

Sự thay đổi của một số chỉ số cầm đông máu ở người bệnh ghép gan từ người cho sống tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Alterations of some hemostatic parameters of patients undergoing living donor liver transplantation at 108 Military Central Hospital

Nguyễn Thị Vân Anh, Lý Tuấn Khải,
Lê Văn Thành, Hồ Xuân Trường

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát sự thay đổi và đánh giá mối tương quan của một số chỉ số cầm đông máu trong quá trình ghép ở người bệnh ghép gan từ người cho sống. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả ở 121 người bệnh được ghép gan từ người cho sống, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 01/2020 đến tháng 3/2023 về kết quả xét nghiệm số lượng tiểu cầu (SLTC), tỉ lệ prothrombin (PT%), tỉ số thromboplastin từng phần hoạt hóa (rAPTT), Fibrinogen và một số chỉ số của ROTEM ở các thời điểm: Trước ghép, không gan, tái tưới máu và ngay sau ghép của quá trình ghép gan. **Kết quả:** Xét nghiệm PT%, rAPTT, Fibrinogen thay đổi rõ nhất ở thời điểm tái tưới máu và bắt đầu cải thiện dần ở thời điểm ngay sau ghép. SLTC giảm ở cả bốn thời điểm và giảm nặng nhất ở thời điểm ngay sau ghép. Chỉ số CT INTEM kéo dài ở thời điểm tái tưới máu. Chỉ số CT EXTEM bình thường trong suốt quá trình ghép gan. Các chỉ số A5, A10, MCF của EXTEM, FIBTEM giảm ở thời điểm tái tưới máu và giảm nhất ngay sau ghép. PT% và CT EXTEM tương quan nghịch ở mức độ vừa. CT INTEM và rAPTT, Fibrinogen và A10 EXTEM, A10 FIBTEM tương quan chặt. SLTC tương quan rất chặt với A10, MCF EXTEM. **Kết luận:** Các xét nghiệm cầm đông máu bắt đầu thay đổi ở thời điểm không gan và rõ nhất ở thời điểm tái tưới máu, cải thiện dần ở thời điểm ngay sau ghép. Có mối tương quan từ mức độ vừa đến chặt giữa các chỉ số ROTEM với SLTC, PT%, rAPTT, Fibrinogen ở các giai đoạn ghép gan.

Từ khóa: Ghép gan từ người cho sống, các chỉ số cầm đông máu.

Summary

Objective: To investigate the alterations and evaluate the correlations of intraoperative hemostatic parameters of patients undergoing living donor liver transplantation. **Subject and method:** A retrospective study of 121 patients undergoing living donor liver transplantation at the 108 Military Central Hospital from January 2020 to March 2023. The test results of these parameters including platelet count (PLT), prothrombin ratio (PT%), activated partial thromboplastin time (rAPTT), Fibrinogen, and ROTEM parameters were collected at four different time points: Pre-transplant, anhepatic, reperfusion, and post-transplant during the liver transplant process. **Result:** PT%, rAPTT, and Fibrinogen tests were critically abnormal at the reperfusion phase and gradually improved after the completion of transplantation process. Meanwhile, PLT gradually decreased throughout the operation and reached the

Ngày nhận bài: 28/09/2023, ngày chấp nhận đăng: 30/10/2023

Người phản hồi: Hồ Xuân Trường, Email: truonghx1003@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

lowest count at post-transplantation. CT INTEM was prolonged at the reperfusion phase. CT EXTEM, however, remained normal throughout the liver transplant process. ROTEM parameters A5, A10, MCF of EXTEM, and FIBTEM, were low at the reperfusion phase and fell to the lowest at the post-transplantation. PT% and CT EXTEM results were inversely correlated at a moderate level. The correlation between CT INTEM and rAPTT, Fibrinogen and A10 EXTEM, A10 FIBTEM were high. Platelet count had a very strong correlation with A10, MCF EXTEM. *Conclusion:* Coagulation-hemostatic tests began to change at the anhepatic phase and escalated to the peak at the reperfusion phase but improved at immediate post-transplantation. There was a moderate to strong correlation between ROTEM parameters and PLT, PT%, rAPTT, Fibrinogen at various phases of liver transplantation.

Keywords: Living donor liver transplantation, coagulation-hemostatic tests.

