

# Manjak fibrinogena i primjena viskoelastičnih testova u bolesnika s traumatskom koagulopatijom

---

Lasić, Hrvoje

Professional thesis / Završni specijalistički

2024

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:105:854887>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište u Zagrebu  
Medicinski fakultet

Hrvoje Lasić, dr.med.

Manjak fibrinogena i primjena viskoelastičnih testova u bolesnika s  
traumatskom koagulopatijom

Završni specijalistički rad

Zagreb, travanj, 2024. godine

Sveučilište u Zagrebu  
Medicinski fakultet

Hrvoje Lasić, dr.med.

Manjak fibrinogena i primjena viskoelastičnih testova u bolesnika s  
traumatskom koagulopatijom

Završni specijalistički rad

Zagreb, travanj, 2024. godine

Pregledni rad

Klinička bolnica Dubrava

Klinički bolnički centar Zagreb

Mentor: izv. prof. dr.sc. Jasminka Peršec, prim. dr.med.

Komentor: prof.dr.sc. Branko Tripković, dr.med.

Student: Hrvoje Lasić, dr.med.

Redni broj rada: \_\_\_\_\_

Zahvaljujem mentoru izv. prof. dr. sc. Jasminki Peršec i komentoru prof. dr. sc Branku Tripkoviću za svu pomoć tijekom izrade rada.

# Sadržaj

<i>Popis skraćenica</i>	2
<i>1. Uvod</i>	3
<i>1.1. Fibrinogen- faktor koagulacije br.1</i>	3
<i>1.2. Traumatska koagulopatija</i>	4
<i>1.3. Viskoelastični hemostatski testovi</i>	6
<i>2. Cilj rada</i>	6
<i>3. Svrha rada</i>	6
<i>4. Materijali i metode</i>	7
<i>5. Rezultati</i>	7
<i>6. Rasprava</i>	10
<i>7. Zaključak</i>	12
<i>8. Sažetak</i>	13
<i>9. Summary</i>	14
<i>10. Literatura</i>	15
<i>11. Životopis</i>	19

# Popis oznaka i kratica

IL-6- interleukin 6

TRALI- engl. transfusion-related acute lung injury

PV- protrombinsko vrijeme

aPTV- aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

TEG- tromboelastografija

ROTEM- rotacijska tromboelastometrija

SSP- svježe smrznuta plazma

tPA- engl. tissue plasminogen activator

KF- koncentrat fibrinogena

KE- koncentrat eritrocita

# 1. Uvod

Traumatske ozljede su i dalje vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod odraslih.<sup>1</sup> Koagulopatija kod bolesnika s traumom je akutni sistemski poremećaj. Povezana je s povećanom potrebom za transfuzijskim liječenjem, dužim liječenjem u jedinici intenzivne medicine i dužim boravkom u bolnici. Također je povezana s više dana provedenih na mehaničkoj ventilaciji, uz povećan rizik od multiorganskog oštećenja.<sup>2</sup> Tijekom teškog krvarenja fibrinogen postiže vrlo niske vrijednosti u plazmi, ranije nego drugi faktori koagulacije. Viskoelastični testovi mogu dati informaciju o pravovremenoj potrebi suplementacije fibrinogena.

## 1.1. Fibrinogen- faktor koagulacije br. 1

Dovoljne razine plazmatskog fibrinogena nužne su za formaciju stabilnog krvnog ugruška. Humani fibrinogen (faktor koagulacije I) je heksamerni glikoprotein veličine 350kDa, te se sastoji od dva simetrična dijela koji su povezani disulfidnim vezama. Oba dijela se sastoje od tri polipeptidna lanca kodirana s tri različita gena na kromosomu 4.<sup>3</sup> Fibrinogen se proizvodi isključivo u jetri, potom cirkulira u plazmi u koncentraciji od 2 do 4 g/L. To je daleko viša koncentracija od bilo kojeg drugog faktora.<sup>4</sup> Razlog tome je taj što fibrinogen sudjeluje u koagulaciji kao strukturalna komponenta ugruška, a ne kao enzim. Poluvrijeme cirkulirajućeg fibrinogena je od 3 do 4 dana (razina razgradnje otprilike 25 posto dnevno). Sastavni je dio plazme, ali ne i seruma.<sup>5</sup> Cirkulirajuće razine fibrinogena rastu s dobi, debljinom, pušenjem, u upalnim stanjima, a smanjuju se kod konzumiranja alkohola.<sup>6</sup> Tijekom procesa koagulacije molekule fibrinogena se pretvaraju u fibrinske monomere posredovanjem trombina. Cijepanjem na dva mjesta otkrivaju se mjesta za vezivanje drugih molekula, te nastaje spontana polimerizacija. Svako fibrinsko vlakno sadrži nekoliko stotina, do nekoliko tisuća protofibrila, poredanih jedne uz druge. To omogućava izuzetnu snagu i otpornost.<sup>7</sup> Fibrinske niti povezuje enzim transglutaminaza (aktivirani faktor XIII.), što daje dodatnu mehaničku snagu i otpornost prema fibrinolizi.<sup>8</sup> Fibrinogen se veže za glikoprotein IIb/IIIa na trombocitima, potičući daljnju agregaciju trombocita i generiranje sile kontrakcije fibrinskog matriksa i stabilizacije



ugruška.<sup>9</sup> Cirkulirajuće razine fibrinogena narastu i do 20 puta kao dio reakcije akutne faze. Medijator je IL-6 koji se otpušta nakon ozljede tkiva, u infekciji i u upalnim stanjima.<sup>10</sup>

