

TRETMAN KRVARENJA U PEDIJATRIJSKOJ HIRURGIJI

Dušica Simić^{1,2}, Mirjana Knežević¹, Irina Milojević¹,
Marija Stević¹, Ivana Petrov¹, Ivana Budić^{3,4}

¹ Univerzitetska dečja klinika

² Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

³ Klinika za dečju hirurgiju i ortopediju KC Niš

⁴ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

BLEEDING MANAGEMENT IN PEDIATRIC SURGERY

Dušica Simić^{1,2}, Mirjana Knežević¹, Irina Milojević¹,
Marija Stević¹, Ivana Petrov¹, Ivana Budić^{3,4}

¹ University children's Clinic

² School of Medicine University of Belgrade

³ Clinic for children's surgery and orthopedics, Clinical Center
Niš

⁴ School of Medicine University of Niš

Sažetak. Hipovolemija uzrokovana masivnim perioperativnim krvarenjem je vodeći uzrok mortaliteta kod dece.

U cilju prevencije krvarenja neophodna je preoperativna evaluacija i identifikacija dece sa visokim rizikom od krvarenja. Ukoliko je operacija opsežnija, preoperativno treba uraditi PT, PTT i broj trombocita. Ukoliko postoje poremećaji koagulacije neophodno je uraditi koagulacione testove i konsultovati hematologa.

Kristaloidi su prvi izbor za perioperativnu nadoknadu tečnosti kod dece. Nakon davanja 30-50 ml/kg kristaloida, indikovana je administracija koloidnog rastvora. Odluku da započnemo transfuziju eritrocita donosimo na osnovu brzine krvarenja, smanjene oksigenacije i procenjene opasnosti od posledica. Indikacije za nadoknadu trombocita su kvalitativna ili kvantitativna deficijencija trombocita, akutna krvarenja i invazivne procedure kada je broj trombocita ispod 50.000 mm³, neurohirurške intervencije kada je broj trombocita ispod 100.000 mm³.

Novi vodiči ne opravdavaju upotrebu plazme. Kod dece treba održavati hemostatski nivo fibrinogena (1,5-2,0 g/L) primenom koncentrata fibrinogena (30-50 mg/kgTT) ili krioprecipitata (5 ml/kgTT), a ukoliko je moguće, pratiti hemostazu tromboelastografijom. Savetuje se perioperativna primena antifibrinolitika (traneksamična kiselina) u dečjoj hirurgiji (operacija srca i skolioze) radi smanjivanja perioperativnog gubitaka krvi i potrebe za transfuzijom. Planirana operacija je takođe bitan faktor u preoperativnoj evaluaciji.

Summary. Hypovolemia caused by massive per operative bleeding is a main cause of mortality in children. Preoperative evaluation and identification of children with high risk of bleeding is essential for prevention of bleeding. It is necessary to get PT, PTT and platelet count before any extensive operation and to do coagulation tests and consultation of hematologist, if there is diagnosed blood coagulation disorder. Crystalloids are first choice in per operative fluid therapy in children. After 30-50 ml/kg crystalloids given, colloids are administrated. Decision to start transfusion of erythrocytes depends of amount of bleeding, oxygenation and estimated potential consequences. Indications for platelet transfusion are qualitative and quantitative platelet deficiency, acute bleeding and invasive procedures when platelet count is under 50000 mm³, neurosurgical interventions when platelet count is less than 100000mm³.

New guides do not recommend use of fresh frozen plasma. Fibrinogen needs to be kept on his haemostatic level of 1,5-2.0 g/l by using fibrinogen concentrate or cryoprecipitate (5 ml/kg) and thromboelastography should be done, if possible. The use of Tranexamic acid is recommended in pediatric surgery (cardio surgery, scoliosis surgery) in order to reduce per operative bleeding and the need for transfusion. Planed surgery is also a very important factor in preoperative evaluation.

Ključne reči: preoperativna evaluacija, poremećaji koagulacije, nadoknada tečnosti, transfuzija

Key words: preoperative evaluation, coagulation disorders, fluid therapy, transfusion

Uvod

Hipovolemija uzrokovana masivnim perioperativnim krvarenjem je vodeći uzrok mortaliteta kod dece. Nehirurško krvarenje može biti posledica urođenih koagulacionih poremećaja koji nisu otkriveni preoperativno (hemofilija A i B, vW bolest i poremećaji funkcije trombocita); stečenih koagulacionih poremećaja (deficit vitamina K kod novorođenčeta, malapsorpcija, atrezija ekstrahepatičnih žučnih puteva i teške hronične bolesti); poremećaja u koagulaciji uzrokovanim specifičnim hirurškim intervencijama kao što su transplantacija jetre ili operacija kongenitalnih srčanih mana sa kardiopulmonalnim bypass-om ili masivnog gubitka krvi kod multiplih teških trauma.

