

MASIVNE KRVAVITVE MED IN PO OPERACIJI PRI ONKOLOŠKEM BOLNIKU

(Vpliv predoperativne KT in obsevanja? Prikaz primera)

Ksenija Mahkovic-Hergouth

Uvod

Masivna krvavitev pomeni izgubo več kot 0,5 – 1 volumna krvi v 24 urah. Obsežne krvavitve so najpogostejše pri hudih poškodbah in urgentnih operacijah zaradi poškodb, možne pa so tudi pri določenih načrtovanih operacijah (srčno-žilne operacije, operacije na hrbtenici, operacije raznih malignih tumorjev, zlasti v retroperitoneju in medenici, ...).

Na Onkološkem inštitutu v Ljubljani opravimo letno v povprečju 15 do 20 operacij pri katerih pride do masivne krvavitve in transfuzije. Najpogosteje so to operacije sarkomov v retroperitonealnem prostoru in medenici, operacije rezidualnih retroperitonealnih bezgavk po KT pri malignomih testisov, resekcije medenice ter zlasti reoperacije recidivnih sarkomov. To so običajno dolgotrajne operacije in izgube krvi večinoma presegajo bolnikov enkratni volumen krvi. Večina teh bolnikov pred operacijo ni zdravljenih z obsevanjem in kemoterapijo, izjema so reoperacije ter operacije metastatskih retroperitonealnih bezgavk pri karcinomih testisa. Po masivnih krvavitvah in transfuzijah se pri onkoloških bolnikih srečujemo z motnjami koagulacije, tako kot pri ostalih bolnikih z masivno krvavitvijo, vendar imajo bolniki z maligno boleznijo izhodiščno pogosto nižje vrednosti hemoglobina (1) oz. anemijo kronične bolezni, še zlasti, če so bili zdravljeni tudi s kemoterapijo in/ali obsevanjem, prizadeta je lahko tudi produkcija levkocitov in trombocitov. Bolniki z maligno boleznijo imajo pogosteje kot drugi bolniki motnje strjevanja krvi – zlasti je povečana hiperkoagulabilnost, pogostejši je tudi DIK.

Motnje v strjevanju krvi zaradi masivne transfuzije

Pri transfuziji zaradi masivne krvavitve med operacijo nastanejo motnje v strjevanju krvi, ki so posledica pomanjkanja ene ali več komponent strjevanja krvi. Kirurškemu vzroku krvavitve se pridruži krvavitev zaradi motnje strjevanja, ki se kaže kot:

- ponovna krvavitev iz robov rane in predelov, kjer je bila že narejena hemostaza,
- povečana difuzna krvavitev brez povečanja arterijskega oz. venskega pritiska,
- manjša tvorba strdkov krvi, ki se nabere na kirurškem polju.

V današnjem času nadomeščamo izgubljeno kri le po komponentah. Posebej nadomeščamo volumen, posebej oksiformno kapaciteto, po potrebi tudi faktorje koagulacije in trombocite (pripravki oz. derivati krvi so: koncentrirani eritrociti, sveža zmrznjena plazma – v nadaljevanju SZP, trombocitna plazma, krioprecipitat, AT III, ...).

Motnje strjevanja krvi po masivni transfuziji so:

1. Diseminirana koagulopatija

Diseminirana koagulopatija pomeni motnjo v strjevanju krvi zaradi začetka diseminirane intravaskularne koagulacije, ki jo ob krvavitvi lahko sproži obsežna poškodba tkiv, dlje časa trajajoči šok oz. hipotenzija, acidoza, tkivna hipoksija... Pogostejša je pri bolnikih s politravmo in masivno krvavitvijo, ki so urgentno operirani (3), redka pa pri elektivno operiranih bolnikih z masivno krvavitvijo, če je bolnik med operacijo zadovoljivo hemodinamsko stabilen. Vzrok hemoragične diateze je predvsem trombocitopenija in hipofibrinogenemija zaradi povečane porabe, v manjši meri pa dilucija trombocitov in faktorjev strjevanja.