## 1.2. Traumatska koagulopatija

Traumom inducirana koagulopatija je pojam koji obuhvaća više mehanizama poremećaja hemostaze, kao i trombotskih komplikacija kasnije. Razvija se odmah nakon ozljede i neovisna je o drugim faktorima. Bolesnici koji razviju traumatsku koagulopatiju imaju povišen rizik od smrtnog ishoda.<sup>11</sup> Smrt kod traume po vremenu može nastupiti trenutno (minute), rano (sati) i kasnije (tjedni).<sup>12</sup> Mnoge su se stvari s vremenom promijenile, no većina smrtnih ishoda i dalje nastupa unutar prvih 24h.<sup>13</sup> Hemoragija je glavni faktor koji utječe na smrtnost u ranoj fazi nakon ozljede (50% bolesnika). Hemoragijski šok koji se odvija u ovom vremenu je glavni čimbenik koji uzrokuje kasnija oštećenja organa i smrtnost.<sup>14</sup> Rana faza traumatske koagulopatije (unutar 6 sati od ozljede) karakterizirana je nemogućnošću postizanja hemostaze, što može dovesti do nekontroliranog krvarenja i protražiranog stanja šoka. Kasnija faza (obično više od 24 sata) karakterizirana je hiperkoagulabilnošću. Ta faza može dovesti do tromboembolijskih događaja. Rana i kasnija faza se međusobno ne isključuju, te bolesnik koji krvari može umrijeti od okluzije krvnih žila. Tranzicija iz jednog u drugo stanje može biti unutar nekoliko minuta, sati ili dana. Važno je naglasiti da je diseminirana intravaskularna koagulacija povezana, ali nije istovjetna traumatskoj koagulopatiji. U traumatskoj koagulopatiji tkivni faktor pokreće stvaranje ugruška na mjestima ozljede endotela, dok u diseminiranoj intravaskularnoj koagulopatiji postoji sistemsko stvaranje ugruška i na mnogim površinama različitih stanica.<sup>15</sup> U ranoj fazi traumatske koagulopatije dominira akutni gubitak krvi i time povezano stanje šoka. Faktori koji doprinose koagulopatiji uključuju hemodiluciju, stečenu disfunkciju trombocita, potrošnju faktora koagulacije, aktivaciju fibrinolitičkog, fibrigenolitičkih i upalnih puteva i hipotermiju. Poremećaji u hemostazi mogu također biti uzrokovani oralnom antikoagulantnom i antiagregacijskom terapijom. Kongenitalni poremećaji poput von Willebrandove bolesti i hemofilije su također potencijalni uzroci krvarenja, iako nisu česti. Brza reakcija i kontrola hemoragije su cilj kod svih bolesnika. Današnji pristup kontrole krvarenja se odmakao od fokusa na kristaloidima, prema tzv. "Damage control resuscitation"

pristupu. Takav pristup podrazumijeva kontrolu krvarenja, permisivna hipotenziju i prevenciju/korekciju traumom inducirane koagulopatije.<sup>16</sup> Kontrola krvarenja postiže se u operacijskoj dvorani ili u prostorima interventne radiologije. Permisivna hipotenzija (sistolički tlak ispod 90 mmHg) može pomoći boljoj hemostazi kroz manje tlačno opterećenje na novonastali ugrušak, te može pomoći smanjenju smrtnosti kada se uspoređuje s ciljanjem postizanja normotenzije.<sup>17</sup> Neutraliziranje učinaka traumatske koagulopatije je nužno kroz prikladnu nadoknadu krvnih derivata, kako bi se spriječilo daljnje krvarenje. Uz empirijske strategije nadoknade koje se primjenjuju, u fokus je došao i individualizirani pristup nadoknade krvnih derivata. Ciljevi terapije su uspostava normalne hemostaze i što manji gubitak krvi, istovremeno izbjegavajući nepotrebne transfuzije. Iako je transfuzijsko liječenje krvnih pripravaka često, postoje značajni rizici koji uključuju TRALI, imunološke reakcije i prijenos zaraznih bolesti. Postoji tendencija da se empirijska terapija kod masivnog krvarenja umjesto dosadašnje ravnopravne administracije koncentrata eritrocita, svježe smrznute plazme i koncentrata trombocita (omjer 1:1:1) okrene prema ranoj ciljanoj terapiji rekombinantnim i pročišćenim koncentratima faktora koagulacije. Prednosti su nizak volumen administracije, brza primjena i mala šansa prijenosa virusnih bolesti.<sup>18</sup> Tijekom velike traumatske ozljede doprinos manjku fibrinogena daju: hemodilucija (zbog nadoknade tekućina), gubitak krvi, potrošnja uslijed stvaranja ugrušaka, hipotermija (remeti sam proces stvaranja fibrinogena), fibrinoliza i pojačana razgradnja zbog acidoze.<sup>19</sup> Trauma i hemoragijski šok povezani su s hiperfibrinolitičkim stanjem koje se događa u prvim minutama i nekada traje satima nakon ozljede.<sup>20</sup> Ovo stanje je povezano s masivnim otpuštanjem tPA iz endotela, što nadjača prirodni inhibitor PAI-1. Posljedično se cirkulirajući plazminogen aktivira u plazmin.<sup>21</sup> Povećano stvaranje plazmina pomiče balans fibrinolitičkog sustava, potiče ranu razgradnju fibrina u ugrušcima, kao i razgradnju fibrinogena. Niske razine fibrinogena prilikom prijema bolesnika su povezane s ozbiljnošću ozljeda i sa stanjem šoka.<sup>22</sup> Razine fibrinogena pri prijemu su neovisni faktor potrebe za transfuzijom krvnih derivata, kao i smrtnosti unutar 24h, te u razdoblju do 28 dana.<sup>23</sup>

