlyzavara áll (faktorok fogyasztása, hígulása – a hangsúly nem a tartalékon, hanem az egyensúlyzavaron van).

A perioperatív vérzések ellátása során kiemelt jelentőségű az „időfaktor”, a rendelkezésre álló rövid idő alatt a célzott terápiát mielőbb el kell kezdeni. Lényeges a beteg szoros észlelése: ultrahang vizsgálat, hemodinamikai monitorozás, illetve a vérkép és az alvadási paraméterek (konvencionális és POCT tesztek) ismételt vizsgálata. Az algoritmus alapú kezelés során a vér-, és faktorkészítmények alkalmazása önállóan vagy friss fagyasztott plazmával együtt mindig *meghatározott sorrendben* történik. Intervenciós metodika alapján történő diagnosztikával és terápiával kezelhető a lumenes vérzés és elkerülhető a diffúz vérzés egyaránt. A célvezérelt hemosztatikus kezelés lépései:

1. *Vérzéscsillapítás:* a „sebészeti hemosztázis” rendezése elsőrendű
2. *Homeosztázis:* A vérzéscsillapítással párhuzamosan a homeosztázis (hypothermia, acidózis, hipokalcémia) balansz megtartása.
3. *Diagnosztika:* A konvencionális laboratóriumi és ágymelletti tesztekkel diagnosztizálni kell a hemosztázis egyensúlyának zavarát, az alvadási faktorok tartalékait, a thrombin keletkezés sebességét, és fel kell mérni a rög nagyságát, szilárdságát és oldódását.

4. *Fibrinolízis*: kezelése az elsődleges, amely történhet tranexámsavval vagy XIII. faktoral.
5. *Szubsztrátum*: A fibrinogén szubsztrátum pótlása vérzés esetén kötelező.
6. *Iniciáció*: Prothrombin és a szabályozó faktorok pótlása prothrombin komplex-szel vagy plazmával.
7. *Amplifikáció*: A *thrombocyták* számszerű és funkcionális csökkenésekor annak pótlása
8. *Iniciáció*: Rövid időfaktor, aktiváló és szöveti faktor kimerülése esetén aktivált VII faktor alkalmazása szükséges
9. *Stabilizáció*: Kétszeres vércserét követően a XIII. faktor adása is elkerülhetetlen. (7. ábra)



### 7. ábra: Célvezérelt hemostatikus kezelés

Görlinger után módosítva, Forrás: Fazakas és Smudla ábrája[21] alapján szerkesztve

Rövidítések: aPTI: aktivált parciális tromboplastin idő; Ca: kalcium; F<sub>k</sub>: elérendő fibrinogén; F<sub>v</sub>: jelenlegi fibrinogén; FFP: friss fagyasztott plazma; Fibr.: fibrinogén; FV: V: faktor; FVII: V. faktor; FVIIa: aktivált VII. faktor; FXIII: XIII. faktor; Hgb: hemoglobin; PCC: prothrombin komplex; PT: prothrombin idő; P<sub>k</sub>: elérendő prothrombin; P<sub>v</sub>: jelenlegi prothrombin; T: testhő; TEG: thromboelasztrográfia; Thr: thrombocytá-szuspenzió

### 1.2.3.4. Vértakarékossági program

A vértakarékos szemléletet (Patient Blood Management: PBM) először a 90-es években vérzés nagy kockázatával járó elektív sebészeti műtétekhez dolgozták ki világszerte. [68] A módszer azóta kibővült és tudományos bizonyítékokon alapul, amely egy multidiszciplináris terápiás megközelítést ír le. A PBM program három pillérré épül (1) optimális eritropoézis és hemosztázis biztosítása, (2) vérveszteség csökkentése, és (3) optimalizálni az élettani tartalékokat, amely elemei az egész perioperatív szakot felölelik. (8. ábra)

	1. Pillér Optimalizálni az eritropoézist	2. Pillér Minimalizálni vérzést és a vérvesztést	3. Pillér Optimalizálni az anémia élettani tartalékait
PREOP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anémia diagnosztizálása</li> <li>Az anémiára hajlamosító alapbetegségek diagnosztizálása és kezelése</li> <li>Szükség esetén szakirányú konzílium</li> <li>Alacsony vasraktárak, krónikus gyulladás / vas-korlátozott eritropoézis, vérszegénység kezelése</li> <li>Hematológiai, véralvadási zavarok, funkcióhiány kezelése</li> <li>Értékeljük, hogy az anémia miatt kontindikált-e az elektív műtét</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vérzési kockázat felismerése</li> <li>latrogén (aneszteziológiai) vérvesztés (dilúció) mérséklése</li> <li>latrogén (sebészi) vérvesztés mérséklése</li> <li>Eljárás tervezése</li> <li>Preoperatív autológ donáció (amennyiben lehetséges)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Megbecsülni és optimalizálni az élettani tartalékokat, valamint felismerni a kockázati tényezőket</li> <li>Összehasonlítani a tényleges vérveszteség mennyiségét a még tolerálható vérveszteséggel</li> <li>Beteg specifikus kezelési terv „vérmegőrző” módszerekkel a vérveszteség minimalizálása, a transfúzió optimalizálására az anaemia kezelése érdekében</li> <li>Megszorító transfúziós gyakorlat</li> </ul>
IOP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Műtét megfelelő időzítése, amikor a hematológiai teszt eredményei optimálisak</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Precíz sebészeti technika és hemosztázis tartalékok ismerete</li> <li>Vértakarékos sebészeti technikák</li> <li>Aneszteziológiai vérmegőrzési stratégiák</li> <li>Sajátvér transfúzió</li> <li>Gyógyszerek/ faktorkészítmények/ vérzéscsillapító szerek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perctérfogat optimalizálása</li> <li>A lélegeztetési stratégia optimalizálása</li> <li>Restriktív hemosztatikus és transfúziós gyakorlat</li> </ul>
POP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Az eritropoézis stimulálása</li> <li>Vérékenységet növelő, anémiát okozó gyógyszerek lehetőség szerinti elhagyása, körültekintő alkalmazása</li> <li>Gyógyszerkölcsonhatások mérlegelése, amelyek súlyosbíthatják a vérszegénységet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Posztoperatív vérzés szoros obszervációja és azonnali célirányos kezelése</li> <li>Kerülje a másodlagos vérzést</li> <li>Kerülje a gyors felmelegítést</li> <li>Vérmentő eljárások alkalmazása</li> <li>latrogén vérveszteség minimalizálása</li> <li>Hemosztázis / antikoaguláns terápia</li> <li>A fertőzések elkerülése / kezelése</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Becsült és tolerálható vérvesztés</li> <li>Az anémia fiziológiai toleranciájának segítése: <ul style="list-style-type: none"> <li>- oxigénkinálat növelése és az O<sub>2</sub> fogyasztás csökkentése, optimális perctérfogat biztosítása</li> </ul> </li> <li>Megszorító transfúziós gyakorlat</li> <li>A fertőzések elkerülése / gyors kezelése</li> </ul>

### 8. ábra: A perioperatív vértakarékossági betegellátás (Patient Blood Management) pillérei és elemei.

(Zacharowski és munkatársai munkája nyomán lefordítva és szerkesztve [69, 70]) Pirossal találhatóak azok az aneszteziológiai tevékenységek, amelyek vérmentes májtranszplantációhoz létfontosságúak. Rövidítések: IOP: intraoperatív, POP: posztoperatív, PREOP: preoperatív

A vértakarékossági programot sikeresen vezették be számos európai, amerikai és ausztráliai kórházban. [71] A PBM által meghatározott tevékenységek közül a megszorító transzfúziós gyakorlat követése kiemelkedően fontos. A restriktív transzfúziós gyakorlat ( $Hb \leq 75$  g/l) összehasonlítva a liberális szemlélettel ( $Hb \leq 90$  g/l) stabil hemodinamikai állapotú betegek esetében biztonságosnak számít, amit a jelenlegi ajánlások is alátámasztanak. [72]

A PBM hatékonyságát egy 2019-es metaanalízis is megerősíti, amely szerint a program sikeres alkalmazásával a vörösvérsejt transzfúziók gyakorisága/rátája 39%-kal csökkent – amely betegenként átlagosan 0,43 E vörösvérsejt koncentrátum megtakarítást jelentett –, valamint a szövődmények aránya és a halálozás is jelentősen csökkent. [69] A program további fontos alapkövei között említhető az elégtelen vasraktárak feltöltése, a fiziológiás *tartalékok megbecslése, a tolerálható vérvesztés meghatározása, a point of care hemosztázis tesztek alkalmazása, a hemosztázis zavarának kezelése a hypothermia és acidózis elkerülése mellett a faktorkoncentrátumok, és a tranexámsav alkalmazása egyaránt.* [72, 73]

### 1.3. Májtranszplantált beteg perioperatív ellátási és ápolási sajátosságai

#### 1.3.1. Májbetegség, extrahepatikus diszfunkciók

A végstádiumú májelégtelen betegeknél a szervi elégtelenség nem korlátozódik csupán az átültetendő szervre, mivel az elégtelen szerv magával vonja a különböző társszervek súlyos funkciózavarát (szív, tüdő, vese, idegrendszer) a társbetegségek rosszabbodását, illetve a fizikai állapot súlyos leromlását.

*A nem ischaemiás eredetű cirrhoticus cardiomyopathia* kialakulása az aorta intraoperatív kirekesztése miatt kialakuló szélsőséges hemodinamikai terhelés miatt meghatározó. [74, 75]

*Hepatopulmonális szindróma* során szélsőséges vazodilatáció és lokalizált söntök alakulnak ki a tüdőben, amelynek jellegzetes megjelenési formája a platypnea-ortodeoxia (fokozott légzési nehézség álló helyzetben, súlyosbodó hipoxémiával). A posztoperatív szakban hosszadalmas oxigénterápia válik szükségessé, az oxigenizáció normalizálódása számos esetben csupán 6-12 hónappal a transzplantáció után látható. [76]

*Portopulmonális hipertónia* során, együttesen alakul ki a portális és a pulmonális hipertónia. Kezdeti vizsgálatként szívultrahang is használható, azonban a diagnosztizálás arany szabálya a jobb szívfél katéterezése, amelynek célja a nyomásviszonyok felmérése mellett a terápia rezisztencia meglétének tisztázása is. A magas mortalitási mutatók miatt az 50 Hgmm feletti pulmonális artériás közepnyomás értékek a májátültetés ellenjavallatát képezik. [77]

*Hepatorenális szindróma (HRS)* kialakulásakor a megváltozott hemodinamikai és neuroendokrin státusz eredményeképp a vesén belül áramlás- és vérszegény állapot jön létre, amelyet tovább súlyosbítanak a szisztémás gyulladós folyamatok is. [78] A HRS terápia rezisztenciája esetén, a homeosztázis stabilizálására folyamatos vesepótló kezelés válhat szükségessé. [75]

*Hepatitis encefalopátia* kialakulása és progresszivitása a krónikus májbetegségben szenvedő betegek állapotának súlyosbodására utal, amely a kezelési napok számát és posztoperatív mortalitást is jelentősen befolyásolja. [79]

A posztoperatív túlélés jelentősen javítható az extrahepatikus diszfunkciók algoritmusok szerinti kezelésével, ezért preoperatív diagnosztizálásuk elengedhetetlen.

*A krónikus májelégtelenségben a hemosztázis egy újra egyensúlyozott állapotba kerül. Az egészséges emberekhez viszonyítva mind a prokoaguláns, mind az antikoaguláns tényezők relatív hiánya és annak aránytalansága miatt a hemosztázis tartalék kapacitása jelentősen csökken. [21, 22, 80]*

Cirrrosisban a kialakuló portális hipertónia splenomegáliát eredményez, ami vérlemezke szekrécióhoz és thrombocytopeniához vezet, továbbá thrombocytá diszfunkció szintén gyakran alakul ki. [81] A kevesebb számú és funkcionálisukban is károsodott vérlemezkek „ADP robbanása” is sérülhet, ezért a robbanásszerű thrombin generáció avagy „trombin robbanás” hosszadalmas lehet. *A máj által termelt alvadási faktorok és alvadást gátló faktorok*, illetve a plazminogén és az alfa antiplazmin szintje a nem megfelelő szintézis miatt szintén lecsökken, melyet a kolesztázis következtében kialakuló K-vitamin hiány is tovább ront. Ezt némileg ellensúlyozza hemosztatikus rendszer a magas, akár kétszeres (200%) emelkedést is elérő VIII faktor, vWF, tPA és PAI-1 szintekkel. [21]

A megnövekedett vWF-szint két mechanizmusnak köszönhető. Először, a májbetegség által okozott endotél diszfunkció a vWF közvetlen megnövekedett termeléséhez vezet. Másodsor, a májban termelődő, a vWF-lebontó ADAMS-13 enzim szintje csökken a máj alacsonyabb szintetikus kapacitása miatt, ezáltal indirekten emeli a vWF szintjét. [22] A fibrin stabilizációja is gyengül, emellett a tPA klirensz csökkenése következtében ugyancsak gyakori jelenség a túlzott fibrinolízis. A trombomodulin szintézise az endotélben lecsökken, illetve az *endotél összetett szabályozó szerepe* is sérül. Ezáltal májbetegéknél a hemosztázis mindig egy újra egyensúlyozott állapot, amely rendkívül labilis, így könnyen kialakulhat akár vérzés és akár trombózis is. [21, 82]

A májbetegség etiológiájától függően, amíg inkább *trombózisos kockázatot* jelentenek a kolesztatikus és autoimmun májbetegségek, a Budd-Chiari szindróma, és a zsírmáj, addig a *vérzékenység kockázata* magasabb a Wilson kór, az alkoholos, a vírusos etiológia, vagy a hemokromatózis esetében.

Akut májelégtelenség esetén – szemben a krónikus májbetegséggel – a koagulációs faktorok szintje fokozatosan csökken, ezért az egyensúlyi állapot állandóan változik, addig, míg a tartalékok el nem fogynak, és vérzésem klinikai képet mutatva a kompenzációs mechanizmus összeomlik. [21]

### 1.3.4. Májtranszplantáció aneszteziológiai vonatkozásai

#### Májtranszplantáció folyamata

Napjainkra a májsebészet szuperspecializációvá vált, fejlődésére a májtranszplantáció rohamos előrehaladása és elterjedése jelentősen kihatott. [23, 83] A májátültetés sebésztechnikailag talán az egyik legnehezebb műtét, amely akár 5-12 órát is igényelhet. Két különböző módszerrel lehet orthotopikusan tehát anatómiai helyére májgraftot beültetni:

- *”Cross-clamp”* technika esetében a teljes máj kerül beültetésre cava-szegmensenl vég a véghez érvarrat készítésével, ekkor időlegesen szétválasztásra kerül a felső és alsó testfél vénás keringése. E műtéttechnikai módszernél az OLTx három fázisra osztható:
  1. *Pre-anhepatikus (hepatektómia) szakasz* a subcostális bemetszéssel kezdődik és a portális véna, a máj artéria, valamint a supra- és infrahepatikus vena cava lefogásával ér véget.
  2. *Anhepatikus szakasz*, amely a máj érrendszeri kirekesztésével kezdődik, és az új májgraft vénás reperfúziójával fejeződik be, a vena portae felengedése nélkül.
  3. *Neohepatikus szakasz* a vena portae reperfúziójával kezdődik, és folytatódik a máj artériák anasztomózisával és az epevezeték rekonstrukciójával.
- *”Piggy-back”* technika során a recipiens vena cava inferiorát megőrzik. Előnye, hogy a vénás keringés mindössze 30-50%-ban redukálódik az anhepatikus fázis alatt, így a műtét alatti pangásos vesekárosodás kialakulásának valószínűsége csökkenthető. Ezt az ún. „oldallagos” technikát alkalmazzák gyermekeknél is, abban az esetben, amikor felnőttből eltávolított II-III. májszegmentum kerül beültetésre. [84]

A májgraft szükséges méretének meghatározásánál az alapelv, hogy a májszövet mennyisége a recipiens testsúlyának minimum 1%-át kell, hogy kitegye. [85] [86]

### **Indukció, kanülök behelyezése**

A beteget a saját ágyán, két ápoló kíséri a műtő előterébe. A beteg egy átfektetőre kerül, onnan pedig a műtőasztalra. A transzport és átfektetés is több ember összehangolt munkáját igényli. A műtőasztalnál általában két aneszteziológus orvos és két asszisztens dolgozik. A műtőben az asszisztensek feladata két részre oszlik a műtőasztal oldalának megfelelően, mindkét oldalon dolgozónak más és más a feladata.

*A beteg jobb oldalán található:* Artéria femorális kanül (PiCCO), arteria radialis, centrális véna, minimum két perifériás véna, készenlétben a vérmentő eljáráshoz („cell saver”), valamint ha indokolt, akkor folyamatos vesepótló kezelés CVVH.

*A beteg bal oldalán található:* két perifériás véna, pumpasor minimum 10 perfúzorral és két infúziós pumpával, hólyagkatéter óradiurézismérővel, melegítés, gyógyszerelő csapsor, túlnyomásos gyorsinfúziós terápia („LEVEL 1<sup>®</sup>”).

A műtő eszközös előkészítési ideje egy órát, a beteg előkészítési ideje általában fél és egy órát vesz igénybe.

Standardizált aneszteziológiai protokoll szerint történik a betegek ellátása. Narkózis indukció után kerül sor az invazív monitorizáláshoz szükséges kanülök, valamint a fent említett eszközök behelyezésére. A hemosztázis tesztek vérmintáit külön erre a célra behelyezett perifériás (vena juguláris externa) kanülből kell venni. A heparinnal való szennyeződés vagy a vérminta infúzióval történő hígításának elkerülése érdekében ez a kanül nem használható fel más célra. [87]

### **Monitorozás**

A műtét alatt számos paramétert (EKG, MAP, CVP, CI, ITBI, SVR, DO<sub>2</sub>I, SpO<sub>2</sub>, FiO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub>, FeO<sub>2</sub> és az inhalációs anesztetikumok be- és kilégzési koncentrációja, valamint a maghőmérséklet) folyamatosan figyelni kell. Ezen kívül regisztrálandó az óradiurézis, az artériás és centrális vénás vérgáz, és központi laboratóriumi paraméterek (a vérkép, a szérum nátrium-, kálium-, ionizált kalcium- és laktát szintje) és a hemosztázis paraméterek (Prothrombin idő, ACT, viszkoelasztikus tesztek, szükség szerint thrombocytá funkció teszt) [13, 80, 88]

*A konvencionális tesztek* közül az INR - az alacsonyabb V faktor szint miatt - a Child-Pugh „C” stádiumú májelégtelen betegeknél magasabb értékeket mutat, ezért a precizitás céljából bevezetésre került a májbetegekre validált máj INR teszt. [21]



*Hepatektómia alatt* általában 1 óra áll a homeosztázis stabilizálására és a vénás nyomások csökkentésére. A vérvesztés minimalizálása érdekében az aneszteziológusnak optimális oxigenizációs és hemodinamikai helyzetet (CVP: 3-5 Hgmm) szükséges teremtenie. Ezt a célt a beteg melegítése és az anti-Trendelenburg-testhelyzet révén és az opiát származékok és az inhalációs anesztetikumok alkalmazásával lehet elérni. Az intraabdominális vénás nyomásviszonyok csökkentése létrejöhet műtét előtti hemodilúció vagy műtét alatti terlipresszin terápia által. A műtét ezen szakaszában az aneszteziológusnak fel kell készülnie nagyfokú vérzésre, a keringés és a folyadékterek átrendeződésére, keringés instabilitásra vagy akár a teljes összeomlásra is. Májelégtelen betegeknél a májsebészeti műtéteknél az elmaradhatatlan alvadási faktor híguláson, fogyasztáson túl a vérzéses veszteség kockázata is nagyobb a sinusoid endotél-specifikus expressziója miatt. A hemosztázis kezelés során faktor készítmények használatával célzottan lehet beavatkozni, nagy volumen bevitelre szoruló betegnél a „feljavított plazma” elvét javasolt követni. [21, 24]

Az *anhepatikus fázisban* az alsó testfél kirekesztésekor a szívhez visszaáramló, a vena cava inferior és a portosplanchnicus terület (vese-bél rendszer) vérmennyisége jelentősen lecsökken, a globális és a regionális keringés romlik és az oxigenizáció is rosszabbodik. E szakasz végén a graftból prezervációs oldatot saját vérrel vagy 300-400 ml 5%-os humán albuminnal kötelezően ki kell mosni.

A *neohepatikus szakasz* kezdetén, a vena cava inferior és a vena portae felengedése nehéz momentuma a májtranszplantációnak. A májgraftból származó hideg és toxikus anyagok, valamint a „*portosplanchnicus területen szekvesztrálódott pangó vér*” a bekerül a recipiens keringésébe, megterheli a jobb szívfelet, ami a szív pumpafunkció-zavarához is vezethet. Ezzel a folyamattal egyidőben minden esetben ún. „reperfúziós szindróma” alakul ki, amely instabilitást okoz a hemosztázisban és a hemodinamikai státuszban egyaránt. Hiperdinám keringés alakul ki, és a pulmonális hipertónia fokozódik, amelynek kezelése vénás vazopresszorral (noradrenalin), illetve igény szerint prosztaciklinnel nebulizálással történik. [24]

A hemosztázis szemszögéből az alvadási faktorszintek a reperfúziókor érik el a legalacsonyabb szintet az elkerülhetetlen vérvesztés, dilúció és fogyasztás következtében. Az anhepatikus fázis alatt kialakuló hypothermia tovább fokozódik a hideg májgraft behelyezésével, amely tovább fokozza a hemosztatikus instabilitást. A

májgraft keringés ellenőrzésére a reperfüzió után minden esetben intraoperatív doppler ultrahangvizsgálat történik. Ezt követi az epeutak varrása, majd precíz vérzéscsillapítás, a hasüregi drenálás, és a hasfal zárása. A műtét e szakaszában a hemodinamikai, oxigenizációs és hemosztatikus egyensúly rendeződni kezd, amely dinamikája alapján szupportív terápia is szükségessé válhat. [24]

Ezt követően megkezdődik a *beteg átadás szakasza*, amelyben az összehangolt csapatmunka elsőrendű. A beteg a műtő átfektetőjében az intenzív osztályos ágyra kerül, az átvételben két intenzív szakápoló és az osztályos orvos vesz részt. Az időfaktor és a szállítási „trauma” minimalizálása érdekében beteg körüli eszközöket, szerelvényeket mindenképpen szisztematikusan és átláthatóan kell elhelyezni.

### **1.3.5. Májtranszplantáció intenzív terápia vonatkozásai**

A transzplantált beteg műtét utáni terápiáját befolyásolja az életkor, a preoperatív állapot, a beültetett máj állapota (donoréletkor, hideg és meleg ischaemiás idők hosszúsága, donor hemodinamikai státusza), a sebészeti sikeresség (transzplantáció hossza, vérvesztés mértéke és az éranasztomózisok) és az aneszteziológiai sikeresség (keringés és az alvadás egyensúlya). [24, 89-91]

#### **Keringés**

A közvetlen posztoperatív szakban jól funkcionáló májgraft esetén a noradrenalin terápia már akár az első napon elhagyható. A hiperdinám keringési státusz, amely a reperfüziós szindrómára jellemző, általában a műtét utáni 72-96. órára rendeződik. Elsődleges cél az optimális perctérfogat és artériás középnyomás mellett, a centrális vénás nyomás alacsony szinten tartása. A volumen terápia az *„adj folyadékot és távolíts el a folyadékot”* elv szerint valósul meg. Optimális körülmények között a folyadék-szekvesztráció megszűnése a posztoperatív második napon kezdődik el, amely ideiglenesen intravazális hipervolémiát eredményez. Az esetleges transzfúziók alkalmazásánál szem előtt kell tartani a vérkészítmények okozta komplikációk veszélyét. [24, 89]

### **Légzés**

A reperfüziós szindrómát követő magasabb metabolikus igény nagyobb oxigén szükségletet kíván, ez ideiglenesen csak lélegeztetéssel lehet biztosítani. A kezdeti posztoperatív szakban kialakuló ideiglenes gázcsere zavarok következtében a vérgáz eredmények gyakori vizsgálata, követése elengedhetetlen. Alapvető cél a minél korábbi extubáció, amellyel elkerülhető a pozitív nyomású lélegeztetésből adódó vénás pangás kialakulása a graftban. Akár a műtét utáni első négy órában is extubálható beteg, abban az esetben, ha a májgraft jól működik, megfelelő tartalékokkal rendelkezik, és a homeosztázisa kompenzált. [89]

### **Idegrendszer**

Az alkalmazott ópiát fájdalomcsillapítás és a propofol szedálás befolyásolja neurológiai monitorozást a beteg extubációjáig. A májgraft működésére utal a neurológiai státusz és a szedáció igény változása is. A kezdeti zavartság, kooperáció hiány háttérben számos összetevő játszik szerepet: enkefalopátia, metabolikus eltérések, elektrolit, sav-bázis zavarok, elhúzódó gyógyszerhatás (anesztetikumok, szedatívumok), és sok esetben az immunszuppresszív kezelés okozta idegrendszeri károsodás is. Az idegrendszeri komplikációk kivédésére el kell kerülni a szérum nátrium, magnézium és a vércukor alacsony szintjét is. [89]

### **Graftműködés**

A májgraft működés monitorozását májenzimek, szintetikus és exkréciós funkciót mérő laboratóriumi paraméterek sorozatban történő mérésével végezzük. A monitorizált paraméterek kezdeti értékét meghatározza a májgraft donáció előtti állapota, a prezerválás sikere, a felhasznált vérkészítmények (saját „cell saver” vagy idegen vér) mennyisége, a reperfüziós ártalom foka valamint a graft artériás keringésének kvalitása. A graftspecifikus labor paraméterek változása, kinetikája nagyobb jelentőséggel bír a mért abszolút értékekhez viszonyítva. Ez azzal magyarázható, hogy a graft sikeres reszuszcitációja után a májenzimek a műtét utáni második napig kismértékben emelkedhetnek, majd ezt követően legtöbbször naponta feleződnek. [89]

**Veseműködés**

A májtranszplantáció következtében kialakult akut vesekárosodás (acute kidney injury, AKI) az esetek 5-50%-ában megfigyelhető. A posztoperatív hipovolémia, az alacsony perctérfogat és a hipotenzio kivédésével, valamint a vesetoxikus immunszupresszív gyógyszerek adagjának megfelelő monitorozásával csökkenthető az AKI rizikója. Terápiarezisztens vesekárosodás esetén folyamatos vesepótló kezelés válhat szükségessé, amelynek célja az intersticiális tér kontrollja, a volumen túlterhelés megszüntetése, és a reperfüzió során keringésbe kerülő „triggerelő” sejttermelék eltávolítása. [92]

**Emésztőrendszer**

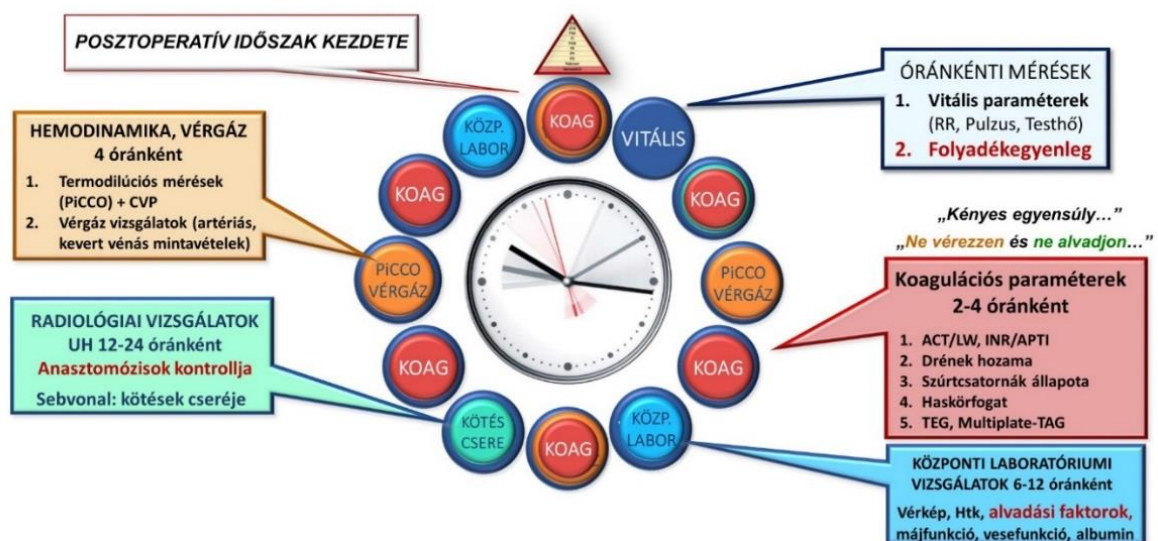
A bélműködés rendeződése már az első napon megindul. A stressz ulcus profilaxis szteroid terápia nélkül is szükséges, szövödménymentes esetekben a 4-5. posztoperatív napig. A gasztrointesztinális vérzések mögött nyelőcső varicositas ruptura és stressz ulcus állhat a korai posztoperatív szakban. A később kialakuló vérzések lehetséges okaként a CMV fertőzést is szerepelhet. Ha a májátültetés során az epeúti anasztomózis choledocho-jejunostomiával történik, az enterális táplálást általában a 3. naptól lehet megkezdeni. [89]

**Immunrendszer**

Az intenzív ellátást igénylő transzplantált betegek az invazív eszközök huzamos alkalmazása, és az immunszupresszív kezelés miatt a fertőzésekkel szemben különösen veszélyeztetettek. Egyes esetekben szükség lehet célzott antibiotikus terápiára mikrobiológiai surveillance mellett, és szükség szerint immunglobulin kezelésre is. A transzplantált betegeket gyakrabban veszítjük el fertőzés miatt, mint rejekcióban. Immunszuprimáltaknál az egyébként banális fertőző betegségek is nagyon veszélyesek lehetnek. Ezért nagy jelentőséggel bír a fokozott higiénikus szemlélet mellett folytatott ápolás, a mikrobiológiai mintavételek kivitelezése, valamint az infekció – gyakran enyhe formában jelentkező – tüneteinek időben történő észlelése. Törekedni kell az invazív eszközök minél hamarabb történő eltávolítására. [89]

## Megfigyelés

A májtranszplantáció után a műtői körülményeknek megfelelően folytatjuk a széleskörű multimodális monitorozást, amely magában foglalja a folyamatosan mért standard élettani paraméterek mellett az időszakosan mért (pl. hemodinamikai volumetriás) paramétereket, melyeket kezdetben óránként, majd 3 óránként regisztráljuk. A májtranszplantált beteget 6 óránként az orvos fizikálisan megvizsgálja, hogy a szövödmények lehetőségeit kizárja. A teljes siker érdekében elsőrendű, hogy a kezelést végzők ébersége ne tompuljon. [24] (9. ábra)



## 9. ábra: Monitorozás, ápolási beavatkozások, vérvételek a posztoperatív első 24-48 órában

Saját szerkesztésű ábra. Rövidítések: APTI: Aktivált parciális tromboplasztin idő, CVP: Centrális vénás nyomás (central venous pressure), Htk: hematokrit, INR: Nemzetközi normalizált ráta (International normalised ratio), LW: Lee-White féle alvadási idő, PiCCO: Pulzus kontúr analízis, RR: légzésszám, TEG: Thromboelasztográf (Thrombelastograph), TAG (MEA): thrombocyto-aggregometria (multiple electrode aggregometria), UH: ultrahang vizsgálat

A posztoperatív időszakban átlagosan 2-5 nap intenzív ellátás szükséges, amely szövödményes esetekben hosszabb is lehet. Meghatározó a transzplantációban tapasztalt aneszteziológus-intenzív terápiás csapat jelenléte. [93]

## 1.4. Súlyossági pontrendszerek

Az elmúlt néhány évtizedben számos pontozási rendszert fejlesztettek ki a kritikus állapotú betegek számára, nemcsak a terápiás döntéshozatal elősegítésére, hanem az erőforrások elosztásának és az ellátás minőségének irányításához is. [94, 95]

### 1.4.1. Donorrizikó-index (DRI)

A *donor állapotát* meghatározó donorrizikó-index (DRI) koncepcióját Feng és mtsai dolgozták ki 2006-ban, amely szerint az ideális donor kritériumok közé sorolandó tényező a fiatalabb kor ( $\leq 40$  év), a traumás halálok, az agyhalál utáni donáció, a stabil hemodinamikai állapot, valamint a zsírmáj, illetve egyéb májbetegség, és átvihető betegség hiánya. [96] Az elmúlt évtizedben az Eurotransplant régió számára validált és adaptált ET-DRI pontozási modell használata javasolt az európai régióban a szignifikánsan magasabb prediktív értékei alapján. [97]

### 1.4.2. Májelégtelenség súlyossága (CHILD-Pugh és MELD pontrendszerek)

A Child-Pugh és a MELD (Model For End-Stage Liver Disease) pontszámítási rendszer elsősorban a máj diszfunkció súlyosságának felmérésére és a cirrhotikus betegség kimenetelének előrejelzésére használják [98] [99]. A májátültetés prioritásainak meghatározása jelentősen átalakult az elmúlt 20 évben. A transzplantációra várók besorolása 2002-ig az „UNOS” stádiumbeosztás szerint történt (UNOS: United Network for Organ Sharing) amely a Child-Pugh klasszifikáció értékeit és a várólistán eltöltött időt vette figyelembe.

