

Volumna nadoknada tijekom transplantacije jetre – opservacijska, retrospektivna studija

Perioperative volume replacement therapy for orthopic liver transplantation-observational, retrospective study

Jadranka Pavičić Šarić*, Branislav Kocman, Denis Guštin, Jelena Zenko, Vanja Vončina, Petra Ožegović

Sažetak. Cilj: Tijekom transplantacije jetre očekuju se značajni gubitci tjelesnih tekućina koje je potrebno nadoknaditi kristaloidnim i koloidnim otopinama te transfuzijom krvlju i krvnim derivatima. U studiji smo analizirali je li u petogodišnjem razdoblju promijenjen pristup intraoperacijskoj nadoknadi tekućina i krvnih derivata tijekom transplantacije jetre.

Materijali i metode: U opservacijskoj retrospektivnoj studiji analizirali smo podatke ukupno 155 pacijenata kojima je transplantirana jetra u Kliničkoj bolnici Merkur; 79 pacijenata tijekom 2015. godine i 76 pacijenata tijekom 2010. godine. Analizirali smo ukupni gubitak krvi, ukupni uneseni volumen tekućina tijekom transplantacijskog postupka te volumen pojedinih vrsta tekućina (kristaloidi, koloidi, koncentracije eritrocita, svježe smrznuta plazma, trombociti). Statistička analiza rađena je Studentovim T-testom. **Rezultati:** Pacijenti su bili međusobno usporedivi po tjelesnoj masi i visini, MELD ljestvici. Ukupni gubitak krvi (ml) tijekom transplantacije jetre u 2015. i 2010. godini iznosili su: 6526 ± 4194 i 11122 ± 6685 , $P < 0,001$. Volumeni unesenih tekućina (ml) tijekom transplantacije jetre u 2015. i 2010. godini iznosili su: ukupni volumen tekućina 9640 ± 6017 i 18433 ± 7282 , $P < 0,001$; kristaloidi 5077 ± 1443 i 5674 ± 2326 , $P = 0,055$; koloidi 1853 ± 814 i 2244 ± 1188 , $P = 0,018$; autologna krv 1097 ± 1160 i 1927 ± 2608 , $P = 0,011$; homologna krv 1293 ± 1247 i 2979 ± 2196 , $P < 0,001$; svježe smrznuta plazma 2244 ± 1523 i 5429 ± 1954 , $P < 0,001$; trombociti 349 ± 387 i 426 ± 313 , $P = 0,176$. **Zaključci:** Ovom studijom uočeno je značajno smanjenje ukupnog volumnog unosa, unosa koloidnih otopina, koncentrata eritrocita i svježe smrznute plazme tijekom transplantacije jetre u razdoblju od pet godina. Razlozi navedenog su ograničavanje perioperacijske volumne nadoknade u svrhu smanjivanja nepovoljnih učinaka volumnog preopterećenja. Ipak, najvažniji faktor je anestezijsko i kirurško iskustvo prikupljeno tijekom niza uspješnih godina u transplantacijskoj medicini.

Ključne riječi: intraoperacijska volumna nadoknada; jedinica intenzivnog liječenja; transplantacija jetre

Abstract. Aim: A significant fluid loss occurs during liver transplantation, which needs to be replaced. In this study, we analyzed whether fluid replacement strategies during liver transplantation have changed over a five-year period. **Materials and methods:** In this observation, retrospective study, we collected data on 155 patients who underwent liver transplantation at the University Hospital "Merkur", 79 in 2015 and 76 in 2010. We analyzed total blood loss, total replaced fluid volume and the volume of crystalloids, colloids, erythrocyte concentrates, fresh frozen plasma and platelets applied. We employed the Student t-test for statistical analysis. **Results:** Total blood loss (ml) in 2015 and 2010 was 6526 ± 4194 and 11122 ± 6685 , respectively, $P < 0.001$. Replaced fluid volume (ml) in 2015 and 2010 was the following: total fluid volume 9640 ± 6017 and 18433 ± 7282 , $P < 0,001$; crystalline 5077 ± 1443 and 5674 ± 2326 , $P = 0.055$; colloids 1853 ± 814 and 2244 ± 1188 , $P = 0.018$; autologous blood 1097 ± 1160 and 1927 ± 2608 , $P = 0.011$; homologous blood 1293 ± 1247 and 2979 ± 2196 , $P < 0.001$; fresh frozen plasma 2244 ± 1523 and 5429 ± 1954 , $P < 0.001$; platelets 349 ± 387 and 426 ± 313 , $P = 0.176$. **Conclusions:** This study showed a

