



# Ispitivanje funkcije trombocita i primena rotacijske tromboelastometrije u cilju racionalizacije hemoterapije tokom revaskularizacije miokarda i hirurškog tretmana srčanih zalistaka

## Testing of platelet function and application of rotary thromboelastometry in order to rationalize chemotherapy during myocardial revascularization and surgical treatment of heart valves

Danijela Vuković<sup>1</sup>, Tanja Živković<sup>1</sup>, Milena Todorović<sup>2</sup>, Branko Čalija<sup>1</sup>, Petar Vuković<sup>1</sup>, Bela Balint<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Klinika za hematologiju KCS, Beograd, Srbija

<sup>3</sup>Srpska akademija nauka i umetnosti, Beograd, Srbija

### Apstrakt

Primenom intraoperativnog spasavanja krvi/eritrocita (ISK/E) u rutinskom radu, racionalizovanom upotrebom alogenih hemoprodukata i hemostatski aktivnih medikamenata – a na osnovu nalaza monitoringa „point-of-care” (POC) – moguće je doprineti boljoj dijagnostici i proceni rizika i terapiji obilnih krvarenja, uz redukciju perioperativnog morbiditeta i mortaliteta kod kardiohirurških bolesnika.

Ova studija je realizovana prospektivnom analizom funkcije trombocita metodom „multiple platelet function analyzer” (MEA; primena Multiplate) sistema i ispitivanjem hemostaze rotacijskom tromboelastometrijom (ROTEM) tokom i neposredno posle revaskularizacije miokarda i hirurškog tretmana valvula u IKVB „Dedinje” za šestogodišnji periodu kod 1021 bolesnika, odabranih metodom slučajnog izbora.

Cilj studije je bio procena uticaja primene ISK/E i hemostatskih lekova – indikovanih na osnovu rezultata ispitivanja broja i funkcije trombocita (Multiplate) i monitoringa hemostaze (ROTEM) u odnosu na transfuziju alogenih hemoprodukata – na pojavu krvarenja, efekat tretmana i klinički ishod kod bolesnika.

U perioperativnom periodu, ukupno 617 (60,4%) bolesnika je tretirano samo reinfuzijom ISK/E. Ostali bolesnici (404; 39,6%) primali su i alogene hemoprodukte. Njih 391 (38,3%) su zbrinuti (uz ISK/E) transfuzijom jedne do tri jedinice alogenih eritrocita. Politransfundovnih (tipično 10–15 jedinica) bolesnika je bilo svega 13 (1,3%). Broj kardiohirurških reintervencija zbog krvarenja je iznosio svega 2,5%.

U zaključku, primena strategije ISK/E predstavlja efikasan i bezbedan (redukcija imunski-posredovanih komplikacija i rizika prenosa hematogenih bolesti) terapijski pristup. Monitoringom MEA/ROTEM i implementacijom algoritma savremenog transfuzijskog tretmana, moguće je statistički značajno redukovati korišćenje alogene hemoterapije. Primena alogenih eritrocita je opravdana samo onda kada su iscrpljene

### Abstract

Using intraoperative salvage of blood/erythrocytes (ISB/E) in the practice, rationalized application of allogeneic blood products and hemostatic-active drugs - based on “point-of-care” (POC) monitoring findings - it is possible to improve diagnosis and evaluate of transfusion hazards and increase efficacy of therapy of patients with excessive bleedings, with reduction of perioperative morbidity and mortality in cardiac surgery.

This study was performed as a prospective analysis of platelet function using “multiple platelet function analyzer” (MEA; by Multiplate) system and examination of hemostasis by rotational thromboelastometry (ROTEM) during and immediately following myocardial revascularization and surgical treatment of valves in the Institute of Cardiovascular Diseases “Dedinje” for six years period for therapy of 1021 random selected patients.

The study aim was to evaluate the influence of ISB/E and hemostatic drugs – indicated based on the results of platelet count and function (Multiplate) and hemostasis monitoring (ROTEM) in compared to allogeneic transfusions – on the incidence of bleedings, treatment efficiency and overall clinical outcome.

In the perioperative period, a total of 617 (60.4%) patients were treated with ISB/E reinfusion only. Other patients (404; 39.6%) received allogeneic blood components too. Total 391 of them (38.3%) were treated (together by ISB/E) with transfusion of one to three units of allogeneic red blood cells (RBCs). There were only 13 (1.3%) polytransfused (typically 10 - 15 units) patients. The rate of cardio-surgical reinterventions due to bleeding was only 2.5%.

In conclusion, the application of the ISB/E strategy represents an effective and safe (reduced immune-mediated complications and risk of disease transmission) therapeutic approach. By monitoring MEA/ROTEM and implementation the algorithm of current transfusion therapy, it is possible to reduce significantly of allogeneic blood component therapy. The use



sve mogućnosti autologne transfuzije i farmakološke hemostatske terapije.

**Ključne reči:** krvarenje, hemoprodukti, kardiohirurgija, Multiplate, ROTEM

of allogeneic RBCs is justified only when the possibilities of autologous transfusion and pharmacological hemostatic therapy have been exhausted.

**Key words:** bleeding, blood components, cardio-surgery, Multiplate, ROTEM.

## Uvod

Kardiovaskularne intervencije pripadaju grupi operacija sa visokim rizikom, prvenstveno zbog rizika od obilnih krvarenja, ali i drugih komplikacija u toku i posle operacije. Rizik od krvarenja prvenstveno je povezan sa efektom primenjenih antiagregacijskih lekova, ali i drugim faktorima (1–6). Antiagregacijski lekovi, kao što su: acetil salicilna kiselina (ASK), inhibitori receptora za adenzin difosfat (ADP) i inhibitori receptora glikoproteina (GP)IIb/IIIa, primenjuju se u cilju redukcije rizika od tromboze pre i tokom intervencija. Zbog tesne povezanosti primene antiagregacijske terapije i ekscesivnih krvarenja u toku ili posle intervencije, u preoperativnoj pripremi kardiohirurških procedura, potrebno je kontrolisati broj i funkciju trombocita, istovremeno sa ostalim hematološkim, hemostaznim i biohemijskim analizama (2–3).

S obzirom na individualni odgovor bolesnika na primenu uobičajenih doza antiagregacijskih lekova, a sa ciljem personalizovanog terapijskog pristupa i optimizacije doze i vrste leka ili kombinovanje lekova – poslednjih nekoliko godina sve više se, za praćenje efekata antiagregacionih lekova, primenjuju specifični testovi za ispitivanje funkcije trombocita.

