

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Martina Ilinić

**TRANSFUZIJSKO LIJEČENJE
BOLESNIKA S TEŠKIM KRVARENJEM**

Diplomski rad

Osijek, 2016.

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek, na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje.

Mentor rada: doc.dr.sc. Dubravka Ivić dr.med.

Rad ima 28 listova i 8 tablica.

Zahvale:

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Dubravki Ivić na usmjeravanju i nesebičnoj pomoći tijekom izrade ovog rada.

Najveću zahvalnost izražavam svojoj obitelji na ljubavi i podršci koju su mi pružili. Neizmjereno vam hvala što ste vjerovali u mene, što ste me poticali i bili oslonac, što ste se žrtvovali radi mene. Hvala vam što ste ispunili moj život najvrjednijim što ste imali.

Hvala prijateljima koji su me ohrabivali i bili uz mene svih ovih godina te ovo putovanje učinili lakšim, boljim i zanimljivijim.

Sadržaj

1. Uvod.....	1
1.1. Masivno krvarenje i nadoknada volumena.....	1
1.2. Lijekovi u stabilizaciji masivnog krvarenja.....	3
1.3. Lijekovi u trajnoj terapiji koji djeluju na zgrušavanje krvi	4
1.4. Stalna procjena ispitanika.....	4
2. Hipoteza.....	6
3. Cilj.....	7
4. Ispitanici i metode	8
4.1. Ustroj studije	8
4.2. Ispitanici	8
4.3. Metode.....	8
4.4. Statističke metode.....	10
5. Rezultati.....	10
6. Rasprava	18
7. Zaključak.....	22
8. Sažetak.....	23
9. Summary.....	214
10. Literatura	285
11. Životopis.....	287

1. UVOD

1. Uvod

1.1. Masivno krvarenje i nadoknada volumena

Masivnim krvarenjem smatra se gubitak krvi tijekom 24 sata koji količinom odgovara jednom cirkulirajućem volumenu, potreba za transfuzijom 10 jedinica koncentriranih eritrocita (KE) tijekom 24 sata, transfuzija 4 jedinice KE u tijeku jednoga sata ili gubitak 50 % cirkulirajućeg volumena krvi u vremenu od tri sata, te sukladno tome odgovarajuća nadoknada krvi.

Smanjenje cirkulirajućeg volumena s posljedičnom hipovolemijom ugrožava adekvatnu opskrbu organa i tkiva krvlju, a zbog brzog razvoja anemije znatno umanjuje kapacitet krvi za prijenos kisika.

Masivna krvarenja prema uzroku nastanka mogu biti spontana, povezana s bolešću ili traumatska izazvana ozljedom. Spontana krvarenja najčešće se javljaju kod bolesti gastrointestinalnog sustava, ginekološko-opstetričkih bolesti te bolesti velikih krvnih žila, dok se krvarenja povezana s traumom javljaju nakon akcidentalne ili jatrogene (kirurške) ozljede parenhimatoznih organa ili velike krvne žile. Sva ta stanja dovode do brzog i masivnog gubitka volumena cirkulirajuće krvi i posljedično tome do razvoja šoka.

Manjak cirkulirajućeg volumena akutno se kompenzira vazokonstrikcijom, što, zahvaljujući migraciji vode iz izvanstaničnog odjeljka, neko vrijeme može održati zadovoljavajuću prokrvljenost tkiva (1). Međutim, ta je kompenzacija neodrživa kod velikog ili naglog gubitka krvi. Zbog toga je u svim stanjima hemoragijskog šoka neophodna intravenska nadoknada tekućine. Za nadoknadu volumena primjenjuju se kristaloidne (fiziološka otopina ili uravnotežene elektrolitske otopine poput Ringerovog laktata) i koloidne otopine (u današnje vrijeme gotovo isključivo hidroksietilni škrob, ranije otopine dekstrana i želatine).

Iako se pri krvarenju gubi puna krv, pri nadoknadi se preporučuje primjena krvnih pripravaka umjesto pune krvi. Od 80-ih godina prošlog stoljeća nadoknada krvnim pripravcima u potpunosti je zamijenila primjenu pune krvi. Razlog tomu je racionalnije i jednostavnije korištenje ograničenih resursa i smanjenje prijenosa zaraznih bolesti krvlju (2). Pojedini krvni pripravci primjenjuju se odvojeno kako bi se spriječile komplikacije u smislu ubrzanog zgrušavanja krvi zbog povećanja koncentracije faktora zgrušavanja, a eritrociti se transfundiraju što ranije s ciljem poboljšanja oksigenacije tkiva i organa u ishemiji izazvanoj krvarenjem.

1. UVOD

Rezultati novijih istraživanja sugeriraju da rana primjena svježe smrznute plazme (SSP) i visok omjer između SSP i KE sprječava pojavu koagulopatije te povoljno utječe na preživljavanje ispitanika s masivnim traumatskim krvarenjem. Te spoznaje potaknule su razvoj novih transfuzijskih protokola i pridonijele značajnim promjenama u kliničkoj praksi.

Ranija primjena plazme rezultira infundiranjem manje količine kristaloida što sprječava nastanak hemodilucije, a ujedno smanjuje potrebu za davanjem koncentrata faktora zgrušavanja (3). Rezultati nekih studija pokazali su da je najniži mortalitet bio kod omjera SSP : KE 1 : 1.4. (2)

Uz viši omjer plazme i eritrocita, bila je manja potreba za primjenom kristaloida, a time je smanjena opasnost od razvoja dilucijske koagulopatije. Primijećeno je kako su ispitanici koji su primili veću količinu koloida prije ulazili u "Circulus vitiosus" i ranije umirali od posljedica nekontroliranog hemoragijskog šoka (2).

U nekim zdravstvenim ustanovama razvijeni su lokalni protokoli za masivna krvarenja s ciljem poboljšanja dostupnosti krvnih sastavnica u kraćem vremenskom roku te smanjenja smrtnosti i ukupne potrošnje krvnih pripravaka.

U civilnim traumatološkim centrima u kojima se provodi liječenje primjenom krvnih komponenata, omjeri plazme i eritrocita mijenjaju se duljinom (trajanjem) liječenja, dok se u vojnim centrima daje i puna krv. Zbog promjene omjera plazme i KE ovisno o duljini liječenja, važno je uzeti u obzir tu komponentu te ne donositi naglo zaključak o preporučenom omjeru. Ispitanici u navedenim studijama nisu umirali zbog nižeg omjera SSP : KE, već je taj omjer bio niži zbog toga što su umrli te nisu stigli primiti planiranu količinu SSP. U slučaju da su ti ispitanici preživjeli omjer bi vjerojatno bio viši (4).

