

NACIONALNE SMJERNICE

ZA SUVREMENU PERIOPERACIJSKU SKRB O KRVI

**PATIENT BLOOD
MANAGEMENT (PBM)**

Nakladnik:

Mprint

Urednici:

Nataša Kovač, Melita Buljan, Antonija Vuletić Brletić, Višnja Ivančan

Naklada:

100 komada

Tisak i grafička obrada:

www.mprint.hr

ISBN broj: 978-953-8338-20-5

CIP zapis je dostupan u nacionalnom skupnom katalogu knjižničnog sustava Bukinet pod brojem XXXXX

Zagreb, travanj 2026.

PREDGOVOR

Perioperativno upravljanje krvlju pacijenta (*engl. Perioperative - Patient Blood Management, P - PBM*) igra ključnu ulogu u osiguravanju sigurnosti pacijenata i poboljšanju kirurških ishoda. Hrvatsko društvo za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu (HDARIM) kao član Europskog društva za anesteziologiju i intenzivnu skrb (*engl. European Society of Anesthesiology and Intensive Care, ESAIC*) i Svjetske federacije anestezioloških društava (*engl. World Federation of Societies Anesthesiologists, WFSA*) slijedi preporuke navedenih društava kao i Svjetske zdravstvene organizacije (*engl. World Health Organization, WHO*) za izradu smjernica o tome kako provesti upravljanje pacijentovom krvlju (PBM) u nastojanju da se smanji globalni teret nedostatka željeza i anemije, gubitka krvi i koagulopatije s krvarenjem.

WFSA podržava poziv WHO-a na akciju za razvoj i provedbu održivih nacionalnih politika PBM-a. Stoga su Društva članice WFSA-e pokrenule su i podržale Deklaraciju iz Santa Cruz: Globalni konsenzus o PBM-u. Podržavanjem deklaracije, Društva daju svoj glas rastućem globalnom pokretu za poboljšanje ishoda pacijenata, očuvanje oskudnih resursa i smanjenje ovisnosti o transfuziji krvi koja se može izbjeći.

HDARIM je potpisnik ove deklaracije, slika 1.

„Potpisnici ove izjave, anesteziološka društva, prepoznaju ozbiljan javnozdravstveni problem koji predstavljaju nedostatak željeza, anemija, krvarenje i poremećaji koagulacije, što predstavlja veliko opterećenje za nacionalne javnozdravstvene sustave te dubok utjecaj koji ta stanja imaju na dobrobit i nepovoljne ishode hospitaliziranih pacijenata. Iz tog razloga smatramo hitnom potrebom da vodimo provedbu Politike upravljanja pacijentovom krvlju kroz njezina tri temeljna stupa: 1. Otkrivanje i liječenje anemije i nedostatka željeza; 2. Minimiziranje gubitka krvi i optimizacija koagulacije; i 3. Poboljšanje i optimizacija fiziološke tolerancije na anemiju. Kao znanstvena i udruženja, predani smo vođenju i koordinaciji napora zajedno s drugim znanstvenim društvima i našim lokalnim vlastima kako bismo jamčili ova temeljna načela te standardizaciji održive, sustavne, multidisciplinarne i multiprofesionalne politike usmjerene na očuvanje pacijentove vlastite krvi kao univerzalnog referentnog okvira u kojem ćemo zajedno raditi. - Santa Cruz de la Sierra, Bolivija. 14. listopada 2022.“



Slika 1. Predsjednica HDARIM-a, prof. dr.sc. Višnja Ivančan (u sredini) prilikom potpisivanja Deklaracije iz Santa Cruze.

Perioperativno upravljanje krvlju pacijenata (P - PBM) ima za cilj poboljšanje ishoda pacijenata uz uštedu zdravstvenih resursa i smanjenje troškova, a fokusira se na upravljanje krvlju pacijenta prije, tijekom i nakon operacije.

Ove nacionalne smjernice o perioperativnom upravljanju krvlju pacijenta rezultat su suradnje anesteziologa iz više hrvatskih bolnica, stručnjacima koji su posvećeni poboljšanju ishoda liječenja pacijenata, sigurnosti pacijenata i kvaliteti skrbi u različitim kirurškim djelatnostima.

Urednica:
Prim. dr.sc. Nataša Kovač, dr. med.

Radna skupina:

(abecednim redom)

Dr. med. Mirta Adanić – KB Merkur

Dr. med. Matea Bogdanović Dvorščak – KB Merkur

Dr. med. Melita Buljan – KB Merkur

Prim. dr. sc. Renata Curić Radivojević, dr. med. – KBC Zagreb

Dr. med. Ana Horvat – KBC Sestre milosrdnice

Prim. Katarina Kličan Jaić, dr. med. - KBC Sestre milosrdnice

Doc. dr. sc. Sanja Konosić, dr. med. – KBC Zagreb

Prim.dr. sc. Nataša Kovač, dr. med. - KBC Sestre milosrdnice

Dr. med. Marijana Rahorić Krkušek – KB Merkur

Prof. dr. sc. Tatjana Šimurina, dr. med. – OB Zadar

Dr. med. Antonija Vuletić Brletić - KBC Sestre milosrdnice

Sadržaj

PREDGOVOR	1
Radna skupina:(<i>abecednim redom</i>).....	3
Smjernice za perioperacijsko upravljanje krvlju	7
<i>Melita Buljan, Antonija Vuletić Brletić</i>	
Uvod	7
I. stup: Otkrivanje, dijagnostika i liječenje prijeoperacijske anemije.....	9
II. stup: Smanjenje perioperacijskog gubitka krvi i optimizacija hemostaze.....	16
III. stup: Povećanje fiziološke tolerancije na anemiju i racionalna transfuzijska strategija.....	25
Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u urologiji.....	28
<i>Tatjana Šimurina</i>	
Uvod.....	28
I. stup: Otkrivanje, dijagnostika i liječenje prijeoperacijske anemije.....	29
II. stup: Smanjenje perioperacijskog gubitka krvi i optimizacija hemostaze.....	30
III. stup: Optimizacija tolerancije na anemiju i restriktivna transfuzijska strategija.....	32
Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u ginekologiji i opstetriciji.....	37
<i>Katarina Kličan Jaić</i>	
Uvod.....	37
I. stup: Otkrivanje, dijagnostika i liječenje prijeoperacijske i antenatalne anemije.....	38
II. stup: Smanjenje perioperacijskog i peripartalnog gubitka krvi.....	41
III. stup: Optimizacija tolerancije na anemiju i transfuzijska strategija	46
Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u vaskularnoj kirurgiji.....	49
<i>Mirta Adanić</i>	
Uvod.....	49
I. stup: Otkrivanje, dijagnostika i liječenje anemije.....	51
II. stup: Smanjenje perioperacijskog krvarenja i optimizacija hemostaze...52	
III. stup: Optimizacija tolerancije na anemiju i transfuzijska strategija	57

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) kod velikih abdominalnih operacija.....60
Melita Buljan

Uvod.....	60
I. stup: Otkrivanje, dijagnostika i liječenje prijeoperacijske anemije.....	61
II. stup: Smanjenje perioperacijskog gubitka krvi i optimizacija hemostaze	63
III. stup: Optimizacija tolerancije na anemiju i transfuzijska strategija	64

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u ortopediji.....66
Melita Buljan

Uvod.....	66
I. stup: Otkrivanje, dijagnostika i liječenje prijeoperacijske anemije.....	67
II. stup: Smanjenje perioperacijskog gubitka krvi i optimizacija hemostaze.....	69
III. stup: Optimizacija tolerancije na anemiju i transfuzijska strategija	70

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u otorinolaringologiji (ORL) i kirurgiji glave i vrata.....71
Renata Curić Radivojević

Uvod.....	71
I. stup: Otkrivanje, dijagnostika i liječenje prijeoperacijske anemije.....	72
II. stup: Smanjenje perioperacijskog gubitka krvi i optimizacija hemostaze.....	74
III. stup: Optimizacija tolerancije na anemiju i transfuzijska strategija	75

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u neurokirurgiji..77
Nataša Kovač

I. Stup: Prijeoperacijska optimizacija	80
II. Stup: Smanjenje perioperacijskog gubitka krvi.....	81
III. Stup: Optimizacija tolerancije na anemiju.....	81

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL)86
Ana Horvat

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u transplantaciji organa.....93

Transplantacija jetre.....	93
<i>Matea Bogdanović Dvorščak</i>	
Uvod.....	93
I Stup: Patofiziologija koagulopatije u bolestima jetre	93
II. Stup: važnost ograničavanja transfuzije tijekom transplantacije jetre ...	94
III Stup PBM-a tijekom transplantacije jetre	95
Transplantacija bubrega	100
<i>Marijana Rehorić Krkušek</i>	
Uvod.....	100
I. Stup: PBM kod bolesnika s terminalnom fazom zatajenja bubrežne funkcije	101
II Stup P-PBM-a	104
Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u kardijalnoj kirurgiji.....	108
<i>Sanja Konosić</i>	
Uvod.....	108
I. Prijeoperacijsko zbrinjavanje.....	108
II. Intraoperacijsko zbrinjavanje	114
III. Perioperativna koagulacija i transfuzija.....	116
IV. Postoperativno zbrinjavanje	119
V. PBM i mehanička cirkulacijska potpora.....	120
ZAVRŠNI ZAKLJUČAK NACIONALNIH SMJERNICA ZA PERIOPERACIJSKO UPRAVLJANJE KRVLJU (PBM).....	123
ZAKLJUČCI I PREPORUKE PROIZAŠLI IZ NACIONALNE STRUČNE RASPRAVE (47. simpozij intenzivne medicine, 2024.).....	124
Sažeti algoritmi i tablice za kliničku primjenu	126
Algoritam 1: Prijeoperacijska procjena i liječenje anemije.....	126
Algoritam 2: Perioperacijsko krvarenje i koagulopatija.....	127
Algoritam 3: Transfuzijska strategija	127
Literatura.....	129

Smjernice za perioperacijsko upravljanje krvlju

Melita Buljan, Antonija Vuletić Brletić

Uvod

Primjena alogene krvi tradicionalno predstavlja standardni terapijski pristup u liječenju anemije i nadoknadi perioperacijskog gubitka krvi. Iako transfuzija u određenim kliničkim situacijama može biti životno važna i neizostavna, njezina je primjena povezana s brojnim rizicima, koji se kreću od lošijeg kliničkog ishoda do povećane smrtnosti bolesnika. Brojni dokazi upućuju na značajne varijacije u kliničkoj praksi, što sugerira da neprimjerene i nedovoljno standardizirane intervencije u upravljanju krvlju doprinose nepotrebnj i potencijalno štetnoj primjeni transfuzije.

Dosadašnje studije pokazale su da je čak 40–60 % transfuzija alogene krvi indicirano neopravdano, što znači da u velikom broju slučajeva transfuzija nije donijela kliničku korist, a nerijetko je bila povezana s nepovoljnim ishodima. Američko liječničko društvo je još 2012. godine, na Nacionalnom skupu o prekomjerno korištenim postupcima (National Summit on Overuse), transfuziju alogene krvi uvrstilo među pet najčešćih prekomjerno korištenih medicinskih intervencija. Prekomjerno korišteni postupci definirani su kao oni kod kojih je klinička korist zanemariva, dok je bolesnik izložen povećanom riziku štetnih učinaka. Dodatno, globalno se bilježi sve veći nesrazmjer između rastuće potrošnje alogenih krvnih pripravaka i smanjenih zaliha krvi, što transfuzijsko liječenje čini i značajnim javnozdravstvenim izazovom.

Koncentracija hemoglobina prepoznata je kao glavni neovisni rizični čimbenik za potrošnju alogene krvi u perioperacijskom razdoblju, osobito u bolesnika koji se podvrgavaju kirurškim zahvatima praćenima srednje velikim (500–1000 ml) ili velikim (>1000 ml) gubitkom krvi. U neanemič-

nih bolesnika akutni gubitak krvi ili masivno krvarenje može dovesti do ozbiljnih komplikacija, dok je u bolesnika s preegzistirajućom anemijom tolerancija na gubitak krvi znatno smanjena. Prijeoperacijska anemija je vrlo česta, s prevalencijom koja se kreće između 30 i 75 %, ovisno o dobi, spolu, vrsti kirurškog zahvata i prisutnosti pridruženih bolesti. Ona predstavlja neovisni rizični čimbenik za povećanu učestalost poslijeoperacijskih komplikacija, dulji boravak u bolnici i povećanu smrtnost.

Tri ključna rizična čimbenika – prijeoperacijska anemija, perioperacijski gubitak krvi i krvarenje te transfuzijsko liječenje – međusobno su povezana i tvore tzv. začarani krug perioperacijskih komplikacija. Gubitak krvi i krvarenje dovode do nastanka ili pogoršanja anemije, anemija povećava vjerojatnost transfuzijskog liječenja, dok sama transfuzija, kako su pokazale brojne studije, može povećati rizik od ponovnog krvarenja, infekcija, tromboembolijskih događaja i drugih neželjenih ishoda, dodatno komplirajući oporavak bolesnika.

Spoznaja da se svaki od navedenih rizičnih čimbenika može pravodobno prepoznati, modificirati i liječiti, s ciljem povećanja sigurnosti bolesnika i poboljšanja kliničkog ishoda, dovela je do razvoja koncepta **Patient Blood Management (PBM)**, odnosno perioperacijskog upravljanja krvlju.

PBM predstavlja multidisciplinarni, multimodalni i sustavni pristup skrbi za bolesnika, utemeljen na znanstvenim dokazima, koji je usmjeren na očuvanje i optimizaciju bolesnikove vlastite krvi. Temelji se na pravodobnoj dijagnostici i etiološki usmjerenom liječenju anemije, smanjenju perioperacijskog gubitka krvi i racionalnoj primjeni transfuzije, uz istodobno poboljšanje fiziološke tolerancije bolesnika na anemiju. Cilj PBM-a nije samo smanjenje potrošnje alogene krvi, već prvenstveno poboljšanje ishoda liječenja, smanjenje komplikacija i povećanje ukupne sigurnosti bolesnika u perioperacijskom razdoblju.

I. stup: Otkrivanje, dijagnostika i liječenje prijeoperacijske anemije

Opća načela

Prvi stup perioperacijskog upravljanja krvlju usmjeren je na pravodobno prepoznavanje, dijagnostiku i etiološko liječenje prijeoperacijske anemije u bolesnika kod kojih se planira kirurški ili drugi invazivni zahvat s očekivanim srednje velikim (>500 ml) ili velikim (>1000 ml) gubitkom krvi. Temeljni cilj ovog stupa jest optimizacija kapaciteta prijenosa kisika prije zahvata, čime se smanjuje potreba za alogenim transfuzijama i povezanim komplikacijama.

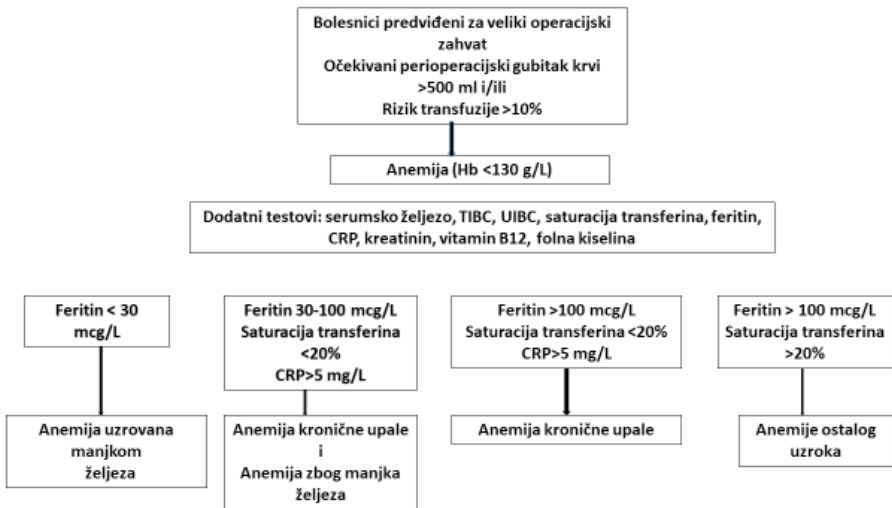
Prijeoperacijska anemija je česta u kirurškoj populaciji i javlja se u približno trećine bolesnika, dok u pojedinim skupinama, ovisno o vrsti zahvata i pridruženim bolestima, prevalencija može prelaziti 70 %. Brojni su dokazi da je prijeoperacijska anemija neovisni rizični čimbenik za povećanu učestalost poslijeoperacijskih komplikacija, dulji boravak u bolnici i povećanu smrtnost, neovisno o potrebi za transfuzijskim liječenjem.

Definicija anemije u perioperacijskom kontekstu

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, anemija se definira kao:

- hemoglobin <130 g/L u muškaraca,
- hemoglobin <120 g/L u žena,
- hemoglobin <110 g/L u trudnica.

Međutim, u perioperacijskom okruženju, osobito kod zahvata s očekivanim značajnim gubitkom krvi, preporučuje se primjena **jedinstvenog praga hemoglobina <130 g/L za oba spola**. Razlog tomu je manji cirkulirajući volumen krvi u žena, zbog čega jednak apsolutni gubitak krvi dovodi do relativno većeg gubitka i povećane potrebe za transfuzijom. Slika 1. prikazuje jednostavni algoritam koji može pomoći u dijagnostici anemije.



Slika 1. Algoritam dijagnostike anemije

Vrijeme probira i dijagnostički postupak

Svim bolesnicima kod kojih se planira elektivni zahvat s očekivanim gubitkom krvi >500 ml preporučuje se:

- određivanje kompletne krvne slike najmanje **3–8 tjedana prije planiranog zahvata**.

Ovaj vremenski okvir omogućuje adekvatnu dijagnostičku obradu i provedbu etiološkog liječenja anemije.

U slučaju snižene vrijednosti hemoglobina nužno je provesti proširenu laboratorijsku obradu radi utvrđivanja uzroka anemije.

Preporučene laboratorijske pretrage

Minimalni skup laboratorijskih pretraga u anemičnih bolesnika uključuje:

- kompletnu krvnu sliku s eritrocitnim indeksima (MCV),
- parametre metabolizma željeza:
 - serumsko željezo,
 - feritin,
 - saturaciju transferina (TSAT),
- C-reaktivni protein (CRP),
- bubrežnu funkciju (kreatinin, procjena glomerularne filtracije),
- vitamin B12,
- folnu kiselinu.

Ovisno o kliničkom kontekstu, dodatna obrada može uključivati daljnje pretrage u suradnji s nadležnim specijalistima (hematolog, gastroenterolog, nefrolog).

Manjak željeza kao najčešći uzrok anemije

Nedostatak željeza najčešći je uzrok prijeoperacijske anemije. Može nastati zbog:

- smanjenog unosa hranom (npr. veganska dijeta, gladovanje, anoreksija)
- poremećene apsorpcije,
- kroničnog gubitka krvi (npr. iz probavnog sustava ili obilna menstrualna krvarenja),
- upalnih i kroničnih bolesti.

U procjeni statusa željeza potrebno je razlikovati:

- **apsolutni manjak željeza,**
- **funkcionalni manjak željeza,**
- **sekvestraciju željeza** u sklopu upalnih stanja.

Serumski feritin smatra se najosjetljivijim pokazateljem zaliha željeza u odsutnosti upale. Vrijednost feritina $<30 \mu\text{g/L}$ visoko je specifična za apsolutni manjak željeza. Smatra se da $1 \mu\text{g/L}$ feritina odgovara 8 mg pohranjenog željeza). Kada se uz sniženu vrijednost feritina dobije $\text{TSAT} <20\%$, potrebno je u suradnji s gastroenterologom isključiti krvarenje iz probavnog trakta, što je od ključne važnosti za procjenu odgađanja operacije, radi medikamentozne korekcije manjka željeza. Pri detekciji feritina $<30 \mu\text{g/L}$ nije potrebna daljnja laboratorijska obrada. Apsolutni manjak željeza predstavlja stanje u kojem su zalihe željeza u tijelu (jetra, slezena, koštana srž) jako snižene, a često može biti prisutan i bez anemije, premda se na kraju može manifestirati i s anemijom, ukoliko se gubitak željeza ne korigira.

Feritin protein akutne faze upale te brojna upalna stanja ili pridružene bolesti utječu na njegov porast, a u takvim situacijama njegova vrijednost nije u korelaciji sa stvarnim zalihama željeza. U prisutnosti upale normalna vrijednost feritina ne uključuje deficit željeza. Za potvrdu o prisustvu upalnog stanja određuje se još i $\text{CRP} (> 5 \text{ mg/L})$. Kako je transferin jedini protein koji veže željezo, a uključen je u transport željeza, TSAT odražava dostupnost željeza za eritropoezu u koštanoj srži. Prema tome, u stanjima upale, vrijednost serumske koncentracije feritina je podignuta sa $<30 \mu\text{g}$ na $<100 \mu\text{g}$ (uz $\text{TSAT} <20\%$ i $\text{CRP} >5\text{mg/L}$. U takvim situacijama se radi o apsolutnom deficitu željeza, koji je kompliciran anemijom kronične bolesti. Funkcionalni manjak željeza nastaje zbog neadekvatne dopreme željeza u koštanu srž i nedovoljnu dostupnost za proizvodnju eritrocita, usprkos dostatnim rezervama. Karakterizira ga nedovoljno iskorištavanje te manjak bioraspoloživog željeza. Funkcionalni deficit željeza je često posljedica kronične upale ili tumora (npr. kod reumatoidnog artritisa, sistemskog lupusa, upalnih bolesti crijeva, u srčanom popuštanju ili kod kroničnog bubrežnoj zatajenja). Heparin, kao glavni regulator homeostaze željeza je u ovim stanjima povišen, te sprječava resorpciju željeza u tankom crijevu, kao i oslobađanje pohranjenog željeza u retikuloendotelnom sustavu i makrofazima. Anemija uz funkcionalni manjak željeza (FDA) je najčešće normocitna (srednji volumen eritrocita [MCV] je unutar normalnog raspona, blaga je ili umjerena ($\text{Hb } 100\text{-}110 \text{ g/L}$). Feritin je uglavnom iznad $100 \mu\text{g/L}$, često 100-

300 µg/L, a ponekad i iznad 500 µg/L, dok je zasićenost transferina <20%. Na sekvestraciju željeza u anemiji kod upalnih bolesti (anemije kroničnih bolesti ili anemije uzrokovane upalom) upućuju normalne ili povišene razine feritina tijekom upale (CRP >5 mg/L), pri čemu saturacija transferina nije smanjena. Razlikovanje ovih anemija je veoma važno jer upravo pravovaljana interpretacija laboratorijskih nalaza će pomoći u terapijskom odlučivanju. Ukoliko se radi o funkcionalnom manjku željeza, terapijska primjena željeza će biti korisna, za razliku od sekvestracije željeza, gdje se ne može očekivati povoljan odgovor na terapiju željezom. Rješavanje upalnog stanja je ključno u ovih bolesnika. Gornja granica do koje se može procijeniti FID, tj. može li se provesti nadoknada željeza, još je uvijek predmet mnogih rasprava. Ipak, većina eksperata, kao i nekoliko smjernica predlažu određivanje feritina i TSAT, te ako je TSAT <20% s varijabilnom vrijednošću feritina od 100-800 µg/L smatra se da se radi o FID. No, i ovakva preporuka ima ograničenja kod bolesnika s malignim bolestima jer snižena vrijednost serumskog željeza i TIBC uzrokovani upalom i/ili pothranjenošću može rezultirati lažno normalnom ili povišenom vrijednošću, te tako ograničiti primjenu TSAT za procjenu IDA-e. Biološki dostupno željeza se može procijeniti i pomoću laboratorijskog određivanja postotka hipokromnih eritrocita (%HYPO), koncentracije hemoglobina u retikulocitima (CHr) i topivih transferinskih receptora (sTfR), no maligne bolesti utječu na promjene i ovih parametara. Laboratorijsko određivanje hepcidina i njegova snižena vrijednost kod deficita željeza, odnosno povišena vrijednost pri upalnim stanjima, svakako bi olakšala procjenu apsolutnog ili funkcionalnog manjka željeza, ali njegova potpuna klinička primjena do danas još nije zaživjela u kliničkoj praksi.

Načela liječenja prijeoperacijske anemije

Prijeoperacijska korekcija manjka željeza i anemije uzrokovane manjkom željeza ovisi o uzroku i težini anemije (blaga, srednje teška i teška), o očekivanom perioperacijskom gubitku krvi, o vremenskom razmaku između dijagnoze anemije i operacije, te o mogućnosti odgađanja operacijskog zahvata.

Oralno željezo je terapija prvog izbora za bolesnike s normalnom funkcijom crijeva i bez pridruženih upalnih stanja. Loša podnošljivost i česte nuspojave, kao i dugi vremenski raspon (>6 mjeseci) do normalizacije hemoglobina i popunjavanja zaliha u tijelu čine ovaj način neprihvatljivim za kirurške bolesnike. Osim toga oralna primjena željeza može pridonijeti

pogoršanju upale crijeva u bolesnika koji boluju od kronične upalne bolesti crijeva.

Intravenska primjena željeza predstavlja sigurni i brzi način normalizacije hemoglobina i popunjavanja zaliha željeza u tijelu. Za razliku od peroralne primjene, intravenski primijenjeno željezo je učinkovito, bez obzira na postojanje pridruženih upalnih stanja bolesnika. Najčešće se primjenjuje ferična karboksimaltoza i ferična derizomaltoza. U primjeni su i željezna sukroza i niskomolekularni dekstran, ali uglavnom u SAD-u, u Europi rjeđe.

Za izračun deficita željeza može se koristiti Ganzonijeva jednadžba (ukupna doza željeza (mg) = tjelesna težina (kg) x (ciljna vrijednost Hb (npr 13 g/L) – aktualna vrijednost Hb (g/L) x 2,4 + zalihe željeza

- Za odrasle i djecu ≥ 35 kg za zalihe željeza se uzima vrijednost 500 mg; 15 mg/kg za TT

U kliničkoj praksi se za brzu procjenu često koriste tablice iz sažetaka opisa svojstava lijeka (npr ferična karboksimaltoza) koje, za izračun potrebne količine željeza uzimaju u obzir samo raspon hemoglobina i tjelesnu težinu. Tako npr. bolesnicima tjelesne težine ≥ 70 kg i početnog hemoglobina 100-130 g/L se preporuča ukupno 1500 mg željeza, dok bolesnicima tjelesne težine ≥ 70 kg i Hb 70-100 g/L doza se povećava na 2000 mg ≤ 35 kg

Elektivni kirurški zahvati trebaju se, kad god je to moguće, **odgoditi do korekcije anemije**, osobito ako se radi o anemiji uzrokovanoj manjkom željeza.

Liječenje treba biti etiološki usmjereno i individualizirano:

- **oralna nadoknada željeza** može se primijeniti u blažim oblicima anemije kada postoji dovoljno vremena do zahvata,
- **intravenska nadoknada željeza** preporučuje se u slučaju umjerenе i teške anemije, funkcionalnog manjka željeza, netolerancije ili neučinkovitosti oralne terapije te kada je potreban brži terapijski odgovor,
- **vitamin B12 i folna kiselina** nadoknađuju se kod dokazanog manjka,
- **lijekovi koji stimuliraju eritropoezu** mogu se razmotriti u odabranih bolesnika, uz istodobnu adekvatnu nadoknadu željeza i procjenu tromboembolijskog rizika.

Ciljevi I. stupa PBM-a

Primarni ciljevi prvog stupa PBM-a su:

- smanjenje prevalencije prijeoperacijske anemije,
- smanjenje potrebe za alogenim transfuzijama,
- poboljšanje perioperacijskog i poslijeoperacijskog ishoda,
- povećanje sigurnosti bolesnika.

Preporuke:

1. prijeoperacijska dijagnoza anemije se postavlja kod svih bolesnika, bez obzira na spol, ako imaju vrijednost hemoglobina <130 g/L

2. obradu i liječenje anemije treba učiniti 4-6 tjedana prije planirane operacije

3. kod bolesnika koji imaju vrijednost Hb <130 g/L, potrebno je učiniti dodatnu laboratorijsku obradu, radi diferencijalne dijagnoze anemije

a) feritin

b) serumska koncentracija željeza (Fe)

c) saturacija transferina (transf sat)

d) totalni kapacitet vezanja željeza (TIBC)

e) kreatinin

f) C-reaktivni protein (CRP)

g) vit B12

h) folna kiselina

4. za manjak željeza preporuča se peroralna nadoknada željeza (ako je vrijeme do planirane operacije >8 tjedana ili intravenska nadoknada (ako je vremenski razmak do planirane operacije <8 tjedana)

5. elektivne operacijske zahvate treba odgoditi do korekcije anemije (ne odnosi se na onkološke bolesnike)

6. korekciju anemije je potrebno provesti u bolesnika s planiranim većim operacijskim zahvatom (trajanje operacije >2 sata i/ili očekivanim perioperacijskim gubitkom krvi >500 ml)

7. dodatnu laboratorijsku obradu treba učiniti i u bolesnika koji imaju normalnu prijeoperacijsku vrijednost hemoglobina >130 g/L, a s očekivanim perioperacijskim gubitkom krvi >1000 ml

8. u anemičnih bolesnika, u kojih nije dijagnosticiran manjak željeza, potrebno je učiniti dodatnu obradu na druge uzroke anemije, te ih isto tako liječiti u skladu s nalazom (deficit vitamina B12 ili folne kiseline, anemija zbog kronične bubrežne bolesti).

Treba imati na umu da je za porast koncentracije hemoglobina od 10 g/L potrebno oko 165 mg pohranjenog željeza (kod bolesnika prosječne konstitucije, TT oko 70 kg). Ako tijekom operacijskog zahvata bolesnik izgubi oko 1200 ml krvi, koncentracija hemoglobina će se smanjiti za oko 30 g/L, a deficit željeza će biti oko 500 mg, što će rezultirati anemijom zbog manjka željeza, ukoliko je prijeoperacijska vrijednost željeza bila granična.

II. stup: Smanjenje perioperacijskog gubitka krvi i optimizacija hemostaze

Opća načela

Drugi stup perioperacijskog upravljanja krvlju obuhvaća mjere usmjerene na **prevenciju i smanjenje perioperacijskog krvarenja**, očuvanje bolesnikove vlastite krvi te optimizaciju hemostatskog sustava, s ciljem smanjenja potrebe za alogenom transfuzijom. Ovaj stup zahtijeva blisku suradnju kirurga, anesteziologa, transfuzijske medicine i drugih uključenih specijalnosti.

Smanjenje gubitka krvi postiže se kombinacijom:

- pravilne prijeoperacijske procjene hemostatskog statusa,
- optimizacije antitrombotske terapije,
- primjene odgovarajućih kirurških i anestezioloških tehnika,
- racionalne primjene farmakoloških i nefarmakoloških mjera očuvanja krvi.

Prijeoperacijska procjena hemostatskog statusa

Procjena rizika od krvarenja započinje detaljnom anamnezom i kliničkim pregledom. Preporučuje se strukturirani pristup koji uključuje:

- osobnu i obiteljsku anamnezu poremećaja krvarenja,
- podatke o prethodnim operacijama i krvarenjima,
- pregled aktualne terapije, osobito antikoagulantnih i antitrombocitnih lijekova,
- procjenu jetrene i bubrežne funkcije.

Rutinsko laboratorijsko testiranje koagulacije (PV/INR, APTV) ne preporučuje se u bolesnika bez anamneze krvarenja, ali je indicirano u bolesnika s poznatim poremećajima hemostaze, jetrenim bolestima, uzimanjem antikoagulantne terapije ili u slučaju planiranih zahvata visokog rizika krvarenja, tablica 1.

Molim zacrniti ili označiti odgovor (DA ili NE)	NE	DA	VALIDACIJA
Je li vam ikada dijagnosticirana bubrežna, jetrena ili bolest koštane srži?			
Jeste li ikad primijetili neko od slijedećih tipova krvarenja, ponekad bez očiglednog uzroka?			
a) Krvarenje iz nosa (bez drugih uzroka poput dugotrajnog kihanja, suhog zraka, presnažnog ispuhavanja nos, itd.			
b) Velike modrice i točkasto krvarenje (također na trupu, koje se javljaju i u odsustvu traume/udara); navedite promjer modrice			
c) Krvarenje u zglobove, meka tkiva ili u mišiće			
Jeste li ikada imali teško ili produljeno krvarenje u slučaju porezotine ili ogrebotine?			
Jeste li imali produljeno krvarenje nakon ekstrakcije zuba?			
Jeste li imali produljeno krvarenje za vrijeme ili nakon operacijskog zahvata?			
Je li vašim ranama potrebno da dugo zacijele?			
Jeste li imali slučajeve hemofilije ili poremećaja krvarenja u vašoj obitelji?			
Jeste li nedavno uzeli ili uzimate lijekove za „razrjeđivanje krvi“ (npr. Sintrom, Pradaxa, Eliquis, Xarelto, Aspenter, Plavix, Brilique, Efient i dr.			
Jeste li nedavno uzimali analgetike ili antireumatike (npr. Aspirin, Voltaren, Ibuprofen, itd.) Uzimate li biljne preparate, npr češnjak, ginko?			
Jeste li ikada imali abnormalne testove zgrušavanja krvi ili anemiju u nalazima?			
Dodatna pitanja za žene			
Imate li duga (>7 dana) i/ili više menstrualna krvarenja?			
Jeste li imali masovno krvarenje nakon poroda ili za vrijeme menstrualnog krvarenja?			

Tablica 1., procjena koagulacijskog statusa.

Upravljanje antitrombocitnom terapijom

Odluka o prekidu ili nastavku antitrombocitne terapije mora biti individualizirana i temeljena na procjeni **ravnoteže između rizika krvarenja i tromboembolijskih komplikacija**. Preporučuje se multidisciplinarni pristup (kirurg, anesteziolog, kardiolog).

Pristup antitrombotskoj terapiji

Antitrombocitni lijekovi, poput acetilsalicilne kiseline (ASA) i P2Y inhibitora klopidogrela i prasugrela, ireverzibilno inhibiraju funkciju trombocita na 7 do 10 dana (životni vijek trombocita), te je potrebno prijeoperacijsko ukidanje ovih lijekova, kako bi se postigao potpuni oporavak funkcije trombocita, dok je u slučaju terapije P2Y12 inhibitora tikagrelora potrebno prekinuti terapiju 2 do 4 dana. Nakon operacijskog zahvata, maksimalni učinak nastupa već nakon nekoliko minuta, kada se primijeni ASA, nakon 2 sata u slučaju tikagrelora, a 4-5 dana u slučaju klopidogrela (pri dozi održavanja od 75 mg).

