

# Vyšetřování funkce jater a jaterního štěpu v peritransplantačním období

Eva Kieslichová<sup>1</sup>, Milan Ročeň<sup>1</sup>, Pavel Trunečka<sup>2</sup>, Helena Paříková<sup>1</sup>, Pavel Vychodil<sup>1</sup>, Jelena Skibová<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní péče, Transplantcentrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup> Klinika hepatogastroenterologie, Transplantcentrum, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>3</sup> Úsek lékařské statistiky IKEM, Praha

*Kieslichová E, Ročeň M, Trunečka P, Paříková H, Vychodil P, Skibová J. Vyšetřování funkce jater a jaterního štěpu v peritransplantačním období*

*Folia Gastroenterol Hepatol 2005; 3 (Suppl 1): S56 – S61.*

**Souhrn.** Posuzování funkce jater má význam u pacientů před transplantací jater pro správné načasování výkonu. Monitorace jaterních funkcí peroperačně a v časném pooperačním období je důležitá pro včasnou detekci dysfunkce štěpu. Vyšetřování jaterních funkcí v peritransplantačním období musí být komplexní, zahrnuje klinické vyšetření, pomocná a morfologická vyšetření a analýzu laboratorních testů. Vhodným doplňujícím vyšetřením jsou funkční jaterní testy, pro svou jednoduchost a neinvazivitu zejména test s indocyaninovou zelení na podkladě pulzní spektrofotometrie. Zásadní význam pro monitoraci funkce jaterního štěpu a pro řešení komplikací má součinnost zkušeného týmu intenzivistů, transplantačních chirurgů a hepatologů.

**Klíčová slova:** transplantace jater, perioperační funkce štěpu jater, indocyaninová zeleň

*Kieslichová E, Ročeň M, Trunečka P, Paříková H, Vychodil P, Skibová J.*

*Assessment of perioperative hepatic function in liver transplantation. Folia Gastroenterol Hepatol 2005; 3 (Suppl 1): S56 – S61.*

**Abstract.** Assessment of hepatic function is of importance in patients scheduled for liver transplantation to ensure proper timing of the procedure. Intraoperative and early postoperative hepatic function monitoring is critical for early detection of graft dysfunction. Hepatic function assessment in the peritransplant period should be comprehensive and includes clinical assessment, auxiliary and morphological assessments, and analysis of laboratory test data. Functional liver tests, particularly the indocyanine green test using pulse spectrophotometry (because of its simplicity and non-invasive nature), make an appropriate complementary examination. Indocyanine green pulse spectrophotometry tests are quick, non-invasive, and reliable liver function test in liver transplantation patients. A crucial factor in hepatic graft function monitoring and management of any complications is teamwork of an experienced team of intensivists, transplant surgeons, and hepatologists.

**Key words:** liver transplantation, perioperative liver function, indocyanine green

Pro pacienty v konečném stadiu jaterního onemocnění, kteří jsou zařazováni k transplantaci jater, je pro vhodné načasování transplantace určující přesné zhodnocení rozsahu zbylé jaterní funkce. Rozhodování, který z pacientů obdrží aktuálně dostupný štěp, musí být podloženo objektivními selekčními

kritérii. Základním problémem je vhodné načasování transplantace. Pacienti, doporučovaní do transplantačního centra v terminálním stadiu svého onemocnění, mají sníženou šanci na přežití (12). Hodnocení pokročilosti jaterního onemocnění před transplantací jater vychází z analýzy klinických vyšetření a labora-

torních testů. Nejvýznamnější metodou k hodnocení prognózy jaterního selhání jsou v současné době skórovací systémy, platné buď obecně, nebo pro určitý typ onemocnění (např. cholestatické jaterní choroby). Jednoduché a nejčastěji používané skóre je Child-Turcotte-Pugh skóre (CPT), původně vyvinuté chirurgy, zabývajícími se portosystémovými spojkami. Skóre má určité nedostatky a je předmětem kritiky, je však stále rutinně používáno. MELD skóre (Model for End-Stage Liver Disease), používané od roku 2002, zahrnuje na rozdíl od CTP skóre i renální funkce a má v současné době větší podporu. Kromě toho lze k těmto účelům využít i funkční jaterní testy, např. test s ICG (12).