Smatra se da je 30 % osnovne aktivnosti pojedinog faktora zgrušavanja dovoljno za postizanje adekvatne hemostaze (5). Tijekom nadoknade cirkulirajućeg volumena preporučljivo je izbjeći hipervolemiju infundiranjem kristaloidnih otopina u svrhu poboljšanja srčanog predopterećenja. Poželjno je da ciljna vrijednost hemoglobina bude između 70 i 90 g/L, tjelesna temperatura viša od 35 stupnjeva Celzijusa, a pH arterijske krvi viši od 7,2. Također se preporučuje i agresivna stabilizacija srčanog izbačaja tijekom kirurškog zahvata, kao i lijekovi za stabilizaciju tlaka i postizanje hemostaze (5).

1. UVOD

Liječenje ispitanika s masivnim krvarenjem zahtijeva primjenu većih količina kristaloida i pripravaka odvojenih eritrocita. Utvrđeno je da je primjena velikih količina kristaloidnih otopina popraćena s većim krvarenjem i povećanom smrtnošću.

Poremećaj zgrušavanja udružen s masivnim krvarenjem dodatno povisuje smrtnost. Za razvoj koagulopatije odgovorni su hemodilucija, potrošnja čimbenika koagulacije, hipotermija, acidoza, hipokalcemija, koincidentna primjena antiagregacijskih i antikoagulacijskih lijekova te pridružene kronične bolesti (5).

Prepoznavanje i brzo otklanjanje koagulopatije povoljno utječe na ishod ispitanika s masivnim krvarenjem. Pravodobna primjena plazme može spriječiti razvoj koagulopatije, dok primjena krvi i krvnih pripravaka može pridonijeti pojavi komplikacija. Poremećaj zgrušavanja pri masivnoj transfuziji nastaje zbog nedostatka fibrinogena, trombocitopenije, ubrzane fibrinolize s posljedičnom nestabilnošću ugruška, dok je zbog nedostatka ostalih faktora zgrušavanja stvaranje krvnoga ugruška produljeno. Procjenjuje se da 30 % ispitanika s politraumom ima razvijenu potrošnu koagulopatiju u trenutku prijema u zdravstvenu ustanovu (5).

1.2. Lijekovi u stabilizaciji masivnog krvarenja

Osim transfuzije, u liječenju poremećaja zgrušavanja koriste se i lijekovi kojima je cilj smanjiti krvarenje i potrebu za krvnim pripravcima. Antifibrinolitici i lizinski lijekovi čiji su predstavnici epsilon-aminokaproanska kiselina (EACA) i traneksamična kiselina (TXA) kompetitivno inhibiraju pretvorbu (aktivaciju) plazminogena u plazmin, koji je važan za razgradnju fibrinskih ugruškaka. TXA se više koristi i bolje je ispitana nego EACA. Antifibrinolitici su učinkoviti jer smanjuju potrebe za transfuzijom, a da pritom ne povećavaju rizik od koagulacijskih incidenata. Osim toga, financijski su opravdani, što je posebno korisno za siromašnije zemlje. Protamin se koristi za reverziju učinka heparina, ali ima antitrombocitni učinak. Poseban oprez potreban je u dijabetičara na inzulinu, budući da potonji sadrži protamin. Dezmpresin je analog V2 vazopresina i 2 do 5 puta podiže koncentraciju edotelijalnog von Willebrandova faktora i faktora VIII u plazmi, dok su trombotičke nuspojave tijekom njegove primjene rijetke. Nedostatak fibrinogena može se nadoknaditi krioprecipitatom i svježom smrznutom plazmom, ali uz povećan rizik od prijenosa virusa iz plazme i velikog opterećenja volumenom. Preporuča se davanje

1. UVOD

koncentrata fibrinogena jer sadrži standardnu dozu fibrinogena (1 ili 2g), brzo je spreman za uporabu, a primjena nije povezana s rizikom prijenosa patogena ili imunoreakcijom.

Rekombinantni ljudski faktor VIIa (rFVIIa) aktivira vanjski put kaskade zgrušavanja krvi što rezultira stvaranjem većih količina trombina. U masivnom krvarenju koristi se kao zadnja mjera liječenja, samo u slučaju kada krvarenje nije moguće zaustaviti standardnim intervencijama. Prije primjene rFVIIa, važno je korigirati acidozu, hipotermiju, hipokalcemiju i trombocitopeniju.

Uporabu rFVIIa valja ograničiti na određene kliničke indikacije, jer je rizik tromboembolijskih komplikacija tijekom primjene tog lijeka iznimno visok, kao i troškovi. Koncentrat protrombinskog kompleksa (PCC) preporuča se za hitnu korekciju učinka oralnih antikoagulanasa ovisnih o vitaminu K. Pritom je važno imati na umu povećan rizik od nastanka trombotičkih komplikacija u odnosu na korist brze korekcije koagulacijskog poremećaja (5).

1.3. Lijekovi u trajnoj terapiji koji djeluju na zgrušavanje krvi

Mnogi ispitanici uzimaju lijekove za kardiovaskularne bolesti ili sprječavanje tromboembolijskih komplikacija. Neki od tih lijekova mogu djelovati na proces zgrušavanja. U ispitanika koji se podvrgavaju kardiovaskularnim i nekardijalnim zahvatima (izuzevši neurokirurške i okulističke intervencije) primjenu acetilsalicilne kiseline (ASK) potrebno je nastaviti do same operacije. Klopidogrel treba prestati uzimati minimalno pet dana prije operacije jer povećava perioperacijsko krvarenje. Važno je postoperativno vraćanje ovih lijekova što je moguće ranije kako bi se spriječila trombocitna aktivacija. Prijeoperacijska tromboprofilaksa uključuje davanje niskomolekularnog heparina 8 do 12 sati prije kirurškog zahvata. Kod ispitanika koji uzimaju peroralne antikoagulacijske lijekove, antikoagulantni učinak može se poništiti primjenom koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC) i vitaminom K, a kod sumnje na masivno krvarenje može se primijeniti traneksamična kiselina (5).

1.4. Stalna procjena ispitanika

Važno je stalno praćenje ispitanikova kliničkog stanja s naglaskom na ponavljana mjerenja hemodinamskih parametara i procjenu volumnog statusa. U slučajevima kad se očekuje ili

1. UVOD

dogodi veće perioperacijsko krvarenje, preporuča se skupljanje i vraćanje staničnog dijela krvi (eritrocita) izravno u krvotok. Važno je tijekom operacije održavati normotermiju i spriječiti pojavu acidoze redovitim praćenjem pH arterijske krvi, uz odgovarajuću korekciju ako zatreba. U ispitanika s niskom koncentracijom serumskog fibrinogena ($<1\text{g/L}$) i produženjem aktiviranog tromboplastinskog i protrombinskog vremena ($>1,5\text{x}$ od normalne vrijednosti), u kojih se s velikom sigurnošću očekuje masivno krvarenje, može se započeti s ranom transfuzijom svježe smrznute plazme (5).

