

Nevenka B Bujandrić 1, Mirjana
M Krga-Milanović 1, Jasmina N
Grujić 1

Zavod za transfuziju krvi
Vojvodine, Novi Sad, Srbija

1 Prim. dr sc. med. Nevenka B
Bujandrić spec.transfuziologije,
naučni saradnik

2 Prim. dr Mirjana M Krga
Milanović spec.transfuziologije

3 Doc. dr Jasmina N Grujić
spec.transf.uziologije

Transfuzija krvi u urgentnim stanjima uključujući stanja masivnog krvarenja, Urgentna i masivna transfuzija

Sažetak

U situacijama velikog gubitka krvi, rana dijagnoza i efikasna intervencija sprečavaju nastanak hipovolemijskog šoka i njegove posledice. Brzo obezbeđivanje krvi i krvnih komponenti mogu biti od vitalnog značaja. Uslovi su:

- 1) Efikasna komunikacija (specijaliste urgentne medicine, hirurga, anesteziologa, transfuziologa, hematologa, osoba za podršku i dr.)
- 2) Evidentiranje i istraživanje (svakog događaja sa masovnim gubitkom krvi, posledica po bolesnika, problema u obezbeđivanju krvi)
- 3) Postojanje Protokola za kliničko i laboratorijsko upravljanje velikim gubitkom krvi i smernica o kliničkim prioritetima
- 4) Pretransfuzijsko testiranje koje obuhvata: utvrđivanje ABO krvne grupe i RhD antigena bolesnika, crossmatch (unakrsnu reakciju) koji uključuje anti-human globulinsku fazu (AHG). U hitnim situacijama može biti primenjena krv: a) O RhD-negativna, bez crossmatch-a; b) ABO i RhD specifična, bez crossmatch-a; c) ABO i RhD specifična, uz crossmatch bez AHG faze.

Ključne reči Krvna grupa i unakrsna reakcija; urgentno lečenje; nekompatibilnost krvnih grupa; transfuzija krvnih komponenti; hemoragijski šok.

Uvod

U situacijama velikog gubitka krvi, koje može da ugrozi život bolesnika, rano prepoznavanje opasnosti i efikasna intervencija sprečavaju nastanak hipovolemijskog šoka i njegove posledice [1,2]. Brzo obezbeđivanje krvi i krvnih komponenti u ovim situacijama mogu biti od vitalnog značaja [3]. Najčešća urgentna stanja u kojima je potrebna efikasna transfuzija su: masivna akušerska krvarenja, pedijatrijske traume, neonatalna krvarenja, masivna gastrointestinalna krvarenja, urgentna stanja u hematologiji, trauma i dr. [4-7].

Cilj

Cilj ovoga rada je prikaz najznačajnijih aspekata u lancu događaja kojim se obezbeđuje transfuzija krvi/ krvnih komponenti za bolesnike sa potrebama za urgentnom ili masivnom transfuzijom.

Diskusija

Na adekvatnost transfuzije krvi kod urgentnih stanja i stanja masivnog krvarenja utiču mnogobrojni faktori. Na Grafikonu 1 su prikazana najčešća pitanja kojima se istražuje uzrok neadekvatne transfuzije u ovim situacijama [8].

Grafikon 1: Pitanja koja se najčešće vezuju za adekvatno zbrinjavanje bolesnika sa potrebama za urgentnom/ masivnom transfuzijom

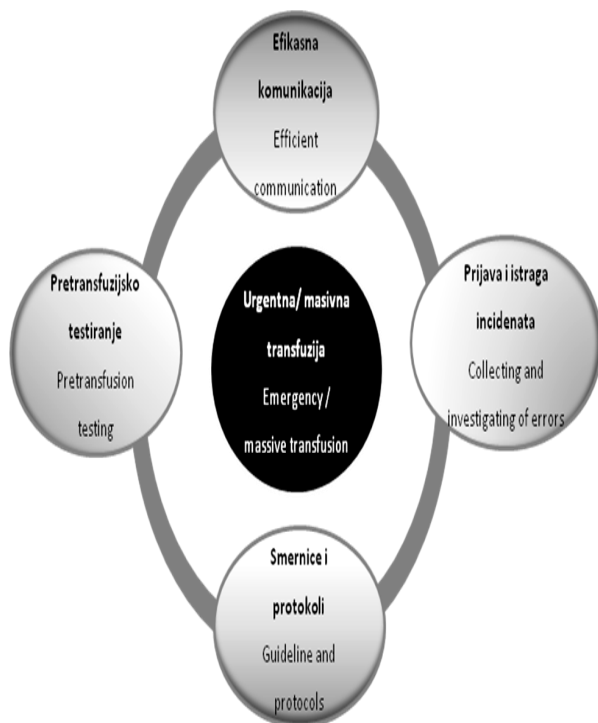
Chart 1: Chief issues associated with adequate treatment for patients with urgent/massive transfusion needs