1. A Child-Pugh klasszifikáció öt empirikusan kiválasztott tényezőn alapul, amelyből három *objektív* adat (szérum bilirubin, albumin koncentráció és prothrombin idő), és két *szubjektív* tényező (az ascites és encefalopátia jelenléte). A Child-Pugh pontszámok 5 és 15 pont között van, ahol három osztályt különböztetnek meg: A osztály (5–6 pont), B osztály (7–9 pont) és C osztály (10–15 pont). [99]
2. MELD pontszámítási rendszert 2002-ben alakították ki, amely a „sickest first” (legbetegebb az első) politikát alkalmazta szerv-elosztáshoz, melyet 2006-ban az Eurotransplant is elfogadott. [100] A MELD pontszám három laboratóriumi paraméteren alapul: szérum bilirubin, szérum kreatinin koncentráció, és az INR

(International Normalized Ratio). A recipiensek állapotát legpontosabban leíró MELD pontszám a leggyakrabban használt módszer, amely egyben a transzplantációt követő morbiditás és mortalitás prediktoraként is szolgálhat [99, 101]

Hazánkban a várólistára helyezéskor a betegek besorolása vércsoport, testméret és a májelégtelenség súlyosságának besorolása a Child-Pugh és a MELD pontrendszer alapján történik. A MELD pontszám és a várólistán lévő végstádiumú krónikus májbetegeket három hónapon belüli mortalitása között összefüggés mutatható ki, így ennek segítségével a várólista sorrend megbízhatóan alakítható ki.

### 1.4.3. Szervi funkciók (APACHE II., SOFA)

Az állapot súlyosság mérése és a prognózis megítélése történhet *a beteg fiziológiai státuszában mérhető eltérések* alapján, valamint *a beteg terápiás, diagnosztikus, monitorizálási és ápolási igényének a mértéke* szerint. A betegsúlyosság megítélése a két alapelv egyikére, vagy a kettő kombinációjára épül az intenzív osztályon. A beteg fiziológiai állapotának meghatározására többféle pontrendszer ismeretes, amelyek elsősorban klinikai és laboratóriumi paraméterekre épülő betegség-specifikus és általános skálarendszerek, amelyek egyben a szervi diszfunkció jelzői is.

Az *APACHE II. rendszer* a 12 fiziológiai paraméter legjobban eltérő értékeiből, az életkorból, a krónikus betegségi állapot, valamint a felvétel típusának figyelembe vételével biztosítja az APS pontokat (Acute Physiology Score). A beteg kórházi halálozási valószínűsége az APS pontok és intenzív osztályos felvételt indokló heveny diagnózis csoportok koefficienseinek alkalmazásával kalkulálható. [102]

A számítás általában az első nap alatt regisztrált legrosszabb fiziológiai paramétereken alapul. Az APACHE II rendszert aktualizálták és továbbfejlesztették az APACHE III-t és IV-t is. [103]

A *SOFA (Sequential Organ Failure Assessment score) pontrendszer* általánosan használt szervi elégtelenséget mérő skála. A pontrendszer hat különböző szerv és szervrendszer (légző-, kardiovaszkuláris-, idegrendszer, vese, máj, és véralvadás) pontozásán alapul, amely kitűnő prognosztikai értékkel rendelkezik más állapot súlyossági mutatókkal szemben májtranszplantáció után. [98, 104]

#### 1.4.4. Ápolási tevékenységek (TISS Score)

Az előbb részletezett pontozási rendszerek a betegség súlyosság megfelelő indikátorai a kritikus ellátás során, azonban nem fókuszálnak az ápolási, kezelési tevékenységekre és a munkaterhelésre. [80].

A betegek terápiás, diagnosztikus, monitorizálási és ápolási igényének felmérése, és az ápolói munkaterhelés mérése először az 1970-es években kezdődött. Az eredeti TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) terápiás beavatkozási pontozási rendszert 1974-ben vezették be, 57 ápolási tevékenységgel, amelyeket 1-4 pont között súlyoztak. Ezt a pontrendszert széles körben elfogadták és alkalmazták kritikus állapotú betegek osztályozására [105]. Az intenzív terápia fejlődésének hatására az eredeti verziót 1983-ban frissítették, néhány elemet töröltek vagy néhányat hozzáadtak, ezért végül a rendszer 76 tevékenységre módosult. Az új pontrendszert az ápolói munkaerő indikátoraként használták a mindennapi betegellátásban. [106]

A TISS pontszám 76 tevékenységét 1996-ban leegyszerűsítették 28 tételre, majd 2000-ben 11 intenzív osztály bevonásával validáltak a szervspecifikus kezelések, diagnosztikai beavatkozások és ápolási tevékenységeinek mérésére. A TISS-28 pontrendszert világszerte használják az ápolói munkaidő és ápolóágy arányának meghatározására. [107, 108]

A TISS-28 kutatócsoport munkatársai 2003-ban módosították a TISS-28 összetevőit és kidolgozták az ápolási tevékenységek pontszámát a NAS-t (Nursing Activity Score) annak érdekében, hogy az ápolói munkaterhelésen keresztül még pontosabban tükrözzék a betegség súlyosságát. [109]

Ezen ápolási tevékenységeken alapuló pontrendszereket különböző intenzív osztályokon világszerte számos speciális szempontból alkalmazták, mint például a betegek testtömege, vagy a fertőzés súlyossága mennyiben befolyásolja az ápolói munkaterhelést. [110-113] Továbbá Nieri és munkatársai kidolgozták a NAS és a TISS-28 gyermekgyógyászati változatát (P-NAS és TISS-C), ezáltal a pontrendszert adaptálása megvalósult a görögországi gyermekintenzív osztályok sajátosságaira is. [114]

Wang és munkatársai szintén validálták a TISS-28 pontrendszert kínai intenzív osztályok profiljának megfelelően. Vizsgálatuk során összehasonlították és szignifikáns korrelációt találtak a TISS-28, a TISS-76 és az APACHE II rendszer pontszámai között. [115]



Az optimális ápoló/beteg arány elengedhetetlen a minőségi ápoláshoz. Ducci és munkatársai a NAS, a TISS-28 és a NEMS (Nine equivalents of nursing manpower) pontszám alapján vizsgálták a posztoperatív kardiológiai őrzők optimális ápoló-beteg arányát. Ennek eredményeként azt találták, hogy a NAS (1:1), a TISS-28 (0,8:1) és a NEMS (0,8:1) becsült átlagos ápolói beteg aránya alacsonyabb volt, mint egységükben megfigyelt és alkalmazott (1,2:1) arány. [116]

Lucchini és munkatársai megvizsgálták az ECMO-t (Extracorporeal Membrane Oxygenator) igénylő betegek ápoló beteg arányát, amely alapján a klinikai gyakorlathoz adaptálva 1:1 ápolói ápolói arányt javasoltak. [117]

Norvég kutatók megvizsgálták a NAS, a NEMS osztályozási rendszerek és az ellátás költségei közötti összefüggéseket, és úgy találták, hogy azt a NAS pontszáma pontosabban megjósolja. [118]

A King's College Kórház kutatócsoportja 2000-ben a TISS-28-at korszerűsítette 138 ápolói tevékenységre („King's-TISS”) 402 májátültetett beteg ellátásával kapcsolatosan. A tevékenységek súlyozását 1-4 pont között határozták meg, a beavatkozás intenzitásától és a kritikus betegség súlyosságától függően. A 138 tevékenység közül – a teljesség igénye nélkül – az alapápolás és monitorozás 1 pontot ér, a diagnosztikai eljárások, keringéstámogatás 2 ponttal egyenlő, a gyógyszeres terápia és a vérkészítmény beadása 3 pontot jelent, míg a lélegeztetés, a fizioterápia és a metabolikus támogatás 4 ponttal lett egyenlő. Továbbá meghatározták a májtranszplantáltakra adaptált TISS pontrendszer pontok pénzbeli értékét (1 pont 34,78, £ ami kb. 38,50 eurónak és US \$ 56,74 felelt meg). Foxton és munkatársainak fő célja volt a kialakított pontrendszer segítségével megvizsgálni a májbetegség súlyossága (MELD pontrendszer) és az intenzív osztályos költségek közötti összefüggéseket. Kutatásuk során szoros kapcsolatot találtak az ápolói munkaterhelés költségei, a májelégtelenség súlyossága, a hosszabb intenzív osztályos tartózkodás és/vagy vesepótló kezelések gyakorisága között. [119]

## 2. Célkitűzések

### A vizsgálat céljai:

A májátültetés során a hemosztázis egyensúly monitorozható a hagyományos alvadási faktorszintekkel és a viszkoelasztikus tesztekkel, valamint nem szokványos megközelítésben a koagulációs faktorspecifikus vérveszteségek térfogat alapú dinamikus követése által.

Kutatásunk célja volt elemezni a vérkészítménymentes májtranszplantáción átesett betegek perioperatív koagulációs faktorkinetikáját. Célunk volt megvizsgálni az alvadási faktorspecifikus vérveszteség alapján kiszámolt hemosztázis tartalékokat, és azok perioperatív változásait a Child-Pugh pontrendszer alapján is csoportosítva. A hemosztázist befolyásoló tényezők csökkentése érdekében kutatásunk során az elemzést olyan májtranszplantációk során végeztük el, ahol nem volt szükség a perioperatív időszakban vér- és faktorkészítményre sem. [120]

További célunk volt feltárni, hogy a hemosztázis menedzsmentben bekövetkezett innovatív fejlődés következtében milyen szemléletváltás szükséges a humánerőforrás elosztásban és az ellátási, ápolási tevékenységek kapcsán májtranszplantált betegeknél. Célunk volt egy validált pontrendszer kialakítása, amellyel megállapítható e speciális betegcsoportnál az ápolói munkaterhelés, az ápoló/beteg arány intraoperatív és posztoperatív körülmények között.

### 2.1. Kutatás I. fázis. Perioperatív véralvadási faktorkinetika vizsgálata

Az elmúlt időszakban számos vérmentes májtranszplantáció adatait tették közzé, azonban ezen közlemények nem vizsgálták a perioperatív alvadási faktorszintek változásait és a tartalékok elkerülhetetlen csökkenésének mértékét.

#### Hipotézisek:

- Feltételezzük, hogy a véralvadási faktorszintek májátültetések során jelentősen lecsökkennek, amely a fibrinogén szint tekintetében minimum 1 g/l-es csökkenést, a II, V, VII, X, XIII alvadási faktor tekintetében több mint 50%-os veszteséget jelent.

- Feltételezzük, hogy a májgraft koagulációs faktor szintézise az összes vizsgált faktor szempontjából 48 órán belül helyreállítja az intraoperatív veszteségeket, így a faktorkinetika görbéje egy „pipa” alakjával jellemezhető.

## **2.2 . Kutatás II. fázis. Perioperatív hemosztázis tartalékok meghatározása**

Évtizedek óta alkalmazzák a „megengedhető vérvesztés” elvét a hemoglobin határértékek definiálására az anémiás hypoxia szemszögéből. Felmerül a kérdés, hogy ha az alvadási faktorok esetében alkalmazzuk ezt a módszert, akkor megállapítható az a vérmennyiség, amelynek elvesztése során diffúz, koagulopátiás vérzés várható. [120]

### **Hipotézisek:**

- Feltételezzük, hogy a transzplantáció perioperatív időszakában, az irányelvekben meghatározott kritikus alvadási faktorszinteknek megfelelően kiszámolt térfogati tartalékok dinamikus követése kiegészíti a hemosztázis konvencionális és viszkoelasztikus monitorozását.
- Feltételezzük, hogy a faktorspecifikus hemosztázis tartalékok alapján megbecsülhető a vér- és faktormentes transzplantációk valószínűsége, és könnyebben tervezhető a perioperatív célvezérelt, individuális hemosztázis kezelés.

## **2.3. Kutatás III. fázis. Perioperatív ápolói munkaterhelés és tevékenységek vizsgálata**

Májtranszplantáltak perioperatív ellátása során komplex terápiás és ápolási beavatkozások szükségesek, amelyeknek kiemelkedő részét képezi a szoros multimodális monitorozás, valamint a szervspecifikus szupportív terápia.

### **Hipotézisek:**

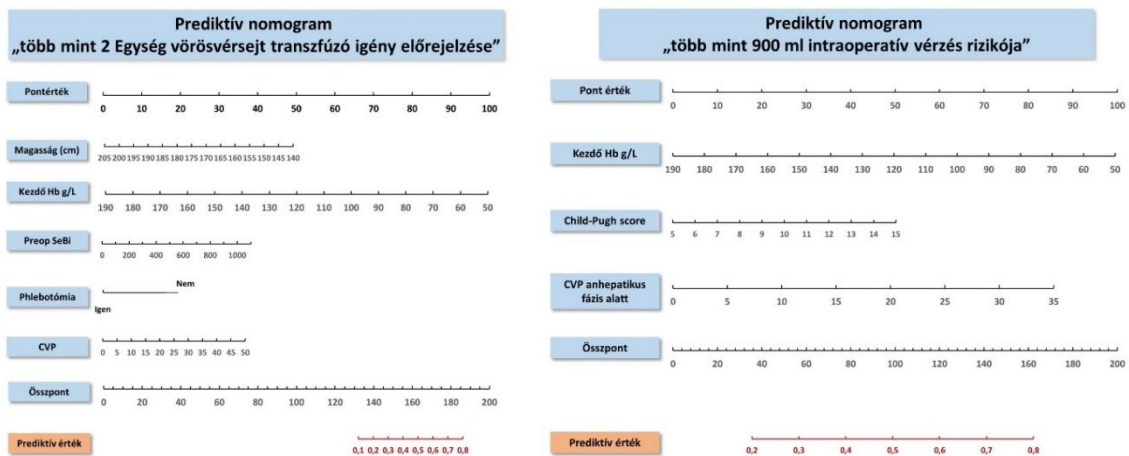
- Feltételezzük, hogy a vérkészítménymentes májátültetés kevesebb ápolói munkaterheléssel jár, mert nincs szükség vérkészítményekre, és nem alakult ki transfúzióval kapcsolatos komplikáció, ezáltal vélhetően kevesebb szervspecifikus kezelés és ápolási tevékenység szükséges.
- Feltételezzük, a vérkészítménymentes májátültetés kedvező hatással van az ápoló/beteg arányra a májtranszplantáció korai perioperatív időszakában.

### 3. MÓDSZEREK

#### 3.1. Kutatás I. fázis. Perioperatív véralvadási faktorkinetika vizsgálata

##### 3.1.1. Betegek és módszer

2015-2018 között a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján prospektív adatfeldolgozást végeztünk vérkészítménymentes májátültetéseket illetően. Első lépésként Massicotte prediktív nomogramjai segítségével azonosítottuk, vizsgálati csoportunk azon recipiensseit, akiknél a májátültetés várhatóan kevesebb vérvesztéssel fog járni. [120-122] (10. ábra)



#### 10. ábra: Prediktív nomogramok intraoperatív transzfúzió igény előrejelzésére és vérvesztés rizikójára

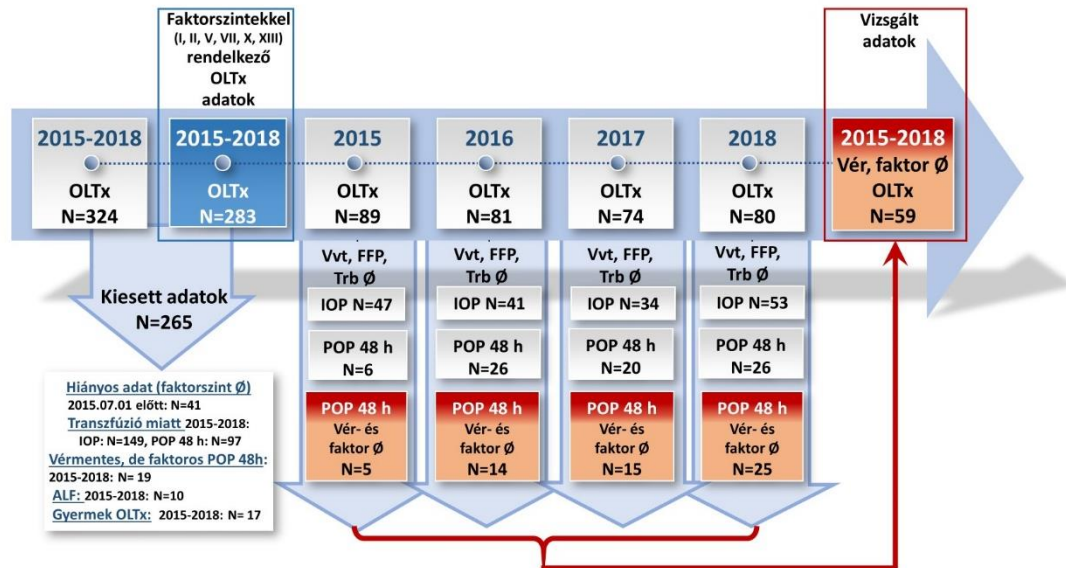
Massicotte „több mint 2 Egység vörösvérsejt transzfúzió előrejelzése” és a „több mint 900 ml-es intraoperatív vérzés rizikója” prediktív nomogram ábrái alapján újraserkesztve [121]

Rövidítések: CVP: centrális vénás nyomás, Hb: hemoglobin, Child-Pugh klasszifikáció: végstádiumú májbetegségek stádium beosztása, Sebi: szérum bilirubin

Második lépésként az anonimitás biztosítása érdekében a betegek nevét kódoltuk, és az adatokat prospektív módon gyűjtöttük a betegek dokumentációból.

A vizsgálati periódus alatt a 175 vérkészítménymentes májtranszplantációból 59 beteget tudtunk bevonni a kutatásba, akiknél nem volt szükség alvadási faktor pótlásra sem a

posztoperatív 48. óráig. Kizárási kritérium volt a 18 év alatti életkor, illetve az akut májelégtelenség. (11. ábra)



### 11. ábra: Vér- és faktormentesség alapján a kutatásba bevont betegadatok

A Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikán 2015 és 2018. között végzett 175 vérkészítménymentes májtranszplantációból 59 betegnél alvadási faktor pótlásra sem volt szükség a posztoperatív 48. óráig.

Rövidítések: ALF: akut májelégtelenség, OLTx: májátültetés, F I: fibrinogén, F II: (prothrombin)faktor II, F V: faktor V, F VII: faktor VII, F X: faktor X, F XIII: faktor XIII., FFP: friss fagyasztott plazma, IOP: intraoperatív, TRB: thrombocytaszuszpenzió, VVS: vörösvérsejt-koncentrátum

A májtranszplantációk veno-venózus bypass nélkül történtek, cava szegmens/cross-clamp technikával, a graftot átlagosan 200-300 ml vérrel átmosva. A betegek azonos anesztéziában részesültek az intézményi protokollnak megfelelően. Az invazív eszközök (artériás kanülök, hármás lumenű centrális kanül és perifériás kanülök, Foley katéter, valamint dupla lumenű Salem szonda) behelyezése intraoperatív körülmények között, narkózisban történt. A tapasztalt műtéti háttér biztosította, hogy a teljes vérvesztéget minden vizsgált esetben minimalizálják, vérmentő készülék használatára sem került sor. A májátültetett betegeket az intenzív osztályon standardizált protokoll alapján kezeltük a posztoperatív szakban. [120]

Összesítettük a betegek demográfiai adatait, hideg és meleg ischaemiás időt, a transzplantáció specifikus súlyossági pontszámokat,. A szupportív terápiás igény mellett a szervi diszfunkció mértékét és morbiditási mutatókat is regisztráltuk.

A májátültetett betegek hemodinamikai megfigyelését transzpulmonális termodilúciós módszerrel (PiCCO<sub>2</sub><sup>®</sup> monitor, Gettinge/Pulsion Medical System) végeztük. [120]

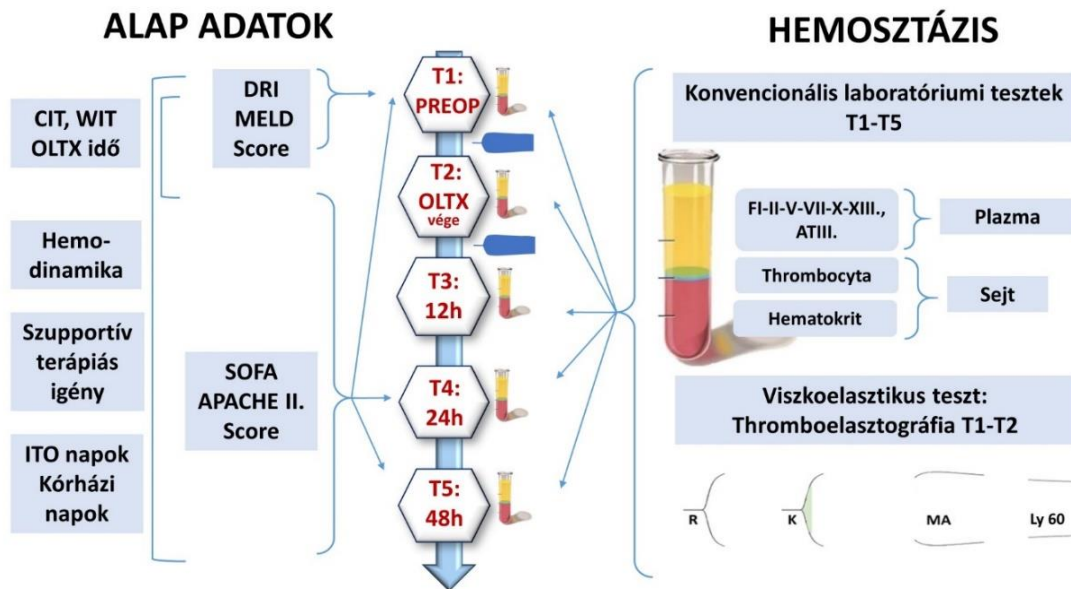
Az intraoperatív vérveszteség számítása egyrészt az „*elkerülhetetlen vérveszteség*”-ként megbecsült 800 ml-es veszteségből (eltávolított májból származó vérveszteség, a májgraft prezervációs oldatának saját vérrel történő kiöblítése, és a felhasznált törlők száma), valamint a szívóban regisztrált vérmennyiség alapján történt. [14-16, 123-125]

A májtranszplantáció alatti folyadékkegyensúlyt a beadott krisztalloid- és kolloid infúziók, valamint a kalkulált vérveszteség, az ürített vizelet és a megbecsült perspiratio insensibilis (2 ml/kg/óra) különbsége alapján határoztuk meg. A májgraft reperfüziója után jelentkező iszkémiás reperfüziós hipotóniát - normovolémia esetén - vazopresszorral kezeltük. Esetenként azonban a folyadékpótlást és vazóaktív gyógyszert együttesen is alkalmaztunk a tolerálható hipovolémia/vazoplegia fenntartása érdekében. Így a terápiát mindig a beteg aktuális hemosztázisához és hemodinamikai státuszának megfelelően változtattuk. A posztoperatív “nulla” folyadék egyenleget céloztuk meg, szorosan követve az óránkénti folyadékbevitelt és a veszteségeket. Hipokalcémia során a kalciumpótlást az intézményi protokollnak megfelelően, perfúzoron át folyamatosan, illetve szükség szerint bólusban adagoltuk. A májgraft keringését Doppler ultrahangvizsgálattal minden nap radiológus ellenőrizte. [120]

A vizsgált alvadási faktorok (F I, II, V, VII, X, XIII, antitrombin III) a hematokrit és thrombocytá, valamint az össz- és direkt bilirubin, májenzimek (ALP, GOT, GPT, GGT, LDH) szint mérésekhez Sysmex CS 2000i<sup>®</sup>, Sysmex XN-1000<sup>®</sup> és Siemens Dimension<sup>®</sup> RxL Max<sup>®</sup> Integrated Chemistry System műszereket használtunk.

Az általunk meghatározott módszertan szerint: „A konvencionális laboratóriumi vizsgálatokat az alábbi öt időpontban végeztük el: májátültetés előtt (T1), műtét végén (T2), majd 12 órával (T3), 24 órával (T4) és 48 órával (T5) a májátültetés után. A thrombelasztográfiás (TEG) vizsgálatokhoz a Haemonetics<sup>®</sup> TEG 5000 Thrombelastograph Hemostasis Analyzer System analizátort használtunk, standard kaolin próbával a transzplantáció előtt (T1) és után (T2). A TEG paraméterek közül a

következőket rögzítettük: reakcióidő (R), maximális amplitúdó (MA), vérrög fibrinolízis 60 perc alatt (Ly60).” [120, 122] (12. ábra.)



## 12. ábra: Kutatási protokoll I. fázis: Perioperatív véralvadási faktorkinetika vizsgálata

Konvencionális hemosztázis vizsgálatok a májtranszplantáció előtt (T1), végén (T2), 12-24-48 órával OLTx után (T3-T4-T5) történtek. TEG analíziseket T1 és T2 időpontban végeztünk. Emellett rögzítettük a demográfiai adatokat, a májtranszplantáció specifikus súlyossági pontszámokat, a CIT-et és WIT-et, a műtéti adatokat és szupportív terápiát (lélegeztetés, keringéstámogatás). [120]

Rövidítések: APACHE II: betegsúlyossági pontrendszer (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation); AT-III: Antitrombin III., CIT: hideg ischaemiás idő (cold ischemic time), Child-Pugh klasszifikáció: végstádiumú májbetegségek stádiumbeosztása, DRI: donorrizikó-index (donor risk index), FI: (fibrinogén) faktor I, F II: (prothrombin) faktor II, F V: faktor V, F VII: faktor VII, F X: faktor X, F XIII: faktor XIII., HT: térfogatalapú hemosztázistartalék, ITO: intenzív terápiás osztály, MELD: végstádiumú májbetegségek matematikai modellje (Model for End-Stage Liver Disease), OLTx: májátültetés (Orthotopic liver transplant), SOFA: Szervi elégtelenség súlyossági pontrendszere (Sequential Organ Failure Assessment), TEG: Thrombelastograph, R:

reakcióidő, K: kinetikai idő, MA: maximális Amplitúdó, Ly60: százalékos fibrinolízis 60 perc alatt, WIT: meleg ischaemiás idő (Warm ischemic time)

Az adatok feldolgozásához két elektronikus táblázatot használtunk, az egyiket a betegek demográfiai adatainak gyűjtéséhez, valamint a Child-Pugh, a MELD, az APACHE II és a SOFA pontszámot, a műtéti, a hideg- és a meleg ischaemiás idők (CIT, WIT) regisztrálásához. A másik táblázat tartalmazta a konvencionális hemosztázis vizsgálatok összes változóját (F I, II, V, VII, X, XIII, antitrombin III), a viszkoelasztikus tesztek paramétereit (R, K, MA, Ly60), a hematokrit és thrombocyta szint, össz- és direkt bilirubin, májenzimek (ALP, GOT, GPT, GGT, LDH, kolinészteráz) szintjeit. Továbbá az intenzív osztályos és a kórházi ápolási napok számát, a perioperatív szövődeményeket és az 5 éves túlélést.

### **Statisztikai analízis**

A statisztikai eredmények értékelésekor az átlagot, a standard deviációt (SD) és a konfidenciaintervallumot (CI) átlag  $\pm$  standard deviációjában fejeztük ki. Az adatok normalitását a Shapiro-Wilk teszt alkalmazásával ellenőriztük. Amennyiben az adatok nem normális eloszlásúak voltak, az eltérések homogenitását Levene-féle teszt segítségével értékeltük. A változókat ismételt varianciaanalízissel (r-ANOVA) hasonlítottuk össze, és ahol szükséges volt, ott a többszörös összehasonlításra Tukey korrekciót alkalmaztunk. A kategorikus adatok halmazaira Pearson chi-square tesztet ( $\chi^2$ ) vagy Fisher Exact tesztet használtunk. Az elemzés kétoldalas volt,  $\alpha = 0,05$  szignifikancia szinttel. Minden statisztikai elemzésnél az SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) szoftvercsomagot alkalmaztunk. Az offline adatelemzéshez és a grafikonok készítéséhez a Microsoft Excel 2016. szoftvercsomagot alkalmaztunk. [120]

### **Etikai engedély és kutatási azonosító:**

Tanulmányunk megfelelt a Helsinkai Deklaráció kritériumainak, így a Semmelweis Egyetem Regionális Etikai Bizottsága jóváhagyta (SE-TUKEB:149/2016) továbbá a ClinicalTrials.gov-ban is bejegyzésre került (NCT03555383).



## 3.2. Kutatás II. fázis. Perioperatív hemosztázis tartalékok meghatározása

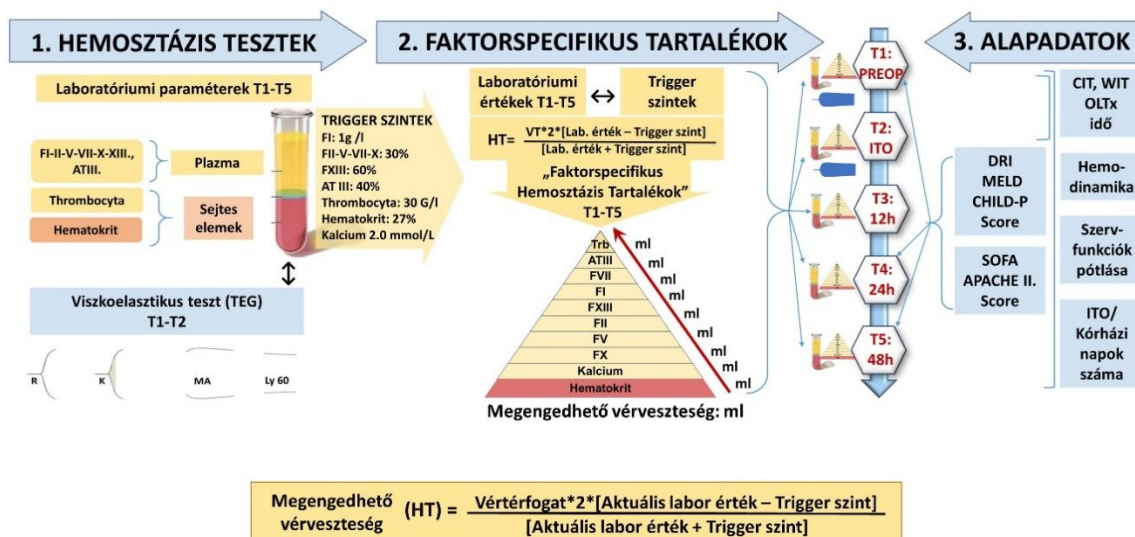
### 3.2.1. Betegek és módszer

A kutatás I. fázisában részletezett vér- és faktorkészítményt nem igénylő 59 májtranszplantált beteg hagyományos alvadási faktorszintjeit (F I, II, V, VII, X, XIII, antitrombin III), viszkoelasztikus paramétereit: reakcióidő (R), maximális amplitúdó (MA), vérrög fibrinolízis 60 perc alatt (Ly60) vizsgáltuk.