### 1.3. Viskoelastični hemostatski testovi

U dijagnostici traumatske koagulopatije mogu se koristiti laboratorijski testovi. Konvencionalni testovi uključuju broj trombocita, razinu fibrinogena, PV i aPTV. Glavni ograničavajući faktor ovih testova je potrebno vrijeme i nemogućnost detektiranja fibrinolize. Alternativa ovim testovima, kao i standardnim protokolima za masovnu transfuziju su viskoelastični hemostatski testovi. Mogu se koristiti na mjestu skrbi za bolesnika (eng. "Point of care"), te se pomoću njih omogućava individualni pristup za svakog pacijenta prilikom korigiranja koagulopatije.<sup>24</sup> Tromboelastografija (TEG) i rotacijska tromboelastometrija (ROTEM) su hemostatski testovi koji reflektiraju funkciju trombocita i koagulacijske kaskade. Mogu brzo pokazati kinetiku formacije ugruška, njegovu snagu i razgradnju. Često se koriste kod bolesnika s traumatskom ozljedom kako bi usmjerili transfuzijsku terapiju. ROTEM FIBTEM test određuje dostatnost fibrinogena kao komponente koagulacije.<sup>25</sup> Niska amplituda u ovome testu je indikator manjka fibrinogena i prediktor masivne transfuzije. Test koristi citohalazin-D, kao inhibitor trombocita, kako bi razlučio doprinos fibrina čvrstoći ugruška, te razinu polimerizacije. Određuje razinu funkcionalnosti fibrinogena, a ne mjeri direktno koncentraciju fibrinogena. Vrijednosti A5 i A10 opisuju amplitudu ugruška (čvrstoću) nakon 5, odnosno 10 minuta od početka zgrušavanja.<sup>26</sup>

## 2. Cilj rada

Cilj rada je kroz pregled novijih publikacija sažeti najnovija saznanja o značaju procjene i nadoknade manjka fibrinogena u traumi i objasniti kakva je uloga primjene viskoelastičnih testova u stanjima poput traumatske koagulopatije, kada je nužna brza i efikasna procjena

## 3. Svrha rada

Svrha rada je poboljšati razumijevanje fibrinogena u hemostatskim procesima, procijeniti njegov manjak, kakvu ulogu imaju viskoelastični testovi, te razmotriti potencijalnu korist rane i ciljane nadoknade.

