

# Transfuzijski okidači tijekom operacijskog zahvata

---

**Bogdanić, Darija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:331031>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Darija Bogdanić**

**Transfuzijski okidači tijekom operacijskog  
zahvata**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Vesne Vegar Brozović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

**AKS** – akutni koronarni sindrom

**APACHE II** - Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

**CaO<sub>2</sub>** – zasićenost arterijske krvi kisikom

**DO<sub>2</sub>** – dostava kisika

**DO<sub>2</sub> CRIT** – kritična razina dostave kisika

**FiO<sub>2</sub>** – frakcija udahnutog kisika

**FOCUS** – Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair

**GI** – gastrointestinalni

**IM** – infarkt miokarda

**KE** – koncentrat eritrocita

**MU** – moždani udar

**NIH** – Nacionalni institut za zdravlje

**O<sub>2</sub>ER** – omjer ekstrakcije kisika

**PaO<sub>2</sub>** – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

**RCT** – randomizirana kontrolirana studija (engl. trial)

**SAD** – Sjedinjene Američke Države

**SANGUIS** - Safe and Good Use of Blood in Surgery

**SaO<sub>2</sub>** – zasićenost hemoglobina kisikom

**ScvO<sub>2</sub>** – zasićenost kisikom krvi desnog atrija

**SMV** – srčani minutni volumen

**SvO<sub>2</sub>** – zasićenost venske krvi kisikom

**TRACS** – Transfusion requirements after Cardiac Surgery

**TRICC** – Transfusion Requirements In Critical Care

**TRISS** – Transfusion Requirements In Septic Shock

**VO<sub>2</sub>** – potrošnja kisika

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD .....	1
4. POVIJEST TRANSFUZIJE KRVI .....	3
5. FIZIOLOŠKE PRILAGODBE NA ANEMIJU .....	6
6. KLINIČKA OGRANIČENJA ANEMIJE.....	10
7. MJERENJE TKIVNE HIPOKSIJE.....	11
8. RIZICI I NUSPOJAVE U TRANSFUZIJSKOM LIJEČENJU.....	13
8.1. REAKCIJE NA TRANSFUZIJU KRVI.....	15
9. MEDICINA UTEMELJENA NA DOKAZIMA .....	17
9.1. KRITIČNO OBOLJELI PACIJENTI .....	19
9.2. ORTOPEDSKI BOLESNICI S KARDIOVASKULARNIM RIZICIMA .....	20
9.3. KARDIOKIRURŠKI PACIJENTI.....	22
9.4. PACIJENTI S GASTROINTESTINALNIM KRVARENJEM .....	25
9.5. PACIJENTI S TRAUMOM MOZGA .....	26
9.6. METAANALIZE STUDIJA .....	27
10. ZAKLJUČAK .....	29
11. ZAHVALE .....	30
12. LITERATURA.....	31
13. ŽIVOTOPIS .....	39

## 1. SAŽETAK

### Transfuzijski okidači tijekom operacijskog zahvata

Darija Bogdanić

Transfuzija krvi (lat. transfundere = preliteri) je proces prenošenja krvi ili krvnih produkata iz krvnog sustava jedne osobe u krvni sustav druge osobe. Premda transfuzija kao medicinski postupak postoji od sedamnaestog stoljeća i od tada su prošle mnoge godine, nisu riješeni svi problemi vezani uz transfuziju krvi. Najznačajniji od tih problema su imunološke reakcije i infekcije. Stoga bi transfuzija krvi i krvnih pripravaka u kirurških bolesnika trebala biti optimalna i učinkovita, na način da se primjeni odgovarajući krvni pripravak u odgovarajuće vrijeme i na adekvatan način. Glavni razlozi za transfuziju krvi tijekom operacijskog zahvata su ispravak anemije i poboljšanje tkivne oksigenacije. Pojam transfuzijskog okidača obično se odnosi na laboratorijske vrijednosti hemoglobina ili hematokrita pri kojima je u većine pacijenata potrebna transfuzija koncentriranih eritrocita. Do 1980-ih i 1990-ih godina, smatralo se da je glavni transfuzijski okidač pravilo 100/30. Tijekom posljednjih 15-20 godina to se stajalište promijenilo, tako da se više ne primjenjuje liberalno 100/30 pravilo. Većina stručnjaka se danas slaže da je restriktivna strategija novo pravilo koje bi se trebalo slijediti, a ono kaže da se transfuzija treba uzeti u obzir ako je vrijednost hemoglobina 80 g/L ili manje. Ako hemoglobin padne ispod 70 g/L transfuzija je obično indicirana. Međutim, jedinstveni transfuzijski okidač još ne postoji i odluka o transfuziji bi se trebala temeljiti na vrijednostima hemoglobina i hematokrita te također na kliničkom stanju bolesnika.

Ključne riječi: transfuzija, hemoglobin, transfuzijski okidač

## 2. SUMMARY

### Transfusion triggers during surgery

Darija Bogdanić

Blood transfusion (lat. transfundere = transfuse, overflow) is the transfer of blood or blood components from one person (the donor) into the bloodstream of another person (the recipient). Even though transfusion as medical procedure exists since seventeenth century and many years have passed, not all the problems regarding transfusion have been solved. The most significant of those problems are immunologic reactions and infections. Therefore, transfusion of blood and blood products in surgical patients should be optimal and efficient, which means using adequate blood components at adequate time and adequate way. The main reasons for blood transfusion during surgery are to correct anemia and to improve tissue oxygenation. The term transfusion trigger usually refers to the hemoglobin or hematocrit laboratory level at which most patients need red blood cell transfusion. Until the 1980s and 1990s, it was believed that the main transfusion trigger was 100/30 rule. During last 15 to 20 years that standpoint has changed so that the liberal 100/30 rule is no longer applied. Most experts now agree that restrictive strategy is a new go by rule and it says that transfusion should be considered if hemoglobin is 80 g/L or less. If hemoglobin goes below 70 g/L transfusion is usually indicated. However, single transfusion trigger still does not exist and the decision to transfuse should be based on the hemoglobin and hematocrit laboratory levels and also clinical condition of the patient.

Key words: transfusion, hemoglobin, transfusion trigger

### 3. UVOD

Transfuzija krvi (lat. transfundere = preliti) je proces prenošenja krvi ili krvnih produkata iz krvnog sustava jedne osobe u krvni sustav druge osobe. Najčešći razlog za liječenje transfuzijom krvi je ispravak anemije. Transfuzijom eritrocita se prolazno povećava kapacitet prijenosa kisika u stanju anemične hipoksije uzrokovane akutnim gubitkom krvi ili smanjenjem stvaranja eritrocita. Godišnje se transfundira otprilike 15 milijuna doza koncentriranih eritrocita u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) te 85 milijuna doza diljem svijeta (Whitaker B et al., 2009.). Kako se krv i krvni pripravci ne mogu proizvesti nego je pribavljanje istih u potpunosti ovisno o dobrovoljnim donacijama krvi moglo bi se reći da je krv kao terapijski pripravak u medicini rijetkost. Sve veće cijene krvnih pripravaka, kritična smanjenja zaliha te sve veća osviještenost o komplikacijama vezanim uz transfuziju krvi su podigli 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 (Le Manach Y et Syed S, 2012.).

Pojam transfuzijskog okidača ili „transfuzijskog triggera“ označava minimalno prihvatljivu vrijednost hemoglobina kod koje treba započeti transfuzijsko liječenje (Stehling L et Simon TL., 1994.). Transfuzijski okidač od 100 g/L hemoglobina je predložen još davne 1942. godine (Adams RC et Lundy JS, 1942.). Ta brojka se koristila za zdrave perioperativne pacijente od strane većine liječnika narednih pedesetak godina. Takozvano „100/30“ pravilo (100 g/L hemoglobina ili hemotokrit 30%) bilo je općenito prihvaćeno kao minimalni nivo hemoglobina među većinom liječnika, a pogotovo u kirurškim strukama (Corwin HL et al., 2004.). Na konferenciji Nacionalnog instituta za zdravlje (NIH), održanoj 1988. godine, s



temom perioperacijske transfuzije eritrocita donesene su nove preporuke za kritičan prag, vrijednost hemoglobina 80g/L i preporuke za prosudbu transfuzijskog liječenja. Predloženo je da se inače zdravim pacijentima sa hemoglobinom većim od 100 g/L rjeđe daje transfuzija eritrocita, a da će pacijenti sa akutnom anemijom i hemoglobinom manjim od 70 g/L češće zahtijevati transfuziju (Thurer RL, 1998.).

#### 4. POVIJEST TRANSFUZIJE KRVI

Već od šesnaestog stoljeća znanstvenici su pokazivali zanimanje za transfuziju krvi. Jean Baptiste Denys, istaknuti liječnik francuskog kralja Luja IV., je prvi transfundirao ovčju krv u krvožilni sustav petnaestogodišnjeg dječaka 1667. godine. Dječak je preživio, a Denys je kasnije izveo još jednu transfuziju krvi u radnika, koji je također preživio. Oba slučaja vjerojatno su bila uspješna zbog pretakanja male količine ovčje krvi u krvožilni sustav navedenih osoba što im je dopustilo da se odupru alergijskim reakcijama. Denys je zatim izveo nekoliko transfuzija u gospodina Mauroya, koji je nakon treće transfuzije umro (Klein et al, 2005.). 1668. godine Kraljevsko društvo i Francuska vlada su zabranili navedeni postupak. Vatikan je 1670. godine osudio eksperimente s krvi te je transfuzija krvi pala u zaborav sljedećih 150 godina.