Gross módszerrel és trigonometrikus képlet segítségével határoztuk meg a térfogatalapú faktorspecifikus vérveszteségeket és a hemosztázis-össztartalékokat a kiindulási és "koagulopátiás" trigger szintek alapján. A hemosztázis-tartalékok változását Child-Pugh osztályozás alapján is vizsgáltuk. [120]

A hagyományos laboratóriumi vizsgálatok és a faktorspecifikus térfogati tartalékok kiszámítása a májtranszplantáció előtt (T1), végén (T2), 12-24-48 órával utána (T3-T4-T5) történt. A viszkoelasztikus tesztek eredményeit májtranszplantáció előtt (T1) és végén (T2) rögzítettük. Regisztráltuk a betegek demográfiai adatait, a transzplantáció specifikus súlyossági pontszámokat, hideg és meleg ischaemiás időt.

A szupportív terápiás igény mellett a szervi diszfunkció mértékét és morbiditási mutatókat is rögzítettük. [120] (13. ábra)



13. ábra: Kutatási protokoll II. fázis. Perioperatív hemosztázis tartalékok meghatározása

Konvencionális hemosztázis vizsgálatok a májtranszplantáció előtt (T1), végén (T2), 12-24-48 órával OLTx után (T3-T4-T5) történtek. TEG analíziseket T1 és T2 időpontban végeztünk. A faktorspecifikus megengedhető vérveszteségek Gross matematikai képlet alapján történő kiszámításánál az aktuális laboratóriumi paraméterek mellett koagulopátiás triggerszintek határoztunk meg (FI: 1g/l, FII-V-VII-X: 30%, FXIII: 60%, thrombocyta: 30 G/l, AT-III: 40%, hematokrit: 27%, kalcium 2,0 mmol/L). Emellett rögzítettük a demográfiai adatokat, a májtranszplantáció specifikus súlyossági pontszámokat, a hideg és meleg ischeamiás időket, a műtéti adatokat és szupportív terápiát (lélegeztetés, keringéstámogatás). [120]

Rövidítések: APACHE II: betegsúlyossági pontrendszer (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation); AT-III: Antitrombin III., CIT: hideg ischaemiás idő (cold ischemic time), Child-Pugh pontrendszer: végstádiumú májbetegségek stádiumbeosztása, DRI: donor rizikó-index (donor risk index), F I: (fibrinogén) faktor I, F II: (prothrombin) faktor II, F V: faktor V, F VII: faktor VII, F X: faktor X, F XIII: faktor XIII., HT: térfogatalapú hemosztázis tartalék, ITO: intenzív terápiás osztály, MELD: végstádiumú májbetegségek matematikai modellje (Model for End-Stage Liver Disease), SOFA: (Sequential Organ Failure Assessment), TEG: Thrombelastograph, R: reakcióidő, K: kinetikai idő, MA: maximális Amplitúdó, Ly60: százalékos fibrinolízis 60 perc alatt, VT: vértérfogat, WIT: meleg ischaemiás idő (Warm ischemic time)

#### Az alvadási faktorspecifikus megengedhető vérveszteség módszertana

Az általunk meghatározott módszertan szerint: „Az alvadási faktorspecifikus megengedhető vérveszteséget öt időpontban (T1-T5) a Gross matematikai képlet alapján számoltuk ki, a mért laboratóriumi paraméterek aktuális szintje és a koagulopátiás triggerszintek segítségével, amit milliliterben fejeztük ki.” [120][9] (14. ábra)

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

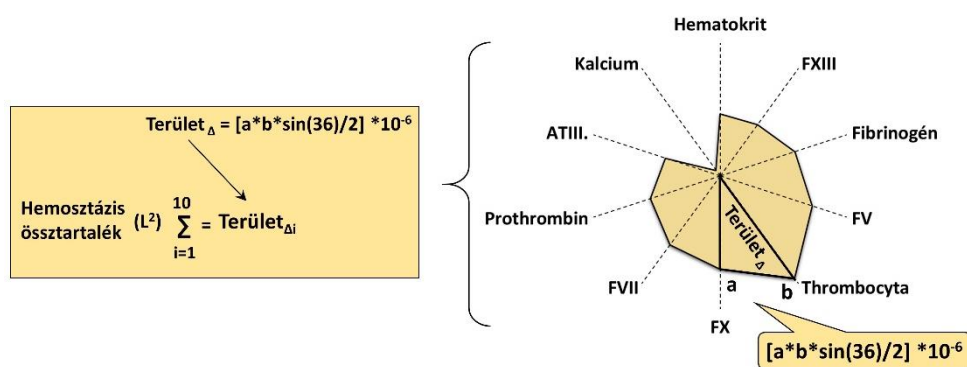
$$\downarrow$$

$$\text{Megengedhető vérveszteség} = \frac{\text{VT} * 2 * [\text{Aktuális labor érték} - \text{Trigger szint}]}{[\text{Aktuális labor érték} + \text{Trigger szint}]}$$

**14. ábra: Vértérfogat számítási képlete, és a megengedhető vérveszteség számítási képlete Gross metódus alapján.**

A koagulopátiás triggerszintek: FI: 1g/l, FII-V-VII-X: 30%, FXIII: 60%, Thrombocyta: 30 G/l, AT-III: 40%, Hematokrit: 27%, Kalcium 2,0 mmol/L; Laboratóriumi paraméterek: aktuálisan regisztrált faktorszintek (T1-T5). Saját szerkesztés. [120]

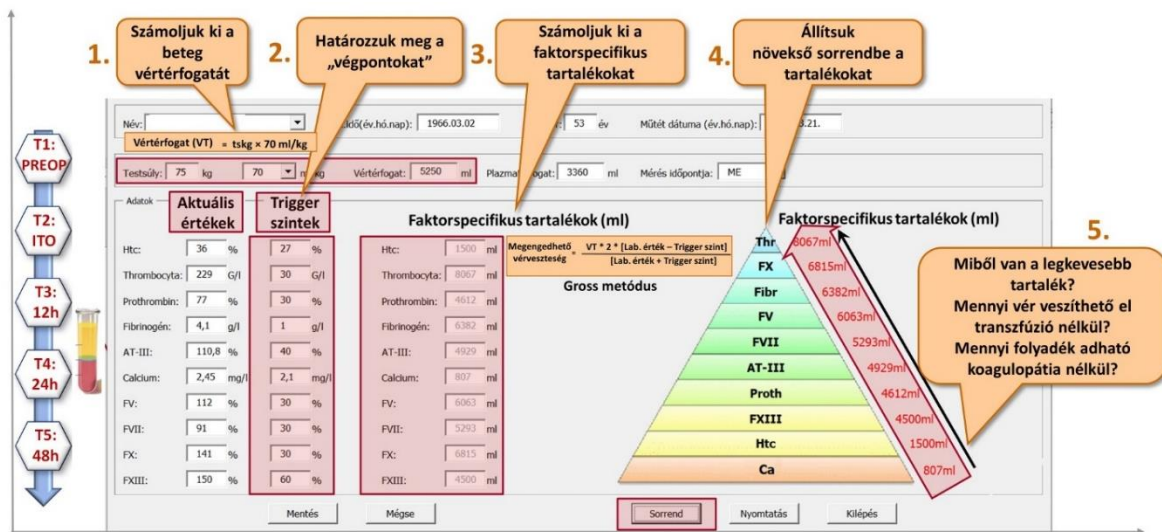
Az általunk meghatározott definíció alapján a térfogatalapú hemosztázis-össztartaléknak (HT) a faktorspecifikus megengedhető vérveszteségeket együttesen. A HT-t sugár diagramon ábrázoltuk. A görbe alatti területet a tíz faktor által alkotott tíz különböző háromszög területének összegéből kaptuk meg, és  $L^2$ -ben fejeztük ki. Trigonometrikus területképlet alapján számítottuk ki az egyes háromszögek területét, ahol „a” és „b” az adott háromszöget képező egymással szomszédos faktorok értéke. A hemosztázis-tartalékok változását Child-Pugh osztályozás alapján is elemeztük. (15. ábra)



### 15. ábra: Hemosztázis-össztartalék kiszámítása

A sugárdiagram görbe alatti területének számítása trigonometrikus területképlet alapján ( $L^2$ ). Saját szerkesztés. [120]

Az adatok bevitelének és a képletek gyakorlati alkalmazásának megkönnyítése érdekében excel makró készült, ami a vértérfogat számítási képlete és a megengedhető vérveszteség számítási képlete (a Gross metódus) alapján faktorspecifikusan kalkulálta és sorrendbe állította az aktuális hemosztázis tartalékokat. [120](16. ábra)



## 16. ábra: Alvadásmenedzsment metodikája a faktorspecifikus megengedhető vérveszteség módszertana alapján excel makró segítségével

Rövidítések: Htc: hematokrit, ITO. Intenzív osztály, AT-III: Antitrombin III., Ca: Kalcium, F I: (fibrinogén) faktor I, F II: (prothrombin) faktor II, F V: faktor V, F VII: faktor VII, F X: faktor X, F XIII: faktor XIII., ITO: intenzív terápiás osztály, ME: műtét előtt, VT: vértérfogat

### Statisztikai analízis

A statisztikai eredmények értékelésekor az átlagot, a standard deviációt (SD) és a konfidenciaintervallumot (CI) átlag  $\pm$  standard deviációjában fejeztük ki. Az adatok normalitását a Shapiro-Wilk teszt alkalmazásával ellenőriztük. Amennyiben az adatok nem normális eloszlásúak voltak, az eltérések homogenitását Levene-féle teszt segítségével értékeltük. A változókat ismételt varianciaanalízissel (r-ANOVA) hasonlítottuk össze, és ahol szükséges volt, ott a többszörös összehasonlításra Tukey korrekciót alkalmaztunk. A kategorikus adatok halmazaira Pearson chi-square tesztet ( $\chi^2$ ) vagy Fisher Exact tesztet használtunk. Az elemzés kétoldalas volt,  $\alpha = 0,05$  szignifikancia szinttel. Minden statisztikai elemzésnél az SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) szoftvercsomagot alkalmaztunk. Az offline adatelemzéshez és a grafikonok készítéséhez a Microsoft Excel 2016. szoftvercsomagot alkalmaztunk. [120]

### 3.3. Kutatás III. fázis. Ápolói munkaterhelés és tevékenységek vizsgálata

#### 3.3.1. Betegek és módszer

A hazánkban is egyre növekvő számú vér nélküli májátültetés új technikák alkalmazásán alapul, amely magával vonja az ápolási tevékenységek változását is. [11, 25, 43]

Az új kihívásokkal szembesülve, a kutatás II. fázisában leíró dokumentum elemzés révén célunk volt felmérni a vérmentes májátültetés perioperatív ápolási tevékenységeit, továbbá meghatározni az ápolói munkaidőt és az ápoló beteg arányt.

A betegek terápiás, diagnosztikus, monitorizálási és ápolási igényének felmérése, és az ápolói munkaterhelés mérése az 1970-es évektől az ezredfordulóig jelentősen fejlődött. Irodalomkutatással kerestük azt a pontrendszert, amely alkalmas lehet e speciális betegcsoport vizsgálatára. [105-107, 119]

A TISS-28 pontrendszer validált és világszerte használt pontrendszer az ápolói munkaidő és ápoló beteg arányának meghatározására. [107] A King's College Kórház kutatócsoportja 2000-ben a TISS-28-at korszerűsítette 138 ápolói tevékenységre, ezáltal adaptálta májátültetett betegekre („King's-TISS”), azonban nem validálta az ápolói munkaidő és ápoló beteg arány meghatározására. [119] (3. táblázat)

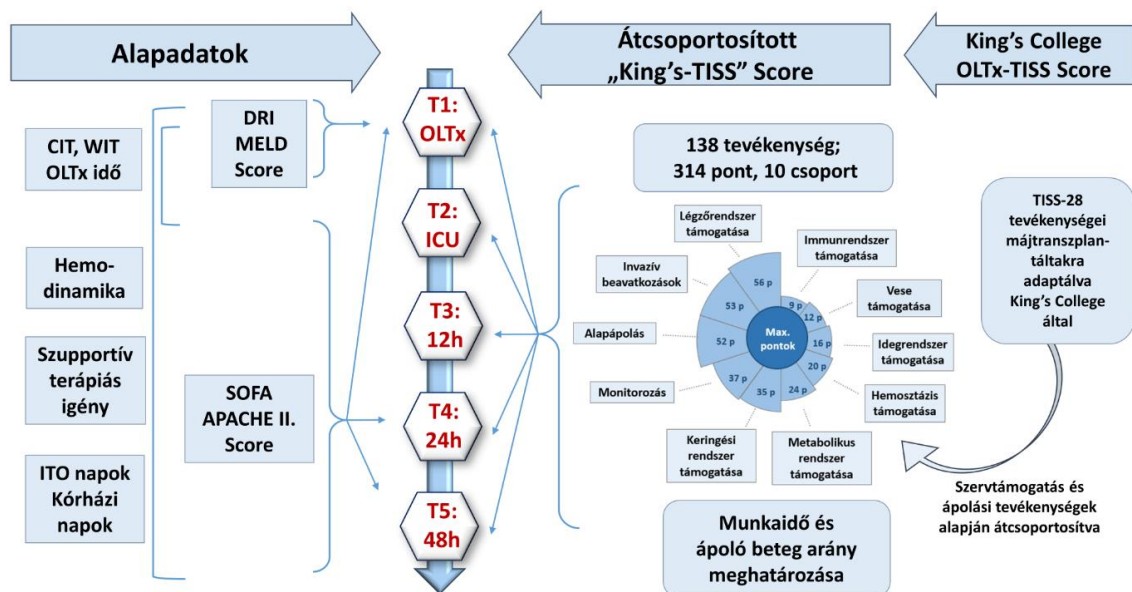
#### 3. táblázat TISS-28 és “King’s-TISS” pontrendszer tevékenységeinek összehasonlítása

	TISS-28	King’s-TISS
Összes tevékenység (N)	28	138
Tevékenységek száma	(N)	(N)
Alapápolás	7	29
Keringési rendszer	7	14
Légzőrendszer	4	16
Vese	3	4
Idegrendszer	1	8
Metabolikus rendszer	3	6
Speciális beavatkozások/Invazivitás	3	32
Hemosztázis	-	7
Immunológia	-	3
Monitorozás	-	22
Validálva: (Igen: √)		
Ápolói munkaidőre	√	-
Ápoló beteg arányra	√	-
Májtranszplantációra	-	√

Forrás: [107, 119]

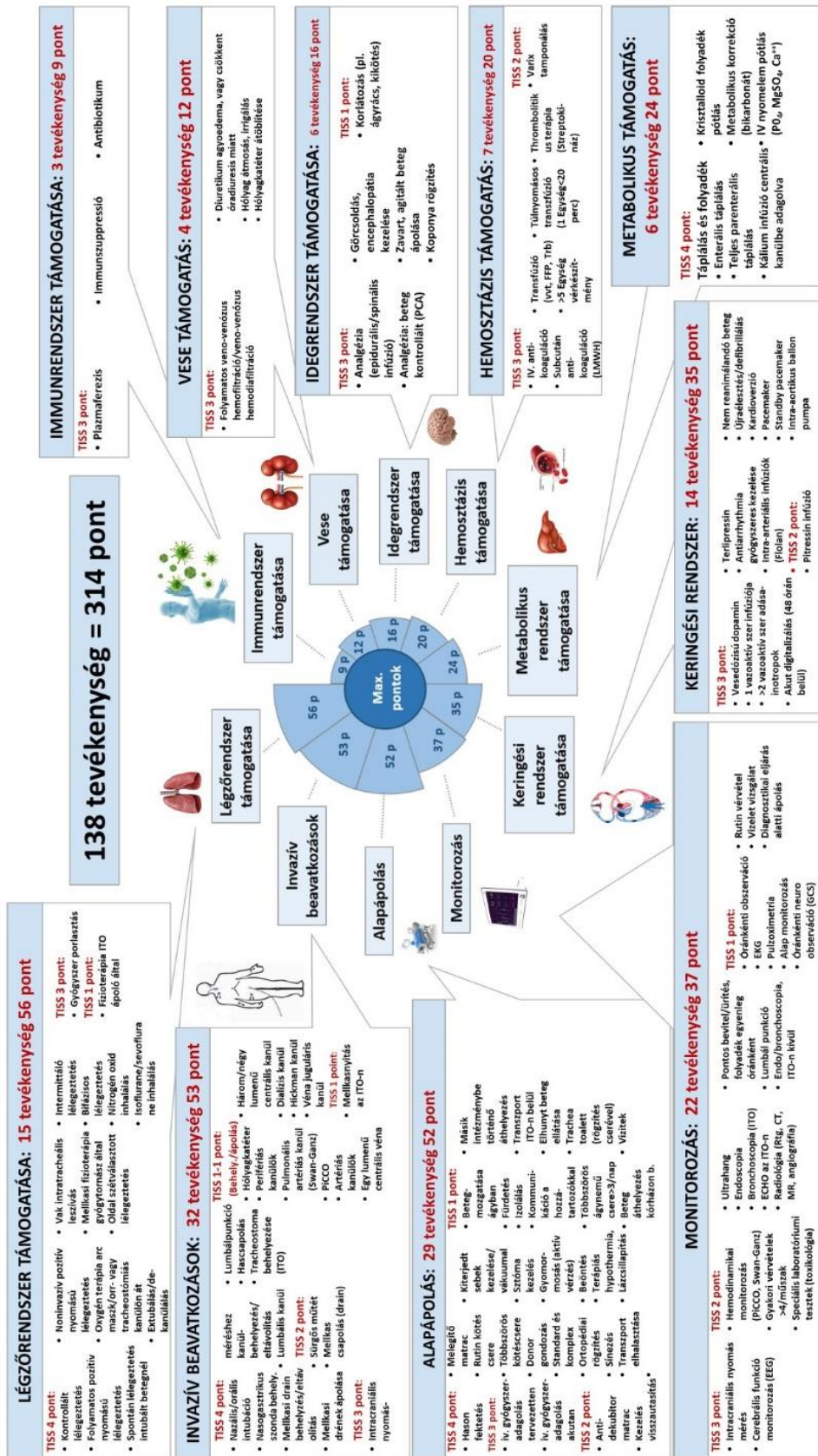
A kutatás I-II. fázisában részletezett vér- és faktorkészítményt nem igénylő 59 májtranszplantált betegek ápolási dokumentumainak elemzése prospektív módon történt. Az adatok feldolgozásához külön elektronikus táblázatot használtunk, a TISS-28 és a „King’s-TISS” tevékenységek regisztrálásához, amely tartalmazta a TISS-28 és a „King’s-TISS” pontrendszer összes változóját, ápolási tevékenységeit között súlyozva. A betegek ellátása során megtörtént valamennyi beavatkozás, ápolási tevékenység regisztrálásra került a táblázatban.

Az ápoló beteg arányára összpontosítva a tevékenységek arányát hasonlítottuk össze a TISS-28 és a „King’s-TISS” között. Az 59 betegnél az előre meghatározott öt időpontban (T1-T5) 295 mérési pont korrelációját vizsgáltuk. A célkitűzés szerint a „King’s-TISS” pontszám 138 ápolói tevékenységét szervrendszerekre (légzőrendszer-, kardiovaszkuláris rendszer-, vese-, idegrendszer-, homeosztázis-, hemosztázis-, immunológia szupportív terápiaja) és ápolási beavatkozásokra (alapápolás, monitorozás, invazív tevékenységek) csoportosítottuk, és azok perioperatív (T1-T5) változásait vizsgáltuk. [126](1. melléklet) (17-18. ábra)



**17. ábra. Kutatási protokoll III. fázis: Ápolói tevékenységek és munkaterhelés vizsgálata**

Összehasonlítottuk a TISS-28 és a „King’s-TISS” pontrendszer értékeit, vizsgáltuk a „King’s-TISS” pontrendszer ápolási tevékenységeit szervspecifikus csoportosításban és az ápoló beteg arány kalkulációt intraoperatív körülmények között (T1), ITO-ra érkezéskor (T2) és 12-24-48 órával az OLTx után (T3-4-5). (N = 59) [126]



**18. ábra: Az újra csoportosított „King's-TISS” pontrendszer**

A „King's-TISS” pontrendszer 138 ápolói tevékenységeinek újracsoportosítása, szervrendszerek (légzőrendszer, keringési rendszer, vese-, idegrendszer, homeosztázis-, hemosztázis-, immunrendszer támogatása) szerint és ápolási tevékenységekre (alapápolás, monitorozás és invazív beavatkozások) Rövidítések: FFP: Friss fagyasztott plazma (Fresh frozen plasma), GCS: Glasgow Kóma Skála, CT: komputertomográfia, ITO: intenzív terápiás osztály, IV: intravénás, LMWH: kismolekulású heparin (Low-molecular-weight heparin), PICCO: pulzuskontúr analízis, TRB: Thromboctaszuspenzió, VVS: Vörösvérsejtkoncentrátum [126]

### Statisztikai analízis

A TISS adatok összehasonlíthatóságának érdekében az eredmények értékelésekor a mediánban fejeztük ki IQR-el, valamint az átlagot, a standard deviációt (SD) és a konfidenciaintervallumot (CI) és az átlag  $\pm$  standard deviációját is kiszámoltuk. 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 korrekciót alkalmaztunk a többszörös összehasonlításra. Pearson chi-square tesztet ( $\chi^2$ ) vagy Fisher Exact tesztet alkalmaztunk a kategorikus adatok halmazaira.

Az ápoló munkaidő meghatározása TISS-28 és „King’s-TISS” pontrendszer alapján regisztrált elvégzett tevékenységek arányosításával, valamint a TISS-28 és a „King’s-TISS” pontok összehasonlításához regressziós képletet és Pearson-féle korrelációt használtunk statisztikus segítségével történt. (19. ábra)

<p><b>Regressziós képlet: <math>\bar{y} = a + b * x</math></b></p> <p>↓</p> <p><b>King’s-TISS" = konstans + együttható * TISS-28</b></p>
--

### 19. ábra: TISS-28 és a „King’s-TISS” pontok összehasonlítása lineáris regresszió számítási képlete alapján

TISS: Therapeutic Intervention Scoring System;  $\bar{y}$ : függő változó; a: konstans; b: együttható; x: független/magyarázó változó. Saját szerkesztés.

Az elemzés kétoldalas volt,  $\alpha = 0,05$  szignifikancia szinttel. Minden statisztikai elemzéshez az SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) szoftvercsomagot használtunk. Az offline adatelemzéshez és a grafikonok készítéséhez a Microsoft Excel 2016. szoftvercsomagot alkalmaztunk.



## 4. Eredmények

### 4.1. Kutatás I. fázis. Perioperatív véralvadási faktorkinetika eredményei

A demográfiai adatok, a májátültetés leggyakoribb indikációi, a súlyossági pontrendszerek, a hideg és meleg ischaemiás idő, műtéti időtartam, az intenzív osztályos és kórházi napok száma a 4-5. számú táblázatban látható. A vizsgált betegek középkorúak voltak, kissé túlsúlyos BMI-vel, változó Child-Pugh értékekkel és alacsonyabb MELD pontszámmal. (4. táblázat)

A vazopresszor igény a betegek 87,5%-nál megszűnt a műtét után első napon belül, azonban 7 beteg a második napon túl is keringéstámogatást igényelt. Az összes beteget sikeresen extubáltunk az májtranszplantáció után 12 órán belül. [122]

A Massicotte prediktív nomogramjai alapján *2 egységnél nagyobb transfúzió igény* 2%-os eséllyel volt várható a  $101 \pm 19,8$  összpont (CI: 96-106) és a  $0,02 \pm 0,08$  (CI: 0,0008-0,04) prediktív érték alapján, valamint 36%-os volt a *több mint 900 ml-es intraoperatív vérzés rizikója* az elért  $70 \pm 16,2$  pont (CI: 66-74) összpontszám és a  $0,36 \pm 0,07$  (CI: 0,34-0,38) prediktív érték alapján. (5. táblázat)

**4. táblázat: Demográfiai jellemzők**

Vérkészítménymentes májtranszplantált betegek demográfiai adatai. (N=59)

Rövidítések: ALD: alkoholos májbetegség (Alcoholic Liver Disease), AIH: autoimmun Hepatitis, Child-Pugh klasszifikáció: végstádiumú májbetegségek stádiumbeosztása, CI: konfidencia intervallum, CF: cisztás fibrózis HBV: hepatitis B vírus, ESLD: Végstádiumú májbetegség (Endstage liver disease), HCV: hepatitis C vírus, MELD: végstádiumú májbetegségek matematikai modellje (Model for End-Stage Liver Disease), PBC: primer biliáris cirrhosis, PLD: polycisztás májbetegség, PSC: primer szklerotizáló kolangitisz

<b>Demográfiai adatok</b>		(Átlag ± szórás)
Nő/Férfi		37/22
Életkor (év)		47,6 ± 14 (CI: 44-51)
Testsúly (kg)		79 ± 18 (CI: 75-84)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		26 ± 5 (CI: 24-27)
<b>Etiológia</b>		
Vírusos (HBV/HCV)		1/10
ALD/AIH		8/6
PBC/PSC		2/23
Polycisztás májelégtelenség (PLD)		3
Budd-Chiari szindróma		1
Caroli szindróma		2
Cisztás fibrózis/cryptogen		1/2
<b>ESLD</b>		
Esophagus varix:	Nincs	22
	I. stádium	17
	II. stádium	15
	III. stádium	5
Splenomegália (Igen/Nem)		43/16
Véna porta trombózis (Igen/Nem)		0/59
Ascites:	Nincs	28
	I. stádium	15
	II. stádium	14
	III. stádium	2
Korábbi hasi műtétek (Igen/Nem)		19/40
Child-Pugh klasszifikáció (A/B/C)		23/26/10
MELD pontszám (átlag ± szórás)		11 ± 3 (CI: 10-12)

**5. táblázat: Perioperatív jellemzők**

Vérkészítménymentes májtranszplantált betegeknél perioperatív jellemzői. (N=59)

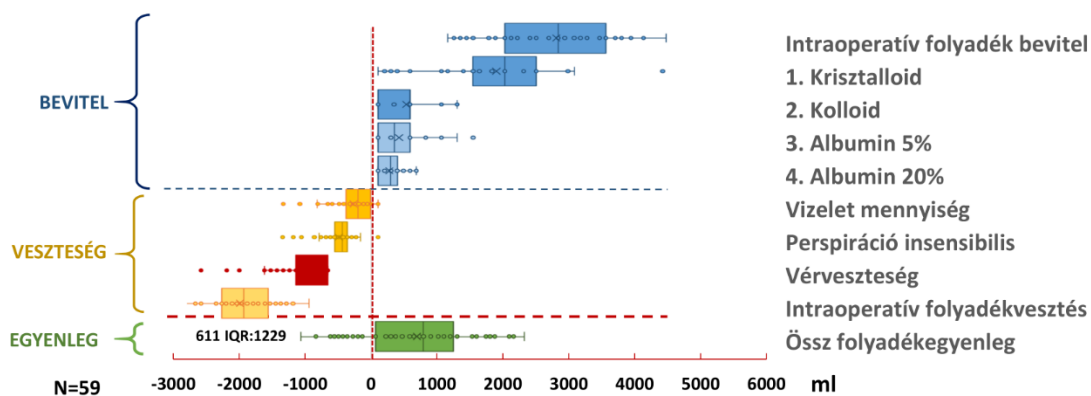
Rövidítések: APACHE II: (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) betegsúlyossági pontrendszer, CI: konfidencia intervallum, CIT: hideg ischaemiás idő (Cold Ischemic Time), CPR: újraélesztés (Cardiopulmonary resuscitation), DRI: donor rizikó-index (donor risk index), ITO: intenzív terápiás osztály, POP: posztoperatív, OLTx: májtranszplantáció (Orthotopic liver transplant), SOFA: szervi elégtelenség súlyossági pontrendszere (Sequential Organ Failure Assessment), WIT: meleg ischaemiás idő (Warm ischemic time) [122]

<b>Massicotte prediktív nomogramjai</b>	<b>Átlag ± szórás (CI)</b>
<b>≥ 2 Egység VVS</b>	
Összpont	101 ± 19,8 (CI: 96-106)
Prediktív érték	0,02 ± 0,08 (CI: 0,0008-0,04)
<b>≥ 900 ml vérvesztés</b>	
Összpont	70 ± 16,2 (CI: 66-74)
Prediktív érték	0,36 ± 0,07 (CI: 0,34-0,38)
<b>OLTx adatok</b>	<b>Átlag ± szórás (CI)</b>
Donor CPR idő (perc)	21 ± 13 (CI: 13-29)
DRI	1,5 ± 0,3 (CI: 1,4-1,5)
CIT (perc)	407 ± 111 (CI: 378-436)
WIT (perc)	41 ± 19 (CI: 20-136)
Műteti idő (perc)	233 ± 64 (CI: 216-249)
<b>Szupportív terápia</b>	<b>Átlag ± szórás (CI)</b>
Lélegeztetési idő (óra)	7,5 ± 5,8 (CI: 6-9)
Keringéstámogatás (NA) (óra)	10 ± 11 (CI: 7,4-13,2)
<b>SOFA</b>	<b>Átlag ± szórás (CI)</b>
OLTx előtt	5,2 ± 1,5 (CI: 4,8-5,6)
POP 24. óra (T4)	6,4 ± 2,1 (CI: 5,8-6,9)
POP 48. óra (T5)	5,5 ± 2,3 (CI: 4,9-6,1)
<b>APACHE II.</b>	<b>Átlag ± szórás (CI)</b>
OLTx előtt	16,2 ± 5 (CI: 14,8-17,5)
POP 24. óra (T4)	13,3 ± 3,4 (CI: 12,5-14,1)
POP 48. óra (T5)	14 ± 3,4 (CI: 13-15)
<b>ITO napok</b>	5 ± 6,4 (CI: 3,3-6,7)
<b>Kórházi napok</b>	18,5 ± 10,8 (CI: 16-21)

Az intraoperatív vérveszteség  $1174 \pm 490$  ml volt, amelyet májkivételből, a graft saját vérrel történő öblítéséből (graft méret) származó vérveszteség és az elkerülhetetlen sebészi vérzés (műtéti elszívás) alapján becsültünk meg.

