



Bolnik s cirozo in potrebo po operativnem posegu - ocena hemostaze

Evaluation of Hemostasis in a Cirrhotic Patient Undergoing Surgery

Matija Rozman*¹, Irena Preložnik Zupan^{1,2}

¹ Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

² Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Slovenian Journal of Gastroenterology / Gastroenterolog 2025; 3: 18–23

Ključne besede: jetrna ciroza, hemostaza, operativni poseg, TEG/ROTEM, koagulacijske motnje

Keywords: liver cirrhosis, haemostasis, surgical procedure, TEG/ROTEM, coagulation disorders

IZVLEČEK

Bolniki z napredovalo jetrno boleznijo imajo pogosto izrazite spremembe v sistemu hemostaze, pri čemer pride do hkratnega zmanjšanja prokoagulantnih in antikoagulantnih faktorjev. Posledično se vzpostavi ponovno uravnotežena, a krhka hemostaza, ki je močno občutljiva na spremljajoče dejavnike in stanja npr. akutne zaplete, kot so okužbe ali ledvična odpoved. Kljub značilnim odstopanjem v klasičnih presejalnih testih hemostaze (npr. podaljšan PČ/INR, znižano število trombocitov) imajo ti bolniki pogosto ohranjen koagulacijski potencial, zato ti testi hemostaze ne napovedujejo tveganja za krvavitve. V primarni hemostazi prevladuje trombocitopenija z zvišanimi vrednostmi von Willebrandovega faktorja in znižanimi vrednostmi ADAMTS-13 encima, v sekundarni pa zmanjšana sinteza koagulacijskih faktorjev in njihovih inhibitorjev. Spremembe v fibrinolizi so raznolike – od normalne do hiper- ali hipofibrinolitične

ABSTRACT

Patients with advanced liver disease often exhibit profound alterations in the haemostatic system, characterised by a simultaneous decrease in procoagulant and anticoagulant factors. These factors result in a rebalanced but fragile haemostasis that is highly sensitive to intercurrent conditions such as infections or renal failure. Despite typical abnormalities on conventional coagulation screening tests (e.g., prolonged PT/INR, thrombocytopenia), these patients frequently maintain adequate coagulation, suggesting that standard tests do not reliably predict bleeding risk. In primary haemostasis, thrombocytopenia predominates, accompanied by increased von Willebrand factor levels and decreased ADAMTS-13 activity, whereas in secondary haemostasis, reduced synthesis of coagulation factors and their inhibitors is observed. Fibrinolytic activity ranges from normal to hyper- or hypofibrinolytic, depending on the disease stage. Given the limited

*Matija Rozman, dr. med., spec. interne medicine

Klinični oddelek za hematologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, Ljubljana, Slovenija

Email: matija.rozman@kelj.si

aktivnosti glede na stadij bolezni. Zaradi omejene napovedne vrednosti klasičnih presejalnih testov hemostaze se vse pogosteje uporabljajo globalni testi hemostaze, kot sta TEG in ROTEM, ki bolje odražata dejansko ravnovesje hemostaze. Večina krvavitvev pri jetrni cirozi izhaja iz portalne hipertenzije ali mehanskih vzrokov, ne iz okvare hemostaze, zato je profilaktična korekcija (npr. transfuzije trombocitov ali sveže zmrznjene plazme) večinoma neučinkovita in lahko tudi škodljiva. Ocena hemostaze pri jetrni bolezni mora temeljiti na klinični sliki, sodobnih testih in individualnem pristopu, saj ima bolnik s cirozo uravnotežen, a nestabilen sistem hemostaze, ki se lahko hitro prevesi v smeri krvavitve ali tromboze.

predictive value of routine coagulation tests, global assays such as thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) are increasingly used, as they more accurately reflect the overall haemostatic balance. Most bleeding events in cirrhosis result from portal hypertension or mechanical causes rather than true coagulopathy; thus, prophylactic correction (e.g., platelet or plasma transfusions) is often ineffective and may be harmful. Assessment of haemostasis in liver disease should rely on clinical evaluation, modern diagnostic tools, and an individualised approach, as patients with cirrhosis have a rebalanced yet unstable haemostatic system that can easily tip toward bleeding or thrombosis.

