

# NADOKNADA ČIMBENIKA OVISNIH O VITAMINU K U PACIJENTICE S RETRANSPLANTIRANOM JETROM: *PRO ET CONTRA*

MARIJA MARTINUŠ<sup>1,2</sup>, MARTINA ČALUŠIĆ<sup>1</sup>, TAMARA BIŠKUP PISKAČ<sup>1,2</sup>, ANITA LUKIĆ<sup>1,2</sup>,  
BRUNO MASTEN<sup>1,2</sup> i SLOBODAN MIHALJEVIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,  
Zagreb i <sup>2</sup>Opća bolnica Varaždin, Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje,  
Varaždin, Hrvatska

Kronična dekompenzacija terminalne bolesti jetre (engl. *end stage liver disease*, ESLD) udružena je sa složenim promjenama koagulacijskog sustava. U stabilnoj fazi jetrene bolesti taj sustav je "rebalansiran", a karakterizira ga smanjenje kako antikoagulantnih tako i prokoagulantnih faktora zgrušavanja. Razni stresni čimbenici tijekom samog zahvata transplantacije (krvarenje, hemodinamska nestabilnost, oštećenje tkiva, obilna volumna nadoknada krvnim derivatima) mogu vrlo lako poremetiti rebalansirani koagulacijski sustav i rezultirati krajnje nepoželjnim ishodom, krvarenjem ili trombozom. Suvremeni pristup zbrinjavanju krvarenja kod transplantacije jetre podrazumijeva ciljane terapijske intervencije (korištenje koncentrata fibrinogena i koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*, PCC)) uz pomoć viskoelastičnih dinamičnih testova koagulacije poput rotacijske tromboelastometrije (ROTEM). Brojna istraživanja pokazala su da takav pristup smanjuje potrebu za primjenom krvnih pripravaka u perioperacijskom razdoblju. U ovom radu prikazana je četrdesetogodišnja bolesnica s preegzistirajućom parcijalnom trombozom gornje mezenteričke vene i preboljelom plućnom embolijom, koja je zbog relapsa autoimunog hepatitisa podvrgnuta retransplantaciji jetre. Masivno krvarenje tijekom zahvata retransplantacije jetre zahtijevalo je masivnu transfuziju uz upotrebu PCC-a intraoperacijski sa ciljem postizanja hemostaze. Bolesnica je šesti poslijeoperacijski dan razvila trombozu presatka i vene porte i bila podvrgnuta ponovnoj retransplantaciji. Potrebna su dodatna istraživanja koja će utvrditi učinkovitost postizanja hemostaze primjenom PCC-a kao i procjenu njegove perioperacijske trombogenosti.

**Ključne riječi:** jetra, masivno krvarenje, transplantacija, retransplantacija, koagulopatija, hiperfibrinoliza, koncentrat protrombinskog kompleksa, ROTEM<sup>S</sup>

**Adresa za dopisivanje:** Marija Martinuš, dr. med.  
Opća bolnica Varaždin  
Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje  
Ivana Meštrovića 1  
42 000 Varažin, Hrvatska  
E-pošta: marija.martinus@gmail.com

## UVOD

Kronična dekompenzacija terminalne bolesti jetre (engl. *end stage liver disease*, ESLD) udružena je s brojnim i složenim promjenama koagulacijskog sustava. Aktivnost i razina faktora ovisnih o vitaminu K (FII, FVII, FIX, FX) i inhibitora koagulacije (protein C i S) je smanjena, kao i broj trombocita. S druge strane, aktivnost tkivnog aktivatora plazminogena, von Willenbrandova faktora i koagulacijskog faktora VIII je često povišena. Smanjenje i anti- i prokoagulantnih faktora dovodi do "rebalansirane" hemostaze koja nije pomaknuta ni u smjeru krvarenja ni tromboze (1).

