

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

Doktori tézisek

**Rengeiné Kiss Tímea**

Semmelweis Egyetem  
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Fazakas János, Ph.D, 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

## 1. Bevezetés

Nemzetközi viszonylatban évente több százezer, Magyarországon több mint 5000 beteg halálát májelégtelenség okozza. Napjainkban a végstádiumba jutott májelégtelen beteg számára az egyedüli kezelési megoldás a májtranszplantáció.

A májátültetés utáni eredmények javuló tendenciát mutatnak, amit a Kaplan-Meier görbe is alátámaszt, amely szerint az átlagos 5 éves túlélés 70-75 % körüli. Egyre több beteg számára jelent életmentő kezelést, miközben az indikációs kör egyre változatosabb. Megnövekedett a transzfúziómentes májtranszplantációk száma is, amelyben kiemelkedő szerepet töltött be az új mikrosebészeti módszerek megjelenése mellett a modern altatás és a hemoszteziológia is. Előtérbe került a hemosztázis sejtalapú és egyensúlyok elvén működő megközelítése, kibővültek a betegség melletti monitorozási lehetőségek, valamint nőtt a rendelkezésre álló véralvadási faktorkészítmények alkalmazása, amellyel lehetővé vált a differenciáltabb terápiás beavatkozás is.

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

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. Azonban a szoros monitorozás, a tudatosság, éberség, valamint a komplex terápiás és ápolási beavatkozások kulcsfontossága még ezen esetekben sem vitatható.

Dolgozatom fő célja az volt, megvizsgálni a perioperatív alvadási faktorszintek és azok térfogati tartalékainak kinetikáját. Valamint feltárni, hogy a hemosztázis menedzsmentben bekövetkezett innovatív fejlődés következtében milyen

szemlélet/paradigmaváltás szükséges a humán erőforrás elosztásban és az ellátási, ápolási tevékenységek kapcsán májtranszplantált betegeknel.

## 2. Célkitűzés

Kutatásunk célja volt elemezni a vérkészítménymentes májtranszplantáción átesett betegek perioperatív koagulációs faktorkinetikáját. Valamint célunk volt megvizsgálni az alvadási faktorspecifikus vérvesztés alapján kiszámolt térfogati tartalékokat a Child-Pugh score tükrében is. A perioperatív hemosztázist befolyásoló tényezők minimalizálása érdekében a vizsgálatot vér- és faktorkészítmény mentes májtranszplantációknál tartottuk érdemesnek elvégezni.

Továbbá célkitűzésünk volt feltárni a perioperatív ápolói munkaterhelést egy májtranszplantáltakra adaptált score rendszer segítségével, és validálni a munkaidőt és az ápoló/beteg arányt a klinikai gyakorlattal összhangban. Vizsgáltuk mely ápolói tevékenységek szükségesek szervspecifikus megközelítésben az első 48 órában.

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

Az elmúlt időszakban számos vérmentes májtranszplantáció adatait tették közzé, azonban e 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 egy „pipa” alakjával jellemezhető.

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

A megengedhető vérveszteség elvét évtizedek óta használják a hemoglobin határértékek meghatározására az anémiás hypoxia szempontjából. Felmerül, hogy ha ezt az elvet az alvadási faktorok esetében alkalmazzuk, akkor térfogatban is meghatározható az a vérmennyiség, amelynek elvesztése során koagulopátiás, diffúz vérzés kialakulása várható.

### **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, tekintettel hogy nem történik vérkészítmények alkalmazása, továbbá nem alakul ki transfúzióval kapcsolatos komplikáció, ezáltal vélhetően kevesebb szervspecifikus kezelés és ápolási tevékenység szükséges.
- Feltételezzük, a vérkészítménymentes májátültetés 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 Transzplantációs és Sebészeti Klinikán 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. Második lépésként az anonimitás biztosítása érdekében a betegek nevét kódoltuk, és az adatokat prospektív módon gyűjtöttük a dokumentációból. A vizsgálati időszak alatt a 175 vérkészítménymentes májtranszplantációból 59 beteget tudunk 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.