2. Dilucijska koagulopatija

Dilucijska koagulopatija je motnja v strjevanju krvi zaradi dilucije trombocitov in faktorjev koagulacije in nastane zlasti pri nadomeščanju krvi s koncentriranimi eritrociti ter kristaloidi ali koloidi, kot tudi pri nadomeščanju izgube s polno krvjo.

Murray (4) in Leslie (5) v študijah na 12 oz. 39 bolnikih pokažeta signifikantno podaljšanje protrombinskega časa (PČ) ter parcialnega tromboplastinskega časa (PTČ) že pri nadomestitvi manj kot enega volumna krvi s koncentriranimi eritrociti, ko večinoma še ni kliničnih znakov krvavitve. PČ in PTČ se podaljšata, ko se nivo faktorjev V, VIII in IX zniža pod 50% normalne vrednosti. Klinično evidentna krvavitev pa se pojavi šele pri znižanju nivoja faktorjev koagulacije pod 20-30% in fibrinogena pod 75 mg/dl oz. pri transfuziji več kot 10 oz. 12 enot koncentriranih eritrocitov. Nivo znižanja fibrinogena je v praksi dober indikator znižanja koagulacijskih faktorjev.

Pri nadomeščanju izgube krvi s koncentriranimi eritrociti, je pri elektivnih kirurških bolnikih začetna motnja koagulacije pomanjkanje faktorjev strjevanja krvi (po 10-12 enotah eritrocitov) in ne trombocitopenija (6), ki nastopi po transfuziji več kot 20 enot koncentriranih eritrocitov (5).

Pri masivnih krvavitvah, ki so jih nadomeščali s polno krvjo, je motnjo strjevanja povzročila predvsem trombocitopenija zaradi dilucije ali porabe ob začetnem DIK-u ali zaradi obeh vzrokov (2). Faktorji strjevanja so namreč v dani polni krvi stabilnejši in funkcionalni, trombociti pa so že po 24 h hranjenja krvi v 90% afunkcionalni. Le ob uporabi do 6 ur stare krvi so bili vsi elementi dane krvi dovolj funkcionalni.

Za pravilno dajanje krvnih komponent je najpomembnejša klinična ocena koagulacije ob podpori laboratorijskih izvidov.

Ukrepanje pri dilucijski koagulopatiji:

- *Nadomeščanje izgube s polno krvjo*: pri klinični sliki difuzne krvavitve zaradi koagulopatije je prvi vzrok trombocitopenija in zato nadomeščamo trombocite (1 vrečko/10 kg telesne teže ali koncentrat, dobljen od enega donorja). Še prej preverimo njihovo laboratorijsko vrednost. Po transfuziji enega volumna krvi je na voljo še 35-40% trombocitov. Merimo lahko tudi čas krvavitve. Trombocitov ne dajemo, če ni trombocitopenije $< 75\,000 - 50\,000/\text{mm}^3$, če ni čas krvavitve več kot dvakrat podaljšan, oz. če ni klinično očitne difuzne krvavitve (7,8). Klinični učinek na strjevanje in število trombocitov ocenjujemo 1 uro po transfuziji trombocitov.
- *Nadomeščanje izgube s koncentriranimi eritrociti*: pri klinični sliki difuzne krvavitve zaradi koagulopatije je prvi vzrok pomanjkanje faktorjev koagulacije in jih zato nadomeščamo zlasti v obliki SZP (10 ml/kg TT). Če je možno, preverimo PČ in PTČ, ki se podaljšata že pri izgubi 50% krvnega volumna, klinično pa se pojavi hemoraška diateza običajno pri podaljšanju PČ in PTČ $> 1,5 \times$ normalna izhodna vrednost (pri izgubi > 1 krvni volumen).

Pogosto pri difuzni krvavitvi zaradi motenega strjevanja krvi dajemo tako SZP kot trombocitno plazmo. Če nadomeščamo izgubo s koncentriranimi eritrociti, praviloma začnemo najprej dodajati plazmo in šele nato trombocite. Pri operacijah karcinomskih bolnikov nikoli ne uporabljamo tehnik hemodilucije ter vračanja eritrocitov preko cell-saver-ja.