1. Đặt vấn đề

Gan giữ một vai trò quan trọng trong cơ thể, nó tham gia vào nhiều chức năng sinh lý của cơ thể, trong đó có chức năng cầm đông máu [1]. Vì vậy, một khi có bệnh lý gan, tổn thương tế bào gan thường kèm theo những rối loạn cầm đông máu từ mức độ nhẹ đến nặng làm cho diễn biến của bệnh trở nên phức tạp hơn. Hiện nay, ghép gan được coi là biện pháp điều trị hiệu quả nhất đối với một số bệnh gan giai đoạn cuối. Ghép gan là phẫu thuật thay thế toàn bộ gan bệnh bằng một phần (từ người cho sống) hay toàn bộ gan lành (từ người cho chết não). Nếu tại châu Âu và Mỹ, ghép gan từ người cho chết não chiếm đa số thì tại các nước châu Á ghép gan từ người cho sống lại chiếm ưu thế do liên quan đến vấn đề tín ngưỡng [2]. Ghép gan từ người cho sống giúp giải quyết tức thời vấn đề khan hiếm tạng ghép, đã được thực hiện thành công lần đầu tiên trên thế giới năm 1989 với mảnh ghép gan trái từ mẹ cho con.

Ghép gan thường có chảy máu lớn và làm thay đổi tình trạng huyết động của người bệnh. Sự thay đổi này thường do sự thiếu hụt của một hay nhiều yếu tố tham gia vào quá trình cầm đông máu, gây nên tình trạng giảm đông, đông máu rải rác trong lòng mạch, tiêu sợi huyết và đôi khi còn gặp tăng đông gây nhiều biến chứng có thể nguy hiểm đến tính mạng. Bên cạnh các xét nghiệm đông máu thường quy, xét nghiệm ROTEM (Rotational thromboelastometry - Đo độ đàn hồi cục máu) đã được ứng dụng hiệu quả và chỉ định trong phẫu thuật ghép gan nhằm theo dõi tình trạng rối loạn cầm đông máu, cải thiện khả năng kiểm soát chảy máu của người bệnh [3]. Những rối loạn cầm đông

máu ở người bệnh trong quá trình ghép rất phức tạp, nhưng việc nghiên cứu rối loạn cầm đông máu ở những người bệnh này còn chưa được tiến hành một cách đầy đủ và hệ thống. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Khảo sát sự thay đổi và đánh giá mối tương quan của một số chỉ số cầm đông máu trong quá trình ghép ở người bệnh ghép gan từ người cho sống tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 01/2020 đến tháng 3/2023.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

121 người bệnh ghép gan từ người cho sống tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 01/2020 đến tháng 3/2023

Tiêu chuẩn lựa chọn: Người bệnh được ghép gan từ người cho sống tuổi từ 18 đến 65.

Trong quá trình phẫu thuật ghép gan, người bệnh được điều chỉnh rối loạn đông máu theo các quy trình, hướng dẫn đang áp dụng tại Bệnh viện [4].

Tiêu chuẩn loại trừ: Người bệnh có tiền sử dùng thuốc chống đông máu và chống tiêu sợi huyết trước mổ.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả loạt ca bệnh.

Các chỉ số nghiên cứu

Tuổi, giới, bệnh lý trước ghép.

SLTC, rAPTT (rAPTT = [APTT bệnh (giây)/APTT chứng (giây)]), PT%, Fibrinogen và một số chỉ số của xét nghiệm ROTEM tại 4 thời điểm: Trước ghép (ngay trước khi làm phẫu thuật ghép), không gan (gan bệnh đã được cắt), tái tưới máu sau 3-5 phút

(mở kẹp mạch máu để máu đi vào gan ghép mới) và ngay sau ghép (khi kết thúc phẫu thuật ghép gan, người bệnh được chuyển về khoa hồi sức tích cực).

Tiêu chuẩn về giảm tiểu cầu, giảm PT%, tăng APTT, giảm Fibrinogen [5]:

Số lượng tiểu cầu giảm: < 150G/L.

PT% giảm: < 70%.

rAPTT tăng: > 1,25.

Fibrinogen giảm: < 2g/L.

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Huyết học - Trung tâm xét nghiệm và Khoa Phẫu thuật gan mật tụy, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu trên được xử lý theo phương pháp thống kê y học trên chương trình SPSS 20.0. Các biến số trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn hoặc trung vị và khoảng tứ phân vị. Áp dụng test χ^2 , t ghép cặp, kiểm định Wicoxon để đánh giá sự khác biệt ($p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê). Đánh giá mối tương quan giữa hai biến định lượng bằng hệ số tương quan r của Pearson ($|r| > 0,75$: tương quan rất chặt; $0,5 < |r| < 0,75$: tương quan chặt; $0,25 < |r| < 0,5$: tương quan vừa ; $|r| < 0,25$: Không có sự tương quan).

