

Poremećaji zgrušavanja krvi u bolesnika s cirozom jetre

Lucin, Jelena

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:163658>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Jelena Lucin

**Poremećaji zgrušavanja krvi u bolesnika s
cirozom jetre**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC "Sestre milosrdnice" pod vodstvom doc. dr. sc. Lucije Virović Jukić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ADAMTS13	engl. <i>a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13</i>
ADP	adenozin difosfat (engl. <i>adenosine diphosphate</i>)
ALP	alkalna fosfataza (engl. <i>alkaline phosphatase</i>)
ALT	alanin aminottransferaza (engl. <i>alanine aminotransferase</i>)
APTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
AST	aspartat aminottransferaza (engl. <i>aspartate aminotransferase</i>)
ATP	adenozin trifosfat (engl. <i>adenosine triphosphate</i>)
CT	kompjuterizirana tomografija (engl. <i>computed tomography</i>)
DOACs	direktni oralni antikoagulansi (engl. <i>direct oral anticoagulants</i>)
GGT	gama-glutamil transferaza (engl. <i>gamma-glutamyl transferase</i>)
HCC	hepatocelularni karcinom (engl. <i>hepatocellular carcinoma</i>)
INR	internacionalni normalizirani omjer (engl. <i>International Normalized Ratio</i>)
ISI	internacionalni indeks osjetljivosti (engl. <i>International Sensitivity Index</i>)
LMWH	nisko-molekulski heparin (engl. <i>low-molecular-weight heparin</i>)
MELD	engl. <i>Model for End-stage Liver Disease</i>
MR	magnetska rezonancija (engl. <i>magnetic resonance</i>)
NO	dušikov monoksid (engl. <i>nitric oxide</i>)
PAI-1	inhibitor aktivatora plazminogena-1 (engl. <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>)
PAR	proteazom-aktivirani receptor (engl. <i>protease-activated receptor</i>)
PDGF	čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (engl. <i>platelet-derived growth factor</i>)

PV	protrombinsko vrijeme
PVT	portalna venska tromboza (engl. <i>portal vein thrombosis</i>)
ROTEM	rotacijska tromboelastometrija (engl. <i>rotational thromboelastometry</i>)
SPBP	spontani bakterijski peritonitis (engl. <i>spontaneous bacterial peritonitis</i>)
TAFI	inhibitor fibrinolize aktiviran trombinom (engl. <i>thrombin activatable fibrinolysis inhibitor</i>)
TEG	tromboelastografija (engl. <i>thromboelastography</i>)
TFPI	inhibitor tkivnog puta (engl. <i>tissue factor pathway inhibitor</i>)
TGA	test generiranja trombina (engl. <i>thrombin-generator assay</i>)
TIPS	transjugularni intrahepatalni portosistemski <i>shunt</i> (engl. <i>transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i>)
t-PA	tkivni aktivator plazminogena (engl. <i>tissue plasminogen activator</i>)
VEGF	vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
VTE	venska tromboembolija (engl. <i>venous thromboembolism</i>)
vWF	von Willebrandov čimbenik (engl. <i>von Willebrand factor</i>)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD	1
4. SUSTAV ZGRUŠAVANJA KRVI	6
4.1. ULOGA JETRE	6
4.2. PRIMARNA HEMOSTAZA	8
4.3. SEKUNDARNA HEMOSTAZA	9
4.4. SUSTAV FIBRINOLIZE	12
5. POREMEĆAJI ZGRUŠAVANJA KRVI U CIROZI JETRE.....	13
5.1. POREMEĆAJI TROMBOCITA	13
5.2. POREMEĆAJI KOAGULACIJSKE KASKADE	15
5.3. POREMEĆAJI U SUSTAVU FIBRINOLIZE.....	16
5.4. ENDOTELNA DISFUNKCIJA I HEMODINAMSKE PROMJENE U PORTALNOJ HIPERTENZIJ.....	17
6. TESTOVI ZGRUŠAVANJA KRVI	20
6.1. PROTROMBINSKO VRIJEME I AKTIVIRANO PARCIJALNO TROMBOPLASTINSKO VRIJEME.....	20
6.2. VISKOELASTIČNI TESTOVI.....	22
7. KRVARENJA U CIROZI JETRE	25
7.1. KRVARENJE IZ VARIKOZITETA JEDNJAKA.....	26
7.2. TRANSFUZIJSKA TERAPIJA	27
8. TROMBOZA U SKLOPU CIROZE JETRE	31
8.1. PORTALNA VENSKA TROMBOZA	32
8.2. VENSKA TROMBOEMOLIJA	34
8.3. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA U PACIJENATA S CIROZOM JETRE	35
8.4. ULOGA PROTROMBOTSКИH POREMEĆAJA U PROGRESIJI FIBROZE....	38
9. ZAKLJUČAK.....	40
10. ZAHVALE	41
11. LITERATURA	42
12. ŽIVOTOPIS	46

1. SAŽETAK

POREMEĆAJI ZGRUŠAVANJA KRVI U BOLESNIKA S CIROZOM JETRE

Jelena Lucin

Ciroza je posljednji stadij kronične bolesti jetre, a poremećaji hemostaze koji nastaju u sklopu ovog stanja posljedica su smanjene sintetske funkcije jetre te portalne hipertenzije. U cirozi jetre snižene su koncentracije svih čimbenika zgrušavanja krvi i endogenih antikoagulansa uz iznimku faktora VIII koji se može naći u povišenim koncentracijama. Uspostavljena nova ravnoteža koja nastaje zbog relativnog manjka i čimbenika zgrušavanja krvi i prirodnih antikoagulansa u cirozi nije stabilna kao u fiziološkim uvjetima. Vrlo lako može doći do pomaka ravnoteže na stranu krvarenja ili tromboze, a što će prevagnuti ovisi o prisutnim rizičnim čimbenicima u pojedinog bolesnika (portalna hipertenzija, bakterijske infekcije, disfunkcija endotela, bubrežno zatajenje, uremija, varikoziteti jednjaka).

Standardni testovi zgrušavanja krvi dobro koreliraju s težinom bolesti i mogu se koristiti za procjenu prognoze, no nažalost ne prikazuju dobro promjene u čitavom sustavu zgrušavanja krvi te ne mogu dobro procijeniti rizik za pojavu krvarenja ili tromboze u ove skupine pacijenata. Globalni viskoelastični testovi, poput tromboelastografije i rotacijske tromboelastometrije, omogućuju bolju procjenu sustava zgrušavanja krvi te se danas sve više koriste.

Najčešća krvarenja su iz varikoziteta jednjaka te se smatraju posljedicom lokalnih promjena u području varikoziteta i portalne hipertenzije, a manje posljedicom samog poremećaja sustava zgrušavanja krvi. S druge strane portalna venska tromboza najčešći je trombotski događaj u pacijenata s cirozom jetre, a spori protok krvi u portalnom sustavu najznačajniji je čimbenik koji pridonosi riziku za trombozu.

Odluke o terapijskim intervencijama potrebno je donositi individualno za svakog pacijenta, a često i u suradnji s hematologom.

Ključne riječi: ciroza jetre, hemostaza, poremećaji zgrušavanja krvi, krvarenje, tromboza

2. SUMMARY

COAGULATION DISORDERS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Jelena Lucin

Liver cirrhosis presents an end stage of chronic liver disease and associated alterations in hemostasis result from an impaired synthetic function of the liver and portal hypertension. In cirrhosis levels of both procoagulants and anticoagulants are decreased, except for factor VIII which is increased. Consequently, the hemostasis in cirrhosis is rebalanced, because there is a relative deficit on both sides of the coagulation system, but this balance between the procoagulants and anticoagulants is not as stable as in physiological conditions. It can easily tip toward hemorrhage or thrombosis depending on the risk factors in each patient individually (portal hypertension, bacterial infections, endothelial dysfunction, renal failure, uremia, esophageal varices).

Conventional coagulation tests are in good correlation with the severity of the disease and can be used as predicting factors, but they do not reflect all changes in the entire coagulation system and can not accurately predict the risk of bleeding or thrombosis in patients with liver cirrhosis. Global viscoelastic tests, such as thromboelastography and rotational thromboelastometry, enable better assessment of hemostatic balance and are being introduced into clinical practice.

The most common bleeding event in patients with cirrhosis represents bleeding from ruptured esophageal varices, which develops as consequence of local vascular abnormalities as well as portal hypertension, while changes in hemostasis play a minor role in variceal bleeding. On the other hand, portal vein thrombosis is the most common thrombotic event in patients with liver cirrhosis and reduced portal blood flow represents the most important risk factor for portal vein thrombosis.

Decisions on therapeutic interventions should be made individually for each patient and often in consultation with the hematologist.

Key words: liver cirrhosis, hemostasis, coagulation disorders, bleeding, thrombosis

3. UVOD

Ciroza je posljednji stadij kronične bolesti jetre, a predstavlja difuzni proces obilježen regeneracijom jetrenih stanica koje tvore čvoriće te umnažanjem vezivnog tkiva koje ih okružuje. Kao posljedica ovih promjena nastaje potpuna pregradnja i promjena arhitekture jetre (1).

Prema posljednjem izvješću Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2018. godini ukupan broj umrlih od ciroze, fibroze i kroničnih hepatitisa u Republici Hrvatskoj iznosio je 987, što čini udio od 1.87% u ukupnoj smrtnosti (2). U svijetu je ciroza jetre prema učestalosti 11. uzrok smrti te time predstavlja ozbiljan javno-zdravstveni problem (3).

Najčešći uzroci ciroze jetre u svijetu su kronični virusni hepatitis B ili C, dugotrajna konzumacija alkohola i nealkoholna bolest masne jetre koja je povezana s inzulinskom rezistencijom. Od ostalih bolesti koje mogu uzrokovati cirozu bitno je spomenuti neke imunološke poremećaje poput autoimunog hepatitisa ili primarnog sklerozirajućeg kolangitisa, bolesti bilijarnog sustava kao što su primarni bilijarni kolangitis, sekundarna bilijarna ciroza i cistična fibroza te genske bolesti metabolizma u koje ubrajamo hemokromatozu, Wilsonovu bolest i nedostatak α 1-antitripsina. U 15% slučajeva etiologija ciroze ostaje nepoznata, a svako stanje koje dovodi do opetovanog oštećivanja i smrti hepatocita zapravo može u konačnici završiti cirozom (4).

Ključnu ulogu u nastanku promjena karakterističnih za cirozu imaju zvjezdaste stanice koje se nalaze u perisinusoidalnim (Disseovim) prostorima u jetri, a njihova osnovna funkcija je pohrana vitamina A i ostalih retinoida (5). Aktivacija zvjezdastih stanica u jetri nastaje djelovanjem kronične upale, slobodnih radikala kisika i citokina. Aktivacijom se one pretvaraju u miofibroblaste, stanice sposobne sintetizirati kolagen i druge komponente izvanstaničnog matriksa (6). Bez obzira na uzrok ciroze, histološke promjene u jetri imaju sličan uzorak, a obilježava ih progresivna fibroza s nakupljanjem sve veće količine kolagena u portalnim i perisinusoidalnim prostorima te degeneracija i nekroza hepatocita (1,5). Makroskopski jetra može biti normalne veličine ili smanjena, tvrde je konzistencije i čvoraste površine (1). Posljedica

narušavanja uobičajene lobularne građe jetre razvoj je portalne hipertenzije i postupno zatajivanje funkcija jetre (1,4).

Klinička prezentacija ciroze jetre je raznolika, a većina kroničnih bolesti jetre koje dovode do ciroze dugo su asimptomatske dokle god je bolest u kompenziranoj fazi (7,8). Simptomi su često nespecifični i uključuju slabost, umor, gubitak apetita i gubitak na tjelesnoj težini, mučninu i povraćanje te nelagodu u gornjem dijelu trbuha. Palmarni eritem jedan je od nespecifičnih znakova ciroze jer se može pojaviti i u drugim stanjima u kojima postoje promjene cirkulacije kao što je trudnoća. Paukoliki ili *spider* nevusi predstavljaju teleangiektazije koje se sastoje od centralne arteriole od koje se pružaju manje žilice, a prilično su sigurni pokazatelji jetrene bolesti (4). Dekompenzaciju ciroze označava pojava specifičnih komplikacija od kojih su najčešće ascites, žutica, krvarenje iz probavnog trakta, spontani bakterijski peritonitis (SPBP), bubrežno zatajenje i jetrena encefalopatija (7). Žutica je u početku slabije izražena, a primarno je posljedica smanjene mogućnosti hepatocita da izlučuju bilirubin (4). Ascites predstavlja patološko nakupljanje slobodne tekućine u trbušnoj šupljini, a znak je loše prognoze bolesti. Nastaje zbog portalne hipertenzije i vazodilatacije u splahnničkom bazenu (9). Poremećaji hemostaze koji nastaju u cirozi posljedica su smanjene sintetske funkcije jetre te će biti detaljnije opisani u nastavku ovog rada (4). Portalna hipertenzija koja sa sobom nosi velik broj komplikacija u cirozi jetre posljedica je umnažanja vezivnog tkiva u području terminalnih ogranaka portalne i jetrenih vena što dovodi do opstrukcije normalnog portalnog krvotoka (1). Neke od tih komplikacija uključuju pojavu splenomegalije i razvoj kolateralne cirkulacije koja omogućuje da krv koja bi trebala proći kroz portalnu cirkulaciju zaobiđe jetru i izravno uđe u sistemnu cirkulaciju (4). Najvažnije portosistemske kolaterale su varikoziteti jednjaka, želudca i rektuma, zatim rekanalizirana umbilikalna vena te retroperitonealne vene (9). Vrlo česti znak dekompenzacije je krvarenje iz varikoziteta jednjaka koje predstavlja životno ugrožavajuću komplikaciju (7). Infekcije u bolesnika s cirozom jetre povećavaju mortalitet, a jedna od najčešćih je spontani bakterijski peritonitis (8). SPBP označava infekciju ascitesa bez prisutnih upalnih zbivanja unutar abdomena ili perforacije šupljih organa, a može se prezentirati bolom u abdomenu, povišenjem tjelesne temperature, leukocitozom, acidozom, pogoršanjem bubrežne funkcije, encefalopatijom ili pogoršanjem općeg stanja bolesnika (9).

Hepatorenalni sindrom predstavlja funkcionalno zatajenje bubrega u sklopu ciroze jetre, bez prisustva nekog drugog uzroka bubrežnog zatajenja. Posljedica je hipoperfuzije bubrega koja nastaje zbog hemodinamskih promjena. One dovode do pokretanja kompenzatornih mehanizama bubrega koji nije adekvatno opskrbljen krvlju te posljedične retencije vode i natrija (7,9). Portalna encefalopatija je reverzibilni poremećaj moždane funkcije, a obilježena je neurološkim i psihijatrijskim promjenama. Glavni toksin koji se smatra odgovornim za ovo stanje je amonijak. Amonijak i drugi metaboliti dušika nastaju u crijevima djelovanjem bakterija na proteine i ureju, a zaobilaze jetru prolazeći kroz portosistemske kolaterale te je onemogućena njihova razgradnja u jetri (7,9). Slično tome i spolni hormoni zaobilaze svoj metabolizam u jetri, a endokrine promjene koje su vezane uz cirozu bolje se primjećuju u muškaraca. One uključuju gubitak muške dlakavosti, testikularnu atrofiju, smanjenje libida i često ginekomastiju. Kod žena se može pojaviti atrofija tkiva dojke te iregularni menstrualni ciklusi ili amenoreja (4).

