

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mark Žižak**

**Nadoknada krvnih pripravaka u  
perioperacijskom razdoblju**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mark Žižak**

**Nadoknada krvnih pripravaka u  
perioperacijskom razdoblju**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Dinka Tonkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

**2,3-DPG** - 2,3-difosfoglicerat

**AABB** - američka udruga banaka krvi (*engl. American Association of Blood Banks*)

**APACHE** - acute physiology and chronic health evaluation

**aPTV** - aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

**ARDS** - akutni respiratorni distress sindrom (*engl. acute respiratory distress syndrome*)

**ASA** - američko društvo anesteziologa (*American Society of Anesthesiologists*)

**DIC** - diseminirana intravaskularna koagulacija (*engl. disseminated intravascular coagulation*)

**FDA** - agencija za hranu i lijekove (*engl. Food and Drug Administration*)

**FFP** - svježe smrznuta plazma (*engl. fresh frozen plasma*)

**FNHTR** - febrilna nehemolitička transfuzijska reakcija (*engl. febrile non-hemolytic transfusion reaction*)

**HIF** - transkripcijski čimbenik potaknut hipoksijom (*engl. hypoxia-inducible factor*)

**HLA** - humani leukocitni antigen (*engl. human leukocyte antigen*)

**INR** - internacionalni normalizirani omjer (*engl. international normalized ratio*)

**JIL** - jedinica intenzivnog liječenja

**MCV** - srednji stanični volumen (*engl. mean cellular volume*)

**MODS** – sindrom višestrukog zatajenja organa (*engl. multiple organ dysfunction syndrome*)

**NISHOTs** - neinfektivne ozbiljne komplikacije transfuzije (*engl. noninfectious serious hazards of transfusions*)

**PO2** - parcijalni tlak kisika

**PTP** - posttransfuzijska purpura (*engl. posttransfusion purpura*)

**PV** - protrombinsko vrijeme

**RBC** - crvene krvne stanice (*engl. red blood cells*)

**RhD** - Rhesus faktor D

**RR** - relativni rizik (*engl. relative risk*)

**SAPS** - *simplified acute physiology score*

**SOAP** - *sepsis occurrence in acutely ill patients*

**SOFA** - *sequential organ failure assessment*

**TACO** - transfuzijom uzrokovano preopterećenje cirkulacije (*engl. transfusion-associated circulatory overload*)

**TA-GvHD** - transfuzijom uzrokovana reakcija presatka protiv primatelja (*engl. transfusion associated graft versus host disease* )

**TRALI** - transfuzijom izazavana akutna ozljeda pluća (*engl. transfusion-related acute lung injury*)

**TRICC** - *transfusion requirements in critically ill patients*

**TRISS** - *transfusion requirements in septic shock*

**TRIM** - transfuzijom posredovana imunomodulacija (*engl. transfusion-related immunomodulation*)

# Sadržaj

## 1. SAŽETAK

## 2. SUMMARY

## 3. UVOD..... 1

## 4. FIZIOLOGIJA ANEMIJE..... 3

## 5. POVIJEST TRANSFUZIJE KRVI..... 7

## 6. VRSTE KRVNIH PRIPRAVAKA ..... 10

### 6.1. KONCENTRAT ERITROCITA ..... 10

### 6.2. KONCENTRAT TROMBOCITA ..... 11

### 6.3. PLAZMA..... 12

### 6.4. GRANULOCITI..... 14

### 6.5. OZRAČENI KRVNI PRIPRAVCI (ERITROCITI, TROMBOCITI, GRANULOCITI) ..... 15

### 6.6. OPRANI KRVNI PRIPRAVCI ..... 15

### 6.7. TRANSFUZIJSKI OMJERI ..... 15

## 7. RIZICI I NUSPOJAVE U TRANSFUZIJSKOM LIJEČENJU ..... 17

### 7.1. AKUTNE HEMOLITIČKE REAKCIJE - ABO-NEPODUDARNOST ..... 18

### 7.2. FEBRILNE NEHEMOLITIČKE TRANSFUZIJSKE REAKCIJE (FNHTR) ..... 19

### 7.3. TRANSFUZIJOM IZAZVANA AKUTNA OZLJEDA PLUĆA (TRALD)..... 19

### 7.4. TRANSFUZIJOM UZROKOVANO PREOPTEREĆENJE CIRKULACIJE (TACO) ..... 20

### 7.5. TRANSFUZIJOM UZROKOVANA REAKCIJA PRESATKA PROTIV PRIMATELJA (TA-GVHD)..... 20

## 8. TRANSFUZIJSKI OKIDAČI..... 22

## 9. PRIKAZ PACIJENATA U JIL-U ..... 26

## 10. ZAKLJUČAK..... 30

## 11. ZAHVALE..... 31

## 12. LITERATURA ..... 32

## 13. ŽIVOTOPIS..... 37

# 1. SAŽETAK

## Nadoknada krvnih pripravaka u perioperacijskom razdoblju

Mark Žižak

Osnovna je funkcija krvi opskrba tkiva kisikom i hranjivim tvarima, kao i odstranjivanje ugljičnog dioksida i svih metaboličkih produkata. Transfuzija krvi je proces prenošenja krvi ili krvnih produkata iz krvnog sustava jedne osobe u krvni sustav druge osobe. Puna krv se danas rijetko upotrebljava za transfuziju, a pacijentima se daju samo oni krvni sastojci koji im nedostaju kao npr. koncentrat eritrocita ili trombocita. Transfuzijsko liječenje preduvjet je mnogih medicinskih intervencija i kirurških zahvata u liječenju i spašavanju života. Iako je transfuzija ponekad neophodna, ona može uzrokovati ozbiljne nuspojave. Najznačajnije su imunološke reakcije i infekcije. Stoga bi transfuzija krvi i krvnih pripravaka trebala biti optimalna i učinkovita. Glavni razlozi za transfuziju krvi u perioperacijskom razdoblju su ispravak anemije i poboljšanje tkivne oksigenacije. Pojam transfuzijskog okidača odnosi se na laboratorijske vrijednosti hemoglobina ili hematokrita pri kojima je u većine pacijenata potrebna transfuzija koncentriranih eritrocita. Restriktivan pristup transfuzije koncentrata eritorocita pokazao se sigurnim u raznim vrstama operacija te u pacijenata na intenzivnom liječenju. Izbjegavanje nepotrebnih i neadekvatnih transfuzija bitno je zbog zaštite pacijenata ali i racionalne uporabe smanjenih zaliha krvi koje moraju zadovoljiti rastuće potrebe sve starije populacije. Klinička procjena, a ne samo laboratorijske vrijednosti krvnih parametara, trebala bi biti najvažniji faktor u odluci o transfuzijskom liječenju.

Ključne riječi: transfuzija, krvni pripravci, hemoglobin, transfuzijski okidači

## 2. SUMMARY

### Blood transfusion in the perioperative period

Mark Žižak

The primary function of blood is to deliver oxygen and nutrients and remove carbon dioxide and metabolic wastes from the body cells. Blood transfusion is the transfer of blood or blood components from one person who is the donor into the bloodstream of another person who is the recipient. Whole blood is now rarely used for transfusion and patients are given only specific blood components they require, such as red blood cells or platelets. Blood transfusion can be lifesaving and is a key component of many modern surgical and medical interventions. Although blood transfusion is sometimes inevitable, it can cause serious side effects. Most important are immunological reactions and infections. Therefore, transfusion of blood and blood components should be optimal and effective. Main indications for blood transfusion in the perioperative period are correction of anemia and improvement of tissue oxygenation. Transfusion trigger refers to hemoglobin or hematocrit laboratory levels at which most patients require red blood cell transfusion. Restrictive red cell transfusion strategies are safe in a wide variety of surgeries and in critical care patients. Avoiding unnecessary and inappropriate transfusions is both good for patients and essential to ensure blood supplies meet the increasing demands of an ageing population. Clinical assessment, rather than laboratory test results, should be the most important factor in the decision to transfuse.