A májtranszplantációk véna cava szegmens/cross-clamp technikával, veno-venózus bypass nélkül történtek a grafitot átlagosan 200-300 ml vérrel átmosva. A betegek az intézményi protokollnak megfelelően azonos anesztéziában részesültek. Az invazív eszközök (artériás kanülök, hármas lumenű centrális kanül és perifériás kanülök, Foley katéter, valamint dupla lumenű Salem szonda) behelyezése intraoperatív körülmények között, narkózisban történt. A tapasztalt műtéti háttér garantálta, hogy a teljes vérvesztésget minden vizsgált esetben minimalizálják, vérmentő használat hiányában. A posztoperatív időszakban az összes májátültetettet az intenzív osztályon standardizált protokoll alapján kezeltük. Vizsgáltuk 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, és az intenzív osztályos és a kórházi napok számát, továbbá a perioperatív szövődeményeket és a túlélést is rögzítettük.

A betegek hemodinamikai megfigyelését transzpulmonális termodilúciós technikával (PiCCO2 monitor, Gettinge/Pulsion Medical System) végeztük. A megbecsült intraoperatív vérvesztésüket az eltávolított májból származó vérvesztéséből, a graft prezervációs oldatának saját vérrel történő kiöblítéséből származó veszteségéből és az elkerülhetetlen sebészeti vérvesztés (sebészeti szívérendszerrel összegyűjtött vér és az átítatott törlek száma) alapján számítottuk ki. Az intraoperatív folyadék egyensúlyt a beadott kristalloid- és kolloid oldatok, valamint a számolt vérvesztés, vizeletürítés és a megbecsült perspiráció insensibilis (2 ml/kg/óra) különbsége alapján határoztuk meg. Normovolémia esetén a graft reperfúziója után az ischaemiás reperfúziós hipotóniát vazopresszorral kezeltük. A tolerálható hipovolémia/vasoplegia fenntartása érdekében azonban esetenként folyadékpótlást és vazóaktív gyógyszert együttesen is alkalmaztunk, így a kezelést a beteg pillanatnyi hemosztázisához és hemodinamikai állapotához igazítottuk. A műtét után a posztoperatív "nulla" folyadék egyenleget céloztuk meg, szorosan követve az óránkénti veszteségeket és a folyadékbevitelt. Hipokalcémia esetén a kalciumpótlást az intézményi protokollnak megfelelően folyamatos infúziós pumpán át, illetve igény szerint bólusban adagoltuk. A graft véráramlását Doppler ultrahangvizsgálattal minden nap radiológus ellenőrizte.

A vizsgált alvadási faktorok (F I, II, V, VII, X, XIII, antithrombin III) a hematokrit és thrombocyta, valamint az össz- és direkt bilirubin, májenzimek (ALP, GOT, GPT, GGT, LDH) szint mérésekhez Sysmex CS 2000i, Sysmex XN-1000 és Siemens Dimension® RxL Max ® Integrated Chemistry System műszereket használtunk. A laboratóriumi vizsgálatokat előre meghatározott időpontokban végeztük: májtranszplantáció előtt (T1), műtét végén (T2), majd 12 órával (T3), 24 órával (T4) és 48 órával (T5) a májátültetés után. A thrombelasztográfiás (TEG) vizsgálatokhoz a Haemonetics® 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).

## 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 betegek hagyományos alvadási faktorszintjei (F I, II, V, VII, X, XIII, antithrombin III) alapján elemeztük a térfogatalapú faktorspecifikus hemosztázis tartalékokat.

A térfogatalapú faktorspecifikus vérveszteségeket és a hemosztázis-össztartalékokat Gross metódussal és trigonometrikus képlet segítségével határoztuk meg, kiindulási és “koagulopátiás” trigger szintek alapján. A hemosztázis-tartalékokat Child-Pugh osztályozás szerint is összehasonlítottuk. 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.