Perioperativno krvarenje hirurškog porekla je posledica izvođenja operacija u dobro vaskularizovanim tkivima i otežane kontrole krvarenja u hiruškom polju.¹

Specifičnosti hemostaze kod dece

Postoji značajna kvantitativna i kvalitativna razlika između novorođenčeta i odraslih iako su sve ključne komponente hemostatskog sistema prisutne na rođenju. Nivoi faktora koagulacije (FXII, FXI) i HMWK (High molecular weight kininogen, kininogen velike molekulske mase) su niži na rođenju i te vrednosti se zadržavaju do 6 meseci starosti. To se manifestuje produženjem aPTT-a. Vitamin K zavisni faktori koagulacije (FII, FVII, FIX i FX) su takođe niži na rođenju i takođe dostižu adultni nivo do 6 meseca starosti, stoga su u tom periodu PT, PTT i INR blago produženi. Nivoi FV i FXIII su inicijalno niski, ali se rapidno povećavaju 5. dana života. FVIII i vWF su jedina dva prokoagulantna proteina sa izrazito povišenim nivoom na rođenju u odnosu na adultne vrednosti.² Nivoi glavnih antikoagulantnih faktora su niski na rođenju i sa približno 3 meseca starosti dostižu adultne vrednosti. Nasuprot tome, alfa-2 makroglobulin, upadljivo je povišen kod novorođenčadi i često dostiže dvostruke vrednosti od onih izmerenih u odraslih. Broj i zapremina trombocita se ne razlikuju od adultnih, ali neonatalni trombociti pokazuju značajno

smanjenje funkcije prvih 2 do 4 nedelje posle rođenja. U poređenju sa odraslima, novorođenčad nemaju samo veću koncentraciju cirkulišućeg vWF, već i veći procenat velikih vWF multimeri. Srednja vrednost fibrinogena novorođenčadi i odraslih su uporedive, međutim neonatalni fibrinogen je kvalitativno disfunkcionalan do kraja prve godine. Plazminogen je jedini koagulacioni protein kod novorođenčadi koji se kvalitativno i kvantitativno razlikuje od adultnog. Plazminogena ima 50% do kraja 6. meseca kada dostiže adultnu vrednost. Međutim, primarni inhibitor fibrinolize, faktor inhibicije plazminogena (PIF) je normalan ili povišen u neonatalnom periodu. Stoga kod neonatusa postoji smanjeno stvaranje plazmina i smanjena fibrinolitička aktivnost.^{1,2}

Uprkos ovim kvantitativnim i kvalitativnim razlikama u koagulacionim komponentama novorođenčad i deca imaju dobru hemostazu. Dokazano je da se, osim tokom kardiohirurških zahvata, ne očekuje prekomerno krvarenje.

Preoperativna evaluacija i identifikacija dece sa visokim rizikom od krvarenja

U cilju prevencije krvarenja neophodna je preoperativna evaluacija i identifikacija dece sa visokim rizikom od krvarenja. Potrebno je uzeti dobru ličnu i porodičnu anamnezu. Posebno treba obratiti pažnju na podatke o krvarenjima. Planirana operacija je takođe bitan faktor u preoperativnoj evaluaciji.

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 pacijentom.

Ukoliko iz anamneze saznamo za poremećaje krvarenja, neophodno je uraditi koagulacione testove i konsultovati hematologa. Predlaže se korišćenje perioperativnih testova koagulacije visko-elastometrijskim monitoringom za pravovremeno otkrivanje poremećaja koagulacije, uključujući dilucionu koagulopatiju i

hiperfibrinolizu. Dijagnostikovanje perioperativne koagulopatije u pedijatriji zahteva brz i adekvatan monitoring koagulacije, uz određene starosno-specifične referentne vrednosti.^{3,4}

Priprema pedijatrijskog pacijenta 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 pacijenta, kao i dozvoljeni gubitak, te trebovati odgovarajući volumen eritrocita. Predlaže se, ukoliko se očekuje 30-50% gubitka cirkulatornog volumena, plasiranje urinarnog katetera i 2 periferne venske linije. Ako se očekuje još veći gubitak, potrebno je plasirati i arterijsku i centralnu vensku liniju. Ukoliko se očekuje masivni gubitak krvi, neophodno je pripremiti opremu za brzu nadoknadu krvi, kontrolisati acido-bazni i elektrolitni status, koagulacione parametre i prevenirati hipotermiju.³

Nadoknada volumena

Nadoknada volumena je od suštinskog značaja za održavanje kardiovaskularne stabilnosti, perfuzije i oksigenacije. Ona se vrši infuzionim rastvorima, komponentama i derivatima krvi.

