



Viskoelastični hemostatski testovi tijekom transplantacije jetre – jesmo li promijenili transfuzijsko liječenje?

Viscoelastic hemostatic tests during liver transplantation – have we changed blood transfusion therapy?

Jadranka Pavičić Šarić¹ , Nataša Paklar¹, Marijana Rehoric Krkušek¹, Iva Bačak Kocman¹, Denis Guštin¹,
Nataša Višković Filipčić¹, Jelena Zenko¹, Ileana Lulić¹

¹ Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica Merkur

Deskriptori

TRANSPANTACIJA JETRE;
KRVARENJE;
KRVNI DERIVATI;
TROMBELASTOMETRIJA

Descriptors

LIVER TRANSPLANTATION;
BLOOD LOSS;
BLOOD PRODUCT TRANSFUSION;
THROMBOELASTOMETRY

SAŽETAK. *Uvod:* Transplantacija ili presađivanje jetre jest priznata metoda liječenja kojom se terminalno bolesna jetra zamjenjuje sa zdravom jetrom darivatelja. Standardni laboratorijski testovi (protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, fibrinogen, antitrombin), premda koreliraju s težinom jetrene bolesti, pokazali su inferiornost u odnosu na viskoelastične testove (trombelastogram – TEG i rotacijska trombelastometrija – ROTEM) u procjeni funkcije koagulacijskog sustava u terminalnoj fazi jetrene bolesti. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi na koji je način intraoperacijska upotreba viskoelastičnih testova u procjeni hemostaze tijekom transplantacije jetre utjecala na transfuzijsko liječenje u Kliničkoj bolnici Merkur. *Metode:* Ovom retrospektivnom, opservacijskom studijom analizirane su slijedeće varijable za 76 pacijenta iz 2010. (bez ROTEM-a) te 82 pacijenta iz 2021. (s ROTEM-om) kojima je u KB Merkur transplantirana jetra: intraoperacijska nadoknada tekućinama (kristaloidne, koloidne otopine); transfuzijsko liječenje krvnim derivatima (deplazmatizirani koncentri eritrocita, svježe smrznuta plazma, trombociti, krioprecipitat); ukupni intraoperacijski gubitci (krv, diureza, međustanični prostor); ukupna nadoknada tekućinama i krvnim derivatima. *Rezultati:* Tijekom 2010. prosječna ukupna nadoknada tekućinama i krvnim derivatima bila je 18 433 ml dok je za 2021. bila 9838 ml ($p < 0,0001$). Prosječni volumen kristaloidnih otopina ordiniranih 2010. tijekom transplantacije jetre bio je 5674 ml dok je 2021. bio 4734 ml ($p = 0,0015$); koloidnih 2010. godine 2244 ml, a koloidnih 2021. godine 1949 ml ($p = 0,07$). Prosječna količina deplazmatiziranih eritrocita ordinirana 2010. bila je 2927 ml dok je 2021. bila 1266 ml ($p < 0,0001$). Prosječna količina svježe smrznute plazme, trombocita i krioprecipitata ordiniranih 2010. bila je 5428, 426, 266 ml dok je 2021. bila 823 ($p < 0,0001$), 137 ($p < 0,0001$), 366 ml ($p < 0,03$). *Zaključak:* Uporabom viskoelastičnih testova za praćenje hemostaze tijekom transplantacije jetre značajno je smanjeno davanje svih krvnih derivata, osim krioprecipitata čija potrošnja je povećana, a nije utjecala na količinu ordiniranih koloidnih otopina. Smanjenje količine krvnih derivata je od iznimnog značaja s obzirom na rizike koje nosi transfuzijsko liječenje.