Transfuzijsko liječenje mora se provoditi u skladu s nacionalnim smjernicama i zakonskim odredbama uz strogo poštivanje procedura identifikacije ispitanika koji zahtijeva primjenu krvi i krvnih pripravaka.

2. HIPOTEZA

2. Hipoteza

Rana primjena plazme i visok omjer plazme i koncentrata eritrocita sprječava pojavu koagulopatije i povoljno utječe na preživljavanje i ishod liječenja bolesnika s masivnim krvarenjem.

3. CILJ

3. Cilj

Ciljevi su ovog diplomskog rada bili:

1. Utvrditi najčešće uzroke masivnog krvarenja u bolesnika liječenih u Jedinici za intenzivno liječenje Kliničkog zavoda za intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2015. godine.
2. Prikazati lokalnu strategiju transfuzijskog liječenja bolesnika s teškim krvarenjem.
3. Utvrditi postupa li se u resuscitaciji tih bolesnika konvencionalno ili u skladu s novim smjericama.
4. Utvrditi utječe li strategija resuscitacije na konačan ishod liječenja krvarećih bolesnika.

4. ISPITANICI I METODE

4. Ispitanici i metode

4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao retrospektivna studija (6).

4.2. Ispitanici

Ispitanici su kritični bolesnici koji su zbog cirkulacijskog šoka izazvanog teškim krvarenjem zbrinjavani u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2015. godine.

Kriterij je uključivanja veliko krvarenje, neovisno o uzroku (spontano, traumatsko ili perioperacijsko) zbog kojega je bila potrebna volumna resuscitacija te primjena krvi (4 ili više doza koncentrata eritrocita tijekom 24 sata) i derivata krvi (plazma, trombociti i drugi pripravci).

4.3. Metode

Podatci o krvarećim bolesnicima prikupljeni su iz povijesti bolesti i bolesničkih kartona. Praćene su sljedeće varijable: dob i spol ispitanika, uzrok krvarenja (spontano, traumatsko, povezano s kirurškim zahvatom), količina nadoknadnih tekućina (kristaloidi, koloidi) i pripravaka krvi (koncentrati eritrocita, plazma, trombociti, krioprecipitat, koncentrati čimbenika koagulacije) primijenjenih tijekom resuscitacije te potreba za kirurškom hemostazom i ishod liječenja.

4. ISPITANICI I METODE

4.4. Statističke metode

Sve varijable testirane su na normalnost distribucije Kolmogorov-Smirnovljevim i Shapiro-Wilksovim testom koji su utvrdili statistički značajno odstupanje od normalne distribucije te su stoga u svim testovima korišteni neparametrijski testovi. Numerički podaci su zbog nenormalne raspodjele opisani medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom za neparametrijsku razdiobu. Odabrana razina značajnosti je $\alpha = 0,05$. Statistička analiza obavljena je korištenjem statističkog programa SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) (7).

5. REZULTATI

5. Rezultati

Istraživanje je provedeno na 52 ispitanika, od kojih je 31 (59,6 %) muškarac i 21 (40,4 %) žena. Medijan dobi ispitanika iznosio je 61 godinu (interkvartilnog raspona 44,75 - 73,25), trajanje hospitalizacije 3 dana (interkvartilnog raspona 2 - 6), a medijan broja obavljenih kirurških zahvata bio je 1 (interkvartilnog raspona 1 - 1,75).

Medijan doza KE isporučenih bolesniku bio je 7,5 (interkvartilnog raspona 6 - 12) (Tablica 1).

Tablica 1. Broj doza pripravaka krvi isporučenih bolesniku:

Preparat krvi	Medijan (IQR*)
Koncentrirani eritrociti	7,5 (6 - 12)
Svježe smrznuta plazma	4 (2 – 6,75)
Trombociti	0,5 (0 – 1,75)
Krioprecipitat	0

*interkvartilni raspon

Medijan volumena krvi isporučenih bolesniku bio je 2960 (interkvartilnog raspona 2000 - 5835).

Tablica 2. Volumeni tekućina (mL) isporučenih bolesniku:

Infuzija	Medijan (IQR*)
Kristaloidi	4500 (3500 – 6500)
Koloidi	5000 (500 – 1000)
Ukupno krv	2960 (2000 – 5835)
Ukupno voda	5500 (4000 – 7000)
Ukupno	8860 (5705 – 13 195)

*interkvartilni raspon

Najviše ispitanika, njih 21 (40,4 %), premješteno je u JIL sa centralnog objedinjenog hitnog prijema (COHP), po 8 (15,4 %) s abdominalne kirurgije ili druge bolnice. Najmanje ih je s neurokirurgije ili vaskularne kirurgije (Tablica 3).

5. REZULTATI

Tablica 3. Razdioba bolesnika prema odjelu s kojega su primljeni u JIL:

	Broj (%) ispitanika
Centralni objedinjeni htini prijem	21 (40,4)
Traumatologija	3 (5,8)
Abdominalna kirurgija	8 (15,4)
Neurokirurgija	1 (1,9)
Vaskularni kirurgija	1 (1,9)
Gastroenterologija	4 (7,7)
Kardiologija	2 (3,8)
Druga bolnica	8 (15,4)
Ginekologija	4 (7,7)
Ukupno	52 (100)

Od ispitanika liječenih u JIL-u najviše ih je umrlo, njih 22 (42,3 %), 13 (25 %) ih je prebačeno na abdominalnu kirurgiju, a 7 (13,5 %) na traumatologiju (Tablica 4).

Tablica 4. Razdioba bolesnika prema premještaju/ishodu nakon liječenja u JIL-u:

	Broj (%) ispitanika
Umrlo	22 (42,3)
Traumatologija	7 (13,5)
Abdominalna kirurgija	13 (25,0)
Torakalna kirurgija	3 (5,8)
Vaskularna kirurgija	3 (5,8)
Kardiologija	1 (1,9)
Ginekologija	3 (5,8)
Ukupno	52 (100)

Od ukupnog broja ispitanika 30 (57,7 %) ih je umrlo, a njih 22 (42,3 %) je preživjelo. Spontano krvarenje imalo je 17 (32,7 %) ispitanika, a 35 (67,3 %) ispitanika traumatsko krvarenje (Tablica 5).

5. REZULTATI

Tablica 5. Razdioba bolesnika prema vrsti krvarenja:

	Broj (%) ispitanika
SPONTANO KRVARENJE (bolesti)	17 (32,7)
Krvarenje iz gastrointestinalnog sustava	11 (21,2)
Ginekološke hitnosti	4 (7,7)
Izljev u tjelesne šupljine i ovojnice organa	2 (3,8)
OZLJEDE KRVNIH ŽILA (kirurške i traumatske)	35 (67,3)
Politrauma	11 (21,2)
Aneurizma aorte	8 (15,4)
Operacijski zahvati	8(15,4)
Rupture parenhimnih organa	4(7,7)
Rupture arterija	2 (3,8)
Samoozljeđivanje	2 (3,8)
Sveukupno	52 100)

Gotovo svi ispitanici, njih 49 (94,2 %) zahtijevali su strojnu ventilaciju. Kod 22 (42,3 %) ispitanika nije bilo potrebe za kardiopulmonalnim oživljavanjem (CPR). Postupak CPR-a bio je uspješan kod 12 (23,1 %) ispitanika, a neuspješan sa smrtnim ishodom kod njih 18 (34,6 %).

