

Oddział Kardiochirurgii

Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia w Poznaniu

Cezary Danielecki

**Ocena kliniczna chirurgicznej rewaskularyzacji
mięśnia sercowego przeprowadzanej bez przetoczeń
krwi i preparatów krwiopochodnych**

**Clinical evaluation of surgical myocardial revascularization carried out
without the transfusion of blood and blood products**

Dysertacja na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: prof. dr hab. med. Ryszard Kalawski

Poznań 2017

Serdeczne podziękowania dla promotora
Prof. dr hab. med. Ryszarda Kalawskiego
za motywację do pracy, wsparcie,
krytyczne, aczkolwiek cenne uwagi
oraz poświęcony mi czas

Pracę tę dedykuję mojej wspaniałej rodzinie,
na którą zawsze mogę liczyć

SPIS TREŚCI

| | |
|---|----|
| Wykaz używanych skrótów..... | 4 |
| 1. Wstęp..... | 6 |
| 1.1. Krew..... | 7 |
| 1.2. Zarys historyczny transfuzji i krwiolecznictwa..... | 8 |
| 1.3. Preparaty krwi i składników osocza..... | 10 |
| 1.4. Metody stosowane w kardiologii ograniczające konieczność stosowania krwi i preparatów krwiopochodnych w czasie operacji i w okresie pooperacyjnym..... | 13 |
| 1.5. Zabiegi kardiologiczne wśród Świadków Jehowy..... | 17 |
| 1.6. Zagrożenia związane z transfuzją krwi i preparatów krwiopochodnych..... | 18 |
| 2. Cele pracy..... | 22 |
| 3. Materiał i metody..... | 22 |
| 4. Wyniki..... | 25 |
| 5. Dyskusja..... | 33 |
| 6. Wnioski..... | 39 |
| Piśmiennictwo..... | 40 |
| Streszczenie..... | 51 |
| Summary..... | 54 |
| Aneksy do tabel..... | 57 |

Wykaz używanych skrótów

ACT – aktywowany czas krzepnięcia (ang. activated clotting time)

APTT – czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. activated partial thromboplastin time)

ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ang. acute respiratory distress syndrome)

CABG – pomostowanie tętnic wieńcowych (ang. coronary artery bypass grafting)

CPAG – krioprecypitat (ang. cold precipitated antihemophilic globulin)

CPB – krążenie pozaustrojowe (ang. cardiopulmonary bypass)

FFP – osocze świeżo mrożone (ang. fresh frozen plasma)

FNHTR – niehemolityczny gorączkowy odczyn poprzetoczeniowy (ang. febrile nonhemolytic transfusion reaction)

HTR – hemolityczne reakcje poprzetoczeniowe (ang. hemolytic transfusion reaction)

INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. international normalized ratio)

MCH – wskaźnik średniej masy hemoglobiny w krwince czerwonej (ang. mean corpuscular hemoglobin)

MCHC – średnie stężenie hemoglobiny w erytrocytach (ang. mean corpuscular hemoglobin concentration)

MCV – wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej (ang. mean corpuscular volume)

MIDCAB – małoinwazyjna operacja pomostowania tętnic wieńcowych poprzez minitorakotomię lewostronną (ang. minimalny invasive direct coronary artery bypass)

MPV – wskaźnik średniej objętości trombocyta (ang. mean platelet volume)

OPCAB – pomostowanie tętnic wieńcowych bez użycia krążenia pozaustrojowego (ang. off-pump coronary artery bypass)

PTP – poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa (ang. post-transfusion purpura)

RBC – krwinka czerwona (ang. red blood cell)

RCKiK – Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa

TACO – poprzetoczeniowe obciążenie krążenia (ang. transfusion associated circulatory overload)

TAVI – przezskórna implantacja zastawki aortalnej (ang. transcatheter aortic valve implantation)

TBV – całkowita objętość krwi (ang. total blood volume)

TECAB – endoskopowe pomostowanie tętnic wieńcowych (ang. totally endoscopic coronary artery bypass)

TRALI – ostra poprzetoczeniowa niewydolność płuc (ang. transfusion related acute lung injury)

1. Wstęp

Kardiochirurgia to wąska dziedzina medycyny, której początki datuje się na koniec XIX wieku. 9 września 1896 roku niemiecki chirurg Ludwig Rehn wykonał udaną operację rany kłutej serca. Pierwsze w Polsce zakończone zgonem chirurgiczne zaopatrzenie podobnej rany serca przeprowadził 6 grudnia 1898 roku Witold Horodyński [1]. Fundamentalne znaczenie dla rozwoju kardiochirurgii miało wyizolowanie heparyny z wątroby psa w 1916 roku [2,3]. Dzięki temu odkryciu możliwa stała się kontrola nad procesem krzepnięcia krwi. Kolejnym krokiem było wprowadzenie w 1943 roku przez DeBakey'a rolkowej pompy perystaltycznej, która w krążeniu pozaustrojowym (CPB cardiopulmonary bypass) przejmuje rolę serca. Pierwszym chirurgiem, który wykonał zabieg na otwartym sercu z zastosowaniem CPB był w 1953 roku Gibbon - skutecznie zamknął ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej wykorzystując przy operacji urządzenie DeBakey'a [4]. Od tamtej pory w kardiochirurgii dokonał się ogromny postęp: powstały wciąż unowocześniane protezy zastawek serca czy szeroka gama protez naczyniowych. Wraz z klasycznymi zabiegami kardiochirurgicznymi przeprowadzanymi z pełnej sternotomii wykonuje się coraz więcej zabiegów małoinwazyjnych takich jak OPCAB (off-pump coronary artery bypass), MIDCAB/TECAB (minimalny invasive direct coronary artery bypass/ totally endoscopic coronary artery bypass), operacje serca z minitorakotomii lub wideotorakoskopowe, TAVI (transcatheter aortic valve implantation) z dostępu przezaortalnego lub przezkoniuszkowego. Jednakże bez względu na charakter, rozległość, złożoność czy stopień skomplikowania zabiegów kardiochirurgicznych utrata krwi przez pacjenta podczas operacji i w pierwszych dobach po niej jest nieunikniona. Tu rodzi się pytanie czy w każdym przypadku zasadne jest przetaczanie preparatów krwi i jej składników.

1.1. Krew.

Krew jest płynną tkanką wypełniającą łożysko naczyniowe. Całkowita objętość krwi (TBV total blood volume) dorosłego człowieka stanowi 5-7,6 % masy ciała. Ulega ona jednak wahaniom w czasie ciąży, w trakcie dojrzewania, podczas przebywania w otoczeniu o obniżonej bądź podwyższonej temperaturze. W skład krwi wchodzi elementy morfotyczne oraz osocze. Do pierwszych należą erytrocyty (w liczbie około 4,5-5,5 mln/mm³, stanowią 90-94% ogółu elementów morfotycznych, zawierają hemoglobinę a ich rolą jest transport tlenu oraz dwutlenku węgla), leukocyty (w liczbie około 4-9 tys/mm³, których rolą jest odpowiedź immunologiczna. Dzielimy je na agranulocyty, do których zaliczamy monocyty i limfocyty oraz granulocyty: neutrofile, bazofile, eozynofile), trombocyty (w liczbie około 150-350 tys/mm³, odpowiadające za krzepnięcie krwi). Elementy morfotyczne wytwarzane są w układzie krwiotwórczym obejmującym głównie szpik czerwony, śledzionę, węzły chłonne, migdałki i grasicę. Osocze składa się w około 90% z wody, 7% z białek i 3% ze związków organicznych i nieorganicznych (albuminy, alfa, beta, gamma globuliny, lipoproteiny, kwasy tłuszczowe, cholesterol, trójglicerydy, hormony, glukoza, witaminy A,D,E,K, mocznik, bilirubina, urobilinogen a także dwutlenek węgla oraz sole mineralne). Wszystkie komórki krwi powstają z pluripotencjalnych komórek macierzystych w procesie zwanym hemopoezą. Krew charakteryzuje się zróżnicowaniem serologicznym wynikającym z obecności glikolipidów w błonie komórkowej erytrocytów, które działają jak antygeny. Najważniejszy u człowieka jest układ grup AB0 oraz Rh (opisane przez Karla Landsteinerja w 1901 roku [5] a badania nad nimi kontynuowane przez polskiego bakteriologa i immunologa, twórcę seroantropologii Ludwika Hirszfelda [6]) aczkolwiek należy pamiętać, że występuje również ponad 20 innych systemów grupowych. Wskutek wymieszania się różnych grup

krwi dochodzi do aglutynacji, czyli wytrącania się zlepow krwinek czerwonych. Krew pełni w organizmie człowieka szereg funkcji, z których wymienić należy transport tlenu i składników pokarmowych oraz powrotny transport końcowych produktów przemiany materii (mocznik, dwutlenek węgla), transport hormonów, utrzymanie równowagi wodno-elektrolitowej, regulacja temperatury ciała oraz wartości pH, odpowiedź odpornościowa swoista oraz nieswoista oraz kierowanie procesami krzepnięcia krwi oraz fibrylizy, utrzymanie prawidłowego ciśnienia osmotycznego [7].

1.2. Zarys historyczny transfuzji i krwiolecznictwa

Idea wykonania przetoczeń preparatów krwi w celach medycznych powstała w 1610 roku, jej autorem był profesor Uniwersytetu w Rostoku Magnus Pegel [8]. Dokładną datą pierwszej w historii transfuzji krwi u człowieka jest 15 czerwca 1667 roku. Profesor matematyki oraz filozofii w Paryżu Jean Baptiste Denis oraz jego asystent Paul Emmerez z pozytywnym skutkiem przetoczyli krew jagnięcą piętnastoletniemu chłopcu, u którego w celach leczniczych stosowano upusty krwi [9]. Ten przypadkowy sukces zachęcił Denisa do podejmowania dalszych prób stosowania transfuzji z miernym niestety skutkiem. Do 1700 roku wykonano ogółem 16 potwierdzonych przez źródła transfuzji krwi, które podobnie jak eksperymenty Denisa zazwyczaj kończyły się niepowodzeniem [10]. Niepomyślne wyniki transfuzji miały miejsce przez kolejne 200 lat, aż do przełomowego momentu, kiedy to w 1901 roku Karl Landsteiner określił grupy krwi człowieka odkrywając, iż w zetknięciu z krwinkami o odmiennej strukturze antygenowej dochodzi do zjawiska aglutynacji [11]. W roku 1913 dr Richard Lewisohn z Mount Sinai Hospital w Nowym Jorku odkrył środek zapobiegający procesowi krzepnięcia krwi – cytrynian sodu –

dzięki jego antykoagulacyjnym właściwościom krew mogła być przechowywana bez ryzyka jej wykrzepnięcia. Impulsem, który pchnął rozwój transfuzjologii oraz zasad krwiolecznictwa był okres I oraz II wojny światowej. W drugiej połowie dwudziestego wieku nastąpił szybki rozwój transfuzjologii. Stał się on możliwy dzięki opracowaniu technik izolacji poszczególnych składników komórkowych krwi umożliwiając ich stosowanie w zależności od potrzeb pacjentów, powstaniu metod frakcjonowania osocza, dzięki którym otrzymuje się koncentraty czynników krzepnięcia, używanie jednorazowych zestawów z tworzyw sztucznych do przetaczania, pobierania, przechowywania i preparowania krwi oraz jej składników a także częściowej eliminacji zagrożeń związanych z transfuzją. Obecnie składniki krwi i produkty krwiopochodne należą do najczęściej stosowanych środków leczniczych. Co roku na świecie dokonuje się ponad 80 milionów pobrań krwi. W Polsce rocznie wykonuje się około 1,2 miliona pełnych pobrań krwi, wytwarza się około 2,5 miliona jednostek krwi i jej składników oraz dokonuje się około 900 tysięcy przetoczeń [12]. Pobieranie krwi od dawców obcych reguluje ustawa z dnia 22 sierpnia 1997 r. o publicznej służbie krwi (Dz. U. Nr 106, poz. 681, z 1998 r. Nr 117, poz. 756, z 2001 r. Nr 126, poz.1382 oraz z 2003 r. Nr 223, poz. 2215) oraz Dyrektywa 2002/98/WE Parlamentu Europejskiego i Rady Unii Europejskiej ustanawiająca normy jakości pobierania, testowania, przetwarzania, przechowywania i dystrybucji krwi ludzkiej i składników krwi. Obecnie na terenie naszego kraju istnieje 21 regionalnych centrów krwiodawstwa i krwiolecznictwa podlegających Narodowemu Centrum Krwi, które zostało powołane przez Ministra Zdrowia 12 października 2006 roku. Światowy Dzień Krwiodawstwa obchodzony jest 14 czerwca [13].

1.3. Preparaty krwi i składników osocza.

Z krwi dawców otrzymać można nie tylko konserwowaną krew pełną, lecz również jej pochodne. Należy pamiętać jednak, iż winny one być stosowane jedynie w przypadku braku innych skutecznych metod. W zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta stosuje się pełną gamę preparatów krwi i składników osocza [14]. Należą do nich:

- krew pełna konserwowana (KPK) – jedna jednostka zawiera 450 ml krwi pełnej (\pm 10%), zmieszanej z 63 ml płynu konserwującego (CPD, CDPA lub ADSOL). Płyn konserwujący zapobiega krzepnięciu krwi, zawiera też substancje odżywcze, umożliwiające przechowywanie krwi i jej składników. KPK składa się z około 300 ml KKCz, 200 ml FFP oraz kilkanaście ml KKP. Hematokryt (Ht) wynosi 36-44 %, przechowywać należy ją w temperaturze 2-6° C. Termin ważności takiej krwi wynosi 35 dni. Stosowana jest w przypadku masywnego krwawienia z utratą ponad 25% objętości krwi krążącej oraz w przypadku transfuzji wymiennej u noworodków .

- koncentrat krwinek czerwonych (KKCz) – otrzymywany jest z jednej jednostki krwi pełnej po usunięciu 200-300ml osocza. Przechowywany w lodówce w temperaturze 2-6° C w płynie CPDA mają Ht 65-75 % oraz termin ważności 35 dni natomiast te przechowywane w płynie CPD z dodatkiem uzupełniających roztworów takich jak SAGM, Adsol mają Ht 50-70 % i termin ważności 42 dni. Wskazaniem do ich użycia jest leczenie niedokrwistości u chorych normowolemicznych, u których konieczne jest zwiększenie jedynie liczby erytrocytów oraz w niedokrwistościach okresu okołoperacyjnego.

- koncentrat krwinek czerwonych przemywanych – przemywane są jałowym, fizjologicznym roztworem chlorku sodu w celu usunięcia z nich białek osocza zmniejszając ryzyko reakcji alergicznych . Koncentrat taki musi być przetoczony w ciągu

8 godzin od jego przygotowania. Stosowany u chorych z ciężkimi, nawracającymi powikłaniami alergicznymi po przetoczeniach krwi pełnej lub KKCz.

- koncentrat krwinek czerwonych zamrożonych – uzyskany z KKCz po dodaniu glicerolu i zamrożeniu do -150°C lub -80°C . Koncentrat rozmraża się w tzw. łaźni wodnej i w wyniku kilkukrotnego płukania usuwa się glicerol. Wskazaniem do użycia tego typu koncentratu są reakcje alergiczne na składniki osocza, napadowa hemoglobinuria, transfuzja autologiczna oraz transfuzja biorcy z przeciwciałami do antygenów o wysokiej częstotliwości występowania w populacji.

- ubogoleukocytarny koncentrat krwinek czerwonych – powstaje poprzez proces filtrowania KKCz wskutek czego usunięte zostaje ponad 99 % leukocytów. Jego stosowanie ma na celu uniknięcie alloimmunizacji (zapobieganie odczynom gorączkowym wywołanym przeciwciałami skierowanymi przeciwko leukocytom)

Osocze bogatopłytkowe – otrzymywane drogą wirowania 500ml świeżej konserwowanej krwi pełnej. Można przechowywać w temperaturze $20-25^{\circ}\text{C}$ przez 72 godziny ciągle wstrząsając.

- standardowy koncentrat płytkowy – uzyskiwany przez wirowanie osocza bogatopłytkowego, należy przetoczyć go natychmiast, gdyż przechowywanie nie jest możliwe. Stosowany w małopłytkowościach różnego pochodzenia.

- przechowywane koncentraty płytkowe – w przeciwieństwie do konwencjonalnych lub świeżych koncentratów płytkowych mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej do 5 dni.

- filtrowane koncentraty płytkowe – powstają wskutek użycia filtrów leukocytarnych usuwających leukocyty i stosowane w onkologii i hematologii mają na celu uniknięcie immunizacji pacjenta.

- napromieniowywane koncentraty płytkowe – uzyskuje się je poprzez

napromieniowywanie standardowych koncentratów płytkowych, wskutek czego dochodzi do eliminacji limfocytów. Stosowane są między innymi po transplantacjach szpiku kostnego.

