

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicinsko laboratorijske dijagnostike

Renata Skala

**USPOREDBA TRADICIONALNOG I
PROAKTIVNOG PRISTUPA LIJEČENJA
U MASIVNIM KRVARENJIMA**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek, na Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu.

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Marina Samardžija, dr. med. specijalist transfuziolog.

Rad ima 25 listova i 8 tablica.

Zahvala:

Zahvaljujem mentorici, prof. prim. dr. sc. Marini Samardžija, dr. med. spec. transfuziologije, na stručnoj pomoći, potpori i povjerenju tijekom studiranja i izrade završnog rada.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Ljubici Glavaš – Obrovac, dipl. ing. voditeljici studija na savjetima i usmjeravanjima tijekom studiranja.

Zahvaljujem kolegicama na Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu kliničkog bolničkog centra Osijek na suradnji i razumijevanju tijekom studija.

Veliko hvala mojoj obitelji na razumijevanju i podršci.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Masivno krvarenje.....	1
1.1.1. Hipovolemija.....	1
1.1.2. Anemija.....	2
1.1.3. Hipotermija.....	2
1.1.4. Acidoza.....	2
1.1.5. Hipokalcemija.....	3
1.1.6. Koagulopatija.....	3
1.2. Lijekovi u stabilizaciji masivnog krvarenja.....	4
1.3. Preporuke za liječenje u masivnom krvarenju – protokoli.....	5
1.4. Tradicionalni vs. proaktivni pristup liječenja masivnog krvarenja.....	5
1.5. Krv i krvni pripravci.....	6
2. Ciljevi.....	7
3. ISPITANICI I METODE.....	8
3.1. Ustroj i studije.....	8
3.2. Ispitanici.....	8
3.3. Metode.....	8
3.4. Statističke metode.....	8
4. REZULTATI.....	9
5. RASPRAVA.....	14
6. ZAKLJUČAK.....	19
7. SAŽETAK.....	20
8. SUMMARY.....	21
9. LITERATURA.....	23
10. ŽIVOTOPIS.....	25

KRATICE

KE	KONCENTRAT ERITROCITA
SSP	SVJEŽE SMRZNUTA PLAZMA
PT	POOL TROMBOCITA
NaCl	NATRIJEV KLORID
POCT	“POINT OF CARE”
PV	PROTROMBINSKO VRIJEME
APTV	AKTIVIRANO PARCIJALNO TROMBOPLASTINSKO VRIJEME
ROTEM	ROTACIJSKA TROMBOELASTOMETRIJA
TXA	TRANEKSAMIČNA KISELINA
EACA	EPSILON AMINOKAPRONSKA KISELINA
PCC	KONCENTRAT PROTROMBINSKOG KOMPLEKSA
MTP	PROTOKOL ZA MASIVNE TRANSFUZIJE
KT	KONCENTRAT TROMBOCITA
KBCO	KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR OSIJEK
COHP	CENTRALNI OBJEDINJENI HITNI PRIJEM
Hgb	HEMOGLOBIN
Trb	TROMBOCITI

1. UVOD

1.1. Masivno krvarenje

Masivnim krvarenjem definira se gubitak krvi tijekom 24 sata, a odgovara jednom cirkulirajućem volumenu; potreba za transfuzijom 10 doza koncentriranih eritrocita (KE) tijekom 24 sata, transfuzija 4 doze KE u tijeku jednog sata ili gubitak 50 % cirkulirajućeg volumena krvi u 3 sata (1).

Masivna krvarenja najčešća su u politraumama i velikim operativnim zahvatima kako u civilnim tako i u vojnim uvjetima. U praksi se susrećemo s nekoliko vrsta masivnih krvarenja: spontana - povezana s bolešću ili krvarenja izazvana traumatskom ozljedom. Spontana krvarenja najčešće uočavamo kod bolesti gastrointestinalnog sustava, ginekoloških bolesti, te kod bolesti kardiovaskularnog sustava. Krvarenja izazvana traumatskom ozljedom: jatrogena - uslijed operativnog zahvata moguće je oštetiti krvne žile, ili akcidentalne ozljede. Sva navedena stanja mogu dovesti do krvarenja velikih razmjera i dovesti u pitanje život bolesnika ako se adekvatno i pravovremeno ne saniraju. Nezaustavljeno krvarenje uzrok je smrti 39 % teško ozlijeđenih.

Na početku krvarenja organizam sam kompenzira izgubljenju količinu krvi vazokonstrikcijom i tako neko vrijeme uspijeva održati prokrvljenost i opskrbu organa i tkiva kisikom.

Faze progresije masivnog krvarenja su hipovolemija, anemija, hipotermija, acidoza, hipokalcemija, koagulopatija.

Koagulopatija, acidoza i hipotermija čine "letalnu trijadu" za bolesnika s masivnim krvarenjem.

1.1.1. Hipovolemija

Hipovolemija je manjak cirkulirajućeg volumena krvi u krvotoku, a uzrok je masivno krvarenje; dovodi do hemoragijskog šoka za čiju je sanaciju neophodna intravenska nadoknada tekućine. Za nadoknadu tekućine primjenjuju se kristaloidne (fiziološka otopina ili Ringerov laktat) i koloidne otopine (hidroksietilni škrob). Obilnom nadoknadom volumena kristaloidima otvaraju se krvne žile, smanjuje se vazokonstrikcija, razrijeđuju se čimbenici zgrušavanja i pojačava se krvarenje. U liječenju hipovolemije potrebno je staviti poseban naglasak na

količinu i vrstu otopina da ne bi doveli bolesnika u stanje hemodilucije što rezultira hemodilucijskom koagulopatijom koja je jedan od vodećih uzroka smrtnosti u masivnom krvarenju (1).

1.1.2. Anemija

Anemija je stanje kada u krvi nema dovoljno eritrocita tj. hemoglobina za adekvatnu opskrbu tkiva i organa kisikom. Masivno krvarenje zbog hipovolemije ugrožava adekvatnu opskrbu tkiva i organa krvlju te nastaje anemija, a time i nedostatna opskrba kisikom. Anemija je u početku normocitna i normokromna, u slučaju teškog krvarenja hipokromna. Broj leukocita povećava se zbog ulaska neutrofilnih granulocita, smanjuje se broj eritrocita i hemoglobin, broj trombocita povećava se u početku, zatim se smanjuje zbog potrošnje, broj retikulocita povišen je zbog mobilizacije iz koštane srži. Anemija izazvana masivnim krvarenjem ujedno je i jedina anemija s povišenim brojem retikulocita. Laboratorijski nalazi ovise o jačini i vremenu krvarenja te o osnovnoj bolesti. Snižen hematokrit produžuje vrijeme krvarenja, smanjuje adheziju i agregaciju trombocita (2).

