

Četvrti kurs Evropskog komiteta za edukaciju u anesteziji (CEE4 4), Beograd, 25.10.2013. godine
(Pedijatrijska i akušerska anestezija)

KRVARENJE I NADOKNADA VOLUMENA U PEDIJATRIJI

Dušica Simić^{1,2}, Selen Purić Racić¹, Ivana Budić^{3,4},
Marija Stević¹, Irina Milojević¹, Ivana Petrov Bojičić¹

¹Univerzitetska dečja klinika

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

³Klinika za dečju hirurgiju i ortopediju, Klinički centar, Niš

⁴Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

HEMORRHAGE AND VOLUME REPLACEMENT IN PEDIATRICS

Dušica Simić^{1,2}, Selen Purić Racić¹, Ivana Budić^{3,4},
Marija Stević¹, Irina Milojević¹, Ivana Petrov Bojičić¹

¹ University Children's Hospital, Belgrade

² School of Medicine, University of Belgrade

³ Clinic for Pediatric Surgery and Orthopedics, Clinical Center
Niš[§]

⁴ School of Medicine, University of Niš

Sažetak. Prema podacima pedijatrijskog istraživanja perioperativnih zastoja srca jedan od najčešćih uzroka smrti kod dece je hipovolemija uzrokovana krvarenjem. Neophodno je identifikovati bolesnike sa povišenim rizikom od krvarenja. Preoperativno posebno treba obratiti pažnju na podatke o krvarenjima i ukoliko je operacija opsežnija, uraditi PT, PTT i broj trombocita. Pre operacije sa povišenim rizikom od krvarenja neophodno je proveriti kompletnu krvnu sliku (Ht, Hb, Tr) i uraditi koagulacione testove. Beba do 4m toleriše Hb od 7g/dl te ne treba ordinirati transfuziju. Kod masivnog krvarenja prag za transfuziju je 8g/dl, a kod dece ispod 4m, dece sa cijanotičnim srčanim manama, hroničnim pneumonijama i hemoglobinopatijama 12g/dl. Dozvoljeni gubitak krvi se može nadoknaditi kristaloidima (3:1) ili koloidima (1:1). Ukoliko je potrebna masivna transfuzija, savetuje se da odnos eritrocita:SSP:Tr bude 1:1:1. Jedna jedinica trombocita na 10kgTT ili 5ml/kg trebalo bi da podigne njihov nivo za 20000-50000mcg/l. Smatra se da je 10-15ml/kgTT sveže smrznute plazme, kod stečenih krvarenja gde je PTT i PT >1,5 puta produžen, nedovoljno da bi se postigla hemostaza, a veća količina bi dovela do preopterećenja tečnošću. Novi vodiči ne opravdavaju upotrebu plazme, izuzev ukoliko nije dostupan fibrinogen. Kod dece treba održavati hemostatski nivo fibrinogena (1,5-2,0g/l) primenom koncentrata fibrinogena (30-50mg/kgTT) ili krioprecipitata

Summary. According to Pediatric Peri-operative Cardiac Arrest data one of the most common causes of death in children is hypovolemia due to hemorrhage. It is necessary to identify those with increased risk of bleeding. Preoperatively information about previous bleeding should be carefully examined and in case of major surgery PT, PTT, platelet count should be obtained. Preoperatively, when increased risk of bleeding is expected, it is necessary to do complete blood count and coagulation tests. Babies up to 4 months tolerate Hb of 7g/dl, no red blood cells transfusion should be administered. In massive hemorrhage transfusion should be commenced at Hb of 8g/dl, while in children under the age of 4 months, with cyanogenic heart disease, chronic pneumonia and hemoglobinopathies at 12g/dl. Blood loss can be replaced with crystalloids (3:1) or colloids (1:1). If massive transfusion needed ratio of red blood cells: fresh frozen plasma:platelets is 1:1:1. One unit of platelets/10kg or 5ml/kg should raise their number for 20000-50000mcg/l. 10-15ml/kg of fresh frozen plasma, in acquired bleeding with PTT and PT >1.5 times elevated is not enough to achieve adequate hemostasis, while larger volume could lead to fluid overload. New guidelines do not recommend fresh frozen plasma, unless no fibrinogen available. In children hemostatic levels of fibrin should be maintained (1,5-2,0g/l) with fibrinogen concentrate (30-50mg/kgTT) or cryoprecipitate (5ml/kgTT), if possible use