Klinička bolnica Merkur, Odjel anestezije, reanimatologije i intenzivnog liječenja, Zagreb

***Dopisni autor:**

Dr. sc. Jadranka Pavičić Šarić, dr. med.
Klinička bolnica Merkur, Odjel anestezije,
reanimatologije i intenzivnog liječenja
Zajčeva 19, 10000 Zagreb
e-mail: jpavicic58@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

significant reduction in total fluid replacement, as well as in replacement of colloids, blood transfusion and fresh frozen plasma during liver transplantation over a period of five years. A possible explanation is a more restrictive perioperative fluid replacement strategy employed with the aim of reducing adverse effects of volume overload as well as a growing experience acquired over a number of successful years in transplantation medicine.

Key word: intraoperative fluid management; liver transplantation; surgical intensive care

Tijekom transplantacije jetre očekuju se značajni gubitci tjelesnih tekućina koje je potrebno volumno nadoknaditi kristaloidnim i koloidnim otopinama te transfuzijom krvlju i krvnim derivatima.

UVOD

Transplantacija jetre dokazana je metoda liječenja terminalne kronične bolesti jetre i akutnog zatajenja jetre te je danas postala rutinski oblik liječenja takvih pacijenata¹⁻³. Ortotopna transplantacija jetre tehnika je u kojoj se najprije odstrani bolesna jetra, a potom se implantira nova jetra na mjesto odstranjene. Tehnička izvedba transplantacije jetre jedan je od najsloženijih kirurških zahvata u transplantacijskoj medicini⁴. Složenost proizlazi iz delikatnosti i kompleksne dostupnosti struktura koje je potrebno rekonstruirati tijekom transplantacije, nužnosti klemanja velikih vaskularnih struktura s posljedičnim utjecajem na hemodinamiku, kao i znatnim krvarenjima koja najčešće prate operaciju (uzrok je u kirurškom krvarenju i krvarenju zbog koagulopatije koja je posljedica bolesti jetre)^{4,5}. Hospitalizacija pacijenata nakon transplantacije jetre najčešće iznosi 7 do 15 dana te uvelike ovisi o mogućim perioperacijskim komplikacijama. Jedna od neposrednih perioperacijskih komplikacija koja može produžiti vrijeme hospitalizacije jest produžena mehanička ventilacija i produžen boravak u jedinici intenzivnog liječenja, a može nastati kao posljedica nepovoljnih učinaka volumne nadoknade. Nadoknada tekućine u perioperacijskom razdoblju trebala bi biti temeljena na izravnim mjerenjima osnovne brzine isparavanja (perspiracija) tjelesnih tekućina s kože, iz dišnih putova te na gubitcima iz kirurškog polja. Usprkos opsežnim

studijama o volumnoj nadoknadi u perioperacijskom razdoblju nakon abdominalnih operacija, „pravi iznos“ tekućine koju treba nadoknaditi i dalje ostaje neizvjestan, stoga postoje dva pristupa navedenoj problematici: liberalna (inicijalno 10 ml/kg, dalje 12 ml/kg/h kristaloidnih otopina) i restriktivna volumna nadoknada (4 ml/kg/h kristaloidnih otopina)⁶. Rezultati ishoda navedenih pristupa volumne nadoknade, koji se odnose na perioperacijski morbiditet (zatajenje disanja, srčano i bubrežno zatajenje, paralitički ileus, infekcije rana, nezaraštavanje kirurških spojeva, tromboembolijski događaji)^{7,8} favoriziraju restriktivni pristup volumnoj nadoknadi. S obzirom na navedene spoznaje o nepovoljnim učincima liberalnog naspram restriktivnom pristupu volumne nadoknade u perioperacijskom razdoblju, u ovoj opservacijskoj, retrospektivnoj studiji analizirali smo je li se promijenio način kirurškog i anestezijskog postupka tijekom petogodišnjeg razdoblja transplantacije jetre u Kliničkoj bolnici Merkur.