1.1.3. Hipotermija

Hipotermija je sniženje tjelesne temperature ispod 33°C – 34°C. Temperatura manja od 34°C smanjuje sintezu, broj i agregacijsku funkciju trombocita, stvaranje trombina, fibrinogena i mjerljivo stvaranje tromba.

1.1.4. Acidoza

Acidoza je stanje organizma u kojem je pH krvi ispod vrijednosti 7,35. Kod masivnih krvarenja acidoza je posljedica hipotermije i hipovolemijskog šoka, prevelike količine 0,9 % NaCl ili laktata. Stvaranje tromba je usporeno na pH ispod 7, a i na višim vrijednostima pH u kombinaciji s hipotermijom (3).

1.1.5. Hipokalcemija

Hipokalcemija je sniženje kalcija u serumu $< 2,25$ mm/l i negativno korelira s pH. Ionizirani kalcij je kofaktor brojnim faktorima zgrušavanja, a sudjeluje u umrežavanju fibrina, trombocitnog čepa, fibrinolizi i aktivaciji proteina C.

Hipokalcemija, acidoza i hipotermija smanjuju agregacijsku funkciju trombocita (3).

1.1.6. Koagulopatija

Koagulopatija je poremećaj zgrušavanja krvi, uzrok je u smanjenoj količini ili funkcionalnoj sposobnosti faktora zgrušavanja, smetnja ili poremećaj u cijelom procesu koagulacije.

Dijagnoza akutnog poremećaja koagulacije u masivnim krvarenjima temelji se na kliničkim pokazateljima i laboratorijskim testiranjima. Laboratorijska testiranja nisu uvijek korisna u hitnosti kod masivnog krvarenja zbog sporosti transporta uzorka i dobivanja rezultata laboratorijskih testiranja. "Point of care testing" (POCT) testiranje uz krevet bolesnika znatno brže daje rezultate vitalno ugroženim bolesnicima s masivnim krvarenjem.

Za adekvatnu hemostazu potrebno je 20 % do 30 % osnovne aktivnosti čimbenika zgrušavanja (3). Razvoj i ulazak bolesnika u koagulopatiju u masivnim krvarenjima razlikuje se kod bolesnika koji se pripremaju za planirani operativni zahvat jer dolaze pripremljeni i laboratorijski iskontrolirani, mjesto koje krvari vidljivo je operateru pa je sanacija krvarenja znatno brža. Traumom izazvana koagulopatija kod masivnih krvarenja direktan je gubitak čimbenika zgrušavanja iz organizma naročito fibrinogena i trombocita, a pogoršava ga potrošnja faktora zgrušavanja u procesu zaustavljanja krvarenja. Mjerenje protrombinskog vremena (PV) i aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTV), broja i funkcije trombocita i D dimeri laboratorijske su pretrage za osnovnu procjenu koagulacijskog stanja bolesnika. Produljenim se smatra PV $> 1,5$ INR i pokazatelj je dilucijske koagulopatije, a produžen APTV povezan s višim mortalitetom. Snižene vrijednosti fibrinogena su prvi laboratorijski mjerljivi pokazatelj potrošne koagulopatije.

Uz osnovne koagulacijske testove kod masivnih krvarenja preporučuje se i ROTEM (rotacijska tromboelastometrija) za procjenu nastajanja i stabilnosti ugruška, pokazatelj je funkcijske sposobnosti trombocita i sustava zgrušavanja. Prema studiji Innerhofera i sur. ROTEM daje

dobru informaciju o stanju sustava koagulacije i potrebi transfuzije krvi i drugih krvnih pripravaka (4).

1.2. Lijekovi u stabilizaciji masivnog krvarenja

Farmakološka sredstva u stabilizaciji koagulacije djeluju tako da sprječavaju ili otklanjaju poremećaje koji čine koagulopatiju. Mnogi bolesnici uzimaju lijekove koji djeluju na zgrušavanje krvi zbog osnovne bolesti koja je najčešće kardiovaskularnog tipa. Podvrgavaju se elektivnim i hitnim kirurškim zahvatima koji mogu dovesti do masivnog krvarenja, a nagli prekid uzimanja tih lijekova doveo bi do velikih kliničkih problema u tih bolesnika.

Farmakološka sredstva koja se koriste za smanjenje krvarenja su antifibrinolitici i lizinski lijekovi: TXA (traneskamična kiseina) i EACA (epsilon – aminokapronska kiselina) inhibiraju aktivaciju plazminogena u plazmin (enzim koji razgrađuje fibrinske ugruške). Ti antifibrinolitici u studiji CHRASH-2 pokazali su znatno smanjenje smrtnosti u masivnim krvarenjima ako su primjenjeni unutar 3 sata od ozljede (4). Protamin se koristi za reverziju učinka heparina, ali ima anti trombocitni učinak. Desmopresin 2 - 5 puta podiže koncentraciju von Willebrandovog faktora i faktora VIII u plazmi. Krioprecipitat i svježe smrznuta plazma (SSP) nadoknada su fibrinogena. Rekombinirani ljudski faktor VIIa koristi se u masivnom krvarenju kao zadnja mjera ako krvarenje nije bilo moguće zaustaviti standardnim postupcima; visok je broj tromboembolijskih komplikacija i visoki su financijski troškovi. Koncentrat protrombinskog kompleksa (PCC) koristi se za terapiju učinka oralnih antikoagulansa ovisnih o vitaminu K (4).

Farmakološka sredstva u trajnoj terapiji za kardiovaskularne bolesti ili sprječavanje tromboembolijskih stanja mogu djelovati na procese zgrušavanja. Najčešće kod elektivnih zahvata u kardiokirurgiji (acetilsalicilna kiselina, heparin, Klopidoogrel..) Kod bolesnika koji uzimaju antikoagulacijske lijekove, antikoagulantni učinak kod hitnih operativnih zahvata može se poništiti primjenom PCC-a i vitaminom K (4).