(5ml/kgTT), a ukoliko je moguće prateći hemostazu tromboelastografijom. Cilj perioperativne nadoknade tečnosti je da održi bilans tečnosti i elektrolita i samim tim hemodinamsku stabilnost. Savetuje se da kristaloidi budu prvi izbor za perioperativnu nadoknadu tečnosti kod dece.

Ključne reči: deca, krvarenje, nadoknada volumena

thromboelastography. Goal of perioperative fluid replacement is to maintain fluid and electrolytes balance and hemodynamic stability. Crystalloids should be the first choice for perioperative fluid replacement.

Key words: children, bleeding, fluid replacement

Uvod

Prema podacima pedijatrijskog istraživanja perioperativnih zastoja srca (POCA) jedan od najčešćih uzroka smrti kod dece je hipovolemija uzrokovana krvarenjem.¹

Ne-hirurško ili koagulopatsko krvarenje može biti uzrokovano kongenitalnim ili stečenim koagulopatskim poremećajima koji nisu otkriveni preoperativno. Etiologija je najčešće²:

1. preoperativno nedijagnostikovana hemofilija ili Von Willebrandova bolest;
2. hronične bolesti (hronična bubrežna insuficijencija, bolesti jetre, maligniteti itd.);
3. poremećaji koagulacije uzrokovani specifičnim hirurškim intervencijama (transplantacija jetre, operacije kongenitalnih srčanih mana sa kardio-pulmonalnim bypass-om);
4. masivno krvarenje kod ozbiljnih multiplih trauma, velikih operacija u područjima gde se teško može zaustaviti krvarenje (na pr.kraniosinostoza ili skolioze).

Neophodno je identifikovati bolesnike sa povišenim rizikom od povećanog krvarenja.

Postoje različiti upitnici dizajnirani za procenu pedijatrijskih pacijenata, ali zahtevaju dodatne provere pre kliničke upotrebe.³ Određena laboratorijska ispitivanja su i dalje neophodna da bi se isključili poremećaji krvarenja kod pedijatrijskih pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom uz oprezno tumačenje i poznavanje njihovih ograničenja.

Jako je važno razumeti koji se hemostatski mehanizmi odvijaju tokom operacije kao i dobra priprema za intervenciju gde se očekuju velika krvarenja. Potrebno je i prevenirati faktore koji doprinose poremećaju koagulacije kao što su hipotermija, acidoza i hemodilucija.²

Specifičnosti hemostaze kod dece

Mada postoje, uglavnom kvantitativne razlike koagulacionog sistema deteta i odraslog, deca imaju odličnu perioperativnu hemostazu.⁴ Zbog bržeg metabolizma i veće potrošnje kiseonika kao i prisustva fetalne forme Hb u najranijem uzrastu i normalni nivoi hemoglobina (Hb) razlikuju kod dece i odraslih.⁵ (Tabela 1)

Tabela 1. Normalne vrednosti Hb kod deteta rođenog na vreme ili pre vremena

	Terminsko g/dl	Prevremeno g/dl
Na rođenju	19,3	Nešto niže
0,5m	16,6	15,4
1m	13,9	11,6
Najniži fiziološki Hb 9-12n termin. / 6-10n prenat.	11,2	9,4
4m	12,2	11,7
6m	12,5	12,4