MATERIJALI I METODE

U ovoj opservacijskoj, retrospektivnoj studiji analizirali smo podatke od ukupno 155 pacijenata podvrgnutih transplantaciji jetre u Kliničkoj bolnici Merkur, od kojih je 79 učinjeno u 2015. godini i 76 u 2010. godini. Osim demografskih karakteristika pacijenata (dob, tjelesna masa, tjelesna visina), MELD ljestvice (prognostički model za procjenu težine bolesti i preživljavanja, engl. *Model for End-Stage Liver Disease*) te duljine operacijskog zahvata transplantacije jetre, bilježili smo podatke o ukupnom gubitku krvi tijekom operacijskog postupka transplantacije jetre, o unesenom volumenu tekućine tijekom operacijskog postupka transplantacije jetre te o volumenu svake pojedine vrste tekućine (kristaloidne otopine, koloidne otopine, autologna i homologna krv, svježe smrznuta plazma, trombociti). Analizirali smo duljinu mehaničke ventilacije pacijenata te broja dana u jedinici intenzivnog liječenja nakon transplantacije jetre.

Statistička obrada podataka

Statistička analiza podataka izvršena je programom Statistica (inačica 12, StatSoft.inc, Tulsa, Oklahoma, SAD). Svi kvantitativni podatci prika-

Tablica 1. Demografske karakteristike pacijenata, trajanje operacije, MELD ljestvica

	2015. godina	2010. godina	P
Dob pacijenata (godine)	54 ± 13	55 ± 11	0,8
Tjelesna masa (kilogrami)	80 ± 15	79 ± 16	0,79
Tjelesna visina (centimetri)	174 ± 9	173 ± 8	0,63
Trajanje operacije (minute)	317 ± 100	352 ± 150	0,08
MELD ljestvica	22 ± 2	21 ± 3	0,01

Tablica 2. Volumni gubitci i unosi tijekom transplantacije jetre

	2015. godina	2010. godina	P
Gubitak krvi (ml)	6526 ± 4194	11122 ± 6685	< 0,001
Ukupni unos tekućine (ml)	9640 ± 6017	18433 ± 7282	< 0,001
Kristaloidne otopine (ml)	5077 ± 1443	5674 ± 2326	0,055
Koloidne otopine (ml)	1853 ± 814	2244 ± 1188	0,018
Autologna krv (ml)	1097 ± 1160	1927 ± 2608	0,011
Homologna krv (ml)	1293 ± 1247	2979 ± 2196	0,001
Svježe smrznuta plazma (ml)	2244 ± 1523	5429 ± 1954	< 0,001
Trombociti (ml)	349 ± 387	426 ± 313	0,176

zani su kao aritmetičke sredine sa standardnom devijacijom kao mjerom rasapa, nakon što je za sve varijable ispitana normalnost raspodjele Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Statistička analiza rađena je Studentovim T-testom za nezavisne uzorke. Usporedbe razlika koje su rezultirale sa $P < 0,05$ smatrali smo statistički značajnima.