Prvu uspješnu transfuziju ljudske krvi je izveo britanski opstetričar James Blundell 1818. godine radi liječenja roditelja koje su krvarile. Koristio je muževlje pacijentica kao donore krvi, i izvukao je četiri unce (oko 118 mL) krvi te ju transfundirao u pacijentice. Tijekom 1825ih i 1830ih godina, Blundell je izvršio 10 transfuzija krvi, od kojih je pet bilo blagotvorno i korisno, te je objavio svoje rezultate. Isto tako, Blundell je izumio mnogo instrumenata za transfuziju krvi (Ellis H, 2007.).

Dok su se prve transfuzije krvi morale vršiti izravno iz donora krvi u primatelja krvi prije koagulacije, 1910ih godina otkriveno je da se dodavanjem antikoagulansa i čuvanjem krvi u hladnjacima ona može skladištiti nekoliko dana, otvarajući tako vrata bankama krvi. Prvi svjetski rat je znatno ubrzao razvoj banaka krvi te se obično smatra da je Oswald Hope Robertson, medicinski istraživač i časnik Vojske Sjedinjenih Američkih Država, bio prva osoba koja je uspostavila prvu banku krvi tijekom služenja vojnog roka u Francuskoj. U

kasnim 1930ima i ranim 1940ima, istraživanja doktora Charlesa Drewa dovele 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. Krv pohranjena na ovaj način trajala je dulje vrijeme i šansa da će doći do njene kontaminacije bila je mnogo manja. Na prijelazu između 1939. i 1940. godine, Karl Landsteiner, Alex Wiener, Philip Levine, i R.E. Stetson dolaze do velikog i važnog otkrića sustava Rhesus krvnih grupa, nakon čega se ispostavilo da je veći dio transfuzijskih reakcija bio uzrokovan njihovom inkompatibilnosti.

Uvriježenu vrijednost transfuzijskog okidača 100/30 postavili su Adams i Lundy 1941. godine i preporučili prijeoperacijsku transfuziju svim bolesnicima čija je vrijednost hemoglobina bila niža od 100 g/L (Grgičević D, 1989.), na osnovi kliničkog iskustva i fizioloških spoznaja o transportu i otpuštanju kisika u tkiva, a ne na osnovi kontroliranih kliničkih studija (Zauder HL, 1990.). Poticaj za preispitivanje apsolutne vrijednosti transfuzijskog okidača bila su klinička iskustva na bolesnicima podvrgnutim operaciji srca uz izvantjelesni krvotok i hemodiluciju do vrijednosti hematokrita 20-25%. Uz postoperativno poboljšanje funkcije srca bolesnici su ijatrogenu anemiju dobro podnosili (Stehling L, 1990.; Saxena S et al., 1993.). Drugo značajno iskustvo bilo je dobro podnošenje višetrukih operacija u općoj anesteziji kroničnih bubrežih bolesnika u pripremi za transplantaciju bubrega unatoč vrijednosti hemoglobina manjoj od 100 g/L (Stehling L, 1990.). Liječenje bolesnika koji su iz religioznih razloga odbili transfuziju krvi također je pokazalo da nije nužno održavati pravilo 100/30 (Carson JL et al., 1988.).

Na prijelomu stoljeća objavljeno je nekoliko novih preporuka za transfuzijsko liječenje bolesnika u kojima se navodi opravdanost primjene pojedinih krvnih pripravaka te njihove primjene u specifičnim kliničkim situacijama. Međutim, pitanje kada započeti transfuziološko liječenje, kako dugo ga provoditi te koji broj doza pripravaka transfundirati pacijentu i dalje je ostalo otvoreno (Herbert PC et al., 1999.; Herbert PC 2000.). Unatoč dugotrajnom iskustvu u

transfuzijskom liječenju, ispitivanje njegovih karakteristika provedeno u 10 država članica Europske unije, SANGUIS (Safe and Good Use of Blood in Surgery ) studija (Sirchia G et al., 1994.), pokazalo je veliku raznolikost u liječenju kirurških bolesnika, s obzirom na vrstu transfundiranih pripravaka, intenzitet i opravdanost njihove primjene. Poboľšanjem kontrole kvalitete krvi i krvnih pripravaka sve su manje opasnosti od prijenosa zaraznih bolesti (Schreiber GB et al.,1996.). Većina do sada objavljenih preporuka za transfuziju koncentriranih eritrocita preporuča konzervativan stav da bi se izbjegle druge posttransfuzijske nuspojave (Blajchman MA et Herbert PC, 2001.). Na žalost većina odluka o transfuziji se i dalje temelji na određenim vrijednostima hemoglobina, a ne na kombinaciji fizioloških znakova vezanih za tkivnu hipoksiju (Carson JL et al., 2012.).

## 5. FIZIOLOŠKE PRILAGODBE NA ANEMIJU

Glavni razlog za transfuziju krvi trebalo bi biti održavanje dostave kisika ( $DO_2$ ) na dovoljnoj razini kako bi se podmirila tkivna potreba za kisikom. Aerobni metabolizam i prevencija hipoksije ovise o kontinuiranoj dostavi kisika do stanica. Jednadžba toka kisika je dobro poznato fiziološko načelo koje opisuje čimbenike uključene u dostavu kisika (Practice Guidelines for Blood Component Therapy, 1996.).

$$DO_2 = SMV \times CaO_2$$

$SMV$  = frekvencija srca x udarni volumen

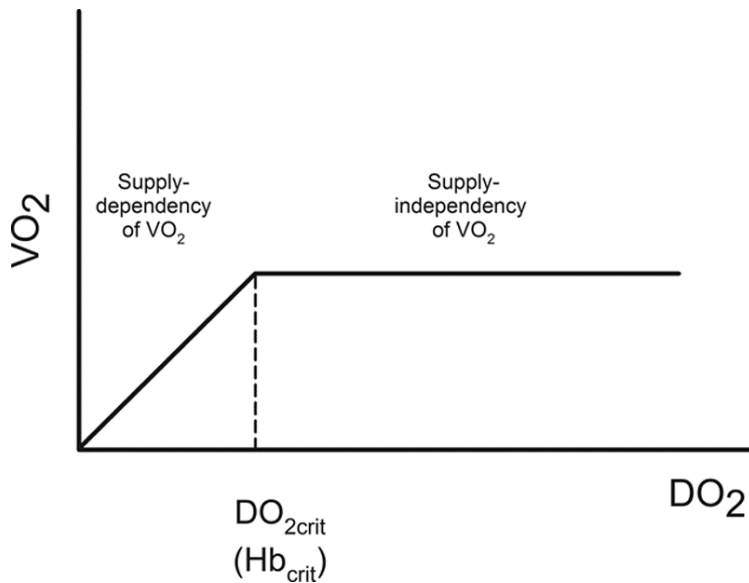
$$CaO_2 = (Hb \times 1.34 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0.031)$$

Iz jednadžbe iznad je vidljivo da je  $DO_2$  određen umnoškom srčanog minutnog volumena ( $SMV$ ) i zasićenosti arterijske krvi kisikom ( $CaO_2$ ).  $SMV$  je određen umnoškom frekvencije srca i udarnog volumen srca.  $CaO_2$  je određen sa tri faktora: koncentracijom hemoglobina, funkcionalnom zasićenosti hemoglobina kisikom ( $SaO_2$ ) i parcijalnim tlakom kisika u arterijskoj krvi ( $PaO_2$ ).

Ukupna potrošnja kisika ( $VO_2$ ) definira se kao količina kisika potrošenog u cijelom tijelu i obično je oko 250 mL kisika/min u mirovanju.  $DO_2$  se definira navedenom jednadžbom i obično je oko 1000 mL kisika/min u mirovanju. Odnos između  $VO_2$  i  $DO_2$  ( $VO_2/DO_2$ ) je poznat kao omjer ekstrakcije kisika ( $O_2ER$ ) koji je obično oko 25% u mirovanju (Madjopour C et Spahn DR, 2007.). Odnos između ovih dviju vrijednosti je prikazan na slici 1.

Na slici je vidljivo da normalan  $VO_2$  može biti održan za širok raspon  $DO_2$  dok god je  $DO_2$  iznad kritične vrijednosti te je tada  $VO_2$  neovisan o  $DO_2$ . Međutim kada  $DO_2$  padne na

kritičnu razinu ( $DO_2$  CRIT)  $VO_2$  će početi padati i biti će ovisan o  $DO_2$ . Od tog trenutka će sniženi  $VO_2$  povezan sa sniženim  $DO$  voditi u tkivnu hipoksiju, prelazak na anaerobni metabolizam i nastajanje laktata. Akutna anemija može dovesti do sniženog  $DO_2$ . Brojni kompenzatorni mehanizmi, sustavni i mikrocirkulatorni, imaju zadaću održati  $DO_2$  iznad kritične razine kako bi se održali  $VO_2$  i tkivna oksigenacija.



Slika 1. Odnos između  $VO_2$  i  $DO_2$  u zdrave osobe

Prema: Pape A et al., 2007.