- Antitrombocitni lijekovi za **primarnu prevenciju** u pravilu se prekidaju prije elektivnog zahvata, osobito kod operacija visokog rizika krvarenja. Rezultati studija su pokazali da postoji prevaga rizika od prekomjernog krvarenja u perioperacijskom periodu, u usporedbi s rizikom ishemijskih incidenata, povezanih s ukidanjem terapije. Za ASA se preporuča ukidanje 5-7 dana prije operacije, pogotovo ako se radi o operacijama visokog rizika od krvarenja (spinalna kirurgija, neki neurokirurški zahvati, neke oftalmološke operacije).
- Antitrombocitni lijekovi za **sekundarnu prevenciju** prekidaju se ovisno o vrsti zahvata, vremenu proteklom od kardiovaskularnog događaja ili ugradnje stenta te individualnom trombotskom riziku, radi li se o monoterapiji ili dvojnoj terapiji (DAPT). Rizik od trombotskih incidenata može biti nizak, srednji i visoki, a temelji se na anamnestičkim podatcima kao što su srčani infarkt tijekom PCI, preboljeli srčani infarkt, tromboza stenta tijekom antitrombocitne terapije, smanjena ejekcijska frakcija lijevog ventrikla (<40%), teško oštećenje bubrežne funkcije ili neadekvatno korigirana šećerna bolest.

Prije konačne odluke o ukidanju ili nastavku terapije, svakako treba razmotriti mogućost odgađanja operacijskog zahvata. Acetilsalicilna kiselina propisana za sekundarnu prevenciju značajno smanjuje rizik novih kardiovaskularnih incidenata. Perioperacijski primijenjena niska doza aspirina značajno je smanjila rizik od smrtnog ishoda, kao i srčanog infarkta nakon operacijskih zahvata, u bolesnika kojima je ranije učinjena PCI i ugrađen stent (POISE-2 studija), ali uz istovremeno značajnije krvarenje. Preporuča se prekid aspirina u perioperacijskom periodu samo u slučajevima kada se procijeni da je rizik od krvarenja veći od potencijalnog kardiovaskularnog benefita. Inhibitori trombocitnih receptora P2Y₁₂ za adenzin mogu se primijeniti kao monoterapija kod: sekundarne prevencije ranije poboljenog akutnog koronarnog sindroma, kao završni stadij deeskalirajuće strategije liječenja kod srčanog infarkta/PCI, nakon nedavnog moždanog udara, nakon perifernih vaskularnih zahvata ili u slučaju alergije/intolerancije aspirina. Primjena ovih lijekova u perioperacijskom periodu značajnije utječe na poslijeoperacijsko krvarenje, u usporedbi s aspirinom. Odluku o tome hoće li se terapija ovim lijekovima nastaviti, prekinuti ili zamijeniti aspirinom u perioperacijskom periodu mora donijeti multidisciplinarni tim (kardiolog, kirurg i anesteziolog), kada se procjenjuje visoki rizik krvarenja. Preporuča se elektivnu operaciju odgoditi za 5 dana, ako su bolesnici na terapiji tikagrelorom ili klopidegrelom, a 7 dana ako se radi o prasugrelu, ako je klinički izvedivo, osim ako se radi o bolesnicima visokog rizika od ishemijskih incidenata. Dvojna antitrombocitna terapija predstavlja kombinaciju ASA i oralnog inhibitora P2Y₁₂ i predstavlja učinkovitu terapiju za prevenciju tromboze koronarnog stenta u osjetljivom periodu nakon ugradnje stenta. Rizik od kardijalnih incidenata (okluzija stenta, srčani infarkt ili kardijalna smrt) je dvostruko veći u perioperacijskom periodu u onih bolesnika koji imaju PCI i ugrađen stent, u usporedbi s bolesnicima bez anamnestičkog podatka o stentu. Operacijski zahvat aktivira koagulacijsku kaskadu stimulirajući upalni odgovor, pa tako i trombozu, što predstavlja jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika za bolesnike koji već imaju PCI. Perioperacijski pristup takvim bolesnicima ovisi o vremenu kada je stent implantiran, o tipu stenta (drug-eluting stent ili bare-metal), lokalizaciji stenta, te broju i dužini stentova. Postoji više opcija, kada se radi o zbrinjavanju ovih bolesnika: stopiranje oba lijeka perioperacijski,

premoštavanje s inhibitorom glikoproteina IIb/IIIa ili nastavak oba lijeka, bez prekida. Na odluku o pristupu dvojnoj terapiji će svakako utjecati i vremenski razmak između postavljanja stenta i elektivne operacije, zato što je rizik od kardiovaskularnih incidenata najviši 4-6 tjedana nakon ugradnje stenta, a može perzistirati i 6-12 mjeseci. U ovom slučaju treba rizik od krvarenja prihvatiti, ako se uspoređuje s rizikom trombotskih incidenata, zbog ukidanja terapije. Dvojna terapija nakon ugradnje stenta je neophodna za vrijeme vaskularnog cijeljenja i taj proces traje nekoliko mjeseci. Prerano ukidanje dvojne terapije tijekom ovog razdoblja povezano je s visokim rizikom ishemijskih incidenata. Tijekom evaluacije bolesnika koji se pripremaju za nekardijalnu operaciju, a imaju dvojni antitrombotičnu terapiju, važno je uzeti u obzir radi li se o bolesnicima sa stabilnom koronarnom bolesti ili bolesnicima s akutnim koronarnim zbivanjem. Akutna faza bolesti podrazumijeva minimalni period od akutnog događaja, tijekom kojeg se dvojna terapija nikako ne smije prekidati i ovisi o proceduri revaskularizacije i tipu ugrađenog stenta. Dvojna terapija je obvezna tijekom 1-3 mjeseca nakon ugradnje stenta, a najmanje 1 godinu nakon srčanog infarkta koji nije zbrinjavan s PCI i stentom (elektivni zahvat treba odgoditi za to vrijeme). U slučajevima stabilne koronarne bolesti, kirurški zahvat s niskim/srednjim rizikom krvarenja i niskim trombotskim rizikom može se izvesti nakon izostavljanja P2Y₁₂ inhibitora, a nastavka terapije aspirinom. Ako se radi o kirurškom zahvatu visokog rizika krvarenja, aspirin se može isto izostaviti, ali uz multidisciplinarnu konzultaciju. Kod akutnih koronarnih zbivanja preporuča se nastaviti dvojni terapiju, a planirani operacijski zahvat treba planirati na završetku rizičnog razdoblja. Ako se radi o operacijskom zahvatu koji se ne može odgađati, tada se provode multidisciplinarnu konzultaciju i to u ustanovama koje osiguravaju interventne kardiološke zahvate i to na sljedeći način:

- dvojna terapija se može nastaviti ako se radi o operacijama niskog rizika krvarenja u bolesnika s visokim/srednje visokim trombotskim rizikom
- aspirin nastaviti nakon izostavljanja P2Y₁₂ inhibitora, u slučaju operacije srednje visokog/visokog rizika krvarenja i visokog/srednje visokog trombotskog rizika
- kod operacijskih zahvata visokog/srednje visokog rizika

krvarenja u bolesnika visokog trombotskog rizika, aspirin treba nastaviti, zajedno s intravenskom premoštavajućom terapijom, nakon izostavljanja P2Y₁₂ inhibitora

- premoštenje s kratko-djelujućim tirofibanom, eptifibatidom (inhibitori glikoproteina IIb/IIIa) ili kangrelorom, iako se rutinski ne koristi, može biti opravdano u stanjima izrazito visokog rizika, kada kirurški zahvat treba biti učinjen unutar 2-4 tjedna nakon ugradnje stenta. U ovakvim slučajevima neophodna je suradnja kardiologa i kirurga, te poslijeoperacijski nadzor bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja. Preporuča se, ponovno uvođenje inhibitora P2Y₁₂ što je ranije moguće (48 sati) nakon operacijskog zahvata uzimajući u obzir interdisciplinarnu procjenu rizika.

- **Nesteroidni protu-upalni lijekovi (NSAIDs)**

Djeluju inhibirajući COX enzime, ovisno o vrsti lijeka. Neki NSAID selektivno inhibiraju COX2 enzim, te tako uklanjaju bol upalu, a istovremeno nemaju neželjeni učinak COX1 inhibicije. Učinak NSAID na funkciju trombocita je kratkotrajan i normalizira se unutar 3 dana. Kod primjene lijekova poput ibuprofena, diklofenaka i indometacina, 50% funkcije trombocita se obnovi 6 sati nakon zadnje doze, a potpuna normalizacija se uspostavi nakon 24 sata.

Upravljanje antikoagulantnom terapijom

Bolesnici na antikoagulantnoj terapiji predstavljaju posebnu skupinu s povećanim rizikom i krvarenja i tromboembolije. Prekid ili prilagodba terapije mora se provoditi prema važećim smjernicama, uzimajući u obzir:

- vrstu antikoagulansa (antagonisti vitamina K, direktni oralni antikoagulansi),
- bubrežnu funkciju,
- tromboembolijski rizik bolesnika,
- rizik krvarenja planiranog zahvata.

Rutinsko antikoagulantno premoštenje (bridging) ne preporučuje se u ve-

ćine bolesnika, jer ne smanjuje tromboembolijski rizik, a povećava učestalost perioperacijskog krvarenja. Premoštenje se razmatra samo u bolesnika s izrazito visokim trombotskim rizikom.

Kirurške i anesteziološke mjere smanjenja gubitka krvi

Suvremene kirurške tehnike značajno doprinose smanjenju perioperacijskog krvarenja. Preporučuje se:

- primjena minimalno invazivnih kirurških pristupa kad god je to moguće,
- pažljiva disekcija i učinkovita kirurška hemostaza,
- primjena suvremenih hemostatskih instrumenata i lokalnih hemostatika,
- optimizacija položaja bolesnika radi smanjenja venskog tlaka u operacijskom polju.

Anesteziološke mjere uključuju:

- održavanje normotermije,
- izbjegavanje hemodilucije,
- optimalno upravljanje volumenskim statusom,
- razmatranje kontrolirane hipotenzije u odabраниh zahvata i bolesnika.

Farmakološke mjere očuvanja krvi

Antifibrinolitička terapija, osobito **traneksamična kiselina**, ima značajnu ulogu u smanjenju perioperacijskog krvarenja kod brojnih kirurških zahvata. Preporučuje se razmotriti njezinu primjenu u zahvatima s očekivanim značajnim gubitkom krvi, uz poštivanje kontraindikacija.

Primjena krvnih derivata i koncentrata faktora koagulacije treba biti **cilja-**

na i temeljena na kliničkom stanju i laboratorijskim nalazima, a ne rutinska.

Intraoperacijsko i poslijeoperacijsko praćenje

Tijekom i nakon operacijskog zahvata nužno je:

- kontinuirano praćenje znakova aktivnog krvarenja,
- racionalno uzorkovanje krvi radi izbjegavanja jatrogenog gubitka,
- pravodobno prepoznavanje i liječenje koagulopatije.

U ustanovama gdje je dostupno, preporučuje se korištenje **viskoelastičnih metoda** (tromboelastografija/tromboelastometrija) za brzu i ciljanu procjenu hemostaze u bolesnika s aktivnim krvarenjem.

Ciljevi II. stupa PBM-a

Ciljevi drugog stupa PBM-a su:

- smanjenje perioperacijskog gubitka krvi,
- smanjenje potrebe za alogenim transfuzijama,
- očuvanje hemostatske ravnoteže,
- smanjenje komplikacija povezanih s krvarenjem i transfuzijom.

III. stup: Povećanje fiziološke tolerancije na anemiju i racionalna transfuzijska strategija

Opća načela

Treći stup perioperacijskog upravljanja krvlju usmjeren je na **poboljšanje fiziološke tolerancije bolesnika na anemiju** uz istodobno osiguravanje adekvatne isporuke kisika svim tkivima. Cilj ovog stupa jest smanjiti ili izbjeći nepotrebnu transfuziju alogene krvi primjenom individualiziranog, restriktivnog i klinički vođenog transfuzijskog pristupa.

Anemija sama po sebi ne predstavlja automatsku indikaciju za transfuzijsko liječenje. Odluka o transfuziji mora se temeljiti na procjeni **kliničkog stanja bolesnika**, prisutnosti simptoma i znakova neadekvatne tkivne oksigenacije, a ne isključivo na laboratorijskoj vrijednosti hemoglobina.

Optimizacija fizioloških rezervi i isporuke kisika

U perioperacijskom razdoblju nužno je osigurati optimalne uvjete za toleranciju snižene koncentracije hemoglobina. Preporučuje se:

- adekvatna analgezija i sedacija radi smanjenja metaboličkih potreba i potrošnje kisika,
- održavanje normotermije (ciljna tjelesna temperatura ≥ 35 °C),
- održavanje adekvatnog minutnog volumena srca i stabilne hemodinamike,
- optimizacija ventilacije i oksigenacije,
- korekcija acidoze (ciljni pH $\geq 7,2$),
- održavanje normalne razine ioniziranog kalcija,
- racionalno upravljanje intravaskularnim volumenom uz izbjegavanje hemodilucije.

Posebnu pozornost treba posvetiti smanjenju jatrogenog gubitka krvi, osobito ograničavanjem broja i volumena uzoraka krvi za laboratorijsku dijagnostiku.

Zbrinjavanje poslijeoperacijske anemije

Poslijeoperacijska anemija vrlo je česta i javlja se u većine bolesnika nakon velikih operacijskih zahvata. Najčešći uzroci uključuju:

- prijeoperacijsku anemiju,
- perioperacijski gubitak krvi,
- učestalo uzorkovanje krvi,
- upalni odgovor na kirurški stres s porastom razine hepcidina i posljedičnim smanjenjem eritropoeze.

Transfuzija alogene krvi predstavlja najbrži, ali privremeni način korekcije anemije te ne rješava njezin etiološki uzrok. Stoga se preporučuje:

- etiološko liječenje poslijeoperacijske anemije (nadoknada željeza, vitamina B12 i folne kiseline),
- primjena intravenskog željeza u bolesnika s dokazanim ili vjerojatnim deficitom željeza,
- planiranje kontrole i reevaluacije anemije nakon otpusta iz bolnice.

Restriktivna i liberalna transfuzijska strategija

Transfuzijsko liječenje anemije može se provoditi restriktivnim ili liberalnim pristupom:

- **Restriktivna strategija** podrazumijeva transfuziju pri nižim vrijednostima hemoglobina (≤ 70 g/L ili ≤ 80 g/L) ili u prisutnosti kliničkih znakova neadekvatne tkivne oksigenacije.
- **Liberalna strategija** primjenjuje transfuziju pri višim vrijednostima hemoglobina (≤ 90 – 100 g/L), s ciljem prevencije simptomatske anemije.

Dostupni dokazi, uključujući meta-analize i smjernice međunarodnih stručnih društava, pokazuju da u većine hemodinamski stabilnih kirurških bolesnika **restriktivna transfuzijska strategija nije povezana s povećanom smrtnošću ili lošijim ishodima**, uz istodobno smanjenje potrošnje alogene krvi i transfuzijskih komplikacija.

Preporučeni transfuzijski pragovi

U hemodinamski stabilnih bolesnika bez aktivnog krvarenja preporučuje se:

- prag hemoglobina **70 g/L** za većinu bolesnika,
- prag hemoglobina **80 g/L** u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima ili smanjenom fiziološkom rezervom.

Odluka o transfuziji mora uzeti u obzir:

- kliničke simptome anemije,
- znakove hipoperfuzije ili ishemije,
- brzinu i uzrok pada hemoglobina,
- komorbiditete i dob bolesnika.

Transfuzija se preporučuje davati **jedinično**, uz kliničku reevaluaciju nakon svake transfundirane jedinice.

Posebne kliničke situacije

U određenim skupinama bolesnika (npr. bolesnici s hematološkim malignitetima, bolesnici nakon kemoterapije ili transplantacije hematopoetskih matičnih stanica) razina dokaza za optimalni transfuzijski prag je ograničena. U tim slučajevima preporučuje se individualizirani pristup uz multidisciplinarnu procjenu rizika i koristi.

Ciljevi III. stupa PBM-a

Ciljevi trećeg stupa PBM-a su:

- poboljšanje tolerancije bolesnika na anemiju,
- racionalna i sigurna primjena transfuzijskog liječenja,
- smanjenje transfuzijskih komplikacija,
- poboljšanje ukupnog perioperacijskog ishoda i sigurnosti bolesnika.

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u urologiji

Tatjana Šimurina

Uvod

Perioperacijsko upravljanje krvlju uroloških bolesnika (Perioperative Patient Blood Management, P-PBM) predstavlja integrirani, multidisciplinarni pristup skrbi koji obuhvaća mjere iz sva tri stupa PBM-a. Cilj primjene P-PBM strategija u urologiji jest smanjenje perioperacijskog gubitka krvi, racionalna primjena alogenih krvnih pripravaka te poboljšanje poslijeoperacijskog ishoda i sigurnosti bolesnika.

Opsežni urološki zahvati, osobito onkološki (radikalna prostatektomija, cistektomija, nefrektomija), povezani su s povećanim rizikom krvarenja i transfuzijskog liječenja. Brojni dokazi upućuju na to da su i anemija i transfuzija krvi, neovisno jedna o drugoj, povezane s povećanim perioperacijskim pobolom i smrtnošću, što naglašava važnost sustavne primjene P-PBM strategija u ovoj kirurškoj grani.

I. stup: Otkrivanje, dijagnostika i liječenje prijeoperacijske anemije

Prvi stup odnosi se na prepoznavanje, dijagnosticiranje i liječenje anemije i manjka željeza prije početka urološkog zahvata. Nekorigirana anemija je kontraindikacija za planirane zahvate jer je povezana s većim pobolom i smrtnošću bolesnika osobito nakon opsežnih uroloških zahvata. Nedavni rezultati multicentrične opažajne **PERIOPE** studije nam pokazuju da je prijeoperacijska anemija kod uroloških bolesnika česta i da se procjena nedostatka željeza nedovoljno provodi. Naglašena je potreba za neodgodivim djelovanjem u smjeru poboljšanja probira na anemiju i funkcionalni manjak željeza, liječenja anemije i nadoknadu zaliha željeza te rješavanje nutricijskog deficita kod bolesnika koji pristupaju urološkim zahvatima. Obzirom na manji ukupni broj cirkulirajućih eritrocita u žena koje su time ujedno izgledniji kandidati za transfuzijsko liječenje, prevladava mišljenje da ciljna vrijednost hemoglobina 130g/L prije opsežnih uroloških zahvata treba biti jednaka za žene i muškarce. Urološki bolesnici sa popratnim upalnim bolestima ili anemijom zbog kroničnih bubrežnih bolesti mogu uz intravensko željezo primati lijekove za stimulaciju eritropoeze i vitaminske dodatke. U slučaju anemije povezane s karcinomom genitourinarnog sustava, lijekovi za stimulaciju eritropoeze ne smanjuju preživljavanje niti se dovode u vezu s progresijom karcinomske bolesti.

Preporuke:

- Svim bolesnicima planiranim za opsežne urološke zahvate preporučuje se probir na anemiju i manjak željeza.
- Nekorigirana anemija smatra se **kontraindikacijom za elektivne urološke zahvate**, jer je povezana s povećanim pobolom i smrtnošću.
- Ciljna vrijednost hemoglobina prije opsežnih uroloških zahvata treba iznositi **≥130 g/L za oba spola**, zbog manjeg ukupnog volumena cirkulirajućih eritrocita u žena.
- Kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću, kroničnim upalnim

stanjima ili funkcionalnim manjkom željeza preporučuje se **intra-
venska nadoknada željeza**.

- Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu mogu se primijeniti u odabranih bolesnika uz odgovarajuću nadoknadu željeza; kod anemije povezane s karcinomom genitourinarnog sustava nisu pokazani nepovoljni učinci na preživljenje niti progresiju bolesti.
- Nutricijski deficit mora se prepoznati i liječiti kao sastavni dio prijeoperacijske pripreme.

Kod zloćudnih bolesti, osobito karcinoma mokraćnog mjehura, anemija predstavlja značajan rizični čimbenik za perioperacijsku transfuziju, a mogućnost odgode zahvata radi korekcije anemije treba procijeniti individualno, uzimajući u obzir onkološki rizik.

II. stup: Smanjenje perioperacijskog gubitka krvi i optimizacija hemostaze

Drugi stup označava minimizaciju perioperacijskog gubitka krvi i optimizaciju koagulacijskog statusa. Postizanje ovog cilja ostvarivo je kontrolom gubitka krvi pomoću namjerne hipotenzije, održavanjem normotermije, namještanjem bolesnika na operacijskom stolu, čuvanjem i primjenom autologne krvi, manje invazivnim kirurškim tehnikama poput laparoscopske ili robotske urološke kirurgije, specijaliziranim instrumentima poput bipolarnih aparata za elektrokauterizaciju, ultrazvučnih sistema, kirurških staplera i primjene lasera. Farmakološko pospješivanje hemostaze provodi se sistemskom primjenom traneksamične kiseline za vrijeme uroloških zahvata s očekivanim značajnim krvim gubitkom, primjerice kod radikalne retropubične resekcije predstojne žlijezde (prostate). Nadalje, urološkim kirurzima na raspolaganju stoji široki izbor hemostatika za topikalnu primjenu.

Preporuke:

- Prednost treba dati **minimalno invazivnim tehnikama** (laparoscopska i robotski asistirana kirurgija) u odnosu na otvorene zahvate, kada je to izvedivo.
- Preporučuje se primjena suvremenih hemostatskih instrumenata (bipolarna elektrokauterizacija, ultrazvučni sustavi, kirurški stapleri, laserske tehnike).
- Održavanje normotermije, optimalnog položaja bolesnika i kontrolirane hemodinamike sastavni su dio smanjenja krvarenja.
- **Traneksamična kiselina** preporučuje se u urološkim zahvatima s očekivanim značajnim gubitkom krvi (npr. radikalna prostatektomija).
- Na raspolaganju treba biti širok spektar lokalnih hemostatika za topikalnu primjenu.
- Kod perkutane nefrolitotomije i endoskopskih zahvata (TURP, TURBT) posebnu pozornost treba posvetiti prevenciji i pravodobnom liječenju urinarnih infekcija koje mogu povećati rizik krvarenja.

Anesteziološki tim u sklopu PBM-a odgovoran je za održavanje normotermije, normotenzije, adekvatne oksigenacije i ventilacije, osobito kod laparoscopske kirurgije.

III. stup: Optimizacija tolerancije na anemiju i restriktivna transfuzijska strategija

Treći stup odnosi se na poboljšanje i optimizaciju fiziološke plućne i srčane rezerve odnosno, optimizaciju fiziološke tolerancije poslijeoperacijske anemije i nadzor krvnih gubitaka uz restriktivnu transfuziju eritrocita temeljenu na dokazima. Prag za transfuziju predmnijeva restriktivnu razinu hemoglobina vrijednosti 7 g/dL ukoliko bolesnici akutno ne krvare i hemodinamski su stabilni, odnosno, 8 g/dL za srčane bolesnike. U novije vrijeme prevladava ekspertno mišljenje koje daje prednost nižim vrijednostima hemoglobina nasuprot liberalnijem pristupu sa višim razinama hemoglobina (9 -10 g/dL). Restriktivna transfuzijska strategija u urološkoj kirurgiji pokazuje učinkovitost u smanjenju transfuzije krvi i mogućih komplikacija koje ona nosi sa sobom a bez povećanog rizika za nepovoljne operacijske ishode i smrtnost bolesnika te uz smanjeni rizik za razvoj venskih tromboembolijskih komplikacija. Unatoč rastućim perioperacijskim nastojanjima ponekad nije moguće izbjeći poslijeoperacijsku anemiju i funkcionalni manjak željeza.

Rezultati prospektivnog randomiziranog kontroliranog pokusa pokazali su korisnost jednokratne intravenske infuzije željeza nakon opsežnih ortopedskih, abdominalnih i genitourinarnih operacija. Navedenim pristupom postiže se značajno poboljšanje koncentracija hemoglobina i feritina, smanjuje transfuzija eritrocita, optimiziraju se klinički ishodi i skraćuje trajanje bolničkog liječenja. Rezultati ove studije nameću stoga potrebu nadopune trenutnih smjernica za upravljanje krvlju bolesnika.

Posebna komponenta P-PBM-a odnosi se na određivanje najvećeg broja jedinica alogene krvi koja bi bila potrebna za određene vrste uroloških zahvata (engl. The Maximum Surgical Blood Order Schedule, MSBOS). Osnovni parametar koji je potrebno izračunati je omjer broja jedinica eritrocita koje se rutinski prijeoperacijski testiraju križnom probom (C) i broja transfundiranih jedinica eritrocita (T). Omjer C:T je koristan u racionalizaciji prilikom naručivanja krvi. Dosadašnji podatci o P-PBM-u u urologiji uglavnom su nedostadni. Javlja se neodređenost glede optimalne transfuzijske strategije u specifičnim skupinama uroloških bolesnika poput primjerice, onih s karcinomom, akutnim koronarnim sindromom, srčanim

i/ili moždanim udarom, akutnim neurološkim bolestima, hematološkim malignitetom, zatajenjem koštane srži i drugim ozbiljnim popratnim bolestima. Međutim, primjena strategija P-PBM-a temeljenih na dokazima postaje sve aktualnija u urologiji i sve više dobiva na važnosti u prvom redu zbog veće sigurnosti bolesnika. Usporedbom retrospektivne kohorte od 488 bolesnika koji su pristupali velikim urološkim i abdominalnim zahvatima bez primjene P- PBM-a nasuprot prospektivnoj kohorti od 499 bolesnika kod kojih se primjenjivao P-PBM protokol, utvrđena je značajna povezanost primjene P-PBM-a i niže incidencije transfuzije krvi koja je u ovoj studiji gotovo prepolovljena.

Korekcija anemije zahtijeva odgodu uroloških zahvata što može biti prihvatljivo za zahvate zbog dobroćudnih tumora ali nije preporučljivo ukoliko se radi o zloćudnim tumorima. Poznato je da je anemija kod bolesnika s karcinomom mokraćnog mjehura čimbenik povećanog rizika za perioperacijsko transfuzijsko liječenje. Radikalna cistektomija se najčešće izvodi u populaciji starijih bolesnika s popratnim bolestima i nutritivnim deficitom, terapijom s više različitih lijekova, anemijom zbog karcinoma i velikim rizikom kirurškog krvarenja u zdjelici, stoga je razumljivo da je incidencija perioperacijske transfuzije krvi velika te iznosi 40-60%. Utvrđeno je da intraoperacijska transfuzija povećava rizik venske tromboembolije, rizik perioperacijskog pobola i smrtnosti, učestalost infekcija kirurških rana i ponovnog prijema po otpustu te rizik povrata karcinoma što sve zajedno naglašava važnost primjene strategija P-PBM-a. Rezultati prospektivnog opservacijskog istraživanja provedenog na Odjelu za urologiju Opće bolnice Zadar tijekom trogodišnjeg razdoblja na uzorku od 160 uroloških bolesnika pokazali su značajno nižu kvalitetu poslijeoperacijskog oporavka mjerenoj Upitnikom o kvaliteti poslijeoperacijskog oporavka QoR 40 (engl. Quality of Recovery-40) prva tri dana nakon retropubične radikalne prostatektomije kada se uspoređi sa laparoskopskom radikalnom prostatektomijom. Štoviše, „otvoreni“ kirurški pristup u odnosu na laparoskopski bio je značajno povezan s većom potrebom za perioperacijskom transfuzijom krvi. Primjena transfuzijskog liječenja je nezavisni čimbenik kvalitete poslijeoperacijskog oporavka. Naime, prva tri dana od operacije značajno niže vrijednosti ukupne QoR 40 ljestvice imali su oni bolesnici koji su tijekom i nakon zahvata primili transfuziju eritrocita. Bolesnici s intraoperacijskom i/ili poslijeoperacijskom transfuzijom eritrocita značajno su lošije ocijenili zadovoljstvo s pruženim anesteziološkim uslugama kao i oni kod kojih je rađena retropubična ra-

dikalna prostatektomija. Višegodišnje radno iskustvo i vještina uroloških kirurga u izvođenju laparoskopske tehnike primijenjene u 88 bolesnika (55%) rezultirala je manjom potrebom za transfuzijom kod samo 2 bolesnika nasuprot 7 bolesnika s otvorenom radikalnom prostatektomijom. Strategije P-PBM-a usmjerene su na bolesnika te njihovom boljom implementacijom možemo poboljšati kvalitetu poslijeoperacijskog oporavka i zadovoljstvo bolesnika nakon radikalne prostatektomije. Procjena rizika krvarenja u okviru P-PBM programa prije planirane parcijalne ili radikalne nefrektomije važna je u nastojanju da se izbjegnu nepoželjni imunomodulacijski efekti transfuzije krvi u bolesnika s karcinomom bubrega. Krvarenja mogu biti velika a procjena utemeljena na dokazima uključuje brojne čimbenike poput prožiljenosti tumora, veličine kirurške resekcije, blizine velikih krvnih žila, acidoze, pothlađenosti, trajanja zahvata. Kod perkutane nefrolitotomije krvarenje nije često a smanjenje rizika se temelji na preciznom izvođenju ovog minimalno invazivnog zahvata. Urinarne infekcije pospješuju upalu bubrežnog parenhima koje zbog toga postaje podložnije krvarenju. Od važnosti je spriječiti ili neodgodivo liječiti urinarne infekcije jer one mogu pogoršati poslijeoperacijsku anemiju osobito u kroničnih bubrežnih bolesnika pri čemu treba povesti računa o međudjelovanju lijekova koje može pogoršati anemiju. Anesteziološki tim zadužen je u okviru PBM protokola za održavanje normotermije, normotenzije, oksigenacije, ventilacije s manjim dišnim volumenom s ciljem izbjegavanja tkivnog oštećenja i krvarenja pri laparoskopiji i punkcijama na pristupnim mjestima za uvođenje nefroskopa.

Transuretralna resekcija predstojne žlijezde (prostate) (engl. transurethral resection of prostate, TURP) i tumora mokraćnog mjehura (engl. transurethral resection of bladder tumor, TURBT) spadaju u česte minimalno invazivne endoskopske zahvate kod uroloških bolesnika starije životne dobi. Takvi bolesnici često imaju povećani rizik perioperacijskog krvarenja zbog popratnih bolesti ili uzimanja lijekova protiv zgrušavanja krvi. Krvarenje spada u najčešće perioperacijske komplikacije iako su suvremene urološke kirurške tehnike značajno pridonijele boljoj kontroli krvarenja. U nedavnoj retrospektivnoj, opažajnoj, kohortnoj studiji obrađeni su podatci iz elektroničke medicinske dokumentacije 80 bolesnika u periodu od jedne godine. Od ukupnog broja ispitanika njih 19 je imalo anemiju dok ostali nisu bili anemični prije planirane transuretralne resekcije predstojne žlijezde ili tumora mokraćnog mjehura. Nije utvrđena značajna povezanost između navedenih vrsta uroloških zahvata i rizika poslijeoperacijskog krvarenja. Unatoč tome što perioperacijska kontrola krvarenja kod ovih uroloških operacija može

biti zahtjevana, primjena strategija P-PBM-a u ovom slučaju nije opravdala očekivanu korist. Prijeoperacijska anemija nije značajno utjecala na učestalost ponovnog prijema bolesnika, ponovne operacije i infekcija, trajanje bolničkog liječenja niti na poslijeoperacijsku transfuziju eritrocita. Ne zanemarujući ograničenja studije dade se zaključiti da je moguće poboljšati gradiranje rizika krvarenja bez rutinske provjere manjka željeza radi njegove nadoknade prije TURP-a ili TURBT-a. Takav pristup je u skladu s ograničenjima krvnih pretraga u okviru smjernica za prijeoperacijsku pripremu.

Ključne preporuke o upravljanju krvi u urologiji temeljene na dokazima se odnose na sljedeće sastavnice:

- ranu detekciju i korekciju prijeoperacijske anemije (130 g /L) uz nadoknadu zaliha željeza intravenskim željezom
- restriktivni prag za transfuziju krvi (70 g/L, a 80 g/L za kardiovaskularne bolesnike
- primjenu jedne doze eritrocitnog pripravka uz procjenu bolesnika i provjeru vrijednosti hemoglobina nakon svake doze osim ako se ne radi o obilnom akutnom krvarenju
- dokidanje antikoagulantnih i antitrombotičkih lijekova u dogovoru sa specijalistima drugih specijalnosti
- intraoperacijsku primjenu traneksamične kiseline (1 g nakon uvoda u anesteziju i na kraju zahvata) osim kod bubrežnih bolesnika i nedavnih tromboembolijskih komplikacija
- ciljano usmjerenu transfuziju temeljenu na laboratorijskom testiranju radi transfuzije trombocita, plazme i fibrinogena kod hemostatskog deficita.

Primjena programa P-PBM-a u urologiji ima višestruku korist jer je smanjena potreba za otkazivanjem planiranih zahvata zbog nedostatka zaliha krvi, osiguravaju se pozitivni operacijski ishodi i smanjuju troškovi liječenja.

Treći stup P-PBM-a u urologiji temelji se na restriktivnoj, dokazima utemeljenoj transfuzijskoj strategiji i etiološkom liječenju poslijeoperacijske anemije.

Preporuke:

- Transfuzija koncentrata eritrocita preporučuje se pri vrijednostima hemoglobina:
 - ≤ 70 g/L u hemodinamski stabilnih bolesnika bez aktivnog krvarenja,
 - ≤ 80 g/L u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima.
- Liberalna transfuzijska strategija (Hb 90–100 g/L) ne preporučuje se rutinski.
- Restriktivna transfuzijska strategija povezana je sa smanjenjem transfuzijskih komplikacija, bez povećanja rizika nepovoljnih ishoda ili smrtnosti.
- Poslijeoperacijsku anemiju i funkcionalni manjak željeza preporučuje se liječiti **intravenskim željezom**, čime se poboljšava oporavak hemoglobina, smanjuje potreba za transfuzijom i skraćuje boravak u bolnici.

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u ginekologiji i opstetriciji

Katarina Kličan Jaić

Uvod

Najčešći razlog anemije uzrokovane manjkom željeza ili sideropenične anemije (SA) u ginekologiji je akutno ili kronično krvarenje iz maternice. Anemija zbog manjka željeza u žena u predmenopauzi uglavnom je povezana s menoragijom tj. prekomjernim (više od 80 ml po ciklusu) i/ili produljenim (više od 8 dana) menstrualnim krvarenjem i povećanim gubitkom menstrualne krvi zbog mioma maternice.

Učestalost prijeoperacijske anemije u ginekoloških bolesnica je 30-40% i povezana je s povećanim brojem transfuzija eritrocita, produljenim boravkom u bolnici, češćim prijemima na intenzivnu njegu, infekcijama, tromboembolijskim događajima i smrtnošću. Kirurško krvarenje pridonosi anemiji, povećava transfuzije alogenih pripravaka i neovisno povećava mortalitet.