Jedna od najtežih komplikacija ciroze jetre je pojava hepatocelularnog karcinoma (HCC). 70-90% slučajeva HCC-a povezano je s cirozom jetre, a rizik nije podjednak za sva uzročna stanja koja dovode do ciroze (9,10). Na pojavu karcinoma može upućivati abdominalna bol, gubitak na tjelesnoj težini, povećanje ascitesa, povećanje jetre i bolnost prilikom palpacije te žutica (9).

Dijagnostički postupnik uključuje uzimanje anamneze, fizikalni pregled pacijenta, laboratorijske testove te ultrazvučni pregled abdomena (10). U nalazima laboratorijskih testova aktivnosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) često su blago povišene, ali njihove vrijednosti i omjer mogu varirati ovisno o bolesti u podlozi ciroze. ALT i AST pokazatelji su oštećenja jetrenih stanica (11). Također su povišene vrijednosti alkalne fosfataze (ALP) i gama-glutamil transferaze (GGT) (12). GGT je jedan od najosjetljivijih pokazatelja zahvaćenosti žučnih vodova i važan je kako bi se kolestatski poremećaj mogao lakše razlikovati od izoliranog oštećenja hepatocita (11). Nadalje se mogu naći hiperbilirubinemija, hipoalbuminemija i hiponatremija, koje su izraženije s napredovanjem bolesti. U krvnoj slici također nalazimo trombocitopeniju, leukopeniju i anemiju, a od testova koagulacije produženo je protrombinsko vrijeme (PV) (12). Ultrazvuk se koristi za dijagnozu ciroze jetre i daljnje praćenje pacijenata. Ovom metodom možemo vidjeti morfološke promjene jetre, pojavu nekih komplikacija i znakova portalne hipertenzije,

a posebno je važno rano uočiti hepatocelularni karcinom. Dodatno se koristi i elastografija, neinvazivna metoda kojom možemo izmjeriti porast krutosti tkiva jetre koji nastaje uslijed fibroze (13). Kako bi se utvrdio točan uzrok ciroze jetre, moguće je napraviti dodatne pretrage, primjerice serološku dijagnostiku za dokazivanje virusnog hepatitisa (11). Biopsija jetre i patohistološka dijagnoza ciroze potrebna je kada etiologija jetrene bolesti nije jasna i ciroza se ne može jasno potvrditi na temelju drugih dijagnostičkih metoda. Nakon postavljanja dijagnoze ciroze jetre, svakom rizičnom pacijentu potrebno je učiniti ezofagogastroduodenoskopiju u svrhu detekcije varikoziteta jednjaka i procjene rizika krvarenja iz istih (10).

Ciroza jetre dugo se smatrala ireverzibilnom pojavom, a danas se sve više zastupa mišljenje da se radi o dvosmjernom procesu. Reverzibilnost fibroze ovisi o etiologiji ciroze i mogućnostima liječenja osnovne bolesti (6). Kronični hepatitis B ili C treba liječiti odgovarajućom antivirusnom terapijom, dok je kod alkoholne ciroze jetre potrebna apstinencija od alkohola. U autoimunim stanjima vrlo je učinkovita primjena immunosupresivne terapije, a kod hemokromatoze ili Wilsonove bolesti treba primjenjivati odgovarajuću terapiju za smanjenje pohrane željeza ili bakra u organizmu (5,6,10). Primjena odgovarajuće terapije za bolest u podlozi ciroze može dovesti do regresije fibroznih promjena uz iznimku alkoholne ciroze gdje su dokazi o mogućnosti regresije fibroze jetre nedostatni. No apstinencija od alkohola svakako poboljšava klinički ishod bolesti (6).

U svih pacijenata potrebno je liječiti i komplikacije koje se pojavljuju, a kronično zatajenje jetre ili pojava HCC-a zahtijeva transplantaciju jetre (4).

Prognoza ove bolesti poprilično je loša, pogotovo jer se mnogi pacijenti prezentiraju s ozbiljnim komplikacijama ili se dijagnoza postavi u već uznapredovalom stadiju bolesti. Za procjenu težine ciroze, a time i same prognoze bolesti najčešće se koriste Child-Pugh klasifikacija ili Model for End-stage Liver Disease (MELD) bodovni sustav. One su posebno važne za procjenu vjerojatnosti smrtnog ishoda u pacijenata koji čekaju transplantaciju jetre ili moraju ići na kirurški zahvat (4). U Child-Pugh klasifikaciji u obzir se uzimaju vrijednosti bilirubina, albumina, internacionalni normalizirani omjer (INR), stupanj encefalopatije i prisustvo ascitesa. Na temelju izračunatih bodova pacijenti se ovom klasifikacijom dijele u 3 kategorije:

1. A (5-6 bodova) – očuvana funkcija jetre

2. B (7-9 bodova) – umjereno narušena jetrena funkcija
3. C (10-15 bodova) – uznapredovala disfunkcija jetre.

Pacijenti koji pripadaju kategoriji A imaju stopu smrtnosti 10% nakon abdominalne operacije, oni koji pripadaju kategoriji B 30%, a kategoriji C 70-80% (14). Bolesnici u kategoriji A imaju kompenziranu cirozu, a u kategoriji B i C dekompenziranu bolest. MELD bodovni sustav uzima u obzir vrijednosti bilirubina i kreatinina, koncentraciju natrija te INR. Ukupan zbroj bodova daje procjenu tromjesečnog preživljenja i time pokazuje koliko je prioritetno u određenog pacijenta učiniti transplantaciju jetre (4,15). Unatoč mogućnosti da se putem ovih klasifikacija procijeni prognoza bolesti, tijekom ciroze jetre i ishod bolesti u pojedinog bolesnika ne može se nikada u potpunosti predvidjeti (4).

U ovom preglednom radu detaljnije ću opisati poremećaje zgrušavanja krvi koji se javljaju u sklopu ciroze jetre.

4. SUSTAV ZGRUŠAVANJA KRVI

Sustav zgrušavanja krvi predstavlja dinamične odnose više čimbenika čija je zajednička uloga održavati krv u tekućem stanju unutar krvnih žila, a pri ozljedi krvne žile zaustaviti krvarenje na mjestu oštećenja (16). Pojam hemostaza pak prema definiciji označava samo zaustavljanje krvarenja, a postiže se u nekoliko koraka:

1. spazam žile
2. nastanak trombocitnog čepa
3. stvaranje ugruška putem zgrušavanja krvi
4. urastanje veziva u ugrušak i konačno zatvaranje otvora na krvnoj žili (17).

4.1. ULOGA JETRE

Važno je na početku naglasiti ulogu jetre u sustavu zgrušavanja krvi. Jetra je organ koji ima brojne funkcije u ljudskom organizmu. Ona ima glavnu ulogu u metabolizmu ugljikohidrata, masti i aminokiselina, a vrlo je važna za metaboliziranje lijekova, okolišnih toksina, bilirubina te za stvaranje žuči. U jetri se pohranjuju vitamini A, B12, D, K i folati te minerali poput željeza i bakra. Jetra ima i određenu imunološku funkciju jer sadržava Kupfferove stanice koje se ponašaju kao makrofazi, stanice ubojice (natural killer) te limfocite B i T (4). Za ovaj pregledni rad najvažnija nam je činjenica da jetra ima središnju ulogu u sustavu zgrušavanja krvi (18). Hepatociti sintetiziraju sve čimbenike zgrušavanja krvi osim faktora VIII koji se primarno sintetizira u jetrenim endotelnim stanicama, ali i endotelnim stanicama izvan jetre. Prirodni antikoagulansi koji se sintetiziraju u jetri su protein C, protein S i antitrombin, a od čimbenika koji sudjeluju u fibrinolizi jetra sintetizira sve profibrinolitičke i antifibrinolitičke proteine osim tkivnog aktivatora plazminogena (t-PA) i inhibitora aktivatora plazminogena (PAI) (19).

Svi čimbenici koje jetra sintetizira sažeto su prikazani u Tablici 1.

Tablica 1: Čimbenici uključeni u hemostazu, a koje sintetizira jetra (17,20)

	ČIMBENIK	SINONIMI
PROKOAGULANSI	fibrinogen	faktor I
	protrombin	faktor II
	tkivni faktor	faktor III; tkivni tromboplastin
	faktor V	proakcelerin; labilni faktor; Ac-globulin
	faktor VI	akcelerin
	faktor VII	serumski akcelerator pretvorbe protrombina; prokonvertin; stabilni faktor
	faktor IX	komponenta plazmatskog tromboplastina; Christmasov faktor; antihemofilijski faktor B
	faktor X	Stuartov faktor; Stuart-Prowerov faktor
	faktor XI	preteča plazmatskog tromboplastina; antihemofilijski faktor C
	faktor XII	Hagemanov faktor
ANTIKOAGULANSI	protein C	
	protein S	
	antitrombin	
FIBRINOLITICI	plazminogen	
	plazmin	

4.2. PRIMARNA HEMOSTAZA

Primarna hemostaza sastoji se od složenih interakcija između trombocita, stijenki krvnih žila i adhezivnih proteina, a dovodi do agregacije trombocita i nastanka trombocitnog čepa (16,21).

Trombociti su mali stanični fragmenti bez jezgre veličine 1 do 4 μm koji nastaju u koštanoj srži odvajanjem od velikih stanica megakariocita (17,21). Ne sadržavaju jezgru, ali imaju dvije vrste granula u citoplazmi:

1. α granule koje sadržavaju P-selektin, fibrinogen, fibronektin, faktor V, faktor VIII, trombocitni faktor IV i čimbenik rasta podrijetlom iz trombocita (PDGF)
2. δ ili guste granule u kojima su pohranjeni adenzin trifosfat (ATP), adenzin difosfat (ADP), kalcij, serotonin, histamin i adrenalin (16).

Sastavni dio citoplazme trombocita su i kontraktilne bjelančevine koje uključuju molekule aktina i miozina te trombostenin, ostaci endoplazmatske mrežice i Golgijeva aparata koji pohranjuju kalcijeve ione i sintetiziraju enzime te mitohondriji, enzimski sustavi za sintezu prostaglandina i faktor stabilizacije fibrina. Stanična membrana trombocita sadrži na površini glikoproteinski omotač čija je funkcija spriječiti prijanjanje trombocita za normalan endotel, ali omogućuje priljublivanje uz oštećeni dio stijenke krvnih žila. Također sadržava fosfolipide koji imaju važno aktivacijsko djelovanje na više mjesta u procesu zgrušavanja krvi (17).

Ozljeda stijenke krvne žile uzrokuje kontrakciju glatkih mišića u stijenci. Svrha kontrakcije je smanjiti otjecanje krvi iz prekinute krvne žile, a postiže se lokalnim miogenim spazmom, otpuštanjem lokalnih posrednika poput endotelina i tromboksana A₂ te živčanim refleksima (16,17). Subendotelni sloj stijenke krvnih žila djeluje trombogeno, jer sadrži kolagen, von Willebrandov faktor (vWF) i druge proteine koji potiču adheziju trombocita. Pošto ozljedom stijenke krvne žile taj sloj postaje izložen krvnoj struji, cirkulirajući trombociti prilijepit će se svojim receptorima za kolagen i von Willebrandov faktor iz subendotelnog tkiva (16). Počinju bubriti i mijenjati svoj oblik stvarajući brojne zrakaste izdanke na svojoj površini, a svrha ovih morfoloških promjena je povećanje površine trombocita (17). Stvaranje trombocitnog čepa uključuje nekoliko koraka:

1. adhezija trombocita u kojoj glavnu ulogu ima vWF
2. degranulacija trombocita aktivacijom kontraktilnih bjelančevina u kojoj se

oslobađaju različiti faktori, između ostalog i kalcij koji veže fosfolipide te se stvara površina za nakupljanje koagulacijskih čimbenika

3. agregacija trombocita koja nastaje zahvaljujući izlučivanju ADP-a i tromboksana A₂ (16).

Tromboksan A₂ i ADP su molekule zaslužne za aktivaciju susjednih trombocita iz krvi i njihovo prijanjanje na prethodno aktivirane trombocite u području ozljede (17).

Molekule serotonina koje se izlučuju iz gustih granula također pridonose međusobnoj agregaciji trombocita (21). Nastaje rahli trombocitni čep, nakon čega kod većih oštećenja žile slijedi proces zgrušavanja krvi kojim će se stvarati fibrinske niti (17).

4.3. SEKUNDARNA HEMOSTAZA

Sekundarna hemostaza uključuje aktivaciju čimbenika zgrušavanja krvi i stvaranje stabilnog krvnog ugruška (16). Čimbenici zgrušavanja krvi obilježavaju se rimskim brojevima, a u krvi se nalaze u inaktivnom obliku, kao prekursori enzima (zimogeni). Oni se moraju aktivirati ograničenom proteolizom, nakon čega postaju serinske proteaze koje stječu sposobnost aktivacije nekog drugog čimbenika zgrušavanja krvi. Nakon njihove aktivacije uz rimski broj u imenu faktora dodaje se malo slovo „a“. Ove reakcije u kojima se čimbenici zgrušavanja krvi međusobno aktiviraju svojim enzimatskim djelovanjem odvijaju se u obliku kaskade (21,22).

U prvom koraku zgrušavanja krvi međudjelovanjem čimbenika zgrušavanja nastaje aktivator protrombina (17). On nastaje paralelnim odvijanjem vanjskog (ekstrinzičnog) i unutarnjeg (intrinzičnog) puta zgrušavanja koji se susreću na mjestu aktivacije faktora X (16). Vanjski put zgrušavanja započinje oštećenjem stijenke krvne žile prilikom čega tkivni faktor ili tkivni tromboplastin iz subendotelnog tkiva postaje izložen krvnoj struji. Tkivni faktor je kompleks koji se sastoji od fosfolipida iz membrana u tkivima i lipoproteinskog kompleksa koji se dalje spaja s koagulacijskim faktorom VIIa te uz prisustvo kalcijevih iona aktivira faktor X (16,17). Faktor VII razlikuje se od drugih faktora koagulacije po tome što se može, osim u inaktivnom obliku, u plazmi naći u već aktiviranoj formi (VIIa) u vrlo malim količinama. Tkivni faktor velikom afinitetom veže faktor VII ili faktor VIIa. Onaj udio faktora koji je inaktivan vrlo brzo nakon vezanja prelazi u faktor VIIa (22).

Faktor Xa nadalje se spaja s tkivnim fosfolipidima iz tkivnog faktora ili s dodatnim fosfolipidima što ih luče trombociti te s faktorom V. Na ovaj način vanjskim putem

zgrušavanja nastaje kompleks naziva aktivator protrombina (17).

Unutarnji put zgrušavanja krvi pokreće se izlaganjem krvi kolagenu iz stijenke krvnih žila što dovodi do aktivacije faktora XII te do otpuštanja trombocitnih fosfolipida (17). Faktor XIIa uz pomoć kininogena visoke molekularne mase i prekalikreina aktivira faktor XI što mu daje mogućnost enzimskog djelovanja na faktor IX i njegovu aktivaciju. Faktor IXa s faktorom VIIIa na površini građenoj od trombocitnih fosfolipida tvori kompleks koji može aktivirati faktor X. Ovdje se unutarnji put zgrušavanja krvi sastaje s vanjskim putem te se dalje na identičan način nastavlja stvaranje aktivatora protrombina (16).