#### Az alvadási faktorspecifikus megengedhető vérveszteség módszertana

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 (FI: 1g/l, FII-V-VII-X: 30%, FXIII: 60%, Thrombocyt: 30 G/l, AT III: 40%, Hematokrit: 27%, Kalcium 2,0 mmol/L) segítségével, amit milliliterben fejeztük ki:

$$\text{Megengedhető vérveszteség} = \frac{\text{Vértérfogat} * 2 * (\text{Aktuális labor érték} - \text{Trigger szint})}{(\text{Aktuális labor érték} + \text{Trigger szint})}$$

A faktorspecifikus megengedhető vérveszteségeket együttesen térfogatalapú hemosztázis-össztartaléknak (HT) neveztük el és sugár diagram segítségével ábrázoltuk. A sugárdiagram görbe alatti területét a tíz faktor által alkotott tíz különböző háromszög területének összegéből kaptuk meg és L2-ben fejeztük ki. Az egyes háromszögek területét trigonometrikus területképlet alapján számítottuk, ahol „a” és „b” az adott háromszöget képező egymással szomszédos faktorok értéke.

### 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.

Az új kihívásokkal szembeesülve, 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 score rendszert, amely alkalmas lehet e speciális betegcsoport vizsgálatára.

A TISS-28 score validált és világszerte használt pontrendszer az ápolói munkaidő és ápoló beteg arányának meghatározására. 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. 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” score összes változóját, ápolási tevékenységeit súlyozva. A betegek ellátása során megtörtént valamennyi beavatkozás, ápolási tevékenység regisztrálásra került a táblázatban.

Az ápoló munkaidő meghatározása TISS-28 és „King's-TISS” score alapján regisztrált elvégzett tevékenységek arányosításával, valamint a TISS-28 és a „King's-TISS” pontok összehasonlításához regressziós képletet ( $\bar{y} = a + b * x$ ) és Pearson-féle korrelációt használtuk statisztikus segítségével.

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: aneszteziológiai asszisztensi feladatok), ITO-ra érkezéskor (T2: intenzív ápolói feladatok) és 12 -24-48 órával az OLTx után (T3-4-5: intenzív ápolói feladatok). 295 mérési pont korrelációját vizsgáltuk.

A célkitűzés szerint a „King's-TISS” pontszám 138 ápolói tevékenységét szervrendszerekre (légzőrendszer-, keringési rendszer-, vese-, idegrendszer-, homeosztázis-, hemosztázis-, immunológia szupportív terápiája) és ápolási beavatkozásokra (alapápolás, monitorozás, invazív tevékenységek) csoportosítottuk, és azok perioperatív (T1-T5) változásait vizsgáltuk.

### **Statisztikai analízis**

Az 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, 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 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 létrehozásához a Microsoft Excel 2016. szoftvercsomagot használtuk.