Razni stresni čimbenici tijekom zahvata transplantacije jetre (krvarenje, hemodinamska nestabilnost, oštećenje tkiva, obilna volumna nadoknada krvnim derivatima) mogu vrlo lako poremetiti rebalansirani koagulacijski sustav i rezultirati krajnje nepoželjnim ishodom, krvarenjem ili trombozom. Smanjena biosinteza inhibitora fibrinolize i povećana aktivnost fibrinolitičkog sustava dovode do povećanog rizika za razvoj hiperfibrinolize, posebice tijekom anhepatične faze transplantacije jetre. Funkcija trombocita u terminalnoj bolesti jetre je poremećena, osobito ako je prisutno i renalno zatajenje. Portalna hipertenzija i povećani protok krvi kroz slezenu dovodi do sekvestra-

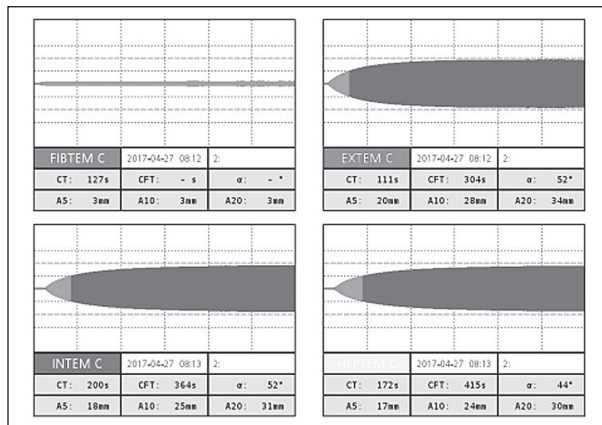
cije trombocita i posljedične trombocitopenije. Uz već navedeni poremećaj hemostaze, masivni gubitak krvi i posljedično obilna volumna nadoknada tijekom transplantacije dodatno narušavaju hemostazu čime dolazi do razvoja dilucijske koagulopatije. Hiperfibrinoliza tijekom anhepatične faze može dovesti do potpunog sloma hemostaze s posljedičnom afibrinogenemijom koja se pojačava tijekom reperfuzijske faze isplavlivanjem heparinoida iz donorske jetre. Rizik za trombozu nastaje tijekom klemanja vene kave, dok je rizik za vaskularnu okluziju prisutan u području anastomoze portalne vene i arterije hepatike. Tijekom reperfuzijske faze raste rizik za mikrotrombozu plućne cirkulacije agregacijom aktiviranih trombocita. Navedene komplikacije češće su u pacijenata s postojećim rizikom za trombozu (npr. Budd Chiarijev sindrom, manjak proteina C, duboka venska tromboza), kroničnom upalom bilijarnog sustava (npr. primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis) i malignim tumorima jetre (2). Kvaliteta presatka jetre ima značajnu ulogu u krvarenju poslije reperfuzijske faze. Odgođena ili primarna disfunkcija presatka može uzrokovati stalno pogoršanje stanja koagulacije s globalnim smanjenjem čimbenika zgrušavanja i fibrinogena, hiperfibrinolize i učinka sličnog djelovanju heparina (*heparin-like effect*). Predisponirajući čimbenici za disfunkciju presatka uključuju: presađivanje presatka marginalne kvalitete, produljeno vrijeme hladne i tople ishemije (3). Noviji pristup u zbrinjavanju krvarenja kod transplantacije jetre ciljano je korištenje koncentrata fibrinogena i koncentrata protrombinskog kompleksa (engl. *prothrombin complex concentrate*, PCC) pomoću viskoelastičnih dinamičnih testova koagulacije poput tromboelastografije (TEG) ili rotacijske tromboelastometrije (ROTEM) (1) uz restriktivni unos kristaloida i koloida te "transfusion free" pristupa (4). Tijekom tako složenih poremećaja hemostaze, kliničko značenje rutinskih laboratorijskih parametara (protrombinsko vrijeme (PV) i aktivno parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV)) je insuficijentno. Cilj viskoelastičnih testova TEG/ROTEM je preciznije prepoznavanje koagulacijskog urušavanja i vodič prema ciljanoj nadoknadi koagulacijskih faktora i antifibrinolitika tijekom svih faza transplantacije jetre te poslijeperacijskog zbrinjavanja u jedinicama intenzivnog liječenja. Takav pristup smanjuje potrebu za primjenom krvnih pripravaka (4,5). PCC registriran u Republici Hrvatskoj je Octaplex®-Octapharma SA (sadrži humane faktore koagulacije II, VII, IX, X, te antikoagulanse - protein C i S, niske doze heparina, ne sadrži antitrombin) (6). Pojedinačna doza ne smije biti veća od 3000 IU/dan. Doziranje ovisi o tjelesnoj težini pacijenta te o početnom i ciljanoj INR-u. Primjena PCC-a kontraindicirana je u pacijenata s rizikom od razvoja trombotskih komplikacija uključujući vensku tromboembolijsku bolest, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju (DIK), kao i ostale mikrovaskularne tromboze i akutni