Komplikacije se nisu pojavile kod 37 (72,5 %) ispitanika. Kod 4 (7,8 %) ispitanika kao komplikacija se pojavila metabolička acidoza, a kod 3 MODS (5,9 %). Dvoje bolesnika (3,9 %) kao komplikaciju imalo je hipokalijemiju, a po jedan bolesnik (2 %) imao je akutno bubrežno zatajenje, HELLP sindrom, potrebu za dijalizom, ikterus i sepsu.

Od vazoaktivnih lijekova 26 (50 %) ispitanika primilo je noradrenalin. Od ostalih vazoaktivnih lijekova još su korišteni adrenalin, dobutamin, dopamin i efortil.

Kombinaciju gentamicina, metronidazola i klavocina primilo je 9 (16,4 %) ispitanika. Kombinaciju gentamicina, metronidazola i penicilina primilo je 7 (12,7 %) ispitanika. Od ostalih antibiotika korišteni su cefuroksim, cefazolin, cefepim i ertapenem.

Metamizol je korišten za analgeziju kod 22 (40 %) ispitanika, obično u kombinaciji s tramadolom i meperidinom kod 14 (25,5 %). Budući da je primjenjivan u kombinaciji s

5. REZULTATI

drugim lijekovima, ukupan broj ispitanika koji su dobivali metamizol iznosio je 27 (51,9 %).

Od ostalih analgetika korišteni su fentanil i paracetamol.

Midazolam je najčešće korišten za sedaciju ispitanika tijekom strojne ventilacije. Taj hipnotik primalo je 26 (50 %) ispitanika. Od ostalih lijekova korišteni su pantoprazol, ranitidin, kalcij, niskomolekularni heparin, furosemid, hidrokortizon, urapidil, brzodjelujući inzulin, metoklopramid, haloperidol, amiodaron i somatostatin.

Ako se prati broj ispitanika po godinama, najviše ih je ležalo u JIL-u 2013. godine, njih 15 (28,8 %), a najmanje 2015. godine, njih 11 (21,2 %).

Tablica 6. Razdioba bolesnika po promatranim godinama:

	Broj (%) ispitanika
2012	14 (26,9)
2013	15 (28,8)
2014	12 (23,1)
2015	11 (21,2)
Ukupno	52 (100)

Prati li se smrtnost po pojedinim godinama, vidima da je najveća (60 %) bila 2013. godine, a najmanja 2012. godine. Smrtnost u 2014. godini iznosila je 50 %, a u 2015. godini 27,27 %.

Omjer doza koncentriranih eritrocita u odnosu na svježe smrznutu plazmu iznosio je 2,38 (standardna devijacija 1,369). Omjer KE / SSP veći od 2,38 primilo je 17 (34 %) ispitanika, od kojih je 8 (47,1 %) preživjelo, a 9 (52,9 %) umrlo. Omjer KE/SSP manji od 2,38 primilo je 33 (66 %) ispitanika od kojih je 13 (39,4 %) umrlo, a 20 (60,6 %) preživjelo. Ne postoji razlika u mortalitetu između te dvije skupine ispitanika ($p = 0,386$, Fischerov egzaktni test).

Udio volumena preparata krvi u ukupnom volumenu tekućine iznosio je 0,27 (standardne devijacije 0,448).

Utvrđena je statistički značajna razlika u dobi i trajanju hospitalizacije (dani boravka u JIL-u) između preživjelih i umrlih ispitanika. Umrli su bili značajno stariji, medijana dobi od 79 godina (interkvartilong raspona 58 do 79 godina) i značajno su duže boravili u JIL-u, srednjeg trajanja hospitalizacije od 5 dana (interkvartilnog raspona od 1 do 5 dana) (Mann Whitney U

5. REZULTATI

test, $P=0,017$).

Broj doza koncentriranih eritrocita (Mann Whitney U test, $p= 0,049$) i volumen transfundirane krvi bio je značajno viši kod ispitanika sa smrtnim ishodom (Tablica 7).

Tablica 7. Razlike promatranih parametara prema ishodu:

	Medijan (interkvartilni raspon)		p*
	Preminuo	Preživio	
Dob (godine)	79 (58 - 79)	56 (38 - 66)	0,016
Dani boravka	5 (1 - 5)	4 (3 - 6)	0,017
Broj operacija	1,50 (0,50 - 1,50)	1 (1 - 2)	0,799
Koncentrirani eritrociti	14,50 (6,50 - 14,50)	7 (5 - 12)	0,049
Svježe smrznuta plazma	8,50 (2,50 - 8,50)	4 (2 - 6)	0,149
Trombociti	2 (0 - 2)	0 (0 - 1)	0,138
Krioprecipitat	0,50 (0 - 0,50)	0	-
Kristaloidi	7500 (3250 - 7500)	5000 (3500 - 6500)	0,811
Koloidi	1250 (0 - 1250)	500 (500 - 1000)	0,578
Krv	6510 (2810 - 6510)	2860 (2000 - 4900)	0,047
Voda	8665 (4250 - 8665)	5500 (4000 - 7000)	0,540
Ukupno	14 900 (6630 - 14 900)	8520 (5520 - 13 300)	0,195
Krv/sve	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,962
KE/SSP	3 (1 - 3)	2 (2 - 3)	0,806

*Mann Whitneyev U test

Utvrđena je statistički značajna razlika trajanju hospitalizacije (dani u JIL-u) između dviju skupina ispitanika s obzirom na broj doza primljenih KE (Mann-Whitney U test, $p= 0,045$), pri čemu su oni koji su primili veći broj doza dulje boravili u JIL-u (Tablica 8).

