



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ  
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ  
ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ.  
ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ  
ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΘΡΟΜΒΟΥ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΚΑΜΠΕΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ**  
Ιατρός Παθολόγος

**ΑΘΗΝΑ 2024**

Ημερομηνία ορισμού της αρχικής τριμελούς επιτροπής  
(αριθμός πρωτοκόλλου): 16/03/2018 (1718021978)

**Μέλη αρχικής Τριμελούς Επιτροπής:**

Καθηγητής κ. Σπυρίδων Π. Ντουράκης (Επιβλέπων μέλος ΔΕΠ)

Καθηγήτρια Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου

Καθηγήτρια Γιαννούλη Σταυρούλα

Ημερομηνία και αριθμός πρωτοκόλλου τροποποίησης

της Τριμελούς Επιτροπής

(λόγω συνταξιοδότησης του Καθηγητή κ. Σπυρίδωνα Π. Ντουράκη):

27/9/2021 (69737)

**Μέλη τελικής Τριμελούς Επιτροπής:**

1. **Επιβλέπουσα:** Καθηγήτρια Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου

2. Καθηγήτρια Χατζηγιάννη Αιμιλία

3. Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Γιαννούλη Σταυρούλα

Ημερομηνία κατάθεσης 1<sup>ης</sup> προόδου διδακτορικής διατριβής

(αριθμός πρωτοκόλλου): 15/03/2019 (1819025514)

Ημερομηνία κατάθεσης 2<sup>ης</sup> προόδου διδακτορικής διατριβής

(αριθμός πρωτοκόλλου): 19/06/2020 (1920029490)

Ημερομηνία κατάθεσης 3<sup>ης</sup> προόδου διδακτορικής διατριβής

(αριθμός πρωτοκόλλου): 02/06/2023 (51056)

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

- 1) Αλεξοπούλου Αλεξάνδρα (επιβέπουσα)
- 2) Γιαννούλη Σταυρούλα
- 3) Χατζηγιάννη Αιμιλία

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

- 1) Βλαχογιαννάκος Ιωάννης
- 2) Αλεξοπούλου Αλεξάνδρα
- 3) Κοντοπίδου Φλώρα
- 4) Χατζηγιάννη Αιμιλία
- 5) Γιαννούλη Σταυρούλα
- 6) Ντόιτς Μαρία-Μέλανη
- 7) Σιακαβέλλας Σπυρίδων

Τίτλος της διδακτορικής διατριβής: **«ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΘΡΟΜΒΟΥ».**

Ημερομηνία διεξαγωγής υποστήριξης διδακτορικής διατριβής:

**Πέμπτη, 30/05/2024, ώρα 13.30΄.**

Βαθμός: **ΑΡΙΣΤΑ**

*Στους γονείς μου  
Στην οικογένειά μου  
Στους Δασκάλους μου*



ΕΘΜΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



## ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ  
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ  
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ  
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ  
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ,  
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ  
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΣΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-  
ΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΣΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ  
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΣΩΣΙ ΜΑΝΘΑΣΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-  
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ  
ΑΠΑΞΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ  
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-  
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΘΡΗΣΙΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.  
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠΙ' ΨΦΕΛΣΙΝ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ  
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΡΑΧΗΣΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΕΣΙΝ.  
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙ-  
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ  
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ  
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩ  
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ  
ΠΡΗΒΙΟΣ ΤΗΣΔΕ. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΙΞΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ  
ΕΠ' ΨΦΕΛΣΙΝ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-  
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ  
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ  
ΔΟΥΛΩΝ. Α' ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, Η ΪΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ  
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑ-  
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-  
ΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ  
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑ-  
ΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ'  
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



## ΟΡΚΟΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΘΕΑΣ, ΕΠΗΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΑΥΤΗΝ ΕΔΩ ΤΗΝ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΜΕΝ ΕΚΕΙΝΟΝ, Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΕΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΙΣΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΜΩ ΚΟΙΝΩΝΟΝ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΕΙΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΝ ΑΝΑΓΚΗΝ, ΚΑΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΕΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗΝ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ, ΘΑ ΠΑΡΕΧΩ ΔΕ ΣΥΜΒΟΥΛΑΣ, ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΦΟΡΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΑΣ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΚΑΙ ΕΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΔΩΣΕΙ ΟΡΚΟΝ ΣΥΜΦΩΝΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ ΔΕ ΑΛΛΟΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΔΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΝ ΑΓΩΓΗΝ ΠΡΟΣ ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ. ΘΑ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΩ ΔΕ ΒΛΑΒΗΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΔΙΚΙΑΝ, ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΝ ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΣΗ, ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΟΙΑΥΤΗΝ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ, ΩΣ ΑΥΤΟΣ, ΟΥΤΕ ΕΙΣ ΕΓΚΥΟΝ ΓΥΝΑΙΚΑ ΘΑ ΔΩΣΩ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟΝ, ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΩ ΔΕ ΤΟΝ ΒΙΟΝ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟΝ ΑΓΝΟΝ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟΝ ΝΟΜΟΝ. ΑΚΟΜΗ ΔΕ ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΩ ΕΙΣ ΑΝΔΡΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥΣ, ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΔΙΑ ΤΟ ΕΡΓΟΝ ΤΟΥΤΟ, ΕΙΣ ΟΣΑΣ ΔΕ ΟΙΚΙΑΣ ΜΕΤΑΒΑΙΝΩ, ΘΑ ΕΙΣΕΡΧΩΜΑΙ ΠΡΟΣ ΒΟΗΘΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΑΠΕΧΩΝ ΠΑΣΗΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΑΔΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΣ ΔΙΑΦΘΟΡΑΣ ΚΑΙ ΣΑΡΚΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ Η ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΝ Η ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΝ ΜΟΥ ΜΕΤΑ ΤΩΝ ΑΛΛΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΕΙΣ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΝ ΤΟΥΣ ΖΩΗΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕΝΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΟΥΝ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ, ΘΑ ΚΡΑΤΩ ΜΥΣΤΙΚΑ, ΠΙΣΤΕΥΟΝ ΟΤΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ. ΕΦ' ΟΣΟΝ ΜΕΝ ΛΟΙΠΟΝ ΤΗΡΩ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΕΞΑΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ, ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΤΟΥΤΩΝ.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ</b> .....	11
1. Προσωπικά στοιχεία .....	11
2. Εκπαίδευση .....	11
3. Εργασιακή εμπειρία μετά την λήψη της Ειδικότητας .....	12
4. Παρούσα θέση.....	12
5. Ερευνητικό έργο .....	13
Επιστημονικές Εργασίες .....	13
A. Επιστημονικές Εργασίες που προέκυψαν από τη μελέτη του υλικού της διδακτορικής μου διατριβής.....	13
Βραβεία.....	13
Προφορικές Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια.....	13
Αναρτημένες Ανακοινώσεις (posters) σε Ελληνικά Συνέδρια .....	13
Δημοσιεύσεις σε Ξενογλωσσα Περιοδικά.....	14
B. Λοιπές Επιστημονικές Εργασίες .....	14
Βραβεία.....	14
Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια .....	14
Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια .....	15
6. Συμμετοχή σε Πολυκεντρικές Μελέτες .....	16
7. Συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση .....	16
Παρακολούθηση Διεθνών ιατρικών συνεδρίων .....	17
Παρακολούθηση Ελληνικών ιατρικών συνεδρίων .....	17
Πρόλογος.....	19
Συντομογραφίες .....	20
<b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	26
1. Εισαγωγή.....	27
2. Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια.....	30
3. Λοιμώξεις στην κίρρωση του ήπατος.....	32

4. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια στην κίρρωση του ήπατος .....	32
5. Αιμορραγικές επιπλοκές στην κίρρωση του ήπατος .....	33
6. Αιμόσταση - Μηχανισμοί - Ταξινόμηση - Οδοί - Καταρράκτης της πήξης.....	36
7. Η αιμόσταση στην κίρρωση του ήπατος .....	40
7.1. Αίτια της θρομβοπενίας στην κίρρωση του ήπατος .....	40
7.2. Πρωτογενής αιμόσταση στην κίρρωση του ήπατος.....	41
7.3. Δευτερογενής αιμόσταση στην κίρρωση του ήπατος.....	42
7.4. Ινωδόλυση στην κίρρωση του ήπατος.....	43
7.5. Δυσινωδογοναιμία στην κίρρωση του ήπατος.....	46
7.6. Βακτηριακές λοιμώξεις & διαταραχή ισορροπίας της αιμόστασης στην κίρρωση του ήπατος .....	46
7.7. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια και διαταραχή της ισορροπίας της αιμόστασης στην κίρρωση του ήπατος .....	47
7.8. Θρομβοεμβολικά συμβάματα στην κίρρωση του ήπατος .....	48
8. Εργαστηριακές εξετάσεις – δοκιμασίες ελέγχου της αιμοστασης.....	49
8.1. Συμβατικές δοκιμασίες της πήξης (PT/INR/APTT/Αιμοπετάλια) .....	49
8.2. Δοκιμασία παραγωγής της θρομβίνης (thrombin generation test)....	50
9. Οι ιξωδοελαστικές δοκιμασίες.....	51
9.1. Η μέθοδος SONOCLOT .....	51
9.2. ROTEM και TEG .....	52
Θρομβοελαστομετρία (ROTEM).....	52
Θρομβοελαστογραφία (TEG) .....	56
Αντιστοιχία TEG και ROTEM.....	56
Διαταραχές των παραμέτρων του TEG και του ROTEM και εξήγησή τους .....	57
9.3. Σημασία των ιξωδοελαστικών μεθόδων αξιολόγησης της αιμόστασης στην κίρρωση του ήπατος .....	58
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	60
Άρθρο πρώτο.....	61
Εισαγωγή - Σκοπός.....	62
Μέθοδοι .....	64

Αποτελέσματα.....	67
Συζήτηση .....	82
Περίληψη 1 .....	86
Summary 1 .....	88
Άρθρο δεύτερο.....	89
Σκοπός.....	90
Μέθοδοι .....	90
Αποτελέσματα.....	94
Συζήτηση .....	105
Περίληψη 2 .....	108
Summary 2 .....	110
Βιβλιογραφία.....	111

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### 1. Προσωπικά στοιχεία

---

Επώνυμο: **ΚΑΜΠΕΛΟΣ**  
Όνομα: **ΓΕΩΡΓΙΟΣ**  
Όνομα πατρός: **ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**  
Όνομα μητρός: **ΜΑΡΙΑ**  
Ημερομηνία Γέννησης: **ΜΑΪΟΣ του 1979**  
Τόπος Γέννησης: **ΑΘΗΝΑ**  
E-mail: **gkampelos@hotmail.com**

### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Γνώση Αγγλικών

### ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ Η/Υ

Γνώση των λειτουργικών συστημάτων Windows 98, Power Point, Word, Excel

### 2. Εκπαίδευση

---

**Προπτυχιακή Εκπαίδευση:** Απόφοιτος 1<sup>ου</sup> λυκείου Χαλανδρίου 1997

Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιατρικής και Φαρμακευτικής Κραϊόβας 1997 - 2003

**Πτυχίο Ιατρικής:** 26/09/2003, με το βαθμό «Άριστα»

**Αναγνώριση τίτλου σπουδών** (Διεπιστημονικός Οργανισμός Αναγνώρισης Τίτλων Ακαδημαϊκών και Πληροφόρησης, ΔΟΑΤΑΠ) 02/03/2007

**Άδεια άσκησης του Ιατρικού Επαγγέλματος:** 03/04/2007, Αριθμός πρωτοκόλλου 3533

**Μεταπτυχιακή Εκπαίδευση:** Εκπλήρωση υποχρέωτικής υπηρεσίας υπαίθρου στο Αγροτικό Ιατρείο Βασιλικών Λέσβου 08/10/2007 – 23/07/2008

**Από το Αγροτικό μέχρι την παρούσα θέση:**

Ειδικευόμενος ιατρός στην ειδικότητα της Παθολογίας της Β' Παθολογικής Κλινικής Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων» 03/08/2011 - 26/05/2016

### **Στο πλαίσιο ειδίκευσης στην ειδικότητα της Παθολογίας 2015 - 2016:**

- Εκπαιδευτικό τρίμηνο στην Καρδιολογία, στην Καρδιολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»
- Εκπαιδευτικό τρίμηνο στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»
- Εκπαιδευτικό τρίμηνο την Ρευματολογία στην Κλινική της Παθολογικής Φυσιολογίας του Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό»

**Τίτλος Ειδικότητας της Παθολογίας:** 26/05/2016, Αριθμός πρωτοκόλλου 11596

Απόκτηση τίτλου ιατρικής ειδικότητας Ειδικού Παθολόγου 26/05/2016

### **3. Εργασιακή εμπειρία μετά τη λήψη της Ειδικότητας:**

---

- Απόσπαση στην Πνευμονολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων», ως παρατασιακός ιατρός Παθολογικού Τομέα 12/05/2016 - 22/09/2016
- Επικουρικός ιατρός παθολόγος στο Κέντρο Αιμόστασης του Τμήματος της Αιμοδοσίας του Γενικού Νοσοκομείου «Ιπποκράτειο» 23/09/2016 - 23/06/2021

#### **ΣΕ ΘΕΣΗ ΕΥΘΥΝΗΣ**

- Συντονιστής γενικής εφημερίας ΙΓΝΑ «Ιπποκράτειο» (ομάδα Ο3Ε) 26/09/2016 - 30/12/2020

### **4. Παρούσα θέση**

---

Από τον Ιούνιο του 2021 εργάζομαι, ως Επιμελητής ΕΣΥ στην Β Παθολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων». Από τον Ιούνιο του 2022 ως Επιμελητής Α, είμαι υπεύθυνος ομάδας ιατρών της κλινικής, αναλαμβάνοντας την διαχείριση βαρέως πασχόντων ασθενών και υπεύθυνος Επιμελητής στην εφημερία της κλινικής ή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Είμαι μέλος Επιτροπής Προμηθειών. Επίσης, συμμετέχω ενεργά στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα της Κλινικής.



## 5. Ερευνητικό έργο

---

### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

#### **A. Επιστημονικές Εργασίες που προέκυψαν από τη μελέτη του υλικού της Διδακτορικής μου Διατριβής:**

##### **Βραβεία:**

3<sup>ο</sup> βραβείο αναρτημένης ανακοίνωσης:

- 1) **Καμπέλος Γ**, Αλεξόπουλος Θ, Μάνη Η, Βασιλίεβα Λ, Νομικού Ε, Αλεξοπούλου Α. Μελέτη των παραμέτρων του θρομβο-ελαστογραφήματος σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και ποσοτικές διαταραχές της πήξης. 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο & 28<sup>η</sup> Διημερίδα «Στέφανος Χατζηγιάννης», Διαδικτυακή Διεξαγωγή, 6-9 Μαΐου 2021

##### **Προφορικές Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια:**

- 1) **Καμπέλος Γ**, Αλεξόπουλος Θ, Βασιλίεβα Λ, Μάνη Η, Χατζηγιάννη Α, Γιαννούλη Σ, Μανιουδάκη Σ, Νομικού Ε, Αλεξοπούλου Α. Ο συνδυασμός των διαταραχών του θρόμβου στην περιστροφική θρομβοελαστομετρία έχει υψηλή προγνωστική αξία στους ασθενείς με Οξεία επί Χρονίας Ηπατική Ανεπάρκεια. 43<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας 23-26 Νοεμβρίου 2023, Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη. Abstract ΠΑ 31

##### **Αναρτημένες Ανακοινώσεις (posters) σε Ελληνικά Συνέδρια:**

- 1) **Καμπέλος Γ**, Αλεξόπουλος Θ, Μάνη Η, Βασιλίεβα Λ, Νομικού Ε, Αλεξοπούλου Α. Μελέτη των παραμέτρων του θρομβο-ελαστογραφήματος σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και ποσοτικές διαταραχές της πήξης. 19<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο & 28<sup>η</sup> Διημερίδα «Στέφανος Χατζηγιάννης», Διαδικτυακή Διεξαγωγή, 6-9 Μαΐου 2021
- 2) **Καμπέλος Γ**, Βασιλίεβα Λ, Αλεξόπουλος Θ, Μάνη Η, Χατζηγιάννη Α, Γιαννούλη Σ, Μανιουδάκη Σ, Νομικού Ε, Αλεξοπούλου Α. Η επιδείνωση της υποπηκτικότητας σε διαδοχικές μετρήσεις της περιστροφικής θρομβοελαστομετρίας είναι συχνή στην Οξεία επί Χρονίας Ηπατική Ανεπάρκεια και

συσχετίζεται με την σοβαρότητα της ηπατικής νόσου και όχι με αιμορραγικά επεισόδια. 43<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας 23-26 Νοεμβρίου 2023, Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη. Abstract EP 80

#### **Δημοσιεύσεις σε Ξενόγλωσσα Περιοδικά:**

- 1) **Kampelos G**, Alexopoulos T, Vasilieva L, Mani I, Hadziyannis E, Giannouli S, Manioudaki S, Nomikou E, Alexopoulou A. A combination of clot formation abnormalities in thromboelastometry has a high prognostic value in patients with Acute-On-Chronic Liver Failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2024; 36(1):76-82. **IF=2.586**
- 2) **Kampelos G**, Vasilieva L, Alexopoulos T, Mani H, Hadziyannis E, Giannouli S, Manioudaki S, Nomikou E, Alexopoulou A. Serial rotational thromboelastometry measurements showed worsening hypocoagulability in acute-on chronic liver failure and were associated with severity of liver disease. *Ann Gastroenterol* 2024; 37(1): 71-80. **IF=2.5**

#### **B. Λοιπές Επιστημονικές Εργασίες**

##### **Βραβεία:**

- 1) 2<sup>ο</sup> βραβείο προφορικής ανακοίνωσης: Σκοπελίτης Η, Λεβισιάνου Δ, Ακόφρου Α, Γκρόφμας Γ, Μούκα Ε, Κατσουρίνης Γ, **Καμπέλος Γ**, Τερλής Π, Κουφομιχάλη Ξ, Κοζανίδου Ε, Γαλανοπούλου Α, Γουγουρέλας Δ, Κουγιάλης Σ, Μπιλίνης Χ. Παράγοντες κινδύνου υποτροπής καρδιαγγειακής νόσου σακχαροδιαβητικών ασθενών. 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, Abstract EA 16

##### **Ανακοινώσεις σε Διεθνή Συνέδρια:**

- 1) Mpafa P, Galanopoylou P, Spentsos C, Zervakakou S, Katsoullierh I, Katsaouni P, Gougourelas D, Koufadaki AM, Levisianou D, Mmpoulamatsi O, Eleftheriadou A, Koufomichali X, Mpoulekos K, **Kampelos G**, Mpilinis X, Skopelitis E. Anticoagulant guideline adherence and reasons to deviate in

patients with atrial fibrillation managed in primary care, EPOS Cardiovascular Diseases clinical master class, 6<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting 2013 Clinical Masterclass, September 5-6 2013 London United Kingdom

- 2) Kanellopoulou T, Tsevrenis V, Mpellia M, Apostolopoulou A, Daskalaki V, **Kampelos G**, Nomikou E. Thrombotic Thrombopenic Purpura: A 15-years tertiary centre experience. 26<sup>th</sup> Anniversary International Congress of Thrombosis. 2019 June 19-22 Athens (EMLTD Abstract P0061)
- 3) **Kampelos G**, Apostolopoulou A, Tsevrenis V, Mpelia M, Nomikou E. Real-life experience of treating patients with severe haemophilia A with rFVIII Fc. 12<sup>th</sup> Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders 2019, 6–8 February 2019, Prague, Czech Republic (Haemophilia 2019; 25:92-93, Abstract P114)
- 4) Kanellopoulou T, **Kampelos G**, Apostolopoulou A, Bellia M, Tsevrenis V, Nomikou E. Incidence of coronary artery disease in patients with congenital bleeding disorders. 12<sup>th</sup> Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders 2019, 6–8 February 2019, Prague, Czech Republic (Haemophilia 2019 ;25:181-182, Abstract P292)
- 5) Kanellopoulou T, **Kampelos G**, Apostolopoulou A, Tsevrenis V, Mpelia M, Nomikou E. Coronary artery bypass surgery in patients with haemophilia B WFH, 20-24 May 2018, Glasgow, Scotland (Abstract M-P 16)
- 6) Kanellopoulou T, **Kampelos G**, Apostolopoulou A, Bellia M, Tsevrenis V, Nomikou E. Controversies in treating patients with rare coagulation disorders. 13<sup>th</sup> Annual Congress of European Association for Haemophilia and Allied Disorders 2020, 5–7 February 2020; The Hague, The Netherlands (*Haemophilia* 2021; 26:126-127, Abstract P194)

#### **Ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια:**

- 1) Σκοπελίτης Η, Λεβισιάνου Δ, Ακοφρου Α, Γκροφμας Γ, Μούκα Ε, Κατσουρίνης Γ, **Καμπέλος Γ**, Τερλής Π, Κουφομιχάλη Ξ, Κοζανίδου Ε, Γαλανοπούλου Α, Γουγουρέλας Δ, Κουγιάλης Σ, Μπιλίνης Χ. Παράγοντες κινδύνου υποτροπής καρδιαγγειακής νόσου σακχαροδιαβητικών ασθενών. 5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, 21-23 Ιουνίου 2012, Κρήτη. Abstract EA 16

- 2) Κόκορης Σ, **Καμπέλος Γ**, Κατσουρίνης Γ, Μούκα Ε, Μπουλαμάτση Ο, Καράμπαμπα Χ, Μαρίνος Λ, Καραγιάννη Μ, Μπιλίνης Χ, Δρακούλης. Αποφρακτική βρογχιολίτιδα - οργανούμενη πνευμονία εκδηλούμενη με άτυπα συστηματικά συμπτώματα. Αποφρακτική βρογχιολίτιδα - οργανούμενη πνευμονία εκδηλούμενη με άτυπα συστηματικά συμπτώματα. Αποφρακτική βρογχιολίτιδα - οργανούμενη πνευμονία εκδηλούμενη με άτυπα συστηματικά συμπτώματα. 6<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδος, 27-29 Μαρτίου 2014, Λάρισα. Abstract ePP34
- 3) Κόκορης Σ, **Καμπέλος Γ**, Κουφομιχάλη, Καράμπαμπα Χ, Στεφανίδης Α, Καλκανδή Ε, Παπαθεοδώρου Γ, Μπουλαμάτση Ο, Μπιλίνης Χ, Δρακούλης Χ. Σπληνικά έμφρακτα σχετιζόμενα με ανοικτό ωοειδές τρήμα και παράδοξη εμβολή. 6<sup>ο</sup> Διεθνές Συνέδριο Παθολογίας Κεντρικής Ελλάδος, 27-29 Μαρτίου 2014, Λάρισα. Abstract ePP15
- 4) Κανελλοπούλου Θ, **Καμπέλος Γ**, Αποστολοπούλου Α, Μπέλια Μ, Τσεβρένης Β, Νομικού Ε. «Η επίπτωση και θεραπεία της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με κληρονομική αιμορραγική διάθεση: Η εμπειρία ενός κέντρου». 8<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρυνσης. 2018, Abstract HAA71
- 5) Κατσαρού Ο, Κουραμπά Α, Νομικού Ε, **Καμπέλος Γ**, Βακαλοπούλου Σ, Μόκα Ε, Οικονόμου Μ, Περγάντου Ε. Εκτίμηση της επίδρασης της αλλαγής της θεραπείας των ασθενών με αιμορροφιλία Α σε efmoococog alfa στην Ελλάδα. Προκαταρκτικά αποτελέσματα από την πολυκεντρική μελέτη TOOL. (Προφορική ανακοίνωση 6). 31<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Αιματολογικό Συνέδριο, 29-31 Οκτωβρίου, 2020, Αθήνα. Abstract 6

## **6. Συμμετοχή σε Πολυκεντρικές Μελέτες (SUB-INVESTIGATOR) = 2:**

---

- 1) 2018: Μελέτη TOOL μελέτη παρατήρησης φάσης 4 (Sub Investigator)
- 2) 2019: Γονιδιακή θεραπεία αιμορροφιλίας Α (C0371004) φάσης 1 (Sub Investigator)

## **7. Συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση**

---

- 1) 2013 - 2014: 7<sup>ο</sup> Σχολείο Ηπατολογίας κύκλος μαθημάτων, που διοργανώνει η Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος ακαδημαϊκού έτους 2013-2014
- 2) 2013 - 2014: Ετήσιο Πανελλαδικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα στις Λοιμώξεις, που διοργανώθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων

- 3) 2015 - 2016: Ετήσιο Πανελλαδικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα στις Λοιμώξεις, που διοργανώθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων
- 4) 2016 - 2017: Ετήσιο Πανελλαδικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα στις Λοιμώξεις, που διοργανώθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων
- 5) 2017: Τριήμερο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στις Λοιμώξεις
- 6) 2017 - 2018: Ετήσιο Σεμινάριο της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης
- 7) 2017 - 2018: Παρακολούθηση του Ετησίου Σεμιναρίου της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων

### **Παρακολούθηση Διεθνών ιατρικών συνεδρίων**

- 1) The 13<sup>th</sup> Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders, EAHAD 2020,5-7 February 2020, Hague
- 2) 12<sup>th</sup> Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders, 6-8 February 2019, Prague, Czech Republic
- 3) The Brussels Advanced Haemophilia Preceptorship, 2019, Brussels, Belgium
- 4) 11<sup>th</sup> Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders 2018, 7-9 February 2018, Madrid, Spain
- 5) International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 64<sup>th</sup> Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting, July 18-21, 2018, Dublin, Ireland
- 6) 10<sup>th</sup> Annual Congress of the European Association for Haemophilia and Allied Disorders, 1-3 February 2017, Paris, France
- 7) WONCA Europe regional conference, 4-7 July 2012, Vienna, Austria

### **Παρακολούθηση Ελληνικών ιατρικών συνεδρίων**

- 1) 38<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 16-19 Μαΐου 2012, Αθήνα
- 2) 25<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο του AIDS, 29 Νοεμβρίου-01 Δεκεμβρίου 2013, Αθήνα
- 3) 26<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο του AIDS, 28-30 Νοεμβρίου 2014, Αθήνα
- 4) 21<sup>η</sup> Διεθνής Διημερίδα Ηπατίτιδας Β & C «Στ. Χατζηγιάννης», 25-26 Ιανουαρίου 2014, Αθήνα
- 5) 14<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων 7-9 Μαρτίου, 2014 Αθήνα

- 6) 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελέγχου των Λοιμώξεων, 6-7 Νοεμβρίου, 2014  
Αθήνα
- 7) 6<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Ιατρικής Μυκητολογίας, 22  
Νοεμβρίου 2015, Αθήνα
- 8) 27<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο του AIDS, 27-29 Νοεμβρίου 2015, Αθήνα
- 9) 15<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, 6-8 Μαρτίου, 2015, Αθήνα
- 10) 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, 4-6 Μαρτίου, 2016, Αθήνα
- 11) 43<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Γαστρεντερολογίας 23-26 Νοεμβρίου 2023,  
Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη

## Πρόλογος

Το κείμενο αποτελείται από το Γενικό Μέρος, στο οποίο περιγράφονται γνωστά δεδομένα. Αφορούν την διαταραχή της αιμόστασης του κιρρωτικού ασθενούς και της μεθόδου της θρομβοελαστογραφίας, η οποία εφαρμόζεται για τον έλεγχο της δημιουργίας και της αντοχής του θρόμβου σε πραγματικές συνθήκες και χρόνο, από ολικό αίμα, και το Ειδικό Μέρος, στο οποίο περιγράφονται οι δύο πρωτότυπες δημοσιευμένες εργασίες.

Η παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε στην Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ιπποκράτειο» (Υπεύθυνη: Καθηγήτρια κ Αλεξοπούλου Αλεξάνδρα) σε συνεργασία με το Κέντρο Αιμορροφιλικών, Μονάδα Αιμοδοσίας Εργαστήριο Αιμόστασης ΓΝΑ «Ιπποκράτειο» (Υπεύθυνη: Δρ Νομικού Ευφροσύνη).

Τελειώνοντας την παρούσα διατριβή επιθυμώ να εκφράσω, τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη στα μέλη της τριμελούς επιτροπής μου και κυρίως την Καθηγήτρια κα Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου για την ανεκτίμητη βοήθεια και της συμβουλές, ως Επιβλέπουσας.

Ευχαριστώ θερμά την Δρ Νομικού Ευφροσύνη για την πολύτιμη συνεισφορά και την ανεκτίμητη προσφορά της σε υψηλοτάτου επιπέδου εξειδικευμένη επιστημονική γνώση. Χωρίς τη συνδρομή της η εν λόγω διατριβή δεν θα είχε πραγματοποιηθεί.

Ευχαριστώ την Δρ Λαρίσα Βασιλίεβα για την αμέριστη βοήθεια της και στην ολοκλήρωση της παρούσας Διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης θερμά, τον Δρ Θεόδωρο Αλεξόπουλο για την συμβολή του, στο έργο της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής.

## Συντομογραφίες

### Αγγλικές συντομογραφίες

<b>A5</b>	Amplitude 5	Εύρος θρόμβου στα 5 min και στα 10 min μετά από το CT
<b>A10</b>	Amplitude 10	Εύρος θρόμβου στα 5 min και στα 10 min μετά από το CT
<b>ACLF</b>	Acute on chronic liver failure	Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια
<b>ACT</b>	Activated clotting time	Ενεργοποιημένος χρόνος πήξης
<b>ADAMTS 13</b>	Disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 1, member 13	Δυσιντεγκρίνη και μεταλλοπρωτεάση με θρομβοσπονδίνη μοτίβο 1 θέση 13
<b>AD</b>	Acute decompensation	Οξεία ρήξη της αντιρρόπησης
<b>AKI</b>	Acute kidney injury	Οξεία νεφρική βλάβη
<b>APTEM</b>	Extrinsically activated assays with the addition of aprotinin	
<b>APTT</b>	Activated partial thromboplastine time	Χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης
<b>ATIII</b>	Antithrombin III	Αντιθρομβίνη III
<b>CCTs</b>	Conventional Coagulation tests	Συμβατικές Δοκιμασίες Πήξης
<b>CFT</b>	Clotting time formation	Χρόνος σχηματισμού θρόμβου
<b>CLIF-C OFs</b>	CLIF consortium organ Failure score	Βαθμολογία ανεπάρκειας οργάνων CLIF



<b>CLIF-SOFA score</b>	Acute on chronic liver failure-sequential organ failure assessment	Αξιολόγηση οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας-διαδοχικής ανεπάρκειας οργάνων
<b>95% CI</b>	95% confidence intervals	95% όρια αξιοπιστίας
<b>CR</b>	Clot rate	Ρυθμός σχηματισμού του θρόμβου
<b>CRP</b>	C-reactive protein	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
<b>CT</b>	Clotting time	Χρόνος πήξεως
<b>DD</b>	D-dimers	Διμερή του ινώδους
<b>ERCP</b>	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography,	Ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία
<b>EXTEM</b>	Extrinsically activated thromboelastometry	
<b>FFP</b>	Fresh frozen plasma	Φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα
<b>FI</b>	Fibrinogen	Ινωδογόνο
<b>HEPTEM</b>	Intrinsically activated assays with the addition of heparinase	
<b>HVPG</b>	Hepatic venous pressure gradient	Κλίση πίεσης ηπατικής φλέβας
<b>FI</b>	Factor I	Παράγοντας I
<b>FII</b>	Factor II	Παράγοντας II
<b>FIII</b>	Factor III	Παράγοντας III
<b>FV</b>	Factor V	Παράγοντας V
<b>FVII</b>	Factor VII	Παράγοντας VII
<b>FVIII</b>	Factor VIII	Παράγοντας VIII
<b>FIX</b>	Factor IX	Παράγοντας IX

<b>FXI</b>	Factor XI	Παράγοντας XI
<b>FXII</b>	Factor XII	Παράγοντας XII
<b>FXIII</b>	Factor XIII	Παράγοντας XIII
<b>FIBTEM</b>	Fibrinogen activity thromboelastometry	
<b>HR</b>	Hazard ratio	Σχετικός κίνδυνος
<b>INTEM</b>	Intrinsically activated thromboelastometry	
<b>INR</b>	International normalized ratio	
<b>IQR</b>	Interquartile range	Ενδοτεταρτημοριακό εύρος
<b>KDIGO group</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes group	
<b>LI 30</b>	Clot lysis index at 30 min after maximum clot firmness	Δείκτης λύσης του θρόμβου στα 30 λεπτά μετά από την μέγιστη σκληρότητα θρόμβου
<b>LI 60</b>	Clot lysis index at 60 min after maximum clot firmness	Δείκτης λύσης του θρόμβου στα 60 λεπτά μετά από την μέγιστη σκληρότητα θρόμβου
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharide endotoxins	Λιποσακχαριδικές ενδοτοξίνες
<b>MA</b>	Maximum amplitude	Μέγιστο εύρος
<b>MCF</b>	Maximum clot firmness	Μέγιστη σκληρότητα του θρόμβου
<b>MELD</b>	Model For End-Stage Liver Disease	Μοντέλο για ηπατική νόσο τελικού σταδίου
<b>ML ή MCL</b>	Maximum clot lysis	Μέγιστη λύση του θρόμβου
<b>NLR</b>	Neutrophil-to-lymphocyte ratio	Λόγος ουδετεροφίλων- λεμφοκυττάρων

<b>NO</b>	Nitric oxide	Μονοξείδιο του αζώτου
<b>OF</b>	Organ failure	Ανεπάρκεια οργάνου
<b>OFs</b>	Organ failures	Πολυοργανική ανεπάρκεια
<b>PA</b>	Peak amplitude	Πλάτος κορυφής
<b>PAI-1</b>	Plasminogen activator inhibitor-1	Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1
<b>PAI-2</b>	Plasminogen activator inhibitor-2	Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-2
<b>PAP</b>	Plasmin-a2-antiplasmin complex	Σύμπλεγμα πλασμίνης-a2-αντιπλασμίνης
<b>PCC's</b>	Prothrombin complex concentrates	Συμπυκνωμένα συμπλέγματα
<b>POC</b>	Point of care	Παρακλίνιες εξετάσεις
<b>PF</b>	Platelet function	Λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων
<b>PFA - 100</b>	Platelet function analyser - 100	Αναλυτής της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων - 100
<b>PLT</b>	Platelets	Αριθμός των αιμοπεταλίων
<b>Pts at risk</b>	Patients at risk	Ασθενείς σε κίνδυνο
<b>RBC</b>	Red blood cells	Ερυθρά αιμοσφαίρια
<b>ROTEM</b>	Rotational thromboelastometry	Περιστροφική θρομβοελαστομετρία
<b>PrC</b>	Protein C	Πρωτεΐνη C
<b>PrS</b>	Protein S	Πρωτεΐνη S
<b>PT</b>	Prothrombin time	Χρόνος προθρομβίνης
<b>PVT</b>	Portal vein thrombosis	Θρόμβωση της πυλαίας φλέβας
<b>RF</b>	Percutaneous radio-frequency ablation	Διαδερμικός θερμοκαυτηριασμός

<b>SD</b>	Standard deviation	Σταθερή απόκλιση
<b>sPs</b>	Soluble P-selectin	Διαλυτή P-σελεκτίνη
<b>T1</b>	Time 1	Χρονικό σημείο 1
<b>T2</b>	Time 2	Χρονικό σημείο 2
<b>T3</b>	Time 3	Χρονικό σημείο 3
<b>TACO</b>	Transfusion–associated circulatory overload	Υπερφόρτωση κυκλοφορίας συσχετιζόμενη με μετάγγιση
<b>TAFI</b>	Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor	Ενεργοποιημένος από την θρομβίνη ανασταλτής της ινωδόλυσης
<b>TEG</b>	Thromboelastography	Θρομβοελαστογραφία
<b>TF</b>	Tissue factor	Ιστικός παράγοντας
<b>TF mRNA</b>	Tissue factor mRNA	Ιστικός παράγοντας mRNA
<b>TFPI</b>	Tissue factor pathway inhibitor	Αναστολέας της οδού του ιστικού παράγοντα
<b>TIPS</b>	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt	Διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση
<b>TM</b>	Thrombomodulin	Θρομβομοντουλίνη
<b>TRALI</b>	Transfusion-related acute lung injury	Σύνδρομο οξείας βλάβης πνεύμονα σχετιζόμενο με μετάγγιση
<b>TP</b>	Time to peak	Χρόνος κορύφωσης
<b>TPO-RNA</b>	Thrombopoietin-RNA	RNA-θρομβοποιητίνη
<b>TP</b>	Time to peak	Χρόνος κορύφωσης
<b>TXA2</b>	Thromboxane A2	Θρομβοξάνη A2
<b>TXB2</b>	Thromboxane B2	Θρομβοξάνη B2

<b>tPA</b>	Tissue-type plasminogen activator	Ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου
<b>u-PA</b>	Urokinase plasminogen activator	Ενεργοποιητής του πλασμινογόνου της ουροκινάσης
<b>VET</b>	Viscoelastic tests	Ιξωδοελαστικές δοκιμασίες
<b>vWF</b>	von Willebrand factor	Παράγοντας Von Willebrand

### **Ελληνικές συντομογραφίες**

<b>ΑΒΠ</b>	Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα
<b>ΔΕΠ</b>	Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
<b>ΗΚΚ</b>	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
<b>ΙΓΝΑ</b>	Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών
<b>ΗΝΣ</b>	Ηπατονεφρικό σύνδρομο
<b>ΜΕΘ</b>	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
<b>Μη ΥΠ</b>	«Μη-υποπηκτικό» προφίλ
<b>ΟΕΧΗΑ</b>	Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια
<b>ΟΝΒ</b>	Οξεία νεφρική βλάβη
<b>ΟΡΑ</b>	Οξεία ρήξη της αντιρρόπησης
<b>ΥΠ</b>	«Υποπηκτικό» προφίλ

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. Εισαγωγή

Ο ασθενής με κίρρωση του ήπατος εμφανίζει διαταραχή της αιμόστασης, η οποία θεωρείτο στο παρελθόν, ως η συνηθέστερη αιτία της δευτεροπαθούς αιμορραγικής διάθεσης. Το ήπαρ είναι το όργανο σύνθεσης των περισσότερων παραγόντων πήξης και, όταν η ηπατική λειτουργία διαταραχθεί, παρατείνεται κυρίως ο χρόνος προθρομβίνης (prothrombin time, PT) και, δευτερευόντως, ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (activated partial thromboplastine time, APTT). Ωστόσο, η κλασική αντίληψη, που κυριαρχούσε επί σειρά ετών, ότι δηλαδή οι παρατάσεις των χρόνων πήξης υποδεικνύουν αιμορραγική διάθεση στους κίρρωτικούς θεωρείται πλέον παρωχημένη. Νεότερα δεδομένα αποδεικνύουν, ότι η πραγματικότητα είναι τελείως διαφορετική, αρκετά πιο σύνθετη.