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n = 121)

Đặc điểm		Kết quả
Giới tính n (%)	Nam	104 (85,9%)
	Nữ	17 (14,1%)
Tuổi (Trung bình $\pm$ SD) (Thấp nhất - Cao nhất) (tuổi)		51,5 $\pm$ 10,6 (18-65)
Chỉ định ghép gan n (%)	Ung thư gan	43 (35,5%)
	Xơ gan mất bù	25 (20,7%)
	Suy gan cấp	34 (28,1%)
	Khác	19 (15,7%)

Nhận xét: Bảng 1 cho thấy nam giới chiếm đa số (85,9%), tuổi trung bình: 51,5 $\pm$ 10,6 tuổi. Ung thư gan được chỉ định ghép gan chiếm đa số (35,5%), suy gan cấp và xơ gan mất bù chiếm tỷ lệ lần lượt là 28,1% và 20,7%.

Bảng 2. Đặc điểm xét nghiệm cầm đông máu ở các giai đoạn ghép gan

Chỉ số	Giai đoạn (n = 121)				p
	Trước ghép (1)	Không gan (2)	Tái tưới máu (3)	Ngay sau ghép (4)	
SLTC (G/L) (Trung vị; IQR)	95 (55; 157)	102 (65; 143)	102 (68; 144)	86 (61; 134)	$p_{14}, p_{24}, p_{34} < 0,01$
Giảm SLTC (%)	70,2	79,3	79,4	83,5	$p_{21}, p_{31}, p_{14}, p_{24}, p_{34} < 0,01$
PT% (Trung bình $\pm$ SD)	56,6 $\pm$ 29,4	56,2 $\pm$ 22,3	55,9 $\pm$ 15,9	58,8 $\pm$ 15,7	$p_{34} < 0,01$
Giảm PT% (%)	69,4	75,2	81,8	81,7	$p_{21}, p_{31}, p_{41}, p_{23}, p_{43} < 0,01$
rAPTT (Trung vị; IQR)	1,23 (1,07; 1,40)	1,28 (1,09; 1,55)	3,52 (1,92; 6,37)	1,79 (1,49; 3,02)	$p_{41}, p_{31}, p_{32}, p_{34} < 0,01$
Tăng rAPTT (%)	55,3	62,0	90,9	95,0	$p_{21}, p_{31}, p_{23} < 0,01$

Chỉ số	Giai đoạn (n = 121)				p
	Trước ghép (1)	Không gan (2)	Tái tưới máu (3)	Ngay sau ghép (4)	
Fibrinogen (g/L) (Trung bình $\pm$ SD)	2,18 $\pm$ 1,11	1,82 $\pm$ 0,64	1,64 $\pm$ 0,51	1,85 $\pm$ 0,49	$p_{21}, p_{31}, p_{41}, p_{23}, p_{43} < 0,01$
Giảm Fibrinogen (%)	53,7	64,5	76,8	65,3	$p_{21}, p_{31}, p_{41}, p_{23}, p_{43} < 0,01$

Nhận xét: Giai đoạn không gan và tái tưới máu, thay đổi theo hướng giảm đồng xảy ra trên tất cả các chỉ số PT%, rAPTT, Fibrinogen và thay đổi này có ý nghĩa thống kê so với trước ghép gan với $p < 0,01$. Các chỉ số PT%, rAPTT, Fibrinogen thay đổi rõ nhất ở giai đoạn tái tưới máu và cải thiện hơn ở giai đoạn ngay sau ghép. Xét nghiệm SLTC giảm ở cả 4 giai đoạn và giảm nặng nhất ở thời điểm ngay sau ghép.