UVOD

Bolniki z napredovalo jetrno boleznijo pogosto razvijejo izrazite spremembe v sistemu hemostaze. Sočasne spremembe v prokoagulantnem in anti-koagulantnem sistemu povzročijo ponastavitev koagulacijskega ravnovesja. Zdi se, da gre celokupno za razmeroma nevtralni neto učinek, kljub temu so pri takšnih bolnikih lahko prisotne hipokoagulabilne in hiperkoagulabilne značilnosti, končni učinek katerih je odvisen od spremljajočih akutnih stanj ali kroničnih bolezni. Laboratorijske in klinične raziskave kažejo, da imajo ti bolniki kljub značilnim odstopanjem v rutinskih testih hemostaze (npr. podaljšan protrombinski čas (PČ), znižano število trombocitov) razmeroma dobro ohranjen in delujoč sistem hemostaze. Testi hemostaze sicer nakazujejo nagnjenost h krvavitvam, vendar niso primerni za oceno dejanske hemostaze, saj ne zaznajo vseh sočasnih sprememb v primarni in sekundarni hemostazi ter fibrinolitičnem sistemu. Kljub vsemu temu rutinske teste hemostaze pogosto uporabljamo kot kazalnike za oceno resnosti jetrne bolezni. Pri bolnikih s cirozo standardni laboratorijski testi pogosto precenijo tveganje za krvavitve, zato je klinični pristop treba prilagoditi konceptu ponovno uravnotežene hemostaze (1, 2).

OCENA HEMOSTAZE PRI JETRNI BOLEZNI

Napredovala kronična jetrna bolezen je povezana z obsežnimi spremembami v hemostazi, ki vključujejo:

- **V sklopu primarne hemostaze – trombocitopenija** zaradi zmanjšane tvorbe trombopoetina v jetrih in zadrževanja trombocitov v povečani vranici (ob zvišanem pritisku v portalnem in spleničnem venskem sistemu); vendar sočasno **zvišane vrednosti** von Willebrandovega faktorja (**vWF**) in **znižane vrednosti ADAMTS-13. encima**. Trombocitopenija je sicer lahko posledica tudi sočasnih drugih dejavnikov – sistemske okužbe (ob diseminirani intravaskularni koagulaciji), neposredne toksičnosti etanola (pri etilični jetrni cirozi), kroničnih virusnih okužb (virus hepatitisa B [HBV], virus hepatitisa C [HCV]), preobremenitve z železom in jemanjem nekaterih zdravil (azatioprin, interferon, številni antibiotiki itd.) (1, 2, 3, 4).
- **V sklopu sekundarne hemostaze – znižane ravni koagulacijskih faktorjev (razen FVIII in vWF), njihovih inhibitorjev (protein C, S, antitrombin III) in beljakovin fibrinolitičnega**

Tabela 1. Hemostaza pri bolnikih s cirozo

	Interakcija trombocitov in žilne stene	Nastajanje trombina	Razgradnja fibrina
Prohemostatski mehanizmi	↑ vWF	↓ AT, PC, PS, TFPI	↑ PAI-1
	↓ ADAMTS-13	↑ FVIII	↓ Plazminogen
Antihemostatski mehanizmi	↓ Trombociti	↓ Faktorji XI, IX, X, VII, II, V, I	↑ tPA, ↓ TAFI, ↓ anti-plazmin

Okrajšave: AT: antitrombin; FVIII: faktor VIII; PAI-1: inhibitor aktivatorja plazminogena tipa 1; PC: protein C; PS: protein S; TAFI: trombin-aktivirajoči inhibitor fibrinolize; TFPI: inhibitor poti tkivnega faktorja; tPA: aktivator plazminogena tipa tkiva; vWF: von Willebrandov faktor.

sistema (plazminogen), kar je posledica zmanjšane sinteze v jetrih, okrnjenega jetrnega očistka in vseskozi nizko aktivne porabnostne koagulopatije (1, 2, 3, 4).