Anemija zbog nedostatka željeza je najznačajniji i najučestaliji uzrok anemije u trudnoći (38%) i može izazvati brojne štetne učinke i na majku i na dijete. Kod trudnica s manjkom željeza češća je abrupcija posteljice, prijevremeni porod, eklampsija, antenatalna i postnatalna sepsa, kardiovaskularne bolesti, značajna su poslijeporođajna krvarenja s potrebom za transfuzijom krvi i mogućim razvojem šoka te smrt majke.

Mogući štetni učinci na dijete su niža porođajna težina, mrtvorodnost, slabiji kognitivni razvoj, febrilne konvulzije i poremećaji iz spektra autizma. Postpartalno krvarenje (PPH – postpartalna hemoragija) glavni je faktor rizika za tešku postpartalnu anemiju, a postpartalna

transfuzija uvelike može zakomplicirati porođaj). Zakašnjelo prepoznavanje i odgođeno liječenje akutnog krvarenja može biti pogubno za majku. Povezanost niske koncentracije hemoglobina prije poroda i povećanog rizika od PPH može pojasniti činjenicu da je postpartalno krvarenje i dalje jedan od glavnih uzroka smrtnosti roditelja u svijetu. Transfuzija alogenih krvnih produkata povezana je osim s povećanim morbiditetom i mortalitetom i s povećanim zdravstvenim troškovima te smanjenje alogene transfuzije nije samo poželjno u smislu dobrobiti za bolesnice nego je i ekonomski isplativo.

I. stup: Otkrivanje, dijagnostika i liječenje prijeoperacijske i antenatalne anemije

Prijeoperacijska anemija u ginekologiji

Prijeoperacijska anemija česta je u bolesnica planiranih za velike ginekološke operacije, s prevalencijom od 30 do 64 %.

Preporuke:

- Anemija se definira prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije:
 - Hb <120 g/L u žena,
 - Hb <110 g/L u trudnica (Hb < 110 g / L u prvom i trećem tromjesečju, Hb < 105 g / L u drugom tromjesečju, Hb < 100 g / L postpartalno).
- Nakon utvrđene anemije potrebno je uzeti detaljnu medicinsku i menstrualnu anamnezu te učiniti ciljanu laboratorijsku obradu.
- Prevalencija nedostatka željeza u bolesnica sa anemijom iznosi 40 %, a 60 % bolesnica ima apsolutni manjak željeza bez anemije. U retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila 843 žene podvrgnute velikim ginekološkim operacijama, Browning i sur. dokazali su da je

prijeoperacijska anemija čest poremećaj i da je povezana s povećanom transfuzijom eritrocita. Nakon što se preoperativno utvrdi niska razina hemoglobina, potrebno je temeljito uzeti medicinsku i menstrualnu anamnezu te obaviti detaljan pregled bolesnice kako bi se ustanovila bilo koja popratna bolest koja bi mogla biti uzrok anemije.

Preporučene laboratorijske pretrage:

- kompletna krvna slika,
- serumsko željezo, feritin, TIBC/UIBC, TSAT,
- broj retikulocita i morfologija periferne krvi,
- folna kiselina i vitamin B12,
- C-reaktivni protein (CRP).

Procjena bolesnica **3-8 tjedana prije elektivnog ginekološkog zahvata** daje dovoljno vremena za početak liječenja i njegov učinak. Većina studija je dokazala da je oralna nadoknada željeza prije operacije učinkovita u podizanju koncentracije hemoglobina i smanjenja perioperativne transfuzije.

Većina bolesnica s anemijom ima apsolutni ili funkcionalni manjak željeza, dok je značajan udio bolesnica bez anemije, ali s iscrpljenim zalihama željeza.

U **ginekološko - onkoloških** bolesnica s anemijom tijekom kemoterapije, a koje očekuje operativni zahvat, savjetuje se primjena intravenskih pripravaka željeza kako bi se smanjila potreba za mogućom alogenom transfuzijom. U prospektivnoj studiji koja je obuhvatila bolesnice s ginekološkim tegobama i anemijom liječene prije operacije željezo III- oksid saharatom, koncentracija hemoglobina porasla je prosječno za 5,5 g/dL unutar 30 dana liječenja. Preporučeno je odgoditi elektivni kirurški zahvat sve dok se ne korigira anemija zbog nedostatka željeza. Sustavni pregled literature pokazuje da bolesnici s prijeoperacijskom anemijom zbog nedostatka željeza imaju brži i bolji oporavak koncentracije hemoglobina s intravenskom nego oralnom nadoknadom željeza.

Preporuča se davanje željeza intravenski za korekciju prijeoperacijske anemije u žena s menorigijom. Liječenje vitaminom B 12 i/ili folnom kiselinom ima pozitivan učinak na eritropoezu. Također se preporuča prijeoperativno kombinirano davanje eritropoetina i željeza kod bolesnica sa sideropeničnom anemijom. Velika meta analiza iz 2019. pokazala je statistički značajno smanjenje perioperativne transfuzije eritrocita kad se željezo kombiniralo sa eritropoetinom u usporedbi sa samim željezom.

Preporučeno je dovoljno rano prekinuti antikoagulantne lijekove tijekom perioperacijskog razdoblja, pogotovo kod bolesnica sa jetrenom i bubrežnom insuficijencijom te lijekovima koji interferiraju s metabolizmom antikoagulantnog lijeka. Mjerenje razine antikoagulantnih lijekova u plazmi može opravdano odgoditi kirurški zahvat s visokom razinom od krvarenja. Antikoagulantno premoštenje se za većinu bolesnika ne preporučuje jer ne prevenira tromboembolijske incidente i dovodi do većeg perioperativnog krvarenja. Preporučuje se odgoda elektivnog operativnog zahvata 30 dana, a optimalno 6 mjeseci nakon postavljanja kardiokirurškog stenta i uzimanja antitrombotične terapije.

Veliki broj žena započinje trudnoću sa sideropenijom ili s već razvijenom sideropeničnom anemijom što doprinosi nastanku ili progresiji sideropenične anemije u trudnoći. U prvom tromjesečju potreba za željezom je manja (1-2 mg/dan) u odnosu na potrebu za željezom tijekom drugog i trećeg tromjesečja (4-5 mg/dan). Kontrola crvene krvne slike radi inicijalnog probira za sideropeničnu anemiju radi se oko 12. i 28. tjedna trudnoće, a po potrebi se određuju dodatne laboratorijske pretrage u diferencijalno-dijagnostičke svrhe. Vrijednost feritina <15 mcg /L ključan je parametar za nadoknadu željeza. Anemija zbog manjka željeza u trudnica se liječi peroralnim pripravcima željeza, a po potrebi i parenteralnim željezom. Svim trudnicama preventivno se preporučuju preparati s 27 - 30 mg željeza dnevno. Preporučene doze oralnog željeza za liječenje sideropenične anemije su 350 - 700 mg/dan željezovog (II) fumarata tijekom cijele trudnoće ili babinja, odnosno 200 - 300 mg/dan željezovog (III) hidroksida s polimaltozom do postizanja referentnih vrijednosti hemoglobina, a potom 100 mg/dan za održavanje do kraja babinja. Intravensko željezo primjenjuje se kod težih anemija, u trudnica kod kojih je potrebna brza korekcija anemije, u bolesnica koje ne podnose oralno željezo ili oralno željezo nije učinkovito.

Intravensko željezo se ne daje u prvom tromjesečju trudnoće zbog mogućeg štetnog učinka na plod. Nuspojave su rjeđe kod pri-

mjene intravenskog željeza u odnosu na oralnu primjenu željeza. Teška postpartalna anemija usljed manjka željeza liječi se jednokratnom primjenom intravenskog željeza (1000 mg željezove karboksimaltoze), a nakon 2 tjedna preporuča se peroralna primjena željeza kroz 6 - 12 tjedana nakon poroda. Odgovor na nadoknadu željeza procijenjuje se mjesec dana nakon liječenja i tad se uočava porast eritrocita, porast razine hemoglobina od najmanje 10 g/L i povećanje serumskog feritina. Odluka o transfuzijskom liječenju kod niskih vrijednosti hemoglobina u peripartalnom razdoblju (Hb 70 - 90 g/L) donosi se na osnovi kliničkog stanja, simptoma anemije i rizika od krvarenja.

II. stup: Smanjenje perioperacijskog i peripartalnog gubitka krvi

Ginekološki i ginekološko-onkološki zahvati nose povećan rizik perioperacijskog krvarenja i tromboembolijskih komplikacija.

Operacije ginekoloških karcinoma nose povećan rizik od perioperacijskog krvarenja koja uzrokuju anemije i zahtijevaju transfuzije krvnih pripravaka i reoperacije. Transfuzije krvi, svježe smrznute plazme (SSP) i rekombinantnog faktora VIIa (rFVIIa) u bolesnica s ginekološkim i peritonealnim karcinomima može dovesti do povećane učestalosti tromboembolija. Metode intervencijske radiologije i embolizacija sigurne i učinkovite postupak smanjenja komplikacija usporedbe s kirurškim opcijama liječenja. Velika opservacijska studija iz 2020. pokazala je da se skupljanje krvi sa ili bez filtera za odstranjenje leukocita (ukoliko je dostupno) čini sigurnim u ginekološko-onkološkoj kirurgiji i može smanjiti alogenu transfuziju. Kirurške tehnike su se znatno poboljšale u posljednjem desetljeću i koriste se minimalno invazivni postupci koji rezultiraju smanjenim gubitkom krvi i smanjenjem potrebe za alogenim transfuzijama. U mnogim slučajevima nije više potreban klasičan rez već se prednost daje laparoskopiji, histeroskopiji i vaginalnim operacijama. Robotska potpomognuta kirurgija spada u najinovativniji minimalno invazivni pristup. Primjena različitih oblika energije (elektrokauteri, elektrotermalna bipolarna energija, visokofrekventna, ultrazvučna energija, energija argonovog snopa i radiofrekventna energija) omogućuju

precizan rez i trenutnu koagulaciju uz manje toplinsko oštećenje tkiva. Prema najnovijim smjernicama promijenjen je stav o primjeni akutne normovolemične hemodilucije (engl. acute normovolemic hemodilution, ANH). Dosadašnje smjernice nisu preporučivale primjenu ANH-e tijekom zbrinjavanja jakog perioperacijskog krvarenja u ginekološko-onkološkoj kirurgiji ponajprije zbog mogućnosti diseminacije tumorskih stanica i širenja bakterijemije. Sadašnje smjernice preporučuju primjenu normovolemične hemodilucije u ginekološko-onkološkoj kirurgiji kako bi se smanjila primjena alogene transfuzije. Krv se uzima prije zahvata u operacijskoj sali, a nadomješta se infuzijom fiziološke ili koloidne otopine. Uzeta krv se retransfundira za vrijeme operacije, a može se i pohraniti na sobnoj temperaturi do šest sati od uzimanja. Hematokrit se ne smije smanjiti za više od 30% od početne vrijednosti. U retrospektivnoj studiji, Saito i suradnici, ispitali su korisnost primjene ANH u 586 bolesnica operiranih zbog ginekološkog raka u Japanu te su izvjestili o nižoj incidenciji perioperacijske akutne transfuzije u skupini bolesnica kod kojih je primjenjena ANH. Primjena lokalnih hemostatika (fibrinsko ljepilo, gelatinska spužva (Gelfoam), oksidirana celuloza (Surgicel), kolagenske spužve) apliciranjem na ranu kako bi se stvorio ugrušak optimiziraju hemostazu i smanjuju intraoperacijski i perioperacijski gubitak krvi. Pritisak gazom je od davnih vremena glavna metoda lokalne hemostaze i najjednostavniji način kontrole krvarenja. Primjena visokolelastičnih testova (tromboelastografije i tromboelastometrije) olakšava otkrivanje i liječenje intraoperacijske koagulopatije. Razinu fibrinogena treba održavati iznad 1,5 g / L. Primjena SSP često ne povećava koncentraciju fibrinogena, a uzrokuje hemodiluciju što potencijalno može dovesti do potrebe za transfuzijom krvi. Traneksamična kiselina (engl. tranexamic acid, TXA) je najčešće korišteni antifibrinolitik koji sprječava aktivaciju plazminogena u plazmin, enzima koji razgrađuje fibrinski ugrušak i fibrinogen. Rana primjena traneksamične kiseline u kontroli krvarenja smanjuje smrtnost. Dvostruko slijepa randomizirana, multicentrična studija na 332 žene koje su bile podvrgnute abdominalnoj, laparoskopskoj ili vaginalnoj histerektomiji, potvrdila je statistički značajno smanjenje intraoperativnog gubitka krvi, smanjenje ponovne primjene TXA i smanjenje rizika ponovnog operativnog zahvata zbog postoperativnog krvarenja u skupini bolesnica koje su primile TXA u dozi od 1000 mg iv. Nedavno objavljen pregledni članak potkrepljuje dokaz da prijeoperacijska primjena TXA smanjuje gubitak krvi i transfuziju eritrocita kod histerektomije i miomektomije i smanjuje rizik od odgođenog krvarenja kod konizacije cerviksa, ali dokumentira proturječne dokaze za primje-

nu TXA kod histeroskopije i operacijskog zahvata zbog izvanmaternične trudnoće. Traneksamična kiselina može se koristiti profilaktički u većini operacija, a oko 200 meta analiza opisuje njezinu učinkovitost u smanjenju gubitka krvi i transfuzije eritrocita te u poboljšanju poslijeoperacijskih koncentracija hemoglobina bez znakova povećanja tromboembolijskih komplikacija. Preporučena profilaktična, preoperacijska doza TXA za ginekološki operacijski zahvat je ili 1000 mg iv. ili 10-15 mg/kg iv. Prema nedavno objavljenoj metaanalizi prijeoperacijska primjena misoprostola smanjuje gubitak krvi i potrebu za transfuzijom krvi kod bolesnica koje se podvrgavaju miomektomiji.

Preporuke:

- Prednost treba dati **minimalno invazivnim kirurškim tehnikama** (laparoskopija, histeroskopija, vaginalni pristup, robotski asistirani zahvati).
- Primjena suvremenih energetske uređaja omogućuje preciznu hemostazu uz smanjeno oštećenje tkiva.
- **Traneksamična kiselina** preporučuje se profilaktički u brojnim ginekološkim zahvatima (histerektomija, miomektomija), uz dokazano smanjenje intraoperacijskog gubitka krvi.
- Primjena lokalnih hemostatika (fibrinsko ljepilo, oksidirana celuloza, kolagenske i gelatinske spužve) preporučuje se prema procjeni kirurga.
- Viskoelastične metode (TEG/ROTEM) olakšavaju rano prepoznavanje i ciljano liječenje koagulopatije.

Akutna normovolemična hemodilucija i intraoperacijsko skupljanje krvi mogu se razmotriti u ginekološko-onkoloških bolesnica s visokim rizikom krvarenja.

Zbrinjavanje krvarenja kod trudnica koje idu na obstetričke kirurške zahvate i trudnica sa poremećajem implantacije posteljice (engl. Placenta Accreta Spectrum, PAS) liječi multidisciplinarni tim. Od iznimne je važnosti rano prepoznavanje teškog postporođajnog krvarenja. Stečena koagulopatija javlja se nakon 20% poroda s komplikacijama poput postpartalnog

krvarenja, abrupcije posteljice, embolije amnijskom tekućinom, fetalnom smrću i hemoragijskim šokom. Obstetrički poremećaji uzrokuju 5% kliničkih slučajeva DIK-a. Indeks šoka (srčana frekvencija/sistolički krvni tlak) koristan je u procjeni gubitka volumena i rani je pokazatelj hemodinamske nestabilnosti. Vrijednost indeksa šoka od 1 ukazuje na potrebu za brzim reagiranjem i mogućoj transfuziji krvi, a indeks šoka $>1,3$ ukazuje na potrebu za masivnom transfuzijom. Korištenje uređaja za intraoperacijsko skupljanje krvi (engl. Cell-saver) se može koristiti kod masivnih perioperacijskih krvarenja i carskog reza s visokim rizikom od krvarenja pod uvjetom da su poduzete sve mjere protiv RH- imunizacije. Prema dosadašnjim istraživanjima, skupljanje krvi još uvijek se ne radi rutinski zbog tehničkih razloga, nedostatne edukacije i nije povezano sa smanjenom uporabom alogene transfuzije. Određivanje razina fibrinogena u roditelja s krvarenjem može ukazivati na rizik od teškog postpartalnog krvarenja (fibrinogen < 2 g/L). Također, za procjenu rizika koagulacije treba uzeti u obzir obstruktivna stanja povezana s pospartalnom hemoragijom (embolija amnijskom tekućinom, abrupcija posteljice, preeklampsija sa krvarenjem) budući su povezana sa smanjenjem vrijednosti fibrinogena, a ne uzimati u obzir samo gubitak krvi. Davanje velikih volumena kristaloida i koloida ženama s krvarenjem u porodu korelira s koagulopatijom i nepovoljnim ishodom za majku. Značajno smanjenje broja trombocita ili razina trombocita manja od $150 \times 10^9/L$ na početku porođaja, pogotovo u kombinaciji s razinom fibrinogena u plazmi nižom od 2 g/L može ukazivati na povećani rizik od postporođajnog krvarenja. Gubitak krvi >2000 ml i abrupcija posteljice povezani su s velikim padom trombocita. Početno mjerenje APTV-a i PTV-a slabi su pokazatelji rizika od postpartalnog krvarenja. Aktivnost faktora XIII smanjuje se tijekom trudnoće. Niska aktivnost faktora XIII na početku poroda povezana je s gubitkom krvi tijekom trudnoće i povećanim rizikom od PPH. Nije utvrđena klinička važnost mjerenja FXIII kod ginekoloških bolesnica i roditelja. Tromboelastografija i tromboelastometrija može identificirati obstetrički koagulopatiju uključujući hipofibrinogemiju i smanjenu razinu trombocita te pravovremeno usmjeriti hemostatsku terapiju kako bi se smanjila transfuzija krvi i krvnih pripravaka. Kod teškog postpartalnog krvarenja preporuča se poštivati intervencijski algoritam za peripartalna krvarenja s POC (point of-care) uređajem. Kontrola razine fibrinogena potrebna je u roditelja s krvarenjem, a koncentracija fibrinogena <2 g/L može ukazivati na rizik od jakog postpartalnog krvarenja. Ne preporuča se preventivna nadoknada fibrinogena kad je vrijednost fibrinogena <2 g/L ili FIBTEM A5 >12 mm. Antifibrinolitička terapija za vrijeme po-

stpartalnog krvarenja smanjuje smrtnost zbog krvarenja i potrebu za trenutnom laparotomijom. Kod krvarenja u porodu preporuča se rana primjena traneksamične kiseline, 1 g iv, što prije unutar 3 sata od krvarenja (kod gubitka krvi >500 ml nakon vaginalnog poroda ili >1000 ml nakon carskog reza ili kod bilo kojeg gubitka krvi koji narušava hemodinamsku stabilnost) i ponovno se može dati u slučaju protrahiranog krvarenja. Nuspojave primjene TXA su mučnina i povraćanje, a u većim dozama oštećenje bubrega, ali primjena TXA nema rizika od tromboze u roditelja. Preporuča se razmotriti davanje TXA prije visokorizičnog carskog reza i vaginalnog poroda te u slučajevima krvarenja prije poroda (abrupcija posteljice). Pri teškim krvarenjima preporuča se transfuzijsko liječenje uz standardni omjer koncentrata eritrocita, trombocita i SSP-a (1:1:1). Ako vrijeme dopušta, moguća je prokoagulacijska intervencija ciljanom nadoknadom faktora zgrušavanja. Kod embolija amnijskom tekućinom preporučuje se primjena TXA, koncentrata fibrinogena, trombocita i koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) uz koncentrat eritrocita i SSP-a u omjeru 1:1. Ključne preporuke za početno zbrinjavanje PPH zbog atonije uterusa su oksitocin i TXA kao lijekovi prve linije, a u slučaju nedovoljnog odgovora na oksitocin, daju se drugi uterotonici (metilergometrin i prostaglandini). Paralelno s primjenom terapije, važno je ponavljati testove koagulacije i krvne slike te isključiti druge moguće uzroke poput ozljede porođajnog kanala, rupture ili inverzije maternice, zaostale posteljice ili koagulopatije. Rekombinantni faktor VIIa se smatra drugom linijom zaustavljanja krvarenja uz intrauterinu tamponadu, kompresijske kirurške šavove, podvezivanje zdjeličnih žila i embolizacije. Brojne opservacijske studije podupiru primjenu rFVIIa u roditelja s nekontroliranim krvarenjem kada primjena konvencionalne hemostatske terapije nije dala učinak, ali treba uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolijskih incidenata. Prije primjene rFVIIa potrebno je korigirati acidozu, hipotermiju i hipokalcemiju, a može se dati ako je pH >7,2, trombociti >50x10⁹/L i fibrinogen >1,5 - 2 g/L.

Preporuke:

- Ključno je **rano prepoznavanje i agresivno liječenje akutnog krvarenja**.
- Indeks šoka (HR/SAP) koristi se za ranu procjenu hemodinamske nestabilnosti.
- Razina fibrinogena <2 g/L ukazuje na povećan rizik teškog postpartalnog krvarenja.
- Primjena traneksamične kiseline u ranoj fazi krvarenja smanjuje smrtnost.
- Multidisciplinarni tim nužan je kod placenta accreta spectrum i masivnih krvarenja.
- „Cell salvage“ može se koristiti u carskom rezu visokog rizika uz poštivanje mjera protiv Rh-imunizacije.

III. stup: Optimizacija tolerancije na anemiju i transfuzijska strategija

Krvarenje zbog hipovolemije ugrožava adekvatnu opskrbu organa i tkiva krvlju te zbog razvoja anemije, znatno smanjuje kapacitet krvi za prijenos kisika. Smanjena dostava kisika na periferiji dodatno opterećuje kardiovaskularni sistem i koronarnu opskrbu. Od iznimne je važnosti prepoznavanje i liječenje prijeoperacijske anemije kako bi se prevenirali kardijalni rizični faktori. Kako bi se preoperativno optimizirala i plućna funkcija, važna je preoperativna oksigenacija u svrhu poboljšanja tkivne oksigenacije i bolje tolerancije na anemiju. Preporučuje se praćenje i nadziranje srčane funkcije, održavanje perioperacijske normotermije (ciljna temperatura > 35 st. C) kako bi se izbjegla koagulopatija, održavanje normalnog pH krvi i korekcija acidoze (ciljni pH $> 7,2$). Važno je praćenje vitalnih znakova, mjerenje hemoglobina, hematokrita, laktata u serumu i deficita baza za praćenje perfuzije i oksigenacije tkiva kako bi se omogućila primjena restriktivnih pragova za transfuzijsko liječenje kod elektivnih kirurških zahvata. Ne postoji „opći“ transfuzijski prag hemoglobina koji se može smatrati po-

uzdanim za početak transfuzije krvi. Hipotenzija, promjena ST - segmenta i smanjena zasićenost venske krvi kisikom spadaju u fiziološke okidače za transfuziju i sve više zamjenjuju vrijednost hemoglobina kao glavnog okidača. Provedeno je nekoliko studija kod trudnica kako bi se ustanovio transfuzijski prag na temelju vrijednosti hemoglobina. Vrijednosti hemoglobina kao transfuzijskog okidača bile su od 61 - 76 g/L. Uzevši u obzir većinu protokola, transfuzija krvi rijetko se daje kod ginekoloških stabilnih bolesnica s hemoglobinom >100 g/L, a gotovo uvijek se daje kada je hemoglobin < 60 g/L. Ako je hemoglobin između 60 - 100 g/L, indikacija za transfuziju krvi ovisi o tome krvari li bolesnica aktivno ili ima anamnestički podatak o prethodnom prekomjernom krvarenju. Odluka o transfuzijskom liječenju donosi se prema procjeni kliničkih parametara i procjeni promjene tkivne oksigenacije, a ne samo prema vrijednosti hemoglobina. Smatra se da je jedna četvrtina svih trudnoća komplicirana nepredvidivim krvarenjem iz maternice koje može dovesti do krvarenja opasnog po život, osobito nakon poroda. Većina protokola preporučuje da se hematokrit održava između 21%- 24% osim kod roditelja koje aktivno krvare kada treba biti 30 %. Zajednički ciljevi za transfuziju u roditelja su postići hemoglobin >80 g/L, broj trombocita >75 x 10⁹/L i fibrinogen >2,0 g/L. Preporučuje se poštivanje praga hemoglobina od 70-80 g/L. Hemodinamski stabilne bolesnice s postporođajnom anemijom sigurno se i dostatno liječe s jednom dozom KE umjesto 2 doze KE.

Preporuke:

- Odluka o transfuziji temelji se na kliničkom stanju, a ne isključivo na vrijednosti hemoglobina.
- Restriktivni transfuzijski prag (Hb 70–80 g/L) preporučuje se u hemodinamski stabilnih bolesnica.
- U peripartalnom razdoblju odluka o transfuziji (Hb 70–90 g/L) mora biti individualizirana.
- Poslijeoperacijsku i postpartalnu anemiju treba liječiti **etiološki**, s naglaskom na nadoknadu željeza.

Zaključak

Rano dijagnosticiranje i liječenje prijeoperacijske anemije kod bolesnica s visokim perioperativnim rizikom transfuzijskog liječenja, minimizacija gubitka krvi uporabom raznih mjera očuvanja krvi i racionalna uporaba krvnih pripravaka prema odgovarajućim smjernicama značajno poboljšava ishod i sigurnost bolesnica uz smanjenje troškova liječenja i duljine boravka u bolnici. Ginekološke bolesnice bez dodatnih komorbiditeta mogu relativno lako prevladati tešku prijeoperacijsku anemiju. Ginekologija i obstetricija predstavlja granu medicine u kojoj je gubitak krvi uvijek moguć, a krv i krvni pripravci spadaju u dio osnovnog liječenja. Kako je obstetrično, osobito postporođajno krvarenje jedan od glavnih uzroka masivnog krvarenja i primarni uzrok smrtnosti majke, od iznimne je važnosti odgovarajuća i pravovremena transfuzija krvi. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja koja bi dokazala je li restriktivna strategija sigurna u ginekologiji i obstetriciji s obzirom na čestu hitnoću i veliki gubitak krvi.

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u vaskularnoj kirurgiji

Mirta Adanić

Uvod

Vaskularna kirurgija ubraja se među kirurške grane s najvećom potrošnjom krvnih pripravaka. Posebnosti vaskularnih bolesnika, kao i sama priroda vaskularnih zahvata, rezultiraju povećanim rizikom perioperacijskog krvarenja i transfuzijskog liječenja. Anemija i transfuzija krvi, neovisno jedna o drugoj, povezane su s povećanim perioperacijskim morbiditetom i mortalitetom.

Više od 30 % bolesnika starijih od 65 godina ima anemiju već pri prijemu u bolnicu. Smrtnost unutar 30 dana nakon vaskularne operacije dvostruko je veća u bolesnika s prijeoperacijskom anemijom, što naglašava važnost sustavne primjene P-PBM strategija u vaskularnoj kirurgiji.

Posebnosti vaskularnih bolesnika

Vaskularni bolesnici često imaju brojne komorbiditete, uključujući:

- koronarnu, cerebrovaskularnu i perifernu arterijsku bolest,
- kroničnu bubrežnu bolest,
- šećernu bolest,
- kroničnu opstruktivnu bolest pluća

Navedeni komorbiditeti:

- smanjuju toleranciju na hipoksemiju i anemiju,
- često zahtijevaju primjenu antikoagulantne i antiagregacijske terapije,
- povećavaju rizik perioperacijskog krvarenja.

Kronična ishemija i upala dovode do povišene razine hepcidina, sekvestracije željeza i razvoja funkcionalnog manjka željeza, uz istodobno smanjenu proizvodnju eritropoetina i slabiji odgovor koštane srži. Pothranjenost dodatno pridonosi razvoju anemije.

Posebnosti vaskularnih zahvata

Sve vaskularne operacije svrstavaju se u zahvate visokog kardiovaskularnog rizika (European Society of Cardiology, American College of Cardiology / American Heart Association). Količina perioperacijskog krvarenja ovisi o:

- veličini i lokalizaciji krvne žile,
- prokrvljenosti okolnog tkiva,
- prisutnosti upale,
- trajanju zahvata,
- primjeni heparina tijekom operacije.

Operacije aorte često su praćene velikim gubicima krvi, dok su zahvati na karotidnim arterijama obično povezani s minimalnim krvarenjem. Dugotrajni zahvati povećavaju rizik hipotermije i koagulopatije. Krvarenje tijekom operacije može biti pojačano i zbog heparina, koji se primjenjuje intravenski prije postavljanja klemme na žilu radi prevencije stvaranja tromba u žili za vrijeme klemme.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni komorbiditeti mogu biti indikacija za primjenu antiagregacijskih i antikoagulacijskih lijekova, što također može povećati rizik perioperacijskog krvarenja.

I. stup: Otkrivanje, dijagnostika i liječenje anemije

Otkrivanje anemije

Preporuke:

- Prije elektivnih vaskularnih zahvata nužno je detektirati anemiju i utvrditi njezin uzrok.
- Elektivne operacije treba, kada je moguće, **odgoditi do korekcije anemije**, osobito ako se očekuje gubitak krvi >500 ml.

Najčešći uzroci anemije u vaskularnih bolesnika su manjak željeza i anemija kronične upale.

Dijagnostička obrada

Rutinski laboratorijski testovi nisu dostatni za etiološku dijagnozu.

Preporučena obrada uključuje:

- parametre metabolizma željeza (željezo, feritin, transferin, TSAT),
- CRP,
- vitamin B12 i folnu kiselinu,
- procjenu endogenog eritropoetina prema kliničkoj potrebi.
-

Anemija kronične bolesti tipično je normocitna i normokromna, s normalnim ili povišenim feritinom i sniženim serumskim željezom i TSAT-om.

Liječenje anemije

Preporuke:

- Terapiju anemije treba prilagoditi etiologiji.
- **Intravensko željezo** učinkovito je i sigurno u većine bolesnika, ali je kontraindicirano kod aktivne infekcije ili bakterijemije.
- Eritropoetin se može razmotriti, ali je kontraindiciran u bolesnika s teškom koronarnom, cerebrovaskularnom bolešću ili nekontroliranim hipertenzijom zbog povećanog tromboembolijskog rizika.
- Anemija kronične upale primarno se liječi liječenjem osnovne bolesti, uz nadoknadu željeza ako je istodobno prisutan deficit željeza (ferritin $<100\text{mcg/L}$, saturacija transferina $<20\%$).
- Nakon primjene intravenskih pripravaka željeza potrebno je 2 do 4 tjedna za djelomičnu korekciju, te 6 do 8 tjedana za potpunu korekciju anemije.

II. stup: Smanjenje perioperacijskog krvarenja i optimizacija hemostaze

Opća načela

Najvažniji čimbenik smanjenja krvarenja jest kirurška tehnika, uz osiguranje optimalnih uvjeta za hemostazu:

- tjelesna temperatura $>35\text{ }^{\circ}\text{C}$,
- $\text{pH} >7,2$,
- ionizirani kalcij $>1\text{ mmol/L}$,
- hematokrit $>0,24$,
- trombociti $>50 \times 10^9/\text{L}$.

Koagulopatija i antitrombotska terapija

Prije operacije je nužno detektirati postojanje koagulopatije te otkriti uzrok poremećaja. Koagulopatija je u ovoj skupini bolesnika najčešće uzrokovana primjenom antiagregacijskih i antikoagulacijskih lijekova.

Preporuke:

- Prije operacije potrebno je identificirati koagulopatiju, najčešće povezanu s antikoagulantnom ili antiagregacijskom terapijom.
- Odluka o prekidu terapije i perioperacijskoj tromboprofilaksi mora biti **multidisciplinarna**, uz procjenu rizika krvarenja i tromboembolije.

Antifibrinolitička terapija

Traneksamična kiselina i epsilon-aminokaproična kiselina mogu smanjiti perioperacijsko krvarenje, no njihova primjena zahtijeva oprez zbog mogućeg povećanog rizika tromboembolijskih i neuroloških komplikacija u visokorizičnih bolesnika.

Normotermija i upravljanje tekućinama

- Hipotermija značajno povećava rizik koagulopatije, krvarenja, infekcija i kardioloških komplikacija.
- Preporučuje se aktivno grijanje bolesnika i infuzija.
- Hipervolemija uzrokuje dilucijsku anemiju i koagulopatiju te se mora izbjegavati. Procjena volemije je lakša uz adekvatan hemodinamski monitoring.

Permisivna hipotenzija

Hipertenzija nakon uklanjanja kleme s arterije može mobilizirati krvne ugruške iz hipoperfundiranih područja te povećati kirurško krvarenje. Održavanje sistoličkog arterijskog tlaka ispod 100 mmHg može smanjiti kirurško krvarenje nakon reperfuzije.

Permisivna hipotenzija može smanjiti kirurško krvarenje, ali se mora primjenjivati s iznimnim oprezom kod bolesnika koji imaju smanjenu toleranciju na hipoksemiju (bolesnici s cerebrovaskularnim i kardiovaskularnim komorbiditetima) te se tijekom ovog postupka moraju pratiti znakovi moguće hipoperfuzije organa.

Preporuke:

- permisivna hipotenzija se mora primjenjivati s velikim oprezom,
- kontraindicirana je u bolesnika sa smanjenom tolerancijom na hipoperfuziju,
- sistolički tlak <70 mmHg povezan je s povećanim mortalitetom.
- održavanje sistoličkog tlaka između 70 i 90 mmHg kod bolesnika s rupturom aneurizme aorte može biti korisno ako bolesnik nema znakova hipoperfuzije organa
- kod operacija aorte hipotenzija može povećati rizik ishemijske kralježnične moždine

Laboratorijski uređaji unutar operacijske sale

Point-of-care dijagnostika

Laboratorijski uređaji unutar operacijske sale nam omogućavaju brze rezultate testova te posljedično brzo i razumno donošenje odluka o primjeni odgovarajućih terapija. Na tržištu su dostupni brojni *POC* uređaji te brojni testovi. Dostupni su standardni laboratorijski testovi (kompletna krvna slika, INR, acidobazni status s elektrolitskim statusom), testovi funkcije trombocita, viskoelastični testovi, ACT. Standardni koagulacijski testovi (PV/INR, APTV, fibrinogen) pokazuju kako funkcionira prokoagulantni sustav, ali ne pokazuju promjene u antikoagulantnom i fibrinolitičkom sustavu, te nam stoga ne mogu dati potpunu sliku hemostaze. Pouzdaniju sliku možemo dobiti primjenom viskoelastičnih testova (*VET*). Viskoelastični testovi nam omogućavaju brzu procjenu globalne hemostaze (brzina stvaranja ugruška, čvrstoća ugruška, retrakcija, fibrinoliza). Na tržištu su dostupni različiti uređaji (*tromboelastografija TEG, rotaciona tromboela-*

stometrija ROTEM, ClotPro). Svaki uređaj ima različite testove s različitim reagensima (EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTEM, HEPTM, ...) čijim uspoređivanjem možemo otkriti mogući uzrok koagulopatije. Ti testovi nam omogućavaju ciljano liječenje koagulopatije primjenom posebnih algoritama, što može smanjiti rizik koagulopatskog krvarenja.