Key words: transfusion, blood components, hemoglobin, transfusion triggers



### 3. UVOD

Krv je tekuće tkivo koje teče u zatvorenom krvožilnom sustavu organizma. Osnovna funkcija krvi je opskrba tkiva kisikom i hranjivim tvarima, kao i uklanjanje ugljikova dioksida i metaboličkih produkata. Transfuzija krvi je proces prenošenja krvi ili krvnih produkata iz krvnog sustava jedne osobe u krvni sustav druge osobe. Transfuzije krvi najčešće se primjenjuju u sljedećim stanjima: anemije, krvarenja, operacije na srcu i velikim krvnim žilama, presađivanje organa i koštane srži i sl. Prosječno se po bolesniku primjeni 3-5 doza krvi ili krvnih pripravaka. Krv nije moguće proizvesti na umjetan način. Jedini izvor tog lijeka je čovjek - darivatelj krvi. Svaka doza darovane krvi sadrži sve krvne stanice i plazmu. Kako se pacijenti uglavnom liječe onim krvnim sastojcima koji im nedostaju, puna krv razdvaja se na više dijelova. Tako izdvojene dijelove krvi nazivamo krvnim pripravkom (1). Godišnje se transfundira otprilike 85 milijuna doza krvi diljem svijeta (2). Cijene krvnih pripravaka postaju sve veće, a zalihe sve manje. Također sve veća osviještenost o komplikacijama vezanim uz transfuziju krvi podigla je razinu kritičnosti kada je riječ o odluci hoće li se pacijentu transfundirati eritrociti ili ne. Pravilno primijenjena transfuzija krvi može spasiti život, ali nažalost mnoge alogene transfuzije krvi koje su dane pacijentima su nepotrebne ili čak štetne (3).

Transfuzija krvi primijenjena je u 10% hospitaliziranih pacijenata koji su bili podvrgnuti nekoj medicinskoj intervenciji te je bila jedna od najčešće izvođenih procedura u 2009. godini. Broj transfuzija krvi se od 1997. do 2009. godine i više nego udvostručio (4). Anemija je česta pojava u teško bolesnih pacijenata i rezultira velikim brojem transfuzija krvi. Nekoliko studija objavilo je

da čak 50% pacijenata hospitaliziranih u jedinicama intenzivnog liječenja primi transfuziju koncentrata eritrocita (5–8).

## 4. FIZIOLOGIJA ANEMIJE

Anemija se definira kao stanje smanjene koncentracije eritrocita ili hemoglobina u perifernoj krvi. Rezultat toga je smanjena sposobnost vezanja i prijenosa kisika krvlju. Tablica 1 prikazuje fiziološki raspon vrijednosti hemoglobina i hematokrita u žena i muškaraca. Vrijednosti u žena generativne dobi su 10% manje nego u muškaraca (9).

Tablica 1. Vrijednosti krvnih parametara

	Muškarci	Žene
Hemoglobin (g/dL)	13.5-17.5	12-16
Hematokrit (%)	40-54	36-48
Eritrociti ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ krvi)	4.5-6.0	4.0-5.4

Prema: Goldman i sur., 2016. Str. 1060

Transport kisika u tijelu određen je umnoškom triju neovisnih varijabli koje možemo prikazati Fickovom jednadžbom. U anemičnih pacijenata jedna od tih varijabli (koncentracija hemoglobina) je snižena, dok ostale dvije podliježu kompenzatornim mehanizmima kako bi se dostava kisika održala u granicama normale (9).

Fickova jednadžba:

Dostava kisika = protok krvi  $\times$  koncentracija hemoglobina  $\times$  (Asat – Vsat)

Asat = saturacija kisikom arterijske krvi

Vsat = saturacija kisikom venske krvi

Protok krvi je u anemičnih pacijenata preusmjeren u vitalne organe kao što su mozak, srce, jetra i bubrezi te su stoga takvi pacijenti blijedi jer manje krvi prolazi kroz kožu i sluznice. Kada je anemija jače izražena srčani minutni volumen je povećan što dovodi do povećanog rizika za zatajenje srca posebice u pacijenata s koronarnom insuficijencijom ili već postojećom srčanom bolešću. Također, anemija dovodi do aktivacije simpatikusa što još dodatno povećava srčani minutni volumen (9). Kod budnih se pacijenata minutni volumen povećava na račun povećanja udarnog volumena i srčane frekvencije, a kod pacijenata u anesteziji jedino povećanjem udarnog volumena (10). Do povećanja udarnog volumena može doći samo uz primjerenu koronarnu perfuziju miokarda koja omogućuje podnošenje povećanih metaboličkih zahtjeva tijekom stresnog razdoblja. Zbog toga je opskrba miokarda kisikom jedan od čimbenika koji određuju fiziološka ograničenja akutne anemije te se primjerena koronarna perfuzija smatra jedim od važnih limitirajućih faktora tolerancije na akutnu anemiju (11). Upravo zbog toga su pacijenti s koronarnom bolešću pod velikim rizikom za nastanak ishemije u slučajevima smanjene koronarne perfuzije te se za njih češće bira viši transfuzijski okidač (9).

Razlika u saturaciji između arterijske i venske krvi nalazi se na desnoj strani Fickove jednadžbe te je ovisna o krivulji zasićenosti hemoglobina kisikom. Ta je krivulja u anemičnih pacijenata pomaknuta udesno što znači da će pri određenom parcijalnom tlaku kisika (PO<sub>2</sub>) zasićenost hemoglobina kisikom biti niža. Uzrok tome je povišena koncentracija 2,3-difosfoglicerata (2,3-DPG) u eritrocitima zbog čega eritrociti imaju sniženi afinitet za kisik. Manji afinitet eritrocita za kisik omogućuje da se u perifernim tkivima otpusti puno veća frakcija kisika (9).

Stanična hipoksija uzrokovana smanjenim prijenosom kisika dovodi do povećane ekspresije transkripcijskog čimbenika uzrokovane hipoksijom (HIF). HIF dovodi do povećanog stvaranja

hormona eritropoetina u bubrežima te nešto manje i u jetri. U jako anemičnih pacijenata vrijednosti eritropoetina mogu biti i do 1000 puta veće od normalnih (9).

Kada anemija nastane naglo, npr. kod akutnog krvarenja tijekom operacije, pacijenti će imati jače izražene simptome anemije nego kada anemija nastaje postepeno zbog vremena koje je potrebno kompenzatornim mehanizmima. Određeni simptomi kao što su angina pektoris, intermitentne klaudikacije te tranzitorna ishemijska ataka mogu biti posljedica razvitka anemije (9).

Pacijenti s akutnim krvarenjem prezentirat će se tipičnim simptomima hipovolemije i hipoksije: slabost, umor, bljedilo, iritabilnost, znojenje. U akutnom krvarenju često u početku ne vidimo promjene u koncentraciji hemoglobina i hematokrita jer se volumen eritrocita i plazme smanjuje proporcionalno. Broj retikulocita obično raste u prvih par dana nakon krvarenja. Kako su mlađi eritrociti nešto veći od starijih možemo zapaziti i porast MCV-a. Ako krvarenje traje dulje vrijeme retikulocitoza će perzistirati sve dok se ne potroše zalihe željeza. Unutarnje krvarenje često je praćeno porastom nekonjugiranog bilirubina koji nastaje povećanom razgradnjom eritrocita. Zbog poremećenog protoka krvi kroz bubrege te moguće apsorpcije krvnih proteina, pacijenti s gastrointestinalnim krvarenjem ponekad imaju povišene vrijednosti uree i dušikovih spojeva u krvi. Pacijenti s akutnim krvarenjem zahtijevaju transfuziju koncentrata eritrocita uz intenzivan nadzor i primjerenu nadoknadu volumena. Puna krv trebala bi se primjenjivati samo ako je pacijent hipovolemičan (9).

Treba naglasiti kako značajno smanjenje mase eritrocita može biti zapanjujuće dobro tolerirano pogotovo u mlađih pacijenata. Transfuzija je rijetko indicirana u liječenju kronične anemije te ako su vrijednosti hemoglobina 90 g/L ili veće. Također transfuziju ne bi trebalo primjenjivati u

pacijenata čija se anemija može ispraviti primjenom određenih preparata poput željeza, folne kiseline ili vitamina B12 (9).

Anemija je česta pojava u pacijenata tijekom perioperativnog razdoblja te je često povezana s lošim ishodom. Suprotno tome, neke su studije ukazale na moguću povezanost između transfuzije krvi i lošeg ishoda bolesti (5,6).

## 5. POVIJEST TRANSFUZIJE KRVI

Još od davnih godina šesnaestog stoljeća znanstvenici su pokazivali zanimanje za transfuziju krvi. Prvu transfuziju krvi izveo je Jean-Baptiste Denys 15. lipnja 1667. godine. To je bila ksenotransfuzija krvi s janjeta na petnaestogodišnjeg mladića. Postupak je bio uspješan i mladić se oporavio. Pretpostavlja se da je ta prva transfuzija bila uspješna jer se radilo o maloj količini prenesene krvi pa nije došlo do veće alergijske reakcije. Sljedeću je transfuziju Denys izveo na jednom radniku koji je također preživio. Denys je zatim izveo nekoliko transfuzija teleće krvi u gospodina Mauroya koji je nakon treće transfuzije umro. Njegovo eksperimentiranje s transfuzijom krvi sa životinje na čovjeka u Francuskoj je izazvalo mnoge polemike, pa je takva transfuzija krvi zabranjena. Vatikan je 1670. godine osudio eksperimente s krvi te je transfuzija krvi pala u zaborav sljedećih 150 godina (12,13).