Az intraoperatív összbevétel  $2800 \pm 1051$  ml (CI: 2526-3074), a folyadék egyensúly  $611 \pm 896$  ml (CI: 377-844) volt. A folyadék egyenleget az összbevétel (krisztalloid infúzió  $1852 \pm 909$  ml (CI: 1615-2089), kolloid infúzió  $444 \pm 377$  ml (CI: 346-543), 20% albumin  $173 \pm 170$  ml (CI: 129-218), 5% albumin  $329 \pm 378$  ml (CI: 230-428) infúzió) valamint a mérhető (vérveszteség  $1174 \pm 490$  ml (CI: 1046-1303) és vizelet mennyisége  $389 \pm 328$  ml (CI: 303-475)) és kalkulálható veszteségek (perspiráció insensibilis  $625 \pm 248$  ml (CI: 561-690)) alapján becsültük meg. Így a teljes intraoperatív folyadék egyenleg  $611 \pm 896$  ml (CI: 377-844) volt. [122]

A vérveszteségből és ascitesből adódó posztoperatív drain hozam a 12. óráig  $36 \pm 165$  ml, a 24. óráig  $59 \pm 137$  ml 48. óráig  $209 \pm 525$  ml volt. Az összbevétel 12. óráig  $2650 \pm 1160$  ml, 24. óráig  $3198 \pm 1264$  ml, 48. óráig  $2823 \pm 1473$  ml, valamint a posztoperatív folyadék egyensúly 12. óráig  $533 \pm 1059$  ml, 24. óráig  $719 \pm 1065$  ml, 48. óráig  $201 \pm 1336$  ml volt. [122] (20. ábra)



## 20. ábra: Intraoperatív vérveszteség és folyadék egyenleg

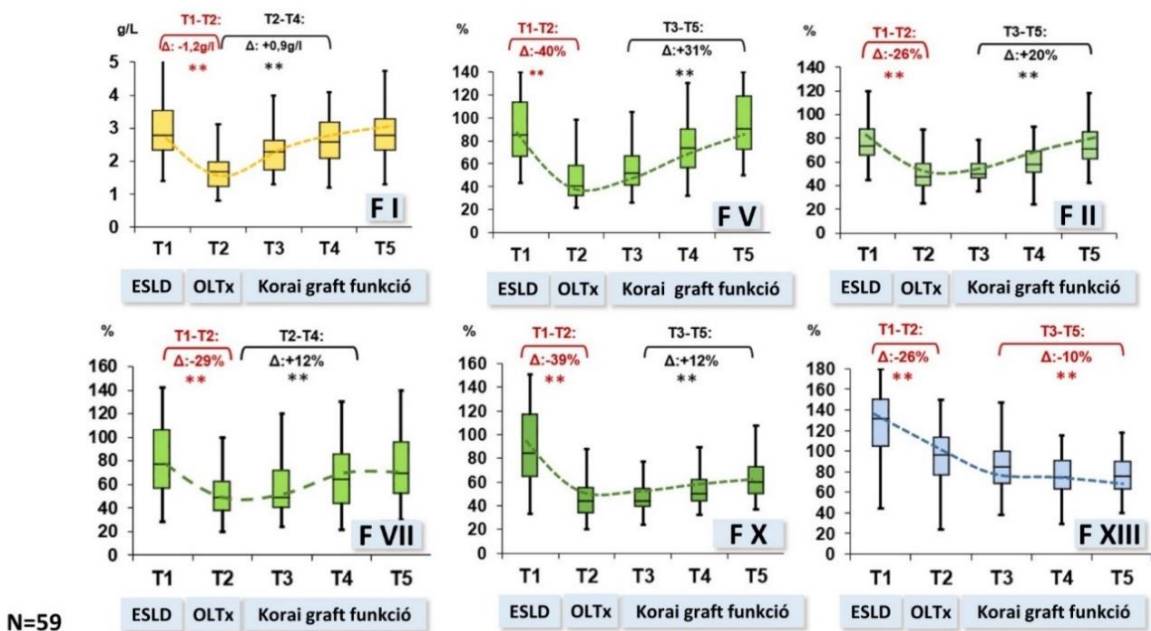
Az intraoperatív folyadékbalans adatok medián és intervartilis tartományainak ábrázolása boxplot segítségével vérekészítménymentes májtranszplantált betegeknél. (N=59) Saját szerkesztés. [122]

A kutatási protokollnak megfelelően az intraoperatív vérvesztés pótlására nem volt szükség. Így egyik beteg sem részesült vörösvérsejt szuszpenzió-, friss fagyasztott

plazma-, vagy thrombocyta transfúzióban, illetve véralvadási faktor (fibrinogén, prothrombin komplex) pótlásban sem.

A regisztrált perioperatív koagulációs faktorszinteket és azok kinetikáját a 21. ábra és a 6-7. táblázat szemlélteti.

A transzplantáció végére szignifikáns faktorszint csökkenést figyeltünk meg az összes vizsgált faktor (F I, II, V, VII, X, XIII) tekintetében: a fibrinogén 1,2 g/l-el a többi vizsgált koagulációs faktorszint 26-40%-al csökkent (T1-T2,  $P < 0,001$ ). A műtét után, a korai graft működéssel párhuzamosan leghamarabb a fibrinogén szint emelkedett 0,9 g/l-rel, és az első 24 órában elérte a kiindulási szintet (T2-T4,  $P < 0,001$ ). Ezt követte a VII-II-V faktorszintek növekedése 12-20-31%-kal, azonban ezek az értékek az első 24 órára csupán megközelítették, de el nem érték a kiindulási szinteket (T3-T5,  $P < 0,001$ ). A X faktorszint a második posztoperatív napra is csupán a preoperatív szint felét érte el a 12%-os növekedéssel (T3-T5,  $P < 0,001$ ). Ezzel szemben a XIII faktor szintje a vizsgálati periódusban mindvégig alacsony maradt (21. ábra, 6-7. táblázat).



**21. ábra: Véralvadási faktorkinetika vérkészítménymentes májtranszplantációk során**

A méréseket a májátültetés előtt (T1), az LT vége (T2) és a transzplantáció után 12-24-48 órával (T3-T4-T5) végeztük. (N = 59) Az adatokat középértékként, medián és interkvartilis tartományként mutatjuk be. Intraoperatív: FI-II-V-VII-X-XIII csökkent T1-T2,  $P < 0,01$ ; Posztoperatív: FI növekedés a T2-T4,  $P < 0,01$ , FII-V-VII-X növekedés a

T3-T5,  $P < 0,01$ , csökken az FXIII T3-T5,  $P < 0,05$ . (Az átlagos különbség szignifikáns, ha  $** P < 0,01$ ; FI: I faktor; FII: II faktor; FV: V faktor; FVII: VII faktor; FX: X faktor; FXIII.: XIII faktor.) Saját szerkesztés. [122]

A thrombocyta szám 36 betegnél  $36 \pm 43$  G/l-el (CI: 21-51) növekedett a májtranszplantáció végére ( $P = 0,04$ ), az összes beteget vizsgálva azonban  $3,4 \pm 53$  G/l-es (CI: 10-17) változás volt megfigyelhető (T1-T2,  $P = 0,62$ ). (6-7. táblázat)

**6. táblázat: Koagulációs faktorszintek májtranszplantáció előtt (T1), végén (T2), OLTx után 12-24-48 órával (T3-T4-T5).**

AT-III: antitrombin III, OLTx: (orthotopic liver transplantation) májátültetés, Htk: hematokrit, FI: (fibrinogén) faktor I, FII: (prothrombin) faktor II, FV: faktor V, FVII. faktor VII, FX: faktor X, FXIII: faktor XIII (N=59)[120]

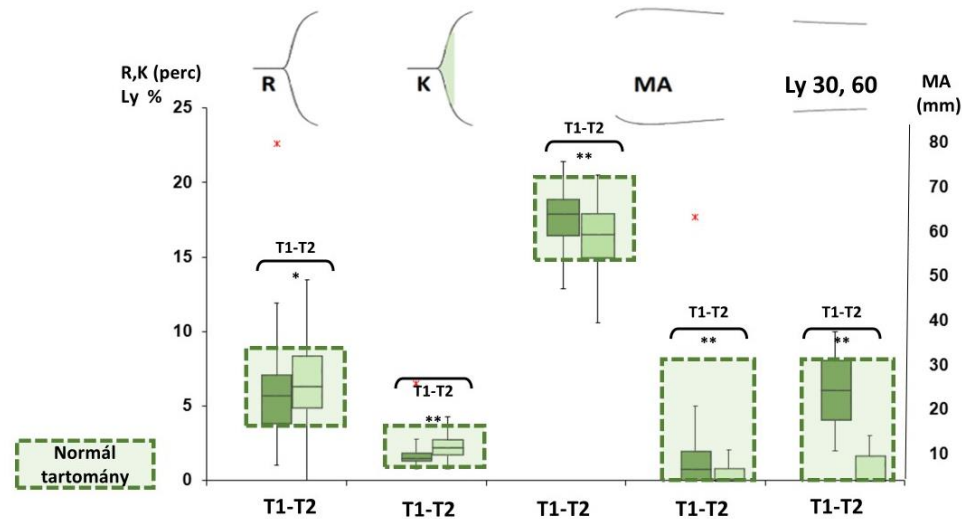
Paraméter	Egység	T1 (OLTx előtt)	T2 (OLTx után)	T3 (12. óra)	T4 (24. óra)	T5 (48. óra)	P érték
		átlag±szórás (CI: )	átlag±szórás (CI: )	átlag±szórás (CI: )	átlag±szórás (CI: )	átlag±szórás (CI: )	
Fibrinogén (FI)	g/L	2,9±1 (CI: 2,7-3,2)	1,7±0,6 (CI: 1,6-1,8)	2,3±0,4 (CI: 2,1-2,4)	2,6±0,7 (CI: 2,4-2,8)	2,8±0,7 (CI: 2,6-3)	<0,001
Prothrombin (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

**7. táblázat: Koagulációs faktorszintek változásai OLTx előtt és végén ( $\Delta T1-T2$ ); OLTx végén és 24. órában ( $\Delta T2-T4$ ), valamint a 12. és 48. órában ( $\Delta T3-T5$ ).**

AT-III: antitrombin III, OLTx: (orthotopic liver transplantation) májátültetés, Htk: hematokrit, FI: (fibrinogén) faktor I, FII: (prothrombin) faktor II, FV: faktor V, FVII. faktor VII, FX: faktor X, FXIII: faktor XIII (N=59)[120]

Paraméter	Egység	Δ T1-T2	P érték	Δ T2-T4	P érték	Δ T3-T5	P érték
		átlag±szórás		átlag±szórás		átlag±szórás	
Δ Fibrinogén (FI)	g/L	-1,2±0,6 (CI: 1-1,4)	<0,001	0,9±0,6 (CI: 0,7-1)	<0,001	0,6±0,7 (CI: 0,3-0,7)	<0,001
Δ Prothrombin (FII)	%	-26±14 (CI: 22-30)	<0,001	8±21 (CI: 2-13)	<0,001	20±16 (CI: 16-24)	<0,001
Δ Kalcium (FIV)	mmol/L	-0,2±0,1 (CI: 0,1-0,2)	<0,001	-0,1±0,1 (CI: 0,05-0,2)	0,001	-0,01±0,02 (CI: 0,05-0,08)	n.s./0,6
Δ FV	%	-40±23 (CI: 34-47)	<0,001	28±26 (CI: 21-35)	<0,001	30±32 (CI: 22-39)	<0,001
Δ FVII	%	-29±19 (CI: 24-34)	<0,001	15±26 (CI: 8-21)	<0,001	13±24 (CI: 7-19)	0,001
Δ FX	%	-39±22 (CI: 34-45)	<0,001	5,6±16 (CI: 1,4-10)	0,013	12±19 (CI: 7-17)	<0,001
Δ FXIII	%	-26±27 (CI: 19-34)	<0,001	-22±19 (CI: -17-27)	<0,001	-10±18 (CI: -5-16)	<0,001
Δ AT-III	%	-35±27 (CI: 30-40)	<0,001	-28±20 (CI: -21-35)	<0,001	-13±10 (CI: -7-19)	<0,001
Δ Hematokrit	%	-7±3 (CI: 6-8)	<0,001	-0,8±1 (CI: 0-1)	n.s./0,63	-3±10 (CI: -2-4)	<0,001
Δ Thrombocyta	(G/L)	3,4±53 (CI: 10-17)	n.s./0,6	-34±38 (CI: -23-43)	<0,001	-41±48 (CI: 24-58)	<0,001

A thromboelasztográfiás vizsgálatokon valamennyi paraméter a normál tartományban maradt a májtranszplantáció (T1-T2) végén is. A vérárvadási idő minimálisan megnyúlt, a rögzület és a vérrög-amplitúdó is csak kis mértékben csökkent. (22. ábra)



N=52	R	K	MA	Ly30	Ly60
Normál tartomány	4-8 perc	1-4 perc	55-73mm	0-8%	0-8%
T1 (Preop)	5,9±3 perc CI: 5-7	1,4±0,4 perc CI: 1,5-2	66±8mm CI: 64-69	2,2±3% CI: 1,1-3	6±5% CI: 10-32
T2 (ITO)	6,9±4 perc CI: 5-8	2,5±1,9min CI: 1,9-3	61±8mm CI: 59-64	0,5±0,9% CI: 0,3-0,9	0,9±1,3% CI: 0,2-1,9
r-ANOVA: T1-T2	P=0,05	P=0,007	P≤0,001	P=0,01	P=0,001

## 22. ábra: TEG (Thromboelasztográf) paraméterek kinetikája

Az adatokat átlag, konfidencia intervallum, medián és interkvartilis tartományként mutatjuk be vérekészítménymentes májtranszplantált betegeknél a májátültetés előtt (T1) és végén (T2). (N=52, technikai okok miatt adatvesztés 7 esetben) Az intraoperatív rögzületesség (MA), a lízis 60 percnél (Ly60) csökkent a T1-T2 mérési időpont között ( $P < 0,01$ ), az intraoperatív reakció idő (R), a kinetika (K) növekedett a T1-T2 mérési időpont között ( $P < 0,01$ ), de a paraméterek a normál tartományban maradtak (zöld terület). R: reakcióidő (perc), K: kinetika (perc), MA: maximális amplitúdó (mm), LY60: lízis 60 perc alatt (%). (Az átlagos különbség szignifikáns: \*\*  $P < 0,01$ .) [122]

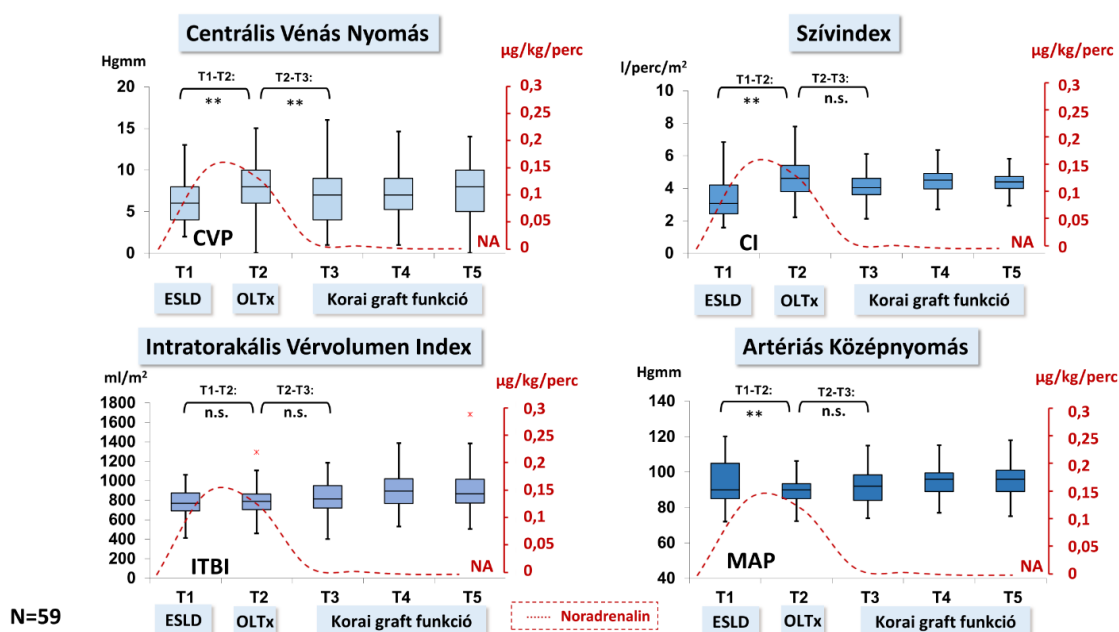
A hemodinamikai paraméterek tekintetében az intraoperatív centrális vénás nyomás (CVP)  $6 \pm 2,9$  Hgmm (CI: 5,2-6,7) volt, a szívindex  $3,4 \pm 1,3$  l/perc/m<sup>2</sup> volt (CI: 2,9-3,8), az intratorakális vérvolumen-index (ITBI)  $785 \pm 139$  ml/m<sup>2</sup> (CI: 746-824) értékei kohort



csoportunk relatív normovolemiáját mutatták. A hepatektómia és az anhepatikus fázisában mért szívindex  $3,4 \pm 1,3$  l/perc/m<sup>2</sup> (CI: 2,9-3,8), az artériás középnyomás (MAP)  $93 \pm 12$  Hgmm (CI: 90-97) volt. A graft reperfúzió után a CVP és a szívfunkciós index növekedni kezdett, de szignifikáns eltérést csak a műtét végén figyeltünk meg (T1-T2:  $\Delta$ CVP  $2,4 \pm 4,6$  Hgmm,  $\Delta$ MAP:  $4,3 \pm 13$  Hgmm, a szívindex változása:  $1,2 \pm 1,3$  l/perc/m<sup>2</sup>).

Az optimális perfúziós nyomás (MAP) fenntartásához átlagosan  $0,15 \pm 0,13$   $\mu$ g/kg/perc noradrenalin (NA) csúcsdózisra volt szükség.

A posztoperatív időszakban továbbra is relatív normovolemiát, normális töltő nyomásokat és jó perfúziós nyomást találtunk, valamint a szívindex is normál tartományban volt. A vazopresszor támogatást a vizsgált betegeknél le lehetett állítani a transzplantációt követő 24 órán belül, kivéve hét esetben, amikor a vazopresszor terápiára 48 óra elteltével is szükség volt. (23. ábra)



**23. ábra: Hemodinamikai paraméterek kinetikája és keringéstámogatás vérkészítmény nélküli májátültetésénél**

A boxplot-adatok medián és interkvartilis tartományban vannak feltüntetve, és szemléltetik a centrális vénás nyomást, a szívindexet, az intratorakális vérvolumenindexet és az artériás nyomást a májátültetés előtt (T1), az LT végét (T2) és 12–24–48 órát transzplantáció után (T3-4-5). A szaggatott vonal a noradrenalin átlagos csúcsdózisát szemlélteti májátültetési műtét során és az első 48 óráig. Megfigyelhető az intraoperatív

(T1-T2): a CVP és a szívindex növekedése az LT végén ( $P < 0,01$ ); a posztoperatív: a CVP növekedés T2-T3 ( $P < 0,004$ ), a T2-T3 átlagos MAP növekedése ( $P < 0,001$ ). Az átlagok közötti különbség szignifikáns: \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ . (N = 59) [122]

Rövidítések: ESLD: Végstádiumú májbetegség (Endstage liver disease), NA: Noradrenalin, OLTx: májtranszplantáció (Orthotopic liver transplant)

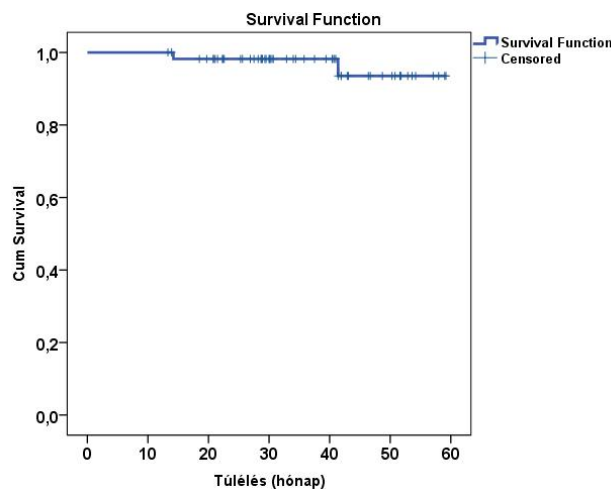
A májgraftok minőségét értékelve egy graft volt makroszkópiusan zsírmáj (1,7%), és donorok egyharmadánál volt CPR ( $21 \pm 13$  perc, CI: 13-29). A májenzimértékek és az összbilirubin szintek perioperatív változásait az 8. számú táblázat szemlélteti.

### 8. táblázat: Perioperatív májfunkciós értékek

Perioperatív májfunkciós értékek vérkészítménymentes májtranszplantált betegeknél. (N=59) Rövidítések: ALP: alkalikus foszfatáz, CI: konfidencia intervallum, GGT: Gamma-glutamiltranszferáz, GOT: glutamát-oxálacetát aminotranszferáz, GPT: glutamát-piruvát alanin-aminotranszferáz, ITO: intenzív terápiás osztály, OLTx: májtranszplantáció (Orthotopic liver transplant)

Paraméter	Egység	OLTx (T1)	ITO (T2)	12h (T3)	24h (T4)	48h (T5)	P érték
		Átlag±szórás	Átlag±szórás	Átlag±szórás	Átlag±szórás	Átlag±szórás	
GOT	( $\mu\text{mol/L}$ )	74±101 (CI:47-100)	659±454 (CI:541-778)	696±648 (CI:526-864)	420±454 (CI:301-539)	244±215 (CI:86-107)	<0,001
GPT	( $\mu\text{mol/L}$ )	89±106 (CI:62-117)	506±332 (CI:420-593)	564±521 (CI:428-699)	496±462 (CI:374-617)	435±371 (CI:336-534)	<0,001
GGT	( $\mu\text{mol/L}$ )	260±336 (CI:173-348)	174±186 (CI:125-222)	202±197 (CI:151-254)	191±208 (CI:136-245)	229±231 (CI:167-290)	<0,001
ALP	( $\mu\text{mol/L}$ )	274±269 (CI:204-345)	169±154 (CI:129-209)	165±154 (CI:125-205)	136±142 (CI:98-173)	131±992 (CI:105-158)	<0,001
Serum Bilirubin	( $\mu\text{mol/L}$ )	35±37 (CI:25-45)	40±24 (CI:34-46)	42±38 (CI:33-53)	27±28 (CI:20-34)	21±18 (CI:16-26)	<0,001

A sebészi szövődményeket áttekintve megállapíthatjuk, hogy az első 48 órában nem történt reoperáció. Az első 1 hónap során összesen 10 betegnél történt reoperáció, 2 esetben epeúti rekonstrukció, 2 esetben vérzéscsillapítás és vérömleny eltávolítás, 2 esetben vaszkuláris beavatkozás (arteria hepatica thrombózisa miatt recanalisatio és artéria rekonstrukció, illetve egy arteria lienalis ligatura), 5 esetben pedig egyéb okok (epeúti rekonstrukció, májhilus drenálás, hasfali necrectomia, hasfali diszrupció, hasfali rekonstrukció) miatt került sor újabb műtetre. A vérkészítménymentes májtranszplantált betegeink 93%-a él, csupán 4 beteg halt meg. Az 5 éves átlagos túlélési idő  $37 \pm 12$  hónap (CI: 33-39), a legkevesebb túlélési idő 13 hónap, a legtöbb 59 hónap volt. (24.ábra)



**24. ábra: Vérkészítménymentes májtranszplantált betegek Kaplan Meier túlélési görbéje**

Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika adatbázisa alapján szerkesztve. (N= 59)

#### 4.2. Kutatás II. fázis. Perioperatív hemosztázis tartalékok eredményei

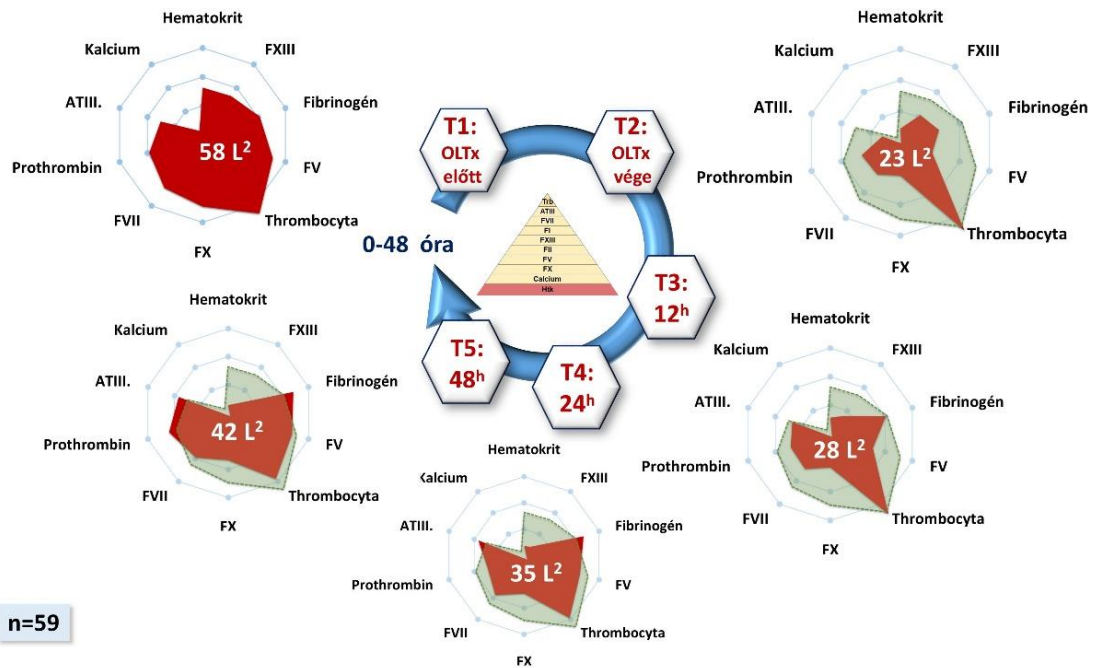
Az 59 vérkészítménymentesen májátültetett betegnél a Gross methodika alapján megállapított térfogatalapú preoperatív hemosztázis-tartalékok közül a fibrinogén, az V-X-VII faktor és a thrombocyta esetében a teljes keringő vértérfogathoz viszonyítva 75%-nál nagyobb tartalékot találtunk. A hematokrit, a II-XIII faktorok és az AT-III a keringő vértérfogat 50%-ánál nagyobb tartalékot mutattak. (9. táblázat)

A májtranszplantáció végére a faktorspecifikus tartalékok jelentősen lecsökkentek. A kiindulási értékek felére csökkent a protrombináz (V-X) és a hematokrit. A vértérfogat 1/3-ának megfelelő tartalékcsökkenést találtunk a VII faktor, fibrinogén és az AT-III esetében, 25%-os csökkenés volt megfigyelhető a XIII faktor és a prothrombin esetében. A thrombocyta alapú tartalékok azonban változatlanok maradtak a májtranszplantáció végére. (10. táblázat)

A térfogatalapú hemosztázis-tartalékok kinetikája követte a faktorszintek változásait a májátültetés után is. A fibrinogén tartaléka 24 óra alatt megközelítette a kiindulási szintet ( $P < 0,001$ ). A II-V-VII-X faktorok tartalékai lassabban rendeződtek, és az első két nap (T3-T5) alatt csak megközelítették a kezdeti értékeket ( $P < 0,001$ ).

A görbe alatti területből kiszámított hemosztázis-össztartalék  $58 \pm 40 \text{ L}^2$ -ről, 61%-kal redukálódott a műtét végére (T1-T2;  $P < 0,001$ ), majd a posztoperatív időszakban növekedett, és a 48. órára (T5) elérte a kezdeti érték 88%-át. (25. ábra)

A kiindulási hemosztázis összértéke a májtranszplantáltak Child-Pugh A csoportjához hasonlítva a dekompenzált Child-Pugh B csoportnál 36%-kal és Child-Pugh C csoportnál 41%-kal kisebb értékeket találtunk. Ellenben a posztoperatív 48. órára az alvadás specifikus tartalékok között szignifikáns differencia már nem volt megfigyelhető. (26. ábra) (11-12. táblázat)



## 25. ábra: Térfogatalapú faktorspecifikus hemosztázis-tartalékok

Az általunk meghatározott módszertan szerint: „A mérések öt előre meghatározott időpontban, a májtranszplantáció előtt (T1), végén (T2), 12-24-48 órával utána (T3-T4-T5) történtek vérkészítménymentes májtranszplantált betegeknél.” (N=59) [120]

A faktorspecifikus megengedhető vérvesztések átlagértékeit a radar diagram szemlélteti. A legkisebb tartalékot a diagram közepe jelzi (0 ml), majd a sugáron kifelé haladva paraméterenként a preoperatív kiindulási zöld jelzéssel, az aktuális térfogat piros jelzéssel látható milliliterben jelölve. A radardiagram görbe alatti területe szemlélteti a térfogatalapú hemosztázis-össztartalékot (L<sup>2</sup>)

Rövidítések: AT-III: antitrombin III, Htk: hematokrit, FI: (fibrinogén) faktor I, FII: (prothrombin) Faktor II, FV: faktor V, FVII: faktor VII, FX: faktor X, FXIII. faktor XIII, OLTx: májátültetés (orthotopic liver transplantation) Saját szerkesztés. [120]

**9. táblázat: Perioperatív térfogat alapú faktorspecifikus hemosztázis-tartalékok**

A mérések öt előre meghatározott időpontban (T1-T5) történtek vérkészítménymentes májtranszplantált betegeknél. (N=59)

Rövidítések: AT-III: antitrombin III, OLTx: májátültetés (orthotopic liver transplantation), Htk: hematokrit, FI: (fibrinogén) faktor I, FII: (prothrombin) faktor II, FV: faktor V, FVII. faktor VII, FX: faktor X, FXIII: faktor XIII (N=59)[120]

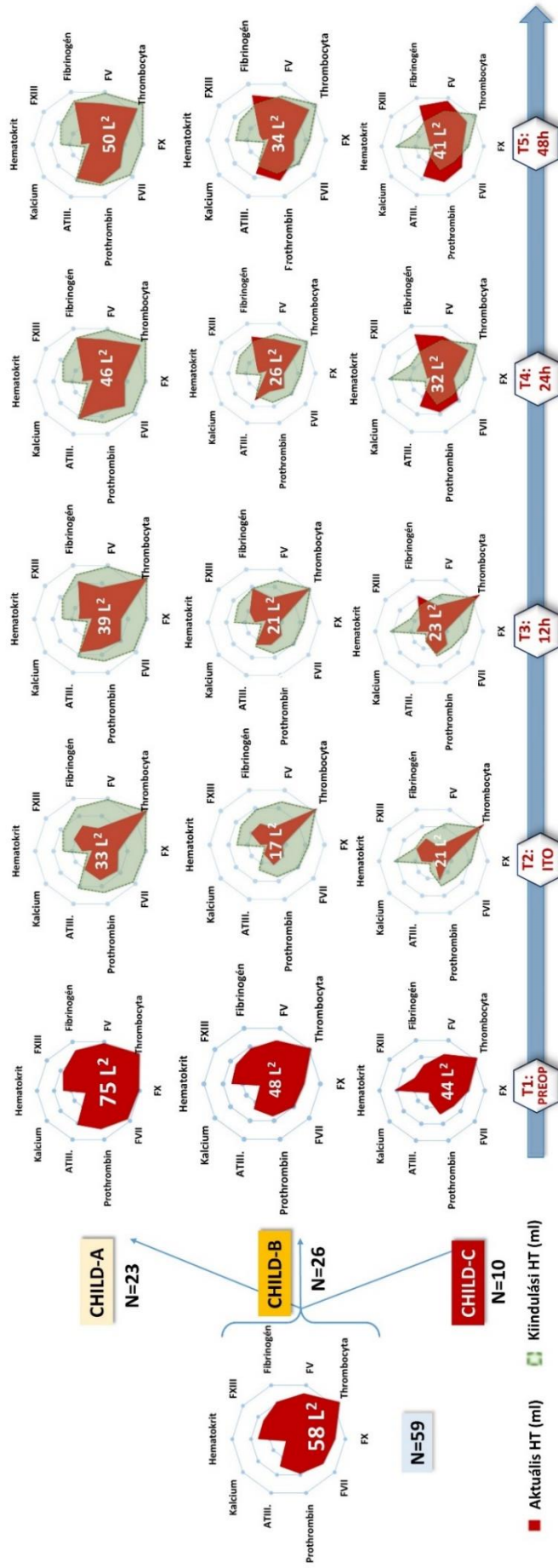
Paraméter	Egység	T1 (OLTx előtt)	T2 (OLTx után)	T3 (12. óra)	T4 (24. óra)	T5 (48. óra)	P érték
		átlag±szórás (CI: 2,7-3,2)	átlag±szórás (CI: 1,6-1,8)	átlag±szórás (CI: 2,1-2,4)	átlag±szórás (CI: 2,4-2,8)	átlag±szórás (CI: 2,6-3)	
<b>Fibrinogén (FI)</b>	<b>g/L</b>	2,9±1 (CI: 2,7-3,2)	1,7±0,6 (CI: 1,6-1,8)	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)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Prothrombin (FII)</b>	<b>%</b>	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)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Kalcium (FIV)</b>	<b>mmol/L</b>	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)	<b>&lt;0,001</b>
<b>FV</b>	<b>%</b>	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)	<b>&lt;0,001</b>
<b>FVII</b>	<b>%</b>	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)	<b>&lt;0,001</b>
<b>FX</b>	<b>%</b>	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)	<b>&lt;0,001</b>
<b>FXIII</b>	<b>%</b>	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)	<b>&lt;0,001</b>
<b>AT-III</b>	<b>%</b>	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)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hematokrit</b>	<b>%</b>	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)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Thrombocyta</b>	<b>(G/L)</b>	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)	<b>0,001</b>