Viskoelastični testovi ne otkrivaju poremećaje funkcije trombocita.

Testovi funkcije trombocita mogu biti korisni za procjenu rizika krvarenja kod bolesnika na antiagregacijskoj terapiji.

Učinak heparina primijenjenog intraoperacijski se može pratiti mjerenjem aktiviranog vremena zgrušavanja (ACT - Activated Clotting Time). Neadekvatna antikoagulacija tijekom klemne arterije može uzrokovati stvaranje tromba, a predoziranje heparinom može pojačati intraoperacijsko krvarenje pa je izrazito važno da doziranje heparina intraoperacijski bude optimalno. Postoje različite tehnologije za mjerenje ACT pa se ciljne vrijednosti mogu razlikovati i ovisi o uređaju koji se primjenjuje. Moguća alternativa je mjerenje anti-Xa aktivnosti, ali za sada se ona može mjeriti samo u standardnom laboratoriju, a izvođenje testa traje predugo da bi bilo prikladno za intraoperacijsku primjenu.

- Viskoelastični testovi (TEG, ROTEM, ClotPro) omogućuju brzu i ciljanu procjenu globalne hemostaze.
- Standardni koagulacijski testovi nisu dovoljni za potpunu procjenu koagulacije.
- ACT se koristi za nadzor učinka intraoperacijski primijenjenog heparina.

Autologna transfuzija

Sustavi za kontinuiranu autotransfuziju („cell saver“) omogućuju povrat visokokvalitetnih eritrocita i mogu značajno smanjiti potrebu za alogenom transfuzijom u zahvatima s velikim gubitkom krvi.

Autotransfundirana krv ima izrazito visok hematokrit (60-65%).

Korištenje sustava za kontinuiranu autotransfuziju može značajno smanjiti broj transfundiranih alogenih koncentrata eritrocita.

Stoga je preporučljivo uređaj koristiti uvijek kada je očekivani gubitak krvi veći od 500 ml.

Ovako prikupljeni eritrociti su kvalitetniji od pohranjenih eritrocita te omogućavaju bolju oksigenaciju tkiva. Razlog tome je što se kod pohranjenih eritrocita s vremenom smanjuje razina 2,3-difosfoglicerata (2,3-DPG), što smanjuje otpuštanje kisika s hemoglobina. Osim toga, s vremenom se kod pohranjenih eritrocita smanjuje elastičnost stanične membrane te oni teže mijenjaju oblik prilikom prolaska kroz kapilare, što može otežati protok kroz kapilare.

Također, ova tehnologija ne koristi citrat te je stoga rizik hipokalcijemije i posljedične koagulopatije i vazoplegije značajno manji.

Hemostatici za lokalnu primjenu

Na tržištu su dostupni brojni hemostatici za lokalnu primjenu.

Lokalna primjena hemostatika omogućava djelovanje na mjestu krvarenja, a bez sistemskih učinaka.

Minimalno invazivne kirurške tehnike (endovaskularni zahvati)

Razvoj intervencijske radiologije je omogućio liječenje vaskularnih bolesti manje invazivnim endovaskularnim tehnikama. Promjene na žilama se mogu liječiti postavljanjem endovaskularnog stenta na mjesto promijenjene žile. Na taj način se mogu liječiti aneurizme aorte (EVAR - Endo-Vascular Aortic Repair), suženja karotidnih arterija (CAS - Carotid Artery Stenting) te suženja ostalih perifernih arterija. Ovi zahvati se uglavnom mogu izvesti u lokalnoj ili regionalnoj anesteziji.

Prednost endovaskularnog liječenja aneurizme aorte je što se može izvesti u regionalnoj anesteziji, nije potrebna laparotomija, krvarenje je minimalno, a vrijeme okluzije aorte je puno kraće nego trajanje kleme na aorti te je stoga opterećenje na srce bolesnika znatno manje. Takav način liječenja treba razmotriti kod visokorizičnih bolesnika ili kada se očekuje da će ope-

racija biti tehnički teško izvediva i praćena velikim krvarenjem. Nedostaci u skupoća te povećan rizik ishemijskih komplikacija.

III. stup: Optimizacija tolerancije na anemiju i transfuzijska strategija

Povećanje tolerancije hipoksemije

Za adekvatnu oksigenaciju tkiva je važno postići ravnotežu između potrebe stanica za kisikom (VO_2) i dopreme kisika u tkiva (DO_2).

Potreba stanica za kisikom je povećana u stanjima ubranog rada stanica (npr. hipertermija, hipertireoza, sepse). Ona se može smanjiti optimizacijom dubine anestezije te mišićnom relaksacijom. Hipotermija se izbjegava zbog povećanog rizika koagulopatije.

Doprema kisika u tkiva ovisi o perfuziji tkiva te o sadržaju kisika u arterijskoj krvi. Doprema kisika u tkiva se može povećati optimizacijom kardiovaskularne funkcije vazopresorima i inotropima, optimizacijom intravaskularnog volumena primjenom adekvatnih koloidnih otopina te povećanjem sadržaja kisika u krvi povećanjem inspiratorne koncentracije kisika.

Za dopremu kisika do stanice ključna je perfuzija kapilarnog sustava. Na perfuziju kapilarnog sustava utjeću srednji arterijski tlak, intersticijski tlak te viskoznost krvi. Viskoznost krvi je osobito važna za normalno funkcioniranje mikrocirkulacije. Smanjena viskoznost krvi smanjuje sile smicanja na površini endotela te tako smanjuju otpuštanje vazodilatatora (dušični oksid, prostaciklin) iz endotela, što dovodi do kolapsa kapilara.

Hematokrit oko 20% (što odgovara koncentraciji hemoglobina oko 70g/L) bi trebao biti dovoljan za postizanje adekvatne viskoznosti krvi.

Različiti organi različito toleriraju hipoksemiju, što ovisi o metaboličkim potrebama i perfuziji svakog pojedinog organa.

Restriktivni transfuzijski pragovi

Devedesetih godina prošlog stoljeća se pokazalo da je restriktivna primjena koncentrata eritrocita kod većine bolesnika jednako učinkovita kao i njihova liberalna primjena. Do tada je transfuzija koncentrata eritrocita bila indicirana uvijek kada je koncentracija hemoglobina u krvi bila ispod 100 g/L ili hematokrit ispod 30%.

No optimalna koncentracija hemoglobina u krvi i dalje nije jasno definirana. Razlog tome je što anemija može uzrokovati tkivnu hipoksiju te posljedično disfunkciju organa, a koncentracija hemoglobina kod koje će se to dogoditi ovisi o individualnim osobinama bolesnika. Osobito su rizični bolesnici s kardiovaskularnim komorbiditetima. Kod njih restriktivni pristup može povećati incidenciju srčanog udara, aritmija, stenokardija, moždanog udara, akutne ozljede bubrega, ishemijske mezenterije te smrtnog ishoda.

Za većinu bolesnika je transfuzija koncentrata eritrocita indicirana tek kada je koncentracija hemoglobina u krvi manja od 70 g/L.

Ako postoje znakovi tkivne hipoksije, transfuzija koncentrata eritrocita može biti indicirana i kod viših vrijednosti koncentracije hemoglobina u krvi. Znakovi tkivne hipoksije su simptomi ishemijske miokarda, promjene ST spojnice u elektrokardiogramu, aritmije, tahikardija, hipotenzija, neurološki ispadi, oligurija, dispneja u mirovanju, povišena koncentracija laktata u krvi te smanjena saturacija venske krvi kisikom.

Transfuzija koncentrata eritrocita je rijetko indicirana ako je koncentracija hemoglobina u krvi veća od 100 g/L.

Kod aktivnog krvarenja laboratorijski nalazi ne moraju odgovarati stvarnom stanju zbog odgode pristizanja rezultata. Kod aktivnog krvarenja pri odluci o primjeni transfuzije treba uzeti u obzir i brzinu krvarenja te količinu izgubljene krvi od trenutka uzorkovanja krvi za laboratorijsku analizu.

Preporuke:

- Transfuzijska strategija treba biti restriktivna i individualizirana.
- Odluka o transfuziji mora se temeljiti na kliničkom stanju, hemodinamici i znakovima hipoperfuzije, a ne isključivo na vrijednosti hemoglobina.
- Cilj je osigurati adekvatnu oksigenaciju tkiva uz minimalnu primjenu alogene krvi.

Zaključak

Primjena P-PBM strategija u vaskularnoj kirurgiji zahtijeva individualiziran i multidisciplinarni pristup zbog složenosti bolesnika i zahvata. Sustavno otkrivanje i liječenje anemije, optimizacija hemostaze te racionalna transfuzijska strategija ključni su za smanjenje morbiditeta, mortaliteta i potrošnje krvnih pripravaka.

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) kod velikih abdominalnih operacija

Melita Buljan

Uvod

Velike abdominalne operacije definiraju se kao operacijski zahvati unutar trbušne šupljine koji traju dulje od dva sata i praćeni su značajnim intraoperacijskim gubitkom krvi (>500 ml). U ovu skupinu ubrajaju se osobito operacije zloćudnih tumora probavnog sustava te zahvati koji uključuju resekcije jetre.

Najveći udio bolesnika podvrgnutih velikim abdominalnim operacijama čine onkološki bolesnici. Prijeoperacijska anemija u ovoj populaciji vrlo je česta i povezana s povećanim rizikom lošeg poslijeoperacijskog ishoda, uključujući kardiovaskularne i cerebrovaskularne komplikacije, produljeni boravak u bolnici i smanjeno preživljavanje. Stoga primjena P-PBM strategija ima ključnu ulogu u optimizaciji perioperacijske skrbi ovih bolesnika.

I. stup: Otkrivanje, dijagnostika i liječenje prijeoperacijske anemije

Etiologija anemije

Najčešći uzroci prijeoperacijske anemije u bolesnika koji se podvrgavaju velikim abdominalnim operacijama su:

- kronični gubitak krvi,
- manjak željeza,
- anemija kronične bolesti / upale,
- neoadjuvantna onkološka terapija,
- nutritivni deficit.

Anemija zbog manjka željeza (IDA) i anemija povezana s upalom najčešći su oblici anemije u ovoj populaciji.

Dijagnostički pristup

Preporuke:

- Svim bolesnicima planiranim za velike abdominalne operacije preporučuje se probir na anemiju najmanje **3–8 tjedana prije zahvata**.
- Procjena statusa željeza mora uključivati:
 - feritin,
 - saturaciju transferina (TSAT),
 - CRP radi procjene upalnog statusa.

U stanjima kronične upale:

- apsolutni manjak željeza definira se feritinom $<100 \mu\text{g/L}$ i TSAT $<20 \%$,
- funkcionalni manjak željeza karakterizira feritin $>100 \mu\text{g/L}$ uz TSAT $<20 \%$.

Normalna ili povišena vrijednost feritina u upalnim stanjima ne isključuje deficit željeza te je pravilna interpretacija laboratorijskih nalaza ključna za terapijsko odlučivanje.

Liječenje prijeoperacijske anemije

Preporuke:

- Elektivni zahvati trebaju se, kad god je moguće, **odgoditi do korekcije anemije**.
- U onkoloških bolesnika prednost se daje **intravenskoj nadoknadi željeza**, budući da peroralni pripravci često nisu učinkoviti.
- Transfuzija alogene krvi i primjena eritropoetina povezane su s povećanim rizikom recidiva tumora i smrtnog ishoda te se ne preporučuju kao rutinska terapija prije operacije.
- Doza intravenskog željeza treba se individualno izračunati prema tjelesnoj težini i početnoj vrijednosti hemoglobina.
- Gornja granica do koje se može procijeniti funkcijski manjak željeza (*engl. FID=Functional Iron Deficiency*), tj. može se li se provesti nadoknada željeza, još uvijek je predmet mnogih rasprava. Ipak, većina eksperata, kao i nekoliko smjernica predlažu određivanje feritina i TSAT te ako je TSAT <20% s varijabilnom vrijednošću feritina 100-800 µg/L smatra da se radi o FID. No, i ovakva preporuka ima ograničenja kod maligno oboljelih jer snižena vrijednost serumskog željeza i TIBC uzrokovana upalom i/ili pothranjenošću može rezultirati lažno normalnom ili povišenom vrijednošću, te tako ograničiti primjenu TSAT za dijagnozu IDA. Biološki dostupno željezo se može procijeniti i pomoću laboratorijskog određivanja postotka hipokromnih eritrocita (% HYPO), koncentracije hemoglobina u retikulocitima (CHr) i topivih transferinskih receptora (sTfR), no maligne bolesti utječu na promjene i ovih parametara.

Intravensko željezo ne preporučuje se u bolesnika s aktivnom infekcijom ili sumnjom na infekciju.

Za prijeoperacijsku korekciju deficita željeza i posljedičnu anemiju, u bolesnika s malignim bolestima postoje tri opcije liječenja:

1. transfuzija alogene krvi
2. lijekovi koji stimuliraju eritropoezu (rekombinantni eritropoetin) i
3. nadoknada željeza

Prijeoperacijska korekcija deficita željeza ovisi o uzroku manjka željeza i težini anemije (blaga, srednje teška i teška), o očekivanom perioperacijskom gubitku krvi, o vremenskom razmaku između dijagnoze anemije i operacije, te o mogućnosti odgađanja operacijskog zahvata. Ako se prema laboratorijskim nalazima dijagnosticira IDA ili FID, izbor liječenja je primjena visokodoznog željeza (ferična karboksimaltoza), a za izračun doze koju treba aplicirati koristi se jednadžba koja uzima u obzir tjelesnu težinu bolesnika i vrijednost hemoglobina. Tako npr. bolesnicima tjelesne težine ≥ 70 kg i početnog hemoglobina 100-130 g/L preporuča se ukupno 1500 mg željeza, dok bolesnicima tjelesne težine ≥ 70 kg i Hb 70-100 g/L doza se povećava na 2000 mg.

II. stup: Smanjenje perioperacijskog gubitka krvi i optimizacija hemostaze

Kirurške i anesteziološke mjere

Preporuke:

- Primjena minimalno invazivnih kirurških tehnika, kada je to moguće, smanjuje gubitak krvi.
- Održavanje normotermije, normovolemije i stabilne hemodinamike temelj je prevencije koagulopatije.
- Treba izbjegavati prekomjernu primjenu kristaloida i koloida zbog rizika dilucijske anemije i koagulopatije.

Primjena antifibrinolitika

Uloga traneksamične kiseline u velikim abdominalnim operacijama još uvijek nije jednoznačno definirana.

Preporuke:

- Traneksamična kiselina može biti korisna u kontroli difuznog i mikrovaskularnog krvarenja.
- Dokazi o njezinoj učinkovitosti u velikim onkološkim zahvatima, osobito resekcijama jetre, nisu jednoznačni.
- Potrebna su daljnja istraživanja radi definiranja optimalnog protokola primjene i doziranja.

Laboratorijsko praćenje hemostaze

- Viskoelastične metode omogućuju ciljanu korekciju koagulopatije i smanjenje nepotrebne primjene svježe smrznute plazme.
- Razinu fibrinogena preporučuje se održavati $\geq 1,5$ g/L.

III. stup: Optimizacija tolerancije na anemiju i transfuzijska strategija

Poslijeoperacijska anemija česta je nakon velikih abdominalnih zahvata i često se još uvijek liječi transfuzijom alogene krvi, iako ona predstavlja samo privremenu korekciju. Prijeoperacijska anemija se može potvrditi niskom vrijednošću feritina, dok poslijeoperacijski deficit željeza je puno teže odrediti jer vrijednost feritina može porasti kao dio akutne faze upalnog odgovora nakon operacije.

Preporuke:

- Primjenjivati **restriktivnu transfuzijsku strategiju**:
 - Hb 70–80 g/L u hemodinamski stabilnih, asimptomatskih bolesnika.
- Odluku o transfuziji temeljiti na kliničkom stanju, znakovima hipoperfuzije i komorbiditetima.
- Poslijeoperacijsku anemiju liječiti **etiološki**, s naglaskom na nadoknadu željeza.

Transfuzijsko liječenje povezano je s povećanim rizikom infekcija, kardiovaskularnih događaja, produljenog boravka u bolnici i recidiva tumora, što dodatno naglašava važnost restriktivnog pristupa. Preporuka je da se kod bolesnika, kod kojih se poslijeoperacijski očekuje srednja do teška anemija, odredi koncentracija hemoglobina i status željeza na dan operacije (ako već ranije nije učinjena prijeoperacijska procjena). U neposrednom poslijeoperacijskom periodu se ne očekuje porast feritina, te će vrijednost $<100 \mu\text{g/L}$ unutar 24 sata nakon operacije potvrditi nedovoljne zalihe željeza, potrebne za eritropoezu, s posljedičnim padom hemoglobina. Dodatni pokazatelji manjka željeza su saturacija transferina $<20\%$ pri feritinu $100\text{--}300 \mu\text{g/L}$ ili koncentracija hemoglobina u retikulocitima $<28 \text{ pg}$. Svakako su to sigurni pokazatelji za nadomjesnu terapiju željezom. Optimalno vrijeme za korigiranje anemije nakon operacije, uključujući transfuziju alogene krvi, ovisi o težini i tipu anemije, vrsti operacijskog zahvata, pridruženim bolestima bolesnika, te postojanju bilo kakvih kirurških komplikacija. Intravenska aplikacija željeza se može primijeniti kod bolesnika s laboratorijski potvrđenim manjkom željeza u ranom poslijeoperacijskom periodu ako nema komplikacija, iako za sada nema studija koje bi identificirale optimalno vrijeme za početak terapije.

Zaključak

Velike abdominalne operacije nose visok rizik perioperacijske anemije i transfuzijskog liječenja, osobito u onkoloških bolesnika. Sustavna primjena P-PBM strategija, uključujući pravodobno otkrivanje i liječenje anemije, smanjenje perioperacijskog krvarenja i restriktivnu transfuzijsku politiku, ključna je za poboljšanje ishoda i sigurnosti bolesnika.

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u ortopediji

Melita Buljan

Uvod

Ortopedski i traumatološki zahvati, osobito rekonstrukcijske operacije velikih zglobova (ugradnja endoproteze kuka ili koljena), operacije prijeloma kuka te veliki zahvati na kralježnici, često su praćeni značajnim perioperacijskim gubitkom krvi, koji može doseći i više od 2 L. Posljedično, u velikog broja bolesnika razvija se akutna poslijeoperacijska anemija koja često zahtijeva transfuzijsko liječenje.

Prijeoperacijska anemija česta je u ortopedskih bolesnika, osobito u starijoj populaciji, te je povezana s duljim boravkom u bolnici, povećanom učestalosti infekcija, većim perioperacijskim morbiditetom i mortalitetom. Glavni cilj P-PBM strategija u ortopediji jest smanjiti potrebu za alogenom transfuzijom, spriječiti razvoj teške anemije i poboljšati poslijeoperacijski ishod.

I. stup: Otkrivanje, dijagnostika i liječenje prijeoperacijske anemije

Učestalost i etiologija

Prevalencija prijeoperacijske anemije (Hb <130 g/L) u ortopedskih bolesnika kreće se između 15 % i 48 %, ovisno o populaciji i vrsti zahvata. Većina bolesnika koji se podvrgavaju velikim ortopedskim zahvatima starije je životne dobi, a anemija je često posljedica kombinacije:

- procesa starenja,
- kroničnih bolesti (bubrežne bolesti, upalna stanja),
- smanjene eritropoeze,
- manjka željeza, vitamina B12 i/ili folne kiseline.

Najčešći uzroci prijeoperacijske anemije su anemija zbog manjka željeza (IDA) i anemija kronične upale, sa ili bez istodobnog deficita željeza.

Dijagnostička obrada

Preporuke:

- Najmanje **30 dana prije planirane elektivne ortopedske operacije** potrebno je odrediti:
 - kompletnu krvnu sliku (Hb, MCV, MCH, MCHC),
 - parametre metabolizma željeza (željezo, feritin, TSAT).
- U bolesnika starijih od 60 godina preporučuje se odrediti i razinu **vitamina B12 i folne kiseline**.
- Svaki utvrđeni manjak hematinika treba korigirati.
- Ako se anemija ne može objasniti dostupnim nalazima, elektivni zahvat treba **odgoditi do razjašnjenja uzroka**.

Prijeoperacijska anemija u ortopediji definira se vrijednošću hemoglobina <130 g/L za oba spola.

Procjena statusa željeza

- Apsolutni manjak željeza definira se feritinom $<30 \mu\text{g/L}$.
- U prisutnosti upale (CRP $>5 \text{ mg/L}$) i/ili TSAT $<20\%$, granična vrijednost feritina za procjenu apsolutnog manjka željeza podiže sa $30 \mu\text{g/L}$ na $<100 \mu\text{g/L}$.
- Feritin $>100 \mu\text{g/L}$ uz TSAT $<20\%$ upućuje na sekvestraciju željeza (funkcionalni deficit) osobito kod upalnih stanja.

Pravilna interpretacija ovih nalaza ključna je za odabir terapije, jer je peroralna nadoknada željeza često neučinkovita u funkcionalnom deficitu zbog povišene razine hepcidina. Tako na primjer kod funkcionalnog deficita željeza peroralni pripravci željeza će biti neučinkoviti, zbog povišene razine hepcidina, koja će utjecati na smanjenu resorpciju željeza iz tankog crijeva, kao i mobilizaciju pohranjenog željeza u koštanoj srži, jetri i slezeni. Intravenska primjena željeza se općenito smatra superiornijom, u prijeoperacijskoj korekciji deficita željeza, radi bržeg terapijskog odgovora, bolje podnošljivosti i manje nuspojava, u usporedbi s peroralnim željezom.

Liječenje prijeoperacijske anemije

Preporuke:

- **Intravenska primjena željeza** smatra se superiornom u odnosu na peroralnu zbog bržeg terapijskog odgovora, bolje podnošljivosti i manje nuspojava.
- Rekombinantni humani eritropoetin može se primijeniti u bolesnika s Hb $100\text{--}130 \text{ g/L}$ i urednim zalihama željeza kod kojih se planira zahvat s očekivanim velikim gubitkom krvi.
- Nutritivni deficit mora se istodobno prepoznati i liječiti.

Posebna situacija: prijelom kuka

U bolesnika s prijelomom kuka korekcija prijeoperacijske anemije često je ograničena zbog hitnosti zahvata.

Preporuke:

- Anemija je u ovoj skupini povezana s povećanom smrtnosti i lošijim funkcionalnim ishodom.
- Jednokratna primjena visokodoznog intravenskog željeza (npr. ferrična karboksimaltoza) neposredno prije operacije može smanjiti potrebu za transfuzijom i dugoročnu smrtnost, iako kratkoročno ne mora dovesti do porasta hemoglobina.
- Potrebna su daljnja istraživanja za definiranje optimalne strategije u ovoj populaciji.

II. stup: Smanjenje perioperacijskog gubitka krvi i optimizacija hemostaze

Preporuke:

- **Traneksamična kiselina** rutinski se primjenjuje u ortopediji (ugradnja endoproteza kuka i koljena, spinalna kirurgija, fiksacija prijeloma) te značajno smanjuje perioperacijski gubitak krvi i potrebu za transfuzijom, bez povećanja rizika tromboembolijskih komplikacija.
- TXA se može primijeniti intravenski, lokalno ili intraartikularno.
- Potrebno je održavati normotermiju, normovolemiju i stabilnu hemodinamiku.
- Kirurška tehnika i iskustvo operatera imaju ključnu ulogu u smanjenju gubitka krvi.
- Značajno smanjuje krvarenja kao i reducirana potrošnja alogenih pripravaka krvi se u spinalnoj kirurgiji (operacije skolioza) postiže primjenom hipotenzivne anestezije, hemodilucije i intraoperacijskog prikupljanja autologne krvi iz operacijskog polja (cell-saver).

III. stup: Optimizacija tolerancije na anemiju i transfuzijska strategija

Preporuke:

- Primjenjivati **restriktivnu transfuzijsku strategiju**, uz individualnu procjenu bolesnika.
- Odluku o transfuziji temeljiti na kliničkom stanju, komorbiditetima i znakovima neadekvatne oksigenacije, a ne isključivo na vrijednosti hemoglobina.
- Poslijeoperacijsku anemiju liječiti etiološki, uz nadoknadu željeza i drugih hematinika.

Zaključak

Ortopedski bolesnici, osobito starije životne dobi, imaju visok rizik perioperacijske anemije i transfuzijskog liječenja. Sustavna primjena P-PBM strategija, uključujući pravodobno otkrivanje i liječenje anemije, smanjenje perioperacijskog krvarenja i restriktivnu transfuzijsku politiku, značajno doprinosi poboljšanju ishoda i sigurnosti liječenja.

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u otorinolaringologiji (ORL) i kirurgiji glave i vrata

Renata Curić Radivojević

Uvod

Suvremena perioperacijska skrb o krvi (engl. Perioperative Blood Management (PBM)) u otorinolaringološkoj (ORL) i maksilofacijalnoj kirurgiji usmjerena je na optimizaciju očuvanja krvi, sprječavanja prekomjernog gubitka krvi i upravljanja transfuzijama na način koji poboljšava ishode za pacijente. Preko dvadestak različitih kirurških procedura u bogato vaskulariziranom području kao što su nosna šupljina, ždrijelo i grkljan, čini tako zbrinjavanje krvarenja kritičnom komponentom skrbi za pacijenta. Zastupljeni su bolesnici nerijetko od neonatološke dobi do starije životne dobi, sa različitim komorbiditetima. Hitni i elektivni zahvati sa različitim rizikom krvarenja. To nerijetko zahtijeva multidisciplinarni pristup i suradnju između: anesteziologa-za praćenje hemodinamike i optimizacije upravljanja tekućinom i krvlju tijekom operacije; kirurga - kako bi se osiguralo da kirurške tehnike minimiziraju gubitak krvi; hematologa- za rješavanje koagulopatije ili anemije. S obzirom na sve stariju populaciju darivatelja, potrebno je optimizirati i naručivanje krvnih pripravaka za elektivne zahvate tzv. Maximum Surgical Blood Ordering Schedule (MSBOS). To je lista za naručivanje broja doza koncentrata eritrocita s ili bez ukrižene reakcije za različite elektivne kirurške procedure. Friedman i suradnici su ga predložili davne 1976. godine. S porastom broja kirurških procedura širom svijeta i smanjenim brojem potencijalnih donatora krvi koncept MSBOS-a je sve aktualniji. Prednosti MSBOS-a su brojne: smanjenje nepotrebne pripreme krvnih preparata i bacanje neiskorištenih doza krvi; bolja dostupnost krvnih pripravaka za hitne slučajeve; smanjenje opterećenja transfuzijskih timova i smanjenje troškova za nepotrebno testiranje krvi na ukriženu reaktivnost. Svaka usta-

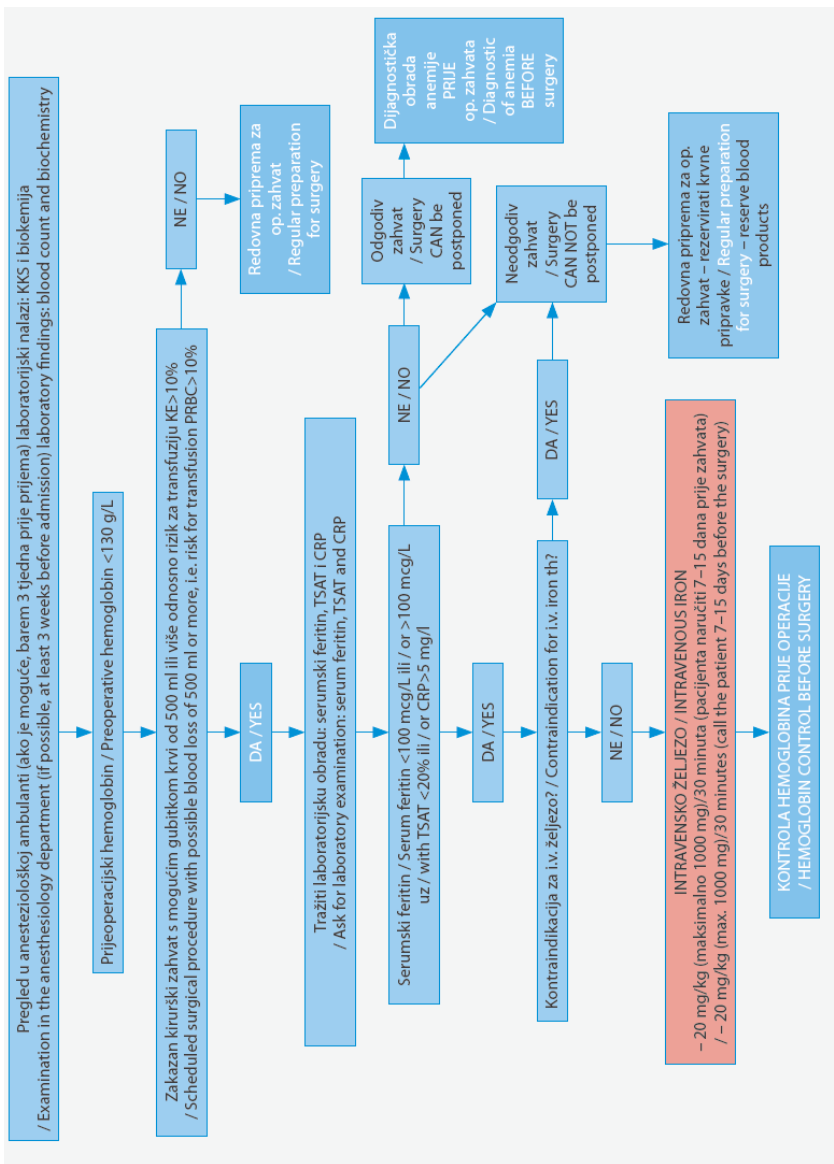
nova ga treba formirati spram vlastitih potreba sa ciljnim C/T omjerom naručenih i iskorištenih pripravaka <2.

I. stup: Otkrivanje, dijagnostika i liječenje prijeoperacijske anemije

Prijeoperacijska optimizacija

- **Procjena volumena krvi i razine hemoglobina:** Preoperativna procjena uključuje isključenje anemije ili koagulopatije. Pacijenti s niskim hemoglobinom ili abnormalnim zgrušavanjem mogu zahtijevati korekciju prije operacije.
- **Liječenje anemije:** Dodaci željeza ili sredstva za stimulaciju eritropoeze mogu se koristiti za optimizaciju razine hemoglobina u anemičnih pacijenata prije operacije (slika 1.).

Lijekovi: Antikoagulanse (npr. aspirin, varfarin, direktne oralne antikoagulanse) treba obično prekinuti prije operacije kako bi se smanjio rizik od krvarenja. U bolesnika s poremećajima zgrušavanja može se razmotriti profilaktičko liječenje koncentratima faktora zgrušavanja. Isto tako pažljivo poslijeoperacijsko vraćanje i uvođenje tromboprolifakse nerijetko treba modificirati, ovisno o hemostazi i riziku za tromboemboliju. Vodeći se trenutno važećim smjernicama, ali imajući i na umu specifičnosti bogato vaskulirane regije glave i vrata. Korekcija anemije u bolesnika s rizikom većeg gubitka krvi tijekom elektivnog kirurškog zahvata prikazana je na slici 1.



SLIKA 3. KOREKCIJA ANEMIJE U BOLESNIKA S RIZIKOM VEĆEG GUBITKA KRVI TIJEKOM ELEKTIVNOGA KIRURŠKOG ZAHVATA
 FIGURE 3. CORRECTION OF ANEMIA IN PATIENT AT RISK OF GREATER BLOOD LOSS DURING ELECTIVE SURGERY

Slika 1.

Preporuke:

- Elektivne ORL operacije treba, kada je izvedivo, **odgoditi do korekcije anemije**.
- U bolesnika s malignim bolestima glave i vrata prednost se daje **intravenskoj nadoknadi željeza**, osobito u prisutnosti upale ili funkcionalnog deficita željeza.
- Nutritivni status bolesnika mora se procijeniti i optimizirati prije operacije.
- Lijekovi koji stimuliraju eritropoezu mogu se razmotriti u odabranih bolesnika uz odgovarajuću nadoknadu željeza.

II. stup: Smanjenje perioperacijskog gubitka krvi i optimizacija hemostaze

Intraoperacijske tehnike čuvanja krvi

- **Kirurške tehnike:** Cilj kirurga je minimizirati gubitak krvi preciznom tehnikom, kao što je pažljiva disekcija i elektrokauterizacija za hemostazu. Operacije nosa, poput septoplastike, mogu uključivati pažljivo kauterizaciju točaka krvarenja. Ultrazvučni rezači i laseri mogu biti vrlo učinkoviti alati za smanjenje intraoperacijskog gubitka krvi u ORL operacijama, posebno u delikatnim zahvatima koji uključuju vaskularizirana tkiva kao što su nos, grlo i grkljan. Ovi alati pružaju precizno rezanje, učinkovitu hemostazu i minimalno oštećenje tkiva, što ih čini dragocjenim sredstvom za kirurge koji imaju za cilj optimizirati ishode za pacijente dok minimiziraju komplikacije povezane s gubitkom krvi ⁽¹⁾⁽²⁾. Međutim, njihova uporaba treba biti prilagođena kirurškom zahvatu i možda neće biti potrebni za sve ORL slučajeve.
- **Hemostatici:** lokalni hemostatici (npr. fibrinska ljepila, hemostatske spužve) mogu se koristiti za kontrolu manjeg krvarenja tijekom operacije.

- **Upotreba lokalnih anestetika s vazokonstriktorima:** U operacijama nosa i ždrijela, lokalni anestetici poput lidokaina s epinefrinom često se koriste za smanjenje krvarenja sužavanjem krvnih žila.
- **Smanjivanje krvnog tlaka i/ili kontrolirana hipotenzija:** Održavanje krvnog tlaka pacijenta unutar normalnih raspona tijekom operacije može pomoći u smanjenju intraoperacijskog krvarenja. Anestetici i vazoaktivni lijekovi koji izazivaju hipotenziju (npr. hlapljivi anestetici, remifentanil, propofol, dexmedetomidine) mogu se koristiti za smanjenje krvarenja, osobito u vaskulariziranim područjima.

Intraoperativno prikupljanje krvi

Tehnologija Cell Saver: Iako se češće koristi kod ortopedskim, srčanim i velikim traumatološkim operacijama, njegova je uporaba kod velikih ORL operacijama rijetka, ali se ponekad koristi, osobito u visokorizičnim zahvatima.