Bảng 3. Đặc điểm một số chỉ số ROTEM ở các giai đoạn ghép gan

Thông số (Trung bình $\pm$ SD)	Giai đoạn (n = 121)				p
	Trước ghép (1)	Không gan (2)	Tái tưới máu (3)	Ngay sau ghép (4)	
CT INTEM (giây)	202,3 $\pm$ 78,8	205 $\pm$ 83,3	333,5 $\pm$ 184,1	270,6 $\pm$ 97,5	$p_{31}, p_{41} < 0,01$
CT EXTEM (giây)	73,29 $\pm$ 25,5	67,8 $\pm$ 17,4	67,7 $\pm$ 20,9	67,38 $\pm$ 29,1	$p_{21}, p_{31} < 0,01$
A5 EXTEM (mm)	29,5 $\pm$ 11,1	29 $\pm$ 9,5	27,8 $\pm$ 8,8	27,1 $\pm$ 8,7	$p_{31}, p_{41} < 0,05$
A10 EXTEM (mm)	38,3 $\pm$ 12	38,1 $\pm$ 10,2	36,9 $\pm$ 9,5	36,2 $\pm$ 9,7	$p_{41} < 0,05$
MCF EXTEM (mm)	47,22 $\pm$ 11,8	47,9 $\pm$ 9,9	46,8 $\pm$ 9,4	46,0 $\pm$ 9,6	$p_{21}, p_{31}, p_{41} > 0,05$
A5 FIBTEM (mm)	11,0 $\pm$ 7,4	9,4 $\pm$ 4,4	9,17 $\pm$ 8,9	8,7 $\pm$ 3,4	$p_{21}, p_{41} < 0,01$; $p_{31} < 0,05$
A10 FIBTEM (mm)	12,1 $\pm$ 8,1	10,2 $\pm$ 5,0	9,22 $\pm$ 3,9	9,5 $\pm$ 3,7	$p_{21}, p_{31}, p_{41} < 0,01$
MCF FIBTEM (mm)	13,2 $\pm$ 9,3	11,1 $\pm$ 5,8	10,7 $\pm$ 9,3	10,6 $\pm$ 4,1	$p_{21}, p_{41} < 0,01$; $p_{31} < 0,05$

Nhận xét: CT INTEM kéo dài ở giai đoạn tái tưới máu và ngay sau ghép. CT EXTEM bình thường ở tất cả các giai đoạn. Biên độ cục máu đông A5, A10, MCF của xét nghiệm EXTEM và FIBTEM đều giảm ở thời điểm tái tưới máu và giảm xuống giá trị thấp nhất ở thời điểm ngay sau ghép (trừ A10 FIBTEM).

Bảng 4. Tương quan giữa ROTEM và đông máu thường quy

Giai đoạn	PT% và CT EXTEM	rAPTT và CT INTEM	Tiểu cầu và A10 EXTEM	Tiểu cầu và MCF EXTEM	FIB và A10 EXTEM	FIB và A10 FIBTEM
Trước ghép	$r = -0,534$ $p < 0,01$	$r = 0,816$ $p < 0,01$	$r = 0,75$ $p < 0,01$	$r = 0,764$ $p < 0,01$	$R = 0,741$ $p < 0,01$	$r = 0,851$ $p < 0,01$
Không gan	$r = -0,3$ $p < 0,01$	$r = 0,573$ $p < 0,01$	$r = 0,797$ $p < 0,01$	$r = 0,759$ $p < 0,01$	$R = 0,679$ $p < 0,01$	$r = 0,690$ $p < 0,01$
Tái tưới máu	$r = -0,414$ $p < 0,01$	$r = 0,512$ $p < 0,01$	$r = 0,863$ $p < 0,01$	$r = 0,814$ $p < 0,01$	$r = 0,635$ $p < 0,01$	$r = 0,700$ $p < 0,01$
Ngay sau ghép	$r = -0,465$ $p < 0,01$	$r = 0,559$ $p < 0,01$	$r = 0,849$ $p < 0,01$	$r = 0,840$ $p < 0,01$	$r = 0,547$ $p < 0,01$	$r = 0,699$ $p < 0,01$

Nhận xét: Có mối tương quan mức độ vừa đến chặt giữa các thông số ROTEM với đông máu thường quy qua các giai đoạn ghép gan với $p < 0,01$. PT% và CT EXTEM có mối tương quan nghịch ở mức độ vừa; mức độ tương quan giảm ở các thời điểm trong và ngay sau ghép. CT INTEM và rAPTT có mối tương quan chặt ở thời điểm trước ghép, giảm dần ở các thời điểm trong và ngay sau ghép. Số lượng tiểu cầu có mối tương quan rất chặt với A10, MCF EXTEM, mức độ tương quan tăng dần ở thời điểm tái tưới máu và ngay sau ghép. Có mối tương quan chặt giữa Fibrinogen với A10 EXTEM, A10 FIBTEM.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 121 người bệnh, trong đó ghi nhận người bệnh nam chiếm chủ yếu với tỷ lệ 85,9% (Bảng 1). Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ nam giới cao hơn so với nghiên cứu của các tác giả khác: Song JG năm 2014 (76%) [6] và Hashir A năm 2019 (71%) [7], gần tương tự so với tỷ lệ nam giới trong nghiên cứu của tác giả Li (86,6%) [8]. Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $51,5 \pm 10,59$ tuổi (người bệnh nhỏ nhất là 18 và người bệnh nhiều tuổi nhất là 65). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với độ tuổi của một số nghiên cứu khác cũng trên đối tượng người bệnh ghép gan như: Tác giả Song JG (53 tuổi) [6], tác giả De Pietri (53,5 tuổi) [3]. Một số nghiên cứu cho thấy độ tuổi trung bình thấp hơn như nghiên cứu của tác giả Li (41,9) tuổi [8] hay tác giả Hashir A là 46,4 tuổi [7].