S obzirom da je hipovolemija, nastala gubitkom krvi tijekom operacijskog zahvata, najčešće korigirana infuzijama kristaloida i koloida, često govorimo o normovolemijskoj anemiji. Akutna normovolemijska anemija dovodi do povećanja SMV-a. Smanjenje viskoznosti krvi povećava preload i afterload krvi u srce. Osim toga anemija dovodi do aktivacije simpatikusa što još dodatno povećava srčani minutni volumen. Treće, anemija izaziva povećanje koncentracije 2,3-difosfoglicerola u eritrocitima, što dovodi to pomicanja disocijacijske krivulje kisika u desno i lakšeg oslobađanja kisika (Herbert PC et al., 2004.). Time se  $VO_2$  povećava uz isti  $DO_2$ . Ipak ti kompenzatorni mehanizmi su dovoljni za održavanje  $VO_2$  samo dok je  $DO_2$  iznad svoje kritične razine i jednom kada  $DO_2$  padne ispod kritične razine

povećana ekstrakcija kisika neće biti dovoljna za sprečavanje nastanka tkivne hipoksije (Madjopour C et Spahn DR, 2007.).

Regionalne promjene u protoku krvi definiraju se redistribucijom krvotoka iz manje vitalnih organa u vitalne organe, kao što su srce i mozak. Ovo povećanje dotoka kisika u srce neophodno je zbog ograničene ekstrakcije kisika u miokardu, za razliku od mozga gdje se ekstrakcija kisika može mnogo više povećati. Na razini mikrocirkulacije dolazi do aktivacije kapilara i krvni protok postaje homogeniji u tkivima, čime se povećava ekstrakcija kisika (Morisaki H et Sibbald WJ, 2004.). Mehanizam povećanja minutnog volumena, kao fiziološkog odgovora na akutnu normovolemijsku anemiju, razlikuje se kod budnog pacijenta i pacijenta u anesteziji. Kod budnih pacijenata minutni volumen se povećava na račun povećanja udarnog volumena i srčane frekvencije, a kod pacijenata u anesteziji jedino povećanjem udarnog volumena (Ickx BE et al., 2000.).

Do povećanja udarnog volumena može doći samo uz primjerenu koronarnu perfuziju miokarda koja je u stanju podnijeti povećane metaboličke zahtjeve tijekom stresnog razdoblja. Zbog toga je opskrba miokarda kisikom jedan od čimbenika koji određuju fiziološka ograničenja akutne anemije te se za primjerenu koronarnu perfuziju drži da je jedan od važnih limitirajućih faktora tolerancije na akutnu anemiju (Meier J et al., 2012.). Upravo zbog toga su pacijenti sa koronarnom bolešću pod velikim rizikom za nastanak ishemije u slučajevima smanjene koronarne perfuzije te se za njih češće bira viši transfuzijski okidač. Spahn i suradnici su međutim pokazali da takvi pacijenti dobro toleriraju izovolemijsku hemodiluciju sa padom hemoglobina sa 120 na 90 g/L. Hemodilucija u ovom slučaju ne utječe na sistoličku funkciju lijevog ventrikula nego čak ima tendenciju poboljšanja dijastoličke funkcije (Carson JL et al., 1996.). S druge strane pacijenti s aortnom stenozom ne toleriraju izovolemijsku hemodiluciju zbog ograničenog kompenzatornog hemodinamskog odgovora (Licker M et al., 2004.). U studiji u kojoj su zdravi volonteri bili podvrgnuti

hemodiluciji se pokazalo da pad hemoglobina u akutnoj izovolemijskoj hemodiluciji na 60 g/L produljuje vrijeme izvođenja testa kognitivnih funkcija, a pri vrijednosti hemoglobina od 50 g/L poremećen je i proces pamćenja. Ove promjene su reverzibilne i vraćaju se u normalu korekcijom eritrocita do vrijednosti hemoglobina od 70 g/L. Isti učinak se postiže i udisanjem 100% kisika (Weiskopf RB et al., 2000.). Ta studija je djelomično potvrdila pretpostavku da je najjednostavniji način za povećanjem pacijentovog DO<sub>2</sub> povećanje frakcije udahnutog kisika (FiO<sub>2</sub>).



## 6. KLINIČKA OGRANIČENJA ANEMIJE

U zdravih pacijenata mortalitet znatno raste kad hemoglobin padne ispod 35 g/L (Kaplan LJ, 2012.). Carson i suradnici su u studiji pokazali povezanost između anemije prije operacijskog zahvata i perioperacijske smrtnosti. Kada je hemoglobin prije operacijskog zahvata bio iznad 100 g/L smrtnost je bila 7.1% u odnosu na smrtnost od 61% kada je hemoglobin bio ispod 60g/L (Carson JL et al., 1988.). U pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima hemoglobin manji od 60 g/L vodi do znatnog porasta tridesetodnevne stope smrtnosti, u odnosu na hemoglobin iznad 120 g/L (Carson JL et al., 1996.). U starijih pacijenata (>65 godina) čak i blaga preoperativna anemija dovodi do povećane tridesetodnevne smrtnosti (Wu W et al., 2007.). Može se zaključiti da je anemija neovisan faktor rizika za periperativni morbiditet i mortalitet (Meier J et al., 2012.).

Anestezija ina dvostruke učinke na pacijentovo podnošenje anemije. Na jednu stranu uporaba anestetika može smanjiti tkivnu potrebu za kisikom ponajprije zbog smanjenja simpatičke aktivnosti povezane s eliminacijom boli i stresa. Također se i metabolizam kisika tijekom anestezije smanjuje zbog blage hipotermije te upotrebe mehaničke ventilacije. S druge strane, anestetici bi mogli povećati SMV što je često primijećeno tijekom normovolemijske hemodilucije (Noldge GF et al., 1992.). Kontrolirana hipotenzija se često koristi tijekom operacijskih zahvata kako bi se smanjili intraoperativni gubici krvi. Međutim, kombinacija kontrolirane hipotenzije i normovolemijske hemodilucije mogla bi biti povezana sa smanjenjem dostave kisika u neke organe kao što su na primjer bubrezi, što može biti povezano sa nedovoljnom tkivnom oksigenacijom (Welch HG et al.,1992.).

## 7. MJERENJE TKIVNE HIPOKSIJE

Prikazi slučaja pacijenata koji su Jehovini svjedoci pokazali su da zdravi pacijenti mogu podnijeti vrijednosti hemoglobina od 50 g/L ili niže zahvaljujući kompenzatornim mehanizmima (Viele MK et Weiskopf RB, 1994.). Jedan od najekstremnijih primjera tolerancije anemije je onaj 53-trogodišnjeg muškarca koji je zadobio mnogobrojne ubodne rane uključujući ozljedu aksilarne arterije i znatno krvarenje. Njegov najniži hemoglobin je bio 7 g/L, ali pacijent ni u jednom trenutku nije pokazao znakove ishemije miokarda i preživio je bez ikakvih posljedica (Dai J et al., 2010.).

Okidač za transfuziju eritrocita trebala bi biti klinička slika pacijenta, kao i njegov prag za toleranciju anemije (Spahn DR et al., 2000.). Akutno izovolemično smanjenje hemoglobina na 50 g/L kod svjesnog pacijenta u mirovanju ne dovodi do smanjenja dotoka kisika u tkivima, što se potvrđuje nepromijenjenim korištenjem kisika na periferiji i normalnom koncentracijom laktata u krvi. Vjeruje se da je dotok kisika adekvatan kod većine ljudi pri vrijednosti od 70 g/L. Kritični dotok kisika je vrijednost ispod koje nisu zadovoljene metaboličke potrebe tkiva na periferiji (Napolitano LM, 2004.).

Periferna ekstrakcija kisika se izračunava razlikom  $SaO_2 - SvO_2$ , a svoj maximum od 50% postiže kada opadne dotok kisika na periferiji, kao što je slučaj u anemiji. Ta maksimalna razina ekstrakcije kisika je pokazatelj tkivne disoksije. To znači da se ekstrakcija kisika, izračunata po formuli  $SaO_2 - SvO_2$ , kad je 50% ili veća, može koristiti kao okidač za transfuziju eritrocita (Weiskopf RB et al., 1998.; Napolitano LM, 2004.).

Zasićenje venske krvi kisikom ( $SvO_2$ ) je vrsta kliničkog alata koja obuhvaća odnos između sistemnog  $VO_2$  i  $DO_2$ . To je strogo govoreći zasićenje hemoglobina kisikom uzeto iz plućne arterije i obično je oko 70% u zdravih odraslih osoba (Vallet B et al., 2010.). Stavljanje

katetera u plućnu arteriju često dovodi do komplikacija pa se kao zamjenska vrijednost upotrebljava zasićenost kisikom krvi uzete iz desnog atrija ( $ScvO_2$ ) preko centralnog venskog katetera. Mora se međutim imati na umu da je  $ScvO_2$  obično za 5% viši od  $SvO_2$ .

Postoje četiri glavne vrijednosti koje određuju zasićenje venske krvi kisikom. To su hemoglobin, srčani minutni volumen, zasićenje arterijske krvi kisikom (te tri vrijednosti određuju dostavu kisika do tkiva) i potrošnja kisika u tkivima. Kad vrijednost hemoglobina padne tijekom anemije dolazi do pada u dostavi kisika, ako SMV i  $SaO_2$  ostanu nepromijenjeni. To će pak dovesti do pada  $SvO_2$  ako  $VO_2$  ostane isti ili naraste. Ponekad se to smatra znakom upozorenja i dovodi do neprimjerenih aktivnosti kako bi se povisio  $DO_2$  putem povećanja vrijednosti hemoglobina (davanjem eritrocita) ili povećanjem SMV (davanjem inotropa) s ciljem osiguravanja tkivne oksigenacije. Pretpostavka je da dolazi do tkivne hipoksije kako  $SvO_2$  pada, ali to ne mora biti slučaj zbog povećanja  $O_2ER$  koji kao fiziološki kompenzatorni mehanizam može spriječiti nastanak tkivne hipoksije (Vallet B et al., 2010.).