### 10. táblázat: Perioperatív térfogat alapú faktorspecifikus hemosztázis-tartalékok kinetikája

A mérések öt előre meghatározott időpontban (T1-T5) történtek vérkészítménymentes májtranszplantált betegeknél. (N=59)

Rövidítések: AT-III: antitrombin III, OLTx: májátültetés (orthotopic liver transplantation), Htk: hematokrit, FI: (fibrinogén) faktor I, FII: (prothrombin) faktor II, FV: faktor V, FVII. faktor VII, FX: faktor X, FXIII: faktor XIII (N=59)[120]

Paraméter	Egység	Δ T1-T2	P érték	Δ T2-T4	P érték	Δ T3-T5	P érték
		átlag±szórás		átlag±szórás		átlag±szórás	
Δ Fibrinogén (FI)	g/L	-1,2±0,6 (CI: 1-1,4)	<0,001	0,9±0,6 (CI: 0,7-1)	<0,001	0,6±0,7 (CI: 0,3-0,7)	<0,001
Δ Prothrombin (FII)	%	-26±14 (CI: 22-30)	<0,001	8±21 (CI: 2-13)	<0,001	20±16 (CI: 16-24)	<0,001
Δ Calcium (FIV)	mmol/L	-0,2±0,1 (CI: 0,1-0,2)	<0,001	-0,1±0,1 (CI: 0,05-0,2)	0,001	-0,01±0,02 (CI: 0,05-0,08)	n.s./0,6
Δ FV	%	-40±23 (CI: 34-47)	<0,001	28±26 (CI: 21-35)	<0,001	30±32 (CI: 22-39)	<0,001
Δ FVII	%	-29±19 (CI: 24-34)	<0,001	15±26 (CI: 8-21)	<0,001	13±24 (CI: 7-19)	<0,001
Δ FX	%	-39±22 (CI: 34-45)	<0,001	5,6±16 (CI: 1,4-10)	0,013	12±19 (CI: 7-17)	<0,001
Δ FXIII	%	-26±27 (CI: 19-34)	<0,001	-22±19 (CI: -17-27)	<0,001	-10±18 (CI: -5-16)	<0,001
Δ AT-III	%	-35±27 (CI: 30-40)	<0,001	-28±20 (CI: -21-35)	<0,001	-13±10 (CI: -7-19)	<0,001
Δ Hematokrit	%	-7±3 (CI: 6-8)	<0,001	-0,8±1 (CI: 0-1)	n.s./0,63	-3±10 (CI: -2-4)	<0,001
Δ Thrombocyta	(G/L)	3,4±53 (CI: 10-17)	n.s./0,6	34±38 (CI: -23-43)	<0,001	-41±48 (CI: 24-58)	<0,001



**26. ábra: Tértogatlapú faktorspecifikus hemosztázis-tartalékok kinetikája Child-Pugh osztályozás alapján**

A mérések öt előre meghatározott időben, a májtranszplantáció előtt (T1), végén (T2) és 12-24-48 órával utána (T3-T4-T5) történtek vékésztímnymentes májtranszplantált betegeknel. (N=59) [120]

A faktorspecifikus megengedhető vérveszteségek átlagértékeit a sugár diagram szemlélteti. A legkisebb tartalékot a sugár közepe jelzi (0 ml), majd a sugár rádiuszán kifelé haladva paraméterenként piros jelzéssel az aktuális, zöld jelzéssel a kiindulási, májtranszplantáció előtti térfogat látható (ml). A sugárdiagram görbe alatti területe jelzi a térfogat alapú hemosztázis összetartaleköt (L<sup>2</sup>). A kiindulási összetartalek a Child-Pugh A csoporthoz viszonyítva a dekompenzált Child-Pugh B csoportnál 36%-kal és Child-Pugh C csoportnál 41%-kal alacsonyabb értékek voltak megfigyelhetők. Azonban a posztoperatív második napra az alvadás specifikus tartalékok közötti különbség már nem volt szignifikáns. Rövidítések: AT-III: antirombin III, Child-Pugh klasszifikáció: végstádiumú májbetegségek stádium beosztása, Htk: hematokrit, ITO: intenzív terápiás osztály, FV: faktor V, FVII: faktor VII, FX: faktor X, FXIII: faktor XIII, OLTx: (orthotopic liver transplantation) májátültetés



### 11. táblázat: Perioperatív térfogat alapú faktorspecifikus hemosztázis-tartalékok változásai Child-Pugh klasszifikáció szerint csoportosítva I.

A mérések öt előre meghatározott időpontban (T1-T5) történtek vérkészítménymentes májtranszplantált betegeknél. Child-A: N=23, Child-B: N=26, Child-C: N=10

Rövidítések: AT-III: antitrombin III, OLTx: (orthotopic liver transplantation) májátültetés, Htk: hematokrit, FI: (fibrinogén) faktor I, FII: (prothrombin) Faktor II, FV: faktor V, FVII: faktor VII [120]

Paraméter	Egység	Child-Pugh beosztás	T1 (OLTx előtt)	T2 (OLTx után)	T3 (12, óra)	T4 (24, óra)	T5 (48, óra)
			átlag±szórás	átlag±szórás	átlag±szórás	átlag±szórás	átlag±szórás
Össztartalék (terület)	L <sup>2</sup>	A	75±47 (CI:54-96)	33±37 (CI:16-48)	39±39 (CI:21-56)	46±40 (CI:28-63)	50±37 (CI:34-66)
		B	48±30 (CI:36-60)	17±30 (CI:9-24)	21±13 (CI:15-26)	26±14 (CI:21-32)	34±18 (CI:27-41)
		C	44±34 (CI:19-69)	21±34 (CI:1-39)	23±12 (CI:14-32)	32±16 (CI:21-43)	41±29 (CI:20-62)
P érték			<b>0,019</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Fibrinogén (FI)	ml	A	4946±1783 (CI:4175-5718)	2897±1949 (CI:2054-3740)	4264±2214 (CI:3306-5222)	4972±2564 (CI:3863-6081)	4835±1822 (CI:4047-5623)
		B	3829±1514 (CI:3218-4441)	2324±1755 (CI:1615-3033)	3818±1586 (CI:3177-4459)	4420±1801 (CI:3692-5148)	4804±1897 (CI:4037-5570)
		C	3070±1949 (CI:2054-3740)	2623±2220 (CI:1034-4211)	4133±1802 (CI:2844-5423)	5041±1440 (CI:4010-6071)	5030±1859 (CI:3700-6360)
P érték			<b>0,01</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Prothrombin (FII)	ml	A	4697±1697 (CI:3963-5431)	3296±1747 (CI:2540-4052)	3354±1830 (CI:2563-4145)	3398±3508 (CI:1880-4915)	4496±1769 (CI:3731-5261)
		B	3498±1513 (CI:2887-4110)	2198±1247 (CI:1694-2702)	2558±690 (CI:2279-2837)	2216±3778 (CI:690-3742)	4333±992 (CI:3932-4734)
		C	2845±997 (CI:2131-3559)	2218±1876 (CI:876-3561)	2630±901 (CI:1985-3275)	3760±1274 (CI:2849-4672)	4412±1565 (CI:3293-5532)
P érték			<b>0,002</b>	<b>0,0023</b>	n.s.	n.s.	n.s.
Kalcium (FIV)	ml	A	414±159 (CI:345-483)	-196±855 (CI:-566-173)	-158±398 (CI:-330-14)	-319±428 (CI:-504-134)	-267±404 (CI:-442-92)
		B	300±293 (CI:182-419)	-80±511 (CI:-287-125)	-356±347 (CI:-497-216)	-533±812 (CI:-8617-205)	-279±365 (CI:-427-131)
		C	437±560 (CI:37-838)	151±825 (CI:-438-741)	19±439 (CI:-295-332)	-273±423 (CI:-576-29)	-221±396 (CI:-504-62)
P érték			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FV	ml	A	5844±2061 (CI:4952-6736)	2590±2457 (CI:1528-3653)	3521±2675 (CI:2363-4678)	4760±2313 (CI:3760-5761)	4707±2003 (CI:3841-5573)
		B	4699±1635 (CI:4038-5359)	1899±1996 (CI:1093-2706)	2771±1690 (CI:2088-3454)	4092±1485 (CI:3492-4692)	4503±2121 (CI:3646-5360)
		C	4357±1392 (CI:3360-5353)	1718±3315 (CI:-653-4090)	3038±1065 (CI:2276-3800)	4832±1172 (CI:3994-5671)	5622±1785 (CI:4345-6899)
P érték			<b>0,05</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
FVII	ml	A	5653±1708 (CI:4914-6391)	3585±2088 (CI:2681-4488)	3921±2711 (CI:2749-5094)	4563±2448 (CI:3505-5622)	4297±2115 (CI:3383-5212)
		B	4024±1982 (CI:3223-4825)	2039±1582 (CI:1400-2679)	2371±1410 (CI:1801-2941)	2915±1842 (CI:2171-3659)	3399±1932 (CI:2618-4179)
		C	3014±2105 (CI:1508-4520)	1512±2311 (CI:141-3166)	2440±2427 (CI:703-4176)	3887±1961 (CI:2484-5290)	4204±2036 (CI:2747-5661)
P érték			<b>0,002</b>	<b>0,008</b>	n.s.	n.s.	n.s.

**12. táblázat: Perioperatív térfogat alapú faktorspecifikus hemosztázis-tartalékok változásai Child-Pugh klasszifikáció szerint csoportosítva II.**

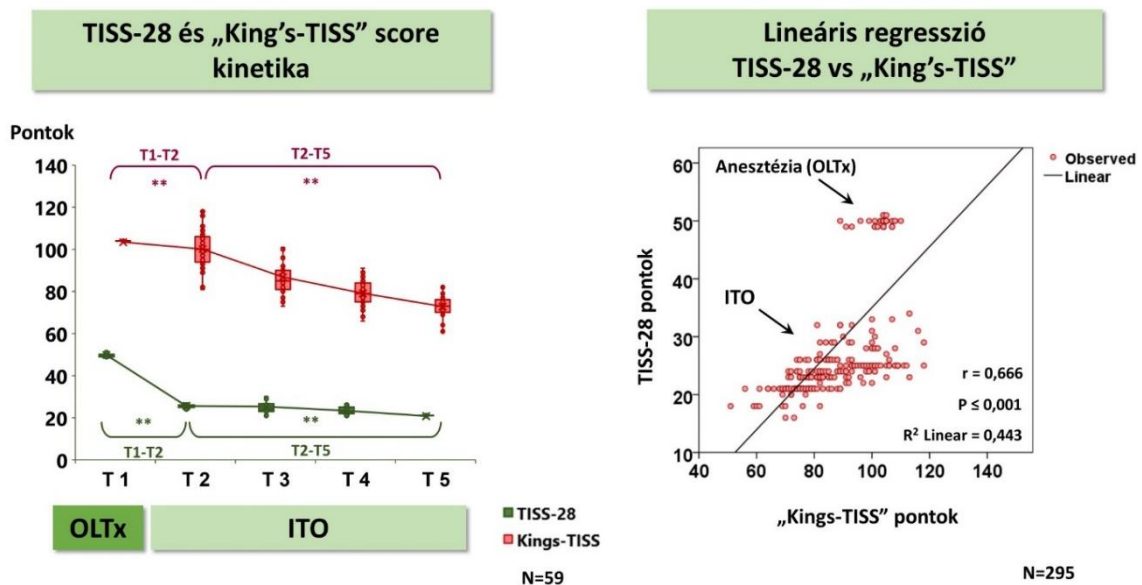
Vérkészítménymentes májtranszplantált betegeknél. Child-A: N=23, Child-B: N=26, Child-C: N=10 Rövidítések: AT-III: antitrombin III, OLTx: (orthotopic liver transplantation) májátültetés, Htk: hematokrit, FX: faktor X, FXIII. faktor XIII [120]

Paraméter	Egység	Child-Pugh beosztás	T1 (OLTx előtt)	T2 (OLTx után)	T3 (12, óra)	T4 (24, óra)	T5 (48, óra)
			átlag±szórás	átlag±szórás	átlag±szórás	átlag±szórás	átlag±szórás
FX	ml	A	5893±1779 (CI:5124-6663)	2957±1803 (CI:2177-3737)	3229±1647 (CI:2516-3941)	3670±1400 (CI:3065-4276)	3838±1581 (CI:3154-4521)
		B	4329±1626 (CI:3673-4986)	1609±2224 (CI:711-2508)	1715±1211 (CI:1226-2204)	2312±1191 (CI:1831-2794)	2788±1572 (CI:2152-3423)
		C	4154±2201 (CI:2580-5729)	1610±2269 (CI:13-3234)	1687±1683 (CI:483-2891)	2642±1445 (CI:1608-3676)	3538±1978 (CI:2123-4954)
P érték			<b>0,006</b>	<b>0,025</b>	<b>0,002</b>	<b>0,004</b>	n.s.
FXIII	ml	A	3682±1720 (CI:2938-4426)	2211±2032 (CI:1332-3090)	1423±1643 (CI:713-2134)	967±1542 (CI:300-1634)	883±1271 (CI:333-1433)
		B	3362±1656 (CI:2693-4030)	2087±1826 (CI:1349-2825)	1836±1378 (CI:1280-2393)	889±1463 (CI:298-1481)	885±1438 (CI:304-1466)
		C	2456±2107 (CI:948-3963)	2318±1574 (CI:1192-3445)	1253±1024 (CI:520-1985)	197±1215 (CI:-672-1066)	467±1254 (CI:-429-1364)
P érték			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
AT-III	ml	A	4200±1576 (CI:3518-4882)	2105±2053 (CI:1217-2993)	3711±1819 (CI:2924-4498)	4304±1474 (CI:3666-4941)	3894±1390 (CI:3292-4495)
		B	2729±1699 (CI:2043-3415)	1037±1916 (CI:263-1811)	2566±1286 (CI:2046-3085)	3275±975 (CI:2881-3669)	3554±1069 (CI:3122-3986)
		C	1121±1796 (CI:163-2406)	-218±1580 (CI:912-1348)	1218±1934 (CI:165-2602)	3090±1267 (CI:2184-4565)	3676±1243 (CI:2786-4565)
P érték			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Htk	ml	A	2963±1873 (CI:2153-3773)	929±973 (CI:508-1350)	1264±936 (CI:858-1669)	945±858 (CI:573-1316)	789±627 (CI:518-1061)
		B	3150±1980 (CI:2350-3949)	693±704 (CI:409-978)	952±659 (CI:685-1218)	535±760 (CI:228-843)	415±802 (CI:91-739)
		C	4305±2365 (CI:2613-5997)	1301±736 (CI:774-1827)	1405±811 (CI:825-1986)	643±704 (CI:139-1147)	382±447 (CI:62-701)
P érték			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Thrombocyta	ml	A	7355±2711 (CI:6183-8528)	7582±2387 (CI:6550-8615)	7526±2221 (CI:6566-8487)	6692±2141 (CI:5766-7618)	6648±2191 (CI:5701-7596)
		B	6191±2071 (CI:5354-7028)	6466±1842 (CI:5722-7210)	6208±2156 (CI:5337-7079)	5382±2356 (CI:4430-6334)	5300±2242 (CI:4394-6206)
		C	6325±2156 (CI:4783-7868)	7014±2267 (CI:5392-8636)	6996±2221 (CI:5407-8586)	5224±2193 (CI:3655-6793)	4917±2241 (CI:3314-6521)
P érték			n.s.	<b>0,05</b>	<b>0,05</b>	n.s.	n.s.

### 4.3. Kutatás III. fázis. Ápolói munkaterhelés és tevékenységek eredményei

Az ápolói munkaterhelés vizsgálatánál az 59 vérkészítménymentes májtranszplantált betegnél a TISS-28 pontok az első nap 50%-kal majd napi több mint 10%-kal csökkentek szemben a „King's-TISS” pontokkal, amelyek naponta egyenletesen több mint 20%-kal csökkentek (T1-T2, T2-T5 P = 0,001).(27. ábra)

A TISS-28 összpontszámok átlaga ( $\sum_{i=1}^5 Ti / 5$ )  $28,9 \pm 11$  (CI: 28-30); medián 25, IQR: 8 pont volt, ami szignifikánsan alacsonyabb értéket mutatott a „King's-TISS” összpontszámának átlagához  $88,4 \pm 13$  (CI: 28-30); medián 87, IQR: 13 viszonyítva (P  $\geq$  0,001). A vizsgálati időszakban (T1-T5) erős korrelációt ( $r = 0,666$ ,  $r^2 = 0,44$ , P  $\geq$  0,001) figyeltünk meg a TISS-28 és a „King's-TISS” pontszámok között, a TISS-28 44%-ban magyarázza a „King's-TISS” pontok variabilitását. (27. ábra)



### 27. ábra: A TISS-28 és „King's-TISS” pontok kinetikája és egyszerű regressziós diagramja

A lineáris regressziós vizsgálat 59 betegnél az 5 előre meghatározott időben, a májátültetés előtt (T1), az ITO-ra érkezéskor (T2) és a transzplantáció után 12-24-48 órával (T3-T4-T5) összesen 295 mérési pontban vérkészítménymentes májtranszplantált betegeknek történtek. (N=59) Az átlagos különbség szignifikáns, ha \*\* P < 0,01.

Az aneszteziológiai tevékenységek (T1) pontszámait külön vizsgálva a korreláció nem volt szignifikáns ( $r = 0,16$ ,  $r^2 = 0,026$ , P = 0,22), azonban a posztoperatív időszakban

(T2-T5) erős korrelációt ( $r=0,631$ ,  $r^2=0,39$ ,  $P \geq 0,001$ ) figyeltünk meg a TISS-28 és a „King’s-TISS” pontszámai között. A regressziós egyenlet: „King’s-TISS” =  $23,7+2,6 \cdot$  (TISS-28) alapján egy TISS-28 változás 2,6 „King’s-TISS” pontrendszer értékkel azonos. A tevékenységek arányosításakor a TISS-28-nál csupán 18 (64%) ápolási beavatkozást regisztráltunk, szemben a „King’s TISS” metodikát alkalmazva 138-ból összesen 67 (48%) tevékenységet találtunk a perioperatív időszak alatt (T1-T5). (13-14. táblázat) [126]

### 13. táblázat: Perioperatív ápolási tevékenységek a TISS-28 pontrendszer alapján

Vérkészítménymentes májtranszplantált betegeknél. (N=59)

TISS-28 score	N=28	T1 (OLTx)	T2 (ITO)	T3 (12h)	T4 (24h)	T5 (48h)
Max./elvégzett tevékenységek N (%)	Max. tevékenység száma	Max./elvégzett tev.	Max./elvégzett tev.	Max./elvégzett tev.	Max./elvégzett tev.	Max./elvégzett tev.
Alapápolás	7	7/5	7/5	7/5	7/5	7/5
Keringési rendszer	7	7/5	7/5	7/4	7/4	7/4
Légzőrendszer	4	4/3	4/4	4/2	4/2	4/1
Vese	3	3/2	3/2	3/2	3/2	3/2
Idegrendszer	1	1/0	1/0	1/0	1/0	1/0
Metabolikus rendszer	3	3/0	3/1	3/1	3/2	3/2
Speciális beavatkozások	3	3/2	3/1	3/2	3/1	3/1
	N=28 /18 (64%)	17 (60%)	18 (64%)	16 (57%)	16 (57%)	15 (54%)

### 14. táblázat: Perioperatív ápolási tevékenységek a „King’s-TISS” pontrendszer alapján

Vérkészítménymentes májtranszplantált betegeknél. (N=59)

„King’s-TISS” score	N=138	T1 (OLTx)	T2 (ITO)	T3 (12h)	T4 (24h)	T5 (48h)
Max./elvégzett tevékenységek N (%)	Max. tevékenység száma	Max./elvégzett tev.	Max./elvégzett tev.	Max./elvégzett tev.	Max./elvégzett tev.	Max./elvégzett tev.
Alapápolás	29	29/11	29/13	29/11	29/11	29/10
Invazív beavatkozások	32	32/7	32/3	32/0	32/0	32/0
Monitorozás	22	22/13	22/13	22/13	22/13	22/12
Keringési rendszer	14	14/3	14/3	14/1	14/1	14/1
Légzőrendszer	15	15/4	15/8	15/5	15/5	15/3
Vese	4	4/1	4/2	4/1	4/1	4/1
Idegrendszer	6	6/0	6/2	6/2	6/1	6/1
Metabolikus rendszer	6	6/3	6/4	6/4	6/6	6/6
Hemosztázis	7	7/1	7/2	7/2	7/2	7/2
Immunológia	3	3/2	3/2	3/2	3/2	3/2
	N=138 /67 (48%)	45 (32%)	52 (37%)	41 (29%)	42 (30%)	38 (27%)

A regressziós egyenlet eredménye, valamint a tevékenységek arányosítása alapján a két pontrendszer közel 30%-kal különbözik egymástól. Ezen eredmények alapján, ha minden TISS-28 pont 10,6 perc munkaidőt jelent 6 órás műszakra vonatkoztatva, akkor egy „King-TISS” pont 7,4 perc munkaidőnek felel meg 12 órás műszakban.

Gyakorlati szempontból ez azt jelenti, hogy egy ápoló a 12 órás műszak során maximum 97 „King's-TISS” pontnak megfelelő munkát képes egyedül elvégezni.

Májtranszplantáció alatt összesen 45 elvégzett „King's-TISS” tevékenységet regisztráltunk, amelynek száma 38-ra csökkent a posztoperatív 48. órára. Az anesztézia alatti (T1) „King's-TISS” pontszám  $104 \pm 3,5$  pont volt (CI: 104-105), amely 2:1 asszisztens/beteg aránynak felel meg. Az intenzív osztályra érkezve ez a pontszám  $100 \pm 7$  pontra (CI: 98-102) lecsökkent, amely 1,5:1 ápoló/beteg aránynak felel meg (T1-T2, P = 0,001). A posztoperatív második napra további szignifikáns csökkenés volt megfigyelhető  $73 \pm 7$  pont (CI: 71-74), amely 1:1-1:1,5 ápoló/beteg arányt jelentett (T2-T5, P < 0,001). (15. táblázat).

### 15. táblázat: „King's-TISS” pontrendszer értékek, az ápolói munkaterhelés időtartama és az ápoló/beteg arány

A mérések májátültetés előtt (T1), az ITO-ra érkezéskor (T2) és a transzplantáció után 12-24-48 órával (T3-T4-T5) történtek vérkészítménymentes májtranszplantált betegeknel. (N=59) Egy „King's-TISS” pont 7,4 perc munkaidőnek felel meg 12 órás műszakban

	OLTx alatt (T1)	ITO (T2)	12h (T3)	24h (T4)	48h (T5)	P érték		
						T1- T2	T2- T5	
„King's-TISS” pont	Medián (IQR)	105 IQR:0	100 IQR: 12	85 IQR: 9	79 IQR: 9	73 IQR:6	-	-
	Átlag ±szórás	$104 \pm 3,5$ (CI:104- 105)	$100 \pm 7$ (CI:98- 102)	$86 \pm 8$ (CI:84- 89)	$79 \pm 7$ (CI:77- 80)	$73 \pm 7$ (CI:71- 74)	0,001	0,001
Munkaterhelés 12 órás műszakban	$12,9 \pm 0,4$ (óra) (CI:12,1- 12,3)	$12,3 \pm 0,9$ (CI:11- 12)	$10,4 \pm 0,9$ (CI:10- 10,5)	$9,7 \pm 0,6$ (CI:9- 9,5)	$9 \pm 0,8$ (CI:8,4- 8,8)		0,001	0,001
Ápoló/beteg arány	-	2:1	1.5:1	1:1	1:1	1:1-1:1.5	-	-

Az ápolási beavatkozások kinetikája szervspecifikus csoportosításban heterogenitást mutatott, egyes tevékenységek gyakorisága jelentősen lecsökkent vagy el is tűnt, mások azonban változatlanok maradtak a vizsgált időszak alatt.

Az „*alapápolás*” csoportban a 29 vizsgált tevékenység közül tizenháromra volt szükség vérkészítménymentes májtranszplantációk alatt (T1), amelynek összpontszáma  $17,8 \pm 0,4$  (CI: 16-17) volt. Ezen értékek az ITO-ra érkezés után  $16,3 \pm 0,4$  (CI: 16-16,4) pontra (T1-T2:  $P = 0,001$ ), majd 48 órával később pedig  $15,8 \pm 1$  (CI: 13-14) pontra csökkentek le (T2-T5:  $P = 0,01$ ). (16. táblázat)

Az „*invazív beavatkozások*” tevékenységei az OLTx alatt összesen  $22,2 \pm 0,7$  (CI: 22–22,4) pontot értek el, amely az ITO-ra érkezés után  $6 \pm 2$  (CI: 5–6) pontra esett vissza (T1–T2:  $P < 0,001$ ), majd 48. órára tovább csökkent  $4,3 \pm 1,9$  (CI: 0,1-0,8) pontra (T2-T5:  $P < 0,001$ ).

A „*monitorozás*” elemei közül intraoperatív körülmények között összesen tizenöt tevékenységet regisztráltunk  $20 \pm 0,4$  (CI: 19,8-20) ponttal. Ez  $19,1 \pm 0,4$  pontra (CI: 19-19,2) csökkent le az intenzív ellátás megkezdésekor (T1-T2:  $P < 0,001$ ), majd tovább redukálódott  $18,5 \pm 1,2$  (CI: 18-19) pontra a következő 48 órában (T2-T5:  $P < 0,001$ ). (17. táblázat)

A „*King's-TISS*” „*keringési rendszer*”-t támogató 14 tevékenysége közül csupán három volt megfigyelhető  $3,1 \pm 0,8$  (CI: 2,9-3,3) ponttal OLTx alatt. A noradrenalin csúcsdózisa  $0,15 \pm 0,13$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{perc}$  volt a graft reperfüzió után. A keringéstámogatási igény 93%-ban eltűnt a 48. órára, amellyel párhuzamosan a „*keringési rendszer*” pontjai is jelentősen lecsökkentek  $0,3 \pm 0,8$  (CI: 0,03–0,5) pontra (T1-T5:  $P < 0,001$ ).

A tizenöt „*légzőrendszer*”-t támogató beavatkozás közül nyolc került regisztrálásra. Az összes beteget 24 órán belül extubáltuk, tehát a „*légzőrendszer*”-t támogató tevékenységek  $23 \pm 2$  pontról (CI: 22–23) szignifikánsan lecsökkentek  $11 \pm 5$  pontra (CI: 9–12) a 24. órára (T1-T4,  $P < 0,001$ ), majd változatlan maradt a vizsgált periódusban.

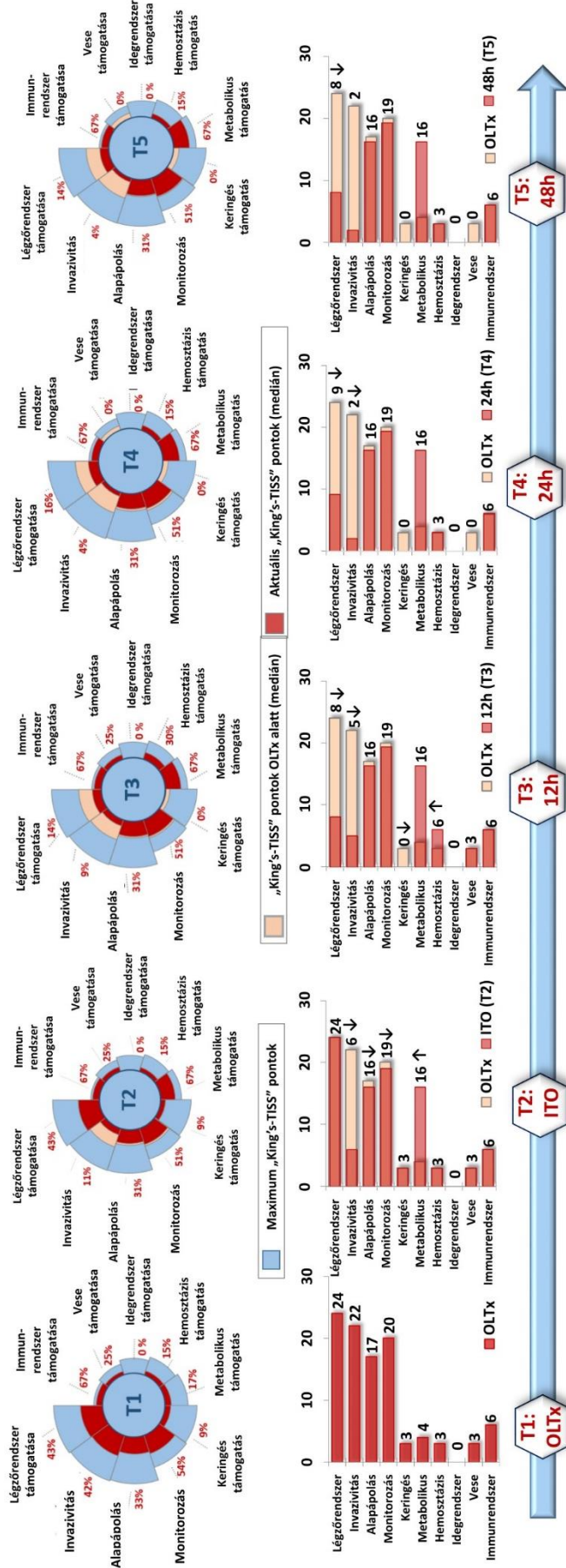
A perioperatív időszakban a „*vesére*” irányuló négy szupportív tevékenység közül csupán kettőre volt szükség, amely intraoperatív  $0,1 \pm 0,6$  (CI: 0,02–0,3) pontot ért el. Diuretikum adásra a 24. óráig a betegek felénél, egyharmaduknak pedig még a 48. órában is szükség volt. Így a „*vese*” támogatás pontjai  $2 \pm 1,5$  (CI: 1,6–2,4) pontra növekedtek a posztoperatív időszak elején (T1-T2:  $P < 0,001$ ), majd a második nap végén  $0,8 \pm 1,4$  (CI: 0,5-1,2) pontra csökkentek le (T2-T5:  $P < 0,001$ ).