V užším perioperačním období má monitorace funkce jaterního štěpu význam pro časnou detekci dysfunkce štěpu. Dysfunkce jaterního štěpu v časném potransplantačním období je závažná, život ohrožující komplikace. Rozvoj funkce štěpu po transplantaci se klinicky projevuje rychlým znovunabytím vědomí po ukončení anestezie (biotransformace anestetik), hemodynamickou stabilitou, absencí krvácivých projevů (při vyloučení chirurgického zdroje krvácení), uspokojivou diurézou, normalizací laboratorních hodnot, a je-li zavedena biliární drenáž, pak také viditelnou produkcí žluče. Současně s hodnocením klinických projevů funkce štěpu je třeba analyzovat laboratorní nálezy a výsledky pomocných vyšetření, z nichž zásadní význam má ultrasonografické vyšetření s Dopplerem, prováděné zkušeným odborníkem. Ke standardnímu vyšetření v časném peritransplantačním období patří analýza arteriálních krevních plynů, elektrolytů, hladiny ionizovaného kalcia, hladiny laktátu, glykemie. V pravidelných intervalech je vyšetřován krevní obraz, parametry koagulace, jaterní testy, renální funkce. Při časném nástupu funkce jaterního štěpu dochází k rychlé normalizaci biochemických a hemokoagulačních parametrů v průběhu prvního týdne po transplantaci (2). Vhodným funkčním testem, kterým lze doplnit spektrum předtransplantačních vyšetření a který lze využít v diagnostice dysfunkce štěpu v časném potransplantačním období, je test s indocyaninovou zelení (7).

Cílem studie bylo vyšetřit soubor pacientů, zařazovaných na čekací listinu k transplantaci jater, testem s ICG a porovnat výsledky testu s výsledky skórovacího systému CTP (soubor I), a vyšetřovat pacienty v časném pooperačním období standardními způsoby a pomocí testu s ICG a porovnat výsledky u pacientů s funkčním štěpem a s dysfunkcí štěpu (soubor II).

## Soubor a metodika

Soubor I tvořilo 37 pacientů, kteří byli v období 2002-2003 zařazováni na čekací listinu k transplantaci jater, z toho 19 mužů a 18 žen, průměrný věk v souboru byl 47,7 let (16-66). Všichni pacienti prošli standardním vyšetřovacím postupem, byli skórováni systémem CTP a poté podstoupili neinvazivní funkční test s indocyaninovou zelení. Do souboru II bylo zařazeno 30 pacientů, kteří podstoupili transplantaci jater v období posledního čtvrtletí 2004 a prvního čtvrtletí 2005. Jednalo se o 21 mužů a 9 žen, průměrný věk byl 50,6 let (15-67). Nejčastější diagnózou v tomto souboru byla alkoholická jaterní cirhóza (44%), cirhóza na podkladě C hepatitidy (24%), polycystóza (8%) a cirhóza na podkladě B hepatitidy (8%). Dalšími diagnózami byly: primární biliární cirhóza, hepatocelulární karcinom, m. Wilson a primární sklerózující cholangitida. Jedna z transplantací byla provedena pro fulminantní jaterní selhání při m. Wilson.

Neinvazivní test s indocyaninovou zelení byl prováděn vleže na lůžku. Byl použit přístroj LiMON firmy PULSION Medical Systems AG, Munich, Germany. Po zadání identifikačních dat a připojení pacienta na monitor naložením prstového čidla (pulzní spektrofotometrie), byl do periferní žilní kanyly aplikován bolus ICG v dávce 0,5 mg/kg. Eliminace ICG byla měřena monitorem a byly zaznamenávány hodnoty PDR/ICG a R15/ICG. PDR (plasma disappearance rate of ICG) je rychlost mizení plazmatické koncentrace ICG, vyjádřená v procentech za minutu. Procento rychlosti mizení ICG z plazmy se spočítá podle vzorce:  $PDR = 0,693 / t/2 \times 100$  (0,693 = konstanta). Normální hodnoty PDR se pohybují v rozmezí 20-30%/min. Hraniční hodnotou PDR je 15%. R15 (retention rate) je míra retence ICG extrapolovaná k 15 minutám, norma je 0-15%.