Sistem hemostaze je pri bolniku z jetrno cirozo v krhkem ravnovesju, zaradi znižanih prokoagulantnih in antikoagulantnih faktorjev. Klinična opažanja in novejša raziskava na tem področju potrjujejo koncept t. i. *ponovno uravnotežene hemostaze* pri jetrni bolezni. Na to kažejo:

- nizke potrebe po transfuzijah v sodobnih programih transplantacije jeter,
- klinično pomembne krvavitve pri jetrni cirozi so pogosto neodvisne od hemostatske okvare in predvsem posledica portalne hipertenzije (npr. krvavitve iz varic) ali mehanskih poškodb (npr. po invazivnih posegih). V prospektivni študiji Shah et al. so poročali, da skupina bolnikov s cirozo, ki so bili podvrženi posegom z nizkim tveganjem (predvsem paracentezi) in so imeli spremembe v testih hemostaze (INR > 1,5, Tr < 50 x 10⁹), niso imeli hemoragičnih zapletov v primerjavi s skupino bolnikov z normalnimi ali rahlo spremenjenimi testi hemostaze.

Nekateri strokovnjaki na tem področju so mnenja, da so rutinski testi hemostaze malo uporabni za napovedovanje spontanih ali s posegi povezanih

krvavitvev pri bolnikih z napredovalo jetrno boleznijo (npr. PČ/INR in število trombocitov sta sicer sestavni del lestvic za oceno resnosti bolezni (Child–Pugh, MELD) in kažeta na sintezno sposobnost jeter ter stopnjo portalne hipertenzije in pogosto se uporabljata kot izhodišče za hemostatsko zdravljenje v primeru krvavitve). Testi hemostaze se uporabljajo predvsem za oceno resnosti bolezni in za določitev izhodiščnih vrednosti ob morebitnih zapletih. Čeprav koncept ponovno uravnotežene hemostaze nakazuje, da so tudi kritično bolni bolniki pogosto v ravnovesju, lahko v določenih okoliščinah postanejo hipo/hiperkoagulabilni – npr. sočasna akutna ledvična odpoved, okužba ali akutno poslabšanje kronične jetrne odpovedi (ACLF) (2, 3, 4).

RUTINSKI LABORATORIJSKI TESTI HEMOSTAZE

Primarna hemostaza – število trombocitov in njihova funkcija

Trombocitopenija je pogosta pri cirozi (več kot 70 % bolnikov), običajno pa število trombocitov ne pade pod 50 × 10⁹/L, razen pri kritično bolnih. Kljub temu da je trombocitopenija običajno povezana s povečanim tveganjem za krvavitve, pri cirozi to ni vedno res, saj povišan vWF delno kompenzira zmanjšano število trombocitov. Rezultati raziskav so neenotni: nekatere kažejo na povečano

tveganje pri hudi trombocitopeniji, druge ne ugotavljajo povezave med številom trombocitov in krvavitvami. Krvavitve ob Tr pod 50×10^9 so manj povezane s številom trombocitov, ampak bolj s stopnjo jetrne bolezni in povečanim venskim portalnim tlakom; ob takšnih krvavitvah je glavni cilj oskrbeti lezijo (source control) (1, 2, 3, 4).

Podatki o funkciji trombocitov so si nasprotujoči – nekatere raziskave kažejo hipo-, druge hiperfunktionalnost - glavno vlogo pri funkciji ima stadij jetrne bolezni in pridružena stanja. *Podatke o funkciji trombocitov nam podajo:*

- **Zapiralni časi - kolagen/epinefrin (Kol/Epi) in kolagen/ADP (Kol/ADP)** – ocena funkcije trombocitov v pogojih in vitro. Ima visoko negativno napovedno vrednost, t. j. pri normalnem rezultatu testa je z nekaterimi izjemami primarna hemostaza nedotaknjena. Podaljšanje obeh ZČ – običajno posledica von Willebrandove bolezni ali drugih prirojenih ali pridobljenih bolezni z motnjo v funkciji trombocitov. Podaljšan le ZČ Kol/Epi – zelo verjetno posledica uživanja acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih protivnetnih učinkovin. Preiskav ne izvedemo pri številu trombocitov $< 100 \times 10^9/L$ ali $> 500 \times 10^9/L$ ter ob hematokritu $0,3 < Hct > 0,5$.
- **Optična agregometrija** (zlati standard testov trombocitne funkcije) – z optičnim agregometrom v pogojih in vitro določamo sposobnost odziva trombocitov na aktivacijo z različnimi agonisti (1, 2, 3, 4).