SUMMARY. *Introduction:* Liver transplantation is a viable treatment for end stage liver disease in which a terminally ill liver is replaced with a healthy donor liver. Standard laboratory tests (prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, antithrombin), although correlates with the severity of liver disease, showed inferiority to viscoelastic tests (thrombelastogram – TEG, rotational thrombelastometry – ROTEM) in the assessment of coagulation in the end stage liver disease. The aim of this study was to determine if the intraoperative use of viscolastical tests during liver transplantation have influenced amount of administered blood products. *Methods:* This retrospective, observational study analyzed the following variables for 76 patients in 2010. (without ROTEM) and 82 patients in 2021. (with ROTEM) who underwent liver transplantation at University Hospital Merkur: intraoperative fluid replacement (crystalloid, colloid); blood products (deplasmated erythrocytes, fresh frozen plasma, platelets, cryoprecipitate); total intraoperative fluid losses (blood, diuresis, intercellular space); total compensation of fluids and blood products. *Results:* In 2010. the average total compensation of fluids and blood products was 18,433 ml, while in 2021. it was 9,838 ml ($p < 0.0001$). Volume of crystalloids administered in 2010. was 5674 ml, in 2021. 4734 ml ($p = 0.0015$); colloids in 2010. 2244 ml, in 2021. 1949 ml ($p = 0.07$). Deplasmated erythrocytes administered in 2010. were 2927 ml while in 2021. 1266 ml ($p < 0.0001$). Fresh frozen plasma, platelets and cryoprecipitates administered in 2010. were 5428, 426, 266 ml, in 2021. it was 823 ($p < 0.0001$), 137 ($p < 0.0001$), 366 ml ($p < 0, 03$). *Conclusion:* The use of viscoelastic tests to monitor hemostasis during liver transplantation significantly reduced the administration of all blood products, except cryoprecipitates whose consumption was increased and did not affect the amount of administered colloids. Reducing the amount of blood products is important given the risks related to transfusion of blood products.

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Jadranka Pavičić Šarić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-4124-8056>
Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica Merkur, Zajčeva 19, 10000 Zagreb,
e-pošta: jpavicic58@gmail.com

Transplantacija jetre (TJ) predstavlja priznatu metodu liječenja kojom se terminalno bolesna jetra zamjenjuje zdravom jetrom podudarnog darivatelja. Jetra ima središnju ulogu u hemostatskom sustavu jer sintetizira većinu faktora koagulacije, antikoagulacije i proteina uključenih u fibrinolizu i antifibrinolizu. Kao posljedica smanjene sintetske funkcije jetre smanjena je sinteza prokoagulantnih faktora (FI – fibrinogen; FII – protrombin; FIII – tkivni tromboplastin; FV – proakcelerin; FVI – akcelerin; FVII – prokonvertin; FIX – Christmasov faktor; FX – Stuartov faktor; FXI – antihemofiljski faktor C; FXII – Hagemanov faktor), prirodnih antikoagulansa (protein C, protein S, anti-trombin), proteina koji sudjeluju u fibrinolizi i antifibrinolizi (plazminogen, TAFI, *engl.* thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, alfa-2-antiplazmin) te razine ADAMTS13 (*engl.* a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), enzima koji cijepa Von Willebrandov faktor. S druge strane, postoji relativan porast koncentracije faktora i drugih enzima i proteina koji sudjeluju u održavanju hemostaze, a koji se sintetiziraju izvan jetre, dominantno u vaskularnom endotelu: FVIII, TFPI (*engl.* Tissue factor pathway inhibitor), Von Willebrandov faktor (VWF), tkivni aktivator plazminogena (t-PA), inhibitor aktivatora plazminogena (PAI-1))¹⁻⁶. U jetri se sintetizira i trombopoetin, protein odgovoran za stvaranje trombocita iz megakariocita. Trombocitopenija, koja je posljedica smanjenog stvaranja, ali i povećanog sekvestriranja trombocita u uvećanoj slezeni, i smanjena sinteza većine proteina suprostavljenih puteva koagulacije, antikoagulacije, fibrinolize i antifibrinolize, doprinose narušavanju koagulacijskog sustava u jetrenih bolesnika na vrlo kompleksan način. Etiologija jetrene bolesti ima značajan utjecaj na hemostazu budući da kod određenih bolesti jetre prevladava sklonost pojačanom krvarenju dok kod drugih etioloških čimbenika prevladava trombogeni utjecaj. Naime, koagulopatija akutnog zatajenja jetre donekle se razlikuje od one kod kroničnog zatajenja jetre, a unutar skupine bolesnika s kroničnim zatajenjem jetre posebne su razlike između bolesnika s kolestatskom i nekolestatskom bolešću jetre. Dodatno, u bolesnika s akutnim zatajenjem jetre trombocitopenija je rjeđa nego u bolesnika sa kroničnom jetrenom bolešću odnosno cirozom jetre, smanjenje plazmatskih razina faktora koagulacije je izraženije kod akutnog zatajenja jetre, a fibrinoliza je posebno inhibirana kod akutnog zatajenja jetre, dok je normalna ili hiperfibrinoliza prisutna u jetrenoj cirozi⁷⁻¹¹. Zapravo, u bolesnika sa terminalnom fazom jetrene bolesti nastaje takozvani “rebalans koagulacije” gdje su koagulacijski, antikoagulacijski te fibrinolitički sustav u novoj ravnoteži koja je izuzetno labilna pa je vanjski utjecaji mogu vrlo lako poremetiti u smjeru pojačanog krvarenja ili tromboze, prvenstveno u venskom sustavu^{4,12}.