U drugom koraku aktivator protrombina u prisutnosti kalcijevih iona dovodi do pretvorbe protrombina u trombin, a u posljednjem koraku trombin djeluje kao enzim koji cijepa fibrinogen na monomere fibrina. Polimerizacijom ovih monomera nastaju fibrinske niti koje su odgovorne za umrežavanje trombocita, krvnih stanica i plazme u krvni ugrušak (17). Učvršćivanju fibrinske mrežice pridonosi faktor XIII koji nakon aktivacije trombinom umrežuje polimere fibrina te faktor stabilizacije fibrina, koji se otpušta iz trombocita koji su zarobljeni u ugrušku. Da bi mogao izvršiti svoju ulogu, faktor stabilizacije fibrina mora se također aktivirati pomoću trombina (16,17). Fibrinske niti, osim što povezuju krvne stanice, trombocite i plazmu u konačni ugrušak, povezuju se i sa stijenkom krvne žile na mjestu oštećenja te time fiksiraju ugrušak za otvor koji je nastao ozljedom (17).

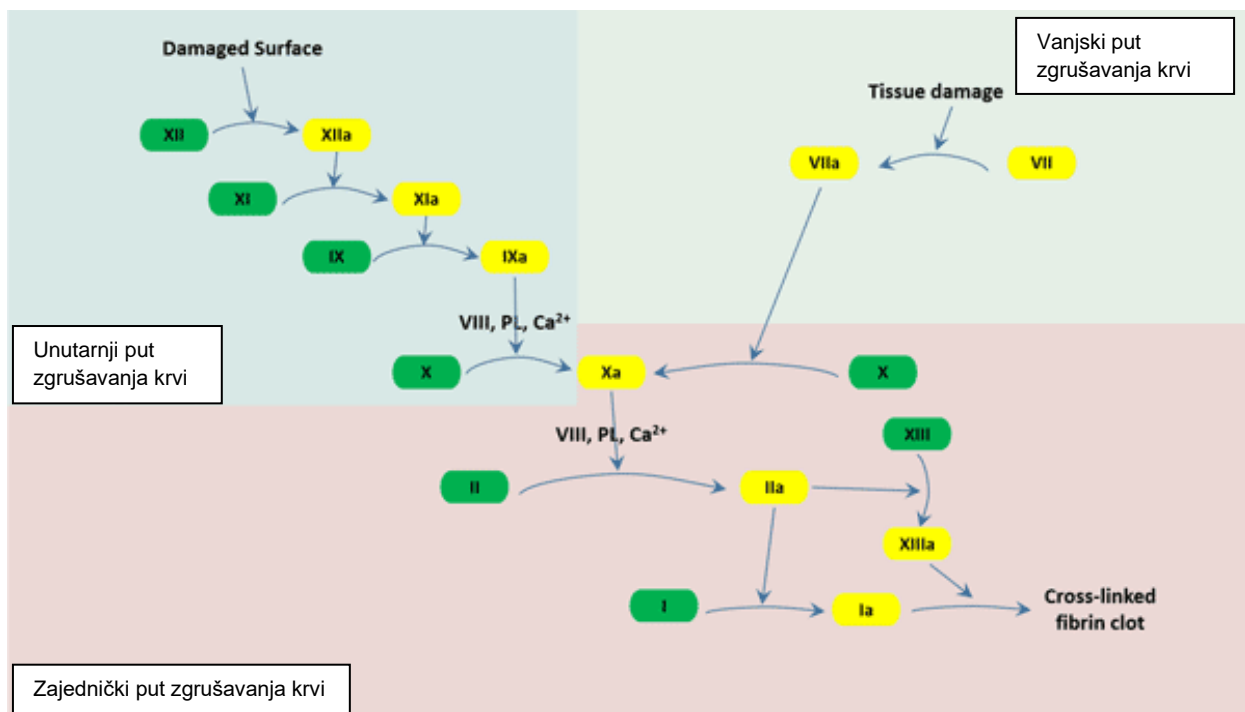
U fiziološkim uvjetima zgrušavanje krvi unutar krvne žile sprječavaju:

1. glatkoća endotela koja onemogućuje dodirnu aktivaciju unutarnjeg puta zgrušavanja
2. endotelni sloj mukopolisaharida koji se naziva glikokaliks te odbija čimbenike zgrušavanja i trombocite od stijenke žile
3. bjelančevina trombomodulin koja se nalazi vezana za endotelnu membranu, a njena uloga je da veže trombin i tako usporava proces zgrušavanja (17).

Trombomodulin vežući trombin stvara kompleks koji aktivira protein C. To je jedan od najvažnijih prirodnih antikoagulansa koji utišava koagulacijsku kaskadu. Sa svojim kofaktorom proteinom S, dovodi do cijepanja, a time i inaktivacije faktora Va i VIIIa (21). Tvari koje također uklanjaju trombin su fibrinske niti, za koje se trombin priljubljuje prilikom njihova nastajanja te se tako sprječava njegovo širenje u druga područja unutar krvne žile, i antitrombin III (17). Antitrombin III vrlo je važan

antikoagulans koji može inaktivirati trombin, faktor Xa, a u prisutnosti heparan sulfata koji se nalazi na površini endotela može inhibirati djelovanje faktora IXa i XIa. Inhibitor tkivnog puta (TFPI) i α 2-mikroglobulin mogu, osim trombina, inhibirati i faktor Xa (21).

Navedeni antikoagulansi svojim djelovanjem kontroliraju stvaranje krvnog ugruška kako bi on ostao lokaliziran na mjestu oštećenja, a izvan mjesta ozljede pomažu u održavanju krvi u tekućem stanju (16).



Slika 1: Prikaz puteva koagulacijske kaskade (23)

Preuzeto i prilagođeno s: <https://www.cusabio.com/c-16412.html>

4.4. SUSTAV FIBRINOLIZE

Uloga sustava fibrinolize je dovesti do otapanja ugruška nakon što je krvarenje zaustavljeno kako bi došlo do rekanalizacije krvne žile te spriječiti stvaranje ugruška kada su žile intaktne i nema ozljede. Glavne proteaze koje čine ovaj sustav također se nalaze u inaktivnom obliku (21).

Otapanje ugruška započinje aktivacijom plazminogena. On se kao mnoge druge plazmatske bjelančevine nalazi zarobljen unutar ugruška, a za njegovu aktivaciju i za nastanak plazmina potreban je tkivni aktivator plazminogena (t-PA) koji luče oštećena tkiva i endotel krvnih žila (17). Otpuštanje t-PA potaknuto je ozljedom tkiva, trombinom, adrenalinom, vazopresinom i napornim vježbanjem. Plazmin koji nastaje glavni je fibrinolitički enzim, a njegovom aktivnošću dolazi do hidrolize fibrinskog ugruška u produkte fibrinske razgradnje, uključujući D-dimere (16). On razgrađuje fibrinske niti, fibrinogen, faktor V, faktor VIII, protrombin i faktor XII (17). Aktivnost plazmina ograničena je inhibitorom aktivatora plazminogena-1 (PAI-1) i inhibitorom fibrinolize aktiviranim trombinom (TAFI) te α 2-antiplazminom i α 2-makroglobulinom (16).

5. POREMEĆAJI ZGRUŠAVANJA KRVI U CIROZI JETRE

U cirozi jetre zbog gubitka hepatocita koji se nadomještaju fibroznim tkivom dolazi do oštećenja jetrenih funkcija koje su važne za sustav zgrušavanja krvi. To su sinteza, modifikacija i inaktivacija velike većine enzima i proteina koji sudjeluju u održavanju hemostaze. Zbog toga je ciroza jetre povezana sa složenim promjenama hemostaze koje zahvaćaju primarnu hemostazu, koagulacijsku kaskadu i sustav fibrinolize (19,24,25).

5.1. POREMEĆAJI TROMBOCITA

Tipična promjena koja se javlja u cirozi jetre je trombocitopenija koja predstavlja sniženi broj cirkulirajućih trombocita, a može se pojaviti i trombocitopatija što označava disfunkciju trombocita (26,27). Trombocitopenija je često prva hematološka promjena u cirozi, a javlja se u gotovo 70% pacijenata (28). Određena je brojem trombocita manjim od 150 000/ μ L, no broj trombocita varira između pacijenata te se pokazalo da je povezan sa stupnjem portalne hipertenzije i jetrene dekompenzacije (28,29). Trombocitopenija se može podijeliti u nekoliko stupnjeva:

1. Blaga trombocitopenija: 100 000 – 150 000/ μ L
2. Umjerena trombocitopenija: 50 000 – 100 000/ μ L
3. Teška trombocitopenija: < 50 000/ μ L (28).

Za nastanak trombocitopenije odgovorno je nekoliko mehanizama. Zbog portalne hipertenzije i razvoja kongestivne splenomegalije dolazi do redistribucije cirkulirajućih trombocita u splanhnički bazen i pojačane sekvestracije trombocita u slezeni.

Trombopoetin koji se veže za megakariocite i utječe na nastanak trombocita u velikoj se mjeri proizvodi u hepatocitima i stanicama jetrenih sinusoida, a samo se manje količine sintetiziraju u bubregu. Progresijom fibroze sve se više smanjuju koncentracije trombopoetina u plazmi, a time se pogoršava i sama trombocitopenija. Supresija koštane srži još je jedan od mogućih uzroka trombocitopenije, a najčešće se javlja kod alkoholne ciroze jetre ili zbog nedostatka folata te kao nuspojava nekih lijekova koji se primjenjuju u liječenju kroničnih virusnih hepatitisa, prvenstveno interferona. Kod primarnog bilijarnog kolangitisa ili kroničnog hepatitisa C trombocitopeniji pridonosi i imunološki posredovano uništavanje trombocita.

Destrukcija trombocita nastaje i uslijed uremije ili sepse, stanja kojima su pacijenti s cirozom jetre posebno skloni (19,25,28).

Unatoč smanjenom broju trombocita njihova je funkcija očuvana zahvaljujući povišenim razinama vWF-a (24). Von Willebrandov faktor izlučuju aktivirane endotelne stanice, a tipično je povišen u pacijenata s cirozom jetre te se smatra indikatorom endotelne disfunkcije (30). Povišene koncentracije vWF-a, koji je jedan od najvažnijih adhezivnih proteina, kompenziraju manjak trombocita i eventualni poremećaj njihove funkcije te je time očuvana njihova mogućnost adhezije i agregacije na mjestu ozljede krvne žile (18,31,32). Zbog toga primarna hemostaza nije narušena, a blaga do umjerena trombocitopenija rijetko ima kliničko značenje jer se spontana krvarenja gotovo uopće ne događaju (28). U cirozi jetre snižene su i koncentracije ADAMTS13 metaloproteinaze koju sintetiziraju zvjezdaste stanice u jetri. Ova metaloproteinaza odgovorna je za cijepanje vWF-a koji time gubi svoju multimeričnu strukturu i tako utječe na njegovu funkciju, jer reaktivnost vWF-a s trombocitima ovisi o njegovoj veličini (26,33). Manjak ADAMTS13 dovodi do pojačanog utjecaja vWF-a na trombocite (25).

Osim formiranja trombocitnog čepa, trombociti stvaraju i površinu za nakupljanje čimbenika zgrušavanja krvi na mjestu oštećenja krvne žile (19). Pokazalo se da ova funkcija trombocita također nije narušena jer stvaranje trombina ovisno o trombocitima ostaje očuvano dokle god je broj trombocita jednak ili veći od $56\ 000/\mu\text{L}$ (29,34). Iz ovoga se može zaključiti da pacijenti s cirozom jetre ne trebaju nadoknadu trombocita osim kada je trombocitopenija jako izražena te nema rizika od krvarenja dok je broj trombocita veći od $50\ 000 - 60\ 000/\mu\text{L}$ (28,32). U skladu s time i sadašnje smjernice savjetuju transfuzijsko liječenje trombocitima prije invazivnog zahvata ili za vrijeme aktivnog krvarenja samo u slučaju teške trombocitopenije (29). No kod ove preporuke nailazimo na određene prepreke. Da bi se postiglo klinički značajno povišenje broja trombocita iznad $50\ 000/\mu\text{L}$ treba dati velik broj transfuzija trombocita (24,32). One nose rizik od infekcije u pacijenata s cirozom jetre, a prevelika količina transfuzija može dovesti i do refrakternosti trombocita što znači da se broj trombocita ne može povećati do željene vrijednosti unatoč primijenjenim transfuzijama (28). Druga terapijska opcija su agonisti trombopoetinskih receptora. Eltrombopag se ne preporučuje u pacijenata s cirozom jetre jer povećava rizik od patološke tromboze, a od 2018. godine u Americi su odobrena 2 nova lijeka iz ove

skupine, avatrombopag i lusutrombopag, posebno za pacijente s jetrenom bolešću koji idu na invazivne zahvate. Primjena ova dva lijeka omogućila je manju upotrebu transfuzija prije zahvata i umanjila je rizik od krvarenja nakon provedenih invazivnih postupaka (24,28,32). Odluke o korekciji broja trombocita najbolje je donositi individualno za svakog pacijenta i u suradnji s hematologom (28).

5.2. POREMEĆAJI KOAGULACIJSKE KASKADE

U cirozi su zbog narušene sintetske funkcije jetre snižene koncentracije većine čimbenika zgrušavanja krvi u plazmi: II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII i fibrinogena. Njihov manjak korelira s težinom bolesti. Jedina iznimka je faktor VIII koji se u plazmi pacijenata s cirozom jetre može naći u povišenim koncentracijama (25,34–36). To se može objasniti činjenicom da se faktor VIII ne sintetizira u hepatocitima te su njegova sinteza i sekrecija potpuno očuvane u endotelnim stanicama (25). Sintezu faktora VIII mogu potaknuti i citokini koji se oslobađaju iz nekrotičnog tkiva (19). Smanjena je i razgradnja ovog čimbenika u jetri jer je na površini stanica smanjena ekspresija receptora odgovornih za vezanje faktora VIII te time za njegovo uklanjanje iz plazme i degradaciju. Aktivnost faktora VIII dodatno je stabilizirana visokim razinama vWF-a koji vežući ovaj faktor produljuje njegovo vrijeme poluživota te ga štiti od razgradnje proteazama koje ga inače cijepaju. Na ovaj način povišene koncentracije vWF-a utječu i na sekundarnu hemostazu (19,25,31).

U bolesnika s cirozom jetre vrlo česta pojava je pothranjenost koja između ostalog dovodi i do manjka vitamina K. Ovaj vitamin sudjeluje u sintezi faktora II, VII, IX i X te njegov deficit može dodatno onemogućiti sintezu ovih čimbenika zgrušavanja krvi u već ionako oštećenoj jetri (25,37). Važno obilježje ciroze jetre je i pojava disfibrinogenemije uz snižene razine fibrinogena. Stečena disfibrinogenemija pojavljuje se u 50% - 75% pacijenata, a označava funkcionalni poremećaj fibrinogena. Regenerirajući hepatociti sintetiziraju naime promijenjenu molekulu fibrinogena s viškom ostataka salicilne kiseline. Ove strukturne promjene dovode posljedično do promjena u polimerizaciji monomera fibrina, a konačni rezultat je smanjena mehanička stabilnost ugruška (19,25,38).

Ne smijemo zaboraviti da jetra sintetizira i endogene antikoagulanse te su zbog toga u cirozi također snižene koncentracije proteina C, proteina S i antitrombina III. S porastom težine jetrene bolesti postupno se snižavaju i razine prirodnih

antikoagulansa u plazmi (19,26,35,36). Sinteza proteina C i proteina S također je ovisna o vitaminu K (25). Serumske koncentracije proteina C, proteina S i antitrombina III u pacijenata s cirozom jetre mogu iznositi između 30% i 65% normalnih vrijednosti, što je slično kao kod pacijenata s nasljednim nedostatkom ovih antikoagulansa (19,20). Za razliku od ovih promjena, koncentracije inhibitora tkivnog puta (TFPI) normalne su ili čak povišene jer se sinteza odvija u endotelnim stanicama. No njegova aktivnost obično je smanjena zbog nedostatka njegovog kofaktora proteina S (19,25).