Protrombinski čas (PČ) in mednarodno normalizirano razmerje (INR)

PČ ocenjuje **ekstrinzično in skupno pot koagulacije** (faktorje VII, X, V, II in I). Rezultat se izrazi v sekundah ali kot razmerje z normalno plazmo; medtem ko INR omogoča standardizacijo med različnimi reagenti. Podaljšan PČ je lahko posledica uporabe antagonistov vitamina K, pomanjkanja koagulacij-

skih faktorjev, diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK) ali jetrnih bolezni. Test je uporaben za odkrivanje pomanjkanja faktorjev, vendar **ni občutljiv za antikoagulantne beljakovine** (protein C, protein S, antitrombin). Pri jetrni bolezni je podaljšan PČ dober kazalnik sintezne funkcije jeter, **vendar ne odraža celotne hemostatske sposobnosti**, saj se sočasno zmanjšajo tudi antikoagulantne beljakovine (1, 2, 4).

Aktivirani delni tromboplastinski čas (APTČ)

APTČ ocenjuje **intrinzično in skupno pot koagulacije** (faktorje XII, XI, IX, VIII, X, V, II in I). Čas nastanka strdka se meri po aktivaciji kontaktne faze z ustreznimi reagenti ob prisotnosti fosfolipidov in kalcija. Podaljšan APTČ se pojavi pri pomanjkanju omenjenih faktorjev, pri DIK-u, zdravljenju s heparinom ali ob prisotnosti lupusnega antikoagulantna. Pri jetrni bolezni je APTČ pogosto zmerno podaljšan, vendar manj izrazito kot PČ, predvsem zaradi povišanih ravni faktorja VIII in von Willebrandovega faktorja, ki nastajata tudi v endotelijskih celicah. Tako kot PČ **tudi APTČ ni primeren kazalnik globalne hemostatske funkcije** in ne napoveduje tveganja za krvavitev (1, 2, 4).

Fibrinogen

Ravni fibrinogena se med bolniki z jetrno boleznijo zelo razlikujejo. Pri blagi bolezni so pogosto povišane (beljakovina akutne faze), pri napredovali cirozi pa znižane, a redko pod 1 g/L. Nizek fibrinogen pri kritično bolnih bolnikih s cirozo je bil v nekaterih študijah povezan s krvavitvami, vendar najverjetneje **odraža resnost osnovne bolezni**, ne pa neposredno hemostatske motnje. Retrospektivne raziskave so pokazale, da profilaktično dajanje krioprecipitata za zvišanje fibrinogena **ne zmanjša krvavitev ali smrtnosti**. Pomembno je, da je kakovost fibrinskih strdkov pri cirozi **normalna ali celo povečano trombogena**, ki sicer lahko izhaja iz posttranslacijskih sprememb same molekule fibrinogena (1, 2, 3, 4).

Globalni testi hemostaze

Zaradi omejitev klasičnih presejalnih testov hemostaze, ki merijo posamezne dele sistema hemostaze, se vse pogosteje uporabljajo **globalni testi**, ki ocenjujejo celoten hemostatski odziv:

