Prikaz slučaja

ZNAČAJ UPOTREBE ROTACIONE TROMBOELASTOMETRIJE U TOKU INTRAOPERATIVNOG KRVARENJA – (rotaciona elastometrija i intraoperativno krvarenje)

Maja Stojanović¹, Zorica Kojić¹, Anđelka Knežević¹, Marina Paunović², Marko Kenić³, Igor Krdžić³

¹Služba za anesteziologiju i reanimatologiju, Kliničko bolnički Centar „Zvezdara“, Beograd, Srbija

²Služba za snabdevanje krvlju i krvnim produktima, Kliničko bolnički Centar „Zvezdara“, Beograd, Srbija

³Kliničko odeljenje za hirurgiju, Kliničko bolnički Centar „Zvezdara“, Beograd, Srbija

Sažetak

Uvod: Masivna hemoragija zahteva infuziju tečnosti koje ne sadrže faktore koagulacije, što dalje vodi u diluciju koagulopatiju. Terapija krvnim produktima, bazirana na rezultatima grubih skrining testova, može biti nesvrishodna. **Prikaz slučaja:** Bolesnik starosti 75 godina primljen je preko hitnog hirurškog prijema u Jedinicu intenzivnog lečenja (JIL) Kliničko bolničkog centra „Zvezdara“, sa simptomima hipovolemijskog šoka. U cilju kompenzacije izgubljenog volumena, ordinirane su tečnosti: kristaloidi, koloidi, koncentrovani eritrociti i sveže smrznuta plazma. Bolesnik je vrlo brzo sproveden u salu radi operativnog lečenja, pri čemu je dodatno izgubio oko 3 L krvi. Nastavljeno je ordiniranje kristaloida i 5% albumina u odnosu 1,3:1, koncentrovanih eritrocita i sveže smrznute plazme, uz vazoaktivnu potporu. U toku same hirurške intervencije, zapaženo je da počinje difuzno krvarenje. U cilju daljeg sprečavanja i pogoršanja stanja, urađena je analiza rotacione tromboelastometrije (ROTEM), koja je pokazala nisku vrednost MCF < 50 s u EXTEM-u i INTEM-u, a u FIBTEM-u manju od 9 mm, što je ukazivalo na nedostatak fibrinogena, kao i produžen CT u INTEM-u, što je ukazivalo na nedostatak faktora koagulacije. Takođe, produžena vrednost CFT i skraćeni α ugao u EXTEM-u i INTEM-u ukazivao je na disfunkciju trombocita i nizak fibrinogen. Dalje je terapija nastavljena primenom krioprecipitata, transfuzijom trombocita i traneksamičnom kiselinom. Kontrolni nalaz ROTEM analize je pokazivao produžen CT > 240 s u INTEM-u, kao i u APTEM-u, MCF na donjoj granici u FIBTEM-u, što je ukazivalo na potrebu za daljom nadoknadom preparatima fibrinogena i trombocita. Terapija je nastavljena, nakon čega

Autor za korespondenciju: Maja Stojanović, Dimitrija Tucovića 161, Kliničko bolnički Centar „Zvezdara“, Beograd, Telefon: 063/418-276, E-mail: majastojanovic05@gmail.com

Case report

THE IMPORTANCE OF THE USE OF ROTATIONAL THROMBELASTOMETRY DURING INTRAOPERATIVE BLEEDING – (rotational elastometry and intraoperative bleeding)

Maja Stojanović¹, Zorica Kojić¹, Anđelka Knežević¹, Marina Paunović², Marko Kenić³, Igor Krdžić³

¹Department of Anesthesia and Reanimation, Clinical Hospital Center „Zvezdara“, Belgrade, Serbia

²Department for supplying blood and blood products, Clinical Hospital Center „Zvezdara“, Belgrade, Serbia

³Clinical Department of Surgery, Clinical Hospital Center „Zvezdara“, Belgrade, Serbia