1.3. Preporuke za liječenje u masivnom krvarenju – protokoli

Poražavajući postotci preživljenja dosadašnjim tradicionalnim, restriktivnim načinom liječenja masivne hemoragije stavili su poseban naglasak na hitno stvaranje novih preporuka za novi proaktivni pristup liječenju. Stvaranje i provođenje proaktivnog pristupa započelo je u Americi, ali i drugim zemljama svijeta uvođenjem MTP – protokola za masivne transfuzije. Europska unija izdaje protokol za trauma centre za postupak pri masivnom krvarenju za traumatiziranog pacijenta 2015 godina (5). Transfuzijsko liječenje masivnog krvarenja mora se provoditi u skladu sa smjernicama koje nalaže Europska unija, a u okvirima mogućnosti koje postoje u matičnoj ustanovi. U budućnosti svakako treba težiti što boljoj komunikaciji operativnog tima, anesteziologije i transfuziologije u cilju provođenja proaktivnog sustava zbrinjavanja masivnog krvarenja koji jamči smanjenje mortaliteta bolesnika.

1.4. Tradicionalni vs. proaktivni pristup liječenja masivnog krvarenja

Tradicionalni pristup propisuje primjenu koncentrata eritrocita (KE) kod gubitka 30 % cirkulirajućeg volumena krvi, a krvarenje nije zaustavljeno, primjenu SSP nakon što laboratorijski testovi pokažu 1,5 puta produljen PV i APTV, trombociti (TRB) ispod $75 \times 10^9/L$ i faktori zgrušavanja nadoknađuju se prema laboratorijskim nalazima. Potrebno je prvo cirkulacijski zbrinuti bolesnika nadoknadom otopinama, riješiti hipoksiju davanjem KE-a i nakon toga riješavati koagulopatiju. Problem tog pristupa je kašnjenje s primjenom krvnih pripravaka zbog čekanja laboratorijskih nalaza, otapanje SSP-a i krioprecipitata traje 30 minuta i transport. Liječenje umjesto prevencija koagulopatije umanjuje izliječenje i povećava smrtnost.

Suvremeni - proaktivni pristup je zaustaviti (prevenirati) koagulopatiju u njenoj ranoj fazi jer je 25 % bolesnika doveženo na hitan prijem u koagulopatiji (4). Definirani protokoli MTP-a predlažu ranu primjenu KE-a, TRB-a, SSP-a u obliku transfuzijskih paketa, sastavljenih od krvnih pripravaka u omjeru najčešće 2 : 1 : 1 ili čak 1 : 1 : 1 (udio koncentrata eritrocita, plazme i trombocita). Naručivanje krvnih pripravaka obavlja se telefonski (dokumentacija se šalje naknadno) što znatno ubrzava zaustavljanje krvarenja, a liječenje se nastavlja prema laboratorijskim parametrima.

1.5. Krv i krvni pripravci

Davatelj krvi može donirati punu krv (400 – 500 ml), no ona se rijetko koristi za transfuziju krvi (masivno krvarenje, vojni uvjeti ili eksangvinotransfuzija) ili samo jednu komponentu postupkom citafereze/afereze. Krvne komponente razdvajaju se centrifugiranjem iz doze pune krvi unutar 24 sata. Na taj se način racionalnije odnosi prema potrošnji krvi i krvnih pripravaka.

Koncentrat eritrocita dobiva se centrifugiranjem i odvajanjem eritrocita s malim volumenom plazme iz doze pune krvi. Volumen je 180 - 350 ml, a hemoglobin 35 - 72 g u dozi. Suvremeni pristup transfuzijskog liječenja nalaže da bi sve doze KE trebale biti deleukocitirane tj. uklonjeni leukociti koji su uzrok najčešćih posttransfuzijskih reakcija. KE je pripravak koji se koristi kod anemija, masivnih krvarenja kao nadoknada za hemoglobin tj. oksigenaciju organa i tkiva.

Derivati plazme djelomično su pročišćeni pripravci proteina plazme proizvedeni iz poolova velikih količina doza plazme. Provode se postupci inaktiviranja virusa i liofiliziranja plazme. Plazma može biti svježe smrznuta (unutar 20 h na temperaturi -65°C do -80°C) zbog zadržavanja većine udjela faktora zgrušavanja; koristi se za masivna krvarenja i kod bolesnika s ugroženom koagulacijom. Tekuća plazma zamrznuta je od 24 h do 5 dana, ali se primjenjuje kod masivnih krvarenja jer se ne gubi vrijeme na otapanje, a udio faktora zgrušavanja nešto je niži nego kod SSP-a.

Koncentrati trombocita proizvode se centrifugiranjem iz doza pune krvi ili postupkom trombocitafereze. Terapijska doza za odraslog bolesnika priprema se pooliranjem 4 - 6 pojedinačnih doza KT-a, a sadrži 250 - 300 x 10^9 trombocita. Poolovi trombocita koji su primjenjivani u istraživanju ekvivalent su 5 pojedinačnih koncentrata trombocita.

Tijekom uzimanja krvi, davateljeva krv se razrijeđuje antikoagulantnom otopinom te dolazi do oštećenja krvnih stanica ili proteina. Važnije promjene u građi i biokemijskom sastavu događaju se tijekom proizvodnje i skladištenja krvnih pripravaka. Te promjene uzrok su cijelog niza posttransfuzijskih reakcija, a time i smanjenje učinkovitosti liječenja. Poznavanje promjena koje se događaju u krvnim pripravcima i njihov klinički značaj važno je upozorenje kliničarima za oprezniju i racionalniju primjenu u liječenju.

2. Ciljevi

Ciljevi ovog diplomskog rada su:

1. Ispitati udio bolesnika s masivnim krvarenjem zbog traume u odnosu na ostale razloge masivnog krvarenja.
2. Ispitati udio bolesnika koji su liječeni proaktivnim pristupom i udio liječenih tradicionalnim pristupom.
3. Usporediti smrtnost bolesnika u prvih 48 h u skupini liječenih proaktivnim pristupom u odnosu na liječene tradicionalnim pristupom.
4. Usporediti smrtnost bolesnika liječenih proaktivnim ili tradicionalnim pristupom s obzirom na dob i spol.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj i studije

Istraživanje je ustrojeno kao retrospektivna studija.

3.2. Ispitanici

Ispitanici su bolesnici koji su liječeni u Kliničkom bolničkom centru Osijek od 1. 6. 2015. do 31. 5. 2016. zbog masivnog krvarenja. U rad su uključeni svi bolesnici koji su u tom razdoblju masivno krvarili (spontano, perioperacijsko ili traumatsko) i primili 10 ili više doza KE-a tijekom 24 h i ostalih krvnih pripravaka (plazme i trombocita).