- osocze świeżo mrożone (FFP) – powstaje poprzez wirowanie krwi bezpośrednio po pobraniu w celu usunięcia elementów morfotycznych a następnie mrozi się w ciągu 6 godzin od chwili pobrania. Preparat ten można przechowywać w temperaturze -25°C do -30°C przez okres 12 miesięcy. Osocze takie po rozmrożeniu w kąpielu wodnej w temperaturze nie wyższej niż 30°C należy niezwłocznie przetoczyć. Wskazaniami do przetoczenia FFP są izolowane niedobory czynników krzepnięcia, substytucyjne leczenie zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC – disseminated intravascular coagulation) lub koagulopatii ze zużycia, płamica małopłytkowa, niedobór antytrombiny III, leczenie substytucyjne w ciężkich schorzeniach wątroby oraz w celu natychmiastowego odwrócenia działania doustnych antykoagulantów.

- krioprecypitat (CPAG) – jest to uzyskiwany z FFP stężony preparat białek osocza takich jak czynnik VIII, czynnik von Willebranda, fibrynogen, czynnik XIII oraz fibronektyna. Preparat można przechowywać w temperaturze od -25°C do -30°C przez okres 12 miesięcy. Stosuje się go w chorobie von Willebranda, u chorych z hemofilią A, wrodzonym lub nabytym niedoborem fibrynogenu oraz czynnika XIII a także u chorych ze zwiększonym zużyciem fibrynogenu w przebiegu DIC.

- koncentrat czynnika VIII – powstaje między innymi przez frakcjonowanie FFP, nie zawiera czynnika von Willebranda, przechowywany w temperaturze 2°C - 8°C . Wskazaniem do jego użycia jest hemofilia typu A z ciężkim lub umiarkowanym niedoborem czynnika VIII.

- koncentrat czynnika IX – zawiera czynniki II, IX, X oraz niewielką ilość czynnika VII i stosowan jest u chorych na hemofilię typu B.

- koncentrat antytrombiny III – wskazania do jego użycia to przede wszystkim DIC oraz koagulopatia ze zużycia.

- albumina – preparat zawiera 96% albumin oraz 4% globulin i innych białek. Najczęściej stosuje się preparat 5%, który pod względem osmotycznym i onkotycznym odpowiada osoczu oraz preparat 20%. Przechowywać należy go w zależności od zaleceń producenta w temperaturze pokojowej lub w temperaturze 2° C- 6° C. Wskazaniem do suplementacji jest ostra hipoproteinemia, oparzenia natomiast problematyczne jest przetaczanie ich we wstrząsie hipowolemicznym.

- immunoglobuliny – preparat zawiera wszystkie immunoglobuliny występujące w osoczu ludzkim. Stosuje się je w profilaktyce i leczeniu zakażeń u chorych z pierwotnymi oraz wtórnymi zespołami niedoboru odporności, w leczeniu ciężkich zakażeń bakteryjnych oraz wirusowych a także w leczeniu samoistnej płamicy małopłytkowej (ITP – Idiopathic Trombocytopenic Purpur) oraz innych chorób o podłożu immunologicznym.

Jak widać współczesna medycyna dysponuje szerokim wachlarzem preparatów krwi i składników osocza, które stosuje się w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta. Należy pamiętać, iż przetaczanie krwi i jej składników winno być prowadzone w sytuacji gdy pacjent nie może być leczony skutecznie w żaden inny sposób a spodziewana korzyść jaką pacjent osiągnie po przetoczeniu przewyższa ryzyko związane z ewentualnymi powikłaniami.

1.4. Metody stosowane w kardiochirurgii ograniczające konieczność stosowania krwi i preparatów krwiopochodnych w czasie operacji i w okresie pooperacyjnym.

Przetaczanie krwi i jej składników podczas operacji kardiochirurgicznych oraz w

okresie pooperacyjnym jest istotnym problemem, którego nie udaje się całkowicie wyeliminować. Podstawowym postępowaniem mającym na celu ograniczenie krwawienia w okresie okołoperacyjnym oraz pooperacyjnym jest odstawienie przed zabiegiem leków przeciwplatek, antykoagulantów lub zastosowanie terapii zastępczej (np. heparyny zamiast warfaryny). Znaczący wpływ na zaburzenia hemostazy ma także niedokrwistość, której przyczyny należy zidentyfikować i postarać się usunąć. We współczesnej kardiologii stosowane znajdują szereg rozwiązań, które pozwalają zredukować ilość przetaczanej krwi homologicznej (tzw. obcej). Należą do nich hemodylucja w krążeniu pozaustrojowym, transfuzje autologiczne oraz metody farmakologiczne.

Hemodylucja polega na wypełnieniu układu dreny – oksygenator płynem, tzw. primingiem, który musi spełniać podstawowe wymagania: musi być izoelektryczny, izotoniczny oraz izosmolarny zapewniając tym samym prawidłowe ciśnienie koloidoosmotyczne. Innymi słowy hemodylucja to rozcieńczanie krwi mające na celu poprawę jej właściwości reologicznych oraz perfuzji narządowej [15, 16]. Nie wpływa ona negatywnie na osoczowe czynniki krzepnięcia oraz płytki krwi w związku z czym nie wzrasta ryzyko krwawienia pooperacyjnego [17], zmniejsza natomiast hemolizę erytrocytów, co de facto wpływa na utratę krwi. Hemodylucja ma duże znaczenie podczas stosowania hipotermii w krążeniu pozaustrojowym, włączając w to pozwalającą na zatrzymanie krążenia hipotermię głęboką. Podczas obniżania temperatury organizmu dochodzi do wzrostu lepkości krwi. Przy schłodzeniu krwi z 36,5° C do 22° C jej lepkość wzrasta o około 25 % [18, 19, 20, 21]. Hemodylucja korzystnie wpływa na przepływ krwi przez naczynia wieńcowe, nerkowe, mózgowe i płucne [22]. Dzięki temu zabiegowi pacjent śródoperacyjnie traci krew o niższym wskaźniku hematokrytu. Po zakończonym zabiegu kardiologicznym stosuje się hemokoncentraty, które na drodze ultrafiltracji usuwają wodę z osocza, a także rozpuszczone w niej małe i średnie cząsteczki w sposób

kontrolowany pozostawiając składniki krwi oraz białka. Po uzyskaniu odpowiedniego wskaźnika hematokrytu możliwa jest ponowna infuzja krwi pozostałej po krążeniu pozaustrojowym.

Autotransfuzja [23, 24, 25] to przetoczenie krwi lub jej składników w sytuacji, gdy dawcą i biorcą jest ta sama osoba. Jest bezpieczną metodą krwiolecznictwa pozwalającą na uniknięcie ryzyka związanego z przetoczeniem krwi homologicznej. Pacjenci kwalifikowani do autotransfuzji nie muszą spełniać wszystkich kryteriów jakie wymagane są od dawców krwi. Przeciwwskazaniem do donacji (pobrania) krwi do transfuzji autologicznej jest poziom hemoglobiny poniżej 10 g/dl (6,2 mmol/l), aktywne zakażenie bakteryjne, obecność markerów wirusowych (HBV, HCV, HIV), podejrzenie zakażeniem HTLV I/II (ludzki wirus T-limfotropowy), niestabilna choroba wieńcowa, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, padaczka, guz mózgu. Nie obowiązują normy wieku, a jedynie ogólny stan zdrowia pacjenta [26]. Autotransfuzje obejmują przedoperacyjne pobranie krwi własnej pacjenta, hemodylucję, przetoczenie krwi uzyskanej z pola operacyjnego lub drenażu pooperacyjnego oraz użycie krwi z aparatury do zwrotnego przetaczania krwi wynaczynionej (cell saver).

Wśród metod farmakologicznych wpływających na zredukowanie krwawienia pooperacyjnego zastosowanie znalazł kwas traneksamowy (Exacyl), którego działanie polega na zwalnianiu procesu fibrynolizy poprzez hamowanie przekształcania plazminogenu w plazminę [27, 28,]. Jego wpływ na zmniejszenie krwawienia pooperacyjnego u pacjentów poddawanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu dowiedli w swych randomizowanych, prospektywnych badaniach Pugh [29] oraz Speekenbrink [30]. Pugh dodatkowo wykazał, iż pacjenci poddani farmakoterapii wymagali znacznie mniejszych objętości przetaczanej pooperacyjnie krwi.

Mając na myśli metody farmakologiczne wpływające na zmniejszenie przetoczeń

krwi u pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym należy wspomnieć o erytropoetynie. Jest to wytwarzany w wątrobie i w nerkach glikoproteinowy hormon peptydowy stymulujący różne etapy erythropoezy, zwiększając produkcję erytrocytów przez szpik kostny [31]. W kardiochirurgii erytropoetyna uzyskiwana metodą inżynierii genetycznej (rHu-EPO) znalazła zastosowanie u pacjentów przygotowywanych do zabiegu operacyjnego z zastosowaniem autotransfuzji oraz u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością bez niedoboru żelaza. Na początku lat 90-tych XX wieku pojawiły się pierwsze publikowane doniesienia dotyczące rHuEPO dotyczące pacjentów poddawanych operacjom kardiochirurgicznym. Fullerton i Gaudiani wykazali, iż leczenie niedokrwistości przy użyciu rHuEPO w okresie przedoperacyjnym w istotnej mierze zmniejsza konieczność transfuzji allogenicznej krwi w okresie około i pooperacyjnym [32, 33].

W przypadku niedokrwistości z niedoboru żelaza stosuje się jego suplementację - należy pamiętać, iż dostępność żelaza podawanego doustnie można zwiększyć podając jednocześnie kwas askorbinowy [34].

W celu prawidłowego utrzymania stężenia czynników krzepnięcia II, VII, IX, X rozważyć należy również profilaktyczne przedoperacyjne podanie witaminy K [35]. Pamiętać należy również, iż hipotermia może zwiększać ilość utraconej po operacji krwi w związku z upośledzeniem czynności płytek oraz białek biorących udział w krzepnięciu krwi [36, 37].

Istnieje również szereg środków hemostatycznych stosowanych miejscowo, mających na celu zminimalizowanie krwawienia śródoperacyjnego. Należą do nich kleje tkankowe i fibrynowe, preparaty kolagenu, pochodne celulozy oraz gąbki i pianki żelatynowe [38, 39].

1.5. Zabiegi kardiochirurgiczne u pacjentów będących Świadcami Jehowy.

Szczególnym typem pacjentów poddawanych procedurom kardiochirurgicznym są ci, którzy w oparciu o normy prawne, kierując się przesłankami religijnymi zgłaszają swój głęboki sprzeciw wobec przeprowadzania transfuzji krwi oraz jej składników. Należą do nich Świadkowie Jehowy. W 1964 roku zespół Cooleya przedstawił pierwsze doniesienie na temat operacji serca w tej grupie chorych [40]. Najczęstsze niepowodzenia operacji wśród nich wiążą się przede wszystkim z pooperacyjną niedokrwistością. Obserwacje wykazały, iż odpowiednie przygotowanie przedoperacyjne pacjentów tej grupy daje możliwość wykonania operacji z porównywalnym do populacji ogólnej ryzykiem bez konieczności transfuzji krwi [41, 42, 43]. Schemat postępowań związanych z możliwością przeprowadzenia operacji kardiochirurgicznych w sposób bezpieczny obejmuje zatem metody farmakologiczne, stosowanie hemodylucji, technik małoinwazyjnych (OPCAB, MIDCAB) a także stosowanie separatorów krwinek (cell saver) oraz specjalnie skonstruowanych zestawów umożliwiających zwrotne przetaczanie krwi drenażowej. Autotransfuzja u Świadców Jehowy ma jednak swoje ograniczenia. Otóż akceptowalna ona jest tylko wówczas, gdy między urządzeniem gromadzącym krew a organizmem istnieje ciągły kontakt.

W 1988 roku powołana została Służba Informacji o Szpitalach (HIS Hospital Information Services) mająca na celu zapewnienie jak najlepszej opieki lekarskiej Świadców Jehowy uwzględniając możliwości leczenia bez użycia preparatów krwi.

1.6. Zagrożenia związane z transfuzją krwi i preparatów krwiopochodnych

Powikłania poprzetoczeniowe to niekorzystne reakcje występujące u biorcy pojawiające się w trakcie lub w krótkim okresie po transfuzji krwi lub jej składników [44]. Należy pamiętać również, iż powikłania mogą mieć charakter przewlekły a ich skutki pojawiają się po upływie miesięcy lub nawet lat. Niestety wciąż najczęstszą przyczyną wystąpienia odczynu potransfuzyjnego jest błąd ludzki wynikający z nieprawidłowego oznaczenia lub oklejenia próbki krwi przeznaczonej do badania hematologicznego, transfuzji u niewłaściwego pacjenta, błędu laboratoryjnego, przetoczenia niewłaściwego lub przeterminowanego preparatu [45, 46]. Do najczęstszych powikłań zaliczyć można:

- infekcje nabyte podczas transfuzji krwi i jej składników. Mimo wysokiej wykrywalności czynnika zakaźnego (wykonywanie coraz dokładniejszych testów) jak również wprowadzenia metod inaktywacji patogenów drobnoustroje mogą dostać się do organizmu biorcy wraz z krwią i powodować rozwój chorób. Do najczęstszych czynników zakaźnych przenoszonych drogą krwi należą: wirus zapalenia wątroby (HAV, HIV, HCV, HDV, HGV/GBV-C), wirus cytomegalii (CMV), Epstein-Barr (EBV), ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV 1/HIV 2), ludzki Herpeswirus typu 6 (HVV 6), wirus TT (TTV), ludzki wirus białaczki/chłoniaka (HTLV I/II), ludzki parwowirus B-19 oraz bakterie takie jak *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*. Infekcje bakteryjne związane z transfuzją stanowią kilkadziesiąt razy większe ryzyko zgonu aniżeli infekcje wirusowe [47, 48, 49, 50, 51, 52, 53].

- hemolityczne reakcje poprzetoczeniowe (HTR – hemolytic transfusion reaction) należące głównie do powikłań immunologicznych, polegają na wytwarzaniu u biorcy alloprzeciwciał przeciwko czerwonym krwinkom dawcy. Ze względu na czas, w którym

wystąpiły objawy dzielimy je na ostre (w ciągu 24 godzin od transfuzji) [54] oraz opóźnione (HTR ujawniająca się między 1 a 28 dobą po przetoczeniu składnika krwi) [55, 56]. Ostra HTR objawia się zazwyczaj hemolizą wewnątrznaczyniową natomiast opóźniona hemolizą zewnątrznaczyniową. Do klinicznych objawów ostrego odczynu hemolitycznego należy gorączka i/lub dreszcze, duszność, nudności lub wymioty, tachykardia, spadek ciśnienia tętniczego, niewydolność nerek oraz zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Markerem ostrej hemolizy jest hemoglobinemia/hemoglobinuria, wzrost poziomu bilirubiny, obecność wolnej hemoglobiny i spadek poziomu haptoglobiny w surowicy chorego oraz wzrost dehydrogenazy mleczanowej (LDH). W przypadku hemolizy opóźnionej zazwyczaj brak jest wolnej hemoglobiny w krążeniu biorcy, natomiast stwierdza się podwyższenie bilirubiny w surowicy (głównie wolnej), sterkobilinogenu w kale oraz urobilinogenu w moczu. Reakcje opóźnione zazwyczaj nie wiążą się z poważnymi objawami klinicznymi, jakie towarzyszą ostrej reakcji hemolitycznej [57, 58].

- niehemolityczny gorączkowy odczyn poprzetoczeniowy (FNHTR – febrile nonhemolytic transfusion reaction) jest dość częstym, niezagrażającym życiu powikłaniem poprzetoczeniowym występującym zazwyczaj w 2 do 12 godzin po transfuzji. Charakteryzuje się wzrostem temperatury ciała powyżej 38° C lub wzrostem o 1° C w stosunku do temperatury przed transfuzją. Badanie wskazują, iż przyczyną FNHTR jest obecność leukocytów oraz interleukin (IL-1, IL-6, IL-8) w przechowywanych składnikach krwi [59, 60, 61, 62, 63, 64].

- ostra poprzetoczeniowa niewydolność płuc (TRALI – transfusion related acute lung injury). Jest to niekardiogeny obrzęk płuc, którego objawy kliniczne przypominają zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS – acute respiratory distress syndrome). Charakteryzuje się niedotlenieniem, nagłą dusznością, w badaniu

rentgenowskim klatki piersiowej występowaniem licznych obustronnych nacieków w płucach oraz niewydolnością oddechową (często prowadzącą do konieczności stosowania wentylacji mechanicznej). TRALI rozpoznaje się wówczas, gdy wyżej wymienione objawy nie występowały przed transfuzją, a pojawiły się w jej trakcie lub krótko po niej. W rozpoznaniu TRALI istotną rolę odgrywa wykrywanie przeciwciał reagujących z antygenami leukocytów (anty-HLA) oraz z antygenami granuloocytów (anty-HNA), natomiast na powstanie tego powikłania wpływ mają aktywne biologicznie lipidy oraz cytokiny [65, 66, 67, 68, 69].

- potransfuzyjne reakcje alergiczne i anafilaktyczne pojawiają się w związku z obecnością w osoczu przeciwciał klasy IgG lub IgE, które mogą reagować z obcymi dla organizmu alergenami. Objawy to się świąd, pokrzywka, dreszcze, uczucie gorąca, obrzęk Quincke'go [70, 71, 72, 73].