Summary

Introduction. Massive haemorrhage requires infusion of fluids that do not contain coagulation factors, which leads to dilutional coagulopathy. Blood products therapy based on the results of the coarse screening tests can be unpurposeful. **Case report.** A 75-year-old patient was admitted to the surgical intensive care unit (ICU) Clinical Center „Zvezdara“ as an emergency with the symptoms of hypovolemic shock. In order to compensate the lost fluid volume administered as crystalloids, colloids, concentrated red cells and fresh frozen plasma. The patient was quickly transported to the operation room for surgical treatment, with the additional lost about 3 L of blood during surgery. Continued treatment with the administration of crystalloid and 5% albumin in relation 1.3:1, concentrated red blood cells, fresh frozen plasma, with the vasoactive support. During the surgery, it was observed that the diffuse bleeding starts. In order to prevent further deterioration of the situation, an analysis of rotation thrombelastometry (ROTEM) is conducted, which showed a low value of MCF < 50s in EXTEM and INTEM test, in the FIBTEM less than 9 mm which implies a lack of fibrinogen, and extended CT in INTEM, which indicated a lack of coagulation factors. Also, the extended value of CFT and shortened α angle in EXTEM and INTEM pointed to dysfunction of platelet and low fibrinogen. The therapy was further continued with application of cryoprecipitate, platelet transfusion and tranexamic acid. The control finding of ROTEM analysis showed prolonged CT > 240s in INTEM, as well as in APTEM, the MCF at the lower limit of the FIBTEM, which indicated the need for replacement of fresh frozen plasma and platelets. Therapy is continued, after which the

Corresponding author: Maja Stojanović, Dimitrija Tucovića 161, Clinical Hospital Center „Zvezdara“, Belgrade, e-mail: majastojanovic05@gmail.com, tel: 063/418-276

je krvarenje prestalo i na kraju operativnog zahvata pacijent je bio hemodinamski stabilan, adekvatne diureze, transportovan u JIL-u. **Zaključak:** Primena savremenih pomoćnih testova koagulacije omogućava brzu diferencijalnu dijagnozu patofiziološkog mehanizma koagulopatije u masivnom krvarenju.

Cljučne reči: masivno krvarenje; masivna transfuzija; šok; pomoćni testovi koagulacije

bleeding is stopped, and at the end of surgery, the patient was hemodynamically stable, adequated urine output, transported to the ICU. Conclusion. Application of modern additional tests of coagulation allows quick differential diagnosis of pathophysiological mechanisms of coagulopathy in massive bleeding.

Key words: massive hemorrhage; massive blood transfusion; shock; point-of-care testing

Uvod

Dominantne patofiziološke mehanizme u masivnom krvarenju je teško diferencijalno dijagnostički razlikovati, zbog toga je upotreba rutinskih koagulacionih testova u masivnoj transfuziji ograničena. Pogrešna dijagnoza može dovesti do ozbiljnog ugrožavanja lečenja i života bolesnika, jer terapijski pristup direktno zavisi od vrste i prirode hemostatskog poremećaja. Terapija krvnim produktima, bazirana na rezultatima grubih skrining testova ili pre dobijanja bilo kakvih rezultata, može biti nesvrishodna. Zbog kompleksne prirode poremećaja hemostaze kod masivnog krvarenja, neophodne su brze metode i testovi koji su senzitivni na sve patofiziološke mehanizme hemostatskih poremećaja. Primena pomoćnog testiranja, rotaciona tromboelastometrija (ROTEM) je metoda koja omogućava visokoelastična merenja jačine koagulacije u celoj krvi. Metoda ispituje hemostazu kao kompletan dinamičan proces, prikazuje sliku koagulacionog i fibrinoliznog procesa, ukazuje na ravnotežu ili neravnotežu hemostatskog sistema i prikazuje manjak ili višak svih hemostatskih faktora^{1,2}.

