

Lijekovi i metode

Drugs and procedures

KAKO POBOLJŠATI TRANSFUZIJSKO LIJEČENJE BOLESNIKA PODVRGNUTIH UGRADNJI TOTALNIH ENDOPROTEZA KUKA I KOLJENA?

HOW TO IMPROVE PERIOPERATIVE BLOOD MANAGEMENT IN PATIENTS UNDERGOING TOTAL HIP OR KNEE REPLACEMENT SURGERY?

DAGMAR OBERHOFER, KATA ŠAKIĆ, SAŠA JANKOVIĆ, DINKO TONKOVIĆ, GORAN VRGOČ*

Deskriptori: Totalna endoproteza kuka; Totalna endoproteza koljena; Krvarenje, perioperacijsko; Transfuzija krvi; Transfuzija krvi, autologna

Sažetak. Operacije ugradnje totalnih endoproteza (TEP) kuka i koljena praćene su znatnim gubitkom krvi, što često zahtijeva transfuziju homologne (od davaoca) ili autologne (vlastite) krvi. S obzirom na rizike od transfuzije homologne krvi, cijenu krvnih pripravaka i elektivnu vrstu zahvata, u novije se vrijeme ističe važnost alternativnih postupaka kako bi se smanjila upotreba homologne krvi. U istraživanju smo prospektivno dokumentirali perioperacijski gubitak krvi i potrošnju krvnih pripravaka kod 65 konsekutivnih bolesnika podvrgnutih primarnim operacijama ugradnje TEP-a kuka (n=30) i koljena (n=35) u našoj ustanovi bez primjene metoda davanja autologne krvi. Ukupni gubitak krvi kod TEP-a kuka (1329,7±364,8 ml) i koljena (1427,3±660,4 ml) bio je u skladu s podacima u literaturi i bez značajne razlike između dvije skupine bolesnika. Međutim postotak bolesnika koji su primili homolognu krv (63,3% kod TEP-a kuka i 82,6% kod TEP-a koljena) bio je znatno veći nego kod sličnih bolesnika u novijim studijama. U radu su navedeni najvažniji postupci za smanjenje transfuzije homologne krvi koji uključuju protokol za perioperacijsko vođenje bolesnika, definiranje vrijednosti hemoglobina kao *transfusion triggera*, korekciju preoperacijske anemije intravenskim preparatima željeza, upotrebu jedne ili više metoda davanja autologne krvi, primjenu antifibrinolitika (traneksamična kiselina) i/ili druge komplementarne postupke. Na osnovi podataka o efikasnosti pojedinih metoda smatramo da rutinska upotreba krvnih produkata kod operacija TEP-a kuka i koljena nije opravdana ni izvan specijalnih ustanova i klinika za ortopediju.

Descriptors: Arthroplasty, replacement, hip; Arthroplasty, replacement, knee; Blood loss, surgical; Blood transfusion; Blood transfusion, autologous

Summary. Total hip and knee arthroplasty is associated with significant perioperative blood loss, necessitating often blood transfusions. Because of risks and cost of allogenic blood transfusion and elective types of surgery several alternative methods have been developed to reduce allogenic blood use. We prospectively audited 65 consecutive patients undergoing primary total hip (THR; n=30) or knee replacement (TKR; n=35) at our Department of Orthopaedic Surgery which did not use autologous blood collection methods. Total blood loss in THR (1329.7±364.8 ml) and TKR (1427.3±660.4 ml) was similar to previously reported and without significant difference between the groups. However, we reported high transfusion rates with 63.3% of THR and 82.6% of TKR patients receiving allogenic blood. Important steps to reduce allogenic blood use would include implementation of restrictive transfusion protocols with a defined hemoglobin value as a transfusion trigger, correction of preoperative anemia with i.v. iron ± erythropoietin, use of one or more modalities of autologous transfusion (postoperative autotransfusion, preoperative blood donation), pharmacological agents like tranexamic acid (anti-fibrinolytic) and other complementary procedures. There is sufficient evidence in literature about the cost-benefit of certain methods which makes routine use of allogenic blood in THR and TKR surgery unacceptable even at general orthopaedic surgery departments.

Liječ Vjesn 2012;134:322–327

Operacije ugradnje totalne endoproteze (TEP) kuka i koljena, osobito revizijske operacije, praćene su znatnim intraoperacijskim i poslijeoperacijskim krvarenjem. Prema podacima u literaturi perioperacijski gubitak krvi kod ovih operacija iznosi 800–2000 ml.^{1–4} Osim mjerljivoga gubitka krvi postoji i gubitak krvi u meka tkiva i zglojni prostor koji nije vidljiv i može iznositi do 50% ukupnoga gubitka krvi. Prospektivna multicentrična europska studija s ciljem utvrđivanja upotrebe autologne i homologne krvi kod ugradnje TEP-a kuka (2640 bolesnika) i koljena (1305 bolesnika) pokazala je značajnu razliku između preoperacijske procjene i stvarnog, tj. izračunanoga gubitka krvi.¹ Kod TEP-a kuka i koljena procijenjeni gubitak krvi iznosio je 750 ml, odnosno

800 ml (medijan), dok je izračunani gubitak krvi iznosio 1944 ml, odnosno 1934 ml (medijan). Ova je vrijednost dobivena s pomoću formule koja se zasniva na ukupnom volumenu krvi i razlici preoperacijskog hematokrita i hemato-