Posljedica paralelnog smanjenja sinteze čimbenika zgrušavanja krvi i prirodnih antikoagulansa je ponovno uspostavljena ravnoteža u sustavu zgrušavanja krvi s očuvanim normalnim ili čak povišenim stvaranjem trombina nužnog za stvaranje krvnih ugrušaka (24,26,34). Tripodi i suradnici dokazali su ovu činjenicu pomoću testa generiranja trombina (TGA) (24). Standardni testovi zgrušavanja krvi ne odražavaju aktivnost endogenih antikoagulansa jer njihovi reagensi ne sadržavaju dovoljne količine trombomodulina koji je potreban za aktivaciju proteina C. TGA potiče aktivaciju koagulacijske kaskade malim količinama tkivnog faktora i fosfolipida te se odvija uz dodatak trombomodulina. U ovom testu stvaranje trombina ovisi o prokoagulantnim čimbenicima dok njegova razgradnja ovisi o djelovanju antikoagulansa slično kao u *in vivo* uvjetima. Na apscisi se nalazi vrijeme, a na ordinati se bilježi količina proizvedenog trombina te se njegovo stvaranje i razgradnja bilježi u obliku krivulje. Površina ispod krivulje naziva se endogeni trombinski potencijal i predstavlja indeks ukupne količine trombina koja se može stvoriti ovisno o ravnoteži između čimbenika zgrušavanja krvi i antikoagulansa. Provođenje TGA u pacijenata s kompenziranom cirozom pokazalo je da stvaraju normalne količine trombina, a time i da je hemostaza očuvana (24).

5.3. POREMEĆAJI U SUSTAVU FIBRINOLIZE

Promjene sustava fibrinolize koje nastaju u cirozi jetre još uvijek nisu u potpunosti poznate. Svi profibrinolitički i antifibrinolitički faktori sintetiziraju se u jetri, osim t-PA i PAI-1 koje sintetiziraju endotelne stanice (19). Neki istraživači zagovaraju mišljenje da se i u sustavu fibrinolize uspostavlja ravnoteža zbog podjednagog nedostatka antifibrinolitičkih i profibrinolitičkih čimbenika (25,36).

Druga su pak istraživanja pokazala da su kod kronične jetrene bolesti razine

plazminogena, α 2-antiplazmina i TAFI-ja snižene dok su plazmatske koncentracije t-PA povišene zbog povećanog otpuštanja iz aktiviranih endotelnih stanica i smanjene razgradnje u jetri (19,36). Ove promjene mogu dovesti do hiperfibrinolize što označava pojačanu razgradnju fibrina djelovanjem plazmina i nastanak odgođenog krvarenja (29). Pojavnost hiperfibrinolize raste s težinom ciroze jetre, a mogućnost otkrivanja ove pojave je ograničena zbog nedostatka odgovarajućih laboratorijskih testova (25,29). Sindrom hiperfibrinolitičkog krvarenja obuhvaća konstantno vensko krvarenje iz mjesta punkcije kao što je na mjestu centralnog venskog katetera, iz zubnog mesa nakon ekstrakcije zuba ili na mjestu polipektomije u debelom crijevu. Krvarenje se često može proširiti supkutano, primjerice nakon paracenteze te može biti kontinuirano i dosta obilno, ali u pravilu ne ugrožava život pacijenta. Dijagnoza ovog sindroma obično se postavlja klinički, a primjena epsilon-aminokaproične kiseline pokazala se u nekim manjim istraživanjima korisnom u liječenju (34).

5.4. ENDOTELNA DISFUNKCIJA I HEMODINAMSKE PROMJENE U PORTALNOJ HIPERTENZIJI

Fiziološka funkcija endotelne stanice vrlo je važna u održavanju tonusa krvnih žila, hemostazi te u imunološkom odgovoru putem brojnih molekula koje endotelne stanice sintetiziraju i otpuštaju u krvotok. Endotelne stanice sinusoida u jetri imaju ulogu i u rastu hepatocita i angiogenezi (39,40). Endotelna disfunkcija obilježena je smanjenom aktivnošću dušikova monoksida (NO) unutar jetrene cirkulacije (41). NO jedan je od najvažnijih vazodilatatora, a smanjenje njegove sinteze i bioraspoloživosti u uvjetima ciroze jetre pridonosi porastu vaskularne rezistencije i razvoju portalne hipertenzije (39). U jetrenoj cirkulaciji endotelna disfunkcija nastaje zbog upale i oksidativnog stresa, a manjak NO posljedica je smanjenja njegove sinteze i pojačanog raspada djelovanjem kisikovih radikala (40,41). U bolestima jetre povišuju se razine endogenih inhibitora endotelne sinteze dušikovog oksida, enzima koji je odgovoran za sintezu ovog vazodilatatora (41). U sklopu oksidativnog stresa stvara se mnogo superoksidnih slobodnih radikala koji reagiraju s molekulama NO i stvaraju peroksinitrit pa se bioraspoloživost NO u jetri smanjuje (39). Neki proupalni medijatori mogu također smanjiti sintezu NO i njegovu bioraspoloživost (41). U cirozi jetre povećana je i aktivnost vazokonstriktora poput tromboksana A₂ i endotelina-1 te i ove

molekule sudjeluju u porastu intrahepatičnog vaskularnog otpora i pridonose disfunkciji endotela u cirozi jetre (39,41).

Osim endotelne disfunkcije dolazi i do remodeliranja krvnih žila te angiogeneze kao kompenzatornog odgovora na promjene portalne cirkulacije. No ovi događaji zapravo pridonose napredovanju portalne hipertenzije i razvoju komplikacija koje su s njom povezane (42). Progresivnu fibrozu koja se odvija u jetri prati hipoksija te otpuštanjem vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF) dolazi do pokretanja patološke angiogeneze. To može objasniti zašto je u cirotičnoj jetri zamijećen povećan broj krvnih žila unutar fibroznih tračaka i oko regenerativnih čvorića hepatocita (39,42). Kako bi se umanjio otpor unutar portalne cirkulacije započinje formiranje portosistemskih kolaterala, a ujedno dolazi do vazodilatacije u splahnhičkom bazenu. Ona vrlo vjerojatno nastaje zbog toga što portalna hipertenzija izaziva redistribuciju krvi prema mišićnom sloju crijeva s posljedičnom hipoksijom sluznice koja pojačano otpušta VEGF i NO, molekule s vazodilatatorskim djelovanjem (42). Porast portalnog krvnog tlaka dovodi do pojačane sekrecije i drugih angiogenih čimbenika, osim VEGF-a, iz područja mikrocirkulacije u crijevima te iz splahnhičkih krvnih žila čime se potiče razvoj kolateralne cirkulacije (39).

Vazodilatacija nastaje i u sistemske cirkulaciji što može biti posljedica prolaska velike količine tvari s vazodilatatorskim djelovanjem kroz kolateralnu cirkulaciju ili pojačane sinteze vazodilatatora u endotelnim stanicama (42). Smatra se da pojačano trenje zbog većeg protoka krvi, koji nastaje uslijed portalne hipertenzije, može potaknuti proizvodnju i sekreciju vazodilatatora u endotelnim stanicama sistemskih krvnih žila (39). Nastaje hiperdinamsko stanje unutar cirkulacije koje je praćeno povećanim minutnim volumenom srca, smanjenim perifernim vaskularnim otporom te otvaranjem arteriovenskih komunikacija koje samo pogoršavaju portalnu hipertenziju (42).

Posljedica ovih promjena u cirkulaciji je smanjena perfuzija bubrega i pokretanje kompenzatornih mehanizama koji će dovesti do pojačanog zadržavanja vode i natrija u organizmu (7,9). Zbog toga bolesnici s terminalnom jetrenom bolešću i portalnom hipertenzijom imaju sklonost porastu ukupnog volumena tjelesnih tekućina čija distribucija u organizmu je često poremećena (43).

Iz svega možemo zaključiti da u cirozi jetre nastaju složene promjene sustava zgrušavanja krvi, ali i promjene u čitavom kardiovaskularnom sustavu zbog čega

prilikom zbrinjavanja akutnih zbivanja u pacijenata s cirozom jetre treba biti posebno oprezan.

6. TESTOVI ZGRUŠAVANJA KRVI

Standardni testovi zgrušavanja krvi kojima želimo procijeniti rizik za pojavu krvarenja su protrombinsko vrijeme (PV) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) (44). Ovi testovi ne prikazuju međutim dobro promjene u sustavu zgrušavanja krvi kod pacijenata s cirozom jetre te ne mogu dobro procijeniti rizik za pojavu spontanog krvarenja ili krvarenja vezanog uz invazivne medicinske postupke (19,45). Također nisu adekvatni za procjenu rizika od tromboze u ove skupine pacijenata (29,34). Zato se danas sve više preporučuju viskoelastični testovi, koji međutim nisu široko dostupni u svakodnevnoj kliničkoj praksi (36).

6.1. PROTROMBINSKO VRIJEME I AKTIVIRANO PARCIJALNO TROMBOPLASTINSKO VRIJEME

Protrombinsko vrijeme procjenjuje koncentraciju protrombina u krvi (17). PV mjeri vanjski i zajednički put zgrušavanja krvi (protrombin, faktore V, VII i X, fibrinogen te tkivni faktor), odnosno vrijeme potrebno da se stvori krvni ugrušak nakon dodavanja tkivnog faktora (25,34). Nakon uzimanja uzorka krvi, u epruvetu se prvo dodaje oksalat kako bi se spriječila pretvorba protrombina u trombin. Zatim se dodaju kalcijevi ioni za poništavanje učinka oksalata te tkivni faktor kako bi se pokrenuo vanjski put zgrušavanja krvi. Vrijeme koje je potrebno da se krv zgruša naziva se protrombinsko vrijeme i prosječno iznosi 12 sekundi (17). Ono se obično koristi za dijagnosticiranje i praćenje mnogih nasljednih i stečenih koagulopatija (38). PV ovisi o vitaminu K, a kako bi se standardizirao za pacijente koji su na antikoagulantnoj terapiji antagonistima vitamina K razvijen je internacionalni normalizirani omjer (INR) (19,34). INR je test u kojem se dobiva omjer PV-a izmjerenog u bolesnika i PV-a kontrolne plazme laboratorija potenciran na vrijednost internacionalnog indeksa osjetljivosti (ISI). ISI određuje svaki proizvođač za svoj pripravak tkivnog faktora koji se dodaje u uzorak krvi. Vrijednost INR-a za zdrave osobe kreće se od 0.9 do 1.3, a test se najčešće koristi za praćenje i titriranje terapije varfarinom (17,25). S druge strane APTV predstavlja test koji odražava aktivnost u unutarnjem i zajedničkom putu zgrušavanja krvi. Dobar je za praćenje učinka kod primjene nefrakcioniranog heparina (25). U ovom testu plazma siromašna trombocitima stimulira se pomoću fosfolipida, kontaktnog aktivatora i kalcija, a

izmjerena vrijednost predstavlja vrijeme koje protekne od dodatka kalcija do stvaranja fibrinskog ugruška (46). Produljen APTV povezan je sa sniženjem koncentracije faktora V, IX, XI i XII (43).

Standardni testovi zgrušavanja krvi imaju produljena vremena kod pacijenata s cirozom i dobro koreliraju s težinom bolesti zbog čega se mogu koristiti za procjenu prognoze u pacijenata s cirozom jetre (29). Dugo je vladalo mišljenje da su pacijenti s cirozom jetre auto-antikoagulirani zbog produljenog PV-a i APTV-a te povremenih epizoda krvarenja. Ciroza jetre smatrala se stanjem u kojem postoji hemoragijska dijadeza ili sklonost krvarenju (32,45). No korištenje ovih testova nije preporučljivo u procjeni rizika krvarenja u bolesnika s cirozom, jer ne odražavaju promjene u čitavom sustavu zgrušavanja krvi već prikazuju samo nedostatak prokoagulansa. Kako je ciroza obilježena smanjenom sintezom i prokoagulantnih i antikoagulantnih čimbenika, polako je napuštena dogma da ciroza jetre predstavlja stečenu koagulopatiju (19,25,45). Povišene vrijednosti INR-a dugo su se u praksi smatrale kontraindikacijom za provođenje invazivnih medicinskih postupaka te se nastojalo korigirati vrijednosti INR-a prije dijagnostičkih i terapijskih zahvata koji su nosili rizik od krvarenja (20). INR je razvijen kako bi se pratio terapijski učinak u pacijenata koji primaju varfarin i nije podoban za pacijente s cirozom jetre koji imaju složenije promjene sustava hemostaze. Da bi ovaj test postao reprezentativan za bolesnike s cirozom jetre treba se razviti poseban INR sustav u kojem je ISI kalibriran pomoću plazme bolesnika s cirozom jetre, a ne bolesnika na terapiji varfarinom (19,25,31). Istraživanja su također pokazala da je rizik za krvarenje kod manjih zahvata koji se mogu izvesti uz krevet bolesnika manji od 3%, a rizik za pojavu masovnog krvarenja je manji od 1%. Kako bi se lakše ilustrirala neadekvatnost INR-a za procjenu rizika od pojave krvarenja treba spomenuti da se krvarenje prilikom perkutane biopsije jetre pojavilo u nekih pacijenata kod kojih se vrijednost INR-a interpretirala kao normalna, a isto tako je moguća pojava tromboze kod onih koji imaju produženi INR (20). Dakle, klasični testovi zgrušavanja krvi prikazuju samo dio promjena u sustavu hemostaze pacijenata s cirozom jetre, a sam sustav je vrlo dinamičan i osjetljiv (36). Ovi se testovi provode samo u plazmi, a ne u punom uzorku krvi te ne pokazuju kakvo je stanje drugih komponenata sustava zgrušavanja krvi koje u *in vivo* uvjetima pridonose nastanku ugruška (45). Najvažnije, oni ne odražavaju aktivnost anitkoagulansa poput proteina C i ne uzimaju u obzir njihovo paralelno sniženje s

čimbenicima zgrušavanja krvi (24,32,34). U ovim testovima koristi se plazma bez dodatka trombomodulina koji je potreban za aktivaciju proteina C te oni mjere samo količinu trombina koja nastaje zahvaljujući koagulacijskim faktorima (31,32). Standardni testovi zapravo odražavaju mogućnost stvaranja tromba do nekoliko trenutaka nakon pokretanja koagulacije, odnosno mjere samo početnih 5% trombina koji se proizvede u koagulacijskoj kaskadi (32,36,43). Također, ne pokazuju snagu i stabilnost krvnog ugruška jer je završni korak ovih testova inicijacija polimerizacije fibrina, što se događa pri ovim vrlo malim razinama proizvodnje trombina (19). Zaključno se može reći da ovi testovi nisu dovoljno precizni i pouzdani za donošenje kliničkih odluka u pacijenata s cirozom jetre (34).