3.3. Metode

Podatci su prikupljeni iz računalne transfuzijske baze izdvojivši odrasle bolesnike koji su tijekom 24 h primili 10 i više doza KE-a, SSP-a i TRB-a. Varijable su dob, spol, razlog krvarenja (dijagnoza), način liječenja i ishod liječenja.

3.4. Statističke metode

Podatci definirani ciljevima istraživanja kao i rezultati provedenog istraživanja prikazani su grafički, tabelarno te obrađeni deskriptivnom statistikom. Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama, a numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjele koja slijedi normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su hi-kvadrat testom ili Fischerovim egzaktnim testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Student-t testom ili Mann Whitneyevim U testom u ovisnosti o normalnosti raspodjele varijabli. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti podešena je na $\alpha = 0,05$. Podatci su statistički analizirani upotrebom informatičkog programa SPSS (inačica 16,0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD) i Microsoft Office Excel tabličnog kalkulatora.

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 45 ispitanika, od kojih je 30 muškaraca (66,7 %) i 15 žena (33,3 %) prikazano 8. tablicom. Raspon dobi ispitanika bio je od 18 do 92 godine ($M = 63$). Varijabla dobi je zbog ispitivanja postavljenih ciljeva podijeljena u dvije kategorije. Prvu su kategoriju činili ispitanici do 50 godina, dok su drugu kategoriju činili ispitanici od 50 godina. Tradicionalnim (76,5%) i proaktivnim načinom liječenja (85,7%) su liječeni bolesnici starije životne dobi (> 50) u odnosu na mlađu životnu dob prikazano u 3. tablici. Razlike u odnosu bolesnika podjeljeni po varijabli spola u obje skupine su u korist muškog spola proaktivno liječeni 64,3%, a tradicionalno 70,6% prikazane su u 4. tablici. Zbog traumatskih ozljeda liječeno je 4 (8,9%) od ukupno 45 ispitanika, dok je zbog ostalih razloga liječeno 41 (91,1%) što je vidljivo iz 1. tablice. Od ukupnog broja ispitanika, njih 28, odnosno 62,2 % liječeno je proaktivnim pristupom, dok je 17 ispitanika (37,8 %) liječeno tradicionalnim pristupom. Nakon zbrinjavanja masivnog krvarenja tijekom 48 h, 22 je ispitanika (48,9 %) preminulo, dok je preživjelo 23 ispitanika, (51,1 %). Prikazom u 2. tablici umrlo je 53,6% bolesnika liječeno proaktivnim pristupom, a tradicionalnim manji postotak bolesnika 41,2%. S obzirom na hitnost postupanja, ispitanici su podijeljeni u dvije kategorije. U skupini nižeg stupnja hitnosti bilo 37 ispitanika (82,2 %), dok je u drugoj skupini, odnosno skupini višeg stupnja hitnosti – ultrahitno (doze KE-a izdane prije završenog transfuzijskog testiranja) postupanja bilo svega 8 ispitanika, njih 17,8 % vidljivo u tablici 6. Ukupna količina primljenih pripravaka bolesnika prikazana je medijanom u 5. tablici KE 12,0 SSP 6,0 PT 5,0 što pokazuje pomak prema proaktivnom pristupu liječenja omjerom 2 : 1 : 1. Proaktivno je liječeno više bolesnika starije životne dobi muškog spola od tradicionalnog, ali je i više umrlih starijih muškaraca liječeno proaktivnim načinom (54,2%). Ispitanici ženskog spola u obje dobne skupine imaju veći postotak preživljenja u proaktivnom (80%) i tradicionalnom načinu (60%) što je prikazano u 7. Tablici.

Tablica 1. Postotak ispitanika masivno transfundiranih zbog traume i zbog ostalih razloga

	Frekvencija	Postotak
Trauma	4	8,9 %
Ostali razlozi	41	91,1 %

Uočava se kako je veći broj ispitanika primio masivnu transfuziju zbog dijagnoza koje su stavljene u grupu pod nazivom ostali razlozi (kardiokirurške, vaskularne, gastroenterološke, ginekološke i urološke dijagnoze), od ispitanika koji su primili masivnu transfuziju zbog politraume.

Tablica 2. Smrtnost ispitanika liječenih proaktivnim i tradicionalnim pristupom u prvih 48 h

Način liječenja	Preminuli	Preživjeli
Proaktivni	53,6 %	46,4 %
Tradicionalni	41,2 %	58,8 %

Iz gore navedenih podataka, uočava se kako je preminuo veći broj ispitanika liječenih proaktivnim pristupom, od ispitanika liječenih tradicionalnim pristupom. Navedena razlika u broju umrlih ispitanika među osobama liječenim proaktivnim i tradicionalnim pristupom nije statistički značajna ($\chi^2 = 0,65$, $p > 0,05$).

Tablica 3. Podjela po dobi ispitanika liječenih proaktivnim i tradicionalnim pristupom

	< 50 god	> 50 god
Proaktivni	14,3 %	85,7 %
Tradicionalni	23,5 %	76,5 %

Postotak bolesnika starije životne dobi (> 50 god.), liječenih proaktivnim pristupom liječenja veći je od postotka ispitanika mlađe životne dobi (< 50 god.). Također je veći postotak ispitanika starije životne dobi koji su liječeni tradicionalnim načinom nego ispitanika mlađe životne dobi. Navedena razlika u dobi ispitanika nije statistički značajna ($\chi^2 = 0,19$, $p > 0,05$).

Tablica 4. Podjela ispitanika po spolu liječenih proaktivnim i tradicionalnim pristupom

	Muškarci	Žene
Proaktivni	64,3 %	35,7 %
Tradicionalni	70,6 %	29,4 %

Podatci o liječenju bolesnika proaktivnim pristupom ukazuju na to da je veći postotak muškaraca nego žena liječen na taj način, a također je veći postotak muškaraca liječen tradicionalnim pristupom nego žena. Navedena razlika u dobi nije statistički značajna ($\chi^2 = 0,18$, $p > 0,05$).

Tablica 5. Primjenjeni pripravci krvi po ispitaniku u 24 h

	KE	SSP	PT
Aritmetička sredina	14,49	7,2	8,56
Median	12,0	6,0	5,0

*KE koncentrat eritrocita

**SSP svježe smrznuta plazma

***PT pool trombocita

Tablica prikazuje količinu primljenih doza krvi i krvnih pripravaka koja govori da se radi o omjeru krvnih pripravaka 2 : 1 : 1, što odgovara tendenciji prelaska iz tradicionalnog ka proaktivnom načinu liječenja masivnog krvarenja. PT u istraživanju označen kao 1 ekvivalent je 5 pojedinačnih koncentrata trombocita koji se navodi u istraživanjima na koje se ovo istraživanje referira.