* **Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KB Sveti Duh** (dr. sc. Dagmar Oberhofer, dr. med.; prof. dr. sc. Kata Šakić, dr. med.; doc. dr. sc. Dinko Tonković, dr. med.), **Zavod za ortopediju, KB Sveti Duh** (doc. dr. sc. Saša Janković, dr. med.; Goran Vrgoč, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. D. Oberhofer, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica Sveti Duh, Sveti Duh 64, 10000 Zagreb, e-mail: dagmar.oberhofer@zg.htnet.hr

Primljeno 18. siječnja 2012., prihvaćeno 28. studenoga 2012.

krita 3. poslijeoperacijski dan uz dodatak volumena transfundirane krvi. Uobičajeni način nadoknade akutnoga gubitka krvi kod kirurških bolesnika jest transfuzija homologne krvi. Unatoč znatnom napretku na području transfuziologije i imunologije nakon otkrića AB0 krvnih grupa 1901. godine (Karl Landsteiner) transfuzija krvnih pripravaka nije potpuno nerizična. S epidemijom HIV-a početkom 80-ih godina prošlog stoljeća posebna se pozornost pridala prijenosu virusnih infekcija – HIV-a, hepatitisa B i C, a u novije vrijeme i slučajevima prijenosa Creutzfeldt-Jakobove bolesti posredovane prionima. Transfuzija homologne krvi može biti povezana i s drugim teškim komplikacijama kao što su: akutna hemolitička reakcija zbog transfuzije AB0 inkompatibilne krvi, najčešće kao rezultat administrativne pogreške; odgođena hemolitička reakcija; febrilne nehemolitičke reakcije (najčešće); urtikarijske i druge alergijske reakcije; akutna ozljeda pluća inducirana transfuzijom (TRALI); imunosupresija te neimunosne reakcije kao volumensko opterećenje i promjene u krvnim pripravcima zbog pohrane (stvaranje mikroagregata, neimunosna hemoliza i dr.).^{5,6} Imunosupresija uzrokovana transfuzijom povezuje se s većom učestalosti postoperacijskih infekcija – infekcija rane, ali i drugih infekcija, npr. mokraćnih putova^{1,7,8} te češćom pojavom recidiva kolorektalnog karcinoma nakon kirurškog liječenja.⁹ Dva velika prospektivna multicentrična istraživanja^{1,7} potrošnje krvnih pripravaka kod bolesnika podvrgnutih ugradnji TEP-a kuka i koljena (primarne unilateralne, ali i revizijske i bilateralne proteze) u SAD-u i Europi koja su uključila 9482, odnosno 3945 bolesnika pokazala su veću učestalost infekcija kod bolesnika koji su primili homolognu krv. U studiji Bierbauma⁷ 4409 bolesnika primilo je transfuziju krvi, 66% autolognu, a 34% homolognu krv. Učestalost infekcija kod bolesnika koji su primili homolognu krv bila je 7%, dok je kod bolesnika koji su primili autolognu krv učestalost bila 4% ($P < 0,05$), a kod bolesnika koji nisu primili krv 3%. Rosencher¹ također navodi značajno manje infekcija rane kod bolesnika koji su primili samo autolognu krv (1%) u odnosu na bolesnike koji su primili samo homolognu krv (4%).

Cilj rada

Uzimajući u obzir navedene rizike od transfuzije homologne krvi, cijenu krvnih pripravaka koja uključuje postupak pripreme i testove kompatibilnosti prije transfuzije koncentrata eritrocita te česti problem ograničene količine donirane krvi i elektivnu vrstu kirurškog zahvata, posljednjih se godina ističe važnost metoda davanja autologne krvi, ali i drugih postupaka kako bi se smanjila upotreba homologne krvi kod velikih ortopedskih zahvata. Cilj ovoga rada bio je dokumentirati potrošnju krvnih pripravaka kod bolesnika podvrgnutih operacijama TEP-a kuka i koljena u našoj ustanovi, tj. u uvjetima izvan specijalne ustanove ili klinike za ortopediju te na osnovi podataka u literaturi preporučiti metode kojima bi se smanjila upotreba homologne krvi i poboljšala kvaliteta liječenja ovih bolesnika.

Bolesnici i metode

Radi se o prospektivnom opažajnom istraživanju u koje smo uključili konsektivne bolesnike podvrgnute planiranim operacijama ugradnje endoproteza kuka i koljena u KB Sveti Duh 2011. godine s planiranim brojem od minimalno 30 ispitanika u svakoj skupini. Bolesnici podvrgnuti revizijskim operacijama i bolesnici s poremećajem zgrušavanja (npr. trombocitopenija, koagulopatija zbog oštećenja jetre)

nisu bili uključeni u istraživanje. Budući da neki operateri izvode operacije TEP-a koljena u bližoj stazi, a drugi bez, uključili smo ukupno 35 bolesnika podvrgnutih TEP-u koljena kako bismo mogli preliminarno usporediti intraoperacijski, poslijeoperacijski i ukupni gubitak krvi s obzirom na tehniku kirurškog zahvata.