- poprzetoczeniowe obciążenie krążenia (TACO – transfusion associated circulatory overload) występuje w trakcie lub krótko po transfuzji w rezultacie masywnego i szybkiego przetoczenia krwi. Objawy kliniczne TACO to wzrost ciśnienia tętniczego, duszność, tachykardia, obrzęk płuc, sinica. Ze względu na wystąpienie obrzęku płuc TACO należy różnicować z TRALI. W tym przypadku oznacza się poziom BNP (brain natriuretic peptyde), który jest wykładnikiem niewydolności serca. Poziom BNP jest podwyższony w TACO, podczas gdy w TRALI jest prawidłowy. Przydatne zatem jest oznaczanie poziomu BNP zarówno przed transfuzją jak i po jej ukończeniu, gdyż u około 80% pacjentów z TACO BNP wzrasta o co najmniej 50% [74,75].

- poprzetoczeniowa plamica małopłytkowa (PTP – post transfusion purpura) występuje w ciągu 5 – 10 dni po transfuzji. Charakteryzuje się natychmiastowym spadkiem trombocytów nawet poniżej 10000 mm³ z objawami skazy krwotocznej u pacjentów z prawidłową liczbą płytek przed transfuzją. Mechanizm tego powikłania

polega na tworzeniu specyficznych alloprzeciwciał antiHPA 1a we krwi biorcy. Kliniczne objawy PTP to krwawienie z błon śluzowych, przewodu pokarmowego, układu moczowego. Powikłanie to ma charakter ograniczający się tzn. u pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia powrót prawidłowego poziomu krwinek płytkowych następuje w ciągu 7 – 40 dni [76, 77, 78, 79, 80].

Każdego roku miliony pacjentów ratowanych jest dzięki przetoczeniom krwi oraz jej składników. Powikłania poprzetoczeniowe wpływają na komfort życia pacjenta, przebieg jego choroby a nierzadko prowadzić mogą do jego zgonu. Należy uzmysłwić sobie, iż nadal główną przyczyną powikłań poprzetoczeniowych jest błąd ludzki, nieprzestrzeganie zasad antyseptyki oraz aseptyki oraz nieznanomość zasad, którymi należy się kierować podczas przetaczania krwi i preparatów krwiopochodnych.

2. Cele pracy

1. Wskazanie klinicznych parametrów przedoperacyjnych wpływających na możliwość wykonywania operacji kardiologicznych bez przetaczania krwi i preparatów krwiopochodnych.
2. Wskazanie zależności pomiędzy okołoperacyjnym przetaczaniem krwi i preparatów krwiopochodnych, a czasem trwania zabiegów kardiologicznych, czasem hospitalizacji oraz krwawieniem pooperacyjnym w porównaniu z grupą pacjentów, u których nie było przetoczeń.
3. Wykazanie możliwości przeprowadzania operacji kardiologicznych bez okołoperacyjnego przetaczania krwi i preparatów krwiopochodnych.

3. Materiał i metody

Do badania włączono grupę 54 pacjentów w wieku od 46 do 77 lat, którzy w okresie styczeń – grudzień 2012 roku zostali zakwalifikowani do planowej chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego w krążeniu pozaustrojowym (26 pacjentów) oraz bez krążenia pozaustrojowego (28 pacjentów) w Oddziale Kardiologicznym Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu. Pacjenci przyjmowani byli do oddziału w przeddzień operacji i wówczas przeprowadzono badanie przedmiotowe oraz podmiotowe. Chorzy ci – zwani dalej grupą badaną – w okresie pooperacyjnym nie otrzymywali żadnych preparatów krwi oraz jej składników. Dwoje pacjentów spośród grupy badanej było Świadcami Jehowy. Drugą grupą chorych – zwaną dalej grupą kontrolną – było 54 pacjentów w wieku od 49 do 85 lat, którzy znajdowali się

w oddziale w analogicznym okresie czasu i poddani byli operacjom typu CABG (30 pacjentów) oraz OPCAB (24 pacjentów). Pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali krew i jej składniki w okresie pooperacyjnym. Średnio na jednego pacjenta z tej grupy przypadło 1.9 jednostki koncentratu krwinek czerwonych, 0.4 jednostki osocza świeżo mrożonego, 0.7 jednostki koncentratu krwinek płytkowych oraz 0.7 jednostki krioprecypitatu. W skład grupy kontrolnej weszli pacjenci zbliżeni do grupy badanej pod względem płci, wieku, rodzaju zabiegu (CABG oraz OPCAB) oraz ilości i rodzaju graftów (tętnicze oraz żyłne).

Zabiegi wykonano bez lub przy użyciu krążenia pozaustrojowego. Decyzję o wyborze metody pomostowania tętnic wieńcowych podejmował operator na podstawie indywidualnych preferencji. Operacje w ECC wykonywano w umiarkowanej hipotermii, jako dostęp operacyjny stosując sternotomię pośrodkową. Kaniule umieszczano w świetle aorty i prawego przedsionka. W celu zatrzymania akcji serca oraz późniejszej kardioprotekcji wykorzystano roztwór kardioplegiczny (Cardioplegische Perfusionlosung, Fresenius Kabi, Niemcy) o temperaturze 4° C, prowadząc infuzję płynu do opuszki zakleszczonej aorty w ilości około 15 ml/kg masy ciała. Następnie wykonywano zespolenia obwodowe oraz centralne. Po ustabilizowaniu stanu hemodynamicznego chorego odłączano krążenie pozaustrojowe. Operacje bez krążenia pozaustrojowego wykonywano używając układu stabilizującego Octopus. Nadaje on sercu odpowiednie położenie i utrzymuje je w pozycji pozwalającej na najlepszy dostęp do niedrożnej tętnicy wieńcowej. Stabilizator tkanek w czasie zabiegu utrzymuje niewielką część serca w bezruchu. Po kontroli krwawienia i pozostawieniu drenów, zespalano mostek, tkankę podskórną i skórę. Ranę po pobraniu żyły odpiszczelowej zaopatrywano chirurgicznie natychmiast po uzyskaniu materiału do pomostowania.

Przebieg pooperacyjny oceniany był na podstawie analizy czasu trwania pobytu w oddziale intensywnej terapii medycznej, czasu pobytu w szpitalu oraz utraty krwi

mierzonej objętością drenażu w pierwszej dobie po operacji oraz drenażu całkowitego. Dreny ze śródpiersia oraz opłucnych usuwano pomiędzy trzecią a piątą dobą po operacji.

Oznaczenia parametrów morfologii krwi pacjentów obu grup przed operacją oraz po zabiegu operacyjnym uzyskano stosując automatyczny analizator hematologiczny Sysmex K-4500 znajdujący się w Pracowni Hematologii oraz Koagulologii Szpitala im. J. Strusia w Poznaniu.

Istotność różnic dla zmiennych ilościowych zweryfikowano testem t-Studenta. Założenie o normalności rozkładów sprawdzono poprzez analizę histogramów oraz wykresów kwantylowych, natomiast założenie o jednorodności wariancji testem Levene'a. W przypadku, gdy wariancje istotnie się różniły, użyto testu t-Studenta z poprawką Welcha. Jako miary tendencji centralnej podano średnie i mediany, jako miary rozrzutu odchylenia standardowe, jak również wartości minimalne i maksymalne. Wynikiem testów istotności różnic są odpowiednie p-wartości. Zależności dla zmiennych jakościowych badano przy pomocy testu chi-kwadrat. W tabelach podano licznosci i częstości (w procentach). Założono poziom istotności 0,05. Obliczenia i wykresy wykonano w środowisku R (darmowy program do analiz statystycznych).

4. Wyniki

Najważniejsze dane demograficzne oraz wyniki badań podmiotowych i przedmiotowych obrazują tabele 1 i 2:

Tabela nr 1. Dane demograficzne oraz podstawowe wyniki badań przedmiotowych (płeć, palenie tytoniu, zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, nadciśnienie tętnicze, kwas acetylosalicylowy, klopidogrel, acenokumarol oraz warfaryna przyjmowane do czasu operacji) grupy badanej oraz grupy kontrolnej podczas przyjęcia do oddziału (liczności, częstości i p-wartości testu Chi-kwadrat).

| | gr. badana | % | gr. kontrolna | % | p-wartość |
|----------------------------|-------------------|----------|----------------------|----------|------------------|
| Kobiety | 5 | 9.26 | 5 | 9.26 | 1.000 |
| Mężczyźni | 49 | 90.74 | 49 | 90.74 | 1.000 |
| Palacze | 3 | 5.56 | 2 | 3.70 | 1.000 |
| Byli Palacze | 28 | 51.85 | 19 | 35.19 | 0.120 |
| Zawał serca | 36 | 66.67 | 41 | 75.93 | 0.395 |
| Nadciśnienie tętnicze | 43 | 79.63 | 39 | 72.22 | 0.500 |
| Preparaty przeciwkrzepliwe | 16 | 29.63 | 14 | 25.93 | 0.830 |

Tabela nr 2. Dane demograficzne oraz wyniki podstawowych badań przedmiotowych (wiek, waga, wzrost, częstość pracy serca, skurczowe oraz rozkurczowe ciśnienie tętnicze w momencie przyjęcia do oddziału) grupy badanej oraz grupy kontrolnej podczas przyjęcia do oddziału (średnie, odchylenia standardowe i p-wartości testu t-Studenta).

| | gr. badana | odchylenie | gr. kontrolna | odchylenie | p-wartość |
|----------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|------------------|
| Wiek (lata) | 60.94 | 7.95 | 63.25 | 10.53 | 0.208 |
| Waga (kg) | 75.64 | 14.24 | 75.52 | 14.56 | 0.965 |
| Wzrost (cm) | 171.88 | 12.42 | 170.80 | 12.00 | 0.646 |
| Tętno | 66.60 | 9.48 | 68.18 | 9.37 | 0.384 |
| RR skurczowe | 131.76 | 10.79 | 130.36 | 11.06 | 0.506 |
| RR rozkurczowe | 77.66 | 8.00 | 75.50 | 8.53 | 0.175 |

Wyniki zawarte w tabelach 1 i 2 pokazują, że grupa badana nie różni się w sposób istotny statystycznie od grupy kontrolnej pod względem czynników demograficznych.

Częstość wykonywania poszczególnych zabiegów w grupie badanej oraz grupie kontrolnej obrazuje tabela nr 3, natomiast liczbę oraz rodzaj pomostów w obu grupach przedstawia tabela nr 4

Tabela nr 3. Częstość wykonywania rodzaju zabiegu rewaskularyzacji mięśnia sercowego wśród pacjentów grupy badanej. CABG (Coronary artery bypass graft – operacyjna rewaskularyzacja mięśnia sercowego w krążeniu pozaustrojowym). OPCAB (OFF-pump coronary artery bypass) – operacyjne rewaskularyzacja mięśnia sercowego bez krążenia pozaustrojowego (liczności, częstości i p-wartości testu Chi-kwadrat).

| | gr. badana | % | gr. kontrolna | % | p-wartość |
|-------|-------------------|----------|----------------------|----------|------------------|
| CABG | 26 | 48.15 | 30 | 55.56 | 0.564 |
| OPCAB | 28 | 51.85 | 24 | 44.44 | 0.563 |

Tabela nr 4. Średnia liczba i rodzaj pomostów wśród pacjentów grupy badanej (średnie, odchylenie standardowe i p-wartości testu t-Studenta).

| | gr. badana | odchylenie | gr. kontrolna | odchylenie | p-wartość |
|------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|------------------|
| Pomosty żyłne | 1.58 | 0.69 | 1.54 | 0.66 | 0.758 |
| Pomosty tętnicze | 1.02 | 0.14 | 1.00 | 0.00 | 0.287 |
| Łącznie | 2.11 | 0.94 | 2.02 | 0.90 | 0.604 |

Wyniki zawarte w tabelach 3 i 4 pokazują, że grupy nie różnią się w sposób istotny statystycznie pod względem rodzaju wykonywania zabiegów lub średniej liczby pomostów.

W kolejnych tabelach zaprezentowano wyniki morfologii krwi tętniczej przed operacją i po niej.

Tabela nr 6. Morfologia krwi tętniczej wśród pacjentów grupy badanej i grupy kontrolnej przed operacją.

| | gr. kontrolna | odchylenie | gr. badana | odchylenie | p-wartość |
|--------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| HCT (%) | 39.44 | 4.21 | 41.68 | 4.20 | 0.007 |
| Hb (mmol/l) | 8.51 | 1.05 | 8.90 | 0.97 | 0.046 |
| RBC (mln/ μ l) | 4.52 | 0.53 | 4.73 | 0.45 | 0.031 |
| PLT (tys/ μ l) | 226.39 | 60.26 | 240.78 | 64.25 | 0.233 |
| MCH (pg) | 30.41 | 1.75 | 30.77 | 1.52 | 0.260 |
| MCHC (g/dl) | 34.54 | 1.21 | 34.99 | 1.04 | 0.040 |
| MCV (fl) | 87.89 | 4.19 | 87.93 | 3.79 | 0.962 |
| MPV (fl) | 10.88 | 0.96 | 10.46 | 0.88 | 0.018 |
| APTT (sek.) | 30.97 | 3.68 | 30.39 | 3.86 | 0.425 |

Wyniki morfologii krwi tętniczej przed operacją u pacjentów obu grup zawarte były w granicach norm. Średni wynik HCT dla grupy kontrolnej wynosi $M=39,44\%$ ($SD=4,21$), dla grupy badanej $M=41,68\%$ ($SD=4,20$; $p<0,01$), Hb dla grupy kontrolnej wynosi $M=8,51$ mmol/l ($SD=1,05$), dla grupy badanej $M=8,90$ mmol/l ($SD=0,97$; $p<0,05$), RBC dla grupy kontrolnej wynosi $M=4,52$ mln/ μ l ($SD=0,53$), dla grupy badanej $M=4,73$ mln/ μ l ($SD=0,45$; $p<0,05$). Średni wynik MCHC dla grupy kontrolnej wynosi $M=34,54$ g/dl ($SD=1,21$), dla grupy badanej $M=34,99$ g/dl ($SD=1,04$; $p<0,05$), MPV dla grupy kontrolnej wynosi $M=10,88$ fl ($SD=0,96$), dla grupy badanej $M=10,46$ fl ($SD=0,88$; $p<0,05$). Grupy nie różnią się pod względem PLT, MCH, MCV lub APTT.

Tabela nr 7. Morfologia krwi tętniczej wśród pacjentów grupy badanej i grupy kontrolnej po operacji.

| | gr. kontrolna | odchylenie | gr. badana | odchylenie | p-wartość |
|--------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| HCT (%) | 33.27 | 4.13 | 32.67 | 3.90 | 0.439 |
| Hb (mmol/l) | 6.90 | 1.14 | 6.77 | 0.72 | 0.475 |
| RBC (mln/ μ l) | 3.95 | 0.54 | 4.03 | 0.70 | 0.502 |
| PLT (tys/ μ l) | 232.83 | 88.72 | 247.48 | 107.82 | 0.443 |
| MCH (pg) | 30.29 | 2.31 | 31.10 | 1.73 | 0.040 |
| MCHC (g/dl) | 34.28 | 1.54 | 34.88 | 1.90 | 0.077 |
| MCV (fl) | 88.08 | 4.99 | 88.28 | 3.59 | 0.815 |
| MPV (fl) | 10.77 | 1.12 | 10.09 | 0.88 | 0.001 |
| APTT (sek.) | 31.91 | 4.93 | 31.86 | 4.02 | 0.954 |

W przypadku większości wyników morfologii krwi tętniczej po operacji pacjenci z grupy badanej i kontrolnej nie różnią się. Występują jednak istotne różnice w wynikach MCH i MPV. Średni wynik MCH dla grupy kontrolnej wynosi $M=30,29$ pg ($SD=2,31$), dla grupy badanej $M=31,10$ pg ($SD=1,73$; $p<0,05$), natomiast MPV dla grupy kontrolnej wynosi $M=10,77$ fl ($SD=1,12$), dla grupy badanej $M=10,09$ fl ($SD=0,88$; $p<0,01$).

W trzech poniższych tabelach zaprezentowano podstawowe dane statystyczne (czas operacji, czas pobytu w oddziale pooperacyjnym, całkowity czas pobytu w szpitalu po operacji, objętość drenażu w pierwszej dobie po operacji oraz objętość drenażu całkowitego).