koronarni sindrom (AKS) (6). Navedene komplikacije povezuju se s primjenom PCC-a u visokim dozama (>200 IU/kg /dan), osobito u bolesnika s teškom jetrenom bolešću (obično povezanom s nedostatkom antitrombina). Kako bi se spriječile navedene komplikacije neki pripravci PCC-a sadrže protein C, antitrombin ili heparin u svom sastavu (6). Terapija PCC-om i/ili svježe smrznutom plazmom (SSP-om) indicirana je kod produženog protrombinskog vremena (PV) u slučajevima klinički relevantnog krvarenja. Da bi se postiglo kliničko poboljšanje aktivnosti faktora ovisnih o vitaminu K potrebno je najmanje 20 IU/kg PCC-a ili transfuzija 20-30 mL/kg SSP-a. SSP nosi rizik volumnog opterećenja i dilucijske koagulopatije te smanjuje stopu jednogodišnjeg preživljenja. Primjena SSP-a ima prednost nad PCC-om ako je  $CT_{in}$  (*Clotting time* - INTEM) >240 s, jer sadrži FVIII koji nije u sastavu PCC-a (7). Ako difuzno krvarenje ne prestaje unatoč optimizaciji koagulacijskih testova standardnom terapijom, poseže se za rekombinantnim aktiviranim faktorom VII (rFVIIa) (7), ali samo kod pacijenata koji nemaju sklonost trombozi, s obzirom na trombogeni potencijal rFVIIa. Transfuzija krvnih pripravaka [koncentrata eritrocita (KE), SSP i trombocita] povezuje se s porastom morbiditeta i mortaliteta (8). Posljedice vezane uz primjenu krvnih derivata uključuju transfuzijom vezanu imunomodulaciju (engl. TRIM - *transfusion related immunomodulation*), transfuzijom vezanu akutnu ozljedu pluća (engl. TRALI - *transfusion related acute lung injury*), volumno opterećenje (engl. TACO, *transfusion associated circulatory overload*) koje dovodi do zatajenja lijevog ventrikula ili kongestivnog zatajenja srca, hemolitičke transfuzijske reakcije, akutne ne-hemolitičke transfuzijske reakcije, dispneju, transfuzijom vezano odbacivanje presatka od strane domaćina i transfuzijom vezan prijenos infekcija (bakterije, virusi, prioni).