Standardne laboratorijske pretrage procjene hemostaze koje su u rutinskoj uporabi su protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), trombinsko vrijeme (TV), antitrombin III, D-dimeri, određivanje koncentracije fibrinogena, brojčane koncentracije trombocita i ispitivanje agregacije trombocita. Premda njihove vrijednosti koreliraju s težinom jetrene bolesti, imaju svoja ograničenja budući da s njima ne možemo detektirati sve poremećaje hemostaze niti nužno koreliraju s kliničkim stanjem bolesnika¹⁴. Naime, navedene standardne laboratorijske pretrage u jetrenog bolesnika bolje odražavaju stanje prokoagulacijske strane sustava hemostaze dok antikoagulacijsku stranu ne detektiraju, a i same brojčane vrijednosti ne procjenjuju u dovoljnoj mjeri novonastalu hemostatsku ravnotežu. Tako je moguće da unatoč izmjenjenim niskim vrijednostima PV-a, produženog APTV-a kod bolesnika zapravo postoji povećana sklonost nastanku tromboza^{13,14}.

Viskoelastični testovi (Trombelastografija – TEG; Rotacijska trombelastometrija – ROTEM) omogućili su dobivanje podataka o kinetici stvaranja ugruška i njegovoj postojanosti, utjecaju fibrinogena, trombocita i sustava fibrinolize na hemostazu čime je omogućena bolja procjena sustava zgrušavanja krvi. U viskoelastičnim testovima koriste se uzorci pune krvi čime se sveobuhvatnije procjenjuju procesi hemostaze što ih čini klinički relevantnijima. Mogu se provesti u nekoliko minuta, a zbog brzine dobivanja rezultata (unutar 20-ak minuta) pogodni su za korištenje uz krevet bolesnika. Za razliku od standardnih laboratorijskih pretraga, oni daju akutne informacije o cjelokupnom sustavu hemostaze te omogućavaju ciljanu terapiju s onim derivatima krvi te faktorima zgrušavanja koji zaista bolesniku nedostaju. Vrlo je značajna njihova uloga u procjeni opsega fibrinolize čime omogućuju ciljanu primjenu antifibrinolitika. Slijedom navedenog, uporabom viskoelastičnih testova značajno se može reducirati nepotrebna primjena krvnih derivata što u velikoj mjeri smanjuje poslijeoperacijski morbiditet i mortalitet. Sve navedeno čini viskoelastične testove procjene hemostaze superiornijim u odnosu na standardne laboratorijske testove.

U Kliničkoj bolnici Merkur od 2016. godine od viskoelastičnih testova ROTEM je u rutinskoj uporabi tijekom TJ. Cilj ovog retrospektivnog istraživanja je utvrditi je li se promijenila strategija transfuzijskog liječenja nakon rutinske uporabe ROTEM-a tijekom TJ.

Postupci (metode)

U retrospektivnoj studiji analizirani su podaci tijekom postupaka TJ u 2010. bez korištenja ROTEM-a te 2021. godini uz korištenje ROTEM-a. Broj ispitanika iz 2010. godine je 76, a broj ispitanika u grupi iz 2021. godine je 82. Analizirane su sljedeće varijable: demo-

TABLICA 1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA, MELD BODOVNI SUSTAV

TABLE 1. DEMOGRAPHIC DATA, MELD SCORE

	Dob pacijenata (godine)	Tjelesna masa (kilogrami)	Tjelesna visina (centimetri)	MELD sustav
2010.	55±11	79±16	173±8	21±3
2021.	57±13	85±22	173±17	24±5