Danas je poznato da faktori koagulacije (FK) majke ne prelaze placentalnu barijeru.² Tokom pete gestacione nedelje (GN) fetus započinje sintezu FK pa njihova krv može koagulisati već oko 11 GN. Na rođenju su prisutni svi FK ali u manjoj količini nego kod odraslih. Na pr. faktori zavisni od vitamina K su sniženi 50% i dostižu 80% adultnih vrednosti do 6.m života. Stoga su u tom periodu PT, PTT i INR blago produženi. S druge strane F VIII i Von Willebrandov faktor (vWF) su tokom prvih meseci života povišeni². Tokom prvih 6m sniženi su i koagulacioni inhibitori (AT III, proteini C i S) do 50%. Funkcija trombocita je in vitro smanjena, ali in vivo to nije razjašnjeno.

Fibrinogen je prisutan u adultnim vrednostima, ali je do kraja prve godine disfunkcionalan. Plazminogena ima 50% do kraja 6m kada dostiže adultne vrednosti. Međutim primarni inhibitor fibrinolize, faktor inhibicije plazminogena (PIF) je normalan ili povišen u neonatalnom periodu. Stoga kod neonatusa postoji smanjeno stvaranje plazmina i deprimirana fibrinoliza.⁶

Identifikacija rizičnog bolesnika

Kao i uvek, preoperativno je neophodno uzeti dobru ličnu i porodičnu anamnezu. Posebno treba obratiti pažnju na podatke o krvarenjima. Ukoliko nema zabrinjavajućih podataka a tokom operacije se ne očekuje krvarenje, nije potrebno raditi koagulacione testove. Međutim ukoliko je operacija opsežnija, preoperativno treba uraditi PT, PTT i broj trombocita. Oni predstavljaju kvantitativne in

vitro testove koji ne uzimaju u obzir koagulacionu kaskadu i ne daju podatke o tome šta se dešava sa bolesnikom. Ukoliko iz anamneze saznamo o poremećajima krvarenja, neophodno je uraditi koagulacione testove i pozvati hematologa u konsultaciju.

Kod dece je ponekad produženi PTT posledica virusne infekcije kada nije povezan sa krvarenjem.

Najčešći urođeni poremećaji koagulacije kod dece su: hemofilija A i B (koje se pojavljuju tokom prve godine života), vW bolest i poremećaji funkcije trombocita. Stečene poremećaje uzrokuje najčešće deficit vitamina K kod novorođenčeta, malasorpcija, atrezija ekstra hepatičnih žučnih kanala. Takođe se javljaju kod teških hroničnih bolesti (hronična bubrežne insuficijencija, hronične bolesti jetre, cijanogene srčane mane, maligne bolesti itd.)⁷.

Kod traume uzroci koagulopatije su multifaktorijski (aktivacija trombomodulina i proteina C, povećana fibrinoliza), a doprinose joj acidoza i hipotermija koje svakako treba sprečiti.

Priprema pedijatrijskog bolesnika za elektivnu hirurgiju

Pre operacije sa povišenim rizikom od krvarenja neophodno je proveriti kompletnu krvnu sliku (Ht, Hb, Tr) i uraditi koagulacione testove. Uvek treba proceniti volemiju i ukupan volumen krvi pedijatrijskog bolesnika kao i dozvoljeni gubitak, te trebati odgovarajući volumen eritrocita. (Tabela 2)⁸

Tabela 2. Procenjen volumen krvi kod dece

Uzrast	Volumen krvi
prematurus	90ml/kg
Terminska beba do 3m	80-90ml/kg
3m-2god.	70-80ml/kg
>2god.	70ml/kg

Predlaže se da ukoliko se očekuje 30-50% gubitka cirkulišućeg volumena plasira urinarni kateter i 2 periferne venske linije, a ako se očekuje još veći gubitak, i arterijska i centralna venska linija.⁹ Ukoliko se očekuje masivni gubitak krvi potrebno je pripremiti opremu za brzu nadoknadu krvi, kontrolisati acido bazni i elektrolitni status, koagulacione parametre i prevenirati hipotermiju.