Indocyaninová zeleň (ICG) je ve vodě rozpustné netoxické tricarbocyaninové barvivo, jehož absorpční maximum je 805 nm. Po intravenózním podání se ICG váže na plazmatické bílkoviny, je aktivně vychytávána jaterními buňkami, extrakce při prvním průtoku je 70-90%. Eliminace do žluče je určena průtokem krve játry, buněčným vychytáváním a exkrecí (4, 5). Nepodléhá enterohepatálnímu oběhu. Eliminace ICG stejně jako lidokainu je závislá na průtoku krve játry, na rozdíl od lidokainu (MEGX test) nezávisí na aktivitě systému cytochromu P450 v játrech (9). Z nežádoucích účinků po podání ICG byly pozorovány ojedinělé kožní reakce, ale s negativními kožními testy a reaktivitou lymfocytů. Ojediněle byla popisována

nausea a hypotenze po podání ICG. Za příčinu stavu ale nebylo považováno barvivo, protože při opakovaných testech k nežádoucím účinkům nedošlo. Vedlejší nežádoucí účinky po intravenózním podání ICG jsou raritní a výskyt alergických reakcí je popisován s incidencí 1 : 40 000 (1). K hodnocení jaterní funkce se užívá clearance ICG, jejíž normální hodnota je nad 700 ml/min. Mezní hodnota clearance ICG 200 ml/min má 100% senzitivitu a 95% specifitu (7). Jednodušší variantou clearance ICG jsou parametry PDR a R15, pro jejichž stanovení na rozdíl od clearance není třeba měření srdečního výdeje.

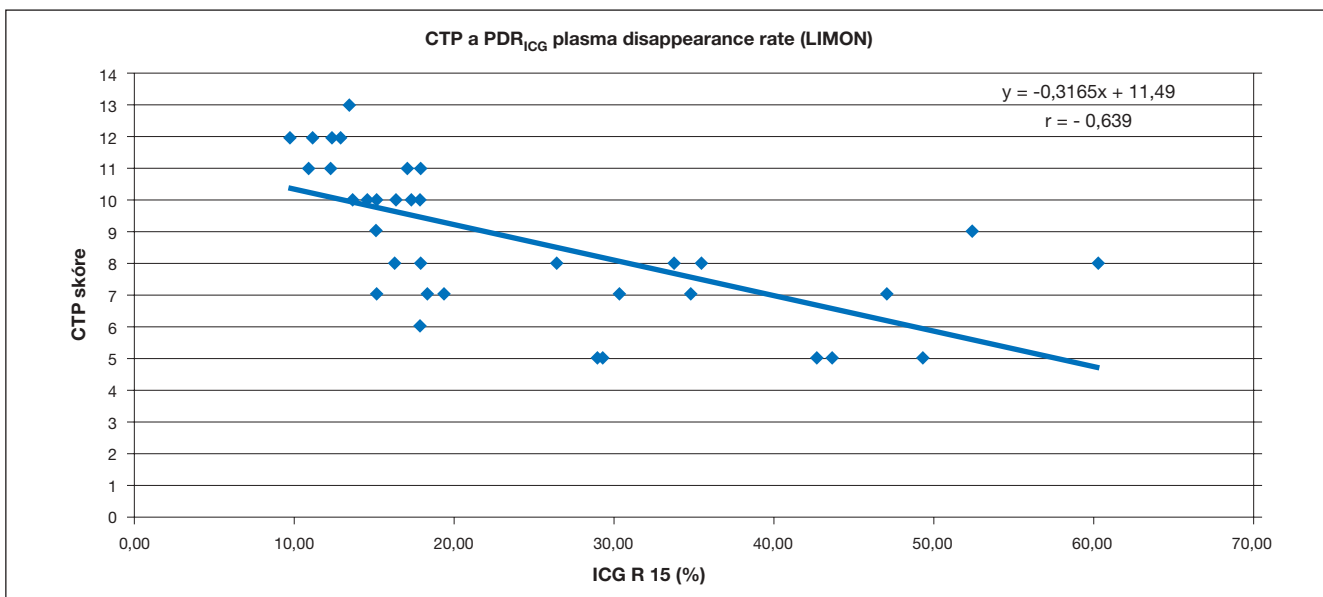
Statistická analýza: Ze statistických metod byl

použit neparametrický Mann – Whitney test ke srovnání skupin. Dále dvojitý T test, výpočet korelačního koeficientu a lineární regresní analýza.