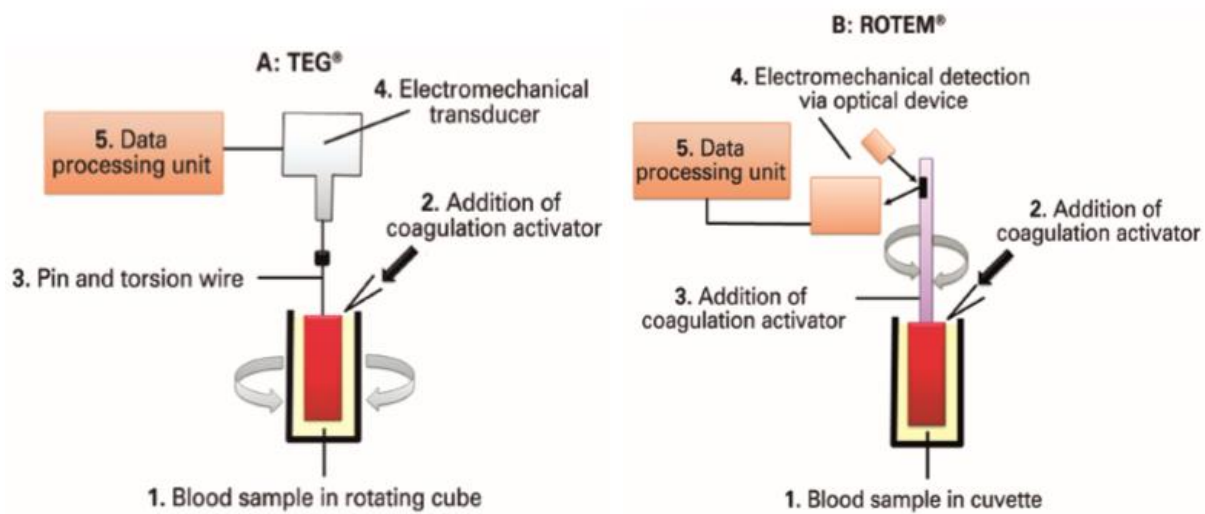
6.2. VISKOELASTIČNI TESTOVI

Globalni testovi zgrušavanja krvi pokazuju interakcije između prokoagulansa, endogenih antikoagulansa, trombocita i fibrinolitičkog sustava (19). Ranije spomenuti test generiranja trombina (TGA) doveo je do novih saznanja o promjenama sustava zgrušavanja krvi u cirozi jetre (29). U prisustvu trombomodulina TGA odražava ravnotežu između čimbenika zgrušavanja i antikoagulantnih faktora kod bolesti jetre te mjeri ukupnu količinu trombina koja se stvara tijekom procesa zgrušavanja krvi *in vitro* (19). Iako je potencijalno koristan u pacijenata s cirozom jetre i on se provodi samo u plazmi kao PV i APTV, a ne u punom uzorku krvi. Za TGA još uvijek nema standardiziranih reagensa što otežava mogućnost kliničke primjene te se za sada primarno koristi u istraživanjima i nije odobren za predviđanje rizika od pojave krvarenja u bolesnika s cirozom jetre (19,45).

Globalni viskoelastični testovi omogućuju bolju procjenu sustava zgrušavanja krvi te se danas sve više koriste (29). Dva komercijalno dostupna globalna testa zgrušavanja su tromboelastografija (TEG) i rotacijska tromboelastometrija (ROTEM) koji odražavaju interakcije između trombocita, plazme i krvnih stanica (19,45). U viskoelastičnim testovima koriste se uzorci pune krvi iz čega se može zaključiti da sveobuhvatnije procjenjuju zgrušavanje što ih čini klinički relevantnijima. Mogu se provesti u nekoliko minuta pa su zbog brzine dobivanja rezultata pogodni za korištenje uz krevet bolesnika (29,45). Za razliku od standardnih testova zgrušavanja krvi, oni daju akutne informacije o sustavu hemostaze (47). Naziv su dobili jer mjere viskoelastična svojstva ugruška koja su uvjetovana polimerizacijom i razgradnjom

fibrina (25). Mogu procijeniti stvaranje ugruška, čvrstoću krvnog ugruška i njegovu razgradnju. Stvaranje ugruška ovisi o ravnoteži između čimbenika zgrušavanja krvi i endogenih antikoagulansa, čvrstoća ugruška o trombocitima i stvorenim fibrinskim nitima, a stabilnost ugruška i njegova razgradnja o fibrinolizi (19,35,36). Dakle, ovi testovi pružaju informacije o kinetici stvaranja ugruška i njegovoj postojanosti, a mogu posebno razlučiti utjecaj fibrinogena, trombocita i sustava fibrinolize (29). Uzorak krvi koji je potreban iznosi manje od 5 mL te se pri tjelesnoj temperaturi od 37°C stavlja u čašicu (20). U TEG-u se rotira čašica s uzorkom, a u nju je ovješena igla. Kod ROTEM-a se krv nalazi u čaši koja miruje dok se centralno postavljena igla rotira. Snaga stvaranja ugruška i njegove razgradnje prikazuje se grafičkim zapisom koji nastaje zbog toga što krv pruža određen otpor rotaciji kada se počnu stvarati fibrinske niti. U TEG-u se to bilježi pomoću žice vezane za iglu čija se napetost povećava i detektira elektromagnetskim transduktorom te se električni signal pretvara u zapis na ekranu. ROTEM pak koristi optički sustav za detekciju i pretvorbu u grafički zapis (Slika 2) (20,45,47). Krivulja koja nastaje prikazuje ovisnost čvrstoće krvnog ugruška i vremena u kojem se on stvara i razgrađuje. Interpretacijom ovako dobivenih krivulja, koje se mogu kvantificirati u standardne mjere, možemo zaključiti da li je hipokoagulabilnost uzrokovana trombocitopenijom, manjkom čimbenika zgrušavanja krvi ili nedostatkom fibrinogena (25,45). U oba testa mogu se dodati razni aktivatori kako bi se ciljano procijenila aktivnost pojedinih dijelova koagulacijskog sustava i lakše otkrilo u kojem se dijelu nalazi poremećaj. Hoće li se koristiti TEG ili ROTEM ovisi o uvriježenoj praksi zdravstvene ustanove te o vještini izvođača testa i njihovoj obuci za provedbu istih (45). Viskoelastični testovi imaju i svoje nedostatke kao što su nemogućnost interpretacije rezultata pri vrlo niskim razinama fibrinogena i teškoj anemiji, a također su skuplji u odnosu na standardne testove zgrušavanja krvi (20,25).

Ovi testovi dobri su za objektivizaciju poremećaja zgrušavanja krvi u bolesnika s cirozom jetre, a najviše su se do sada istraživali u pacijenata koji su kandidati za transplantaciju te se i njihovo korištenje preporučuje upravo u ovoj skupini bolesnika (25,29). U kombinaciji s tradicionalnim testovima i objektivnom procjenom kirurga, dobri su za navođenje transfuzijske terapije te imaju potencijal za poboljšanje preživljenja pacijenata (47).



Slika 2: Princip rada TEG (A) i ROTEM (B) (47)

7. KRVARENJA U CIROZI JETRE

Skлонost krvarenju u pacijenata s cirozom jetre nije primarno posljedica promjena koje nastaju u sustavu zgrušavanja krvi, nego je vezana uz stanja koja prate cirozu (31). Upravo ta stanja predstavljaju rizične čimbenike o čijoj pojavi će ovisiti hoće li novouspostavljena ravnoteža sustava za zgrušavanje krvi prevagnuti na stranu krvarenja ili tromboze (19). Rizični čimbenici za krvarenje su varikoziteti jednjaka i želudca, volumno preopterećenje, disfunkcija endotela, sepsa, bubrežna insuficijencija i pojava uremije (25). Zatajenje bubrežne funkcije pridonosi težini hemodinamskih promjena, a rizik za pojavu krvarenja je viši kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću, pogotovo ako su na hemodijalizi. Pacijenti s uremijom imaju funkcionalne promjene trombocita koji postaju manje osjetljivi na stimulaciju uobičajenim signalnim molekulama. Poremećaj interakcije između trombocita i stijenke krvnih žila nastaje preko nekoliko mehanizama: intrinzični poremećaji trombocita, povećana proizvodnja dušikovog oksida i anemija. Kao posljedica ovih promjena nastaje smanjena agregacija trombocita na mjestu oštećenja stijenke krvne žile (18,34). Sistemska infekcija kao sljedeći važan rizični čimbenik za pojavu krvarenja dovodi do prolaznih promjena u sustavu hemostaze koje se povlače nakon izlječenja infekcije. Usporedbom pacijenata s cirozom jetre koji su imali aktivnu tešku infekciju i onih bez aktivne infekcije, uvidjelo se da se u pacijenata s infekcijom pojavljuje stečeni heparinski učinak na hemostazu, a endogeni heparinoidi vjerojatno se otpuštaju tijekom generalne aktivacije endotela u sistemskim infekcijama (34). Navedena stanja više pridonose tendenciji krvarenju od same bolesti jetre (20).

Općenito se pokazalo da pacijenti s cirozom jetre rijetko imaju spontana krvarenja u odnosu na pacijente koji uzimaju antikoagulantnu terapiju, imaju neku drugu stečenu koagulopatiju ili imaju nasljedne nedostatke nekih čimbenika zgrušavanja krvi (27). Kada do krvarenja ipak dođe, najčešće je to iz gastrointestinalnog trakta, iz varikoziteta jednjaka te se smatra posljedicom lokalnih promjena u području varikoziteta i portalne hipertenzije, a manje posljedicom samog poremećaja sustava zgrušavanja krvi (18,35). S obzirom na to da je krvarenje iz varikoziteta jednjaka najčešće krvarenje u pacijenata s cirozom jetre i vrlo važna komplikacija bit će detaljnije opisano u nastavku.

Druge komplikacije koje se mogu pojavljivati u sklopu uznapredovale bolesti poput purpura, modrica, epistakse, krvarenja iz zubnog mesa ili menoragije te krvarenje povezano s invazivnim medicinskim postupcima mogu biti više vezane uz promjene hemostaze koje nastaju u cirozi. Ova krvarenja slična su kliničkim manifestacijama trombocitopenije te većinom nisu životno ugrožavajuća, a krvarenja koja se povezuju s manjkom čimbenika zgrušavanja krvi kao što je krvarenje u meka tkiva i hemartroza, vrlo su rijetka u pacijenata s cirozom jetre (18,36).

7.1. KRVARENJE IZ VARIKOZITETA JEDNJAKA

Jedna od komplikacija koje se najviše bojimo u cirozi jetre je krvarenje iz varikoziteta jednjaka, a njegova pojava je, nakon ascitesa, drugi najčešći znak dekompenzacije bolesti i smatra se hitnim stanjem (7,36). Svaki treći pacijent zahvaćen je ovom komplikacijom, a smrtnost unutar 6 tjedana od pojave krvarenja iznosi 15 do 20% (35,36). Nakon prve epizode krvarenja u otprilike 60% slučajeva dolazi do ponovnog krvarenja te se time povećava i smrtnost, a rizik za ponovno krvarenje je najveći u prvih 48 sati (48). Kao što je već navedeno ruptura varikoziteta jednjaka i posljedično krvarenje smatra se komplikacijom portalne hipertenzije i lokalnih promjena vena u jednjaku (18,35). Vrlo važna je i splahnhička vazodilatacija koja je odgovorna za razvoj i progresiju portalne hipertenzije (48).

Prve terapijske mjere kod akutnog krvarenja su nadoknada izgubljenog volumena, primjena vazoaktivnih lijekova i antibiotska profilaksa ceftriaksonom (7). Aktivna infekcija povezana je s težom kontrolom gastrointestinalnog krvarenja u pacijenata s cirozom jetre te je potrebno u terapiju uvesti antibiotik kako bi se smanjio rizik od bakterijske infekcije, a time i od ponovnog krvarenja (9,34). Vazoaktivni lijekovi daju se u svrhu snižavanja portalnog tlaka. Uvode se u terapiju prije endoskopije, a preporučuje se nastavak uzimanja vazoaktivnih lijekova još 3 do 5 dana nakon krvarenja (48). Unutar 12 sati od prijema pacijenta treba učiniti endoskopiju, a ako su varikoziteti stvarni izvor akutnog krvarenja odmah se pristupa i endoskopskoj terapiji (7). Endoskopska skleroterapija uključuje ubrizgavanje sklerozirajućeg sredstva izravno u varikozitet i njegovu okolinu čime se potiče oštećenje endotela, tromboza i dolazi do skleroze te rezolucije variksa. Zbog mnogih komplikacija i razvoja nove i sigurnije metode ova metoda je zastarjela i više se ne preporučuje za varikozitete jednjaka. Danas se znatno češće koristi endoskopsko podvezivanje ili *band* ligacija

varikoziteta. Endoskopsko podvezivanje smatra se endoskopskom metodom prvog izbora za profilaksu i zaustavljanje već aktivnog krvarenja iz varikoziteta jednjaka. U ovoj metodi endoskopskim putem se stavljaju gumice oko samog varikoziteta koji onda okludira i dolazi do tromboze. Može se ponavljati svaka 2 do 4 tjedna dok se ne postigne stanje u kojem više nema vidljivih varikoziteta ili su toliko maleni da se ne mogu podvezivati i nemaju znak crvene točke koji ukazuje na rizik od krvarenja (48). Ako se ovim postupcima ne uspije zaustaviti krvarenje, moguće je učiniti balonsku tamponadu kao privremeno rješenje ili kao trajnije rješenje napraviti transjugularni intrahepatalni portosistemski *shunt* (TIPS) (7). TIPS je metoda kojom se stvara izravna komunikacija između hepatalne i portalne vene ugradnjom stenta čime se želi smanjiti portalna hipertenzija, a na krvarenje iz varikoziteta utječe tako što smanjuje protok krvi kroz varikozitete. Nažalost nakon postavljanja stenta može doći do njegove obliteracije ili stenoze i ponovnog krvarenja (48). Također treba što ranije započeti sa sekundarnom profilaksom krvarenja koja se sastoji od uvođenja neselektivnih β -blokatora u terapiju u kombinaciji s elektivnim endoskopskim podvezivanjem varikoziteta jednjaka (9,48). Neselektivni β -blokatori preko blokade β_1 receptora smanjuju minutni volumen srca, a blokirajući β_2 receptore dovode do vazokonstrikcije u splahnhičkom bazenu čime se smanjuje i sam portalni venski tlak (48).

7.2. TRANSFUZIJSKA TERAPIJA

Prije invazivnih postupaka koagulopatija se u pacijenata s cirozom jetre dugo procjenjivala mjerenjem INR-a, a pokušavala se ispraviti davanjem koncentrata trombocita, eritrocita i svježe smrznute plazme. Nema dokaza da profilaktička primjena transfuzije može umanjiti rizik od hemoragije. Upravo suprotno, ona može povećati rizik od komplikacija kao što je akutna ozljeda pluća povezana s transfuzijom ili egzacerbacija portalne hipertenzije (20,25). Transfuzije krvnih pripravaka osim što mogu dovesti do povišenja portalnog krvnog tlaka, mogu promijeniti i odnose pojedinih komponenata koagulacije u pacijenata s cirozom jetre te time povisiti rizik za daljnje krvarenje ili za pojavu ponovnog krvarenja (38). Pacijenti s terminalnom jetrenom bolešću i portalnom hipertenzijom imaju sklonost povećanju ukupne količine tjelesnih tekućina, a njihova distribucija u organizmu je često poremećena. U splahnhičkoj cirkulaciji nalazi se 37% ukupnog volumena

tekućine za razliku od zdravih osoba koje u tom dijelu cirkulacije imaju manje od 30% ukupnog volumena tjelesnih tekućina. Bolus od 500 mL tekućine povisuje srednji arterijski tlak za 5 mmHg u zdravih osoba, dok kod pacijenata s cirozom jetre ne dolazi do promjene srednjeg arterijskog tlaka. To nam govori da je u ovih pacijenata poremećena i ukupna vaskularna popustljivost, što je vjerojatno posljedica restrukturiranja i remodeliranja krvnih žila u sklopu hemodinamskih promjena. Količina tekućine koja se daje u obliku bolusa uglavnom se raspoređuje u splahnhički sustav te se time povisuje portalni tlak, a zbog toga i rizik od krvarenja iz varikoziteta (43).