1. Viskoelastični testi (TEG, ROTEM): Lahko spremljamo hitrosti nastajanja, dinamike in stabilnosti krvnega strdka v polni krvi in nudi **bolj realno sliko hemostatskega ravnovesja**. Ciljano iščemo, v katerem delu hemostaze je pomanjkljivost, ki je lahko vzrok krvavitve. Omogoči nam usmerjeno zdravljenje. Preiskava je pomembna pri masivni krvavitvi, kot je ob politravmi, velikem posegu ali poporodni travmi, zaradi usmerjenega zdravljenja ob samem dogodku. Uporaba viskoelastičnih testov za vodenje transfuzijske terapije pri jetrni bolezni je pokazala **znatno zmanjšanje porabe krvnih pripravkov** v primerjavi z uporabo klasičnih presejalnih testov. Omejitve viskoelastičnih testov: rezultat je močno odvisen od števila trombocitov, ne upošteva kompenzacije z vWF. Testi niso občutljivi za antikoagulantne beljakovine (protein C, protein S), zato lahko podcenijo dejansko hemostatsko sposobnost. Razlike v reagentih povzročajo določene pod/precenitve.

2. Testi funkcije trombocitov: Interpretacija je zahtevna, saj so testi večinoma odvisni od števila trombocitov (ob cirozi trombocitopenija). Metode, ki temeljijo na pretočni citometriji, so obetavne, vendar še niso primerne za rutinsko uporabo.

3. Testi tvorbe trombina: Ti testi ocenjujejo **ravnovesje med prokoagulantnimi in antikoagulantnimi beljakovinami** in so trenutno **najboljši kazalnik koagulacijskega potenciala pri določenem bolniku**. Bolniki s cirozo imajo praviloma ohranjeno sposobnost tvorbe trombina, kadar se uporabljajo trombomodulin-modificirani testi. Omejitev je, da test ne vključuje celičnih komponent in meri le tvorbo trombina, ne pa strdka.

4. Plazemski testi fibrinolize: V vsakdanji praksi fibrinolizo težko ocenimo zaradi omejene dostopnosti zanesljivih testov. Včasih so bili mnenja, da je jetrna ciroza povezana s **hiperfibrinolitičnim stanjem**, vendar novejši podatki prikazujejo druge podatke. **Kompenzirana ciroza** je povezana z normalno fibrinolitično aktivnostjo, **dekompenzirana ciroza** s hiperfibrinolizo, **ACLF oz. ob sepsi** hipofibrinoliza (1, 2, 3, 4).

SKLEP

Bolnik z jetrno boleznijo ima **uravnotežen, a krhek hemostatski sistem**, pri katerem se lahko pojavijo tako **hipokoagulabilne kot hiperkoagulabilne značilnosti**. Večina spontanih in s posegi povezanih krvavitev ni neposredno povezana z nenormalnostmi v laboratorijskih testih, zato je **profilaktična korekcija hemostatskih parametrov pogosto neupravičena in neučinkovita**. Nedavne smernice odsvetujejo rutinsko uporabo klasičnih presejalnih testov hemostaze (PČ/INR, APTČ, fibrinogen, trombociti) za napovedovanje tveganja krvavitve pred invazivnimi posegi, tudi pri kritično bolnih bolnikih. Korekcija je smiselna le pri bolnikih, pri katerih pričakujemo **izrazito hipokoagulabilnost**. Povečano tveganje za krvavitve pri cirozi je prisotno predvsem ob naslednjih vrednostih:

- **APTČ > 100 s,**
- **trombociti < 30 × 10⁹/L,**
- **fibrinogen < 0,6 g/L.**

Takšni bolniki zahtevajo individualno oceno in ciljno usmerjen pristop k obvladovanju sistema hemostaze (2, 3, 4).

Pri bolnikih s cirozo **transfuzija trombocitov ni priporočljiva pri posegih z nizkim tveganjem**. Pri posegih z **zmernim tveganjem** naj bo število trombocitov > 50 × 10⁹/L, pri **visokotveganih posegih** (npr. operacija srca, hrbtenice, TIPS) pa > 100 × 10⁹/L. Transfuzija trombocitov ima omejen učinek in lahko poveča portalni tlak ter povzroči

Tabela 2. Primerjava priporočil glavnih strokovnih združenj glede korekcije hemostatskih parametrov pred posegi z visokim tveganjem za krvavitev

