

MOTNJE STRJEVANJA KRVI PRI BOLNIKIHZ OPERATIVNIMI POSEGI NA JETRIH (RESEKCIJE, TRANSPLANTACIJE)

Rade Stanič

Jetra imajo osrednjo vlogo pri hemostazi, saj v njih poteka sinteza večine faktorjev in zaviralcev koagulacije in fibrinolize ter odstranjevanje aktiviranih in neaktiviranih faktorjev koagulacije in fibrinolize ter njihovih produktov razgradnje.

Motnje strjevanja

Pri jetrnih boleznih je okvarjena sinteza mnogih koagulacijskih faktorjev. Koncentraciji fibrinogena in kompleksnega faktorja VIII, katerega sinteza poteka v žilnem endotelu sta normalni ali celo zvišani. Zmanjšana je koncentracija zaviralcev, ki sodelujejo v hemostatskih procesih z zaviranjem koagulacije (AT III), zvišana pa je koncentracija zaviralcev, ki zavirajo fibrinolizo: alfa 2 makroglobulina – proizvajajo ga makrofagi ter alfa I antitripsina, ki nastaja v jetrih in monocitih. Pri mnogih bolnikih z jetrno okvaro je povečana fibrinolitična aktivnost zaradi zmanjšanega odstranjevanja aktivatorja plazminogena ali zmanjšane sinteze zaviralcev fibrinolize.

Sinteza trombocitov je pri jetrnih bolnikih normalna, skrajšana pa je življenska doba trombocitov. Trombocitopenija nastane zaradi sekvestracije trombocitov v vranici.

Koagulacijski monitoring

Za oceno koagulacije zadostujejo osnovni koagulacijski testi: čas krvavitve, protrombinski čas, parcialni tromboplastinski čas ter število trombocitov. Pogosto rezultati koagulacijskih testov niso v sorazmerju s kliničnim stanjem koagulacije. Protrombinski in parcialni tromboplastinski čas sta podaljšana pri večini bolnikov z okvaro jeter. Število trombocitov ne da kvalitativne informacije, testi funkcije trombocitov so nerealni pri bolnikih s trombocitopenijo. Pri večjih operativnih posegih na jetrih nudijo standardni koagulacijski testi, v relativno kratkem času, uporabne informacije o hitro se spreminjajočih hemostatskih procesih.

Tromboelastografija v 30 minutah omogoča določanje aktivnosti faktorjev koagulacije, pokaže dinamično povezavo med trombociti in koagulacijskimi faktorji ter fibrinolitično aktivnost. Obstajajo novejšje viskozoelastične metode koagulacijskega monitoringa.

Predoperativni koagulacijski testi, ki pokažejo motnje koagulacije, lahko napovedo nevarnost medoperativne krvavitve in potrebo po nadomeščanju krvnih pripravkov med razširjenimi jetrnimi resekcijami in transplantacijo jeter. Toda nerealno bi bilo napovedovati krvne izgube le na podlagi vrednosti preoperativnih koagulacijskih testov. Do motenj strjevanja krvi pri večjih operacijah na jetrih pride zaradi okvarjene jetrne funkcije, zmanjšanega števila trombocitov, DIC – a, hemodilucije pri nadomeščanju tekočin, masivne transfuzije ter podhladitve bolnika. Na stopnjo medoperativne krvavitve vplivajo še ohranjene zmognosti sintetskih funkcij jeter, prisotnost sočasnih ledvičnih okvar, žilnih priraslic zaradi predhodnih posegov v zgornji trebušni votlini ter kirurška tehnika.

Zdravljenje koagulacijskih motenj

Predoperativno z vitaminom K zdravimo pomanjkanje od vitamina K odvisnih faktorjev koagulacije.

Sveža zmrznjena plazma vsebuje faktorje, ki pospešujejo in zavirajo koagulacijo in predstavlja najuporabnejše sredstvo za korekcijo motenj strjevanja. Pri neprimernem,

prevelikem nadomeščanju sveže zmrznjene plazme obstaja nevarnost preobremenitve bolnika s tekočino. V nekomplikiranih primerih je vzdrževanje nizkega intravaskularnega volumna združljivo s hemodinamsko stabilnostjo bolnika.

Trombocitno plazmo nadomeščamo pri hudi trombocitopeniji.

Krioprecipitat vsebuje fibrinogen, faktor VIII ter faktor XIII. Uporabljamo ga redko, ker imajo bolniki z okvaro jeter ponavadi visok nivo faktorja VIII.

Redko uporabljamo antikoagulantno zdravljenje. Heparin lahko povzroči trombotopenijo.

Antifibrinolitичne snovi stabilizirajo krhke hemostatske strdke pri lokaliziranih krvavitvah (mukozna razjeda želodčne sluznice, krvavitve iz ezofagealnih varic...). Ko je izražena močno zvišana fibrinoliza lahko uporabimo trans-p-aminomethyl-cyclohexanecarboxylično ter epsylon aminokaprnsko kislino.

Zdravljenje DIC – a je težavno zaradi nejasne diagnoze in kompleksne klinične slike. Najpogosteje dodajamo svežo zmrznjeno plazmo in trombocite z ali brez dodatka heparina.

Plazmafereza lahko izboljša koagulacijo pri bolnikih z jetrno odpovedjo.

Aprotinin, močan inhibitor kalikreina, uporabljamo za omejitve fibrinolize.

Kljub medoperativnim krvavitvam, predstavljajo perioperativni trombotični zapleti vedno prisotno nevarnost. Bolj zaželjena je toleranca manjših krvavitev, kot preveliko prizadevanje za normalizacijo koagulacijskih testov.