TABLICA 2. KRVNI DERIVATI, INFUZIJSKE OTOPINE I PROMET TEKUĆINA TIJEKOM TRANSPLANTACIJE JETRE

TABLE 1. BLOOD PRODUCTS, INTRAVENOUS FLUIDS AND FLUID SHIFTS DURING LIVER TRANSPLANTATION

	DKE, ml	SSP, ml	TRC, ml	KRIOPREC, ml	KRISTAL, l	KOLOID, l	UNOS, ml	GUBITAK, ml
2010.	2927	5428	426	266	5674	2244	18 433	20762
2021.	1266	823	137	366	4734	1949	9383	9047
P	<0,0001	<0,0001	<0,0001	=0,03	=0,0015	=0,07 (NS)	<0,0001	<0,0001

Kratice: DKE – deplazmatizirani koncentri eritrocita; SSP – svježe smrznuta plazma; TRC – trombociti, KRIOPREC – krioprecipitat; KRISTAL – kristaloidna otopina; KOLOID – koloidna otopina; UNOS – ukupni intraoperacijski volumen tekućina; GUBITAK – ukupni intraoperacijski gubitak tekućina; NS – non significant.

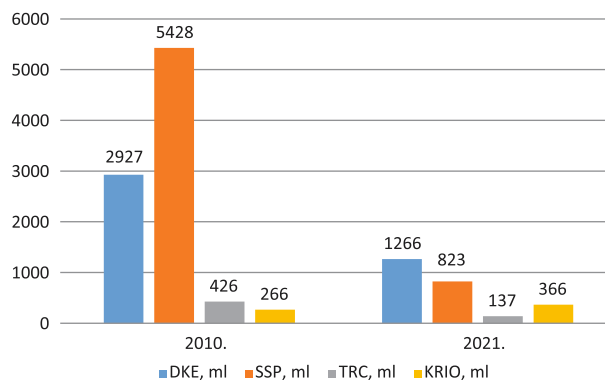
grafske karakteristike bolesnika; MELD bodovni sustav (procjena 3-mjesečne smrtnosti); intraoperacijska nadoknada tekućinama (kristaloidne, koloidne otopine); transfuzijsko liječenje krvnim derivatima (deplazmatizirani koncentri eritrocita, svježe smrznuta plazma, trombociti, krioprecipitat); ukupni intraoperacijski gubici (krv, diureza, međustanični prostor); ukupna nadoknada tekućinama i krvnim derivatima.

Prilikom obrade podataka u ovom radu korišten je program Microsoft Office Excel 2007. Varijable koje su analizirane prikazane su uz pomoć deskriptivne statistike, a međusobna usporedba po pojedinim varijablama T – testom kojim su testirane značajnosti razlike između aritmetičkih sredina (Statistical Analysis Software).

Rezultati

Bolesnici su bili usporedivi s obzirom na demografske karakteristike (dob, spol, tjelesna visina, tjelesna masa), MELD bodovni sustav (tablica 1). Varijable koje su analizirane su prikazane kao aritmetička sredina i standardna devijacija. Bolesnicima iz 2010. godine ordinirano je 2927±2074 ml koncentrata deplazmatiziranih eritrocita (95% CI 2453 – 3400) dok je bolesnicima iz 2021. godine ordinirano 1266±1337 ml koncentrata deplazmatiziranih eritrocita (95% CI 972-1560), p<0,0001 što znači da postoji statistički značajna razlika između količine koncentrata eritrocita ordiniranih 2010. i 2021. godine.

Pronađena je statistički značajna razlika između količine svježe smrznute plazme, trombocita i krioprecipitata između dvije analizirane godine. Bolesnicima iz 2010. godine ordinirano je 5428±1954 ml (95% CI 4982 – 5870), a bolesnicima iz 2021. godine 823±887 ml svježe smrznute plazme (95% CI 628-1018), p<0,0001. Bolesnicima iz 2010. godine ordinirano je



Kratice: DKE – deplazmatizirani koncentri eritrocita; SSP – svježe smrznuta plazma; TRC – trombociti, KRIOPREC – krioprecipitat

GRAFIKON 1. KRVNI DERIVATI TIJEKOM TRANSPLANTACIJE JETRE
GRAPH 1. BLOOD PRODUCTS DURING LIVER TRANSPLANTATION

426±313 ml trombocita (95% CI 354-497), 266±285 ml krioprecipitata (95% CI 203-329) dok je bolesnicima iz 2021. godine ordinirano 137±272 ml trombocita (95% CI 77-196), p<0,0001 i 366±300 ml krioprecipitata (95%CI 297-434), p=0,03.