### Výsledky

U žádného z testovaných pacientů jsme nezaznamenali po podání ICG nežádoucí reakce, vyšetřování proběhlo bez komplikací.

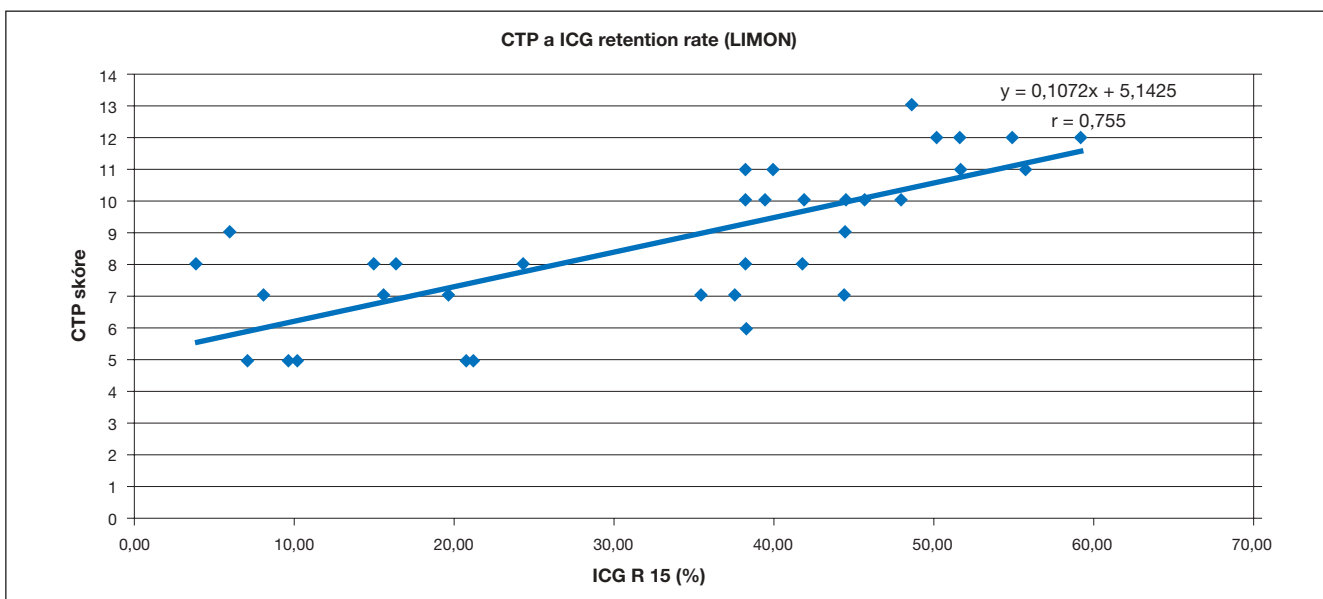
Ve skupině I (37 pacientů před transplantací jater) byla ve srovnání mezi počtem bodů CTP skóre a hodnotami PDR / R15 prokázána statisticky významná korelace. Parametry PDR a R15 odpovídají počtu bodů v CTP skóre (viz graf 1 a 2).



Graf 1 / Figure 1

Vztah mezi PDR<sub>ICG</sub> a počtem bodů v CTP skóre.

Relationship between PDR<sub>ICG</sub> and CTP scoring system.