Tablica 6. Stupanj hitnosti primjene krvnih pripravaka

	Frekvencija	Postotak
Hitno	37	82,2 %
Ultrahitno	8	17,8 %

Od ukupno 45 ispitanika, manji je postotak onih koji su primili koncentrat eritrocita prije završenog prijetransfuzijskog testiranja (ultrahitno) od ispitanika koji pripadaju skupini hitne primjene koncentrata eritrocita.

Tablica 7. Smrtnost ispitanika po dobi i spolu liječenih proaktivnim i tradicionalnim pristupom

Vrsta liječenja	< 50 g		> 50 g		Muški		Ženski	
	U	P	U	P	U	P	U	P
Proaktivno	2 50 %	2 50 %	13 54,2 %	11 45,8 %	13 72,2 %	5 27,8 %	2 20 %	8 80 %
Tradicionalno	1 25 %	3 75 %	6 46,2 %	7 53,8 %	5 41,7 %	7 58,3 %	2 40 %	3 60%

U* Umrli P* Preživjeli

Ispitanici mlađe životne dobi liječeni proaktivno imaju jednak postotak umrlih i preživjelih, a smrtnost tradicionalno liječenih u istoj skupini je manja. U skupini ispitanika starije životne dobi liječenih proaktivno više je umrlih, a tradicionalno više preživjelih. Muških je ispitanika liječenih proaktivno više umrlih, a tradicionalno više preživjelih. U skupini ženskih ispitanica liječenih proaktivno i tradicionalno ukupno je više preživjelih. Nema statistički značajne razlike ($p < 0,05$).

Tablica 8. Ispitanici po spolu

	Frekvencija	Postotak
Muški	30	66,7 %
Ženski	15	33,3 %

Od ukupno 45 ispitanika, veći je postotak ispitanika muškog spola.

5. RASPRAVA

Rezultati novijih istraživanja o masivnim transfuzijama ukazuju na rani razvoj koagulopatije, kao jedan od vodećih razloga povećanja smrtnosti. Rana primjena svježe smrznute plazme (SSP) i određeni omjer koncentrata eritrocita (KE) i SSP-a sprječava pojavu koagulopatije i povoljno utječe na smanjenje postotka smrtnosti.

Koagulopatija ovisno o dijagnozi ima različit tijek i komponente razvoja:

Trauma: akutna koagulopatija izazvana kombinacijom ozljede tkiva i šoka te nedostacima faktora zgrušavanja i hipotermijom.

Kardiopulmonalna prijemnica: terapija heparinom, hipotermija, disfunkcija trombocita.

Postpartalna koagulopatija: deficit fibrinogena.

Letalna trijada ili trijada smrti kod masivnog krvarenja obuhvaća acidozu ($\text{pH} < 7$), hipotermiju ($< 34^\circ\text{C}$) i koagulopatiju. Gotovo je 30 % ispitanika zaprimljeno na hitan prijem s razvijenom koagulopatijom.

Iskrvarenje je vodeći uzrok smrti kod politraumatiziranih bolesnika 30 – 40 % povrijeđenih, a 33 – 56 % smrtnih slučajeva događa se prije dolaska u bolnicu. Upravo je krvarenje uzrok 50 % umrlih u prva 24 h (6). Zbog tako visokog postotka smrtnosti iznimno je važno reagirati pravovaljano i brzo u hitnoj službi. Važna je suradnja i dobra koordinacija između različitih službi u zdravstvenoj ustanovi da bi liječenje bilo što efikasnije. Službe uključuju kirurške, anesteziološke i transfuziološke timove kao i laboratorij.

Istraživanje je provedeno u KBCO-u koji ima COHP (centralni objedinjeni hitni prijem) i kojem gravitiraju bolesnici sa širokog područja. Istraživanjem su obuhvaćeni bolesnici koji su primljeni na COHP, kao i hospitalizirani bolesnici KBCO-a. To je važan podatak u istraživanju jer se razlikuje pristup zaustavljanja masivnog krvarenja bolesnika koji je transportiran hitnom službom i o njemu nemamo nikakvih anamnestičkih podataka, u odnosu na pristup bolesniku koji je ranije hospitaliziran (priprema za operativni zahvat) i o njemu imamo anamnestičke i laboratorijske podatke.

U komparativnim studijama veliku važnost ima podjela na civilne i vojne bolesnike. Studije koje su proučavale masivno krvarenje u centrima za traumatsko zbrinjavanje vojnih žrtava

došli su do zaključka da rana primjena SSP-a smanjuje smrtnost. Važno je napomenuti da su vojni bolesnici zdravi mladi ljudi, izvrsne fizičke kondicije, provjereno dobrog zdravstvenog stanja. Ozljeđe su uglavnom samo traumatske prirode.

Civilne žrtve masivnog krvarenja možemo podijeliti na dvije podgrupe: masivno krvarenje zbog traumatske ozljede i masivna krvarenja koja su posljedica kardiokirurških, kirurških, ginekoloških, gastroenteroloških i drugih operativnih zahvata. Civilni bolesnici su većinom starije dobi i osim trenutnog razloga masivnog krvarenja, najčešće su opterećeni nizom drugih dijagnoza i terapija koje znatno utječu na tijek zaustavljanja krvarenja.

Istraživanje je provedeno u KBCO-u na 45 ispitanika. Samo su četiri ispitanika masivno krvarila zbog politraumatskih ozljeda što je iznenađujuće nizak broj u godini dana. Prethodnih godina taj je postotak bio veći, no razvojem kardiokirurgije u našoj ustanovi, vodeći broj masivno transfundiranih su kardiokirurški bolesnici. Kardiokirurški bolesnici su masivno transfundirani tijekom operacije ili postoperativno zbog anemije ili revizije operativnih zahvata, ili zaprimljeni na COHP kao rupturirajuće aneurizme.

U istraživanju koje su proveli Holcomb i suradnici, ispitanici su podijeljeni u dvije grupe ovisno o omjerima primljenih doza krvnih pripravaka KE : SSP : PT, pa je prva grupa ispitanika bila u omjeru 2 : 1 : 1 i druga grupa 1 : 1 : 1.

Zaključak je da nema značajnije razlike u smrtnosti u prvih 24 h i do 30 dana (7).