Tabela nr 8. Podstawowe uśrednione dane dla grupy badanej:

| | średnia | odchylenie | mediana | min | max |
|-------------------------|----------------|-------------------|----------------|------------|------------|
| Wiek (lata) | 60.94 | 7.95 | 61 | 45 | 78 |
| Czas operacji (h) | 155.09 | 33.90 | 160 | 80 | 235 |
| Pobyt w oddz. poop. (h) | 20.17 | 6.26 | 18 | 15 | 49 |
| Pobyt po operacji (dni) | 6.94 | 1.31 | 7 | 3 | 11 |
| Drenaż całkowity (ml) | 697.96 | 258.50 | 685 | 310 | 1410 |
| Drenaż w 1. dobie (ml) | 354.72 | 168.27 | 325 | 110 | 760 |

Tabela nr 9. Podstawowe uśrednione dane dla grupy kontrolnej:

| | średnia | odchylenie | mediana | min | max |
|-------------------------|----------------|-------------------|----------------|------------|------------|
| Wiek (lata) | 63.25 | 10.53 | 63 | 45 | 90 |
| Czas operacji (h) | 151.63 | 41.64 | 152 | 55 | 250 |
| Pobyt w oddz. poop. (h) | 25.38 | 10.10 | 21 | 15 | 66 |
| Pobyt po operacji (dni) | 7.71 | 2.15 | 7 | 5 | 16 |
| Drenaż całkowity (ml) | 823.08 | 357.32 | 715 | 310 | 2110 |
| Drenaż w 1. dobie (ml) | 477.50 | 207.08 | 425 | 200 | 1070 |

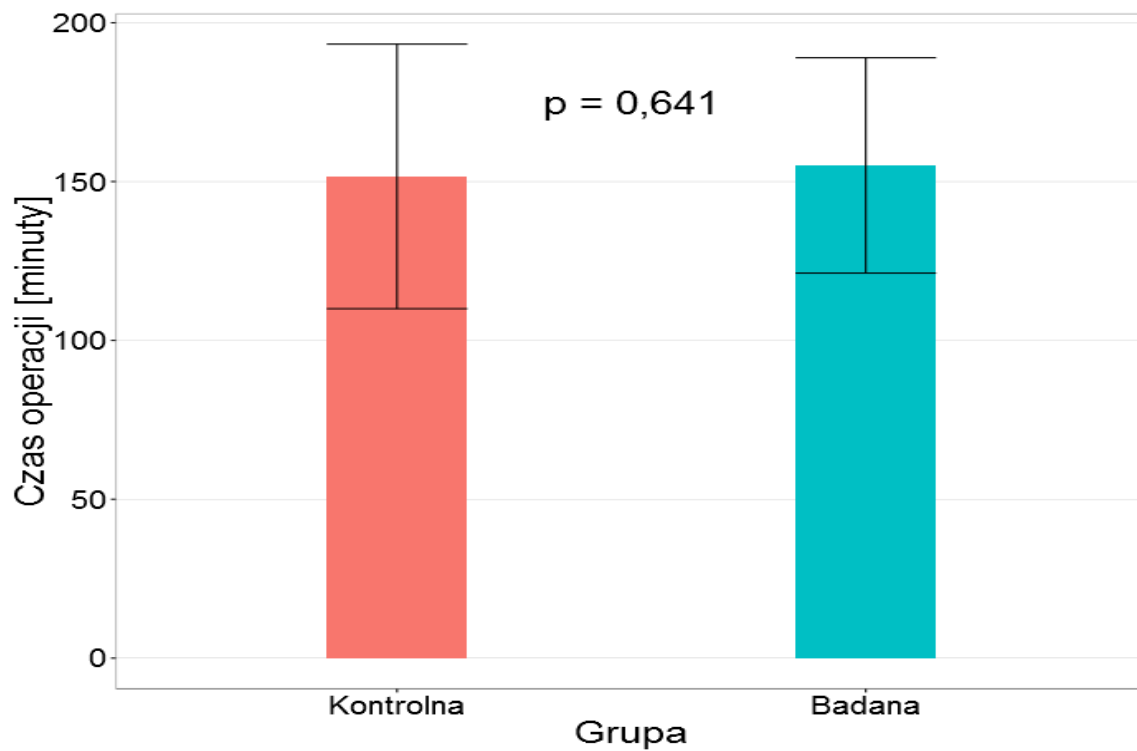
Tabela nr 10. Zestawienie podstawowych zależności grup badanej oraz kontrolnej:

| | gr. kontrolna | odchylenie | gr. badana | odchylenie | p-wartość |
|-------------------------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Wiek (lata) | 63.25 | 10.53 | 60.94 | 7.95 | 0.208 |
| Czas operacji (h) | 151.63 | 41.64 | 155.09 | 33.90 | 0.641 |
| Pobyt w oddz. poop. (h) | 25.38 | 10.10 | 20.17 | 6.26 | 0.002 |
| Pobyt po operacji (dni) | 7.71 | 2.15 | 6.94 | 1.31 | 0.030 |
| Drenaż całkowity (ml) | 823.08 | 357.32 | 697.96 | 258.50 | 0.042 |
| Drenaż w 1. dobie (ml) | 477.50 | 207.08 | 354.72 | 168.27 | 0.001 |

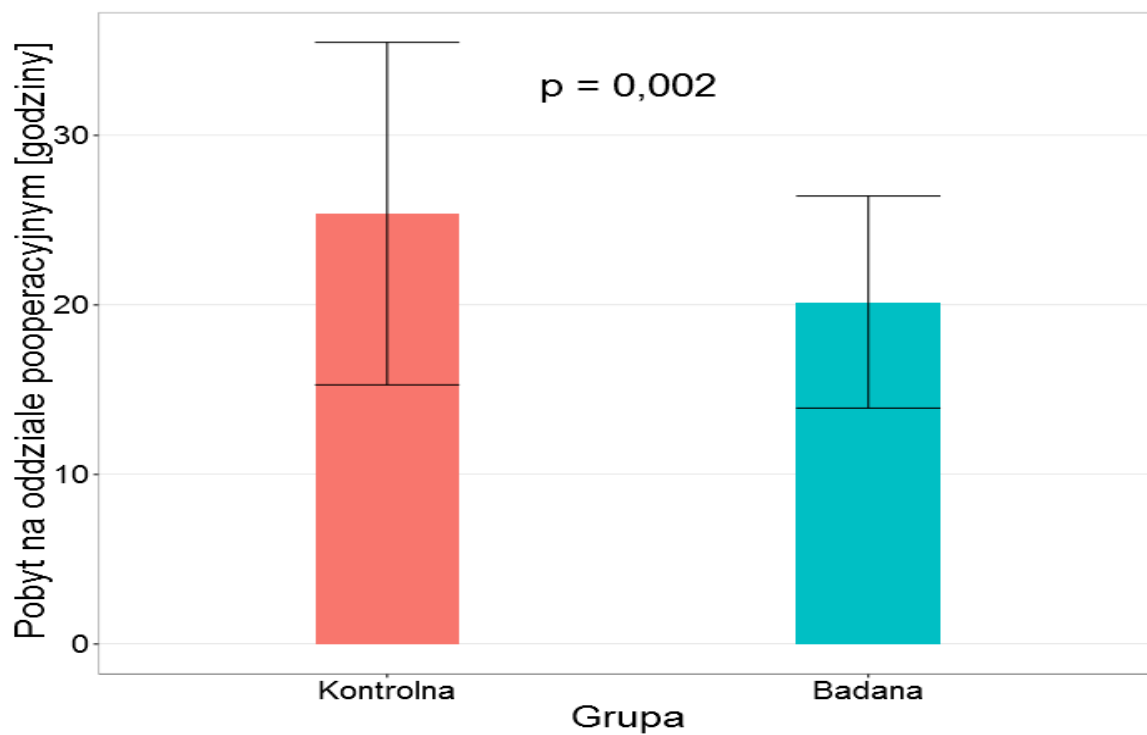
Grupy badana oraz kontrolna nie różnią się w sposób istotny statystycznie pod względem wieku lub czasu operacji. Natomiast pacjenci z grupy badanej krócej przebywali w oddziale pooperacyjnym (M=20,17 godz., SD=6,26) od pacjentów z grupy kontrolnej (M=25,38 godz., SD=10,10; $p<0,01$) oraz ogólnie w szpitalu po operacji (grupa badana: M=6,94 dni, SD=1,31; grupa kontrolna: M=7,71, SD=2,15; $p<0,05$). Mniejszy był również drenaż całkowity (grupa badana: M=697,96 ml, SD=258,50; grupa kontrolna: M=823,08, SD=357,32; $p<0,05$) oraz w pierwszej dobie (grupa badana: M=354,72 dni, SD=168,27; grupa kontrolna: M=477,50, SD=207,08; $p<0,01$).

Poniżej zaprezentowano ryciny obrazujące podstawowe zależności wynikające z tabel nr 8 i 9. Obrazują one średnie arytmetyczne, poziome linie znajdują się w odległości odchylenia standardowego od średniej.

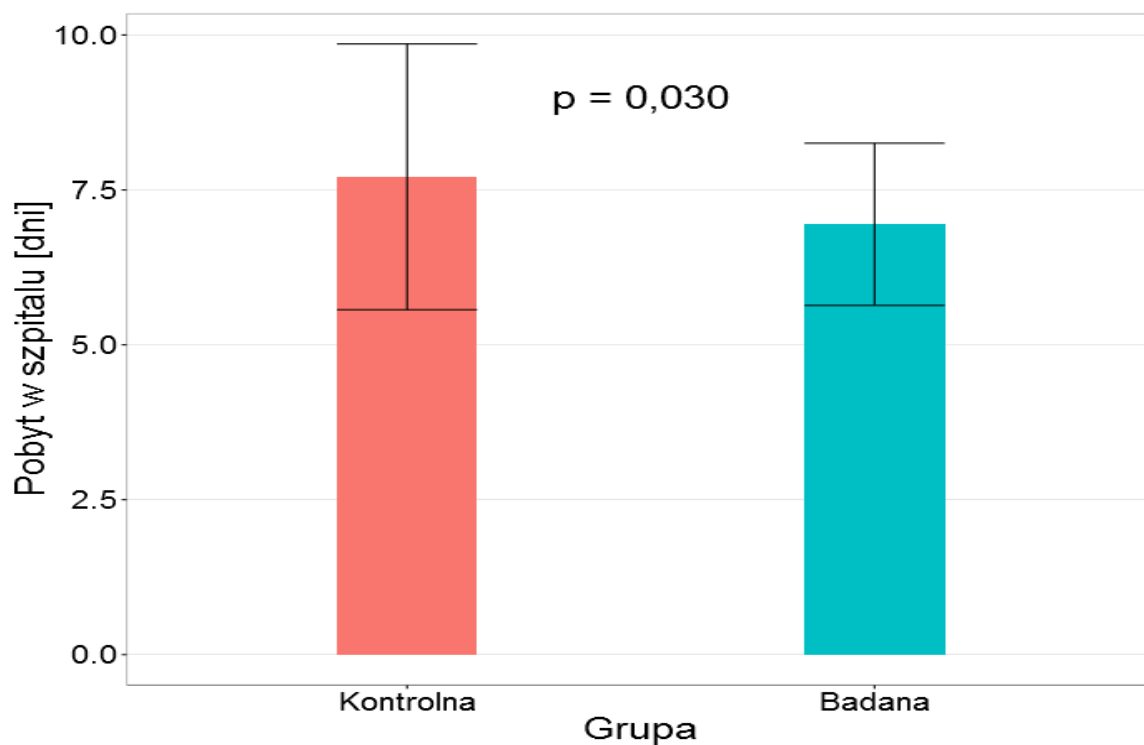
Rycina nr 1. Porównanie czasu trwania operacji pacjentów grupy badanej i grupy kontrolnej:



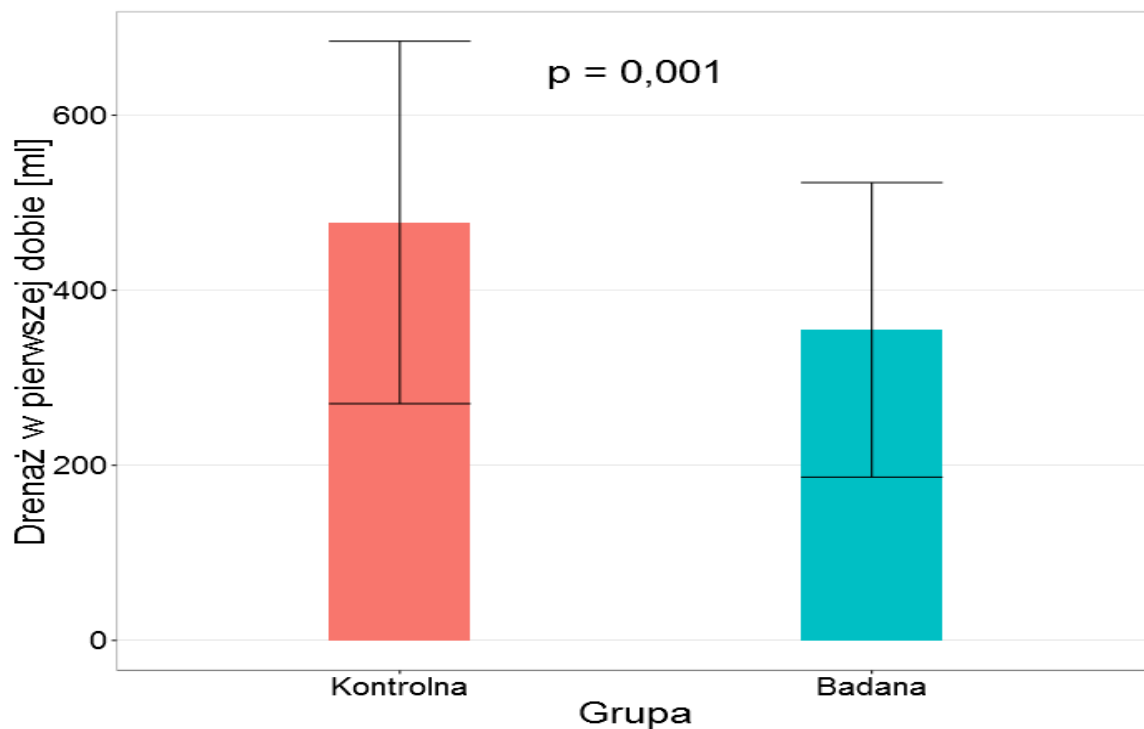
Rycina nr 2. Porównanie czasu pobytu obu grup w oddziale pooperacyjnym (w godzinach):



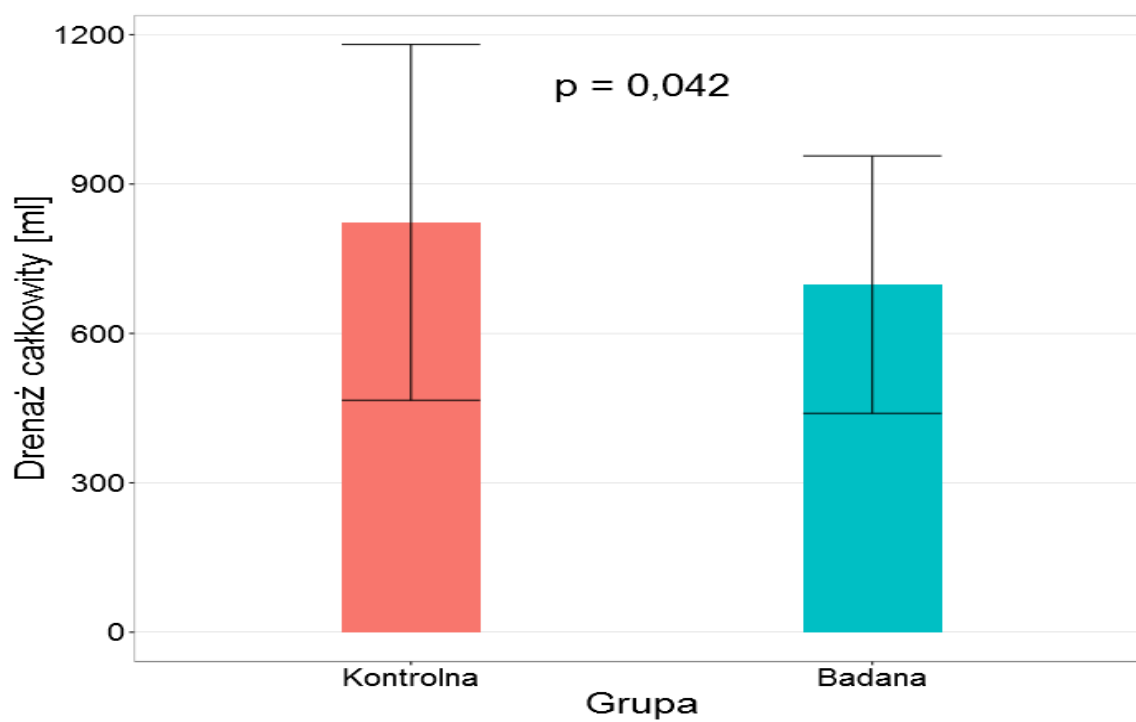
Rycina nr 3. Porównanie czasu pobytu w szpitalu po operacji w obu grupach (w dniach):



Rycina nr 4. Porównanie objętości drenażu pooperacyjnego w pierwszej dobie w obu grupach (w ml):



Rycina nr 5. Porównanie objętości całkowitego drenażu pooperacyjnego w obu grupach (w ml):



5. Dyskusja

Pomostowanie aortalno-wieńcowe jest najczęściej na świecie wykonywanym zabiegiem w kardiologii dorosłych. W 2012 roku, czyli w okresie, w którym zebrany został materiał do powyższej pracy w Polsce wykonano 14239 tego typu procedur, z czego w Wielospecjalistycznym Szpitalu Miejskim im. Józefa Strusia wykonano ogółem 616 takich operacji - 72 z nich stanowiły operacje bez użycia krążenia pozaustrojowego (OPCAB) [81]. W znakomitej większości przypadków niezależnie od metody przeprowadzonego zabiegu (CABG, OPCAB) pacjenci wymagali przetoczeń krwi lub jej składników. Szereg doniesień wskazuje jednoznacznie, iż po operacji rewaskularyzacji mięśnia sercowego w krążeniu pozaustrojowym (w związku z podażą większej ilości heparyny oraz zaburzeniami krzepnięcia wywołanymi przez CPB) drenaż pooperacyjny zazwyczaj jest wyższy [82, 83]. Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), koncentratu krwinek płytkowych (KKP), krioprecypitatu (CPAG) lub osocza świeżo mrożonego (FFP) wykonuje się w oparciu o szereg badań laboratoryjnych takich jak wartość hematokrytu, poziomu hemoglobiny, fibrynogenu, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT – prawidłowe wartości wynoszą 25-37 sekund i uwarunkowane są prawidłowymi stężeniami czynników wewnątrzpochodnego toru krzepnięcia), liczby płytek krwi, aktywowanego czasu krzepnięcia (ACT – czas potrzebny do wytworzenia się skrzepu – prawidłowy waha się w granicach 90 – 130 sekund) lub międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR - oceniający sprawność zewnątrzpochodnego układu aktywacji protrombiny). Należy jednak pamiętać, iż niejednokrotnie decyzje o przetoczeniu preparatów krwi podejmowane są w oparciu o subiektywną ocenę chirurga lub anestezjologa. Każdy pacjent kwalifikowany do operacji choroby wieńcowej z założenia jawi się jako ten, u którego wykonanie zabiegu bez

transfuzji jest możliwe, jednakże rozbudowany wywiad chorobowy sugerujący długi pobyt w oddziale pooperacyjnym, niski poziom hemoglobiny oraz zaburzenia koagulologiczne z reguły są czynnikami dyskwalifikującymi pacjentów do operacji bez użycia krwi i jej składników.