III. stup: Optimizacija tolerancije na anemiju i transfuzijska strategija

Postoperacijsko zbrinjavanje

Drenaža i praćenje: Nakon operacije, važno je pažljivo praćenje drenaže iz kirurških mjesta (npr. nosnih obloga ili faringealnih drena) kako bi se procijenilo krvarenje koje je u tijeku i spriječili hematomi ili prekomjerno nakupljanje tekućine.

Transfuzijski protokoli: Ako gubitak krvi premašuje ono što se može riješiti konzervativnim mjerama, možda će biti potrebne transfuzije. Naglašava se uravnotežen pristup transfuziji, korištenje crvenih krvnih stanica, plazme i trombocita prema potrebi.

Kontrola fibrinolize: U operacijama s visokim rizikom od krvarenja (kao što su resekcije tumora ili opsežne rekonstruktivne operacije), antifibrinolitički lijekovi (npr. traneksamična kiselina) mogu se koristiti za sprječavanje prekomjernog krvarenja tijekom i nakon operacije pogotovo kod osteotomijskih zahvata na gornjoj i donjoj čeljusti.

Posebne situacije

Pedijatrijska ORL kirurgija: pedijatrijski pacijenti, osobito dojenčad i mala djeca, zahtijevaju preciznu hemostazu i nadoknadu volumena, kao i preoperativnu korekciju anemije i koagulopatije.

Onkološka kirurgija: Veliki onkološki zahvati glave i vrata, uključujući resekciju velikih tumora, često uključuju značajan gubitak krvi. U takvim slučajevima često se razmatra prijeoperacijska embolizacija krvnih žila koje hrane tumor i postoperacijsko praćenje hemostaze (drenova i rane).

Zaključak

Suvremena perioperacijska skrb o krvi u ORL kirurgiji ima za cilj smanjiti rizike od gubitka krvi i transfuzije uz poboljšanje kirurških ishoda. Uključuje pažljivu prijeoperacijsku procjenu, napredne intraoperacijske tehnike za smanjenje krvarenja te postoperacijsko praćenje i intervenciju kada je to potrebno.

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u neurokirurgiji

Nataša Kovač

Perioperacijsko upravljanje krvlju (Patient Blood Management – PBM) je strukturiran, dokazima utemeljen pristup kojem je cilj smanjiti potrebu za alogenim transfuzijama, poboljšati ishode liječenja i povećati sigurnost bolesnika. U neurokirurgiji PBM ima posebnu važnost zbog mogućeg velikog gubitka krvi, ograničene tolerancije na anemiju (moždana perfuzija) i rizika od krvarenja u zatvorenom prostoru lubanje ili spinalnog kanala.

Neurokirurški postupci mogu se komplicirati značajnim gubicima krvi koji potencijalno smanjuju perfuziju tkiva u kritičnom moždanom tkivu. Transfuzija eritrocita koristi se kako unutar tako i izvan operacijske sale, kako bi se spriječila neželjena neurološka oštećenja. Međutim, smjernice temeljene na dokazima o pragovima i indikacijama za transfuziju u neurokirurgiji ostaju ograničene. Posljedično, transfuzijske prakse kod neurokirurških pacijenata vrlo su varijabilne i temelje se na institucionalnim iskustvima.

Zašto je PBM ključan u neurokirurgiji?

- Operacije tumora mozga, deformiteta kralježnice i vaskularne patologije često su povezane s **obilnim krvarenjem**.
- **Anemija** može pogoršati cerebralnu oksigenaciju i neurološki ishod.
- Transfuzije nose rizike: **infekcije, imunomodulacija, tromboembolija, porast mortaliteta**.

U normalnom mozgu, kada koncentracija Hb padne na <10 g/dL, dolazi do kompenzacijske vazodilatacije kako bi se osigurala adekvatna opskrba krvlju. Kompenzacijska vazodilatacija održava adekvatnu perfuziju sve dok se ne razvije hipoksija mozga, obično pri koncentraciji Hb <6 g/dL. Međutim, s oštećenom cerebrovaskularnom rezervom, kao u slučajevima SAH-a, hipoksija tkiva i oštećenje stanica mogu se razviti pri višim razinama Hb. Stoga se „okidač transfuzije“ definira kao granična razina Hb u krvi pri kojoj je indicirana transfuzija.

U prošlosti se često primjenjivao tzv. liberalni pristup, gdje su se transfuzije davale već pri relativno visokim razinama hemoglobina, kako bi se osigurala optimalna opskrba mozga kisikom. Međutim, novija istraživanja sve više podržavaju restriktivni pristup, prema kojem se transfuzija odgađa dok razina hemoglobina ne padne niže ili dok se ne pojave klinički znakovi anemije.

Posebnu skupinu čine bolesnici s traumatskom ozljedom mozga, subarahnoidalnim krvarenjem ili određenom tumorima mozga koji trebaju individualnu procjenu, jer je njihov mozak osjetljiviji na smanjenu opskrbu kisikom i može zahtijevati višu razinu hemoglobina.

TRAIN Randomized Clinical Trial je veliko kliničko istraživanje koje se bavilo pitanjem koliko transfuzije krvi trebaju biti „stroge“ ili „liberalne“ kod bolesnika s akutnim oštećenjem mozga.

Kao što je prethodno navedeno kod pacijenata s teškim ozljedama mozga (npr. trauma, moždani udar, krvarenje), često dolazi do anemije, ali nije uvijek jasno kada je pravi trenutak davanja transfuzije krvi.

Postoje dva pristupa:

- **Restriktivna strategija** – transfuzija se daje tek kada hemoglobin padne na nižu razinu (manje transfuzija)
- **Liberalna strategija** – transfuzija se daje ranije, pri višim razinama hemoglobina (više transfuzija)

Cilj studije

Cilj TRAIN studije bio je utvrditi koja je strategija bolja za:

- preživljenje pacijenata
- neurološki oporavak (funkcija mozga)
- smanjenje komplikacija

Kako je studija provedena?

- Randomizirano kliničko ispitivanje (pacijenti su nasumično raspoređeni u skupine)
- Uključeni su bolesnici s akutnim ozljedama mozga
- Uspoređene su dvije transfuzijske strategije kroz određeni vremenski period

Glavni rezultati

Studija je pokazala da:

- **liberalnija strategija transfuzije** može dovesti do boljih neuroloških ishoda kod nekih pacijenata
- ali također može povećati izloženost rizicima transfuzije (npr. infekcije, komplikacije)
- razlike u smrtnosti nisu uvijek bile značajne, ovisno o podskupinama

Zaključak

Ne postoji univerzalno pravilo za sve pacijente. Iako liberalna strategija može imati određene prednosti kod ozljeda mozga, odluka o transfuziji mora biti:

- individualizirana
- temeljena na stanju pacijenta
- donesena od strane medicinskog tima

I. Stup: Prijeoperacijska optimizacija

Cilj: ući u operaciju s optimalnim hemoglobinom.

- Rano otkrivanje i liječenje **anemije** (idealno $\geq 3-4$ tjedna prije zahvata).
- **Željezo** (oralno ili IV), **vitamin B12**, **folna kiselina**.
- Razmatranje **eritropoetina** kod selektiranih bolesnika (uz procjenu trombotskog rizika).
- Planiranje elektivnih zahvata dok se ne optimizira Hb, ako je klinički moguće.

Neurokirurška napomena: čak i blaga anemija može biti klinički značajna kod bolesnika s povišenim intrakranijskim tlakom ili cerebrovaskularnom bolešću.

II. Stup: Smanjenje perioperacijskog gubitka krvi

Cilj: minimalizirati intraoperacijsko i poslijeoperacijsko krvarenje.

- **Precizna mikrokirurška tehnika**, atraumatska disekcija.
- **Antifibrinolitici** (npr. traneksamična kiselina) kod odabranih zahvata (npr. kralježnica).
- **Normotermija**, korekcija acidoze i koagulopatije.
- **Cell salvage** (selektivno – oprez kod malignih tumora).
- Upravljanje lijekovima: pravodobni prekid **antikoagulanasa i antiagregacijskih lijekova** uz mostnu terapiju po potrebi.
- **Kontrolirana hipotenzija** – samo kod pažljivo odabranih bolesnika.

III. Stup: Optimizacija tolerancije na anemiju

Cilj: sigurno premostiti niže vrijednosti Hb bez transfuzije.

- Individualizirani **restriktivni transfuzijski pragovi** (često Hb 70–80 g/L, ali viši kod neurološki ugroženih).
- Optimizacija **oksigenacije**, ventilacije i hemodinamike.
- Praćenje **laktata**, cerebralne oksigenacije (npr. NIRS gdje je dostupno).
- Izbjegavanje nepotrebnih laboratorijskih uzoraka (iatrogena anemija).

Transfuzija u neurokirurgiji – kada je opravdana?

Transfuzija **nije cilj, nego terapijska mjera** kada korist nadmašuje rizik:

- Aktivno, nekontrolirano krvarenje
- Simptomatska anemija s neurološkim pogoršanjem
- Hemodinamska nestabilnost unatoč optimalnoj volumnoj terapiji

Multidisciplinarni pristup

Uspješan PBM zahtijeva suradnju:

- Neurokirurga
- Anesteziologa
- Hematologa / transfuziologa
- Intenzivista
- Medicinskih sestara

P-PBM u spinalnoj kirurgiji

Suvremena perioperacijska skrb o krvi (Patient Blood Management, PBM) u spinalnoj kirurgiji predstavlja multidisciplinarni, dokazima utemeljen pristup usmjeren na optimizaciju vlastite krvi bolesnika, smanjenje perioperacijskog krvarenja i racionalnu primjenu transfuzije. PBM se danas smatra standardom kvalitete i sigurnosti u kirurškom liječenju, osobito u zahvatima s visokim rizikom krvarenja kao što su operacije kralježnice. Principi P-PBM-a vrijede i u spinalnoj kirurgiji. U spinalnoj kirurgiji ovaj pristup ima posebno značenje jer su zahvati često povezani s velikim gubitkom krvi (često 0,5–2 L) i visokom stopom transfuzija.

1. Prijeoperacijska faza

Procjena i liječenje anemije

- Anemija je česta i povezana s lošijim ishodima (povećana morbiditet i mortalitet)
- Obvezna je rana dijagnostika (≥ 3 –4 tjedna prije operacije)
- Terapijske mjere:
 - oralno ili intravensko željezo
 - vitamin B12 i folna kiselina
 - eritropoetin u selektiranim slučajevima

Procjena hemostaze

- evaluacija koagulopatija
- prilagodba antikoagulantne/antiagregacijske terapije

Planiranje zahvata

- odgoda elektivnih operacija dok se ne optimizira hemoglobin
- procjena rizika krvarenja i transfuzije

2. Intraoperacijska faza

Cilj je minimizirati gubitak krvi i održati hemostazu.

Kirurške i anesteziološke strategije

- minimalno invazivne tehnike
- pažljiva kirurška hemostaza
- kontrolirana hipotenzija (u odabраних bolesnika)

Farmakološke mjere

- **antifibrinolitici** (npr. traneksamična kiselina) dokazano smanjuju intraoperacijski gubitak krvi

Tehnike očuvanja krvi

- intraoperacijski **cell salvage** (autologna transfuzija)
- ograničenje hemodilucije
- ciljano vođena koagulacijska terapija (POC testovi)

3. Poslijeoperacijska faza

Naglasak je na oporavku i racionalnoj transfuziji.

Upravljanje anemijom

- restriktivne transfuzijske strategije (individualizirane)
- intravensko željezo kod postoperativne anemije

Smanjenje jatro gubitaka krvi

- racionalizacija laboratorijskih pretraga

Praćenje i optimizacija ishoda

- rana mobilizacija
- optimizacija oksigenacije i hemodinamike

Specifičnosti PBM-a u spinalnoj kirurgiji

- visoki rizik krvarenja zbog opsežnih pristupa i dugog trajanja operacije
- česta potreba za transfuzijom (do ~30%)
- PBM programi dokazano:
- smanjuju stopu transfuzija
- skraćuju hospitalizaciju
- ne povećavaju komplikacije

TXA (traneksamična kiselina), sintetski derivat lizina, koristi se kao antifibrinolitičko sredstvo za smanjenje gubitka krvi i potrebe za transfuzijom. Veže se na plazminogen i plazmin te sprječava razgradnju fibrinskog ugruška inhibicijom djelovanja plazmina. Brojna randomizirana istraživanja pokazala su njegovu učinkovitost i sigurnost u spinalnoj kirurgiji, uz značajno smanjenje intraoperacijskog, postoperativnog i ukupnog gubitka krvi.

Transfuzijski pragovi razlikuju se među studijama. Primjena restriktivnog praga u PBM skupini značajno je smanjila potrebu za transfuzijom. Smanjenje transfuzija nije rezultat samo promjene praga, već i učinka intravenuskog željeza i TXA. Iako promjene Hb nisu bile značajno različite između skupina, postoperativna anemija, intraoperacijsko krvarenje, duljina hospitalizacije i trajanje operacije bili su značajno manji u PBM skupini.

Na temelju rezultata zaključeno je da su intravenusko željezo i TXA uz restriktivne transfuzijske pragove sigurna i učinkovita metoda liječenja preoperativne anemije u bolesnika planiranih za spinalnu fuziju. Kombinacija prijeoperacijskog željeza, intraoperacijske TXA i restriktivne transfuzijske strategije predstavlja učinkovitu strategiju za izbjegavanje transfuzije.

Klinički značaj i zaključak

Suvremeni PBM u spinalnoj kirurgiji predstavlja integrirani perioperacijski pristup koji:

- smanjuje izloženost alogenim transfuzijama
- poboljšava kliničke ishode
- smanjuje troškove liječenja

Njegova učinkovitost proizlazi iz **multimodalne i interdisciplinarne primjene mjera kroz sve faze liječenja.**

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL)

Ana Horvat

Uvod

Anemija u JIL-u je česta i uglavnom prisutna već od ranije, dodatno pogoršana zbog gubitaka krvi tijekom operacijskog zahvata te zbog učestalih uzorkovanja krvi u sklopu različitih laboratorijskih pretraga, ponajviše redovitih kontrola crvene krvne slike radi nadziranja gubitaka krvi i anemije kritičnog bolesnika. PBM u poslijeoperacijskom periodu podrazumijeva brigu o restriktivnom pragu transfuzije, individualnom ciljanom pristupu rješavanja koagulopatije koja također može dovesti do krvarenja, korekciji anemije prisutne i prije operacije te kontroliranju mogućih kirurških uzroka krvarenja. Drugi mogući uzroci krvarenja u JIL-u su trauma te poremećaji koagulacije u sklopu drugih teških bolesti.

Unutar nekoliko sati nakon većeg kirurškog zahvata nužan je striktan nadzor bolesnika kako bi se pravovremeno uočilo krvarenje značajno po količini i brzini napredovanja. Ukoliko se radi o kirurškom uzroku, bitno je žurno pristupiti operacijskoj eksploraciji i zaustavljanju krvarenja ili, kada/gdje je moguće, endovaskularnoj intervenciji. U nekim slučajevima može se pokušati uspostaviti hemostazu privremenim pritiskom mjesta krvarenja te infiltracijom i/ili oblaganjem mjesta krvarenja hemostatskim materijalom. U svim situacijama gubitaka krvi potrebno je ispraviti poremećaje koagulacije koji dovode do povećanog gubitka krvi i pogoršanja anemije. Naposljetku potrebno je minimalizirati učestalost uzorkovanja krvi čija je svrha dokazivanje anemije. U tom smislu treba izbjegavati standardizirano vrijeme i panel pretraga već individualno prilagoditi propisivanje laboratorijskih pretraga prema indikaciji.

Opća načela PBM-a u JIL-u

Značajna anemija podrazumijeva razinu hemoglobina manju od 70 do 80 g/L ili anemiju sa simptomima hemodinamske nestabilnosti, hipoperfuzije (laktati >2 mmol/l, porast ekstrakcije kisika $>50\%$, pad ekstrakcije kisika za $>10\%$ u odnosu na početnu vrijednost, pad SvO₂ ispod 50%, pad PO₂ u miješanoj krvi ispod 32 mmHg, pad ScvO₂ ispod 60%) ili ishemije miokarda. Osobama koje su asimptomatske, osobito ako su mlađe i bez kardiovaskularnih bolesti, nije potrebno nadoknaditi krv ni pri navedenim razinama hemoglobina. Kada se u poslijeoperacijskom razdoblju uoči značajna anemija ili životno ugrožavajuća anemija potrebna je nadoknada krvi. Uglavnom bi trebalo minimalizirati broj jedinica koncentrata eritrocita na najmanji broj koji će dovesti do hemodinamske stabilnosti tako da vršimo kliničku procjenu nakon svake transfundirane jedinice. Usporedo treba razlučiti je li krvarenje i dalje u tijeku ili se radi o značajnom produbljivanju od ranije prisutne anemije operacijskim zahvatom. Kod evidentnog akutnog krvarenja potrebno je ustanoviti radi li se o kirurškom uzroku krvarenja zbog čega je potrebna hitna eksploracija ili se radi o poremećaju koagulacije koji je potrebno korigirati. Glavni preduvjet dobre hemostaze je kirurška hemostaza te održavanje optimalnog fiziološkog okoliša za hemostazu: pH krvi 7.35-7.45 (acidoza smanjuje adheriranje trombocita i njihovu agregaciju), normotermija, normalne razine kalcija u krvi (razina ioniziranog Ca u plazmi >1 mmol/l), te u aktivnim krvarenjima održavati hematokrit $>25\%$. U svrhu određivanja hemostatskih abnormalnosti trebalo bi napraviti individualni profil krvarenja koristeći „point of care“ provjeru koagulacije, učiniti testove koagulacije (PV, INR, APTV, fibrinogen, fibrinoliza) te odrediti broj trombocita i ev. testove njihove funkcionalnosti (agregacija trombocita). Prvi korak u liječenju poremećene koagulacije je antifibrinolitička terapija. Zlatni standard u dijagnostici su tromboelastografija i tromboelastometrija. Kako ove metode često nisu dostupne i zahtijevaju izučeno osoblje koje će pravilno izvoditi i interpretirati testove, moguće je laboratorijsko određivanje fibrinolize i fibrinskih monomera. U terapiji se daje traneksamična kiselina (TXA) i treba ju dati prije plazme. U slučajevima difuznog krvarenja traneksamična kiselina se daje bez tromboelastograma jednako kao i u slučajevima neurotraume te politraume sa značajnim krvarenjem. Drugi korak liječenja je nadoknada faktora koagulacije i izbjegavanje dilucijske koagulopatije. Prema evropskim smjernicama koncentracija fibrinogena ne bi smjela pasti ispod 1.5-2.0 g/L u masivnim krvarenjima, te se u tim slučajevima odmah daju koncentracije

fibrinogena i svježe smrznuta plazma (SSP). PCC (koncentrat protrombinskog kompleksa) sadrži faktore II, VII, IX i X. Dokazano je da 1 IU/kg PCC-a diže koncentraciju faktora za 1 %. Minimalna doza kod masivnih krvarenja je 25 IU/kg. Faktor XIII stabilizira ugrušak i u masivnom krvarenju bi mu vrijednost trebala biti 60-70% . Korekcija se vrši davanjem koncentrata f XIII, a ukoliko nije dostupan daje se SSP. Kod korekcije koagulacije u sklopu masivnog krvarenja često je i davanje SSP kojom se nadoknađuju faktori V, VIII i XI u dozi od minimalno 15 ml/kg. Treba uzeti u obzir da je optimalnije korigirati faktore koagulacije ciljano njihovim koncentratima. U optimizaciji primarne hemostaze broj trombocita tijekom krvarenja ne bi smio biti ispod 50 – 100 x 10⁹/L, ovisno o lokaciji krvarenja (≥100x10⁹/L za neurotraumu/neurokirurški zahvat). Transfuzija trombocita neizbježna je kod masivnog krvarenja te kod određenih stanja trombocitopenije i trombocitopatije uzrokovane lijekovima i/ili bolestima (uremija). U slučaju trombocitopatije različite geneze može se dati desmopressin. Nuspojava davanja desmopressina je ubrzana fibrinoliza pa ga se aplicira s TXA, osim toga može uzrokovati hipertenziju, hipotenziju, crvenilo, nalete vrućine, preopterećenje volumenom, hiponatremiju. Daje se u dozi od 0.3 mcg/kg u polaganj infuziji kroz 30 minuta da se izbjegnu hipertenzija, hipotenzija i vrućina s crvenilom. Ukoliko nakon kirurškog/intervencijskog zahvata, optimizacije primarne hemostaze, nadoknade fibrinogena i trombocita i dalje perzistira koagulopatija koja životno ugrožava bolesnika kao terapija posljednjeg izbora daje se rekombinantni f VIIa u dozi od 90 mcg/kg. U bolesnika koji krvare, a dobivaju oralnu antikoagulantnu terapiju potrebno je učiniti reverziju specifičnim antidotom kad je moguće. U hitnim slučajevima za antagonizaciju inhibitora faktora Xa daje se TXA 1 g i.v. (15 mg/kg) i PCC (25-30 IU/kg za oralne antikoagulanse ovisne o vitaminu K, te vitamin K 5-10 mg i.v. Za direktne inhibitore trombina daje se idarucizumab 5 mg i.v, a može i TXA 1 g (15 mg/kg) i.v.

Odluka o transfuziji koncentrata eritrocita (KE) ovisi o uzroku, trajanju i ozbiljnosti anemije, progresivnosti gubitka krvi, individualnoj sposobnosti kompenzacije smanjene opskrbe kisikom, trenutnom kliničkom stanju, komorbiditetima, intravaskularnom volumnom statusu i prisutnosti fizioloških okidača transfuzija (tahikardija, hipotenzija, dispnea, novonastale promjene ST spojnice, aritmije ili novonastali regionalni poremećaji kontraktilnosti miokarda, globalni pokazatelji neadekvatne dostave kisika). Kod pada hemoglobina ispod 60 mg/L postoji rizik da neki organi neće dobiti minimalnu opskrbu kisikom i kod mladih i zdravih ljudi. Mogu nastati

promjene u EKG-u, promjene kognitivne funkcije i umor. To je svakako indikacija za hitnu transfuziju uz obaveznu suplementaciju kisika. U kritično bolesnih prag transfuzije je 70-90 g/L ovisno o prisutnosti fizioloških okidača transfuzije. Kod kradiovaskularnih bolesnika hemoglobin od 70-80 g/l se dobro tolerira bez dugoročnih hipoksičnih posljedica, ali Hb <70 g/L je povezan s povišenim morbiditetom i mortalitetom. Kod akutnog gubitka krvi ciljni hemoglobin je 100 mg/L jer nam je osim transporta kisika i kapilarne perfuzije bitan i povoljan utjecaj na primarnu hemostazu.

Ukoliko anemija nije ugrožavajuća i radi se o anemiji prisutnoj i prije operacije tj. ulaska u JIL, potrebna je dijagnostička obrada uzroka anemije bez nepotrebnih transfuzija. Ukoliko je operacijsko krvarenje dovelo do produbljanja anemije, potrebna je kontrola i reevaluacija svaka 2-4 tjedna. Ukoliko se smatra da se radi o diluciji kao uzroku pogoršanja anemije, potrebna je reevaluacija hemoglobina nakon korekcije opterećenja tekućinom.

U obradi anemije potrebno je učiniti status željeza, razinu folne kiseline i vitamina B12. Željezo se u JIL-u nadoknađuje intravenski što omogućuje primjenu veće doze u nekoliko infuzija i skraćuje vrijeme nadoknade pogotovo u bolesnika sa značajnijim deficitom te u onih gdje je peroralan unos onemogućen. Željezo karboksimaltoza i dekstrani željeza daju se do 15 mg/kg (maksimalno 1000 mg 1x/tjedno) u infuziji kroz 15 minuta. Uz oprez jer dekstrani željeza mogu izazvati alergijske reakcije, mučninu i pad krvnog tlaka. Folna kiselina i vitamin B12 se također trebaju nadoknaditi parenteralno.

Anemija u JIL-u može biti dodatno produbljena smanjenom produkcijom eritropoetina (EPO) zbog nekoliko razloga: utjecaja medijatora upale, zatamljenog odgovora koštane srži na EPO i smanjene dostupnosti željeza zbog njegove deplecije. Razine EPO-a česte su snižene u bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom te u kroničnim upalnim stanjima. EPO se u ovih bolesnika nadoknađuje tipično u kombinaciji sa željezom. Češće nuspojave su porast arterijskog tlaka i učestalosti tromboembolijskih incidenata.

Preporuke:

- Primjenjivati restriktivne transfuzijske pragove uz individualnu kliničku procjenu.
- Pravodobno identificirati i liječiti kirurške i nekirurške uzroke krvarenja.
- Minimalizirati gubitke krvi uzrokovane dijagnostičkim postupcima.
- Održavati optimalni fiziološki okoliš za hemostazu.

Zbrinjavanje krvarenja u JIL-u

Preporuke:

- U prvim satima nakon velikog operacijskog zahvata provoditi strogi nadzor radi ranog otkrivanja značajnog krvarenja.
- Kod sumnje na kirurški uzrok krvarenja indicirana je hitna operacijska eksploracija ili endovaskularna intervencija.
- Kod difuznog krvarenja potrebno je:
 - ispraviti koagulopatiju,
 - primijeniti antifibrinolitičku terapiju (traneksamična kiselina),
 - ciljano nadoknaditi faktore koagulacije.

Fiziološki preduvjeti hemostaze:

- pH 7,35–7,45
- normotermija
- ionizirani Ca^{2+} >1 mmol/L
- hematokrit ≥ 25 % u aktivnom krvarenju

Koagulopatija i „point-of-care“ dijagnostika

Preporuke:

- U aktivnom krvarenju koristiti viskoelastične metode (TEG/ROTEM) kada su dostupne.
- Traneksamičnu kiselinu primijeniti kao prvi terapijski korak, prije plazme.
- Fibrinogen održavati $\geq 1,5\text{--}2,0$ g/L u masivnom krvarenju.
- Nadoknadu trombocita provoditi pri vrijednostima $< 50\text{--}100 \times 10^9/L$, ovisno o lokalizaciji krvarenja.

Transfuzijska strategija u JIL-u

Preporuke:

- Značajna anemija definira se Hb $< 70\text{--}80$ g/L ili anemijom sa znakovima hipoperfuzije i hemodinamske nestabilnosti.
- U kritično bolesnih prag transfuzije je **70–90 g/L**, ovisno o kliničkom stanju.
- Transfuziju provoditi **jedinično**, uz reevaluaciju nakon svake doze.
- Hb < 60 g/L predstavlja indicaciju za hitnu transfuziju, čak i u mladih i inače zdravih bolesnika.

Liječenje anemije u JIL-u

Preporuke:

- Kod ne-ugrožavajuće anemije provesti etiološku obradu bez rutinske transfuzije.
- Nadoknadu željeza provoditi **intravenski**.
- Folnu kiselinu i vitamin B12 nadoknađivati parenteralno.
- Eritropoetin se može razmotriti u odabranih bolesnika uz oprez zbog tromboembolijskog rizika.

Zaključak

U pristupu anemičnim bolesnicima u JIL-u potrebno je koristiti smjernice za nadoknadu krvi i krvnih derivata temeljene na znanstvenim dokazima te u svih bolesnika minimalizirati gubitke krvi za dijagnostičke i intervencijske postupke. Uz to moguće je u dogovoru s nadležnim laboratorijem, smanjiti volumen uzorka koristeći pedijatrijske setove za laboratorijsku analizu. Poštujući mjere asepsa, vratiti dio krvi koji se ne upotrijebi u dijagnostičke svrhe. Kod bolesnika s ekscisivnim krvarenjem potrebna je rana kirurška eksploracija ili endovaskularna intervencija kod lokaliziranog unutrašnjeg krvarenja, kod difuznog krvarenja potrebno je laboratorijsko testiranje koagulacijskih poremećaja i korekcija, kod velikih vanjskih gubitaka krvi „cell salvage“ tehnika ukoliko je dostupna. Kod anemije je potrebno evaluirati nedostatak željeza te započeti nadoknadu uz planiranje kontrole i reevalucije nakon otpuštanja iz JIL-a.

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u transplantaciji organa

Transplantacija jetre

Matea Bogdanović Dvorščak

Uvod

Ortotopna transplantacija jetre (OTJ) je standard zbrinjavanja bolesnika sa ireverzibilnom jetrenom bolesti. Kirurška procedura uključuje značajne manipulacije krvnih žila i presijecanje brojnih kolaterala radi mobilizacije bolesne jetre što dovodi do pogoršanja koagulacije zbog višestrukih razloga, uključujući gubitak krvi, promjene temperature, hemodiluciju i potrošnju koagulacijskih faktora, poremećaj acidobazne ravnoteže i kalcija što često dovodi do davanja koncentrata eritrocita kako bi se obnovila doprema kisika.

Studije pokazuju da transfuzija krvi i derivata značajno povećava posttransplantacijski morbiditet i mortalitet te je udružena sa smanjenim preživljenjem presatka i bolesnika.

I Stup: Patofiziologija koagulopatije u bolestima jetre

Kada je funkcija jetre smanjena zbog akutnog ili kroničnog oštećenja, hemostatski sustav može biti teško narušen. Nasuprot uobičajenom shvaćanju bolesnika s kroničnom jetrenom bolesti utemeljenom na konvencionalnim koagulacijskim testovima (PV, INR, aPTV, broj trombocita, fibrinogen), a

koji sugeriraju hipokoagulabilno stanje, u njih mogu nastupiti i trombotični incidenti i krvarenja. Razlog je u tome što ovi testovi nisu senzitivni za detekciju deficita antikoagulantnih proteina, nego detektiraju samo deficite prokoagulacijskih faktora.

Koagulacijski poremećaji koji mogu rezultirati krvarenjem uključuju trombocitopeniju, poremećaj funkcije trombocita, reducirane razine faktora koagulacije, hipofibrinogenemiju i nisku razinu antifibrinolitika (α_2 -antiplazmin). Istodobno, smanjena je sinteza antikoagulantnih proteina (antitrombin, protein C, protein S) i profibrinolitičkih proteina (plazminogen) te povećana razina faktora koagulacije VIII (FVIII), što pomiče ravnotežu prema hemostazi. Kako napreduje jetreno zatajenje, tako se opetovano uspostavlja delikatna ravnoteža između krvarenja i zgrušavanja. No, za razliku od osobe sa zdravom jetrom, rezerva bolesnika s uznapredovanim zatajenjem jetre vrlo je mala i podložna dekompenzaciji u smjeru krvarenja ili tromboze, osobito pod utjecajem etioloških faktora (sepsa, bubrežno zatajenje, kirurški zahvat).

Etiologija jetrenog zatajenja dodatni je čimbenik koji utječe na ravnotežu između krvarenja i zgrušavanja. Povećan rizik od krvarenja imaju bolesnici s Wilsonovom bolešću, virusnim hepatitisima (HCV, HBV), hemokromatozom i toksičnim bolestima jetre (npr. alkoholna). Veći rizik od nastanka trombotičnih incidenata (periferne ili vene porte) postoji kod sindroma Budd Chiari (deficit proteina C), autoimunog hepatitisa (AIH) te kod kroničnih upalnih bolesti žučnog trakta. Bolesnici s akutnim zatajenjem jetre (engl. *acute liver failure*, ALF) imaju, uz pad koagulacijskih faktora, inhibiciju fibrinolize, što objašnjava veći rizik od nastanka trombotičnih komplikacija.

II. Stup: važnost ograničavanja transfuzije tijekom transplantacije jetre

Svaka jedinica svježe smrznute plazme (SSP) podiže vrijednost faktora koagulacije za 2-3% što istovremeno ograničava efikasnost i izlaže bolesnika riziku komplikacija kao što su volumno preopterećenje udruženo s transfu-

zijom (engl. *transfusion-associated circulatory overload*, TACO), pogoršanje portalne hipertenzije, akutna ozljeda pluća povezana s transfuzijom (engl. *transfusion-related acute lung injury*, TRALI) i povećani mortalitet.

Prema studijama transfuzija trombocita dana tijekom OTJ može se povezati sa smanjenim jednogodišnjim funkcioniranjem presatka te smanjenim 90-dnevnim i jednogodišnjim preživljenjem bolesnika. Štetni učinci mogu se pripisati oslobađanju citokina, upali i mikročesticama pronađenim u koncentratima trombocita.

Transfuzija eritrocita povezana je s povećanom učestalošću perioperacijske bubrežne disfunkcije, reoperacija i razvoja postoperacijskih infekcija na način ovisan o dozi. Potreba za umjerenim brojem transfuzija eritrocita povezana je s produljenim boravkom u bolnici, a transfuzija više od šest koncentata eritrocita značajno smanjuje preživljenje i povećava stope ponovne transplantacije.

III Stup PBM-a tijekom transplantacije jetre

1. stup- zbrinjavanje anemije i trombocitopenije

Anemija je česta kod bolesnika sa kroničnom jetrenom bolesti. Patologija anemije kod teške bolesti jetre uključuje akutni i kronični gubitak krvi u gastrointestinalnom traktu, nedostatak mikronutrijenata, hemolizu i liječenje virusnog hepatitisa. Liječenje anemije preparatima oralnog ili intravenskog željeza, folata i vitamina B12 trebalo bi se provoditi od samog početka liječenja kronične jetrene bolesti te prema potrebi intenzivirati kad se postavi indikacija za transplantaciju. Smatra se da 75% bolesnika koji se liječe zbog hepatitisa C ima anemiju. Liječenje eritropoetinom pomaže u postizanju više razine hemoglobina kod ove skupine bolesnika.

Trombocitopeniju nije potrebno korigirati prije transplantacije osim kod aktivnog krvarenja.

2. stup- upravljanje krvarenjem i koagulacijom

OTJ predstavlja najveći izazov održavanju hemodinamske i hemostatske ravnoteže u bolesnika sa završnim stadijem bolesti jetre. Novonastala dinamička ravnoteža između niskih razina prokoagulantnih i antikoagulantnih faktora rezultira malom hemostatskom rezervom. Produženo trajanje zahvata i ekstenzivna trauma udružena s njim, uz znatan gubitak krvi, lako poremete ovu ravnotežu.

Ograničenja konvencionalnih laboratorijskih testova učinila su POC uređaje sa viskoelastičnim testovima (VET) standardnim modalitetom za praćenje parametara perioperativne koagulacije tijekom transplantacije jetre.

Poremećaji koagulacije tijekom transplantacije jetre ovise o fazi same transplantacije koja se dijeli na preanhepatičnu, anhepatičnu, postreperfuzijsku i poslijeoperacijsku.

Tijekom hepatektomije odstranjivanje priraslica u trbušnoj šupljini i presijecanje brojnih kolaterala (portokavalnih šantova) radi mobilizacije bolesne jetre rezultiraju ekstenzivnom kirurškom traumom. Koagulopatija se pogoršava zbog dilucije i potrošnje koagulacijskih faktora. Prekomjerna nadoknada izgubljenog volumena može povećati daljnje gubitke krvi zbog povećanja centralnog venskog tlaka i tlaka u portalnoj cirkulaciji.