Vpliv transfuzije na imunski odziv pri karcinomskem bolniku

Transfuzija krvi in krvnih komponent povzroči imunološke spremembe (imunomodulacija), ki so za bolnike večinoma neugodne. Starejše klinične študije so sicer pokazale ugoden učinek predhodne transfuzije na preživetje transplantiranih ledvic (9), ugotavljali pa so povečano incidenco pooperativnih infekcij in recidivov maligne bolezni zaradi imunosupresije (10,11,12).

Meta-analiza desetih študij o povezanosti transfuzij z večjim rizikom za pooperativne

infekcije, ponovitev maligne bolezni in povečano smrtnost pri bolnikih s karcinomom (13) ni pokazala take povezanosti, vendar pa bi ta meta-analiza lahko prikazala le razlike večje od 20%, za manjše razlike pa ni imela moči (14).

Kljub številnim pozitivnim študijam o imunosupresivnem učinku transfuzije, ta hipoteza še ni zanesljivo dokazana, kot tudi ne, kaj točno povzroča imunosupresijo. Najverjetneje so to levkociti, ki v času hranjenja krvnih komponent razpadajo in sproščajo citokine. V nekaterih zahodnih državah se zato uveljavlja priprava koncentriranih eritrocitov in plazme brez levkocitov. Levkocite takoj po odvzemu krvi odstranijo in šele nato se krvni pripravki skladiščijo (15). V prid tej praksi govorijo tudi ugotovitve o pozitivni povezanosti morbiditete in mortalitete z dolžino hranjenja koncentriranih eritrocitov pred uporabo (16).

Poleg nevarnosti transfuzijskih reakcij in prenosa infekcij je imunosupresija – zlasti pri karcinomskih - bolnikih tisti dejavnik, ki narekuje restriktivno uporabo krvnih derivatov, npr. triggerski hemoglobin za transfuzijo med 70 in 90 g/l. Restriktivna strategija nima neugodnih vplivov na morbiditeto in mortaliteto, temveč verjetno nasprotno (17).

Karcinomski bolnik pred med in po operaciji z masivno krvavitvijo

Če je pri načrtovani operaciji verjetnost za večjo krvavitev, je potrebno za operacijo naročiti oz. rezervirati večjo količino čim bolj svežih, če je možno levkoreduciranih koncentriranih eritrocitov in drugih krvnih komponent. Med predoperativnimi preiskavami naj bodo tudi testi strjevanja krvi. Če je operacija načrtovana za več tednov naprej, lahko pri bolniku predoperativno povečamo hematokrit oz. maso eritrocitov s podkožnimi injekcijami rekombinantnega eritropoetina do največ Ht 0,40. To je zlasti primerno za bolnike z nižjimi vrednostmi hemoglobina po predoperativni kemoterapiji, ki zaradi zavrtga kostnega mozga potrebujejo več eritropoetina za učinkovito eritropoezo. Pri dodajanju železa je pri bolnikih z maligno boleznijo potrebna previdnost, ker imajo lahko kljub anemiji povišane zaloge železa v telesu (poleg serumskega železa in transferina kontroliramo tudi feritin). Železove preparate dodajamo le v primeru, da je feritin znižan.

Bolnik mora biti za operacijo, kjer pričakujemo večjo krvavitev, pripravljen z razširjenim monitoringom: poleg urinskega katetra in merjenja urnih diurez, mora bolnik imeti centralni venski kateter za kontinuirano merjenje CVP-ja, arterijski kateter za krvavo merjenje arterijskega tlaka, temperaturno sondo za merjenje centralne temperature. Bolnika po potrebi ogrevamo. Bolnik mora imeti dovolj dobrih perifernih venskih poti za hitro transfuzijo, pripravimo tehnične pripomočke za hitro transfuzijo. Med masivno krvavitvijo moramo nadomeščati volumen ter koncentrirane eritrocite tako, da je ohranjena perfuzija organskih sistemov oz., da je bolnik čim bolj hemodinamsko stabilen. Med operacijo so potrebne kontrole hemograma, elektrolitov, osnovnih testov hemostaze ter plinske analize arterijske krvi. Pri oceni hemorasične diateze je bistvena klinična ocena strjevanja krvi, laboratorijske vrednosti trombocitov, PČ, ... pa so v pomoč pri odločanju katere komponente je potrebno nadomeščati v danem trenutku.