Vitamin K razmatrao se kao terapijska opcija u nadi da će dovesti do povišenja koncentracija onih čimbenika zgrušavanja krvi čija sinteza ovisi o ovom vitaminu (20). No učinkovitost primjene vitamina K u pacijenata s cirozom nije velika pošto je snižena sintetska funkcija jetre, a njegova apsorpcija ovisi o stvaranju žuči što je također narušeno u ovih bolesnika. Istraživanja su pokazala da manje od 15% pacijenata s cirozom jetre ima stvarni deficit vitamina K (19,20). Iz ovoga se može zaključiti da vitamin K nema važnu ulogu u nastanku i zbrinjavanju koagulopatije kod ciroze jetre (19).

U transplantaciji jetre primjena do 2 jedinice koncentrata eritrocita povezana je s većom incidencijom kirurških infekcija, a transfuzija 6 ili više jedinica pokazala se povezana sa sniženom stopom preživljenja. Neželjeni učinci transfuzijske terapije nisu u potpunosti objašnjeni, a u pozadini mogu ležati transfuzijske reakcije, imunološka modulacija ili prijenos infekcija putem krvnih pripravaka (43).

Terapija rekombinantnim aktiviranim faktorom VII, iako može skratiti PV, nije učinkovita u terapiji krvarenja iz varikoziteta jednjaka ili kao profilaksa u pacijenata koji idu na hepatektomiju (24). Ovaj pripravak razvijen je kako bi se mogao koristiti u liječenju epizoda krvarenja u pacijenata s hemofilijom A, a u pacijenata s krvarenjem iz varikoziteta jednjaka nije pokazao utjecaj na zaustavljanje krvarenja, smanjenje pojave ponovnog krvarenja ili bitan utjecaj na kratkoročnu smrtnost. Prema aktualnim smjernicama ova terapija se ne preporučuje pacijentima s cirozom jetre (38).

Svježe smrznuta plazma često se koristila kao profilaksa prije invazivnih zahvata u pacijenata s cirozom jetre (19). Ovaj krvni pripravak sadržava sve prokoagulanse i

antikoagulanse, a 10 do 20 mL/kg svježe smrznute plazme podiže razinu faktora zgrušavanja za otprilike 20 do 30%. No kod bolesnika s cirozom jetre nepredvidiv je učinak ovog krvnog pripravka uz čestu nemogućnost postizanja korekcije laboratorijskih parametara (25). Kako je stvaranje trombina normalno u kompenziranom stadiju bolesti, transfuzije svježe smrznutom plazmom neće imati veće kliničke koristi (19). Često su potrebne velike količine kako bi se značajnije podigle razine čimbenika zgrušavanja krvi što može rezultirati volumnim preopterećenjem, splenoportalnom volumnom ekspanzijom i paradoksalno može povisiti rizik od pojave krvarenja, a možda i potaknuti dekompenzaciju jetrene bolesti (19,25). S transfuzijom povezana prepunjenost cirkulacije dovodi do nastanka plućnog edema kao posljedice kongestivnog zatajenja srca, a s transfuzijom povezana akutna plućna ozljeda najčešće je povezana upravo s primjenom svježe smrznute plazme. Radi se o nastanku nekardiogenog plućnog edema čiji uzrok leži u stvaranju kompleksa koje tvore protutijela donora s leukocitima primatelja. Kompleksi se zaglave u plućima te uzrokuju veću propusnost kapilara što u konačnici dovodi do narušene oksigenacije (43).

Ako se umjesto standardnih testova zgrušavanja krvi koriste viskoelastični testovi za navođenje transfuzijske terapije, može se otkriti koji specifični čimbenici zgrušavanja nedostaju i treba ih nadoknaditi. U tom slučaju umjesto svježe smrznute plazme kao alternativa se mogu koristiti koncentracije koagulacijskih faktora. U pacijenata s terminalnom jetrenom bolešću najčešće se koriste koncentrat fibrinogena, protrombinski kompleks i faktor XIII (43).

Protrombinski kompleks sadržava faktor II, IX i X te različitu količinu faktora VII. Koncentracija faktora zgrušavanja krvi gotovo je 25 puta veća nego u normalnoj plazmi. Koncentracije kompleksa protrombina privlačni su za korištenje zbog brzine kojom se mogu davati u odnosu na svježe smrznutu plazmu, ne zahtijevaju podudarnost krvnih grupa, a potrebni volumeni koji se daju pacijentima relativno su mali. Od nuspojava ovaj se pripravak povezuje s povišenim rizikom za tromboemboliju i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju. Točna uloga i sigurnost primjene u pacijenata s cirozom jetre još uvijek je nepoznata (38).

Kada su razine fibrinogena u plazmi niže od 1 g/L preporučuje se primjena krioprecipitata. Uz fibrinogen treba nadoknaditi i druge čimbenike zgrušavanja krvi, a samog fibrinogena ima manje u preparatu krioprecipitata nego u svježe smrznutoj

plazmi. Zbog toga je krioprecipitat dobro dati kada je prisutna hipofibrinogenemija i fibrinoliza uz volumno opterećenje (25). U pacijenata s cirozom jetre transfuzije krioprecipitata povezane su s povišenim rizikom za trombozu te s primjenom svakako treba biti oprezan (20).

Treba spomenuti i traneksamičnu kiselinu, sintetičku antifibrinolitičku tvar koja inhibira pretvorbu plazminogena u plazmin sprečavajući vezanje plazminogena s fibrinom. Pokazalo se da smanjuje potrebu za transfuzijama krvi u pacijenata koji idu na hitne operacije, a u sklopu transplantacije jetre njena profilaktička primjena dovela je do smanjenja gubitka krvi te smanjenja potrebe za transfuzijom tijekom samog zahvata (38).

Pošto se danas mišljenje da ciroza jetre predstavlja stečenu sklonost krvarenju mijenja, za vrijeme ili prije transplantacije jetre rijetko je potrebna transfuzijska terapija. Kirurška tehnika transplantacije jetre s vremenom se poboljšala te se povećalo i iskustvo kirurga koji se bave ovim područjem što svakako pridonosi manjoj potrebi za transfuzijskim intervencijama tijekom same operacije (35). Korekcije preparatima koji pomiču ravnotežu na stranu formacije krvnog ugruška ne nadoknađuju deficite u svim dijelovima sustava zgrušavanja krvi i potencijalno su vrlo opasne intervencije (34). Bitno je izbjegavati preveliko opterećenje organizma tekućinom. U pacijenata s cirozom jetre koji imaju portalnu hipertenziju, povišen volumen plazme i poremećenu srčanu funkciju, transfuzija će pogoršati krvarenje zbog daljnjeg porasta portalnog i centralnog venskog krvnog tlaka (18). S obzirom na to da su transfuzije krvnih pripravaka povezane i s brojnim nuspojavama treba biti oprezan s njihovom primjenom i ograničiti ju na situacije u kojima je transfuzija zaista nužna. Rizik za pojavu krvarenja treba se individualno procijeniti kod svakog bolesnika s terminalnom jetrenom bolešću koji mora ići na neki invazivni zahvat (43).

8. TROMBOZA U SKLOPU CIROZE JETRE

Ponovno uspostavljena ravnoteža u sustavu zgrušavanja krvi objašnjava zašto pacijenti s cirozom jetre nisu zaštićeni od trombotskih događaja i nisu auto-antikoagulirani. Iznenadujuće je da pacijenti s cirozom jetre imaju čak 2 puta veći rizik za vensku tromboemboliju u odnosu na osobe koje nemaju cirozu (24).

Povišen rizik za trombotske događaje u cirozi jetre pokušao se objasniti primjenom testa generiranja trombina (TGA) (32). U zdravih osoba proizvodnja trombina smanjuje se djelovanjem trombomodulina, ali u plazmi pacijenata s cirozom jetre trombomodulin nije jednako učinkovit u utišavanju stvaranja trombina. Iz navedenog se može zaključiti da je plazma pacijenata s cirozom jetre djelomično rezistentna na antikoagulantno djelovanje trombomodulina (31). Ovo se može uočiti kada se TGA izvodi u prisustvu trombomodulina i bez njega, a izmjerene vrijednosti stvorenog trombina mogu se izraziti kao omjer koji s visokom osjetljivošću signalizira hiperkoagulabilnost u odnosu na druge dostupne testove zgrušavanja krvi. Omjer proizvedenog trombina uz dodatak trombomodulina i bez njegovog dodavanja naziva se indeksom hiperkoagulabilnosti, a što je omjer veći to je veći i rizik za hiperkoagulabilno stanje (24,32). Rezistentnost plazme koja nastaje vrlo vjerojatno je posljedica povišenih koncentracija faktora VIII koji je jedan od najsnažnijih pokretača stvaranja trombina. Istovremeno su snižene koncentracije proteina C, jednog od najvažnijih prirodnih antikoagulansa koji se ne može aktivirati bez utjecaja trombomodulina. Indeks hiperkoagulabilnosti u direktnoj je vezi upravo s povišenim vrijednostima faktora VIII u plazmi i sniženim razinama proteina C te se stoga omjer vrijednosti faktora VIII i vrijednosti proteina C može uzeti kao pokazatelj prokoagulantnog stanja (24,31,32). Smanjena sinteza antitrombina i proteina C čini se kao jedna od najvažnijih promjena koja vodi ka protrombotskom stanju. Pojačana agregacija trombocita koja može nastati zbog visokih razina vWF-a i manjka ADAMTS13, niske koncentracije plazminogena i nastanak hiperfibrinolitičkog stanja također pridonose riziku od tromboze (49). Promjene u stabilnosti krvnog ugruška čine još jedan čimbenik koji može pridonositi hiperkoagulabilnosti krvi. Smatra se da promijenjena struktura i funkcija fibrinskog ugruška, zbog strukturnih promjena u molekulama fibrinogena, može biti rizični čimbenik za pojavu tromboze, a time i za nastanak tromboembolijskih događaja (27). Pacijenti s cirozom jetre mogu imati povišene razine antifosfolipidnih protutijela koja također označavaju predispoziciju za

trombotske događaje (37). Rizik za trombotske događaje u pacijenata s cirozom jetre može biti dodatno povišen ako istovremeno boluju od nasljedne trombofilije ili su prisutni dodatni stečeni čimbenici rizika za trombozu (18,24). No često je teško detektirati genske poremećaje antikoagulantnih čimbenika u uvjetima ciroze jetre, pogotovo nasljedne nedostatke proteina C, proteina S ili antitrombina koji su već sniženi zbog ciroze (29).

8.1. PORTALNA VENSKA TROMBOZA

Portalna venska tromboza (PVT) najčešći je trombotski događaj u pacijenata s cirozom jetre, a smatra se jednom od ozbiljnih komplikacija ciroze jer može dovesti do portalne hipertenzije koja sa sobom opet nosi dodatne neželjene posljedice poput krvarenja iz varikoziteta ili splenomegalije (32,36). PVT označava trombozu stabla portalne vene uključujući lijevu i desnu intrahepatalnu granu, a može se proširiti na spleničnu i gornju mezenteričnu venu ili prema jetri u intrahepatične portalne grane (50). Učestalost ove pojave raste s težinom bolesti (25,31). Rizični čimbenici za pojavu PVT uključuju vensku stazu, endotoksemiju, trombofiliju, hepatocelularni karcinom i ranije terapijske zahvate na varikozitetima (25). Tri su čimbenika koja pridonose razvoju tromboembolije i čine Virchowljevju trijadu: usporen protok krvi, hiperkoagulabilnost (promjene u sustavu zgrušavanja krvi) i oštećenje endotela. U cirozi jetre sva su tri čimbenika prisutna, a spori protok krvi u portalnom sustavu najznačajniji je čimbenik koji najviše pridonosi riziku za trombozu (29,31,50). Brzina protoka krvi kroz portalni venski sustav obrnuto je proporcionalna težini bolesti koja je određena Child-Pugh klasifikacijom (29). Protok krvi se usporava i smanjuje s povišenjem vaskularnog otpora koji se povećava zbog strukturnih promjena nastalih u jetri i promijenjene reaktivnosti krvnih žila. Usporenju portalnog protoka krvi pridonosi i razvoj kolateralne cirkulacije te vazodilatacija unutar splanhničkog bazena (50).

PVT se u slučaju kompenzirane ciroze jetre pojavljuje u 0,6% do 16% pacijenata, kod onih koji čekaju transplantaciju jetre u 15% slučajeva, a učestalost je najveća u bolesnika s HCC-om te iznosi 35% (36,50). S obzirom na to da je pojava HCC-a u pacijenata s cirozom jetre relativno česta, prodor malignih stanica u portalnu venu i posljedična tromboza treba se isključiti u svakog pacijenta sa sumnjom na PVT (34). Budući da bolesnici s cirozom jetre svakih 6 mjeseci trebaju učiniti ultrazvučni

pregled radi probira za HCC, tada se istovremeno može napraviti i probir za PVT pomoću Doppler ultrazvučnog pregleda koji je također obavezan (29). Terminalna bolest jetre povezana je s povišenim rizikom za trombozu u svim stadijima transplantacije jetre. PVT se najčešće pojavljuje preoperativno, dok je intraoperativna tromboza vrlo ozbiljna komplikacija koja sa sobom nosi i velik mortalitet, a najčešće se pojavljuje u fazi reperfuzije presatka. Postoperativna tromboza može se, osim kao PVT, manifestirati i kao venska tromboembolija (VTE) ili tromboza jetrene arterije (27).

PVT se klinički može pojaviti u akutnom i kroničnom obliku. Najlakše je razlikovati akutnu od kronične PVT prema odsutnosti portosistemskih kolaterala na slikovnim metodama dijagnostike te odsutnosti znakova portalne hipertenzije poput splenomegalije ili varikoziteta jednjaka (50). U pacijenata s cirozom jetre obično se od simptoma pojavi krvarenje iz gastrointestinalnog trakta, najčešće iz varikoziteta jednjaka, jaka abdominalna bol, a može se prezentirati i infarktom crijeva ako se tromboza proširi u gornju mezenteričnu arteriju. U nekih se može pojaviti i gubitak apetita, mučnina, povraćanje, proljev, splenomegalija, porast tjelesne temperature ili ascites (36,50). Dugotrajna opstrukcija portalne vene u sklopu kronične PVT dovodi do razvoja ili pogoršanja portalne hipertenzije (51). Kao što je već navedeno za probir, ali i za dijagnozu PVT-a, koristi se ultrazvučni pregled abdomena. Obojenim Dopplerom može se prikazati usporeni protok krvi kroz portalnu venu, a za dijagnozu se može koristiti i endoskopski ultrazvuk. Kompjuterizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonancija (MR) mogu se koristiti kako bismo prikupili dodatne informacije o proširenosti tromba, prisutnosti infarkta crijeva i patologiji ostalih abdominalnih organa (50).

PVT nije kontraindikacija za transplantaciju jetre, ali je povezana s lošijim ishodom nakon transplantacije jer značajno povećava mortalitet u prvih 30 dana nakon operacije (32,36). Također povećava rizik za smrtni ishod u prvih godinu dana nakon operacije u odnosu na pacijente koji nisu imali PVT tijekom transplantacije jetre (36). Pojava PVT-a u kandidata za transplantaciju jetre čini samu operaciju tehnički zahtjevnijom i dužom, a često zahtjeva i upotrebu veće količine transfuzijskih pripravaka (34,50). Pošto je PVT loš prognostički znak, trebalo bi u pacijenata razmotriti uvođenje antikoagulantne terapije (31). Nema jasnih smjernica za antikoagulantnu terapiju u pacijenata s cirozom jetre koji imaju PVT kao što je to

jasno za sve druge pacijente s akutnom PVT. Antikoagulantnu terapiju svakako treba primijeniti kada postoji dekompenzacija jetrene bolesti, u pacijenata koji čekaju transplantaciju jetre, kod ishemije crijeva gdje prijete intestinalni infarkt i kod asimptomatskih pacijenata s okluzijom mezenterične vene (50). U slučaju kada je PVT povezana s prodorom malignih stanica HCC-a u portalnu venu, tada je liječenje usmjereno na zbrinjavanje osnovne maligne bolesti (34).