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

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

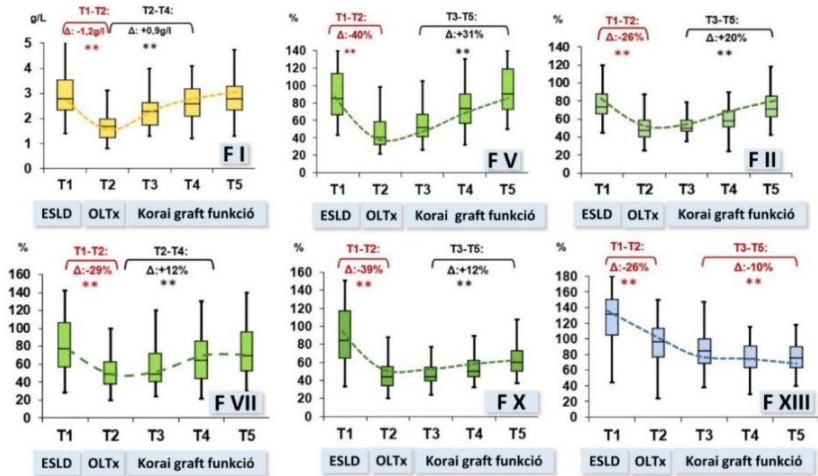
## 4. Eredmények

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

Vizsgálatunkban a májátültetés leggyakoribb indikációi primer szklerotizáló kolangitisz, hepatitis C-vírusfertőzés és autoimmun hepatitis volt. A betegek középkorúak voltak, mérsékelt túlsúlyra jellemző BMI-vel, alacsony MELD pontszámokkal és változó Child- Pugh score értékkel, a medián intenzív osztályos tartózkodási idő 4 nap IQR:2, a medián kórházi tartózkodási idő 15 nap IQR:6 volt. A Massicotte prediktív nomogramjai alapján 2 egységnél nagyobb transzfúzió igény 2%-os eséllyel volt várható, valamint 36%-os volt a több mint 900 ml-es intraoperatív vérzés rizikója. Az intraoperatív vérvesztés  $1174 \pm 490$  ml volt, amelyet májkivételből származó vérvesztés, a graft saját vérrel történő öblítése (graft méret) és az elkerülhetetlen sebészi vérzés (műtéti elszívás) alapján becsültünk meg. A teljes intraoperatív folyadékkegyenleg  $611 \pm 896$  ml (CI: 377-844) volt. A kutatási protokollnak megfelelően az intraoperatív vérzés kompenzálására egyik betegnél sem volt szükség vörösvérsejt szuszpenzióra, friss fagyasztott plazmára, thrombocytára vagy véralvadási faktor (fibrinogén, prothrombin komplex) pótlásra.

A transzplantáció végére szignifikáns factorszint csökkenést figyeltünk meg az összes vizsgált faktor (F I, II, V, VII, X, XIII) tekintetében: a fibrinogén 1,2 g/l-el a többi koagulációs factorszint 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, factorszintek 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 factorszint 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. (1. ábra)

## KOAGULÁCIÓS FAKTOR KINETIKA



**1. ábra: Véralvadási faktor kinetika 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  $** P < 0,01$ ; ESLD: végstádiumú májbetegség (endstage liver disease), FI: I faktor; FII: II faktor; FV: V faktor; FVII: VII faktor; FX: X faktor; FXIII.: XIII faktor.)

A thrombocyta szám 36 betegnél  $36 \pm 43$  G / L-el (CI: 21-51) növekedett a májtranszplantáció végére ( $p = 0,04$ ), az összes beteg vizsgálva viszont  $3,3 \pm 53$  G / L-es (CI: -10-17) változás volt megfigyelhető (T1-T2,  $P = 0,62$ ).

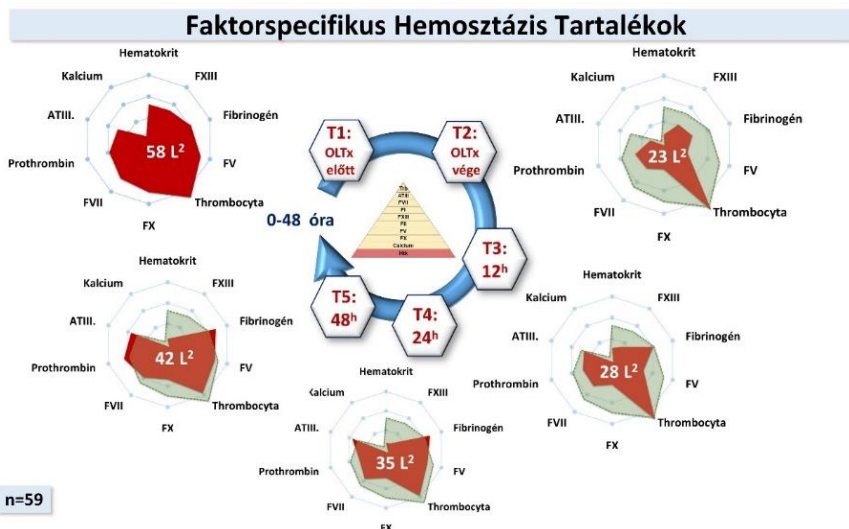
A thromboelasztográfiás vizsgálatokon a véralvadási idő minimális növekedése, a röginetika, a vérrög-amplitúdó enyhe csökkenése volt megfigyelhető, azonban minden paraméter a normál tartományban maradt OLTx (T1-T2) végén is.