4.2. Đặc điểm các xét nghiệm cầm đông máu trước ghép gan

Trong nghiên cứu của chúng tôi, xét nghiệm PT% và SLTC giảm gấp ở tỷ lệ khá lớn người bệnh: 70,2% trường hợp có giảm SLTC, 69,4% trường hợp giảm PT%. Bên cạnh đó có 55,3% người bệnh có tăng rAPTT và 53,7% giảm Fibrinogen (Bảng 2). Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đối phù hợp với các nghiên cứu khác như của tác giả Yoo Goo Kang và cộng sự trên 66 người bệnh ghép gan cho thấy tỷ lệ các rối loạn cầm đông máu trước phẫu thuật khá cao: 70% trường hợp giảm SLTC,

65% giảm PT%, 71% tăng rAPTT và 14% giảm Fibrinogen [9]. Một nghiên cứu khác của tác giả Lê Quang Thắng tại Bệnh viện Việt Đức (2022) chỉ ra 54,9% trường hợp có giảm SLTC, 73,2% giảm PT% [10], kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 20,7% người bệnh xơ gan mất bù và 28,1% người bệnh suy gan cấp. Ở những người bệnh này các tế bào nhu mô gan tổn thương nhiều, hoại tử tế bào gan, làm giảm tổng hợp các yếu tố đông máu nội sinh và ngoại sinh, do vậy những người bệnh này thường có rối loạn cả đông máu nội sinh và ngoại sinh. Giảm SLTC thường gặp trong xơ gan là do một số lượng lớn tiểu cầu tập trung ở lách và hệ thống tĩnh mạch cửa. Trong xơ gan, ngoài cơ chế giảm SLTC do cường lách còn có cơ chế khác không kém phần quan trọng là giảm tổng hợp Thrombopoietin làm giảm sinh tiểu cầu của tủy xương gây giảm SLTC. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở giai đoạn trước ghép, kết quả xét nghiệm PT% và SLTC lần lượt là 56,6%; 95G/L, khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Roullet S [11].

4.3. Đặc điểm các xét nghiệm cầm đông máu trong ghép gan

Giai đoạn trong ghép gan các xét nghiệm đều thể hiện sự rối loạn ở các mức độ khác nhau (Bảng 2). Kết quả các xét nghiệm PT%, rAPTT, Fibrinogen đều bất thường ở giai đoạn không gan và bất thường nhất ở giai đoạn tái tưới máu. Đặc biệt, ở giai đoạn tái tưới máu, rAPTT tăng rất bất thường đạt giá trị 3,52 lần giá trị chúng, gặp ở 90,9% người bệnh.

Trong ghép gan, ở thời điểm không gan thì việc mất máu là không quá quan trọng vì các mạch máu thích hợp đã được kẹp kiểm soát trong phẫu thuật. Tuy nhiên, chảy máu vẫn có thể xảy ra khi có thay đổi trong hệ thống cầm đông máu [9]. Trong giai đoạn này khi mất đi vai trò tổng hợp hầu hết các yếu tố đông máu của gan và cho thấy được sự giảm đáng kể các yếu tố đông máu: Fibrinogen, II, VII, IX, X. Tái tưới máu là thời điểm mà các rối loạn về đông máu xảy ra trầm trọng nhất, sự bất thường xảy ra ở cả xét nghiệm PT%, APTT, Fibrinogen và SLTC, điều

này cũng phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu [9, 12]. Có thể đây là kết quả của những thay đổi về mặt sinh lý khi tái tưới máu vào gan mới ghép. Những thay đổi về mặt sinh lý khi tái tưới máu vào gan mới ghép như hiệu ứng pha loãng do dòng dung dịch bảo quản của lá gan ghép sẽ pha loãng các yếu tố đông máu, quá trình tăng tiêu sợi huyết xảy ra trên nhiều người bệnh do sự giải phóng plasminogen hoạt hóa từ mô nội mạch hoặc kích hoạt protein C. Sau tái tưới máu việc giải phóng heparin hoặc các chất tương tự heparin đã được thể hiện trong 25-95% các trường hợp [13], điều này gây ra kết quả rất bất thường của rAPTT trong giai đoạn 5 phút sau tái tưới máu.