Po operaciji z masivno krvavitvijo in transfuzijo bolnika sprejmemo v intenzivno enoto, kjer še naprej natančno monitoriramo funkcije organskih sistemov, ter ga laboratorijsko in klinično nadzorujemo glede pooperativne krvavitve. Če krvavitve ni, nadomeščamo krvne derivate v skladu z restriktivno strategijo (Hb med 70 in 90 g/l), razen pri bolnikih z aktivno ishemično srčno boleznijo (14, 17, 18).

Povzetek

Pri določenih operacijah malignih tumorjev je znano, da lahko med kirurškim posegom pričakujemo velike izgube krvi. Ker so operacije načrtovane, lahko bolnika nanj, če sistem dela to omogoča, optimalno pripravimo. Bolniki z malignomom imajo pred

kirurškim posegom lahko predhodno specifično onkološko zdravljenje s kemoterapijo in/ali obsevanjem, ki sicer ugodno vpliva na tumor (operabilnost), ima pa posledice za hematopoetsko rezervo bolnika in lokalne učinke na zdravo tkivo v kirurškem območju. Obsežnost krvavitve med operacijo je predvsem odvisna od obsežnosti in mesta kirurškega posega, kasneje v teku operacije in po njej pa tudi od motenj v strjevanju krvi zaradi masivne transfuzije. Izkušveno vemo, da so tkiva po zdravljenju z obsevanjem in/ali kemoterapijo pogosto bolj občutljiva za razne noxe, kontroliranih študij o vplivu predoperativnega obsevanja in kemoterapije na kirurško poškodbo ter krvavitev med in po operaciji pa v literaturi nisem zasledila.

Prikaz primera

Bolnik P.U., starost 31,5 let, moški

Diagnoza: karcinom levega testisa, klinicni stadij IIC (UZ velik tumor retroperitonealno levo), histološko embrionalni karcinom z vložkom Yolk-sac tumorja. St. po levi orhidektomiji. St po 4 ciklikih KT (Vepezid, Platinol, Ifosfamid). Velik ostanek tumorja v trebuhu po KT.

10. 5. 2001 operacija odstranitve abdominalnega tumorja: odstranitev tumorja, resekcija dela aorte pod renalnimi arterijami, vstavljena žilna proteza, ligatura leve zunanje iliakalne vene, šivi vene kave.

Potek operacije in anestezije:

- Uvod v anestezijo ob 8 uri po uvedbi epiduralnega katetra, ostala priprava, operacija v kombinirani splošni in epiduralni anesteziji, zacetek OP ob 8.30.
- Miren potek operacije (začetna preparacija za 2 pesti velikega, zelo trdega, na žile fiksiranega tumorja) do 14h. V tem času izguba 1500 ml krvi, nadomeščena z 2 vrečkama KE in 1000 ml HES-a, kristaloidi.
- Kontrolni izvidi ob 15h: Ht 0,32 (izhodni Ht 0,38) laktat 1,5; ostalo bp
- ob 16h pri preparaciji naraščene tumorja zatrganje aorte, večja krvavitev; RR pade na 80 mmHg, bolnik poleg kristaloidov na hitro dobi 2 vrečki KE, 4 vrečke SZP, 500 ml HES-a in tlak se v 10 minutah dvigne na 120, bolnik normokarden.
- ob 16.23 klemana aorta pod odcepiščem renalnih arterij zaradi potrebne rekonstrukcije dela aorte z žilno protezo. Bolniku nadomestimo še večino preostale izgube (od 16h – 18h 2,5 l izgube krvi). Bolnik je normotenziven, normokarden.
- Ht ob 17.15 je 0,29, laktat 2,3 pH 7,47 BE +1,7.
- ob 18.24 aorta odklemana, ET CO₂ takoj poraste iz 4,5 KPaq na 6,5 KPaq, zato povečam ventilacijo
- ob 19h (30 min po odklemanju aorte): Ht 0,28 laktat 6,0 pH 7,37 BE –2,3
- ob 19.10 začne bolnik ponovno močno krvaveti zaradi zatrganja vene kave, oz. skupne iliakalne vene. Začnemo s hitro transfuzijo KE, SZP, kristaloidov. RR se prehodno zniža na 80mmHG ob pulzu 100/min in spet popravi na 110 mmHg ob pulzu 80/min. Bolnika s transfuzijo in volumskim nadomeščanjem vzdržujemo stabilnega do 20h, ko se krvavitev še poveča.
- Ob 20h laboratorijski izvidi: L 13,2 Eri 2,4 Hb 77 g/l Ht 0,22 trombociti 119 PČ 0,7 INR 1,35 Na 134 K 4,3 Mg 0,7 kreat 83 sečn 4,9 prot 31 alb 15. Bolnik je dobil tudi 20% HA 100 ml.
- Od 20.15-20.30 hipotenzija 60/30, pulz 120/min. Nadomeščanje KE, SZP, koloidov in kristaloidov po 5 kanalih.
- Od 19.10 do 20.30 je v aspiratorju 9 litrov krvi
- Ob 20.30 ustavimo kirurško krvavitev s klemanjem leve skupne iliakalne vene, zašijejo defekt v steni vene, ligirajo levo zunanjo iliakalno veno in bolnika potem hitro hemodinamsko stabiliziramo.