Za sve bolesnike dokumentirali smo demografske karakteristike (dob, spol, tjelesnu težinu), ASA-status (klasifikacija bolesnika u skupine 1–5 ovisno o težini komorbiditeta prema Američkom anesteziološkom društvu), preoperacijsku vrijednost hemoglobina, vrstu anestezije (spinalna, opća), trajanje operacije te procijenili intraoperacijski i poslijeoperacijski gubitak krvi. Intraoperacijski gubitak krvi odredili smo mjerenjem količine krvi u aspiratoru uzimajući u obzir količinu tekućine upotrijebljene za ispiranje kao i procjenom gubitka krvi u gazama. Odluku o transfuziji koncentrata eritrocita i drugih krvnih pripravaka za vrijeme operacije donosio je nadležni anesteziolog. Poslijeoperacijski gubitak krvi odredili smo mjerenjem gubitka krvi preko drenaža iz operacijskog područja i procjenom eventualnog krvarenja u zavojni materijal. Crvenu krvnu sliku i hemoglobin odredili smo 1 sat nakon operacije, 1., 2. i 5.–7. poslijeoperacijski dan ili prema kliničkoj slici. Za bolesnike koji su poslijeoperacijski primljeni u jedinicu intenzivnog liječenja odluku o transfuziji koncentrata eritrocita i drugih krvnih pripravaka donosio je nadležni anesteziolog, a za bolesnike koji su smješteni na odjel odluku je donosio ortoped, u oba slučaja prema vlastitoj procjeni uzimajući u obzir komorbiditete bolesnika, kliničku sliku i vrijednosti hemoglobina. Svi bolesnici primili su trombotičku profilaksu niskomolekularnim heparinom nadroparinom ili dalteparinom jedanput na dan u preporučenoj dozi, s početkom primjene večer prije operacije. Bolesnike smo pratili u vezi s pojavom komplikacija kao što su infekcija rane, pneumonija, uroinfekcija i/ili duboka venska tromboza do otpusta iz bolnice.

Statističke metode: Kvalitativne i kategoričke varijable prikazane su apsolutnim brojevima i postocima, a za testiranje razlika između skupine bolesnika kod kojih je učinjen TEP kuka i koljena korišten je hi-kvadrat test. Kvantitativne varijable prikazane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Za usporedbu kvantitativnih podataka između dvije skupine ispitanika korišten je Studentov t-test. P -vrijednost $< 0,05$ smatrala se statistički značajnom.

Rezultati

Analizirano je ukupno 65 ispitanika, i to 30 bolesnika kod kojih je ugrađen TEP kuka i 35 bolesnika kod kojih je ugrađen TEP koljena od kojih je 18 operirano u bližoj stazi, a 17 bez nje. Demografske karakteristike i preoperacijski status bolesnika prikazani su u tablici 1. Vidi se da je kod TEP-a koljena bilo značajno više žena nego kod TEP-a kuka, dok nije bilo značajne razlike u drugim demografskim pokazateljima, ASA-statusu i preoperacijskoj vrijednosti hemoglobina između dvije skupine. Većina bolesnika bila je dobrog općeg stanja, ASA-klasifikacije 2 (84,6% ukupnih bolesnika). Kod TEP-a kuka 4 su bolesnika imala preoperacijski hemoglobin ispod 125 g/L, a kod TEP-a koljena 7 bolesnika imalo je preoperacijski hemoglobin od 125 g/L ili niži.

Većina bolesnika (89,2% ukupnih bolesnika) operirana je u spinalnoj anesteziji s time da je kod 2 bolesnika podvrgnuta ugradnji TEP-a koljena zbog dužine operacije spinalna anestezija nakon popuštanja bloka konvertirana u opću (tablica 2). Prosječno trajanje operacija TEP-a kuka (103,5 ± 23,1 min.), bilo je značajno kraće nego operacija TEP-a ko-

Tablica 1. Karakteristike bolesnika podvrgnutih operaciji TEP-a kuka i koljena

Table 1. Characteristics of patients undergoing THR and TKR surgery

	TEP kuka /THR (n=30)	TEP koljena /TKR (n=35)	P-vrijednost /P value
Spol/Sex			
Muškarci/men (%)	15 (50%)	7 (20%)	0,0174
Žene/women (%)	15 (50%)	28 (80%)	
Dob (god.)/Age (years)	66,4 ± 9,2	67,7 ± 7,9	NS
Težina (kg)/Weight (kg)	89,3 ± 15,2	82,8 ± 13,6	NS
ASA-status*/ASAstatus*			
2	24 (80%)	31 (88,6%)	NS
3	6 (20%)	3 (11,4%)	
Preoperacijski hemoglobin (g/L) /Preoperative hemoglobin (g/L)	143,2 ± 14,1	135,5 ± 11,7	NS

Prikazani su brojevi srednja vrijednost ± SD ili broj (%) / Values are mean ± SD or number (proportion)

Legenda/Legend: TEP – totalna endoproteza, THR – total hip replacement, TKR – total knee replacement, NS – statistički nije značajno/statistically not significant

* ASA (American Society of Anesthesiologists) klasifikacija bolesnika/ASA (American Society of Anesthesiologists) physical status classification:

1 – zdrava osoba/healthy patient; 2 – blaga sistemska bolest bez funkcionalnih ograničenja/mild systemic disease with no functional limitations; 3 – teška sistemska bolest s funkcionalnim ograničenjima/severe systemic disease with some functional limitation; 4 – teška sistemska bolest koja znači stalnu prijetnju za život bolesnika/severe systemic disease that is a constant threat to life; 5 – moribundni bolesnik koji vjerojatno neće preživjeti 24 sata bez operacije/moribund patient not expected to survive >24 hours without surgery

ljena (135±32,6 min). Procijenjeni intraoperacijski, poslijeoperacijski i ukupni gubitak krvi nije se značajno razlikovao između 2 skupine ispitanika. Ukupni mjerljivi gubitak krvi kod TEP-a kuka iznosio je 1329,7±364,8 ml, a kod TEP-a koljena 1427,3±660,4 ml. Veći broj bolesnika podvrgnutih operaciji TEP-a koljena primio je transfuziju koncentrata eritrocita (82,6%) u usporedbi s bolesnicima kod kojih je ugrađen TEP kuka (63,3%), iako razlika nije dosegla statističku značajnost. Broj transfundiranih koncentrata eritrocita po bolesniku bio je relativno visok: 1,89 kod TEP-a koljena i 1,03 kod TEP-a kuka sa značajnom razlikom između ove 2 skupine (P<0,001).