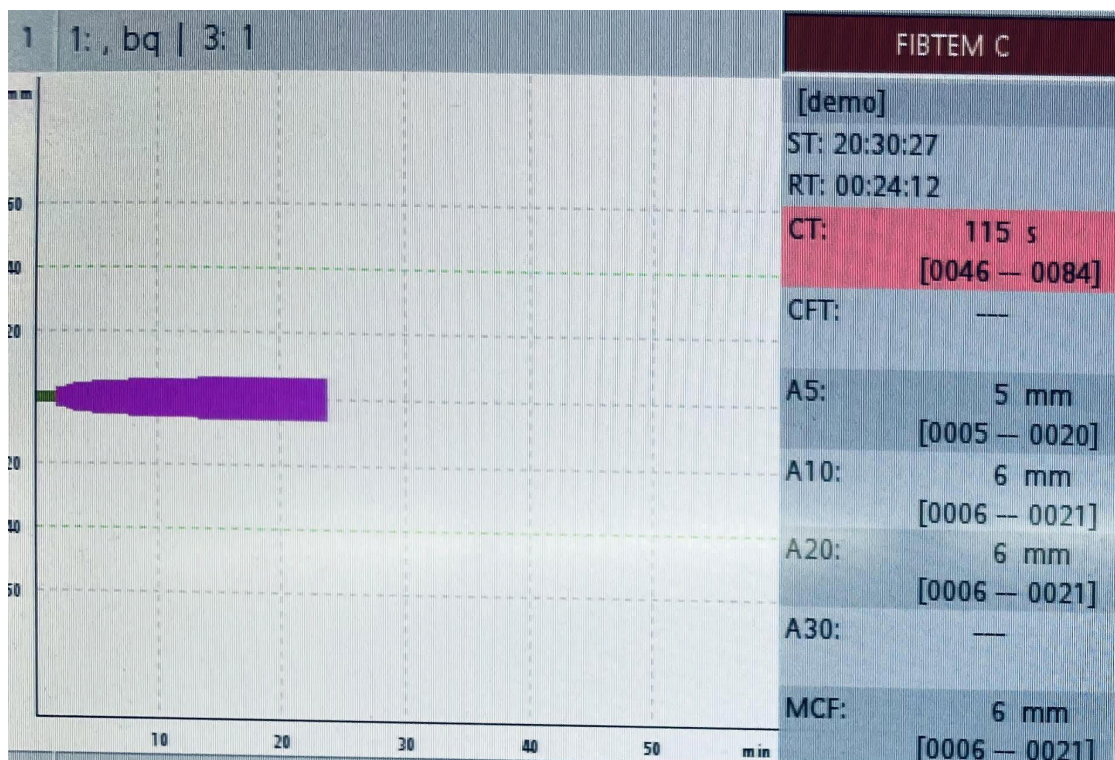
## 4. Metode i materijali

Rad je kroz pregled publiciranih radova u bazi PubMed, u periodu od 5 godina (2017.-2022.) sažeo najnovija saznanja iz istraživanih područja. Ključne riječi korištene u pretraživanju su "viscoelastic test", "thromboelastography", "thromboelastometry", "fibrinogen", "trauma induced coagulopathy". Pronađene su 64 publikacije korištenjem ključnih riječi. U obzir su uzete multicentrične randomizirane studije, retrospektivne studije, te meta-analize i pregledni članci iz kojih se dobivaju informacije o značaju fibrinogena kao koagulacijskog faktora, te primjena viskoelastičnih testova u svakodnevnoj praksi. Iz pronađenih publikacija prikazana je i sama problematika traumatske koagulopatije, problem trošenja i manjka fibrinogena, mogućnosti rane intervencije i nadoknade, kao i uloga viskoelastičnih testova u donošenju terapijskih odluka. Uključen je i osvrt na predzadnje (iz 2019.) i zadnje (iz 2023.) izdanje Europskih smjernica za zbrinjavanje masivnog krvarenja i koagulopatije uzrokovanih traumom, sa naglaskom na preporuke oko suplementacije fibrinogena.

## 5. Rezultati

Studije zasada nisu pokazale jedinstvene rezultate. Multicentrična randomizirana studija iTACTIC iz 2021. uspoređivala je primjenu empirijskih protokola za masivnu transfuziju uz korištenje viskoelastičnih testova i protokola uz primjenu konvencionalnih laboratorijskih testova. Uključila je 386 pacijenta s traumom, kod 201 njih su korišteni viskoelastični testovi, a kod 195 konvencionalni testovi. Nakon 24h od ozljede nije bilo razlike u smrtnosti i razini primjene masivne transfuzije. Smrtnost unutar 28 dana također nije pokazala statistički značajne razlike.<sup>27</sup> Retrospektivna studija iz Španjolske uzela je u obzir 135 bolesnika s ozbiljnom traumatskom ozljedom koji su primili masivnu transfuziju. Obuhvaćeno je razdoblje od 11 godina (2008.-2019.), te nije bilo značajnijih bazičnih razlika u karakteristikama među bolesnicima. Hipoteza je bila da implementacija viskoelastičnih testova (ROTEM) rezultira višom primjenom koncentrata fibrinogena (KF), a manjom svih ostalih krvnih derivata, osobito plazme. Cilj je bio i vidjeti ima li razlike u kliničkim

ishodima. Bolesnike su podijeliti u tri skupine: one koji su dobili samo plazmu, one koji su dobili i KF i plazmu, te one koji su dobili samo KF. Nije se pokazala statistički značajna razlika u ukupnom mortalitetu između skupina. Daljnje analize su pokazale da je u trećoj skupini (nadoknada samo s KF) statistički značajno manji specifični mortalitet uzrokovan masivnim krvarenjem.<sup>28</sup> Uspoređivanje vrijednosti A5 i A10 u ROTEM (FIBTEM) testu bile su fokus retrospektivne opservacijske kohortne studije u trauma centru u Australiji, objavljene 2021. Studija je obuhvatila ukupno 1539 bolesnika. Imali su dva cilja, istražiti odnos između ove dvije vrijednosti, kao i mogućnost zamjene vrijednosti A10 u procjeni manjka fibrinogena. A5 vrijednost pokazala je izvrsnu podudarnost s vrijednosti A10, a dobiva se očita vremenska prednost. Između ostalog daje i informaciju o očekivanoj maksimalnoj čvrstoći ugruška (vrijednost MCF-FIBTEM).<sup>29</sup> Jedan od prijedloga praga za nadoknadu fibrinogena je orijentacija prema A5 vrijednosti < 10 mm u usporedbi s praksom nadoknade za A10 < 11 mm. Viskoelastični testovi su pokazali i da snaga ugruška raste linearno s koncentracijom fibrinogena, sugerirajući da neovisno o osnovnoj razini, suplementacija fibrinogena će uvijek pojačati snagu ugruška.<sup>30</sup>