5. REZULTATI

Tablica 8. Razlika u vrijednostima skalarnih varijabli u ovisnosti o broju primljenih doza KE:

	Medijan (interkvartilni raspon)		p*
	KE < 10	KE ≥ 10	
Dob	58 (39 - 66)	68 (51,50 – 78,50)	0,059
Dani boravka	2 (2 - 4)	4 (2,50 – 6)	0,045
Koncentrirani eritrociti	10 (6 – 14)	7 (5,50 – 11)	0,430
Svježe smrznuta plazma	4 (2 – 8)	4 (2 – 6)	0,669
Trombociti	1 (0 – 2)	0 (0 – 1)	0,245
Krioprecipitat	0 (0 – 1)	0	-
Kristaloidi	4500 (3000 – 6000)	5500 (4000 – 8250)	0,113
Koloidi	500 (500 – 1000)	500 (0 – 1250)	0,704
Krv	4200 (2260 – 6120)	2960 (2000 – 3920)	0,654
Voda	5500 (3500 – 6500)	6500 (4500 – 9000)	0,096
Ukupno	10 240 (5520 – 12 880)	8760 (6630 – 14 760)	0,496
Krv/sve	0 (0 – 1)	0	-
KE/SSP	2 (2 – 3)	1 (1 – 3,50)	0,658

*Mann Whitney U test

6. RASPRAVA

6. Rasprava

Rezultati novijih istraživanja sugeriraju kako rana primjena svježe smrznute plazme i visok omjer između plazme i koncentrata eritrocita sprječava pojavu koagulopatije te povoljno utječe na preživljenje ispitanika s masivnim traumatskim krvarenjem (8). Te spoznaje potaknule su razvoj novih transfuzijskih protokola i pridonijele značajnim promjenama u kliničkoj praksi. Poremećaj zgrušavanja koji je često udružen s masivnim krvarenjem dodatno pridonosi smrtnom ishodu iskrvarenih ispitanika. Prevladava mišljenje kako rana primjena plazme može spriječiti razvoj koagulopatije, dok primjena velike količine krvi i krvnih preparata u ispitanika s masivnim krvarenjem može biti uzrokom mnogih komplikacija (5).

Koagulopatija je dio letalnog trijasa koji uz poremećaj zgrušavanja uključuje acidozu ($\text{pH} < 7$) i hipotermiju ($< 34^\circ\text{C}$). Smatra se da čak 30 % ispitanika s politraumom ima razvijenu potrošnu koagulopatiju pri dolasku u zdravstvenu ustanovu (2,9).

Borgman i sur. prvi su objavili rezultate istraživanja koji sugeriraju primjenu SSP i KE u omjeru 1 : 1 u ispitanika koji zahtijevaju masivnu transfuziju. Spomenuti autori obradili su podatke iz vojne bolnice te utvrdili niži mortalitet u ispitanika koji su zahtijevali transfuziju više od 10 jedinica KE u 24 sata, a u kojih je odnos plazme prema KE bio 1 : 1 (3). Medijan dobi tih ispitanika iznosio je 24 godine, medijan trajanja hospitalizacije 2 dana (1-6), a mortalitet 28 %. Medijan omjera plazme i eritrocita u preživjelih bio je 1 : 1,6, a u ispitanika sa smrtnim ishodom 1 : 1,23 (2).

Naši ispitanici bili su znatno stariji od vojnika u prethodno navedenom istraživanju, s medijanom dobi od 61 godinu i medijanom trajanja hospitalizacije (boravka u jedinici intenzivnog liječenja) od 3 dana. Bilo je više muškaraca (59,6 %) nego žena. Medijan ukupnog volumena infundirane tekućine iznosio je 8,8 litara, dok je udio krvnih pripravaka u ukupnom volumenu tekućine iznosio 27 %. Srednji omjer SSP i KE iznosio je 1:2,38, a ukupni mortalitet 42,3 %.

Prema omjeru plazme i eritrocita, Borgman i sur. podijelili su ispitanike u tri skupine. U skupini s niskom omjerom SSP: KE, potonji je iznosio 1:8, u skupini srednjeg omjera 1 : 2,5, a

6. RASPRAVA

u skupini visokog omjera 1 : 1,4 (2). Utvrdili su kako s porastom omjera SSP:KE pada mortalitet ispitanika. Najniži je mortalitet bio kod omjera 1 : 1.4 (2).

U istraživanju kojega su proveli Snyder i sur. ispitanici koji su zahtijevali masivnu transfuziju ($> 10\text{KE}/24$ sata) bili su podijeljeni u 2 skupine, jednu s omjerom KE:SSP $> 2:1$ i drugu s omjerom KE:SSP $< 2:1$. Utvrdili su da je u skupini s ranom primjene SSP, mortalitet u prva 24 sata pao za 63 %. Veći je mortalitet u prva 24 sata zabilježen u skupini s omjerom $< 1:2$ (58 %), nego u skupini s omjerom $> 1:2$ (4).

Po uzoru na Borgmanovo istraživanje provedeno među vojnicima, Duchese i sur. ispitivali su povezanost između omjera KE:SSP i smrtnosti u civilnih žrtava traume. U kohorti od 135 traumatiziranih ispitanika koji su zahtijevali masivnu transfuzijom, mortalitet je bio značajno niži (26 %) kod omjera KE:SSP $> 1:2$ nego kod omjera $< 1:2$ (87 %) (4).

Bazirano na preporukama iz Iračkog rata 2005.godine, međunarodna konferencija stručnjaka za masivnu transfuziju u američkom vojnom Institutu za kirurško istraživanje predstavila je novi koncept reanimacije ispitanika s masivnim krvarenjem i preporučila neposrednu primjenu koagulacijskih komponenata s 1:1:1 omjerom za KE, plazmu i trombocite, što se kasnije pokazalo dobrim kroz brojne studije (10).

Naše smo ispitanike prema omjeru SSP:KE podijelili u dvije skupine. Jedna je obuhvaćala sve ispitanike koji su SSP i KE primili u omjeru od 1:2,38, a druga one koji su primili manje ili jednako. U skupini od 17 ispitanika s višim omjerom ($> 2,38$) umrlo ih je 52,94 %. U skupini od 33 ispitanika s manjim i jednakim omjerom mortalitet je iznosio 39,39 %. Stoga možemo reći da je razlika pronađena, ali nije statistički značajna.

Prema broju primljenih doza KE ispitanike smo podijelili u 2 skupine. Pripadnici prve skupine primili su > 10 jedinica KE, a oni u drugoj skupini manje (< 10 jedinica KE). Ispitanici koji su primili manju količinu KE su kraće vrijeme boravili u JIL-u (medijan je 2 dana), dok su ispitanici koji su primili veću količinu KE boravili dulje (medijan je 4 dana). Nismo utvrdili da među pripadnicima tih dviju skupina postoji razlika u mortalitetu.

Opaženo je kako je kod primjene višeg omjera plazme i eritrocita smanjena potreba za primjenom kristaloida, a time se smanjuje opasnost od razvoja dilucijske koagulopatije. Ispitanici koji su primili više koloida, a manje plazme, prije su ulazili u „Circulus Vitiosus“ i umirali zbog nekontroliranog hemoragijskog šoka (2).