Istraživanje DeSimeona i suradnika ispituje bolesnike tijekom 3 godine podijelivši ih u traumatske i netraumatske ozljede ispitanika. Traumatske ozljede su bile u omjeru 1 : 1 KE : SSP, a netraumatske u omjeru 8 : 1. Nije pronađena značajna razlika u mortalitetu među tim dvjema skupinama (8).

Baumann i suradnici istraživali su netraumatske bolesnike podijeljene u dvijema grupama s višim i nižim omjerom KE-a i SSP-a te nisu uočili razliku u mortalitetu (9).

Gregory i suradnici istraživali su dvije skupine bolesnika podijeljene u omjeru primljenih krvnih pripravaka (KE : SSP : PT) 1 : 1 : 1 i 2 : 1 : 1; nije pronađena značajna razlika u mortalitetu među tim dvjema grupama ispitanika (10).

Montan i suradnici uspoređivali su mortalitet u grupama ispitanika s rupturiranim aneurizmama aorti, omjera KE : SSP 1 : 1 i 2 : 1 tijekom pet godina te su dobili rezultate koji podupiru teoriju proaktivnog pristupa, jer je mortalitet bio manji, u omjeru 1 : 1 (11).

Retrospektivna studija Radwina provedena u vojnim studijama potvrđuje da rana prevencija koagulopatije u omjeru KE : SSP : PT, 1 : 1 : 1 smanjuje mortalitet (12).

Grupa znanstvenika istraživala je razne segmente u liječenju, a koji nastaju masivnim krvarenjem i tako su došli do zaključaka:

Rajasekhar (2011. god.): nakon 11 opservacijskih studija promatrajući preživljenje bolesnika koji su primili omjer KE : SSP : PT, 1 : 1 : 1 uočava povećanje preživljenja i zaključuje da je tomu pridonijela smanjena primjena kristaloidnih otopina u smislu smanjenja dilucijske koagulopatije.

Shaz (2010. god.): retrospektivnom/prospektivnom studijom 214 civilnih bolesnika uočava povećanje preživljenja tijekom 30 dana nakon primitka visokog omjera SSP-a, TRB-a i krioprecipitata.

Bottom Line/Pearls Pitfalls: omjer KE : SSP : PT, 1 : 1 : 1 nakon opservacijskih studija pokazuju smanjenje mortaliteta. Zaključuju da ne postoji za sada univerzalno rješenje za problem pronalaženja najboljeg omjera KE : SSP : PT. Potrebno je istražiti novim studijama rizike primjene većih omjera plazme i trombocita, uključujući volumno opterećenje, prijenos infekcija, posttransfuzijske reakcije, tromboembolička stanja...

U ovom istraživanju sudjelovalo je 45 ispitanika, provedeno je u Kliničkom bolničkom centru Osijek od 1. 6. 2015. do 31. 5. 2016. godine. Ispitanici su hospitalizirani ili zaprimljeni na hitnom prijemu, transfundirani s 10 i > 10 doza koncentrata eritrocita, te određenim brojem svježih smrznute plazme i trombocita tijekom 24 h. U istraživanju je sudjelovalo 30 muškaraca što iznosi 66,7 % i 15 žena odnosno 33,3 % od ukupno 45 ispitanika. Prema tome zaključujemo da su većina masivno transfundiranih bolesnika bili muškarci. Dob ispitanika podijelili smo u kategoriju mlađih ispitanika do 50 godina i starijih od 50 godina. Minimalna dob ispitanika iznosila je 18 godina, a maksimalna 92 godine, prosječna dob ispitanika bila je 63 godine, iz čega zaključujemo da je u istraživanju u većem postotku sudjelovala starija populacija bolesnika. Ispitanike smo podijelili po razlozima tj. dijagnozama potrebe primitka masivne transfuzije. Bolesnici koji su transfundirani zbog politraume i bolesnici transfundirani iz ostalih razloga (kardiokirurški, vaskularni, gastroenterološki, ginekološki, urološki..). Analizirajući israživanja u KBCO-u prijašnjih godina u većem postotku su masivno transfundirani bolesnici zbog politrauma, no taj se podatak promijenio što smo dokazali ovim istraživanjem. Naglim razvojem kardiokirurgije u našoj ustanovi u zadnjih nekoliko godina, kardiokirurški bolesnici

su na prvom mjestu po primjeni masivnih transfuzija u KBCO-u. Kardiokirurški planirani zahvati kao i hitna stanja zaprimljena na COHP-u kao što su aneurizme u najvećem postotku zahtijevaju zbrinjavanje u vidu masivnih transfuzija. Različit je i stupanj hitnosti zbrinjavanja masivnog krvarenja što smo također obradili u ovom istraživanju. Ultrahitno transfundiranje zahtijeva izdavanje krvnih pripravaka prije završenog transfuzijskog testiranja. Od 45 ispitanika takvih je bilo 8 ili 17,8 %, dok je hitnih transfundiranja uz završeno prijetransfuzijsko testiranje bilo 37 ili 82,2 %.

Naše smo ispitanike podijelili u dvije grupe: transfundirane proaktivnim načinom zbrinjavanja masivnog krvarenja (transfundiranje s većim postotkom SSP-a u odnosu na KE i PT) i tradicionalnim načinom transfundiranja (manji postotak SSP-a i PT-a u odnosu na KE). Proaktivnim načinom transfundirano je od 45 ispitanika 28 ili 62,2 % (podatke smo dobili na osnovu omjera primljenih krvnih pripravaka tijekom 24 h; dobili smo medijan KE 12, SSP 6, PT 5), a tradicionalnim načinom 17 ili 37,8 %.

Istaživanjem podataka o količini (zbroju) primljenih krvnih pripravaka KE, SSP, PT dobili smo podatke koji upućuju na tradicionalni način liječenja. Upravo zbog ograničenja od 24 h ne znamo u koji omjer bi bolesnik bio svrstan nakon završenog transfundiranja ili koji bi omjer krvnih pripravaka bio da bolesnik nije preminuo.

Podatci o smrtnosti bolesnika u prvih 48 h liječenih proaktivnim načinom liječenja u našem istraživanju iznose 53,6 %, a tradicionalnim načinom 41,2 % iz čega zaključujemo da je veća smrtnost bolesnika liječenih proaktivnim načinom. U ostalim svjetskim istraživanjima dobiveni su slični rezultati, no potrebno je uzeti u obzir niz varijabli kao što su veličina uzorka, specijaliziranost ustanove u kojoj se provodi istraživanje, prosječna dob ispitanika, zdravstveno stanje ispitanika prije početka masivnog krvarenja, dijagnoze, terapija, financijske mogućnost ustanove, protokoli za zbrinjavanje masivnog krvarenja, zdravstvene zakone u državi i niz drugih čimbenika da bi se s većom sigurnošću potvrdili podatci o "boljem" načinu i pristupu zbrinjavanja masivnog krvarenja.