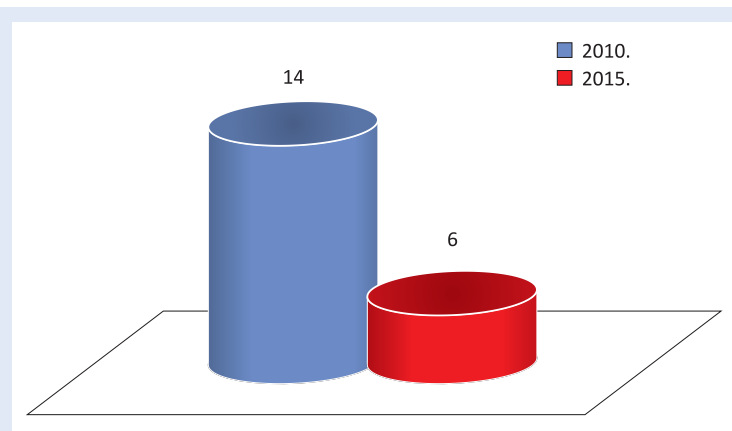
REZULTATI

Pacijenti su bili međusobno usporedivi po dobi, tjelesnoj masi, tjelesnoj visini te duljini trajanja operacijskog transplantacijskog postupka (tablica 1). Ukupni gubitak krvi (ml) tijekom transplantacije jetre, kao i ukupni volumeni unesenih tekućina (ml) tijekom transplantacije jetre u 2015. i 2010. godini, navedeni su u tablici 2. Statistički je značajno manji ukupni gubitak krvi tijekom transplantacije jetre u 2015. godini u odnosu na 2010. godinu (6526 ± 4194 ml naspram 11122 ± 6685 ml, $P < 0,001$). Također, statistički je značajno manji ukupni volumen unesenih tekućina tijekom transplantacije jetre u 2015. godini u odnosu na 2010. godinu (9640 ± 6017 ml naspram 18433 ± 7282 ml, $P < 0,001$), koloidnih otopina (1853 ± 814 ml naspram 2244 ± 1188 ml, $P = 0,018$), au-

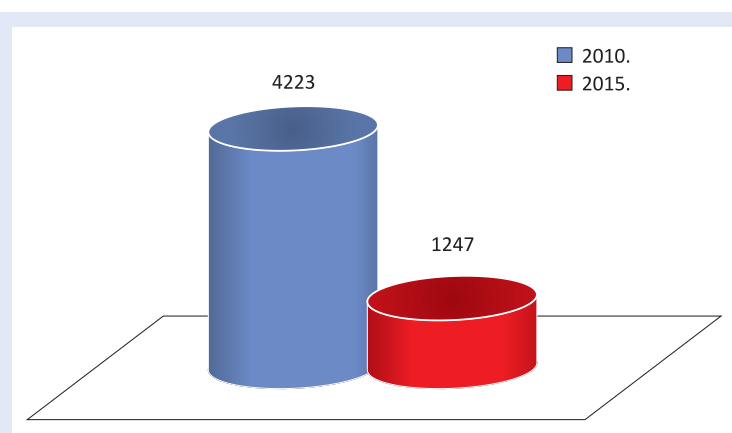
Tijekom petogodišnjeg razdoblja transplantacije jetre u Kliničkoj bolnici Merkur značajno je smanjen ukupni volumni unos koloidnih otopina, koncentrata eritrocita i svježe smrznute plazme. Razlozi navedenog su ograničavanje perioperacijske volumne nadoknade u svrhu smanjivanja nepovoljnih učinaka volumnog preopterećenja. Ipak, najvažniji je faktor anestezijsko i kirurško iskustvo prikupljeno tijekom niza uspješnih godina u transplantacijskoj medicini.

tologne krvi (1097 ± 1160 ml naspram 1927 ± 2608 ml, $P = 0,011$), homologne krvi (1293 ± 1247 ml naspram 2979 ± 2196 ml, $P < 0,001$) i svježe smrznute plazme (2244 ± 1523 ml naspram 5429 ± 1954 ml, $P < 0,001$). Nije pronađena značajna razlika u volumenu unesenih kristaloidnih otopina (5077 ± 1443 ml naspram 5674 ± 2326 ml, $P = 0,055$) i trombocita (349 ± 387 ml naspram 426 ± 313 ml, $P = 0,176$).