Η αιμόσταση του κίρρωτικού ασθενούς θεωρείται πλέον, ότι ισορροπεί μεταξύ αιμορραγίας και θρόμβωσης (διατήρηση της ισορροπίας στην αιμόσταση, “rebalanced hemostasis”), μια εύθραυστη ισορροπία, που μπορεί εύκολα να διαταραχθεί και να αποκλίνει είτε προς την αιμορραγία ή προς στην θρόμβωση.<sup>1</sup>

Η εύθραυστη αυτή ισορροπία απεικονίζεται στην **Εικόνα 1**.<sup>2</sup>

**Εικόνα 1.** Διατήρηση της ισορροπίας στην αιμόσταση στην κίρρωση του ήπατος (Τροποποιημένο από<sup>2</sup>).



**FVIII:** factor VIII, παράγοντας VIII; **FXIII:** factor XIII, παράγοντας XIII; **tPA:** tissue-type plasminogen activator, ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου; **TAFI:** thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, ενεργοποιημένος από την θρομβίνη ανασταλτής της ινωδόλυσης; **vWF:** von Willebrand factor, παράγοντας Von Willebrand; **ADAMTS 13:** Disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 1, member 13, Δυσιντεγκρίνη και μεταλλοπρωτεάση με θρομβοσπονδίνη μοτίβο 1 θέση 13; **PAI-1:** plasminogen activator inhibitor-1, αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου

Ο συνήθης αιμοστατικός έλεγχος ρουτίνας PT-APTT αντιπροσωπεύει την μια πλευρά της πήξης, αυτήν των προπηκτικών παραγόντων, ενώ αφήνει εκτός αυτήν των αντιπηκτικών. Έτσι, αυτή η απλοϊκή προσέγγιση θεωρείται ανεπαρκής και επιβάλλει την περαιτέρω έρευνα καινοτόμων διαγνωστικών εργαστηριακών προσεγγίσεων, που αφορούν την πήξη και την αιμόσταση των ηπατοπαθών ασθενών, όπως αυτή<sup>3,4</sup> της θρομβοελαστομετρικής μελέτης.

Η κίρρωση χαρακτηρίζεται ιστολογικά από βλάβη του ηπατικού παρεγχύματος και εκτεταμένη ίνωση, σε συνδυασμό με την ύπαρξη αναγεννητικών



όζων και τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής δομής του ηπατικού λοβίου. Η κατάσταση αυτή είναι αποτέλεσμα χρόνιας βλάβης του ήπατος, που οδηγεί σε πυλαία υπέρταση και σε ηπατική ανεπάρκεια. Η κίρρωση διατρέχει ασυμπτωματικά για πολλά χρόνια, και η διάγνωση της συνήθως γίνεται τυχαία λόγω αύξησης των ηπατικών ενζύμων ή από την παρουσία ακτινολογικών ευρημάτων. Η ιστολογική εξέταση που λαμβάνεται με βιοψία του ήπατος, θέτει την οριστική διάγνωση. Συσχετίζεται με υψηλή θνησιμότητα, κακή ποιότητα ζωής και εκδήλωση δυνητικά επικίνδυνων για τη ζωή επιπλοκών.

Η κλινική πορεία της νόσου χαρακτηρίζεται από αντιρροπούμενη ή ασυμπτωματική φάση, η οποία ακολουθείται από ταχέως εξελισσόμενη «μη αντιρροπούμενη» φάση, που σηματοδοτείται από την ανάπτυξη επιπλοκών όπως ίκτερου, κίρρωσης, ασκίτη, αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας (ΑΒΠ), ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ηπατοπνευμονικού ή ηπατονεφρικού συνδρόμου κλπ.<sup>5,6,7</sup> Οι επιπλοκές αυτές συσχετίζονται, αφενός, με την πυλαία υπέρταση και, αφετέρου, με την ηπατική ανεπάρκεια.<sup>8,9,10</sup>

Ως εκ τούτου, η κίρρωση του ήπατος ταξινομείται σε τέσσερα στάδια: δηλαδή δύο στάδια αντιρρόπησης (που διαφοροποιούνται από την παρουσία ή όχι κίρρων οισοφάγου) και δύο ρήξης της αντιρρόπησης. Το πρώτο από τα τελευταία χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη κλινικά εμφανών επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης (ασκίτης, κίρρωση, ηπατική εγκεφαλοπάθεια) ή της ηπατικής ανεπάρκειας (ίκτερος).<sup>8,11</sup> Το δεύτερο, το πιο σοβαρό, χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη υποτροπιάζουσας κίρρωσης, ανθεκτικού ασκίτη, υπονατριαιμίας ή/και ηπατονεφρικού συνδρόμου. Επίσης, είχε προταθεί και ένα πέμπτο στάδιο, το οποίο αφορά τη ανάπτυξη λοίμωξης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς και σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση και υψηλή θνησιμότητα.<sup>12</sup>

Οι ασθενείς με κίρρωση μπορεί να έχουν σταθερή ηπατική λειτουργία για μεγάλο χρονικό διάστημα αλλά ένα οξύ σύμβαμα σε έδαφος προχωρημένης ίνωσης και διαταραχής της ηπατικής λειτουργίας είναι δυνατόν να οδηγήσει στην ρήξη της αντιρρόπησης. Η κλινική πρακτική δείχνει, ότι οι ασθενείς αυτοί μπορεί να αναπτύξουν μη αντιρροπούμενη κίρρωση, είτε με σταδιακή ρήξη αντιρρόπησης, η οποία καταλήγει στην ηπατική νόσο τελικού σταδίου, είτε με οξεία ρήξη, ως αποτέλεσμα οξέος συμβάματος όπως κίρρωση, αλκοολική ηπατίτιδα ή σήψη σε ασθενείς με προηγούμενη αντιρροπούμενη κίρρωση. Εδώ

χρησιμοποιήθηκε από τους ερευνητές ο όρος της «οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας» (ΟΕΧΗΑ, acute on chronic liver failure, ACLF).<sup>13,14</sup>

## 2. Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια

Ανάμεσα στους κίρρωτικούς ασθενείς με οξεία λοίμωξη, κάποιοι παρουσιάζουν οξεία ρήξη της αντιρρόπησης (ΟΡΑ, acute decompensation, AD), ενώ άλλοι αναπτύσσουν ΟΕΧΗΑ. Η ΟΕΧΗΑ αποτελεί ξεχωριστή και σχετικά πρόσφατα περιγραφείσα οντότητα - επιπλοκή της κίρρωσης. Γενικά, η ηπατική ανεπάρκεια αποτελεί σύνδρομο με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Διακρίνεται σε οξεία, χρόνια και στην πλέον αναγνωρισμένη, όπως αναφέραμε παραπάνω, ΟΕΧΗΑ.<sup>15</sup> Η οξεία ηπατική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από αιφνίδια σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας (ηπατική εγκεφαλοπάθεια, διαταραχές πήκτικότητας) σε ασθενή χωρίς προηγούμενη ηπατική νόσο.<sup>16</sup> Η χρόνια ηπατική ανεπάρκεια χαρακτηρίζει ασθενείς με κίρρωση ήπατος, που παρουσιάζουν βαθμιαία έκπτωση ηπατικής λειτουργίας, και συχνά σχετίζεται με πυλαία υπέρταση και τις επιπλοκές της.<sup>17</sup>

Η ΟΕΧΗΑ περιλαμβάνει αιφνίδια επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενή με προηγούμενη χρόνια ηπατική νόσο, λόγω κάποιου εκλυτικού παράγοντα και είναι δυνητικά αναστρέψιμη.<sup>18</sup> Ασθενείς με κίρρωση αναπτύσσουν συχνά επιπλοκές, όπως ασκίτη, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, γαστρεντερική αιμορραγία ή βακτηριακή λοίμωξη που συνήθως αποτελούν αιτίες νοσηλείας.<sup>19</sup> Μερικοί ασθενείς αναπτύσσουν επιπλέον εξωηπατική οργανική ανεπάρκεια, ενώ άλλοι δεν παρουσιάζουν ανεπάρκεια οργάνων.<sup>20</sup> Ασθενείς με κίρρωση και πολυοργανική ανεπάρκεια χαρακτηρίζονται, ως έχοντες ΟΕΧΗΑ, με πτωχή πρόγνωση.<sup>21</sup> Ως πιθανοί παράγοντες, οι οποίοι θα μπορούσαν να πυροδοτήσουν την ΟΕΧΗΑ είναι οι ηπατοτρόποι ιοί, η παρόξυνση της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β, η βακτηριακή λοίμωξη εξωγενούς ή ενδογενούς αρχής, η σήψη, το αλκοόλ, οι τοξίνες και τα φάρμακα.<sup>15</sup>

Η ΟΕΧΗΑ είναι ένα κλινικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από ΟΡΑ στην κίρρωση του ήπατος και πολυοργανική ανεπάρκεια (organ failures, OFs). Ο όρος ΟΡΑ περιγράφει την ανάπτυξη ασκίτη, εγκεφαλοπάθειας, ή αιμορραγίας πεπτικού (κυρίως την κίρρωση και την αιμορραγία οφειλόμενη σε πυλαία

γαστροπάθεια) με ή χωρίς την παρουσία βακτηριακής λοίμωξης. Η ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων (ηπατική, νεφρική, αναπνευστική, κυκλοφορική), η οποία παρουσιάζεται στην κίρρωση του ήπατος ορίζει την ΟΕΧΗΑ βάσει του chronic liver failure-sequential organ failure assessment (CLIF-SOFA) score ή της απλοποιημένης έκδοσής της, CLIF consortium organ failure score (CLIF-C OFs).

Το σύνδρομο αυτό παρουσιάζει υψηλή βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα εντός 28 ημερών από την εκδήλωσή της. Η θνησιμότητα στην ΟΕΧΗΑ συσχετίζεται με τον βαθμό της βαρύτητάς της. Ο Βαθμός I της ΟΕΧΗΑ (Grade I ACLF, 1 OF, organ failure) συσχετίζεται με ποσοστό θνησιμότητας 28 ημερών 22%, ο Βαθμός II της ΟΕΧΗΑ (Grade II ACLF, 2 OFs) 32% και ο Βαθμός III της ΟΕΧΗΑ (Grade III ACLF, 3-6 OFs) 73%. Ο Βαθμός της ΟΕΧΗΑ κατά τη διάγνωση, συσχετίζεται με την πρόγνωση, την κλινική πορεία του συνδρόμου και αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα βραχυπρόθεσμης θνησιμότητας. Το 30% των κίρρωτικών ασθενών που νοσηλεύονται με ΟΡΑ θα εμφανίσει ΟΕΧΗΑ.

Η ΟΕΧΗΑ είναι ιδιαίτερα συχνή στην αλκοολική κίρρωση λόγω αλκοολικής ηπατίτιδας και στην κίρρωση ήπατος από χρόνια ηπατίτιδα Β λόγω επεισοδίου παρόξυνσής της. Η ΟΕΧΗΑ μπορεί αναπτυχθεί σε οποιαδήποτε στάδιο της κίρρωσης και είναι ιδιαίτερα σοβαρή κλινική επιπλοκή σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΟΡΑ. Οι βακτηριακές λοιμώξεις αποτελούν επίσης παράγοντες, οι οποίοι πυροδοτούν την ΟΕΧΗΑ στους ασθενείς με κίρρωση. Υπάρχει ένα ποσοστό 40% των περιπτώσεων, όπου δεν διαγιγνώσκεται κάποιο σαφές αίτιο το οποίο να την προκαλεί. Η ΟΕΧΗΑ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας μπορεί να βελτιωθεί σε ποσοστό 50% ή να επιδεινωθεί σε ποσοστό 20% σε σύντομο χρονικό διάστημα, αντίστοιχα.<sup>22,23,24</sup>

Πιο συγκεκριμένα, οι βακτηριακές λοιμώξεις σε ποσοστό 39.1%, η αιμορραγία του πεπτικού (17.8%), η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης (22.9%) και λοιπά αίτια (9.6%), προκαλούν την εμφάνιση της ΟΕΧΗΑ, ενώ σε ποσοστό 43% δεν αναγνωρίζεται κανένα αίτιο.<sup>22,23,24</sup>

### 3. Λοιμώξεις στην κίρρωση του ήπατος

Περίπου οι μισοί ασθενείς, που νοσηλεύονται παρουσιάζουν βακτηριακή λοίμωξη στην εισαγωγή ή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.<sup>25</sup> Οι πιο συχνές βακτηριακές λοιμώξεις στην κίρρωση του ήπατος είναι:

- ✓ η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα
- ✓ οι λοιμώξεις του ουροποιητικού
- ✓ η πνευμονία
- ✓ η αυτόματη βακτηριαιμία
- ✓ οι λοιμώξεις μαλακών μορίων

Οι βακτηριακές λοιμώξεις στην κίρρωση είναι συχνές κυρίως στη μη αντίρροπουμένη κίρρωση και συνοδεύονται από σημαντική θνησιμότητα. Η ηπατική δυσλειτουργία οδηγεί σε διαταραχές των αμυντικών μηχανισμών της χυμικής και της κυτταρικής ανοσίας. Η βακτηριακή αλλόθεση δηλαδή η μετακίνηση βακτηρίων και προϊόντων τους (bacterial translocation) από το εντερικό τοίχωμα προς τους μεσεντέριους λεμφαδένες, το ασκίτικό υγρό η/και την συστηματική κυκλοφορία, αυξάνει την προδιάθεση για «ενδογενείς» λοιμώξεις κυρίως την ΑΒΠ και την αυτόματη βακτηριαιμία.

Οι λοιμώξεις έχουν υψηλή θνητότητα που ανέρχεται σε 30% τον πρώτο μήνα και 63% στους 12 μήνες.<sup>12</sup> Η πιο συχνές αιτίες που οδηγούν στο θάνατο είναι ηπατική ανεπάρκεια (34.2%), η σήψη (33.4%), ακολουθούμενες από γαστρεντερική αιμορραγία (16.1%), ηπατονεφρικό σύνδρομο (9.6%), κλπ. Οι πιο συχνοί παράγοντες που συσχετίζονται με την θνησιμότητα είναι η νεφρική ανεπάρκεια, το προχωρημένο στάδιο της κίρρωσης, ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ή προχωρημένη ηλικία, η καταπληξία, ο παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, ο ίκτερος και ή αιμορραγία του γαστρεντερικού.<sup>12,26,27,28,29,30</sup>

### 4. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια στην κίρρωση του ήπατος

Πρόσφατα ο όρος οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχει αντικατασταθεί από τον όρο οξεία νεφρική βλάβη (ONB, acute kidney injury, AKI). Η ONB ορίζεται όπως προτείνεται από την Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) group, ως αύξηση της κρεατινίνης του ορού πάνω 0.3 mg/dl ( $\geq 26.4 \text{ mol/L}$ ) σε

λιγότερο από 48 h, ή ένα ποσοστό αύξησης της κρεατινίνης του ορού πάνω από 50% (1.5-fold from baseline) σε λιγότερο από 7 ημέρες.<sup>31</sup>

Οι παράγοντες που την πυροδοτούν είναι οι λοιμώξεις, η υπερβολική διούρηση λόγω διουρητικών, ή γαστρεντερική αιμορραγία, η θεραπευτική παρακέντηση του ασκίτη χωρίς χορήγηση αλβουμίνης, τα νεφροτοξικά φάρμακα, οι παράγοντες που χρησιμοποιούνται ως σκιαγραφικά μέσα κλπ. Επίσης, η αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης λόγω ασκίτη υπό τάση μπορεί να προκαλέσει ONB, λόγω της αύξησης της νεφρικής φλεβικής πίεσης.

Ηπατονεφρικό σύνδρομο (ΗΝΣ): Για πολύ καιρό το ηπατονεφρικό σύνδρομο οριζόταν ως λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια που προκαλείτο από ενδο-νεφρική αγγειοσυστολή ή οποία, εμφανιζόταν σε ασθενείς με τελικού σταδίου ηπατική νόσο και σε αυτούς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή αλκοολική ηπατίτιδα. Ωστόσο, αυτός ο ορισμός τείνει να αλλάξει όπως και η ταξινόμηση σε τύπου 1 και τύπου 2 ΗΝΣ. Καταρχήν, η παθογένεια του ΗΝΣ περιλαμβάνει αιμοδυναμικές και φλεγμονώδεις διαταραχές του νεφρού, δεύτερον, η απουσία νεφρικής παρεγχυματικής νόσου που καθορίζει τη λειτουργική φύση του συνδρόμου δεν έχει αποδειχθεί από βιοψίες νεφρού. Η απουσία πρωτεϊνουρίας ή αιματουρίας δεν αποκλείει τις αιτίες από το νεφρικό παρέγχυμα κυρίως σωληναριακές και διαμέσου τύπου διαταραχές. Επιπρόσθετα, βιοδείκτες που αποδεικνύουν τη σωληναριακή διαταραχή μπορεί να είναι θετικοί σε ασθενείς με ΗΝΣ. Αλλά και το ΗΝΣ μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ).<sup>31</sup>

## **5. Αιμορραγικές επιπλοκές στην κίρρωση του ήπατος**

Στη κίρρωση ήπατος είναι συχνές οι αιμορραγικές εκδηλώσεις δέρματος-βλεννογόνων, δηλαδή υποδόρια αιματώματα, ουλορραγίες και επίσταξη. Η πιο επικίνδυνη κλινική αιμορραγική εκδήλωση στην κίρρωση είναι η αιμορραγία από κισσούς οισοφάγου/θόλου στομάχου (κισσορραγία) και η γαστρική αιμορραγία επί εδάφους πυλαίας γαστροπάθειας. Η κισσορραγία εξακολουθεί να συσχετίζεται με θνητότητα 6 εβδομάδων με ποσοστό 15-20%. Η τυπική θεραπεία για την κισσορραγία περιλαμβάνει: την αιμοδυναμική σταθεροποίηση του ασθενούς με κολλοειδή και κρυσταλλοειδή διαλύματα, την μετάγγιση ώστε

η αιμοσφαιρίνη να διατηρηθεί μεταξύ 7-9 g/dl, την έγκαιρη έναρξη της αγγειοδραστικής θεραπείας (τερλιπρεσίνη, σωματοστατίνη ή οκτρεοτίδη), προφύλαξη με αντιβιοτικά και τέλος αιμόσταση με περίδεση των κισμών.<sup>32</sup> Η κισσορραγία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για βακτηριακή λοίμωξη σε ασθενείς με κίρρωση.<sup>33</sup> Αντίστροφα, η βακτηριακή λοίμωξη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κισσορραγίας.<sup>34</sup> Ωστόσο, φαίνεται ότι ο κίνδυνος για κισσορραγία δεν συσχετίζεται με διαταραχές της αιμόστασης αλλά με την βαρύτητα της πυλαίας υπέρτασης.

Δεν έχει τεκμηριωθεί, αν η κίρρωση, αποτελεί αποκλειστικό παράγοντα κινδύνου για αιμορραγία από διαφορετικά συστήματα, όπως το νευρικό και το μυοσκελετικό, όπως παρατηρείται στις συγγενείς διαταραχές της αιμόστασης. Η αιμορραγία που εκδηλώνεται κατά ή μετά τις χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς με κίρρωση συσχετίζεται με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων και γίνεται συζήτηση στην βιβλιογραφία για τον τρόπο που θα διαπιστωθεί ο ασφαλής κατώτερος αριθμός αυτών.<sup>35,36,37</sup>

Παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία στην κίρρωση αποτελούν: η βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας, η πυλαία υπέρταση, η νεφρική νόσος, και η υποκείμενη λοίμωξη.<sup>38,39</sup> Η αύξηση της πίεσης στο πυλαίο σύστημα, οι ενδοτοξίνες, οι οποίοι καταστέλλουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω της παραγωγής της προστακυκλίνης και του παραγόμενου μονοξειδίου του αζώτου (nitricoxide, NO) συγχρόνως με τα ενδογενή ηπαρινοειδή, τα οποία εκλύονται από τα βακτήρια, συμβάλουν σημαντικά στην διαταραχή της πήξης στους κίρρωτικούς ασθενείς.<sup>34</sup>

Η ενδοτοξιναιμία και η σήψη συχνά διαταράσσουν την εύθραυστη ισορροπία της αιμόστασης, προάγοντας την διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) και την υπερνωδόλυση.<sup>40,41</sup> Βακτηριακή λοίμωξη διαγιγνώσκεται σε πάνω από τα 2/3 των κίρρωτικών ασθενών με αιμορραγία του πεπτικού. Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής της αιμορραγίας.<sup>42</sup>

Αυτόματη αιμορραγία, που συσχετίζεται με την κίρρωση, ορίζεται ως ένα απρόκλητο αιμορραγικό συμβάν αγνώστου αιτίου. Αυτός ο ορισμός εισήχθη πρόσφατα για να διαχωρίσει την εν λόγω αιμορραγία σε κίρρωτικούς ασθενείς από τις τραυματικές ή τις ιατρογενούς αιτιολογίας αιμορραγίες. Οι αυτόματες αιμορραγίες σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος κατηγοριοποιούνται βάσει της σοβαρότητας του αιμορραγικού συμβάματος.<sup>43</sup> Διακρίνονται, σε μείζονα και

ελάσσονα αιμορραγικά συμβάματα. Τα **ελάσσονα αιμορραγικά συμβάματα** είναι: οι μώλωπες, οι πετέχειες, η πορφύρα, οι εκχυμώσεις, η αιμορραγία του βλεννογόνου, η αιμορραγία των ούλων, η επίσταξη, η μηνο-μητρορραγία και η αιμορραγία της οδοντικής ρίζας. Τα **μείζονα αιμορραγικά συμβάματα** είναι: τα ευμεγέθη αυτόματα εν τω βάθει αιματώματα, η αυτόματη ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, το αυτόματο αιμοπεριτόναιο και η οπισθοβολβική αιμορραγία.

Υπάρχουν **ιατρικές επεμβατικές πράξεις που χαρακτηρίζονται ως χαμηλού κινδύνου για την πρόκληση αιμορραγίας (< 1.5%)** όπως, η παρακέντηση ασκίτικού υγρού, η θωρακοκέντηση, η διοισοφάγειος ηχοκαρδιογραφία, η διαδερμική βιοψία ήπατος, η διασφαγιτιδική βιοψία ήπατος, η μέτρηση της κλίσης πίεσης ηπατικής φλέβας (hepatic venous pressure gradient, HVPG) και ο διαδερμικός θερμοκαυτηριασμός (percutaneous radio-frequency ablation, RF) του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ).

Επίσης άλλες **ιατρικές επεμβατικές πράξεις χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου αιμορραγίας (> 1.5%)** όπως, ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) με ενδοσκοπική σφιγκτηροτομή ή ενδοσκοπική διαστολή με μπαλόνι, η ενδοσκοπική πολυπεκτομή, η ένδοσκοπική περίδεση κιστών οισοφάγου και η εξαγωγή οδόντων. Η ERCP συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας σε ασθενείς με κίρρωση και κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση, συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς κίρρωση.<sup>43</sup> Σε αναδρομική μελέτη 2620 κίρρωτικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε διενέργεια ERCP σημειώθηκε ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας κατόπιν της παρέμβασης ήταν δυο φορές υψηλότερος σε ασθενείς με συνοδό ONB, συγκριτικά με την ομάδα κίρρωτικών ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.<sup>44</sup>

Τα στάδια Child-Pugh B & C και ο αριθμός των αιμοπεταλίων (platelets, PLT)  $< 50 \times 10^9/L$  θεωρούνται ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για αιμορραγία μετά από πολυπεκτομή. Σε ασθενείς με μη αντιροπούμενη κίρρωση ή ONB λόγω της υποκείμενης θρομβοπάθειας μπορεί να δημιουργηθεί ένα περιβάλλον, το οποίο μπορεί δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο της αιμορραγίας, και σπανιότερα της θρόμβωσης.<sup>45,46</sup>

Η περίδεση των κιστών του οισοφάγου αποτελεί ενδοσκοπική πράξη η οποία, συσχετίζεται με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας (2.7–7.3%), κατά την περίδεση αλλά και όψιμα μεταξύ της 7<sup>ης</sup> και 14<sup>ης</sup> ημέρας μετά, όταν αποσπώνται οι



δακτύλιοι και δημιουργούνται έλκη από περίδεση.<sup>47</sup> Οι προφυλακτικές μεταγγίσεις φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (fresh frozen plasma, FFP) συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας, υποδηλώνοντας έτσι, ότι τα αιμορραγικά επεισόδια μπορεί να οφείλονται σε αύξηση της πίεσης στην πυλαία κυκλοφορία γι' αυτό δεν συνιστώνται.<sup>48</sup> Η διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) αποτελεί επεμβατική πράξη, η οποία συνήθως εκτελείται σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο και πιθανώς με διαταραχές της αιμόστασης. Σε αυτούς τους ασθενείς ο κίνδυνος επιπλοκών συσχετίζεται κυρίως με τεχνικά ζητήματα, όπως αναδεικνύεται σε μια μελέτη, όπου ρήξη της ηπατικής κάψας, εμφανίστηκε στο 31% των «συμβατικών» TIPS σε σύγκριση με το 9% των περιπτώσεων, όπου η διαδικασία διεξήχθη με την καθοδήγηση υπερήχων. Η πλειοψηφία των αιμορραγικών επιπλοκών, κατά τη διάρκεια ή μετά τη διαδικασία συσχετίστηκε με τεχνικούς παράγοντες και όχι με τις διαταραχές της πήξης. Τέλος, η εξαγωγή οδόντων, είναι μια διαδικασία που πραγματοποιείται αρκετά συχνά σε ασθενείς σε λίστα μεταμόσχευσης. Κατά την πράξη αυτήν παρατηρείται υψηλό ποσοστό αιμορραγίας (περίπου 6.0%).<sup>43</sup>

## **6. Αιμόσταση- Μηχανισμοί - Ταξινόμηση - Οδοί - Καταρράκτης της πήξης**

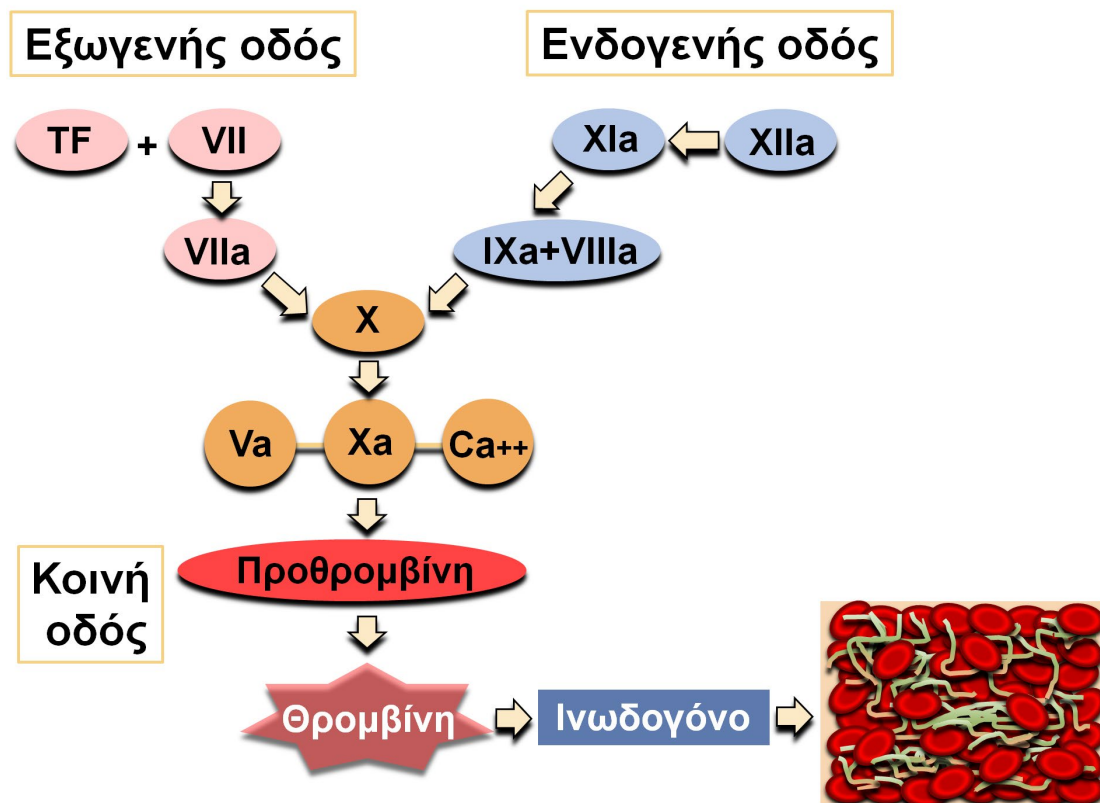
Η πρωτογενής αιμόσταση αφορά τον σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου και απαιτεί την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου.