Kad  $DO_2$  padne ispod kritične razine dolazi do stanja  $VO_2$ - $DO_2$  ovisnosti, znanog i kao tkivna disoksija. To ukazuje na tkivnu hipoksiju i povećanje laktata. Tkivna disoksija se u ljudi obično javlja kad  $SvO_2$  padne ispod 50%. Predloženo je da mjere za poboljšanjem  $DO_2$  budu praćene povećanjem razine  $VO_2$  iznad 70 % kako bi se osigurala tkivna oksigenacija (Rivers E et al., 2001.). Naravno postoje situacije kad se  $SvO_2$  čini normalnim, a  $O_2ER$  je zapravo nizak, što se mora imati na umu pogotovo u perioperativnom razdoblju kada mnogi čimbenici utječu na  $VO_2$ - $DO_2$  odnos (Vallet B et al., 2010.).

## 8. RIZICI I NUSPOJAVE U TRANSFUZIJSKOM LIJEČENJU

Reakcije na transfuziju krvi opažaju se u oko 1 do 3% bolesnika s transfuzijom. Na učestalost transfuzijskih reakcija utječu: a) broj davatelja, odnosno broj transfundiranih doza krvi, b) vrsta krvnog pripravka, c) čistoća pripravka, d) imunostatus bolesnika. Učestalost reakcija ovisi i o pozornosti s kojom se prati bolesnik tijekom i nakon transfuzije. Reakcije s blagim simptomima često se previde, a odgođene reakcije često se ne povezuju s prethodnom transfuzijom. Osobito često se previde reakcije u anesteziranih bolesnika i bolesnika liječenih u jedinicama intenzivne skrbi (Jukić M et al., 2012.). Virusne, bakterijske i prionske ili hemolitičke transfuzijske reakcije često su publicirani rizici transfuzije koncentrata eritrocita (KE), ali su rijetke (Regan F et Taylor C, 2002.). U tablici 1. prikazani su mikroorganizmi koji se mogu prenijeti transfuzijama krvi.

Tablica 1. Mikroorganizmi koji se mogu prenijeti transfuzijama krvi

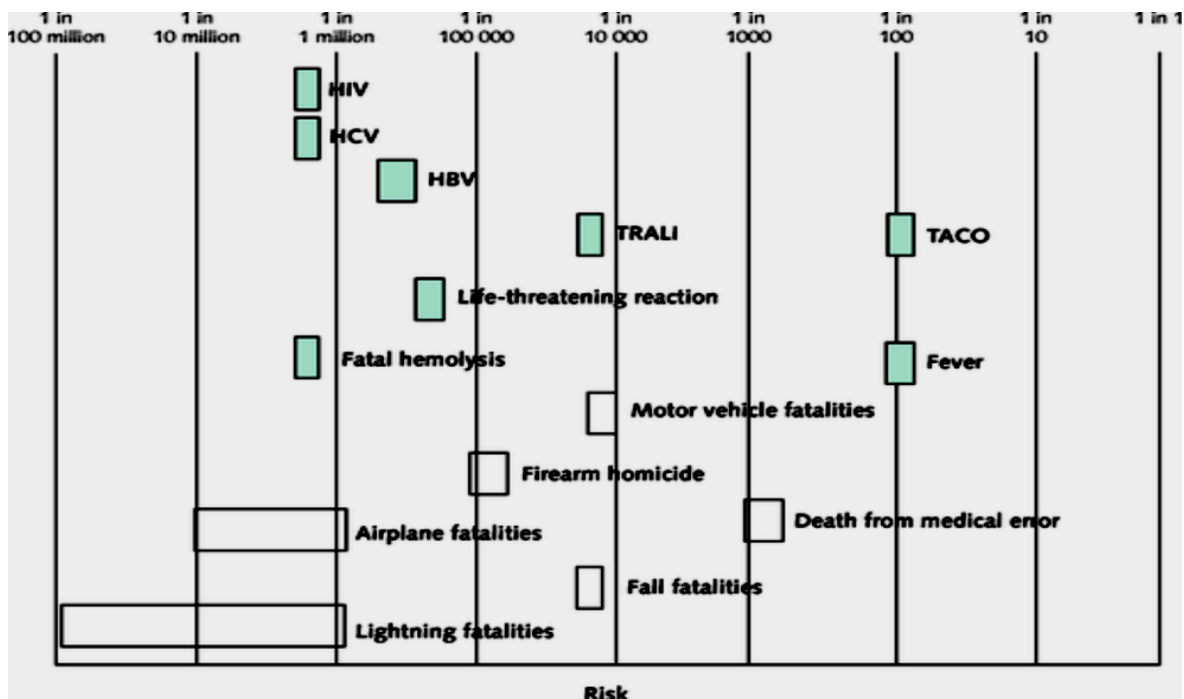
Virusi	HBV, HCV, HDV, HGV, HIV, HTLV, CNV, HHV6, HHV8, PVB19, WNV, SARS, TTV, Coronavirus
Bakterije	Yersinia spp., Serratia marcescens, Enterobacter, Staphylococcus, Streptococcus, Pseudomonas sp., Escherichia coli, Treponema palidum, Corinobacteriae
Paraziti	Plasmodium malariae, Leishmania donovani, Trypanosoma cruzi, Babesia microti
Gljivice	Candida
Prioni	vCJB, CJB

Prema: Jukić M et al, 2012. str. 543

S druge strane, imunosupresija, ozlijeda pluća ili organska disfunkcija mogu se dogoditi svakom pacijentu (Spahn DR et Cassut M, 2000.). Rizik nastanka upale pluća procjenjuje se na 13% uz operaciju prenosnice koronarne arterije, a raste za 5% po jedinici transfundiranih KE ili trombocita (Vamvakas EC et Carven JH, 2000.). Retrospektivne studije koje su istraživale povezanost između transfuzije KE i specifičnih morbiditeta su pokazale

povezanost transfuzije i nozokomijalne upale pluća (Leal-Noval SR et al., 2000.), infekcije sternalnih rana (Zacharias A et Habib RH, 1996.) te teške sepse (Michalopoulos A et al., 1998.). U studiji u kojoj su uspoređeni transfundirani i netransfundirani pacijenti (korišteni su podaci od preko 3000 pacijenata liječenih u 145 Europskih jedinica intenzivnog liječenja) primijećeno je da je transfuzija KE povezana sa relativnim rizikom smrtnosti od 1.4 (95% interval pouzdanosti 1.24-1.36) (Vincent JL et al., 2002.). Transfuzija KE se povezuje i s povećanom smrtnosti i do pet godina nakon operacije (Murphy GJ et al., 2007.). Slika 2. pokazuje nuspojave transfuzije KE u usporedbi po učestalosti.

Pored direktnih troškova krvnih pripravaka, transfuzija KE bi mogla povećati bolničke troškove putem produljenja boravka u jedinici intenzivnog liječenja. U abdominalnoj (Jensen LS et al., 1995.) i ortopedskoj (Blumberg et al., 1996.) kirurgiji je izbjegavanje transfuzije KE povezano sa smanjenjem troškova ukupnog liječenja za £7000 po pacijentu.



Slika 2. Nuspojave transfuzije KE u usporedbi po učestalosti

Prema: Carson JL et al., 2012.

## 8.1. REAKCIJE NA TRANSFUZIJU KRVI

S obzirom na uzrok nastanka, reakcije na transfuziju krvi dijele se na imunološke (tablica 2.) i neimunološke (tablica 3.).

Tablica 2. Imunosno uzrokovane reakcije na transfuziju krvi

Vrsta reakcije	Uzrok reakcije	Vrijeme pojave simptoma	Simptomi
akutna hemolitična (AHTR)	ABO antigenska nepodudarnost između davatelja i primatelja zamjena bolesnika, zamjena krvnog pripravka	početak i rani tijek transfuzije	temperatura, zimica, bol u leđima, glavobolja, bol duž vene, mučnina, otežano disanje, šok
odgođena hemolitična (OHTR)	anamnestički imunosni odgovor	2 do 28 dana nakon transfuzije	pad hemoglobina bez osobitog razloga, temperatura
febrilna nehemolitična (FNHR)	antileukocitna protutijela u bolesnika, citokini u pripravku	tijekom transfuzije, do 4 sata nakon	porast temperature za >1 °C koji nije uzrokovan kliničkim stanjem, zimica; odsutnost hemolize eritrocita
alergijska, blagi oblik	protutijela na proteine plazme u bolesnika, sastojci plastike, aditivi u pripravku	tijekom transfuzije, neposredno nakon	osip, svrbež, crvenilo kože, urtike
alergijska, teški oblik/anafilaktička	anti-IgA. Anti-IgE protutijela u bolesnika	početak i tijekom transfuzije	otežano disanje, bol u trbuhu, pad tlaka, anafilaktički šok
transfuzijom uzrokovana akutna ozljeda pluća (TRALI)	transfundirana anti-leukocitna protutijela, lipidi staničnih membrana nastali razgradnjom stanica u pripravku; protutijela, kliničko stanje i bolest bolesnika (sepsa, masivna transfuzija, hematološka bolest)	početak transfuzije, do 72 sata nakon	otežano disanje, zimica, temperatura, respiracijska disfunkcija
transfuzijom uzrokovana reakcija presatka protiv primatelja (TA GvHD)	vijabilni limfociti u krvnom pripravku; genska sličnost davatelja i primatelja	7 do 15 dana nakon transfuzije	crvenilo kože, oštećenje sluznice, oštećenje jetre, koštane srži
aloimunizacija	antigenska razlika između davatelja i primatelja	2-3 tjedna nakon transfuzije	refrakternost na transfuziju (izostanak terapijskog učinka)
posttransfuzijska purpura (PTP)	antitrombocitna, anti-HLA protutijela u krvi bolesnika	3 do 14 dana nakon transfuzije	trombocitopenija, temperatura (simptomi slični kao kod FNHR-a)

Prema: Jukić M et al., 2012. str. 544.