U terapiji intenzivnih krvarenja izazvanih poremećajima hemostaze, u nedostupnosti monitoringa „point-of-care” (POC), godinama unazad, upotreba plazme, krioprecipitata i trombocita zavisila je od individualne procene kliničara, a ne od laboratorijskih parametara – koji mogu da budu i nepouzdan u stanjima, kao što je hipotermija i hemodilucija. Primena komponenata krvi empirijski, „iskustveno” ili „na slepo”, može rezultovati velikim brojem neopravdanih transfuzija, čime se bolesnici izlažu višestrukim rizicima, a njihovo produženo lečenje utiče na sveukupno povećanje troškova (7). Danas se smatra da za racionalizovanu primenu hemoprodukata, ispitivanje i identifikacija „prediktivnih faktora” ekscesivnih krvarenja, ali i razgraničenja hirurškog od nehirurškog krvarenja – od velike je koristi primena monitoringa POC (8–10).

Cilj ovog rada je evaluacija perioperativnog ispitivanja funkcije trombocita (upotrebom Multiplate) i analize hemostaze rotacijskom tromboelastometrijom (ROTEM) radi procene stepena rizika od krvarenja kod bolesnika – posebno kod onih koji su preoperativno primali antiagregacijske i/ili hemostazno aktivne medikamente – a kojima se planira revaskularizacije miokarda (koronarna bajpas hirurgija) i/ili operacija srčanih zalistaka (hirurški tretman valvula).

## Materijal i metode

Ovo prospektivno istraživanje je sprovedeno praćenjem standardnih koagulacijskih testova, testiranja funkcije trombocita (Multiplate) i testova hemostaze (Rotem) u perioperativnom periodu kod bolesnika lečenih u Institutu za kardiovaskularne bolesti Dedinje (IKVB Dedinje). Istraživanjem su obuhvaćeni bolesnici (n = 1021; odabrani metodom slučajnog izbora) koji su planirani za kardiohirurški tretman. U studiju nisu uključeni bolesnici koji su operisani po urgentnom (nelektivnom) postupku, zbog nemogućnosti da se na osnovu dobijenih hemostatskih parametara operacija odloži, niti da se promptno i adekvatno koriguju uočeni poremećaji.

Ispitanici su grupisani po uzrastu u tri grupe: a) < 50 godina; b) 50–70 godina; c) > 70 godina. Po vrsti kardiohirurške intervencije bolesnici su razvrstane u dve grupe: a) prva – revaskularizacija miokarda („coronary artery bypass grafting” – CABG) i b) druga – istovremena revaskularizacija miokarda i hirurški tretman valvula („heart valve surgery” – HVS); ovi su označeni kao grupa CABG+HVS.

Na osnovu pristupa i vrste transfuzijskog tretmana, formirane su dve grupe: a) bolesnici koji su tretirani jedino autolognom transfuzijom (AT; intraoperativno spašavanje krvi/eritrocita – ISK/E) – bez primene alogenih eritrocita („netransfundovani bolesnici”) i b) bolesnici koji su uz autolognim, lečeni i alogenim hemoproduktima (transfundovani sa 1–3 jedinice alogenih eritrocita). Posebnu (praktično zanemarujuću podgrupu; ukupno 1,3%) su činili politransfundovani bolesnici (primena više od tri jedinice alogenih eritrocita, uz autologni transfuzijski tretman).

Kvantifikacija trombocita (kompletna krvna slika) je izvedena citometrijski korišćenjem aparata Advia-2120 (Bayer, Germany). Prema broju trombocita u perifernoj krvi, bolesnici su takođe razvrstani u četiri grupe: a)  $\leq 75 \times 10^9/L$ ; b)  $75–100 \times 10^9/L$ ; c)  $100–130 \times 10^9/L$ ; d)  $\geq 130 \times 10^9/L$ .

Za ispitivanje funkcije trombocita u perioperativnom periodu korišćen je metod „multiple platelet function analyzer” (MEA) – tj. testiranja ASPI, ADP i TRAP – korišćenjem aparata Multiplate (Dynabyte-Medical GmbH, Germany). Pomoću MEA, u uzorku heparinizovane cele krvi testirani su parametri funkcije („agregacijski potencijal”) trombocita (neposredno pp uzimanju). Primenjena su četiri testiranja: 1) ASPI test – merenje dejstva acetil salicilne kiseline (ASK; inaktivacija ciklooksigenaze) na funkciju trombocita; 2) ADP

test – procena inhibitornog efekta derivata tienopiridina, tj. antagonista receptora za adenzin difosfat (ADP) – tiklopidin (Ticlodix), klopidogrel (Plavix) i ticagrelor (Brilique) – na funkciju trombocita; 3) COL test – evaluacija kolagenom indukovane agregacije pri ispitivanju spontane funkcije agregabilnosti trombocita; 4) TRAP test – merenje uticaja antagonista GPIIb/IIIa (inhibicija receptora za fibrinogen i faktor von Willebrand), odnosno broja i fiziološke funkcije trombocita. Treba istaći da je TRAP test nesenzibilan na prethodnu primenu anteaagregacijskih medikamenata – ASK i tienopiridina.

Prema nalazima testiranja ASPI, ADP i TRAP, ispitivani bolesnici su razvrstani u po četiri grupe: a) za ASPI test ( $\leq 200$  AUC [„area under the curve” ili „površina ispod krive”];  $200-300$  AUC;  $300-500$  AUC;  $\geq 500$  AUC), b) za ADP test ( $\leq 300$  AUC;  $300-500$  AUC;  $500-900$  AUC;  $\geq 900$  AUC) i c) za TRAP test ( $\leq 400$  AUC;  $400-600$  AUC;  $600-900$  AUC;  $\geq 900$  AUC).

Za procenu hemostaze (merenje „visokoelastičnih svojstava”, odnosno dinamike nastanka, stabilizacije i lize koaguluma) primenjen je metod ROTEM korišćenjem aparata Rotem-Delta (Pentapharm GmbH, Germany). Primenom ove aparature, u četiri posebna kanala (uz upotrebu različitih agonista trombocita) izvedeni su eseji (INTEM, EXTEM, FIBTEM, HEPTTEM i APTTEM) pomoću kojih je bilo moguće otkriti specifična svojstva i poremećaje koagulacije: normalan nalaz, hiperfibrinolizu, efekat heparina/protamina, hipofibrinogenemiju, stepen polimerizacije fibrina, kao i trombocitopeniju. Kod nekih bolesnika, izvedena su i neka „standardna testiranja” hemostaze – kao što su protrombinsko vreme (PT), aktivisano parcijalno protrombinsko vreme (aPTT), aktivisano vreme koagulacije (ACT), kvantifikacija fibrinogena i D-dimera – upotrebom aparata STA-Compact-MAX (Stago, France).