Da li postoji definisan Protokol za urgentne transfuzije krvi? Is there emergency blood protocol?
Da li su jasne smernice za prepoznavanje potreba aktiviranja Protokola? Do you have clear protocol activation keys?
Da li je poštovan Protokol? Is the Protocol respected?
Da li su u zbrinjavanje bolesnika bili uključeni kliničar i transfuziolog? Are the clinical and transfusionist involved in the patient care?
Da li je komunikacija kliničara i transfuziologa jasno i nedvosmisleno definisana? Is the communication between the clinicians and transfusionist clearly and unambiguously defined?
Da li postoje podaci o ABO/RhD, ranije transfuzije, iregularna anti-eritrocitna antitela? Is there data on the ABO/ RhDAg, previously transfusion, irregular anti-erythrocyte antibodies?
Da li su osobe tehničke podrške (nosač, vozač) bile dostupne u odgovarajuće vreme? Are the carrier, driver etc persons provided technical support at the appropriate time?
Da li su učesnici u događaju bili svesni važnosti svoje uloge u urgentnoj transfuziji krvi? Did the participants in the event were aware of the importance of their role in an emergency blood transfusion?

Najznačajniji aspekti obezbeđivanja transfuzije krvi za ove bolesnike prikazani su na Grafikonu 2.

Grafikon 2: Najznačajniji aspekti obezbeđivanja transfuzije krvi za bolesnike u urgentnim stanjima, uključujući stanja masivnog krvarenja

Chart 2: The most important aspects of providing blood transfusion for patients in urgent conditions, including the state of massive blood loss



1. Efikasna komunikacija

Ljudskom faktoru pripada značajna uloga u efikasnoj transfuziji. Pored adekvatnog i brzog reagovanja, presudna je efikasna komunikacija svih osoba uključenih u lanac događaja (specijaliste urgentne medicine, hirurga, anesteziologa, specijaliste transfuziologa, hematologa, medicinskih tehničara, osoblja tehničke podrške i dr.). Za komunikaciju može biti zadužen jedan od članova kliničkog tima. On mora što pre obavestiti transfuziologa o potrebi transfuzijskog zbrinjavanja

bolesnika sa masivnim krvarenjem, kao i uključiti hematologa radi predviđanja potreba za sveže zamrznutom plazmom, krioprecipitatom, trombocitima, podrškom u slučaju pojave koagulopatije [9].

2. Prijava i istraga incidenata

Svaki događaj sa masivnim gubitkom krvi mora biti evidentiran. Svaki problem koji se pojavi pri obezbeđivanju krvi u ovim situacijama takođe mora biti evidentiran i istražen, kao i svaka posledica (smrt, morbiditet, incidenti bez štete/ sa niskom štetom/ umerene ozlede). Na ovaj način može se utvrditi strategija snabdevanja krvi/ krvnim komponentama u urgentnim situacijama, ili izvršiti njeno preispitivanje. Problemi u obezbeđivanju krvnih komponenti za bolesnika se mogu javiti u svakoj fazi procesa transfuzije, a njihovi uzroci mogu biti greške u proceni stanja bolesnika, donošenju odluka, komunikaciji i dr. Dokumentacija mora biti dostupna na uvid bolničkoj transfuziološkoj komisiji [10-12].

3. Smernice i protokoli

Pronalaženje ravnoteže između potrebe za krvlju i izbegavanja nepotrebne upotrebe krvnih komponenti, jedan je od izazova u urgentnim situacijama ili stanjima masivnog krvarenja bolesnika. Protokoli za upravljanje masivnim krvarenjem/transfuzijom, nude optimalne i sigurne

smernice za korišćenje krvnih produkata povećavajući bezbednost bolesnika [1,5]. Mora ih imati svaka bolnica, obuhvataju kliničko i laboratorijsko upravljanje u slučajevima sa velikim gubitkom krvi, a ažuriraju se jednom godišnje. Osoblje na svim nivoima mora biti upoznato sa Protokolima. Tokom teorijske i praktične nastave, osoblje mora shvatiti svoju ulogu i značaj u procesu zbrinjavanja bolesnika. Za formiranje i unapređenje smernica značajno je prikupljanje, kritičko preispitivanje i izveštavanje kako o posttransfuzijskim reakcijama, tako i o greškama u postupku davanja transfuzije. Transfuzijske ustanove moraju imati postupke za brzo snabdevanje eritrocitima, sveže zamrznutom plazmom i koncentratima trombocita za slučajeve bolesnika sa urgentnim stanjima ili masivnim krvarenjem [13].