- Bolnik je imel ves čas normalno telesno temperaturo (ob ogrevanju), razen po 1. uri OP (temp. 35,8 st. C), urno diurezo 0.5 ml/h ali več (razen 2. uro po op je bila nižja)
- Ob 22h operacija končana, bolnik sprejet na intenzivni oddelek, priključen na respirator, kjer dobi še transfuzijo trombocitne plazme. Ocenjena celokupna izguba krvi 13 – 15 litrov.

Pooperativni potek :

Pooperativno pri bolniku ni prišlo do izrazite hemoragične diateze, sekrecija po abdominalnih drenih je bila ves čas serohemoragična, prve dni 500-700 ml/dan, hemogram se je v prvih dneh po OP še zmerno slabšal, potreboval je še 2 vrečki KE, kasneje pa je bolnik zaradi zmerne anemije dobival eritropoetin 10 000 IE s.c/48 h. 1. dan po OP so bili trombociti znižani na 74/mm³, nekoliko patološki je bil PC 0,62 in INR 1,35 ter AT III 0,61. Trombociti so se do 3. pooperativnega dne še zniževali do 53/mm³, vendar jih nismo več nadomeščali, PČ pa se je ob SZP do 3. dne že normaliziral. Bolnik je imel dan po operaciji zelo visoke vrednosti serumskega mioglobina (7060) zaradi ishemije mišic spodnjega dela telesa med zaporo aorte. Do ledvične insuficience ni prišlo, ker smo ves čas vzdrževali dobro perfuzijo ledvic ter stimulirali diurezo, 3. dan pa so se sprožile spontane obilne diureze. Od pooperativnih komplikacij smo pri bolniku 5. dan po operaciji rentgenološko, laboratorijsko in klinično ugotovili pljučnico levega zgornjega režnja, povzročitelj *Moraxella catharalis* ter gljive kvasovke. Bolnik je že 4. dan empirično dobil antibiotike, ki so bili učinkoviti, 8. dan je bil afebrilen, parametri vnetja v upadanju. Prve dni po operaciji je bila pri bolniku problem še nevropatska bolečina v levi nogi, verjetno posledica venske staze ter operacije oz. delne resekcije velike ledvene mišice, kjer je lahko bilo prizadeto tudi nitje lumbalnega pleteža za levo nogo. Bolnik je dobil še dodatno terapijo za nevropatsko bolečino in stanje se je izboljšalo. Ostali pooperativni potek je bil dober. Bolnik je bil 8. dan po operaciji odpuščen iz intenzivnega oddelka.