Ở giai đoạn ngay sau ghép, các xét nghiệm PT%, Fibrinogen được cải thiện đáng kể. Giá trị PT%, Fibrinogen tăng lên về gần giá trị bình thường và tỷ lệ người bệnh bất thường giảm hơn so với giai đoạn tái tưới máu. Các chỉ số rAPTT ngay sau ghép cũng đã giảm hơn so với giai đoạn tái tưới máu tuy nhiên tỷ lệ người bệnh bất thường vẫn cao (95%). Đáng lưu ý nhất ngay sau ghép, SLTC giảm thấp nhất (86G/L), giảm ở 83,5% người bệnh. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Lê Quang Thắng [10].

Ngay sau ghép gan rối loạn đông máu thường gặp nhất là giảm SLTC, chủ yếu là cầm máu trong cuộc phẫu thuật, phản ứng miễn dịch, giảm sản xuất tiểu cầu hoặc cô lập tiểu cầu trong mảnh ghép gan sau khi tái tưới máu. Điều này giải thích kết quả SLTC trong nghiên cứu này thấp nhất ở giai đoạn ngay sau ghép. Nếu chức năng gan phục hồi thì vài ngày sau ghép SLTC sẽ bắt đầu tăng dần do nồng độ thrombopoietin tăng đáng kể vào ngày đầu tiên, sau đó sẽ tác động lên mẫu tiểu cầu có hạt chưa sinh tiểu cầu ở tủy xương sau ngày thứ 3, và SLTC sẽ bắt đầu tăng lên ở ngày thứ 5, có thể đạt được giá trị bình thường ở ngày thứ 10-15 [14].

4.4. Đặc điểm các xét nghiệm ROTEM trong các giai đoạn ghép gan.

Kết quả Bảng 3 cho thấy CT EXTEM (đánh giá con đường đông máu ngoại sinh, vai trò tương tự như PT%) nằm trong giới hạn bình thường và hầu

như không thay đổi nhiều trong suốt quá trình ghép gan. Kết quả này tương tự với kết quả của tác giả Novakovic cũng nghiên cứu trên đối tượng người bệnh ghép gan [15]. Chúng ta thấy rằng, ở người bệnh xơ gan, có sự giảm tổng hợp các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K như II, VII, IX, X tham gia vào con đường đông máu ngoại sinh, dẫn đến giảm tỉ lệ prothrombin. Mặc dù vậy, theo ROTEM, thì có ít sự thay đổi trong việc hình thành cục máu đông theo con đường ngoại sinh. Thực tế, xét nghiệm PT được thực hiện trên huyết tương của người bệnh và hạn chế chính của xét nghiệm này là chỉ đo chất tạo cục đông chứ không xác định được hoạt tính kháng đông như Protein C và Protein S. Trong ghép gan, sự phục hồi của các yếu tố đông máu và yếu tố kháng đông sau phẫu thuật là khác nhau, do đó xét nghiệm ROTEM thực hiện với máu toàn phần có thể đánh giá tình trạng cầm đông máu thực tế của người bệnh tốt hơn so với xét nghiệm cầm đông máu khác thực hiện trên mẫu huyết tương.

Thông số CT INTEM kéo dài rất bất thường ở giai đoạn tái tưới máu ($333,5 \pm 184,1$ giây). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của tác giả Kamel trên đối tượng ghép gan từ người cho sống với CT INTEM cao nhất ở giai đoạn tái tưới máu ($310,4 \pm 184,1$ giây) [16]. Những rối loạn cầm đông máu ở giai đoạn tái tưới máu ngoài những nguyên nhân do yếu tố đông máu bị pha loãng bởi dung dịch bảo quản tạng ghép, rối loạn cầm động máu có sẵn từ giai đoạn trước ghép thì sự kéo dài bất thường của xét nghiệm APTT là chủ yếu là do sự ảnh hưởng của heparin từ dung dịch bảo quản gan ghép. Ảnh hưởng của heparine nội sinh hay những chất tương tự Heparin đã được mô tả rõ ở người bệnh ghép gan [13].

Sự hình thành cục đông có sự tham gia của các yếu tố như tiểu cầu, fibrinogen và yếu tố XIII. Một số thông số ROTEM để đánh giá quá trình này như A5, A10 và MCF. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các thông số đánh giá độ cứng của cục máu đông: A5, A10, MCF của xét nghiệm EXTEM và FIBTEM có xu hướng chung như nhau khi đều ghi nhận mức giảm ở thời điểm tái tưới máu và giảm xuống mức độ thấp nhất vào thời điểm ngay sau ghép và đều nhỏ

hơn ngưỡng bình thường (Bảng 3). Nghiên cứu của Kamel cũng cho kết quả tương tự với các thông số của xét nghiệm EXTEM đều giảm thấp nhất ở giai đoạn ngay sau ghép [16].