Obie grupy pacjentów – badana oraz kontrolna – poddane procedurze chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego nie różniły się w sposób istotny statystycznie pod względem rodzaju wykonanej operacji (CABG w ECC - grupa badana 26 pacjentów, grupa kontrolna 30 pacjentów; OPCAB – grupa badana 28 pacjentów, grupa kontrolna 24 pacjentów). Brak istotności statystycznej dotyczyła również ilości wykonanych graftów (na pacjenta grupy badanej przypadło średnio 1,6 pomostu żylnego oraz 1 pomost tętniczy, na pacjenta grupy kontrolnej 1,5 pomostu żylnego oraz 1 pomost tętniczy). Wyniki badań własnych sugerują, iż wiek pacjenta, jego waga, pilność zabiegu czy przyjmowanie doustnych antykoagulantów lub leków przeciwplatekcyjnych nie wpływają w sposób istotny na możliwość wykonania chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego bez przetoczeń preparatów krwi. W okresie poprzedzającym przyjęcie do szpitala z powodu choroby wieńcowej jak również w ciągu kilkunastu godzin po przyjęciu do oddziału każdy pacjent poddawany jest szczegółowym badaniom. Należą do nich koronarografia, badanie echokardiograficzne, EKG, badanie rentgenowskie klatki piersiowej a u pacjentów po 65 roku życia lub z epizodami udarów ośrodkowego układu nerwowego dodatkowo wykonywane jest badanie USG Doppler naczyń dogłowych. Wykonuje się również pełen panel badań biochemicznych - oznaczenie poziomu troponiny I, CPK, CK-MB, kreatyniny, CRP (białko C-reaktywne, którego poziom podwyższony jest w stanach zapalnych), HbA1C (hemoglobina glikowana określająca ryzyko powstania przewlekłych powikłań cukrzycowych), oznaczenie parametrów dotyczących koagulologii – poziomu fibrynogenu, APTT, INR oraz badanie morfologii krwi tętniczej. Uzbrojeni w wyniki tych

badania możemy przewidzieć ewentualne powikłania mogące nastąpić w okresie pooperacyjnym. Możemy również wybrać najbardziej optymalną metodę leczenia.

Drenaż o zwiększonym natężeniu w okresie pooperacyjnym jest częstym powikłaniem w kardiochirurgii. Wynika on nie tylko z heparynizacji pacjenta podczas prowadzenia krążenia pozaustrojowego ale również z zachodzących podczas użycia aparatu procesów fibrynolizy oraz mechanicznego uszkodzenia krwinek przez pompę rolkową [84]. Należy uwzględnić również fakt, iż zabiegi te przeprowadzane są w klimatyzowanych salach operacyjnych co bezpośrednio przekłada się na nieznaczne obniżenie temperatury ciała pacjenta skutkujące zaburzeniami procesów krzepnięcia [85]. Na intensywność oraz wielkość drenażu niebagatelny wpływ ma również doświadczenie zespołu operującego. Masywne krwawienie pooperacyjne skutkować może wystąpieniem zakażenia, powikłań zatorowo-zakrzepowych oraz koniecznością reoperacji co prowadzi do przedłużonej hospitalizacji pacjenta [86]. Konsekwencją wzmożonego drenażu jest zazwyczaj wzrost ilości przetaczanych preparatów krwi dlatego tak ważne jest uzyskanie wyrównanego poziomu morfologii krwi tętniczej (należy wspomnieć, iż po zakończeniu krążenia pozaustrojowego w aparacie niejednokrotnie znajduje się jeszcze duża ilość krwi pacjenta, którą można zwrotnie przetoczyć), odpowiedniego zakresu ACT oraz skrupulatne przeprowadzenie przez chirurga hemostazy mechanicznej przed zamknięciem klatki piersiowej.

Wśród 54 pacjentów grupy badanej znalazło się dwoje Świadców Jehowy. Ten szczególny typ chorych, którym religia zakazuje transfuzji a których w Polsce jest około 120 tysięcy, niejednokrotnie budzi obawy wśród personelu medycznego oddziałów gdzie przetoczenia preparatów krwi są dość częste. Niejednokrotnie stwarza to problem natury medycznej oraz etycznej wynikający z konieczności uszanowania przekonań religijnych. Powyższa praca oraz literatura światowa – Tanaka oraz współpracownicy z Uniwersytetu w

Chicago, Garcia oraz wspólnicy z Oddziału Kardiorakochirurgii Uniwersytetu w Miami, Perotti z Oddziału Torakochirurgii oraz Chirurgii Serca i Naczyń w Besancon we Francji a także inni - w sposób jednoznaczny pokazuje, iż przy odpowiednim postępowaniu przedoperacyjnym przeprowadzenie zabiegów kardiochirurgicznych u tych chorych jest wykonalne oraz bezpieczne [87, 88, 89, 90, 91]

Podejmując temat transfuzji krwi oraz jej składników nie można pominąć aspektów ekonomicznych tej procedury. Rozporządzenie ministra zdrowia na podstawie art. 19 ust. 2 ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 roku o publicznej służbie krwi (Dz. U. Nr 106, poz 681, z póź. zm.) określa wysokość opłat za krew i jej składniki, które w 2012 roku przedstawiały się następująco: koncentrat krwinek czerwonych uzyskany z jednostki krwi pełnej - 176 PLN za jednostkę, koncentrat krwinek płytkowych z krwi pełnej – 93 PLN za jednostkę, osocze świeżo mrożone po karencji uzyskane z jednostki krwi pełnej lub metodą aferezy – 135 PLN za jednostkę, krioprecypitat – 140 PLN za jednostkę. Należy pamiętać również, iż w większości szpitali wnosi się dodatkową opłatę za usługi wykonane w godzinach 21:00 – 7:00. W szpitalu im. J. Strusia w Poznaniu usługa ta wyceniona jest na 220 PLN. W 2012 roku w oddziale kardiochirurgii szpitala im. J. Strusia w Poznaniu zużytych zostało 3958 jednostek KKCz, 1890 jednostek FFP, 706 jednostek CPAG oraz 796 jednostek KKP. Wśród 54 pacjentów grupy badanej zużyto 101 jednostek KKCz (17.776 PLN), 22 jednostki FFP (2.970 PLN), 40 jednostek KKP (3.720 PLN) oraz 38 jednostek CPAG (5.320 PLN) co daje łączną kwotę 29.786 PLN. Patrząc przez pryzmat wysokich nakładów finansowych na przeprowadzone transfuzje rodzi się pytanie czy była bezwzględna zasadność przetaczania pacjentom krwi oraz jej składników. Wyniki własne badania jednoznacznie potwierdzają, iż całkowity koszt leczenia pacjentów niewymagających transfuzji jest niższy.

Krew jest płynną tkanką łączną a więc jej przetoczenie z pełnym przekonaniem

nazwać można swoistego rodzaju przeszczepem. Szeroka gama preparatów krwi daje lekarzowi mnogość możliwości terapeutycznych co może nieść ze sobą szereg powikłań. Szacuje się, iż nawet u 10% biorców krwi i jej składników obserwować można mniej lub bardziej nasilone reakcje poprzetoczeniowe [92, 93]. W przypadku zaobserwowania poważnych, zagrażających życiu reakcji poprzetoczeniowych należy niezwłocznie powiadomić RCKiK, z którego otrzymano krew lub jej składniki. Rozwój testów laboratoryjnych oraz technologii inaktywacji patogenów sprawia, że ryzyko infekcji po przetoczeniu krwi lub jej składnika jest niewielkie, aczkolwiek aby uniknąć wszelkich niechcianych skutków jakie niesie ze sobą transfuzja należy jak najszerszej stosować skojarzone ze sobą metody dla niej alternatywne.

W jednostkach służby zdrowia gdzie w co najmniej czterech oddziałach przetacza się krew i jej składniki na podstawie art. 21 ust. 3 ustawy z dnia 22 sierpnia 1997 roku o publicznej służbie zdrowia (Dz. U. Nr 106 , poz. 681 z późn. zm.) powinny funkcjonować Komitety Transfuzjologiczne współpracujące z najbliższymi RCKiK oraz bankami krwi, nadzorujące transfuzje krwi i jej składników, określające jej celowość oraz prowadzące dokumentację z nimi związane [94].

Pamiętać należy również aby przed przetoczeniem krwi lub jej składników uzyskać co najmniej ustną zgodę pacjenta, natomiast w przypadku braku zgody wymagane jest jego pisemne oświadczenie. Lekarz lub pielęgniarka z uprawnieniami do transfuzji dokonują następnie oceny zgodności danego preparatu z biorcą a następnie na karcie zgodności lub na formularzu zawierającym próbę zgodności winni złożyć swój podpis. Zobowiązani są również do obserwacji chorego podczas prowadzenia transfuzji. Personel medyczny oddziałów, w których przetacza się znaczne ilości preparatów krwi ma świadomość wystąpienia niepożądanych następstw transfuzji jednakże bezpośrednich czynników ryzyka takich jak nieprzestrzeganie zasad antyseptyki i aseptyki lub omyłkowe

podłączenie preparatu krwi niezgodnego grupowo nie sposób zasadniczo wyeliminować.

Wyniki płynące z powyższej pracy jak i liczne metaanalizy jednoznacznie wskazują, iż konieczność przetoczenia preparatów krwi u pacjentów poddawanych chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego w istotny sposób wpływa na długość pobytu pacjentów w oddziale pooperacyjnym oraz w szpitalu zwiększając zatem ich średni koszt leczenia. W sposób zbieżny fakt ten przedstawiają Paone i współpracownicy z Oddziału Kardiochirurgii Szpitala Uniwersyteckiego w Michigan, Zhu oraz współpracownicy z Oddziału Chirurgii Naczyń i Serca z Uniwersytetu Medycznego w Guangzhou w Chinach, Gross i współpracownicy z Oddziału Kardiorakochirurgii Wschodniego Centrum Medycznego w Bangor w Stanie Maine oraz Santos i współpracownicy z Oddziału Chirurgii Serca i Naczyń Szpitala w Sao Paulo [95, 96, 97, 98, 99, 100, 101].

Mnogość czynników mogących wpłynąć na możliwość wykonania chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego bez przetoczeń krwi i preparatów krwiopochodnych jest trudna do przewidzenia, aczkolwiek łącząc kilka alternatywnych dla transfuzji metod operacje takie można wykonać bezpiecznie a biorąc pod uwagę ilość ewentualnych zdarzeń niepożądanych oraz względy ekonomiczne związane z transfuzją krwi i jej składników zasadne jest ograniczenie do minimum konieczności jej stosowania.

6. Wnioski

1. Nie wykazano wpływu przedoperacyjnych parametrów klinicznych na możliwość wykonywania operacji kardiochirurgicznych bez przetaczania krwi i preparatów krwiopochodnych.
2. U pacjentów nie wymagających okołoperacyjnych przetoczeń krwi i preparatów krwiopochodnych nie obserwuje się istotnie dłuższego czasu trwania zabiegów kardiochirurgicznych oraz czasu hospitalizacji, a ilość pooperacyjnej utraty krwi mierzonej objętością drenażu jest mniejsza.
3. Przeprowadzanie operacji kardiochirurgicznych bez przetoczeń krwi i preparatów krwiopochodnych jest możliwe i bezpieczne.

Piśmiennictwo

1. Skalski J.H. Początki chirurgii Serca. Część I. Zranienie serca... Szlachetne Zdrowie. Kwartalnik Śląskiego Centrum Chorób Serca. 2003 Grudzień; 5: 14-15
2. McLean J. The discovery of heparin. *Circulation*. 1959; 19: 75-8
3. Noszczyk W. Zapalenia zakrzepowe żył kończyn. Dział Wydawnictw Akademii Medycznej, Warszawa 1984, ISBN 8320031427
4. Gibbon J. H. Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Recent Advances in Cardiovascular Physiology and Surgery*, Minn. Med. 1954; 37: 171
5. Karl Landsteiner (14 czerwca 1868 – 26 czerwca 1943). Austriacki lekarz patolog i immunolog. Wyróżnił trzy grupy krwi, za co w 1930 roku otrzymał Nagrodę Nobla. W 1940 roku z Aleksandrem Wienerem odkrył czynnik Rh
6. Fedorowski G. Ludwik Hirszfild . Nasza Księgarnia. Warszawa 1985, ISBN 8310086830
7. Traczyk W., Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. PZWL Warszawa 2015: 398-421, ISBN 9788320049466
8. Greenwalt J. The history and future of transfusion medicine. *Transfusion Today*. 1995 Aug (23); ISSN 1015-3276
9. R. Gutt. Dzieje nauki o krwi. PZWL, Warszawa, 1975: 104
10. Ibidem, s. 105
11. Von Bonin W, Bagge E, Herrlinger R. Laureaci Nagrody Nobla. *Chemia, fizyka, medycyna*. Warszawa 1969
12. Źródło: www.nik.gov.pl: krwiodawstwo i krwiolecznictwo w liczbach 2013
13. Źródło: Instytut Hematologii i Transfuzjologii (www.ihit.waw.pl), Narodowe Centrum Krwi (www.nck.gov.pl) oraz Ministerstwo Zdrowia (www2.mz.gov.pl)

14. Szczeklik A., Gajewski P.: Interna Szczeklika 2014, ISBN 9788374304054
15. Kreimeien U., Messmer K. Hemodilution In clinical surgery. State of The Art. 1996; 31 :490-491
16. Barile L., Fominskiy E., Di Tomasso N., Alpizar Casrto L.E., Landoni G., DeLuca M., Bignami E., Sala A., Zangrillo A., Monaco F. AcuteNormovolemic hemodilution reduces allogeneic red blood cell transfusion in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Anesth Analog. 2016 Sep. 23
17. Golb A.B., Roth R.I., Levin J., London M.J., Noall R.A., Hauck W.W., Cloutier M., Verrier E., Mangano D.T. Changes in blond coagulation during and following cardiopulmonary by-pass: lack of correlation with clinical bleeding. Am. J. Pathol. 1996; 106: 87
18. Holsworth R.E. Jr, Shecterle L.M., St Cyr J.A., Sloop G.D. Importance of monitoring blood viscosity during cardiopulmonary bypass. Perfusion 2013 Jan; 28(1): 91-2
19. Traczyk W., Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. PZWL Warszawa 2015: 514-519, ISBN 9788320049466
20. Neumann F.J., Schmid-Schönbein H., Malotta H. Effect of temperature dependent changes in mechanical stability of red cell aggregates on relative apparent whole blood viscosity. Biorheology. 1987; 24: 463-472
21. Neumann F.J., Schmid-Schönbein H., Ohlenbusch H. Temperature – dependence of red cell aggregation. Pflugers Arch 1987; 408: 524-530
22. Musiał J., Głuszko P. Zaburzenie krzepnięcia krwi w krążeniu pozaustrojowym. Pol. Tyg. Lek. 1987; 42: 899
23. Spahn D.R., Goodnough L.T. Alternatives to blood transfusions. Lancet 2013 May