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 intrathoracális 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 reperfüzió 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 jelentősen emelkedett. 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. Vizsgálatunkban a beültetett graftok minőségét illetően a donor rizikó index  $1,5 \pm 0,3$  (CI: 1,4-1,5) volt. A sebészi szövődeményeket áttekintve megállapíthatjuk, hogy az első 48 órában nem történt reoperáció. A vérkészítménymentes májtranszplantált betegeink 93%-a 5 év után is él.

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

A vérkészítménymentes 59 májtranszplantált betegnél a Gross metódus alapján meghatározott térfogatalapú preoperatív hemosztázis-tartalékok közül a thrombocytá, az V-X -VII faktor és a fibrinogén a teljes keringő vértérfogathoz viszonyítva 75%-nál nagyobb tartalékot mutatott. A keringő vértérfogat 50%-nál nagyobb tartalékkal a II-XIII faktorok, az AT III és a hematokrit rendelkezett. Az alvadásspecifikus tartalékok szignifikánsan csökkentek a májtranszplantáció végére. A kiindulási értékek felére csökkent a prothrombinase (V-X) és a hematokrit. A vértérfogat 1/3-ának megfelelő tartalékcsökkenést találtunk a VII faktor, fibrinogén és az AT III esetében, 25%-os csökkenést tapasztaltunk a prothrombin és XIII faktor esetében.

A thrombocyta alapú tartalékok viszont nem változtak az OLTx végére. A térfogatalapú hemosztázis-tartalékok a májátültetés után követték a faktorszinteket. A fibrinogén tartaléka 24 óra alatt rendeződött ( $p < 0,001$ ). A II-V-VII-X faktorok tartalékai lassabban emelkedtek és az első 48 óra (T3-T5) alatt csak megközelítették a kiindulási értékeket ( $p < 0,001$ ). A görbe alatti területből kiszámított hemosztázis-össztartalék  $58 \pm 40 \text{ L}^2$ -ről, 61%-kal csökkent a műtét végére (T1-T2;  $p < 0,001$ ), ezt követően növekedett, és a posztoperatív második napra (T5) elérte a kiindulási érték 88%-át. (2. ábra)



**2. ábra: Térfogatalapú factorspecifikus hemosztázis-tartalékok**

A mérések öt előre meghatározott időben, a májtranszplantáció előtt (T1), végén (T2), 12-24-48 órával utána (T3-T4-T5) történtek vérkészítménymentes májtranszplantált betegeknél. (N=59) A factorspecifikus 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 preoperatív kiindulási térfogat látható milliliterben kifejezve. A sugárdiagram görbe alatti területe jelzi a térfogatalapú hemosztázis-össztartalékot (L<sup>2</sup>) Rövidítések: AT III: antithrombin III, Htk: hematokrit, 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, OLTx: májátültetés (orthotopic liver transplantation)

A portális hipertenzió súlyossága szerint vizsgálva, a kiindulási összetartalék 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. A posztoperatív második napra azonban az alvás specifikus tartalékok közötti különbség már nem volt szignifikáns.