4. Pretransfuzijsko testiranje

Transfuzija cele krvi/ eritrocita zahteva pretransfuzijsko testiranje koje uključuje:

- 1) utvrđivanje ABO krvne grupe i RhD antigena bolesnika;
- 2) unakrsnu reakciju (kompatibilnost) plazme bolesnika i eritrocita davaoca (serološki crossmatch koji uključuje anti-globulinsku fazu). Postupak traje od 45 minuta, do jedan sat. U određenim situacijama transfuzija može biti neophodna

Tada se primenjuje:

- a) O RhD-negativna krv, bez crossmatch-a;
- b) ABO i RhD specifična krv, bez crossmatch-a;
- c) ABO i RhD specifična krv, uz crossmatch bez AHG faze ("nepotpuni" ili "brzi" crossmatch ili "direktna proba") [14,15];

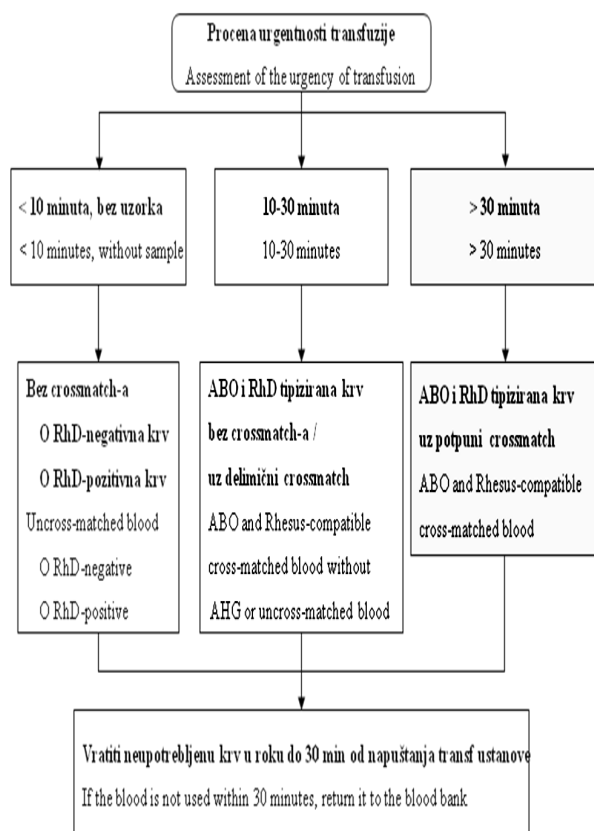
a) Transfuzijske ustanove održavaju zalihu određenog broja jedinica eritrocita O RhD-negativnih, Kell negativnih, namenjenih za urgentna stanja. Kod masivnih krvarenja ako ne postoji uzorak krvi bolesnika, ili nema vremena za testiranje (tj. utvrđivanje krvne grupe i crossmatch), bolesnicima se mogu, unutar 10 minuta od prijema zahteva za krv, dati urgentne transfuzije ORhD-negativnih deplazmatisanih eritrocita, bez crossmatch-a. Rezerve O RhD-negativne krvi su ograničene, pa je njihova upotreba kod krvarećih bolesnika svedena na najmanju meru [16]. U nedostatku ORhD-negativnih deplazmatisanih eritrocita, u slučaju životne ugroženosti bolesnika, pre svega kod žena koje nisu u fertilnom dobu, a i kod muškaraca, mogu se primeniti transfuzije ORhD-pozitivnih eritrocita. RhD-pozitivni eritrociti dovode kod RhD-negativnih do D-imunizacije. Kasnije, kada bolesnicima bude određena krvna grupa, izdaju im se ABO i RhD specifične jedinice.