Bolesnicima iz 2010. godine ordinirano je 5674±2325 ml kristaloidnih otopina (95% CI 5142-6205) dok je bolesnicima iz 2021. godine ordinirano 4737±1196ml (95% CI 4471-4998), p=0,0015, navedena razlika je statistički značajna. Nije nađena statistički značajna razlika između količine koloidnih otopina u promatranim godinama, naime 2010. godine bolesnici su dobili 2244±1188 ml koloidnih otopina (95% CI 1972-2515) dok je 2021. ordinirano prosječno 1948±853 ml (95% CI 1762-21379, p=0,07. Ukupni intraoperacijski volumen tekućina ordiniran bolesnicima 2010. godine je bio 18 433±7282 ml (95% CI 9158-10518), a 2021. godine 9838±3093 (95%CI 9158-10518), p<0,0001. Ukupni intraoperacijski gubitak tekućina 2010. godine

je bio 20 762±11 124 ml, a 2021. godine 9074±4632 (95%CI 8057-10092), $p<0,0001$. Svi navedeni podatci sadržani su u tablici 2 i grafikonu 1.

Rasprava

U perioperacijskom razdoblju nakon TJ česta su masivna krvarenja i poremećaji hemostaze. Poznata je činjenica da standardni koagulacijski testovi nisu pokazatelj stvarne hemostaze. Dosad je u više studija utvrđeno da su algoritmi transfuzijskog liječenja temeljeni na viskoelastičnim testovima smanjili potrebe transfuzije krvnih derivata za 30–53% u peritransplantacijskom razdoblju. Görlinger je pokazao da je uvođenje ROTEM-a u perioperacijskom razdoblju rezultiralo smanjenom transfuzijskog liječenja koncentratima eritrocita, svježe smrznutom plazom i trombocitima, a povećalo je primjenu fibrinogena i protrombinskog kompleksa^{15,16}.

Ovim istraživanjem utvrdili smo kako je strategija transfuzijskog liječenja krvnim derivatima u Kliničkoj bolnici Merkur značajno promijenjena tijekom posljednjih desetak godina kliničkog iskustva u TJ odnosno u razdoblju od 2010. do 2021. godine. Naime, 2010. godine za TJ je bio potreban značajno veći volumen gotovo svih tekućina koje se uobičajeno koriste za terapiju volumenom i transfuzijsko liječenje. Potonje se osobito odnosi na svježe smrznutu plazmu za koju se uočava dramatičan pad ordiniranja tijekom 2021. godine u odnosu na 2010. godinu (823 ml naspram 5428 ml!). Korištenje ROTEM-a tijekom TJ u 2021. godini zacijelo je doprinijelo smanjenju davanja svježe smrznute plazme budući da se ROTEM-om može napraviti jasna distinkcija u potrebi za transfuzijskim liječenjem s obzirom da daje kvalitativne podatke što je potrebno nadoknaditi bolesniku-faktore koagulacije putem svježe smrznute plazme ili protrombinskog kompleksa, fibrinogen putem koncentrata fibrinogena ili krioprecipitata, trombocite ili je potrebno ordinirati antifibrinolitike. No, svakako je i unaprjeđenje kirurške i anesteziološke tehnike tijekom proteklog desetljeća razlog ovakvog značajnog smanjenja ne samo svježe smrznute plazme nego i ostalih krvnih pripravaka (koncentrata eritrocita, trombocita) kao i kristaloidnih otopina ordiniranih tijekom TJ. Naime, restriktivna volumna nadoknada (4–6 ml/kg/h kristaloidnih otopina) je preferirani oblik vođenja terapije volumenom u KB Merкуру budući da se na taj način značajno umanjuje učinak hemodilucije, a time i smanjenja koncentracije koagulacijskih faktora, što posljedično smanjuje sklonost perioperacijskom krvarenju¹⁷.

Ovim istraživanjem utvrdili smo kako je značajno povećana količina krioprecipitata ordinirana tijekom TJ u 2021. godini u odnosu na 2010. godinu. Vjerujemo kako je upravo uporaba ROTEM-a razlog navede-

noga, naime ROTEM-om se jasno može utvrditi kvalitativni nedostatak fibrinogena testom FIBTEM čiji rezultati (čvrstoća ugruška u 5 ili 10 min i maksimalna čvrstoća ugruška) dokazano snažno koreliraju s koncentracijom fibrinogena u krvi¹⁸.