Tablica 3. Neimunوسno uzrokovane reakcije na transfuziju krvi

Vrsta reakcije	Uzrok reakcije	Vrijeme pojave simptoma	Simptomi
cirkulacijsko preopterećenje krvotoka (TACO)*	volumno preopterećenje, osobito u djece, starijih osoba i srčanih bolesnika	tijekom transfuzije i neposredno nakon	otežano disanje, cijanoza
hipokalcijemija	citrat u pripravku; oprez kod masivne transfuzije, transfuzije bolesnika s oštećenom jetrom i u neonatusa	tijekom transfuzije i neposredno nakon	klinička slika citratne toksičnosti
hiperkalijemija	nakupljanje kalija tijekom pohrane pripravka; oprez u bolesnika s insuficijencijom bubrega i neonatusa	tijekom transfuzije i neposredno nakon	klinička slika hiperkalijemije
hemosideroza	preopterećenje željezom, posebice kod politransfundiranih i o transfuziji kronično ovisnih bolesnika	nakon duljeg vremena od transfuzije	klinički i laboratorijski simptomi viška željeza u organizmu
toksična	toksični metaboliti iz plastične vrećice	nakon duljeg vremena od transfuzije	kliničko značenje nije poznato
transfuzijom povezano otežano disanje (TAD)**	mikroagregati u krvnom pripravku; citokini	tijekom transfuzije i neposredno nakon	otežano disanje, poremećaji respiracijske funkcije
hemolitična	mehaničko ili fizikalno oštećenje eritrocita, neizotonična otopina, glukoza, lijek u krvnom pripravku; neadekvatna temperatura i uvjeti pohrane pripravka	tijekom ili nakon transfuzije	asimptomatska hemoglobinurija, obično bez simptoma porasta temperature, zimice i pada tlaka koji prate hemolitičnu reakciju
bakterijska (sepsa)	bakterijsko zagađenje krvnog pripravka	tijekom transfuzije neposredno nakon	vrućica, zimica i tresavica; endotoksični šok, simptomi hemolitične reakcije

\*TACO (engl. Transfusion Associated Circulatory Overload); \*\*TAD (engl. Transfusion Associated Dyspnea)

Prema: Jukić M et al., 2012. str. 545.

Imunološki uzrokovane reakcije nastaju kao posljedica genetskih razlika između davatelja i bolesnika, a uzrokuju ih protutijela ili limfociti davatelja ili bolesnika. Neimunološki uzrokovane reakcije posljedica su metaboličnih i toksičnih promjena u krvnom pripravku. S obzirom na vrijeme nastanka simptoma reakcije se dijele na rane i kasne. Rane su reakcije one koje su nastale u vremenu od 24 sata nakon transfuzije, a sve one reakcije koje su nastale nakon toga vremena smatraju se kasnim ili odgođenim reakcijama (Jukić M et al., 2012.)

## 9. MEDICINA UTEMELJENA NA DOKAZIMA

Postoje tri razloga zbog kojih nastaje anemija u kirurških pacijenata: bolest ili ozljeda koja je u podlozi, gubitak krvi tijekom operacije i oslabljena eritropoeza nakon operacije. Skoro 90% svih kirurških pacijenata doživi postoperativnu anemiju dok se 60-70 % svih pripravaka koncentriranih eritrocita potroši u perioperacijskom razdoblju (Friedman EA et al.,1980.; Eisenstaedt RS 1997.). Anemija u perioperativnom razdoblju je nesumnjivo povezana sa višim morbiditetom i mortalitetom, ali kliničke studije koje bi pokazale vrijednost transfuzije koncentrata eritrocita su rijetke (Carson JL et al., 2002.).

Baš kao i svaka druga strategija liječenja koja ima i pozitivne i negativne strane i transfuzija krvi bi se trebala primjenjivati samo kad koristi nadmašuju rizike. Odluke vezane uz transfuziju krvi tijekom operacije su često teške i uključuju kliničku procijenu stanja pojedinog pacijenta. U obzir bi se trebali uzeti trajanje anemije, intravaskularni volumen, vrsta operacijskog zahvata te prisutnost pridruženih stanja kao što su poremećena plućna funkcija, neodgovarajući srčani minutni volumen, infarkt miokarda, cerebrovaskularne ili bolesti perifernih krvnih žila. Dodatno mogu pomoći laboratorijski podaci kao što su razina hemoglobina, arterijska oksigenacija, tlak kisika u venskoj krvi, srčani minutni volumen, tkivna ekstrakcija kisika i krvni volumen.

Opservacijske studije su pokazale povezanost između anemije i povećanog mortaliteta, ali nema jasnih podataka koji bi objasnili da li ispravak anemije smanjuje smrtnost (Wang JK et Klein HG, 2010.). Transfuzije KE podižu razinu hemoglobina, ali neposredan porast  $DO_2$  nije uočen. Ovu prolazna nesposobnost transfundiranih KE za učinkovitu dostavu kisika do organa može se objasniti načinom pohrane krvi (Cohen B et Matot I, 2013.).



Velikih randomiziranih kontroliranih studija (randomized controlled trial, RCT) koje su proučavale restriktivnu u odnosu na liberalnu strategiju transfuzije KE je relativno malo i ograničene su na pojedine skupine pacijenata kao što su kritično bolesni, kardiokirurški i stariji ortopedski pacijenti sa kardiovaskularnim rizicima.

## 9.1. KRITIČNO OBOLJELI PACIJENTI

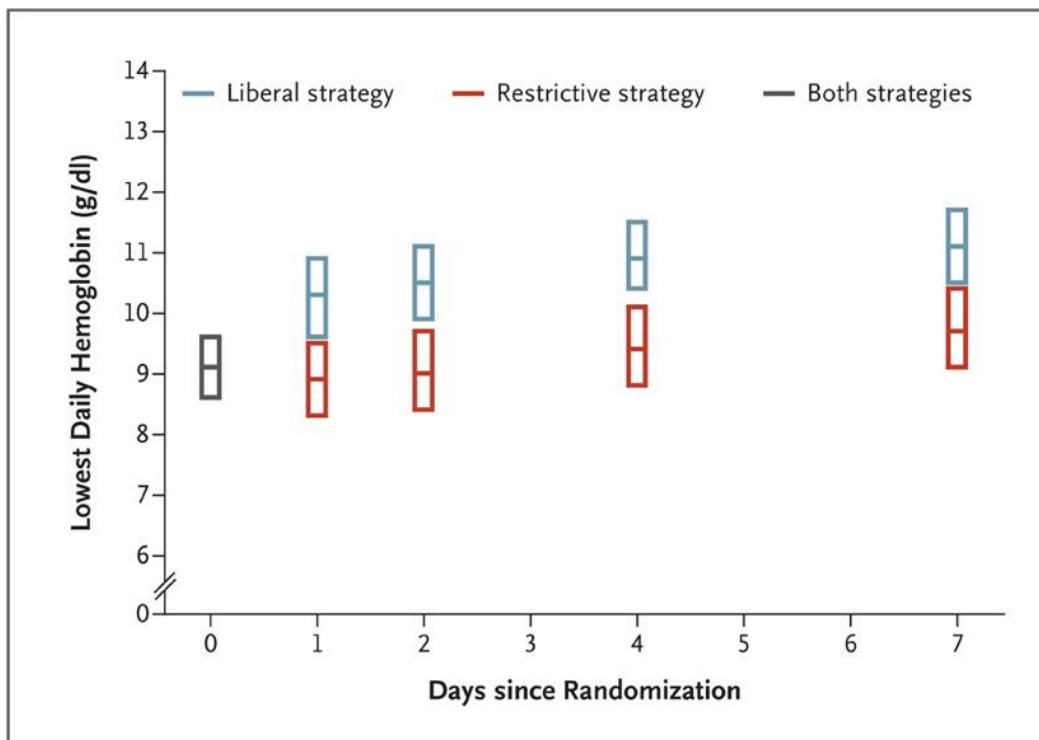
TRICC (The Transfusion Requirements In Critical Care) studija bila je prva prospektivna, dovoljno snažna randomizirana studija koja je istražila utjecaj transfuzije krvi na ishode liječenja u odraslih pacijenata. U TRICC studiji pacijenti su bili podijeljeni u dvije grupe kako bi se usporedili liberalni (100 g/L) i restriktivni (70 g/L) transfuzijski okidač u 838 pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja. Studija je pokazala da je uvođenje restriktivne transfuzijske strategije smanjilo broj transfuzija krvi za 33% te broja jedinica transfundirane krvi za 3 jedinice po pacijentu u usporedbi sa liberalnom transfuzijskom strategijom. Nije bilo razlike u tridesetodnevnoj smrtnosti između grupa, čak niti u podgrupi pacijenata sa znatnim srčanim oboljenjima. Restriktivna strategija je, međutim, rezultirala nižom tridesetodnevnom smrtnosti u skupini mlađih pacijenata (<55 godina) ili onima koji su bili u manje kritičnom stanju (APACHE skor <20). Autori studije su zaključili da je restriktivna transfuzijska strategija barem jednako učinkovita, ako ne i bolja od liberalne transfuzijske strategije u kritično oboljelih pacijenata s mogućom iznimkom pacijenata sa akutnim infarktom miokarda (IM) i nestabilnom anginom (Herbert PC et al., 1999.).