## PRIKAZ BOLESNICE

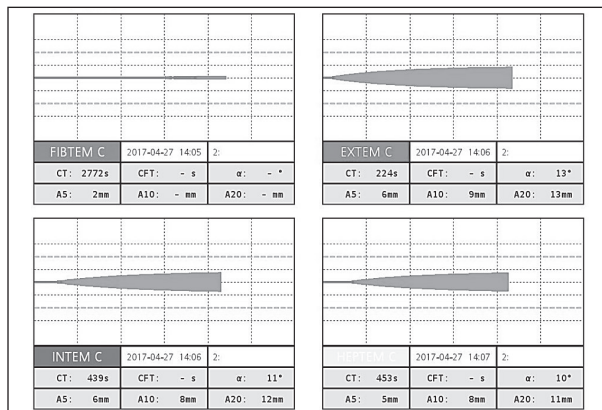
Bolesnica u dobi od 40 godina koja boluje od autoimunog hepatitisa podvrgnuta je 2004. transplantaciji jetre zbog dekompenzirane ciroze jetre. Preboljela je plućnu emboliju, trombozu *v.mesenterice superior*, trombozu *v. muscularis extremitatis inf. l. sin.*. Splenektomirana je i boluje od osteoporoze. U ovom je boravku hospitalizirana pod kliničkom slikom dekompenzirane ciroze jetre u čijoj je podlozi relaps autoimunog hepatitisa i kronično odbacivanje presatka. MELD skor: 30. (Laboratorijski nalazi kod dolaska: leukociti  $10,6 \times 10^9/L$ , eritrociti  $2,58 \times 10^{12}/L$ , Hb 82 g/L, Htc 0,220, trombociti  $112 \times 10^9/L$ , PV 0,27, PV-INR 2,29, bilirubin 808 umol/L, ureja 29,1 mmol/L, kreatinin 62 umol/L, alkalna fosfataza 349 U/L, AST 97 U/L, ALT 64 U/L, GGT 120U/L) Pacijentica je stavljena na listu Eurotransplan-

ta te je podvrgnuta kadaveričnoj retransplantaciji jetre. Tijekom retransplantacije prisutno je masivno krvarenje uz masivnu transfuziju. Ukupan gubitak krvi procijenjen je na oko 3 cirkulirajuća volumena (tjelesna težina pacijentice iznosi 50 kg). Pred kraj anhepatične faze retransplantacije intraoperacijski je učinjena ROTEM analiza koja pokazuje poremećenu hemostazu s reduciranom rezervom (granična čvrstoća ugruška) (sl. 1).



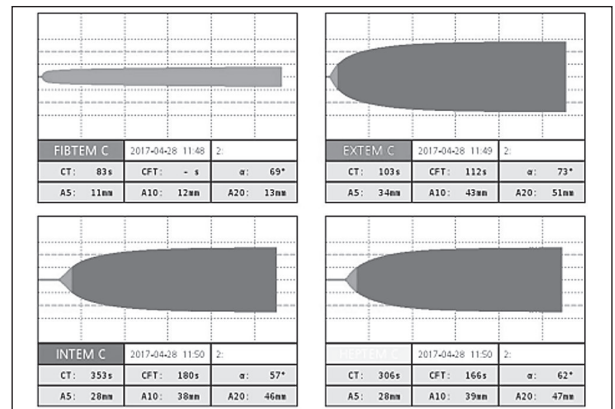
Sl. 1. ROTEM analiza učinjena intraoperacijski prije kraja anhepatične faze retransplantacije jetre; poremećena hemostaza s reduciranom rezervom (granična čvrstoća ugruška).

Nekontrolirano krvarenje se nastavlja i dalje, a zbog hemodinamske nestabilnosti uvedena je kontinuirana vazoaktivna potpora. Ukupna nadoknada tijekom zahvata: 1000 mL autologne krvi pomoću "cell saver-a", 2590 mL KE, 1520 mL SSP, 500 mL 5 % albumina, 6000 mL kristaloida, 2 g traneksamične kiseline, 1500 ij. PCC-a i 4 g fibrinogena. Dolaskom u JIL pacijentica je i dalje hemodinamski nestabilna, na vazoaktivnoj potpori noradrenalinom, oligurična te se stavlja na kontroliranu CVVHDF. Kontrolni ROTEM nalaz nakon dolaska u JIL pokazuje apsolutno neučinkovitu hemostazu uz "nultu" razinu fibrinogena, tj. izraženu afibrinogenemiju (sl. 2). Uslijedila je nadoknada 1 doze KE, 4 doze SSP, 4 g fibrinogena, 1500 ij. Octaplex-a,



Sl. 2. Kontrolni ROTEM nakon dolaska u JIL; apsolutno neučinkovita hemostaza uz "nultu" razinu fibrinogena, tj. izraženu afibrinogenemiju.