Anhepatična faza je period od okluzije hepatalne vaskulature do reperfuzije nove jetre. Obilježje ove faze je potpuni prestanak sinteze uz daljnju potrošnju koagulacijskih faktora. Sekundarno, povišena je razina tkivnog aktivatora plazminogena (engl. *tissue plasminogen activator*, tPA) kao posljedica njegovog otpuštanja iz oštećenih endotelnih stanica i prestanka metabolizma istog u neperfundiranoj jetri, što može potaknuti hiperfibrinolizu i, posljedično, teško krvarenje. Istodobno je prisutno pogoršanje metaboličke acidoze, hipokalcemije i hipotermije što može dovesti do potpunog sloma hemostaze ako se ne korigira.

Postreperfuzijska faza započinje otpuštanjem vaskularnih klema s vene porte i donje šuplje vene. Neposredno nakon otpuštanja klema, ova je faza obilježena hemodinamskom nestabilnošću te hiperkalemijom tijekom nekoliko uzastopnih mjerenja. Uza to je moguća izrazita koagulopatija koja se pripisuje oslobađanju endogenih heparinoida i fibrinolitičkih tvari iz ishemične, donorske jetre. Incidencija hiperfibrinolize nakon reperfuzije

iznosi oko 60 %. U trećini slučajeva nastupa spontani oporavak hiperfibrinolize zbog preuzimanja tPA i stvaranja inhibitora tPA (engl. *plasminogen activator inhibitor*, PAI-1) u novoj jetri. Preostale dvije trećine pokazuju difuzno krvarenje zbog fibrinolize koja se ne oporavlja spontano te je potrebno liječenje antifibrinolitikima. Smatra se da se rezidualni dio heparina, kojim je donorski organ hepariniziran prije eksplantacije, također nalazi u primateljevoj cirkulaciji i pridonosi sklonosti krvarenju. Obično nastupa i trombocitopenija zbog zarobljavanja trombocita u sinusoidama donorske jetre. Razlika broja trombocita između arterijske i venske cirkulacije može biti i do 50 %. Kao posljedica može nastupiti mikrovaskularno difuzno krvarenje. Stupanj i trajanje su varijabilni i ovise o kvaliteti donorskog presatka što ponekad, unutar nekoliko minuta od reperfuzije, može uzrokovati nekontrolirano difuzno krvarenje. Uobičajeno, unutar 30 – 90 minuta nakon reperfuzije, nastupa hemodinamska i koagulacijska stabilizacija, uz spontani oporavak hiperfibrinolize.

U poslijeoperacijskom periodu dolazi do oporavka faktora koagulacije tijekom 24-72 sata. Trombocitopenija, uzrokovana hipersplenizmom te potrošnjom i aktivacijom trombocita unutar nove jetre, postupno se oporavlja do 14. dana. Rani oporavak faktora koagulacije uz zakašnjeli oporavak stvaranja antikoagulantnih proteina može dovesti do hiperkoagulabilnosti u pojedinih bolesnika.

Viskoelastično testiranje za kontrolu koagulacije kod transplantacije jetre

Rano prepoznavanje i liječenje koagulopatije započinje nakon kliničkog otkrivanja difuznog krvarenja. Jedan od poznatijih je algoritam za ROTEM-om (A5) vođeno zbrinjavanje krvarenja kod transplantacije jetre kod odraslih. Ovaj je algoritam pristup upravljanju utemeljen na dokazima koji pomaže u liječenju fibrinolize, čvrstoće ugruška i stvaranja trombina.

- EXTEM ($A5_{EX} < 25$ mm) i FIBTEM ($CT_{FIB} > 600$ s) su prediktori fibrinolize; a terapijski postupak je davanje traneksamične kiseline u dozi od 25 mg/kg tjelesne težine
- Vrijednost $A5_{EX} < 25$ mm uz $A5_{FIB} < 8$ mm su prikladne za nadoknadu fibrinogena; terapijski postupak je davanje koncentrata fibrinogena

sa ciljnom vrijednosti više od 10 mm u $A5_{FIB}$. (Izračun doze: fibrinogen(g) = ciljani porast $A5_{FIB}$ (mm) × tjelesna težina (kg)/160. 10 jedinica krioprecipitata ≈ 2 g koncentrata fibrinogena.)

- Nasuprot tome ukoliko je vrijednost $A5_{EX} < 25$ mm uz $A5_{FIB} > 8$ mm radi se o deficitu trombocita. Obzirom na studije koje ukazuju na povećani morbiditet i mortalitet nakon transfuzije trombocita tijekom OTJ, transfuzija trombocita trebala bi biti rezervirana samo za bolesnike koji aktivno krvare tijekom OTJ, a trebalo bi razmotriti kompenzatornu nadoknadu fibrinogena.
- $CT_{EX} > 75$ s uz $A5_{FIB} > 8$ mm sugerira manjak faktora koagulacije; terapijski postupak je davanje protrombinskog kompleksa 10-20 jedinica/kg tjelesne težine ili 10-15 ml SSP/kg (uz moguće negativne učinke plazme)
- Nakon reperfuzije u oko 50% slučajeva dolazi do otpuštanja endogenih heparinoida iz presatka koje vidimo kao produljenje CT_{IN} na 270–3312 s. Obično dolazi do spontanog oporavka nakon hemodinamske stabilizacije. Ukoliko je i dalje prisutno teško krvarenje terapijska opcija je 25-50 mg protamina.

Desetak minuta nakon svakog postupka preporuča se ponovna kontrola te daljnja korekcija prema nalazu.

Ostale mjere 2.stupa

Kirurška "piggyback" tehnika podrazumijeva spajanje donorske retrohepatične donje šuplje vene direktno na primateljevu donju šuplju venu što omogućava bolje podnošenje hipovolemije te smanjuje potrebu za transfuzijom.

Monitoriranje temperature i sprečavanje hipotermije, acidoze i hipokalcemije su osnovni preduvjeti adekvatne hemostaze.

Restriktivna volumna nadoknada uz održavanje niskog centralnog venskog tlaka i korištenje vazopresora smanjuje diluciju koagulacijskih faktora.

Korištenje sustava za intraoperacijsko skupljanje i transfuziju autologne krvi (engl. *cellsaver*) omogućuje smanjenje heterologne transfuzije.

U poslijeoperacijskim mjerama 2.stupa važno je spomenuti izbjegavanje jatrogenog gubitka krvi zbog prekomjernih kontrola nalaza, prevenciju gastrointestinalnih krvarenja i infekcija.

3. stup- optimizacija fiziološke tolerancije anemije

Prije operacije potrebno je procijeniti bolesnikovu fiziološku rezervu i tolerabilan gubitak krvi.

Tijekom OTJ važno je optimizirati minutni volumen srca što se postiže davanjem izoonkotskih albumina. Pri gubitku većeg volumena krvi davanje hiperonkotskih albumina smanjuje potrebnu količinu kristaloidnih otopina i transfuzije. Restriktivni pristup davanju koncentrata eritrocita poboljšava poslijeoperacijski ishod.

Zaključak

Transplantacija jetre je vrlo kompleksna operacija tijekom koje je u velikom broju slučajeva prisutan znatan gubitak krvi te nadoknada krvi i derivata. Primjenom principa PBM-a moguće je znatno utjecati na smanjenje istih te time poboljšati ishod transplantiranih bolesnika.

Transplantacija bubrega

Marijana Rehorić Krkušek

Uvod

Transplantacija bubrega je terapija izbora kod bolesnika s terminalnom fazom zatajenja bubrežne funkcije budući je povezana s boljim preživljenjem i kvalitetom života u usporedbi s dijalizom. Normocitna normokromna anemija je vrlo česta kod bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrežne funkcije te narušava kvalitetu života u velikoj mjeri jer povećava rizik za razvoj komplikacija. Uspješna transplantacija može dovesti do korekcije anemije, međutim kod 20-50% primatelja bubrega anemija perzistira u različitim vremenskim intervalima nakon transplantacije. Tako se poslijetransplantacijska anemija dijeli na ranu (unutar 6 mjeseci od transplantacije) i kasnu (6 mjeseci nakon transplantacije kod 23-35% bolesnika).

Prevalencija anemije kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti gotovo je dvostruko veća od prevalencije u općoj populaciji i razlikuje se ovisno o definiciji anemije te može biti prisutna u čak do 85% pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti. Etiologija anemije kronične bubrežne bolesti je multifaktorijalna. Primarni uzrok anemije je smanjena proizvodnja eritropoetina, hormona koji stimulira proizvodnju eritrocita. Uz to se nadovezuje i poremećaj metabolizma željeza zbog kronične upale. Snižena razina eritropoetina se povezuje s “downregulacijom” hipoksijom induciranog faktora (engl. *Hypoxia-inducible factor*, HIF), transkripcijskog faktora koji regulira ekspresiju gena za eritropoetin. Ostali mehanizmi nastanka anemije kod kronične bubrežne bolesti uključuju uremiju koja dovodi do deformacije eritrocita i hemolize, manjak folata i vitamina B12, krvarenje zbog disfunkcije trombocita i gubitak krvi zbog hemodijalize. Anemija značajno povećava rizik za transfuzijom krvi za vrijeme transplantacije kao i u ranom poslijetransplantacijskom razdoblju i stoga je izuzetno važno započeti liječenje anemije što ranije.

Uremija je dodatni čimbenik koji značajno povećava rizik od perioperacijskog krvarenja zbog utjecaja na agregaciju trombocita. Istovremeno ti bolesnici su u značajnom riziku za razvoj trombotskih komplikacija. Primjena PBM smjernica izuzetno je važna kod bolesnika s KBB koji su na listi za transplantaciju (kadaveričnu, a posebno kod onih koji su na listi za transplantaciju sa živog donora) jer može značajno smanjiti potrebu za primjenom krvnih derivata.

I. Stup: PBM kod bolesnika s terminalnom fazom zatajanja bubrežne funkcije

Težina anemije kod bubrežne bolesti (Hb <120 g/L kod žena i Hb <130 g/L kod muškaraca) korelira sa stupnjem poremećaja bubrežne funkcije. Anemija se kod kronične bubrežne bolesti (KBB) razvije kad GFR padne ispod 60 ml/min//1,73 m² te do 20% pacijenata s 3. stupnjem bubrežnog zatajanja razvije anemiju, a kod pacijenata na dijalizi taj se udio povećava do 90%. Radi se o normokromnoj normocitnoj te hipoproliferativnoj anemiji. Dodatan utjecaj na anemiju kod kronične bubrežne bolesti ima kronična upala. Primarni mehanizam nastanka anemije kod kronične bubrežne bolesti je smanjena proizvodnja eritropoetina, smanjena apsorpcija željeza u probavnom traktu zbog kronične upale i skraćeni životni vijek eritrocita. U skladu s navedenim potrebna je detaljna dijagnostička obrada anemije kako bi se ona optimalno mogla liječiti te na taj način spriječiti nastanak brojnih neželjenih komplikacija kao što su kardiovaskularne komplikacije te povećan mortalitet.

Dijagnostika anemije kod kronične bubrežne bolesti

Kod dijagnostike anemije kod KBB potrebno je isključiti ostale uzroke anemije (napraviti kompletnu krvnu sliku, razmaz periferne krvi, odrediti razine vitamina B12, folate, haptoglobina te hormona štitnjače). Detekcija manjka željeza zahtijeva određivanje razine željeza, feritina, TIBC (*engl. Total Iron Binding Capacity*), UIBC (*engl. Unsaturated Iron*

Binding Capacity) i saturacije transferina. Čista sideropenična anemija dovodi do manjka razine željeza, feritina, povišenog TIBC i smanjene saturacije transferina. Kod anemije KBB serumske razine feritina su povišene zbog kronične upale dok je serumska razina željeza i TIBC snižena ili normalna, feritin je povišen, a saturacija transferina je snižena. Kod bolesnika na dijalizi postoji benefit terapije željezom čak i kad je razina feritina značajno povišena, veća od 1200 ng/ml ukoliko je saturacija transferina niža od 30%. Iako niska razina feritina upućuje na manjak željeza, visoka razina feritina ne isključuje manjak željeza u prisutnosti kronične upale. Mjerenje serumske razine eritropoetina nije potrebno budući da ona ne utječe na odluku o terapiji zbog takozvanog fenomena relativne deficijencije eritropoetina što označava nedovoljan porast razine eritropoetina u odnosu na težinu anemije razina hepcidina se također ne mjeri budući da nema utjecaj na odluku o terapiji. Tipičan nalaz perifernog razmaza krvi pokazuje normocitnu, normokromnu anemiju te perifernu retikulocitopeniju. Kod manjka željeza može se u perifernom razmazu vidjeti hipokromija. Indikator za primjenu terapije željezom je postotak hipokromnih eritrocita iznad 4,3 %.

Terapija:

Sredstva za stimulaciju eritropoeze (engl. *Eritropoietin Stimulating Agents*, ESA)

Za terapiju anemije kod KBB uglavnom se koriste analozi eritropoetina, epoetin alfa i darbopoetin alfa dobiveni rekombinantnom DNA tehnologijom na staničnim kulturama. Slični su po učinku i nuspojavama, s time da darbopoetin alfa ima duže poluvrijeme života pa je potrebna rjeđa primjena. Prema KIDGO smjernicama (engl. *Kidney Disease Improving Global Outcomes*, KDIGO), ESA su indicirani kod bolesnika s KBB s Hb ispod 110gr/L. Terapija je individualizirana te ovisi o faktorima kao što su simptomi anemije, potreba za transfuzijom, brzina pada hemoglobina i odgovor na terapiju željezom. Uobičajena doza eritropoetina alfa je 50- 100 i.j./kg iv ili sc svakih 1-2 tjedna, dok se darbopoetin alfa primjenjuje svaka 2-4 tjedna. Bolesnicima na hemodijalizi eritropoetin se daje prilikom svake dijalize, obično 3 puta tjedno, dok se darbopoetin primjenjuje jednom tjedno. Alternativa stimulatorima eritropoetina je epoetin alfa epbx, genetski modificiran rekombinantni humani eritropoetin koji je indiciran kod bole-

snika s KBB koji još nisu na dijalizi. Da bi se osigurao optimalan učinak ovog lijeka potrebno je osigurati odgovarajuće zalihe željeza. Preporučeni željeni raspon koncentracije Hb je između 100g/L i 120gr/L i pri tome je potrebno izbjegavati porast Hb za više od 20gr/L tijekom četverotjednog razdoblja. Dostupni su i noviji, kontinuirani aktivatori eritropoetinskih receptora za supkutanu primjenu (*engl. Continuous Erythropoietin Receptor Activator*; CERA) koji imaju dugotrajniji učinak pa se rjeđe primjenjuju, svakih 2-4 tjedna. Maksimalni odgovor u smislu porasta broja eritrocita nastaje za 8 do 12 tjedana. Oko 10-20% bolesnika je rezistentno na terapiju stimulatorima eritropoeze te u tom slučaju moramo razmotriti postoji li relativni manjak željeza. Ciljni hemoglobin kod bolesnika s KBB, bez obzira na dijalizu, kod terapije stimulatorima eritropoeze je manji od 115g/L. Više doze ESA povezane su s višim mortalitetom, trombozama te cerebrovaskularnim i kardiovaskularnim komplikacijama. Te negativne nuspojave povezane su većim dijelom s negativnim učinkom stimulatora eritropoeze na remodeliranje krvnih žila i vazokonstrikciju, nego s učinkom više razine hemoglobina. KIDGO smjernice sugeriraju oprez kod primjene ESA kod bolesnika s aktivnim malignomima, anamnezom moždanog udara te anamnezom malignih tumora. Vrlo rijetko mogu se razviti alergijska reakcija ili anti-eritropoetinska protutijela na primjenu ESA. U slučaju razvoja antitijela može nastati aplazija crvenih krvnih stanica koja je češća kod supkutane nego kod intravenske primjene. Najčešće je dovoljno prekinuti primjenu ESA, a u rjeđim slučajevima potrebno je primijeniti imunosupresivnu terapiju.

Terapija preparatima željeza

Kod bolesnika s KBB vrlo se često javlja manjak željeza zbog smanjene apsorpcije iz probavnog trakta, kroničnog krvarenja zbog disfunkcije trombocita uzrokovanog uremijom, učestalih uzorkovanja krvi te zbog gubitaka krvi u sistemu za dijalizu. Kada tome dodamo potrošnju cirkulirajućeg željeza zbog stimuliranja eritropoeze analogima eritropoetina, jasno je da je nadoknada željeza izuzetno bitna kod liječenja anemije KBB. Kod bolesnika s KBB povišena je razina hepcidina što čini oralnu nadoknadu neučinkovitom. Intravenska nadoknada preparatima željeza je terapija izbora kod bolesnika na hemodijalizi te kod uznapredovale bubrežne insuficijencije. Prema KIDGO smjernicama, preporučene ciljne vrijednosti saturacije transferina su između 20 i 30 %, a feritina između 100 i 500 ng/ml.

II Stup P-PBM-a

Drugi stup PBM-a temelji se na minimiziranju jatrogenih gubitaka krvi te detekciji i korekciji koagulopatije. Kronična bubrežna bolest utječe na hemostazu na vrlo kompleksan način pa može dovesti do nastanka tromboze kao i hemoragičkih komplikacija. Hemoragijska dijateza posljedica je akumulacije degradacijskih produkata proteina što dovodi do smanjene proizvodne trombocita, disfunkcije trombocita, oštećenja stijenke krvnih žila te manjka faktora zgrušavanja II, V, IX i X. Anemija KBB također doprinosi nastanku disfunkcije trombocita. Hiperkoagulabilnost je posljedica promjena na koagulacijskoj kaskadi sa porastom fibrinogena, tkivnog faktora, koagulacijskih faktora XIIa i VIIa, aktiviranog proteina C, thrombin-antitrombin kompleksa, d-dimera i fragmenata protrombina kao i smanjene aktivnosti antitrombina III.

Kod većine transplantacija bubrega ne očekujemo veće kirurško krvarenje pa standardni postupak uključuje pripremu 3 doze interreagiranih koncentrata eritrocita. Prema indikaciji nefrologa provodi se dijaliza prije postupka. Ukoliko je primatelj prije transplantacije uzimao antikoagulantnu terapiju, primjenjuje se antidot, protrombinski kompleks u slučaju terapije varfarinom, odnosno specifični antidot idarucizimab kod bolesnika koji su uzimali dabigatran. Nakon toga se ponavljaju laboratorijski nalazi. Primatelju se nakon uvida u opću anesteziju postavljaju 2 široka venska puta te arterijska kanila radi praćenja invazivnog arterijskog tlaka. Tijekom transplantacije bubrega nadoknada tekućine provodi se primjenom balansirane otopine kristaloida te albumina. Provodi se grijanje tijela i otopina kako bi se izbjegla koagulopatija potencirana hipotermijom. Postupak transplantacije bubrega kirurški je zahvat kod kojeg se primatelju bubreg (kadaverični ili sa živog donora) implantira u ilijačnu fosu, odnosno na ilijačne krvne žile. Prvo se učini venska pa arterijska anastomoza, a zatim i anastomoza mokraćovoda i mokraćnog mjehura. U najvećem broju slučajeva transplantacija bubrega je postupak bez većeg kirurškog gubitka krvi, a time i potrebom za nadoknadom krvi. Međutim u nekim slučajevima nakon uključivanja grafta u cirkulaciju javlja se veće krvarenje koje može biti kirurško međutim ono je rijetko takvog opsega da zahtijeva nadoknadu krvi, posebno ukoliko je primatelju prije transplantacije korigirana anemija. U manjem broju slučajeva javlja se nekirurško krvarenje koje je posljedica više faktora. Uremija ima negativan utjecaj na primarnu hemostazu. Značajno smanjuje adheziju, agregaciju i sekreciju trombocitnih faktora. Prije

postavljanja klema na krvne žile primatelju se u nekim centrima ordinira nefrakcionirani heparin intravenski što također može imati utjecaj na intraoperacijsko krvarenje.

Broj godina provedenih na dijalizi ima negativan učinak na poslijeoperacijsko krvarenje. Učestalost krvarenja je veća kod primatelja s manjim BMI, dužim vremenom hladne ishemije kao i kod implantacije bubrega s graničnih donora (*engl. extended criteria donors*) što se može objasniti lošijim krvnim žilama te slabijom kvalitetom tkiva takvih organa.

Kod intraoperacijskog krvarenja za vrijeme transplantacije bubrega standardni testovi koagulacije, kao i viskoelastični testovi mogu biti uredni, a često vidimo i hiperkoagulabilan uzorak. Ukoliko unatoč urednim testovima zgrušavanja te adekvatnoj kirurškoj hemostazi perzistira krvarenje, mogu se za hemostazu primjeniti lokalni hemostatici u obliku hemostat-skih pločica ili prašaka. Hemostatske pločice se sastoje od fibrinogena i trombina koji se nalaze u tankom sloju na površini kolagenske matrice koja se u obliku pločice lijepi na površinu bubrega na mjesto difuznog krvarenja. Hemostatski prašci su kombinacija antifibrinolitika aprotinina i fibrinogena u obliku praška.

Prema dostupnim studijama incidencija poslijeoperacijskog krvarenja nakon transplantacije bubrega je od 0,2 do 24%. Najveći broj perioperacijskih krvarenja nastaje u prvim danima nakon transplantacije te se tada češće provode laboratorijska testiranja, ultrazvučni pregledi, a često se u pravih 24 do 72 sata odgađa primjena antikoagulantne terapije kao i vraćanje bolesnikove antiagregacijske terapije. Ukoliko u ranom poslijeoperacijskom periodu postoji krvarenje sa sumnjom na koagulopatsko krvarenje zbog utjecaja uremije na funkciju trombocita lijek prvog izbora je dezmopresin. Dezmopresin (1-deamino-8-D-arginin vazopresin) se primjenjuje u dozi od 0,3-0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tjelesne težine intravenski. Dezmopresin oporavlja funkciju trombocita stimulacijom otpuštanja fVIII iz endotela i povećanjem aktivnosti vWF. Obzirom na vrlo brzi nastup djelovanja, dezmopresin je lijek prvog izbora kod aktivnog krvarenja zbog disfunkcije trombocita uzrokovane uremijom. Ako se ne postigne adekvatna hemostaza nakon primjene dezmopresina možemo primjeniti konjugirani estrogen. Konjugirani estrogen je inhibitor dušičnog oksida (nastalog metaboliziranjem ureje) koji uzrokuje vazodilataciju i disfunkciju trombocita. Peroralni pripravak se u dozi od 50 mg/dan maksimalno 5 dana.

Učinkovita je i transdermalna primjena u dozi od 50–100 µg/dan kao i intravenska primjena u dozi od 0.6 mg/kg/dan. Kod značajnog krvarenja koje zahtijeva kirurški zahvat terapija izbora je krioprecipitat obzirom da sadrži fibrinogen, faktor VIII i von Willebrandov faktor. Krioprecipitat je terapijska opcija kod bolesnika koji nakon primjene dezmozpresina i daje značajno krvare. Ukoliko je uremija uzrok krvarenja, dijaliza može doprinjeti smanjenju krvarenja budući da je u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju uremija često još uvijek izražena. Dok se značajno krvarenje za vrijeme transplantacije bubrega rijetko javlja, incidencija krvarenja koje zahtijeva transfuziju krvi i krvnih derivata u neposrednom poslijetransplantacijskom periodu je veća, čak do 24%. Kod pojave krvarenja u poslijeoperacijskom razdoblju osim laboratorijskih pretraga, nužna je i radiološka dijagnostika. Od velike pomoći su point-of-care uređaji kao viskoelastični testovi koji nam daju bolji uvid u stanje koagulacijskog sustava od standardnih laboratorijskih testova. Korekcija poremećaja zgrušavanja specifičnim pripravcima faktora u velikoj mjeri smanjuje potrebu za transfuzijom krvnih derivata. Takvi pripravci primjenjuju se u manjem volumenu što je poželjno kod odgođene fukcije grafta i potrebe za dijalizom zbog volumnog opterećenja.

III Stup P-PBM-a

Kako bi se optimizirala bolesnikova tolerancija na anemiju potrebno je održavati hemodinamsku stabilnost kao i optimalnu oksigenaciju za vrijeme i nakon transplantacije. Nužno je održavanje optimalnog cirkulirajućeg volumena infuzijama balansiranih otopina kristaloida i albumina. Kod bolesnika opterećenih kardijalnim komorbiditetom često je potrebno proširiti hemodinamski monitoring. U poslijeoperacijskom razdoblju ovi su bolesnici često izrazito hipertenzivni pa je neophodno korigirati kroničnu terapiju kako bi se smanjilo opterećenje kardiovaskularnog sustava.

Korištenjem dodatnih transfuzijskih trigerera kao što je ekstrakcija kisika možemo smanjiti potrebu za transfuzijskim derivatima kod anemičnih bolesnika ukoliko nema znakova disfunkcije organa ili ishemijske bolesti srca.

Obzirom na činjenicu da velik broj bolesnika s KBB ima pridružene ozbiljne bolesti kardiovaskularnog sustava te da funkcija grafta usko korelira s prevalencijom i težinom anemije, jasno je da je ovo skupina bolesnika koja loše tolerira anemiju. Iz tog razloga kod ove skupine bolesnika ne može se primjenjivati jako restriktivni pristup transfuziji krvnih derivata. Ciljna vrijednost hemoglobina za bolesnike s transplantiranim bubregom je 90-100g/L.

Visok postotak primatelja bubrega treba transfuziju krvi u poslijetransplantacijskom razdoblju do 6 mjeseci nakon transplantacije (čak do 40-70%). Većina tih bolesnika ima anemiju prije transplantacije (više od 80%), a anemija prije transplantacije povezana je s većom incidencijom transfuzije krvi te više kirurških reintervencija. Postoji također veza između većeg broja transfundiranih doza i smanjene funkcije grafta 6 mjeseci nakon otpusta iz bolnice. Uzimajući u obzir sve navedeno možemo zaključiti da je bolesnike s kroničnom bubrežnom bolesti potrebno što ranije u tijeku bolesti uključiti u program PBM-a kako bi u trenutku transplantacije bili optimalno korigirani. Na taj način moguće je potrebu za transfuzijom krvi i krvnih derivata svesti na minimum.

Primjena perioperacijskog upravljanja krvlju (P-PBM) u kardijalnoj kirurgiji

Sanja Konosić

Uvod

Kardijalna kirurgija jedinstvena je kirurška disciplina koja obično zahtijeva primjenu izvantjelesnog krvotoka (ITK) i potpunu intraoperacijsku antikoagulaciju, uz različite stupnjeve antitrombotske terapije u prijeoperacijskom i poslijeoperacijskom razdoblju. Precizno vođenje antikoagulacije te pomno praćenje njezine reverzije tijekom perioperativnog razdoblja, uz ciljšanu nadoknadu transfuzijskih pripravaka, presudni su za pravovremenu obnovu učinkovitih koagulacijskih mehanizama. Zbog tih čimbenika ovi su zahvati obilježeni povišenom učestalošću hemoragijskih komplikacija i posljedično većom potrebom za alogenim transfuzijama krvi, čiji su kratkoročni i dugoročni rizici dobro dokumentirani.

I. Prijeoperacijsko zbrinjavanje

Pravilna optimizacija bolesnika prije operacije ključna je za minimiziranje rizika krvarenja i transfuzija. Prijeoperacijske strategije fokusiraju se na učinkovito upravljanje antitrombotskim lijekovima, optimizaciju razina hemoglobina te na temeljitu procjenu hemostatskih čimbenika rizika.

Strategije procjene perioperativnog rizika krvarenja i transfuzije

• Standardno laboratorijsko testiranje

Anamneza krvarenja, pregled korištenih lijekova i fizikalni pregled temelj su procjene, a laboratorijsko testiranje dodatno razjašnjava učinke farmakoterapije. Dok PV i aPTV ne predviđaju pouzdano opseg krvarenja, niska razina fibrinogena ključan je faktor rizika, čije niske i ekstremno visoke vrijednosti povećavaju rizik. Slična povezanost s masivnom transfuzijom postoji kod niskog broja trombocita. Jedan od najvažnijih uzroka perioperacijske koagulopatije jest oslabljena generacija trombina no kalibrirani trombogram još nije validiran za svakodnevnu kliničku uporabu. Budući da su prijeoperacijski poremećaji obično multifaktorijski, preporučuje se sveobuhvatna evaluacija radi pravovremene stratifikacije rizika.

• Viskoelastično testiranje i testovi funkcije trombocita

Prijeoperacijska procjena VET metodama (ROTEM/TEG) ima ograničenu vrijednost u predviđanju rizika od krvarenja. Međutim, primjena algoritama vođenih rezultatima viskoelastičnih testova dokazano smanjuje potrebu za transfuzijama eritrocita, plazme i trombocita u intraoperativnom i postoperativnom razdoblju. Abnormalni testovi funkcije trombocita dobro koreliraju s povećanim rizikom od krvarenja, osobito u bolesnika na antiagregacijskoj terapiji. Ovi testovi omogućuju preciznije planiranje termina operacije i identifikaciju bolesnika čija se operacija, u slučaju da ne reagiraju na terapiju, ne treba odgađati.

• Bodovni sustavi rizika krvarenja

Dostupni su brojni bodovni sustavi (npr. WILL BLEED, Papworth, TRUST, TRACK) za identifikaciju bolesnika s visokim rizikom krvarenja. Za prepoznavanje niskorizičnih bolesnika, osobito kod aortokoronarnog premoštenja, koristi se sustav SHOULD-NOT-BLEED. Rutinska primjena ovih sustava preporučuje se zbog niske cijene i visoke negativne prediktivne vrijednosti.

Prijeoperacijski antiagregacijski i antikoagulantni lijekovi

Antitrombotska terapija ključna je za zbrinjavanje različitih kardiovaskularnih bolesti i temeljni je aspekt sekundarne prevencije nakon kardijalne kirurgije. Razvijanje strategija koje uravnotežuju rizike tromboze i klinički značajnog krvarenja nastavlja biti dinamično područje istraživanja, posebno s uvođenjem novih agenasa koji su dizajnirani za širu uporabu bez intenzivnog praćenja i strategija njihove reverzije.

• Acetilsalicilna kiselina

ASK je temeljni lijek koji smanjuje tromboembolijski rizik, ali povećava rizik krvarenja. U bolesnika predviđenih za aortokoronarno premoštenje preporučuje se nastavak primjene do dana operacije radi smanjenja rizika od perioperativnog infarkta. Prekid od 4 dana razmatra se samo kod ekstremno visokog rizika krvarenja ili specifičnih kontraindikacija. Postoperacijski se preporučuje rano ponovno uvođenje (75–300 mg unutar 24 h) radi očuvanja prohodnosti venskih graftova i smanjenja rizika ishemije.

• Dvojna antiagregacijska terapija

Prekid P2Y₁₂ inhibitora uz nastavak ASK smanjuje rizik krvarenja i reeksplozije. Preporučeni intervali prekida su: klopidogrel 5 dana, prasugrel 7 dana, a tikagrelor 3 dana prije operacije. Kada operaciju nije moguće odgoditi, razmatra se primjena intraoperacijske hemoadsorpcije u sustavu izvantjelesnog krvotoka (uz minimalno vrijeme kontakta krvi s hemoadsorberom od 1 sat za postizanje učinka). Kod bolesnika s visokim ishemijskim rizikom (npr. nedavno ugrađen stent) period izostave P2Y₁₂ inhibitora premošćuje se intravenskim antiagregacijskim lijekom kangrelorom, čiji utjecaj na funkciju trombocita iščezava 1 sat nakon prekida infuzije. Postoperacijski P2Y₁₂ inhibitor se ponovno uvodi čim je sigurno s aspekta krvarenja (12–24 h) radi prevencije tromboze stenta. Individualno testiranje funkcije trombocita (agregometrija) omogućuje skraćivanje vremena čekanja na operaciju kod bolesnika koji ne reagiraju na terapiju.

• Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa

Inhibitori glikoproteina IIb/IIIa, poput eptifibatida, tirofibana i abciximaba, primarno se koriste u sklopu perkutane koronarne intervencije, no

moгу poslužiti i kao premošćujuća terapija u visokorizičnih bolesnika na oralnim P2Y12 inhibitorima koji čekaju aortokoronarno premoštenje. U tih bolesnika preporučuje se prekinuti infuziju eptifibatida i tirofibana > 4 h (8–12 h kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom), a abciksimaba > 12 h prije operacije.

- **Niskomolekularni heparin, nefrakcionirani heparin i fondaparinuks**

Niskomolekularni heparin (LMWH) i nefrakcionirani heparin (UFH) svoju antikoagulantnu aktivnost ostvaruju s vršnim učincima 2–4 h nakon primjene. Preporučuje se prekinuti infuziju UFH 2–4 h prije operacije. Za bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom primjenu profilaktičkih doza LMWH-a treba obustaviti 12 sati, a terapijskih doza 24 sata prije operacije. Fondaparinuks, sintetski inhibitor faktora Xa, prekida se 24 h prije operacije. Bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom zahtijevaju duže vrijeme (24–48 h) obustave ovih lijekova zbog rizika od akumulacije. Postoperativno premošćivanje započinje po postizanju adekvatne hemostaze, idealno unutar 24 h.

- **Antagonisti vitamina K**

Antagonisti vitamina K se prekidaju 4–5 dana prije elektivne operacije radi postizanja INR-a < 1,5. Kod povišenog INR-a, niska doza i.v. vitamina K (1–2,5 mg) učinkovito korigira INR bez rizika od postoperacijske otpornosti na ponovno uvođenje VKA. U hitnim stanjima, kada je potrebna trenutna reverzija, prednost ima četverofaktorski PTK (25–50 IU/kg) kao terapija prvog izbora, dok SSP ostaje druga opcija kada PTK nije dostupan. Uz PTK ili SSP obvezna je primjena vitamina K radi prevencije povratnog učinka. Premošćivanje oralne antikoagulacije heparinima preporučuje se samo kod visokorizičnih stanja (mehanički zalisci, fibrilacija atrijske srčane bolesti, akutni tromboembolijski događaj unutar 12 tjedana, nasljedna trombofilija).

- **Direktni oralni antikoagulansi i njihovi reverzijski lijekovi**

Terapija DOAK-ima se prekida najmanje 48 h prije operacije kod normalne bubrežne funkcije (eGFR > 80 ml/min/1.73m²). Kod bolesnika sa sniženom bubrežnom funkcijom preporučeni prekid za dabigatran je ≥ 72 h

pri eGFR 50–80 ml/min/1,73 m² te > 96 h pri eGFR < 50 mL/min/1,73 m². Ostali DOAK-i zahtijevaju prekid > 72 h (eGFR 30–80 ml/min/1,73 m²) ili > 96 h (eGFR 15–30 ml/min/1,73 m²). Ne preporučuje se premošćivanje ovog perioda s LMWH. U hitnim stanjima koristi se idarucizumab (5 g IV) za reverziju dabigatrana, dok se za inhibitore faktora Xa može koristiti PCC (25–50 IU/kg). Andeksanet alfa kontraindiciran je u kardijalnoj kirurgiji prije sustavne antikoagulacije zbog rizika od razvoja jatrogene hepatske rezistencije. U odabranih bolesnika može se razmotriti uključivanje hemoadsorbera u sustav izvantjelesnog krvotoka te povećanje volumena ultrafiltracije radi smanjenja koncentracije slobodnog lijeka.