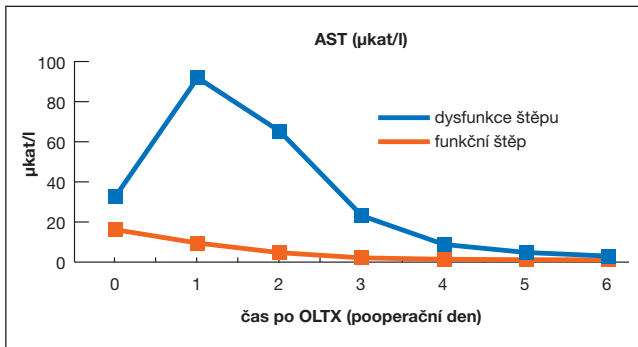
Graf 2 / Figure 2

Vztah mezi R15<sub>ICG</sub> a počtem bodů v CTP skóre.

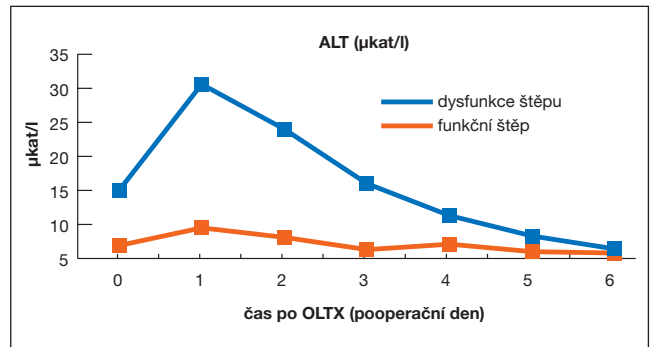
Relationship between R15<sub>ICG</sub> and CTP scoring system.

V souboru 30 pacientů, kteří podstoupili transplantaci jater (soubor II), byl sledován rozvoj funkce jaterního štěpu. V pravidelných intervalech bylo hodnoceno spektrum vyšetření, zahrnující soubor laboratorních testů, ultrazukové vyšetření jaterního štěpu s Dopplerem a test s ICG. Ve sledovaném souboru byla na základě klinických vyšetření, laboratorních testů a morfologických vyšetření u 6 pacientů (20% z celkového počtu) diagnostikována dysfunkce

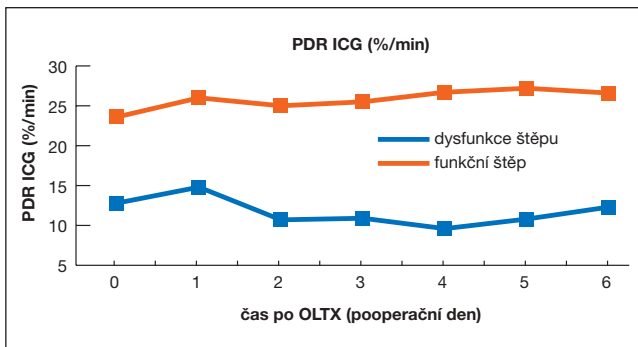
štěpu. Z těchto 6 pacientů 2 zemřeli pod obrazem syndromu multiorgánové dysfunkce při dysfunkci štěpu a septickém stavu. Jeden z nich byl časně po výkonu retransplantován. Jedna pacientka s dysfunkcí štěpu, transplantovaná pro fulminantní jaterní selhání, byla 3. pooperační den úspěšně retransplantována. Dva pacienti projevovali časně po transplantaci známky dysfunkce stěny, která se ale v dalším průběhu spontánně upravila. V jednom případě šlo



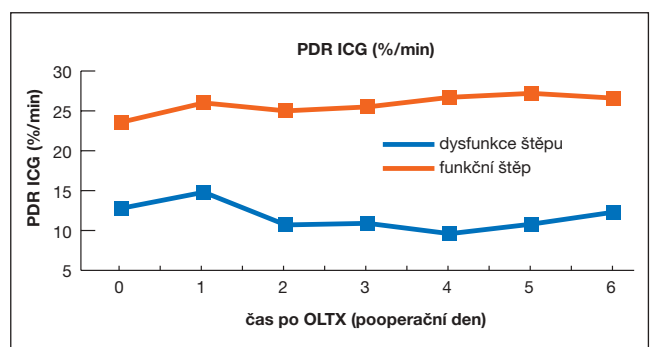
Graf 3 / Figure 3  
**AST v časovém průběhu po transplantaci jater u skupiny s fungujícím a dysfunkčním štěpem.**  
 Time course of AST in liver transplant recipients with a functioning graft or with dysfunction of liver graft.