Na osnovu rezultata navedenih testiranja, kardiohirurške procedure ili reintervencije su obavljene po planiranom programu operacija, odnosno bile su privremeno odložene – do ispoljavanja efekta „korektivne” medikamentozne i/ili hemoterapije. Primenjeni su deficitarni hemostatski aktivni derivati krvi i lekovi, među njima i antifibrinolitički (tipično: dezmopresin ili D-amino D-arginin vasopresin – DDAVP). Takođe su poštovani principi strategije racionalizovane upotrebe alogenih hemoprodukata – koncentrovanih trombocita (KT), krioprecipitata, zamrznute sveže plazme (ZSP) i drugo.

Dobijeni numerički podaci, dobijeni ovom studijom izraženi su kao apsolutni i relativni brojevi (procenti).

Statistička analiza izvršena je primenom ANOVA-testa, koristeći statistički program za PC. Razlike su smatrane statistički značajnim pri vrednosti  $p < 0,05$ .

## Rezultati

U IKVB „Dedinje” za šestogodišnji period ovim ispitivanjem obuhvaćeno je 1021 bolesnika (koji su odabrani metodom slučajnog izbora), a kod kojih su izvedene elektivne kardiohirurške intervencije. Kod bolesnika su evidentirani pol, uzrast, vrsta kardiohirurške intervencije, nalazi testova Multiplate, kod nekih i rezultati ispitivanja ROTEM, kao i vrsta primenjene hemoterapije.

Od 1021 bolesnika, njih 768 (75%) su bili muškog pola, a 253 (25%) žene. Uzrast operisanih bolesnika je bio veoma heterogen – najmlađi bolesnik je imao 27 godina, a najstariji 84 godine. Najveći broj bolesnika – njih 675 (66,1%) – bilo je u starosnoj grupi 50–70 godina, a najmanji je bio broj u grupi uzrasta  $\leq 50$  godina (57 bolesnika ili 6%).

Kod 748 bolesnika urađen je CABG (ugradnja jednog ili više graftova), a kod njih 273 pored toga, izveden je i HVS (CABG+HVS). Distribucija intervencija prema polu i uzrastu bolesnika prikazana je u Tabeli 1.

Tokom kardiohirurških intervencija, a u cilju smanjenja primene alogenih transfuzija, kod svih ispitivanih bolesnika korišćena je strategija autologne transfuzije, odnosno upotreba aparata za intraoperativno spašavanje krvi/eritrocita (ISK/E). Podaci vezani za vrstu hemoterapije, uključujući ISK/E i broj primenjenih jedinica alogenih eritrocita, distribuciju bolesnika po polu, uzrastu i vrsti kardiohirurške intervencije prikazani su u Tabeli 2.

Kao što je vidljivo, zahvaljujući ovom transfuzijskom pristupu, tokom intervencije i/ili neposredno postoperativno 617 (60,4%) bolesnika nije primio alogene hemoprodukte. Ostali bolesnici (404; 39,6%) su pored autolognih, primili su alogene eritrocite (jednu do tri ili više jedinica – politransfundovni) i/ili druge komponente krvi. Od toga, njih 391 (38,3%) su osim ISK/E, zbrinuti su primenom samo jedne do tri jedinice alogenih eritrocita. Politransfundovnih (tipično 10–15 alogenih jedinica) bolesnika je bilo svega 13 (1,3%). Takav tretman je rezultova veoma niskom učestalošću reintervencija zbog obilnih krvarenja (2,5%) u odnosu na izvedene kardiohirurške intervencije.

Procentualne zastupljenosti bolesnika na osnovu ispitivanja funkcije trombocita – preciznije, njihova

**Tabela 1. Distribucija izvedenih intervencija prema uzrastu i polu bolesnika**

Uzrast bolesnika	Muški pol		Ženski pol		Ukupno (%)
	CABG	CABG+HVS	CABG	CABG+HVS	
< 50 god.	45	5	6	1	57 (6)
50–70 god.	424	98	111	42	675 (66)
> 70 god.	116	80	46	47	289 (28)
<b>Ukupno</b>	<b>585</b>	<b>183</b>	<b>163</b>	<b>90</b>	<b>1021 (100)</b>

CABG – revaskularizacija miokarda (coronary artery bypass grafting)

HVS – hirurški tretman valvula (heart valve surgery)

**Tabela 2. Transfuzijsko zbrinjavanje u odnosu na vrstu intervencija, pol i uzrast bolesnika**

Hirurške intervencije	Hemoterapija	Muški pol			Ženski pol			Ukupno
		< 50	50–70	>70	< 50	50–70	>70	
CABG	ISK/E	40 <sup>ψ</sup>	335 <sup>ψ</sup>	78 <sup>ψ</sup>	3	34 <sup>ψ</sup>	11	501 <sup>ψ</sup>
	1 jedinica	2 <sup>ψ</sup>	45 <sup>ψ</sup>	17 <sup>ψ</sup>	1	37	12	114 <sup>ψ</sup>
	2 jedinice	/	33 <sup>ψ</sup>	11 <sup>ψ</sup>	1	29	12	86 <sup>ψ</sup>
	3 jedinice	3 <sup>ψ</sup>	10 <sup>ψ</sup>	8 <sup>ψ</sup>	1	9 <sup>ψ</sup>	11	42 <sup>ψ</sup>
	PTr	/	1 <sup>ψ</sup>	2 <sup>ψ</sup>	/	2 <sup>ψ</sup>	/	5 <sup>ψ</sup>
CABG+HVS	ISK/E	3	61 <sup>ψ</sup>	33 <sup>ψ</sup>	1	12 <sup>ψ</sup>	6	116 <sup>ψ</sup>
	1 jedinica	2	12 <sup>ψ</sup>	15 <sup>ψ</sup>	/	9	7	45 <sup>ψ</sup>
	2 jedinice	/	15 <sup>ψ</sup>	19 <sup>ψ</sup>	/	16	21	71 <sup>ψ</sup>
	3 jedinice	/	9 <sup>ψ</sup>	9 <sup>ψ</sup>	/	5 <sup>ψ</sup>	10	33 <sup>ψ</sup>
	PTr	/	1 <sup>ψ</sup>	4 <sup>ψ</sup>	/	/	3	8 <sup>ψ</sup>
<b>Ukupno</b>		<b>50</b>	<b>522</b>	<b>196</b>	<b>7</b>	<b>153</b>	<b>93</b>	<b>1021</b>

CABG – revaskularizacija miokarda (coronary artery bypass grafting);

HVS – hirurški tretman valvula (heart valve surgery);

ISK/E – intraoperativno spašavanje krvi/eritrocita;

PTr – politransfundovani;

<sup>ψ</sup> signifikantne razlike između ISK/E vs. alogene transfuzijske grupe ( $p < 0,05$ ).

distribucija prema rezultatima ASPI testu, ADP testu i TRAP testu zbirno su prikazane u Tabeli 3.