Parameter	BSIR 2022	EASL 2022	ISTH 2021	AGA 2021	AASLD 2020	SIR 2019
PČ/INR	Ne popravljaljaj	Ne popravljaljaj	Ne ocenjuješ	Ne popravljaljaj	Ne popravljaljaj	INR > 2,5*
Trombociti	Razmisli, če < 50×10 ⁹ /L	Posamično, če < 50×10 ⁹ /L	Ne popravljaljaj†	Ne popravljaljaj	Ne popravljaljaj	> 30×10 ⁹ /L
Fibrinogen	Razmisli, če < 1,2 g/L	Korekcija se ne priporoča	Ne ocenjuješ	Brez priporočila	Ne popravljaljaj	> 1 g/L

Opombe:

Daj vitamin K, če je INR > 2,5; ne uporabljaj sveže zamrznjene plazme ali koncentrata protrombinskega kompleksa.
 † Razmisli o korekciji le pred načrtovanimi elektivnimi posegi z zelo visokim tveganjem za krvavitev

imunološke zaplete, zato se uporablja le izjemoma. Za načrtovane posege so boljša izbira **agonisti trombopoetina (TPO) – avatrombopag in lusutrombopag**, ki varno zvišata število trombocitov brez transfuzije. Uporabljata se 1–2 tedna pred posegom, učinek traja do 20 dni. Kontraindicirana sta pri nosečnosti in portalni ali mezenterični trombozi (2, 3, 4).

Sveže zamrznjene plazme (SZP) pri cirozi **ne priporočajo**, saj poveča volumen in portalni tlak, ne izboljša tvorbe trombina ter lahko povzroči resne zaplete (transfuzijske reakcije, tromboza, okužbe) (2, 3, 4).

Pri krvavitvi ali pred visoko tveganimi posegi je treba **vzdrževati fibrinogen > 120 mg/dl**. Nadomeščamo ga s **koncentratom fibrinogena** (50 mg/kg) ali po potrebi s **krioprecipitatom**, pri čemer so koncentradi fibrinogena varnejši in učinkovitejši, saj ne povzročajo volumske preobremenitve in omogočajo standardizirano dajanje (2, 3, 4).

ZAKLJUČEK

Pri bolnikih s cirozo jeter je sistem hemostaze sicer uravnotežen, vendar izjemno krhek in občutljiv na akutne zaplete. Klasični presejalni laboratorijski testi hemostaze pogosto ne odražajo dejanskega tveganja za krvavitev in zato niso zanesljiva podlaga za klinične odločitve. Ocena in obravnava naj temeljita na celostnem kliničnem pristopu ter uporabi

sodobnih globalnih testov hemostaze, kot sta TEG in ROTEM. Profilaktično korekcijo motenj hemostaze brez jasnih indikacij odsvetujemo, saj je lahko neučinkovita ali celo škodljiva.

Celostna ocena hemostaze pri bolnikih s cirozo mora temeljiti na klinični sliki, dinamiki bolezni in uporabi sodobnih globalnih testov hemostaze.

Literatura

1. Preložnik Zupan I, urednica. Hemostaza skozi klinične primere. 1. Izd. Ljubljana: Združenje hematologov Slovenije; 2022.
2. Lisman T. How to assess hemostasis in patients with severe liver disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2023 Dec 8; 2023 (1): 267-73. doi:10.1182/hematology.2023000479. PMID: 38066858; PMCID: PMC10727047.
3. Roberts LN. How to manage hemostasis in patients with liver disease during interventions. Hematology Am. Soc. Hematol Educ Program. 2023 Dec 8; 2023 (1): 274-80. doi:10.1182/hematology.2023000480. PMID: 38066857; PMCID: PMC10727050.
4. Aiza-Haddad I, Cisneros-Garza LE, Morales-Gutiérrez O, Malé-Velázquez R, Rizo-Robles MT, Alvarado-Reyes R, et al. Guidelines for the management of coagulation disorders in patients with cirrhosis. Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed). 2024 Jan-Mar; 89 (1): 144-62. doi:10.1016/j.rgmex.2023.08.008. Epub 2024 Apr 9. PMID: 38600006.