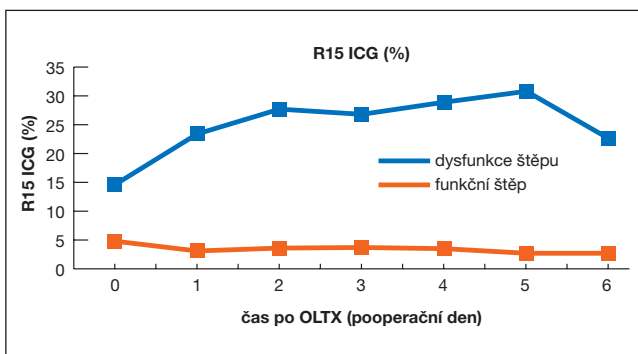
Graf 4 / Figure 4  
**ALT v časovém průběhu u skupiny s fungujícím a dysfunkčním štěpem jater.**  
 Time course of ALT in liver transplant recipients with a functioning graft or with dysfunction in liver graft.



Graf 5 / Figure 5  
**Změny hladin bilirubinu u příjemců s fungujícím štěpem a s dysfunkcí.**  
 Changes in bilirubin levels of liver recipients with a functioning graft and with dysfunction in liver graft.



Graf 6 / Figure 6  
**PDRICG u pacientů s fungujícím štěpem jater a s dysfunkcí štěpu.**  
 PDRICG in patients with a functioning liver graft and with dysfunction in liver graft.



Graf 7 / Figure 7  
**R15 u pacientů s fungujícím štěpem jater a s dysfunkcí.**  
 R15 in patients with a functioning liver graft and with liver graft dysfunction

o pacienta s pooperační opakovanou teplotou ischemií štěpu při přešívání anastomózy na dolní dutou žílu, ve druhém případě bylo nutno provést pooperačně reanastomózu hepatální arterie. Jeden pacient jevil přechodně známky dysfunkce v důsledku ischemicko-reperfuzního poškození štěpu. U 24 pacientů došlo k časnému rozvoji funkce štěpu. Statisticky byly porovnávány hodnoty AST, ALT, bilirubinu, PDR a R15 v denním hodnocení do 6. pooperačního dne mezi skupinou s rozvojem funkce jaterního štěpu a skupinou s dysfunkcí (viz grafy 3-7). Při srovnávání plochy pod křivkou mezi těmito skupinami (Mann-

Whitney test, AUC) se hodnoty AST a ALT lišily významně v obou skupinách ( $p < 0,05$ ), hodnoty bilirubinu byly statisticky významně rozdílné ( $p < 0,01$ ), stejně jako hodnoty PDR ( $p < 0,01$ ) a R15 ( $p < 0,01$ ). Byl prokázán statisticky významný rozdíl ve všech srovnávaných parametrech mezi skupinou pacientů s časným rozvojem funkce štěpu jater a skupinou s dysfunkcí štěpu.

## Diskuze

Výhodou testu s ICG na podkladě pulzní spektrofotometrie je jeho jednoduchost, rychlost provedení a neinvazivita bez nutnosti odběru krevních vzorků a laboratorního vyšetření. Test je pro pacienta nezářující, trvá 10-15 minut, výsledky jsou po ukončení testu okamžitě k dispozici. Měření PDR a R15 lze použít ke stanovení jaterní funkce před transplantací jater, při vyšetřování jater dárce orgánů (10) a k detekci dysfunkce štěpu v časném potransplantačním období. Použili jsme neinvazivní metodu měření eliminace ICG pomocí přístroje LiMON firmy PULSION, ICG jsme podávali v doporučené dávce 0,5 mg/kg. Podle literárních údajů lze při měření PDR a R15 užít i nižší dávku, a to 0,25 mg/kg bez ovlivnění výsledků měření (15).