12 doza trombocita. Ultrazvučna (UZV) kontrola protoka kroz krvne žile jetre provodila se svakih 12 sati u JIL-u. Prvi poslijeoperacijski dan (POD) u ranim jutarnjim satima učinjena je torakocenteza desnog prsišta - evakuirano 450 mL sukrvavog sadržaja. Na abdominalne drenove prisutno je 800 mL krvavog sadržaja. UZV jetre pokazuje granični protok kroz hepatalnu arteriju oko 50 cm/s. Učinjen kontrolni ROTEM je u poboljšanju (sl. 3). Od drugog do četvrtog POD bez značajnijih promjena, jetreni nalazi u padu. Četvrti POD nalaz ROTEM-a ukazuje na hipofibrinogenemiju,



Sl.3. Kontrolni ROTEM nakon nadoknade KE, SSP, fibrinogena, Octaplexa i trombocita; koagulacijski parametri u poboljšanju.

a prisutna je i trombocitopenija uz krvarenje na abdominalne drenove. Tada uslijedi korekcija s 2 doze KE, 8 doza trombocita, 4 g fibrinogena. Pacijentica kontinuirano krvari na abdominalne drenove do 2 L sukrvavog sadržaja. Peti POD učinjena je ROTEM analiza koja ukazuje na manjak faktora ovisnih o vitaminu K, laboratorijski je verificirana disfunkcija trombocita i koagulopatija. Hematolog nije sklon davanju PCC-a. Tada je primila 1 KE, 3 SSP i 8 doza trombocita. Isključen je HIT (heparinom inducirana trombocitopenija). Torakalna drenaža desnog prsišta (evakuirano 400 mL krvavog sadržaja - hematotoraks). UZV kontrola pokazuje smanjene protoke kroz lijevu granu hepatalne arterije 10-20 cm/s, desna grana hepatalne arterije bez protoka. Portalna vena i hepatalne vene pokazuju održan protok. Šestog POD učinjena je MSCT angiografija abdomena i zdjelice koja pokazuje infarkt desnog režnja transplantirane jetre te subsegmentne infarkte lijevog režnja. Lijeva hepatalna arterija prikazuje se prohodnom, desna se ne prikazuje, što upućuje na okluziju. Ogranci portalne vene za lijevi režanj su prohodni, uočena je okluzija ogranaka za V., VI. i VII. segment jetre. U području anastomoze vena postaje značajno sužena, dok su proksimalnije glavno stablo portalne vene i završni dio gornje mezenterične vene superior gotovo potpuno trombozirani. Postoji stenoza visokog stupnja u području celijačnog trunčusa. UZV dopler također ukazuje na trombozu he-



patalne arterije. Pacijentica je stavljena na hitnu listu Eurotransplanta i sedmog POD učinjena je ponovna retransplantacija jetre.

Ovaj prikaz bolesnice odobrilo je Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb.

## RASPRAVA

Perioperacijsko zbrinjavanje i transplantacijsko liječenje bolesnika s kroničnom dekompenzacijom terminalne bolesti jetre visoko je specifično i izazovno. U primjeru navedene pacijentice autoimuni hepatitis doveo je do dekompenzirane ciroze vlastite, kao i prve transplantirane jetre. Tijekom druge transplantacije masivno krvarenje nije dopuštalo primjenu PCC-a kao lijeka prvog i jedinog izbora uz restriktivni unos kristaloida i "transfusion free" pristupa. Zbog nekontroliranog krvarenja postupalo se prema protokolu za masivnu transfuziju. U ranom poslijeoperacijskom razdoblju primjenio se PCC prema nalazu ROTEM-a i samoj kliničkoj slici (kontinuirano krvarenje na abdominalne drenove i prisutan hematotoraks uz nemogućnost uspostave adekvatne hemostaze). S obzirom na povećani rizik od tromboze pacijentica je dobivala farmakoprolaksu niskomolekularnim heparinom (Clexane u dozi od 0,4 mL) tijekom kontinuirane hemodijalize (CVVHDF - kontinuirana veno-venska hemodijafiltracija). Budući da su bolesnici s dekompenziranom jetrenom bolesti uglavnom isključeni iz velikih istraživanja učinkovitosti antitrombotičkih lijekova, ne postoje smjernice za njihovu upotrebu (9). Sklonost krvarenju i trombozi kod ove pacijentice nije bila uvjetovana samo prisutnim poremećajima na razini hemostaze i fibrinolize nego i drugim prisutnim patološkim stanjima. Hemodinamska nestabilnost i promjene endotela dodatno su uvjetovale protrombotičku tendenciju (periferni edemi, venska staza portalnog sustava, upalno oštećenje endotela), a bubrežna insuficijencija i sepsa rebalansirale su sustav prema sklonosti krvarenju. U ovom slučaju procjena protrombotičkog rizika i rizika krvarenja nije jednostavna. Iako pretraga koja može precizno utvrditi rizik od krvarenja i rizik od tromboze još uvijek ne postoji, danas se za objektivizaciju poremećaja zgrušavanja preporučuju tromboelastometrijska mjerenja (TEM, ROTEM) (10). Istraživanja pokazuju da ciljano liječenje PCC-om vođeno ROTEM analizom značajno smanjuje potrebu za transfuzijskim pripravcima, a samim time smanjuju se komplikacije njihove primjene (1). Učestalost tromboze kod pacijenata koji su podvrgnuti ortotopnoj transplantaciji jetre (OLT) iznosi približno 9 %, većinom se javlja u prva tri mjeseca nakon transplantacije i jedan je od čestih razloga retransplantacije (11). Ova pacijentica je razvila trom-