U tabeli je prikazano da za ASPI test, vrednost  $\leq 300$  AUC utvrđena je kod svega oko jedne trećine (35%) ispitanika. Takav nalaz nije bio udružen sa većim rizikom od krvarenja.

Od 1021 bolesnika, ADP test je izveden kod njih 286 koji su preoperativno uzimali derivate tienopiridina – klopogrel (Plavix) ili ticagrelor (Brilique). Najveći broj (70%) ovih bolesnika imao je ADP test  $\geq 500$  AUC, što se smatra normalnim vrednostima. Vrednosti ADP testa  $\leq 300$  AUC su verifikovani kod svega 5% bolesnika koji su, međutim, perioperativno uspešno tretirani primenom KT.

Postoperativno, kod bolesnika koji su drenirali više od 1000 mL krvavog sadržaja, izvedeni su ADP test i TRAP test (Slika 1c, Tabela 3).

Cilj ADP testiranja je bio provera zaostalog efekta preoperativno datog tienopiridina. S obzirom na to da na rezultat TRAP testiranja ne utiču antiagregacijski medikamenti ASK i/ili tienopiridini, nego broj i fi-

ziološka funkcija trombocita – ovaj test je korišćen u cilju procene spontane funkcije trombocita. Kao što to tabela 3 pokazuje, kod 80% bolesnika rezultat TRAP testiranja je bio  $\geq 600$  AUC.

Najzad, procentualna zastupljenost bolesnika na osnovu kvantifikacije trombocita u perifernoj krvi prikazana je u Tabeli 4.

Uprkos prisustva trombocitopenije umerenog stepena 75–100 kod 45%, odnosno  $< 75$  kod 10% bolesnika, kardiohirurške intervencije su izvedene sa rizikom najmanjeg stepena u pogledu hemoragije, među ostalima, zahvaljujući primeni antifibrinolitika i KT (po potrebi). To potvrđuju i veoma niski procenat politransfundovanih (1,3%), odnosno procenat onih bolesnika koji su intraoperativno primali tri jedinice (7,3%) alogenih eritrocita (Tabela 2).

Značaj korišćenja eseja ROTEM u dijagnostici uzroka krvarenja najbolje se vidi iz primera bolesnika koji je pre operacije imao normalne vrednosti krvne slike (broj trombocita  $281 \times 10^9/L$ ), međutim kod koga su zbog krvarenja u toku operacije urađeni ROTEM i MEA. Nalazi ROTEM ukazivali su na deficit fibrinogena i trombocitopenija, odnosno na hipo- i disfunkciju trombocita. To je vidljivo u Slici 1a i rezultatima MEA testiranja (Slika 1b–c).

Poremećaji hemograma i hemostaze kod ovog bolesnika korigovani su infuzijom plazme i krioprecipitata i transfuzijom KT.

**Tabela 4. Distribucija bolesnika na osnovu preoperativnog broja trombocita u krvi**

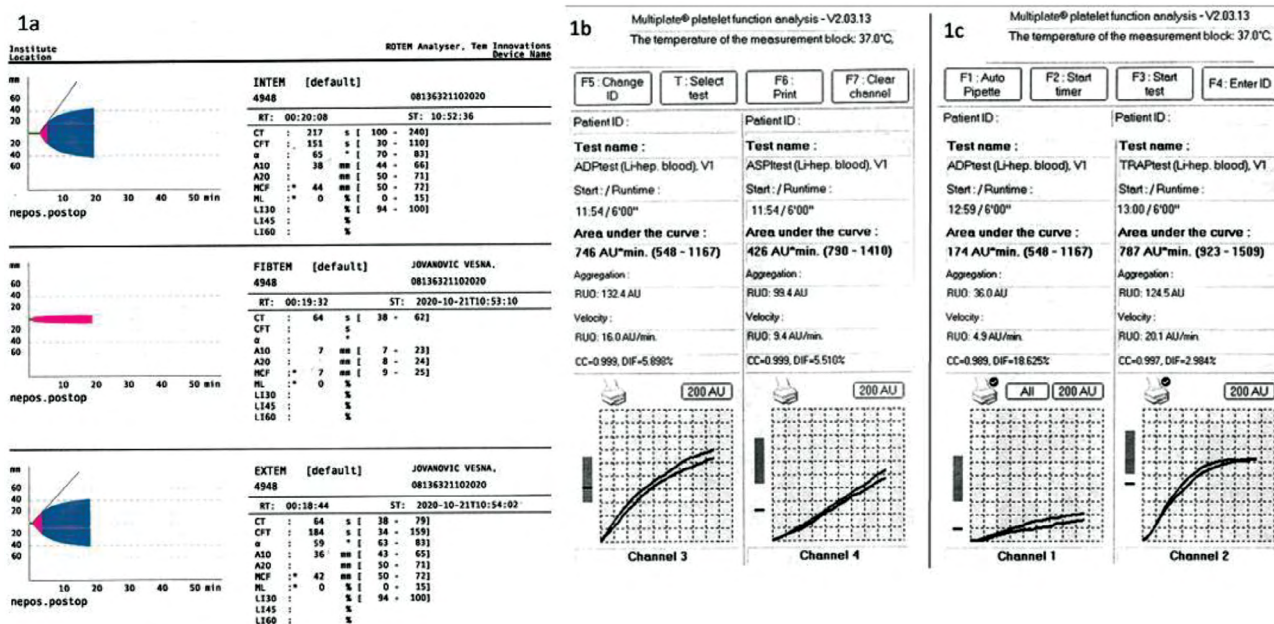
Broj trombocita ( $\times 10^9/L$ )	Kardiohirurški tretirani bolesnici	
	Apsolutni broj	Relativni broj (%)
< 75	102	10%
75–100	459	45%
100–130	255	25%
> 130	205	20%
<b>Ukupno</b>	<b>1021</b>	<b>100%</b>