Godine 1818. James Blundell, engleski opstetričar, prvi je primijenio transfuziju krvi s čovjeka na čovjeka. Krv je davao roditeljama s postpartalnim krvarenjem. Njegov poznati rad „Observations on the Transfusion of Blood” objavljen je 1828. Izumio je i mnogo instrumenata za transfuziju krvi te se danas smatra ocem transfuzijske medicine (14,15). Tadašnje indikacije za transfuziju su uz postpartalno krvarenje uključivale i ekstremnu malnutriciju, puerperalnu groznicu, karcinom pilorusa, rupturu uterusa itd.

Tek nakon više od 200 godina od prve transfuzije Karl Landsteiner je opisao postojanje krvnih grupa ABO, a 1920. testiranje na krvne grupe je postalo rutinsko. 1940-ih godina Landsteiner,

Weiner, Levine i Stetson otkrivaju i Rh sustav krvnih grupa objašnjavajući tako uzrok mnogih transfuzijskih reakcija. Kako antikoagulans još nije bio u uporabi, u prvom svjetskom ratu primjenjivala se metoda tzv. direktne transfuzije koja se izvodila anastomozirajući arteriju davatelja s arterijom primatelja krvi. 1910-ih godina otkriveno je da se dodavanjem antikoagulansa i čuvanjem krvi u hladnjacima ona može skladištiti nekoliko dana. Nekoliko godina kasnije, otopina limunske kiseline, natrijevog citrata i dekstroze koja se koristila kao antikoagulans omogućila je skladištenje krvi tjednima što je omogućilo i osnivanje prvih banaka krvi.

Istraživanja doktora Charlesa Drewa 1940-ih godina dovela su do otkrića razdvajanja krvi na krvnu plazmu i crvene krvne stanice te do toga da se navedene krvne komponente mogu odvojeno zamrznuti i pohranjivati (12,16).

1960-ih krvne banke opazile su da su plaćeni donori krvi imali veće rizike za prijenos hepatitisa te do 1970-ih proces darivanja krvi u Sjedinjenim Američkim Državama postaje u cijelosti dobrovoljan. 1971. godine započelo je testiranje krvi na hepatitis B antigen smanjujući tako posttransfuzijsku incidenciju hepatitisa. Do 1990-e godine u rutinske procedure uvedena su i testiranja za hepatitis C i HIV. Smanjenje incidencije prijenosa infekcije transfuzijama krvi pratio je porast neinfektivnih komplikacija poznatih kao NISHOTs - noninfectious serious hazards of transfusions. Kako bi se one smanjile uvedene su mjere koje uključuju leukoredukciju za sprječavanje febrilne nehemolitičke transfuzijske reakcije, testiranje na akutno oštećenje pluća uzrokovano transfuzijom te zračenje kod pojave bolesti presatka protiv primatelja povezane s transfuzijom (16).

Sve do 2008. godine uporaba krvnih pripravaka rasla je svake godine u većini razvijenih zemalja pa je tako potrošnja u 2009. u SAD-u iznosila 50 doza koncentrata eritrocita na 100.000



stanovnika, a u Danskoj 60 doza/100.000 stanovnika (17,18). Nakon 2009. uvedene su nove mjere i smjernice za transfuziju krvi pod nazivom „patient blood management” te je potrošnja krvnih pripravaka značajno pala kako u SAD-u tako i u cijelom svijetu. Taj je izraz postao sinonim za pravomjernu uporabu krvnih pripravaka s ciljem minimiziranja njihove potrošnje (1).

## 6. VRSTE KRVNIH PRIPRAVAKA

Veliki napredak u području transfuzijske medicine bio je razvitak proizvodnje i terapije pojedinim krvnim pripravcima. Rijetko kada je pacijentima potrebna transfuzija pune krvi osim u slučaju masivnih krvarenja i traume (19). Danas je osnovno načelo transfuzijskog liječenja da se pacijentu daju samo one krvne komponente koje mu nedostaju. U krvne pripravke spadaju eritrociti, trombociti, leukociti, plazma i krioprecipitat kao i njihove modifikacije (20). Puna krv osigurava povećanje kapaciteta krvi za prijenos kisika kao i ekspanziju intravaskularnog volumena. Naime, većinu potreba za transfuzijom krvi može se osigurati pripravcima koncentrata eritrocita štedeći tako plazmu i ostale derivate za druge pacijente (21). Puna krv može se primijeniti samo iznimno kada je bolesniku potrebno istodobno nadoknaditi eritrocite i volumen krvi ili ako na raspolaganju nema koncentrata eritrocita što je često slučaj u vojnoj medicini i na ratištima (19). Glavna uloga pune krvi je da služi kao ishodišni pripravak za proizvodnju ostalih derivata krvi. Sva donirana krv prolazi kroz proces leukodeplecije kako bi se odstranile bijele krvne stanice. Ta procedura uvedena je 1998. godine sa svrhom smanjenja rizika od prijenosa varijante Creutzfeld-Jakobove bolesti ali i smanjenja posttransfuzijskih komplikacija poput febrilne transfuzijske reakcije i aloimunizacije (21).

### *6.1. Koncentrat eritrocita*

Koncentrat eritrocita najčešći je korišteni krvni pripravak. Eritrociti osiguravaju potreban dotok kisika krvlju u anemičnih pacijenata ili pacijenata koji krvare (21). Veći dio plazme je odstranjen, a ostaju trombociti i većina leukocita iz pune krvi. Koncentrat eritrocita mora biti ABO podudaran

s krvnom grupom primatelja. Sadrži jednaku količinu hemoglobina kao i puna krv, a vrijednost hematokrita je 70% (1). Jedna doza eritrocitnog koncentrata (250 - 300 mL) povećava vrijednost hemoglobina za 10 g/L, odnosno vrijednost hematokrita za 3% u osobe tjelesne mase oko 70kg (22). Rok upotrebe iznosi od 28-35 dana, a čuvaju se na temperaturi od 2-6°C (21).

## *6.2. Koncentrat trombocita*

Pripravci trombocita dobivaju se na dva načina: "pool" trombocita od više slučajno odabranih davatelja i pripravak dobiven aferezom od jednog darivatelja s pomoću stroja za odvajanje stanica (21,23). Transfuzija trombocita indicirana je za prevenciju krvarenja kod pacijenata s trombocitopenijom ili disfunkcijom trombocita. Prije transfuzije trombocita rutinski se ne izvodi test podudarnosti (križna proba) iako i trombociti na svojoj površini sadrže ABO antigene. RhD negativan pripravak trebao bi se primijeniti kod RhD negativnih pacijenata kada god je to moguće, a pogotovo u žena generativne dobi (21). Trombociti se čuvaju na temperaturi od 20-24°C uz stalno miješanje. Kako je ta temperatura pogodna za rast bakterija, gotov koncentrat trombocita ima rok trajanja 5-7 dana. Bakterijska kontaminacija, poglavito iz koncentrata trombocita, treći je uzrok smrti povezanih s transfuzijom. Razvatak vrućice unutar 6 sati u pacijenta koji je primio transfuziju trombocita treba pobuditi sumnju na sepsu. Pripravci trombocita rutinski se testiraju na bakterijsku kontaminaciju i jedini su krvni pripravak koji se čuva na sobnoj temperaturi (1).

ASA Task Force (24) je 2015. godine izdala nove preporuke za transfuziju trombocita:

1. Transfuzija trombocita u bolesnika s trombotično trombocitopeničnom purpurom, trombocitopenijom uzrokovanom heparinom i imunotrombocitopenijom rijetko je indicirana osim ako bolesnik ne krvari.

2. Profilaktička transfuzija trombocita u kirurških pacijenata obično je indicirana ako je broj trombocita manji od  $50 \times 10^9/L$ , a rijetko je indicirana pri broju trombocita većem od  $100 \times 10^9/L$ .
3. Transfuzija je potrebna u pacijenata s izraženom trombocitopenijom ( $<20 \times 10^9/L$ ) i kliničkim znakovima krvarenja.
4. Politraumatizirani pacijenti te oni koji zahtijevaju kirurško liječenje glave i oka zahtijevaju broj trombocita veći od  $80 - 100 \times 10^9/L$ .

Transfuzija 4 doze trombocita od slučajno odabranih darivatelja (pool) ili jedan pripravak trombocita od jednog davatelja dobiven aferezom, povećava broj trombocita za  $20-40 \times 10^9/L$ .