6. RASPRAVA

Borgman i sur. računali su omjer plazme i eritrocita (krvi) na temelju primijenjenih doza pune krvi, jer je tranfundiranje pune krvi češća praksa na vojnom terenu. Rezultati provedenih istraživanja pokazuju da se omjer SSP : KE povećava razmjerno duljini hospitalizacije, jer se u ispitanika koji zahtijevaju dulje liječenje, s vremenom primjenjuje veća količina plazme (3). Zbog promjene omjera između plazme i eritrocita s duljinom liječenja, važno je prilikom procjene uzeti u obzir vremensku komponentu te nije moguće odmah donositi zaključak o preporučenom omjeru. Ispitanici u studiji Snydera i sur. nisu umrli zbog toga što su u tijeku liječenja primili niži omjer SSP : KE, već su dobili niži omjer SSP : KE jer su umrli (3,4). To bi moglo značiti da bi se u slučaju da su ispitanici dulje ostali na životu taj omjer povećao. Utjecaj vremenske komponente moguće je procijeniti dobro planiranim prospektivnim istraživanjima u kojima bi se točno i pravodobno bilježili svi podaci o transfuzijskom liječenju (4).

Valja napomenuti kako trend pada mortaliteta kod nižeg omjera SSP : KE uočen među ranjenicima, nije primijećen kod civilnih žrtava traume. Smatra se da je uočena razlika u mortalitetu između vojnika i civila posljedica razlika u dobi i zdravstvenom statusu tih ozljeđenika. Vojnici su pretežito mladi muškarci dobrog zdravlja, dok su civili miješana starija populacija, opterećena mnogim pratećim bolestima (3). Među vojnicima je utvrđena znatno veća incidencija penetrantne traume ($> 92\%$) (4). Za razliku od ranjenika u vojsci, ozlijeđeni civili rijetko su dehidrirani, a preoperativno prime znatno veću količinu kristaloida. Podatci o ranjenim vojnicima i civilnim žrtvama traume upućuju na to da omjer od 1 : 1 do 1 : 2 između plazme i eritrocita daje najbolje rezultate u liječenju koagulopatije kod masivne transfuzije (11). Rezultati nekih studija pokazuju da je niski omjer SSP : KE od koristi jedino kod masivnog krvarenja ($> 10\text{KE}$ tijekom 24 sata) (3).

Spinella i sur. otkrili su da je transfuzija plazme povezana s boljim preživljenjem, dok je transfuzija eritrocita povezana s lošijim ishodom, ako su eritrociti bili skladišteni dulje od 14 dana (4).

Ako u traumatiziranih ispitanika s masivnim krvarenjem nije moguće ostvariti visoki omjer SSP : KE, primjena barem 1L kristaloida po jedinici KE može pridonijeti smanjenju ukupne smrtnosti. Preporučljivo je započeti liječenje infuzijom kristaloida kod svakog krvarenja koje je praćeno hipotenzijom, ali unutar propisanih granica za svaku otopinu. Relativno hipotonične otopine kao što je Ringerov laktat poželjno je izbjeći kod ispitanika s teškom kraniocerebralnom ozljedom, a hipertonične otopine kod hemodinamski nestabilnih ispitanika

6. RASPRAVA

s penetrantnom ozljedom prsišta. Iako je nadoknada tekućine prvi korak koji vodi oporavku tkivne perfuzije u teškom hemoragijskom šoku, još uvijek nije posve jasno koju koloidnu ili koju kristaloidnu otopinu bi trebalo koristiti za početno liječenje ispitanika s masivnim krvarenjem. Nedavno provedena Cochrane meta analiza o vrsti infuzijskih otopina, koloida ili kristaloida, pokazala je kako koloidi nemaju prednost pred kristaloidima u volumnoj resuscitaciji ispitanika u hemoragijskom šoku, jer ne smanjuju rizik smrtnoga ishoda i financijski su manje isplativi (10).

O'Keeffe i sur. kreirali su vlastiti protokol za masivnu transfuziju po kojemu su liječili 132 ispitanika i usporedili ih s 46 ispitanika koji su liječeni prije uvođenja tog protokola. Nisu uočili razlike u mortalitetu između tih dviju skupina. Međutim, uvođenje spomenutoga protokola pridonijelo je značajnom smanjenju broja transfundiranih komponenti krvi i posljedično tomu, smanjenju troškova liječenja (2270 USD po ispitaniku) (11).

U svim protokolima za transfuzijsko liječenje preporučuje se primjena otopljene plazme. Europske smjernice za transfuzijsko liječenje preporučuju primjenu svježe smrznute plazme ili plazme s inaktiviranim patogenima ili fibrinogena kod ispitanika s masivnim krvarenjem, uz optimalni odnos plazme i eritrocita od barem 1 : 2, uz napomenu da treba izbjegavati transfuziju plazme kod ispitanika s manjim krvarenjem (10).

Problem nastaje u dostupnosti svježe zamrznute plazme i vremenskom ograničenju zbog potrebe njezina otapanja. Ranije uvođenje plazme pridonosi smanjenju količine infundiranih kristaloida te time smanjuje rizik nastanka hemodilucije i potrebu za primjenom koagulacijskih faktora (3).

Plazma (otopljena SSP ili industrijski pročišćena plazma s inaktiviranim patogenima) koristi se širom svijeta kao izvor fibrinogena i faktora zgrušavanja.

Upotreba plazme nije u potpunost bez rizika i povezana je s povećom učestalošću posttraumatskog višeorganskog poremećaja, akutnog respiratornog distres sindroma, prijenosa infektivnih bolesti, ABO nepodudarnošću, preopterećenjem cirkulacije te reakcijama preosjetljivosti. Stopa komplikacija povećava se s brojem transfundiranih doza (10).

U nekim su ustanovama razvijeni lokalni protokoli za masivna krvarenja s ciljem poboljšanja dostupnosti krvnih sastavnica u što kraćem vremenskom roku, smanjenja smrtnost i ukupne potrošnje krvnih pripravak (12). Potrebno je razmotriti mogućnost primjene SSP i transfuziju

6. RASPRAVA

SSP i KE u omjeru 1 : 1 ili barem 1 : 2 u velikim traumatološkim centrima gdje se zbrinjavaju ispitanici s teškim traumatskim ozljedama i prijetećom ili očiglednom koagulopatijom (2).

Većina podataka dolazi iz manjkavih opservacijskih retrospektivnih studija te su ograničene vrijednosti i nedostatni za interpretaciju i donošenje konačnih zaključaka.

Osim krvnih pripravaka i tekućina, u tijeku liječenja velikih krvarenja mogu se primijeniti i lijekovi za postizanje hemostaze. U traumatiziranih ispitanika koji krvare ili imaju povećan rizik od većeg krvarenja preporučuje se što je moguće prije dati traneksamičnu kiselinu, najbolje unutar 3 sata od ozljede (10,13,14,15). Prve doze mogu se primijeniti već na putu do zdravstvene ustanove. U kasnijem zbrinjavanju krvarećih ispitanika može se primijeniti koncentrat fibrinogena ili krioprecipitat, osobito u slučajevima kada je krvarenje posljedica tromboelastometrijski evidentnog funkcionalnog deficita fibrinogena. Hipofibrinogenemija je česta pojava kod teških koagulopatija povezanih s masivnim krvarenjem. Rezultati nekih opservacijskih studija sugeriraju da nadoknada fibrinogena može poboljšati preživljavanje kod masivnih krvarenja izazvanih ratnim ozljedama. Preporuke su da se trombociti nadoknade kako bi se njihov broj održao iznad $50 \times 10^9/l$. Preporučena je terapijska doza trombocita jedan koncentrat na svakih 10 kg tjelesne mase. Koncentrat transfundiranih trombocita mora biti ABO identičan ili makar ABO podudarni (10).