Η δευτερογενής αιμόσταση αφορά μια διαδικασία αλληλοδιάδοξης ενεργοποίησης πρωτεϊνών του πλάσματος (παράγοντες της πήξης) με τελική κατάληξη την παραγωγή θρομβίνης και τον σχηματισμό ινικής (θρόμβου) (**Εικόνα 2**).<sup>49</sup> Όσον αφορά την εξωγενή οδό της πήξης, η οποία ονομάζεται έτσι διότι ο παράγοντας ενεργοποίησης βρίσκεται εκτός της κυκλοφορίας, αποτελεί την κατεξοχήν οδό εκκίνησης του μηχανισμού της πήξης in vivo και εξελίσσεται ταχέως (σε δευτερόλεπτα). Εκκινήτης της οδού αυτής είναι ο ιστικός παράγοντας (tissue factor, TF) ή παράγοντας III (factor III, FIII) ή ιστική θρομβοπλασίνη (**Εικόνα 2**).<sup>50</sup>



Όσον αφορά την ενδογενή οδό της πήξης, η οποία ονομάζεται έτσι διότι συμμετέχουν παράγοντες εντός της κυκλοφορίας, εξελίσσεται αργά (απαιτεί μερικά λεπτά για να ολοκληρωθεί, 4-8 min), δρα ενισχύοντας τον σχηματισμό θρομβίνης από την εξωγενή οδό και εκκινήτης της ενεργοποίησης της οδού είναι ο παράγοντας XII. (Εικόνα 2).<sup>49</sup>

**Εικόνα 2.** Διαδικασία δευτερογενούς πήξης. Εξωγενής και ενδογενής οδός και παράγοντες που συμμετέχουν (Τροποποιημένο από<sup>49</sup>).



*TF, tissue factor, ιστικός παράγοντας; VII, παράγοντας VII; VIIa, παράγοντας VIIa; X, παράγοντας X; Va, παράγοντας Va; Xa, παράγοντας Xa; XIIa, παράγοντας XIIa; IXa, παράγοντας IXa; VIIIa, παράγοντας VIIIa; Ca<sup>++</sup>, ασβέστιο*

Υπάρχει ισχυρή αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο οδών (ενδογενούς και εξωγενούς). Πιο συγκεκριμένα:

- Ο παράγοντας VIIa (εξωγενούς οδού) ενεργοποιεί και τον παράγοντα IX (ενδογενής οδός).
- Ο παράγοντας XII (εξωγενής) ενεργοποιεί τον παράγοντα VII (ενδογενής).
- Ο σχηματισμός προθρομβινάσης αποτελεί το πρώτο βήμα της κοινής οδού.

- Η προθρομβινάση και η προθρομβίνη οδηγούν σε ενεργοποίηση της θρομβίνης (παράγοντας IIa).
- Η θρομβίνη ενεργοποιεί παράγοντες της κοινής και της ενδογενούς οδού (παράγοντες V, II, VIII, XI) .

#### **Οι δράσεις της θρομβίνης είναι οι ακόλουθες:**

- Ενεργοποίηση του ινωδογόνου
- Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων
- Ενεργοποίηση των παραγόντων VIII, V, XI
- Ενεργοποίηση του παράγοντα XIII
- Ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C
- Ενεργοποίηση του αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (tissue factor pathway inhibitor, TFPI)
- Απελευθέρωση ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tissue-type plasminogen activator, t-PA) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών ουσιών (προστακυκλίνη, NO)<sup>49,51,52</sup>

#### **Ο σχηματισμός ινικής επιτυγχάνεται με τους παρακάτω μηχανισμούς:**

Το μόριο της θρομβίνης δρα στο μόριο του ινωδογόνου με αποτέλεσμα την μετατροπή των μονομερών του ινώδους σε πολυμερή του ινώδους (διαλυτό) (Φάση πολυμερισμού). Ακολουθεί η Φάση σταθεροποίησης όπου σχηματίζεται αδιάλυτο ινώδες.<sup>53,54</sup>

Ο μηχανισμός της αιμόστασης υπόκειται σε αυστηρή ρύθμιση, ώστε ο θρόμβος να μην επεκτείνεται ανεξέλεγκτα πέρα από το σημείο της βλάβης.

Αυτό επιτυγχάνεται:

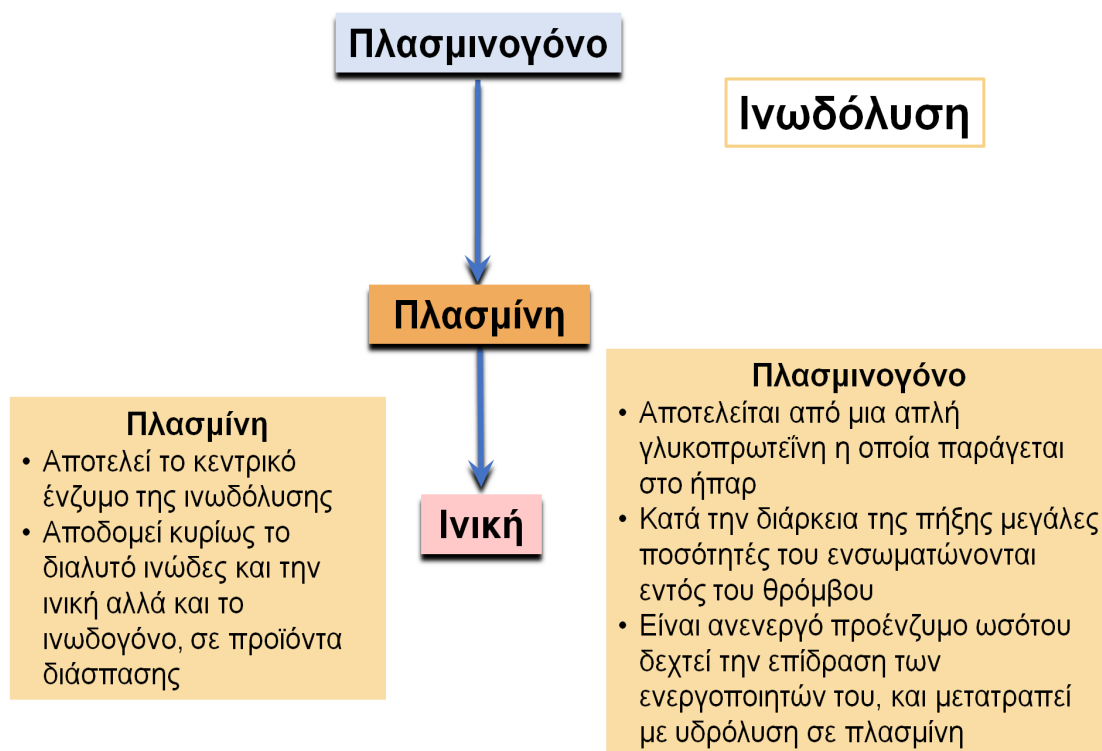
- Με την ίδια την κυκλοφορία του αίματος η οποία αραιώνει τους παράγοντες.
- Με την κάθαρση των ενεργοποιημένων παραγόντων στο ήπαρ.
- Με την ενεργοποίηση του μηχανισμού της ινωδόλυσης.
- Λόγω της παρουσίας των φυσικών ανασταλτών στο πλάσμα.

#### **Η ινωδόλυση αποτελεί το τελικό στάδιο της αιμόστασης:**

Οδηγεί σε λύση του θρόμβου και ομαλοποίηση του ενδοθηλίου με αποτέλεσμα την αποκατάσταση της βατότητας του αγγείου. Η ενεργοποίησή της ξεκινά

στην περιοχή του τραυματισμού του αγγείου με την απελευθέρωση των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου από το ενδοθήλιο (κατόπιν ολοκλήρωσης σχηματισμού του θρόμβου). Η ινωδόλυση είναι μια διαδικασία, η οποία σε αντίθεση με την πήξη για να ολοκληρωθεί απαιτεί διάστημα μερικών ημερών.<sup>55</sup> Ο μηχανισμός της ινωδόλυσης αναφέρεται στην **Εικόνα 3**.<sup>56</sup>

**Εικόνα 3.** Μηχανισμοί ινωδόλυσης (Τροποποιημένο από<sup>55,56</sup>).



**Επαγωγείς της ινωδόλυσης** θεωρούνται:

- **Ο t-PA:** Ο οποίος παράγεται και αποθηκεύεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και
- **Η Ουροκινάση:** που είναι επίσης ενεργοποιητής του πλασμινογόνου και παράγεται στους νεφρούς

**Ανασταλτές της ινωδόλυσης** θεωρούνται:

- **Η A2-αντιπλασμίνη:** Ο ισχυρότερος **αναστολέας της πλασμίνης**.

- Ο αναστολέας των ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (plasminogen activator inhibitor, **PAI-1**). Είναι ο σημαντικότερος αναστολέας (PLT, ενδοθήλιο, ήπαρ) του t-PA και της ουροκινάσης.
- Ο αναστολέας των ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-2 (plasminogen activator inhibitor, **PAI-2**).

## 7. Η αιμόσταση στην κίρρωση του ήπατος

Παλαιότερα κυριαρχούσε η πεποίθηση, ότι οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος έχουν αυξημένη αιμορραγική διάθεση λόγω των παρατάσεων των χρόνων πήξης (PT, APTT) και του χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων (θρομβοπενία). Ωστόσο, η αντίληψη αυτή θεωρείται πλέον παρωχημένη. Νεότερα δεδομένα αποδεικνύουν, ότι η πραγματικότητα είναι τελείως διαφορετική, αρκετά πιο σύνθετη.

Η αιμόσταση του κίρρωτικού ασθενούς θεωρείται πλέον, ότι ισορροπεί μεταξύ αιμορραγίας και θρόμβωσης (διατήρηση της ισορροπίας στην αιμόσταση, «rebalanced hemostasis»), μια εύθραυστη ισορροπία, που μπορεί εύκολα να διαταραχθεί και να αποκλίνει είτε προς την αιμορραγία ή προς στην θρόμβωση.<sup>1</sup>

### 7.1. Αίτια της θρομβοπενίας στην κίρρωση του ήπατος

Η θρομβοπενία ορίζεται, ως αριθμός των αιμοπεταλίων μικρότερος των  $140 \times 10^9/L$ . Η θρομβοπενία από μόνη της δεν συσχετίζεται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτόματα αιμορραγικών συμβαμάτων αλλά μετά από ιατρικές επεμβάσεις ο κίνδυνος εμφανίζεται όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος των  $50 \times 10^9/L$ .<sup>57,58</sup> Το γεγονός αυτό εξηγείται, επειδή η παραγωγή θρομβίνης (σφαιρική δοκιμασία της αιμόστασης) είναι ικανοποιητική εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερος από  $60 \times 10^9/L$ .<sup>59</sup>

Η θρομβοπενία στην κίρρωση του ήπατος είναι πολυπαραγοντική. Στα αίτια που προκαλούν θρομβοπενία στην κίρρωση του ήπατος, αναφέρονται: ο υπερσπληνισμός στα πλαίσια πυλαίας υπέρτασης όπου τα αιμοπετάλια συναθροίζονται στον σπλήνα, λιμνάζουν και στη συνέχεια καταστρέφονται,<sup>60</sup> η καταστολή του μυελού των οστών από την θεραπεία με ιντερφερόνη,<sup>61,62</sup> η τοξική δράση της αιθυλικής αλκοόλης και η επίδραση άλλων τοξικών ουσιών στον

μυελό,<sup>63</sup> όπως, επίσης, και οι διατροφικές ανεπάρκειες (π.χ. της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέως).<sup>64</sup>

Επιπρόσθετα, η μειωμένη παραγωγή θρομβοποιητίνης ευθύνεται για τον μειωμένο αριθμό των αιμοπεταλίων. Η θρομβοποιητίνη (μια κυτταροκίνη) είναι αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων, που παράγεται στο ήπαρ. Στην κίρρωση του ήπατος υπάρχει ανεπαρκής παραγωγή θρομβοποιητίνης από τα ηπατοκύτταρα με αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων από τον μυελό των οστών.<sup>65,66,67</sup> Σε πείραμα που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια με κίρρωση, παρατηρήθηκε μειωμένη έκφραση RNA-θρομβοποιητίνης (thrombopoietin-RNA, TPO-RNA) από τα ηπατοκύτταρα των ποντικών.<sup>68</sup>

Η αυξημένη καταστροφή των αιμοπεταλίων από κυκλοφορούντα αντισώματα περιλαμβάνεται επίσης στα αίτια της θρομβοπενίας. Πιο συγκεκριμένα, τα αντ αιμοπεταλιακά αντισώματα,<sup>69</sup> είναι IgG ανοσοσφαιρίνες, οι οποίες συνδέονται με την κυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων και προάγουν την καταστροφή τους.

Η θρομβοπενία από κατανάλωση, ως επί ΔΕΠ παρατηρείται στην κίρρωση του ήπατος. Συχνά εμπλέκονται οι λοιμώξεις και η ενδοτοξιναιμία, άμεσα<sup>41</sup> ή μέσω κυτταροκινών. Η αντιμικροβιακή θεραπεία φαίνεται να βελτιώνει την ενδοτοξιναιμία, μειώνει τα επίπεδα παράγοντα Ι (factor Ι, FI) πλάσματος, τα διμερή του ινώδους (D-dimers, DD) και αυξάνει τον απόλυτο αριθμό των αιμοπεταλίων.<sup>70,71,72,73</sup>

## **7.2. Πρωτογενής αιμόσταση στην κίρρωση του ήπατος**

Η θεωρία, ότι στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, η συσσώρευση των αιμοπεταλίων ως απάντηση στην θρομβίνη, στο κολλαγόνο και στο αραχιδονικό οξύ είναι μειωμένη, που σημαίνει διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων,<sup>74</sup> αμφισβητείται. Συγκεκριμένα, παρατηρείται αυξημένη απέκκριση της θρομβοξάνης B2 (thromboxane B2, TXB2) σταθερού μεταβολίτη της θρομβοξάνης A2 (thromboxane A2, TXA2)<sup>75</sup> στους κίρρωτικούς ασθενείς. Επίσης, η διαλυτή Ρ-σελεκτίνη (soluble P-selectin, sPs), η οποία αποτελεί έναν δείκτη ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, αυξάνεται στο πλάσμα των ασθενών με σοβαρή ηπατική νόσο.<sup>76,77</sup> Η ενεργοποίηση αυτή εκφράζεται εργαστηριακά και με την κυτταρομετρία ροής.<sup>78</sup>

Τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα Von Willebrand (Von Willebrand factor, vWF) συνεισφέρουν στην δημιουργία ικανοποιητικής αιμόστασης διότι χρησιμοποιούνται για την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο υπενδοθήλιο των αγγείων (**Εικόνες 4,5**). Επί πλέον το ενδοθήλιο των κίρρωτικών με την απώλεια των προστατευτικών γλυκοκαλύκων καθίσταται ευάλωτο στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να αντirroπεί μερικώς την μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων στην κίρρωση εκτος αν ο αριθμός τους είναι πολύ χαμηλός.<sup>35,59,79</sup> Επίσης, στο πλάσμα των ασθενών με κίρρωση του ήπατος παρατηρούνται μεγάλα πολυμερή του παράγοντα von Willebrand, τα οποία πλεονάζουν λόγω της μειωμένης σύνθεσης της δυσιντεγκρίνης και μεταλλοπρωτεάσης με θρομβοσπονδίνη μοτίβο 1 θέση 13, (disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 1, member 13, ADAMTS 13) (**Εικόνες 4,5**).<sup>80</sup> Αυτά τα πολυμερή είναι ικανά να ενεργοποιήσουν επαρκώς τα αιμοπετάλια,<sup>79</sup> γεγονός που δρα αντιρροπιστικά στην υποκείμενη θρομβοπενία των κίρρωτικών ασθενών. Οι ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος, λόγω σοβαρής θρομβοπενίας (<50X10<sup>9</sup>/L) μπορεί να παρουσιάσουν διαταραχή της πρωτοπαθούς αιμόστασης, η οποία προδιαθέτει σε αιμορραγία.<sup>81</sup> Αντίθετα, παρατηρείται αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σε καταστάσεις φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της ενδοτοξιναιμίας.<sup>79,82,83</sup>

### **7.3. Δευτερογενής αιμόσταση στην κίρρωση του ήπατος**

Λόγω ηπατικής ανεπάρκειας οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος παρουσιάζουν διαταραχή στην δευτερογενή αιμόσταση. Παρατηρείται ανεπάρκεια των παραγόντων (factors) FII, FV, FVII, FIX, FXI, FXII, FXIII και του ινωδογόνου (fibrinogen, FI) (**Εικόνες 4,5**).<sup>84</sup> Επίσης, παρουσιάζεται ανεπάρκεια αναστολέων της πήξης, όπως οι φυσικοί αντιπηκτικοί παράγοντες, πρωτεΐνη S (protein S, PrS), πρωτεΐνη C (protein C, PrC) και αντιθρομβίνη III (antithrombin III, ATIII) (**Εικόνες 4,5**).<sup>85</sup>

Επίσης οι α2-μακροσφαιρίνη και heparin cofactor II ανεπαρκούν. Είναι σημαντικό ωστόσο να τονισθεί, ότι παρατηρείται περίσσεια του παράγοντα von Willebrand και του FVIII. Σημειωτέο, ότι όλοι οιπρωπηκτικοί (που προκαλούν θρόμβωση) και αντιπηκτικοί παράγοντες (που προκαλούν αιμορραγία) παράγονται στο ήπαρ εκτός από τον FVIII και τον von Willebrand.<sup>1,86,87</sup>

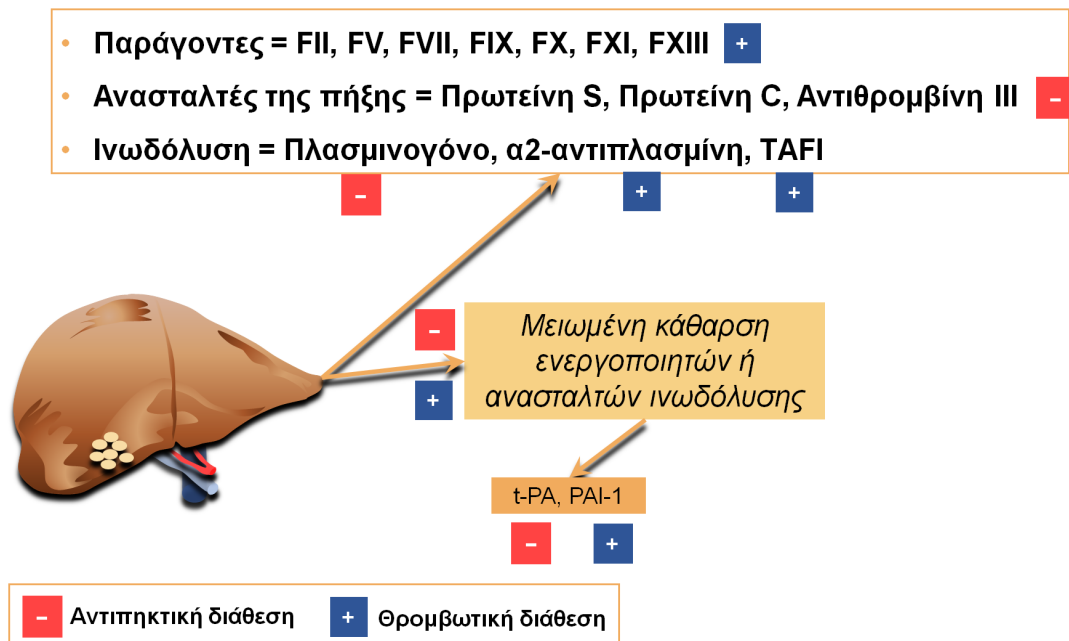
Συνεπώς, εξ αιτίας της ταυτόχρονης μείωσης των προπηκτικών και των αντιπηκτικών παραγόντων, τα προϊόντα της δευτερογενούς αιμόστασης βρίσκονται σε ισορροπία. Επιπλέον, ενδιαφέρον παρουσιάζει η συμμετοχή της θρομβομοντουλίνης (thrombomodulin, TM), η οποία φαίνεται να συμβάλει στην διατήρηση της αιμόστασης. Στην κίρρωση, επίσης, παρατηρείται αντίσταση στη δράση της TM. Η TM είναι μεμβρανικός, γλυκοπρωτεϊνικός υποδοχέας, ο οποίος βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Συνδέεται με την θρομβίνη, δημιουργεί σύμπλεγμα θρομβίνης-θρομβομοντουλίνης μετά από υδρόλυση και ενεργοποιεί την PrC.<sup>88,89,90,91</sup>

#### **7.4. Ινωδόλυση στην κίρρωση του ήπατος**

Η ινωδόλυση εξελίσσεται ταυτόχρονα με την υπόλοιπη διαδικασία της αιμόστασης. Στον μηχανισμό της ινωδόλυσης συμμετέχουν ένα σύνολο ενζύμων και αναστολέων, και έχει σαν αποτέλεσμα τον περιορισμό της υπέρμετρης παραγωγής της θρομβίνης και τον περιορισμό του θρόμβου. Ο μηχανισμός αυτός αρχίζει από ένα ανενεργό προένζυμο, το πλασμινογόνο. Το τελευταίο, αφού μετατραπεί στο ενεργό ένζυμο πλασμίνη, διασπά την ινική σε διαλυτά προϊόντα. Η ενεργοποίηση του πλασμινογόνου, προκειμένου να σχηματισθεί η πλασμίνη, πραγματοποιείται από τους ενεργοποιητές του: από το t-PA και από το ενεργοποιητή του πλασμινογόνου της ουροκινάσης (urokinase plasminogen activator, u-PA). Η δράση τους αναστέλλεται από τον PAI-1. Η διαδικασία της ινωδόλυσης αναστέλλεται, επίσης, από ενεργοποιημένο από την θρομβίνη ανασταλή της ινωδόλυσης (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI)<sup>92</sup> (Εικόνες 4,5).

**Εικόνα 4.** Προπηκτικοί παράγοντες και ανασταλτές της πήξης και αντίστοιχα ενεργοποιητές και ανασταλτές της ινωδόλυσης που παράγονται ή μεταβολίζονται στο ήπαρ (Τροποποιημένο από <sup>35,59,74-86,88-92</sup>).

Το ήπαρ είναι χώρος σύνθεσης παραγόντων πήξης, αλλά και ανασταλτών, οι οποίοι μεταβάλλονται και η ισορροπία αλλάζει στην κίρρωση του ήπατος



**TAFI:** *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*, ενεργοποιημένος από την θρομβίνη ανασταλτής της ινωδόλυσης; **PAI-1:** *plasminogen activator inhibitor-1*, αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου; **tPA:** *tissue plasminogen activator*, ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου



**Εικόνα 5.** Μεταβολές προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων και αντίστοιχα ενεργοποιητών και ανασταλτών της ινωδόλυσης στην κίρρωση (Τροποποιημένο από<sup>35,59,74-86,88-92</sup>).

**Στην αιμόσταση των κίρρωτικών οι μηχανισμοί είναι πολύπλοκοι και η ισορροπία δύσκολα εκτιμώμενη**

### Αιμορραγική Διάθεση

- Θρομβοπενία
- NO, προστακυκλίνη ↑
- Ελαττωμένη παραγωγή Παραγόντων πήξης
- Ινωδογόνο ↓
- α2 αντιπλασμίνη ↓
- t-PA ↑
- TAFI ↓



### Θρομβωτική Διάθεση

- vWF ↑
- ADAMTS-13 ↓
- Ελαττωμένη παραγωγή ανασταλτών πήξης
- FVIII ↑
- PAI-1 ↑
- Πλασμινογόνο ↓

**NO:** Nitric oxide, μονοξείδιο του αζώτου; **tPA:** tissue plasminogen activator, ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου; **TAFI:** thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, ενεργοποιημένος από την θρομβίνη ανασταλτής της ινωδόλυσης; **vWF:** von Willebrand factor, παράγοντας Von Willebrand; **ADAMTS 13:** Disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 1, member 13, Δυσιντεγκρίνη και μεταλλοπρωτεάση με θρομβοσπονδίνη μοτίβο 1 θέση 13; **FIII:** factor III, παράγοντας III; **PAI-1:** plasminogen activator inhibitor-1, αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου

Συγκεκριμένα, τα επίπεδα του πλασμινογόνου, της α2 αντιπλασμίνης και του TAFI, που παράγονται στο ήπαρ μειώνονται λόγω της ηπατικής ανεπάρκειας.<sup>93,94</sup> Αντίθετα, τα επίπεδα του t/u-PA, που παράγονται στο ενδοθήλιο και το PAI-1, που παράγεται από τον λιπώδη ιστό, είναι αυξημένα λόγω ελαττωμένης κάθαρσης από το ήπαρ. Είναι γνωστό ότι, ο PAI-1, ο οποίος συμμετέχει στην παχυσαρκία και στο μεταβολικό σύνδρομο, θεωρείται θρομβογόνο παράγοντας. Αντίθετα, η απουσία του συνδυάζεται με αιμορραγική διάθεση.<sup>95,96</sup>

Αναφορικά για τον TAFI, μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν, ότι τα μειωμένα επίπεδα του έχουν συσχετιστεί με υπερινωδόλυση,<sup>97</sup> ενώ κάποιοι άλλοι υποστηρίζουν, ότι τα μειωμένα επίπεδα του αντιρροπούνται από τα μειωμένα

επίπεδα των προ-ινωδολυτικών παραγόντων.<sup>98</sup> Τα μειωμένα επίπεδα πλασμινογόνου αντιρροπούνται από τα αυξημένα επίπεδα ενεργοποιητών του, που παράγονται στο ενδοθήλιο, εκκλύονται από την θρομβίνη ή σε περιβάλλον υποξίας.<sup>98,99</sup> Εν τέλει στην αντιρροπούμενη κίρρωση, ο μηχανισμός της ινωδολυσης βρίσκεται επίσης σε ισορροπία.<sup>92,100</sup>

### **7.5. Δυσινωδογοναιμία στην κίρρωση του ήπατος.**

Σε αρκετούς ασθενείς με κίρρωση του ήπατος παρατηρείται τροποποίηση της φυσιολογικής δομής του μορίου του ινωδογόνου, λόγω περίσσειας σιαλικού οξέος, που δυνητικά θα μπορούσε να συμβάλει στην αιμορραγική διάθεση. Ωστόσο το σύνηθες είναι, το τροποποιημένο μόριο να παράγει παθολογικό ινώδες, το οποίο ανθίσταται στην ινωδολυση και, πιθανώς, προάγει την δημιουργία θρόμβου.<sup>101,102,103,104</sup>

### **7.6. Βακτηριακές λοιμώξεις & διαταραχή ισορροπίας της αιμόστασης στην κίρρωση του ήπατος**

Είναι γνωστό από το 1998 από τους Lumsden *et al.*,<sup>105</sup> ότι μικρού βαθμού ενδοτοξιναιμία υπάρχει στην πυλαία κυκλοφορία, η οποία αποδίδεται στην βακτηριακή αλλόθεση, που παρουσιάζεται στους ασθενείς με κίρρωση και πυλαία υπέρταση. Οι βακτηριακές λιποσακχαριδικές ενδοτοξίνες (lipopolysaccharide endotoxins, LPS) έχουν άμεση επίδραση στον ιστικό παράγοντα, ο οποίος σε συνέργεια με τον παράγοντα VII ενεργοποιούν τον καταρράκτη της πήξης. Από μελέτη, η οποία προσδιορίζει την έκφραση του ιστικού παράγοντα mRNA (tissue factor mRNA, TF mRNA) σε μονοκύτταρα, ασθενών με κίρρωση του ήπατος με ή χωρίς ενδοτοξιναιμία, προέκυψε, ότι μόνο στους ασθενείς με ενδοτοξιναιμία παρατηρούνται τα αυξημένα επίπεδα του TF mRNA.<sup>106</sup> Η ενδοτοξιναιμία, η οποία παρατηρείται σε ασθενείς με κίρρωση και λοίμωξη, προκαλεί σπλαχνική αγγειοδιαστολή και στάση στην πυλαία κυκλοφορία, γεγονός, που μπορεί να προδιαθέσει σε θρόμβωση. Πιθανόν, στην βλάβη του ενδοθηλίου να εμπλέκεται η ενδοτοξιναιμία, γεγονός, που τεκμηριώνεται λόγω της παρουσίας αυξημένων επιπέδων των κυκλοφορούντων vWF και των ενδοτοξινών.<sup>107</sup>

Ασθενείς με OPA ή OEXHA και σήψη συχνά έχουν την τάση να παρουσιάζουν διαταραχές υπερ-ινωδολυσης, αλλά και υπο-ινωδολυσης. Η ακριβής αιτία

δεν είναι γνωστή. Αναλυτικά, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν πολύ υψηλά επίπεδα vWF και FVIII, αντίστοιχα, μειωμένα επίπεδα ADAMTS 13, αυξημένο international normalized ratio (INR), μειωμένα επίπεδα πλασμινογόνου, μειωμένα επίπεδα PAI-1 και αυξημένα επίπεδα του συμπλέγματος πλασμίνης-a2-αντιπλασμίνης (plasmin-a2-antiplasmin complex, PAP), που λειτουργεί ως ενεργοποιητής την ινωδόλυσης.<sup>108</sup>

Σε προοπτική μελέτη των Zanetto *et al.* (2022) 80 κίρρωτικών ασθενών (40 χωρίς έναντι 40 με βακτηριακή λοίμωξη):<sup>109</sup>

Οι ασθενείς με κίρρωση & βακτηριακή λοίμωξη χαρακτηρίζονταν από:

- Μεγαλύτερη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων & ακόλουθη μειωμένη συσσώρευση αυτών.
- Μείωση των επιπέδων έκκρισης των προπηκτικών παραγόντων πήξης VII & XII & σημαντική μείωση των αντιπηκτικών παραγόντων C, S & αντιθρομβίνης.
- Χωρίς διαφοροποίηση η συγκέντρωση του παράγοντα vWF & στις 2 ομάδες ασθενών.
- Διαταραχές συμβατές με υπο-ινωδολυση (χαμηλό πλασμινογόνο) και υπερ-ινωδολυση.
- Επιδείνωση στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων κατά την υποχώρηση της λοίμωξης ενώ οι υπόλοιποι παράγοντες επανήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα.

### **7.7. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια και διαταραχή της ισορροπίας της αιμόστασης στην κίρρωση του ήπατος**

Η ONB σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και ρήξη της αντιρρόπησης προδιαθέτει σε επιπλοκές, οφειλόμενες στην διαταραχή της ισορροπίας της αιμόστασης. Η ONB σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση φαίνεται να είναι ανεξάρτητος παράγοντας για την αιμορραγία ή σπανιότερα την θρόμβωση.<sup>45</sup> Πιο συγκεκριμένα κατά την ONB στους κίρρωτικούς συμβαίνουν τα ακόλουθα:

- Θρομβοπενία και λειτουργική διαταραχή των αιμοπεταλίων (ένδειξη αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης), χωρίς διαφοροποίηση στον παράγοντα von Willebrand.
- Αύξηση παράγοντα FVIII & ταυτόχρονη μείωση των αντιπηκτικών παραγόντων PrC, PrS, αυξημένη παραγωγή θρομβίνης (ένδειξη υπερπηκτικότητας).

- Χαμηλά επίπεδα παράγοντα XIII (ένδειξη αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης).
- Υπο-ινωδολυτικές και υπερ-ινωδολυτικές διαταραχές παρουσιάζονται στην ONB, κυρίως αύξηση του συμπλέγματος πλασμίνης αντι-πλασμίνης (ένδειξη υπέρ ινωδολυτικής κατάστασης)
- Μετά την παρέλευση της ONB η λειτουργία των αιμοπεταλίων βελτιώνεται σε επίπεδα που βρίσκονταν πριν το συμβάν. Ωστόσο η ινωδόλυση παραμένει υπερ-ενεργοποιημένη.

Σε αναδρομική μελέτη 608 ασθενών με κίρρωση ήπατος των McVay *et al.* παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση αιμορραγικού κινδύνου κατόπιν μικρο-παρεμβάσεων (παρακέντηση πλευριτικού, ασκίτικού υγρού) σε ασθενείς με οξεία νεφρική βλάβη, ανεξαρτήτως αριθμό PLTs, INR & Μοντέλου για ηπατική νόσο τελικού σταδίου (Model For End-Stage Liver Disease score, MELD score).<sup>110</sup>

### **7.8. Θρομβοεμβολικά συμβάματα στην κίρρωση του ήπατος**

Η άποψη, ότι οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος είναι «προστατευμένοι» στο να παρουσιάσουν θρομβωτικά επεισόδια πλέον αμφισβητείται. Αντιθέτως, οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο φλεβικής θρόμβωσης. Το 2006 παρατηρήθηκε από τους Northrup *et al.*, ότι το 2-7% των νοσηλευόμενων ασθενών με κίρρωση παρουσίασε φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (venous thromboembolism) και ότι, οι παράμετροι, όπως το INR και ο αριθμός αιμοπεταλίων δεν ήταν προγνωστικοί παράγοντες των θρομβοεμβολικών συμβαμάτων.<sup>111</sup>

Η πιο σημαντική κλινική εκδήλωση στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος είναι η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (portal vein thrombosis, PVT). Η PVT εκδηλώνεται στο 1% των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση και στο 8-25% ασθενών υποψήφιων για μεταμόσχευση του ήπατος.<sup>112</sup> Παράγοντες κινδύνου για PVT αποτελούν: η μειωμένη ταχύτητα ροής στην πυλαία φλέβα, η διαταραχή του ενδοθηλίου του αγγείου και η διαταραγμένη αναλογία προπηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων πλάσματος, δηλαδή τα αυξημένα επίπεδα παράγοντα vWF/FVIII και τα μειωμένα επίπεδα PrC/PrS, ATII. Ο λόγος FVIII/PrC, ίσως, είναι ένας προγνωστικός δείκτης υπερπηκτικότητας.<sup>113,114</sup>

**Συμπερασματικά, η αιμορραγική διάθεση των κίρρωτικών αμφισβητείται από τα ακόλουθα πρόσφατα ευρήματα μελετών:<sup>35,113</sup>**

- Η παραγωγή θρομβίνης διατηρείται πλήρως ή παρατηρείται ακόμη και αύξηση αυτής σε κίρρωτικούς ασθενείς εφόσον ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι  $>50 \times 10^9/L$  αφού πάνω από το όριο αυτό η παραγωγή θρομβίνης είναι φυσιολογική
- Αύξηση προπηκτικών παραγόντων: χαμηλά επίπεδα του ADAMTS 13, της αντιθρομβίνης, της PrS και της PrC, υψηλές τιμές του FVIII και του λόγου FVIII/PrC.
- Μερική αντίσταση στην αντιπηκτική δράση της θρομβομοντουλίνης
- Τα υψηλά επίπεδα του παράγοντα vWF που διαπιστώνονται σε ασθενείς με κίρρωση αντιρροπούν τον μειωμένο αριθμό και τη διαταραχή λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων.
- Αμφισβήτηση της πιθανής αιτιολογικής συσχέτιση μεταξύ της παράτασης των συμβατικών δοκιμασιών πήκτικότητας, όπως ο PT και ο APTT με τον αιμορραγικό κίνδυνο σε ασθενείς με κίρρωση.
- Οι βακτηριακές λοιμώξεις & οξεία νεφρική βλάβη αποτελούν κύριους παράγοντες πυροδότησης διαταραχής της ισορροπίας της αιμόστασης στον κίρρωτικό ασθενή.