Naime mnogo faktora, uključujući splenomegaliju, vrućicu, sepsu, prethodnu senzitivaciju i aktivno krvarenje, mogu utjecati na smanjeni vijek transfundiranih trombocita (1,25).

### *6.3. Plazma*

Pripravci plazme priređuju se iz pune krvi ili aferezom s pomoću stroja za odvajanje stanica s time da se koriste samo pripravci muških donora kako bi se smanjio rizik od transfuzijom izazvane akutne ozljede pluća (TRALI). Plazma je primarno izvorni materijal za proizvodnju derivata plazme. Poželjno je koristiti pripravke iste ABO krvne grupe primatelja kada god je to moguće, dok RhD status nije ključan jer pripravci plazme ne sadrže eritrocite. Također ne uzrokuju reakciju presatka protiv primatelja (TA-GvHD) stoga zračenje pripravaka nije potrebno (21).

#### *6.3.1. Svježe smrznuta plazma*

Plazma se zamrzava odmah nakon prikupljanja na  $-25^{\circ}C$  kako bi se očuvala aktivnost faktora zgrušavanja te se takva može čuvati do 36 mjeseci. Prije uporabe pripravak plazme treba odmrznuti

u specijalnom uređaju za odmrzavanje plazme. Jednom odmrznuta plazma može stajati do 24 sata na temperaturi od 4°C (21).

Svježe smrznuta plazma sadrži sve proteine plazme, a naročito faktore V i VIII (1).

Indikcije za primjenu pripravaka plazme objavljene su u ASA publikaciji (24,26):

1. Nasljedni manjak čimbenika zgrušavanja u slučaju kada na raspolaganju nema specifičnog koncentrata za faktor VIII i faktor IX
2. Nadoknada manjka više čimbenika zgrušavanja uzrokovanog krvarenjem ili potrošnom koagulopatijom
3. Tijekom izmjene plazme u bolesnika s trombotičnom trombocitopeničnom purpurom
4. Akutna reverzija varfarina kada koncentrat protrombinskog kompleksa nije dostupan
5. Prevencija dilucijske koagulopatije kod pacijenata s masivnim krvarenjem

Transfuzija plazme nije opravdana za nadoknadu volumena, albumina, imunoglobulina, povišenje koloidno-osmotskoga tlaka, brže zarastanje rana, parenteralnu prehranu ili korekciju laboratorijskih nalaza vrijednosti PV, aPTV ili INR-a bolesnika koji nema znakova krvarenja (23). Preporučena doza je 12–15 mL/kg odnosno oko 4 doze u osobe tjelesne mase 70 kg što dovodi do porasta faktora koagulacije za 10%. Za odgovarajuću hemostazu dovoljna je aktivnost faktora zgrušavanja od 20 do 30% (22).

### 6.3.2. Krioprecipitat

Krioprecipitat se pripravlja polaganim topljenjem svježe smrznute plazme na temperaturu od 4°C. Bogat je faktorom VIII i fibrinogenom, a sadrži i von Willebrandov faktor i fibronektin dok su

ostali proteini plazme prisutni samo u tragovima. Uglavnom se upotrebljava kao koncentrirani niskovolumni pripravak za nadoknadu fibrinogena (21).

Indikacije za transfuziju krioprecipitata su:

1. Manjak faktora VIII kada na raspolaganju nema specifičnog koncentrata faktora VIII
2. von Willebrandova bolest kada na raspolaganju nema specifičnog koncentrata vWF
3. Hipofibrinogenemija (koncentracija fibrinogena manja od 0.8-1.0 g/L)
4. Kongenitalni manjak fibrinogena
5. Dodatak pri masivnim transfuzijama (24)

Preporučena doza u odraslih je jedna jedinica krioprecipitata na 10 kg tjelesne mase što će povećati fibrinogen u plazmi za oko 0.5 g/L (22).

#### *6.4. Granulociti*

Transfuzija granulocita primjenjuje se rijetko i to u bolesnika s dokazanom životno ugrožavajućom bakterijskom ili gljivičnom infekcijom te neutropenijom, a liječenje antibioticima prema antibiogramu tijekom 48 nije učinkovito (21,23). Uglavnom se primjenjuju u bolesnika nakon citotoksične kemoterapije. Koncentrat se pripravlja leucaferozom i skladišti na temperaturi 20-24°C te se mora upotrijebiti u roku od 24 sata. Zbog određene količine ostalih eritrocita pripravci granulocita moraju biti ABO i RhD podudarni s primateljem. Prije transfuzije se ozrače kako bi se spriječila reakcija presatka protiv primatelja (21).

### *6.5. Ozračeni krvni pripravci (eritrociti, trombociti, granulociti)*

Priređuju se zračenjem s 25 do 40 Gy kako bi se ozračili limfociti, a u cilju smanjena rizika od TA-GvHD-a. Koriste se u transfuzijskom liječenju bolesnika podvrgnutih presadbi tkiva i organa, Hodgkinove bolesti, teške imunodeficijencije, prematurusa, kod intrauterine transfuzije te transfuzije krvi od bliskih rođaka (21,23).

### *6.6. Oprani krvni pripravci*

Priređuju se odvajanjem plazme i zatim višestrukim pranjem fiziološkom otopinom. Takvi pripravci su poželjni u bolesnika s preosjetljivošću na proteine plazme i prisutnim anti-IgA protutijelima te čestim febrilnim reakcijama na transfuziju (21,22).

### *6.7. Transfuzijski omjeri*

Prije otprilike 40-50 godina puna krv bila je osnovni pripravak u transfuzijskom liječenju. Nakon 1970-ih razvio se koncept liječenja pacijenata samo onim krvnim pripravcima koji mu nedostaju. To je za sobom nosilo i određene posljedice poput povećane incidencije koagulopatija, posebice u pacijenata tretiranih samo koncentratom eritrocita (1). Naime, u zadnjih desetak godina vojna medicina i traumatologija počela je primjenjivati princip liječenja koji su opisali kao “reconstruction of deconstructed blood for trauma” - krvne derivate dodavali su koncentratu eritrocita kako bi dobili pripravak nalik punoj krvi (19). Razvio se koncept transfuzijskih omjera - svježe smrznuta plazma i/ili trombociti dodavali su se koncentratu eritrocita. Na primjer, omjer 1:1:1 podrazumijeva primjenu plazme, trombocita i eritrocita u jednakim omjerima. Određena

istraživanja su pokazala da primjena veće doze plazme (1.5 RBC na 1 FFP) i trombocita (1 koncentrat trombocita na 6 RBC) smanjuje smrtnost (1,25).



## 6. RIZICI I NUSPOJAVE U TRANSFUZIJSKOM LIJEČENJU

Nuspojave transfuzijskog liječenja možemo podijeliti na infektivne i neinfektivne te akutne i odgođene. Također mogu biti uzrokovane ljudskom pogreškom (primjena krivog pripravka) ili patološkim reakcijama primatelja (21). Kako se zadnjih godina sve više smanjuje rizik od transfuzijom prenesene infektivne bolesti, neinfektivne komplikacije transfuzije (NISHOTs) postale su vodeći uzrok transfuzijskih nuspojava. Pacijenti danas imaju 1000 puta veću šansu razviti NISHOT nego transfuzijom uzrokovanu infekciju. Najčešće neinfektivne komplikacije transfuzije uključuju transfuzijske reakcije (hemolitičke, febrilne, alergijske) i mistransfuzije (davanje krivog pripravka pogrešnom pacijentu). Ostale uključuju transfuzijom izazvanu akutnu ozljedu pluća (TRALI), transfuzijom uzrokovano preopterećenje cirkulacije (TACO), posttransfuzijsku purpuru (PTP), transfuzijom izazvanu graft versus host reakciju (Ta-GVHD) i druge (27).

Klinički simptomi akutnih transfuzijskih reakcija nastaju unutar 24 sata od transfuzije te mogu varirati od blagih alergijskih do po život opasnih reakcija. Teške reakcije dešavaju se u jednoj od 7000 transfuzija, a uzrok su uglavnom bakterijske infekcije, akutne hemolitičke reakcije, anafilaksija, TRALI i TACO (21). Najčešći simptomi prikazani su u tablici 2. Bakterijska sepsa uzrok je u najmanje 10% slučajeva svih smrti povezanih s transfuzijom. Najčešće se viđa prilikom transfuzije trombocita prvenstveno zbog načina njihovog čuvanja na 20-24°C (28).