Uvek, kada je to moguće, treba koristiti

ABO i RhD izogrupne eritrocite. Za upotrebu krvi bez crossmatch-a, potreban je potpisani zahtev kliničara. Transfuzija jedinica krvi bez crossmatch-a, ukoliko bolesnik ima iregularna aloantitela, nosi rizik od hemolitičke transfuzijske reakcije. U urgentnoj transfuziji ovaj rizik je nizak i prihvatljiv. Obim pretransfuzijskog testiranja koji će biti izveden, u odnosu na procenu kliničkog lekara o stepenu urgentnosti transfuzije, prikazan je u Grafikonu 3 [17].

Grafikon 3: Nivo pretransfuzijskog testiranja u odnosu na stepen urgentnosti transfuzije koncentrata eritrocita

Chart 3: Level of pretransfusion testing in relation to the degree of urgency of erythrocyte concentrate transfusion



b) Od 10 do 30 minuta nakon prijema uzorka u laboratoriju, bolesniku se može izdati ABO/ RhD tipizirana krv bez crossmatch-a, ili ABO/ RhD tipizirana krv uz izvođenje crossmatch-a bez AHG faze.

Crossmatch bez AHG faze nije u potpunosti bezbedan, jer otkriva samo neka od neočekivanih antitela (npr. antitela u krvnogrpnim sistemima MN, P i Lewis) od kojih se većina ne smatra klinički značajnim. Rizik hemolitičke transfuzijske reakcije je veći kod bolesnika koji su prethodno primali transfuzije krvi ili žena koje su bile trudne, jer su ove osobe imale kontakt sa stranim antigenima eritrocita i mogle razviti antitela [18]. Crossmatch bez AHG faze je testiranje kod koga se, nakon centrifugiranja epruvete sa plazmom bolesnika i eritrocitima davaoca, makroskopski očitava aglutinacija. Kada je rezultat negativan, krv se izdaje i transfunduje bolesniku. U međuvremenu testiranje se nastavlja - izvodi se potpuni crossmatch korišćenjem anti-humanog globulin reagensa (AHG) gel tehnikom, ili klasičnom metodom u epruveti. U slučaju pozitivnog rezultata testiranja, transfuzija se može prekinuti. Informacija se mora proslediti kliničkim lekarima radi procene rizika i koristi hitne transfuzije.

c) Potpuni crossmatch ima prednost, ali traje duže. Nakon 30 minuta od prijema uzorka u laboratoriju bolesniku se može

izdati ABO i RhD tipizirana krv uz potpuni crossmatch, koji uključuje AHG fazu i može otkriti prisustvo iregularnih anti-eritrocitnih antitela.

U stanjima koja ne zahtevaju urgentno reagovanje, bolesnicima sa prisutnim anti-eritrocitnim antitelima treba pronaći kompatibilne jedinice krvi, što zahteva više vremena od uobičajenog. Da bi se smanjio rizik posttransfuzijskih hemoliznih reakcija moraju se:

- 1) uraditi identifikacija antitela i AHG crossmatch;
- 2) kod prisutnih klinički značajnih antitela, tipizirati jedinice krvi radi pronalaženja antigen negativnih jedinica krvi.

U urgentnim situacijama ovaj postupak može biti preskočen iz više razloga. Prvi razlog je prevalenca antitela koja se kreće od 0.004% kod osoba koje nikad nisu bile transfundovane ili trudne, preko 0.3% kod transfundovanih osoba/žena koje su bile trudne, do 5-30% kod hronično transfundovanih osoba [19-21]. Drugi razlog je činjenica da ne pripadaju sva klinički značajna antitela klasi IgG. Pored toga, većina antitela ne vezuje komplement i uzrokuje ekstravaskularnu hemolizu koja je manje opasna po život bolesnika od intravaskularne. Jedan od razloga je da posttransfuzijske reakcije, zbog smanjene koncentracije antitela usled gubitka krvi ili

nadoknade tečnosti, mogu biti umerene ili odložene čak i kod primene antigen pozitivnih eritrocita bolesnicima sa klinički značajnim antitelima. Svako nekompletno pretransfuzijsko testiranje mora retrogradno biti završeno. Ovo podrazumeva i da se sve primenjene jedinice krvi tipiziraju na antigen koji je uzrok imunizacije, kako bi se utvrdio potencijal za odloženu hemoliznu reakciju.

U urgentnim stanjima značajna je sigurna identifikacija uzorka bolesnika. Laboratorije izdaju jedinice krvi na temelju krvne grupe iz svežih uzoraka krvi, a ne na osnovu arhiviranih zapisa. Kada pravi identitet bolesnika bude utvrđen treba odmah obavestiti transfuziološku ustanovu i proveriti prethodne zapise [21].