## **8. Εργαστηριακές εξετάσεις – δοκιμασίες ελέγχου της αιμόστασης**

### **8.1. Συμβατικές δοκιμασίες της πήξης (PT/INR/APTT/Αιμοπετάλια) PT/INR/APTT**

Ο PT, είναι μια ευαίσθητη και αξιόπιστη μέθοδος, η οποία χρησιμοποιείται επιτυχώς για την ρύθμιση των ασθενών, που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή.<sup>115</sup> Παράλληλα, είναι και μία παράμετρος, η οποία μπορεί να ανιχνεύσει την συγγενή ανεπάρκεια των παραγόντων της εξωγενούς οδού αλλά και την βαρύτητα της ηπατικής νόσου αφού χρησιμοποιείται στα συστήματα αξιολόγησης της ηπατικής νόσου (Child-Pugh και MELD). Το APTT μπορεί να ανιχνεύσει συγγενείς διαταραχές της αιμόστασης της ενδογενούς οδού.<sup>116</sup> Οι δύο μέθοδοι όμως

αδυνατούν εμφανώς να ερμηνεύσουν σφαιρικά την διαταραχή της αιμόστασης των ασθενών με κίρρωση του ήπατος, αφού αντικατοπτρίζουν την έκπτωση μόνο των προπηκτικών παραγόντων. Έτσι, δεν αρκούν για να εκφράσουν την ισορροπία μεταξύ της θρομβωτικής και της αιμορραγικής διάθεσης στην κίρρωση και δεν μπορούν να δώσουν την πληροφορία αν η έκπτωση των προπηκτικών παραγόντων αντισταθμίζεται από έλλειψη αντιπηκτικού παράγοντα. Επίσης, δεν έχουν καμία προγνωστική αξία για το αν θα εκδηλώσει ο κίρρωτικός ασθενής αιμορραγία ή όχι.<sup>117,118</sup>

### **Αιμοπετάλια, απόλυτος αριθμός και λειτουργικότητα**

Όταν ο απόλυτος αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερος των  $50 \times 10^9/L$  υπάρχει ικανοποιητική παραγωγή θρομβίνης, αφενός και, αφετέρου, τα πολυμερή του παράγοντα von Willebrand τα οποία πλεονάζουν είναι ικανά να ενεργοποιήσουν επαρκώς τα αιμοπετάλια.<sup>59,79</sup>

Ο αναλυτής της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων - 100 (platelet function analyser - 100, FA - 100) είναι μια μέθοδος, η οποία εκτιμάει την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, αλλά οι περισσότεροι αναλυτές δεν είναι ρυθμισμένοι, ώστε να αποδίδουν αξιόπιστο αποτέλεσμα, όταν υπάρχει θρομβοπενία. Επιπρόσθετα, δεν υπάρχουν μελέτες εφαρμογής της εργαστηριακής αυτής μεθόδου στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος.<sup>119</sup>

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση με στόχο να εξεταστεί η συσχέτιση μεταξύ του κίνδυνου της αιμορραγίας και της σοβαρής θρομβοπενίας κατά τη διαδικασία ιατρικών επεμβατικών πράξεων όπως, βιοψία ήπατος, παρακέντηση, επεμβατικές ενδοσκοπικές πράξεις, και χειρουργική επέμβαση του ήπατος, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα, ότι οι μελέτες, που έχουν δημοσιευθεί μέχρι στιγμής, υποστηρίζουν, ότι δεν μπορεί να οριστεί όριο του αριθμού των αιμοπεταλίων, το οποίο να συσχετίζεται με τον κίνδυνο της αιμορραγίας.<sup>37</sup>

### **8.2. Δοκιμασία παραγωγής της θρομβίνης (thrombin generation)**

Η παραγωγή θρομβίνης (thrombin generation) είναι μια πολλά υποσχόμενη πολύπλοκη εργαστηριακή μέθοδος, που πραγματοποιείται σε εξειδικευμένα κέντρα, και γι' αυτό τον λόγο, δεν έχει ευρεία εφαρμογή, ως εργαστηριακή μέθοδος ρουτίνας. Προσφέρει μια συνολική, σφαιρική εικόνα της αιμόστασης και

αποτελεί μέθοδο αναφοράς.

Επιβεβαιωμένες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με κίρρωση παράγουν φυσιολογική ποσότητα θρομβίνης λόγω της ταυτόχρονης ανεπάρκειας προπηκτικών αλλά και αντιπηκτικών παραγόντων, τα οποία βοηθούν στη διατήρηση της ισορροπίας στην αιμόσταση.<sup>88</sup>

Επιπλέον, η μετάγγιση με FFP σε ασθενείς με κίρρωση, ελάχιστα βελτιώνει τη δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης σε μικρό ποσοστό ασθενών και μάλιστα φαίνεται ότι την επιδεινώνει στο εν τρίτον των περιπτώσεων. Έτσι, η μετάγγιση αντί να προστατεύει ή να θεραπεύει αιμορραγικές εκδηλώσεις μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λόγω αύξησης της πυλαίας υπέρτασης από την αύξηση του ενδαγγειακού όγκου χωρίς σαφή κλινικά οφέλη.<sup>120</sup>

## **9. Οι ιξωδοελαστικές δοκιμασίες**

Οι ιξωδοελαστικές δοκιμασίες (viscoelastic tests, VET) χρησιμοποιούνται για περισσότερα από 60 έτη και περιεγράφηκαν αρχικά από τον Hartert το 1948.<sup>121</sup> Η τεχνολογική πρόοδος οδήγησε σταδιακά στην βελτίωσή τους και διέυρνε σημαντικά τη χρήση τους. Την δεδομένη στιγμή υπάρχουν τρεις διαφορετικές μέθοδοι, οι οποίες αναλύουν σφαιρικά την αιμόσταση: Η περιστροφική θρομβοελαστομετρία (rotational thromboelastometry, ROTEM), η θρομβοελαστογραφία (thromboelastography, TEG) και το SONOCLOT.

### **9.1. Η μέθοδος SONOCLOT**

Η μέθοδος SONOCLOT με τον αναλυτή SONOCLOT Siencoln C Avada EO χρησιμοποιεί το ολικό αίμα ή πλάσμα από δείγμα 330-360 μl. Η συσκευή αυτή αποτυπώνει με γράφημα τις πληροφορίες για την επάρκεια των παραγόντων πήξης, για την ποσότητα και τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και για την ινωδόλυση, μέσω του σχηματισμού γέλης φιμπρίνης. Οι παράμετροι, οι οποίοι αναδεικνύουν την επάρκεια των παραγόντων πήξης είναι οι εξής: ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (activated clotting time, ACT), ρυθμός σχηματισμού του θρόμβου (clot rate, CR), χρόνος κορύφωσης (time to peak, TP), πλάτος κορυφής (peak amplitude, PA). Οι παράμετροι ACT και CR υπολογίζονται σε διάρκεια 15 λεπτών και αντανακλούν την έναρξη σχηματισμού της θρομβίνης,

δηλαδή την επάρκεια των προπηκτικών παραγόντων λειτουργώντας ως οδηγός για την μετάγγιση πλάσματος σε περίπτωση αιμορραγίας κατά την διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων. Οι παράμετροι TP και PA υπολογίζονται σε χρονική διάρκεια 20-30 λεπτών και χρησιμοποιούνται, ως οδηγός για την μετάγγιση των αιμοπεταλίων σε περίπτωση αιμορραγίας κατά την διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων. Η μέθοδος SONOCLOT σε διάρκεια 30-40 λεπτών υπολογίζει τον χρόνο λύσης του θρόμβου. Αφορά μια σχετικά ταχεία ανάλυση, η οποία δίνει όμως περιορισμένα δεδομένα, αφού ουσιαστικά αξιοποιεί τρεις παραμέτρους, που ελέγχουν την αιμόσταση: ACT, CR και την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων (platelet function, PF). Το τελευταίο χρονικό διάστημα έχει βελτιωθεί τεχνολογικά η μέθοδος αυτή και αρκετοί κλινικοί ιατροί, αλλά και ερευνητές έχουν αρχίσει να την χρησιμοποιούν εκ νέου.<sup>122</sup>

## **9.2. ROTEM και TEG**

Τα ROTEM και TEG είναι παραπλήσιες τεχνολογικά μέθοδοι. Με τη διαφορά, ότι το TEG είναι νεότερη και πιο εξελιγμένη μέθοδος, αποδίδει ταχύτερα αποτελέσματα, ενώ αποτελεί μια εύχρηστη POC (point of care, παρακλίνεις εξετάσεις) συσκευή.

### **Θρομβοελαστομετρία (ROTEM)**

Ο αναλυτής ROTEM DELTA (TEM International GmbH), χρησιμοποιεί ολικό αίμα δείγματος 340 μl περίπου και αναλύει ξεχωριστά και ταυτόχρονα 5 μεθόδους:

1. Ελέγχει την εξωγενή οδό της πήξης (extrinsically activated thromboelastometry, EXTEM).
2. Ελέγχει την ενδογενή οδό της πήξης (intrinsically activated thromboelastometry, INTEM).
3. Ελέγχει την δραστηριότητα του ινωδογόνου και των αιμοπεταλίων (fibrinogen activity thromboelastometry, FIBTEM).
4. Ελέγχει την υπερिनωδόλυση με την προσθήκη απροτινίνης, η οποία αναστέλλει τις πρωτείνες της ινωδόλυσης (extrinsically activated assays with the addition of aprotinin, APTEM) και τέλος.



5. Ελέγχει την δράση της ηπαρίνης. Σε περιπτώσεις που ο ασθενής είναι βαριά ηπαρινισμένος (πχ bypass) και ο αναισθησιολόγος θέλει να διαπιστώσει την διαταραχή της πήξης που απομένει αν δοθεί το αντίδοτο της ηπαρίνης (θειική πρωταμίνη)(intrinsically activated assays with the addition of heparinase, HEPTEM).<sup>123,124</sup> (Πίνακες 1,2)

**Πίνακας 1.** Μέθοδοι του ROTEM, πως πραγματοποιούνται και τι ελέγχει η κάθε μια. Από Guide ROTEM® Analysis - 09-2016 10 ROTEM® thromboelastometry expected

---

<b>EXTEM :</b>	ενεργοποίηση της παραγωγής του θρόμβου από την θρομβοπλασίνη (tissue factor). Προσδιορισμός των παραγόντων VII, X, V, II, I, αιμοπεταλίων και ινωδόλυσης
<b>INTEM:</b>	ενεργοποίηση της παραγωγής του θρόμβου μέσω της επαφής . Προσδιορισμός των παραγόντων XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, αιμοπεταλίων και ινωδόλυσης
<b>FIBTEM :</b>	ενεργοποίηση όπως στο EXTEM με την προσθήκη της cytochalasin D, ουσίας που μπλοκάρει τα αιμοπετάλια στην μέθοδο FIBTEM, τα επίπεδα του ινωδογόνου και του πολυμερισμού της ινικής μπορούν να αξιολογηθούν με έναν λειτουργικό τρόπο
<b>APTEM:</b>	ενεργοποίηση όπως στο EXTEM με την προσθήκη απροτινίνης ή τρανεξαμικού οξέως (αναστολείς της ινωδόλυσης). Σε μια μέθοδο που συγκρίνει το APTEM και το EXTEM, η υπερινωδόλυση μπορεί να αναγνωρισθεί σε 10 έως 20 λεπτά.
<b>HEPTEM:</b>	ενεργοποίηση όπως στο INTEM με την προσθήκη ηπαρινάσης η οποία καταστρέφει την ηπαρίνη. Όταν τα αποτελέσματα του HEPTEM συγκρίνονται με το INTEM, οι διαταραχές οι οποίες προέρχονται από την ηπαρίνη μπορούν εύκολα να διαγνωστούν και να αξιολογηθούν.

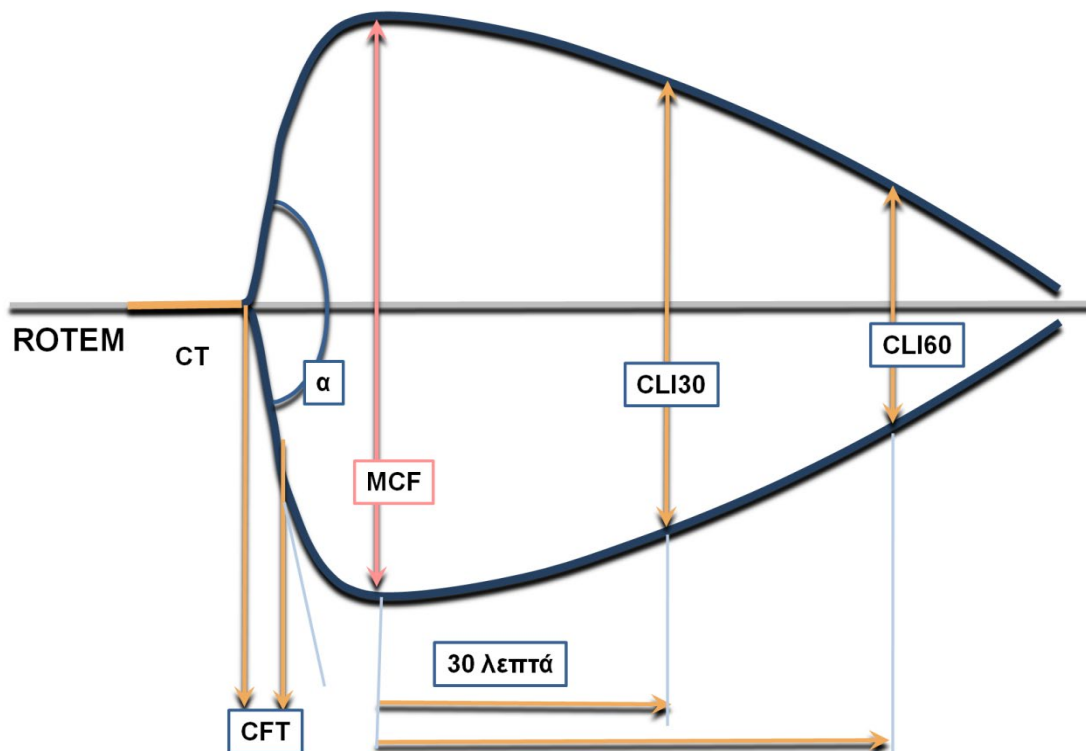
---

**EXTEM:** extrinsically activated thromboelastometry; **INTEM:** intrinsically activated thromboelastometry; **FIBTEM:** fibrinogen activity thromboelastometry; **APTEM:** extrinsically activated assays with the addition of aprotinin; **HEPTEM:** intrinsically activated assays with the addition of heparinase

## Τεχνικές λεπτομέρειες

Το ολικό αίμα εισάγεται σε 4 ξεχωριστές κυβέτες και στη συνέχεια ταλαντεύεται αργά. Ο αισθητήρας, ο οποίος είναι ενταγμένος εντός της κυβέτας, μεταφέρει πληροφορίες, καθώς το ολικό αίμα σταδιακά πήζει. Οι παράμετροι αναλυτικά για κάθε μεθοδολογία INTEM, EXTEM, FIBTEM, APTEM είναι οι εξής: χρόνος πήξεως = clotting time, CT; χρόνος σχηματισμού θρόμβου = clotting time formation, CFT; ταχύτητα σχηματισμού του θρόμβου =  $\alpha$  angle; εύρος θρόμβου στα 5 min και στα 10 min μετά από το CT = amplitude 5 και 10, A5, A10; μέγιστη σκληρότητα του θρόμβου = maximum clot firmness, MCF; μέγιστη λύση του θρόμβου = maximum clot lysis, ML ή MCL) και δείκτης λύσης του θρόμβου στα 30' και στα 60' = clot lysis index at 30' and 60', LI 30, LI 60).<sup>125</sup> Οι παράμετροι του ROTEM απεικονίζονται στην **Εικόνα 6** και στον **Πίνακα 2**.

**Εικόνα 6.** Παράμετροι του ROTEM (Τροποποιημένο από<sup>2</sup>)



**ROTEM:** rotational thromboelastometry, περιστροφική θρομβοελαστομετρία; **CFT:** clot formation time, χρόνος σχηματισμού θρόμβου; **CT:** clotting time, χρόνος πήξεως; **MCF:** maximum clot firmness, μέγιστη σκληρότητα θρόμβου; **CLI 30:** clot lysis index at 30 min after maximum clot firmness, δείκτης λύσης θρόμβου στα 30 λεπτά μετά από τη μέγιστη σκληρότητα θρόμβου; **CLI 60:** clot lysis index at 60 min after maximum clot firmness, δείκτης λύσης θρόμβου στα 60 λεπτά μετά από τη μέγιστη σκληρότητα θρόμβου

**Πίνακας 2. Παράμετροι του ROTEM (Τροποποιημένο από<sup>125</sup>).**

---

<b>Χρόνος πήξεως (clotting time, CT)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Αντιστοιχεί στο χρονικό διάστημα που χρειάζεται για να ενεργοποιηθούν οι παράγοντες της αιμόστασης.</li><li>• Δηλώνει την ανεπάρκεια παραγόντων πήξης:</li><li>• FII, FVII, IX, FX για EXTEM</li><li>• FVIII, FIX, FX, FXII για INTEM</li></ul>
<b>Χρόνος σχηματισμού θρόμβου (clotting time formation, CFT)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Υποδηλώνει τον χρόνο που απαιτείται για να σχηματιστεί ο θρόμβος σε διάσταση των 20mm</li></ul>
<b>Γωνία α (α angle)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ερμηνεύει την ταχύτητα σχηματισμού του θρόμβου</li><li>• Επηρεάζεται από την επάρκεια και την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, του ινωδογόνου και από τους παράγοντες πήξης</li></ul>
<b>Μέγιστη σκληρότητα θρόμβου (maximum clot firmness, MCF)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Υποδηλώνει το εγκάρσιο εύρος του θρόμβου μετά από χρονική διάρκεια 5-10 λεπτών από την έναρξη της διαδικασίας σχηματισμού του</li><li>• Μικρό εγκάρσιο εύρος του στο γράφημα υποδηλώνει χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων και ανεπάρκεια ινωδογόνου</li></ul>

---

Ο παράγοντας CT αντιστοιχεί στο χρονικό διάστημα, που χρειάζεται για να ενεργοποιηθούν οι προπηκτικοί παράγοντες της αιμόστασης. Δηλώνει την ανεπάρκεια παραγόντων πήξης FII, FVII, FX, IX για το EXTEM και FVIII, FIX, FX, FXII για το INTEM, αντίστοιχα. Η παράμετρος CFT, δηλώνει τον χρόνο, που απαιτείται για να σχηματιστεί ο θρόμβος σε διάσταση των 20 mm. Η παράμετρος α angle ερμηνεύει την ταχύτητα του σχηματισμού θρόμβου, ενώ επηρεάζεται από την επάρκεια και την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, του ινωδογόνου, όπως και από τους παράγοντες πήξης, αντίστοιχα. Η παράμετρος A10 συσχετίζεται με το εύρος του σχηματιζόμενου θρόμβου μετά την ενεργοποίηση

των πηκτικών παραγόντων. Η παράμετρος MCF υποδηλώνει το εγκάρσιο εύρος του θρόμβου μετά από την χρονική διάρκεια των 5-10 λεπτών από την έναρξη της διαδικασίας. Μικρό εγκάρσιο εύρος στο γράφημα υποδηλώνει χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων και ανεπάρκεια του ινωδογόνου. Η παράμετρος lysis time εκφράζει τον χρόνο λύσης του σχηματισμένου θρόμβου και αναδεικνύει πιθανή υπερινωδόλυση.<sup>121</sup>

### **Θρομβοελαστογραφία (TEG)**

Ο ρόλος της θρομβοελαστογραφίας είναι να εκτιμά σφαιρικά την αιμόσταση και να προβλέπει την προδιάθεση για θρόμβωση ή για αιμορραγία, ιδιαιτέρως εάν πρόκειται ακολουθήσουν επεμβατικές ιατρικές πράξεις, αλλά και να βελτιώσει τη στρατηγική των μεταγγίσεων που μπορεί να προκύψουν κατά την διάρκεια αυτών.<sup>126</sup> Η μέθοδος (TEG) με αναλυτή TEG 5000 Hemonetics Corporation Chicago αναλύει τον ρυθμό σχηματισμού του θρόμβου, τη μέγιστη αντοχή του θρόμβου και, φυσικά, τον χρόνο λύσης του. Οι παράμετροι, οι οποίοι αποτυπώνονται γραφικά είναι οι εξής: η παράμετρος R-time, η παράμετρος K και η παράμετρος μέγιστο εύρος (maximum amplitude, MA).

Η παράμετρος R-time παρέχει τις πληροφορίες για την επάρκεια των προπηκτικών παραγόντων, αναδεικνύοντας ουσιαστικά τον χρόνο, που χρειάζεται για να ενεργοποιηθεί ο προπηκτικός μηχανισμός. Η παράμετρος K παραπέμπει στον χρόνο, που απαιτείται ώστε να σχηματιστεί ο θρόμβος, και αντανακλά την επάρκεια και την λειτουργικότητα του ινωδογόνου και τον ρυθμό σχηματισμού του θρόμβου. Η παράμετρος MA είναι ένας δείκτης λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων, της συνεκτικότητας του θρόμβου και της λύσης του σε συγκεκριμένη χρονική διάρκεια.<sup>125</sup>

Θρομβοελαστογραφική μελέτη, που διεξήχθη σε κίρρωτικούς ασθενείς, οι οποίοι νόσησαν οξέως, αποκάλυψε καθυστερημένη δημιουργία του θρόμβου, καθυστερημένη σταθεροποίηση του, και στη συνέχεια, μειωμένο χρόνο λύσης αυτού.<sup>127</sup>

### **Αντιστοιχία TEG και ROTEM**

Χρόνος πήξης R (κατά TEG® 500) & CT (κατά ROTEM®): Χρονικό διάστημα από την έναρξη της εξέτασης, έως την έναρξη σχηματισμού του θρόμβου δηλαδή έως ότου η κυματομορφή να φτάσει το πλάτος των 2 mm.<sup>125</sup>

Σταθερά K (κατά TEG® 500) & CFT (κατά ROTEM®) ή χρόνος δημιουργίας θρόμβου: Χρόνος που είναι απαραίτητος για να επιτευχθεί ικανό και ασφαλές επίπεδο αντοχής και ισχύος του θρόμβου.<sup>125</sup>

Γωνία α°: Μετρά την ταχύτητα σύνθεσης/ενίσχυσης του θρόμβου, το ποσοστό του σχηματισμένου θρόμβου σε συγκεκριμένο χρόνο. *Μεγαλύτερες τιμές γωνίας α δηλώνουν αυξημένη ταχύτητα δημιουργίας θρόμβου.*<sup>125</sup>

Μέγιστη σταθερότητα θρόμβου MA (κατά TEG® 500) και MCF (κατά ROTEM®): Η μέγιστη ισχύς και ανθεκτικότητα του θρόμβου. Αποτελεί άμεση συνάρτηση της μέγιστης δυναμικής ιδιότητας του ινώδους και της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων μέσω των υποδοχέων GPIIb/IIIa. Σχετίζεται κατά 80% με τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και κατά 20% με τη λειτουργικότητα του ινωδογόνου & εκφράζει *μέγιστη αντοχή του τελικού θρόμβου.*<sup>125</sup>

A10, A20 & A30: Σταθερότητα του θρόμβου στα 10, 20 και 30 λεπτά αντίστοιχα, μετά από τη δημιουργία του CT. Επηρεάζονται επίσης από τον αριθμό των αιμοπεταλίων και προβλέπουν την τιμή του MCF.<sup>125</sup>

Σταθερά G ή MCE: είναι ένα αριθμητικό μέτρο της συνολικής ισχύος – ελαστικότητας του θρόμβου, το οποίο εξάγεται από το πλάτος (A/MCF) του θρόμβου με ενσωματωμένη τη συνεισφορά ενζύμων & αιμοπεταλίων:  $G = (5000 * A \text{ ή } MCF) / (100 - A \text{ ή } MCF)$ .<sup>125</sup>

Lysis Index (%): Ο δείκτης λύσης του θρόμβου αντιπροσωπεύει την ινωδόλυση σε ένα καθορισμένο χρονικό σημείο.<sup>125</sup> *LI 30%, LI 45%, LI 60%:* μετρά το ποσοστό του πλάτους του θρόμβου σε σχέση με MA/MCF στα 30, 45 & 60 min αντίστοιχα μετά από το CT ή R.<sup>125</sup>

ML (%): Η μέγιστη λύση είναι μια παράμετρος που περιγράφει τον βαθμό / ρυθμό ινωδόλυσης σε σχέση με το MCF που επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια της μέτρησης. Αυξημένη τιμή ML σημαίνει υπερινωδόλυση.<sup>125</sup>

### **Διαταραχές των παραμέτρων του TEG και του ROTEM και εξήγησή τους**

Αυξημένος χρόνος R ή CT: ανεπάρκεια παραγόντων πήξης, χορήγηση αντιπηκτικών, σοβαρή υποϊνωδογοναιμία, σοβαρή θρομβοπενία.<sup>125</sup>

Μειωμένος χρόνος R ή CT: σύνδρομο υπερπηκτικότητας (διαταραχές σε επίπεδο παραγόντων πήξης). Δε σχετίζονται πάντα με διαταραχές των PT και aPTT.<sup>125</sup>

Αυξημένος χρόνος K ή CFT: ανεπάρκεια παραγόντων πήξης, θρομβοπενία, υποϊνωδογοναιμία, διαταραχές λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων.<sup>125</sup>

Μειωμένος χρόνος K ή CFT: σύνδρομα υπερπηκτικότητας.<sup>125</sup>

Αυξημένες τιμές γωνίας  $\alpha^\circ$ : σύνδρομα υπερπηκτικότητας.<sup>125</sup>

Μειωμένες τιμές γωνίας  $\alpha^\circ$ : θρομβοπενία, υποϊνωδογοναιμία.<sup>125</sup>

Αυξημένες τιμές MCF/MA: σύνδρομα υπερπηκτικότητας.<sup>125</sup>

Μειωμένες τιμές MCF/MA: μειωμένη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, θρομβοπενία, υποϊνωδογοναιμία.<sup>125</sup>

### **9.3. Σημασία των ιξωδοελαστικών μεθόδων αξιολόγησης της αιμόστασης στην κίρρωση ήπατος**

Το πλεονέκτημα των VET μεθόδων είναι, ότι παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες στο σύντομο χρονικό διάστημα των 30 λεπτών και εν μέσω διεξαγωγής χειρουργικών επεμβάσεων, δίνουν τη δυνατότητα για διόρθωση τροποποιήσιμων αιμοστατικών διαταραχών με μεταγγίσεις παραγώγων αίματος ή ανασυνδυασμένων παραγόντων πήξεως και συμπυκνωμένων προθρομβινικών συμπλεγμάτων (prothrombin complex concentrates, PCC's). Τα VET διεξάγονται σε πραγματικό χρόνο (real time tests), δύνανται να καθορίσουν τη στρατηγική των μεταγγίσεων και την στοχευμένη διόρθωση των αιμοστατικών διαταραχών αλλά και των μεταβολών, που προκύπτουν κατά διάρκεια μιας πολύπλοκης και πολύωρης χειρουργικής επέμβασης. Παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες που βοηθούν την χορήγηση των μεταγγίσεων ή των προθρομβινικών συμπλεγμάτων, αποφεύγοντας τις άσκοπες μεταγγίσεις και τους κινδύνους των επιπλοκών, όπως το σύνδρομο οξείας βλάβης πνεύμονα σχετιζόμενο με μετάγγιση (transfusion-related acute lung injury, TRALI) και την υπερφόρτωση κυκλοφορίας συσχετιζόμενη με μετάγγιση (transfusion-associated circulatory overload, TACO).<sup>128</sup> Το μειονέκτημα των συγκεκριμένων μεθόδων είναι ότι, οι πληροφορίες που παρέχουν, θα πρέπει να αξιολογηθούν από εξειδικευμένο κλινικό ιατρό, ώστε ο τελευταίος να πάρει την ορθή κλινική απόφαση κατά την διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης. Σε μελέτη των Kang *et al.* εκτιμήθηκε η διαταραχή αιμόστασης σε 66 ασθενείς με κίρρωση προχειρουργείου μεταμόσχευσης ήπατος με χρήση των TEG & ROTEM έναντι των συμβατικών εξετάσεων αίματος (PLTs, INR). Διαπιστώθηκε πως η χρήση του

TEG συντέλεσε σε 33% μείωση των μεταγγίσεων αίματος, αιμοπεταλίων και χορήγησης FFPs<sup>129</sup> (ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφοροποίηση μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών ως προς τον κίνδυνο αιμορραγίας κατά ή μετά την παρέμβαση).

Τέσσερις μελέτες<sup>130,131,132,133</sup> ανέδειξαν ότι η χρήση TEG συντέλεσε σημαντικά στη μείωση του ποσοστού της χορήγησης παραγόντων πήξης, FFPs, PLTs σε κίρρωτικούς ασθενείς προ της διενέργειας παρεμβάσεων (βιοψία ήπατος, μεταμόσχευση ήπατος, τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής). Παρατηρήθηκε μικρότερο ποσοστό αιμορραγίας ως μετεγχειρητική επιπλοκή σε ασθενείς που ελέγχθηκαν με TEG συγκριτικά με αυτούς που εκτιμήθηκαν με τα συμβατικά τεστ πήξης. Επίσης, οι παρενέργειες συσχετιζόμενες με μεταγγίσεις παραγόντων πήξης μειώθηκαν σε αυτούς που αξιολογήθηκαν με TEG έναντι των ασθενών που εκτιμήθηκαν με τις συμβατικές δοκιμασίες πήξης.

Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα με ROTEM κατά την διάρκεια ιατρικών επεμβατικών πράξεων, όπου οι ασθενείς ομάδας καθοδήγησης με ROTEM έλαβαν σημαντικά χαμηλότερο όγκο μεταγγίσεων συγκριτικά με αυτούς που καθοδηγήθηκαν με τις συμβατικές δοκιμασίες πήξης (309 mlns της αντίστοιχης ομάδας των συμβατικών 461 ml, αντίστοιχα,  $P = 0.049$ ), χωρίς να παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική διαφορά στα αιμορραγικά συμβάντα μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης.<sup>134</sup>

Για την αξιολόγηση της αιμόστασης σε ασθενείς με και χωρίς OEXHA, ένα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι το ROTEM πλεονεκτεί συγκριτικά με τις συμβατικές δοκιμασίες πήξης. Οι παράμετροι A10 και MCF αντιπροσωπεύουν τις πλέον ενδεδειγμένες παραμέτρους για την πρόβλεψη αιμορραγικών συμβάντων στην ομάδα OEXHA<sup>135</sup> σε χρονική διάρκεια 30-60 λεπτών.<sup>125</sup>

Έτσι, η χρήση των VET μπορεί να βοηθήσει σημαντικά για την λήψη ορθών αποφάσεων όσον αφορά τις μεταγγίσεις κατά την διάρκεια ενός αιμορραγικού συμβάματος και να περιορίσει τις άσκοπες μεταγγίσεις.<sup>134</sup> Ωστόσο, με τα μέχρι τώρα δεδομένα, ο ρόλος των VET θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω με περισσότερες μελέτες.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## **Άρθρο Πρώτο:**

**Kampelos G**, Alexopoulos T, Vasilieva L, Mani I, Hadziyannis E,  
Giannouli S, Manioudaki S, Nomikou E, Alexopoulou A.