Nakon TRICC studije mnogobrojne su studije pokazale da uvođenje restriktivnog transfuzijskog okidača kod pacijenata koji su podvrgnuti operacijskim zahvatima smanjuje jedinice transfundirane krvi bez da poveća mortalitet i morbiditet.

Nedavna randomizirana kontrolirana TRISS (lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion requirements in septic shock patients) studija nije pronašla razlike u devedesetodnevnoj smrtnosti, stopama ishemijskih događaja ili upotrebi mjera održavanja života između restriktivne i liberalne transfuzijske strategije (Holst LB et al., 2014.).

## 9.2. ORTOPEDSKI BOLESNICI S KARDIOVASKULARNIM RIZICIMA

Najveća studija provedena na ortopedskim bolesnicima je bila FOCUS (Transfusion Trigger Trial for Functional Outcomes in Cardiovascular Patients Undergoing Surgical Hip Fracture Repair) studija koja je provedena kako bi se testirala hipoteza da veći prag transfuzije KE (100 g/L) poboljšava oporavak nakon operacije frakture kuka te smanjuje mortalitet i morbidite u usporedbi sa restriktivnim pragom (80 g/L). Studija je uključila 2016 pacijenata, prosječne dobi od 81.6 godina. Kardiovaskularni problemi bili su prisutni u 62.9 % pacijenata. Sudionici su zatim randomizirani u liberalnu ili restriktivnu grupu. Kao pokazatelj primarnog ishoda oporavka poslije operacije je izabrana smrtnost ili sposobnost samostalnog hodanja s jednog na drugi kraj prostorije 60 dana nakon operacije. Pretpostavljalo se da bi viša vrijednost hemoglobina (zbog utjecaja na aerobni kapacitet i snagu mišića) mogla potaknuti aktivnije sudjelovanje u rehabilitaciji što bi dovelo do bržeg oporavka. Pacijenti u restriktivnoj grupi su dobili 65% manje jedinica krvi od onih u liberalnoj, a više od polovice pacijenata u liberalnoj grupi nisu uopće primili transfuziju krvi (slika 2). Rezultati studije su bili u suglasnosti s većinom saznanja iz TRICC studije, u kojoj se ishodi liječenja nisu bitno razlikovali između grupe sa liberalnom i restriktivnom strategijom. Međutim, u odnosu na TRICC studiju uočena je veća učestalost infarkta miokarda i kongestivnog srčanog zatajenja u liberalnoj grupi (Carson JL et al. 2011.). Nisu potvrđena saznanja iz ranijih opservacijskih studija prema kojima su pacijenti koji su primili transfuziju krvi imali veći mortalitet u odnosu na one koji nisu (Marik PE et Corwin HL, 2008.). Saznanja iz FOCUS studije su pretpostavila da bi bilo razumno ne davati transfuzije krvi pacijentima koji su podvrgnuti operacijskim zahvatima u nedostatku simptoma anemije ili smanjenja razine hemoglobina ispod 80 g/L, čak i u starijih pacijenata sa kardiovaskularnim komorbiditetima (Carson JL et al. 2011.).



Slika 2. Najniže dnevne vrijednosti hemoglobina

Prema: od Carson JL et al. 2011.

Slika pokazuje najniže dnevne vrijednosti hemoglobina u pacijenata u liberalnoj grupi u odnosu na pacijente u restriktivnoj grupi. Podaci za obje grupe su prikupljeni 1., 2., 4. i 7. dan nakon operacije kada su mjerene vrijednosti hemoglobina dok su pacijenti još bili hospitalizirani. Centralna linija unutar svake kućice predstavlja medijan, a rubovi interkvantilni raspon.

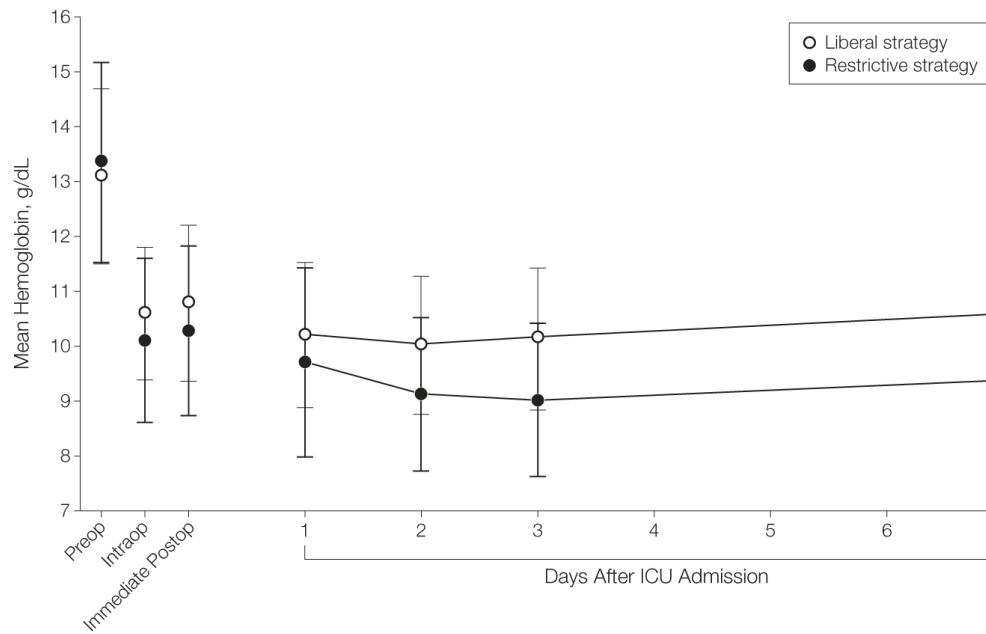
### 9.3. KARDIOKIRURŠKI PACIJENTI

Prvo istraživanje na kardiokirurškim pacijentima je bila Bracey et al. studija koja je randomizirala 428 pacijenata podvrgnutih premoštavanju koronarnih arterija u grupu sa postoperativnom vrijednosti hemoglobina  $< 80\text{g/L}$  ili sa vrijednosti prema institucionalnim smjernicama odnosno hemoglobin  $< 90\text{ g/L}$ . Nije bilo razlike u morbiditetu, mortalitetu, samoprocijenjenom umoru ili anemiji između dviju grupa. Postoperativne transfuzijske stope su bile značajno niže u grupi sa nižim transfuzijskim okidačem (0.9 prema 1.4 KE jedinica/pacijent), a ušteda je bila 500 jedinica KE na 1000 operacija (Bracey AW et al., 1999.).

Sljedeća značajna studija je bila TRACS (Transfusion requirements after Cardiac Surgery) studija. To je bila prospektivna randomizirana studija kojoj je cilj bio istražiti da li je restriktivna transfuzijska strategija jednako sigurna kao i liberalna za pacijente koji su bili povrgnuti elektivnoj kardiokirurškoj operaciji. Studija je uključila 502 pacijenta koji su bili randomizirani u grupu sa liberalnom transfuzijskom strategijom (održati hematokrit  $\geq 30\%$ ) ili u grupu sa restriktivnom strategijom (hematokrit  $\geq 24\%$ ). Transfuzijski okidači su bili određeni prema informacijama iz prethodnih studija koje su pokazale da je vrijednost hematokrita od 22% sigurna tijekom kardiokirurških operacija s izvantjelesnom cirkulacijom (von Heymann C et al., 2006.; Berger K et al., 2009.).

Pacijenti su dobili transfuziju eritrocita bilo kad od početka operacije do otpuštanja u jedinicu intenzivnog liječenja, ako se hematokrit spustio ispod 30% odnosno 24%. Liječnicima su dane upute da daju jednu po jednu jedinicu eritrocita i mjere hematokrita iza svake transfundirane jedinice. U obje grupe daljnje transfuzije nisu davane nakon što je ciljna vrijednost hematokrita (24% odnosno 30%) bila postignuta.

Koncentracije hemoglobina su bile značajno više u liberalnoj u odnosu na restriktivnu grupu tijekom operacije (na kraju operacije), neposredno poslije operacije te 1, 2, 3 i 7. dan po primitku u jedinicu intenzivnog liječenja. (Slika 3.)



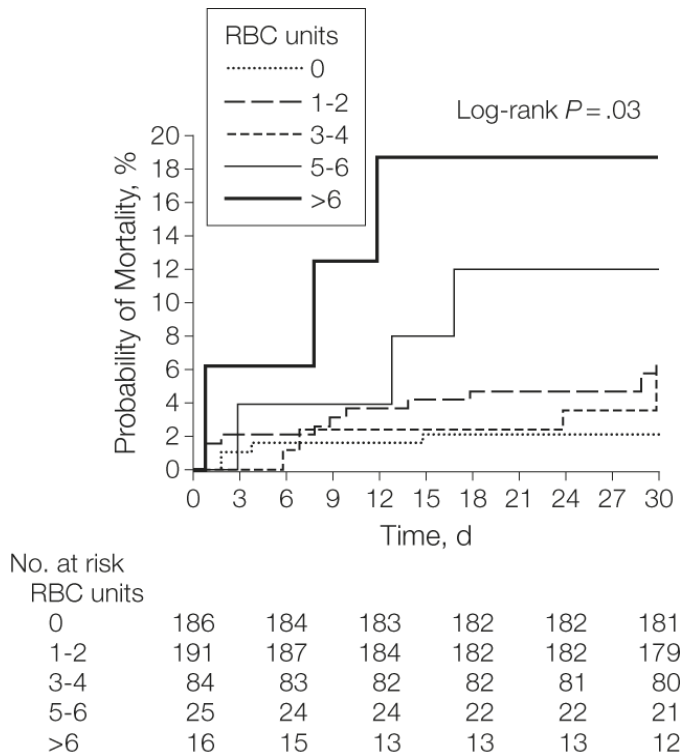
Slika 3. Srednje vrijednosti hemoglobina za vrijeme trajanja studije ovisno o transfuzijskim strategijama

Prema: od Hajjar LA et al., 2010.