Najniža vrijednost hemoglobina i hemoglobina pri otpustu bila je značajno niža kod bolesnika nakon TEP-a koljena (98,0±12,5 g/L i 102,1±8,7 g/L) nego kod bolesnika nakon TEP-a kuka (106,1±11,7 g/L i 109,3±9,5 g/L), P<0,001. Unatoč nižoj vrijednosti hemoglobina trajanje hospitalizacije bilo je kraće kod bolesnika nakon TEP-a koljena nego kuka (13,0±3,3 dana u usporedbi s 14,3±2,6 dana), P<0,001.

Dio bolesnika podvrgnutih ugradnji TEP-a koljena operiran je u blijedoj stazi (n=18), a dio bez nje (n=17), kao što je navedeno u metodama. Iako se radilo o relativno malom broju ispitanika u svakoj skupini, usporedili smo trajanje operacije i perioperacijski gubitak krvi s obzirom na operacijsku tehniku. Iz tablice 3. vidi se da je intraoperacijski gubitak krvi bio manji kod bolesnika operiranih u blijedoj stazi, dok su poslijeoperacijski i ukupni gubitak krvi bili manji, ali ne statistički značajno, kod bolesnika operiranih bez blijede staze.

Rasprava

Velike ortopedске operacije kao ugradnja TEP-a kuka i koljena praćene su značajnim gubitkom krvi, što bez određenih postupaka i/ili metoda davanja autologne krvi često

Tablica 2. Karakteristike kirurških zahvata, perioperacijska transfuzija krvi, vrijednosti hemoglobina i trajanje hospitalizacije kod bolesnika podvrgnutih operaciji TEP-a kuka i koljena

Table 2. Perioperative data and duration of hospital stay in patients undergoing THR and TKR surgery

	TEP kuka /THR n=30	TEP koljena /TKR n=35	P-vrijednost/ P value
Anestezija/Anaesthesia			
Spinalna/Spinal	27 (90%)	29 (82,9%)	NS
Opća/General	3 (10%)	4 (11,4%)	
Spinalna i opća /Spinal and general		2 (5,7%)	
Trajanje operacije (min)/ Duration of surgery (min)	103,5 ± 23,1	135 ± 32,6	P<0,001
Gubitak krvi (ml) /Blood loss (ml)			
Intraoperacijski /Intraoperative	503,3 ± 231,5	516,6 ± 326,0	NS
Poslijeoperacijski /Postoperative	826,3 ± 304,8	910,7 ± 529,9	NS
Ukupni/Total	1329,7 ± 364,8	1427,3 ± 660,4	NS
Transfuzija koncentrata eritrocita /Transfusion of red blood cell concentrates			
Broj (%) bolesnika /Number (%) of patients	19 (63,3%)	29 (82,6%)	NS
Broj doza koncentrata eritrocita/Number of red blood cell units	33	66	
Broj doza po bolesniku /Number of units per patient	1,03	1,89	P<0,001
Najniži hemoglobin (g/L) /Minimal hemoglobin (g/L)	106,1 ± 11,7	98,0 ± 12,5	P<0,001
Hemoglobin prije otpusta (g/L) /Hemoglobin before discharge (g/L)	109,3 ± 9,5	102,1 ± 8,7	P<0,001
Hospitalizacija (dani) /Hospitalisation (days)	14,3 ± 2,6	13,0 ± 3,3	P<0,001

Prikazani su brojevi srednja vrijednost ± SD ili broj (%) / Values are mean ± SD or number (proportion)

Legenda/Legend: TEP – totalna endoproteza, THR – total hip replacement, TKR – total knee replacement, NS – statistički nije značajno/statistically not significant

zahtijeva transfuziju homologne krvi. Ovo je zasad uobičajeni način liječenja akutne anemije kod ortopedskih bolesnika izvan specijalnih ustanova ili klinika za ortopediju. S obzirom na rizike od transfuzije homologne krvi (iako ni autologna krv nije potpuno nerizična, npr. volumsko opterećenje, administrativne pogreške kod davanja prijeoperacijski donirane krvi ili pogreške u rukovanju sistemima za poslijeoperacijsku autotransfuziju), elektivnu prirodu zahvata i rezultate novijih kliničkih istraživanja o efikasnosti pojedinih postupaka za smanjenje transfuzije kod ovih bolesnika, potrebna je promjena dosadašnje kliničke prakse. U našoj ustanovi godišnje se obavi oko 200 operacija ugradnje TEP-a kuka i koljena bez primjene metoda davanja autologne krvi. U istraživanju smo prospektivno dokumentirali perioperacijski gubitak krvi i transfuziju koncentrata eritrocita kod 65 konsektivnih bolesnika podvrgnutih primarnim operacijama TEP-a kuka i koljena. Ukupni intraoperacijski i poslijeoperacijski gubitak krvi kod TEP-a kuka (1329,7±364,8 ml) i TEP-a koljena (1427,3±660,4 ml) u skladu je s podacima u literaturi.¹⁻⁴ Relativno velika standardna devijacija vrijednosti intraoperacijskoga gubitka krvi kod TEP-a koljena bez blijede staze (tablica 3) posljedica je velikog