**A combination of clot formation abnormalities  
in thromboelastometry has a high prognostic value in patients  
with Acute-On-Chronic Liver Failure**

*Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2024; 36(1):76-82. **IF=2.586**

## **Ο συνδυασμός των διαταραχών του σχηματισμού του θρόμβου στην θρομβοελαστομετρία έχει υψηλή προγνωστική αξία σε ασθενείς με οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια**

### **Εισαγωγή - Σκοπός**

Οι παθολογικές τιμές των Συμβατικών Δοκιμασιών Πήξης (Conventional Coagulation tests, CCTs), όπως οι παρατεταμένοι χρόνοι PT, aPTT και τα χαμηλά επίπεδα ινωδογόνου στην κίρρωση ήπατος οφείλονται σε μειωμένη σύνθεση από το ήπαρ και η θρομβοπενία, στη συσσώρευση και στην καταστροφή των αιμοπεταλίων από τον σπλήνα.<sup>136,137</sup> Το βασικό μειονέκτημα των CCTs είναι, ότι στην κίρρωση του ήπατος, οι δοκιμασίες αυτές παρέχουν τη δυνατότητα εκτίμησης μόνο των διαταραχών σύνθεσης των προπηκτικών παραγόντων αλλά όχι των αντιπηκτικών παραγόντων που συμμετέχουν στην αιμόσταση.<sup>136,137</sup>

Ειδικότερα, τα επίπεδα των αντιπηκτικών πρωτεϊνών (S και C) μειώνονται, ενώ του παράγοντα von Willebrand (vWf) και του παράγοντα VIII αυξάνονται. Επιπλέον, τα επίπεδα της ADAMTS-13 (μιας μεταλλοπρωτεϊνάσης, η οποία διασπά τα μεγάλα πολυμερή του vWf) μειώνονται, διευκολύνοντας την συγκόλληση των αιμοπεταλίων με επακόλουθη ενίσχυση της πήξης.<sup>35</sup>

Επίσης οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος παρουσιάζουν αντίσταση στην αντιπηκτική δράση της θρομβομοδουλίνης (ενός έμμεσου ενεργοποιητή της πρωτεΐνης C).<sup>138,139</sup>

Κατά συνέπεια, επιτυγχάνεται μια εξισορρόπηση της αιμόστασης (rebalanced hemostasis), όπως προκύπτει από την δοκιμασία παραγωγής της θρομβίνης σε ασθενείς με κίρρωση. Αυτή η εύθραυστη ισορροπία είναι δυνατόν να καταργηθεί σε ασθενείς με ηπατική νόσο τελικού σταδίου (End-Stage-Liver Disease) όταν συμβεί κάποια οξεία επιπλοκή.<sup>4</sup>

Μια σύνθετη, σφαιρική και δυναμική εικόνα της αιμόστασης παρέχεται μέσω των ιξωδοελαστικών μεθόδων (Viscoelastic tests, VET), δηλαδή ROTEM, TEG<sup>140</sup> και Sonoclot.<sup>141</sup> Πιο συγκεκριμένα, το ROTEM αξιολογεί την σκληρότητα, τον σχηματισμό και την ταχύτητα παραγωγής του θρόμβου σε συγκεκριμένες

χρονικές στιγμές σε μη φυγοκεντρηθέν ολικό αίμα. Το ROTEM έχει χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστος οδηγός, για την στρατηγική των μεταγγίσεων, την αντιμετώπιση αιμορραγικών επιπλοκών σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ασθενών με κίρρωση ήπατος και, ιδίως στη μεταμόσχευση του ήπατος<sup>133,142</sup> αλλά και σε άλλες επεμβατικές πράξεις.<sup>143</sup> Εντούτοις, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, όσον αφορά την κλινική σημασία του ROTEM στην οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια (ΟΕΧΗΑ),<sup>135,144,145,146,147</sup> ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από εξωηπατικές ανεπάρκειες οργάνων και υψηλή θνητότητα,<sup>148</sup> και συχνά απαιτεί εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων (red blood cells, RBC) και προϊόντων αίματος ή χορήγηση συμπυκνωμένων παραγόντων πήξεως.<sup>125,149</sup>

Επίσης, έχουν μελετηθεί και οι ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύονται για οξύ επεισόδιο ρήξης της αντιρρόπησης (ΟΡΑ), οι οποίοι όμως δεν εμφανίζουν πολύοργανική ανεπάρκεια, αλλά μόνο αυξημένη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση.<sup>22</sup> Στην ΟΕΧΗΑ και στην ΟΡΑ, συνήθως υπάρχει οξεία νεφρική βλάβη (ΟΝΒ) ή/και βακτηριακές λοιμώξεις, καθιστώντας τις διαταραχές της πήξεως πιο πολύπλοκες. Η ΟΝΒ χαρακτηρίζεται από διαταραχή της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων και μείωση του παράγοντα XIII (ένδειξη υποπηκτικότητας), αύξηση των επιπέδων του παράγοντα VIII, μείωση της πρωτεΐνης C και της αντιθρομβίνης και την αυξημένη παραγωγή της θρομβίνης (ένδειξη υπερπηκτικότητας), αλλά και αύξηση του συμπλέγματος πλασμίνης-αντιπλασμίνης (ένδειξη υπερινωδόλυσης).<sup>45</sup> Οι βακτηριακές λοιμώξεις συνοδεύονται από μείωση των παραγόντων πήξεως VII και XII, μειωμένα επίπεδα όλων των φυσικών αντιπηκτικών και μειωμένη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, καθώς, επίσης, και μεταβολές υπο- και υπερινωδόλυσης.<sup>109</sup>

Λίγα δεδομένα υπάρχουν όσον αφορά την συσχέτιση των μετρήσεων του ROTEM με την θνητότητα, και τα περισσότερα έχουν επικεντρωθεί σε τραυματικές κακώσεις.<sup>150</sup> Επιπρόσθετα, οι μελέτες της συσχέτισης του προφίλ του ROTEM με την έκβαση των κίρρωτικών ασθενών είναι σπάνιες,<sup>145,135,151,152</sup> και τα αποτελέσματά τους αντιφατικά.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει την κλινική σημασία των δεδομένων του ROTEM σε ομάδες ασθενών με ΟΕΧΗΑ και ΟΡΑ και να αξιολογήσει τον ρόλο τους και την προγνωστική τους αξία.

## Μέθοδοι

### Πληθυσμός της μελέτης

Αυτή η προοπτική μελέτη παρατήρησης διενεργήθηκε στο Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών (ΙΓΝΑ) από τον Ιούνιο του 2019 έως τον Μάρτιο του 2021. Η διάγνωση της κίρρωσης βασίστηκε σε προ-υπάρχουσα ιστολογική μελέτη ή/και απεικόνιση του ήπατος, εργαστηριακές παραμέτρους, ενδοσκοπικά και κλινικά ευρήματα. Συμμετείχαν διαδοχικά εισαχθέντες ασθενείς με ΟΕΧΗΑ ή ΟΡΑ με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια για τις δύο οντότητες.<sup>23</sup>

Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν: το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ), άλλες κακοήθειες, λήψη αντιπηκτικής ή αντιαιμοπεταλιακής αγωγής, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, μετάγγιση των RBC, προϊόντων αίματος ή συμπυκνωμένων παραγόντων πήξης εντός 7 ημερών πριν από την αιμοληψία, συγγενείς διαταραχές της πήξης και ατομικό ιστορικό θρόμβωσης.

Το πρωτόκολλο της μελέτης είχε εγκριθεί από την Νοσοκομειακή Επιτροπή Δεοντολογίας του ΙΓΝΑ. Όλοι οι συμμετέχοντες ή οι συγγενείς τους είχαν υπογράψει έγγραφο συναίνεσης κατόπιν ενημέρωσης πριν από την έναρξη συμμετοχής στην μελέτη.

### Συλλογή των δεδομένων

Κατά την εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη καταγράφηκαν τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα. Η βαρύτητα της ηπατικής νόσου προσδιορίστηκε με βάση τις βαθμολογίες των Model for End-Stage Liver Disease, MELD) και Child-Pugh (Κατηγορία A/B/C) και τα στάδια της ΟΕΧΗΑ I/II/III (Grades CLIF-C ACLF I/II/III). Επίσης, οι επιμέρους παράμετροι των βαθμολογιών MELD και Child-Pugh εξετάστηκαν χωριστά. Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση αξιολογήθηκε με την μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων, των ουδετερόφιλων, της C-αντιδρώσης πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP) και του λόγου ουδετεροφίλων-λεμφοκυττάρων (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR). Η απόλυτη αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά  $\geq 0.3$  mg/dl σε λιγότερες από 48 ώρες ή αύξηση κατά 1.5 φορές σε σχέση με την αρχική μέτρηση εντός χρονικού διαστήματος μικρότερου των 7 ημερών χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό της ONB σύμφωνα με τον ορισμό της.<sup>153</sup> Όλοι οι ασθενείς

νοσηλεύθηκαν και έλαβαν την ενδεδειγμένη ιατρική φροντίδα για ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κισσορραγία, ηπατονεφρικό σύνδρομο ή βακτηριακές λοιμώξεις.<sup>153</sup>

Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν προοπτικά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, και μετά την έξοδό τους η παρακολούθησή τους συνεχίστηκε στα Εξωτερικά Ιατρεία, μέσω ηλεκτρονικών ιατρικών αρχείων και με τηλεφωνική επικοινωνία ανά 30 ημέρες επί 90 ημέρες. Οι εκβάσεις αξιολογήθηκαν την 30<sup>η</sup> και την 90<sup>η</sup> ημέρα.

### **Μελέτη της πήξης**

Κατά την εισαγωγή λαμβανόταν δείγμα αίματος για CCTs. Οι μετρήσεις PT, aPTT, αιμοπεταλίων και ινωδογόνου πραγματοποιούνταν στο εργαστήριο του Νοσοκομείου, σύμφωνα με τις καθιερωμένες μεθόδους.

Για την εξέταση ROTEM (ROTEM, Deltadevice, TEM innovations, Munich, Germany) πραγματοποιήθηκε ανάλυση από φιαλίδιο γενικής αίματος (με κιτρικό άλας) σε θερμοκρασία 37° C εντός μίας ώρας μετά την αιμοληψία. Για τους σκοπούς της μελέτης διενεργούνταν οι εξής δοκιμασίες (σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή<sup>154,155</sup>): θρομβοελαστομετρία εξωγενούς ενεργοποίησης (extrinsically activated thromboelastometry, EXTEM), η οποία εκτιμά την εξωγενή οδό, θρομβοελαστομετρία ενδογενούς ενεργοποίησης (intrinsically activated thromboelastometry, INTEM), η οποία αξιολογεί την ενδογενή οδό, και θρομβοελαστομετρία δραστηριότητας ινωδογόνου (fibrinogen activity thromboelastometry, FIBTEM), η οποία μετρά την δραστηριότητα του ινωδογόνου σε συνάρτηση με τα αιμοπετάλια.<sup>125</sup> Οι παρακάτω παράμετροι υπολογίστηκαν από τις καμπύλες, που προέκυψαν στις αναλύσεις EXTEM και INTEM: χρόνος πήξεως (clotting time, CT), χρόνος σχηματισμού θρόμβου (clot formation time, CFT), γωνία α (α-angle) και μέγιστη σκληρότητα θρόμβου (maximum clot firmness, MCF). Ο CT αντιπροσωπεύει το χρονικό διάστημα (σε δευτερόλεπτα) μεταξύ της προσθήκης του αντιδραστηρίου ως την έναρξη του σχηματισμού θρόμβου. Η παράταση του CT υποδηλώνει την ανεπάρκεια των παραγόντων πήξεως. Ο CFT αντιπροσωπεύει το χρονικό διάστημα (σε δευτερόλεπτα) από τη χρονική στιγμή ενεργοποίησης των παραγόντων πήξης, έως ότου επιτευχθεί σταθερός θρόμβος 20 mm. Ο CFT αντιστοιχεί στον ρυθμό σχηματισμού του θρόμβου. Η α-angle είναι η

εφαπτόμενη γωνία στην κλίση της καμπύλης και αντιστοιχεί στην ταχύτητα σχηματισμού του θρόμβου, επηρεαζόμενη συνεπώς από την λειτουργία των αιμοπεταλίων, το ινωδογόνο και τους παράγοντες πήξης. Η MCF προσδιορίζεται σε χιλιοστά του μέτρου, μετρά την ισχύ του θρόμβου και εξαρτάται κυρίως από την λειτουργία των αιμοπεταλίων και του ινωδογόνου. Η MCF ήταν η μόνη παράμετρος, η οποία αναλύθηκε μέσω της δοκιμασίας του FIBTEM, που αντιστοιχεί στην συμβολή του ινωδογόνου στην διαδικασία της πήξης.<sup>125</sup> Για την επισήμανση των παθολογικών τιμών του ROTEM, καθορίστηκαν τιμές αναφοράς με βάση ήδη δημοσιευμένες συστάσεις (reference ranges 2012-02 Ver0007.Doc Copyright © 2012 Tem Innovations Gmb H Edition 2012-02-07).

Ως προς τις CCTs, η διάγνωση της υποπηκτικότητας βασίστηκε στα παρακάτω: INR > 1.5, θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων < 50 x 10<sup>9</sup>/l) και ινωδογόνο < 100 mg/dl.<sup>43</sup>

Η ποιοτική ανάλυση των ευρημάτων του ROTEM βασίστηκε σε 4 κύριες παραμέτρους: CT, CFT, α-angle και MCF σε EXTEM και INTEM και μόνο MCF σε FIBTEM.<sup>156</sup> Ως «υποπηκτικό» προφίλ στην δοκιμασία της ROTEM ορίστηκε, αν τουλάχιστον 4 παράμετροι αξιολόγησης του σχηματισμού και της σταθερότητας του θρόμβου (CT, CFT, MCF και α-angle) μετρήθηκαν εκτός των φυσιολογικών ορίων και αποτελούσαν ενδείξεις της υποπηκτικότητας (σαφές «υποπηκτικό» προφίλ, definite «hypocoagulable» phenotype) σύμφωνα με τον ορισμό των Blasi *et al.*<sup>145</sup> και των Gounêa G *et al.*<sup>156</sup> Ως «υπερπηκτικό» προφίλ («hypercoagulable» phenotype) ορίστηκε, αν τουλάχιστον δυο παράμετροι TEM παρουσίαζαν ενδείξεις υπερπηκτικότητας.<sup>145</sup> Οι ασθενείς που δεν είχαν υποπηκτικό προφίλ καταχωρήθηκαν ως «μη-υποπηκτικό» προφίλ (non-«hypocoagulable» phenotype) της πηκτικότητας.

### Στατιστική ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως διάμεσες τιμές (median values) και ενδοτεταρτομοριακά εύρη (interquartile ranges, IQR) και οι κατηγορικές μεταβλητές ως αριθμούς και ποσοστά. Οι δοκιμασίες Mann-Whitney U και Kruskal-Wallis χρησιμοποιήθηκαν για συγκρίσεις συνεχών μεταβλητών μεταξύ των ομάδων και η δοκιμασία χ-τετράγωνο για τις κατηγορικές μεταβλητές. Οι παράγοντες, οι οποίοι συσχετίστηκαν με τιμή  $P < 0.05$  στην μονοπαραγοντική

ανάλυση εισήχθησαν στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης Cox (Cox regression), η οποία πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο backwards selection. Με την πολυπαραγοντική ανάλυση Cox υπολογίστηκαν οι σχετικοί κίνδυνοι (Hazard ratios, HR) και τα 95% όρια αξιοπιστίας (95% confidence intervals, 95% CI). Η επίδραση των ποικίλων μεταβλητών στην επιβίωση αξιολογήθηκε με τη χρήση των αθροιστικών πιθανοτήτων επιβίωσης (cumulative probabilities of survival) με την μέθοδο Kaplan-Meier και συγκρίθηκε μέσω Log-Rank (Mantel-Cox). Οι συσχετίσεις Spearman με συντελεστή συσχέτισης  $|r| > 0.5$  θεωρήθηκαν σημαντικές. Το σαφές «υποπηκτικό» προφίλ θεωρήθηκε, ότι εμφάνιζε μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου, και οι ασθενείς με αυτό το συγκεκριμένο προφίλ συγκρίθηκαν με όλους τους υπόλοιπους ασθενείς.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS (έκδοση 21, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## Αποτελέσματα

### Χαρακτηριστικά συμμετεχόντων

Ογδόντα τέσσερις ασθενείς εισήχθησαν διαδοχικά λόγω επεισοδίων οξείας ρήξης της αντιρρόπησης. Τα αίτια της εισαγωγής ήταν τα εξής: οξεία αλκοολική ηπατίτιδα (N = 12), λοίμωξη (N = 19), κίρσορραγία (N = 11), ONB (N = 18), ηπατική εγκεφαλοπάθεια (N = 21), έξαρση ιογενούς ηπατίτιδας (N = 3).

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, εργαστηριακοί παράμετροι και CCTs των ασθενών, καθώς και τα ποσοστά θνητότητας 30 και 90 ημερών παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**. Τριάντα πέντε ασθενείς πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια για ΟΕΧΗΑ και 49 για ΟΡΑ. Είκοσι (57.1%), 12 (34.3%) και 3 (8.6%) της ομάδας ΟΕΧΗΑ ταξινομήθηκαν με βάση στάδιο ΟΕΧΗΑ (Grade ACLF) I, II και III, αντίστοιχα. Οι ασθενείς της ομάδας ΟΕΧΗΑ σε σύγκριση με την ομάδα ΟΡΑ είχαν πιο προχωρημένη ηπατική νόσο, όπως προέκυψε από την υψηλότερη βαθμολογία MELD, Child-Pugh ( $P < 0.001$  για αμφότερες τις μεταβλητές), το ποσοστό ONB, τις υψηλότερες τιμές της ολικής χολερυθρίνης και της κρεατινίνης ( $P < 0.001$  για αμφότερες τις μεταβλητές), ενώ εμφάνιζαν, επίσης, εντονότερη φλεγμονώδη αντίδραση με βάση τον αυξημένο αριθμό

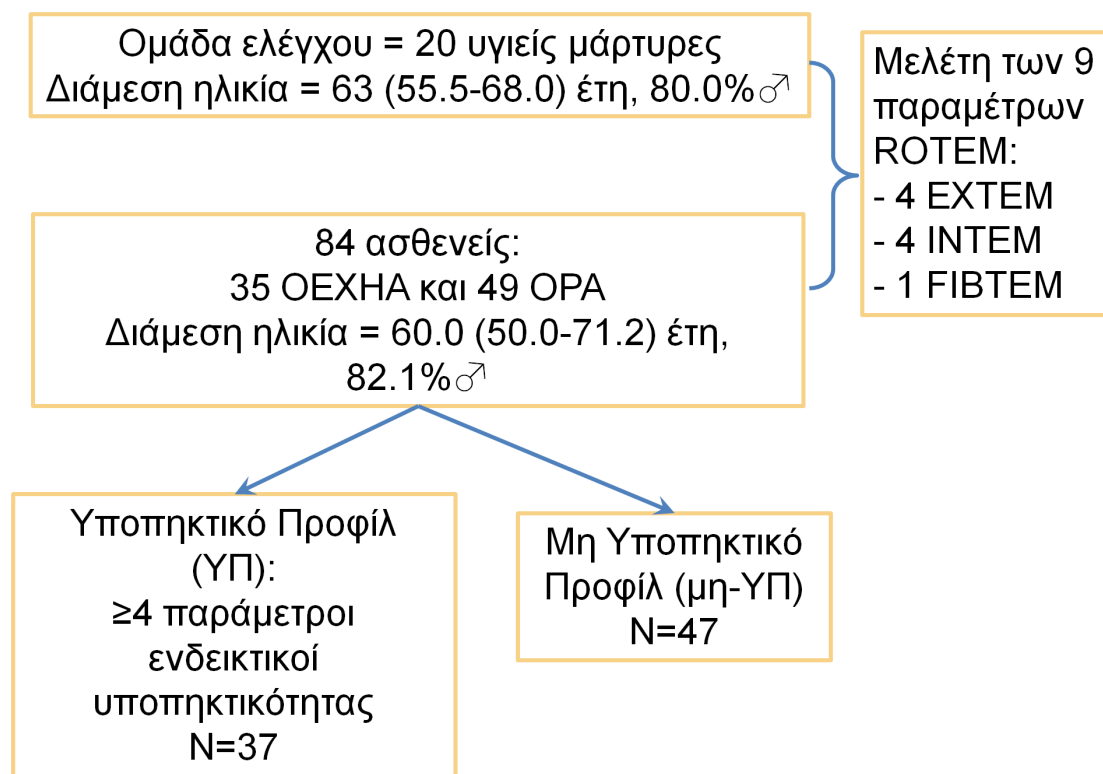


λευκών αιμοσφαιρίων και ουδετερόφιλων ( $P < 0.001$  για αμφότερα) και NLR ( $P < 0.001$ ) (Πίνακας 2).

Είκοσι υγιή άτομα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου προς τους ασθενείς ( $P = 0.336$ ,  $P = 0.824$ , αντίστοιχα) χρησιμοποιήθηκαν ως υγιείς μάρτυρες και υποβλήθηκαν σε μελέτη με ROTEM. Ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των μαρτύρων, 80% ήταν άρρενες, μέσης ηλικίας 63 (55.5 - 68).

Ο σχεδιασμός της μελέτης απεικονίζεται στο Σχήμα 1.

Σχήμα 1. Υλικό και Μέθοδος



**ΟΕΧΗΑ:** οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια; **ΟΡΑ:** οξεία ρήξη αντιρρόπησης; **ROTEM:** rotational thromboelastometry, περιστροφική θρομβοελαστομετρία; **EXTEM:** extrinsically activated thromboelastometry, θρομβοελαστομετρία εξωγενούς ενεργοποίησης; **INTEM:** intrinsically activated thromboelastometry, θρομβοελαστομετρία ενδογενούς ενεργοποίησης; **FIBTEM:** fibrinogen activity thromboelastometry, θρομβοελαστομετρία δραστηριότητας ινωδογόνου

Ως προς τις CCTs, υψηλότερο ποσοστό ασθενών ομάδας ΟΕΧΗΑ σε σύγκριση με την ομάδα ΟΡΑ εμφάνιζε υποπηκτικότητα με βάση τις μετρήσεις INR ( $P < 0.001$ ), aPTT ( $P < 0.008$ ), αιμοπεταλίων ( $P < 0.028$ ) και ινωδογόνου ( $P < 0.02$ ) (Πίνακας 2).

**Πίνακας 2.** Σύγκριση κλινικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών, εργαστηριακών παραμέτρων και συμβατικών εξετάσεων πήξης και ποσοστών θνητότητας μεταξύ των ομάδων οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπαρκείας (ΟΕΧΗΑ) και οξείας ρήξης αντιρρόπησης (ΟΡΑ).

	Όλοι ασθενείς N=84	ΟΡΑ N=49	ΟΕΧΗΑ N=35	P value
<b>Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά</b>				
Ηλικία	60.0 (50.0-71.2)	60.0 (50-73.0)	57 (50.0-68.0)	0.552
Φύλο (Άνδρες)	69 (82.1%)	39 (79.6%)	30 (85.7%)	0.470
Αιτιολογία				
•Αλκοολική	43 (51.2%)	24 (49%)	19 (54.3%)	0.796
•Ιογενής	12 (14.3%)	8 (16.3%)	4 (11.4%)	
•Άλλη	29 (34.5%)	17 (34.7%)	12 (34.3%)	
<b>Βαρύτητα της ηπατικής νόσου</b>				
MELD score	18.0 (12.0-25.0)	15.0 (11.0-18.0)	30.0 (22-37.0)	< 0.001
Child Pugh score (points)	10 (9-13)	9 (8-11)	13 (10-14)	<0.001
Child Pugh class (N%)				
•A	5 (6%)	5 (10.2%)	0 (0%)	0.002
•B	25 (29.8%)	20 (40.8%)	5 (14.3%)	
•C	54 (64.8%)	24 (49%)	30 (85.7%)	
Οξεία νεφρική βλάβη (ONB)	38 (45.2%)	11 (22.4%)	27 (77.1%)	<0.001
<b>Εργαστηριακοί παράμετροι</b>				
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	10.0 (8.4-11.7)	10.4 (9.0-11.8)	9.1 (7.0-11.0)	0.032

Ολική χολερυθρίνη (mg/dl)	3.3 (1.5-8.2)	1.98 (1.3-4.8)	9.0 (3.2-16.9)	< 0.001
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων x10 <sup>9</sup> /L	5.32 (4.00-9.93)	4.53 (3.64-6.32)	7.20 (4.97-12.20)	<0.001
Αριθμός ουδετεροφίλων x 10 <sup>9</sup> /L	3.51 (2.62-7.17)	2.93 (2.22-4.18)	5.69 (3.35-9.46)	<0.001
Λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα	4.89 (2.87-9.03)	3.73 (2.37-7.01)	8.53 (4.23-16.72)	0.001
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	24.9 (11.1-54.2)	21.9 (8.0-44.9)	30.2 (12.45-77.27)	0.198
Κρεατινίνη (mg/dL)	1.1 (0.8-2.1)	0.8 (0.7-1.1)	2.1 (1.2-2.8)	< 0.001
Λευκοματίνη (g/dL)	2.90 (2.50-3.40)	3.0 (2.55-3.40)	2.90 (2.40-3.40)	0.504
<b>Συμβατικές εξετάσεις πήξης</b>				
INR > 1.5	38 (45.2%)	12 (24.5%)	26 (74.3%)	<0.001
APTT > 36 s	56 (66.7%)	27 (55.1)	29 (82.9)	0.008
Αιμοπετάλια < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	13 (15.5%)	4 (8.2%)	9 (25.7%)	0.028
Ινωδογόνο < 100 mg/dl	9 (10.7%)	2 (4.1%)	7 (20%)	0.020
<b>Θνητότητα</b>				
Θνητότητα 30 ημερών	15 (17.8%)	1 (2%)	14 (40%)	< 0.001
Θνητότητα 90 ημερών	23 (27.4%)	6 (12.2%)	17 (48.6%)	< 0.001

**OPA:** οξεία ρήξη ανπρρόπησης; **OEXHA:** οξεία επί χρονίας ηπατική ανεπάρκεια

### Έλεγχος ROTEM του πληθυσμού της μελέτης – Μελέτη των παραμέτρων του

Η πλειονότητα των επιμέρους παραμέτρων του ROTEM διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ασθενών με OEXHA ή OPA και των μαρτύρων (Πίνακας 3, Συμπληρωματικός Πίνακας 1).

**Πίνακας 3.** Σύγκριση μεμονωμένων τιμών παραμέτρων θρομβοελαστομετρίας μεταξύ ομάδων έλεγχου, οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπαρκείας (ΟΕΧΗΑ) και οξείας ρήξης αντιρρόπησης (ΟΡΑ).

ROTEM Τιμές Αναφοράς	Μάρτυρες	ΟΡΑ N=49	ΟΕΧΗΑ N=35	P1	P2	P3	P
<b>EXTEM</b>							
<b>CT (38-79) s</b>	69.5 (60.5-76.7)	66 (55-79)	75 (67-107)	0.008	0.033	0.721	0.018
<b>CFT (34-159) s</b>	94 (76.5-114.5)	143 (93-186)	150 (102-369)	0.131	<0.001	0.001	<0.001
<b>MCF (50-72) mm</b>	63 (61-64)	52 (26-57)	50 (33-59)	0.209	<0.001	<0.001	<0.001
<b>α-angle (63-83)<sup>0</sup></b>	73 (71-75.7)	70 (62.5-75)	63 (51-74.0)	0.048	0.007	0.022	0.006
<b>INTEM</b>							
<b>CT (100-240) s</b>	189 (162.7-202.5)	182 (159-208)	195 (170-257)	0.222	0.248	0.974	0.386
<b>CFT (30-110) s</b>	76.5 (63.2-83.2)	120 (86-160)	119 (82-297)	0.355	<0.001	<0.001	<0.001
<b>MCF (50-72) mm</b>	62 (60-67.5)	51 (48-57)	49 (35-58)	0.305	<0.001	<0.001	<0.001
<b>α-angle (70-73)<sup>0</sup></b>	73.5 (71-75)	71 (64.5-76)	70 (51-74)	0.157	0.028	0.067	0.042
<b>FIBTEM</b>							
<b>MCF (9-25) mm</b>	16.5 (14-19.7)	14 (11-19)	13 (6-20)	0.467	0.213	0.156	0.289

\*Οι διάμεσες τιμές (median values) αναφέρθηκαν με το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR) σε παρένθεση; \*\*P1, ΟΕΧΗΑ vs ΟΡΑ, P2, ΟΕΧΗΑ vs μάρτυρες, P3, ΟΡΑ vs μάρτυρες; P, σύγκριση μεταξύ και των 3 ομάδων

**CT:** clotting time, χρόνος πήξεως; **CFT:** clotting formation time, χρόνος σχηματισμού θρόμβου; **MCF:** maximum clot firmness, μέγιστη σταθερότητα θρόμβου; **α-angle:** γωνία α

**Συμπληρωματικός Πίνακας 1.** Σύγκριση μεμονωμένων τιμών παραμέτρων θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) σε αναλογίες εντός και εκτός εύρους μεταξύ ομάδων ΟΕΧΗΑ και ΟΡΑ.

Εύρος αναφοράς ROTEM	Όλοι N=84	ΟΡΑ N=49	ΟΕΧΗΑ N=35	P- value
<b>EXTEM</b>				
<b>CT (38-79) s</b>	71 (58-87)	66 (55-79)	75 (67-107)	<b>0.008</b>
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	28 (33.3%)	13 (26.5%)	15 (42.8%)	
Φυσιολογική τιμή	56 (66.6%)	36 (73.4%)	20 (57.1%)	0.293
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	Κανένα	Κανένα	Κανένα	
<b>CFT (34-159) s</b>	146 (97.2-221.7)	143 (93-186)	150 (102-369)	0.131
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	36 (42.8%)	20 (40.8%)	16 (45.7%)	
Φυσιολογική τιμή	48 (57.1%)	29 (59.2%)	19 (54.3%)	0.934
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	Κανένα	Κανένα	Κανένα	
<b>MCF (50-72) mm</b>	51 (41-58)	52 (26-57)	50 (33-59)	0.209
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	36 (42.8%)	19 (38.8%)	17 (48.6%)	
Φυσιολογική τιμή	47 (55.9%)	29 (59.2%)	18 (51.4%)	0.712
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	1 (1.2%)	1 (2%)	Κανένα	
<b>α-angle (63-83) °</b>	68 (59-75)	70 (62.5-75.0)	63 (51-74.0)	<b>0.048</b>
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	Κανένα	Κανένα	Κανένα	
Φυσιολογική τιμή	56 (66.6%)	37 (75.5%)	19 (54.3%)	0.126
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	28 (33.3%)	12 (24.5%)	16 (45.7%)	
<b>INTEM</b>				
<b>CT (100-240) s</b>	185 (163-216)	182 (159-208)	195 (170-257)	0.222
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	16 (19%)	7 (14.3%)	9 (25.7%)	
Φυσιολογική τιμή	65 (77.4%)	40 (81.6%)	25 (71.4%)	0.432
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	3 (3.6%)	2 (4.1%)	1 (2.8%)	

<b>CFT (30-110) s</b>	119.5 (85-190.5)	120 (86-160)	119 (82-297)	0.355
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	44 (52.4%)	27 (55.1%)	19 (54.3%)	
Φυσιολογική τιμή	40 (47.6%)	22 (44.9%)	16 (45.7%)	0.997
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	Κανένα	Κανένα	Κανένα	
<b>MCF (50-72) mm</b>	51 (42-57)	51 (48-57)	49 (35-58)	0.305
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	38 (45.2%)	20 (40.8%)	18 (51.4%)	
Φυσιολογική τιμή	45 (53.6%)	28 (57.1%)	17 (48.6%)	0.674
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	1 (1.2%)	1 (2%)	Κανένα	
<b>α-angle (70-73) °</b>	70 (61-76)	71(64.5-76)	70 (51-74)	0.157
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	39 (46.4%)	22 (44.9%)	17 (48.6%)	
Φυσιολογική τιμή	19 (22.6%)	12 (24.5%)	7 (20%)	0.886
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	26 (30.9%)	15 (30.6%)	11 (31.4%)	
<b>FIBTEM</b>				
<b>MCF (9-25) mm</b>	14 (11-20)	14 (11-19)	13 (6-20)	0.467
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	12 (14.3%)	4 (8.1%)	9 (25.7%)	
Φυσιολογική τιμή	65 (77.4%)	41 (83.7%)	23 (65.7%)	0.085
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	7 (8.3%)	4 (8.1%)	3 (8.6%)	
<b>Γενικό προφίλ πήξης</b>				
Υποπηκτικό (σίγουρο, definite)	37 (44%)	19 (38.8%)	18 (51.4%)	0.509
Μη υποπηκτικό	41 (48.8%)	26 (53%)	15 (42.8%)	
Υπερπηκτικό	6 (7.1%)	4 (8.2%)	2 (5.7%)	

\*Οι διάμεσες τιμές (*median values*) αναφέρθηκαν με το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (*interquartile range, IQR*) σε παρένθεση; \*\*Ως «υποπηκτικό» προφίλ (*'hyprocoagulable' trace*) ορίστηκε εάν 4 ή περισσότερες παράμετροι του ROTEM, που αξιολογούν το σχηματισμό του θρόμβου και τη σταθερότητα του, υποδηλώνουν την υποπηκτικότητα (σαφές υποπηκτικότητα, *definite hyprocoagulability*) σύμφωνα με τον ορισμό από τους Blasi et al.<sup>145</sup> και τους Gounêa G et al.<sup>156</sup> Ως «υπερπηκτικό» προφίλ (*'hypercoagulable' trace*) ορίστηκε, αν τουλάχιστον δυο παράμετροι TEM παρουσίαζαν ενδείξεις υπερπηκτικότητας.<sup>145</sup> **CT:** clotting time, χρόνος πήξεως; **CFT:** clotting formation time, χρόνος σχηματισμού θρόμβου; **MCF:** maximum clot firmness, μέγιστη σκληρότητα θρόμβου

Οι ασθενείς της ομάδας ΟΕΧΗΑ εμφάνισαν περισσότερα χαρακτηριστικά υποπηκτικότητας σε σύγκριση με εκείνους της ομάδας ΟΡΑ, χωρίς όμως να φθάνει σε στατιστική σημαντικότητα με εξαίρεση τον παρατεταμένο CT και την μειωμένη τιμή της α-angle στην EXTEM ( $P = 0.008$  και  $P = 0.048$ , αντίστοιχα) (Πίνακας 3). Η χωριστή ανάλυση των επιμέρους συστατικών της ROTEM στην ΟΕΧΗΑ έδειξε, ότι οι Βαθμοί ΟΕΧΗΑ II και III εμφάνιζαν συχνότερα υποπηκτικότητα σε σύγκριση με Βαθμού I ΟΕΧΗΑ, αντίστοιχα. (Συμπληρωματικός Πίνακας 2).

**Συμπληρωματικός πίνακας 2.** Σύγκριση μεμονωμένων τιμών παραμέτρων θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) σε αναλογίες εντός και εκτός εύρους μεταξύ των Βαθμών I και II/III ΟΕΧΗΑ.