Zbrinjavanje prijeoperacijske anemije

Prijeoperacijska anemija u kardijalnoj kirurgiji ima prevalenciju > 40%, a povezana je s povećanim mortalitetom, produljenim bolničkim boravkom i povećanim rizikom postoperacijskih komplikacija.

• Nadoknada željeza

Nedostatak željeza može biti apsolutni (ferritin < 100 µg/L) ili funkcionalni (ferritin 100–300 µg/L uz zasićenost transferina (TSAT) < 20%) i pogađa do 70% kardiokirurških bolesnika. Oralna nadoknada provodi se idealno 1–3 mjeseca prije operacije. Intravensko željezo (željezo-karboksimaltoza) standard je kada je operacija planirana za ≥ 48 h ili kod slabe peroralne apsorpcije. Intravenski put brže povisuje hemoglobin i smanjuje potrebu za transfuzijom eritrocita, osobito u kombinaciji s eritropoetinom.

• Eritropoetin

U nedostatku vremena za optimalnu pripremu kardiokirurških bolesnika primjena niske doze eritropoetina (40 000 IU) 1–3 dana prije operacije, uz IV željezo, vitamin B12 i folnu kiselinu, značajno smanjuje potrebu za alogenom transfuzijom.

• Transfuzija eritrocita u liječenju prijeoperacijske anemije

Rutinske transfuzije za zbrinjavanje preoperativne anemije ne preporučuju

se jer su povezane s povišenom postoperacijskom saturacijom transferina i razvojem akutne ozljede bubrega. U hitnim situacijama ili životno ugrožavajućoj anemiji, prijeoperacijska transfuzija eritrocita radi podizanja vrijednosti hemoglobina klinički je razumna intervencija.

Prijeoperacijska trombocitopenija

Trombocitopenija je definirana kao broj trombocita $< 150 \times 10^9/L$, a smatra se teškom ako je broj $< 50 \times 10^9/L$. Čak i blaga trombocitopenija povezana je s povećanim rizikom teškog krvarenja, smrti i drugih velikih neželjenih događaja nakon kardiokirurških zahvata. U elektivnih bolesnika s trombocitopenijom operaciju treba odgoditi i konzultirati hematologa. Profilaktičke transfuzije koncentrata trombocita ne preporučuju se rutinski u prijeoperacijskoj fazi, osim u iznimnim slučajevima ekstremno niskih vrijednosti s visokim rizikom od spontanog krvarenja.

Prijeoperacijska autologna donacija krvi

Prijeoperacijska autologna donacija krvi može smanjiti potrebu za alogenim transfuzijama. Korisna je u pažljivo odabranih bolesnika s rijetkom krvnom grupom, relativno visokom masom eritrocita i bez koagulacijskih abnormalnosti. Indikacije uključuju hemoglobin $> 110 \text{ g/L}$ i elektivnu operaciju s procijenjenim rizikom potrebe za alogenom transfuzijom $> 10\%$. Kontraindikacije su teška aortna stenoza, bolest lijeve glavne koronarne arterije, angina CCS klase 3/4 i akutni koronarni sindrom unutar 4 tjedna.

II. Intraoperacijsko zbrinjavanje

Kirurške tehnike i topička sredstva

Primjena tehnika poput aortokoronarnog premoštenja bez izvantjelesnog krvotoka (off-pump) i minimalno invazivnih zahvata može smanjiti razinu sistemske heparinizacije i hemodilucije te potrebu za transfuzijom. Topička hemostatska sredstva, uključujući fibrinska ljepljiva, kolagenske spužve i lokalno primjenjene antifibrinolitike, ne preporučuju se za rutinsku uporabu, već se razmatraju isključivo kod perzistentnog lokalnog krvarenja koje nije moguće kirurški zbrinuti, uz odsutnost sustavne koagulopatije.

Upravljanje izvantjelesnim krvotokom

Upravljanje izvantjelesnim krvotokom zahtijeva sveobuhvatnu optimizaciju radi smanjenja hemodilucije i očuvanja hemostaze. Ključno je ograničiti volumen potreban za ispunjavanje sustava ITK-a (cilj < 1200 ml) i izbjeći otopine na bazi dekstrana zbog rizika od koagulopatije i oštećenja bubrega. Korištenje biokompatibilnih cijevi, smanjenje površine kruženja te primjena minimalno invazivnih krugova (MiECC) značajno smanjuju upalni odgovor, postoperativni gubitak krvi i potrebu za transfuzijama. Preporučuje se rutinska primjena cell-savera za povrat opranih i koncentriranih eritrocita, tehnika autolognog priminga (RAP/VAP) te tehnika ultrafiltracije za odstranjivanje suvišne tekućine. Konačno, održavanje koagulaciji pogodnog okruženja kroz normotermiju (34–36 °C) ili blagu hipotermiju, uz strogu kontrolu fiziološkog pH-a i razine kalcija, presudno je za očuvanje hemostatske funkcije tijekom i nakon zahvata.

Intraoperacijska antikoagulacija

- Heparin i praćenje antikoagulacije

Standardna doza heparina za sustavnu antikoagulaciju iznosi 300–400 IU/kg. Ciljno aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT) za izvantjelesni krvotok je > 480 s, a njegovo mjerenje i kontinuirano intervalno praćenje tijekom izvantjelesnog krvotoka svakih 30 minuta predstavlja zlatni standard. Razine anti-Xa mogu se koristiti kao alternativa u specifičnim situacijama.

• Protamin

Protamin se koristi za reverziju učinaka heparina nakon odvajanja od izvantjelesnog krvotoka. Omjer protamina prema heparinu obično je 0,8:1 do 1:1. Prekomjerna doza protamina ($> 1,3:1$) može imati antikoagulacijske učinke, dok nedovoljna doza rezultira rezidualnim učincima heparina. Pri sumnji na nedostatan doziranje protamina, prije primjene dodatne doze preporučuje se potvrditi da je omjer vrijednosti CT-a u HEPTEM i INTEM testovima $< 0,8$. Između 2 i 6 sati nakon reverzije može doći do ponovne pojave učinka heparina u cirkulaciji.

• Rezistencija na heparin

Rezistencija na heparin definira se kao nemogućnost postizanja ciljnog ACT-a unatoč standardnim dozama heparina. Najčešći uzrok je nedostatak antitrombina III. Liječenje uključuje primjenu koncentrata antitrombina III (1000–2000 IU) kao terapiju prvog izbora ili, alternativno, primjenu SSP-a.

• Prijeoperacijska heparinom inducirana trombocitopenija

Heparinom inducirana trombocitopenija (HIT) imunološki je posredovani poremećaj uzrokovan stvaranjem antitijela na kompleks heparin–trombocitni faktor 4 (PF4). U elektivnih bolesnika preporučuje se odgoditi zahvat do oporavka broja trombocita i negativizacije funkcijskog (trombocit-aktivirajućeg) testa. Ako odgoda nije moguća, preporučuje se primjena alternativnih antikoagulanasa (npr. bivalirudin). Alternativno, u odabраних bolesnika može se provesti terapijska izmjena plazme (plazmafereza) uz primjenu IVIG-a neposredno prije operacijskog zahvata, nakon čega je moguća jednokratna ekspozicija UFH za ITK.

Optimalizacija hemodinamskog statusa

Ciljana hemodinamska terapija podrazumijeva korištenje specifičnih fizioloških parametara (laboratorijskih, dinamičkih i statičkih) za precizno vođenje nadoknade volumena i inotropne potpore, s ciljem postizanja optimalne dopreme kisika tkivima (DO₂). Ciljevi uključuju održavanje ade-

kvatnog minutnog volumena, osiguranje perfuzije tkiva i izbjegavanje nepotrebne primjene tekućine. Ovakav pristup može smanjiti hemodiluciju, poboljšati ishode i reducirati komplikacije.

III. Perioperativna koagulacija i transfuzija

Prokoagulantne intervencije

- **Antifibrinolitici**

Rutinska primjena traneksamične kiseline povezana je s značajnim smanjenjem krvarenja i potrebom za transfuzijom. Preporuke za doziranje variraju, s dozama bolusa 10–30 mg/kg i kontinuiranom infuzijom 1–16 mg/kg/h. Ukupna kumulativna doza ne bi smjela prelaziti 50–100 mg/kg radi smanjenja rizika od konvulzivnih napadaja. Epsilon-aminokaprnska kiselina predstavlja alternativu u dozi 10 g uz infuziju 1–2 g/h. Preporučuje se praćenje doziranja antifibrinolitичke terapije viskoelastičnim testovima uz povećavanje doze ako je vrijednost ML parametra u EXTEM-u > 15%.

- **Nadoknada fibrinogena**

Indikacije za nadoknadu fibrinogena uključuju kliničko krvarenje uz razinu fibrinogena < 2 g/L ili FIBTEM A10 < 10 mm u VET testovima. Preporučuje se upotreba koncentrata fibrinogena zbog standardiziranosti pripravka, mogućnosti primjene u vrlo kratkom vremenu i malog volumnog opterećenja, dok je krioprecipitat alternativna opcija. Doza koncentrata fibrinogena iznosi 30–70 mg/kg (1 g fibrinogena podiže FIBTEM za 2 mm, pa je tipična početna doza 2–4 g).

- **Protrombinski kompleks**

Protrombinski kompleks (PTK) sadrži faktore koagulacije ovisne o vitaminu K (II, VII, IX, X). Intraoperativna indikacija za njegovu primjenu je pojačano krvarenje uz INR > 1,5 ili CT u EXTEM-u > 80 s, uz uvjet da je prethodno korigirana razina fibrinogena. Uobičajena doza je 25 do maksimalno 50 IU/kg. Prednosti davanja PTK-a za nadoknadu faktora zgrušava-

nja su isti kao i za koncentrat fibrinogena. Rizici primjene PTK-a uključuju trombotske komplikacije.

• Svježe smrznuta plazma

Plazma sadrži sve koagulacijske faktore i može se razmotriti za korekciju koagulopatije u slučajevima difuznog mikrovaskularnog krvarenja uz INR > 1,5 ili CT u EXTEM-u > 80 s, nakon primjene maksimalne doze PTK-a. Standardna doza iznosi 10–15 ml/kg. Rizici primjene SSP-a uključuju TRALI, volumno preopterećenje, prijenos infekcija i alergijske reakcije.

• Koncentrati trombocita

U kardiokirurgiji broj i funkcija trombocita su često narušeni zbog kontakta s umjetnim površinama ITK-a, djelovanja antiagregacijskih lijekova ili hipotermije. Indikacije za primjenu su perzistentno krvarenje uz broj trombocita < 50-80×10⁹/L ili A10 u EXTEM-u < 40 mm uz A10 u FIBTEM-u > 10 mm. U literaturi preporuke za početno doziranje su 1-2 jedinice koncentrata, no u kliničkoj praksi kod produljenog ITK to često bude 4-6 jedinica za postizanje adekvatnog učinka. Rizici primjene su razvoj sepse i TRALI-a, imunomodulacija i bakterijska kontaminacija.

• Dezmopresin

Dezmopresin (DDAVP) stimulira oslobađanje von Willebrandovog faktora i faktora VIII. Indikacije za njegovu primjenu uključuju krvarenje uz uremiju, von Willebrandovu bolest i disfunkciju trombocita nakon produljenog ITK. Doza DDAVP iznosi 0,3 µg/kg IV tijekom 20–30 min. Rutinska uporaba u kardijalnoj kirurgiji ne preporučuje se, ali se može razmotriti u odabраних bolesnika po korekciji prije navedenih komponenti. Rizici primjene su razvoj nagle hipotenzije, antidiuretski učinak i tahifilaksija.

• Faktor XIII

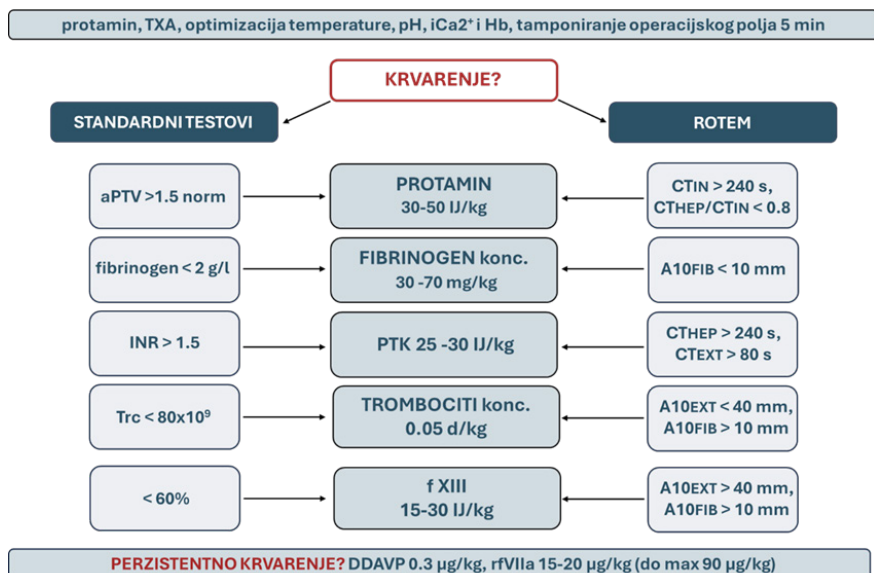
Faktor XIII stabilizira fibrinsku mrežu, a indikacije za njegovu primjenu su perzistentno krvarenje uz dokazani nedostatak faktora XIII s funkcijom < 60-70% ili uz A10 u EXTEM-u > 40 mm i A10 u FIBTEM-u > 10 mm. Doza faktora XIII iznosi 15–30 IU/kg.

• Rekombinantni faktor VIIa

Rekombinantni faktor VIIa moćan je hemostatski agens, ali nosi visok rizik tromboembolijskih komplikacija. Indikacije za primjenu uključuju životno ugrožavajuće krvarenje refraktorno na standardnu terapiju, nakon iscrpljivanja svih drugih mogućnosti. Preporučuje se primjena u postupno titriranim niskim dozama do postizanja kliničkog učinka (15–20 µg/kg, do maksimalno 90 µg/kg).

Algoritamski vođena terapija perioperativnog krvarenja

Rutinska primjena lokalno prilagođenih algoritama vođenih viskoelastičnim testiranjem preporučuje se jer omogućuje ciljanu terapiju, smanjuje primjenu krvnih pripravaka i poboljšava kliničke ishode (Slika 1).



Slika 1. Algoritam Odjela za kardiokiruršku anesteziju i intenzivno liječenje KBC-a Zagreb

IV. Postoperativno zbrinjavanje

Praćenje drenaže i reintervencija zbog krvarenja

Praćenje drenaže ključno je za rano otkrivanje postoperacijskog krvarenja. Prihvatljive vrijednosti drenaže su < 200 ml/h u prvih nekoliko sati, uz postupno smanjenje do ukupno < 1000 ml/24 h. Indikacije za reintervenciju (reeksploraciju) uključuju krvarenje > 400 ml u prvom satu ili > 200 ml/h tijekom 2 uzastopna sata, hemodinamsku nestabilnost te razvoj znakova tamponade.

Transfuzijski pragovi

Postoperacijski transfuzijski pragovi slični su intraoperacijskim. Za transfuziju eritrocita u stabilnih bolesnika prag je vrijednost hemoglobina od 75-80 g/L. Za bolesnike sa značajnom kardiovaskularnom bolešću viši pragovi (80-90 g/L) mogu biti opravdani ovisno o kliničkoj slici.

Postoperacijska antiagregacijska i antikoagulantna terapija

ASK u dozi 75–100 mg (neki protokoli započinju s 300 mg) preporučuje se ponovno uvesti unutar 24 h nakon aortokoronarnog premoštenja, uz zadovoljavajuću hemostazu. U bolesnika s nedavnim akutnim koronarnim sindromom i/ili perkutanom koronarnom intervencijom preporučuje se ponovno uvođenje DAPT-a čim je sigurno s aspekta krvarenja, često unutar 12–24 h postoperativno. U bolesnika s ugrađenim mehaničkim zalicima VKA treba započeti istodobno s premošćujućom terapijom (UFH ili LMWH) unutar prvih 24 h.

Heparinom inducirana trombocitopenija

Heparinom inducirana trombocitopenija karakterizirana je padom broja trombocita $> 50\%$ u odnosu na bazalnu vrijednost i paradoksalnim trombotskim komplikacijama uslijed masivne aktivacije trombocita. Dijagnoza zahtijeva vremensku povezanost s izloženošću heparinu (5–10 dana), pro-

cjenu vjerojatnosti pomoću 4Ts bodovnog sustava, te laboratorijsku potvrdu (ELISA test na HIT-antitijela, funkcionalni testovi). Zbrinjavanje uključuje prekid terapije heparinom i primjenu alternativnih antikoagulanasa (npr. bivalirudin, argatroban, fondaparinuks). Transfuzije trombocita treba izbjegavati, osim kod životno ugrožavajućeg krvarenja.

Profilaksa venske tromboembolije

Strategije uključuju standardnu farmakološku profilaksu započetu unutar 12-24 h postoperativno.

V. PBM i mehanička cirkulacijska potpora

Primjena sustava za mehaničku cirkulacijsku potporu (MCS) predstavlja jedan od najsloženijih izazova u okviru PBM-a. Kontinuirana ekspozicija krvi nebiološkim površinama sustava, u kombinaciji s visokim tangencijalnim naprezanjima, rezultira sustavnom aktivacijom koagulacijske kaskade, upalnim odgovorom te progresivnom potrošnjom staničnih i humoralnih komponenti hemostaze.

Patofiziološke osnove poremećaja koagulacije

Hemostatski profil bolesnika na MCS-u obilježen je paradoksom istodobnog rizika od sustavne tromboze i teškog krvarenja. Ključni mehanizmi uključuju kontaktnu aktivaciju intrinzičnog puta, potrošnu koagulopatiju koja iscrpljuje faktore zgrušavanja i dovodi do mehanički inducirane trombocitopenije, te razvoj stečene von Willebrandove bolesti koja značajno narušava adheziju trombocita.

Nadzor koagulacijskog sustava

Zbog nelinearne korelacije standardnih testova s kliničkim stanjem preporučuje se prošireni panel monitoringa. Anti-Xa aktivnost korisnija je za praćenje terapije nefrakcioniranim heparinom (UFH) od aPTV-a zbog manje osjetljivosti na reaktante akutne faze. Viskoelastična testiranja nužna su za brzu diferencijaciju manjka fibrinogena, disfunkcije trombocita i hiperfibrinolize. Preporučuje se redovito praćenje broja trombocita, vrijednosti PV-a i aPTV-a, razine fibrinogena, antitrombina III te biomarkera hemolize (LDH, slobodni hemoglobin).

Privremena mehanička potpora (ECMO, VAD, Impella)

U akutnim stanjima kardiogenog šoka fokus je na održavanju integriteta MCS kruga uz minimizaciju jatrogenog krvarenja. Lijek izbora za antikoagulaciju je UFH, titriran prema anti-Xa razini 0,3–0,7 IU/ml. Kod niskih razina AT III ili potrebe za vrlo visokim dozama heparina potrebno je razmotriti supstituciju AT III ili prelazak na izravne inhibitore trombina (npr. bivalirudin). U bolesnika koji krvare privremena redukcija antikoagulacije (ciljni anti-Xa < 0,3 IU/ml) ili njezino potpuno dokidanje dopušteno je isključivo uz bliski monitoring funkcije pumpe i oksigenatora.

Trajna mehanička potpora (LVAD)

Bolesnici s ugrađenim ventrikularnim potpornim uređajima zahtijevaju dugoročnu ravnotežu između prevencije tromboze pumpe i kontrole krvarenja (najčešće gastrointestinalnog). Ovisno o vrsti uređaja i preporukama proizvođača, neposredna postoperacijska antikoagulacija započinje s primjenom UFH (za ciljnu vrijednost anti-Xa 0,3–0,7 IU/ml), a kronična antikoagulacija se obično provodi antagonistima vitamina K uz ciljni INR 2,0–3,0. Antiagregacijska terapija uključuje ASK u dozi 75–300 mg/dan. U kontekstu stečene von Willebrandove bolesti i akutnog krvarenja može se razmotriti primjena dezmpresina (0,3 µg/kg). U bolesnika s rekurentnim gastrointestinalnim krvarenjem razmatra se individualno smanjenje intenziteta antitrombotske terapije ili farmakološka potpora (npr. oktreotid).

Transfuzijski pragovi

Transfuzijska strategija u bolesnika na MCS-u treba biti restriktivna kako bi se smanjila senzibilizacija, što je osobito važno u kandidata za transplantaciju. Transfuzija eritrocita razmatra se pri $Hb < 75\text{--}80$ g/L u stabilnih bolesnika, dok se prag može povisiti na $90\text{--}100$ g/L kod znakova tkivne hipoperfuzije ili nemogućnosti odvajanja od potpore. Profilaktički prag za trombocite iznosi $> 80 \times 10^9/L$, a kod invazivnih zahvata ili aktivnog krvarenja ciljaju se vrijednosti $> 100 \times 10^9/L$. Uspjeh MCS-a izravno ovisi o precizno definiranim PBM protokolima, pri čemu svaka intervencija treba biti vođena objektivnim parametrima i POC testovima, uz izbjegavanje empirijske primjene krvnih pripravaka koja može kompromitirati ishod liječenja.

ZAVRŠNI ZAKLJUČAK NACIONALNIH SMJERNICA ZA PERIOPERACIJSKO UPRAVLJANJE KRVLJU (PBM)

Perioperacijsko upravljanje krvlju (Patient Blood Management, PBM) predstavlja strukturiran, multidisciplinarni i dokazima utemeljen pristup skrbi za bolesnika, usmjeren na optimizaciju vlastite krvi bolesnika, smanjenje perioperacijskog gubitka krvi te racionalnu i sigurnu primjenu alogeničkih krvnih pripravaka.

Analiza dostupnih dokaza i kliničke prakse u različitim kirurškim granama, jedinicama intenzivnog liječenja te transplantacijskoj medicini jasno pokazuje da su **anemija, krvarenje i transfuzija međusobno povezani neovisni čimbenici rizika** za povećani morbiditet i mortalitet. Sustavna primjena PBM strategija omogućuje prekid tog „začaranog kruga“ te doводи do poboljšanja ishoda liječenja, smanjenja komplikacija i racionalnije potrošnje ograničenih krvnih resursa.

Primjena PBM-a mora obuhvatiti sva tri stupa:

1. pravodobno otkrivanje i liječenje anemije,
2. smanjenje perioperacijskog gubitka krvi i optimizaciju hemostaze,
3. povećanje tolerancije na anemiju uz restriktivnu, individualiziranu transfuzijsku strategiju.

Dosljedna implementacija ovih načela pokazala je korist u svim analiziranim područjima: urologiji, ginekologiji i opstetriciji, vaskularnoj i ortopedskoj kirurgiji, velikim abdominalnim zahvatima, ORL kirurgiji, jedinicama intenzivnog liječenja te transplantaciji jetre i bubrega.

ZAKLJUČCI I PREPORUKE PROIZAŠLI IZ NACIONALNE STRUČNE RASPRAVE (47. simpozij intenzivne medicine, 2024.)

Na temelju panel-raspave i stručnih zaključaka istaknuto je sljedeće:

- Intraoperacijska implementacija PBM-a je u dobrom zamahu, osobito zahvaljujući:
 - poboljšanju kirurških tehnika,
 - prijeoperacijskoj primjeni traneksamične kiseline kod zahvata visokog rizika krvarenja,
 - ciljanoj nadoknadi faktora koagulacije i lijekova koji sudjeluju u regulaciji hemostaze,
 - poštivanju restriktivnih transfuzijskih pragova.
- Ključna područja za daljnje unapređenje su:
 - šira dostupnost „point-of-care“ koagulacijskih testova,
 - racionalizacija naručivanja krvnih pripravaka (do 2 jedinice KE i samo za zahvate visokog rizika),
 - jasnije smjernice za primjenu željeza u JIL-u.
- U jedinicama intenzivnog liječenja PBM se mora temeljiti na:
 - minimaliziranju uzorkovanja krvi,
 - individualiziranim transfuzijskim okidačima,
 - održavanju optimalnog fiziološkog okoliša za hemostazu,
 - pravodobnoj intervenciji kod postoperacijskog krvarenja.

- Najveće prepreke provedbi prvog stupa PBM-a ostaju:
 - kasno prepoznavanje anemije,
 - nedovoljna uključenost svih specijalnosti,
 - organizacijska ograničenja za primjenu intravenskog željeza.

Zaključeno je da **svaka bolnica, u skladu sa svojim mogućnostima, treba aktivno razvijati PBM programe**, uz jasne nacionalne smjernice koje omogućuju ujednačenu provedbu na državnoj razini.

Sažeti algoritmi i tablice za kliničku primjenu

Algoritam 1: Prijeoperacijska procjena i liječenje anemije

1. Planirani zahvat s očekivanim gubitkom krvi >500 ml
↓
2. Odrediti Hb \geq 3–8 tjedana prije zahvata
↓
3. Hb <130 g/L (oba spola)
↓
4. Proširena obrada (ferritin, TSAT, CRP, B12, folati)
↓
5. Etiološko liječenje
 - oralno željezo (blaža anemija, dovoljno vremena)
 - intravensko željezo (umjerena/teška anemija, upala, onkologija)
 - korekcija nutritivnog deficita↓
6. Razmotriti odgodu elektivnog zahvata do korekcije anemije

Algoritam 2: Perioperacijsko krvarenje i koagulopatija

1. Klinička procjena krvarenja



2. Korekcija fizioloških uvjeta

- normotermija
- pH >7,2
- Ca²⁺ >1 mmol/L



3. Point-of-care koagulacija (ako dostupna)



4. Ciljana terapija

- TXA kod fibrinolize
- fibrinogen ako <1,5–2,0 g/L
- trombociti prema kliničkom kontekstu



5. Kirurška / endovaskularna revizija ako je indicirana

Algoritam 3: Transfuzijska strategija

Kliničko stanje bolesnika	Preporučeni Hb prag
Stabilan, bez krvarenja	≥ 70 g/L
Kardiovaskularna bolest	≥ 80 g/L
Kritično bolestan / JIL	70 – 90 g/L
Transplantacija bubrega	90 – 100 g/L
Hb < 60 g/L	hitna transfuzija

Napomena: Transfuziju provoditi jedinično uz kliničku reevaluaciju.

Tablica: Ključne mjere PBM-a po stupovima

PBM stup	Ključne mjere
I. stup	Probir na anemiju, IV željezo, nutritivna optimizacija
II. stup	Minimalno invazivne tehnike, TXA, POC koagulacija
III. stup	Restriktivni okidači, Optimizacija fiziologije

Završna poruka

Perioperacijsko upravljanje krvlju nije pojedinačna intervencija, već **kontinuirani proces koji započinje prije operacije, nastavlja se tijekom zahvata i traje do potpunog oporavka bolesnika**. Nacionalne smjernice predstavljaju temelj za standardiziranu, sigurnu i učinkovitu primjenu PBM-a u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Literatura

1. Abiri B, Vafa M. Iron deficiency and anemia in cancer patients. *Nutr Cancer*. 2020;72:864–72.
2. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in colorectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2012;256:235–44.
3. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anemia and iron deficiency in patients with cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):96–110.
4. Amer KM, Rehman S, Amer K, et al. Tranexamic acid in orthopaedic fracture surgery. *J Orthop Trauma*. 2017;31(10):520–5.
5. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 1999;341(26):1986–95.
6. Australian National Blood Authority. Patient blood management guidelines. Canberra: NBA; 2011.
7. Auerbach M, et al. Iron deficiency in adults: a review. *JAMA*. 2025;333(20):1813–23.
8. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome. *Br J Anaesth*. 2014;113(3):416–23.
9. Behrendt CA, Debus ES, Schwaneberg T, et al. Predictors of bleeding or anemia requiring transfusion. *J Vasc Surg*. 2020;71(2):382–9.
10. Beris P, Munoz M, Garcia-Erce JA, et al. Perioperative anaemia management. *Br J Anaesth*. 2008;100:599–604.
11. Bisbe E, Molto L. Minimising bleeding and blood loss. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27(1):99–110.
12. Bisbe E, Molto L, Arroyo R, et al. Ferric carboxymaltose vs oral iron after arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2014;113:402–9.

13. Blackburn CW, Morrow KL, Tanenbaum JE, et al. Transfusions in spinal surgery. *Global Spine J.* 2019;9(5):434–45.
14. Callum J, Siemens DR. Minimize transfusions in urological surgery. *J Urol.* 2024;209(3):471–3.
15. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism revisited. *Haematologica.* 2020;105(2):260–72.
16. Cao D, Chandiramani R, Capodanno D, et al. Non cardiac surgery risk. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(1):37–57.
17. Calleja JL, Delgado S, del Val A, et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusion in colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2020;31:543–51.
18. Carless P, Moxey A, O’Connell D, et al. Autologous transfusion techniques. *Transfus Med.* 2004;14(2):123–44.
19. Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, et al. RBC transfusion thresholds review. *Am Heart J.* 2018;200:96–101.
20. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, et al. Transfusion thresholds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12:CD002042.
21. Catarci M, Guadagni S, Masedu F, et al. Blood transfusion adverse events. *Diagnostics.* 2023;13:952–67.
22. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. AAA guidelines. *J Vasc Surg.* 2018;67(1):2–77.
23. Chardalias L, Papaconstantinou I, Gklavas A, et al. IDA in colorectal cancer. *Cancer Diagn Progn.* 2023;3(2):163–68.
24. Chee YE, Liu SE, Irwin MG. Management of bleeding in vascular surgery. *Br J Anaesth.* 2016;117:ii85–94.
25. Choi K, Han Y, Ko GY, et al. EVAR vs open repair. *Ann Vasc Surg.* 2018;51:187–91.
26. Choi WS, Samman N. Deliberate hypotension review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37(8):687–703.

27. Clevenger B, Mallett SV, Klein AA. Patient blood management. *Br J Surg*. 2015;102(11):1325–37.
28. College of Physicians of Ontario. Anaemia guideline. London: CPOC; 2022.
29. Crescenti A, Borghi G, Bignami E, et al. Tranexamic acid trial. *BMJ*. 2011;343:d5701.
30. Crawford ES. Ruptured AAA. *J Vasc Surg*. 1991;13(2):348–50.
31. Curry NS, Davenport R, Pavord S, et al. Viscoelastic assays guideline. *Br J Haematol*. 2018;182(6):789–806.
32. Dahmen AS, Phuoc VH, Cohen JB, et al. Bloodless surgery. *Urol Oncol*. 2023;41(4):192–203.
33. De Leon EM, Szallasia A. Transfusion indication analysis. *Transfus Med*. 2014;12(3):187–90.
34. Devereaux PJ, POISE-2 Investigators. POISE 2 trial. *Am Heart J*. 2014;167(6):804–9.
35. Devon KM, McLeod RS. Erythropoietin colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009.
36. Dieplinger B, Egger M, Luft C, et al. ACT vs anti-Xa monitoring. *J Vasc Surg*. 2018;68(2):400–7.
37. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. Iron deficiency in IBD. *J Crohns Colitis*. 2015;9(3):211–22.
38. Dijkstra ML, Vainas T, Zeebregts CJ, et al. Spinal cord ischaemia strategies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(6):829–41.
39. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al. Restrictive vs liberal transfusion. *BMJ*. 2016;352:i1351.
40. Douketis JD, Spyropoulos AC. Anticoagulant management. *NEJM Evid*. 2023;2(2).
41. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, et al. Perioperative anemia risk. *J Surg Res*. 2002;102(2):237–44.

42. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. Ferric carboxymaltose RCT. *Gastroenterology*. 2011;141(3):846–55.
43. Falter F, MacDonald S, Matthews C, et al. ACT coagulometers. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020;34(11):2921–7.
44. Fletcher A, et al. Iron deficiency guideline. *Br J Haematol*. 2022;196(4):523–9.
45. Frank SM, Abazyan B, Ono M, et al. RBC deformability. *Anesth Analg*. 2013;116(5):975–81.
46. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al. Normothermia RCT. *JAMA*. 1997;277(14):1127–34.
47. Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration. *Semin Hematol*. 2009;46(4):387–93.
48. Gelbenegger G, Postula M, Pecen L, et al. Aspirin meta-analysis. *BMC Med*. 2019;17:198.
49. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Heparin diagnosis. *Blood*. 2016;127(23):2809–13.
50. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, et al. Transfusion and outcomes. *Anesthesiology*. 2011;114:283–92.
51. Godon A, Dupuis M, Amdaa S, et al. PBM protocol study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2024;43(4):101395.
52. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116(23):4754–61.
53. Goodnough LT, Shander A. Patient blood management. *Anesthesiology*. 2012;116(6):1367–76.
54. Gvirtzman R, Livovsky DM, Tahover E, et al. Anemia prognosis colorectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):341.
55. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. ESC non-cardiac surgery guidelines. *Eur Heart J*. 2022;43(39):3826–92.
56. Harder S, Klinkhardt U, Alvarez JM. Bleeding in anticoagulated patients. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):963–81.

57. Heyns M, Knight P, Steve AK, et al. Tranexamic acid meta-analysis. *Ann Surg.* 2021;273(1):75–81.
58. Holm C, Thomsen LL, Norgaard A, et al. IV iron postpartum fatigue. *Vox Sang.* 2017;112:219–28.
59. Hovaguimian F, Myles PS. Restrictive vs liberal transfusion. *Anesthesiology.* 2016;125(1):46–61.
60. IMPROVE Trial Investigators, Powell JT, Hinchliffe RJ, et al. Ruptured AAA care. *Br J Surg.* 2014;101(3):216–24.
61. Kakkos SK, Papazoglou KO, Tsolakis IA, et al. AAA repair meta-analysis. *Vasc Endovascular Surg.* 2015;49:110–8.
62. Karanicolas PJ, Lin Y, Cluskey SA, et al. Tranexamic acid liver resection. *JAMA.* 2024;332(13):1080–89.
63. Keeler BD, Simpson JA, et al. IV iron colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2014;16:794–800.
64. Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, et al. Ferric carboxymaltose RCT. *Lancet Haematol.* 2016;3:415–25.
65. Kietaiabl S, Ahmed A, Afshari A, et al. ESAIC bleeding guidelines. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40(4):226–304.
66. Kim Y, Patel SS, McElroy IE, et al. Thromboelastography review. *J Vasc Surg.* 2022;75(3):1107–15.
67. Kim YW, Bae JM, Park YK, et al. Ferric carboxymaltose FAIRY trial. *JAMA.* 2017;317:2097–104.
68. Klein AA, Collier TJ, Brar MS, et al. Anaemia in cardiac surgery. *Anaesthesia.* 2016;71(6):627–35.
69. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Bleeding management guidelines. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34:332–95.
70. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Normothermia infection prevention. *N Engl J Med.* 1996;334(19):1209–15.
71. Lenhardt R, Marker E, Goll V, et al. Hypothermia recovery. *Anesthesiology.* 1997;87(6):1318–23.