**Tabela 3. Distribucija bolesnika po grupama ispitivanja funkcije trombocita**

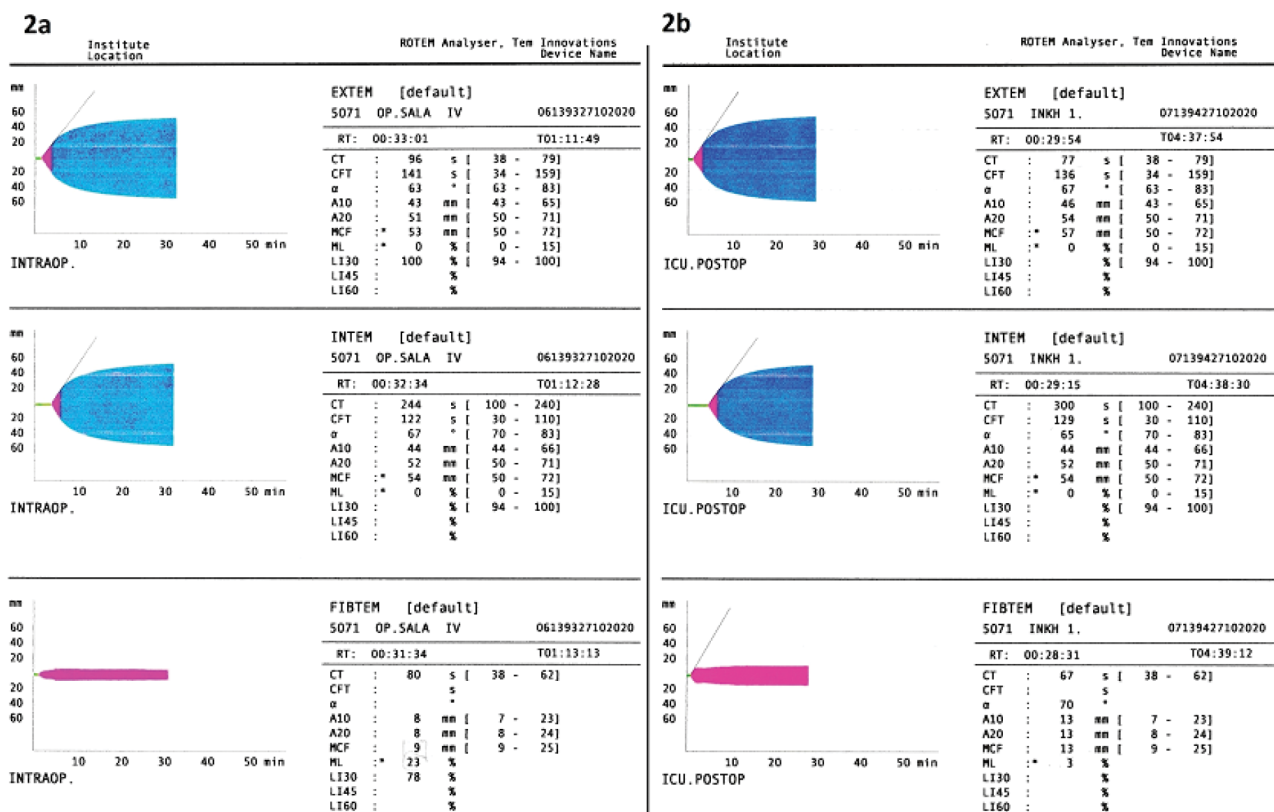
Vrsta testiranja	Grupe ispitanika	Apsolutni broj (%)
ASPI test [ $\Sigma_n = 312$ ]	$\leq 200$ AUC	16 (5)
	200–300 AUC	94 (30)
	300–500 AUC	140 (45)
	$\geq 500$ AUC	62 (20)
ADP test [ $\Sigma_n = 286$ ]	$\leq 300$ AUC	14 (5)
	300–500 AUC	72 (25)
	500–900 AUC $\geq 900$ AUC	86 (30) 114 (40)
TRAP test [ $\Sigma_n = 335$ ]	$\leq 400$ AUC	18 (5)
	400–600 AUC	50 (15)
	600–900 AUC	100 (30)
	$\geq 900$ AUC	167 (50)

$\Sigma_n$  = ukupan broj bolesnika po grupama;

AUC – površina ispod krive (area under the curve)



Slika 1a–c. Rezultati ispitivanja bolesnika primenom aparata Rotem-Delta – izmenjen nalaz u eseju FIBTEM (a) i upotrebom sistema Multiplate – fiziološki ili minimalno izmenjeni ADP test i ASP test (b), odnosno bitna redukcija aktivnosti trombocita u ADP testu, uz relativno očuvani rezultat TRAP testa (c)



Slika 2a–b. Rezultati ispitivanja pomoću Rotem-Delta: trombocitopenija – eseji INTEM i EXTEM (a) i prikaz dejstva antifibrinolitika – FIBTEM (b)