Komentar:

Bolnik je na dan operacije v 24 urah dobil masivno transfuzijo 17 vrečk KE (5154 ml KE), 17 vrečk SZP (2155 ml), trombocitno plazmo iz 3000ml krvi ter za nadomeščanje volumna 2000 ml HES-a, 100 ml 20% HA, 11500 ml kristaloidov. Kirurška krvavitev je bila tako masivna in hitra, da skoraj ni bilo časa opazovati, v kakšni meri je bila prisotna tudi difuzna krvavitev zaradi motenj v strjevanju. Krvne komponente smo nadomeščali po doktrini: KE, nato dodatno SZP in še kasneje trombocitno plazmo. Kontrolni izvidi so potrdili, da je bil kljub nadomeščanju SZP prej podaljšan PČ oz INR, kot pa znižani trombociti, kar je v skladu z izsledki študij (4,5,6). Znižanje trombocitov se je najbolj izrazilo šele 3. dan, ko je poleg dilucije bila morda prisotna tudi blaga diseminirana koagulopatija. Fibrinogena in produktov razgradnje fibrinogena, ki bi lahko to domnevo potrdili, pa razen 1. dan nismo ponovno kontrolirali. Vprašanje je, ali bi se lahko z dodatno transfuzijo trombocitne plazme 1. ali 2. dan po operaciji izognili zmernemu slabšanju hemograma in ponovni transfuziji KE 2. dan po operaciji.

LITERATURA

1. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Eng J Med* 1990; 322:1689-92.
2. Miller RD, Robbins TO, Tong MI, Barton SL. Coagulation defects associated with massive blood transfusions. *Ann Surg* 1971;174:794-801.
3. Hewson JR, Neame PB, Kumar N et al. Coagulopathy related to dilution and hypotension during massive transfusion. *Crit Care Med* 1985;13:387-91.
4. Murray DJ, Olson J, Strauss R, Tinker JH. Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988; 69: 839-45.
5. Leslie SD, Toy PTCY. Laboratory hemostatic abnormalities in massively transfused patients given red blood cells and crystalloid. *Transfusion medicine* 1991;96:770-73.
6. Murray J, Pennell BJ, Weinstein SL, Olson JD. Packed red cells in acute blood loss: dilutional coagulopathy as a cause of surgical bleeding. *AnesthAnalg* 1995; 80:336-42.
7. Consensus conference. Platelet transfusion therapy. *JAMA* 1987;257:1777-80.
8. Miller RD. Transfusion therapy. Ch 48 in *Anesthesia* 3rd ed. Ed. Miller RD, Churchill Livingstone 1990: 1467-99.
9. Oplez G. Current relevance of the transfusion effect in renal transplantation. *Transplant Proc* 1985;17:1015-21.
10. Landers DF, Hill GE, Wong CK, Fox IJ. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg* 1996;82:187-204.
11. Blumberg N, Triulzi DJ, Heal JM. Transfusion-induced immunomodulation and its clinical consequences. *Transfus Med Rev* 1990;4:24-35.
12. Klein HG. Immunomodulatory aspects of transfusion. *Anesthesiology* 1999; 91:861-5.
13. McAlister FA, Clark HD, Wells PS, Laupacis A. Perioperative allogeneic blood transfusion does not cause adverse sequelae in patients with cancer: a meta analysis of unconfounded studies. *Br J Surg* 1998;85:171-8.
14. Hebert PC, Szick S. Transfusion in the intensive care unit: strategies under scrutiny. *Curr Opin Anaesthesiology* 2000;13:119-23.
15. Blajchman MA. Transfusion-associated immunomodulation and universal white cell reduction: are we putting the cart before the horse. *Transfusion* 1999;39:1-6.
16. Vamvakas EC, Carven JH. Transfusion and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of length of storage of transfused red cells. *Transfusion* 1999;39:701-10.
17. Corwin HL, Gettinger A, Rodrigues RM, Pearl RG, Gubler KD, Enny C, Colton T, Corwin MJ. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Crit Care Med* 1999;27:2346-50.
18. Hebert PC, Corwin HL, Sibbald WJ. Transfusion strategies in the ICU: when and who to transfuse, alternatives and artificial hemoglobins. Interactive session. Program and abstracts of CHEST 2000: 66th annual scientific assembly of the American college of chest physicians; October 22-26, 2000; San Francisco, California.