Prikaz slučaja

Bolesnik starosti 75 godina, telesne težine 80 kg, primljen je preko hitnog hirurškog prijema u Jedinicu intenzivnog lečenja (JIL) Kliničko bolničkog centra „Zvezdara“, somnolentan, adinamičan, izrazito bledo prebojene kože i vidljivih sluzokoža, tahipnoičan, hipotenzivan (arterijski krvni pritisak 90/50 mmHg), ubrzane srčane radnje (puls 120/min), sa vidljivim povredama glave u slepoočnom predelu, abdomenom iznad ravni grudnog koša i prisutnom crnom stolicom. Nalaz prvih laboratorijskih analiza je pokazivao vrednost crvenih krvnih zrnaca $1,2 \times 10^{12}/L$, hemoglobina 3,7 g/L, hematokrita 13,0%, trombocita $214 \times 10^9/L$, glukoze 24 mmol/L, laktata 8,3 mmol/L, internacionalni normalizovani odnos (INR) 1,3, aktivirano parci-

jalno trombotoplastinsko vreme (a PTT) 21,6 s, fibrinogena 3,2 g/L. Opšte stanje se dodatno komplikovalo obilnom hematemezom (približno 800 ml). Bolesnik je intubiran zbog respiratornog zastoja i priključen je na aparat za mehaničku ventilaciju. U cilju kompenzacije izgubljenog volumena, ordinirane su tečnosti: kristaloidi, koloidi (5% albumini), koncentrovani eritrociti i sveže smrznuta plazma. Urađena je hitna gastroezofagoskopija, koja je pokazala veliku penetrantnu ulceraciju sa aktivnim krvarenjem, nakon koje je bolesnik vrlo brzo sproveden u salu radi operativnog lečenja. Nakon otvaranja trbušne duplje, evakuisano je oko 1 L sveže krvi. Verifikovana je laceracija kapsule gornjeg pola slezine sa aktivnim krvarenjem, nakon čega je učinjena splenektomija. Takođe, uočen je distendirani želudac, ispunjen koagulumima i svežom krvlju, približno 1 L. Nakon učinjene prednje gastrotomije, verifikovan je krvareći tumor želuca koji je zahtevao totalnu gastrektomiju. Intraoperativni monitoring je uključivao elektrokardiogram, pulsni oksimetar, kapnografiju, monitoring anestetičkih gasova, invazivno merenje krvnog pritiska, merenje centralnog krvnog pritiska, gasne analize, satnu diurezu i merenje telesne temperature. Tokom operativnog lečenja, nastavljeno je ordiniranje kristaloida i 5% albumina u odnosu 1,3:1, resuspendovanih deleukocitovanih eritrocita, sveže smrznute plazme i ordinirana je infuzija noradrenalina 0,1 mcg/kg/min. U toku same hirurške intervencije, zapaženo je da počinje difuzno krvarenje. U cilju daljeg sprečavanja i pogoršanja stanja, konsultovan je transfuziolog i urađena je analiza ROTEM-a, koja je pokazala nisku vrednost Maximum Clot Firmness (MCF) u Extrinsic thromboelastometry assay incorporating recombinant tissue factor as activation enhancer (EXTEM-u 39 mm) (Slika 1) i Intrinsic thromboelastometry assay incorporating ellagic acid as activation enhancer (INTEM-u 42 mm) (Slika 2), a u Fibrinogen thromboelastometry assay, incorporating recombinant tissue factor as activation enhancer and cytochalasin D as platelet inhibitor (FIBTEM-u < 9 mm) (Slika 3), što je ukazivalo na nedostatak fi-