Niz znanstvenika, uključujući timove kirurga, anesteziologa, transfuziologa i laboratorija pokušava kroz svoja iskustva zajedničkim radom stvoriti protokole za masivna krvarenja. Protokoli bi trebali sadržavati učinkovit način zaustavljanja masivnog krvarenja ovisno o uzrocima i načinu krvarenja. Protokole za masivna krvarenja trebala bi imati svaka ustanova koja zbrinjava masivna krvarenja civila ili vojnika, uzrokovana traumom, bolesnim stanjem ili krvarenja nastala tijekom operativnog zahvata (13). U protokolima razlikujemo dva pristupa:

proaktivni s višim omjerima SSP-a u odnosu na KE i tradicionalni s nižim omjerom SSP-a, oba pristupa se upotrebljavaju u bolničkim ustanovama. Ne može se sa sigurnošću tvrditi koji je bolji, nego svaka ustanova mora na osnovu zdravstvene skrbi koju pruža (specijalizirani centri za traume, vojne bolnice, kliničke bolnice...), financijskih mogućnosti, zakona o zdravstvenoj skrbi i dr. donijeti odluku kojim će se protokolom služiti. "The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition" 2016.godine(15), protokol je Europske unije koji opisuje preporuke zbrinjavanja masivnog krvarenja. Naravno da ne može svaka država Europske unije poštovati sve preporuke osobito iz financijskih razloga, druga prepreka je različitost, veličina i specijaliziranost ustanova koje provode zdravstvenu skrb. U protokolima za transfuzijsko liječenje masivnih transfuzija preporučuje se primjena SSP-a ili plazme s inaktiviranim patogenima, uz napomenu da treba izbjegavati transfuziju SSP-a kod manjih krvarenja (15). SSP, iako bogatija faktorima zgrušavanja od tekuće plazme, ima nedostatak zbog vremena potrebnog da bi se otopila, a ono je ključno u hitnim stanjima zbrinjavanja masivnog krvarenja. Brza primjena plazme smanjuje primjenu infundiranih koloida, na taj način smanjuje hemodiluciju, sprječava pojavu dilucijske koagulopatije kao i primjenu koagulacijskih faktora. Otopljena ili industrijski pročišćena plazma s inaktiviranim patogenima sigurnija je, koristi se kao izvor fibrinogena i faktora zgrušavanja.

Protokoli su napisani u svrhu smanjenja smrtnosti, racionalnijeg korištenja krvi i krvnih pripravaka jer su i njihove količine dragocjene i ograničene, no one svojom primjenom nose i određene rizike od posttransfuzijskih reakcija. Važno je raditi na implementaciji protokola i auditima pratiti razvoj (16).

Dosadašnja istraživanja bila su retrospektivna s konceptualnim i interpretacijskim zamjerkama, u budućnosti istraživanja bi trebala obavezno sadržavati neke od važnih parametara: smrtnost, duljinu bolničkog liječenja, multiorgansko zatajenje, infektivne komplikacije, laboratorijske parametre (Hgb, Trb, PV, APTV, Fbg), ukupnu potrošnju krvnih pripravaka i kristaloida tijekom prvih 24 h i dr. (17).

6. ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata ovog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Trauma nije najčešći uzrok masivnog krvarenja;
2. Proaktivnim načinom liječen je veći broj bolesnika;
3. Po zbroju primljenih krvnih pripravaka prevladava proaktivni način liječenja;
4. Smrtnost bolesnika liječena proaktivnim načinom je veća;
5. Uvođenje novih smjernica liječenja masivnog krvarenja ima utjecaj na transfuzijsko liječenje u KBCO;
6. Zbog malog broja ispitanika i parametara, ne možemo utvrditi prednost tradicionalnog ili proaktivnog načina liječenja.

7. SAŽETAK

USPOREDBA TRADICIONALNOG I PROAKTIVNOG PRISTUPA LIJEČENJA U MASIVNIM KRVARENJIMA

Ciljevi istraživanja: Ispitati udio bolesnika s masivnim krvarenjem zbog traume u odnosu na ostale razloge masivnog krvarenja, ispitati udio liječenih proaktivnim pristupom, usporediti smrtnost u prvih 48 h u skupini liječenih proaktivno u odnosu na liječene tradicionalno. Usporediti smrtnost liječenih proaktivno ili tradicionalno s obzirom na dob i spol.

Nacrt studije: Retrospektivno istraživanje.

Ispitanici i metode: Ispitanici su bolesnici liječeni zbrinjavanjem masivnog krvarenja u KBCO-u od 1. 6. 2015. do 31. 5. 2016. godine. Transfundirani s 10 i > od 10 doza KE-a i ostalih krvnih pripravaka tijekom 24 h. Podatci o ispitanicima prikupljeni su iz transfuzijske informatičke baze, a o karakteristikama bolesnika i ishodu liječenja iz povijesti bolesti.

Rezultati: U istraživanje je uključeno 45 bolesnika od kojih veći udjel čine muškarci (66,7 %) starije dobi, medijana 63 godine. Samo 4 od 45 bolesnika je uzrok masivnog krvarenja trauma. Ispitanici su po načinu liječenja podijeljeni na proaktivni (62,2 %) i tradicionalni pristup liječenja (37 %). Smrtnost bolesnika liječenih proaktivnim načinom iznosila je 53,6 %, a tradicionalnim načinom 41,2 %. Na osnovu zbroja primljenih krvnih pripravaka tijekom 24 h, zaključujemo da je više bolesnika bilo liječeno tradicionalnim načinom.

Zaključak: Trauma nije najčešći uzrok masivnog krvarenja. Više bolesnika u KBCO-u liječeno je proaktivnim načinom. Po zbroju primljenih pripravaka prevladava tradicionalni način. Smrtnost bolesnika liječenih proaktivnim načinom je veća. Uvođenje novih smjernica liječenja masivnog krvarenja polako utječe na lokalno transfuzijsko liječenje. Zbog malog broja ispitanika i parametara, na temelju dobivenih rezultata, ne možemo utvrditi prednost tradicionalnog načina ili proaktivnog načina liječenja.