Tablica 3. Trajanje operacije i procijenjeni gubitak krvi kod bolesnika podvrgnutih operaciji TEP-a koljena u blijeđoj stazi ili bez nje

Table 3. Duration of surgery and estimated blood loss in patients undergoing TKR with and without a tourniquet

	TEP koljena TKR Svi/All; n=35	Blijeda staza With tourniquet n=18	Bez blijeđe staze Without tourniquet n=17	P-vrijednost P value
Trajanje operacije (min) /Duration of surgery (min)	135 ± 32,6	131,2 ± 34,4	138,2 ± 31,3	NS
Gubitak krvi (ml)/Blood loss (ml)				
Intraoperacijski/Intraoperative	516,6 ± 326,0	484,4 ± 210,3	540 ± 425,4	P<0,001
Postoperacijski/Postoperative	910,7 ± 529,9	1084,4 ± 695,6	750 ± 282,3	NS
Ukupni/Total	1427,3 ± 660,4	1568,7 ± 719,5	1290 ± 632,7	NS

Prikazani su brojevi srednja vrijednost ± SD/ Values are mean ± SD

Legenda/Legend: TEP – totalna endoproteza, THR – total hip replacement, TKR – total knee replacement, NS – statistički nije značajno/statistically not significant

intraoperacijskog krvarenja (2000 ml) kod jednog bolesnika zbog tehnički kompliciranog i dugotrajnoga kirurškog zahvata. Valja napomenuti da se, kao i u većini objavljenih radova, radi o procijenjenom gubitku krvi na osnovi vidljivog krvarenja, dok je stvarni, tj. izračunani gubitak krvi veći. Na primjer, kod bolesnice kod koje je učinjena operacija TEP-a koljena (tjelesna težina 75 kg, preoperacijski hemoglobin 146 g/L, hemoglobin prije otpusta 97 g/L) i koja perioperacijski nije primila transfuziju krvi, mjerljiv gubitak krvi bio je 1350 ml, dok je izračunani gubitak krvi iznosio 1750 ml. Postotak bolesnika koji su primili transfuziju krvi (63,3% kod TEP-a kuka i 82,6% kod TEP-a koljena) znatno je viši nego kod sličnih bolesnika u novijim studijama (kontrolna skupina u istraživanjima koja su ispitivala učinkovitost određenih postupaka za smanjenje transfuzije homologne krvi).¹⁰⁻¹² U navedenim istraživanjima autori su definirali graničnu vrijednost hemoglobina koja je bila indikacija za transfuziju, tzv. *transfusion trigger* (najčešće 80–90 g/L), dok je kod naših bolesnika indikaciju postavljao nadležni liječnik na osnovi kliničke slike i vrijednosti hemoglobina, ali bez definirane granične vrijednosti. U istraživanju Đurasek i suradnika³ o čimbenicima koji utječu na gubitak krvi kod ugradnje TEP-a koljena čak je 71 od 80 ispitanika primio transfuziju homologne krvi. Iako se u smjernicama Američkog anesteziološkog društva¹³ navodi da u literaturi nema dovoljno podataka za definiranje granične vrijednosti koncentracije hemoglobina kod kirurških bolesnika sa znatnim gubitkom krvi i ističe važnost procjene rizičnih faktora bolesnika (preoperacijski kardiopulmonalni status) i kliničke slike, restriktivni protokoli transfuzije kod bolesnika bez teže koronarne bolesti danas su prihvaćeni i smatraju se sigurnima.^{5,12,14} Najnovije preporuke talijanskog društva za transfuzijsku medicinu i imunohematologiju¹⁵ kod odluke o transfuziji koncentrata eritrocita u perioperacijskom razdoblju uzimaju u obzir količinu i brzinu gubitka krvi, koncentraciju hemoglobina, rizične faktore bolesnika (kardiorespiratorni i cerebrovaskularni komorbiditeti) te prisutnost simptoma i znakova neadekvatne perfuzije i oksigenacije (tahikardija, hipotenzija, EKG promjene, acidoza, saturacija centralne venske krvi ispod 60%). U vezi s indikacijom za transfuziju kod vrijednosti hemoglobina od 80 do 100 g/L kao smjernica se navodi prisutnost navedenih simptoma i znakova akutne anemije. Učestalost transfuzije i broj doza koncentrata eritrocita po bolesniku u našem istraživanju slični su podacima Helma i sur.² prije uvođenja protokola za transfuziju kod bolesnika podvrgnutih ugradnji TEP-a kuka i koljena. Protokol se zasnivao na izračunu maksimalno dopuštenoga gubitka krvi na osnovi

preoperacijskog i minimalno dopuštenog hematokrita, doknadi volumena izgubljene krvi koloidima te vrijednosti hemoglobina od 85 g/L ili simptomima anemije kao indikacije za transfuziju. Autori navode značajno manji postotak transfundiranih bolesnika i znatno manji broj transfundiranih doza eritrocita nakon uvođenja protokola, ali se osvrću i na mogućnost daljnjeg smanjenja transfuzije homologne krvi upotrebom sistema za retransfuziju poslijeoperacijski drenirane krvi. S obzirom na znatan perioperacijski gubitak krvi nakon ugradnje TEP-a kuka i koljena, sniženje praga za transfuziju kao izolirani postupak neće dovesti do zadovoljavajućeg rezultata. U literaturi postoji veći broj studija koje su ispitivale učinkovitost pojedinih postupaka i metoda davanja autologne krvi na smanjenje potrebe za transfuzijom homologne krvi kod ovih bolesnika. Pri tome se ističe važnost postojanja protokola za perioperacijsko vođenje bolesnika koji uključuje više komplementarnih postupaka prilagođenih lokalnim uvjetima kako bi se upotreba homologne krvi svela na minimum.^{1,5,12} U daljnjem tekstu prikazat ćemo ukratko novija stajališta o efikasnosti pojedinih postupaka, što bi moglo pomoći u izradi lokalnih smjernica za perioperacijsko vođenje bolesnika kod kojih se planira ugradnja TEP-a kuka i koljena izvan specijalnih ustanova/klinika za ortopediju.