bozu presatka i vene porte 6. poslijeoperacijski dan, a potom je potvrđena i tromboza desne grane arterije hepatike. Dokazano je da autoimune bolesti jetre nose veću sklonost razvoju portalne venske tromboze (12). Potvrđeno je kako intraoperacijska nadoknada 6 ili više jedinica SSP-a značajno povećava učestalost rane tromboze hepatalne arterije (10). Nema značajne razlike u stopi rane tromboze hepatalne arterije između skupina primatelja prema vrsti alografta, metodama bilijarne rekonstrukcije, vremenu hladne ili tople ishemije presatka. Poslijeoperacijska potreba za transfuzijom KE i SSP značajno povećava učestalost tromboze arterije hepatike, dok se to nije pokazalo za primjenu trombocita (13). Postoje dokazi da eritrociti stimuliraju stvaranje trombina i imaju ulogu, ovisno o njihovoj koncentraciji, u ubrzanju početne aktivacije koagulacije zbog čega su tijekom akutnog krvarenja praćenog hemodinamskom nestabilnošću poželjne veće koncentracije hemoglobina (10). Prema dosadašnjim istraživanjima liječenje koagulacijskih poremećaja pomoću koncentrata fibrinogena i PCC-om smanjuje potrebu za nadoknadom krvnih derivata i ne povećava incidenciju trombotičkih i tromboembolijskih ili ishemijskih događaja, ako doza PCC-a ne prelazi maksimalnu jednokratnu dozu od 30 IU/kg (1,6). Perioperacijska korekcija hipofibrinogenemije i trombocitopenije mogla bi povećati učinkovitost nižih doza PCC-a i tako smanjiti rizik za neželjene tromboembolijske incidente (14). U tijeku je istraživanje "PROTON-trial" čiji je primarni cilj utvrditi utječe li prijeoperacijska primjena PCC-a kod bolesnika s terminalnom fazom ciroze jetre na smanjenje intraoperacijskog gubitka krvi tijekom transplantacije jetre. Sekundarni cilj tog istraživanja procjena je perioperacijske trombogenosti PCC-a.

## ZAKLJUČAK

Iako, prema svemu navedenom, PCC ima velike prednosti u odnosu na krvne preparate, nedostaje podataka u kliničkoj praksi koji bi potvrdili ili uklonili rizik za tromboembolijske događaje kod primjene PCC-a u pacijenata s egzistirajućom trombozom. Složena problematika poremećaja koagulacije, klinički uočljiva kao balansiranje između krvarenja i prijetjećeg razvoja tromboze, zahtijeva individualizirani pristup multidisciplinskog tima (anesteziolog, hepatolog, hematolog i kirurg) uz najsuvremeniju laboratorijsku i radiološku dijagnostiku.