8.2. VENSKA TROMBOEMBOLIJA

Iako je PVT najčešći trombotski događaj u pacijenata s cirozom jetre, venska tromboembolija (VTE) također nije rijetka i može značajno pridonijeti mortalitetu pogotovo u skupini bolesnika s dekompenziranom bolešću (36). Hospitalizirani pacijenti s cirozom jetre imaju povećan rizik za pojavu VTE (25,29). Incidencija VTE u pacijenata s cirozom jetre iznosi između 0,33% i 6,3%, pri čemu je duboka venska tromboza češća od plućne embolije (25). U odnosu na opću populaciju, u ove skupine pacijenata rizik za pojavu duboke venske tromboze i plućne embolije je povećan (36). Osim što postoje promjene u sustavu zgrušavanja krvi, kod pacijenata s cirozom jetre često su prisutni i klasični rizični čimbenici za VTE kao što je učestala hospitalizacija, povišene razine estrogena, starija životna dob i pojava maligne bolesti (37). Skupina istraživača iz Padove napravila je model za procjenu rizika od razvoja VTE u hospitaliziranih pacijenata (The Padua Prediction score) (52). Rizik se izračunava na temelju nekoliko parametara: postojanje aktivne maligne bolesti, anamneza venske tromboembolije, smanjena mobilnost pacijenta, poznata trombofilija, trauma ili operacija u posljednjih mjesec dana, životna dob starija od 70 godina, postojanje srčanog ili respiratornog zatajenja, akutnog infarkta miokarda ili ishemičnog moždanog udara, pretilost i uzimanje hormonske terapije (53). Zbroj bodova < 4 predstavlja nizak rizik, a > 4 visoki rizik za VTE (52). Ovaj model međutim nije prilagođen za bolesnike s cirozom jetre. Jedan od pokazatelja povišenog rizika za razvoj VTE u cirozi je niska razina albumina, koja odražava sintetičku funkciju jetre (25,36). Zbog toga snižene razine serumskog albumina ukazuju i na smanjenu sintezu endogenih antikoagulansa u jetri (37).

Plućna embolija i duboka venska tromboza češće se pojavljuju u pacijenata s nealkoholnom bolešću masne jetre. Neka istraživanja pokazala su da kod bolesti koje su autoimunog porijekla također postoji češća pojava tromboze, jer su razine tkivnog

faktora i fibrinogena više nego kod drugih bolesti koje uzrokuju cirozu jetre. Infekcija hepatitis C virusom može biti predisponirajući čimbenik za pojavu tromboze, jer se u uvjetima kronične infekcije stvaraju veće količine trombina (27).

Za prevenciju VTE potrebno je ukloniti rizične čimbenike ako je moguće i primijeniti antikoagulantnu terapiju (37).

8.3. ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA U PACIJENATA S CIROZOM JETRE

Antikoagulantna terapija kao profilaksa u hospitaliziranih pacijenata s cirozom jetre još uvijek se ne primjenjuje rutinski zbog zabrinutosti da može povisiti rizik od krvarenja. 76% bolesnika s cirozom jetre ne prima nikakvu profilaksu za duboku vensku trombozu (37). Ako su u bolesnika prisutni rizični čimbenici za razvoj VTE, sama ciroza jetre nije kontraindikacija za antikoagulantnu terapiju, osim ako su joj pridruženi teška trombocitopenija ili varikoziteti rizični za pojavu krvarenja (25). Prije početka terapije potrebno je učiniti endoskopski pregled i procijeniti status varikoziteta jednjaka te rizik za pojavu krvarenja iz istih. Kada je taj rizik povišen, potrebno je varikozitete prvo endoskopski podvezati i započeti kemoprofilaksu β -blokatorima (29). Ako je pacijent u akutnoj infekciji, što je čimbenik rizika za krvarenje u cirozi, potrebno je provesti antibiotsku terapiju. Uvijek se mora procijeniti i bubrežna funkcija jer o njoj ovisi izbor i doza antikoagulansa koji će se uključiti u terapiju (25).

Antagonisti vitamina K, čiji glavni predstavnik je varfarin, koriste se u trombotskoj bolesti kod pacijenata bez ciroze jetre zbog dobrog kliničkog iskustva s ovim lijekovima, relativno niske cijene i mogućnosti nadziranja pacijenata jednostavnim određivanjem INR-a (34). Ova skupina antikoagulansa djeluje inhibirajući vitamin K epoksid reduktazu, enzim odgovoran za post-translacijsku obradu faktora II, VII, IX, X, proteina C i proteina S. Bez ove modifikacije navedeni čimbenici nisu funkcionalno ispravni (29). Upravo zbog toga što antagonisti vitamina K umanjuju sintezu proteina C koji je ionako zbog smanjene sintetske funkcije jetre u cirozi sniženih koncentracija, ovi lijekovi mogli bi povisiti rizik od tromboze te nisu terapija izbora (31,34). Situaciju dodatno komplicira problem u monitoriranju pacijenata s cirozom jetre koji uzimaju ovu antikoagulantnu terapiju. Ova skupina lijekova ima uski terapijski prozor te se njihov učinak na hemostazu treba redovito nadzirati određivanjem INR-a. U cirozi jetre INR je bazično produljen te je teško određivati dozu lijeka koja je potrebna

pacijentu (27,29,34). Premala doza mogla bi dovesti do pojave tromboze, a prevelika pak do krvarenja (49).

U pacijenata s terminalnom jetrenom bolešću dobro je opisana upotreba nefrakcioniranog heparina i heparina niske molekularne mase (LMWH) (27). Nefrakcionirani heparin stvara kompleks s antitrombinom i trombinom te tako inhibira koagulacijsku kaskadu, stvaranje fibrina, ali i aktivaciju trombocita koju potiče trombin te faktori V, VIII i XI. Kako se razina antitrombina sve više smanjuje što je bolest teža, upitno je treba li kod bolesnika s cirozom povisiti doze nefrakcioniranog heparina. Dodatni nedostaci ove terapije su mogućnost nastanka trombocitopenije inducirane heparinom te rizik od krvarenja koji nastaje zbog direktnog utjecaja na trombocite i endotelne stanice, a neovisan je o samom antikoagulantnom učinku ovog lijeka (25). Terapija nefrakcioniranim heparinom nadzire se pomoću APTV-a što opet može stvarati problem u nadziranju pacijenata koji su na ovoj terapiji. U bolesnika s cirozom jetre APTV je također već bazično produljen te može nastati problem u određivanju adekvatne doze (37).

LMWH pak djeluje samo preko antitrombina kako bi inhibirao faktor Xa i time onemogućio stvaranje trombina (29). Loffredo i suradnici su u svojoj meta-analizi pokazali da je LMWH učinkovit u rezoluciji PVT i zaustavljanju progresije tromboze te da je povezan sa smanjenjem rizika od krvarenja iz varikoziteta jednjaka jer time što dovodi do rekanalizacije portalne vene, smanjuje i tlak u portalnoj cirkulaciji što posljedično smanjuje rizik od ruptur varikoziteta (54). Pošto se ne veže za ostale čimbenike zgrušavanja krvi, nego samo za antitrombin, manji je rizik od trombocitopenije inducirane heparinom (25). U odnosu na antagoniste vitamina K, LMWH ima kraće poluvrijeme života, a stoga i veću akumulacijsku sigurnost (34). Prepreka može biti način primjene terapije jer LMWH dolazi samo u obliku injekcija što može pacijentima predstavljati problem ako se terapija treba dugoročno uzimati (34). Doza se određuje prema tjelesnoj težini bolesnika, pa kod pacijenata s ascitesom treba voditi računa da im je zbog nakupljanja tekućine u trbušnoj šupljini ukupna težina veća od stvarne (25). Dodatan problem može biti prisutnost bubrežne bolesti, jer se LMWH najviše izlučuje putem bubrega (34). U tom slučaju dozu treba individualno prilagoditi, dok kod pacijenata s teško oštećenom funkcijom bubrega i klirensom kreatinina manjim od 30 mL/min nije preporučljivo koristiti LMWH (25,37). Snižene koncentracije antitrombina u cirozi kao i kod nefrakcioniranog heparina

mogle bi biti uzrok smanjene mogućnosti za ostvarivanje učinka heparina i potrebe da se poveća terapijska doza (27). A kao i u prethodno navedenih lijekova, monitoriranje učinka LMWH-a može biti otežano. Učinak ove terapije može se pratiti preko anti-Xa aktivnosti, iako ga nije nužno nadzirati (25,27). Neka istraživanja su pokazala da je anti-Xa aktivnost niža u pacijenata s cirozom jetre u odnosu na kontrole iz čega se može zaključiti da je teško točno predvidjeti učinak LMWH-a i da može doći do nepotrebnog podizanja doze što može ugroziti pacijenta (37).

Kao antikoagulantna terapija izbora danas se preporučuju direktni oralni antikoagulansi (DOACs) (25). Njihova prednost je u tome što se uzimaju *per os* i doziraju jednom do dva puta na dan, ciljano inhibiraju jedan čimbenik koagulacije i njihova aktivnost ne ovisi o antitrombinu, ne snižavaju razinu proteina C, ne dovode do trombocitopenije i nije potrebno toliko često nadzirati njihov terapijski učinak (25,27,34). Apixaban, edoxaban i rivaroxaban su direktni oralni inhibitori faktora Xa. Navedeni DOACs prolaze barem dio metabolizma u jetri te je upitno utječe li to na djelovanje ovih lijekova. Dabigatran je direktni oralni inhibitor trombina. Samo manji dio ovog lijeka konjugira se u jetri, a izostanak tih reakcija zbog narušene jetrene funkcije ne utječe na njegovu aktivnost. Većinom se izlučuje putem bubrega tako da ciroza jetre ne bi trebala utjecati na učinkovitost ovog lijeka (49).

U pacijenata koji ne boluju od ciroze jetre DOACs se široko primjenjuju jer su sigurni i učinkoviti. Za populaciju pacijenata s cirozom jetre još uvijek nema dovoljno dokaza o sigurnosti i učinkovitosti primjene ovih lijekova jer se ova skupina pacijenata uvijek isključuje iz kliničkih istraživanja (27,29). Poželjno bi bilo imati antidote za ove lijekove koji bi mogli prekinuti učinak antikoagulantne terapije, pogotovo jer se kod pacijenata koji čekaju transplantaciju ne zna točno kada će dobiti organ i ne može se uvijek na vrijeme prekinuti antikoagulantna terapija prije zahvata (34). Za antagoniste vitamina K kao antidot se koristi vitamin K, za neutralizaciju učinka heparina dostupan je protamin sulfat koji barem djelomično može prekinuti njegovo djelovanje, a jedini iz skupine DOACs-a koji ima antidot je dabigatran (29,49).

Svi lijekovi iz ove skupine povezani su s porastom aminotransferaza u laboratorijskim nalazima, ali nisu se pokazali više hepatotoksičnima u pacijenata s ili bez bolesti jetre u odnosu na varfarin (49).

Ovi su se lijekovi za sada pokazali podjednako sigurni kao LMWH u populaciji pacijenata s cirozom jetre, a pojava teškog krvarenja kao komplikacije pojavljuje se u

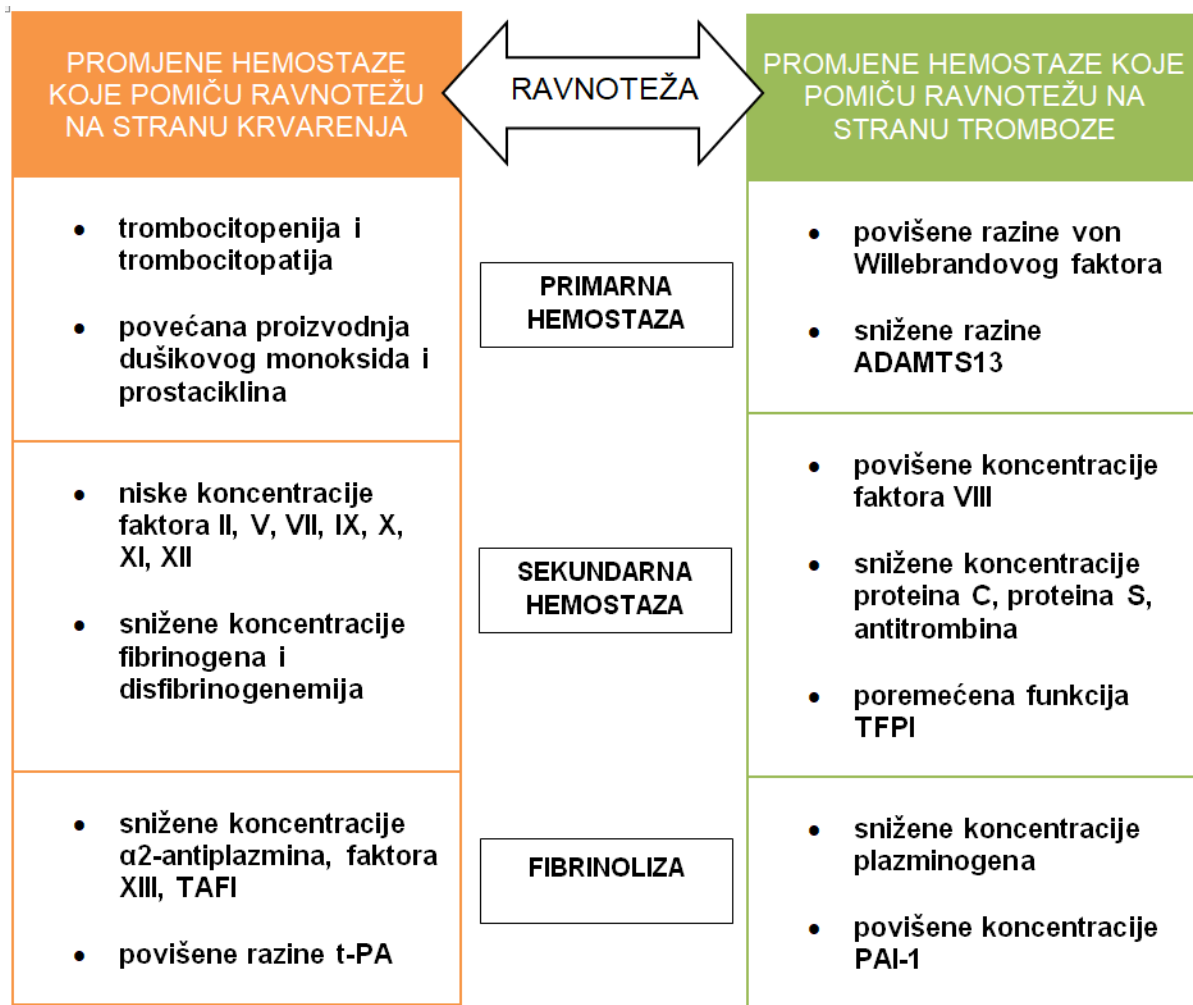
jednakoj mjeri kao i u općoj populaciji (34). DOACs ne dovode do krvarenja češće od drugih antikoagulantnih lijekova, ali dodatna istraživanja o njihovoj upotrebi kod oboljelih od ciroze su svakako potrebna (27).