Nadoknada volumena

Hipovolemija kao rezultat krvarenja je jedan od glavnih uzroka mortaliteta i morbiditeta u dečjoj hirurgiji. Ukoliko do krvarenja dođe, moramo biti spremni za adekvatnu nadoknadu krvnih produkata rukovodeći se restriktivnim pristupom, farmakološku kontrolu krvarenja kao i prevenciju i ranu terapiju eventualnog masivnog krvarenja.¹⁰

Eritrociti

Ukoliko je dobro hidrirana i hemodinamski stabilna, beba do 4m toleriše Hb od 7g/dl te ne treba ordinirati transfuziju.⁹ Kod masivnog krvarenja prag za transfuziju je 8g/dl.⁴ Međutim prag za transfuziju je 12g/dl kod dece ispod 4m, dece sa cijanotičnim srčanim manama, hroničnim pneumonijama i hemoglobinopatijama.¹¹

Maksimalni dozvoljeni gubitak krvi se proračunava na osnovu formule:⁵

$[(\text{početni Ht} - \text{željeni Ht}) / \text{početni Ht}] \times \text{procenjen volumen krvi}$

Može se nadoknaditi kristaloidima (3:1) ili koloidima (1:1).

Odluku da započnemo transfuziju eritrocita donosimo na osnovu brzine krvarenja, smanjene oksigenacije i procenjene opasnosti od posledica. Obično se primenjuje 10-15ml/kg eritrocita, ali postoji i nekoliko formula za preciznije proračunavanje potrebnog volumena za transfundovanje. Jedna od njih je:⁴

$\text{TT(kg)} \times \text{željeni porast Hb(g/dl)} \times 5$

Ukoliko je potrebna masivna transfuzija, savetuje se da odnos eritrocita:SSP:Tr bude 1:1:1.

Ukoliko se očekuje masivna nadoknada eritrociti treba da su stari najviše nedelju dana i da se primenjuju najvećom brzinom od 1ml/kg/min.⁹ Kalijum progresivno napušta eritrocite. Doza eritrocita odmah po uzimanju sadrži 12mEq/l K⁺, 21.dana 32mEq/l, a 35. dana 50mEq/l.

Da bi se prevenirala hipokalcemija usled prisustva citratnih konzervanasa savetuje se primena 5-10mg/kg Ca⁺⁺ hlorida ili 15-30mg/kg Ca⁺⁺ glukonata IV.

Trombociti

Jedna jedinica trombocita na 10kgTT ili 5ml/kg trebalo bi da podigne njihov nivo za 20000-50000mcg/l.

Trombocite treba transfundovati ukoliko im nivo padne ispod 50000 kod akutnog krvarenja ili invazivnih procedura. Kod neurohirurških intervencija granica za primenu trombocita je 100000mcg/l.⁴

Plazma

Novi vodiči ne opravdavaju upotrebu plazme.⁴ Prethodni vodiči su preporučivali 10-15ml/kgTT SSP kod stečenih krvarenja gde je PTT i PT >1,5 puta produžen. Međutim sada se smatra da je to nedovoljno da bi se postigla hemostaza a da bi veća količina dovela do preopterećenja tečnošću. Opisani su i ozbiljni sporedni efekti kao što su transfuzijom izazvano akutno oštećenje pluća (TRALI), povećan mortalitet kod dece sa akutnim oštećenjem pluća (ALI), sepsa kod ozbiljnih opekotina, imunomodulacija i multipla organska insuficijencija. Primena SSP se savetuje samo ukoliko nije dostupan fibrinogen.

Faktori koagulacije

Koncentracija fibrinogena se prva smanjuje kod opasnih gubitaka krvi. Kod dece treba održavati hemostatski nivo fibrinogena (1,5-2,0g/l) primenom koncentrata fibrinogena (30-50mg/kgTT) ili krioprecipitata (5ml/kgTT) a ukoliko je moguće prateći hemostazu tromboelastografijom. Ona obezbeđuje sveobuhvatne informacije o svim fazama koagulacije, formiranju i retrakciji ugruška i fibrinolizi.