- 25; 381 (9880): 1855-65
24. Avgerinos D.V., DeBois W., Salemi A. Blood conservation strategies in cardiac surgery: more is better. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Nov; 46(5): 865-70
25. Niechwiadowicz-Czapka T., Klimczok A. Leczenie krwią. PZWL 2015, ISBN 9788320042412
26. Źródło: www.nck.gov.pl/krwiodawcy-2/autotransfuzja/
27. Esfandiari B.R., Bistgani M.M., Kabiri M. Low dose tranexamic acid effect on post-coronary artery bypass grafting bleeding. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2013 Dec; 21(6): 669-74
28. Ali Shah M.U., Asghar M.I., Siddiqi R., Chaudhri M.S., Janjua A.M., Iqbal A. Topical application of tranexamic acid reduces postoperative bleeding in open-heart surgery: myth or fact. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Mar; 25(3): 161-5
29. Pugh S.C. Wielogorski A.K. A comparison of the effects of tranexemic acid and low dose aprotinin on blood loss homologous blood usage in patients undergoing cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 1995; 9: 240-244
30. Speekerbrink R.G., Vonk A.B., Wildevuur C.R., Eijnsman L. Hemostatic efficacy of dipyridamole, tranxemic acid and aprotinin in coronary bypass grafting. *The Annals of Thoracic Surgery*, 1995; 59: 438-442
31. Dardasthi A., Ederoth P., Algotsson N., Bronden B., Grins E., Larsson M., Nozohoor S., Zinko G., Bjursten H. Erythropoietin and protection of renal function in cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2014 Sep; 121(3): 582-90
32. Fullerton D.A., Cambell D.N., Whitman G.J. Use of recombinant Erythropoietin to correct severe preoperative anemia. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 825-826
33. Gaudiani V.A., Mason H.D. Preoperative Erythropoietin In Jehovah's Witnesses

- who require cardiac procedures. *Ann Thorac Surg* 1991; 50: 823-824
34. Hallberg L. Prevention of iron deficiency. *Bailleres Clin Haematol* 1994; 7(4): 805-14
 35. Sankar M.J., Chandrasekaran A., Kumar P., Thukral A., Agarwal R., Paul V.K. Vitamin K prophylaxis for prevention of vitamin K deficiency bleeding: a systematic review. *J Perinatol*. 2016 May; 36 Suppl 1: 29-35
 36. Van Poucke S., Stevens K., Marcus A.E., Lance M. Hypothermia: effects on platelet function and hemostasis. *Thromb J*. 2014 Dec 9; 12(1): 31
 37. Tonz M., Mihaljevic T., von Segesser L.K. et al. Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Ann Thorac Surg*. 1995; 59(1): 137-43
 38. Weltert L., D'Aleo S., Chirichilli I., Falco M., Turani F., Bellisario A., De Paulis R. Prospective randomized clinical trial of HEMOPATCH topical sealant in cardiac surgery. *Surg Technol Int*. 2016 Jul
 39. Rousou J.A. Use of fibrin sealants in cardiovascular surgery : a systematic review. *J Card Surg*. 2013 May; 28(3): 238-47
 40. Cooley D.A., Crawford E.S., Howell J.F., Beal A.C. Jr. Open heart surgery In Jehovah's Witnesses. *Am J Cardiol* 1964; 13: 779-781
 41. Lewis C.T.P., Murphy M.C., Cooley D.A. Risk factors for cardiac operations In Jehovah's Witnesses. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 448-450
 42. Moraca R.J., Wanamaker K.M., Bailey S.H., et al. Strategies and outcomes of cardiac surgery in Jehovah's Witnesses. *J Card Surg*. 2011 Mar; 26(2): 135-43
 43. McCartney S., Guinn N., Roberson R., Broomer R., White W., Hill S. Jehovah's Witnesses and cardiac surgery: a single institution's experience. *Transfusion*. 2014 Oct; 54 (10 pt2): 2745-52

44. Davenport R.D. Postępowanie w przypadku powikłań poprzetoczeniowych. [W:] Mintz P.D., red. Leczenie krwią. Zasady postępowania klinicznego. AABB Press/Sekcja Transfuzjologiczna Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 1999/2000: 397
45. Murphy M.F., Kay J.D.S. Patent identification: problems and potential solutions. *Vox Sang*, 2004; 87 (Suppl.2): 197
46. Williamson L., Cohen H., Love E. et al. The serious hazard of transfusion (SHOT) initiative. The UK approach to haemovigilance. *CME bulletin Haematology* 2000; 3 (Suppl.2): 35
47. Shander A., Lobel G.P., Javidroozi M. Transfusion practices and risk. *Expert Rev Hematol*. 2016 Jun; 9(6): 597-605
48. Dodd R. Other emerging viral pathogens. *Vox Sang*. ISBT Science Series. 2006; 1: 257
49. Das R., Hansda U. Transfusion transmitted diseases in perioperative and intensive care settings. *Indian J Anaesth*. 2014 Sep; 58(5): 552-7
50. Burns K.H., Werch J.B. Bacterial contamination of platelet units. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2004; 128: 279
51. Chamberland M.E. Emerging infectious agents: do they pose a risk to the safety transfused blood and blood products? *Clin. Infect. Dis*. 2002; 34: 797.
52. Ironside J.W. Human prion diseases. Biology and transmission by blood. *Vox Sang*. 2006; 1: 15
53. Engelbrecht S., Wood E.M., Cole-Sinclair M.F. Clinical transfusion practice update: haemovigilance, complications, patient blood management and national standards. *Med J Aust*. 2013 Sep 16; 199(6): 397-401
54. Ambruso D.R. Acute hemolytic transfusion reaction. W: Hillyer C.D., Silberstein

- L.E., Ness P.M., Anderson K.C. Blood banking and transfusion medicine-basic principles and practice. Churchill Livingstone, Philadelphia 2003: 391-395
55. Davenport R.D. Postępowanie w przypadku powikłań poprzetoczeniowych. [W:]. Mintz P.D., red. Leczenie krwią. Zasady postępowania klinicznego. AABB Press/Sekcja Transfuzjologiczna Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 1999/2000: 397
56. Łętowska M. Medyczne zasady pobierania krwi, oddzielania jej składników i wydawania, obowiązujące w jednostkach organizacyjnych publicznej służby krwi. Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Warszawa 2006, ISBN 9788390205885
57. Menendez J.B., Edwards B. Early identification of acute hemolytic transfusion reactions: realistic implications for best practice in patient monitoring. *Medsurg Nurs.* 2016 Mar-Apr; 25(2): 88-90
58. Mariańska B. Zarys hematologii klinicznej. [W:] Mariańska B., Fabiańska-Mitek J., Indyga J. red. Badania laboratoryjne w hematologii. PZWL Warszawa 2003: 43, ISBN 9788320043679
59. Heddle N.M. Febrile nonhemolytic transfusion reaction. W: Popovsky M.A. Transfusion reactions 3rd edition. AABB Press, Bethesda, 2007: 57-104
60. Savage W.J. Transfusion reactions. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Jun; 30(3): 619-34
61. Alvarado-Ramy F., Kuehnert M.J., Alonso-Echanove J. et. al. A multistate cluster of red blood cell transfusions reactions associated with use of a leucocyte reduction filter. *Transfus. Med.* 2006; 16: 41
62. Ezidiegwu C.N., Lauenstein K.J., Rosales L.G. et. al. Febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004; 128: 991
63. Delaney M., Wendel S., Bercovitz M.S., et al. Transfusion reactions: prevention,

- diagnosis and treatment. *Lancet*. 2016 Apr 12. pii: S0140-6736(15) 01313-6
64. Król D., Drybańska B., Mazur B. Filtracja-najskuteczniejsza metoda usuwania krwinek białych krwi i jej składników. *Acta. Haematol. Pol.* 2005; 36: (Supl. 4) 399
 65. Toy P., Popovsky M.A., Abraham D.M. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 721-726
 66. Schweisfurth H., Sopivnik I., Moog R. Transfusion-related acute lung injury. *Pneumologie*. 2014 Sep; 68(9): 599-603
 67. Bux J., Sasch U.J.H. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol* 2007; 136: 788-799
 68. Kumar R., Sedky M.J., Varghese S.J., Sharawy O.E. Transfusion related acute lung injury (TRALI): a single institution experience of 15 years. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016 Sep; 32(3): 320-7
 69. Żupańska B. Potransfuzyjna ostra niewydolność oddechowa (Transfusion-related acute lung injury TRALI) - niebezpieczne i za rzadko rozpoznawane powikłanie poprzetoczeniowe. *Acta Haematol. Pol.* 2001; 32: (Supl. 4) 359
 70. Vamvacas E.C. Allergic and anaphylactic reaction. W: Popovsky M.A. *Transfusion reaction 3rd edition*. AABB Press, Bethesda 2007: 105-156
 71. Hirayama F. Current understanding of allergic transfusion reactions: incidence, pathogenesis, laboratory, tests, prevention and treatment. *Br J Haematol.* 2013 Feb; 160(4): 434-44
 72. Domen R.E., Hoeltge G.A. Allergic transfusion reactions. An evaluation of 273 consecutive reactions. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003; 127: 320
 73. Matsuyama N., Yasui K., Amakishi E., Hayashi T., Kuroishi A., Ishii A., Matsukura H., Tani Y., Furuta R.A., Hirayama F. The IgE-dependent pathway in

- allergic transfusion reactions: involvement of donor blood allergens other than plasma proteins. *Int J Hematol.* 2015 Jul; 102(1): 93-100
74. Ozier Y. The prevention of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Clin Biol.* 2014 Nov; 21(4-5): 153-7
75. Tseng E., Spradbrow J., Cao X., Callum J., Lin Y. An order set and checklist improve physician transfusion ordering practices to mitigate the risk of transfusion-associated circulatory overload. *Transfus Med.* 2016 Apr; 26(2): 104-10
76. Demir T., Sahin M., El H., Sezer H. Post-transfusion purpura following cardiac surgery. *J Card Surg.* 2015 Mar; 30(3): 253-5
77. Maślanka K., Żupańska B. Skaza krwotoczna małopłytkowa-rzadko rozpoznawane późne powikłanie poprzetoczeniowe. *Pol. Merk Lek.* 2006; 120: 660-663
78. Hendrickson J.E., Hillyer C.D. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analog.* 2009 Mar; 108(3): 759-69
79. Falk G., Winans C.G., Bowens K., Bougie D.W., Curtis B.R., Aster R.H. An unexpected development after surgery – post-transfusion purpura. *Am J Hematol.* 2016 Aug; 91(8): 848-51
80. Maślanka K., Żupańska B., Bugajna I., Gronkowska A. Zespół poprzetoczeniowej skazy małopłytkowej jako nieoczekiwane powikłanie po przetoczeniu krwi w czasie zabiegu operacyjnego lub krwotoku z przewodu pokarmowego. *Pol. Przegląd Chir.* 1994; 66: 1173-1177
81. Raport Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych 2012
82. Rogowski J., Jarmoszewicz K., Siondalski P., Pawlaczyk R. Opieka pooperacyjna po zabiegach kardiochirurgicznych. *Choroby Serca i Naczyń* 2006; 3: 115-122
83. Walczak M., Urbanowicz T., Tomczyk J., et al. Transfusion of blood products in

- off-pump coronary artery bypass and conventional coronary artery revascularization. A prospective randomized study. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*. 2014; 11(2): 136-139
84. Dyszkiewicz W., Kalawski R. Krążenie pozaustrojowe w operacjach pomostowania naczyń wieńcowych. *Chirurgia naczyń wieńcowych*. PZWL Warszawa 2002, ISBN 8320025427
85. Staikou C., Paraskeva A., Drakos E., et al. Impact of graded hypothermia on coagulation and fibrinolysis. *J Surg Res* 2011; 167: 125-130
86. Ranucci M., Baryshnikova E., Castelvechio S., Pelissero G. Surgical and clinical outcome research (SCORE) group. *Ann Thorac Surg*. 2013; 96: 478-85
87. Vaislic C. D., Dalibon N., Ponzio O., Ba M., Jugan E., Lagneau F., Abbas P, et al. Outcomes in cardiac surgery in 500 cosecutive Jehovah's Witnesses patients: 21 years experience. *J Cardiothorac Surg*. 2012 Sep 27; 7: 95.
88. Tanaka A., Ota T., Uriel N., Asfav Z., Onsager D., Lonchyna V. A., Jeevanandam V. Cardiovascular surgery in Jehovah's Witness patients: the role of preoperative optimization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Oct; 150(4): 976-83
89. Garcia L., Avramovich A., Paparcuri G., Karras R., Salerno T. A. Off-pump coronary artery bypass graft without systemic heparin in Jehovah's Witness patient. *J Card Surg*. 2011 May; 26(3): 282-3
90. Henn L. W., Esmailan F. Repair of large main pulmonary artery aneurysm in 71-year-old Jehovah's Witness patient. *Tex Heart Ins J*. 2013; 40(3): 350-2
91. Perotti A., Vaislic C., Chocron S. Aortic valve replacement and repair of left ventricular pseudoaneurysm in a Jehovah's Witness. *Res Cardiovasc Med*. 2013 Feb; 2(1): 70-3
92. Alvarado-Ramy F., Kuehnert M.J., Alonso-Echanove J. et.al.: A multistate cluster

- of red blood cell transfusions reactions associated with use of leucocyte reduction filter. *Transfuse. Med.* 2006; 16: 41
93. Bjursten H., Al-Rashidi F., Dardashti A., Bronden B., Algotsson L., Ederoth P. Risks associated with the transfusion of various blood products in aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2013 Aug; 96(2): 494-9
94. Ustawa z dnia 22 sierpnia 1997 roku o publicznej służbie krwi (www.isap.sejm.gov.pl)
95. Reston J.T., Tregear S.J., Turkelson C.M. Meta-analysis of short-term outcomes following off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2003 Nov; 76(5): 1510-5
96. Zhu P., Zhou P., Sun Y., Guo Y., Mai M., Zheng S. Hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting for multivessel coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2015 May 1; 10: 63
97. Paone G., Likosky D.S., Brewer R., et al. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg.* 2014 Jan; 97(1): 87-93
98. Santos A.A., Silva J.P., Silva Lda. F., Sousa A.G., Piotto R.F. Therapeutic options to minimize allogenic blood transfusions and their adverse effects in cardiac surgery: a systematic review. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014 Oct-Dec; 29(4): 606-21
99. Santos A.A., Sousa A.G., Thome H.O., Machado R.L., Piotto R.F. Impact on early and late mortality after blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2013 Mar; 28(1): 1-9
100. Lemaigen A., Birgand G., Ghodhbane W., et al. Sternal wound infection

after cardiac surgery: incidence and risk factors according to clinical presentation. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Jul; 21(7): 674.e11-8

101. Gross I., Seifert B., Hofmann A., Spahn D.R. Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome. *Transfusion.* 2015 May; 55(5): 1075-81

Streszczenie

Kardiochirurgia to wąska dziedzina medycyny zabiegowej wywodząca się z chirurgii ogólnej w oparciu o torakochirurgię. Pierwszym chirurgiem, który w 1953 roku w krążeniu pozaustrojowym (CPB – cardiopulmonary bypass) wykonał operację na otwartym sercu był Gibbon. Wraz z klasycznymi zabiegami kardiochirurgicznymi przeprowadzanymi z pełnej sternotomii i z użyciem krążenia pozaustrojowego wykonuje się coraz więcej zabiegów małoinwazyjnych takich jak OPCAB (off-pump coronary artery bypass), MIDCAB/TECAB (minimalny invasive direct coronary artery bypass/ totalny endoscopic coronary artery bypass), operacje serca z minitorakotomii lub wideotorakoskopowe, TAVI (transcatheter aortic valve implantation) z dostępu przezaortalnego, przezkoniuszkowego lub naczyniowego. Jednakże bez względu na charakter, rozległość, złożoność czy stopień skomplikowania zabiegów kardiochirurgicznych zasadnicza pozostaje jedna kwestia: utrata krwi przez pacjenta podczas operacji i w pierwszych dobach po niej. Tu rodzi się pytanie, czy zasadne jest przetaczanie preparatów krwi i jej składników?

Celem badania jest sprawdzenie możliwości wykonania operacji wieńcowych bez użycia krwi i preparatów krwiopochodnych, ustalenia kryteriów kwalifikacji do operacji, ocena kosztów leczenia pacjentów przyjmujących preparaty krwi w okresie pooperacyjnym i porównania jej z grupą pacjentów, którzy nie wymagali transfuzji w tym okresie oraz ocena wpływu braku przetoczeń krwi oraz jej składników na pooperacyjny przebieg kliniczny pacjentów.

Badanie przeprowadzono w grupie 54 pacjentów w wieku od 46 do 77 lat, którzy w okresie styczeń – grudzień 2012 roku zostali zakwalifikowani do planowej chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego w krążeniu pozaustrojowym (CABG – coronary

artery bypass graft) oraz bez krążenia pozaustrojowego (OPCAB – off-pump coronary artery bypass) w oddziale kardiochirurgicznym Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu. Pacjenci przyjmowani byli do oddziału w przeddzień operacji i wówczas przeprowadzano badanie przedmiotowe oraz podmiotowe. Chorzy ci – zwani dalej grupą badaną – w okresie pooperacyjnym nie otrzymywali żadnych preparatów krwi oraz jej składników. Dwoje pacjentów spośród grupy badanej było Świadcami Jehowy.