Slika br. 1 Primjer politraumatiziranog bolesnika u KB Dubrava. Produžen je CT, te je vidljiv manjak fibrinogena (niske vrijednosti A5 i A10)

Postoje tri načina nadoknade fibrinogena: svježe smrznuta plazma, krioprecipitat i koncentrat fibrinogena. SSP sadrži sve faktore koagulacije i daje volumnu nadoknadu pacijentu koji ima značajne gubitke krvi. Mnogo puta transfuzije SSP nemaju dokazanu kliničku korist i povezane su s dilucijom eritrocita i trombocita.<sup>31</sup> Uspoređujući s krioprecipitatom i koncentratom fibrinogena, SSP sadržava značajno manje fibrinogena. Krioprecipitat ima značajno više, no varijabilne koncentracije fibrinogena, te također treba određeno vrijeme za odmrzavanje. Rana primjena (unutar 90 minuta od prijema pacijenta) značajno smanju potrebe za derivatima krvi kasnije. Prednost koncentrata fibrinogena je standardizirani sadržaj i liofilizacija koja omogućava lak prijenos i nije potrebno hlađenje i odmrzavanje. Za primjenu je potrebno 50mL tekućine i 5-10 minuta laganog miješanja, takav proizvod je stabilan 8h na sobnoj temperaturi. Također je sigurniji zbog inaktivacije virusa, što doprinosi sigurnosti. Prednost krioprecipitata je i to što sadržava druge faktore koagulacije poput von Willebrandovog faktora, faktor VIII, Faktor XIII, koji pomažu nastanku ugruška.<sup>32</sup> Multicentrična, randomizirana studija FIBRES iz 2019. uključila je bolesnike podvrgnute kardiokirurškom zahvatu. Iz nje se ipak dobivaju informacije primjenjive i kod drugih bolesnika. Primjena 4g koncentrata fibrinogena ima ekvivalentne učinke kao promjena 10 jedinica krioprecipitata.<sup>33</sup> 2019. godine izašlo je 5. izdanje Europskih smjernica za zbrinjavanje masivnog krvarenja i koagulopatije uzrokovanih traumom. Razmatrala se i mogućnost empirijske primjene 2g koncentrata fibrinogena u slučaju životno ugrožavajućeg krvarenja, bez čekanja rezultata koagulacijskih testova. Ondje gdje je dostupno, preporuka je čim prije napraviti viskoelastično hemostatsko testiranje. Razina fibrinogena ispod 1.5–2.0 g/L je povezana je s povećanim rizikom od krvarenja, te bi trebala ukazivati na potrebu za nadomjesnom terapijom u situaciji traumatskog krvarenja.<sup>34</sup> 2023. godine izašlo je najnovije 6. izdanje ovih smjernica. Kod inicijalne nadoknade u situaciji masivnog krvarenja, predlaže se jedna od dvije strategije: nadoknada fibrinogena s KF ili krioprecipitatom uz koncentrate eritrocita (KE), dok je druga primjena SSP uz KE u omjeru od barem 1:2. Preporuka je da se nadoknađuje KF ili krioprecipitat ako je razina fibrinogena  $\leq 1.5$  g/L ili ako viskoelastični testovi pokazuju funkcionalni deficit fibrinogena. Inicijalna nadoknada bi trebala biti 3-4 g KF (otprilike ekvivalentno 15-20 jedinica krioprecipitata). Daljnje doziranje treba biti vođeno viskoelastičnim testovima i laboratorijskim nalazima (razina preporuke 2C).<sup>35</sup>