Analizom duljine mehaničke ventilacije te broja dana u jedinici intenzivnog liječenja nakon transplantacije jetre pronađena je statistički značajno kraća mehanička ventilacija (1247 minuta na-



Slika 1. Duljina boravka (dani) u jedinici intenzivnog liječenja nakon transplantacije jetre



Slika 2. Duljina mehaničke ventilacije nakon transplantacije jetre (minute)

spram 4223 minute, $P = 0,009$) i kraći boravak u jedinici intenzivnog liječenja (6 dana naspram 14 dana, $P < 0,001$) pacijenata kojima je transplantirana jetra tijekom 2015. godine u odnosu na 2010. godinu (slika 1, 2).

RASPRAVA

Za nadoknadu volumena u perioperacijskom razdoblju koriste se kristaloidne i koloidne otopine te krvni derivati. Kristaloidne otopine povećavaju izvanstaničnu tekućinu i redistribuiraju se između intravaskularnog i intersticijskog prostora. U pravilu se oko 60 minuta zadržavaju u cirkulaciji, pa ih je potrebno dodavati⁹. Koloidne otopine imaju produljeno djelovanje, stvaraju minimalni periferni edem, ali negativna strana je da dovode do mogućnosti koagulopatije i plućnog edema¹⁰. U odnosu na kristaloide, brže dovode do porasta volumena, duže vrijeme ostaju u cirkulaciji, od 3

do 6 sati, te svojim učinkom još dodatno navlače vodu u cirkulaciju, čime povećavaju cirkulirajući volumen. Time što održavaju koloidno-osmotski tlak plazme osiguravaju normovolemiju i posljedično bolju oksigenaciju tkiva i perfuziju organa. Prilikom nadoknade izgubljenog volumena potrebna je trostruko manja količina koloidnih nego kristaloidnih otopina. Slijedom navedenog, nedvojbeno je da su kristaloidne i/ili koloidne otopine nezamjenjiv dio terapije volumenom koja je neophodna kako bi se nadoknadili gubitci tekućine u perioperacijskom razdoblju (krvarenje, nevidljiva perspiracija, treći prostor, fiziološki gubitci tijekom gladovanja).

Međutim, granica između dobiti i neželjenih učinaka što ih nosi terapija volumenom vrlo je uska, stoga je potrebna minuciozna titracija volumnog unosa kako bi se izbjegli mogući neželjeni učinci volumne terapije. Naime, osim kardiorespiratornog morbiditeta (zatajenje disanja, srčano zatajenje), volumno preopterećenje može u perioperacijskom razdoblju uzrokovati bubrežno zatajenje (nemogućnost izlučivanja viška volumena putem bubrega), prestanak crijevnog motiliteta (paralitički ileus), infekcije rane (odlaganja viška tekućine u intersticijski prostor s posljedičnim poremećajem tkivne perfuzije i oksigenacije), nezaraštavanje kirurških spojeva, sklonost tromboembolijskim događajima^{7,8}. Dugo vremena kliničari su tijekom velikih abdominalnih operacija perspiraciju računali kao značajan gubitak tekućine (tjelesna težina + 40) (kg) × 1 (ml/kg/h), koji je potom bio nadoknađivan. Gubitak tekućine u treći prostor objašnjavao je prijelazom tekućine iz intravaskularnog prostora u međustanični s njezinim zadržavanjem u navedenom prostoru. Treći prostor shvaćan je kao odraz fizioloških (anatomski treći prostor) ili patoloških (neanatomski treći prostor) zbivanja na stijenci krvnih žila. Naime, fiziološkim gubitkom tekućine u treći prostor smatran je prijelaz manje količine tekućine siromašne proteinima iz intravaskularnog prostora u međustanični preko funkcionalno očuvane stijenke krvnih žila, dok je patološkim gubitkom tekućine u treći prostor podrazumijevan prijelaz tekućine bogate proteinima zbog gubitka integriteta stijenke krvne žile koji nastaje kirurškom manipulacijom, reperfuzijskom ozljedom ili jatrogenom hipervolemijom¹¹. Procjene gubitaka