Tablica 2. Simptomi i uzroci transfuzijskih reakcija

Simptomi	Mogući uzrok
Vrućica	- Bakterijska sepsa/ bakterijemija - Akutna hemolitička transfuzijska reakcija - Febrilna nehemolitička transfuzijska reakcija (FNHTR) - Ostali infektivni uzročnici
Dispneja	- TRALI - TACO
Alergijske reakcije/anafilaksija	- Anafilaksija - Urtikarija
Hipotenzija	- Hipotenzija posredovana bradikininom
Hemoliza nakon transfuzije	- Akutna hemolitička transfuzijska reakcija - Odgođena hemolitička transfuzijska reakcija
Citopenije nakon transfuzije	- Ta-GVHD - PTP - Transfuzijom posredovana aloimuna trombocitopenija/neutropenija

Prema: Callum i sur. 2016. Str. 47

### 7.1. Akutne hemolitičke reakcije - ABO-nepodudarnost

Uzrok akutnih hemolitičkih transfuzijskih reakcija najčešće je ABO-nepodudarnost krvnih grupa. Danas je poznato da postoje 29 sistema krvnih grupa te 346 krvnih antigena koji mogu uzrokovati nepodudarnost (29).

ABO-nepodudarnost najčešće je uzrokovana administrativnom pogreškom ili pogreškom identifikacije pacijenta. Manje od 10% ABO-nepodudarnih transfuzija rezultira smrtnim ishodom, a više od 50% pacijenata ne razvije nikakve simptome (30). Rizik od smrtnog ishoda korelira s količinom transfundirane nekompatibilne krvi (31). Najčešći simptomi i znakovi su vrućica, zimica i hemoglobinurija, a također se mogu razviti bol, hipotenzija, mučnina, dispneja, bubrežno zatajenje te diseminirana intravaskularna koagulacija (DIC). Vrućica može biti jedini znak akutne hemolitičke transfuzijske reakcije (32). Pri svakoj sumnji na transfuzijsku reakciju treba odmah

obustaviti primjenu transfuzije, obavijestiti transfuzijsku službu bolnice/banku krvi te uzeti urin za analizu (28).

### *7.2. Febrilne nehemolitičke transfuzijske reakcije (FNHTR)*

Uzrokom se smatraju topive tvari (citokini) u plazmi transfundiranog pripravka te protutijela primatelja usmjerena na stanice donora krvi (33). Vrućica obično nastaje unutar 4 sata nakon transfuzije i može biti povezana sa zimicom, tresavicom, mučninom, povraćanjem i hipotenzijom ali i ne mora uvijek biti prisutna (28). Incidencija takvih reakcija je 1 na 300 transfuzija eritrocita, te 1 na 20 transfuzija trombocita (34). Bitno je naglasiti da vrućica nije kontraindikacija za primjenu transfuzije krvi (28). Pokušaji premedikacije paracetamolom ili difenhidraminom nisu se pokazali uspješnima u prevenciji FNHTR (35,36).

### *7.3. Transfuzijom izazvana akutna ozljeda pluća (TRALI)*

TRALI se definira kao novonastala akutna ozljeda pluća koja se razvija unutar 6 sati od početka transfuzije, a nema drugih rizičnih čimbenika za nastanak akutne plućne ozljede (37,38).

Manifestira se kao nekardiogeni plućni edem, a u odsutnosti volumnog preopterećenja (1).

Iako etiologija nije još u potpunosti razjašnjena, smatra se kako protutijela usmjerena na HLA-antigene te antineutrofilna protutijela imaju glavnu ulogu u njegovu nastanku (39–41). Takva protutijela pronađena su u oko 80% donora i primatelja transfuzije, a najčešće su prisutna u ženskih donora kao posljedica prethodnih trudnoća (42,43). Prije desetak godina TRALI je bio vodeći uzrok smrti uzrokovane transfuzijom (27,41). Nakon uvođenja mjera smanjenja rizika, poput prikupljanja pripravaka plazme od isključivo muških donora, incidencija se smanjila na gotovo

polovinu (44). Najčešće se viđa prilikom primjene pripravaka eritrocita, trombocita i plazme. Simptomi se u većini slučajeva razvijaju u prva 2 sata nakon transfuzije te obično traju 1 do 3 dana. 72% pacijenata zahtijeva mehaničku ventilaciju, 5-10% završava smrtnim ishodom (42). Diuretici i steroidi nisu se pokazali učinkovitima u liječenju (45).

#### *7.4. Transfuzijom uzrokovano preopterećenje cirkulacije (TACO)*

TACO je zadnjih godina također prepoznat kao važan preventabilni uzrok smrti i pobola uzrokovanih transfuzijom (21). Za razliku od TRALI-ja, nije uzrokovan protutijelima već transfuzijom prekomjerne količine krvnih pripravaka. Rizične skupine za nastanak ove komplikacije su djeca i stariji te pacijenti s postojećom srčanom i bubrežnom bolešću. U liječenju se koriste diuretici, a transfuzija se daje sporije (1).

#### *7.5 Transfuzijom uzrokovana reakcija presatka protiv primatelja (Ta-GVHD)*

Iako nije toliko česta, reakcija presatka protiv primatelja uzrokovana transfuzijom često je fatalna. Mehanizam nastanka uključuje proliferaciju imunokompetentnih T-stanica donora u obično imunokompromitiranog primatelja. Simptomi se razvijaju u unutar 1 do 6 tjedana nakon transfuzije, a uključuju vrućicu, osip, zatajenje jetre, proljev i pancitopeniju (27). Uvođenje leukodeplecije kao rutinske procedure u obradi krvnih pripravaka smanjila je incidenciju TA-GvHD ali je još uvijek potrebno primijeniti ozračene pripravke eritrocita odnosno trombocita u rizičnih pacijenata (21).

Sistematski pregled literature i metaanalizu objavili su Marik i Corwin (46) procjenjujući učinak transfuzije koncentrata eritrocita u 45 opažajnih studija. U 42 od 45 studija rizici transfuzije koncentrata eritrocita bili su veći od njihove koristi. Transfuzijsko liječenje bilo je povezano sa

70% većim rizikom od smrtnog ishoda i 80% većim rizikom od infekcije. Opažen je i povećan rizik od višestrukog zatajenja organa (MODS) i akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS).

## 8. TRANSFUZIJSKI OKIDAČI

Pojam transfuzijskog okidača ili „transfuzijskog triggera“ označava minimalno prihvatljivu vrijednost hemoglobina kod koje treba započeti transfuzijsko liječenje (47). Najstarije i najpoznatije pravilo koje se dugo vremena koristilo za kirurške pacijente je pravilo 10/30 prema kojem je transfuzija indicirana kada koncentracija hemoglobina padne ispod 10 g/dL odnosno vrijednost hematokrita ispod 30%. Iako se to pravilo primjenjivalo u mnogim situacijama, a posebno u jedinicama intenzivnog liječenja, nije utemeljeno ni na kakvim kliničkim dokazima te se njegova vjerodostojnost često preispitivala (48,49).

Koja je minimalna razina hemoglobina koju osoba može podnijeti ostaje nepoznanica, ali su studije na volonterima pokazale kako izovolemična hemodilucija pri kojoj je koncentracija hemoglobina 50 g/L ili manje ne dovodi do biokemijskih pokazatelja anaerobnog metabolizma (50).

Značajna studija Héberta i suradnika (51), TRICC studija (Transfusion Requirements in Critical Care), bila je prva prospektivna randomizirana studija koja je istražila utjecaj liberalnog (100 g/L) i restriktivnog (70 g/L) transfuzijskog okidača na ishode liječenja u odraslih pacijenata. Pokazala je da je restriktivna strategija transfuzije koncentrata eritrocita jednako učinkovita kao i liberalna strategija. Štoviše, pacijenti mlađi od 55 godina te oni s brojem bodova APACHE II ljestvice manjim od 20 imali su veću šansu za preživljenjem s restriktivnom strategijom transfuzije. Nadalje, uvođenjem restriktivne strategije broj transfuzija krvi smanjio se za 33%. Slična studija

Lacroix i suradnika (52) pokazala je kako primjena transfuzijskog okidača od 70 g/L nije rezultirala povećanom incidencijom neželjenih događaja u usporedbi s okidačem od 95 g/L.

Nasuprot tomu, u retrospektivnom kohortnom istraživanju Sakr i suradnika (53) smrtnost je bila veća te boravak u bolnici dulji u pacijenata s nižom razinom hemoglobina. Pacijenti s koncentracijom hemoglobina 110 g/L i više imali su najniži broj SOFA bodova tijekom prvog tjedna u JIL-u. Oko 50 % pacijenata koji su primili više od 8 jedinica krvi preminuli su u bolnici.

Meta-analiza 17 kliničkih ispitivanja uključujući ukupno 3746 pacijenata zaključila je da restriktivan pristup u transfuziji smanjuje incidenciju infektivnih komplikacija, a da pritom ne povećava rizik od smrtnog ishoda, srčanog zatajenja ili tromboembolije (54).