Kod masivnih transfuzija, datih velikom brzinom i u velikom volumenu, jedinice krvi moraju biti zagrejane: na sobnoj temperaturi 15–30 minuta; u vodenom kupatilu; u namenskim aparatima koji izduvavaju suvi, topao vazduh temperature 37°C. Duže stajanje na sobnoj temperaturi, ili nepravilno zagrevanje može dovesti do hemolize eritrocita ili razmnožavanja bakterija. Krv neupotrebljena u roku do 30 min može biti vraćena u transfuzijsku ustanovu. Nije dozvoljeno skladištenje neiskorišćenih jedinica krvi/ komponenti u frižiderima na bolničkim odeljenjima/ klinikama [16,23].

Kliničar odgovoran za bolesnika mora proceniti urgentnost potrebe za transfuzijom, zatražiti odgovarajuću podršku transfuzijske ustanove, osigurati pretransfuzijski uzorak za naknadno testiranje. Kontaktiranje hematologa pružiće kliničaru dodatne informacije o kliničkoj situaciji, pomoći u određivanju prioriteta laboratorijskog ispitivanja, predvideti potrebe za dodatnim jedinicama krvnih komponenti, obezbediti savete za upravljanje koagulopatijom. Nakon što se bolesniku odredi ABO krvna grupa i RhD antigen, mogu se odmah koristiti sveže zamrznuta plazma i krioprecipitat (posle odmrzavanja koje zahteva oko 30 minuta), kao i trombociti, ukoliko ih ima u rezervama.

Zaključak

Sigurno i pravovremeno obezbeđivanje krvi/krvnih produkata bolesnicima u urgentnim stanjima, uključujući stanja masivnog krvarenja, zahteva visoku koordinisanost rada i odgovarajuću komunikaciju kliničkog i transfuzijskog tima, kao i dobru uslugu tima za tehničku podršku. Važno je da postoje jasni protokoli za izdavanje više jedinica eritrocita, plazme i trombocita u slučajevima masivnog krvarenja ili urgentnim slučajevima.

Literatura References

1. Callum JL, Nascimento B and Alam A. Massive haemorrhage protocol: what's the best protocol? *Vox Sanguinis*. 2016; 11(S1):297–306.
2. Charbit J, Lakhali K, Deras P, Dehon A, Latry P, Boissier E, Schved JF and Capdevila X. Influence of surgical bleeding on the relationship between admission coagulopathy and risk of massive transfusion: lesson from 704 severe trauma patients. *Vox Sanguinis*. 2016; 111(2):151–160.
3. Lukić-Šarkanović M, Gvozdrenović Lj, Kolak R, Jovanović G, Nestorov N, Savić D. Nadoknada volumena krvnim derivatima. *Medicina danas*. 2009; 8(4-6):176-190.
4. New HV, Berryman J, Bolton-Maggs PHB, Cantwell C, Chalmers EA, Davies T, Gottstein R, Kelleher A, Kumar S, Morley SL, Stanworth SJ and the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *British Journal of Haematology*. 2016; 175:784–828.
5. O'Brien KL and Uhl L. How do we manage blood product support in the massively hemorrhaging obstetric patient? *Transfusion*. 2016; 56(9): 2165–71.
6. Allard S and Bolton-Maggs PHB. Haematological aspects of bleeding emergencies – a brief overview. *Vox Sanguinis* 2017; 12:73–79.
7. Balvers K, van Dieren S, Baksaas-Aasen K, Gaarder C, Brohi K, Eaglestone S, Stanworth S, Johansson PI, Ostrowski SR, Stensballe J, Maegele M, Goslings JC, Juffermans NP and Targeted Action for Curing Trauma-Induced Coagulopathy (TACTIC) Collaborators. Combined effect of therapeutic strategies for bleeding injury on early survival, transfusion needs and correction of

coagulopathy. *British Journal of Surgery*. 2017; 104:222–29.

8. National Patient Safety Agency: The transfusion of blood and blood components in an emergency. Rapid Response Report NPSA/2010/017

www.nrls.npsa.nhs.uk

9. Enticott JC, Jeffcott S, Ibrahim JE, Wood EM, Cole-Sinclair M, Fitzgerald M, Cameron PA, Phillips LE. A review on decision support for massive transfusion: understanding human factors to support the implementation of complex interventions in trauma. *Transfusion*. 2012; 52(12):2692-705.