Az „*idegrendszer*”-t támogató 6 tevékenység közül mindösszesen az „enkefalopátia kezelése” és a „zavart, agitált beteg ápolása” került regisztrálásra a vizsgált betegek 10%-ánál, amely  $1 \pm 2$  (CI: 0,4–1,5) pontnak felelt meg a 24. órában (T3). Ezen tevékenységek a második napra csaknem teljesen eltűntek.

A „*metabolikus rendszer*” 6 eleme közül öt került regisztrálásra OLTx alatt. A parenterális bevitelt kiegészítve, 5 betegnél már a második nap az enterális táplálást fokozatosan alkalmaztunk. A „*metabolikus rendszer*”-t támogató tevékenységek pont értéke  $15 \pm 3,6$  (CI: 14-16) ponttal tetőzött az intenzív osztályos kezelés megkezdésekor (T1-T2:  $P < 0,001$ ), amelynek a  $14 \pm 3,4$  (CI: 13-15) pontra csökkenése nem volt szignifikáns a posztoperatív 48. órában (T2-T5:  $P = 0,09$ ).

A „*hemosztázis*” hét szupportív tevékenysége közül OLTx alatt csupán az „*intravénás antikoaguláció*”-t regisztráltuk a műtét alatt, összesen  $3 \pm 0$  (CI: 3-3) ponttal. A betegek a protokollnak megfelelően először folyamatos intravénásan adagolva, majd később frakcionáltan szubkután részesültek az antikoagulációban, így a „*hemosztázis*” pontok jelentősen emelkedtek  $4,7 \pm 1,5$  (CI: 4-5) pontra (T1-T3:  $P < 0,001$ ) 12 órával az OLTx után, amelyek a következő 36 órában sem változtak szignifikánsan (T2-T5:  $P = 0,6$ ).

Az „*immunrendszer*”-rel összefüggő három elem közül a regisztrált két tevékenység  $5,7 \pm 0,8$  (CI: 5,5–5,9) pontot ért el. Az összes beteg immunszuppresszív kezelésben részesült, és a betegek 92%-a profilaktikus jelleggel antibiotikumot kapott, azonban a vérkészítménymentes betegeinknél egyéb az immunrendszert támogató eljárásra (pl: plazmaferezisre) nem volt szükség. A pontok kinetikája nem mutatott jelentős változást az OLTx utáni első 48 órában (T1-T2; T2-T5: ns). (18. táblázat) A „Nightingale rose” diagram és oszlopdiagram szervspecifikus és ápolási tevékenységek szerinti csoportosításban szemlélteti a „King's-TISS” pont átlag és medián értékeinek kinetikáját, valamint a maximális pontokhoz viszonyítva az elért pontszámok százalékos arányát. (28. ábra)[126]



28. ábra A „King's-TISS” pontrendszer kinetikája szervspecifikus és ápolási tevékenységek szerinti csoportosításban vérkészítménymentes májátültetés során és az első 48 órában.

„Nightingale rose” diagram és oszlopdiagram szervspecifikus és ápolási tevékenységek szerinti csoportosításban szemlélteti a „King's-TISS” pont átlag és medián értékeinek kinetikáját, valamint a maximális pontokhoz viszonyítva az elért pontszámok százalékos arányát [126]

Rövidítések: ITO: intenzív terápiás osztály, OLTx: Májtranszplantáció (Orthotopic liver transplant)



**16. táblázat: A „King’s-TISS” pontrendszer tevékenységek szerinti csoportosítása I.**

A mérések vérkészítménymentes májtranszplantált betegeknél történtek. (N=59)

Rövidítések: IV: intravénás, ITO: intenzív terápiás osztály, PiCCO: Pulzus kontúr analízis [126]

		<b>OLTx (T1)</b>	<b>ITO (T2)</b>	<b>12h (T3)</b>	<b>24h (T4)</b>	<b>48h (T5)</b>
<b>Alapápolás pontok</b>	Medián (IQR)	17 (0)	16 (0)	16 (0)	16 (0)	16 (1)
	Átlag±szórás	17,8±0,4 (CI:16-17)	16,3±0,4 (CI:16-16,4)	16,1±1,1 (CI:15,3-16)	15,6±1 (CI:13-14)	15,8±1 (CI:13-14)
<b>Alapápolás elemei (29/13)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Intermittálva iv. gyógyszer	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)
Folyamatos iv. gyógyszer	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	50 (85%)	48 (81%)	
Antidekubitor matrac	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)
Rutin kötőscsere	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)
Izolálás	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)
Betegmozgató ágyban	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)
Vizitek	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)
Trachea kanül ellátása	59 (100%)	54 (92%)	8 (14%)	1 (2%)	0 (0%)	
Ágyban fürdetés	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)
Lázcsillapítás	0 (0%)	3 (5%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Melegítő matrac (bair hugger)	59 (100%)	10 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Kommunikáció a hozzátartozókkal	0 (0%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)
Beteg áthelyezés kórházon belül	59 (100%)	5 (8%)	0 (0%)	3 (5%)	18(31%)	
<b>Invazív beavatkozások</b>	Medián (IQR)	22 (0)	6 (1)	5 (0)	2 (0)	2 (1)
	Átlag±szórás	22,2±0,7 (CI:22-22,4)	6±2 (CI:5-6)	5,2±0,5 (CI:5-5,3)	2,3±1 (CI:2-2,5)	1,8±0,7 (CI:1,6-2)
<b>Invazív beavatkozások (32/7)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Nazális/orális intubáció	59 (100%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
PiCCO katéter behelyezés	59 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Arteriás kanül behelyezés	59 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Három/négy lumenű centr. kanül	59 (100%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Nazogasztrikus szonda behelyezés	59 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Mellkasi drain behelyezés	2 (3%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Perifériás kanül behelyezése	59 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

**17. táblázat: A „King’s-TISS” pontrendszer tevékenységek szerinti csoportosítása II.**

A mérések vérkészítménymentes májtranszplantált betegeknél történtek. (N=59)

Rövidítések: CT: komputertomográfia, EKG: elektrokardiogram, ITO: intenzív terápiás osztály, Rtg: röntgen [126]

		OLTx (T1)	ITO (T2)	12h (T3)	24h (T4)	48h (T5)
<b>Monitorozás pontok</b>	Medián (IQR)	20 (0)	19 (0)	19 (0)	19 (0)	19 (2)
	Átlag±szórás	20±0,4 (CI:19,8-20)	19,1±0,4 (CI:19-19,2)	19±0,5 (CI:19-19,3)	18±1 (CI:18-19)	18,5±1,2 (CI:18-19)
<b>Monitorozás elemei (22/15)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Hemodinamikai monitorozás	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	49 (83%)	39 (66%)	
Rutin vérvétel	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	
Speciális laboratóriumi tesztek	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	
Radiológia (Rtg)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	
Gyakori vérvételek >4/műszak	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	54 (92%)	
Óránkénti obszerváció	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	
Ultrahang	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	
EKG	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	
Pulzoximetria	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	
Diagnosztikai eljárás alatti ápolás	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	
Vizelet vizsgálat	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	
Óránkénti neuro obszerváció	59 (100%)	59 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Bevitel/ürítés, egyenleg/óra	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	
Endoscopia/bronchosocopia	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Radiológia (CT)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)	

**18. táblázat: A „King’s-TISS” pontrendszer szervspecifikus csoportosítása**

A mérések vérképzőművelés nélküli májtranszplantált betegeknél történtek. (N=59)  
 Rövidítések: CPAP: folyamatos pozitív légúti nyomás (Continuous positive airway pressure), ITO: intenzív terápiás osztály, IV: Intravénás, NIV: Noninvazív lélegeztetés, SC: szubkután [126]

		OLTx (T1)	ITO (T2)	12h (T3)	24h (T4)	48h (T5)
<b>Keringési rendszer pontok</b>	Medián (IQR)	3 (0)	3 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Átlag±szórás	3,1±0,8 (CI:2,9-3,3)	2,9±1 (CI:2,6-3,3)	1,1±1,5 (CI:0,7-1,5)	0,4±1 (CI:0,1-0,7)	0,3±0,8 (CI:0,03-0,5)
<b>Keringési rendszer elemei (14/3)</b>		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
1 vazóaktív szer adása		54 (91%)	51 (86%)	17 (29%)	6 (10%)	4 (7%)
≥ 2 vazóaktív szer adása		5 (8%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Antiarrhythmia infúzió		1 (2%)	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Légzőrendszer pontok</b>	Medián (IQR)	24 (0)	24 (4)	8 (5)	9 (0)	8 (0)
	Átlag±szórás	23±2 (CI:22-23)	24,4±4,4 (CI:23-26)	11±5 (CI:9-12)	9±2,4 (CI:8-9,4)	8±2 (CI:7-8)
<b>Légzőrendszer elemei (15/8)</b>		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Asszisztált lélegeztetés		59 (100%)	28 (47%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Isoflurane/sevoflurane inhalálás		59 (100%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Pozitív nyomású lélegeztetés		59 (100%)	42 (71%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CPAP lélegeztetés		0 (0%)	20 (33%)	5 (8%)	3 (5%)	0 (0%)
Noninvazív lélegeztetés		0 (0%)	5 (8%)	6 (10%)	6 (10%)	5 (8%)
Oxygen arcmaszk vagy orrkanül		0 (0%)	52 (88%)	59 (100%)	58 (98%)	53 (90%)
Váladék leszívás		59 (100%)	54 (92%)	8 (14%)	1 (2%)	0 (0%)
Mellkasi fizioterápia		0 (0%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)
<b>Vese pontok</b>	Medián (IQR)	0 (0)	3 (3)	3 (3)	0 (3)	0 (3)
	Átlag±szórás	0,1 ± 0,6 (CI: 0,02-0,3)	2±1,5 (CI:1,6-2,4)	1,5±1,5 (CI:1,1-1,9)	1,4±1,5 (CI:1-1,8)	0,8±1,4 (CI:0,5-1,2)
<b>Vese elemei (4/2)</b>		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Diuretikum		3 (5%)	36 (61%)	30 (51%)	28 (47%)	17 (29%)
Hólyagöblítés		0 (0%)	3 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Idegrendszer pontok</b>	Medián (IQR)	0 (0)	0 (1)	0 (1)	0 (0)	0 (0)
	Átlag±szórás	0 (0)	0,7±1,4 (CI:0,3-1,2)	1±2 (CI:0,4-1,5)	0,5±1,5 (CI:0,1-0,9)	0,1±0,9 (CI:0-0,3)
<b>Idegrendszer elemei (6/2)</b>		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Enkefalopátia kezelése		0 (0%)	3 (5%)	8 (14%)	6 (10%)	1 (2%)
Agitált beteg ápolása		0 (0%)	3 (5%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Metabolikus rendszer pontok</b>	Medián (IQR)	4 (0)	16 (4)	16 (0)	16 (4)	16 (4)
	Átlag±szórás	4,5±1,7 (CI:4-5)	15±3,6 (CI:14-16)	16,5±2 (CI:16-17)	16,7±3 (CI:16-17)	14±3,4 (CI:13-15)
<b>Metabolikus rendszer (6/5)</b>		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Metabolikus korrekció (bikarbonát)		1 (2%)	16 (27%)	12 (20%)	7 (12%)	7 (12%)
Totál parenterális táplálás		0 (0%)	59 (100%)	59 (100%)	58 (98%)	54 (92%)
IV nyomelem pótlás		3 (5%)	47 (80%)	54 (92%)	43 (73%)	28 (47%)
Kálium inf, centrális kanülbe		59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)
Enterális táplálás		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	54 (92%)	56 (95%)
<b>Hemosztázis pontok</b>	Medián (IQR)	3 (0)	3 (0)	6 (3)	3 (3)	3 (0)
	Átlag±szórás	3±0 (CI:3-3)	3,4±1 (CI:3-3,6)	4,7±1,5 (CI:4-5)	4,2±1,4 (CI:3,8-4,6)	3,3±1 (CI:3-3,5)
<b>Hemosztázis elemei (7/2)</b>		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Antikoaguláció (iv.)		59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	28 (47%)	7 (12%)
Antikoaguláció (sc.)		0 (0%)	7 (12%)	32 (54%)	54 (92%)	58 (98%)
<b>Immunrendszer pontok</b>	Medián (IQR)	6 (0)	6 (0)	6 (0)	6 (0)	6 (0)
	Átlag±szórás	5,7±0,8 (CI:5,5-5,9)	5,7±0,8 (CI:5,5-5,9)	5,7±0,8 (CI:5,5-5,9)	5,7±0,8 (CI:5,5-5,9)	5,7±0,8 (CI:5,5-5,9)
<b>Immunrendszer elemei (3/2)</b>		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Immunszuppresszió		59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)	59 (100%)
Antibiotikum		54 (92%)	54 (92%)	54 (92%)	54 (92%)	54 (92%)

## 5. Megbeszélés

### 5.1. Perioperatív véralvadási faktorkinetika megbeszélése

A sebészeti technika tökéletesedése mellett az aneszteziológia és intenzív terápia is dinamikusan fejlődött az elmúlt évtizedekben. [5, 9] E fejlődés biztosított lehetőséget arra, hogy a vérmentes sebészeti beavatkozások száma növekedjen. A klinikai gyakorlatban a koagulopátiás vérzés kockázatát alapvetően a konvencionális faktor szintekkel és thrombocyta számmal, a viszkoelasztikus tesztekkel, illetve az alvadási faktor specifikus vérvesztéséget becsülő térfogatalapú hemosztázis-tartalékokkal mérhetjük.

Központunkban 175 vérkészítménymentes májtranszplantáció valósult meg, amelyből 59 esetben alvadási faktor készítmény adására sem volt szükséges. Kutatásunkban résztvevő betegeknél a transzplantáció előtt alacsony MELD értékeket és enyhe extrahepatikus diszfunkciót regisztráltunk. A vér- és faktormentes eseteinknél az alapbetegség oka nagyrészt primer szklerotizáló kolangitisz, hepatitis C-vírus fertőzés és autoimmun hepatitis volt. A végstádiumú májelégtelenség ezen megjelenéseiben többnyire jó szintetikus működést találtunk.

Vérkészítménymentes májtranszplantáltaknál végzett vizsgálati eredményeink megerősítik Massicotte „több mint 2 Egység vörösvérsejt transzfúzó előrejelzése” és a „több mint 900 ml-es intraoperatív vérzés rizikója” prediktív nomogramja hasznosságát, valamint kiegészítik azt a véralvadási faktorkinetika adataival. [121]

Vizsgálatunk első fő megállapítása, hogy a vérkészítmény nélküli májátültetések során a véralvadási faktorkinetika egy „pipa” formáját követte, továbbá intraoperatív körülmények között a fibrinogén szint átlagosan 1,2 g/l-el csökkent. [120] Ez az átlagos csökkenés, mint a pipa első része, véleményünk szerint minden májtranszplantáció során várható, tehát „elkerülhetetlen” veszteség. Korábban Costa és munkatársai is megfigyelték a fibrinogén szint ilyen mértékű (1 g/l-es) csökkenését, de ezek az esetek vérzéssel és transzfúzió igényvel jártak együtt. [127]

Ez azonban csak részben erősíti meg hipotézisünket, mely szerint az 1g/l-es fibrinogén szint csökkenés igazolódott. Azonban a többi vizsgált alvadási faktor – a prothrombin és az V, VII, X faktor – szintjeinél átlagosan 23-40%-os csökkenés mutatkozott, amely így nem haladta meg a hipotézisünkben szereplő 50%-ot. [120]

Dötsch és munkatársai is hangsúlyozzák a konvencionális laboratóriumi, elsősorban a PT és az aPTT-t vizsgálat hasznosságát a koagulopátia kockázat esetén, azonban tanulmányukban a viszkoelasztikus tesztek nagyobb prediktív értékeket mutattak. [16]

A vér viszkoelasztikus tulajdonságait vizsgálva, a műtét végi TEG eredmények egyensúlyban levő alvadásra utaltak, minden esetben 40 mm-nél nagyobb vérrög (MA) volt mérhető. Megítélésünk szerint a fibrinogén szint csökkenését 36 betegnél a vérlemezkék számának emelkedése kompenzálta, amely magyarázat lehet a koagulopátia hiányára. [120, 128, 129] Vizsgálati eredményeink alátámasztják Coakley és Sabate tanulmányát, amely szerint a perioperatív koagulopátiás vérzés veszélyét növeli a kisebb vérröget jelző 35-40 mm-es MA a TEG-en. [14, 15]

A koagulációs faktorok májtranszplantáció előtti úgynevezett „induló” szintje esszenciális fontosságú. Amint azt a demográfiai adatok is mutatják, a vizsgált betegcsoportban az alacsony MELD-pontszám, enyhe extrahepatikus diszfunkció volt jellemző, amely optimális feltételeket biztosít a vérkészítménymentes májtranszplantáció sikeréhez.

A magas MELD-érték, a portális hipertónia súlyossága, a korábbi hasi műtétek, a portális véna trombózisa, az eltérő mértékű endotelopátia jelenléte az intraoperatív vérzés megfelelő prediktorai, azonban vizsgálati csoportunkra ezek nem voltak jellemzők. A cirrhosis etiológiája főként primer szklerotizáló kolangitisz (PSC) (N = 23), hepatitis C-vírus fertőzés (HCV) (N = 10) és autoimmun hepatitis (AIH) (N = 6) volt, jó szintézissel, így betegeink elegendő kiindulási tartalékkal rendelkeztek. Az intraoperatív véralvadási faktorszintek csökkenésének oka lehet fogyasztáson kívül a vérvesztés és a hemodilúció is egyaránt. [130]

Fontos megjegyezni, hogy a tapasztalt sebészeti háttér biztosította, hogy minden vizsgált esetben a teljes intraoperatív vérvesztés nem haladta meg a  $1174 \pm 490$  ml-t, valamint „cell saver” használatára sem került sor. Massicotte és munkatársai is vizsgálták a vérmentes májátültetett betegek adatait. Tanulmányaikban az intraoperatív vérvesztés nem haladta meg a 820 ml-t, amelyet a CVP és a portális hipertenzió sikeres csökkentésével és a „cell saver” használatával tudtak elérni. [25]

Vizsgálatunkban szoros hemodinamikai megfigyelés mellett mi is törekedtünk az alacsony CVP-re és a normovolémiára. Az alvadási faktorok hígulásának elkerülése érdekében óránként ellenőriztük a folyadék egyensúlyt. Továbbá folyadéktöltés helyett

noradrenalinnal kezeltük a graft reperfüzió következtében kialakult vazomotoros változásokat. A folyadék túlterhelésének kiküszöbölése érdekében egyes esetekben a térfogatszubsztitúciót szoros hemodinamikai kontroll mellett vazóaktív támogatással kombináltuk. Ennek megfelelően betegeinknél  $610 \pm 896$  ml pozitív folyadékgyensúly volt regisztrálható.

Jawan és munkatársai is megfigyelték az intraoperatív hipokalcémiát vérmentes májtranszplantációk alatt. Eredményeik arra utaltak, hogy ha az exogén citrátterhelést kizárjuk a transfúzió elkerülése által, a hipokalcémia kockázata az ascites- és folyadékvesztés pótlásra használt 5% albumin használata, valamint a hemodilúció, kapcsán továbbra is fennáll. [131]

Általunk vizsgált betegcsoportban is jellemző volt kalcium (FIV) alacsony szintje, amelyet intraoperatív körülmények között bólus adagolással korrigáltunk, majd szükség szerint perfúzorban folyamatosan pótolunk.

A műtét utáni vérzés hiánya az alacsony fibrinogén, prothrombin és az V, VII, X faktor szintek ellenére arra utal, hogy kevesebb tartalékkapacitás mellett ugyan, de a rendszer kiegyensúlyozott volt. Gyakorlati szempontból elmondható, amennyiben a preoperatív végstádiumú májbetegséggel kapcsolatos fibrinogénszint  $2,2$  g/l felett van, nem várható koagulopátiás vérzés, valamint ha a pozitív folyadékgyensúly elkerülhető, akkor sikeres vérkészítménymentes májátültetés várható. [120]

Kutatásunk második fő megállapítása a fibrinogénszint  $0,9$  g/l-es emelkedése volt az első 24 óra végére. Ezzel egyidőben a II, V, VII, X faktorszintek 12-30%-kal emelkedtek a 48. órára, így a faktorszintek növekedése követte a „pipa jel” felszálló szárának alakját. Vizsgálatunkban a beültetett graftok minőségét alacsonyabb donor risk index és mérsékelt hideg és meleg ischaemiás idők, valamint viszonylag rövidebb műtési idők jellemezték. Mindösszesen egy makroszkópicusan zsírmáj graftot ültettünk be, és csupán a donorok egyharmadánál volt rövid CPR ( $21 \pm 13$  perc, CI: 13-29). Ezen eredmények együttesen jó graft funkciót jeleztek. Kirchner és munkatársai 110 vérmentes májátültetettél megfigyeltek beavatkozást igénylő alacsony fibrinogén szinteket a közvetlen posztoperatív szakban. Ezen esetekben magas ALT ( $> 800$  U/L), AST ( $> 1300$  U/L) szinteket találtak, amely a májműködés károsodására utal. [132] Ezzel ellentétben a megfigyelt betegeinknél a citolízis minden esetben kedvezőbb volt, az AST és ALT enzimek értékei  $800$  U/l alatt maradtak. A posztoperatív fibrinogén, a prothrombin és a

V, VII, X faktorok alacsony szintje ellenére, a posztoperatív vérzés hiánya arra enged következtetni, hogy a rendszer ugyan csökkentett tartalékkapacitással rendelkezett, de egyensúlyban volt. [120]

Hipotézisünk alapján, miszerint a májgraft koagulációs faktor szintézise 48 órán belül helyreállítja az intraoperatív veszteséget, részben igazolódott be. Igaznak ez a fibrinogén esetében mondható, de a többi vizsgált alvadási faktor (II, V, VII, X), különösen a XIII. faktor esetében ez a felvetés nem igazolható.

Tényként megállapítható, hogy vérkészítménymentes májtranszplantált csoportunknál a fibrinogén szint 1,2 g/l-rel és a II, V, VII, X és XIII faktor szintek 30-40%-kal csökkent. Sikeres vérkészítmény-, és akár véralvadási faktormentes májtranszplantációra akkor is számíthatunk, ha Massicotte „több mint 2 egység vörösvérsejt transzfúzió előrejelzése” és a „több mint 900 ml-es intraoperatív vérzés rizikója” nomogramjai alacsony predikciót mutatnak, továbbá, ha a betegek preoperatív kiindulási fibrinogén szintje meghaladja a 2,2 g/l értéket, ha nincs súlyos portális hipertenzió, ha műtéti komplikáció sem várható, és ha elkerülhető a pozitív folyadék egyenleg.

Ez azonban inkább fikció marad az idős betegek körében, illetve a magasabb (> 35) MELD pontszámú betegeknél, a hosszú várakozási listák esetében az alacsony tartalékok és a sérült endoteliális felszín miatt. [120]

Azonban a koagulációs faktorok „pipa jel” kinetikájának és „mágikus számainak” ismerete és annak a laboratóriumi eredményekkel való összevetése alapján feltérképezhető a faktor- és a vérkészítménymentes transzplantáció lehetősége, amely biztonságot és ezáltal magabiztosságot nyújthat a sebésznek és az aneszteziológusnak egyaránt.

Ezen kívül a hemodilúció elkerülése érdekében fenntarthatók a kis tartalékok, minimálisra csökkenthető a vér és a faktorkészítmények beadása. Mivel számos körülmény befolyásolhatja a graft működését, a fibrinogén 0,9 g/l-es és a fent említett alvadási faktorok 20-30%-os növekedése sok esetben továbbra is fikció marad. Azonban szem előtt tartva azt a tényt, hogy többé-kevésbé ideális körülmények között a fibrinogén vérszintje 1 g/l-rel is megemelkedhet 24 órán belül, hasznos információt nyújthat a perioperatív kezelés során. [122]

## 5.2. Perioperatív hemosztázis tartalékok meghatározásának megbeszélése

Az intraoperatív vérvesztés megbecslésére az elmúlt évtizedekben a hagyományos módszer (törlők számolása és lemérése, szívódrainen ürülő vérmennyiség regisztrálása) mellett különböző metódusok alkalmazása is előtérbe kerültek. [133, 134] Ezen módszerek a megengedhető vérveszteség elve alapján, a hemoglobinszint és a hematokrit határértékek meghatározásával segítenek egyénileg megbecsülni azt a térfogatban meghatározott vérmennyiséget, amelynek elvesztése után az oxigénadósság kialakulásának veszélye magas. Oba és munkatársai tanulmányukban 125 májrezekción átesett beteg intraoperatív vérveszteségeit három metódus (hemoglobinszint, hematokrit és a vörösvérsejt változásain alapuló megközelítés) segítségével határozták meg és hasonlították össze a hagyományos módszer (szívódrain, törlők) eredményeivel. Az adatokat elemezve megállapították, hogy a hagyományos módszer alul becsüli a veszteségeket a metódusokhoz képest. [135]

A térfogat alapú hemosztázis tartalékokat és azok kinetikáját irodalmi adatok alapján eddig még nem vizsgálták. A hemosztázis térfogatalapú tartalékának követése nem szokványos megközelítése a nagy vérigényű műtéteknek, ezen belül a májtranszplantációnak. Ezen megközelítés nem helyettesíti a laboratóriumi vagy viszkoelasztikus tesztek általi hemosztázis monitorozást, hanem kiegészíti azt, dinamikus, megnövelve így a betegbiztonságot. Ezáltal a transzplantációs team a konvencionális vagy a viszkoelasztikus tesztek elvégzése nélkül is érzékeli a faktorspecifikus tartalékok csökkenését.

Elvileg, amikor a műtét alatti veszteség megközelíti a legkisebb térfogati tartalékkal rendelkező alvadási faktor tartalékot, akkor a leggyengébb láncszem elve alapján specifikusan, időben beavatkozhat diagnosztikusan, terápiásan, majd a terápia eredményességét konvencionálisan vagy viszkoelasztikus módszerrel újra ellenőrizheti. Ezáltal hipotézisünk igaznak mondható, mely szerint az alvadási faktor specifikus térfogati tartalékok kiegészítik a konvencionális teszteket.

Az intraoperatív vérzés, konzumpció, minimális dilúció okozta fibrinogén és egyéb faktorszint csökkenés szignifikánsan, lényegében felére csökkentette az alvadási faktorspecifikus vérveszteségi térfogatot vizsgálatunkban, és bár egyes faktorszintek megközelítették a koagulopátiás hemosztázis tartalék térfogati értékeit, azokat nem haladták meg. [120]



Így az a hipotézisünk is igazolódott, mely szerint „térfogatalapú” hemosztázis tartalékok alapján megbecsülhető a vér- és faktormentes transzplantációk valószínűsége.

Az alvadási faktorok „térfogatalapú” megközelítése jelezte a legkisebb tartalékkal rendelkező alvadási faktorokat milliliterben kifejezve, a májátültetés utáni korai időszakban is, ezért a transzplantáció utáni folyadékterápia tervezésében és kivitelezésében is segítséget nyújtott a kezelő személyzetnek. Praktikusan, ha hemodinamikai alapon az aktuális tartaléknál nagyobb volumen intravazális bevitelére van szükség, akkor az a specifikus koagulációs faktor párhuzamos pótlásával kell, hogy történjen a dilúciós koagulopátia elkerülése végett, növelve a betegbiztonságot. [136]

Így ez a hipotézisünk is igazolódott, miszerint factorspecifikus hemosztázis tartalékok alapján könnyebben tervezhető a perioperatív célvezérelt, individuális hemosztázis kezelés.

A portális hipertenzió súlyosságát is követő Child-Pugh osztályozás alapján a betegek fele vaszkulárisan dekompenzált volt, az 59-ből 10 beteg súlyosan. A térfogatalapú hemosztázis megközelítés a Child-Pugh klasszifikáció alapján osztályozva, dinamikus érzékeltette az alacsonyabb kiindulási faktorszintek veszélyét a portális hipertenzió jelenlétében is. Ezt igazolja, hogy a kiindulási összartalék a dekompenzált Child-Pugh B csoportnál 36%-kal és Child-Pugh C csoportnál 41%-kal alacsonyabb értékeket mutatott a Child-Pugh A csoporthoz viszonyítva. Azonban jó graft funkcióra utalt, hogy a posztoperatív második napra a csoportok tartalékai közötti különbségek már nem voltak számottevőek. [120]

### 5.3. Perioperatív ápolói tevékenységek és munkaterhelés vizsgálatának megbeszélése

A vérnélküli májátültetés kevésbé invazív eljárásnak mondható, amely elősegíti a rövidebb műtéti időt és intenzív osztályos tartózkodást. Ezekben az esetekben minden bizonnyal nem alakul ki transzfúzióval kapcsolatos komplikáció, mint például akut tüdőkárosodás (TRALI), keringéstúlterhelés (TACO), és immunmoduláció (TRIM), ezáltal vélhetően kevesebb szervspecifikus kezelés és ápolási tevékenység szükséges. [26, 27] Azonban a szoros monitorozás, a tudatosság, éberség, valamint a komplex terápiás és ápolási beavatkozások kulcsfontossága még vérmentes májtranszplantációk kapcsán sem vitatható.

Az eredeti TISS pontrendszer 1974-óta számos változáson és korszerűsítésen ment keresztül. Az egyszerűsített TISS-28 1-5 pont között súlyozza a beavatkozásokat az intenzitásuktól függően. Ez a pontozási rendszer validált az intenzív ellátásban az ápolók munkaterhelésére, a munkaidőre és ápoló-beteg arányra. Egy TISS-28 pont 10,6 perc ápolási tevékenységnek felel meg 6 órás műszakhoz viszonyítva. Ezt a pontozási rendszert széles körben elfogadták és alkalmazták, és mai napig alkalmazzák különböző intenzív osztályokon kritikus állapotú betegek osztályozására és az ápolói munkaerő indikátoraként. [95, 105, 107, 112, 114] A King's College Kórház által a májátültetettekre adaptált TISS-28 („King’s-TISS”) lehetővé teszi 138 tevékenység osztályozásán keresztül az intenzív osztályos ápolási munkaterhelés meghatározását, az 1-4-es pontszám alapján csoportosítva a májátültetés területén. Ismereteink alapján azonban a vérmentes májtranszplantációk perioperatív tevékenységeit eddig még nem vizsgálták a „King’s-TISS” metodikával. A King’s College munkatársai az ápolási beavatkozásokat meghatározott eljárások szerint csoportosították szupportív terápia (4 pont), gyógyszeres kezelés (3 pont), diagnosztika (2 pont), monitorozás, invazív eljárások (1 pont), de soha nem validálták az ápolói munkaidőre, valamint az ápoló beteg arányára sem.

A májtranszplantáció perioperatív tevékenységeit ismerve érthető, hogy a „King’s-TISS” pontrendszer validáció során a 12 órás műszakra meghatározott 7,4 perc/pont munkaidő, szemben az eredeti TISS-28 modellben 6 órás műszakra meghatározott 10,6 perc/ponttal. Gyakorlati szempontból ez azt jelenti, hogy miután a beteg elhagyta a műtőt, a közvetlen posztoperatív ápolás kezdetén az időfaktor miatt minimum egy órán keresztül két ápolóra van szükség a multimodális monitorozás megkezdésére, a POCT tesztek elvégzésére és a

gyógyszeres terápia minél korábbi elindítására. Ezt követően szövődménymentes esetekben általában egy ápoló elegendő. [126]

Kutatásunk ezen fázisában a perioperatív ápolói tevékenységeket és munkaterhelést vizsgáltuk vérkészítménymentes májtranszplantáltaknál a „King's-TISS” pontrendszer segítségével. A betegek középkorúak voltak, mérsékelt túlsúlyra jellemző BMI-vel, alacsony MELD pontszámokkal és változó Child- Pugh klasszifikáció értékkel, a medián intenzív osztályos tartózkodási idő 4 nap, a medián kórházi tartózkodási idő 15 nap volt. Adataink csak részben hasonlíthatóak össze az eredeti Foxton vizsgálati adatokkal, mert ugyan a 402 vizsgált betegek közül 87 esetben a MELD pontszám 11 alatt volt, mint a mi vizsgálati csoportunkban, azonban a vizsgálati időtartamuk hosszabb volt mint 48 óra. [119] Mindezek ellenére, ha a 87 beteg adatait összehasonlítjuk a saját eredményeinkkel, akkor a négy napi TISS-pontszámuk medián értéke 52 pont volt szemben a vizsgálatunkba bevont 59 betegünk két napi TISS-pontszámának medián értékével, ami 84 pont volt.