Carson i suradnici objavili su FOCUS studiju u kojoj su uspoređivali primjenu restriktivne odnosno liberalne strategije u starijih pacijenata s podležecom kardiovaskularnom bolešću, a koji su bili na operaciji kuka. Zaključili su da primjena liberalne strategije, čak i u pacijenata visokog rizika, nije povezana s boljim ishodom u usporedbi s restriktivnom strategijom (55).

U multicentričnoj randomiziranoj kliničkoj studiji TRISS, analizirajući različite transfuzijske okidače u pacijenata sa septičkim šokom, nije pronađena razlika u smrtnosti niti broju ishemijskih incidenata između pacijenata u kojih se koristio transfuzijski okidač od 70 odnosno 90 g/L (56).

Studija koja je uključivala 55 prijevremeno rođene djece zaključila je da su dugoročne neurokognitivne posljedice lošije u one djece u kojih se primjenjivala liberalna transfuzijska strategija (57).

Prelazak s hemoglobinom određenih transfuzijskih okidača na takozvane fiziološke okidače, kao što su tkivna oksigenacija i ishemija, je ključ za uspostavljanje kvalitetnije i bolje transfuzijske medicine (58). Prosječan broj transfuzija koncentrata eritrocita još je uvijek visok te uvelike varira između različitih kliničara te bolničkih centara (59,60).

Uzimajući u obzir dosadašnja istraživanja, rezultati sistematskih pregleda i meta-analiza pokazuju kako je restriktivan pristup barem podjednako dobar, ako ne i bolji, u odnosu na liberalan pristup. U usporedbi s liberalnim pristupom, restriktivan pristup rezultirao je smanjenjem broja transfuzija za 41% s podjednakom vjerojatnošću od smrtnog ishoda, infekcije, oporavka i infarkta miokarda (61).

Smjernice AABB iz 2016 (62) o primjeni koncentrata eritrocita za hemodinamski stabilne pacijente koji ne krvare glase:

- Hemoglobin <60 g/L – transfuzija je preporučena osim u iznimnim slučajevima
- Hemoglobin 60 - 70 g/L – transfuzija je uglavnom indicirana
- Hemoglobin 70 - 80 g/L – transfuzija je obično indicirana u pacijenata koji će biti podvrgnuti ortopedskim ili kardiokirurškim zahvatima, te u onih sa stabilnom kardiovaskularnom bolešću nakon procjene kliničkog stanja
- Hemoglobin 80 - 100 g/L – transfuzija uglavnom nije indicirana, osim u određenih pacijenata (npr. pacijenti sa simptomatskom anemijom, akutnim krvarenjem, akutnim koronarnim sindromom)
- Hemoglobin >100 g/L – transfuzija nije preporučena osim u iznimnim slučajevima



Smjernice također naglašavaju da odluka o transfuzijskom liječenju ne smije biti temeljena samo na vrijednostima koncentracije hemoglobina u krvi nego mora uzeti u obzir individualne karakteristike i simptome pacijenta.

Postoje iznimke pri kojima se ne treba pridržavati transfuzijskog okidača od 70-80 g/L. One uključuju:

- Simptomatske pacijente koji će vjerojatno zahtijevati veće vrijednosti hemoglobina
- Pacijente s akutnim koronarnim sindromom kojima treba pristupiti individualno
- Pacijente koji zahtijevaju masivne transfuzije
- Kroničnu anemiju ovisnu o transfuziji (63)

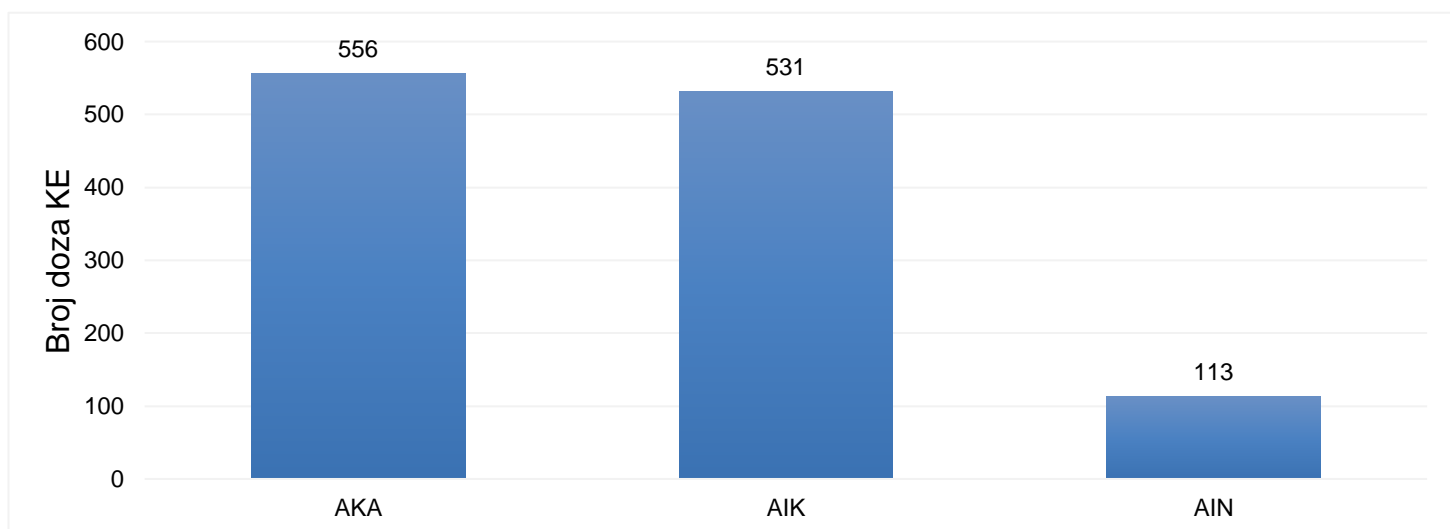
Kod pacijenata s akutnim koronarnim sindromom transfuzija je indicirana pri vrijednosti hemoglobina  $< 80$  g/L. Ako pacijent ima simptome anemije preporučuje se održavati hemoglobin iznad 100 g/L.

## 9. PRIKAZ PACIJENATA U JIL-U

U razdoblju od 1.1. do 30.6. 2018. godine prikupljeni su podatci o pacijentima koji su primili transfuziju koncentrata eritrocita na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Zagreb – Rebro. Cilj ovog deskriptivnog istraživanja bio je analizom podataka prikazati količinu i vrstu primijenjenih transfuzijskih pripravaka, odnosno koncentrata eritrocita, u pojedinih pacijenata te između različitih odjela klinike.

U navedenom razdoblju transfuziju koncentrata eritrocita (KE) primilo je ukupno 238 pacijenata. Broj doza (jedinica) krvi koju je određeni pacijent primio razlikovao se od pacijenta do pacijenta, a ovisio je o kliničkom stanju pacijenta te vrijednosti koncentracije hemoglobina u krvi. Prosječan broj doza koncentrata eritrocita po pacijentu iznosio je  $5 \pm 1.05$  (95% CI: 3.95 - 6.05), a najveći broj doza koje je pojedini pacijent primio bio je 53. Unutar Zavoda djeluju tri odjela: odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje kardiokirurških i vaskularnih bolesnika, odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje kirurških i uroloških bolesnika te odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje neurokirurških, otorinolaringoloških i okulističkih bolesnika. Ukupan broj transfundiranih doza KE iznosio je 1200 jedinica, a od toga 556 (46%) jedinica na odjelu za liječenje kardiokirurških i vaskularnih bolesnika. Grafikon 1 prikazuje udio izdanih doza KE na pojedinim odjelima klinike.