Tečnosti

Intraoperativna nadoknada tečnosti ima za cilj održavanje fizioloških potreba, nadoknadu preoperativnog deficita i gubitaka u treći prostor. Gubici u treći prostor predstavljaju sekvestraciju tečnosti u nefunkcionalnim odeljcima i mogu da variraju od 1ml/kg/h do 15-20 ml/kg/h (velike intraabdominalne operacije) ili čak do 50 ml/kg/h (napr. kod nekrotizirajućeg enterokolitisa u prevremeno rođene dece).⁵ Mlađa deca imaju veće gubitke zbog većeg obima ekstracelularne tečnosti u odnosu na stariju decu i odrasle.

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. Intraoperativne tečnosti kod dece treba da imaju osmolarnost blizu fiziološke kako bi se izbegla hiponatremija, da sadrže anjone

(acetat, laktat) kao prekursore bikarbonata za sprečavanje hiperhloremijske acidoze, posebno kod novorođenčadi.

Ukoliko je indikovano, treba dodati i glukozu (1-2,5%) u cilju sprečavanja hipoglikemije. U velikoj većini pacijenata nema potrebe za glukozom u perioperativnom periodu, sem kod novorođenčeta (terminskog i prematurusa), dece koja su pothranjena, dece sa renalnom insuficijencijom i kod dece koja su na parenteralnoj ishrani.⁶ Hiperglikemija može izazvati osmotsku diurezu, posledičnu dehidraciju i elektrolitni disbalans, tako da je moramo sprečiti.

Nakon davanja 30-50 ml/kg kristaloida, indikovana je administracija koloidnog rastvora u cilju održavanja intravaskularnog osmotskog pritiska. Koloidne tečnosti se mogu podeliti na prirodne koloide (albumine) i sintetske koloide (HES, želatina i dekstrani). 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 interakciju FXIII – polimeri fibrina, mada nove generacije ovih rastvora izazivaju manje poremećaje. Dekstrani uzrokuju vW sindrom i povećavaju fibrinolizu, te ih ne treba davati u dozi većoj od 20ml/kg/dan kod dece. Želatini ometaju koagulaciju i treba ih zabraniti kod dece. I albumin ometa koagulaciju inhibicijom agregacije trombocita ili efektom na antitrombin III koji je sličan heparinu, ali u manjoj meri nego sintetski koloidi.⁶

Eritrociti

Koncentracije hemoglobina variraju u zavisnosti od starosti i pola i transfuziju eritrocita treba tome prilagoditi. Bebe uzrasta preko 4 meseca tolerišu pad hemoglobina do 7g/dl ukoliko su hemodinamski stabilne. Kod dece uzrasta ispod 4 meseca, dece sa cijanogenim srčanim manama, hroničnom pneumonijom i hemoglobinopatijama prag za transfuziju je 12 g/dl. Maksimalni dozvoljeni gubitak krvi se proračunava na osnovu formule:

$$(\text{početni Ht-ciljni Ht})/(\text{početni Ht}) \times \text{procenjen volumen krvi}$$

Može se nadoknaditi kristaloidima (1,3-1,4:1) ili koloidima (1:1). Odluku da započnemo transfuziju eritrocita donosimo na osnovu brzine krvarenja, smanjene oksigenacije i procenjene opasnosti

od posledica. Volumen za transfuzovanje se izračunava na sledeće načine³:

VTT (volumen to transfuze) : $VTT = 10-15 \text{ ml/kg TT}$ ili

procenjena zapremina krvi x (željeni hematokrit – trenutna vrednost hematokrita)/ hematokrit u jedinici koncentrovanih eritrocita (60-70) ili