Kontinuirano spremljanje koagulacijskega monitoringa in neprestano prilagajanje zdravljenja hitrih hemostatskih sprememb pri bolnikih z večjimi operativnimi posegi na jetrih zmanjša potrebo po nadomeščanju krvnih pripravkov. Uporaba analogne krvi za 32 % zmanjša potrebo po nadomeščanju koncentriranih eritrocitov med jetrno transplantacijo.

Transplantacija jeter

Med transplantacijo jeter zaradi dokončne okvare jetrne funkcije, bolnikovih spremljajočih boleznih, zelo obsežnega kirurškega posega ter velikih hemodinamskih sprememb pri bolniku, prihaja do dramatičnih koagulacijskih motenj.

V preanhepatični fazi diluciona koagulopatija poslabša že obstoječe motnje strjevanja. Pomanjkanje koagulacijskih faktorjev nadomeščamo s svežo zmrznjeno plazmo. Poslabšanje funkcije trombocitov, ugotovljeno s tromboelastografijo, korigiramo s transfuzijo trombocitov. 10 enot trombocitov zviša število trombocitov za $40 - 50 \times 10^9 / L$. Zaradi visokega nivoja fibrinogena in faktorja VIII pri bolnikih z okvaro jeter, je dodajanje krioprecipitata omejeno le v primerih hude fibrinolize. Učinek heparina opažamo pri vzpostavitvi veno - venskega by pass – a. Ta heparinski učinek lahko traja 30 – 60 minut.

Med anhepatično fazo je še prisotna diluciona koagulopatija. Kirurške krvavitve so manj hude kot v preanhepatičnem obdobju. Pogloblja se fibrinoliza s progresivnim zviševanjem nivoja tkivnega aktivatorja plazminogena. Med anhepatično fazo dodajamo trombocite in epsylon aminokaprnsko kislino le v primerih resne trombocitopenije in fibrinolize.

Reperfuzijo presajenih jeter spremljajo hude motnje strjevanja krvi. Diluciona koagulopatija nastane zaradi tekočine za prezervacijo jeter. Do heparinskega učinka prihaja zaradi heparinu podobnih snovi, sproščenih iz dajalčevih hepatocitov. Nastane eksplozivna fibrinoliza in sprošča se tkivni aktivator plazminogena iz dajalčevih jeter. Inhibicija koagulacije nastane zaradi sproščanja še neznanih snovi. Vzrok patološke koagulacije določimo s primerjanjem tromboelastografskih rezultatov polne krvi, krvi z dodatkom protamin sulfata ter krvi, kateri je dodana epsylon aminokaprnska kislina. Če se pokaže učinek heparina in traja dlje kot 30 minut po reperfuziji, dodamo 25 –

50 mg protamin sulfata. Epsylon aminokaprnsko kislino (250 – 500 mg) damo za zdravljenje hude fibrinolize (kadar je čas fibrinolize manjši od 60 minut), pri približno 60 % bolnikov. Inhibitor proteaz aprotinin zmanjša izgube krvi med transplantacijo, ker zavira prekomerno koagulacijo in fibrinolizo.

Hude motnje strjevanja krvi se izboljšajo med neohepatično fazo. Koagulacijski profil (protrombinski čas, parcialni tromboplastinski čas, število trombocitov) se postopno izboljšuje in normalizira 2 – 4 tedne po transplantaciji.

Literatura:

- 1) Kang Y. Coagulopathies in Hepatic Disease. *Liver Transplantation* 2000; 4 (6): 72 – 75 Kang Y. Coagulation and Liver Transplantation: Current concepts *Liver Transpl. Surg.* 1997; 3 (4): 465 – 467
- 2) Carton E, Plevak D, Kranner P, et al. Perioperative Care of the Liver Transplant Patient: Part 2. *Anesth Analg* 1994; 78: 382 – 99
- 3) Carton E, Plevak D, Kranner P, et al. Perioperative Care of the Liver Transplant Patient: Part 1. *Anesth Analg* 1994; 78: 120 – 33
- 4) Merritt W, Metabolism and Liver Transplantation: Review of Perioperative Issues. *Liver Transplantation* Vol. 6, No. 4, Suppl 1, 2000: 76 – 84
- 5) De Wolf A, Intraoperative Concerns When a Liver Recipient Is Critically Ill. *Liver Transplantation* Vol. 6, No. 4, Suppl 1, 2000: 10 – 13
- 6) Kremžar B, Patofiziologija in zdravljenje motenj strjevanja krvi. Podiplomsko izobraževanje iz anesteziologije drugi tečaj; 1994: 245 – 264
- 7) Požar Likanovič N, Anestezija bolnikov z jetrnimi boleznimi. Podiplomsko izobraževanje iz anesteziologije četrti tečaj; 1996: 309 – 319
- 8) Stecher A, Kremžar B, Fiziologija in patofiziologija delovanja jeter. Podiplomsko izobraževanje iz anesteziologije četrti tečaj; 1996: 297 – 308
- 9) Winter P, Kang Y, Anesthetic and Perioperative Management. *Hepatic Transplantation*; 1986
- 10) Taddei S, Pharmacological Treatment of Hemostasis Based on Monitoring. *Liver Anaesthesia and Intensive Care*; 2000: 101 – 111
- 11) Biancofiore G, Bindi M, Amorese G, Sonoclot in Hemostasis Evaluation During Liver Transplantation. *Liver Anaesthesia and Intensive Care*; 2000: 85 – 90
- 12) Willschke H, Kozek S, Felfernig M, et al. Thrombelastography in Liver Transplantation. *Liver Anaesthesia and Intensive Care*; 2000: 79 - 84
- 13) Pugliese F, Costa M, Romboli D et al. Hypervolemic Status in Liver Transplantation; Licage, 11th Meeting Torino, Abstract Book; 2000: 63