Jedan od čimbenika koji je znatno povezan s rizikom od transfuzije kod ortopedskih bolesnika jest preoperacijski hemoglobin. Velike prospektivne studije o potrošnji krvnih pripravaka kod TEP-a kuka i koljena u SAD-u⁷ (9482 bolesnika) i studija Ostheo u Europi¹ (3495 bolesnika), ali i drugi autori^{3,12,16,17} pokazali su da preoperacijska anemija znatno povećava rizik od transfuzije homologne krvi. Sideropenična anemija relativno je česta pojava kod ortopedskih bolesnika starije dobi te se kod hemoglobina ispod 120–130 g/L preporučuje preoperacijska terapija iv. željezom. Eritropoetin, glikoproteinski hormon koji se sintetizira u bubregu najvažniji je regulator eritropoeze i djeluje sinergistički s iv. željezom na porast hemoglobina i smanjenje potrebe za transfuzijom.^{5,12} Međutim s obzirom na cijenu proizvoda, eritropoetin se ne može preporučiti kao standardni oblik liječenja preoperacijske anemije. U praksi to bi značilo da bolesnicima s hemoglobinom ispod 120–125 g/L pri preoperacijskom pregledu treba odrediti dodatne laboratorijske pretrage: željezo, UIBC, TIBC uz mišljenje hematologa/internista o terapiji iv. željezom (npr. Ferlecit ampule od 62,5 mg/5 ml, 2 ampule na dan tijekom 5 dana) i dogovor o kirurškom zahvatu nakon 2 tjedna.

Od postupaka davanja autologne krvi kod operacija ugradnje TEP-a koljena i kuka u kliničkoj su primjeni prijeopera-

cijska autologna donacija (PAD) i poslijeoperacijska autotransfuzija. Prijeoperacijska autologna donacija stekla je popularnost s epidemijom HIV-a u 80-im godinama u SAD-u, manje u Europi.¹⁸ Iako Bierbaum i sur⁷ u prospektivnoj analizi transfuzijskih metoda kod TEP-a kuka i koljena 1997. godine u SAD-u navode PAD kao negativni prediktor transfuzije homologne krvi, drugi autori navode visok omjer cijene i učinkovitosti metode i ne preporučuju rutinsku upotrebu PAD-a.^{1,5,19} PAD je često povezan s organizacijskim problemima, cijena jedne doze viša je od cijene homologne krvi, može rezultirati preoperacijskom anemijom i transfuzija nije posve nerizična (volumsko opterećenje, bakterijska kontaminacija, administrativne pogreške). PAD smanjuje rizik od transfuzije homologne krvi,¹² ali povećava ukupni rizik od transfuzije (autologna i homologna).^{13,20,21}

Druga metoda davanja autologne krvi koja smanjuje potrebu za transfuzijom homologne krvi jest poslijeoperacijska autotransfuzija drenirane krvi.^{5,12,22} Metoda je učinkovitija kod operacija TEP-a koljena u bližjoj stazi, gdje je glavni gubitak krvi u poslijeoperacijskom razdoblju.^{5,10–12,23} Međutim veći broj istraživanja pokazao je smanjenu potrebu za transfuzijom homologne krvi i kod TEP-a kuka.^{4,24,25} Danas se najčešće upotrebljavaju sistemi koji vraćaju neispranu krv uz primjenu specijalnih 40-mikronskih filtara. Na tržištu postoji više sistema različitih proizvođača, relativno su jednostavni za rukovanje, a cijena jednog sistema iznosi oko 750 kn. Zbog povećane količine slobodnog hemoglobina, vazoaktivnih tvari i razgradnih produkata fibrina preporučuje se vraćanje maksimalno 1000 ml drenirane krvi najkasnije do 6 sati nakon operacije.^{4,22,26} Valja napomenuti da se pojedini centri koriste rutinski objema metodama transfuzije autologne krvi, PAD-om i poslijeoperacijskom autotransfuzijom drenirane krvi.

Intraoperacijska autotransfuzija zahtijeva posebni uređaj za intraoperacijsko prikupljanje i retransfuziju krvi tzv. »cell saver«. Indicirana je kada se očekuje velik intraoperacijski gubitak krvi (>1000–1500 ml) i zbog visoke cijene dostupna je samo u specijaliziranim ustanovama. U literaturi postoji malo podataka o primjeni akutne normovolemičke hemodilucije kod operacija TEP-a kuka i koljena. Spahn¹² u pregledu literature iz 2010. godine navodi 8 manjih randomiziranih kontroliranih studija (najveća s 49 bolesnika) od kojih su samo 3 pokazale manju učestalost transfuzije homologne krvi. Liembruno i sur.¹⁵ u smjernicama za transfuziju krvi u perioperacijskom razdoblju ističu da se akutna normovolemička hemodilucija ne može preporučiti kao standardni postupak kako bi se smanjila upotreba homologne krvi.