Srednje vrijednosti hemoglobina i hematokrita su bile 105 g/l i 31.8 % u grupi sa liberalnom strategijom odnosno 91 g/L i 28.4% u grupi sa restriktivnom strategijom. Očekivano je više pacijenata dobilo transfuziju krvi u liberalnoj (78%) grupi nego u restriktivnoj (47%) grupi. Ukupan broj transfundiranih jedinica krvi je bio 613 u restrktivnoj i 258 u liberalnoj grupi.

U obje grupe je primarni ishod liječenja bio sličan. Nisu pronađene bitne razlike u tridesetodnevnoj smrtnosti od svih uzroka ili teškim komplikacijama (kardiogeni šok, ARDS, akutno bubrežno zatajenje koje bi zahtijevalo dijalizu tijekom hospitalizacije).

Da bi se odredio utjecaj broja transfundiranih jedinica KE autori studije su naknadno izveli višestruku logističku regresiju. Broj jedinica transfundiranih eritrocita je bio nezavisni čimbenik rizika za nastanak kliničkih komplikacija (Hajjar LA et al., 2010.). Transfuzija pet ili više jedinica koncentrata eritrocita je povezana sa većom smrtnošću. (Slika 4.)



Slika 4. Kaplan-Meier procjena smrtnosti 30 dana nakon operacije ovisno o broju transfundiranih jedinica koncentriranih eritrocita.

Prema: od Hajjar LA et al., 2010.

Još su dvije opservacijske studije o transfuziji koncentriranih eritrocita u kardiokirurgiji poduprijele povezanost između transfuzije i postoperativnih komplikacija (infekcija, kardijalnih i pulmonalnih oboljenja, produžene hospitalizacije i smrtnosti) (Biancari F et Kinnunen EM, 2012.; Bhaskar B et al., 2012.).

#### 9.4. PACIJENTI S GASTROINTESTINALNIM KRVARENJEM

Studija na pacijentima sa krvarenjem gornjeg dijela gastrointestinalnog (GI) sustava je randomizirala 921-og pacijenta u restriktivnu ili liberalnu transfuzijsku grupu (transfuzijski okidač 70 g/L prema 90 g/L) i promatrala četrdesetpetodnevnu smrtnost od svih uzroka. Pacijenti sa masivnim krvarenjem, akutnim koronarnim sindromom (AKS), anamnezom periferne vaskularne bolesti ili moždanog udara (MU) i hemoglobinom većim od 120 g/L su bili isključeni iz istraživanja. Svi pacijenti su bili podvrgnuti hitnoj endoskopiji gornjeg GI sustava unutar 6 sati, te su po potrebi endoskopski liječeni.

U usporedbi sa liberalnim transfuzijskim okidačem restriktivan transfuzijski okidač je u pacijenata koji su krvarili rezultirao nižim postotkom transfundiranih pacijenata (49% prema 86%), manjim brojem transfundiranih jedinica KE (1.5 prema 3.7), te s manje komplikacija, uključujući ponovo krvarenje. Smrtnost od nekontroliranog krvarenja i smrtnost od svih uzroka su bile niže u restriktivnoj nego u liberalnoj grupi.

Autori studije su prepostavili da bi se restriktivna transfuzijska strategija mogla proširiti i na liječenje krvarenja iz drugih izvora (ginekološka krvarenja, trauma) u pacijenata koji su hemodinamski stabilni, nemaju povećani rizik za nastanak komplikacija i imaju pristup brzim kirurškim intervencijama (Villanueva C et al., 2013.).



## 9.5. PACIJENTI S TRAUMOM MOZGA

Mala randomizirana kontrolna studija (RCT) na 67 pacijenata je procijenila restriktivnu u odnosu na liberalnu transfuzijsku strategiju u pacijenata sa umjerenom do jakim zatvorenim ozljedom mozga uslijed višestruke traume. Pacijenti sa hemoglobinom < 90 g/L su bili uključeni u studiju i randomizirani u restriktivnu strategiju transfuzije KE (hemoglobin 70 g/L i održavan između 70 i 90 g/L) ili liberalnu strategiju (hemoglobin 100 g/L i održavan između 100 i 120 g/L). Tridesetodnevna smrtnost od svih uzroka, prisutnost višestrukog zatajivanja organa i promjene u višestrukome zatajenju organa u odnosu na početak liječenja su bili slični između restriktivne i liberalne grupe (Kramer AH et Zygun DA, 2009.)

## 9.6. METAANALIZE STUDIJA

Cochrane metaanaliza 19 randomiziranih kontrolnih studija je usporedila kliničke rezultate nakon transfuzije kod visokog i niskog transfuzijskog okidača za više od 4.000 kirurških pacijenata (Carson JL et al., 2013.). Ova analiza je pokazala da je restriktivna transfuzijska strategija povezana sa statistički značajnim smanjenjem smrtnosti u bolnici, ali ne i sa tridesetodnevnom mortalitetom. Također se u pacijenata liječenih restriktivnom transfuzijskom strategijom nije naišlo na produljenje postojeće hospitalizacije. Nuspojave kao što su infekcije i plućni edem javljale su se rjeđe pri restriktivnoj strategiji, ali ne značajno. Na temelju ove analize je restriktivan transfuzijski okidač od 70-80 g/L opravdan kao strategija izbora za kirurške pacijente.

Pregledni članak, *Impact of More Restrictive Blood Transfusion Strategies on Clinical Outcomes: A Meta-analysis and Systematic Review*, je obuhvatio podatke 2364 pacijenata obuhvaćenih kroz 3 studije koje su pokazale da transfuzija krvi pacijenata kojima hemoglobin padne ispod 70 g/L rezultira značajnim smanjenjem ukupne smrtnosti, akutnog koronarnog sindroma, plućnog edema, ponovnog krvarenja i bakterijskih infekcija u usporedbi s liberalnom transfuzijskom strategijom. Broj pacijenata koje je potrebno liječiti (number needed to treat) da bi se spasio jedan život bio je 33. Liberalna strategija je rezultirala 40%-tnim smanjenjem broja pacijenata koji su primili transfuziju krvi, sa prosjekom od dvije jedinice krvi manje po pacijentu. Ipak više od pola pacijenata je primilo transfuziju (Salapter et al., 2013.).

Analizom studija koje su koristile manje restriktivnu strategiju, hemoglobin 75-90 g/L, nije primjećeno značajno smanjenje mortaliteta i morbiditeta (Salapter et al., 2013.). S dostupnim

dokazima opservacijskih studija još restriktivnija transfuzijska strategija uz 60 g/L hemoglobina je predložena u nekim uvjetima (Ferraris VA et al., 2007.).

Studija objavljena 2015. godine (Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review od randomised trials with meta-analysis and sequential analysis) je skupila podatke iz 31 studije (objavljenih i neobjavljenih) koje su uspoređivale restriktivnu sa liberalnom transfuzijskom strategijom. Studija je ukupno uključila 9831-og odraslog i pedijatrijskog pacijenta. U usporedbi sa liberalnom transfuzijskom strategijom, restriktivna transfuzijska strategija je imala manji broj transfundiranih pacijenata kao i ukupni broj jedinica transfundiranih KE, ali mortalitet, sveukupni morbiditet i infarkt miokarda su bili nepromijenjeni. Studija je pokazala da je restriktivna transfuzijska strategija sigurna u većini kliničkih uvjeta. Za liberalnu strategiju se nije pokazalo da ima ikakve pozitivne učinke na oporavak pacijenata (Holst LB et al., 2015.).

Tradicionalno učenje da pacijenti sa srčanom ishemijom trebaju liberalniji transfuzijski okidač je također dovedeno u pitanje kada su sakupljeni podaci iz opservacijskih studija o transfuziji pri infarktu miokarda pokazali da su stope sljedećih infarkata miokarda i smrtnosti od svih uzroka veće u pacijenata koji su dobili transfuziju krvi u odnosu na pacijente liječene standardnim suportivnim mjerama (Chatterjee S et al., 2013.). Multivarijantna metaregresijska analiza prikupljenih podataka je otkrila da je rizik povećan neovisno o baznoj razini hemoglobina (Chatterjee S et al., 2013.).

## **10. ZAKLJUČAK**

Dosadašnji dostupni podaci o transfuzijskim okidačima idu u prilog restriktivnoj transfuzijskoj strategiji za koju se drži da je barem jednako dobra (ako ne i bolja) od liberalne strategije. Međutim, randomiziranih kontroliranih studija o transfuzijskim okidačima je malo te su potrebna dodatna istraživanja na tom području.

## **11. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Vesni Vegar Brozović na vođenju u pisanju ovog rada, sugestijama i pomoći.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima na potpori u toku studija.