brinogena. Takođe, produžena vrednost Clot Formation Time (CFT) i skraćen α ugao u EXTEM-u (284 s, 50°) i INTEM-u (286 s, 47°) su ukazivali na disfunkciju trombocita i nizak fibrinogen, zbog čega je bila snižena stabilnost i kvalitet ugruška. Produžen Clotting time (CT) u INTEM-u (116 s) govorio je o nedostatku faktora koagulacije. Dalje je terapija nastavljena primenom krioprecipitata u dozi od 50 mg/kg, transfuzijom terapijske doze trombocita i traneksamičnom kiselinom u dozi od 1500 mg. U cilju sprečavanja mogućih komplikacija transfuzije i ostalih primenjenih tečnosti, sve tečnosti su bile zagrejane, operaciona sala je bila zagrejana na adekvatnoj temperaturi i primenjena je infuzija kalcijum hlorida. Bolesniku je ordinirano ukupno 6 doza 5% albumina, 9 jedinica resuspendovanih deleukocitovanih eritrocita, 5 jedinica sveže smrznute plazme, 6 jedinica krioprecipitata, 2 terapijske doze trombocita. Kontrolni nalaz ROTEM analize je pokazivao produžen CT > 240 s u INTEM-u, kao i u Thromboelastometry assay incorporating aprotinin and recombinant tissue factor as an activation enhancer (APTEM), što je ukazivalo na deficit faktora koagulacije i potrebu za daljom supstitucijom preparatima fibrinogena. MCF na donjoj granici u FIBTEM-u govorio je u prilog potrebe za nadoknadom trombocita. Terapija je nastavljena, nakon čega je krvarenje prestalo i na kraju operativnog zahvata pacijent je bio hemodinamski stabilan, adekvatne diureze, transportovan u JIL-u.

Diskusija.

Hemoragijski šok je glavni uzrok smrti bolesnika sa traumom³. Hemoragijski šok je hipovolemijski šok koji nastaje kao posledica iznenadnog, brzog i masivnog gubitka krvi. Masivni gubitak krvi predstavlja: gubitak celokupnog krvnog volumena unutar 24 sata, gubitak 50% krvnog volumena unutar 3 sata, gubitak krvi brzinom većom od 150 ml/min ili gubitak krvi brzinom većom od 1,5 ml/kg/min tokom 20 minuta^{4,5}. Osnovna karakteristika hemoragijskog šoka je neadekvatna oksigenacija perifernih tkiva, koja nastaje kao posledica redukovane tkivne perfuzije, što rezultira disbalansom između dotoka kiseonika tkivima i njegove utilizacije⁶.

Krvarenje je najčešći uzrok šoka bolesnika sa traumom. Kod bolesnika sa traumom, sa povredom grudnog koša, pored krvarenja, dodatna komplikacija nastaje tenzionim pneumotoraksom i kontuzijom srca, što doprinosi sistemskoj hipoperfuziji i hipoksiji. Kod bolesnika u starijem ži-

votnom dobu, postojeća hronična oboljenja takođe imaju uticaja u razvoju hipoperfuzije. Međutim, hemoragijski šok se ne razvija samo kao posledica krvarenja u sklopu traume, već i kao posledica gastrointestinalnih krvarenja (variksi jednjaka, peptički ulkus, erozivni gastritis), vaskularnih poremećaja (rupturirana aneurizma abdominalne aorte, disekcija aneurizme, arterijsko-venske malformacije) ili nekih hitnih stanja u ginekologiji i akušerstvu (ruptura vanmaterične trudnoće, placenta previa, prevremeno odljubljivanje posteljice, postpartalna krvarenja)⁷. Masivno krvarenje je često kombinacija hirurškog i koagulopatijskog krvarenja i dovodi do gubitka eritrocita, faktora koagulacije i trombocita. Veliki gubitak krvi dovodi do razvoja koagulopatije, jer je iscrpljen kapacitet koagulacionog sistema. Pogoršanju koagulopatije doprinosi i hipotermija, acidoza, hipokalcijemija ali i prethodna hronična oboljenja.

Nadoknada intravaskularnog volumena, kod bolesnika u hemoragijskom šoku, treba da se započne što pre, a ujedno je potrebno i da se otkloni uzrok šoka, jer ukoliko se krvarenje ne zaustavi samo nadoknada intravaskularnog volumena neće poboljšati stanje bolesnika. Zbog toga se u inicijalnoj fazi primenjuje nadoknada volumena sa ciljem hemodinamske potpore i uspostavljanja hirurške hemostaze.