Eliminaci ICG lze měřit invazivně, kdy je nutné zavedení centrálního žilního katétru a zavedení fibrooptického čidla do femorální arterie (barvivová diluce), a neinvazivně, kdy je měření založeno na transkutánní pulzní denzitometrii. Bylo ověřeno, že výsledky neinvazivního měření PDRICG těsně korelují s hodnotami, stanovenými pomocí referenční invazivní fibrooptické metody (6, 16).

Eliminační test s ICG nemůže klasické skórování před transplantací jater ani soubor vyšetřování jaterního štěpu po transplantaci nahradit, může tato vyšetření ale vhodně doplnit. Výsledky funkčního testu s ICG (PDR a R15) dobře odpovídají skórovacímu systému CTP skóre (12), což se podařilo prokázat i v našem souboru pacientů (soubor I). Test lze využít také k jednoduchému orientačnímu testování pokročilosti pacientů, kteří jsou již delší dobu vedeni na čekací listině.

Posouzení funkce štěpu v časném potransplantačním období je velmi obtížné. Jaterní testy bývají obtížně interpretovatelné a nespecifické. V diagnostice dysfunkce štěpu v časném pooperačním období má důležitou roli kontinuální sledování klinického stavu, pravidelné hodnocení laboratorních testů

a morfologických vyšetření. Diferenciálně diagnosticky může jít o primární nonfunkci štěpu, rejekci, virovou infekci, projevy lékové toxicity a trombózu hepatálních cév. Dysfunkce jaterního štěpu je charakterizována perzistující encefalopatií, koagulopatií s krvácivými projevy, sklonem k hypoglykemií, laktátovou acidózou, prudkým vzestupem jaterních enzymů a vysokou hladinou bilirubinu (11). V souladu s těmito daty jsme ve sledovaném souboru pacientů (soubor II) prokázali signifikantní rozdíly mezi skupinou s funkčním jaterním štěpem a skupinou s dysfunkcí štěpu ve sledovaných parametrech. Laboratorní testy ale nejsou vždy přesvědčivé. V klinickém obraze dominuje sklon k hypotenzi při snížení systémové vaskulární rezistence a oligoanurie při poruše renálních funkcí. Příčiny primární nonfunkce a dysfunkce jaterního štěpu jsou multifaktoriální. Rizikovými faktory jsou věk, celkový stav a doba hospitalizace dárce, příčina a pokročilost jaterní choroby příjemce, délka studené ischemie, teplé ischemie, potřeba krevních transfuzí během operace, imunologická kompatibilita mezi dárce a příjemcem. Udává se, že 5% případů dysfunkce jaterního štěpu vyžaduje urgentní retransplantaci a v 15% je třeba prodloužené intenzivní péče pro špatnou iniciační funkci štěpu (3, 11).

Funkční test s ICG pomocí monitoru LiMON poskytuje rychlou informaci o globální funkci jaterního štěpu, a sice o stavu prokrvení jater a o parenchymální exkretční funkci (8). Test eliminace ICG je doporučován k predikci funkce štěpu jater v časném potransplantačním období (7).

Vzhledem k tomu, že rychlost vymizení ICG z krve nezávisí jen na funkci hepatocytů, ale i na krevním průtoku játry, je PDR ovlivněno také systémovou cirkulací. Redukce PDRICG může být způsobena nižším průtokem krve játry, poklesem parenchymální funkce nebo obojím (13).

Měření PDRICG je možné použít nejen ke stanovení jaterní perfuze a exkretční funkce, ale také jako prediktor přežití kriticky nemocných, kdy mortalita stoupá s klesající hodnotou PDRICG (14).

## Závěr

1) Hodnocení pokročilosti jaterního onemocnění na podkladě kvalifikovaného odhadu, skórovacích systémů, souboru laboratorních testů a pomocí funkčního neinvazivního testu s ICG má význam pro optimální načasování transplantace jater a pro

prognózu pacienta po transplantaci. Prokázali jsme, že u sledovaného souboru pacientů, zařazovaných na čekací listinu, odpovídají hodnoty PDRICG a R15ICG výsledkům skórovacího systému CTP.