## 6. Rasprava

Viskoelastični testovi bi mogli pokazati potrebu za određenim krvnim derivatima bolje nego konvencionalni testovi koagulacije. Moguće je da bi viskoelastični hemostatski testovi mogli povećati preživljenje u usporedbi s fiksiranim omjerima nadoknade krvnih derivata.<sup>36</sup> Unatoč rezultatima iTACTIC studije koji nisu pokazali statistički značajno smanjenje smrtnosti i potencijalnu prednost u tom smislu, ostaje činjenica da viskoelastični testovi daju informacije u realnom vremenu. Oni se izvode kao „point of care“, uz krevet bolesnika.. Nasuprot tome, za konvencionalne testove treba i do 40 minuta, i tu se gubi određena vremenska prednost.<sup>37</sup> Studija u Španjolskoj pokazala je da je implementacija viskoelastičnih testova dovela je do većeg korištenja KF i značajnog smanjenja transfuzije svih ostalih derivata. Također primijećeno je poboljšanje u ishodu kod takvih bolesnika, a bez povećanja trombotskih komplikacija. Može se zaključiti da viskoelastični testovi ukazuju na ranu potrebu za suplementacijom fibrinogena, kao dobrim izborom u liječenju hitnih stanja. FIBRES studija nije uključivala bolesnike s traumatskom koagulopatijom, no pokazala je da u zbrinjavanju masivnog krvarenja koncentrat fibrinogena nije inferioran krioprecipitatu. Pratila se količina krvnih derivata transfundiranih unutar 24h. Viskoelastični testovi također imaju ograničenja obzirom da su TEG i ROTEM testovi samo sekundarne hemostaze. Ne daju informacije o vaskularnim mehanizmima ili o primarnim hemostatskim mehanizmima. Ne daju informacije o nekim primarnim poremećajima hemostaze kao što je von Willebrandova bolest.<sup>38</sup> Tradicionalno je opisivana letalna trijada kod bolesnika s traumom: koagulopatija, hipotermija i acidoza.<sup>39</sup> Viskoelastični testovi se odvijaju u uvjetima kod kojih nema ovih faktora, te to može utjecati na drugačiji tijek koagulacije. Na ROTEM testove može utjecati i etanol.<sup>40</sup> Stoga je potreban oprez kod interpretiranja testova kod intoksiciranih traumatskih bolesnika. Okolišni čimbenici, spol i godine utječu na razlike u koagulaciji. Postoje naznake i razlike prema spolu, žene su sklonije hiperkoagulabilnosti što može biti korisno kod smanjene snage ugruška.<sup>41</sup> Kod pedijatrijske populacije potreban je oprez, jer su studije relativno ograničene na odrasle. S druge strane traumatska koagulopatija bi mogla biti manje učestala kod osoba starije dobi.<sup>42</sup> Bitno je imati na umu i da osobe starije dobi imaju često brojne komorbiditete i učestalo piju brojnu terapiju, što može imati utjecaja, te parametri viskoelastičnih testova i prije same traume mogu biti različiti od mlađih ljudi.<sup>43</sup>

Negativna strana može biti i sama cijena ovih uređaja i testova. Viskoelastični testovi su unatoč svemu sve prisutniji u liječenju bolesnika s traumom. Ti testovi su korisni u prognoziranju daljnjeg razvoja situacije, jer bilo koja abnormalnost u koagulacijskom profilu (hiperkoagulabilnost i hipokoagulabilnost) je povezana s povećanim morbiditetom i mortalitetom<sup>44</sup>. Studija u Australiji je pokazala podjednaku vrijednost A5 vrijednosti u odnosu na A10 vrijednost u FIBTEM testu. To pokazuje da bez statistički značajnog odstupanja od mjerenih vrijednosti, možemo dobiti i dodatnu, potencijalno bitnu vremensku prednost. S obzirom na današnji individualizirani pristup svakom bolesniku, za očekivati je i dalje sve veći fokus na ciljanim nadoknadama pojedinih koagulacijskih faktora. Osobito ako gledamo fibrinogen kao faktor br.1 za nastanak svakog ugruška. Neke zaključke možemo donijeti i po trendu preporuka u zadnjim i predzadnjim europskim smjernicama za zbrinjavanje masivnog krvarenja i koagulopatije uzrokovanih traumom. U smjernicama od 2019. je prvi put primjena koncentrata fibrinogena indicirana kao alternativa primjeni svježe smrznute plazme, s visokom razinom preporuke (1C). Uz to što SSP ima niske razine fibrinogena, uspoređujući s KF i krioprecipitatom, treba uzeti i obzir da i postupak pripreme (odmrzavanja) SSP traje neko vrijeme.



## 7. Zaključak

Ova tema je aktualna i sve više će se mijenjati neke ustaljene prakse i dogme. Činjenica je da fibrinogen sudjeluje u koagulaciji kao strukturalna komponenta. Tijekom teškog krvarenja razine fibrinogena spuštaju se na niske razine puno brže nego drugih faktora zgrušavanja. U stanju traumatske koagulopatije niske razine fibrinogena i nemogućnost postizanja hemostaze iziskuju promišljanje o ciljanoj nadoknadi ovog faktora. Viskoelastični testovi mogu pomoći u tome, dinamički, na mjestu skrbi za pacijenta, već nakon 5 minuta od početka testa. Očekuje se da će se u budućnosti sve više govoriti i o empirijskoj kao i ciljanoj nadoknadi fibrinogena, uz do sada ustaljene protokole za masovnu transfuziju. Koncentrat fibrinogena nije inferioran krioprecipitatu, te se može koristiti kao primarni način suplementacije ovoga faktora.

## 8. Sažetak

**Uvod:** Traumatske ozljede su i dalje vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod odraslih, unatoč napretku u kirurškom zbrinjavanju i intenzivnom liječenju. Rana faza traumatske koagulopatije karakterizirana je nemogućnošću postizanja hemostaze, što može dovesti do nekontroliranog krvarenja i protražiranog stanja šoka. Tijekom teškog krvarenja fibrinogen postiže vrlo niske vrijednosti u plazmi, ranije nego drugi faktori koagulacije. Viskoelastični testovi mogu dati informaciju o pravovremenoj potrebi za suplementacijom fibrinogena.