### 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  $\geq 10\%$  -kal csökkentek szemben a „King's-TISS” pontokkal, amelyek naponta egyenletesen  $\geq 20\%$  -kal csökkentek (T1-T2, T2-T5  $p = 0,001$ ). A vizsgálati időszakban (T1-T5) erős korrelációt ( $r = 0,666$ ,  $r_2 = 0,44$ ,  $p \leq 0,001$ ) figyeltünk meg a TISS-28 és a „King's-TISS” pontszámok között. 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). A regressziós egyenlet eredménye, valamint a tevékenységek arányosítása alapján a két score rendszer közel 30% -kal különbözik egymástól. Ezen eredmények alapján, ha minden TISS-28 pont 10,6 perc munkaidőt jelent, akkor egy „King-TISS” pont 7,4 perc munkaidőnek felel meg. Gyakorlati szempontból ez azt jelenti, hogy egy ápoló a 12 órás műszak során maximum 97 „King's-TISS” pontnak megfelelő munkát képes egyedül elvégezni. (1. táblázat)

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

"Kings-TISS" score és munkaterhelés								
		OLTx alatt	ITO	12h	24h	48h	p érték	
		(T1)	(T2)	(T3)	(T4)	(T5)	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		
	Mean (SD)	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)	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$
Munkaterhelés 12 órás műszakban	(óra)	12,9 $\pm$ 0,4 (CI:12,1-12,3)	12,3 $\pm$ 0,9 (CI:11-12)	10,4 $\pm$ 0,9 (CI:10,5)	9,7 $\pm$ 0,6 (CI:9-9,5)	9 $\pm$ 0,8 (CI:8,4-8,8)	$p \leq 0,001$	$p \leq 0,001$
Ápoló/beteg arány		2:1	1.5:1	1:1	1:1	1:1-1:1.5		



## 5. 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 felméréseink alapján az alábbi következtetések vonhatóak le, figyelembe véve a célkitűzés során felsorolt hipotéziseinket is:

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. Így a koagulációs faktorszintek kinetikája “pipa jel” formáját követik vérkészítménymentes májtranszplantáció során.
4. A viszkoelasztikus vizsgálatok az alvadási faktor szintek kinetikáját kiegészítve koagulopátia mentes rögnagságot 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 iatrogén hemodilúció elkerülésében, azáltal hogy ml-ben 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” score jól szemlélteti az ápolási beavatkozásokat, és egyidőben az ápolói munkaterhelés és ez által a betegsúlyosság indikátora is. Azonban nem kellően specifikus a hemosztázis jellegű beavatkozásokra, úgymint viskoelasztikus vizsgálatok és a véralvadási faktor koncentrátum alkalmazása, így a score rendszer minimális módosítása szükséges az új kihívásoknak való megfelelés érdekében.
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 szövödménymentes esetekben is 1:1 marad.

## 6. Saját publikációk jegyzéke

### Értekezés témájához kapcsolódó közlemények

#### *Nemzetközi folyóiratban megjelent közlemény*

1. **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: <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2020.102917> **IF: 1,886**
2. **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: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.05.006> **IF: 0,784**
3. **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; Tözsér 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*

1. **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
2. **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**

#### *Magyar folyóiratban megjelent közlemények*

1. 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*

1. 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)
2. 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)
3. 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)
4. Hirlemann I, Horváthné Komjátszegi G, **Rengeiné Kiss T**: Ágy melletti vizsgálóeljárások In: Biczó Annamária, Kovács-Császá M Melinda (szerk.) Gyermekintenzív szakápolástan. 432 p. Budapest: Egészségügyi Nyilvántartási és Képzési Központ (ENKK), 2016. pp. 147-152. (ISBN:978 963 9661 06 6)
5. Kovács-Császá M, **Rengeiné Kiss T**: Extracorporalis technikák In: Biczó A, Kovács-Császá M (szerk.) Gyermekintenzív szakápolástan. 432 p. Budapest: Egészségügyi Nyilvántartási és Képzési Központ (ENKK), 2016. pp. 128-135. (ISBN:978 963 9661 06 6)

6. Rácz 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)
7. **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)
8. Fazakas, J ; Smudla, A ; **Rengeiné, Kiss T** Gyermekkori 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 )
9. 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)