## 12. LITERATURA

1. Adams RC, Lundy JS (1942) Anesthesia in Cases of Poor Surgical Risk: Some Suggestions for Decreasing the Risk. *Anesthesiology* 3(5):603-7.
2. Berger K, Sander M, Spies CD, et al. (2009) Profound haemodilution during normothermic cardiopulmonary bypass influences neither gastrointestinal permeability nor cytokine release in coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 103(4):511-517.
3. Bhaskar B, Dulhunty J, Mullany DV, Fraser JF (2012) Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence. *Ann Thorac Surg* 94:460–467.
4. Biancari F, Kinnunen EM (2012) Red blood cell transfusion is associated with troponin release after elective off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 94:1901–1907.
5. Blajchman MA, Hebert PC (2001) Red blood cell transfusion strategies. *Transfus Clin Biol* 3:207–10.
6. Blumberg N, Kirkley SA, Heal JM (1996) A cost analysis of autologous and allogeneic transfusions in hip-replacement surgery. *Am J Surg* 171:324–330.
7. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, et al. (1999) Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: Effect on patient outcome. *Transfusion* 39:1070–7.
8. Carson JL, Poses RM, Spence RK, Bonavita G (1988) Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet* 1:727–729.

9. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, Noveck H, Strom BL (1996) Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 348:1055–1060.
10. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA (2002) Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 42:812–818.
11. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. (2011) Liberal or restrictive transfusion in highrisk patients after hip surgery. *N Engl J Med* 365:2453–2462.
12. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. (2012) Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. *Annals of internal medicine* 157(1):49-58.
13. Carson JL, Carless PA, Hebert PC (2013) Outcomes using lower vs higher hemoglobin thresholds for red blood cell transfusion. *JAMA* 309:83–84.
14. Chatterjee S, Wetterslev J, Sharma A, Lichstein E, Mukherjee D (2013) Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis. *Arch Intern Med* 173(2):132-139
15. Cohen B, Matot I (2013) Aged erythrocytes: A fine wine or sour grapes? *Br J Anaesth* 111(Suppl 1):i62–70.
16. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. (2004) The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Critical care medicine* 32(1):39-52.
17. Dai J, Tu W, Yang Z, Lin R (2010) Case report: intraoperative management of extreme hemodilution in a patient with a severed axillary artery. *Anesthesia and analgesia* 111(5):1204-6.

18. Eisenstaedt RS (1997) Modifying physicians' transfusion practice. *Transfus Med Rev*; 11:27–37.
19. Ellis, H (2007) Surgical Anniversaries: James Blundell, pioneer of blood transfusion *British Journal of Hospital Medicine*, Vol 68, No 8.
20. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. (2007) Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg*. 83:S27-S86.
21. Friedman EA, Burns TL, Shork MA (1980) A study of national trends in transfusion practice.
22. Grgičević D (1989) *Transfuzioogija*. U: Jakšić B, Labar B, Grgičević D. ur. *Hematologija i transfuziologija*. Zagreb: Jumena – Jugoslavenska medicinska naklada 950–66.
23. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. (2010) Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 304:1559–1567.
24. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340:409–417.
25. Hebert PC (2000) Red cell transfusion strategies in the ICU. Transfusion requirements in critical care investigators and the Canadian critical care trials group. *Vox Sang* 78(Suppl.2):167–77.
26. Hebert PC, Van der Linden P, Biro G, et al. (2004) Physiologic aspects of anemia. *Crit Care Clin*; 20:187-212.



27. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. (2014) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371:1381–91.
28. Ickx BE, Rigolet M, Van Der Linden PJ (2000) Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. Effects of anesthesia. *Anesthesiology* 93:1011-1016.
29. Jensen LS, Grunnet N, Hanberg Sorensen F, Jorgensen J (1995) Cost-effectiveness of blood transfusion and white cell reduction in elective colorectal surgery. *Transfusion* 35:719–722.
30. Jukić M, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, Kvolik S (2012) *Klinička anesteziologija*. Zagreb: Medicinska naklada.
31. Kaplan LJ (2012) *Transfusion and Autotransfusion*.
32. Klein, Harvey G; Anstee, David J, eds. (2005). *Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine*.
33. Kramer AH, Zygun DA (2009) Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care* 13:R89.
34. Lars B Holst, Marie W Petersen, Nicolai Haase, Anders Perner, Jørn Wetterslev (2015) Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis *BMJ* 2015;350:h1354.
35. Le Manach Y, Syed S (2012) Erythrocyte Transfusion: Remedy or Poison? *Anesthesiology* 117(6):1153-5.
36. Leal-Noval SR, Marquez-Vácaro JA, Garcia-Curiel A (2000) Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 28:935–940.

37. Licker M, Ellenberger C, Murith N, et al. (2004) Cardiovascular response to acute normovolaemic haemodilution in patients with severe aortic stenosis: Assessment with transoesophageal echocardiography. *Anaesthesia* 59:1170-1177.
38. Madjdpour C, Spahn DR (2007) Allogeneic red blood cell transfusion: Physiology of oxygen transport. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 21(2):163-71.
39. Marik PE, Corwin HL (2008) Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008;36:2667-74.
40. Meier J, Müller MM, Lauscher P, Sireis W, Seifried E, Zacharowski K (2012) Perioperative red blood cell transfusion: Harmful or beneficial to the patient? *Transfus Med Hemother* 39(2):98–103.
41. Michalopoulos A, Stavridis G, Geroulanos S (1998) Severe sepsis in cardiac surgical patients. *Eur J Surg* 164:217–222.
42. Morisaki H, Sibbald WJ (2004) Tissue oxygen delivery and the microcirculation. *Crit Care Clin*; 20:213-223.
43. Muñoz M, Leal-Noval SR (2013) Restrictive transfusion triggers in major orthopaedic surgery: effective and safe? *Blood Transfus* 11:169–71.
44. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA (2007) Increased mortality, post-operative morbidity and cost following red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 116:2544–2552. Epub 2007 November 12.
45. Napolitano LM (2004) Current status of blood component therapy in surgical critical care. *Curr Opin Crit Care* 10:311–317.
46. Noldge GF, Priebe HJ, Geiger K (1992) Splanchnic haemodynamics and oxygen supply during acute normovolemic hemodilution alone and with isoflurane-induced hypotension in the anesthetized pig. *Anesth Analg* 75: 660-74.

47. Pape A, Stein P, Horn O, Habler O (2009) Clinical evidence of blood transfusion effectiveness. *Blood Transfus* 7:250–258.
48. Practice Guidelines for Blood Component Therapy (1996) A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 84(3):732-47.
49. Regan F, Taylor C (2002) Blood transfusion medicine. *BMJ* 325:143–147.
50. Rivers E, Nguyen B, Havstad S (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377.
51. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S (2013) Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med* 127:124–31.e3.
52. Saxena S, Rabinowitz AP, Johanson C, Shulman IA (1993) Iron-deficiency anemia: a medically treatable chronic anemia as a model for transfusion overuse. *Am J Med* 94:120–4.
53. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH et al. (1996) The risk of transfusion transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Eng J Med* 334:1685–90.
54. Sirchia G, McClelland B, Fracchia GN (1994) Safe and good use of blood in surgery (SANGUIS). Use of blood products and arteficial colloids in 43 European hospitals. Luxembourg: European Commission.
55. Spahn DR, Zollinger A, Schlumpf RB, et al. (1996) Hemodilution tolerance in elderly patients without known cardiac disease. *Anesth Analg* 82:681-686.
56. Spahn DR, Casutt M (2000) Eliminating blood transfusions: new aspects and perspectives. *Anesthesiol* 93:242–255.
57. Stehling L (1990) Trends in transfusion therapy. *Anesth Clin North Am* 8:519–31.

58. Stehling L, Simon TL (1994) The red blood cell transfusion trigger. *Arch Pathol Lab Med* 118:429–34.
59. Thurer RL (1998) Evaluating transfusion triggers. *JAMA* 279(3):238-9.
60. Vallet B, et al. (2010) Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. *Critical Care* 14:213.
61. Vamvakas EC, Carven JH (2000) Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. *Transfusion* 40:832–839.
62. Viele MK, Weiskopf RB (1994) What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood?: The experience with Jehovah's Witnesses. *Transfusion* 34:396-401.
63. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. (2013) Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 368:11–21.
64. Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K (2002) Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 288:1499–1507.
65. von Heymann C, Sander M, Foer A, et al. (2006) The impact of an hematocrit of 20% during normothermic cardiopulmonary bypass for elective low risk coronary artery bypass graft surgery on oxygen delivery and clinical outcome. *Crit Care* 10(2):R58.
66. Wang JK, Klein HG (2010) Red blood cell transfusion in the treatment and management of anaemia: The search for the elusive transfusion trigger. *Vox Sang* 98:2–11.
67. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al. (1998) Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 279:217-221.

68. Weiskopf RB, Kramer JH, Viele M, et al. (2000) Acute severe isovolemic anemia impairs cognitive function and memory in humans. *Anesthesiology* 92:1646-1652.
69. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT (1992) Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 116: 393-402.
70. Whitaker B, Schlumpf J, Green J (2009) The 2009 national blood collection and utilization survey report.
71. Wu W, Schiffner TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, Sharma SC, Vezeridis M, Khuri SF, Friedmann PD (2007) Preoperative hematocrit levels and postoperative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 297:2481–2488.
72. Zacharias A, Habib RH (1996) Factors predisposing to median sternotomy complications. Deep vs superficial infection. *Chest* 110:1173–1178.
73. Zauder HL (1990) Preoperative hemoglobin requirements. *Anesth Clin North Am* 8:471–80.

### 13. ŽIVOTOPIS

Zovem se Darija Bogdanić. Rođena sam 1990. godine u Zadru. Osnovnu školu, a potom i opću gimnaziju sam završila u Biogradu na Moru. Po završetku srednje škole, započela sam svoj studij na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Govorim engleski i njemački jezik.