Εύρος αναφοράς ROTEM	Όλοι ΟΕΧΗΑ N=35	ΟΕΧΗΑ Βαθμός I N=20	ΟΕΧΗΑ Βαθμοί II/III N=15	P-value
<b>EXTEM</b>				
<b>CT (38-79) s</b>				
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	15 (42.8%)	3 (15%)	12 (80%)	<0.001
Φυσιολογική τιμή	20 (57.1%)	17 (85%)	3 (20%)	
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	Κανένα	Κανένα	Κανένα	
<b>CFT (34-159) s</b>				
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	16 (45.7%)	6 (30%)	10 (66.7%)	0.031
Φυσιολογική τιμή	19 (54.3%)	14 (70%)	5 (33.3%)	
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	Κανένα	Κανένα	Κανένα	
<b>MCF (50-72) mm</b>				
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	17 (48.6%)	7 (35%)	10 (66.7%)	0.064
Φυσιολογική τιμή	18 (51.4%)	13 (65%)	5 (33.3%)	
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	Κανένα	Κανένα	Κανένα	



φυσιολογική τιμή				
<b><math>\alpha</math>-angle (63-83)°</b>				
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	Κανένα	Κανένα	Κανένα	
Φυσιολογική τιμή	19 (54.3%)	14 (70%)	5 (33.3%)	0.031
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	16 (45.7%)	6 (30%)	10 (66.7%)	
<b>INTEM</b>				
<b>CT (100-240) s</b>				
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	9 (25.7%)	2 (10%)	7 (46.7%)	0.040
Φυσιολογική τιμή	25 (71.4%)	17 (85%)	8 (53.3%)	
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	1 (2.8%)	1 (5%)	0	
<b>CFT (30-110) s</b>				
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	19 (54.3%)	8 (40%)	11 (73.3%)	0.050
Φυσιολογική τιμή	16 (45.7%)	12 (60%)	4 (26.7%)	
N% belownormal	Κανένα	Κανένα	Κανένα	
<b>MCF (50-72) mm</b>				
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	18 (51.4%)	7 (35%)	11 (73.3%)	0.025
Φυσιολογική τιμή	17 (48.6%)	13 (65%)	4 (26.7%)	
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	Κανένα	Κανένα	Κανένα	
<b><math>\alpha</math>-angle (70-73)°</b>				
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	17 (48.6%)	7 (35%)	10 (66.7%)	0.105
Φυσιολογική τιμή	7 (20%)	4 (20%)	3 (20%)	
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	11 (31.4%)	9 (45%)	2 (13.3%)	
<b>FIBTEM</b>				
<b>MCF (9-25) mm</b>				
N% κάτω από φυσιολογική τιμή	9 (25.7%)	3 (15%)	6 (40%)	0.246

Φυσιολογική τιμή	23 (65.7%)	15 (75%)	8 (53.3%)
N% πάνω από φυσιολογική τιμή	3 (8.6%)	2 (10%)	1 (6.7%)

\*Οι διάμεσες τιμές (*median values*) αναφέρθηκαν με το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (*interquartile range, IQR*) σε παρένθεση;

**CT:** clotting time, χρόνος πήξεως; **CFT:** clotting formation time, χρόνος σχηματισμού θρόμβου; **MCF:** maximum clot firmness, μέγιστη σκληρότητα θρόμβου; **ΟΕΧΗΑ:** οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια

Ως προς τους ασθενείς, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια του «υποπηκτικού» προφίλ, οι ομάδες ΟΕΧΗΑ και ΟΡΑ είχαν συγκρίσιμα ποσοστά (51.5% έναντι 38.5%, αντίστοιχα) (Πίνακας 4).

**Πίνακας 4.** Σύγκριση κλινικών και εργαστηριακών χαρακτηριστικών μεταξύ ασθενών με «Υποπηκτικό» (ΥΠ) και «Μη υποπηκτικό» προφίλ (Μη ΥΠ).

	Υποπηκτικό προφίλ N=37	Μη Υποπηκτικό προφίλ N=47	P value
<b>Ηλικία</b>	55 (49-68)	60 (52-73)	0.208
<b>Φύλο (Ανδρες%)</b>	30 (81.1%)	39 (82.9%)	0.822
<b>Αιτιολογία</b>			
•Αλκοολική	17 (45.9%)	26 (55.3%)	
•Ιογενής	7 (18.9%)	5 (10.6%)	
•Άλλη	13 (35.1%)	16 (34.0%)	
<b>MELD score</b>	23 (17-34.5)	15 (11-21)	P<0.001
<b>Child Pugh score (points)</b>	13 (10-14)	10 (8-11)	P<0.001
<b>Child Pugh class</b>			
•A	2 (5.4%)	3 (6.4%)	0.012
•B	5 (13.5%)	20 (42.5%)	
•C	30 (81.1%)	24 (51.1%)	
<b>Κιρσοραγία (ναι, %)</b>	8 (17%)	3 (8.1%)	0.120
<b>ΟΕΧΗΑ</b>	18 (51.4%)	17 (48.5%)	0.515
<b>ΟΡΑ</b>	19 (38.8%)	30 (61.2%)	
<b>Βαθμοί ΟΕΧΗΑ (35 ασθενείς)</b>			
•Βαθμός I	7 (38.8%)	13 (76.4%)	0.047
•Βαθμός II	8 (44.4%)	4 (23.5%)	

•Βαθμός III	3 (16.6%)	0	
Οξεία νεφρική βλάβη	17 (45.9%)	21 (44.7%)	0.908
Λοίμωξη	11 (25.5%)	8 (18%)	0.384
Λόγος ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα	7.0 (3.4-12.7)	4.5 (2.8-7.7)	0.229
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων x 10 <sup>9</sup> /L	5.56 (3.64-8.06)	5.29 (4.37-9.84)	0.537
Αριθμός ουδετεροφίλων x 10 <sup>9</sup> /L	3.77 (2.46-6.88)	3.49(2.75-7.48)	0.525
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/dL)	24.7 (6.9-54.8)	24.9 (13.0-54.2)	0.383
Κρεατινίνη (mg/dL)	1.1 (0.8-2.1)	0.9 (0.8-1.8)	0.734
Θνητότητα 30 ημερών	11 (29.7%)	4 (8.5%)	0.012
Θνητότητα 90 ημερών	12 (32.4%)	12 (25.5%)	0.358

\*Ως «υποπηκτικό» προφίλ ('hyocoagulable' trace) ορίστηκε εάν 4 ή περισσότερες παράμετροι του ROTEM, που αξιολογούν το σχηματισμό του θρόμβου και τη σταθερότητα του, υποδηλώνουν την υποπηκτικότητα (σαφές υποπηκτικότητα, definite hyocoagulability) σύμφωνα με τον ορισμό από τους Blasi et al.<sup>145</sup> και τους Gounêa G et al.<sup>156</sup>

Οι ασθενείς με «υποπηκτικό» προφίλ (N = 37) σε σύγκριση με εκείνους με «μη-υποπηκτικό» (N = 47) είχαν βαρύτερη ηπατική νόσο, σύμφωνα με τις βαθμολογίες MELD ( $P < 0.001$ ) και Child –Pugh ( $P < 0.001$ ).

Όταν στη συνέχεια, μελετήθηκε ξεχωριστά η ομάδα της ΟΕΧΗΑ, φάνηκε, οι ασθενείς με «υποπηκτικό» προφίλ, σε σχέση με εκείνους με «μη-υποπηκτικό», είχαν βαρύτερη οργανική ανεπάρκεια και συνεπώς παρουσίασαν συχνότερα ΟΕΧΗΑ Βαθμού II και III έναντι του Βαθμού I, σε σχέση με εκείνους με «μη-υποπηκτικό» προφίλ ( $P < 0.047$ ). Παρόλα αυτά, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην ομάδα ΟΕΧΗΑ μεταξύ των ασθενών με «υποπηκτικό» και «μη-υποπηκτικό» προφίλ, ως προς την αιτιολογία της ηπατικής νόσου, την λοίμωξη, την ΟΝΒ, τους δείκτες φλεγμονώδους αντίδρασης ή τα επεισόδια κίρσορραγίας, που διαγνώστηκαν εντός 48 ωρών μετά την εισαγωγή.

Οι ασθενείς με «υπερπηκτικό» προφίλ ήταν μόνο 2 (5.7%) και 4 (8.2%) στις ομάδες ΟΕΧΗΑ και ΟΡΑ, αντίστοιχα (**Συμπληρωματικός Πίνακας 1**). Συνεπώς, αναλύθηκαν ως μέρος της ομάδας των ασθενών, που παρουσίαζαν «μη

υποπηκτικό» προφίλ, όπως ήδη προαναφέρθηκε στην παράγραφο των Μεθόδων. Δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια θρόμβωσης σε ασθενείς με «υπερπηκτικό» προφίλ κατά την εισαγωγή ή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Οι μεταβλητές της ROTEM, φυσιολογικές και εκτός εύρους, παρουσιάζονται λεπτομερώς στο **Συμπληρωματικό Πίνακα 1**.

#### **Συσχέτιση Spearman μεταξύ παραμέτρων ROTEM και εργαστηριακών παραμέτρων των βαθμολογιών MELD ή Child-Pugh (INR, ολική χολερυθρίνη, κρεατινίνη και λευκωματίνη)**

Οι παράμετροι του ROTEM, οι οποίοι εμφάνισαν την ισχυρότερη συσχέτιση με το INR ήταν: MCF EXTEM ( $r = -0.582, P < 0.001$ ), MCF INTEM ( $r = -0.582, P < 0.001$ ) και CT EXTEM ( $r = 0.507, P < 0.001$ ). Καμιά παράμετρος του ROTEM δεν εμφάνιζε ισχυρή συσχέτιση με την ολική χολερυθρίνη, την κρεατινίνη, την λευκωματίνη ή την βαθμολογία MELD ( $|r| < 0.5$ ).

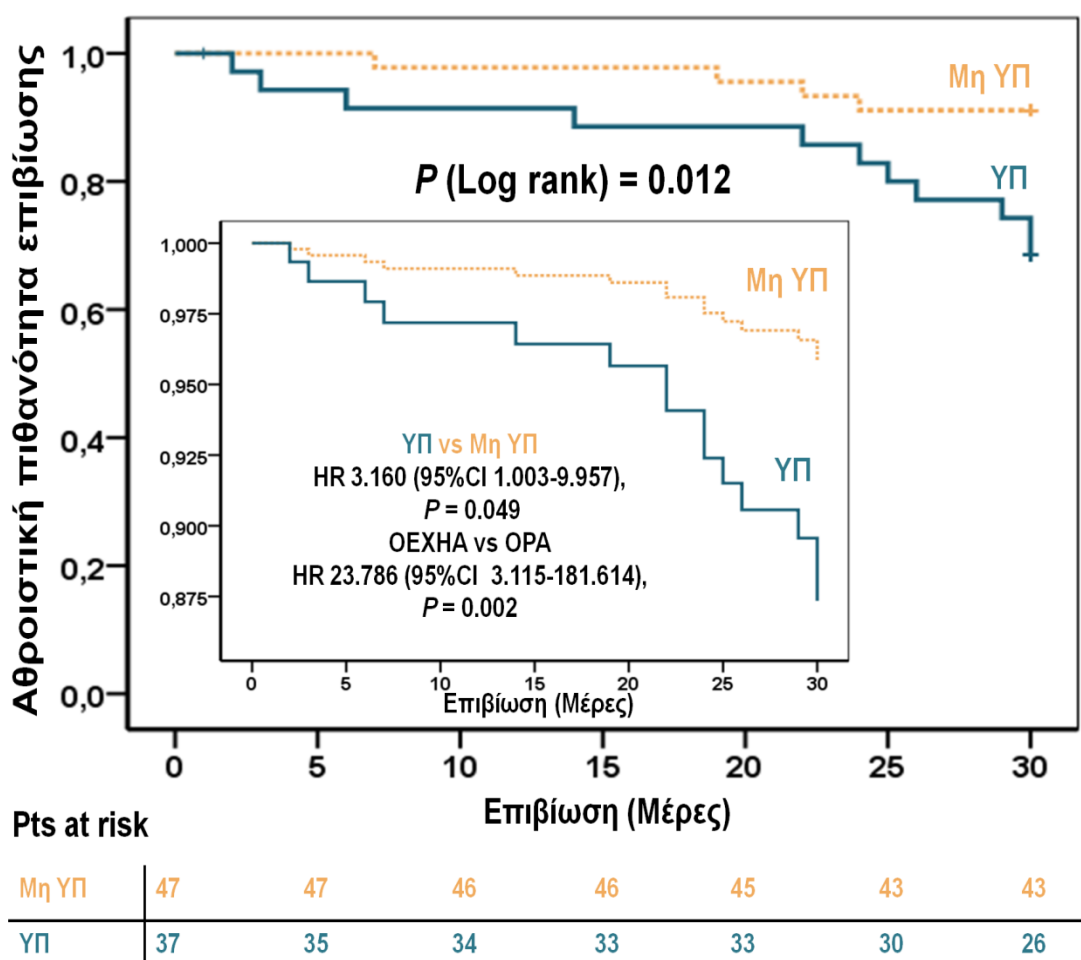
#### **Μελέτη επιβίωσης**

Όπως αναμενόταν, η ανάλυση της καμπύλης Kaplan-Meier έδειξε μεγαλύτερη θνητότητα 30 και 90 ημερών στην ομάδα ΟΕΧΗΑ, σε σύγκριση με εκείνη της ΟΡΑ. Ποσοστό 40% και 48.6% των ασθενών της ομάδας ΟΕΧΗΑ απεβίωσε στις 30 και στις 90 μέρες, έναντι 2% και 12.2% της ομάδας ΟΡΑ, αντίστοιχα (Log-rank  $P < 0.001$  για αμφότερα) (**Πίνακας 2**).

Στο σύνολο των ασθενών, αυτοί με «υποπηκτικό» προφίλ εμφάνισαν υψηλότερη θνητότητα 30 ημερών (Log-rank  $P = 0.012$ ) (**Εικόνα 3**), αλλά όχι υψηλότερη θνητότητα 90 ημερών σε σύγκριση με τους εκείνους με «μη-υποπηκτικό» προφίλ (Log-rank  $P = 0.358$ ) (**Πίνακας 4**). Η μονοπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης Cox έδειξε, ότι η CRP και ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και των ουδετερόφιλων δεν εμφάνιζαν συσχέτιση με την θνητότητα. Ωστόσο, οι μεταβλητές: NLR, «υποπηκτικό» προφίλ συγκριτικά με «μη-υποπηκτικό» και η ΟΕΧΗΑ συγκριτικά με την ΟΡΑ εμφάνιζαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την θνητότητα 30 ημερών στο σύνολο των ασθενών ( $P = 0.002, P = 0.02$  και  $P = 0.002$ , αντίστοιχα). Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο παλινδρόμησης COX, μόνο οι δυο μεταβλητές: «υποπηκτικό» προφίλ σε σχέση με «μη-υποπηκτικό» και η κατάσταση ΟΕΧΗΑ έναντι ΟΡΑ παρέμειναν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας 30 ημερών, μετά από προσαρμογή ως προς το φύλο, την ηλικία και τον NLR, εμφανίζοντας αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (HR)

κατά περίπου 3.2 και 23.8 φορές ( $P = 0.049$  και  $P = 0.002$ , αντίστοιχα) (**Εικόνα 3, Πίνακας 5**).

**Εικόνα 3.** Οι καμπύλες Kaplan-Meier και Cox στο σύνολο των ασθενών. Η καμπύλη Kaplan-Meier απεικονίζει την παρατηρούμενη πιθανότητα επιβίωσης στις 30 ημέρες σε ασθενείς με «υποπηκτικό» προφίλ σε σύγκριση με ασθενείς με «μη-υποπηκτικό» προφίλ (όλοι οι υπόλοιποι). Το ένθετο (καμπύλη Cox) απεικονίζει την προβλεπόμενη πιθανότητα επιβίωσης του «υποπηκτικού» προφίλ σε σύγκριση με το «μη-υποπηκτικό» προφίλ μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο, NLR και την μεταβλητή ομάδα ΟΕΧΗΑ (ΟΕΧΗΑ έναντι ΟΡΑ).



**ΥΠ:** «Υποπηκτικό» προφίλ; **Μη ΥΠ:** «Μη-υποπηκτικό» προφίλ; **NLR:** neutrophil-to-lymphocyte ratio, λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα; **HR:** Hazard ratios, σχετικοί κίνδυνοι; **95% CI:** 95% confidence intervals, 95% όρια αξιοπιστίας; **Pts at risk:** patients at risk, ασθενείς σε κίνδυνο; **ΟΕΧΗΑ:** οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια; **ΟΡΑ:** οξεία ρήξη αντιρρόπησης

**Πίνακας 5.** Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση για παράγοντες που προβλέπουν θνητότητα 30 ημερών σε όλους τους ασθενείς (ομάδες OPA και OEXHA)

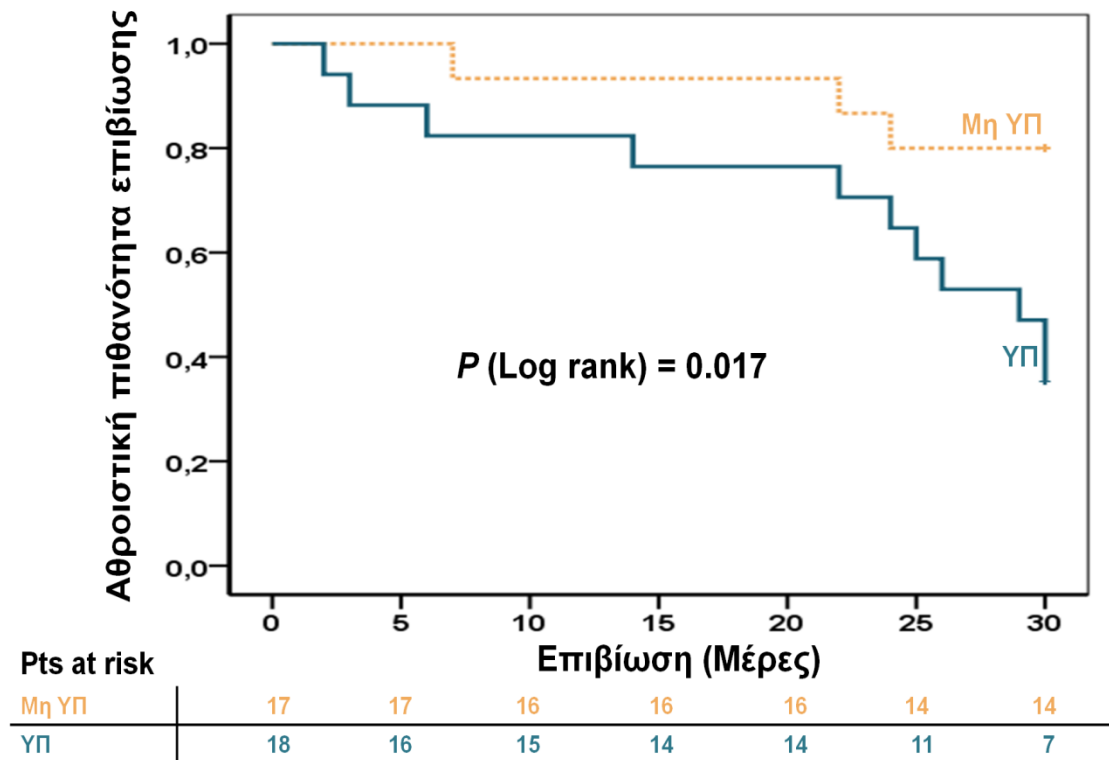
	Μονοπαραγοντική ανάλυση		Πολυπαραγοντική ανάλυση	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Ηλικία (ανά 1 έτους)	0.997 (0.957-1.039)	0.879		
Φύλο (άνδρες vs γυναίκες)	1.477 (0.333-6.546)	0.608		
«Υποπηκτικό» vs «Μη-υποπηκτικό» προφίλ	3.901 (1.242-12.256)	0.02	3.160 (1.003-9.957)	0.049
OEXHA vs OPA <sup>1</sup>	26.241 (3.446-199.813)	0.002	23.786 (3.115-181.614)	0.002
NLR	1.058 (1.021-1.097)	0.002		

\*Ως «υποπηκτικό» προφίλ ('hyprocoagulable' προφίλ) ορίστηκε όταν 4 ή περισσότερες παράμετροι του ROTEM, που αξιολογούν το σχηματισμό του θρόμβου και τη σταθερότητα του, υποδηλώνουν υποπηκτικότητα (σαφής υποπηκτικότητα, definite hyprocoagulability) σύμφωνα με τον ορισμό από τους Blasi et al.<sup>145</sup> και τους Gounéa G et al.<sup>156</sup>; **OEXHA**: οξεία επί χρονίας ηπατική ανεπάρκεια, **OPA**: οξεία ρήξη αντιρρόπησης; **NLR**: neutrophil-to-lymphocyte ratio, λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα

Ως προς την ομάδα OEXHA, 11 από τους 14 (78.5%) των ασθενών οι οποίοι απεβίωσαν στις 30 ημέρες εμφάνιζαν το «υποπηκτικό» προφίλ TEM (Log-rank  $P = 0.017$ ) (**Εικόνα 4**). Κανένας ασθενής με «υποπηκτικό» προφίλ δεν απεβίωσε λόγω κίρσοραγίας ή αιμορραγίας μη κίρσικης αιτιολογίας.

Ένας και έξι ασθενείς από την ομάδα OPA απεβίωσαν στις 30 και 90 ημέρες, αντίστοιχα. Κανένας από αυτούς δεν εμφάνιζε «υποπηκτικό» προφίλ. Συνεπώς, ήταν εμφανές, ότι η θνητότητα στην ομάδα OPA δεν συσχετιζόταν με τον «υποπηκτικό» προφίλ.

**Εικόνα 4.** Καμπύλη Kaplan-Meier στην ομάδα της οξείας επί χρόνιας ηπατικής ανεπαρκείας. Παρατηρούμενη μη προσαρμοσμένη πιθανότητα επιβίωσης στις 30 ημέρες σε ασθενείς με «υποπηκτικό» προφίλ σε σύγκριση με ασθενείς με «μη-υποπηκτικό» προφίλ (όλοι οι υπόλοιποι).



**ΥΠ:** «Υποπηκτικό» προφίλ; **Μη ΥΠ:** «Μη-υποπηκτικό» προφίλ; **Pts at risk:** patients at risk, ασθενείς σε κίνδυνο

## Συζήτηση

Σε αυτή την μελέτη, το σαφές «υποπηκτικό» προφίλ, όπως αυτό καθορίστηκε από τον συνδυασμό τουλάχιστον 4 παραμέτρων TEM, που κατεδείκνυαν υποπηκτικότητα, υπήρχε σε αμφότερες τις ομάδες ΟΕΧΗΑ και ΟΡΑ και εμφάνιζε συσχέτιση με την βαρύτητα της ηπατικής νόσου στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης. Η πρώιμη θνητότητα εμφάνιζε συσχέτιση με την ΟΕΧΗΑ και το «υποπηκτικό» προφίλ. Εν τούτοις, το «υποπηκτικό» προφίλ δεν είχε κανένα ρόλο στην θνητότητα των 30 ή 90 ημερών της ομάδας ΟΡΑ.

Επί μέρους παράμετροι του ROTEM έδειξαν υψηλότερα ποσοστά υποπηκτικότητας σε αμφότερες τις ομάδες, ΟΕΧΗΑ και ΟΡΑ, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Ωστόσο, οι περισσότερες από αυτές τις παραμέτρους δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ομάδων ΟΕΧΗΑ και ΟΡΑ, ένα εύρημα που είχε ήδη αναφερθεί από προηγούμενους ερευνητές.<sup>144</sup>

Το ROTEM χρησιμοποιείται κυρίως για την εκτίμηση της δυναμικής και της σταθερότητας του θρόμβου.<sup>125,141</sup> Υπάρχουν στοιχεία, ότι ενδέχεται να συμβάλει με επιτυχία στην μείωση των μεταγγίσεων του αίματος και των παραγώγων του, της χορήγησης των παραγόντων πήξεως και των αντινωδολυτικών φαρμάκων κατά τη μεταμόσχευση του ήπατος ή των άλλων παρεμβάσεων.<sup>145,146,156</sup> Οι παράμετροι του ROTEM αξιολογούν τις ιδιότητες του θρόμβου από την έναρξη του σχηματισμού θρόμβου ως την λύση του.<sup>125,141,144</sup> Ωστόσο στην τρέχουσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε μια πιο απλοποιημένη μέθοδος για τον καθορισμό των διαφορετικών προφίλ της αιμόστασης και την ερμηνεία της κλινικής σημασίας της. Το «υποπηκτικό» προφίλ διαπιστώθηκε στους μισούς περίπου ασθενείς με ΟΕΧΗΑ και στο ένα τρίτο των ασθενών με ΟΡΑ, συχνότητα συγκρίσιμη με εκείνη προηγούμενων μελετών.<sup>145,156</sup> Όπως διαπιστώσαμε, από το σύνολο των ασθενών της μελέτης, οι ασθενείς με «υποπηκτικό» προφίλ είχαν υψηλότερες βαθμολογίες MELD και Child-Pugh. Αυτό το αποτέλεσμα ήταν επίσης εμφανές στην ομάδα ΟΕΧΗΑ, καθώς περισσότεροι ασθενείς με ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων ταξινομήθηκαν ως έχοντες «υποπηκτικό» προφίλ με βάση την δοκιμασία TEM, σε σύγκριση με όσους είχαν ανεπάρκεια λιγότερων οργάνων. Επί πλέον, οι ασθενείς με ΟΕΧΗΑ και προχωρημένη πολυοργανική ανεπάρκεια εμφάνιζαν μεγαλύτερη συχνότητα στα επί μέρους



στοιχεία υποπηκτικότητας του ROTEM σε σύγκριση με όσους είχαν ανεπάρκεια λιγότερων οργάνων. Οι Kohli *et al.*<sup>157</sup> και Shamseddeen *et al.*<sup>158</sup> υπέθεσαν, ότι η σχέση των συντελεστών του ROTEM με τις παραμέτρους βαρύτητας της νόσου ενδέχεται να εξηγείται εν μέρει από τον διπλό χαρακτήρα του INR ως δείκτη διαταραχής της πήξεως, ο οποίος σχετίζεται με τις παραμέτρους της δοκιμασίας VET και ως στοιχείο των βαθμολογιών MELD, Child-Pugh και CLIF-C ACLF. Οι ίδιοι ανέφεραν, επίσης, ότι δύο παράμετροι TEG εμφάνιζαν στενή συσχέτιση με την κρεατινίνη και την ολική χολερυθρίνη, δηλαδή, με τα δύο στοιχεία των βαθμολογιών MELD και Child-Pugh.<sup>157,158</sup>

Στον πληθυσμό της δικής μας μελέτης διαπιστώσαμε, ότι μόνο το INR εμφάνιζε στενή συσχέτιση με κάποιες παραμέτρους του ROTEM. Οι τιμές της κρεατινίνης, της ολικής χολερυθρίνης και της λευκωματίνης που περιλαμβάνονται στα MELD, CLIF-C OEXHA ή/και Child-Pugh δεν εμφάνιζαν στενή συσχέτιση ( $r < 0.5$ ) με τις παραμέτρους TEM. Επιπλέον, το MELD δεν εμφάνιζε συσχέτιση με οποιανδήποτε από τις τιμές του ROTEM.

Η χρησιμότητα των τιμών TEM για την πρόγνωση της θνητότητας είναι αμφισβητούμενη στην βιβλιογραφία. Λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει το TEM, ως δυνητικό προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης. Οι Rashidi-Alavijeh *et al.* διαπίστωσαν, ότι οι συμβατικές δοκιμασίες πήξεως υπερτερούσαν των τιμών TEM για την πρόγνωση της επιβίωσης χωρίς μεταμόσχευση σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με κίρρωση ήπατος.<sup>151</sup> Ομοίως, οι Dimitrescu *et al.* δεν διαπίστωσαν οποιανδήποτε συσχέτιση μεταξύ των τιμών TEM και των βαθμολογιών βαρύτητας της κίρρωσης.<sup>159</sup> Επιπλέον, οι Hugenholtz *et al.* δεν κατέγραψαν οποιανδήποτε συσχέτιση των τιμών TEM με την έκβαση<sup>160</sup> σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς με κίρρωση ήπατος. Οι Seesle *et al.* ανέφεραν, ότι ορισμένες CCTs (PT, aPTT, INR) και παράμετροι TEM αποτελούσαν καλούς προγνωστικούς παράγοντες επιβίωσης σε μονοπαραγοντική, αλλά όχι και σε πολυπαραγοντική ανάλυση.<sup>135</sup> Ωστόσο, τα χαρακτηριστικά των πληθυσμών των ασθενών σε κάποιες από τις προαναφερθείσες μελέτες ήταν διαφορετικά από εκείνα της παρούσης μελέτης, καθώς περιλάμβαναν μη νοσηλευόμενους ασθενείς χωρίς επεισόδια οξείας ρήξης αντιρρόπησης<sup>151,160</sup> ή/και δεν χρησιμοποίησαν το «υποπηκτικό» προφίλ για τον χαρακτηρισμό του πληθυσμού της μελέτης.<sup>135,151,159</sup>

Αντιθέτως, οι Blasi *et al.* διαπίστωσαν, ότι το TEM αποτελεί πολύτιμο προγνωστικό εργαλείο σε ασθενείς με OEXHA ή OPA.<sup>145</sup> και διαπίστωσαν, ότι

το «υποπηκτικό» προφίλ αποδείχθηκε αρνητικός προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης, και η CT EXTEM κατά την έναρξη της μελέτης θεωρήθηκε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας πρώιμης θνητότητας συνολικά, αλλά και σε ασθενείς με ΟΕΧΗΑ.

Στην τρέχουσα μελέτη, διαπιστώσαμε ότι το «υποπηκτικό» προφίλ, αποτελούσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα δυσμενούς έκβασης σε όλο το πληθυσμό της μελέτης, μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο, την κατάσταση ΟΕΧΗΑ έναντι ΟΡΑ και την συστηματική φλεγμονή, όπως αυτή εκφράζεται από NLR. Οι ασθενείς, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια του «υποπηκτικού» προφίλ διέτρεχαν σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο θανάτου σε σύγκριση με εκείνους, που δεν πληρούσαν τα κριτήρια. Η κατάσταση ΟΕΧΗΑ διαπιστώθηκε επίσης ότι αποτελούσε ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης, που αύξαινε τον κίνδυνο θανάτου κατά 24 φορές.

Αναλύοντας χωριστά την ομάδα ΟΕΧΗΑ, το «υποπηκτικό» προφίλ εμφάνισε συσχέτιση με μεγαλύτερο βαθμό ΟΕΧΗΑ και εμφανίστηκε σε ποσοστό 80% ασθενών, οι οποίοι απεβίωσαν. Κατά περίεργο τρόπο, κανένας από τους ασθενείς με τις συνολικές διαταραχές στον σχηματισμό και την σταθερότητα του θρόμβου δεν απεβίωσε λόγω αιμορραγίας.<sup>43,125</sup> Έτσι, αυτή η σοβαρή διαταραχή της πήξεως προς υποπηκτικότητα, που συνοδεύει τη βαρύτητα της ηπατικής βλάβης και την πολυοργανική ανεπάρκεια, θα μπορούσε να εξατομικεύσει την αντιμετώπιση των ασθενών με ΟΕΧΗΑ.

Ως προς την ομάδα ΟΡΑ, διαπιστώσαμε, ότι το «υποπηκτικό» προφίλ δεν εμφάνιζε συσχέτιση με την θνητότητα, καθώς κανένας από όσους απεβίωσαν στις 30 ή 90 ημέρες δεν εμφάνιζε αυτό το συγκεκριμένο προφίλ. Επιπλέον, ο χρόνος παρακολούθησης για την διερεύνηση της εκδήλωσης ΟΕΧΗΑ σε ασθενείς με ΟΡΑ ήταν περιορισμένος (3 μήνες).

Τα διαφορετικά «υποπηκτικά» προφίλ, που δυνητικά εκτιμώνται από συσκευές σφαιρικής εκτίμησης της αιμόστασης κατά τον χρόνο έναρξης της θεραπείας άλλων νόσων και διαταραχών, έχουν θεωρηθεί, ότι αποτελούν πολύτιμους προγνωστικούς παράγοντες δυσμενούς έκβασης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.<sup>161,162</sup>

Η μελέτη μας έχει τα εξής πλεονεκτήματα: Καταρχήν, χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου από υγιή άτομα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Ωστόσο, είναι

πρωτότυπη κυρίως διότι ως τώρα μόνο μια μελέτη έχει διερευνήσει τον προγνωστικό ρόλο των θρομβοελαστομετρικών δοκιμασιών στην ΟΕΧΗΑ. Με άλλα λόγια, η χρήση των αποτελεσμάτων του TEM χρησιμοποιήθηκε ως προγνωστικό εργαλείο για την επιβίωση, με σημαντικά ευρήματα.

Από την άλλη πλευρά η μελέτη έχει μειονεκτήματα: Τα ευρήματα βασίστηκαν σε δεδομένα από ένα μόνο Κέντρο και δεν είναι διαθέσιμη ομάδα επιβεβαίωσης των αποτελεσμάτων. Δεν καταγράφηκαν, ούτε αναλύθηκαν αποτελέσματα ινωδόλυσης. Δεν διενεργήθηκε πλήρης αιμοστατική εκτίμηση, που θα περιλάμβανε δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης με και χωρίς θρομβομοδουλίνη.<sup>163</sup> Επιπλέον, δεν εξετάστηκε ο λόγος του αντιγόνου του παράγοντα von Willebrand προς τα αιμοπετάλια (vWf antigen to PLT ratio, VITRO) ή ο λόγος μεταξύ συσσώρευσης αιμοπεταλίων και αριθμού αιμοπεταλίων (PLT ratio), οι οποίοι αποτελούν βιολογικούς δείκτες της δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων για την πρόγνωση της εξέλιξης της ηπατοπάθειας και της επιβίωσης.<sup>164, 165</sup>

Συμπερασματικά, το «υποπηκτικό» προφίλ, δηλαδή ένας συνδυασμός διαταραχών των χαρακτηριστικών του θρόμβου, που αξιολογείται μέσω θρομβοελαστομετρίας, εμφάνιζε συσχέτιση με την βαρύτητα της ηπατικής νόσου και την βραχυπρόθεσμη θνητότητα. Αν και το «υποπηκτικό» προφίλ εμφάνιζε όμοια συχνότητα μεταξύ των ομάδων (ΟΕΧΗΑ και ΟΡΑ), είχε μεγαλύτερη σημασία στην ομάδα ΟΕΧΗΑ, καθώς συσχετιζόταν με υψηλό κίνδυνο θανάτου ανεξάρτητα από την ύπαρξη αιμορραγίας.