**Cilj rada:** Cilj ovog rada je iz novije publiciranih radova i literature sažeti najnovija saznanja o manjku i nadoknadi fibrinogena kod bolesnika s traumom. Obuhvaćena je primjena i uloga viskoelastičnih testova u procesu liječenja.

**Metode:** Rad je kroz pregled publiciranih radova u bazi PubMed, u periodu od 5 godina (2017.-2022.) sažeo najnovija saznanja iz istraživnog područja. Analizirale su se novije randomizirane studije, meta-analize i pregledni članci iz područja traumatske koagulopatije.

**Rezultati:** Bolesnici koji razviju traumatsku koagulopatiju imaju povišen rizik od smrtnog ishoda. Tijekom teškog krvarenja potrebno je razmotriti empirijsku nadoknadu fibrinogena u ranoj fazi krvarenja. Viskoelastični testovi su korisni u prognoziranju daljnjeg razvoja situacije.

**Zaključak:** U stanju traumatske koagulopatije niske razine fibrinogena i nemogućnost postizanja hemostaze iziskuju promišljanje o ciljanoj nadoknadi ovog faktora. Prema mogućnostima poželjno je koristiti viskoelastične testove radi procjene manjka i donošenja terapijskih odluka.

Fibrinogen deficiency and use of viscoelastic tests in patients with trauma induced coagulopathy

## 9. Summary

**Introduction:** Trauma injuries are still the leading cause of morbidity and mortality in adults, despite improvement in surgical and intensive care. Early phase of traumatic coagulopathy is characterized by impossibility to achieve hemostasis, which can lead to uncontrollable bleeding and prolonged state of shock. During serious bleeding fibrinogen in blood reaches very low levels earlier than other coagulation factors. Viscoelastic tests can give us information about timely supplementation of fibrinogen.

**Goal:** To summarize information about fibrinogen deficiency and supplementation in trauma patients in newer publications and literature. The role of viscoelastic tests in the process is also included.

**Methods:** Research of publications in PubMed base through the period of 5 years (2017.-2022.). This paper concluded the newest facts and information from this topic. In this paper randomized studies, meta-analyses and systematic reviews concerning traumatic coagulopathy were analyzed.

**Results:** Patients that develop traumatic coagulopathy have increased risk from death. During serious bleeding fibrinogen it is important to consider empirical fibrinogen supplementation during the early phase. Viscoelastic tests are useful in projecting next steps in management.

**Conclusion:** During the state of traumatic coagulopathy low levels of fibrinogen and impossibility to reach hemostasis demand considering goal oriented supplementation of this factor. It is prudent to use viscoelastic tests for orientation about fibrinogen deficiency and about further therapeutic decisions.

## 10. Literatura

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3:e442.
2. Holcomb JB, Spinella PC. Optimal use of blood in trauma patients. *Biologicals* 2010; 38:72.
3. Medved L, Weisel JW, Fibrinogen and Factor XIII Subcommittee of Scientific Standardization Committee of International Society on Thrombosis and Haemostasis. Recommendations for nomenclature on fibrinogen and fibrin. *J Thromb Haemost* 2009; 7:355.
4. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood* 2015; 125:1387.
5. Collen D, Tytgat GN, Claeys H, Piessens R. Metabolism and distribution of fibrinogen. I. Fibrinogen turnover in physiological conditions in humans. *Br J Haematol* 1972; 22:681.
6. Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, et al. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *Br Med J* 1979; 1:153.
7. Weisel, J. W. & Litvinov, R. I. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood*. 121,1712–1719 (2013).
8. Muszbek, L., Bereczky, Z., Bagoly, Z., Komaromi, I. & Katona, E. Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol. Rev.* 91, 931–972 (2011).
9. Kononova, O. et al. Mechanistic basis for the binding of RGD- and AGDV-peptides to the platelet integrin  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ . *Biochemistry* 56, 1932–1942 (2017).
10. Levy, J. H., Szlam, F., Tanaka, K. A. & Sniecinski, R. M. Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth. Analg.* 114, 261–274 (2012).
11. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003;54(6):1127–1130.
12. Trunkey DD. Trauma. Accidental and intentional injuries account for more years of life lost in the U.S. than cancer and heart disease. Among the prescribed remedies are improved preventive efforts, speedier surgery and further research. *Sci Am*. 1983;249(2):28–35.