Drugą grupą chorych – zwanych dalej grupą kontrolną – było 54 pacjentów w wieku od 49 do 85 lat, którzy znajdowali się w oddziale w analogicznym okresie czasu i poddani byli operacjom typu CABG oraz OPCAB. Pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali krew i jej składniki w okresie pooperacyjnym. Wykorzystano zasadę „doboru par” - w skład grupy kontrolnej weszli pacjenci zbliżeni do grupy badanej pod względem płci, wieku, rodzaju zabiegu (CABG oraz OPCAB) oraz ilości i rodzaju graftów (tętnicze oraz żyłne).

Szczególnym typem pacjentów poddawanych procedurom kardiochirurgicznym są ci, którzy w oparciu o normy prawne, kierując się przesłankami religijnymi zgłaszają swój głęboki sprzeciw wobec przeprowadzania transfuzji krwi oraz jej składników – są to Świadcowie Jehowy.

Należy pamiętać również o powikłaniach poprzetoczeniowych pojawiających się w trakcie lub w krótkim okresie po transfuzji. Mogą one mieć charakter przewlekły a ich skutki pojawiają się po upływie miesięcy lub nawet lat.

Na podstawie obserwacji stwierdzono, iż u znakomitej większości pacjentów kwalifikowanych do chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego bez użycia krwi i preparatów krwiopochodnych możliwe jest przeprowadzenie takiej operacji a wiek, waga, pilność zabiegu, zaawansowanie zmian w naczyniach wieńcowych oraz przedoperacyjne przyjmowanie doustnych antykoagulanów i leków przeciwplatekcyjnych nie miało wpływu

na możliwość jej wykonania. Rozbudowany wywiad chorobowy sugerujący długi pobyt w oddziale pooperacyjnym, niski poziom hemoglobiny oraz zaburzenia hemostazy były czynnikami dyskwalifikującymi do zaliczenia pacjentów do operacji bez użycia krwi i jej składników. Średni koszt wykonania tego typu zabiegu był znacząco niższy w porównaniu z grupą kontrolną. Długość pobytu w oddziale pooperacyjnym oraz pobytu w szpitalu w grupie badanej był krótszy w porównaniu z grupą kontrolną.

Przeprowadzanie operacji bez przetoczeń jest zarówno możliwe jak i bezpieczne, zwłaszcza gdy łączy się kilka metod alternatywnych dla transfuzji a korzyści związane z przeprowadzaniem tego typu operacji nakazuje możliwie jak najszersze ich stosowanie.

Summary

Cardiac surgery is the narrow branch of surgical medicine deriving from general surgery on the basis of thoracic surgery. Gibbon was the first surgeon who performed in cardiopulmonary bypass (CPB) a surgery on the open heart in 1953. Along with classical cardio surgical treatment carried out with full sternotomy with the use of CPB more and more minimally invasive procedures such as OPCAB (off-pump coronary artery bypass), MIDCAB/TECAB (minimalny invasive direct coronary artery bypass/ totalny endoscopic coronary artery bypass), minithoracotomy or videothoracoscopy, TAVI (transcatheter aortic valve implantation) with intra-aortic, intra-apex or vascular access are being performed. However, no matter on the nature, extent, complexity of cardio surgical treatment one issue is essential: the loss of blood by a patient during a surgery and the first days after it. The question that arises is whether it is appropriate or not to transfuse blood and blood products.

The aim of the study is to verify the possibility to perform coronary surgeries without blood and blood products, to determine qualification criteria for a cardiac surgery, to asses the costs of treating patients receiving blood and blood products in the post operative period and compare it with the group of patients who did not require a transfusion during this period, as well as to assess the influence of no blood and blood products transfusion on a post operative clinical outcome of the patients.

The study was conducted in a group of 54 patients aged from 46 to 77 who in the period from January to December 2012 were qualified for elective surgical myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass (CABG - coronary artery bypass graft) and without cardiopulmonary bypass (OPCAB - off-pump coronary artery bypass) in the cardiac department of Jozef Strus Multi-Municipal Hospital in Poznan. The patients were

admitted to the department the day before the surgery and then interview and physical examination were carried out. These patients - called the study group - in the postoperative period did not receive any blood and blood products. Two patients from the study group were the Jehovah Witnesses.

The second group - called the control group - were 54 patients aged from 49 to 85 who were in the department in the same period of time and who underwent surgeries such as: CABG and OPCAB. Patients in the control group received blood and blood products in the postoperative period. The principle of "pair selection" was used - the control group consisted of the patients who had similar sex, age, a type of surgery (CABG and OPCAB) and the number and type of grafts (arterial and venous) as the patients from the study group.

Based on observations, it was found that the vast majority of the patients qualified for surgical myocardial revascularization performed without the use of blood and blood products was possible and the age, weight, the urgency of the surgery, the severity of coronary lesions and preoperative oral admission of the anticoagulants and antiplatelet medicine had no affect on the possibility to perform the operation. An extensive medical history suggesting a long stay in the postoperative department, low hemoglobin levels and hemostasis disorders were the disqualifying factors to include the patients for surgery without the use of blood and blood products. The average cost of performing this type of surgery was significantly lower in comparison to the control group. The length of hospital stay and postoperative hospital stay were shorter in the study group compared with the control group.

The Jehovah Witnesses are a special type of patients undergoing cardiac surgery procedures are those who, based on the legal standards, guided by the religious rules, point their deep opposition to the transfusions of blood and blood products.

Post-transfusional complications arising during or shortly after the transfusion should also be remembered. They can be of a chronic nature and their effects can appear after months or even years.

Performing operations without transfusions is both possible and safe, especially when several alternative methods are combined for transfusion and the benefits of carrying out this type of operation require the widest possible application of them.

Aneks nr 1 do tabeli nr 6

| hct | hb | er | plt | mch | mchc | mcv | mpv | APTT |
|------|--------|--------------|--------------|------|------|------|------|------|
| % | mmol/l | mln/ μ l | tys/ μ l | pg | g/dl | fl | fl | sek |
| 36,3 | 6,4 | 4,13 | 197 | 30,3 | 34,4 | 87,8 | 9,7 | 28,9 |
| 39,4 | 8,9 | 4,52 | 231 | 31,6 | 36,3 | 87,2 | 10,5 | 33,8 |
| 44,8 | 8,8 | 4,83 | 207 | 32,3 | 34,8 | 92,8 | 11,2 | 34,7 |
| 40,6 | 8,2 | 4,2 | 239 | 31,4 | 32,5 | 96,7 | 9,7 | 28,4 |
| 44,4 | 9,6 | 4,7 | 217 | 32,8 | 34,7 | 94,5 | 10,4 | 24,9 |
| 47,3 | 9,7 | 5,16 | 192 | 30,2 | 33 | 91,7 | 9,5 | 27,2 |
| 49,3 | 10,1 | 5,39 | 172 | 30,2 | 33,2 | 91,1 | 11,8 | 26,6 |
| 44,4 | 9,7 | 5,22 | 415 | 30,1 | 35,4 | 85,1 | 9,2 | 28 |
| 33,2 | 7,6 | 3,62 | 311 | 33,7 | 36,7 | 91,7 | 9,1 | 27,7 |
| 49,3 | 9,4 | 4,75 | 163 | 31,8 | 36,6 | 86,9 | 10,5 | 27,4 |
| 37,9 | 8 | 4,36 | 243 | 29,6 | 34 | 86,9 | 10,4 | 33,4 |
| 42,5 | 8,9 | 4,79 | 225 | 32,2 | 36,2 | 88,7 | 11,6 | 31,1 |
| 42,6 | 8,8 | 4,6 | 322 | 32,4 | 35 | 92,6 | 10,4 | 29,3 |
| 32,2 | 6,4 | 3,79 | 500 | 29,6 | 34,5 | 85,8 | 9,8 | 45,9 |
| 42,2 | 8,7 | 4,69 | 262 | 31,1 | 34,6 | 90 | 9,7 | 33 |
| 45,5 | 8,9 | 5,41 | 240 | 29,6 | 35,2 | 84,1 | 11,5 | 34,4 |
| 40,5 | 8,6 | 4,27 | 281 | 35,4 | 37,3 | 94,8 | 10,3 | 26 |
| 42,4 | 8,9 | 4,76 | 213 | 30,5 | 34,2 | 89,1 | 11,1 | 34,4 |
| 38,9 | 7,9 | 4,41 | 229 | 30,2 | 34,2 | 88,2 | 10,6 | 28,7 |
| 39,3 | 8,2 | 4,57 | 168 | 30,2 | 35,1 | 86 | 12,4 | 28,4 |
| 40,2 | 9,8 | 4,39 | 322 | 32,1 | 35,1 | 91,6 | 9,1 | 30,8 |
| 36 | 7,8 | 4,38 | 225 | 28,3 | 34,4 | 82,2 | 9,2 | 31,6 |
| 43,1 | 9,4 | 4,89 | 147 | 31,7 | 36 | 88,1 | 10,7 | 31,9 |
| 40,6 | 8,2 | 4,73 | 261 | 30,7 | 35,7 | 85,8 | 11,5 | 36,6 |
| 38,6 | 8,2 | 4,44 | 277 | 28,8 | 33,2 | 86,9 | 10,1 | 34,4 |
| 47,3 | 10,1 | 5,27 | 212 | 30,9 | 34,5 | 89,8 | 10,4 | 29,4 |
| 45,5 | 10,1 | 5,3 | 232 | 30,6 | 35,6 | 85,8 | 9,9 | 32,3 |
| 46,2 | 9,6 | 5,08 | 240 | 30,5 | 33,5 | 90,9 | 11,2 | 33,6 |
| 40,5 | 8,8 | 4,7 | 239 | 30 | 34,8 | 86,2 | 10,6 | 32,6 |
| 38,6 | 8,8 | 4,56 | 272 | 30,9 | 36,5 | 84,6 | 9,7 | 29,9 |
| 41,3 | 9,1 | 4,78 | 269 | 30,8 | 35,6 | 86,4 | 10,4 | 25,9 |
| 38,2 | 8 | 4,45 | 162 | 29 | 33,8 | 85,8 | 10,9 | 31,6 |
| 42,4 | 9,2 | 4,93 | 264 | 30,2 | 35,1 | 86 | 9 | 28,9 |
| 41,1 | 9,1 | 4,78 | 177 | 30,5 | 35,5 | 86 | 10,1 | 31,8 |
| 31,4 | 6,5 | 4,04 | 232 | 26 | 33,4 | 77,7 | 10,6 | 28,4 |
| 45 | 9,7 | 5,04 | 278 | 31,2 | 34,9 | 89,3 | 10,5 | 39,3 |
| 43,6 | 9,8 | 4,91 | 230 | 32,2 | 36,2 | 88,8 | 9,3 | 26,7 |
| 41,3 | 8,9 | 5,01 | 189 | 28,7 | 34,9 | 82,4 | 10 | 30,8 |
| 35 | 7,8 | 4 | 246 | 31,3 | 35,7 | 87,5 | 9,8 | 31,8 |
| 43,4 | 9,2 | 4,87 | 118 | 30,6 | 34,3 | 89,1 | 11,5 | 27,8 |
| 42,6 | 9,2 | 4,48 | 188 | 33 | 34,7 | 95,1 | 11,4 | 29 |
| 40,6 | 8,9 | 4,47 | 297 | 32,2 | 35,5 | 90,8 | 10,1 | 23,1 |
| 46,9 | 9,9 | 5,6 | 314 | 28,4 | 33,9 | 83,8 | 9,4 | 24 |
| 51,1 | 11,2 | 5,66 | 297 | 31,8 | 35,2 | 90,3 | 11,8 | 32,1 |
| 44 | 9,8 | 5,04 | 157 | 31,3 | 35,9 | 87,3 | 10,8 | 26,4 |
| 40,3 | 8,9 | 4,76 | 190 | 30,3 | 35,7 | 84,7 | 11,9 | 30,4 |
| 36,4 | 7,8 | 3,9 | 226 | 32,3 | 34,6 | 93,3 | 8,4 | 26,4 |
| 42,7 | 9,5 | 5,03 | 188 | 30,4 | 35,8 | 84,9 | 11,2 | 28 |
| 39,1 | 8,4 | 4,63 | 293 | 29,2 | 34,5 | 84,4 | 10,9 | 29,2 |
| 42,8 | 9,8 | 4,98 | 259 | 31,7 | 36,9 | 85,9 | 10,7 | 30,3 |
| 44,3 | 9,4 | 4,89 | 259 | 30,9 | 34,1 | 90,6 | 11,6 | 31,2 |
| 42,5 | 9,2 | 4,7 | 240 | 31,7 | 35,1 | 90,4 | 11,3 | 30,5 |
| 37,8 | 8,3 | 4,59 | 280 | 29,2 | 35,4 | 82,4 | 10,9 | 28,8 |
| 47,1 | 10,5 | 5,78 | 195 | 29,1 | 35,7 | 81,5 | 10,3 | 33,4 |

Aneks nr 2 do tabeli nr 6.

| hct | hb | er | plt | mch | mchc | mcv | mpv | APTT |
|------|--------|--------------|--------------|------|------|------|------|------|
| % | mmol/l | mln/ μ l | tys/ μ l | pg | g/dl | fl | fl | sek |
| 28,4 | 5,8 | 3,15 | 262 | 29,8 | 33,1 | 90,2 | 12,1 | 32,7 |
| 40,1 | 8,9 | 4,65 | 155 | 30,8 | 35,7 | 86,2 | 12,7 | 28,2 |
| 34,2 | 7,3 | 3,96 | 360 | 29,9 | 34,5 | 86,6 | 9,1 | 30,2 |
| 41,1 | 8,9 | 4,6 | 245 | 31,3 | 35 | 89,3 | 10,4 | 36,7 |
| 37,5 | 8,3 | 4,32 | 315 | 31 | 35,7 | 86,8 | 10,1 | 31,2 |
| 40,9 | 8,6 | 4,67 | 201 | 29,6 | 33,7 | 87,6 | 10,9 | 31,3 |
| 33,3 | 7 | 3,64 | 298 | 31 | 33,9 | 91,5 | 11 | 36,7 |
| 34,1 | 7 | 4,18 | 223 | 27 | 33,1 | 81,6 | 11,1 | 29,1 |
| 40,3 | 8,5 | 4,45 | 218 | 31,2 | 34,5 | 90,6 | 10,8 | 30,4 |
| 39,6 | 8,6 | 4,27 | 228 | 32,6 | 35,1 | 92,7 | 10,2 | 40,7 |
| 41,3 | 8,8 | 4,52 | 224 | 31,4 | 34,4 | 91,4 | 11,4 | 32,4 |
| 41,3 | 8,9 | 4,46 | 161 | 32,1 | 34,6 | 92,6 | 10,1 | 27,3 |
| 37,6 | 8,4 | 4,96 | 234 | 27,2 | 35,9 | 75,8 | 10,1 | 27,4 |
| 40,9 | 8,6 | 4,67 | 201 | 29,6 | 33,7 | 87,6 | 10,9 | 31,3 |
| 36,8 | 8,3 | 4,32 | 210 | 30,8 | 36,1 | 85,2 | 10,9 | 28,5 |
| 39,2 | 8,9 | 4,53 | 179 | 29,8 | 34,4 | 86,5 | 11,2 | 29,9 |
| 48,9 | 10,3 | 5,36 | 294 | 31 | 33,9 | 91,2 | 11,3 | 31,3 |
| 45 | 9,8 | 5,35 | 156 | 29,5 | 35,1 | 84,1 | 10,9 | 29,5 |
| 42,6 | 9,1 | 4,71 | 253 | 31,2 | 34,5 | 90,4 | 9,1 | 31,6 |
| 42,7 | 9,5 | 4,72 | 187 | 32,4 | 35,8 | 90,5 | 11,6 | 33,6 |
| 40,9 | 8,8 | 5,03 | 224 | 28 | 34,5 | 81,3 | 12,1 | 29,7 |
| 39,9 | 8,9 | 4,45 | 256 | 32,1 | 35,8 | 89,7 | 11 | 27,8 |
| 35,8 | 7,4 | 3,96 | 198 | 30,1 | 33,2 | 90,4 | 12,2 | 33,5 |
| 42,3 | 8,8 | 4,72 | 207 | 30,1 | 33,6 | 89,6 | 11,1 | 33,1 |
| 36,7 | 7,6 | 3,99 | 166 | 30,6 | 33,2 | 92 | 10,5 | 31,4 |
| 22,8 | 4,2 | 2,95 | 221 | 23,1 | 29,8 | 77,3 | 11,4 | 28,6 |
| 39,6 | 8,6 | 4,27 | 228 | 32,6 | 35,1 | 92,7 | 10,2 | 40,7 |
| 41,7 | 9,3 | 4,55 | 126 | 33 | 36 | 91,6 | 11,9 | 27 |
| 42,6 | 9,9 | 5,21 | 193 | 30,5 | 34,4 | 88,7 | 12,8 | 30,8 |
| 38,9 | 8,7 | 4,52 | 180 | 31 | 36 | 86,1 | 10 | 31,1 |
| 34,7 | 7,2 | 3,9 | 213 | 29,7 | 33,4 | 89 | 10,1 | 24,9 |
| 36,7 | 7,9 | 4,06 | 118 | 31,1 | 34,6 | 90,4 | 10,9 | 27,6 |
| 35,7 | 7,7 | 3,69 | 202 | 33,6 | 34,7 | 96,7 | 11 | 39,8 |
| 37,2 | 8,1 | 3,98 | 204 | 32,1 | 35,1 | 97,1 | 10,1 | 28,2 |
| 36,5 | 8 | 4,28 | 234 | 30,1 | 35,3 | 85,3 | 9,5 | 32 |
| 38,4 | 8,1 | 4,45 | 479 | 29,4 | 31,4 | 86,3 | 9,5 | 28,5 |
| 43,4 | 9,7 | 5,1 | 309 | 30,8 | 36,2 | 85,1 | 9,3 | 38,8 |
| 40,8 | 8,6 | 4,91 | 165 | 28,3 | 34,1 | 83,1 | 11,7 | 28,3 |
| 41,2 | 8,6 | 4,79 | 280 | 28,8 | 33,5 | 86 | 10,8 | 30,6 |
| 41,6 | 8,6 | 4,94 | 274 | 27,9 | 33,2 | 84,2 | 11,7 | 34,3 |
| 40,8 | 8,6 | 4,48 | 159 | 31 | 34,1 | 91,1 | 13,1 | 26,6 |
| 46,1 | 10,2 | 5,74 | 280 | 32,1 | 34,2 | 88,3 | 11,9 | 29,9 |
| 43,3 | 9,8 | 5,04 | 268 | 31,3 | 36,5 | 85,9 | 9,7 | 26,3 |
| 40,1 | 8 | 4,89 | 230 | 31,2 | 35,9 | 85,2 | 9,8 | 31,2 |
| 43,7 | 9,5 | 4,95 | 200 | 30,7 | 34,8 | 88,3 | 11,3 | 30,7 |
| 41,6 | 9,1 | 4,86 | 289 | 30 | 35,1 | 85,6 | 10,5 | 31,4 |
| 40,4 | 9 | 4,98 | 230 | 29,1 | 35,9 | 81,1 | 9,9 | 31,2 |
| 44,1 | 9,5 | 5,18 | 217 | 29,5 | 34,7 | 85,1 | 10,7 | 30,5 |
| 38,7 | 8,1 | 4,54 | 167 | 28,6 | 33,6 | 85,2 | 12,6 | 27,2 |
| 39 | 8,6 | 4,49 | 248 | 30,7 | 35,4 | 86,9 | 10,5 | 31,6 |
| 43 | 9,4 | 4,99 | 271 | 30,3 | 35,1 | 86,2 | 11,6 | 25,9 |
| 41,2 | 9 | 4,56 | 200 | 31,6 | 35 | 90,4 | 11,3 | 36,2 |
| 34,9 | 7,5 | 3,7 | 180 | 32,7 | 34,7 | 94,3 | 11,2 | 31,2 |
| 39,5 | 8,9 | 4,32 | 205 | 31,5 | 34,4 | 91,4 | 9,7 | 25,9 |