Izbor i količina tečnosti koja se koristi za nadoknadu volumena je jako važna. Primena svih intravenskih tečnosti, uključujući i hemoprodukte, dovodi do sve izraženije hemodilucije bolesnika koji krvvari, smanjuje viskoznost krvi i ukoliko se primenjuju nezagrejane tečnosti, smanjuje telesnu temperaturu. Takođe, jako je bitna i brzina primene tečnosti, jer brza primena kristaloida u cilju podizanja krvnog pritiska može razbiti ugrušak koji je zaustavio krvarenje i dovesti do ponovne hemoragije sa posledičnim pogoršanjem stanja bolesnika^{8,9,10}.

Strategija uniformne agresivne nadoknade volumena dovodi do produženog i obilnijeg krvarenja, zbog dilucije koagulacionih faktora, smanjenja viskoziteta krvi i diseminacije hemostatskih ugrušaka. U cilju sprečavanja ovakvog stanja, potrebna je adekvatna terapija. Masivna transfuzija se uvek primenjuje radi spašavanja života povređenih sa akutnim masivnim gubitkom krvi. Protokoli za masivnu transfuziju su modifikovani, ali svi razmatraju izbor i odnos koncentrovanih eritrocita, plazme i trombocita. Nedavne studije su preporučile nadoknadu koncentrovanih eritrocita, sveže smrznute plazme i trombocita u odnosu 1:1:1 u cilju sprečavanja nastanka dilucione koagulopatije^{11,12,13,14}. Međutim, savremena istraživanja poka-

zuju da je perioperativni monitoring koagulacije jako važan u adekvatnom i pravovremenom sagledavanju koagulacionog sistema bolesnika. Primena krvnih produkata nije bezazlena, može dovesti do štetnih posledica po zdravlje bolesnika. Zbog toga je preporuka da se koristi rana ciljno usmerena terapija prema analizi podataka testova koagulacije, koji nam vrlo brzo daju procenu trenutnog stanja koagulacionog sistema bolesnika. Ovi testovi nam omogućavaju racionalnu, pravovremenu i adekvatnu primenu krvnih produkata¹⁵.

U prikazanom slučaju bolesnika, podatke o bolesniku smo dobili nakon dolaska porodice, a po završetku hirurške intervencije. Bolesnik je u malim količinama svakodnevno povraćao krv i imao je crnu stolicu nedelju dana unazad. Zbog izrazite slabosti i malaksalosti pao je i tom prilikom je zadobio povredu u slepoočnom predelu. S obzirom na to da je bolesnik po prijemu u JIL imao obilnu hematemezu, napet, distendirani abdomen, urađena je hitna gastroezofagoskopija, koja je pokazala veliku penetrantnu ulceraciju sa aktivnim krvarenjem. Krenulo se sa stabilizacijom opšteg stanja u cilju hemodinamske potpore i bolesnik je transportovan u hiruršku salu radi hirurškog zbrinjavanja krvarenja, tom prilikom je uočena i povreda slezine. Prikazani bolesnik je već bio u hemoragijskom šoku, zbog aktivnog krvarenja iz želuca i padom zadobijene rupture slezine. Tokom operacije je uočeno i difuzno krvarenje, zbog čega je konsultovan transfuziolog, radi sprovođenja daljih dijagnostičkih testova, ROTEM-a. Analiza nam je pokazala neophodnost nastavka terapije preparatima fibrinogena i trombocitima, koji su na kraju i primenjeni. Analiza ROTEM-a nam je omogućila brzu korekciju terapijskog postupka i poboljšanja ishoda lečenja.

Primena point-of-care testova koagulacije omogućila nam je sagledavanje koagulacionog statusa bolesnika u toku 10–15 min. Najčešće je u upotrebi ROTEM, koji omogućava visokoelastična merenja jačine koagulacije u celoj krvi^{16,17,18,19,20}. Rotaciona tromboelastometrija omogućava pravovremenu i pouzdanu detekciju disfunkcije fibrinogena i poremećaja polimerizacije fibrina, hiperfibrinolize, statusa trombocita, efekata heparina na koagulacioni sistem, a takođe i stanja hiperkoagulabilnosti. Omogućava diferencijalnu dijagnozu patofiziološkog mehanizma koagulopatije.