13. Valdez C, Sarani B, Young H, Amdur R, Dunne J, Chawla LS. Timing of death after traumatic injury—a contemporary assessment of the temporal distribution of death. *J Surg Res.* 2016;200(2):604–609.
14. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma.* 2006;60 (6 Suppl):S3–S11.
15. Gando, S., Levi, M. & Toh, C. H. Disseminated intravascular coagulation. *Nat.Rev. Dis. Prim.* 2,16037 (2016).
16. Harris T, Davenport R, Mak M, Brohi K. The evolving science of trauma resuscitation. *Emerg Med Clin North Am.* 2018;36 (1):85–106.
17. Schreiber MA, Meier EN, Tisherman SA, et al. A controlled resuscitation strategy is feasible and safe in hypotensive trauma patients: results of a prospective randomized pilot trial. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(4):687–697.
18. Grottke O. Coagulation management. *Curr Opin Crit Care* 2012;18(06):641–646
19. Martini, W. Z. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J. Trauma* 67, 202–208; discussion 208–209 (2009).
20. Raza, I. et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients. *J. Thromb. Haemost.* 11, 307–314 (2013).
21. Chapman, M. P. et al. Overwhelming tPA release, not PAI-1 degradation, is responsible for hyperfibrinolysis in severely injured trauma patients. *J. Trauma Acute Care Surg.* 80, 16–23
22. Rourke, C. et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J. Thromb. Haemost.* 10, 1342–1351 (2012).
23. McQuilten, Z. K., Wood, E. M., Bailey, M., Cameron, P. A. & Cooper, D. J. Fibrinogen is an independent predictor of mortality in major trauma patients: a five-year statewide cohort study. *Injury* 48, 1074–1081 (2017).
24. Winearls J, Mitra B, Reade MC. Haemotherapy algorithm for the management of trauma-induced coagulopathy: an Australian perspective. *Curr Opin Anesthesiol.* 2017;30:265–76.
25. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am J Hematol.* 2014;89:228–32.

26. Hagemo JS, Christiaans SC, Stanworth SJ, Brohi K, Johansson PI, Goslings JC, et al. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. *Crit Care*. 2015;19:97.
27. Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, Juffermans NP, Curry N, Maegele M, et al. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021;47:49–59.
28. Barquero López, Marta MD; Martínez Cabañero, Javier MD; Muñoz Valencia, et al. Dynamic use of fibrinogen under viscoelastic assessment results in reduced need for plasma and diminished overall transfusion requirements in severe trauma, *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2020.
29. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al.. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:332-395.
30. Blayney A, McCullough J, Wake E, Walters K, Campbell D, Ho D, Chan E, et al. Substitution of ROTEM FIBTEM A5 for A10 in trauma: an observational study building a case for more rapid analysis of coagulopathy. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2021
31. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, et al. Intensive Care study of coagulopathy (ISOC) investigators. A national survey of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care* 2011;15:R108
32. Sugiyama K, Fujita H, Nishimura S. Effects of in-house cryoprecipitate on transfusion usage and mortality in patients with multiple trauma with severe traumatic brain injury: a retrospective cohort study. *Blood Transfus* 2020;18:6-12.
33. Callum J, Farkouh ME, Scales DC, et al. Effect of Fibrinogen Concentrate vs Cryoprecipitate on Blood Component Transfusion After Cardiac Surgery. The FIBRES Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1966-1976.
34. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019;23:98.

35. Roissant R, Afshari A, Buillon B et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition Crit Care, vol27, Article number: 80, 2023.
36. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabyan A, et al. Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy. *Ann Surg.* 2016;263:1051–9.
37. Holcomb, J. B. et al. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann. Surg.* 256, 476–486, 2012.
38. Wirtz MR, Baumann HM, Klinkspoor JH, Goslings JC, Juffermans NP. Viscoelastic testing in trauma. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(4):375–385.
39. Kashuk JL, Moore EE, Millikan JS, Moore JB. Major abdominal vascular trauma—a unified approach. *J Trauma.* 1982;22(8):672–679.
40. Howard BM, Kornblith LZ, Redick BJ, et al. Exposing the bidirectional effects of alcohol on coagulation in trauma: impaired clot formation and decreased fibrinolysis in rotational thromboelastometry. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(1):97–103.
41. Coleman JR, Moore EE, Samuels JM, et al. Trauma resuscitation consideration: sex matters. *J Am Coll Surg.* 2019;228(5):760–768.e1.
42. Mador B, Nascimento B, Hollands S, Rizoli S. Blood transfusion and coagulopathy in geriatric trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017;25(1):33.
43. Boldt J, Haisch G, Kumle B, Brosch C, Lehmann A, Werling C. Does coagulation differ between elderly and younger patients undergoing cardiac surgery? *Intensive Care Med.* 2002;28(4):466–471.
44. Moore HB, Moore EE, Liras IN, et al. Targeting resuscitation to normalization of coagulating status: hyper and hypocoagulability after severe injury are both associated with increased mortality. *Am J Surg.* 2017;214(6):1041–1045.

## 11. Životopis

Hrvoje Lasić rođen je 14.12.1991. u Mostaru. U Širokom Brijegu je završio osnovnu školu, zatim i gimnaziju fra Dominika Mandića. Studij medicine završava na Medicinskom fakultetu Rijeka, diplomirao je 2016. godine. Nakon odrađenog stručnog staža, potom i rada u timu HMP u Zavodu za hitnu medicinu Dubrovačko-neretvanske županije, odlazi na specijalizaciju u Zagreb. Specijalizaciju iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine započeo je 2018. godine u Kliničkoj bolnici Dubrava.