Aneks nr 3 do tabeli nr 7.

| hct | hb | er | plt | mch | mchc | mcv | mpv | APTT |
|------|--------|--------------|--------------|------|------|------|------|------|
| % | mmol/l | mln/ μ l | tys/ μ l | pg | g/dl | fl | fl | sek |
| 31,9 | 6,6 | 3,51 | 208 | 30,2 | 33,2 | 90,9 | 9,8 | 35,2 |
| 32,2 | 6,5 | 3,48 | 210 | 29,3 | 33,3 | 88,1 | 9,9 | 32,2 |
| 29,9 | 6,6 | 3,35 | 122 | 31,6 | 36,7 | 86,3 | 9,8 | 35,8 |
| 27,8 | 5,8 | 3,06 | 243 | 30,7 | 33,8 | 90,8 | 8,9 | 33,7 |
| 37,2 | 7,8 | 3,87 | 460 | 32,6 | 33,9 | 96,1 | 10,1 | 27,1 |
| 33,2 | 7 | 3,59 | 225 | 31,5 | 34 | 92,5 | 9,8 | 28,2 |
| 34,9 | 7 | 5,01 | 167 | 29,1 | 31,1 | 89,9 | 9,9 | 28,1 |
| 35,7 | 7,6 | 4,14 | 305 | 29,5 | 34,2 | 86,2 | 9,3 | 35,4 |
| 28,8 | 6,2 | 3,14 | 153 | 31,8 | 35,7 | 89,2 | 10 | 28,2 |
| 30,3 | 6,6 | 3,43 | 174 | 31,2 | 35,3 | 88,3 | 10,4 | 28,3 |
| 33,6 | 7 | 3,9 | 390 | 28,7 | 33,3 | 86,2 | 9 | 33,2 |
| 32,2 | 6,5 | 3,8 | 203 | 37,7 | 31,2 | 85,9 | 8,9 | 30,2 |
| 39,9 | 8,8 | 4,45 | 261 | 31,7 | 35,3 | 89,7 | 10,5 | 28,3 |
| 36,7 | 6,6 | 4,04 | 568 | 29,9 | 32,7 | 90,8 | 9,1 | 39,1 |
| 38,2 | 7,9 | 4,53 | 210 | 30,3 | 33,7 | 89,2 | 9,8 | 32,1 |
| 34,1 | 6,7 | 5,33 | 210 | 29,1 | 33,2 | 85,1 | 11,2 | 33,2 |
| 32 | 7,1 | 4,1 | 137 | 33,9 | 36,4 | 94,1 | 9,8 | 25,3 |
| 39 | 7,8 | 4,65 | 191 | 29,9 | 33,9 | 93,1 | 9,9 | 35,1 |
| 30,5 | 6,8 | 3,44 | 262 | 32,2 | 36,1 | 88,7 | 9,8 | 29,7 |
| 24,8 | 5,5 | 2,76 | 382 | 31,9 | 35,5 | 89,9 | 9,1 | 29,9 |
| 32 | 6,5 | 4,19 | 299 | 34,1 | 36,1 | 92 | 9,3 | 28,7 |
| 37 | 6,9 | 4,1 | 210 | 29,1 | 33,9 | 82,7 | 9,1 | 30,7 |
| 38 | 7,8 | 4,7 | 151 | 30,3 | 34,9 | 88,9 | 10,2 | 32,4 |
| 38 | 7,8 | 4,66 | 132 | 30,5 | 33,9 | 86,1 | 10,9 | 34,2 |
| 36,2 | 8 | 4,26 | 263 | 30,3 | 35,6 | 85 | 10,4 | 31,1 |
| 32,3 | 5,8 | 4,67 | 199 | 31,3 | 33,9 | 90,1 | 10,1 | 28,9 |
| 33 | 6,6 | 5,1 | 212 | 31,7 | 35,7 | 86,2 | 9,8 | 35,2 |
| 26 | 5,6 | 2,84 | 228 | 32 | 35 | 91,5 | 10,8 | 31,7 |
| 26,8 | 5,9 | 3,03 | 154 | 31,4 | 35,4 | 88,4 | 11,4 | 37,7 |
| 28 | 6,1 | 3,92 | 223 | 31,2 | 36,9 | 85,1 | 9,9 | 35,2 |
| 28,4 | 6,3 | 3,23 | 220 | 31,3 | 35,6 | 87,9 | 10,7 | 26,6 |
| 33,6 | 7,1 | 3,91 | 195 | 29,4 | 34,2 | 85,9 | 11,5 | 44,7 |
| 33,6 | 6,9 | 4,12 | 227 | 31,8 | 34,9 | 87,1 | 9,1 | 36,1 |
| 34,1 | 7,2 | 4,61 | 182 | 31,2 | 34,9 | 86,1 | 10,4 | 36,1 |
| 33,2 | 6,2 | 3,98 | 219 | 28,1 | 33,7 | 76,9 | 10,2 | 35,2 |
| 31,1 | 6 | 4,99 | 269 | 32,9 | 45,1 | 88,9 | 10,9 | 37,4 |
| 32,4 | 6,2 | 4,39 | 226 | 32,8 | 36,9 | 89,1 | 9,1 | 31,2 |
| 39,3 | 7,6 | 4,87 | 178 | 28,9 | 35,1 | 83,2 | 10,2 | 32,3 |
| 29,1 | 6,3 | 3,39 | 548 | 30,1 | 35,1 | 88,8 | 8,3 | 41,4 |
| 29,6 | 6,4 | 3,34 | 157 | 30,8 | 34,8 | 88,6 | 10,6 | 31,8 |
| 34,4 | 7,5 | 3,58 | 206 | 33,8 | 35,2 | 96,1 | 10,6 | 29,7 |
| 33,8 | 6,6 | 3,78 | 210 | 31,6 | 34,4 | 90,2 | 9,9 | 24,2 |
| 29 | 6,9 | 5,24 | 298 | 28,5 | 32,9 | 83,2 | 9,1 | 26,1 |
| 31 | 6,1 | 4,87 | 310 | 32,6 | 35,8 | 91,2 | 10,8 | 31,1 |
| 38 | 7,7 | 4,98 | 163 | 32 | 34,7 | 87,5 | 9,9 | 31,2 |
| 28 | 5,6 | 4,46 | 212 | 30,8 | 35,2 | 83,9 | 11,8 | 29,1 |
| 35,1 | 7,4 | 3,79 | 630 | 31,4 | 33,9 | 92,6 | 7,7 | 27,1 |
| 30,1 | 6,1 | 4,87 | 420 | 30,9 | 34,9 | 85,1 | 11,3 | 29,4 |
| 40,2 | 7,2 | 4,28 | 287 | 28,2 | 33,9 | 84,3 | 9,9 | 30,1 |
| 25,3 | 5,8 | 2,8 | 237 | 31,3 | 34,8 | 90,4 | 10,9 | 29,1 |
| 32,4 | 7,1 | 3,5 | 150 | 32,9 | 35,5 | 92,6 | 11,3 | 30,4 |
| 27,5 | 6,3 | 3,03 | 208 | 33,3 | 36,7 | 90,8 | 11,7 | 32,1 |
| 30,4 | 6,6 | 3,47 | 180 | 30,8 | 35,2 | 87,6 | 11,6 | 29,5 |
| 34,4 | 6,9 | 4,98 | 280 | 29,5 | 36,1 | 82 | 10,6 | 34,3 |

Aneks nr 4 do tabeli nr 7.

| hct | hb | er | plt | mch | mchc | mcv | mpv | APTT |
|------|--------|--------------|--------------|------|------|------|------|------|
| % | mmol/l | mln/ μ l | tys/ μ l | pg | g/dl | fl | fl | sek |
| 35,5 | 7,1 | 3,72 | 85 | 30,9 | 32,4 | 95,4 | 7,6 | 33,2 |
| 30,6 | 8,9 | 4,65 | 155 | 30,8 | 35,7 | 86,2 | 12,7 | 28,2 |
| 34,2 | 11,8 | 3,89 | 280 | 30,1 | 33,9 | 87 | 9,3 | 32,1 |
| 28,1 | 5,7 | 4,29 | 212 | 30,2 | 35,4 | 90,2 | 10,5 | 34,2 |
| 27 | 5,8 | 3,27 | 540 | 28,7 | 34,8 | 82,6 | 8,1 | 33,2 |
| 36,7 | 7,4 | 3,89 | 280 | 30,2 | 33,4 | 89,2 | 10,8 | 32,2 |
| 41,6 | 8,4 | 4,44 | 306 | 30,4 | 32,5 | 93,7 | 11,7 | 29,3 |
| 39,9 | 8 | 4,98 | 294 | 25,9 | 32,3 | 80,1 | 11,3 | 29,5 |
| 33,2 | 6,1 | 3,89 | 390 | 32,1 | 34,7 | 91,2 | 11,2 | 31,2 |
| 28,9 | 6,3 | 3,11 | 170 | 32,5 | 34,9 | 92,9 | 9,9 | 53,5 |
| 38,3 | 7,1 | 3,67 | 189 | 32,3 | 35,1 | 92 | 11,6 | 33,2 |
| 45,1 | 9,2 | 4,81 | 166 | 31 | 33 | 93,8 | 10,3 | 29,3 |
| 33,2 | 6,6 | 4,21 | 199 | 27,8 | 35,8 | 80,3 | 11,1 | 28,2 |
| 36,7 | 7,4 | 3,89 | 280 | 30,2 | 33,4 | 89,2 | 10,8 | 32,2 |
| 37,1 | 8,1 | 4,41 | 372 | 28,7 | 34,6 | 85,9 | 9,8 | 28,9 |
| 29,5 | 5,8 | 3,98 | 210 | 29,9 | 33,9 | 87,1 | 11,4 | 31,1 |
| 37,6 | 7,2 | 4,67 | 239 | 32,1 | 34,2 | 92 | 11,5 | 30,2 |
| 36,6 | 7,4 | 4,9 | 410 | 30,2 | 35,4 | 85,1 | 11,2 | 31,2 |
| 28 | 5,6 | 4,21 | 230 | 31,4 | 34,9 | 91 | 9,3 | 35,1 |
| 32,5 | 7,1 | 3,71 | 168 | 31 | 35,4 | 87,6 | 10,8 | 33,2 |
| 37,8 | 7,8 | 4,25 | 201 | 29,1 | 34,8 | 82,1 | 12,4 | 30,1 |
| 27,2 | 6,2 | 3,78 | 212 | 32,4 | 35,6 | 90,1 | 11,2 | 32,1 |
| 37,4 | 7 | 5,23 | 170 | 21,6 | 30,2 | 71,5 | 7,5 | 31,9 |
| 30,4 | 6,1 | 3,3 | 198 | 30 | 32,6 | 92,1 | 12 | 32,2 |
| 32,8 | 6,6 | 3,43 | 154 | 30,8 | 33,5 | 92,1 | 11,1 | 32,3 |
| 33,8 | 6,5 | 3,12 | 202 | 22,1 | 29,1 | 76,2 | 10,8 | 29,6 |
| 28,9 | 6,3 | 3,11 | 170 | 32,5 | 34,9 | 92,9 | 9,9 | 53,5 |
| 30,4 | 6,5 | 3,27 | 123 | 31,8 | 34,2 | 93 | 11,9 | 28,1 |
| 25,8 | 5,2 | 2,91 | 287 | 28,5 | 32,2 | 88,7 | 11,8 | 34,1 |
| 36,2 | 6,3 | 3,67 | 167 | 31,2 | 36,1 | 86,3 | 10,4 | 32,1 |
| 35 | 6,6 | 3,43 | 189 | 30,1 | 33,4 | 89,6 | 10,5 | 26,3 |
| 31,2 | 6,1 | 3,87 | 112 | 32 | 34,5 | 91 | 11 | 27,8 |
| 30 | 6,1 | 3,43 | 176 | 33,9 | 35,1 | 96,6 | 11,2 | 37,2 |
| 31 | 5,9 | 3,55 | 410 | 32,2 | 35,3 | 97,4 | 10,5 | 32,2 |
| 33 | 6,7 | 3,98 | 189 | 31,1 | 34,9 | 85,2 | 9,9 | 29,1 |
| 31 | 6,4 | 3,99 | 310 | 30,1 | 32,2 | 87,1 | 9,6 | 29,1 |
| 30,1 | 6 | 4,23 | 276 | 31,2 | 36,7 | 86,1 | 9,5 | 33,2 |
| 33,1 | 5,7 | 3,67 | 156 | 28,5 | 34,5 | 84 | 11,6 | 29,1 |
| 25,5 | 5,6 | 4,11 | 245 | 29 | 33,7 | 86,2 | 11,1 | 31,2 |
| 31,5 | 6,3 | 3,88 | 410 | 28 | 33,6 | 85 | 11,9 | 33,2 |
| 37,2 | 8,3 | 4,09 | 132 | 32,8 | 36 | 91 | 12,5 | 27,7 |
| 35,1 | 7,2 | 4,99 | 210 | 31,9 | 33,9 | 89,2 | 11,2 | 29,4 |
| 33,4 | 7,8 | 4,66 | 310 | 32 | 36,4 | 86,1 | 10,1 | 27,4 |
| 31,5 | 6,2 | 4,02 | 199 | 32 | 36 | 85,9 | 10,1 | 32,1 |
| 36,5 | 7,5 | 4,23 | 188 | 31,2 | 35,2 | 88,3 | 11,5 | 31,2 |
| 32,3 | 6,2 | 3,78 | 247 | 31 | 35,2 | 85,7 | 10,7 | 32,2 |
| 32,1 | 7,6 | 4,01 | 312 | 29,4 | 36,1 | 82,1 | 9,8 | 32,4 |
| 36,2 | 7,3 | 4,43 | 323 | 26,6 | 32,6 | 81,7 | 10,2 | 35,7 |
| 28,8 | 6,2 | 3,4 | 151 | 29,4 | 34,7 | 84,7 | 12,7 | 28,4 |
| 28,6 | 5,8 | 3,66 | 213 | 31,2 | 35,4 | 87 | 11,1 | 32,2 |
| 33,1 | 6,5 | 3,55 | 220 | 29,6 | 31,7 | 93,2 | 11,8 | 26,7 |
| 34 | 7,6 | 3,79 | 163 | 32,5 | 36,2 | 89,7 | 11,5 | 35,2 |
| 35 | 6,8 | 3,33 | 167 | 32,2 | 34,8 | 94,5 | 11,4 | 32,2 |
| 40,4 | 8,6 | 4,41 | 206 | 31,3 | 34,2 | 91,6 | 10,5 | 26,6 |