## L I T E R A T U R A

1. Kirchner C, Dirkmann D, Treckmann JW i sur. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a single-center experience. *Transfusion* 2014; 54: 2760-8.
2. Görlinger K. Coagulation management during liver transplantation. *Hamostaseologie* 2006; 26: S64-76.
3. Donohue CI, Mallett SV. Reducing transfusion requirements in liver transplantation. *World J Transplant* 2015; 5: 165-82.
4. Cleland S, Corredor C, Ye JJ i sur. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management. *World J Transplant* 2016; 6: 291-305.
5. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G i sur. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010; 14: R55.
6. Colomina MJ, Díez Lobo A, Garutti I i sur. Perioperative use of prothrombin complex concentrates. *Minerva Anestesiol* 2012; 78: 358-68.
7. Awad NI, Cocchio C. Activated prothrombin complex concentrates for the reversal of anticoagulant-associated coagulopathy. *P T* 2013; 38: 696-701.
8. Saner FH, Gieseler RK, Akız H i sur. Delicate balance of bleeding and thrombosis in end-stage liver disease and liver transplantation. *Digestion* 2013; 88: 135-44.
9. Tufano A, Guida A, Di Minno MN i sur. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with thrombocytopenia or with platelet dysfunction: a review of the literature. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 267-74.
10. Clevenger B, Mallett SV. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6146-58.
11. Cafolla A, Gentile G. Anticoagulant therapy with fondaparinux in a liver transplant patient with thrombosis and liver fibrosis: a case report. *Clin Case Rep* 2017; 5: 342-5.
12. Senzolo M, Sartori MT, Lisman T. Should we give thromboprophylaxis to patients with liver cirrhosis and coagulopathy? *HPB (Oxford)* 2009; 11: 459-64.
13. Yang Y, Zhao JC, Yan LN i sur. Risk factors associated with early and late HAT after adult liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 10545-52.
14. Ghadimi K, Levy JH, Welsby JJ. Prothrombin Complex Concentrates for Bleeding in the Perioperative Setting. *Anesth Analg* 2016; 122: 1287-300.

## S U M M A R Y

### REPLACEMENT OF VITAMIN-K DEPENDENT CLOTTING FACTORS IN A PATIENT WITH RE-TRANSPLANTED LIVER: *PRO ET CONTRA*

M. MARTINUŠ<sup>1,2</sup>, M. ČALUŠIĆ<sup>1</sup>, T. BIŠKUP PISKAČ<sup>1,2</sup>, A. LUKIĆ<sup>1,2</sup>, B. MASTEN<sup>1,2</sup> and M. MIHALJEVIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zagreb University Hospital Center, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb and  
<sup>2</sup>Varaždin General Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Varaždin, Croatia

End-stage liver disease is associated with complex haemostatic system changes. In the course of stable liver disease, this system is 'rebalanced' and characterized by reduction in both anticoagulant and procoagulant coagulation factors. During liver transplantation, the rebalanced coagulation system can easily be disrupted by various stress factors (bleeding, hemodynamic instability, tissue damage, large volume resuscitation with blood products) and result in extremely undesirable outcome, bleeding or thrombosis. Current approach in the management of bleeding during liver transplantation involves goal-directed therapy (administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate (PCC)) guided by dynamic viscoelastic tests of coagulation, e.g., rotational thromboelastometry (ROTEM). Numerous studies have demonstrated reduced perioperative transfusion requirements with such an approach. Hereby, we present a case of a 40-year-old female patient with preexisting partial superior mesenteric vein thrombosis and history of pulmonary embolism, who underwent liver re-transplantation due to relapse of autoimmune hepatitis. Massive bleeding during liver re-transplantation required massive transfusion with the use of PCC intraoperatively to achieve hemostasis. The patient developed graft and portal vein thrombosis on postoperative day 6 and required re-transplantation. Additional studies are needed to determine the efficacy of PCC application in achieving effective hemostasis and to evaluate its perioperative prothrombotic potential.

**Key words:** liver, massive hemorrhage, transplantation, re-transplantation, coagulopathy, hyperfibrinolysis, prothrombin complex concentrate, ROTEM