72. Lequier L, Massicotte MP. Anti-Xa monitoring ECMO. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(1):87–9.
73. Liu J, Xia J, Yan G, et al. TEVAR vs open surgery. *Ann Med*. 2019;51:360–70.
74. Longo MA, Cavalheiro BT, de Oliveira Filho GR. Tranexamic acid prostate surgery. *J Clin Anesth*. 2018;48:32–8.
75. Ludwig H, Evstatiev R, Kornek G, et al. Iron in cancer. *Wien Klin Wochenschr*. 2015;127:907–19.
76. Lynch KT, Hassinger TE. Preoperative anemia colorectal surgery. *Clin Colon Rectal Surg*. 2023;36(3):161–66.
77. Madjdpour C, Spahn DR. RBC transfusion. *Br J Anaesth*. 2005;95(1):33–42.
78. Maimaitiming M, Zhang C, Xie J, et al. Restrictive transfusion meta-analysis. *Vox Sang*. 2022;117(8):87–99.
79. Makhija N, Sarupria A, Kumar Choudhary S, et al. Tranexamic vs aminocaproic acid. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(6):1201–7.
80. Manz DH, Blanchette NL, Paul BT, et al. Iron and cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2016;1368:149–61.
81. Marcucci C, Madjdpour C, Spahn DR. Blood transfusion risks. *Br Med Bull*. 2004;70:15–28.
82. Maslow A, Chambers A, Cheves T, et al. Heparin monitoring ACT. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(4):1603–8.
83. Meier J, Muller MM, Lauscher P, et al. RBC transfusion effects. *Transfus Med Hemother*. 2012;39(2):98–103.
84. Meybohm P, Schmitt E, Choorapoikayl S, et al. German PBM Network. *Br J Anaesth*. 2023;131(3):472–81.
85. Miles LF, Richards T. Iron optimization perioperative. *Curr Anesth Resol Rep*. 2022;12(1):65–77.

86. Monaco F, Nardelli P, Pasin L, et al. Tranexamic acid aneurysm surgery. *Br J Anaesth*. 2020;124(1):35–43.
87. Moreno DH, Cacione DG, Baptista-Silva JC. Hypotension vs normotension AAA. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD011664.
88. Moum B, Lindgren S. Iron deficiency chronic disease. *J Clin Med*. 2025;14(13):4519.
89. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, et al. Frankfurt PBM consensus. *JAMA*. 2019;321(10):983–97.
90. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International consensus anemia. *Anaesthesia*. 2017;72(2):233–47.
91. Muñoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Iron metabolism I. *J Clin Pathol*. 2011;64:281–6.
92. Muñoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Iron metabolism II. *J Clin Pathol*. 2011;64:287–96.
93. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Cuenca J, et al. IV iron orthopedic surgery. *Transfusion*. 2014;54:289–99.
94. Myles PS, Weitkamp B, Jones K, et al. QoR-40 validity. *Br J Anaesth*. 2000;84(1):11–5.
95. Myers A, Frank I, Shah PH, et al. Transfusion thrombosis. *J Urol*. 2024;209(3):525–31.
96. Obi AT, Park YJ, Bove P, et al. Transfusion and outcomes vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2015;61(4):1000–9.
97. Park J, Kwon J, Lee SH, et al. Blood loss myocardial injury. *PLoS One*. 2021;16:e0241114.
98. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, et al. Iron deficiency. *Lancet*. 2021;397:233–48.
99. Pastene B, Bernard R, Colin M, et al. PBM in surgery. *Adv Ther*. 2023;40(4):1830–37.
100. Pavenski K, Howell A, Mazer CD, et al. ONTraC PBM program. *Anesth Analg*. 2022;135(3):448–58.

101. Phipps O, Al-Hassi HO, Quraishi MN, et al. Iron and gut microbiota. *Nutrients*. 2020;12:2512.
102. Pulanić D, Baralić B, Brinar M, et al. Parenteral iron. *Liječ Vjesn*. 2024;146:22–34.
103. Raykar N, Makin J, Khajanchi M, et al. Global hemorrhage burden. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211054995.
104. Reynolds L, Beckmann J, Kurz A. Hypothermia complications. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2008;22(4):645–57.
105. Richards T, Baikady RR, Clevenger B, et al. PREVENTT trial. *Lancet*. 2020;396:1353–61.
106. Ripollés Melchor J, Casans Francés R, Espinosa A, et al. Restrictive vs liberal transfusion ACS. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82(5):582–98.
107. Ronellenfitsch U, Kestel A, Klose J, et al. Tranexamic acid abdominal surgery. *Trials*. 2024;25:695.
108. Salaria ON, Barodka VM, Hogue CW, et al. RBC deformability cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2014;118(6):1179–87.
109. Sandip N, Emma S, Luke B, et al. Anemia and survival AAA repair. *Ann Vasc Surg*. 2021;70:491–500.
110. Scott AV, Nagababu E, Johnson DJ, et al. 2,3-DPG RBC study. *Anesth Analg*. 2016;122(3):616–23.
111. Shah A, Palmer AJR, Klein AA. Minimize blood loss surgery. *Br J Surg*. 2020;107(2):e26–38.
112. Shander A, Corwin HL, Meier J, et al. ICCAMS recommendations. *Ann Surg*. 2023;277(4):581–90.
113. Shander A, Goodnough LT, Javidroozi M, et al. Iron deficiency gap. *Transfus Med Rev*. 2014;28(4):156–66.
114. Shander A, Knight K, Thurer R, et al. Anemia in surgery. *Am J Med*. 2004;116(1):58–69.

115. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, et al. PBM in Europe. *Br J Anaesth*. 2012;109(1):55–68.
116. Shiraev TP, Qasabian R, Tardo D, et al. Open vs endovascular thoracic aneurysm. *Ann Vasc Surg*. 2016;31:30–8.
117. Skorupski CP, Cheung MC, Hallet J, et al. Preoperative anemia GI cancer. *J Surg Oncol*. 2024;131(4):614–23.
118. Sulen N, Šimurina T, Milošević M, et al. Validation of Quality of Recovery-40 questionnaire adapted for Croatian population. *Acta Clin Croat*. 2023;62:426–36.
119. Sulen N, Šimurina T, Požgain I, et al. Effects of preoperative anxiety, depression and pain on quality of postoperative recovery and acute postoperative pain after radical prostatectomy: a prospective observational study. *Acta Clin Croat*. 2023;62:677–87.
120. Theurl I, Aigner E, et al. Iron homeostasis regulation. *Blood*. 2009;113:5277–86.
121. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, et al. Iron deficiency guideline. *Br J Haematol*. 2013;161(5):639–48.
122. Topsoe MF, Settnes A, Ottesen B, et al. Tranexamic acid uterine surgery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;136(2):120–7.
123. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013;13:342–55.
124. Van der Vorm LN, Hendriks JC, Laarakkers CM, et al. Hepcidin harmonization. *Clin Chem*. 2016;62:993–1000.
125. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC prevention guidelines. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–37.
126. Wagner J, Lock J, Kastner C, et al. Anticoagulant management. *Innov Surg Sci*. 2019;4(4):144–51.
127. Walters GO, Miller FM, Worwood M. Serum ferritin. *J Clin Pathol*. 1973;26:770–2.
128. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133:40–50.

129. Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, et al. Erythropoietin CABG. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(3):621–6.
130. Whiting P, Al M, Westwood M, et al. Viscoelastic testing review. *Health Technol Assess.* 2015;19(58):1–228.
131. Wilson MJ, Harlaar JJ, Jeekel J, et al. Iron therapy colorectal cancer. *Med Hypotheses.* 2018;110:110–3.
132. World Health Organization. Haemoglobin concentrations. Geneva: WHO; 2011.
133. Xiang Y, Chen X, Zhao J, et al. Iliac aneurysm meta-analysis. *Vasc Endovascular Surg.* 2019;53(5):401–7.
134. Zacharowski K, Spahn DR. Patient blood management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016;30(2):159–69.
135. Zec T, Di Napoli R, Fievez L, et al. Tranexamic acid cancer surgery. *J Multidiscip Healthc.* 2022;15:1427–44.
136. Zheng SL, Roddick AJ. Aspirin meta-analysis. *JAMA.* 2019;321(3):277–87.
137. Zhou C, Ma H, Wang G, et al. Preoperative anemia colorectal cancer. *PeerJ.* 2023;11:e16293.
138. Benson AB, Burton JR Jr, Austin GL, et al. Differential effects of plasma and red blood cell transfusions on acute lung injury and infection risk following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011;17:149–58.
139. Chin JL, Hisamuddin SH, O'Sullivan A, et al. Thrombocytopenia, platelet transfusion, and outcome following liver transplantation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22:351–60.
140. Cleland S, Corredor C, Ye JJ, Srinivas C, McCluskey SA. Massive haemorrhage i liver transplantation: consequences, prediction and management. *World J Transplant.* 2016;6:291–305.
141. Gkamprela E, Deutsch M, Pectasides D. Iron deficiency anemia in chronic liver disease: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol.* 2017;30:405–13.

142. Görlinger 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.
143. Han S, Kwon JH, Jung SH, Seo JY, Jo YJ, Jang JS, et al. Perioperative fresh red blood cell transfusion may negatively affect recipient survival after liver transplantation. *Ann Surg.* 2018;267:346–51.
144. Holt S, Donaldson H, Hazlehurst G, et al. Acute transplant rejection induced by blood transfusion reaction to the Kidd blood group system. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2403–6.
145. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, et al. Effect of low central venous pressure and Phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl.* 2006;12:117–23.
146. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera DN, et al. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:1584–93.
147. Mohanty A, Kapuria D, Canakis A, Lin H, Amat MJ, Rangel Panniz G, et al. Fresh frozen plasma transfusion in acute variceal haemorrhage: results from a multicentre cohort study. *Liver Int.* 2021;41:1901–8.
148. Ozier Y, Tsou MY. Changing trends in transfusion practice in liver-transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13:304–9.
149. Pereboom IT, de Boer MT, Haagsma EB, et al. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg.* 2009;108:1083–91.
150. Pérez-Calatayud A, Hofmann A, Pérez-Ferrer A, et al. Patient blood management in liver transplant: a concise review. *Biomedicines.* 2023;11(4):1–20.
151. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl.* 2003;9:1320–7.

152. Rana A, Petrowsky H, Hong JC, et al. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *J Am Coll Surg*. 2013;216:902–7.
153. Schenk B, Lindner AK, Treichl B, Bachler M, Hermann M, Larsen OH, et al. Fibrinogen supplementation ex vivo increases clot firmness comparable to platelet transfusion in thrombocytopenia. *Br J Anaesth*. 2016;117:576–82.
154. World Health Organization. The urgent need to implement patient blood management: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2021.
155. Yoon U, Bartoszko J, Bezinover D, et al. ERAS4OLT.org Working Group. Intraoperative transfusion management, antifibrinolytic therapy, coagulation monitoring and the impact on short-term outcomes after liver transplantation: a systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant*. 2022;6:e14637.
156. Zheng W, Zhao KM, Luo LH, et al. Perioperative single-donor platelet apheresis and red blood cell transfusion impact on 90-day and overall survival in living donor liver transplantation. *Chin Med J*. 2018;131:426–34.
157. Browning RM, Trentino K, Nathan EA, et al. Western Australian Patient Blood Management Program. Preoperative anaemia is common in patients undergoing major gynaecological surgery and is associated with a fivefold increased risk transfusion. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012; 52:455–59
158. James AH, Paglia MJ, Gernsheimer T, et al. Blood component therapy in postpartum hemorrhage. *Transfusion* 2009; 49:2430–3.
159. Ehrenthal DB, Chichester ML, Cole OS, et al. Maternal risk factors for peripartum transfusion. *J Women's Health (Larchmt)* 2012; 21:792–7
160. Dousias V, Paraskevaidis E, Dalkalitsis N, et al. Recombinant human erythropoietin in mildly anemic women before total hysterectomy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30:235–8

161. Lakkawar NJ, Rangaswamy T SS. Efficacy of intravenous administration of iron sucrose for treatment of iron deficiency anaemia in patients with abnormal uterine bleeding. *Acta Fac Med Naissensis* 2012;29:10.
162. Larson B, Bremme K, Clyne N, et al. Preoperative treatment of anemic women with Epoetin beta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80:559–62
163. Tahir SS, Saeed K, Nazeer S, et al. Comparison of intravenous iron sucrose alone versus intravenous iron sucrose along with erythropoietin for management of anemia for gynecological patients waiting for surgery. *Pak J Med Health Sci* 2019; 13:566–69
164. Pavord S, Myers B, Robinson S, et al. British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* 2012;156(5):588–600
165. Hiller JL, Benda GI, Rahatzad M, et al. Benzyl alcohol toxicity: impact on mortality and intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1986;77(4):500–6
166. Lewkowitz AK, Gupta A, Simon L, et al. Intravenous compared with oral iron for the treatment of iron-deficiency anemia in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Perinatol*. 2019;39(4):519–32
167. Christoph P, Schuller C, Studer H, et al. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. *J Perinat Med*. 2012;40(5):469–74
168. Perewusnyk G, Huch R, Huch A, et al. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. *Br J Nutr*. 2002;88(1):3–10
169. Narayan A, Lee AS, Kuo GP, et al. Uterine Artery Embolization versus Abdominal Myomectomy: A Long-term Clinical Outcome Comparison. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Jul;21(7):1011–7
170. Manyonda I, Belli AM, Lumsden MA, et al. Uterine Artery Embolization or Myomectomy for Uterine Fibroids. *N Engl J Med*. 2020 Jul 30;383(5):440–51

171. Frietsch T, Steinbicker AU, Hackbusch M, et al. Safety of cell salvage in tumor surgery: systematic review with meta-analysis. *Anaesthesist* 2020; 69:331–51
172. Saito J, Masui K, Noguchi S, et al. The efficacy of acute normovolemic hemodilution for preventing perioperative allogeneic blood transfusion in gynecological cancer patients. *J Clin Anesth* 2020; 60:42–3
173. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Fifth edition. *Crit Care* 2019; 23:98
174. Topsoe MF, Bergholt T, Ravn P, et al. Antihemorrhagic effect of prophylactic tranexamic acid in benign hysterectomy: a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:72.e1–72.e8
175. Zakhari A, Sanders AP, Solnik MJ. Tranexamic acid in gynecologic surgery. *Curr Med Res Opin* 2020; 36:513-20
176. Goucher H, Wong CA, Patel SK, et al. Cell salvage in obstetrics. *Anesth Analg* 2015;121:465–8
177. Khan KS, Moore P, Wilson M, et al. A randomised controlled trial and economic evaluation of intraoperative cell salvage during caesarean section in women at risk of haemorrhage: the SALVO (cell SALVage in Obstetrics) trial. *Health Technol Assess* 2018; 22:1–88
178. Khan KS, Moore PAS, Wilson MJ, et al. SALVO study group. Cell salvage and donor blood transfusion during cesarean section: a pragmatic, multicentre randomised controlled trial (SALVO). *PLoS Med* 2017; 14:e1002471
179. De Lloyd L, Collins PW, Kaye A, et al. Early fibrinogen as a predictor of red cell requirements during postpartum haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2012; 21:S13
180. Shibata Y, Shigemi D, Ito M, et al. Association between fibrinogen levels and severity of postpartum hemorrhage in singleton vaginal deliveries at a Japanese perinatal center. *J Nippon Med Sch* 2014; 81:94–6.

181. Cui C, Ma S, Qiao R. Prenatal plasma fibrinogen level predicts postpartum hemorrhage of patients with HELLP syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2020; 26:10
182. Sandip N, Emma S, Luke B, et al. The interplay between preoperative anemia and postoperative blood transfusion on survival following fenestrated aortic aneurysm repair. *Ann Vasc Surg.* 2021;70:491–500.
183. Behrendt CA, Debus ES, Schwaneberg T, et al. Predictors of bleeding or anemia requiring transfusion in complex endovascular aortic repair and its impact on outcomes in health insurance claims. *J Vasc Surg.* 2020;71(2):382–9.
184. Obi AT, Park YJ, Bove P, et al. The association of perioperative transfusion with 30-day morbidity and mortality in patients undergoing major vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2015;61(4):1000–9.e1.
185. Goodnough LT, Shander A. Patient blood management. *Anesthesiology.* 2012;116(6):1367–76.
186. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, et al. Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth.* 2012;109(1):55–68.
187. Shah A, Palmer AJR, Klein AA. Strategies to minimize intraoperative blood loss during major surgery. *Br J Surg.* 2020;107(2):e26–38.
188. Beris P, Munoz M, Garcia-Erce JA, et al. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth.* 2008;100:599–604.
189. Richards T, Baikady RR, Clevenger B, et al. Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10259):1353–61.
190. Weltert L, D’Alessandro S, Nardella S, et al. Preoperative very short-term, high-dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(3):621–6.

191. Chee YE, Liu SE, Irwin MG. Management of bleeding in vascular surgery. *Br J Anaesth.* 2016;117(Suppl 2):ii85–94.
192. Heyns M, Knight P, Steve AK, et al. A single preoperative dose of tranexamic acid reduces perioperative blood loss: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2021;273(1):75–81.
193. Makhija N, Sarupria A, Kumar Choudhary S, et al. Comparison of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid in thoracic aortic surgery: clinical efficacy and safety. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2013;27(6):1201–7.
194. Monaco F, Nardelli P, Pasin L, et al. Tranexamic acid in open aortic aneurysm surgery: a randomised clinical trial. *Br J Anaesth.* 2020;124(1):35–43.
195. Reynolds L, Beckmann J, Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2008;22(4):645–57.
196. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events: a randomized clinical trial. *JAMA.* 1997;277(14):1127–34.
197. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med.* 1996;334(19):1209–15.
198. Lenhardt R, Marker E, Goll V, et al. Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. *Anesthesiology.* 1997;87(6):1318–23.
199. Choi WS, Samman N. Risks and benefits of deliberate hypotension in anaesthesia: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37(8):687–703.
200. Powell JT, Hinchliffe RJ, et al.; IMPROVE Trial Investigators. Observations from the IMPROVE trial concerning the clinical care of patients with ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2014;101(3):216–24.
201. Moreno DH, Cacione DG, Baptista-Silva JC. Controlled hypotension versus normotensive resuscitation strategy for ruptu-

- red abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD011664.
202. Crawford ES. Ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 1991;13(2):348–50.
 203. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018;67(1):2–77.
 204. Dijkstra ML, Vainas T, Zeebregts CJ, et al. Spinal cord ischaemia in endovascular thoracic and thoraco-abdominal aortic repair: review of preventive strategies. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(6):829–41.
 205. Curry NS, Davenport R, Pavord S, et al. Use of viscoelastic haemostatic assays in the management of major bleeding: British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2018;182(6):789–806.
 206. Whiting P, Al M, Westwood M, et al. Viscoelastic point-of-care testing in haemostasis: systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2015;19(58):1–228.
 207. Kim Y, Patel SS, McElroy IE, et al. Thromboelastography utilization in vascular and endovascular surgery: a systematic review. *J Vasc Surg.* 2022;75(3):1107–15.
 208. Maslow A, Chambers A, Cheves T, et al. Assessment of heparin anticoagulation using i-STAT and Hemochron ACT. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(4):1603–8.
 209. Falter F, MacDonald S, Matthews C, et al. Evaluation of point-of-care ACT coagulometers and anti-Xa activity during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(11):2921–7.
 210. Lequier L, Massicotte MP. Monitoring anticoagulation in ECMO: is anti-Xa the new ACT? *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(1):87–9.
 211. Dieplinger B, Egger M, Luft C, et al. ACT vs anti-factor Xa for monitoring unfractionated heparin therapy in aortic aneurysm patients. *J Vasc Surg.* 2018;68(2):400–7.

212. Carless P, Moxey A, O'Connell D, et al. Autologous transfusion techniques: a systematic review. *Transfus Med*. 2004;14(2):123–44.
213. Scott AV, Nagababu E, Johnson DJ, et al. 2,3-DPG concentrations in salvaged vs stored RBCs. *Anesth Analg*. 2016;122(3):616–23.
214. Frank SM, Abazyan B, Ono M, et al. Decreased erythrocyte deformability after transfusion. *Anesth Analg*. 2013;116(5):975–81.
215. Salaria ON, Barodka VM, Hogue CW, et al. RBC deformability after stored vs autologous transfusion. *Anesth Analg*. 2014;118(6):1179–87.
216. Xiang Y, Chen X, Zhao J, et al. Endovascular vs open surgery for iliac artery aneurysms: meta-analysis. *Vasc Endovascular Surg*. 2019;53(5):401–7.
217. Liu J, Xia J, Yan G, et al. TEVAR vs open repair in type B aortic dissection: meta-analysis. *Ann Med*. 2019;51(7–8):360–70.
218. Choi K, Han Y, Ko GY, et al. EVAR vs open AAA repair: single-center study. *Ann Vasc Surg*. 2018;51:187–91.
219. Kakkos SK, Papazoglou KO, Tsolakis IA, et al. Open vs endovascular repair of inflammatory AAA: meta-analysis. *Vasc Endovascular Surg*. 2015;49(5–6):110–8.
220. Shiraev TP, Qasabian R, Tardo D, et al. Open vs endovascular repair of thoracic aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 2016;31:30–8.
221. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, et al. Transfusion thresholds for RBC transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12:CD002042.
222. Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, et al. RBC transfusion thresholds: updated systematic review. *Am Heart J*. 2018;200:96–101.
223. Hovaguimian F, Myles PS. Restrictive vs liberal transfusion strategy: meta-analysis. *Anesthesiology*. 2016;125(1):46–61.
224. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al. Restrictive vs liberal transfusion in CVD patients: meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i1351.

225. Ripollés Melchor J, Casans Francés R, Espinosa A, et al. Transfusion strategies in critical care: meta-analysis. *Minerva Anestesiol.* 2016;82(5):582–98.
226. Rana A, Petrowsky H, Hong JC, et al. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *J Am Coll Surg.* 2013;216:902–7.
227. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera DN, et al. Derivation of a risk index for prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:1584–93.
228. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, et al. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:117–23.
229. Cleland S, Corredor C, Ye JJ, Srinivas C, McCluskey SA. Massive haemorrhage in liver transplantation: consequences, prediction and management. *World J Transplant.* 2016;6:291–305.
230. Holt S, Donaldson H, Hazlehurst G, et al. Acute transplant rejection induced by blood transfusion reaction to the Kidd blood group system. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2403–6.
231. Han S, Kwon JH, Jung SH, et al. Perioperative fresh red blood cell transfusion may negatively affect recipient survival after liver transplantation. *Ann Surg.* 2018;267:346–51.
232. World Health Organization. The urgent need to implement patient blood management: policy brief. Geneva: WHO; 2021.
233. Pérez-Calatayud A, Hofmann A, Pérez-Ferrer A, et al. Patient blood management in liver transplant: a concise review. *Biomedicines.* 2023;11(4):1–20.
234. Bogdanović Dvorščak M, Carev M, Konosić S, et al. Preporuke za liječenje koagulopatije u kirurškim strukama. *HDAIL.* 2016:49–54.
235. Mohanty A, Kapuria D, Canakis A, et al. Fresh frozen plasma transfusion in acute variceal haemorrhage: a multicentre cohort study. *Liver Int.* 2021;41:1901–8.

236. Benson AB, Burton JR Jr, Austin GL, et al. Differential effects of plasma and red blood cell transfusions on acute lung injury and infection risk following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011;17:149–58.
237. Pereboom IT, de Boer MT, Haagsma EB, et al. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg.* 2009;108:1083–91.
238. Chin JL, Hisamuddin SH, O’Sullivan A, et al. Thrombocytopenia, platelet transfusion, and outcome following liver transplantation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016;22:351–60.
239. Zheng W, Zhao KM, Luo LH, et al. Perioperative platelet apheresis and red blood cell transfusion impact on survival in living donor liver transplantation. *Chin Med J.* 2018;131:426–34.
240. Ramos E, Dalmau A, Sabaté A, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on outcome and prediction of requirements. *Liver Transpl.* 2003;9:1320–7.
241. Gkamprela E, Deutsch M, Pectasides D. Iron deficiency anemia in chronic liver disease: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol.* 2017;30:405–13.
242. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, et al. Role of evidence-based algorithms for ROTEM-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol.* 2019;72:297–322.
243. Yoon U, Bartoszko J, Bezinover D, et al. Intraoperative transfusion management and coagulation monitoring in liver transplantation: systematic review and recommendations. *Clin Transplant.* 2022;36:e14637.
244. Schenk B, Lindner AK, Treichl B, et al. Fibrinogen supplementation increases clot firmness comparable to platelet transfusion in thrombocytopenia. *Br J Anaesth.* 2016;117:576–82.
245. Ozier Y, Tsou MY. Changing trends in transfusion practice in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2008;13:304–9.

246. Bonomini M, Del Vecchio L, Sirolli V, et al. New treatment approaches for anemia of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(1):133–42.
247. Lefebvre P, et al. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic CKD patients receiving epoetin alfa. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1929–37.
248. Gafter-Gvili A, Gafter U. Posttransplantation anemia in kidney transplant recipients. *Acta Haematol*. 2019;142:37–43.
249. McClellan W, et al. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(9):1501–10.
250. Badura K, Janc J, Waşik J, et al. Anemia of chronic kidney disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *Biomedicines*. 2024;12(6):27.
251. Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P, et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(12):2151–6.
252. Shaikh H, Hashmi MF, Aeddula NR. Anemia of chronic kidney disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
253. Hörl WH. Thrombocytopathy and bleeding complications in uremia. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118(5–6):134–50.
254. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, et al. Controversies in optimal anemia management: KDIGO conference conclusions. *Kidney Int*. 2021;99(6):1280–95.
255. Fishbane S, Coyne DW. How I treat renal anemia. *Blood*. 2020;136(7):783–9.
256. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, et al. Iron deficiency in CKD: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(3):456–68.
257. Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. Iron status markers predicting response to IV iron in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(7):1416–23.

258. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. Ferric gluconate in hemodialysis patients: DRIVE study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(3):975–84.
259. Radtke HW, Claussner A, Erbes PM, et al. Serum erythropoietin in chronic renal failure. *Blood*. 1979;54(4):877–84.
260. Korte W, Cogliatti SB, Jung K, et al. Mild renal dysfunction induces erythropoietin deficiency. *Clin Chim Acta*. 2000;292(1–2):149–54.
261. Carrera F, Burnier M. Darbepoetin alfa in CKD anemia treatment. *NDT Plus*. 2009;2(Suppl 1):i9–17.
262. KDIGO Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in CKD. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:279–335.
263. Fishbane S, Singh B, Kumbhat S, et al. Epoetin alfa-epbx vs epoetin alfa in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(8):1204–14.
264. Egrie JC, Browne JK. Development of novel erythropoiesis-stimulating protein. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(Suppl 3):3–13.
265. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. Hematocrit targets in dialysis patients with cardiac disease. *N Engl J Med*. 1998;339(9):584–90.
266. Bello NA, Lewis EF, Desai AS, et al. Stroke risk with darbepoetin alfa in CKD and heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(11):1201–7.
267. Fellström B, Siegbahn A, Liljenberg G, et al. Haemostasis in renal transplantation. *Thromb Res*. 1990;59:97–104.
268. Lutz J, Menke J, Sollinger D, et al. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:29–40.
269. Avtar S, Sohal AS, Gangji MA, et al. Uremic bleeding: pathophysiology and risk factors. *Thromb Res*. 2006;118(3):417–22.
270. Hachem LD, et al. Postoperative hemorrhage after kidney transplantation: incidence and outcomes. *Transpl Int*. 2017;30(5):474–8.
271. Livio M, et al. Conjugated estrogens for bleeding in renal failure. *N Engl J Med*. 1986;315(12):731–5.

272. Hedges SJ, et al. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3:138.
273. Lamba G, Kaur H, Adapa S, et al. Conjugated estrogens in life-threatening bleeding in dialysis patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013;19(3):334–7.
274. Gombotz H. Patient blood management: a patient-oriented approach. *Transfus Med Hemother.* 2012;39(2):67–72.
275. Hassan S, Gleeson S, Thomson T, et al. Impact of early post-transplant red cell transfusions in kidney transplantation: systematic review and meta-analysis. *Front Transplant.* 2023;10(2):1215130.
276. Curić Radivojević R, Raos M, Vukušić I, et al. Can MSBOS protocol optimize blood product use: our experience. *Eur J Anaesthesiol.* 2019;36(Suppl):274.
277. Pulanić D, Barbalić D, Brinar M, et al. Stručno mišljenje o parenteralnoj primjeni željeza u nehematološkoj kliničkoj praksi. *Lijec Vjesn.* 2025;146(1–2):22–34.
278. Prgomet D, Janjanin S, Bura M, et al. The use of harmonic scalpel in head and neck surgery: a report on 161 patients. *Lijec Vjesn.* 2008;130(7–8):178–82.
279. Prgomet D, Janjanin S, Bilić M, et al. A prospective observational study of 363 cases operated with three different harmonic scalpels. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266(12):1965–70.
280. Spahn DR, Muñoz M, Klein AA, et al. Patient blood management: effectiveness and future potential. *Anesthesiology.* 2020;133:212–22.
281. Bellomy ML, Engoren MC, Martin BJ, et al. The attributable mortality of postoperative bleeding exceeds that of postoperative venous thromboembolism. *Anesth Analg.* 2021;132:82–91.
282. Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E, et al. International consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgery. *Anaesthesia.* 2018;73:1418–31.

283. Burns CD, Brown JP, Corwin HL, et al. Special report from the Society for the Advancement of Blood Management: the Choosing Wisely campaign. *Anesth Analg*. 2019;129:1381–6.
284. Salisbury AC, Reid KJ, Alexander KP, et al. Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2011;171:1646–53.
285. Matzek LJ, LeMahieu AM, Madde NR, et al. Phlebotomy and iatrogenic anemia in critically ill adults. *Anesth Analg*. 2022;135:501–9.
286. Koch CG, Li L, Sun Z, et al. From bad to worse: anemia on admission and hospital-acquired anemia. *J Patient Saf*. 2017;13:211–6.
287. Hatton SP, Smith AF. Postoperative anaemia: balancing risks of anaemia and transfusion. *Anaesthesia*. 2018;73:1313–9.
288. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute severe isovolemic anemia. *JAMA*. 1998;279(3):217–21.
289. Weber CF, Zacharowski K. Perioperative point-of-care coagulation testing. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(20):369–75.
290. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol*. 2005;27(2):81–90.
291. Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al.; CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death and transfusion in trauma patients (CRASH-2). *Lancet*. 2010;376(9734):23–32.
292. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM. Fibrinogen and hemostasis: a primary target in bleeding management. *Anesth Analg*. 2012;114(2):261–74.
293. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding following major trauma: European guideline. *Crit Care*. 2010;14(2):R52.
294. Gerlach R, Tölle F, Raabe A, et al. Increased risk of postoperative hemorrhage with decreased factor XIII activity. *Stroke*. 2002;33(6):1618–23.

295. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, et al. Fresh frozen plasma and risk of organ failure and ARDS. *J Trauma*. 2009;67(2):221–30.
296. Cauwenberghs S, van Pampus E, Curvers J, et al. Hemostatic and signaling function of transfused platelets. *Transfus Med Rev*. 2007;21(4):287–94.
297. Cattaneo M. Desmopressin in treatment of platelet function defects. *Haematologica*. 2002;87(11):1122–4.
298. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, et al. Recombinant activated factor VII in massive bleeding: European recommendations. *Crit Care*. 2006;10(4):R120.
299. Lin Y, Stanford S, Birchall J, et al. Recombinant factor VIIa in non-haemophilia patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2:CD005011.
300. Spahn DR, Bouillon B, et al. European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma (5th edition). *Crit Care*. 2019;23(1):98.
301. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and strategies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4):CD002042.
302. Carson JL, Hill S, Carless P, Hebert P, Henry D. Transfusion triggers: systematic review. *Transfus Med Rev*. 2002;16(3):187–99.
303. Hardy JF. Current status of transfusion triggers. *Transfus Apher Sci*. 2004;31(1):55–66.
304. Sargin D, Friedrichs H, El-Kordi A, et al. Erythropoietin as neuroprotective strategy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24(4):573–94.
305. Rennke S, Fang MC. Hazards of hospitalization. *Arch Intern Med*. 2011;171(18):1653–4.
306. Fischer DP, Zacharowski KD, Meybohm P. Savoring every drop—vampire or mosquito? *Crit Care*. 2014;18(3):306.
307. Jung W, Ahn CH. Micro blood sampling system in ICU neonates and pediatrics. *Biomed Microdevices*. 2013;15(2):241–53.

308. Haas T, Spielmann N, Mauch J, et al. ROTEM vs standard coagulation testing in paediatric surgery. *Br J Anaesth*. 2012;108(1):36–41.
309. Taccone FS, Rynkowski CB, Møller K, Lormans P, Quintana-Díaz M, Caricato A, et al.; TRAIN Study Group. Restrictive vs liberal transfusion strategy in patients with acute brain injury: the TRAIN randomized clinical trial. *JAMA*. 2024;332(19):1623–1633. doi:10.1001/jama.2024.20424
310. Bagwe S, Chung LK, Lagman C, Voth BL, Barnette NE, Elhajjmo-ussa L, Yang I. Blood transfusion indications in neurosurgical patients: a systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017;155:7–14.
311. English SW, Delaney A, Fergusson DA, Chassé M, Turgeon AF, Lauzier F, et al.; SAHARA Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. Liberal or restrictive transfusion strategy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2025;392:1079–1088. doi:10.1056/NEJMoa2410962.
312. Goebel U. Patient blood management in intracranial neurosurgery—do we have sufficient data to define a transfusion threshold? Comment on *Br J Anaesth* 2018;120:988–98. *Br J Anaesth*. 2018;120:988–998.
313. Kang T, Park SY, Nam JJ, Lee SH, Park JH, Suh SW. Patient blood management during lumbar spinal fusion surgery. *World Neurosurg*. 2019;130:e566–e572.
314. Visagie M, Qin CX, Cho BC, Merkel KR, Kajstura TJ, Amin RM, et al. The impact of patient blood management on blood utilization and clinical outcomes in complex spine surgery. *Transfusion*. 2020;60(2):338–346. doi:10.1111/trf.1554