tekućine u treći prostor bile su precijenjene, u velikoj abdominalnoj kirurgiji računate su do 6 ml/kg/h te se za toliko povećavao intraoperacijski unos tekućine. Ovakav pristup intraoperacijskoj nadoknadi tekućine velikim je dijelom napušten jer se danas sve više raspravlja o tome postoji li uopće treći prostor ili ne^{12,13}. Također, kliničari su godinama opravdavali liberalnu volumnu nadoknadu hipotenzijom koja je inducirana anestezijskim lijekovima, kao i nesklonošću uporabe vazoaktivnih lijekova u svrhu liječenja hipotenzije (noradrenalin, dopamin...)¹⁴. Premda ovom studijom nismo analizirali neželjene učinke volumnog preopterećenja tekućinom koji su prethodno spomenuti, nego samo duljinu mehaničke ventilacije te boravka u jedinici intenzivnog liječenja nakon transplantacije jetre, razvidno je da su pacijenti kojima smo tijekom transplantacije jetre unijeli manji ukupni volumen tekućina bili kraće mehanički ventilirani, što implicira brži oporavak kardiorespiratorne funkcije nakon operacijskog i anestezijskog postupka. Ovom studijom pokazali smo značajnu razliku u gubitku krvi tijekom transplantacije jetre u promatranim godinama, tj. značajno manji gubitak krvi tijekom transplantacije jetre u 2015. godini.

Objašnjenje za navedeno svakako leži u unaprjeđenju kirurške tehnike tijekom godina iskustva, pa samim time i manjim ukupnim krvarenjem tijekom transplantacije jetre, ali i u unaprjeđenju anestezijskog vođenja pacijenata. Naime, restriktivnom volumnom nadoknadom zbog minoriziranja značaja trećeg prostora, čime smo ga prestali volumno nadoknađivati, značajno se umanjuje učinak hemodilucije, a time i smanjenja koncentracije koagulacijskih faktora, što posljedično smanjuje sklonost perioperacijskom krvarenju.

Zaključno, godine uspješnog rada transplantacijskog tima Kliničke bolnice Merkur donijele su iskustvo u kirurškom i anestezijskom vođenju pacijenata. Navedeno je rezultiralo poboljšanjem kirurške i anestezijske vještine te smanjenjem gubitka krvi tijekom transplantacijskog postupka i posljedičnim smanjenjem volumne nadoknade, čime je skraćena duljina mehaničke ventilacije i boravka u jedinici intenzivnog liječenja nakon transplantacije jetre.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- O'Leary JG, Lepe R, Davis GL. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134:1764-6.
- Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempanauer J et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675-88.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
- Kocman B, Jemendžić D, Jadrijević S, Filipec-Kanižaj T, Mikulić D, Poljak M. Kirurški aspekti transplantacije jetre. *Medix* 2011;17:172-5.
- Feltracco P, Brezzi M, Barbieri S, Galligioni H, Milevoj M, Carollo C et al. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation. *World J Hepatol* 2013;5: 1-15.
- Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005;103:25-32.
- Glatz T, Kulemann B, Marjanovic G, Bregenzer S, Makowicz F, Hoepfner J. Postoperative fluid overload is a risk factor for adverse surgical outcome in patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer: a retrospective study in 335 patients. *BMC Surg* [Internet]. 2017;17. [cited 2017 Jan 13]. Available from: <http://www.doi.org/10.1186/s12893-016-0203-9>.
- Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002;89:622-32.
- Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation Fluids. *N Engl J Med* 2013;369:1243-51.
- Nicińska B, Pluta J, Kołacz M, Łągiewska B, Lisik W, Chmura A et al. Is Hydroxyethyl Starch Irrelevant to Hemostasis in Patients Undergoing Liver Transplantation? In vitro Analysis Based on Thromboelastometry. *Ann Transplant* 2015;20:747-51.
- Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008;109:723-40.
- Brandstrup B, Svendsen C, Engquist A. Hemorrhage and operation cause a contraction of the extracellular space needing replacement—evidence and implications? A systematic review. *Surgery* 2006;139:419-32.
- Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth* 2012;109:69-79.
- Holte K, Foss NB, Andersen J, Valentiner L, Lund C, Bie P et al. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth* 2007;99:500-8.