- 2) Cílem monitorace funkce štěpu v časném pooperačním období je detekce dysfunkce štěpu. Hodnocení funkce jaterního štěpu v časném potransplantačním období je velmi obtížné. V diagnostice je třeba pomýšlet na primární non-funkci štěpu, rejekci, virovou infekci, intoxikaci a poruchu prokrvení jater (trombóza cév). Základem je kontinuální monitorace klinického stavu, pravidelná laboratorní vyšetření, ultrasonografie s možností Dopplerova

efektu prováděná zkušeným odborníkem, funkční neinvazivní test s ICG a v případě potřeby jaterní biopsie. V souboru pacientů v časném pooperačním období po transplantaci jater jsme prokázali signifikantní rozdíly mezi skupinou s funkčním štěpem a skupinou s dysfunkcí štěpu ve sledovaných parametrech: AST, ALT, bilirubin, PDRICG a R15ICG.

- 3) Pro smysluplnou monitoraci funkce jaterního štěpu v časném potransplantačním období, včasnou diagnostiku dysfunkce a řešení poruchy funkce štěpu má zásadní význam těsná spolupráce intenzivistů, transplantačních chirurgů a hepatologů.

#### LITERATURA

1. Benya R, Quintana J, Brundage B. Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature. *Cath Cardiovasc Diag* 1989; 17: 231-233.
2. Carton EG, Rettke SR et al. Perioperative care of the liver transplant patient. *Anesth Analg* 1994; 78: 120-133.
3. Doyle HR, Marino IR et al. Early death or retransplantation in adults after orthotopic liver transplantation. Can outcome be predicted? *Transplantation* 1994; 57:1028-1036.
4. El-Desoky A, Seifalian AM, Cope M, Delpy DT, Davidson BR. Experimental study of liver dysfunction evaluated by direct indocyanine green clearance using near infrared spectroscopy. *Br J Surgery* 1999; 86: 1005-1011.
5. Gottlieb ME, Stratton HH et al. Indocyanine green-its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man. *Arch Surg* 1984; 119: 264-268.
6. Hsieh CB, Chen CJ, Chen TW, Yu JC, Shen KL, Chang TM, Liu YC. Accuracy of indocyanine green pulse spectrophotometry clearance test for liver function prediction in transplanted patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2394-2396
7. Jalan R, Plevris JN, Jalan AR, Finlayson NDC, Hates P. A pilot study of indocyanine green clearance as an early predictor of graft function. *Transplantation* 1994; 58: 196-200.
8. Krenn CG, Schäffer B, Berlakovich GA et al. Detection of graft nonfunction after liver transplantation by assessment of indocyanine green kinetics. *Anesth Analg* 1998; 87: 34-36.
9. Leevy CM, Leevy CB, Howard MM. Indocyanine green and the liver (p 42-52). In: *Problems in liver disease*. Davidson CS, ed. Georg Thieme Publishers New York, 1979
10. Mandell MS, Wachs M, Niermann CU, Henthorn TK. Elimination of indocyanine green in the perioperative evaluation of donor liver function. *Anesth Analg* 2002; 95:1182-84.
11. McGilvray ID, Greig PD. Critical care of the liver transplant patient. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 178-182
12. Oellerich M, Burdelski M et al. Assessment of pretransplant prognosis in patient with cirrhosis. *Transplantation* 1991; 51: 801-806
13. Sakka SG, Meier-Hellmann A. Non-invasive liver function monitoring by indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Int J Intens Care* 2002; 27: 66-72.
14. Sakka SG, Koeck H, Meier-Hellmann A. Prognostic Value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Chest* 2002; 122:
15. Sakka SG, Koeck H, Meier-Hellmann A. Measurement of indocyanine green plasma disappearance rate by two different dosages. *Intens Care Med* 2004; 30: 506-509.
16. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of invasive and noninvasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intens Care Med* 2000;26: 1553-1556.

#### Adresa pro korespondenci / correspondence to:

MUDr. Eva Kieslichová,  
Klinika anestezie, resuscitace a intenzivní péče, IKEM,  
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4  
e-mail: eva.kieslichova@ikem.cz