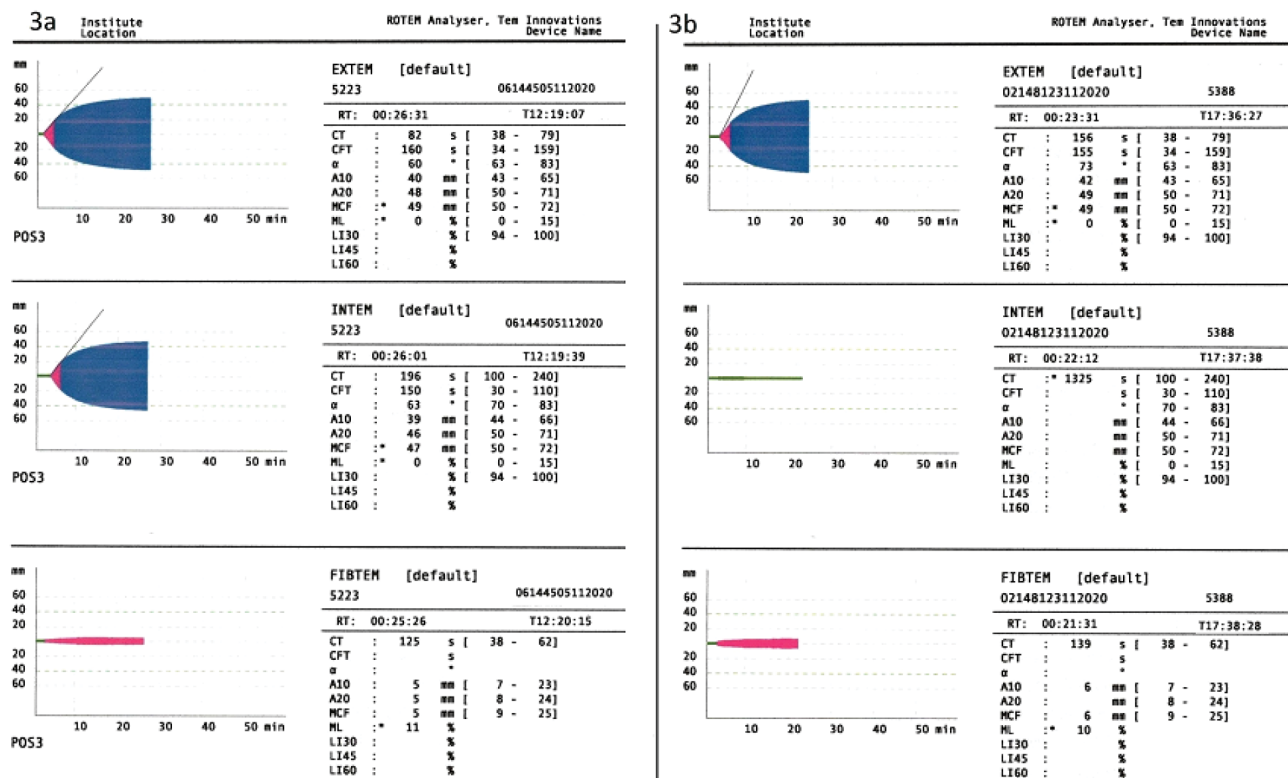
Kod bolesnika koji je intenzivno krvario neposredno postoperativno, urađeni su eseji ROTEM. Dobijeni nalaz u eseju FIBTEM (Slika 2a), ukazao nam je da je glavni razlog krvarenja pojačana fibrinoliza.

Krvarenje kod njega zaustavljeno je upotrebom antifibrinolitika, a postignuta redukcija fibrinolize potvrđeno je ponavljanjem eseja FIBTEM (Slika 2b).

Kod dva odabranih bolesnika ilustrovan je defekat u eseju FIBTEM (kao što je to vidljivo u Slici 3a–b), zbog čega je primenjena nadoknada infuzijom krioprecipitata.

Osim toga, kod drugog (od ova dva) bolesnika, koji je intenzivno krvario i dalje, pomoću eseja INTEM utvrđeno je da je uzrok hemoragije zaostali efekat he-





Slika 3a–b. Rezultati ispitivanja pomoću Rotem-Delta: smanjene vrednosti u esejima FIBTEM (a i b) i zaostali efekat heparina u esiju INTEM (b)

parina (Slika 3b) – zbog čega je dat njegov antagonist, protamin sulfat.

## Diskusija

Broj kardiohirurških intervencija, koje su poznate po obimnim krvarenjima i velikom potrošnjom alogenih komponenta krvi, u stalnom je porastu, pri čemu su operacije sve kompleksnije, a bolesnici u sve starijem životnom dobu (1–6). Na incidencu krvarenja u toku i nakon kardiohirurške intervencije, utiču: korišćenje vantelesnog krvotoka, hemodilucija, hipotermija, acidoza, hipokalcemija, smanjeni broj i/ili poremećena funkcija trombocita (posebno bolesnici preoperativno tretirani antiagregacijskim lekovima), hiperfibrinoliza, urođeni i/ili stečeni poremećaji hemostaze i drugo (1, 4–7, 11, 12).

Broj i funkcija cirkulišućih trombocita se značajno snižava aktivacijom na veštačkim površinama sistema za vantelesni krvotok i oksigenaciju krvi (VTK), zbog čega mogu biti odgovorni za nastanak perioperativnog krvarenja (13–16). Dixon i saradnici su ukazali na značaj krvarenja preko torakalnih drenova posle kardiohirurških zahvata, kao snažnog i nezavisnog prediktora mortaliteta kod ovih bolesnika (5). Nadoknada sa velikim zapreminama tečnosti i alogenim hemoproduktima izlaže bolesnike višestrukim rizicima od hemodilucije, acidoze, hipotermije, infekcije, inflamacije, senzitivizacije, preopterećenja volumena, transmisije virusa, itd. Zbog ovoga, u moguće komplikacije, pored

krvarenja i tamponade ubrajamo infekciju, bubrežnu insuficijenciju, neurološke poremećaje i oštećenje respiratorne funkcije (1–5, 17–19).

Na osnovu više radova, a posebno rada Hessela i saradnika, razvila se strategija ciljanog i racionalizovanog transfuzijskog lečenja kod poremećaja hemostaze, uz obaveznu diferencijaciju hirurškog od nehirurškog (mikrovaskularnog) krvarenja (20, 21). Shore-Lesserson i Anderson su pokazali da se na osnovu preoperativnog ispitivanja funkcije trombocita sa kvantifikovanjem stepena inhibicije moguće je planirati pravovremeno izvođenje hirurške intervencije, uz obustavu uzimanja antiagregacijskih lekova da bi funkcija trombocita bila korigovana. Ovi autori su pokazali i da je, u grupi bolesnika podvrgnutih kardiovaskularnim intervencijama, kod kojih je transfuzijska terapija sprovedena na osnovu nalaza monitoringa POC, značajno smanjen broj onih kod kojih je primenjena ZSP, u odnosu na grupu bolesnika kod kojih je sprovedena „rutinska” transfuzijska terapija na osnovu konvencionalnih skrining testova hemostaze (22).

Uvođenje monitoringa POC u praktični rad omogućilo je da se, na osnovu dobijenih nalaza, može objektivno laboratorijski pratiti proces hemostaze *in vivo* i veoma precizno diferencovati hirurško od nehirurškog krvarenje. Na osnovu dobijenih nalaza moguće je u roku od 20 do 30 minuta ordinirati odgovarajuću transfuzijsku i farmakološku terapiju – ili pristupiti hirurškoj reintervenciji (6, 23–25). Nakon transfuzije KT kod bolesnika koji su imali veliko krvarenje tokom i posle operacije može se proveriti efekat transfundovanih trombocita i primenjenih hemostatika (10, 12, 26–28).

U terapijskom zbrinjavanju perioperativnog i postoperativnog krvarenja, u prvi red odbrane se ubrajaju antifibrinolitici i fibrinogen (koncentrat fibrinogena, krioprecipitat ili koncentrat potrombinskog kompleksa – PCC) kada su ordinirani na osnovu monitoringa POC.