Zaključak.

Transfuziona terapija, naročito kada je reč o masivnoj transfuziji, nije bezazlena i nosi veliki rizik

od komplikacija same transfuzije i dovodi do pogoršanja stanja bolesnika. Zbog toga je jako bitan adekvatan izbor količine i vrste primenjene tečnosti. Upotreba rutinskih koagulacionih testova je nedovoljna u predviđanju produženih krvarenja, zbog čega se najčešće sprovode rano ciljno usmerene dijagnostičke metode koje nam daju brzo neophodne podatke hemostatskog statusa bolesnika koji krvare. Testovi koagulacije, brzo dopremanje krvnih komponenti i dobra saradnja hirurga, anesteziologa i transfuziologa, kod primene masivne transfuzije, neophodni su u cilju poboljšanja stanja bolesnika.

Literatura

1. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation Monitoring: Current Techniques and Clinical Use of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Devices. International Anesthesia Research Society 2008; 106(5):1366–75.
2. Perry DJ, Fitzmaurice DA, Kitchen S, Mackie IJ, Mallett S. Point-of-care testing in haemostasis. Br J Hem 2010; 150:501–14. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08223.x.
3. American College of Surgeons. Advanced Trauma Life Support Program for Doctors. Amer College of Surgeons. J Trauma 2008; 64(6):1638–50.
4. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranseau J, Fernández-Mondéjar E. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. Crit Care 2010; 14:R52. doi: 10.1186/cc8943.
5. Dutton RP, Lee LA, Stephens LS, Posner KL, Davies JM, Domino KB. Massive hemorrhage: A report from the anesthesia closed claims project. Anesthesiology 2014; 121:450–8.
6. Popović N, Vučelić D. Transfuziona terapija u traumi. U: Popović N (ed). Anestezija u traumi. Wind press, Beograd, 2010:257–85.
7. Bernhard M, Helm M, Aul A, Gries A. Preclinical management of multiple trauma. Anaesthetist 2004; 53(9):887–904.
8. Cocchi MN, Kimlin E, Walsh M, Donnino MW. Identification and resuscitation of the trauma patient in shock. Emerg Med Clin North Am 2007; 3:623–42.
9. Dahan E, Orbach S, Weiss YG. Fluid management in trauma. Int Anesthesiol Clin 2003; 38:141–8. doi: 10.1016/j.encep.2011.04.007.
10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. International Surviving Sepsis Campaign. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2008; 36:296–327.
11. Handley AJ, Koster R, Koen M, Perkins GD, Davies S, Bossaert L. European Resuscitation Council guideline for resuscitation. Resuscitation 2005; 67:7–23.
12. Raymer JM, Flynn LM, Martin RE. Massive transfusion of blood in the surgical patient. Surg Clin North Am 2012; 92:221–34.
13. Perkins JG, Cap AP, Weiss BM, Reid TJ, Bolan CD. Massive transfusion and nonsurgical hemostatic agents. Crit Care Med 2008 Jul; 36(7):S325–39.

14. Griffée MJ, Deloughery TG, Thorborg PA. Coagulation management in massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23(2):263–8.
15. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30:270–382. doi.
16. Goßrlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, Jakob H, Jürgen P. First-line Therapy with Coagulation Factor Concentrates Combined with Point-of-Care Coagulation Testing Is Associated with Decreased Allogeneic Blood Transfusion in Cardiovascular Surgery. *Anesthesiology* 2011; 115(6):1179–91.
17. Johansson PI, Stissing T, Bochsén L, Ostrowski SR. Thrombelastography and thromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2009; 17:45.
18. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel WW, Jambor C, Scharbert G, Kozek-Langenecker S, Solomon C. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Critical Care* 2010; 14:R55.
19. Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NKJ. Effect of thrombelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Critical Care* 2014; 18:518.
20. Fenger-Eriksen C, Anker-Møller E, Heslop J, Ingerslev J, Sørensen B. Thrombelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma substitutes: improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 2005; 94(3):324–9.