Unatoč svom trudu pri volumnoj resuscitaciji ispitanika s masivnim krvarenjem, ponekad je kirurško zbrinjavanje krvarenja jedini učinkovit način liječenja te se kod neuspješne nadoknade volumena mora primijeniti kao metoda liječenja. Na liječniku je da klinički procijeni težinu krvarenja uzimajući pritom u obzir fiziološke promjene, anatomski obrazac i mehanizam ozljede i ispitanikov odgovor na početnu reanimaciju.

Vizualna procjena gubitka krvi na mjestu traume može dati važne podatke, ali može biti ovisna od fizioloških parametara (sugerirati normovolemiju ili hipovolemiju).

Mehanizam nastanka i težina ozljede, ispitanikovo fiziološko stanje i odgovor na reanimaciju, dodatno bi trebao doprinijeti odluci o započinjanju rane kirurške kontrole krvarenja. Ispitanike s jasnim znacima hemoragijskog šoka i poznatim izvorom krvarenja, treba čim prije podvrgnuti neposrednoj kirurškoj kontroli krvarenja. Izvor krvarenja može biti odmah očigledan. Penetrantne ozljede češće zahtijevaju kiruršku kontrolu krvarenja.

6. RASPRAVA

Preporuke su da operacija za kontrolu štete bude primijenjena kod ispitanika sa znacima hemoragijskog šoka, aktivnog krvarenja, znacima koagulopatije, hipotermijom, acidozom te kod ozljeda u nepristupačnim dijelovima tijela (10).

Analizirajući prikupljene podatke uočili smo povezanost dobi i trajanja hospitalizacije (vremena boravka u JIL-u) sa smrtnim ishodom. Potonji je bio češći u ispitanika starije dobi i u onih koji su dulje vrijeme boravili u JIL-u. Mlađa životna dob kao i kraće vrijeme hospitalizacije pridonosi boljem preživljenju ispitanika s masivnim krvarenjem. Primijetili smo također kako je incidencija smrtnog ishoda bila veća kod ispitanika koji su primili veću količinu krvi.

Na temelju rezultata našeg istraživanja nije moguće zaključiti poboljšava li niži omjer SSP : KE ishod liječenja i smanjuje li mortalitet u ispitanika koji zahtijevaju masivnu transfuziju. Također, nismo primijetili značajnu promjenu u načinu provedbe transfuzijskog liječenja nakon uvođenja nacionalnih smjernica 2013. godine u odnosu na stanje prije uvođenja tih smjernica.

Vjerojatni je uzrok tomu premalen broj ispitanika i retrospektivni ustroj studije. Zbog različitih protokola i prakse transfuzijskog liječenja, rezultati dobiveni obradom podataka iz jedne zdravstvene ustanove nisu dovoljni za poopćenje i primjenu na ostale kliničke centre. Nedovoljan broj ispitanika ne može dati statističku značajnost da bi se mogao potvrditi povoljan učinak postupanja prema smjernicama na preživljenje ispitanika s masivnim krvarenjem. Neujednačenost i proturječnost rezultata nekih studija pokazuje kako je potrebno veće i dobro dizajnirano prospektivno istraživanje koje bi dalo odgovore na najvažnija pitanja s naglaskom na vremensku komponentu, točnu evidenciju trenutka primjene pojedinih krvnih pripravaka i postupanje u skladu s protokolima koji preporučuju nove omjere (4).

7. ZAKLJUČAK

7. Zaključak

Na temelju rezultata ovoga istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. U razdoblju od 1. siječnja 2012. do 31. prosinca 2015. godine u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Osijek liječena su 52 ispitanika s masivnim krvarenjem.
2. Većina oboljelih bili su muškarci.
3. Najčešći uzrok masivnom krvarenju bila je politrauma (67,3 %).
4. U resuscitaciji primijenjivani su kristaloidi i koloidi (> 2/3 ukupno infundirane tekućine) s udjelom krvi i pripravaka krvi od 27 %.
5. Uvođenje novih smjernica nije utjecalo na lokalnu strategiju transfuzijskog liječenja.
6. Srednji omjer plazme i eritrocita iznosio je 1 : 2,38 , a ukupni mortalitet 42,3 %.
7. Nismo uspjeli dokazati da omjer < 1 : 2,38 utječe na ishod liječenja.

8. SAŽETAK

8. Sažetak

Ciljevi istraživanja: Utvrditi najčešće uzroke masivnog krvarenja u ispitanika liječenih u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL), prikazati lokalnu strategiju transfuzijskog liječenja, utvrditi postupa li se u skladu s konvencionalnim ili novim smjernicama te utječe li strategija resuscitacije na ishod liječenja.

Nacrt studije: Retrospektivno istraživanje.

Ispitanici i metode: Ispitanici su bolesnici liječeni u JIL-u zbog hemoragijskog šoka u razdoblju od 1. 1. 2012. do 31. 12. 2015. Podatci su prikupljeni iz povijesti bolesti i bolesničkih kartona, uključujući uzroke krvarenja, volumen infuzijskih tekućina i krvi, potrebu za kirurškom hemostazom te ishod liječenja.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 52 ispitanika, s nešto većim udjelom muškaraca (59,6 %). Medijan dobi je bio 61 godinu (interkvartilnog raspona 44,75-73,25). Medijan trajanja liječenja u JIL-u bio je 3 dana (interkvartilnog raspona 2-6). U 67,3 % slučajeva uzrok krvarenju bila je trauma. Tijekom resuscitacije infundirano je ukupno 8,8 L tekućine, a udio krvnih pripravaka iznosio je 27 %. Srednji omjer plazme i eritrocita iznosio je 1:2,38, a ukupni mortalitet 42,3 %. Kod 17 ispitanika ostvaren je omjer SSP:KE od 1:2,38 uz mortalitet od 52,94 %, dok je kod 33 ispitanika bio manji ili jednak, uz mortalitet od 39,9 %.

Zaključak: Najčešći uzrok masivnom krvarenju bila je trauma. U početnoj resuscitaciji primjenjivane su kristaloidne otopine (>2/3 infundirane tekućine). Uvođenje novih smjernica nije utjecalo na lokalnu strategiju transfuzijskog liječenja. Zbog malog broja ispitanika na temelju dobivenih rezultata nije moguće zaključiti koliko strategija resuscitacije utječe na ishod liječenja krvarećih ispitanika.

Ključne riječi: omjer plazme i eritrocita, masivno krvarenje, transfuzijsko liječenje, koagulopatija.