Posljednjih godina kod operacija ugradnje TEP-a kuka i koljena u kliničkoj je primjeni i sintetski antifibrinolitički traneksamski kiselina (TXA). TXA inhibira aktivaciju plazminogena i fibrinolizu, tj. otapanje ugrušaka. Glavni je antifibrinolitički na tržištu nakon povlačenja aprotinina 2007. godine. Veći broj studija, kao i dvije nedavno objavljene metaanalize^{27–29} pokazale su da TXA smanjuje intraoperacijski i poslijeoperacijski gubitak krvi i potrebu za transfuzijom homologne krvi kod TEP-a kuka i koljena. Postoje različiti protokoli primjene TXA s različitim ukupnom dozom. Jedan od protokola uključuje davanje 10–15 mg/kg (1 g) TXA iv. u 2 doze. Prva se doza daje prije incizije, odnosno prije otpuštanja esmarha kod operacija koljena u bližjoj stazi, a druga doza nakon 3 sata. Navedene metaanalize nisu našle povećani rizik od tromboembolijskih komplikacija s TXA uz upotrebu tromboprolifakse. Ipak, TXA se smatra kontraindiciranom kod bolesnika s tromboembolijom u anamnezi. Liembruno i sur.¹⁵ u smjernicama za transfuzijsko

liječenje kirurških bolesnika navode: »TXA bi mogla biti komplementarna farmakološka metoda da se smanji potreba krvi kod kardijalnih, velikih ortopedskih operacija i transplantacija jetre, a na osnovi lokalnih protokola i uz primjenu tromboprolifakse.« U RH je dostupna aminokapronska kiselina (Cyklokapron) u ampulama od 5 ml, 100 mg/ml po cijeni od 35 kuna (1 g=70 kn). Metoda ima povoljan omjer cijene i učinka na smanjenje transfuzije krvi u odnosu na ranije iznesene postupke. Najčešće nuspojave jesu mučnina i povraćanje te hipotenzija pri prebrzom davanju. Aminokapronska kiselina je na listi lijekova Hrvatskog Zavoda za zdravstveno osiguranje – indicirana je za prevenciju i smanjenje krvarenja kod vađenja zuba bolesnika s hemofilijom, što odgovara indicaciji FDA agencije za lijekove. S obzirom na ovo, rutinska upotreba antifibrinolitičke terapije kod velikih ortopedskih operacija izvan specijaliziranih centara za sada je teško provediva.

Operacije ugradnje TEP-a kuka i koljena imaju visok rizik od tromboembolijskih komplikacija te je tromboprolifaksa antikoagulantnim lijekovima sastavni dio liječenja ovih bolesnika. Kod nas se najčešće za tromboprolifaksu rabe niskomolekularni heparini (NMH), prema nacionalnim preporukama za prevenciju venske tromboembolije³⁰ koje preporučuju davanje prve doze NMH 12 sati prije operacije. Primjena NMH u kraćem razdoblju do ili nakon operacije (2 sata prije ili unutar 6 sati nakon operacije) povećava efikasnost, ali i rizik od krvarenja.³¹ Kliničke smjernice *American College of Chest Physicians* (ACCP) zasnovane na dokazima³² preporučuju davanje prve doze NMH preoperacijski ili postoperacijski i navode da preoperacijska primjena vjerojatno nema prednosti pred postoperacijskom. Kod bolesnika s visokim rizikom od krvarenja NMH (ili fondaparinux) treba započeti 12–24 sata poslije operacije, nakon postizanja primarne hemostaze.

Ostali postupci koji mogu pridonijeti manjem perioperacijskom gubitku krvi i time smanjiti potrebu za transfuzijom homologne krvi jesu dobra kirurška tehnika i hemostaza, metode hipotenzivne anestezije te izbjegavanje hipotermije za vrijeme operacije, što utječe na agregaciju trombocita i povećava krvarenje.^{3,15} Neselektivni nesteroidni antireumatici koje bolesnici često uzimaju zbog osteoartritisa povezuju se s većim perioperacijskim gubitkom krvi kod ugradnje TEP-a kuka, ali i drugih operacija.^{33–35} Zbog toga se preporučuje izostaviti nesteroidne antireumatike minimalno 24 sata prije operacije i u ranome poslijeoperacijskom razdoblju. Selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2 (COX-2-inhibitori) ne utječu na funkciju trombocita te neki autori daju prednost ovim lijekovima za poslijeoperacijsku analgeziju.³⁶ Valja spomenuti da studija *Ostheo*¹ nije našla značajnu razliku u gubitku krvi između bolesnika koji su uzimali nesteroidne antireumatike i onih koji nisu.

Zaključak

Operacije ugradnje TEP-a kuka i koljena danas se u velikom broju izvode izvan specijaliziranih centara za ortopediju. S obzirom na rizike od transfuzije homologne krvi, elektivnu prirodu zahvata te podatke o efikasnosti pojedinih metoda za smanjenje transfuzije, rutinska upotreba krvnih produkata kod ovih bolesnika nije prihvatljiva. Nužno je postojanje protokola za perioperacijsko vođenje bolesnika koji uključuje korekciju preoperacijske anemije, definiranje jasne indicacije za transfuziju, upotrebu jedne ili više metoda davanja autologne krvi i/ili druge komplementarne postupke kako bi se upotreba homologne krvi svela na minimum.

Rad je napravljen u KB Sveti Duh u Zagrebu.