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

Suboptimalni transfudovani volumen izlaže dete riziku ponovljenje transfuzije od drugog donora. Ukoliko je potrebna masivna transfuzija, savetuje se da odnos eritrocita:SSP:Tr bude 1:1:1 i da, po mogućstvu, budu od istog donora. Ukoliko se očekuje masivna nadoknada, eritrociti ne bi trebalo da budu stariji od nedelju dana, kako ne bi došlo do elektrolitnog disbalansa, a pre svega hiperkalijemije. 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

Indikacije za nadoknadu trombocita su kvalitativna ili kvantitativna deficijencija trombocita, akutna krvarenja kod trombocita ispod 50.000 mm^3 , invazivne procedure kod trombocita ispod 50.000 mm^3 , neurohiruške intervencije kod trombocita ispod 100.000 mm^3 . U pogledu doziranja, nadoknada trombocita vrši se po šemi: 1-2 jedinice/10 kg ili 10-15 ml/kg. Očekivani efekat transfuzije trombocita je sledeći^{4,7}: jedna jedinica koncentrata trombocita na 10 kg telesne težine ili 5ml / kg afereznog koncentrata trombocita bi trebalo da podigne broj trombocita za 20.000-50.000 μl^{-1} .

Plazma

Novi vodiči ne opravdavaju upotrebu plazme. Prethodni vodiči su preporučivali 1 jedinicu/10kg ili 10–15 ml/kg SSP kod stečenih krvarenja gde je PTT i PT >1,5 puta produžen.³ 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 teški neželjeni efekti kao što su TRALI, povećan mortalitet kod dece sa ALI, preopterećenje srca povezano sa transfuzijom, sepsa kod teških opekotina, transfuzijom

uzrokovana imunomodulacija i multipla organska insuficijencija. Primena SSP se savetuje samo ukoliko nije dostupan fibrinogen ni krioprecipitat.⁸

Faktori koagulacije

Fibrinogen je prvi faktor koagulacije koji dostiže kritično niske koncentracije tokom životno ugrožavajućih krvarenja. Kod dece treba održavati hemostatski nivo fibrinogena (1,5-2,0 g/L) primenom koncentrata fibrinogena (30-50 mg/kgTT) ili krioprecipitata (5 ml/kgTT), a ukoliko je moguće, pratiti hemostazu tromboelastografijom.⁴ 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 blag oblik vW bolesti.

Međutim, savetuje se perioperativna primena antifibrinolitika (traneksamična kiselina) u dečjoj hirurgiji (operacija srca i skolioze) radi smanjivanja perioperativnog gubitaka krvi i potrebe za transfuzijom. Optimalna doza je i dalje neizvesna, uz velike varijacije udarnih doza (10-100mg/kg praćenih infuzijom od 1-10mg/kg/h). Smatra se da su u dečjoj kardio-hirurgiji ponovljenje doze efikasnije od pojedinačnih bolusa.

Zaključak

Uprkos razvojnim promenama u sistemu koagulacije hemostatski kapacitet kod novorođenčadi i dece je odličan. Prepoznavanje razvojnih promena može da poboljša kontrolu stečenih koagulopatija u pedijatriju. Planirana operacija je takođe bitan faktor u preoperativnoj evaluaciji. Plan intraoperativne nadoknade tečnosti kod pedijatrijskih pacijenata treba da obuhvata procenu intraoperativnog gubitka i precizan proračun količine datih tečnosti. Adekvatnost nadoknade tečnosti se najbolje procenjuje stalnim praćenjem kardiovaskularnih parametara, acido-baznog statusa i diureze. Perioperativnu nadoknadu tečnosti treba prilagoditi statusu pacijenta, vrsti hiruške intervencije i očekivanim događajima u postoperativnom periodu.

Literatura

1. Giraldo MZ. Pediatric perioperative bleeding-Basic consideration. *Rev Colomb Anesthesiol* 2013;41 (1):44-49.
2. Guzzetta N, Miller B. Principles of hemostasis in children: models and maturation. *Pediatr Anesth* 2011;21:39
3. Giraldo MZ. Management of perioperative bleeding in children. Step by step review. *Rev Colomb Anesthesiol* 2013;41 (1):50-56.
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. Isabelle Murat, Marie Claude Dubois. Perioperative fluid therapy in pediatrics. *Pediatr Anesth* 2008; 18 (5): 363-370.
7. Hemlata VA. Transfusion principles in children. *Anesth Intens Care*. 2009; 10:71-5.
8. Casino R, Luban N. Blood component therapy. *Pediatr Clin North Am*. 2008:421-45.