## Περίληψη 1

### Εισαγωγή:

Οι ιξωδοελαστικές δοκιμασίες της πήξεως αποτελούν σύγχρονη προσέγγιση για την αξιολόγηση τόσο των προπηκτικών, όσο και των αντιπηκτικών παραγόντων της πήξεως, της ινωδύλωσης και της σταθερότητας του θρόμβου. Επίσης, προσφέρουν μια πιο ακριβή εκτίμηση των διαταραχών της πήξης σε σύγκριση με τις συμβατικές δοκιμασίες. Η κλινική τους αξία και ο προγνωστικός ρόλος τους στην οξεία επί χρονίας ηπατική ανεπάρκεια (ΟΕΧΗΑ) και στην οξεία ρήξη αντιρρόπησης (ΟΡΑ) δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς.

### Στόχοι:

Η αξιολόγηση των ιδιοτήτων και της προγνωστικής αξίας του προφίλ της πήξεως βάσει μετρήσεων της Περιτροφικής Θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) σε ΟΕΧΗΑ και ΟΡΑ.

### Μέθοδοι:

Μελετήθηκαν προοπτικά 84 διαδοχικοί ασθενείς, (35 με ΟΕΧΗΑ και 49 με ΟΡΑ). Είκοσι υγιή άτομα, αντίστοιχα ως προς ηλικία και φύλο, χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Το «υποπηκτικό» προφίλ ορίστηκε, ως παρουσία τουλάχιστον 4 παραμέτρων του ROTEM, που μετρήθηκαν εκτός ορίων. Το «υποπηκτικό» ή το «μη υποπηκτικό» προφίλ αξιολογήθηκαν κατά την εισαγωγή με βάση 9 παραμέτρους της ROTEM και, η θνητότητα καταγράφηκε στις 30 και στις 90 ημέρες.

### Αποτελέσματα:

Σε ασθενείς με ΟΕΧΗΑ ή ΟΡΑ, οι επιμέρους παράμετροι του ROTEM παρουσίαζαν μεγαλύτερη υποπηκτικότητα σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Το «υποπηκτικό» προφίλ συσχετίστηκε με πιο σοβαρή ηπατική νόσο, με βάση τις βαθμολογίες MELD ή Child-Pugh ( $P < 0.001$ , αμφότερα) και υψηλότερη θνητότητα 30 ημερών (Log-rank  $P = 0.012$ ). Το «υποπηκτικό» προφίλ (HR: 3.160, 95% CI: 1.003-9.957,  $P = 0.049$ ) και ο βαθμός ΟΕΧΗΑ (HR: 23.786, 95% CI: 3.115-181.614,  $P = 0.002$ ) αποτελούσαν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες

της θνητότητας 30 ημερών σε πολυπαραγοντικό μοντέλο COX. Το υψηλό ποσοστό της πρώιμης θνητότητας διαπιστώθηκε σε ασθενείς με το «υποπηκτικό» προφίλ σε σύγκριση με εκείνους με το «μη-υποπηκτικό» προφίλ (Log-rank  $P = 0.017$ ). Το «υποπηκτικό» προφίλ δεν εμφάνισε συσχέτιση με την θνητότητα στην OPA.

**Συμπεράσματα:**

Το «υποπηκτικό» προφίλ, δηλαδή ένας συνδυασμός διαταραχών του σχηματισμού του θρόμβου, που αξιολογήθηκε με θρομβοελαστομετρία, εμφάνιζε συσχέτιση με πιο προχωρημένη ηπατική νόσο και αυξημένη βραχυπρόθεσμη θνητότητα στους ασθενείς με ΟΕΧΗΑ.

## Summary 1

### **Background:**

Global coagulation tests offer a better tool to assess procoagulant and anticoagulant pathways, fibrinolysis and clot firmness and evaluate more accurately coagulation defects compared to conventional coagulation tests. Their prognostic role in Acute-on-Chronic Liver Disease (ACLF) or Acute Decompensation (AD) has not been well established.

### **Aims:**

To assess the properties and prognostic value of the coagulation profile measured by rotational thromboelastometry (ROTEM) in ACLF and AD.

### **Methods:**

84 consecutive patients (35 ACLF and 49 AD) were prospectively studied. Twenty healthy persons matched for age and gender were used as controls. 'Hypocoagulable' or 'hypercoagulable' profiles on admission were assessed based on nine ROTEM parameters and mortality was recorded at 30 and 90 days.

### **Results:**

Individual ROTEM parameters denoted significantly more hypocoagulability in patients compared to controls. 'Hypocoagulable' profile (defined as a composite of 4 or more ROTEM parameters outside the range) was associated with more severe liver disease assessed either as MELD or Child-Pugh scores ( $P < 0.001$  for both) and higher 30-day mortality (Log-rank  $P = 0.012$ ). 'Hypocoagulable' profile (HR 3.160, 95% CI 1.003–9.957,  $P = 0.049$ ) and ACLF status (HR 23.786, 95% CI 3.115–181.614,  $P = 0.002$ ) were independent predictors of 30-day mortality, in multivariate model. A higher early mortality rate was shown in ACLF patients with 'hypocoagulable' phenotype compared to those without (Log-rank  $P = 0.017$ ). 'Hypocoagulable' profile was not associated with mortality in AD.

### **Conclusion:**

'Hypocoagulable' profile was associated with more advanced liver disease and higher short-term mortality in patients with ACLF.

## **Άρθρο Δεύτερο:**

**Kampelos G**, Vasilieva L, Alexopoulos T, Mani H, Hadziyannis E,  
Giannouli S, Manioudaki S, Nomikou E, Alexopoulou A.

**Serial rotational thromboelastometry measurements showed worsening hypocoagulability in acute-on chronic liver failure and were associated with severity of liver disease**

*Ann Gastroenterol*, 2024; 37(1):71-80. **IF=2.5**

# **Οι διαδοχικές μετρήσεις θρομβοελαστομετρίας έδειξαν επιδείνωση της υποπηκτικότητας στην οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια και είχαν συσχέτιση με τη βαρύτητα της ηπατοπάθειας**

## **Σκοπός**

Ο σκοπός της τρέχουσας μελέτης ήταν να εξεταστεί το πρότυπο των μεταβολών στις διαδοχικές μετρήσεις του ROTEM εντός και μεταξύ των ομάδων με οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια (ΟΕΧΗΑ) και οξεία ρήξη αντιρρόπησης (ΟΡΑ) και να διευκρινισθεί, αν η κινητική του ROTEM εμφανίζει συσχέτιση με την βαρύτητα της ηπατικής νόσου και την έκβασή της.

## **Μέθοδοι**

### **Πληθυσμός της μελέτης**

Η παρούσα μελέτη ήταν προοπτική μελέτη παρατήρησης για την διερεύνηση των μεταβολών της αιμόστασης, που αξιολογούνται μέσω της περιστροφικής θρομβοελαστομετρίας (ROTEM). Η μελέτη αυτή διενεργήθηκε στο Ιπποκράτειο ΓΝΑ από τον Ιούνιο του 2019 έως τον Μάρτιο του 2021. Η διάγνωση της κίρρωσης βασίστηκε σε προηγούμενη ιστολογική εξέταση του ήπατος ή/και απεικονιστικά, εργαστηριακά, ενδοσκοπικά ή κλινικά ευρήματα. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν διαδοχικοί ασθενείς με ΟΕΧΗΑ ή ΟΡΑ σύμφωνα με διαγνωστικά κριτήρια που έχουν ορισθεί.<sup>22,23</sup>

Ως κριτήρια αποκλεισμού ορίστηκαν: κακοήθη νεοπλασμάτα, διαταραχές της πήξης, ιστορικό θρόμβωσης, αντιπηκτική ή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση, μετάγγιση RBC ή παραγόντων αίματος και συμπυκνωμένων παραγόντων πήξεως εντός διαστήματος 7 ημερών πριν από την εισαγωγή στο νοσοκομείο ή εντός 48 ωρών μετά την εισαγωγή τους.



Το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου. Όλοι οι συμμετέχοντες ή συγγενείς τους παρείχαν γραπτή συγκατάθεση μετά από ενημέρωση πριν από την έναρξη συμμετοχής στη μελέτη.

### **Συλλογή δεδομένων**

Τα δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα καταγράφονταν κατά την εισαγωγή. Η αξιολόγηση της βαρύτητας της ηπατικής νόσου βασιζόταν στις βαθμολογίες MELD και Child-Pugh. Εξετάζονταν χωριστά τα επιμέρους στοιχεία των βαθμολογιών MELD, Child-Pugh και σταδίων ΟΕΧΗΑ. Επίσης, καταγράφονταν όλες οι λοιμώξεις κατά την εισαγωγή και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Η αξιολόγηση της συστηματικής φλεγμονής πραγματοποιήθηκε μέσω μέτρησης του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και των ουδετερόφιλων, της C αντιδρώσας πρωτεΐνης και του NLR. Η απόλυτη αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά  $\geq 0.3$  mg/dl σε λιγότερες από 48 ώρες ή η αύξηση κατά 50% συγκριτικά με την τιμή αναφοράς σε λιγότερες από επτά ημέρες χρησιμοποιήθηκε για τον ορισμό της ONB.<sup>153</sup> Όλοι οι ασθενείς παρέμεναν νοσηλευόμενοι και έλαβαν την ενδεδειγμένη θεραπεία, όπως για ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κίρσορραγία, ONB και βακτηριακές λοιμώξεις.<sup>153</sup>

Η παρούσα μελέτη δεν είχε σχεδιασθεί για να καθορίσει την στρατηγική των μεταγγίσεων RBC, παραγώγων αίματος ή παραγόντων πήξεως για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αιμορραγίας πριν από οποιουσδήποτε επεμβατικούς χειρισμούς. Η μετάγγιση των ως άνω προϊόντων παρέμενε στην διακριτική ευχέρεια των θεραπόντων ιατρών, οι οποίοι δεν ήταν ενήμεροι για τα ευρήματα της μελέτης με ROTEM.

Οι ασθενείς παρακολουθούνταν προοπτικά στην διάρκεια της νοσηλείας τους και, εφόσον ελάμβαναν εξιτήριο, στα Εξωτερικά Ιατρεία, μέσω ηλεκτρονικών ιατρικών αρχείων και μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας κάθε 30 ημέρες. Η έκβαση αξιολογείτο μετά από 30 και 90 ημέρες.

### **ROTEM**

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη υποβλήθηκαν στις εξής μεθόδους ανάλυσης ROTEM: EXTEM, INTEM, FIBTEM σύμφωνα με τα καθιερωμένα πρωτόκολλα, που παρέχονται από τον κατασκευαστή.<sup>154,155,166</sup> Για την

ανάλυση ROTEM (ROTEM, Deltadevice, TEM innovations, Munich, Germany) αναλύθηκε το αίμα που λήφθηκε σε φιαλίδιο γενικής αίματος (με προσθήκη του κιτρικού άλατος) και φυλάχθηκε στους 37° C. Η εξέταση με ROTEM έγινε εντός μίας ώρας μετά την αιμοληψία. Οι ακόλουθες 4 μεταβλητές μετρήθηκαν στις καμπύλες, που μετρήθηκαν από τα EXTEM και INTEM: CT, CFT,  $\alpha$ -angle και MCF. Η MCF ήταν η μοναδική παράμετρος, η οποία αναλύθηκε από τον έλεγχο FIBTEM. Το κάθε εύρος αναφοράς καθορίστηκε με βάση συστάσεις, που είχαν ήδη δημοσιευθεί (Reference Ranges 2012-02 Ver0007. DocCopyright © 2012 TemInnovations Gmb H Edition 2012-02-07).

Οι προαναφερθείσες εννέα μεταβλητές του ROTEM αξιολογήθηκαν σε τρία διαφορετικά χρονικά σημεία, δηλαδή στο σημείο αναφοράς (στην εισαγωγή στο Νοσοκομείο) (χρονικό σημείο 1, time 1, T1), 24 ώρες μετά την εισαγωγή (χρονικό σημείο 2, time 2, T2) και 48 ώρες μετά την εισαγωγή (χρονικό σημείο 3, time 3, T3). Επίσης, σε κάθε ένα από τα τρία χρονικά σημεία υπολογιζόταν αθροιστική βαθμολογία από 0 έως 9 (1 βαθμός για κάθε παράμετρο εκτός εύρους φυσιολογικής τιμής με την ένδειξη υποπηκτικότητας, με ελάχιστη βαθμολογία = 0, εφόσον δεν υπήρχε καμιά παράμετρος ενδεικτική υποπηκτικότητας, έως μέγιστη = 9, εφόσον το σύνολο των 9 παραμέτρων ROTEM, που προαναφέρθηκαν, βρίσκονταν εκτός εύρους φυσιολογικών τιμών με ένδειξη της υποπηκτικότητας).

Ως σαφές «υποπηκτικό» προφίλ με βάση την ανάλυση του ROTEM χαρακτηριζόταν εκείνο, όπου και οι τέσσερις (CT, CFT, MCF,  $\alpha$ -angle) μεταβλητές αξιολόγησης του σχηματισμού και της σταθερότητας θρόμβου στις EXTEM, INTEM και FIBTEM παρείχαν ενδείξεις της υποπηκτικότητας (βρίσκονταν εκτός του φυσιολογικού εύρους τιμών) σύμφωνα με τους Gounêa G *et al.*<sup>156</sup> και τους Campello *et al.*<sup>147</sup> Όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς θεωρήθηκαν ως έχοντες «μη υποπηκτικό» προφίλ (συμπεριλαμβανόμενων των «πιθανώς υποπηκτικό», αυτών με φυσιολογικό και αυτών με υπερπηκτικό προφίλ).<sup>147,156</sup> Το «υποπηκτικό» προφίλ καθοριζόταν στα χρονικά σημεία T1 και T3 για όλους τους ασθενείς και ακολουθούσε σύγκριση των αποτελεσμάτων. Ως «υπερπηκτικό» ορίστηκε το προφίλ με παρουσία 2 παραμέτρων της ROTEM να παρέχουν τις ενδείξεις της υπερπηκτικότητας.<sup>156</sup>

## Στατιστική ανάλυση

Οι ποιοτικές μεταβλητές καταγράφηκαν ως αριθμοί (ποσοστά) και οι διαφορές συγκρίθηκαν με την εφαρμογή του ελέγχου χ-τετράγωνο. Οι ποσοτικές μεταβλητές καταγράφηκαν ως διάμεση τιμή και IQR ή ως μέση τιμή (mean)  $\pm$  σταθερή απόκλιση (standard deviation, SD), αναλόγως τον έλεγχο Kolmogorov - Smirnov για την κανονικότητα της κατανομής. Ο μη παραμετρικός έλεγχος μεταξύ δύο ανεξάρτητων δειγμάτων Mann-Whitney U και το Student's t-test ανεξάρτητων δειγμάτων χρησιμοποιήθηκαν, ανάλογα με την κανονικότητα των δεδομένων για την επισήμανση διαφορών μεταξύ των δυο ομάδων. Η μη παραμετρική ανάλυση διακύμανσης σε ανεξάρτητα δείγματα Kruskal-Wallis και η ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (One-Way ANOVA) για μεταβλητές με μη κανονική ή κανονική κατανομή, αντίστοιχα, χρησιμοποιήθηκαν για τον καθορισμό στατιστικών διαφορών μεταξύ των τριών ομάδων. Η μέθοδος Bonferroni χρησιμοποιήθηκε για την προσαρμογή ως προς πολλαπλές συγκρίσεις. Ο μη παραμετρικός έλεγχος Friedman (Friedman test) για εξαρτώμενα δείγματα (ακολουθούμενος από τον μη παραμετρικό έλεγχο εξαρτημένων δειγμάτων Wilcoxon signed rank) και η ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA (repeated measures ANOVA) για μη κανονικά ή κανονικά κατανομημένες μεταβλητές, αντίστοιχα, χρησιμοποιήθηκαν για την διερεύνηση μεταβολών στις μεταβλητές ROTEM στα ίδια άτομα εντός των ομάδων (ΟΕΧΗΑ ή ΟΡΑ, χωριστά) στην διάρκεια των τριών χρονικών σημείων (T1, T2, T3).

Ως προς την ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA, χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος σφαιρικότητας Mauchly (Mauchly's test of sphericity) για να ελεγχθεί η υπόθεση της σφαιρικότητας. Στις περιπτώσεις των στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση Greenhouse-Geisser (Greenhouse-Geisser correction) για την διόρθωση ως προς παραβιάσεις της σφαιρικότητας. Η αθροιστική πιθανότητα επιβίωσης εκτιμήθηκε με την χρήση της μεθόδου Kaplan-Meier και οι διαφορές ελέγχθηκαν με την χρήση του ελέγχου Log-Rank. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS (έκδοση 21, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA).

## Αποτελέσματα

### Χαρακτηριστικά των ασθενών

Σαράντα δύο ασθενείς (22 με ΟΕΧΗΑ και 20 με ΟΡΑ) εισήχθησαν διαδοχικά για επεισόδιο οξείας ρήξης αντιρρόπησης. Οι αιτίες της εισαγωγής ήταν οι ακόλουθες: βακτηριακή λοίμωξη (N = 16), ηπατική εγκεφαλοπάθεια (N = 9), αλκοολική ηπατίτιδα (N = 6), γαστρεντερική αιμορραγία (N = 6), ΟΝΒ (N = 5).

Στον **Πίνακα 6** παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά αναφοράς των ασθενών. Η ηπατική νόσος ήταν βαρύτερη (με βάση τα MELD, INR και ολική χολερυθρίνη) στην ΟΕΧΗΑ έναντι της ΟΡΑ και η ΟΝΒ (συνοδουόμενη από υψηλή κρεατινίνη) ήταν συχνότερη στην ΟΕΧΗΑ. Επίσης, οι μετρήσεις των λευκών αιμοσφαιρίων και των ουδετερόφιλων και ο NLR, που αντανακλούσαν αυξημένη φλεγμονώδη αντίδραση παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές στους ασθενείς με ΟΕΧΗΑ. Τα επίπεδα APTT ήταν περισσότερο αυξημένα στην ΟΕΧΗΑ, σε σύγκριση με την ΟΡΑ. Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, ως προς το φύλο, την αιτιολογία της ηπατικής νόσου ή και άλλους εργαστηριακούς παραμέτρους.

**Πίνακας 6.** Σύγκριση κλινικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών, εργαστηριακών παραμέτρων, συμβατικών εξετάσεων πήξης και ποσοστών θνητότητας μεταξύ των ομάδων οξείας-επί-χρονίας ηπατικής ανεπαρκείας (ΟΕΧΗΑ) και οξείας ρήξης αντιρρόπησης (ΟΡΑ).

	Όλοι ασθενείς N=42	ΟΡΑ N=20	ΟΕΧΗΑ N=22	P value
<b>Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά</b>				
Ηλικία	58.8 (13.3)	58.1 (13.2)	59.6 (13.7)	0.722
Φύλο (Άνδρες%)	32 (76.2%)	14 (70%)	18 (81.8%)	0.369
Αιτιολογία				
•Αλκοολική	17 (40.5%)	9 (45%)	8 (36%)	0.584
•Ιογενής	9 (21.4%)	5 (25%)	4 (18%)	
•Άλλη	16 (38.1%)	6 (30%)	10 (45.5%)	

<b>Βαρύτητα της ηπατικής νόσου</b>				
MELD score	22.8 (9.9)	16.1(5.4)	28.9 (9.2)	<0.001
Child Pughs core (points)	11.2 (2.4)	10.6 (2.5)	11.8 (2.2)	0.109
Child Pugh Class (N%)				
•A	1 (2.4%)	51 (5%)	0 (0%)	0.347
•B	10 (23.8%)	6 (30%)	4 (18.2%)	
•C	31 (73.8%)	13 (65%)	18 (81.8%)	
Οξεία νεφρική βλάβη	19 (45.2%)	2 (10%)	17 (77.3%)	<0.001
<b>Εργαστηριακοί παράμετροι</b>				
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	9.1 (2.3)	9.6 (1.8)	8.6 (2.7)	0.183
Ολική χολερυθρίνη (mg/dl)	5.8(1.8-11.5)	4.8 (1.6-6.4)	9.9 (2.8-20.5)	0.02
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (x10 <sup>9</sup> /L)	5.6 (4.1-8.6)	4.7 (3.6-7.6)	6.4 (5.0-12.4)	0.022
Ουδετερόφιλα (x 10 <sup>9</sup> /L)	3.9 (2.7-7.4)	3.1 (2.5-5.7)	5.1 (3.0-10.7)	0.023
Λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα	8.5 (7.4)	5.7 (6.4)	11 (7.5)	0.019
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	46.7 (40.5)	48.7 (44)	44.9 (38)	0.768
Κρεατινίνη (mg/dl)	1.0 (0.8-2.2)	0.8 (0.6-0.9)	2.2 (1.8-2.8)	<0.001
Λευκοματίνη (g/dl)	3.0 (1.0)	2.8 (1.1)	3.1 (1.0)	0.481
<b>Συμβατικές εξετάσεις πηξης</b>				
INR	1.7 (1.3-2.2)	1.5 (1.2-1.9)	1.9 (1.5-3.6)	0.009
APTT (sec)	48.2 (21.6)	38.4 (7.2)	57.0 (26.3)	0.006
Αιμοπετάλια (x10 <sup>9</sup> /l)	93.1 (55.0)	101.6 (86.2)	57.5 (53.2)	0.383
Ινωδογόνο (mg/dl)	218.3 (110.0)	235.2 (99.0)	203.0 (119.3)	0.349
<b>Θνητότητα</b>				
30-ημερών	9 (21.4%)	0 (0%)	9 (40.9%)	0.001
90-ημερών	14 (33.3%)	2 (10%)	12 (54.5%)	0.001

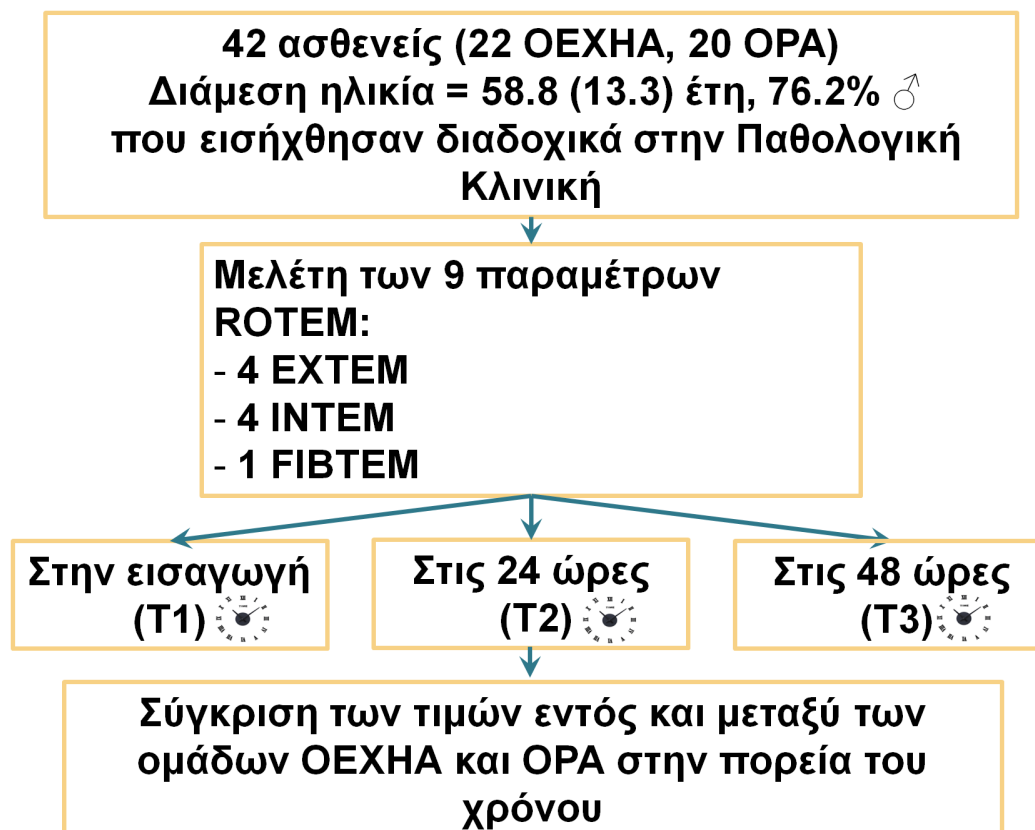
\*Διάμεση τιμή (median) και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR) ή μέση τιμή (mean) ± σταθερή απόκλιση (standard deviation, SD), χρησιμοποιήθηκαν αναλόγως τον έλεγχο Kolmogorov-Smirnov για την κανονικότητα της κατανομής;

\*\*Ο μη παραμετρικός έλεγχος μεταξύ δύο ανεξάρτητων δειγμάτων Mann-Whitney U και ο παραμετρικός έλεγχος Student's t-test ανεξάρτητων δειγμάτων χρησιμοποιήθηκαν, ανάλογα με την κανονικότητα των δεδομένων για την επισήμανση διαφορών μεταξύ των δυο ομάδων.

Είκοσι υγιή άτομα επιλέχθηκαν ώστε να αντιστοιχούν με τους ασθενείς ως προς ηλικία και φύλο [80% άρρενες, διάμεση ηλικία 63 έτη (55.5 – 68)] ( $P = 0.737$ ,  $P = 0.2$ , αντίστοιχα) και χρησιμοποιήθηκαν, ως μάρτυρες για την μέτρηση των μεταβλητών τις ROTEM.

Ο σχεδιασμός της μελέτης απεικονίζεται στο **Σχήμα 2**.

**Σχήμα 2.** Υλικό και μέθοδος



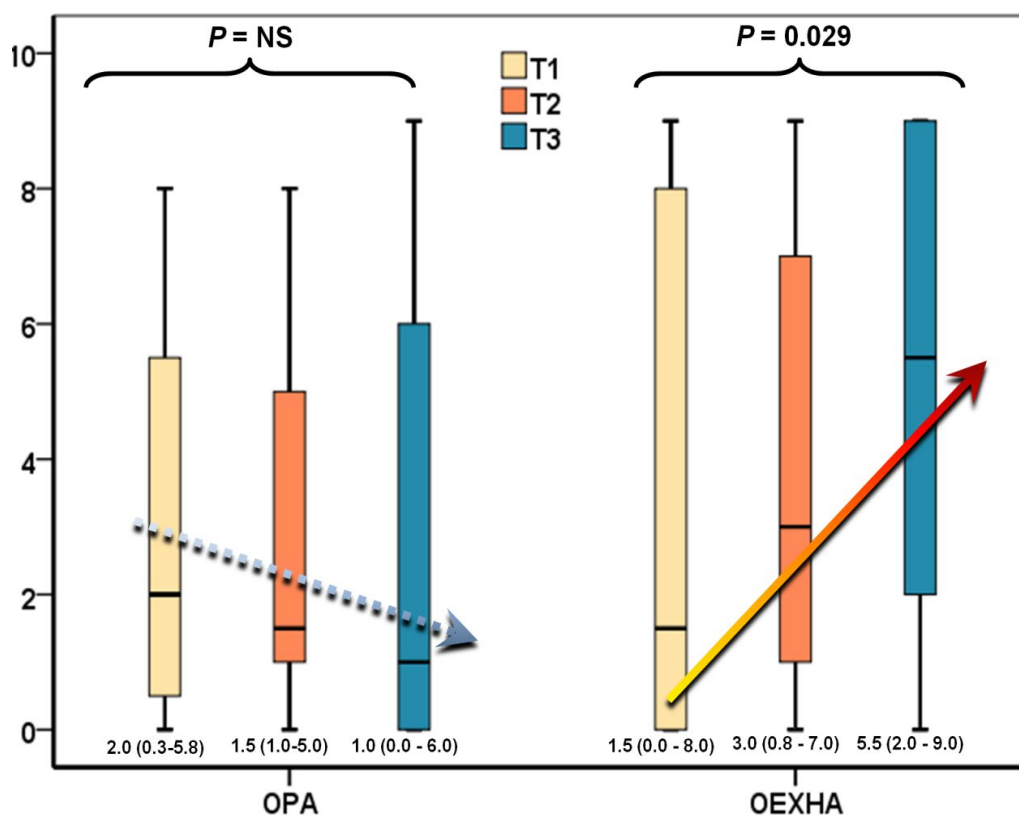
**ΟΕΧΗΑ:** οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια; **ΟΡΑ:** οξεία ρήξη αντιρρόπησης; **ROTEM:** rotational thromboelastometry, περιστροφική θρομβοελαστομετρία; **EXTEM:** extrinsically activated thromboelastometry, θρομβοελαστομετρία εξωγενούς ενεργοποίησης; **INTEM:** intrinsically activated thromboelastometry, θρομβοελαστομετρία ενδογενούς ενεργοποίησης; **FIBTEM:** fibrinogen activity thromboelastometry, θρομβοελαστομετρία δραστηριότητας ινωδογόνου

**Δυναμική μεταβολών των μεταβλητών ROTEM στα ίδια άτομα σε τρία χρονικά σημεία (ΟΕΧΗΑ ή ΟΡΑ, χωριστά)**

Με βάση τα αποτελέσματα των μη παραμετρικού ελέγχου Friedman για εξαρτώμενα δείγματα και της ανάλυσης διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA, παρατηρήθηκαν σημαντικές διακυμάνσεις στην πορεία του

χρόνου στις τιμές των  $CFT_{EXTEM}$ ,  $MCF_{EXTEM}$ ,  $CFT_{INTEM}$  και  $\alpha_{INTEM}$  στους ασθενείς με ΟΕΧΗΑ ( $P = 0.01$ ,  $P = 0.014$ ,  $P < 0.001$  και  $P = 0.028$ , αντίστοιχα) (Πίνακας 7). Ο μη παραμετρικός έλεγχος εξαρτημένων δειγμάτων Wilcoxon signed rank ή οι έλεγχοι πολλαπλών συγκρίσεων ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των χρονικών σημείων T1 έναντι T3 ( $P = 0.002$ ), T2 έναντι T3 ( $P = 0.001$ ) για το  $CFT_{EXTEM}$ ; T1 έναντι T3 ( $P = 0.041$ ) για το  $MCF_{EXTEM}$ ; T1 έναντι T3 ( $P = 0.004$ ) και T2 έναντι T3 ( $P = 0.001$ ) για το  $CFT_{INTEM}$ , καθώς και των χρονικών σημείων T2 έναντι T3 ( $P = 0.05$ ) για την  $\alpha_{INTEM}$  στους ασθενείς με ΟΕΧΗΑ. Δεν διαπιστώθηκαν μεταβολές των επιμέρους παραμέτρων ROTEM στην πορεία του χρόνου εντός της ομάδας ΟΡΑ (Πίνακας 7, Εικόνα 5).

**Εικόνα 5.** Η μέση συνολική βαθμολογία (άθροισμα) των υποπηκτικών παραμέτρων της ROTEM εμφάνισε στατιστικά σημαντική βαθμιαία αύξηση από το χρονικό σημείο T1 (σημείο αναφοράς), στο χρονικό σημείο T2 (24 ώρες) ως το χρονικό σημείο T3 (48 ώρες μετά την εισαγωγή) στους ασθενείς με ΟΕΧΗΑ, αλλά σταθερές ή βελτιούμενες τιμές στους ασθενείς με ΟΡΑ.



**ΟΕΧΗΑ:** οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια; **ΟΡΑ:** οξεία ρήξη αντιρρόπησης; **ROTEM:** rotational thromboelastometry, περιστροφική θρομβοελαστομετρία; **NS:** non statistic, μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα

Η μέση συνολική βαθμολογία (άθροισμα, sum) των μετρήσεων των παραμέτρων της ROTEM, οι οποίες υποδήλωναν την υποπηκτικότητα, εμφάνισαν στατιστικά σημαντική αύξηση από 1.5 (0 - 8) στο T1 σε 3 (0.8 - 7) στο T2 και, τελικά, σε 5.5 (2 - 9) στο T3 στους ασθενείς με ΟΕΧΗΑ ( $P = 0.029$ ) (Πίνακας 7, Εικόνα 5). Ο μη παραμετρικός έλεγχος εξαρτημένων δειγμάτων Wilcoxon signedrank ανέδειξε στατιστικά σημαντικές μεταβολές μεταξύ των χρονικών σημείων T1 και T3 ( $P = 0.011$ ) και μεταξύ των T2 και T3 ( $P = 0.02$ ). Δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στις διάμεσες τιμές του αθροίσματος (sum score) μεταξύ των τριών χρονικών σημείων στους ασθενείς με ΟΡΑ (Πίνακας 7, Εικόνα 5).

**Πίνακας 7.** Σύγκριση των μέσων η διάμεσων τιμών των μεμονωμένων μεταβλητών ROTEM σε τρία χρονικά σημεία (T1, T2, T3) εντός ομάδων (ΟΕΧΗΑ ή ΟΡΑ). Αξιολογήθηκαν, επίσης, οι αλλαγές στο σύνολο των 9 παραμέτρων της ROTEM, οι οποίες υποδηλώνουν την υποπηκτικότητα (αθροιστική βαθμολογία).