L I T E R A T U R A

- Rosencher N, Kerckamp HE, Macheras G i sur. Orthopedic Surgery Transfusion Hemoglobin European Overview (OSTHEO) study: blood management in elective knee and hip arthroplasty in Europe. *Transfusion* 2003;43:459–69.
- Helm AT, Karski MT, Parsons SJ, Sampath JS, Bale RS. A strategy for reducing blood-transfusion requirements in elective orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85-B:484–9.
- Đurasek J, Dovžak-Bajsi I, Šarić V. Čimbenici koji utječu na gubitak krvi u bolesnika kod ugradnje totalne endoproteze koljena. *Acta Med Croat* 2010;64:209–14.
- Tripković B, Buković D, Šakić K, Šakić Š, Buković N, Radaković B. Quality of the blood sampled from surgical drainage after total hip arthroplasty. *Coll Antropol* 2008;32:153–60.
- Kleinert K, Theusinger OM, Nuernberg J, Werner CML. Alternative procedures for reducing allogenic blood transfusion in elective orthopedic surgery. *Musculoscel J Hosp Spec Surg* 2010;6:190–8.
- Ibister JP. Blood component therapy. U: Fink MP, Abraham E, Vincent J-L, Kochanek PM, ur. *Textbook of critical care*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005, str. 1427–35.
- Bierbaum BE, Callaghan JJ, Galante JO, Rubash HE, Tooms RE, Welch RB. An analysis of blood management in patients having a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:2–10.
- del Trujillo, Carrero A, Munoz M. The utility of the perioperative autologous transfusion system OrthoPAT in total hip replacement surgery: a prospective study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008;128:1031–38.
- Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1): CD005033.
- Moonen AF, Knoors NT, van Os JJ, Verburg AD, Pilot P. Retransfusion of filtered shed blood in primary total hip and knee arthroplasty: a prospective randomized clinical trial. *Transfusion* 2007;47:379–84.
- Singh YK, Singh PK, Javed S, Kumar K, Tomar J. Autologous transfusion of drain contents in elective primary knee arthroplasty: its value and relevance. *Blood Transfus* 2011;9:281–5.
- Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery. A systematic review of the literature. *Anesthesiology* 2010;113:482–95.
- The American Society of Anesthesiologists Task Force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology* 2006;105:198–208.
- Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008;36:2667–74.
- Liumbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion management of patients in the perioperative period. II. The intraoperative period. *Blood Transfus* 2011;9:189–217.
- Salido JA, Marin LA, Gomez LA, Zorrilla P, Martinez C. Preoperative hemoglobin levels and the need for transfusion after prosthetic hip and knee surgery: analysis of predictive factors. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A:216–20.
- Aderinto J, Brenkel IJ. Pre-operative predictors of the requirement for blood transfusion following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:970–3.
- Golubić Čepulić B. Prijeoperativna autologna donacija. Šakić K, Tripković B, ur. *Autotransfuzija, tromboprolifaksa i perioperacijsko krvarenje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2008, str. 99–106.
- Boettner F, Altneu EI, Williams BA, Hepinstall M, Sculco TP. Nonanemic patients do not benefit from autologous blood donation before total hip replacement. *Musculoscel J Hosp Spec Surg* 2010;6:66–70.
- Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfus Med* 2004;14:123–44.
- Forgie MA, Wells PS, Laupacis A, Fergusson D. Preoperative autologous donation decreases allogeneic transfusion but increases exposure to all red blood cell transfusion: results of a meta-analysis. International Study of Perioperative Transfusion (ISPO) Investigators. *Arch Intern Med* 1998;158:610–6.
- Šmigovec E. Poslijeoperacijska autotransfuzija. U: Šakić K, Tripković B, ur. *Autotransfuzija, tromboprolifaksa i perioperacijsko krvarenje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2008, str. 115–23.
- Atay EF, Guven M, Altintas F, Kadiogly B, Ceviz E, Ipek S. Allogenic blood transfusion decreases with postoperative autotransfusion in hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2010;44:306–12.
- Smith LK, Williams DH, Langkamer VG. Post-operative blood salvage with autologous retransfusion in primary total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:1092–7.
- Rojewski M, Krol R, Krzykowski R, Prochacki P. Value of the autotransfusion of blood recovered from the post-operative wound in arthroplasty patients. *Ortop Traumatol Rehabil* 2009;12:448–57.
- Tripković B, Sakic K, Jakovina S, Sakic S, Hrgovic Z. Hemolysis and survival of autologous red blood cells salvaged after cemented and uncemented total hip arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2010;39:76–9.
- Sukeik M, Alshryda S, Haddad FS, Mason JM. Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:39–46.
- Alshryda S, Sarda P, Sukeik M, Nargol A, Blenkinsopp J, Mason JM. Tranexamic acid in total knee replacement: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93-B:1577–85.
- Ho KM, Ismail H. Use of intravenous tranexamic acid to reduce allogenic blood transfusion in total hip and knee arthroplasty: a meta analysis. *Anaesth Intensive Care* 2003;31:529–37.
- Majerić Kogler V, Perić M, Zupančić Salek S. Nacionalne preporuke za prevenciju venske tromboembolije. Zagreb: Hrvatski liječnički zbor; 2008.
- Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anti-coagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest* 2003;124Suppl 6:379–85 S.
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF i sur. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133Suppl 6: 381S–453S.
- Robinson CM, Christie J, Malcolm-Smith N. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, perioperative blood loss and transfusion requirements in elective hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1993;8:607–10.
- Gvozdrenović L, Pajtić V, Mančić N, Ivanov D, Milić S, Gvozdrenović N. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and perioperative blood loss in major hip surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28Suppl 48:6AP5–10.
- Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2011;106:292–7.
- Weber EW, Slappendel R, Durieux ME, Dirksen R, van der Heide H, Spruit M. COX 2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative blood loss in hip surgery. A randomized comparison of indomethacin and meloxicam. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20:963–6.