4.5. Mối tương quan giữa một số xét nghiệm ROTEM với SLTC, PT%, rAPTT, Fibrinogen

Kết quả nghiên cứu này thể hiện rằng có mối tương quan nghịch, ở mức độ vừa giữa xét nghiệm PT% và thông số CT EXTEM. Mức độ tương quan giảm ở các thời điểm không gan, tái tưới máu và ngay sau ghép (Bảng 4). Trong nghiên cứu của tác giả Novakovic ghi nhận không có mối tương quan giữa PT và CT EXTEM tại thời điểm trước ghép và không gan ($r = 0,2$ và $0,14$) nhưng tương quan chặt chẽ trong giai đoạn gan mới (thời điểm sau không gan) với $r = 0,73$ [15]. Sự giảm tương quan trong giai đoạn tái tưới máu và ngay sau ghép của một số xét nghiệm cầm đông máu với ROTEM được giải thích là do có sự pha loãng máu, rối loạn cầm đông máu, mất máu và tăng hoạt động của hệ thống tiêu sợi huyết [17].

Khi đánh giá mối tương quan giữa rAPTT và CT INTEM ghi nhận có sự tương quan rất chặt ở giai đoạn trước ghép ($r = 0,816$) và giảm dần ở giai đoạn trong ghép (không gan: $r = 0,573$; tái tưới máu: $r = 0,512$) và ngay sau ghép ($r = 0,559$). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Stancheva A và cộng sự [17]. Mối tương quan chặt giữa APTT và CT INTEM trong ghép gan của nghiên cứu này gợi ý rằng CT INTEM có thể là thông số có thể thay thế APTT đáng tin cậy. ROTEM có ưu điểm đánh giá quá trình đông máu sử dụng máu toàn phần trong đó ghi nhận sự tương tác giữa cả các yếu tố đông máu và yếu tố chống đông. Ngoài ra, do thực hiện trên máu toàn phần nên có thể thực hiện ngay khi lấy mẫu vì vậy có kết quả nhanh, phù hợp với yêu cầu khẩn cấp trong ghép gan.

SLTC tương quan khá chặt với các thông số A10-EXTEM và MCF EXTEM ở cả giai đoạn trước ghép, trong ghép và ngay sau ghép (hệ số tương quan r dao động từ $0,75-0,84$). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Stancheva A và cộng sự cũng đã quan sát thấy mối tương quan chặt giữa SLTC và các thông số A10, MCF trong tất cả các giai đoạn ghép

gan ($r: 0,65-0,85$) [17]. Các nghiên cứu trước đây trên người bệnh ghép gan cũng đều ghi nhận mối tương quan từ mức độ vừa đến chặt giữa SLTC và thông số A(x), MCF của EXTEM [6, 7, 15].

Lượng Fibrinogen có mối tương quan chặt với chỉ số A10 EXTEM và A10 FIBTEM. Độ tương quan giảm dần ở giai đoạn không gan, tái tưới máu và ngay sau ghép. Sự giảm tương quan trong giai đoạn tái tưới máu và ngay sau ghép của một số xét nghiệm cầm đông máu với ROTEM được giải thích là do có sự pha loãng máu, rối loạn đông máu, mất máu và tăng hoạt động của hệ thống tiêu sợi huyết [17]. Nghiên cứu của tác giả Hashir năm 2019 trên người bệnh mắc bệnh gan mạn tính được ghép gan, cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa thông số A5, A10 của EXTEM; A5, A10 của FIBTEM với lượng Fibrinogen [7]. Một nghiên cứu khác trên người bệnh ghép gan từ người cho sống của tác giả Song J năm 2014 cũng chỉ ra mối tương quan tốt giữa thông số A5, A10, MCF của FIBTEM, mối tương quan vừa giữa các thông số này của EXTEM với lượng Fibrinogen [6]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với kết quả của 2 nghiên cứu trên. Điều này cho thấy vai trò của Fibrinogen trong sự hình thành và tạo độ bền của cục máu đông. Như vậy, các thông số A5 và A10 của EXTEM và FIBTEM A5 và A10 có thể dự đoán hiệu quả tình trạng giảm lượng Fibrinogen trong vòng 5-10 phút, sớm hơn nhiều so với việc dựa vào kết quả xét nghiệm Fibrinogen [7].