Jedina varijabla koju smo analizirali, a koja nije pokazala statističku značajnost u promatranim godinama jest volumen koloidnih otopina ordiniranih tijekom TJ što se može protumačiti time da se strategija terapije koloidnim otopinama nije značajno mijenjala tijekom posljednjeg desetljeća.

Zaključci

Viskoelastični testovi postali su zlatni standard praćenja hemostaze nakon transplantacije jetre budući da rezultiraju ciljanim transfuzijskim liječenjem odnosno nadoknadom onih krvnih derivata za koje je utvrđen funkcionalni, kvalitativni nedostatak. U usporedbi sa standardnim koagulacijskim testovima, viskoelastični testovi ukazuju na uzrok krvarenja, bilo da se radi o kirurškom uzroku krvarenja ili poremećenoj hemostazi (hipokoagulabilnosti). Naša studija potvrdila je rezultate nekoliko većih studija no potrebna su daljnja istraživanja na većem broju bolesnika kako bi se pokazao utjecaj viskoelastičnih testova na preživljenje i ishod transplantacije jetre. Svakako je potrebno uvesti točan protokol transfuzijskog liječenja, temeljen na analizi i rezultatima viskoelastičnih testova.

LITERATURA

1. *Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Harry LA Janssen, Moniek PM de Maat, Philip G de Groot i sur.* Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006;44:53–61.
2. *Leebeek FWG, Kluft C, Knot EAR, de Maat MPM, Wilson JHP.* A shift in balance between profibrinolytic and antifibrinolytic factors causes enhanced fibrinolysis in cirrhosis. *Gastroenterology* 1991;101:1382–1390.
3. *Buresi M, Hull R, Coffin CS.* Venous thromboembolism in cirrhosis: a review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2012; 26:905–8.
4. *Lisman T, Porte RJ.* Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116:878–85.
5. *Yang ZJ, Costa KA, Novelli EM, Smith RE.* Venous thromboembolism in cirrhosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20: 169–78.
6. *Kujovich JL.* Coagulopathy in liver disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Progr* 2015;2015:243–9.
7. *Lisman T, Leebeek FWG, de Groot PG.* Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol* 2002;37: 280–287.
8. *Witters P, Freson K, Verslype C, K Peerlinck, M Hoylaerts, F Nevens i sur.* Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1017–1029.

9. Bakker CM, Knot EA, Stibbe J, Wilson JH. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 1992;15:330–335.
10. Munoz SJ, Stravitz RT, Gabriel DA. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2009;13:95–107.
11. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, Bouma BN, Meijers JC, Janssen HL i sur. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology*, 2001;121:131–139.
12. Lisman T, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Roberts L, Stanworth S, Thachil J. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease. *J Thromb Haemost* 2021;19:1116–1122.
13. Mpaili E, Tsilimigras DI, Moris D, Sigala F, Frank SM, Hartmann J i sur. Utility of viscoelastic coagulation testing in liver surgery: a systematic review. *HPB (Oxford)* 2021;23:331–343.
14. Northup B, Reutemann B. Management of Coagulation and Anticoagulation in Liver Transplantation Candidates. *Liver Transplant*. 2018;24:1119–32.
15. Görlinger K, Dirkmann D, Muller-Beisenhirtz H, Paul A, Hartmann M, Saner F. Thromboelastometry-based perioperative coagulation management in visceral surgery and liver transplantation: experience of 10 years and 1105 LTX. *Liver Transpl* 2010; 16:S86.
16. Leon-Justel A, Noval-Padillo JA, Alvarez-Rios AI, Mellado P, Gomez-Bravo MA, Álamo JM i sur. Point-of-care haemostasis monitoring during liver transplantation reduces transfusion requirements and improves patient outcome. *Clin Chim Acta* 2015;446:277–283.
17. Pavičić Šarić J, Kocman B, Guštin D, Zenko J, Vončina V, Ožegović P. Volumna nadoknada tijekom transplantacije jetre – opservacijska, retrospektivna studija. *Medicina Fluminensis* 2018;54:59–63.
18. de Vries JJ, Veen CSB, Snoek CJM, Kruip MJHA, de Maat MPM. FIBTEM clot firmness parameters correlate well with the fibrinogen concentration measured by the Clauss assay in patients and healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 2020; 80:600–605.