9. SUMMARY

9. Summary

TRANSFUSION THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE HAEMORRHAGE

Research goals: to determine most frequent causes of massive bleeding in patients treated in Intensive Care Unit (ICU), present local strategy of transfusion treatment, to determine whether the conventional or new guidelines are being followed, and whether resuscitation strategy influences treatment outcome.

Study type: retrospective study

Patients and methods: examinees are ICU patients treated for hemorrhagic shock in period from 1st January 2012 to 31st December 2015. Data was acquired from patient case histories and hospital records, including sources of hemorrhage, volume of intravenous fluids and blood, necessity for surgical hemostasis and treatment outcome.

Results: study included 52 patients, median age 61 (44.75-73.25), with slightly larger male population (59.6 %). They were treated in ICU during 3 (2-6) days. In 67.3 % cases, bleeding was caused by trauma.

During resuscitation, median of 8.8 L of fluid was infused, with blood products share being 27 %. Median ratio of Plasma (FFP): Erythrocyte (pRBC) was 1:2.38 , and total mortality rate was 42.3 %. In 17 patients FFP: pRBC ratio of 1:2.38 was achieved, with mortality rate being 52.94 %, while in 33 patients the ratio was smaller or same, with mortality rate being 39.9 %.

Conclusion: Most common cause of massive hemorrhage is trauma. In initial resuscitation crystalloid solutions were administered (>2/3 of infused fluids). Implementing new guidelines did not influence local transfusion therapy strategy.

Owing to small number of examinees, it is not possible to conclude how much resuscitation strategy influences treatment outcome in bleeding patients.

Key words: plasma-erythrocyte ratio, massive hemorrhage, transfusion therapy, coagulopathy

10. LITERATURA

10. Literatura

1. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, i sur. Patofiziologija. 7. izd, Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
2. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, i sur. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*. 2007;63(4):805–13.
3. Godier a, Ozier Y, Susen S. Massive transfusion: assessing higher plasma: blood ratios and earlier plasma administration. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(3):149–51.
4. Snyder CW, Weinberg JA, McGwin G, Melton SM, George RL, Reiff DA, i sur. The relationship of blood product ratio to mortality: survival benefit or survival bias? *J Trauma*. 2009;66(2):358–64.
5. Bogdanović Dvorščak M, Carev M, Konosić S, Kvolik S, Majerić Kogler V, Širanović M, i sur. Preporuke za liječenje koagulopatije u kirurškim strukama. Zagreb: Hrvatsko društvo za anesteziologiju i intenzivno liječenje, 2016.
6. Kolčić I, Vorko Jović A. Epidemiologija. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
7. Marušić M. i suradnici. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
8. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, Hilslov TL, Jørgensen L, Secher NH. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: Evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion*. 2007;47(4):593–8.
9. Ruiz C, Andresen M. Treatment of Acute Coagulopathy Associated with Trauma. *ISRN Crit Care*. 2013;2013(783478):1–7.
10. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma : fourth edition. *Crit Care [Internet]*. *Critical Care*; 2016;1–55.
11. O’Keeffe T, Refaai M, Tchorz K, Forestner JE, Sarode R. A Massive Transfusion Protocol to Decrease Blood Component Use and Costs. *Arch Surg*. 2008;143(7):686–691.
12. Gunter OL, Au BK, Isbell JM, Mowery NT, Young PP, Cotton BA. Optimizing outcomes in damage control resuscitation: identifying blood product ratios associated with improved survival. *J Trauma*. 2008;65(3):527–34.

10. LITERATURA

13. Callum JL, Rizoli S. Assessment and management of massive bleeding: coagulation assessment, pharmacologic strategies, and transfusion management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012(1520-4383):522–8.
14. Kozek-Langenecker S a., Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, i sur. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(6):270–382.
15. Oлдashi F, Kerçi M, Zhurda T, Ruçi K, Banushi A, Traverso MS, i sur. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: An exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9771):1096.

11. ŽIVOTOPIS

11. Životopis

Opći podatci:

- Datum i mjesto rođenja: 27. rujna 1990., Osijek, Republika Hrvatska
- Adresa stanovanja: Petra Zoranića 14, 31207 Tenja, Republika Hrvatska
- Telefon: +385 (92) 1765 643
- E-mail: ilinicmartina@gmail.com

Školovanje:

- od 2009.: Medicinski fakultet Osijek
- 2005. – 2009.: Srednja medicinska škola, smjer fizioterapija

Sudjelovanje u nastavi:

- Demonstrator pri katedri za Histologiju i embriologiju na Medicinskom fakultetu Osijek, tijekom akademskih godina 2011./2012., 2012./2013., 2013./2014., 2014./2015.
- Demonstrator pri katedri za Patologiju i sudsku medicinu na Medicinskom fakultetu Osijek, tijekom akademskih godina 2012./2013., 2013./2014., 2014./2015., 2015./2016.

Nagrade:

- Nagrada za najbolju radionicu, 11. Tjedan mozga, 2012.
- Nagrada za najbolju poster prezentaciju 2015., MediCon, Tuzla, Bosna i Hercegovina

11. ŽIVOTOPIS

Ostale aktivnosti:

- Sudjelovanje u studentskoj razmjeni u Ljubljani, Republika Slovenija, Erasmus+ program, veljača 2015. – lipanj 2015.
- Prevođenje TED govora u organizaciji SenzOS, 2012. – 2014.
- Provođenje radionica o higijeni u osječkim vrtićima, u organizaciji StudMEOS, tijekom akademske godine 2012./2013.
- Sudjelovanje na Tečaju znanja i vještina, u organizaciji EMSA, tijekom akademskih godina 2011./2012., 2012./2013.
- Sudjelovanje u manifestacijama Tjedan mozga, u organizaciji SenzOS, 2011. – 2013.
- Sudjelovanje u Bolnici za medvjediće, u organizaciji EMSA, tijekom akademske godine 2011./2012.
- Članica Judo kluba „Mladost“ Osijek od 2003. – 2013.

Sudjelovanje na kongresima i sažetci:

- Specific phobia – Fear of Cockroaches, NeuRi, Rijeka, Republika Hrvatska, 2015.
- Comorbidity: Cardiovascular Diseases Among Psychiatric Patients, MediCon, Tuzla, Bosna i Hercegovina, 2015.
- Complications Of Surgical Treatment Of Ischemic Heart Disease, ZIMS, Zagreb, Republika Hrvatska, 2015.
- Severe Haemorrhage and Transfusion in Obstetrics and Gynecology, SaMed, Sarajevo, Bosna i Hercegovina, 2016.
- “Dirty” Money: Myth or Reality, SaMed, Sarajevo, Bosna i Hercegovina, 2016.
- Prader-Willi syndrome - Series of Four Cases, 39th International Medical Scientific Congress Ohrid, Republika Makedonija, 2016.