Monitoring funkcije trombocita u perioperativnom periodu je važan vodič za transfuziju KT, što omogućava smanjenje broja nepotrebnih transfuzija krvnih komponenti, smanjenje ukupnih troškova lečenja i smanjenje morbiditeta i mortaliteta posle operacija na srcu (12, 24, 26, 29–33).

U našoj ustanovi usvojena je strategija transfuzijskog zbrinjavanja, koja uključuje i primenu hemostatski aktivnih medikamenata na osnovu monitoringa ROTEM i/ili MEA. Ova poslednja testiranja se koriste i za preoperativnu procenu efekata antiagregacijskih lekova. Po pravilu, operativni zahvati su bili odloženi dva do tri dana kod bolesnika, kod kojih su vrednosti ASPI testa bile  $\leq 200$  AUC, odnosno ADP testa  $\leq 300$  AUC. Za bolesnike kod kojih hirurška intervencija nije mogla biti odložena, bilo je potrebno obezbediti jedinice KT, čija transfuzija je bila indikovana na osnovu spomenutih testiranja.

Nalazi MEA koji su ukazivali na poremećaje funkcije trombocita u većini slučajeva rešeni primenom hemostatskih medikamenata, a ne nadoknadnom hemoterapijom. Lekova iz spomenute grupe su bili: a) sintetski antifibrinolitici (epsilon aminokaprinska kiselina i traneksamična kiselina) i b) desmopresina ili DDAVP. Njihova aplikacija je bitno doprinela uklanjanju negativnih efekata (adhezija ćelija sa sledstvenom redukcijom njihovog broja u cirkulaciji) veštačkih plastičnih materijala u aparaturi za VTK i vlakana u oksigenatoru. Zahvaljujući primeni hemostatski aktivnih medikamenata, potrebe za transfuzijama krvnih komponenti smanjene su u većini operacija.

Kao što je već istaknuto, primenjeni monitoring POC i preduzete transfuzijske i medikamentozne mere doprinele su do značajnog smanjenja broja neophodnih reintervicija zbog krvarenja – na oko 2,5%, uz redukciju i učestalosti mortaliteta 3,5% – što je komparabilno i sa rezultatima iz literature (5–7).

Nakon uvođenja monitoringa ROTEM, a na osnovu eseja EXTEM i FIBTEM, u većini slučajeva se pokazalo da ZSP nije hemoprodukat izbora za zbrinjavanje krvarenja (nedovoljna koncentracije fibrinogena). Smatra se da bi primena ZSP bila opravdana kao alternativa za korišćenje koncentrata potrombinskog kompleksa (PCC) samo slučaju kada bi vrednost CT u eseju EXTEM bio duži od 90 sekundi, odnosno CT u eseju HEPTTEM bio duži od 280 sekundi. Zato, na osnovu monitoringa ROTEM i rezultata u esejima EXTEM i FIBTEM, danas je indikovana primena preparata fibrinogena ili krioprecipitata (doza od 1–2 jedinice/kg telesne mase bolesnika). Efikasnost primenjene krioprecipitata može biti potvrđena ponavljanjem eseja EXTEM i FIBTEM. Očekivani nalaz je proširenje parabole u eseju FIBTEM do optimalnih 15–20 mm (12, 13, 21, 24).

U grupi ispitanih bolesnika u našoj ustanovi bilo je tri puta više bolesnika muškog pola u poređenju sa

procentom žena – što se značajno razlikuje od njihovog učešća u opštoj populaciji, utvrđenog popisom stanovništva 2011. godine u Srbiji (34). Međutim, distribucija bolesnika prema polu je u skladu sa učestalošću kardiovaskularnih bolesti po polu – veća proporcija muškaraca u odnosu na žene u premenopauzi, a slična ili veća kod žena u postmenopauznoj životnoj dobi (preko 50 godina) (35).

U našoj studiji u grupi  $\leq 50$  godina uzrasta, bilo je 2,8% od ukupnog broja operisanih žena i 6,5% od ukupno operisanih muškaraca. U grupi operisanih bolesnika od 50–70 godina, bilo je 68% muškaraca i 60,5% žena, a u grupi  $\geq 70$  godine života bilo je 25,5% muškaraca i 36,8% operisanih žena.

Uzrast operisanih bolesnika je takođe u skladu sa učestalošću kardiovaskularnih bolesti po starosnim grupama u stanovništvu (35). Najveći broj elektivno operisanih bolesnika, bilo je uzrasta 50–70 godina. U retrospektivnoj studiji Nemačkih autora (4) takođe je ubedljivo najveći broj operisanih bio uzrasta 50–71 godina.

Od 1021 bolesnika kod 748 urađena je samo CABG, dok je kod ostalih 273 bolesnika izvedena je kombinovana intervencija CABG+HVS. Jedna od veoma bitnih razlika između CABG i CABG+HVS operacija bila je u dužini trajanja VTK – zbog čega je rizik od postoperativnog krvarenja bio veći u grupi CABG+HVS. Najveći broj CABG intervencija (535) i CABG+HVS intervencija (140) urađeno je kod bolesnika uzrasta 50–70 godina.

Razlika po polu u grupi CABG  $\geq 70$  godina bila je u skladu sa razlikama u ukupnom broju operisanih bolesnika; u grupi CABG+HVS ovaj odnos je bio izmenjen, sa većim učestalošću ispitanika ženskog pola.

Kod intervencija CABG 77,4% bolesnika muškog pola, a 29,4% žena je operisano bez primene alogene hemoterapije. U grupi CABG+HVS 53% bolesnika muškog pola i 21,1% žena, takođe nisu primali alogene komponente krvi. Naime, ovi bolesnici su zbrinuti isključivo autolognim transfuzijama – što je za kardiohirurške intervencije impozantan rezultat. Najzad, jasno je uočljiva razlika u transfuzijskom zbrinjavanju bolesnika muškog i ženskog pola. Naime, uz reinfuziju ISK/E, značajno veći procenat žena je zbrinut i primenom alogenih eritrocita, što je posledica češće pojave preoperativne anemije kod žena, u poređenju sa muškarcima.

## Zaključak

Implementacija algoritma savremenog transfuzijskog zbrinjavanja, bazirane na nalazima monitoringa ROTEM/MEA u perioperativnom periodu, omogućava statistički značajno smanjenje hemoterapije kod kardiohirurških bolesnika. Primena ISK/E predstavlja efikasno i bezbedno (u imunskom i transmisijskom pogledu) transfuzijsko lečenje. Primena alogenih hemoprodukata opravdana je samo onda kada su iscrpljene sve mogućnosti autologne transfuzije i farmakološke hemostatske terapije.