A májátültetés során az aneszteziológiai asszisztensi tevékenységeket eddig még nem vizsgálták pontozási rendszerekkel. Az anesztéziához kapcsolódó „King's-TISS” és a TISS-28 pontrendszer értékek közötti korreláció nem volt szignifikáns, azonban a „King's-TISS” pontrendszer elemei a klinikai gyakorlathoz képest relevánsnak mondhatóak. Az intraoperatív "King's-TISS" pontszámok magasabbak voltak a posztoperatív időszakhoz viszonyítva (T1: 104 vs. T2-T5: 100-84 pont), ami magyarázható a protokoll szerinti invazív beavatkozásokkal (centrális vénás és arteria radialis, illetve arteria femoralis (PiCCO) kanül, valamint 2 vastag perifériás vénás kanül, gyomorszonda és hólyagkatéter). [24]

Tanulmányunkban regisztrált magasabb „King's-TISS” pont érték háttérében az állhat, hogy a "King's-TISS" pontrendszer a direkt ápolási tevékenységeken kívül tartalmaz indirekt tevékenységeket is, mint például a "hozzátartozókkal való kommunikáció" és a "viziteken" való részvételt, valamint az alapápolás tevékenységei is részletesebbek a TISS-28-hoz viszonyítva.

Az optimális ápoló/beteg arány meghatározása kiemelkedően fontos, mivel a nem megfelelő ápolói létszám megnövekedett munkaterhelést jelent, amely kedvezőtlen betegbiztonsági eredményekkel társul, ami leginkább a kórházi halálozásban mutatkozik

meg. [137] Az ápolói munkaterhelés meghatározása során, tekintettel arra, hogy minden „King's-TISS” pont megegyezik a 12 órás műszakban 7,4 perc munkaidővel, így átlagosan 12,3-9 órányi munkát kellett az ápolóknak elvégezni az első 48 órában.

Így a májátültetés alatt az optimális asszisztens/beteg arány 2:1, az intenzív osztályon a közvetlen posztoperatív szakban pedig először 1,5:1, majd a 36-48. óráig még szövődménymentes esetekben is 1:1 marad az ápoló/beteg arány. Padilha és munkatársai is hasonló megállapításra jutottak tanulmányuk során, miszerint a májátültetés után az ideális ápoló/beteg arány 1:1. [108]

A betegek állapotának javulásával párhuzamosan a „King's-TISS” pontszámok és az ápolói munkaterhelés is szignifikánsan csökkent az első 48 óra alatt. Ez a kinetika azonban nem informatív arról, hogy mely ápolói tevékenységek vagy szervspecifikus beavatkozások álltak a posztoperatív 48. óránál regisztrált  $73 \pm 7$  pontérték háttérében. Tanulmányunk egyik célja volt megválaszolni ezt a kérdést.

Az utóbbi évtizedekben az orvosi és az ápolási tevékenységek is jelentős változáson mentek keresztül, amelyek manapság főként az akut betegségek diagnosztizálására és kezelésére összpontosítanak. Azonban az alapápolási tevékenységek, a betegek alapvető szükségleteinek kielégítése nélkülözhetetlen tényező a beteg gyógyulásában, amelyet manapság az intenzív terápiás beavatkozásokkal összehasonlítva gyakran alábecsülnek. [138-140]

Az alapápolási tevékenységek fontosságát vizsgálatunk is alátámasztja, mivel az átcsoportosított „King's-TISS” szerint e tevékenységek pontszámai változatlanok maradtak az OLTx után 48 órával is. Ez magyarázható azzal, hogy a májátültetett betegek önellátó képessége folyamatosan korlátozott a korai műtét utáni időszakban. [141]

Az alapápolási tevékenységekkel szemben az invazivitás, a monitorozás, a légzőrendszer és a keringési rendszer ápolási tevékenységei jelentősen csökkentek a második műtét utáni nap végére. Amelynek háttérében az állt, hogy a betegeket 12 órán belül extubáltuk, a centrális kanül és a Foley katéter kivételével az összes invazív eszközt a 48. óráig eltávolítottuk, valamint a keringéstámogatást is leállt 48 órán belül.

A vese támogatásához kapcsolódó tevékenységek összefüggésben vannak az etiológiával és a perioperatív vesediszfunkció súlyosságával. A májtranszplantáció előtt a recipiensek 5-50%-ánál alakul ki vesediszfunkció, azonban vizsgálatunkban csupán 3 betegnek volt hepatorenális szindróma a kórelőzményben. Az akut vesekárosodás (AKI) miatti

posztoperatív vesepótló kezelés általában az esetek 8–17%-ában szükséges, azonban vérkészítménymentes májtranszplantáltjaink közül összesen 24-en szenvedtek enyhe AKI-ban, amit diuretikum adásával eredményesen lehetett kezelni. [92, 142]

Az idegrendszert támogató ápolási tevékenységek összefüggnek a hepatikus enkefalopátia preoperatív súlyosságával, amely általában a cirrhotikus betegek 30-85%-ánál fordul elő. A neurológiai specifikus ápolói tevékenységek főként az anesztéziából való ébredésre, valamint a metabolikus zavarok vagy a kalcineurin-inhibitorok mellékhatásai köré összpontosultak. [143, 144]

Vizsgálatunkban a betegek 37%-ánál volt regisztrálva a kórelőzményben hepatikus enkefalopátia és pszichiátriai zavar. Műtét utáni zavartság, agitáció, illetve téveszmék a betegek 10%-ánál jelentkeztek, így a „King’s-TISS” szerint a két neurológiai specifikus beavatkozásra, az „enkefalopátia kezelésére” és az „izgatott betegek gondozására” volt szükség.

Az metabolikus zavarokkal kapcsolatos perioperatív szövődmények előfordulását nagy mértékben befolyásolja a recipiens preoperatív állapota, valamint a műtéti siker és az aneszteziológiai menedzsment.

A vérkészítmény mentesség, a vérzéses szövődmény hiánya, a hemosztázis stabilabb egyensúlya, és a harmadik térbe történő minimális folyadékvesztés miatt vizsgálati csoportunkban a metabolikus rendszert támogató ápolási tevékenységek főként a parenterális, enterális tápláláson és az elektrolit- és folyadékpótláson alapultak.

A májtranszplantáció utáni posztoperatív vérzés 7-15%-ban áll összefüggésben a recipiens koagulációs profiljával. Míg az OLTx utáni vérzés 50%-át a múltban sebészi úton kontrollálták, a koagulopátia hatékonyabb kezelése miatt manapság ez az arány 10–15%-ra csökkent. [142, 145]

A hemosztázis támogató ápolói tevékenység a vérkészítménymentesség és a vérzéses szövődmény hiányában, csupán az antikoagulációból állt. A véralvadásgátlás kezdetben intravénás antitrombin III pótlásból és heparin infúzióból állt, majd a második posztoperatív naptól frakcionált alacsony molekulásúlyú heparinnal (LMWH) kombinálva történt.

Az immunszuppresszió hatékony felépítése és beállítása létfontosságú a májgraft kilökődésének megakadályozásában. Mindemellett a fertőzés a legnagyobb kockázati tényező a májátültetés után. A transzplantált betegeket gyakrabban veszítjük el infekció

miatt, mint rejekcióban. Immunszupprimált betegeknél az egyébként banális fertőző betegségek is nagyon veszélyesek lehetnek. [142, 146] Az immunológiai specifikus ápolási tevékenységek mindvégig változatlanok maradtak a vizsgálati időszakban, betegeinknél nem fordult elő posztoperatív fertőzés vagy kilökődés. Az összes beteg standardizált immunszuppresszív kezelést kapott és az invazivitás fenntartásáig a betegek 92% -a részesült profilaktikus jelleggel antibiotikum terápiaiban.

Hipotézisünk szerint vérkészítménymentes májátültetés kapcsán kevesebb szervspecifikus ápolási tevékenység szükséges, igaznak bizonyult, ezáltal kevesebb ápolói munkaterheléssel is jár. Azonban az a hipotézisünk, hogy a vérkészítménymentes májátültetés hatással van az ápoló/beteg arányra a májtranszplantáció korai perioperatív időszakában csak részben igazolódott, mivel a szoros obszerváció, valamint az alapápolási tevékenységek szükségessége következtében az ápoló/beteg arány a posztoperatív 36. óráig is 1:1 maradt. [126]

## 6. Következtetések

A dolgozatomban leírt klinikai vizsgálatok során elemeztem a vérkészítménymentes májtranszplantáción átesett betegek perioperatív koagulációs faktorkinetikáját, a faktorspecifikus térfogati tartalékok változását, valamint az ápolói munkaterhelést és az elvégzett tevékenységeket szervspecifikus megközelítésben.

A bemutatott vizsgálataink alapján az alábbi következtetések vonhatóak le és új megállapítások fogalmazhatóak meg:

1. A perioperatív alvadási faktorszintek változásait és a hemosztázis tartalékok elkerülhetetlen csökkenésének mértékét *elsőként vizsgálva* elmondható, hogy „ideális” májátültetés során a műtét végéig átlagosan 1,2 g/l-rel csökken a fibrinogén szintje és az egyéb véralvadási faktor szintek (FII, V, VII, X) 30–40%-kal redukálódnak.
2. Ha a betegek preoperatív kiindulási fibrinogén szintje meghaladja a 2,2 g/l-t, nincs súlyos portális hipertónia, semmiféle műtéti komplikáció nem várható, és ha a pozitív folyadékkegyenleg elkerülhető, sikeres vérkészítmény-mentes transzplantáció végezhető.
3. A graft szintézise az akut fázis reakció részeként részlegesen helyreállítja a koagulációs faktor szinteket. A preoperatív szintet elsőként már műtét utáni első napon a fibrinogén éri el, míg a többi vizsgált véralvadási faktorszint (FII, V, VII, X) csupán a második napra közelítik azt meg.
4. A viszkoelasztikus vizsgálatok az alvadási faktor szintek kinetikáját kiegészítve koagulopátia mentes rögnagyságot jeleztek, amely a vérlemezkék kompenzatorikus szerepére utalnak.
5. A preoperatív hemosztázis tartalékok alapján megtervezhető az intraoperatív célvezérelt, individuális hemosztázis kezelés, valamint megbecsülhető a vér- és faktormentes transzplantációk valószínűsége.
6. A hemosztázis térfogatalapú megközelítése dinamikusan jelzi a hemosztázis aktuális tartalékát faktoronként, és segíti a kezelést a beteg egyéni igényeire adaptálni.

7. A hemosztázis térfogati tartalékok ismerete segítséget nyújt – akár a posztoperatív szakban is – a kezelő személyzetnek a iatrogen hemodilúció elkerülésében, azáltal hogy milliliterben fejezi ki a leggyengébb láncszem tartalékát.
8. A hemosztázis nem szokványos, térfogatalapú megközelítése továbbá lehetővé teszi a nagyobb vérzési kockázatú sebészeti beavatkozások vérmentességét.
9. A májtranszplantáció korai posztoperatív időszaka releváns hemosztatikus zavarokat von maga után mindaddig, amíg a graft a véralvadási faktor termelés által nem stabilizálja a hemosztázis egyensúlyt. *Amikor véralvadási faktorok tartaléka a legalacsonyabb, akkor a "legsérülékenyebb" a hemosztázis egyensúlya, ebben az időszakban van szükség a legtöbb ápolási beavatkozásra, különös tekintettel a hemosztázis szoros kontrolljára.*
10. A „King's-TISS” pontrendszer jól szemlélteti az ápolási beavatkozásokat, és egyidőben az ápolói munkaterhelés és ez által a betegsúlyosság indikátora is. A „King's-TISS” összpontszáma átlagosan 30%-kal csökkent a 48. órára.
11. A pontrendszer *elsőként elvégzett validálása* alapján elmondható, hogy egy „King's-TISS” pont 7,4 perc munkaidőnek felel meg. Így a májátültetés alatt az optimális ápoló/beteg arány 2:1, az intenzív osztályon a közvetlen posztoperatív szakban pedig először 1,5:1, majd a 36-48. óráig még szövődménymentes esetekben is 1:1 marad. Az optimális ápoló beteg arány biztosításával megőrizhetőek a hemosztázis tartalékok, a műtői vérmentesség.
12. Mindemellett megjegyzendő, hogy a célvezérelt, individuális hemosztázis kezelés, a „King's-TISS” score-ban nem szereplő beavatkozásokat is jelent (POCT hemosztázis tesztek, alvadási faktorpótlás vagy akár a térfogati tartalékok dinamikus követése).
13. Az új szemlélethez elengedhetetlen az ellátási és ápolási tevékenységek adaptálódása, amely magával vonja az ápolás fejlesztését, úgymint a hemosztázis specifikus pontrendszerek, algoritmusok, protokollok, tananyagok jövőbeni kidolgozását.



## 7. Összefoglalás

A végstádiumba jutott májelégtelen beteg számára egyedül a sikeres májátültetés jelenthet gyógyulást. A transzfúziómentes májtranszplantációk számának növekedésében kiemelkedő szerepet töltött be az új mikrosebészeti módszerek megjelenése mellett a modern altatás és hemoszteziológia is. Májtültetés során a hemosztázis három módszerrel követhető: a hagyományos alvadási faktorszintekkel és a viszkoelasztikus tesztekkel, valamint nem szokványosan megközelítve, az alvadási faktorspecifikus vérveszteségek dinamikus követésével.

Massicotte prediktív nomogramjait alkalmazva, illetve annak tudatában, hogy még „ideális” májátültetés során is lecsökken a fibrinogén szint 1,2 g/l-rel, a FII-V-VII-X faktor szintek 30-40%-kal, a hemosztázis-össztartalék pedig 60%-kal, a preoperatív faktorszintekkel összevetve, felismerhető a vérmentesség lehetősége. A műtét előtti szintet tanulmányunkban elsőként, a fibrinogén érte el már a műtét utáni első napon, míg a többi vizsgált véralvadási faktorszintek csupán a második napra közelítették azt meg, melyek kinetikája “pipa jel” formáját követték.

A hemosztázis térfogatalapú megközelítése segíti a kezelést a beteg egyéni igényeire adaptálni azáltal, hogy a „leggyengébb láncszemet” mutatja meg a rendszerben, így a gyengébben induló graftra is jobban felhívja a figyelmet. A hemosztázis individuális követése során, a három metodikát párhuzamosan alkalmazva, valószínűleg sikeres vérkészítménymentes májátültetés valósulhat meg, amelynek fontosságára a 93%-os 5 éves mortalitási eredményeink is rávilágítanak. A korai posztoperatív időszak releváns hemosztatikus zavarokat von maga után mindaddig, amíg a májgraft nem stabilizálja a hemosztázis egyensúlyt. Amikor a tartalékok a legalacsonyabbak, akkor a "legsérülékenyebb" az egyensúly, így ekkor szükséges a legtöbb ápolási beavatkozás, különös tekintettel a hemosztázis szoros kontrolljára. A májtranszplantáltakra adaptált és általunk munkaterhelésre validált „King's-TISS” pontrendszer alapján, májátültetés alatt az optimális ápoló/beteg arány 2:1, a közvetlen posztoperatív szakban pedig először 1,5:1, majd a 36-48. óráig még szövődménymentes esetekben is 1:1. A szakirodalmat áttekintve elsőként validáltunk ápolási pontrendszert a májtranszplantáció területén, amely segíti a humán erőforrást individuálisan megtervezni, és akár alkalmazható lehetne az Eurotransplant többi májtranszplantációs centrumában is.

## 8. Summary

The only therapeutic option for a patient with an end-stage liver disease is liver transplantation. Modern anaesthesia and haemostaseology, along with the emerging, novel microsurgical techniques play pivotal role in the increase of the number blood product free liver transplants. Haemostasis can be monitored by three different methodologies: traditional measurements of clotting factor levels, utilizing viscoelastic tests, and with a non-traditional approach, dynamic follow-up of clotting factor specific blood losses. Applying predictive nomograms of Massicotte and keeping in mind that even during „ideal” liver transplantation levels of fibrin decreases by 1.2 g/L, factors II, V, VII, X by 30-40% and haemostasis reserve by 60% compared with preoperative factor levels, possibility of transfusion free transplant might be predicted. Initially fibrinogen reached the preoperative level in our study on the first day after liver transplantation, while other clotting factor levels reached those of preoperative values only on the second postoperative day with a kinetic of a “tick mark” shape.

Volume based approach of haemostasis helps to adapt treatment to individual patient needs by revealing the „weakest link” in the system, therefore draws attention to the less optimally launchig graft. Applying these three methodologies during the individual follow-up of haemostasis, a successful blood product free transplant can be achieved revealing an important fact that 5 year survival in blood product free liver transplant is 93%. Early postoperative period is associated with haemostatic derangements until the liver graft is not stabilizing the balance of haemostasis. This balance is most vulnerable when reserves are most depleted, that is why most nursing activities are required at this stage focusing on the close control of haemostasis.

Based on the „King’s TISS” score adopted to liver transplant patients and validated to workload by our team, the optimal nurse/patient ratio is 2:1 during the procedure, 1.5:1 in the early postoperative period and remains 1:1 even in complication free cases for 36-48 hours. We are the first to possess a validated nursing score in the field of liver transplantation, that helps in the individual planning of human resources and might as well be applied in other centres of Eurotransplant.

## 9. Irodalomjegyzék

1. Központi S, Hivatal. (2017) Demográfiai Évkönyv KSH, 99.
2. Garcia Martinez JJ and Bendjelid K. (2018) Artificial liver support systems: what is new over the last decade? *Ann Intensive Care*, 8: 109-113.
3. Rikker C. (2009) A máj pótló kezelés mai lehetőségei *Orv Hetil*, 150: 2299-2307.
4. Adam R, Karam V, Cailliez V, Jg OG, Mirza D, Cherqui D, Klempnauer J, Salizzoni M, Pratschke J, Jamieson N, Hidalgo E, Paul A, Andujar RL, Lerut J, Fisher L, Boudjema K, Fondevila C, Soubrane O, Bachellier P, Pinna AD, Berlakovich G, Bennet W, Pinzani M, Schemmer P, Zieniewicz K, Romero CJ, De Simone P, Ericzon BG, Schneeberger S, Wigmore SJ, Prous JF, Colledan M, Porte RJ, Yilmaz S, Azoulay D, Pirenne J, Line PD, Trunecka P, Navarro F, Lopez AV, De Carlis L, Pena SR, Kochs E, and Duvoux C. (2018) 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*, 31: 1293-1317.
5. Wettstein DT, Sz. Máthé, Z. (2019) A májtranszplantáció új kihívásai. *Orv Hetil*, 160: 1127-1135.
6. Bogár L. (szerk.), Az önálló magyar aneszteziológia és intenzív terápia első 50 éve: 1958-2008. *Semmelweis Kiadó*: 2008: 13-97.
7. Tekeres M, Az intenzív terápia története. In: Bogár L, Molnár, Zs. (szerk), Az intenzív terápia gyakorlata. *Medicina Könykiadó Zrt., Budapest*, 2013: 19-22.
8. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, De Robertis E, Faraoni D, Filipescu DC, Fries D, Haas T, Jacob M, Lance MD, Pitarch JVL, Mallett S, Meier J, Molnar ZL, Rahe-Meyer N, Samama CM, Stensballe J, Van Der Linden PJF, Wikkelso AJ, Wouters P, Wyffels P, and Zacharowski K. (2017) Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*, 34: 332-395.
9. Babik BF, J. Matusovits, A. Fülesdi, B. (2019) Lépéskényszerben-új feladatok az életveszélyes perioperatív vérzések ellátásában. *Orv Hetil*, 160: 203-213.

10. Babik B FJE. (2013) Management of severe perioperative bleeding. Az életveszélyes perioperatív vérzések ellátása. A Magyar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Társaság szakmai irányelve.
11. Gorlinger K. (2006) [Coagulation management during liver transplantation]. *Hamostaseologie*, 26: 64-76.
12. Saner FH, Abeyundara L, Hartmann M, and Mallett SV. (2018) Rational approach to transfusion in liver transplantation. *Minerva Anesthesiol*, 84: 378-388.
13. Hawkins RB, Raymond SL, Hartjes T, Efron PA, Larson SD, Andreoni KA, and Thomas EM. (2018) Review: The Perioperative Use of Thromboelastography for Liver Transplant Patients. *Transplant Proc*, 50: 3552-3558.
14. Coakley M, Reddy K, Mackie I, and Mallett S. (2006) Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 20: 548-553.
15. Sabate A, Blasi A, Costa M, Reyes R, Beltran J, and Torres F. (2018) Assessment of rotational thromboelastometry for the prediction of red blood cell requirements in orthotopic liver transplantation. *Minerva Anesthesiol*, 84: 447-454.
16. Dotsch TM, Dirkmann D, Bezinover D, Hartmann M, Treckmann JW, Paul A, and Saner FH. (2017) Assessment of standard laboratory tests and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. *Br J Anaesth*, 119: 402-410.
17. Sabate A and Dalmau A. (2015) Fibrinogen: A Clinical Update on Liver Transplantation. *Transplant Proc*, 47: 2925-2928.
18. Forkin KT, Colquhoun DA, Nemergut EC, and Huffmyer JL. (2018) The Coagulation Profile of End-Stage Liver Disease and Considerations for Intraoperative Management. *Anesth Analg*, 126: 46-61.
19. Lisman T and Porte RJ. (2010) Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*, 116: 878-885.
20. Northup P and Reutemann B. (2018) Management of Coagulation and Anticoagulation in Liver Transplantation Candidates. *Liver Transpl*, 24: 1119-1132.

21. Fazakas J SA, Életveszélyes perioperatív vérzések ellátása. In: Ujhelyi E KT (szerk), A gyermekaneszteziológia elmélete és gyakorlata. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2015: 517-541.
22. Bezinover D, Dirkmann D, Findlay J, Guta C, Hartmann M, Nicolau-Raducu R, Mukhtar AM, Moguilevitch M, Pivalizza E, Rosenfeld D, Saner F, Wray C, Wagener G, and West J. (2018) Perioperative Coagulation Management in Liver Transplant Recipients. *Transplantation*, 102: 578-592.
23. Jakab F. (2018) Mérföldkövek a májsebészetben. *Orvosi Hetilap*, 159.: 375-383.
24. Fazakas J. S, A. (2018) A májátültetés aneszteziológiai-intenzív terápiás vonatkozásai. *Orvosi Hetilap*, 159: 1891-1897.
25. Massicotte L, Denault AY, Thibeault L, Hevesi Z, Nozza A, and Roy A. (2014) Relationship between conventional coagulation tests and bleeding for 600 consecutive liver transplantations. *Transplantation*, 98: 13-15.
26. Benson AB. (2012) Pulmonary complications of transfused blood components. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 24: 403-418.
27. Yokoyama APH, Kutner JM, Sakashita AM, Nakazawa CY, De Paula TaO, Zamper RPC, Pedroso PT, De Almeida MD, Meira Filho SP, and Orsi FA. (2019) Risk Factors for Transfusion after Orthotopic Liver Transplantation. *Transfus Med Hemother*, 46: 431-439.
28. Barker CF and Markmann JF. (2013) Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 3: 1-18.
29. Murray JE. (1992) Human organ transplantation: background and consequences. *Science*, 256: 1411-1416.
30. Perner F, A transzplantáció története. In: Perner F and Petrányi G (szerk), Szervátültetés. Medicina, Budapest, 2013: 25-28.
31. Langer R. (szerk.), A Baross utcai Sebészeti Klinika története Semmelweis Kiadó, Budapest: 2011: 15-167.
32. Országos Vérellátó Szolgálat Központja. Máj transzplantációs várólista. 2020; Available from: <http://www.ovsz.hu/maj-transzplantacios-varolista>. [megnézve: 2020.03.30]
33. Broering DC, Schulte Am Esch J, Fischer L, and Rogiers X. (2004) Split liver transplantation. *HPB (Oxford)*, 6: 76-82.

34. Dreyzin A, Barnato AE, Soltys KA, Farris C, Sada R, Haberman K, and Fox IJ. (2014) Parent perspectives on decisions to participate in a phase I hepatocyte transplant trial. *Pediatr Transplant*, 18: 112-119.
35. Gerth HU, Pohlen M, Thölking G, Pavenstädt H, Brand M, Wilms C, Hüsing-Kabar A, Görlich D, Kabar I, and Schmidt HH. (2017) Molecular adsorbent recirculating system (MARS) in acute liver injury and graft dysfunction: Results from a case-control study. *PLoS One*, 12: 2-15.
36. Dhokia VD, Madhavan D, Austin A, and Morris CG. (2019) Novel use of Cytosorb haemadsorption to provide biochemical control in liver impairment. *J Intensive Care Soc*, 20: 174-181.
37. Nemes B, Mihaly S, and Asztalos L. (2014) Preface: The dawn of the new age. First experiences after being full member of Eurotransplant. *Transplant Proc*, 46: 2153-2154.
38. Mihály S. (2013) Az Eurotransplant előzetes együttműködés első éves eredményei Magyarországon. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 43: 31-33.
39. Mihály S. (2017) Az Országos Vérellátó Szolgálat szerepe a szervdonációs és transzplantációs gyakorlatban (The role of HNBTS in the organ donation's and transplantation's practice). *Focus medicinae*, 19: 11-13.
40. Weeder PD, Van Rijn R, and Porte RJ. (2015) Machine perfusion in liver transplantation as a tool to prevent non-anastomotic biliary strictures: Rationale, current evidence and future directions. *J Hepatol*, 63: 265-275.
41. Lapelusa A DH, Physiology, Hemostasis. (szerk), StatPearls Treasure Island (FL), 2019: 2-16.
42. Cugno M and Tedeschi A, Chapter 59 - Coagulation Factor Autoantibodies. In: Shoenfeld Y, Meroni PL, and Gershwin ME (szerk), *Autoantibodies (Third Edition)*. Elsevier, San Diego, 2014: 499-509.
43. Cesari M, Pahor M, and Incalzi RA. (2010) Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc Ther*, 28: 72-91.
44. Boffa MB, Wang W, Bajzar L, and Nesheim ME. (1998) Plasma and recombinant thrombin-activable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and activated TAFI compared

- with respect to glycosylation, thrombin/thrombomodulin-dependent activation, thermal stability, and enzymatic properties. *J Biol Chem*, 273: 2127-2135.
45. Ito T, Thachil J, Asakura H, Levy JH, and Iba T. (2019) Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions—a multifaceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Critical Care*, 23: 280-322.
  46. Fear JD, Miloszewski KJ, and Losowsky MS. (1983) The half life of factor XIII in the management of inherited deficiency. *Thromb Haemost*, 49: 102-105.
  47. Joe D. Coagulation full. 2007; Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Coagulation>. [megnézve: 2020.04.07.]
  48. Vuylsteke A, Pagel C, Gerrard C, Reddy B, Nashef S, Aldam P, and Utley M. (2011) The Papworth Bleeding Risk Score: a stratification scheme for identifying cardiac surgery patients at risk of excessive early postoperative bleeding. *Eur J Cardiothorac Surg*, 39: 924-930.
  49. Christensen MC, Dziewior F, Kempel A, and Von Heymann C. (2012) Increased chest tube drainage is independently associated with adverse outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 26: 46-51.
  50. Thiele RH and Raphael J. (2014) A 2014 Update on Coagulation Management for Cardiopulmonary Bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 18: 177-189.
  51. Ellingson KD, Sapiano MRP, Haass KA, Savinkina AA, Baker ML, Chung KW, Henry RA, Berger JJ, Kuehnert MJ, and Basavaraju SV. (2017) Continued decline in blood collection and transfusion in the United States-2015. *Transfusion*, 57 Suppl 2: 1588-1598.
  52. Spahn DR and Rossaint R. (2005) Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth*, 95: 130-139.
  53. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Gordini G, Stahel PF, Hunt BJ, Komadina R, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, and Rossaint R. (2007) Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care*, 11: 1-22.
  54. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A,

- Stahel PF, Vincent JL, and Spahn DR. (2010) Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*, 14: 1-29.
55. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, and Rossaint R. (2013) Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*, 17: 270-382.
56. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer EA, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, and Spahn DR. (2016) The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*, 20: 100-155.
57. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Maegele M, Nardi G, Riddez L, Samama CM, Vincent JL, and Rossaint R. (2019) The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*, 23: 98-172.
58. Hirlemann IH, K. G; Rengeiné, Kiss T, Ágy melletti vizsgálóeljárások ápolói teendői. Mintavétel laboratóriumi vizsgálatokhoz. In: Ujhelyi E (szerk), A gyermekápolás elméleti és gyakorlati alapjai Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2019: 575-596.
59. Schmidt DE, Bruzelius M, Majeed A, Odeberg J, Holmström M, and Ågren A. (2017) Whole blood ristocetin-activated platelet impedance aggregometry (Multiplate) for the rapid detection of Von Willebrand disease. *Thromb Haemost*, 117: 1528-1533.
60. Shen L, Tabaie S, and Ivascu N. (2017) Viscoelastic testing inside and beyond the operating room. *J Thorac Dis*, 9: 299-308.
61. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW, Jr., Starzl TE, and Winter PM. (1985) Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg*, 64: 888-896.



62. Lang T, Bauters A, Braun SL, Pötzsch B, Von Pape KW, Kolde HJ, and Lakner M. (2005) Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 16: 301-310.
63. Zátroch I, Smudla A, Babik B, Tánczos K, Kóbori L, Szabó Z, and Fazakas J. (2020) [Procoagulation, hypercoagulation and fibrinolytic “shut down” detected with ClotPro® viscoelastic tests in COVID-19 patients]. *Orv Hetil*, 161: 899-907.
64. Mitra B, O'reilly G, Cameron PA, Zatta A, and Gruen RL. (2013) Effectiveness of massive transfusion protocols on mortality in trauma: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg*, 83: 918-923.
65. Görlinger K, Fries D, Dirkmann D, Weber CF, Hanke AA, and Schöch H. (2012) Reduction of Fresh Frozen Plasma Requirements by Perioperative Point-of-Care Coagulation Management with Early Calculated Goal-Directed Therapy. *Transfus Med Hemother*, 39: 104-113.
66. Schöch H, Maegele M, and Voelckel W. (2016) Fixed ratio versus goal-directed therapy in trauma. *Curr Opin Anaesthesiol*, 29: 234-244.
67. Schöch H and Schlimp CJ. (2014) Trauma bleeding management: the concept of goal-directed primary care. *Anesth Analg*, 119: 1064-1073.
68. Mohamed R, (Ed). (szerk.), *Blood conservation in the surgical patient*. Williams & Wilkins, Baltimore: 1996: 4-140.
69. Althoff FC, Neb H, Herrmann E, Trentino KM, Vernich L, Füllenbach C, Freedman J, Waters JH, Farmer S, Leahy MF, Zacharowski K, Meybohm P, and Choorapoikayil S. (2019) Multimodal Patient Blood Management Program Based on a Three-pillar Strategy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*, 269: 794-804.
70. J Raic DF, C F. Weber, K Zacharowski, P Meybohm. (szerk.), *Patient Blood Management - Frankfurt PBM Program: University Hospital Frankfurt, Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Therapy*. Hallenberger Media Verlag: 2014.: 1-24.
71. (2015) Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management\*. *Anesthesiology*, 122: 241-275.

72. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, Von Heymann C, Jeppsson A, Koster A, Osnabrugge RL, Ranucci M, Ravn HB, Vonk ABA, Wahba A, and Pagano D. (2018) 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 32: 88-120.
73. Baron DM, Metnitz PG, Fellingner T, Metnitz B, Rhodes A, and Kozek-Langenecker SA. (2016) Evaluation of clinical practice in perioperative patient blood management. *Br J Anaesth*, 117: 610-616.
74. Rahman S and Mallett SV. (2015) Cirrhotic cardiomyopathy: Implications for the perioperative management of liver transplant patients. *World J Hepatol*, 7: 507-520.
75. Fazakas J MT, Ther G. , Transplantation anaesthesia [Transzplantációs anesztézia]. In: L. B (szerk), Anaesthesia and intensive care [Aneszteziológia és intenzív terápia.]. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2014: 338–342.
76. Pascasio JM, Grilo I, López-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Tirado JL, Sousa JM, Rodriguez-Puras MJ, Ferrer MT, Sayago M, Gómez-Bravo MA, and Grilo A. (2014) Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am J Transplant*, 14: 1391-1399.
77. Swanson KL, Wiesner RH, Nyberg SL, Rosen CB, and Krowka MJ. (2008) Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am J Transplant*, 8: 2445-2453.
78. Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, and Parikh CR. (2019) News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol*, 71: 811-822.
79. Teperman LW. (2013) Impact of pretransplant hepatic encephalopathy on liver posttransplantation outcomes. *Int J Hepatol*, 2013: 1-9.
80. Hartmann M, Szalai C, and Saner FH. (2016) Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. *World J Gastroenterol*, 22: 1541-50.
81. Gangireddy VG, Kanneganti PC, Sridhar S, Talla S, and Coleman T. (2014) Management of thrombocytopenia in advanced liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 28: 558-564.

82. Intagliata NM and Caldwell SH. (2017) Changes in hemostasis in liver disease. *J Hepatol*, 67: 1332-1333.
83. Kóbori L, Görög D, Fehérvári I, Nemes B, Fazakas J, Sárváry E, Varga M, Gerlei Z, Doros A, Monostory K, and Perner F, A hazai májátültetési program fejlődése. in *Orvosi Hetilap*. 2013: 858-862.
84. Perner F, A recipiens műtétje. In: Perner F and Petrányi G (szerk), *Szervátültetés. Medicina, Budapest*, 2013: 326-329.
85. Kóbori L, A szegmentátültetés alapjai. In: Perner F and Petrányi G (szerk), *Szervátültetés. Medicina, Budapest*, 2013: 329-331.
86. Kamath M and Olthoff M. (2010) Liver Transplantation in Children: Update 2010. *Pediatric Clinics of North America*, 57: 401-414.
87. Gizella HK, Fulmináns májbetegségben szenvedő betegek speciális ápolása, team-munka jelentősége. in *Egészségtudományi Kar. 2013, Semmelweis Egyetem: Budapest*.
88. Alamo JM, León A, Mellado P, Bernal C, Marín LM, Cepeda C, Suárez G, Serrano J, Padillo J, and Gómez M. (2013) Is "intra-operating room" thromboelastometry useful in liver transplantation? A case-control study in 303 patients. *Transplant Proc*, 45: 3637-3639.
89. Fazakas J, Smudla A, and Rengeiné K, Gyermekkori szervtranszplantáció intenzív terápiája. In: Ujhelyi E (szerk), *A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata. Medicina, Budapest*, 2014: 167-171.
90. Hastie J and Moitra VK, Routine Postoperative Care After Liver Transplantation. In: Wagener G (szerk), *Liver Anesthesiology and Critical Care Medicine. Springer International Publishing, Cham*, 2018: 415-430.
91. Birmingham UO, Liver transplant protocol September 2012. University of Birmingham NHS Trust Liver Unit: Birmingham. 2012: 1-24.
92. Thongprayoon C, Kaewput W, Thamcharoen N, Bathini T, Watthanasuntorn K, Lertjitbanjong P, Sharma K, Salim SA, Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Kroner PT, Aeddula NR, Mao MA, and Cheungpasitporn W. (2019) Incidence and Impact of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *J Clin Med*, 8: 372-397.

93. Rengeiné T, Szervtranszplantáltak ápolása. In: Szalai A and Kovács-Császár M (szerk), Gyermekeintenzív szakápolástan. GYEMSZI in press, Budapest, 2014: 300-316.
94. Vincent JL and Moreno R. (2010) Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care*, 14: 207-216.
95. Da Palma Afonso E. (2018) Nursing workload in the intensive care unit - Can it be measured? *Intensive Crit Care Nurs*, 48: 1-2.
96. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, Debroy MA, Greenstein SM, and Merion RM. (2006) Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*, 6: 783-790.
97. Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, Porte RJ, Rogiers X, and Ringers J. (2012) The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant*, 12: 2789-2796.
98. Elsayed FG, Sholkamy AA, Elshazli M, Elshafie M, and Naguib M. (2015) Comparison of different scoring systems in predicting short-term mortality after liver transplantation. *Transplant Proc*, 47: 1207-1210.
99. Piotrowski D, Sączewska-Piotrowska A, Jaroszewicz J, and Boroń-Kaczmarek A. (2018) Predictive power of Model for End-Stage Liver Disease and Child-Turcotte-Pugh score for mortality in cirrhotic patients. *Clin Exp Hepatol*, 4: 240-246.
100. Freeman RB, Jamieson N, Schaubel DE, Porte RJ, and Villamil FG. (2009) Who should get a liver graft? *J Hepatol*, 50: 664-673.
101. Cholongitas E and Burroughs AK. (2012) The evolution in the prioritization for liver transplantation. *Ann Gastroenterol*, 25: 6-13.
102. Kollégium AÉITS. Az intenzív betegellátásban általánosan használható betegsúlyossági és prognosztikai rendszerek. ; Available from: <http://www.drdiag.hu/iranyelvek.php?id=211>. [megnézve: 2020.03.25]
103. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, and Zimmerman JE. (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 13: 818-829.
104. Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, and Blecher S. (1998) Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a

- multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*, 26: 1793-800.
105. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, and Ferrara LC. (1974) Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med*, 2: 57-60.
  106. Keene AR and Cullen DJ. (1983) Therapeutic Intervention Scoring System: update 1983. *Crit Care Med*, 11: 1-3.
  107. Miranda DR, De Rijk A, and Schaufeli W. (1996) Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items--results from a multicenter study. *Crit Care Med*, 24: 64-73.
  108. Padilha KG, Sousa RM, Kimura M, Miyadahira AM, Da Cruz DA, Vattimo Mde F, Fusco SR, De Campos ME, Mendes EM, and Mayor ER. (2007) Nursing workload in intensive care units: a study using the Therapeutic Intervention Scoring System-28 (TISS-28). *Intensive Crit Care Nurs*, 23: 162-169.
  109. Miranda DR, Nap R, De Rijk A, Schaufeli W, and Iapichino G. (2003) Nursing activities score. *Crit Care Med*, 31: 374-382.
  110. Carrara FS, Zanei SS, Cremasco MF, and Whitaker IY. (2016) Outcomes and nursing workload related to obese patients in the intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs*, 35: 45-51.
  111. Giuliani E, Lionte G, Ferri P, and Barbieri A. (2018) The burden of not-weighted factors - Nursing workload in a medical Intensive Care Unit. *Intensive Crit Care Nurs*, 47: 98-101.
  112. Greaves J, Goodall D, Berry A, Shrestha S, Richardson A, and Pearson P. (2018) Nursing workloads and activity in critical care: A review of the evidence. *Intensive Crit Care Nurs*, 48: 10-20.
  113. Tubbs-Cooley HL, Mara CA, Carle AC, and Gurses AP. (2018) The NASA Task Load Index as a measure of overall workload among neonatal, paediatric and adult intensive care nurses. *Intensive Crit Care Nurs*, 46: 64-69.
  114. Nieri AS, Manousaki K, Kalafati M, Padilha KG, Stafseth SK, Katsoulas T, Matziou V, and Giannakopoulou M. (2018) Validation of the nursing workload scoring systems "Nursing Activities Score" (NAS), and "Therapeutic Intervention

- Scoring System for Critically Ill Children" (TISS-C) in a Greek Paediatric Intensive Care Unit. *Intensive Crit Care Nurs*, 48: 3-9.
115. Wang ZW, Zheng J, You LM, Wang YX, Gao MR, and Guan XD. (2018) Evaluation of the simplified therapeutic intervention scoring system: Chinese version. *Intensive Crit Care Nurs*, 45: 85-90.
  116. Ducci AJ, Zanei SS, and Whitaker IY. (2008) [Nursing workload to verify nurse/patient ratio in a cardiology ICU]. *Rev Esc Enferm USP*, 42: 673-680.
  117. Lucchini A, Elli S, De Felippis C, Greco C, Mulas A, Ricucci P, Fumagalli R, and Foti G. (2019) The evaluation of nursing workload within an Italian ECMO Centre: A retrospective observational study. *Intensive Crit Care Nurs*, 55: 1-9.
  118. Stafseth SK, Tønnessen TI, and Fagerström L. (2018) Association between patient classification systems and nurse staffing costs in intensive care units: An exploratory study. *Intensive Crit Care Nurs*, 45: 78-84.
  119. Foxton MR, Al-Freah MA, Portal AJ, Sizer E, Bernal W, Auzinger G, Rela M, Wendon JA, Heaton ND, O'grady JG, and Heneghan MA. (2010) Increased model for end-stage liver disease score at the time of liver transplant results in prolonged hospitalization and overall intensive care unit costs. *Liver Transpl*, 16: 668-677.
  120. Rengeine Kiss T, Smudla A, Dinya E, Kobori L, Piros L, Szabo J, Mathe Z, Illes S, Mandli T, Szabo T, Szabo M, Toth S, Tozser G, Turi C, Fule B, Kanizsai P, and Fazakas J. (2020) [Volume-based haemostasis reserves in blood product free liver transplantations]. *Orv Hetil*, 161: 252-262.
  121. Massicotte L, Carrier FM, Denault AY, Karakiewicz P, Hevesi Z, McCormack M, Thibeault L, Nozza A, Tian Z, Dagenais M, and Roy A. (2018) Development of a Predictive Model for Blood Transfusions and Bleeding During Liver Transplantation: An Observational Cohort Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 32: 1722-1730.
  122. Rengeiné TK, Máthé Z, Piros L, Dinya E, Smudla A, Mándli T, Kóbori L, Doros A, Kanizsai P, and Fazakas J. (2020) How Much Is the Inevitable Loss of Different Coagulation Factors During Blood Product-Free Liver Transplantations? *Transplant Proc*. In press.

123. Sud S, Dwivedi D, Sawhney S, and Panjiyar SP. (2018) Intraoperative error in estimation of blood loss due to change in the size of abdominal swab. *Indian J Anaesth*, 62: 822-824.
124. Molina DK and Dimaio VJ. (2012) Normal organ weights in men: part II-the brain, lungs, liver, spleen, and kidneys. *Am J Forensic Med Pathol*, 33: 368-372.
125. Eipel C, Abshagen K, and Vollmar B. (2010) Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol*, 16: 6046-6057.
126. Rengeiné TK, Tihanyi E, Dinya E, Smudla A, Kóbori L, Kanizsai P, and Fazakas J. (2020) Mapping nursing interventions using the Therapeutic Intervention Scoring System in bloodless liver transplantations. *Intensive Crit Care Nurs*, 102917. In press.
127. Costa M, Dalmau A, Sabate A, Koo M, Aparicio I, and Contreras L. (2014) Low plasma fibrinogen levels and blood product transfusion in liver transplantation. *Minerva Anesthesiol*, 80: 568-573.
128. Niemann MJ, Lund A, Lunen TB, Zaar M, Clemmesen JO, Plomgaard P, Nielsen HB, and Secher NH. (2019) Role of spleen and liver for enhanced hemostatic competence following administration of adrenaline to humans. *Thromb Res*, 176: 95-100.
129. Coelho JC, Balbinot P, Nitsche R, Pinto KA, Parolin MB, and Ivantes CA. (2011) Change in platelet count in patients with hypersplenism subjected to liver transplantation. *Arq Gastroenterol*, 48: 175-178.
130. Nicinska B, Pluta J, Kosieradzki M, Lagiewska B, Wasiak D, Lazowski T, Chmura A, and Trzebicki J. (2014) The effects of in vitro hemodilution and fibrinogen concentrate substitution on thromboelastometry analysis in patients qualified for liver transplantation - preliminary results. *Transplant Proc*, 46: 2758-2761.
131. Jawan B, De Villa V, Luk HN, Chen YS, Chiang YC, Wang CC, Wang SH, Cheng YF, Huang TL, Eng HL, Liu PP, and Chen CL. (2003) Ionized calcium changes during living-donor liver transplantation in patients with and without administration of blood-bank products. *Transpl Int*, 16: 510-514.

132. Kirchner C, Dirkmann D, Treckmann JW, Paul A, Hartmann M, Saner FH, and Gorlinger K. (2014) Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single-center experience. *Transfusion*, 54: 2760-2768.
133. Gibon E, Courpied JP, and Hamadouche M. (2013) Total joint replacement and blood loss: what is the best equation? *Int Orthop*, 37: 735-739.
134. Gross JB. (1983) Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology*, 58: 277-280.
135. Oba A, Ishizawa T, Mise Y, Inoue Y, Ito H, Ono Y, Sato T, Takahashi Y, and Saiura A. (2019) Possible underestimation of blood loss during laparoscopic hepatectomy. *BJS Open*, 3: 336-343.
136. Krzych LJ and Czempik PF. (2017) Association between standard laboratory and functional tests of coagulation in dilutional coagulopathy: an in vitro study. *J Physiol Pharmacol*, 68: 637-645.
137. Neuraz A, Guérin C, Payet C, Polazzi S, Aubrun F, Dailler F, Lehot JJ, Piriou V, Neidecker J, Rimmelé T, Schott AM, and Duclos A. (2015) Patient Mortality Is Associated With Staff Resources and Workload in the ICU: A Multicenter Observational Study. *Crit Care Med*, 43: 1587-1594.
138. Bambi S, Lucchini A, Solaro M, Lumini E, and Rasero L. (2014) [Interventional Patient Hygiene Model. A critical reflection on basic nursing care in intensive care units]. *Assist Inferm Ric*, 33: 90-96.
139. Comisso I AL, Bambi S, Giusti G, Manici M. In: Comisso I AL, Bambi S, Giusti G, Manici M (szerk.), *Nursing in Critical Care Setting An Overview from Basic to Sensitive Outcomes*, Springer: 2018: 3-24.
140. El-Soussi AH and Asfour HI. (2017) A return to the basics; nurses' practices and knowledge about interventional patient hygiene in critical care units. *Intensive Crit Care Nurs*, 40: 11-17.
141. Ergene T. KD, Polat K. Y. . (2019) Fatigue and Physiotherapy in Liver Transplant Recipients. *Clin Exp Health*, 9: 278-282.
142. Mert A. (2016) Intensive care management in adult liver transplantation *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*, 20: 92-110.
143. Grogan TA. (2011) Liver transplantation: issues and nursing care requirements. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 23: 443-456.



144. Patidar KR and Bajaj JS. (2015) Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13: 2048-2061.
145. Mueller AR, Platz KP, and Kremer B. (2004) Early postoperative complications following liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 18: 881-900.
146. Hernandez M, Martin, P., Simkins, J. (2015) Infectious Complications After Liver Transplantation. *Gastroenterology & Hepatology*, 11: 741-753.

## 10. Saját publikációk jegyzéke

### Értekezés témájához kapcsolódó közlemények

#### *Nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény*

- **Rengeiné Kiss T**, Tihanyi E, Dinya E, Smudla A, Kóbori L, Kanizsai P, Fazakas J  
*Mapping the nursing interventions by Therapeutic Intervention Scoring System in bloodless liver transplantations* Intensive Crit Care Nursing, XX, p XX (2020) Article in press  
DOI: 10.1016/j.iccn.2020.102917  
**IF: 1,886**
  
- **Rengeiné Kiss T**, Máthé Z, Piros L, Dinya E, Smudla A, Mándli T, Kóbori L, Doros A, Kanizsai P, Fazakas J  
*How much is the “inevitable” loss of different coagulation factors during blood product free liver transplantations?* Transplantation Proceedings, XX, p. 1-8 (2020), Article in press  
DOI: 10.1016/j.transproceed.2020.05.006  
**IF: 0,784**

#### *Magyar folyóiratban megjelent közlemények:*

- **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  
*Térfogatalapú haemostasistartalékok vérmentes májtranszplantációk során* [Volume-based haemostasis reserves in blood product free liver transplantations]. Orv Hetil, 2020. 161 (7): p. 252-262.  
DOI: <https://doi.org/10.1556/650.2020.31652>  
**IF: 0,497**

*Nemzetközi folyóiratban megjelent előadáskivonat*

- **Rengeiné Kiss T**, Máthé Z, Piros L, Dinya E, Tihanyi E, Smudla A, Fazakas J  
*The hemostasis changes in bloodless liver transplantation*  
**CRITICAL CARE** 21:(Supl 1) pp. 30-31. (2017) 37th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. Bruxelles, Belgium: 2017.03.21 - 2017.03.24.  
DOI: 10.1186/s13054-017-1628-y
- **Rengeiné Kiss T**, Máthé Z, Piros L, Dinya E, Mándli T, Tóth Sz, Smudla A, Illés S, Szabó T, Szabó M, Fazakas J  
*Kinetics of Hemostasis Reserve Capacity in Bloodless Liver Transplantation*  
**TRANSPLANTATION**, 101: (5 Suppl 2): p. 65. (2017) In: The 2017 International Congress of ILTS, ELITA & Licage Prague, Czech Republic: 2017.05.24 -2017.05.27.  
DOI: 10.1097/01.tp.0000520180.40625.72

**Értekezés témájától független közlemények**

*Nemzetközi folyóiratban megjelent előadáskivonat*

- Fazakas J, **Rengeiné Kiss T**, Smudla A *Lung-Liver Inraction* In: Fifth Annual Spring Scientific Symposium In Anaesthesiology And Intensive Care. Konferencia helye, ideje: Nis, Szerbia, 2013.04.19 -2013.04.21. pp. 116-118.

*Magyar folyóiratban megjelent közlemény*

- **Rengeiné Kiss T**, Fazakas J, Ujhelyi E Szakmai összefogás egy akut májelégtelen gyermekért: esetismertetés *Gyermekgyógyászat*. 2012. 63. évf. 6. sz., p. 302-306. ISSN 0017-5900.

*Könyvfejezetek*

- Fazakas, J; Horváthné, Komjátszegi G; **Rengeiné Kiss T**: Szervtranszplantáció In: Dr. Ujhelyi, Enikő (szerk.) *A gyermekápolás elméleti és gyakorlati alapjai* Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó Zrt., (2019) pp. 1075-1091., 17 p. Közlemény: 30432862 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Könyvfejezet)

- Hirlemann, I; Horváthné, Komjátszegi G; **Rengeiné, Kiss T**: Ágy melletti vizsgálóeljárások ápolói teendői. Mintavétel laboratóriumi vizsgálatokhoz In: Dr. Ujhelyi, Enikő (szerk.) A gyermekápolás elméleti és gyakorlati alapjai Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó Zrt., (2019) pp. 575-596., 22 p. Közlemény:30432824 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Könyvfejezet)
- Nagy, R; **Rengeiné, Kiss T**: Extracorporalis kezelések In: Dr. Ujhelyi, Enikő (szerk.) A gyermekápolás elméleti és gyakorlati alapjai Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó Zrt., (2019) pp. 1072-1074., 3 p. Közlemény:30432834 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Könyvfejezet)
- Hirlemann I, Horváthné Komjátszegi G, **Rengeiné Kiss T**: Ágy melletti vizsgálóeljárások In: Biczó Annamária, Kovács-Császár Melinda (szerk.) Gyermekintenzív szakápolástan. 432 p. Budapest: Egészségügyi Nyilvántartási és Képzési Központ (ENKK), 2016. pp. 147-152. (ISBN:978 963 9661 06 6)
- Kovács-Császár M, **Rengeiné Kiss T**: Extracorporalis technikák In: Biczó A, Kovács-Császár M (szerk.) Gyermekintenzív szakápolástan. 432 p. Budapest: Egészségügyi Nyilvántartási és Képzési Központ (ENKK), 2016. pp. 128-135. (ISBN:978 963 9661 06 6)
- Rác A, **Rengeiné Kiss T**: Invazív és noninvazív monitorizálási lehetőségek In: Biczó A, Kovács-Császár Me (szerk.) Gyermekintenzív szakápolástan. 432 p. Budapest: Egészségügyi Nyilvántartási és Képzési Központ (ENKK), 2016. pp. 53-67. (ISBN:978 963 9661 06 6)
- **Rengeiné Kiss T**: Szervtranszplantáltak ápolása pp. 300-316. , 16 p. In: Biczó, Annamária; Kovács-Császár, Melinda (szerk.) Gyermekintenzív szakápolástan Budapest, Magyarország : Egészségügyi Nyilvántartási és Képzési Központ (ENKK), (2016) p. 432 Közlemény:3232789 Jóváhagyott Forrás Könyvrészlet (Könyvfejezet)
- Fazakas, J ; Smudla, A ; **Rengeiné Kiss T**: Gyermekkorai szervtranszplantációk intenzív terápiája In: Ujhelyi, Enikő (szerk.) A gyermekintenzív ellátás elmélete és gyakorlata Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt., (2014) pp. 167-171. Közlemény:2593639 Admin láttamozott Forrás Könyvrészlet (Könyvfejezet )
- Fazakas J, Szabó T, **Rengeiné Kiss T**: Az akut májelégtelenség, In: Bogár L, Molnár Zs (szerk.) Az intenzív terápia gyakorlata. 579 p. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., 2013. pp. 469-479. (Könyvfejezet)(ISBN:978 963 226 440 0)

## 11. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálásan köszönöm témavezetőmnek, **Dr. Fazakas János** PhD egyetemi docens úrnak azt, hogy elindított a kutatói és oktatói pályán, önzetlenül átadta tapasztalatait, szakmai tudását. Hálával tartozom a sokévi segítségért és biztatásért, és azért, hogy mindvégig töretlenül hitt bennem, és akire példaképként nézhetek fel.

Köszönöm **Dr. Mészáros Juditnak** †, aki sajnos már nincs közöttünk, hogy ösztönzött mind a kutatói és az oktatói pályán való elindulásban.

Hálás köszönet illeti **Dr. Dinya Elek** professzor urat a statisztikai számítások terén nyújtott tanításáért és nélkülözhetetlen segítségéért.

Köszönetemet fejezem ki a kutatómunkám során nyújtott támogatásáért **Dr. Máthé Zoltán** professzor úrnak, és **Dr. Kóbori László** professzor úrnak a Transzplantációs Klinika vezetőinek.

Köszönettel és hálával tartozom a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztályán és a Klinikán dolgozó **minden Munkatársamnak**, amiért munkámban legjobb tudásuk szerint önzetlenül segítettek. Külön köszönöm **Tihanyi Editnek** a donor adatok kigyűjtésében nyújtott segítségét.

Köszönettel tartozom **Dr. Smudla Anikó** PhD egyetemi adjunktus asszonynak, akihez mindig bizalommal fordulhattam kérdéseimmel. Köszönöm a **Magyar Transzplantációs Társaságnak** a szakmai támogatást és elismerést.

Köszönettel tartozom **Szüleimnek**, akik felneveltek, elindítottak az életben, de már sajnos ők sem lehetnek közöttünk. Köszönet illeti **Gyermekeimet** a rengeteg szeretetért és türelemért. Köszönöm **Férjemnek** a szeretetet és a kutatás során nyújtott nélkülözhetetlen segítséget, amit a hemosztázis tartalékok kiszámításának gyakorlati alkalmazását megkönnyítő excel makró elkészítésében és a képletek kiszámításának automatizálásában nyújtott.

Végül, de nem utolsó sorban hálás köszönettel tartozom barátnőmnek, **Puskásné Tóth Ibolyának** az elmúlt években nyújtott önzetlen segítségéért és támogatásáért.

## Mellékletek

## 1. melléklet: Újracsoportosított „King’s-TISS” pontrendszer

Az újracsoportosított „King's-TISS” pontrendszer I.	
Alapápolás tevékenységei	Pontok
Hason fektetés	4
Intravénás gyógyszeradagolás tervezetten	3
Intravénás gyógyszeradás akutan, bólusban	3
Mesterséges hypothermia/hűtés	2
Antidekubitor matrac	2
Vizitek	2
Rutin kötéscsere	2
Többszörös kötéscsere	2
Donorgondozás	2
Ortopédiai rögzítés	2
Transzport elhalasztása	2
Ellátás megtagadása	2
Mesterséges hyperthermia/melegítés	2
Hazabocsátás	2
Kiterjedt sebek kezelése	2
Vákuum asszisztált sebkezelés	2
Sztóma kezelés	2
Gyomormosás (gyomortartalom véres)	2
Beöntés	2
Forgatás	1
Ágyban fürdetés	1
Izoláció	1
Hozzátartozókkal való kommunikáció	1
Többszörös ágyneműcsere >3/nap	1
Transzport klinikán belül	1
Másik intézménybe történő áthelyezés	1
Transzport ITO-n belül	1
Elhunyt beteg ellátása	1
Trachea toalett (rögzítés cserével)	1

<b>Az újracsoportosított „King's-TISS” pontrendszer II.</b>	
<b>Invazív beavatkozások</b>	<b>Pontok</b>
Nazo-vagy orotrachealis intubáció	4
Nazogasztrikus szonda levezetése	4
Mellkasi drain behelyezés/eltávolítás	4
Mellkas drainage	4
Intrakraniális kanül behelyezés	3
Lumbális kanül	3
Sürgős műtét	2
Mellkas csapolás (drain)	2
Lumbál punkció	2
Hascsapolás	2
Tracheostoma behelyezés (ITO)	2
Hólyagkatéter behelyezés	1
Perifériás kanülok behelyezése	1
PiCCO kanül behelyezés	1
Artériás katéter behelyezés	1
3 és 4 lumenű centrális kanül behelyezés	1
Juguláris externa behelyezés	1
Pulmonális artériás kanül (Swan-Ganz) behelyezés	1
1 lumenű centrális kanül behelyezés	1
Swan Ganz katéter behelyezés	1
High flow (dializáló) kanül behelyezés	1
Hickmann kanül behelyezés	1
perifériás kanülok behelyezés	1
Swan Ganz katéter ápolás	1
PiCCO kanül ápolás	1
Artériás katéter ápolás	1
3 és 4 lumenű centrális kanül ápolás	1
1 lumenű centrális kanül ápolás	1
High flow (dializáló) kanül ápolás	1
Hickmann/tesio kanül ápolás	1
Juguláris externa ápolás	1
Mellkas nyitás	1

<b>Az újracsoportosított „King's-TISS” pontrendszer III.</b>	
<b>Monitorozás</b>	<b>Pontok</b>
Intrakraniális nyomás mérés	3
Cerebrális funkció monitorozása (EEG)	3
Rtg vizsgálat	2
Speciális laboratóriumi vizsgálat (toxikológia)	2
Ultrahang vizsgálat	2
Endoscopia/bronchoscopia (ITO-n)	2
Diagnosztikai vizsgálatok: Angiográfia	2
Diagnosztikai vizsgálatok: egyéb	2
Hemodinamikai monitorozás (PiCCO, Swan-Ganz)	2
ECHO az ITO-n	2
Diagnosztikai vizsgálatok: CT	2
Diagnosztikai vizsgálatok: MRI	2
Endoscopia/bronchoscopia (ITO-n kívül)	2
Óránkénti obszerváció	1
Pulzoximetria	1
EKG monitorizálás	1
Pontos be-kivétel (óraegyenleg)	1
Vizeletvizsgálat (laboratóriumi)	1
Rutin vérvétel (laboratóriumi)	1
Gyakori vérvétel (laboratóriumi)	1
Diagnosztikai vizsgálatok alatti segédkezés	1
Óránkénti neurológiai státusz (Glasgow Coma Scale)	1



<b>Az újracsoportosított „King's-TISS” pontrendszer IV.</b>	
<b>Keringési rendszer támogatása</b>	<b>Pontok</b>
1 vazoaktív szer infúziója	3
Antiarritmia gyógyszeres kezelése	3
Terlipressin	3
Vesedőzisé dopamin	3
≥2 vazoaktív szer infúziója (inotropok)	3
Akut digitalizálás (48 órán belül)	3
Intraarteriális infúzió (FLOLAN)	3
Pitressin infúzió	2
Nem reanimálandó bete (DNR)	2
Újraélesztés/defibrilláció	2
Kardioverzió	2
Pacemaker	2
Standby pacemaker	2
Intraaortikus ballonpumpa (in situ)	2
<b>Légzőrendszer támogatás tevékenységei</b>	<b>Pontok</b>
Kontrollált lélegeztetés	4
Folyamatos pozitív nyomású lélegeztetés (± PEEP)	4
Spontán lélegeztetés (CPAP) intubált betegnél	4
Noninvazív pozitív nyomású (NIV) lélegeztetés	4
Oxigén terápia arc maszk/orr- vagy tracheostómias kanülön át	4
Extubálás, dekanülálás	4
Vak intratracheális leszívás	4
Mellkasi fizioterápia gyógytornásszal	4
Oldal szétválasztott lélegeztetés	4
Intermittáló (IMV) vagy asszisztált lélegeztetés	4
Bifázisos (BIPAP) lélegeztetés	4
Nitrogén oxid inhalálás	4
Isofluran/Sevoflurane inhalálás	4
Gyógyszer porlasztás	3
Fizioterápia (ITO ápoló által)	1
<b>Vese támogatás tevékenységei</b>	<b>Pontok</b>
Diuretikum agyoedema, vagy csökkent óradiurézis miatt	3
Extrakorporális kezelések (Folyamatos veno-venózus hemofiltráció - CVVH)	3
Hólyagkatéter átöblítése	3
Hólyag átmosás, irrigálás	3
<b>Idegrendszer támogatás tevékenységei</b>	<b>Pontok</b>
Görcsoldás, enkefalopátia kezelés	3
Zavart/agitált beteg ellátása	3
Korlátozás (pl. ágyrács, kikötés)	1
Epidurális/spinális analgészia	3
Betegkontrollált (PCA) analgészia	3
Koponya rögzítés	3

<b>Az újracsoportosított „King's-TISS” pontrendszer V.</b>	
<b>Metabolikus rendszer támogatás tevékenységei</b>	<b>Pontok</b>
Teljes parenterális táplálás	4
Enterális táplálás	4
Iv. nyomelem pótlás (PO <sub>4</sub> , MgSO <sub>4</sub> , Ca <sup>++</sup> )	4
Folyadékvesztés célzott pótlása (Krisztalloid pótlás)	4
Metabolikus acidózis /alkalózis korrekciója	4
Kálium infúzió centrális kanülbe adagolva	4
<b>Hemosztázis támogatás tevékenységei</b>	<b>Pontok</b>
„Aktív” iv. antikoaguláció	3
„Krónikus” sc. antikoaguláció	3
Túlnyomásos transzfúzió (1E<20perc)	3
Thrombocyta transzfúzió	3
>5E vérkészítmény adás	3
Thrombolitikus terápia (Streptokináz)	3
Varix tamponálás	2
<b>Immunrendszer támogatása</b>	<b>Pontok</b>
Antibiotikum	3
Immunszuppresszió	3
Plazmaferezis (egyéb vértisztító eljárások)	3
<b>Összesen: 138 tevékenység</b>	<b>Összpontszám: 314</b>

Foxton és munkatársai tanulmánya alapján lefordítva Forrás: [119]