10. Bujandrić N, Grujić J i Krga Milanović M. Povećanje sigurnosti krvi: analiza grešaka u transfuzijskoj praksi. *Srp Arh Celok Lek*. 2014; 142(5-6):384-390.

11. Zakon o transfuziološkoj delatnosti. "Sl. glasnik RS", br. 72/09, strana: 11. [03.09.2009]

12. Lin Y and Haspel RL. Transfusion medicine education for non-transfusion medicine physicians: a structured review. *Vox Sanguinis*. 2017; 112:97–104.

13. Masivna transfuzija: nacionalni vodič. Republička stručna komisija za transfuziologiju. Beograd.Medicinski fakultet Univerziteta, CIBID, 2005.

14. Grujić J, Bujandrić N, Dimitrijević G. Mesto i uloga transfuziološke službe u zbrinjavanju urgentnih stanja. *ABC časopis urgentne medicine*. 2014; 14(2-3):7-13.

15. Stanworth SJ, Davenport R, Curry N, Seeney F, Eaglestone S, Edwards A, Martin K, Allard S, Woodford M, Lecky FE, Brohi K. Mortality from trauma haemorrhage and opportunities for improvement in transfusion practice. *British Journal of Surgery*. 2016; 103(4):357-65.

16. Hunt BJ, Allard S, Keeling D, Norfolk D,

Stanworth SJ, Pendry K and on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. *British Journal of Haematology*. 2015; 170:788–803.

17. Blood Transfusion: Timeframes for Emergency Blood Release; The Royal Childrens Hospital Melbourne www.rch.org.au

18. Bujandrić N, Grujić J i Krga Milanović M. Transfuziološko zbrinjavanje bolesnika sa eritrocitnim antitelima. *Med Pregl* 2013; LXVI (11-12):491-96.

19. Miraflor E, Yeung L, Strumwasser A, Liu TH, Victorino GP. Emergency uncrossmatched transfusion effect on blood type alloantibodies. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 72(1):48-52.

20. Jovanović R, Bujandrić N, Lisulov S, Bogdanović S. Transfuziološko zbrinjavanje bolesnika s aloanti-Gerbič antitelom. *Srp Arh Celok Lek*. 2011; 139(7-8):518-22.

21. Bujandric N, Grujic J. Transfusion care of patients with established anti-C Willis red blood cell alloantibody. *Rom J Leg Med*. 2014; 22(2):119-20.

22. Stanković B. Monitoring pacijenata u transfuziji. *NČ urgent medic HALO* 194. 2012;18(1):20-27.

23. Stanković B and Stojanović G. Chemotherapy analysis in massive transfusion syndrome. *Med Pregl*. 2016; LXIX (1-2):37-43.

Primljen -Received 18.04.2017.

Ispravljen -Corrected 8.07.2017.

Prihvaćen -Accepted 19.07.2017.

The management of emergency blood transfusion including massive transfusion, Emergency and massive transfusion

Nevenka B Bujandrić (1),
Mirjana M Krga-Milanović (1),
Jasmina N Grujić (1)

1. Prim. dr Nevenka B. Bujandrić specialist of transfusiology, scientific associate

2. Prim. dr Mirjana M Krga Milanović specialist of transfusiology

3. Assistant professor dr Jasmina N. Grujić specialist of transfusiology

Blood transfusion Institute of Vojvodina, Novi Sad, Srbija

Summary

In order to prevent hypovolemic shock and its consequences early diagnosis and prompt treating of the patient is vital, as well as the urgent provision of blood. The most important aspects of effective blood supply are:

- 1) efficient communication (emergency physicians, surgeons, anesthesiologists, specialist in transfusion medicine, haematologist, support services);
- 2) documenting/investigating (reports of adverse reactions and errors or incidents associated with massive blood transfusions, evidence of harm;
- 3) implementation of national guidelines and local protocols for clinic and laboratory management of major haemorrhage;
- 4) pretransfusion testing (ABO group and RhD typing of patients red cells, full serological blood cross-matching which includes anti-human globulin phase AHG). In emergency situations the following can also be applied: a) O RhD-negative uncrossmatched blood; b) ABO and Rhesus-compatible *uncrossmatched* blood; c) ABO and Rhesus-compatible crossmatched blood (without AHG).

Key words: Blood Grouping and Crossmatching; Emergency Treatment; Blood Group Incompatibility; Blood Component Transfusion; Shock, Hemorrhagic.