## Literatura

1. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007; 116: 2544-52.
2. Despotis G, Avidan M, Eby C. Prediction and management of bleeding in cardiac surgery. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 111-7.
3. 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.
4. Geissler RG, Roterling H, Buddendick H, Franz D, Bunzemeier H, Roeder N, et al. Utilisation of blood components in cardiac surgery: A single-centre retrospective analysis with regard to diagnosis-related procedures. *Transfus Med Hemother* 2015; 42: 75-82.
5. Dixon B, Santamaria JD, Reid D, Collins M, Rechnitzer T, Newcomb AE, et al. The association of blood transfusion with mortality after cardiac surgery: cause or confounding. *Transfusion* 2013; 53: 19-27.
6. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER, Houghtaling PL, Blackstone EH, et al. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1780-90.
7. Kuduvali M, Oo AY, Newall N, Grayson AD, Jackson M, Desmond MJ, et al. Effect of perioperative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 592-8.
8. Scharbert G, Auer A, Kozek-Langenecker S. Evaluation of the platelet mapping assay on rotational thromboelastometry ROTEM. *Platelets* 2009; 20: 125-30.
9. Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NKJ. Effect of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit Care* 2014; 18: 518.
10. Ferreira JL, Sibbing D, Angiolillo DJ. Platelet function testing and risk of bleeding complications. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1128-35.
11. Siller-Matula JM, Francesconi M, Dechant C, Jilma B, Maurer G, Delle-Karth G, et al. Personalized antiplatelet treatment after percutaneous coronary intervention: The MADONNA study. *Int J Cardiol* 2012; 167: 2018-23.
12. Weber CF, Dietrich W, Spannagl M, Hofstetter C, Jambor C. A point-of-care assessment of the effects of desmopressin on impaired platelet function using multiple electrode whole-blood aggregometry in patients after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2010; 110: 702-7.
13. Mammen EF, Koets MH, Washington BC, Wolk LW, Brown JM, Burdick M, et al. Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery. *Semin Thromb Hemost* 1985; 11: 281-92.
14. Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology* 2010; 113: 1205-19.
15. Ternström L, Radulovic V, Karlsson M, Baghaei F, Hyllner M, Bylock A, et al. Plasma activity of individual coagulation factors, hemodilution and blood loss after cardiac surgery: A prospective observational study. *Thromb Res* 2010; 126: e128-33.
16. Tschöpe D, Schultheiss HP, Kolarov P, Schwippert B, Dannehl K, Nieuwenhuis HK, et al. Platelet membrane activation markers are predictive for increased risk of acute ischemic events after PTCA. *Circulation* 1993; 88: 37-42.
17. Kovač M, Balint B, Bogdanović G. Bazična i klinička transfuziologija. Beograd: Medicinski fakultet; 2020.
18. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 131-8.
19. van Straten AH, Kats S, Bekker MW, Verstappen F, ter Woortst JF, van Zundert AJ, et al. Risk factors for red blood cell transfusion after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24: 413-7.
20. Hessel EA 2nd, Levy JH. Guidelines for perioperative blood transfusion and conservation in cardiac surgery: lessons and challenges. *Anesth Analg* 2010; 111: 1555-9.
21. Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirschke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: Value of "bedside" thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1052-7.
22. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA, et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 312-9.
23. Anderson L, Quasim I, Soutar R, Steven M, Macfie A, Korte W. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in a cardiac intensive care unit. *Transfus Med* 2006; 1: 31-9.
24. Goerlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud AAP, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol* 2019; 72: 297-322.
25. Balint B, Pavlovic M, Ostojic G, Vucetic D, Todorovic M. Improved cytoreductive potential of plateletapheresis in treatment of symptomatic thrombocytosis: A single center study. *Vojnosanit Pregl* 2019; 76: 559-60.
26. Reece MJ, Klein AA, Alviz EA, Hastings A, Ashwort A, Freeman C, et al. Near-patient platelet function testing in patients undergoing coronary artery surgery: a pilot study. *Anaesthesia* 2011; 66: 97-103.
27. Panizza R, Antonucci E, Maggini N, Romano E, Gori AM, Maruccia R, et al. Assessment of platelet function on whole blood by multiple electrode aggregometry in high-risk patients with coronary artery disease receiving antiplatelet therapy. *Am J Clin Pathol* 2009; 131: 834-42.
28. Spiess, BD, Tuman KJ, McCarthy RJ, DeLaria GA, Schillo R, Ivankovich AD. Thromboelastography as an indicator of postcardiopulmonary bypass coagulopathies. *J Clin Monit* 1987; 3: 25-30.
29. Görlinger K, Jambor C, Hanke AA, Dirkmann D, Adamzik M, Hartmann M, et al. Perioperative coagulation management and control of platelet transfusion by point-of-care platelet function analysis. *Transfus Med Hemother* 2007; 34: 396-411.
30. Rahe-Meyer N, Winterhalter M, Boden A, Froemke C, Piepenbrock S, Calatzis A, et al. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery and platelet function assessment by multiple electrode aggregometry. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 168-75.
31. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-Care Testing: A prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2012; 117: 531-47.
32. Solomon C, Hartmann J, Osthaus A, Schöchl H, Raymondos K, Koppert W, et al. Platelet concentrates transfusion in cardiac surgery in relation to preoperative point-of-care assessment of platelet adhesion and aggregation. *Platelets* 2010; 21: 221-8.
33. Greinacher A, Kiefel V, Klüter H, Kroll H, Pötzsch B, Riess H. Recommendations for platelet transfusion by the Joint Thrombocyte Working Party of the German Societies of Transfusion Medicine and Immunohaematology (DGTI), Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), and Haematology and Oncology (DGHO). *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 2675-9.
34. Starost i pol: Popis stanovništva, domaćinstava i stanova 2011 Knjiga 2. Beograd: Republički zavod za statistiku; 2012. [www.popis2011.stat.rs](http://www.popis2011.stat.rs).
35. Ostojic M, Dimkovic S, Vasiljevic Z, Gajic I, Vukcevic V, Seferovic P, et al. Preporuke za prevenciju ishemijske bolesti srca. Beograd: Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji; 2002. [http://www.azus.gov.rs/wp-content/uploads/2011/02/ishemijska\\_bolest\\_srca.pdf](http://www.azus.gov.rs/wp-content/uploads/2011/02/ishemijska_bolest_srca.pdf)