U konačnici, za prevenciju PVT obećavajuća je terapija LMWH-om, a osim što može smanjiti rizik od tromboze može utjecati i na smanjenje bakterijske translokacije i dekompenzaciju bolesti što ujedno poboljšava i preživljenje pacijenata. Kada PVT već nastupi, antikoagulantna terapija trebala bi se razmotriti u svih pacijenata koji pripadaju skupini A ili B prema Child-Pugh klasifikaciji te bi se mogli koristiti DOACs ili LMWH. O samoj terapiji individualno se odlučuje za svakog bolesnika u konzultaciji s hematologom (27).

8.4. ULOGA PROTROMBOTSКИH POREMEĆAJA U PROGRESIJI FIBROZE

Eksperimentalni podaci pokazuju povezanost između fibroznih promjena u jetri i hiperkoagulabilnog stanja s relativnim viškom prokoagulansa (31,51). Jedna od teorija govori o tome da unutar jetrenih krvnih žila nastaju mikrotrombi koji lokalno dovode do ishemije i smrti hepatocita koji se onda nadomještaju vezivnim tkivom (26,31). Druga teorija pak govori da aktivacija zgrušavanja krvi unutar same jetre može utjecati na razvoj fibroze (31). Čimbenici zgrušavanja krvi su proteaze koje mogu aktivirati stanice djelujući na skupinu receptora koji se aktiviraju proteazama (PAR). Ova obitelj receptora koji su spregnuti s G-proteinom obuhvaća PAR-1, PAR-2, PAR-3 i PAR-4. Zvezdaste stanice u jetri na svojoj površini izražavaju PAR-1 receptor koji veže trombin i PAR-2 receptor koji veže brojne proteaze uključujući faktor Xa (26). Vežući se za ove receptore, trombin i faktor Xa bude signalne puteve koji dovode do reparacije tkiva (31). Aktivacija PAR-1 receptora u kultiviranim stelatnim stanicama dovodi do njihove proliferacije, kontrakcije i sekrecije kolagena tipa 1 (51).

Na temelju ovih spoznaja možemo zaključiti da antikoagulansi kao dio terapije kod pacijenata s cirozom jetre, osim što umanjuju rizik za nastanak portalne venske tromboze, također bi mogli imati neke druge protektivne učinke kao što je smanjenje progresije fibroze i time poboljšanje prognoze za pacijente s cirozom jetre (26).



Slika 3: Promjene sustava zgrušavanja krvi u cirozi jetre i njihov utjecaj na hemostatsku ravnotežu (ADAMTS13 - *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif member 13*, PAI-1 - inhibitor aktivatora plazminogena-1, TAFI - inhibitor fibrinolize aktiviran trombinom, TFPI - inhibitor tkivnog puta, t-PA - tkivni aktivator plazminogena) (18,19,25,32,34)

9. ZAKLJUČAK

Ciroza jetre dovodi do vrlo složenih promjena u sustavu zgrušavanja krvi, a unatoč tome što su se spoznaje uvelike promijenile u posljednjih dvadesetak godina i dalje nastali poremećaji hemostaze nisu u potpunosti shvaćeni. Promjene sustava zgrušavanja krvi koje se događaju u sklopu ciroze jetre te njihov utjecaj na hemostatsku ravnotežu sažeto su za kraj prikazane na Slici 3.

Jedna od najvažnijih novijih spoznaja je da ciroza jetre ne predstavlja stanje s hemoragijskom dijatezom te bolesnici nisu zaštićeni od tromboembolijskih događaja. Dapače, u hospitaliziranih pacijenata posebno je povišen rizik za pojavu tromboze zbog čega treba razmotriti i uvođenje antikoagulantne terapije. Problem nastaje zbog nedostatka adekvatnih laboratorijskih testova kojima bi se stanje sustava zgrušavanja krvi moglo objektivno i u cijelosti sagledati. Još uvijek se najčešće oslanjamo na standardne testove zgrušavanja krvi koji su se pokazali dobrima za procjenu prognoze bolesti, ali ne i za procjenu rizika od krvarenja jer ne ispituju sve komponentne sustava zgrušavanja krvi. Zbog toga se odluke o terapiji pacijenata s cirozom jetre ne bi trebale osnivati na klasičnim testovima, dok s druge strane puno bolji viskoelastični testovi nisu još uvijek uvedeni u svakodnevnu kliničku praksu. Također, bolesnici s cirozom jetre često imaju neka pridružena stanja koja ujedno čine i rizične čimbenike za pomicanje hemostatske ravnoteže na stranu krvarenja ili tromboze. Zbog toga je ova populacija bolesnika vrlo raznolika i svakom pacijentu treba pristupiti individualno procjenjujući ne samo stanje ciroze jetre, već i drugih pridruženih komplikacija. O terapijskim intervencijama također se odlučuje individualno za svakog pacijenta. Potrebno je oprezno procijeniti potrebu za primjenom transfuzijskih pripravaka, pazeći na činjenicu da ovi pacijenti imaju uz promjene sustava zgrušavanja krvi i hemodinamske promjene te se njihov cirkulacijski sustav ne smije preopteretiti. S druge strane, zbog rizika od trombotskih događaja ne smije se izbjegavati uvođenje antikoagulantne terapije u ovih bolesnika. Iako već postoje neke spoznaje o učincima raznih skupina antikoagulantnih lijekova, pacijenti s cirozom jetre još uvijek se često isključuju iz kliničkih ispitivanja te su potrebna daljnja istraživanja o sigurnosti primjene antikoagulantne terapije u ovoj skupini bolesnika.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici, doc. dr. sc. Luciji Virović Jukić na pomoći, savjetima i motivaciji za koju možda nije ni svijesna da je pružila gurajući me da sve bude završeno u roku.

Zahvaljujem mami Marini, tati Davoru, bratu Luki, baki Eriki i teti Ivani te svim prijateljima koji su uvijek pružali bezuvjetnu podršku. Posebno zahvaljujem mami koja je bila stalno uz mene pružajući najbolje savjete i utjehe. Veliko hvala i mojem dečku Kristijanu koji je vjerovao u mene kada ja nisam i osoba je na koju se uvijek mogu osloniti. I na kraju hvala svim kolegama koji su postali prijatelji i uljepšali ovih šest godina studiranja.

11. LITERATURA

1. Gašparov S, Ćorić M, Damjanov I. Bolesti jetre i bilijarnog sustava: Ciroza jetre. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. Patologija. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 492-4
2. Erceg M, Miler Knežević A. Izvješće o smrtnosti prema listi odabranih uzroka smrti u 2018. [Internet]. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. 2020. [pristupljeno 22.04.2020.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/izvjesce-o-smrtnosti-prema-listi-odabranih-uzroka-smrti-u-2018/>
3. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70(1):151–71.
4. Davidson S. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23. Elsevier; 2018. Str. 850-71.
5. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7312–24.
6. Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: Current evidence and expectations. *Korean J Intern Med.* 2017;32(2):213–28.
7. Knežević Štromar I, Majerović M. Komplikacije ciroze jetre i kako ih liječiti. *Medicus.* 2020;29(1):63–71.
8. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2014; 383(9930):1749–61.
9. Duvnjak M, Barsic N. Komplikacije ciroze jetre. *Medicus.* 2006;15(1):143–52.
10. Wiegand J, Berg T. The Etiology, Diagnosis and Prevention of Liver Cirrhosis. *Dtsch Aerzteblatt Online.* 2013;110(5).
11. Balen S. Laboratorijska dijagnostika bolesti jetre. *Med Flum.* 2011;47(3):246–59.
12. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371(9615):838–51.
13. Soresi M, Giannitrapani L, Cervello M, Licata A, Montalto G. Non invasive tools for the diagnosis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(48):18131–50.
14. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease [Internet]. StatPearls Publishing. 2020. [pristupljeno 23.04.2020.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>
15. Pospišil I. Koagulopatije u bolesnika s cirozom jetre. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2017.
16. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):515–23.

17. Guyton A, Hall J. Hemostaza i zgrušavanje krvi. U: Kukulja Taradi S, Andreis I, ur. Medicinska fiziologija-udžbenik. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. Str. 451-61.
18. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Evidence and clinical consequences. *Blood*. 2010;116(6):878–85.
19. Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: A balancing act. *Hematology*. 2015;2015(1):243–9.
20. Harrison MF. The misunderstood coagulopathy of liver disease: A review for the acute setting. *West J Emerg Med*. 2018;19(5):863–71.
21. Gale AJ. Current Understanding of Hemostasis. *Toxicol Pathol*. 2011;39(1):273–80.
22. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. Initiation of clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2016;50(4):326–36.
23. The Overview of Coagulation [slika s interneta]. 2013. [pristupljeno 01.05.2020.]. Dostupno na: <https://www.cusabio.com/c-16412.html>
24. Tripodi A. Hemostasis abnormalities in cirrhosis. *Curr Opin Hematol*. 2015;22(5):406–12.
25. Majerović M, Boban A, Premužić M, Radić D, Knežević-Štromar I, Ladić A i sur. Poremećaji Hemostaze U Bolesnika S Cirozom Jetre. *Liječnički Vjesn*. 2016;138(9–10):272–81.
26. Pant A, Kopec AK, Luyendyk JP. Role of the blood coagulation cascade in hepatic fibrosis. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(2):171–6.
27. Verbeek TA, Stine JG, Saner FH, Bezinover D. Hypercoagulability in end-stage liver disease: Review of epidemiology, etiology, and management. *Transplant Direct*. 2018;4(11):1–11.
28. Moore AH. Thrombocytopenia in Cirrhosis: A Review of Pathophysiology and Management Options. *Clin Liver Dis*. 2019;14(5):183–6.
29. Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, Lisman T, Caldwell SH, Violi F. Concepts and Controversies in Haemostasis and Thrombosis Associated with Liver Disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost*. 2018;118(8):1491–506.
30. Mandorfer M, Schwabl P, Paternostro R, Pomej K, Bauer D, Thaler J i sur. Von Willebrand factor indicates bacterial translocation, inflammation, and procoagulant imbalance and predicts complications independently of portal hypertension severity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):980–8.
31. Tripodi A, Mannucci PM. Coagulopathy of chronic liver disease [6]. *N Engl J Med*. 2011;365(15):1452–4.
32. Tripodi A. Liver Disease and Hemostatic (Dys)function. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(5):462–7.

33. Palyu E, Harsfalvi J, Tornai T, Papp M, Udvardy M, Szekeres-Csiki K i sur. Major Changes of von Willebrand Factor Multimer Distribution in Cirrhotic Patients with Stable Disease or Acute Decompensation. *Thromb Haemost.* 2018;118(8):1397–408.
34. Northup P, Reutemann B. Management of Coagulation and Anticoagulation in Liver Transplantation Candidates. *Liver Transplant.* 2018;24(8):1119–32.
35. Hartmann M, Szalai C, Saner FH. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1541–50.
36. Rodríguez-Castro KI, Antonello A, Ferrarese A. Spontaneous bleeding or thrombosis in cirrhosis: What should be feared the most? *World J Hepatol.* 2015;7(14):1818–27.
37. Khoury T, Ayman AR, Cohen J, Daher S, Shmuel C, Mizrahi M. The Complex Role of Anticoagulation in Cirrhosis: An Updated Review of Where We Are and Where We Are Going. *Digestion.* 2016;93(2):149–59.
38. Liu P, Hum J, Jou J, Scanlan RM, Shatzel J, Health O i sur. Transfusion strategies in patients with cirrhosis. 2020;104(1):15–25.
39. Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis.* 2014;18(2):281–91.
40. Ristovska EC, Genadieva-Dimitrova M, Caloska-Ivanova V, Misevski J. Von-willebrand factor as a predictor of three-month mortality in patients with liver cirrhosis compared to MELD score. *Acta Gastroenterol Belg.* 2019;82(4):487–93.
41. Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. *World J Hepatol.* 2015;7(3):443–59.
42. Garbuzenko DV, Arefyev NO, Belov DV. Restructuring of the vascular bed in response to hemodynamic disturbances in portal hypertension. *World J Hepatol.* 2016;8(36):1602–9.
43. Saner FH, Abeysundara L, Hartmann M, Mallett S V. Rational approach to transfusion in liver transplantation. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(3):378–88.
44. Saner FH, Kirchner C. Monitoring and Treatment of Coagulation Disorders in End-Stage Liver Disease. *Visc Med.* 2016;32(4):241–8.
45. Davis JPE, Northup PG, Caldwell SH, Intagliata NM. Viscoelastic Testing in Liver Disease. *Ann Hepatol [Internet].* 2019;17(2):205–13. [pristupljeno: 30.04.2020.]. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.5604/01.3001.0010.8635>
46. Barbosa ACN, Montalvão SAL, Barbosa KGN, Colella MP, Annichino-Bizzacchi JM, Ozelo MC i sur. Prolonged APTT of unknown etiology: A systematic evaluation of causes and laboratory resource use in an outpatient hemostasis academic unit. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(4):749–57.
47. Zamper RPC, Amorim TC, Costa LGV da, Takaoka F, Serpa A. The role of

- thromboelastometry in the assessment and treatment of coagulopathy in liver transplant patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017;15(2):243–6.
48. Seo YS. Prevention and management of gastroesophageal varices. *Clin Mol Hepatol*. 2018;24(1):20–42.
 49. Qamar A, Vaduganathan M, Greenberger NJ, Giugliano RP. Oral Anticoagulation in Patients With Liver Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(19):2162–75.
 50. Chawla YK, Bodh V. Portal vein thrombosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(1):22–40.
 51. Valla DC. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology*. 2008;47(4):1384–93.
 52. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M i sur. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: The Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010;8(11):2450–7.
 53. Calculate by QxMD. Padua Prediction Score for Risk of VTE [Internet]. [pristupljeno: 06.06.2020.]. Dostupno na: https://qxmd.com/calculate/calculator_388/padua-prediction-score-for-risk-of-vte#:~
 54. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):480-487.

12. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Jelena Lucin
Datum rođenja: 25.3.1996.
Mjesto rođenja: Zagreb, Republika Hrvatska
e-mail: jelena.lucin9@gmail.com

ŠKOLOVANJE

Fakultet: 2014./2015. – 2019./2020.
Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
Srednja škola: 2010. – 2014.
II. gimnazija, Križanićeva, Zagreb
Osnovna škola: 2002. – 2010.
Osnovna škola Miroslava Krleže, Zagreb

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU

2019./2020. Demonstratorica na Katedri za pedijatriju (KBC Rebro)
2017./2018. – 2019./2020. Član zbora studenata Medicinskog fakulteta Lege Artis
2016./2017. Demonstratorica na Katedri za histologiju i embriologiju

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

2002. – 2011. Škola stranih jezika Sova, Zagreb
njemački jezik, položen ispit za Deutsches Sprachdiplom (DSD)
2004. – 2009. Glazbeno učilište Elly Bašić, Zagreb
završena osnovna glazbena škola za violinu
Strani jezici: aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom

NAGRADE I PRIZNANJA

2016. 2. mjesto na Festivalu urbanog plesa Kings of Style u kategoriji velike grupe seniori kao član plesnog kluba Funkadelik
- Lipanj 2014. 3. mjesto na Državnom prvenstvu u organizaciji Hrvatskog show dance saveza u kategoriji hip-hop formacija seniori kao član plesnog kluba Funkadelik
- Travanj 2014. 1. Mjesto na Otvorenom kupu Hrvatske u plesu u kategoriji hip-hop formacije seniori kao član plesnog kluba Funkadelik