Grafikon 1. Broj izdanih doza koncentrata eritrocita na pojedinim odjelima klinike



AKA – Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje kardiokirurških i vaskularnih bolesnika

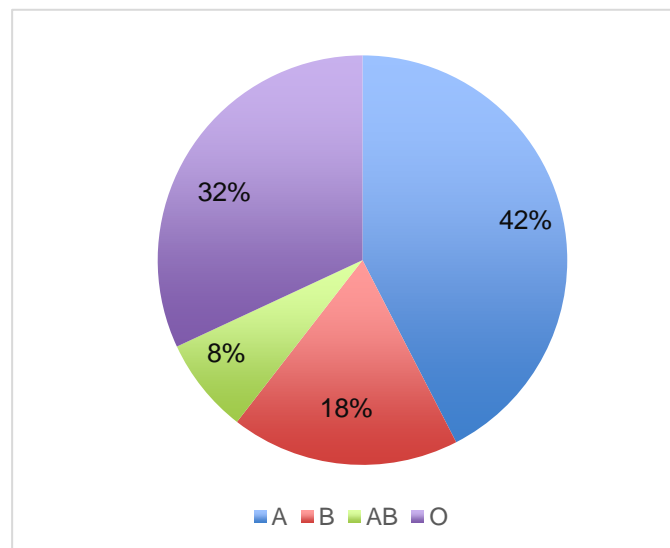
AIK – Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje kirurških i uroloških bolesnika

AIN – Odjel za anesteziologiju i intenzivno liječenje neurokirurških, otorinolaringoloških i okulističkih bolesnika

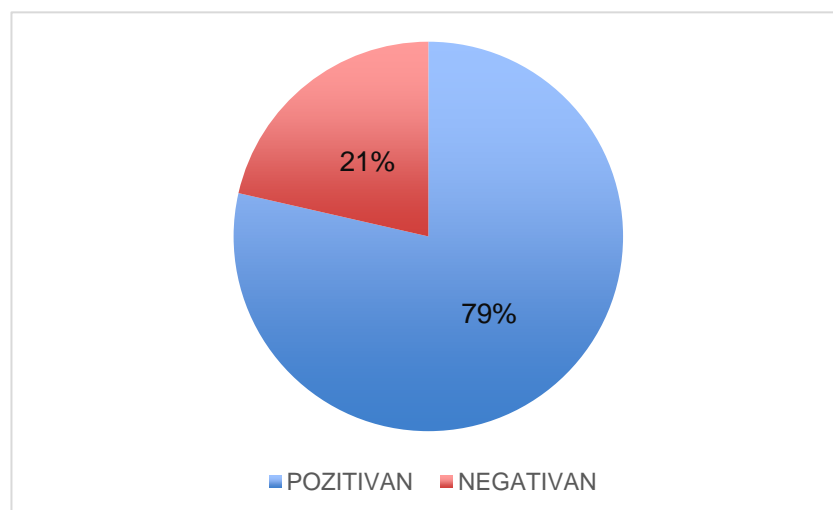
Također su za svakog pacijenta zabilježene vrijednosti hemoglobina i hematokrita na početku i na kraju njihova boravka u JIL-u, isključujući pacijente na odjelu za liječenje kardiokirurških bolesnika (AKA) pretpostavljajući da oni dobivaju najviše transfuzija krvi. Srednja vrijednost hemoglobina na početku liječenja iznosila je 99.98 g/L (95% CI: 95.5 - 103), a na kraju liječenja 88.96 g/L (95% CI: 85.2 - 90.8). Srednja vrijednost hematokrita na početku liječenja iznosila je 0.30, a na kraju liječenja 0.26.

Udio krvnih grupa te RhD status izdanih krvnih pripravaka prikazani su u grafikonima 2 i 3. Pacijentima se uglavnom transfundiraju krvni pripravci iste krvne grupe, osim u slučaju kada pojedina krvna grupa nije trenutno dostupna. Najčešće transfundirana krvna grupa bila je A pozitivna.

Grafikon 2. Udio krvnih grupa izdanih koncentrata eritrocita



Grafikon 3. Udio RhD statusa izdanih koncentrata eritrocita



Vrijednosti hemoglobina/hematokrita na kraju boravka u JIL-u bile su niže nego na početku. Naime, pojedini su pacijenti primili transfuziju krvi prije dolaska na JIL (npr. u operacijskoj sali), neki su nastavili primati transfuzije na drugim odjelima bolnice na koje su premješteni, dok je nekoliko pacijenata preminulo u JIL-u. Tijekom operacija dolazi do naglog gubitka krvi te se odluka o primjeni transfuzije donosi na temelju brzine krvarenja, a ne na vrijednosti hemoglobina u krvi što objašnjava njegovu veću razinu na početku boravka u JIL-u. Izlazne vrijednosti hemoglobina očekivano su niže jer vrijednost transfuzijskih okidača iznosi 70-90 g/L hemoglobina, što govori u prilog da se u liječenju koristi restriktivna strategija transfuzije.

Na klinici na anesteziologiju i intenzivno liječenje indikaciju za transfuziju ne čini samo laboratorijska vrijednost hemoglobina nego i procjena tkivne hipoksije te klinički status pacijenta (simptomi anemije). Tkivna hipoksija procjenjuje se na temelju vrijednosti saturacije venske krvi kisikom preko centralnog venskog katetara te količine laktata u krvi.

## 10. ZAKLJUČAK

Krv i krvni pripravci su lijekovi koji spašavaju život, ali ga mogu i ugroziti brojnim nuspojavama koje za sobom nose. Transfuzije krvnih pripravaka česte su u jedinicama intenzivnog liječenja, traumatološkim i kirurškim odjelima. Transfuzijsko liječenje tijekom zadnjih nekoliko godina bitno je napredovalo ali s ograničenom učinkovitošću i znatnim rizicima, te sve većom cijenom i sve manjim zalihama. Naime, vrijednosti hemoglobina i hematokrita koje bi trebale biti održavane u pojedinih pacijenata i dalje ostaju nepoznate. Dokazi ukazuju na to da velik dio transfundiranih pacijenata nema evidentne koristi od transfuzije jer transfundirana krv ne uspijeva ispuniti glavni cilj – prevenciju ishemije i povećanje vjerojatnosti za preživljenjem. Glavni izazov leži u prepoznavanju onih pacijenata koji su pod rizikom za razvitak komplikacija ozbiljne anemije odnosno ishemije, bez izlaganja ostalih pacijenata nepotrebnim transfuzijama. Primarni cilj transfuzije ne bi trebao biti postizanje određene koncentracije hemoglobina u krvi nego sprečavanje ishemije i poboljšanje ishoda liječenja. Prije davanja koncentrata eritrocita pacijentu bi se trebala osigurati adekvatna oksigenacija i optimizacija hemodinamskog statusa (58). Također treba napomenuti da povećanje koncentracije hemoglobina neće uvijek rezultirati većom dostavom kisika jer transfuzijom uzrokovano povećanje viskoznosti krvi može biti povezano sa smanjenjem protoka krvi (64). Međutim, randomiziranih kliničkih studija o transfuzijskim okidačima je malo te su još uvijek potrebna daljnja istraživanja na tom području.

## **11. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Dinku Tonkoviću na savjetima, vodstvu i pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji i najbližim prijateljima što su mi bili potpora tijekom studija.

## 12. LITERATURA

1. Miller R. Miller's anesthesia. 8. izd. Philadelphia: Elsevier; 2015. Str. 1830–1867
2. Whitaker B, Henry R. The 2011 National Blood Collection and Utilization Survey [Internet]. Department of Health and Social Services, USA. [pristupljeno 5.4.2019.]. Dostupno na: [www.hhs.gov/ash/bloodsafety/2011-nbcus.pdf](http://www.hhs.gov/ash/bloodsafety/2011-nbcus.pdf)
3. Le Manach Y, Syed S. Erythrocyte Transfusion: Remedy or Poison? *Anesthesiology*. 2012;117(6):1153–1155.
4. Stehling L, Simon TL. The red blood cell transfusion trigger. *Physiology and clinical studies. Arch Pathol Lab Med*. 1994;118(4):429–434.
5. Adams RC, Lundy JS. Anesthesia in Cases of Poor Surgical Risk: Some Suggestions for Decreasing the Risk. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1942;3(5):603–607.
6. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, i sur. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill-current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004;32(1):39–52.
7. Thurer RL. Evaluating transfusion triggers. *JAMA*. 1998;279(3):238–239.
8. Consensus conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA*. 1988;260(18):2700–2703.
9. HCUP Facts and Figures: Statistics on Hospital-Based Care in the United States, 2009 [Internet]. [pristupljeno 20.4.2019.]. Dostupno na: [https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/factsandfigures/2009/TOC\\_2009.jsp](https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/factsandfigures/2009/TOC_2009.jsp)
10. Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, i sur. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002;288(12):1499–1507.
11. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, i sur. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3124–3157.
12. Wang JK, Klein HG. Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: the search for the elusive transfusion trigger. *Vox Sang*. 2010;98(1):2–11.
13. Goldman L, Schafer A. Goldman-Cecil Medicine. 25. izd. Philadelphia: Elsevier; 2016.Str. 1059–1068.
14. Ickx BE, Rigolet M, Van Der Linden PJ. Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. Effects of anesthesia. *Anesthesiology*. 2000;93(4):1011–1016.