Nema preporuka za bezbednu primenu koncentrovanog protrombinskog kompleksa ni FXIII. rFVIIa se ne preporučuje za primenu kod dece osim kod leukemija sa AT protiv FVIII. Takođe se ne savetuje ni rutinska primena dezmopresina ukoliko ne postoji hemofilija A ili vW bolest.

Međutim savetuje se perioperativna primena antifibrinolitika (traneksamična kiselina) u dečjoj hirurgiji radi smanjivanja gubitaka krvi i potrebe za transfuzijom. Nije jasna optimalna doza (10-100mg/kg brzinom od 1-10mg/kg/h).

Tečnosti

Cilj perioperativne nadoknade tečnosti je da održi bilans tečnosti i elektrolita i samim tim hemodinamsku stabilnost. I dalje se savetuje da kristaloidi budu prvi izbor za perioperativnu nadoknadu tečnosti kod dece. Naravno, treba voditi računa da ne dođe do preopterećenja tečnošću i dilucione koagulopatije.⁵

Negativni efekat koloida na hemostazu je poznat i treba ga pažljivo pratiti. Hidroksietil starč (HES) izaziva prelazak krvnih proteina u intersticijum, smanjuje koncentraciju FVIII i VWF, smanjuje funkciju trombocita i inhibira interreakciju FXIII – polimeri fibrina, mada nove generacije ovih rastvora izazivaju manje poremećaje². Dekstrani uzrokuju vW sindrom i povećavaju fibrinolizu te ih ne treba davati u dozi većoj od 20ml/kg/dan kod dece.⁵ Želatini ometaju koagulaciju i treba ih zabraniti kod dece.⁵ I albumin ometa koagulaciju inhibicijom agregacije trombocita ili efektom na antitrombin III koji je sličan heparinu, ali u manjoj meri nego sintetski koloidi.⁵

Pediatr Clin North Am. 2008;421-45.

Zaključak

Bez obzira na uzrasne razlike u odnosu na odrasle, hemostatski sistem deteta funkcioniše odlično. Tokom perioperativnog perioda neophodno je detektovati poremećaje hemostaze i krvarenje te odmah reagovati. Izuzetno je važno prevenirati hipovolemiju, hipotermiju i acidozu.

Literatura

1. Morray J, Habarkern CH, Geidusheck J. Anaesthesia related cardiac arrest in children: update from the pediatric perioperative cardiac arrest registry. *Anaesth Analg* 2007;105:344-50.
2. Giraldo MZ. Pediatric perioperative bleeding-Basic consideration. *Rev Colomb Anesthesiol* 2013;41 (1):44-49.
3. Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Bleeding scores in inherited bleeding disorders: clinical or research tools? *Haemophilia*. 2008; 14 (3):415-422.
4. ESA guidelines: managements of severe bleeding. *Eur J Anaesth* 2013; 30:270-382.
5. Arya VK. Basic of fluid and blood transfusion therapy in paediatric surgical patients. *Indian J Anaesth* 2012; 56 (5):454-62.
6. Guzzetta N, Miller B. Principls of hemostasis in children: models and maturation. *Pediatr Anesth* 2011;21:39
7. Sarnaik A, Kamat D, Kannikeswaran N. DDiagnosis and management of bleeding disorder in a child. *Clin Pediatr* 2010;49:422-31.
8. Hemlata VA. Transfusion principles in children. *Anesth Intens Care*. 2009; 10:71-5.
9. Giraldo MZ. Management of perioperative bleeding in children. Step by step review. *Rev Colomb Anesthesiol* 2013;41 (1):50-56.
10. Weber T, Hartlage G, Van Aken L. Anesthetic strategies to reduce perioperative blood loss in pediatric surgery. *Eur J Anesthesiol*.2003;20:175-81.
11. Casino R, Luban N. Blood component therapy.