Ključne riječi: masivno krvarenje; proaktivno i tradicionalno liječenje; transfuzijsko liječenje

8. SUMMARY

COMPARISON OF TRADITIONAL AND PROACTIV APPROACH IN THE TREATMENT OF MASSIVE BLEEDING

Objectives: The aim of this study was to investigate the proportion of patients with massive bleeding due to trauma in relation to patients with other causes of massive bleeding, to examine the proportion of patients treated proactively, to compare the mortality in the first 48 hours in the group treated proactively with the conventional treatment. Finally, the aim was to compare the mortality rate of patients treated proactively or conventionally with regards to the age and sex.

Study outline: Retrospective study

Participants and methods: Subjects were treated for massive bleeding at Clinical Hospital Centre Osijek from 1st January 2015 to 31st May 2016. They received 10 and >10 doses of blood products within 24 hours via transfusion. The data on respondents were collected from the transfusion database, while data on patients' characteristics and the outcome of the treatment were taken from patients' medical history records.

Results: The study included 45 patients, the most of them were elderly men (66.7%), with median age of 63 years. Only 4 out of 45 patients were reported to have trauma as the cause of massive bleeding. Respondents were divided into two groups according to the treatment they received – proactive (62.2%) and conventional (37%) treatment. The mortality rate of patients treated proactively was 53.6% and of those treated conventionally 41.2%. Based on the sum of received blood products in 24 hours, it can be concluded that more patients were treated conventionally.

Conclusion: Trauma is not the most common cause of massive bleeding. Higher number of patients at Clinical Hospital Centre Osijek was treated proactively. By the sum of received blood products, the conventional treatment prevails. The mortality rate of patients treated proactively is higher. The introduction of new guidelines for the treatment of massive bleeding slowly affects local transfusion therapy. Due to the small number of respondents and parameters studied, based on the obtained results, we cannot determine the advantage and benefits of either of the procedures observed in comparison to one another.

Key words: massive bleeding, proactive and conventional treatment, transfusion therapy

9. LITERATURA

1. Guidelines, by the Department of Surgical Education, Orlando Regional medical Center, Massive Transfusion for Coagulopathy and Hemorrhagic Shock. 2012.
2. Tomičić M, Planinc-Peraica A, Samardžija M. Zagreb: Imunohematologija u kliničkoj transfuzijskoj medicini. Zagreb; 2016;19
3. Kvolik S, Lovrić I. Osijek: Suvremeni pristup ranom liječenju politraumatiziranog bolesnika. 2013;77-87.
4. Bogdanović Dvorščak M, Carev M, Knosić S, Kvolik S, Majerić Kogler V. i sur. Preporuke za liječenje koagulopatije u kirurškim strukama. 2016;11-60.
5. Schäfer N, Driessen A, Fhrliöch M, Strümer EK, Maegle M. et al. Diversiti in clinical management and protocols for the treatment of major bleeding trauma patients across European level I Trauma Centres. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. 2015;1-11.
6. Karamarković A, Doklešić K, Bumbaširević V, Detanac Dženana, Detanac Dženan, Bracanović M. Krvarenje u traumi. Beograd. 2011;106-10.
7. Holcomb JB, Tilley BC. et al. Transfusion of plasma, platelets and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. 2015. Dostupno na stranici <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25647203> Datum pristupa 14.4.2017.
8. De Simone RA, Goss CA, Hsu YMS, Hass T, Cushing MM. Massive Transfusion Protocols: Indications, Ratios and Mortality in the Non Trauma Setting. 2015. Blood Journal. Dostupno na stranici <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/2348?sso-checked=true> Datum pristupa 14.4.2017.
9. Baumann Kreuzieger LM, Salzman J, Subramanian AT, Morton CT, Dries DJ. Massive Transfusion in Non – trauma Patients. 2011. Blood Journal. Dostupno na stranici <http://bloodjournal.org/content/118/21/3376> Datum pristupa 14.4.2017.

10. Gregory JA, Huitron SS, George AA, Simon CD. Optimizing Transfusion Ratios in massive Transfusion Protocols. 2015. Medscape Invitations. Dostupno na stranici <http://www.medscape.com/viewarticle/849275> Datum pristupa 14.4.2017.
11. Montan C, Hammar U, Wilkman A, Berlin E, Malmstedt J, Holst J, Wahlgren CM. Massive Blood Transfusion in patients with Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm. 2016. Dostupno na adresi <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27605360> Datum pristupa 14.4.2017.
12. Radwine Z. Massive Blood Transfusion. 2014. Dostupno na adresi <http://www.emdocs.net/massive-blood-transfusion/>. Datum pristupa 14.4.2017.
13. Young PP, Cotton B.A, Goodnough LT. Massive Transfusion Protocols for Patients With Substantial Hemorrhage. *Transfus Med Rev* 2011;25:293-303. Dostupno na adresi <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3176940/> Datum pristupa 14.4.2017.
14. Patil V, Shetmahajan M. Indian Journal of Anaesthesia. Massive transfusion and massive transfusion protocol. 2014. Dostupno na adresi <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260305/> Datum pristupa 14.4.2017.
15. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondejar E. et al. The european guideline an management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. 2016. Dostupno na adresi <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4828865/> Datum pristupa 14.4.2017.
16. Chay J, Koh M, Tan HH, Ng J, Ng HJ, Chia N, Kuperan P. i et al. A national cammon Massive transfusion protocol (MTP) is a feasible and advantageous option for centralized blood services and hospitales. *International Society of Blood transfusion; Vox Sanguinis* 110, 2016;36-50.
17. Meißner A, Schlenke P. Massive Bleeding and Massive Transfusion. 2012. Dostupno na adresi <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3364037/> Datum pristupa 14.4.2017.

10. ŽIVOTOPIS

Opći podatci:

- Datum i mjesto rođenja: 7. 1. 1972. Osijek, Republika Hrvatska
- Adresa stanovanja: Vijenac Slavka Kolara 5, Osijek, Republika Hrvatska
- Telefon. +385 (91) 5070745
- E-mail: renataskala@gmail.com

Školovanje:

- Srednju Medicinsku školu smjer laboratorijski tehničar završila sam 1992. god.
- Preddiplomski studij medicinsko laboratorijske dijagnostike upisala 2011. - 2014. na Medicinskom fakultetu u Osijeku.

Od 1992. zaposlena sam u Kliničkom bolničkom centru Osijek, na Zavodu za Transfuzijsku medicinu.