15. Meier J, Müller MM, Lauscher P, Sireis W, Seifried E, Zacharowski K. Perioperative Red Blood Cell Transfusion: Harmful or Beneficial to the Patient? *Transfus Med Hemotherapy*. 2012;39(2):98–103.
16. Shaz BH, Hillyer CD. Transfusion medicine as a profession: evolution over the past 50 years. *Transfusion (Paris)*. 2010;50(12):2536–2541.
17. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 - Jean-Baptiste Denys; [pristupljeno 11.4.2019]. Dostupno na: [https://en.m.wikipedia.org/wiki/Jean-Baptiste\\_Denys](https://en.m.wikipedia.org/wiki/Jean-Baptiste_Denys).
18. Ellis H. James Blundell, pioneer of blood transfusion. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. 2007;68(8):447.
19. Dzik S. James Blundell, Obstetrical Hemorrhage, and the Origins of Transfusion Medicine. *Transfus Med Rev*. 2018;32(4):205–212.
20. Hillyer C, Shaz B. *Transfusion Medicine and Hemostasis*. 3. izd. Elsevier; 2019. Str. 3–6.
21. Ellingson KD, Sapiano MRP, Haass KA, Savinkina AA, Baker ML, Chung K-W, i sur. Continued decline in blood collection and transfusion in the United States–2015. *Transfusion (Paris)*. 2017;57(Suppl 2):1588–1598.
22. Sapiano MRP, Savinkina AA, Ellingson KD, Haass KA, Baker ML, Henry RA, i sur. Supplemental findings from the National Blood Collection and Utilization Surveys, 2013 and 2015. *Transfusion (Paris)*. 2017;57 (Suppl 2):1599–1624.
23. Chandler MH, Roberts M, Sawyer M, Myers G. The US military experience with fresh whole blood during the conflicts in Iraq and Afghanistan. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;16(3):153–159.
24. Mesarić J. Transfuzijsko liječenje - prvi dio. *Medicinar*. 2010;51(1):27–29.
25. Norfolk D. *Handbook of Transfusion Medicine* [Internet]. 5. izd. London: TSO; 2014 [pristupljeno 5.4.2019.]. Dostupno na: <https://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook>
26. Arya RC, Wander G, Gupta P. Blood component therapy: Which, when and how much. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27(2):278–284.
27. Mesarić J. Transfuzijsko liječenje - drugi dio. *Medicinar*. 2010;51(2):20–21.
28. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology*. 2015;122(2):241–275.

29. Inaba K, Lustenberger T, Rhee P, Holcomb JB, Blackbourne LH, Shulman I, i sur. The impact of platelet transfusion in massively transfused trauma patients. *J Am Coll Surg.* 2010;211(5):573–579.
30. Tanaka K, Kor D. Perioperative Coagulation Management: Out With the Old (Plasma) and In With the New (Prothrombin Complex Concentrates)? *ASA Newsl.* 2012;76(12):20–23.
31. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg.* 2009;108(3):759–769.
32. Callum JL, Ontario Regional Blood Coordinating Network. *Bloody easy 4: blood transfusions, blood alternatives and transfusion reactions : a guide to transfusion medicine.* 2016.
33. Storry JR, Castilho L, Daniels G, Flegel WA, Garratty G, de Haas M, i sur. International Society of Blood Transfusion Working Party on red cell immunogenetics and blood group terminology: Cancun report (2012). *Vox Sang.* 2014;107(1):90–96.
34. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. *Transfusion (Paris).* 2000;40(10):1207–1213.
35. Bluemle LW. Hemolytic transfusion reactions causing acute renal failure. Serologic and clinical considerations. *Postgrad Med.* 1965;38(5):484–489.
36. Popovsky M. *Transfusion Reactions.* 3. izd. AABB Press; 2007. Str. 1–55.
37. Heddle NM. Pathophysiology of febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol.* 1999;6(6):420–426.
38. Geiger TL, Howard SC. Acetaminophen and diphenhydramine premedication for allergic and febrile nonhemolytic transfusion reactions: good prophylaxis or bad practice? *Transfus Med Rev.* 2007;21(1):1–12.
39. Kennedy LD, Case LD, Hurd DD, Cruz JM, Pomper GJ. A prospective, randomized, double-blind controlled trial of acetaminophen and diphenhydramine pretransfusion medication versus placebo for the prevention of transfusion reactions. *Transfusion (Paris).* 2008;48(11):2285–2291.
40. Wang SE, Lara PN, Lee-Ow A, Reed J, Wang LR, Palmer P, i sur. Acetaminophen and diphenhydramine as premedication for platelet transfusions: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Hematol.* 2002;70(3):191–194.
41. Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, Elzi DJ, Dickey WO, Podlosky L, i sur. Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood.* 2003;101(2):454–462.
42. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, i sur. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med.* 2005;33(4):721–726.

43. Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, i sur. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion (Paris)*. 2004;44(12):1774–1789.
44. Bux J, Sachs UJH. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol*. 2007;136(6):788–799.
45. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, Stroneck DF, Popovsky MA, Caldwell SA, i sur. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion (Paris)*. 1997;37(7):719–726.
46. Popovsky MA, Moore SB. Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion (Paris)*. 1985;25(6):573–577.
47. Middelburg RA, van Stein D, Briët E, van der Bom JG. The role of donor antibodies in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury: a systematic review. *Transfusion (Paris)*. 2008;48(10):2167–2176.
48. Eder AF, Dy BA, Perez JM, Rambaud M, Benjamin RJ. The residual risk of transfusion-related acute lung injury at the American Red Cross (2008-2011): limitations of a predominantly male-donor plasma mitigation strategy. *Transfusion (Paris)*. 2013;53(7):1442–1449.
49. Engelfriet CP, Reesink HW. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox Sang*. 2001;81(4):269–270.
50. Carson JL, Willett LR. Is a hemoglobin of 10 g/dL required for surgery? *Med Clin North Am*. 1993;77(2):335–347.
51. Allen JB, Allen FB. The minimum acceptable level of hemoglobin. *Int Anesthesiol Clin*. 1982;20(4):1–22.
52. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, i sur. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*. 1998;279(3):217–221.
53. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, i sur. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409–417.
54. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion Strategies for Patients in Pediatric Intensive Care Units. *N Engl J Med*. 2007;356(16):1609–1619.
55. Sakr Y, Lobo S, Knuepfer S, Esser E, Bauer M, Settmacher U, et al. Anemia and blood transfusion in a surgical intensive care unit. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(3):R92.

56. Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PP, McClelland B, Ker K. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(10):CD002042.
57. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, i sur. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2453–2462.
58. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, i sur. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1381–1391.
59. McCoy TE, Conrad AL, Richman LC, Lindgren SD, Nopoulos PC, Bell EF. Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit thresholds for transfusion. *Child Neuropsychol J Norm Abnorm Dev Child Adolesc.* 2011;17(4):347–367.
60. Shander A, Gross I, Hill S, Javidroozi M, Sledge S, College of American Pathologists, i sur. A new perspective on best transfusion practices. *Blood Transfus Trasfus Sanguine.* 2013;11(2):193–202.
61. Maddux FW, Dickinson TA, Rilla D, Kamienski RW, Saha SP, Eales F, i sur. Institutional variability of intraoperative red blood cell utilization in coronary artery bypass graft surgery. *Am J Med Qual.* 2009;24(5):403–411.
62. Turgeon AF, Fergusson DA, Doucette S, Khanna MP, Tinmouth A, Aziz A, i sur. Red blood cell transfusion practices amongst Canadian anesthesiologists: a survey. *Can J Anaesth J Can Anesth.* 2006 Apr;53(4):344–352.
63. Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi DJ, i sur. Clinical trials evaluating red blood cell transfusion thresholds: An updated systematic review and with additional focus on patients with cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2018;200:96–101.
64. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, i sur. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA.* 2016;316(19):2025–2035.
65. Indications and hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion in the adult. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, 2019. [pristupljeno 5.4.2019.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
66. Reiles E, Van der Linden P. Transfusion trigger in critically ill patients: has the puzzle been completed? *Crit Care.* 2007;11(3):142.

## 13. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 24. kolovoza 1994. godine u Zagrebu. Osnovnoškolsko obrazovanje završio sam u OŠ Otok. Srednjoškolsko obrazovanje nastavio sam u IV. gimnaziji Zagreb te sam istovremeno pohađao i završio srednju glazbenu školu za klavir. Medicinski fakultet u Zagrebu upisao sam akademske godine 2013/2014. Tijekom studija sudjelovao sam u sekciji za anesteziologiju i reanimatologiju te prisustvovao brojnim predavanjima, kongresima i radionicama. Dobitnik sam dekanove nagrade za odličan uspjeh na prvoj godini studija. Prisustvovao sam na 6. StEPP trauma edukaciji. Odlično se služim engleskim i francuskim jezikom (položen Delf B2 ispit).