Những biến đổi các chỉ số đông máu và Rotem trong nghiên cứu của chúng tôi có liên quan chặt chẽ tới việc sử dụng heparin và các chế phẩm máu được điều chỉnh theo kết quả xét nghiệm đông cầm máu và Rotem ở tất cả các thời điểm nghiên cứu.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu sự thay đổi một số chỉ số cầm đông máu trong quá trình ghép gan trên 121 người bệnh ghép gan từ người cho sống chúng tôi rút ra kết luận:

Sự thay đổi của các chỉ số cầm đông máu bắt đầu xảy ra ở giai đoạn không gan và rõ nhất ở giai

đoạn tái tưới máu, chủ yếu theo xu hướng giảm đồng, cải thiện dần ở giai đoạn ngay sau ghép.

Các xét nghiệm ROTEM có mối tương quan từ vừa đến chặt với SLTC, PT%, rAPTT, Fibrinogen ở các giai đoạn ghép gan.

Tài liệu tham khảo

1. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH (2017) *The liver*. Curr Biol 27(21): 1147-1151.
2. Jadlowiec CC, Taner T (2016) *Liver transplantation: Current status and challenges*. World journal of gastroenterology 22(18): 4438-4445.
3. De Pietri L, Ragusa F, Deleuterio A, Begliomini B, Serra V (2016) *Reduced Transfusion During OLT by POC Coagulation Management and TEG Functional Fibrinogen: A Retrospective Observational Study*. Transplant Direct 2(1): 49.
4. Görlinger K, Dirkmann D, Mueller-Beissenhirtz H, Paul A, Hartmann M, Saner F (2010) *Thromboelastometry-based perioperative coagulation management in visceral surgery and liver transplantation: Experience of 10 years and 1105 LTX2010*. Liver Transplant. 16. S86.
5. Đỗ Trung Phấn (2003) *Giá trị sinh học về Huyết học*. Các giá trị sinh học người Việt Nam bình thường thập kỷ 90 - Thế kỷ XX. Hà Nội, Bộ Y tế, NXB Y học.
6. Song JG, Jeong SM, Jun IG, Lee HM, Hwang GS (2014) *Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia in patients undergoing liver transplantation*. Br J Anaesth 112(2): 290-297.
7. Hashir A, Singh SA, Krishnan G, Subramanian R, Gupta S (2019) *Correlation of early ROTEM parameters with conventional coagulation tests in patients with chronic liver disease undergoing liver transplant*. Indian J Anaesth 63(1): 21-25.
8. Li L, Wang H, Yang J, Jiang L, Yang J, Wang W, et al. *Immediate postoperative low platelet counts after living donor liver transplantation predict early allograft dysfunction*. Medicine (Baltimore) 94(34): 1373.
9. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW et al (1985) *Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation*. Anesth Analg 64(9): 888-896.
10. Lê Quang Thắng, Nguyễn Quang Nghĩa, Ninh Việt Khải, Trần Minh Tuấn, Trần Hà Phương, Hoàng Tuấn, Trần Đình Dũng, Đỗ Hải Đăng (2023) *Đánh giá kết quả sớm sau phẫu thuật ghép gan tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức giai đoạn 2016-2021*. Tạp chí Y học Việt Nam (523), tr. 17-21.
11. Rouillet S, Pillot J, Freyburger G, Biais M, Quinart A, Rault A et al (2010) *Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation*. Br J Anaesth 104(4): 422-428.
12. Bansal S, Garg A, Khatuja A, Ray R, Bora G (2021) *An Observational Study of Hemostatic Profile during Different Stages of Liver Transplant Surgery Using Laboratory-Based Tests and Thromboelastography*. Anesth Essays Res 15(2): 194-201.
13. Moriau M, Kestens PJ, Masure R (1969) *Heparin and antifibrinolytic agents during experimental hepatectomy and liver transplantation*. Pathol Eur 4(2): 172-182.
14. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, Burroughs AK (2006) *New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation*. World journal of gastroenterology 12(48): 7725-7736.
15. Novakovic Anucin S, Kosanovic D, Gnip S, Canak V, Cabarkapa V, Mitic G (2015) *Comparison of standard coagulation tests and rotational thromboelastometry for hemostatic system monitoring during orthotopic liver transplantation - results from a pilot study*. Med Pregl 68(9-10): 301-307.
16. Kamel Y, Hassanin A, Ahmed AR, Gad E, Afifi M, Khalil M et al (2018) *Perioperative thromboelastometry for adult living donor liver transplant recipients with a tendency to hypercoagulability: A prospective observational cohort study*. Transfus Med Hemother 45(6): 404-412.
17. Stancheva A, Spassov L, Tzatchev K (2011) *Correlation between rotation thrombelastometry ROTEM analysis and standard haemostatic parameters during liver transplantation*. Clin Lab 57(5-6): 407-413.