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ROTEM	Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια				Οξεία ρήξη αντιρρόπησης (ΟΡΑ)			
	Χρόνος	Μέση (IQR)	Διασπορά	P value	Μέση (IQR)	Διασπορά	P value	
<b>CT<sub>EXTEM</sub></b> <b>Median (IQR)</b>	T1	75.5 (69.8-108)		0.135	75.5 (60-86)		0.368	
	T2	84.5 (66-103)			73 (66.3-80)			
	T3	86 (73-114.3)			73 (60.5-90)			
<b>CFT<sub>EXTEM</sub></b> <b>Median (IQR)</b>	T1	141 (104.3-288.3)		0.01	146 (94.5-195.3)		0.638	
	T2	138 (93.8-301.5)			119 (96-194)			
	T3	224 (128.5-396)			124.5 (84.3-193.3)			
<b>MCF<sub>EXTEM</sub></b> <b>Mean (SD)</b>	T1	47.1 (14.1)	F=5.966	0.014	52.1 (9.5)	F=0.055	0.894	
	T2	47.2 (14.3)			52.4 (10.7)			
	T3	42.6(13.7)			52.05 (12)			
<b>α-angle<sub>EXTEM</sub></b> <b>Mean (SD)</b>	T1	59.7 (17.4)	F=2.250	0.139	67.70 (9.2)	F=1.025	0.368	
	T2	60.1 (15.4)			67.2 (10.8)			
	T3	55.3 (18.7)			65.5 (11.6)			
<b>CT<sub>INTEM</sub></b> <b>Mean (SD)</b>	T1	225.6 (135.4)	F=0.168	0.846	205.6 (84.5)	F=0.010	0.990	
	T2	219.1 (99.8)			204.9 (91.1)			
	T3	232.4 (62.7)			207.1 (113.7)			
<b>CFT<sub>INTEM</sub></b> <b>Median (IQR)</b>	T1	112 (81.5-312)		<0.001	111 (77-183.5)		0.462	
	T2	117 (78-312.3)			113 (82.5-164.8)			
	T3	164 (123.8-375.3)			121 (79.5-245.5)			



<b>MCF<sub>INTEM</sub></b> <b>Mean (SD)</b>	T1	45.9 (15.9)	F=2.417	0.104	49.4 (14.3)	F=0.563	0.574
	T2	46.86 (15.1)			51.9 (10.4)		
	T3	43.00 (12.3)			49.4 (13.7)		
<b>α-angle<sub>INTEM</sub></b> <b>Median (IQR)</b>	T1	70 (48.5-74)	0.028		72 (65-76)		0.133
	T2	69 (51.25-75.3)			70 (65-74.5)		
	T3	62 (45.5-69.0)			71.5 (63-74)		
<b>MCF<sub>FIBTEM</sub></b> <b>Mean (SD)</b>	T1	14.9 (7.7)	F=2.375	0.105	17.2 (8.2)	F=0.489	0.563
	T2	13.2 (7.4)			18.30 (9.5)		
	T3	12.2 (7.1)			16.90 (9.5)		
<b>Άθροισμα των</b> <b>υποπηκτικών</b> <b>παραμέτρων</b> <b>Median (IQR)</b>	T1	1.5 (0-8)	0.029		2(0.3-5.8)		0.983
	T2	3 (0.8-7)			1.5 (1-5)		
	T3	5.5 (2-9)			1 (0-6)		

**CT:** clotting time, χρόνος πήξεως; **CFT:** clot formation time, χρόνος σχηματισμού θρόμβου; **α-angle**, γωνία α; **MCF:** maximum clot firmness, μέγιστη σκληρότητα θρόμβου; T1, Time 1, Χρονικό σημείο 1; T2, Time 2, Χρονικό σημείο 2; T3, Time 3, Χρονικό σημείο 3

\*Διάμεση τιμή (median) και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR) ή μέση τιμή (mean) ± σταθερή απόκλιση (standard deviation, SD) και ο μη παραμετρικός έλεγχος Friedman (Friedman test) για εξαρτώμενα δείγματα (ακολουθούμενος από τον μη παραμετρικό έλεγχο εξαρτημένων δειγμάτων Wilcoxon signed rank) και ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA (repeated measures ANOVA) χρησιμοποιήθηκαν αναλόγως τον έλεγχο Kolmogorov-Smirnov για την κανονικότητα της κατανομής

### Διαφορές των μεταβλητών ROTEM μεταξύ ΟΕΧΗΑ και ΟΡΑ

Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ΟΕΧΗΑ, ΟΡΑ και μαρτύρων διαπιστώθηκαν σε πέντε εργαστηριακές τιμές των παραμέτρων τις ROTEM κατά την εισαγωγή (δηλαδή, κατά την ένταξη στη μελέτη): CFT<sub>EXTEM</sub>, MCF<sub>EXTEM</sub>, α-angle<sub>EXTEM</sub>, CFT<sub>INTEM</sub> και MCF<sub>INTEM</sub>) (Πίνακας 8). Κατά την εισαγωγή, οι στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ΟΕΧΗΑ και ΟΡΑ σε τιμές των παραμέτρων του ROTEM διαπιστώθηκαν μόνο ως προς την παράμετρο α-angle<sub>EXTEM</sub>. Ωστόσο, οι διακυμάνσεις μεταξύ ΟΕΧΗΑ και ΟΡΑ έγιναν στατιστικά σημαντικές σε πέντε παραμέτρους, CFT<sub>EXTEM</sub>, MCF<sub>EXTEM</sub>, α-angle<sub>EXTEM</sub>, CFT<sub>INTEM</sub> και α-angle<sub>INTEM</sub>, και οριακές στην CT<sub>EXTEM</sub>, λόγω της επιδείνωσης των μετρήσεων πήξεως προς υποπηκτικότητα στους ασθενείς με ΟΕΧΗΑ 48 ώρες μετά την εισαγωγή τους (Πίνακας 8).

**Πίνακας 8.** Σύγκριση μεμονωμένων μεταβλητών της θρομβοελαστομετρίας μεταξύ της Οξείας-επί-χρονίας ηπατικής ανεπάρκειας (ΟΕΧΗΑ) και της οξείας ρήξης αντιρρόπησης (ΟΡΑ) κατά την εισαγωγή (T1) και μετά από 48 ώρες (T3).

	Κατά την εισαγωγή (T1)				Στις 48 ώρες (T3)			
	Μαρτυρες	ΟΡΑ	ΟΕΧΗΑ	P1	P2	ΟΡΑ	ΟΕΧΗΑ	P3
<b>EXTEM</b>								
CT	69.5	75.5	75.5	0.119	0.372	73	86	0.051
(38-79) s	(60.5-76.8)	(60-86)	(69.8-108)			(60.5-90)	(73-114.3)	
CFT	94	146	141	<0.001	0.320	124.5 (84.3-	224	0.019
(34-159) s	(76.5-114.5)	(94.5-195.3)	(104.3-288.3)			193.3)	(128.5-396)	
MCF	63	52.0	47.0	<0.001	0.114	52.0 (12.0)	42.6	0.024
(50-72) mm	(2.6)	(9.5)	(14.1)				(13.7)	
α-angle	73.4	67.7	59.7	0.002	0.032	65.5 (11.6)	55.3	0.039
(63-83) <sup>0</sup>	(2.9)	(9.2)	(17.3)				(18.7)	
<b>INTEM</b>								
CT	182.6	205.6	225.7 (135.4)	0.349	0.498	207.1 (113.7)	232.4 (62.7)	0.371
(100-240) s	(26.9)	(84.5)						
CFT	76.5	111	112	<0.001	0.413	121	164	0.03
(30-110) s	(63.3-83.3)	(77-183.5)	(81.5-312)			(79.5-245.5)	(123.8-375.3)	
MCF	63.1	49.4	45.9	<0.001	0.364	49.4 (13.7)	43	0.119
(50-72) mm	(4)	(14.3)	(15.9)				(12.2)	
α-angle	73.5	72	70	0.097	0.165	71.5	62	0.02
(70-73) <sup>0</sup>	(71-75)	(65-76)	(48.5-74)			(63-74)	(45.5-69)	
<b>FIBTEM</b>								
MCF	16.6	17.2	14.9	0.505	0.287	16.9	12.2	0.074
(9-25) mm	(3.1)	(8.2)	(7.7)			(9.5)	(7.1)	

**CT:** clotting time, χρόνος πήξεως; **CFT:** clot formation time, χρόνος σχηματισμού θρόμβου; **α-angle,** γωνία α; **MCF:** maximum clot firmness, μέγιστη σκληρότητα θρόμβου  
\*Διάμεση τιμή (median) και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range, IQR) ή μέση τιμή (mean) ± σταθερή απόκλιση (standard deviation, SD) χρησιμοποιήθηκαν αναλόγως τον έλεγχο Kolmogorov-Smirnov για την κανονικότητα της κατανομής; \*\*P1, σύγκριση μεταξύ των μαρτύρων, ΟΕΧΗΑ και ΟΡΑ στην εισαγωγή (ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA (one-way ANOVA) ή μη παραμετρικός έλεγχος Kruskal-Wallis); P2, ΟΕΧΗΑ vs ΟΡΑ (Mann-Whitney-U ή t-test) στην εισαγωγή; P3, ΟΕΧΗΑ vs ΟΡΑ στις 48 ώρες

### «Υποπηκτικό» σε σύγκριση με «μη υποπηκτικό» προφίλ

Οι ασθενείς με «υποπηκτικό» προφίλ (N = 11) σε σύγκριση με αυτούς με «μη-υποπηκτικό» προφίλ (N = 31) είχαν βαρύτερη ηπατική νόσο, σύμφωνα με τις βαθμολογίες MELD ( $P < 0.001$ ) και Child-Pugh ( $P < 0.001$ ). Τα επεισόδια λοίμωξης ήταν συχνότερα ( $P = 0.005$ ) και το NLR υψηλότερο ( $P = 0.022$ ) στους ασθενείς με το «υποπηκτικό» προφίλ. Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διακυμάνσεις ως προς την αιτιολογία της ηπατικής νόσου, την ONB ή προς τους δείκτες της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Ως προς τους ασθενείς, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια του «υποπηκτικού» προφίλ, σημειώθηκε μεταβλητότητα στην πορεία του χρόνου, ως προς το ποσοστό [N = 11 (26.2%) στο T1 και N = 12 (28.5%) στο T3] και την κατάσταση, δηλαδή οι δυο ασθενείς, οι οποίοι εμφάνιζαν «υποπηκτικό» προφίλ στο χρονικό σημείο T1, μετέβαλαν το προφίλ τους σε «μη-υποπηκτικό» στο χρονικό σημείο T2, ενώ οι τρεις ασθενείς εμφάνισαν την αντίστροφη μεταβολή. Το «υποπηκτικό» προφίλ ήταν πιο συχνό σε ασθενείς με ΟΕΧΗΑ σε σχέση με την ΟΡΑ (72.7% vs 27.3% στο χρονικό σημείο T1 και 75% vs 25% στο χρονικό σημείο T3, αντίστοιχα) (Πίνακας 9).

**Πίνακας 9.** Σύγκριση κλινικών χαρακτηριστικών μεταξύ ασθενών με «υποπηκτικό» προφίλ και ασθενών με «μη υποπηκτικό» προφίλ στο χρονικό σημείο T1.

	«Υποπηκτικό προφίλ» (N=11)	«Μη-υποπηκτικό» προφίλ (N=31)	P value
Ηλικία (έτη)	55.7(10.7)	60 (14.1)	0.309
Φύλο (Ανδρες %)	9 (81.9%)	23 (74.2%)	0.610
Αιτιολογία			
•Αλκοολική	6 (54.5%)	11 (35.5%)	0.073
•Ιογενής	3 (27.3%)	6 (19.4%)	
•Άλλη	2 (18.2%)	14 (45.2%)	
MELD score	32.6 (8.3)	19.3 (8.0)	<0.001
Child Pugh score (points)	13.4 (1.1)	10.5 (2.4)	<0.001
Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια	8 (72.7%)	14 (45.2%)	0.116
Οξεία ρήξη αντιρρόπησης	3 (27.3%)	17 (54.8)	

Οξεία νεφρική βλάβη	7 (83.6%)	12 (38.7%)	0.154
Βακτηριακή λοίμωξη	9 (81.8%)	10 (32.3%)	0.005
Γαστρεντερική αιμορραγία	2 (18.2%)	9(29%)	0.482
Μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων	0 (0-3)	0 (0-1)	0.173
Λόγος ουδετεροφίλων προς λεμφοκύτταρα	12.8 (6.8)	6.9 (7.1)	0.022
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων x 10 <sup>9</sup> /L	6.2(3.6-7.6)	5.4 (4.1-9.6)	0.875
Αριθμός ουδετεροφίλωνx 10 <sup>9</sup> /L	4.9 (2.7-6.7)	3.5 (2.7-7.5)	0.520
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/dL)	52.8 (30.6)	44.6 (43.8)	0.568
Κρεατινίνη (mg/dL)	2.1 (0.8-3.1)	0.9 (0.8-2.0)	0.093
*Θνητότητα 30 ημερών	6 (54.5%)	3 (9.7%)	0.001
*Θνητότητα 90 ημερών	6 (54.5%)	8 (25.8%)	0.013

\*Ως «υποπηκτικό» προφίλ ('hyprocoagulable' trace) ορίστηκε εάν 4 (CT, CFT,  $\alpha$ -angle, MCF) παράμετροι της ROTEM, υποδηλώνουν την υποπηκτικότητα (σαφές υποπηκτικότητα, definite hyprocoagulability) σύμφωνα με τον ορισμό από τους GounêaG et al.<sup>156</sup> and Campello et al<sup>147</sup>;

\*\*οι διαφορές της επιβίωσης υπολογίστηκαν με καμπύλες Kaplan-Meier (Kaplan-Meier curves) (Log-rank)

Κανένα απρόκλητο σημαντικό αιμορραγικό επεισόδιο μη γαστρεντερικής αιτιολογίας, όπως εκτεταμένο εν τω βάθει αιμάτωμα, αυτόματη ενδοκρανιακή αιμορραγία, αυτόματο αιμοπεριτόναιο, οφθαλμική αιμορραγία<sup>43</sup> δεν καταγράφηκε κατά την εισαγωγή ή στην διάρκεια της νοσηλείας. Η γαστρεντερική αιμορραγία παρατηρήθηκε σε 11 ασθενείς (κισσορραγία, N = 4, γαστρικό έλκος, N = 2, έλκος μετά την περίδεση κισμών οισοφάγου (ligation-related ulcer), N = 1, οισοφαγίτιδα D, N =1, έκτοποι κισσοί, N =1, πυλαία γαστροπάθεια, N = 2). Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, ως προς τα επεισόδια γαστρεντερικής αιμορραγίας ή τις ανάγκες μετάγγισης RBC μεταξύ των ασθενών με «υποπηκτικό» προφίλ σε σύγκριση με αυτούς με «μη-υποπηκτικό» προφίλ. (Πίνακας 9).

Όμοιες συσχετίσεις μεταξύ του «υποπηκτικού» και «μη υποπηκτικού» προφίλ παρατηρήθηκαν στο χρονικό σημείο T3. Οι ασθενείς με «υποπηκτικό»

(N = 12) σε σύγκριση με αυτούς με «μη-υποπηκτικό» προφίλ (N = 30) είχαν σοβαρότερη ηπατική νόσο, σύμφωνα με τις βαθμολογίες MELD ( $P < 0.001$ ) και Child-Pugh ( $P < 0.001$ ), και συχνότερα επεισόδια λοίμωξης ( $P = 0.014$ ). Δεν προέκυψαν περαιτέρω διαφορές μεταξύ των δύο προφίλ της πηκτικότητας.

Κανείς ασθενής δεν εμφάνισε «υπερπηκτικό» προφίλ. Τέσσερις ασθενείς διαγνώστηκαν με θρόμβωση πυλαίας φλεβός (3 είχαν φυσιολογικό και 1 «υποπηκτικό» προφίλ).

### **Συσχετίσεις Spearman μεταξύ των παρατηρήσεων του ROTEM και της βαθμολογίας MELD**

Οι συντελεστές ROTEM, οι οποίοι εμφάνιζαν την ισχυρότερη συσχέτιση με το MELD στο T1 ( $|r| > 0.5$ ) ήταν η  $MCF_{EXTEM}$  ( $r = -0.512$ ,  $P = 0.001$ ) και η  $MCF_{INTEM}$  ( $r = -0.510$ ,  $P = 0.001$ ). Περισσότερα στοιχεία της ROTEM εμφάνιζαν συσχέτιση με το MELD στο T3, περιλαμβανόμενα  $CT_{EXTEM}$  ( $r = 0.530$ ,  $P < 0.001$ ),  $CFT_{EXTEM}$  ( $r = 0.511$ ,  $P = 0.001$ ),  $MCF_{EXTEM}$  ( $r = -0.620$ ,  $P < 0.001$ ),  $CFT_{INTEM}$  ( $r = 0.546$ ,  $P < 0.001$ ),  $MCF_{INTEM}$  ( $r = -0.512$ ,  $P = 0.001$ ),  $\alpha\text{-angle}_{INTEM}$  ( $r = 0.531$ ,  $P < 0.001$ ) και  $MCF_{FIBTEM}$  ( $r = -0.526$ ,  $P < 0.001$ )

### **Ανάλυση επιβίωσης**

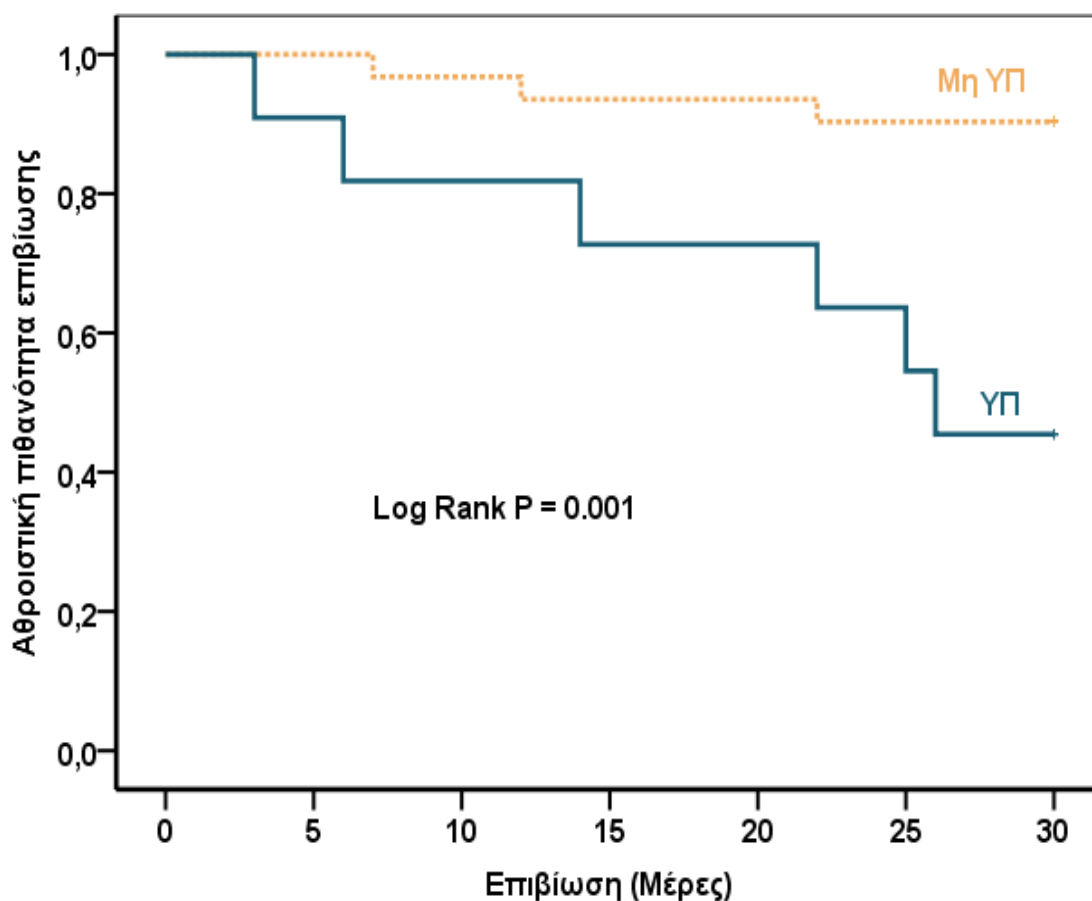
Τα αίτια θανάτου στις 30 ημέρες ήταν σχετιζόμενα με το ήπαρ: λοιμώξεις και επιπλοκές τους, N = 4; ηπατική εγκεφαλοπάθεια, N = 3; ONB, N = 1, κίρσοραγία και επιπλοκές της, N = 1.

Όπως ήταν αναμενόμενο, η ανάλυση της καμπύλης Kaplan-Meier έδειξε αυξημένο ποσοστό θνητότητας 30 και 90 ημερών στην ομάδα ΟΕΧΗΑ σε σύγκριση με την ΟΡΑ. Ποσοστό 40.9% και 54.5% των ασθενών της ομάδας ΟΕΧΗΑ απεβίωσε στις έναντι 0% και 10% της ομάδας ΟΡΑ, αντίστοιχα (Log-rank  $P = 0.001$  και για τις δύο συγκρίσεις των 30 και 90 ημερών) (**Πίνακας 6**). Τα αίτια θανάτου στις 90 ημέρες σχετίζονταν, επίσης, με το ήπαρ.

Οι ασθενείς με «υποπηκτικό» προφίλ (στο χρονικό σημείο T1) είχαν αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας σε σύγκριση με τους ασθενείς με «μη-υποπηκτικό» προφίλ στις 30 μέρες (54.5% έναντι 9.7%; Log-rank  $P = 0.001$ ) (**Εικόνα 6**) και στις 90 ημέρες (54.5% έναντι 25.8%; Log-rank  $P = 0.013$ ) (**Πίνακας 9**). Οι θάνατοι των ασθενών με «υποπηκτικό» προφίλ στις 30 ημέρες αφορούσαν αποκλειστικά την ΟΕΧΗΑ, καθώς κανένας ασθενής με ΟΡΑ δεν πέθανε σε αυτό

το χρονικό διάστημα. Ομοίως, οι ασθενείς που χαρακτηρίστηκαν με «υποπηκτικό» προφίλ στο χρονικό σημείο T3 είχαν μειωμένα ποσοστά επιβίωσης στις 30 ημέρες σε σύγκριση με αυτούς με «μη-υποπηκτικό» προφίλ (Log-rank  $P = 0.039$ )

**Εικόνα 6.** Καμπύλες Kaplan-Meier στο σύνολο των ασθενών. Παρατηρούμενη μη προσαρμοσμένη πιθανότητα επιβίωσης ως την 30<sup>η</sup> ημέρα των ασθενών με «υποπηκτικό» προφίλ σε σχέση με ασθενείς ασθενών με «μη-υποπηκτικό» προφίλ (όλοι οι υπόλοιποι).



**ΥΠ:** «Υποπηκτικό» προφίλ; **Μη ΥΠ:** «Μη-υποπηκτικό» προφίλ

## Συζήτηση

Στην τρέχουσα μελέτη, το προφίλ της ROTEM στην ΟΕΧΗΑ εμφάνισε συχνότερα υποπηκτικό προφίλ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες και τους ασθενείς με ΟΡΑ. Αυτές οι υποπηκτικές μεταβολές εμφάνισαν περαιτέρω επιδείνωση με την συμπλήρωση 48 ωρών από την εισαγωγή στο νοσοκομείο στους ασθενείς με ΟΕΧΗΑ, ενώ παρέμειναν σχετικά σταθερές στους ασθενείς με ΟΡΑ. Τα έκδηλα χαρακτηριστικά υποπηκτικότητας στην ομάδα ΟΕΧΗΑ δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα μείζονα αιμορραγικά επεισόδια, αλλά με την βαρύτητα της ηπατικής νόσου και την έκβαση.

Συγκεκριμένα, η ομάδα ΟΕΧΗΑ εμφάνισε επιδείνωση σε επιμέρους παραμέτρους, καθώς και στο άθροισμα των στοιχείων υποπηκτικότητας του ROTEM, με διαταραχές στην έναρξη, την ταχύτητα σχηματισμού και στη σταθερότητα (σκληρότητα) του θρόμβου. Αυτή η επιδείνωση παρατηρήθηκε σε σύντομο χρονικό διάστημα, δηλαδή εντός 48 ωρών μετά την εισαγωγή του ασθενούς. Ειδικότερα, η διαταραχή των τιμών του ROTEM προς την υποπηκτικότητα ήταν εμφανής στην ομάδα ΟΕΧΗΑ, τόσο σε ποσοτικές, όσο και σε ημιποσοτικές μετρήσεις. Πιο συγκεκριμένα, οι τέσσερις από τις εννέα συγκεκριμένες παραμέτρους του TEM, οι οποίες αξιολογήθηκαν κατά την ένταξη στη μελέτη, εμφάνισαν περαιτέρω επιδείνωση εντός 48 ωρών μετά την εισαγωγή στην ομάδα ΟΕΧΗΑ, ενώ δεν διαπιστώθηκε μεταβολή στην ομάδα ΟΡΑ. Από τις διαδοχικές μετρήσεις του σχηματισμού και της σταθερότητας του θρόμβου (κινητική του θρόμβου) παρατηρήθηκε επιδείνωση της υποπηκτικότητας σε βαρέως πάσχοντες κίρρωτικούς ασθενείς με ΟΕΧΗΑ.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε σημαντική μεταβλητότητα στο προφίλ της πήξεως, καθώς 12% (N = 5) του συνόλου των ασθενών εμφάνισε μεταβολή από «υποπηκτικό» σε «μη-υποπηκτικό» προφίλ ή το αντίστροφο (*vice versa*) εντός 48 ωρών.

Η διατήρηση της αιμόστασης είναι συχνή στους ασθενείς με κίρρωση, κατά βάση λόγω της ταυτόχρονης μείωσης, τόσο των προπηκτικών, όσο και των αντιπηκτικών παραγόντων.<sup>35</sup> Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, που προέκυψαν από τη μελέτη μας, αυτή η δυναμική κατάσταση αιμόστασης ήταν μάλλον σταθερή (ή βελτιούμενη) βραχυπρόθεσμα στους ασθενείς με ΟΡΑ, αλλά εμφάνισε

επιδείνωση στους ασθενείς με ΟΕΧΗΑ. Ωστόσο, δεν παρατηρήσαμε οποιανδήποτε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας των διαταραχών, όπως αυτές εκφράζονται με το «υποπηκτικό» προφίλ, και της εκδήλωσης αιμορραγικών επεισοδίων ή αυξημένων απαιτήσεων μεταγγίσεων αίματος ή παραγώντων του. Η έλλειψη συσχέτισης μεταξύ της διαταραχής των μετρήσεων των ιξωδοελαστικών μεθόδων και του κινδύνου αιμορραγίας είχε ήδη αναφερθεί από άλλους ερευνητές,<sup>145,147,160</sup> οι οποίοι δεν επισήμαναν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας με βάση τις μετρήσεις ROTEM. Αυτό το εύρημα ενδέχεται να εξηγείται από το γεγονός, ότι για τα την αιμορραγία που συσχετίζεται με πυλαία υπέρταση σε ασθενείς με κίρρωση υπεύθυνη είναι η βαρύτητα της πυλαίας υπέρτασης και όχι καθαυτή η διαταραχή της αιμόστασης.<sup>125,145,147,167</sup> Επιπλέον, η ανάλυση του ROTEM μπορεί να μην έχει την ικανότητα πρόβλεψης της αιμορραγίας, αλλά αποτελεί ένα εργαλείο για την διαπίστωση της ανάγκης για μετάγγιση αίματος ή χορήγηση παραγόντων πήξεως σε περίπτωση της αιμορραγίας ή πριν από επεμβατικές παρεμβάσεις υψηλού κινδύνου.<sup>43,149,167</sup> Έχει αναφερθεί, ότι η διαγνωστική ακρίβεια του ROTEM μπορεί να βελτιωθεί με την προσθήκη Protac, ενός ενεργοποιητή της πρωτεΐνης C. Ωστόσο, αυτή η υπόθεση δεν έχει επιβεβαιωθεί.<sup>144</sup> Να τονίσουμε ότι, η μελέτη μας δεν είχε σχεδιαστεί με στόχο τον καθορισμό της στρατηγικής των μεταγγίσεων αίματος ή χορήγησης των παραγόντων πήξεως, και κατά την διάρκειά της δεν διενεργήθηκαν επεμβατικές παρεμβάσεις υψηλού κινδύνου αιμορραγίας, με εξαίρεση τον μικρό αριθμό περιδέσεων κισμών οισοφάγου.

Σύμφωνα με τα ευρήματά μας, το «υποπηκτικό» προφίλ σύμφωνα με το ROTEM, που διαπιστώθηκε κατά την εισαγωγή και στις 48 ώρες μετά την εισαγωγή, εμφάνιζε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την βαρύτητα της ηπατικής νόσου, όπως αυτή προκύπτει από τις αυξημένες βαθμολογίες MELD και Child-Pugh, και τα επεισόδια της λοίμωξης. Επιπλέον, οι επιμέρους τιμές του ROTEM, κυρίως αυτές που καταγράφηκαν 48 ώρες μετά την εισαγωγή, εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση (correlation) με την βαθμολογία MELD. Προηγούμενες έρευνες, που αξιολόγησαν την σημασία των μετρήσεων της ROTEM, έχουν επίσης αναφέρει, ότι οι παράμετροι των ιξωδοελαστικών μεθόδων ενδέχεται να συσχετίζονται με δείκτες βαρύτητας της νόσου όπως το INR, η ολική χολερυθρίνη ή η κρεατινίνη.<sup>135,147,157,158</sup>

Ως προς την συσχέτιση των επεισοδίων λοίμωξης και του NLR προς το «υποπηκτικό» προφίλ, είναι γνωστό, ότι η ΟΕΧΗΑ και η ΟΡΑ είναι δυνατόν να



πυροδοτηθούν από την ύπαρξη λοίμωξης<sup>22,23</sup> και ότι, οι βακτηριακές λοιμώξεις συνοδεύουν την μείωση των παραγόντων πήξεως VII και XII, μειωμένα επίπεδα όλων των φυσικών αντιπηκτικών και την καθυστερημένη απάντηση στην συσώρευση αιμοπεταλίων. Επίσης, οι υπο- και υπερ-ινωδολυτικές μεταβολές<sup>109</sup> είναι δυνατόν να προκαλέσουν αποσταθεροποίηση της εξισορροπημένης κατάστασης της αιμόστασης (balanced hemostasis) στους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος.

Εξ όσων γνωρίζουμε, μόνο οι Blasi *et al.*<sup>145</sup> αξιολόγησαν τις διαδοχικές καταγραφές του ROTEM στο σημείο αναφοράς και στην διάρκεια των επόμενων τριών ημερών και ανέφεραν ότι το «υποπηκτικό» προφίλ παρέμενε σταθερό ή εμφάνιζε επιδείνωση στην ΟΕΧΗΑ, ενώ στην ΟΡΑ εμφάνιζε βελτίωση. Όμως, δεν παρείχαν περαιτέρω πληροφορίες όσον αφορά την διαδοχική μέτρηση των επιμέρους στοιχείων του ROTEM ή την δυναμική διακύμανσή στην πορεία του χρόνου (clot kinetics).

Η μελέτη μας έχει πλεονεκτήματα και περιορισμούς: Χρησιμοποιήθηκε ομάδα ελέγχου από υγιή άτομα αντίστοιχης ηλικίας και φύλου. Όμως, η πρωτοτυπία των ευρημάτων συνίσταται στο ότι μόνο μία μελέτη έως τώρα ασχολήθηκε με τις δυναμικές μεταβολές της ROTEM στην ΟΕΧΗΑ ή την ΟΡΑ. Όσον αφορά τους περιορισμούς, τα ευρήματά μας βασίζονταν σε δεδομένα από ένα μόνο Κέντρο και το δείγμα είναι μικρό. Επιπλέον, δεν είναι διαθέσιμες αξιολογήσεις της TEM πέραν των 48 ωρών μετά την εισαγωγή, ενώ δεν πραγματοποιήθηκε δοκιμασία παραγωγής θρομβίνης με και χωρίς θρομβομοδουλίνη ως δοκιμασία αναφοράς για την σφαιρική αξιολόγηση της αιμόστασης.<sup>163</sup>

Συμπερασματικά, οι μετρήσεις παρακολούθησης του TEM σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ανέδειξαν επιδείνωση της υποπηκτικότητας σε σύγκριση με την πρώτη μέτρηση στην ΟΕΧΗΑ ενώ αντίθετα παρατηρήθηκαν σταθερές τιμές στην ΟΡΑ. Οι μεταβολές που αναδείχθηκαν αφορούσαν και τον σχηματισμό και την σταθερότητα του θρόμβου. Ωστόσο, αυτός ο «υποπηκτικός» φαινότυπος συσχετιζόταν κυρίως με την βαρύτητα της ηπατικής νόσου και της βακτηριακής λοίμωξης και όχι με τα αιμορραγικά επεισόδια. Το «υποπηκτικό» προφίλ εμφάνιζε συσχέτιση με δυσμενή έκβαση στους ασθενείς με ΟΕΧΗΑ. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για τον ρόλο των δυναμικών μεταβολών των ιξωδοελαστικών δοκιμασιών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με κίρρωση.

## Περίληψη 2

### Εισαγωγή:

Η κίρρωση χαρακτηρίζεται από μεταβολές τόσο των προπηκτικών, όσο και των αντιπηκτικών παραγόντων. Για την καλύτερη κατανόηση της σύνθετης εικόνας της αιμόστασης στην κίρρωση χρησιμοποιούνται ιξωδοελαστικές δοκιμασίες. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την κλινική σημασία της περιστροφικής θρομβοελαστομετρίας (ROTEM) στην οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια (ΟΕΧΗΑ) ή στην οξεία ρήξη αντιρρόπησης (ΟΡΑ). Στόχος ήταν να εξεταστεί το πρότυπο και ο ρόλος των διαδοχικών παρατηρήσεων εννέα στοιχείων του ROTEM σε ομάδες με ΟΕΧΗΑ ή ΟΡΑ.

### Μέθοδος:

Οι μετρήσεις ROTEM συγκρίθηκαν εντός και μεταξύ των ομάδων σε τρία χρονικά σημεία, δηλαδή κατά την εισαγωγή (T1), καθώς και 24 ώρες (T2) και 48 ώρες (T3) μετά την εισαγωγή στο Νοσοκομείο.

### Αποτελέσματα:

Η μελέτη περιέλαβε σαράντα δύο διαδοχικά εισαχθέντες ασθενείς (22 με ΟΕΧΗΑ και 20 με ΟΡΑ). Οι βασικές μεταβλητές της ROTEM ανέδειξαν σημαντική επιδείνωση της υποπηκτικότητας στην ΟΕΧΗΑ, αλλά όχι στην ΟΡΑ στα τρία χρονικά σημεία στην  $CFT_{EXTM}$  ( $P = 0.01$ ), την  $MCF_{EXTM}$  ( $P = 0.014$ ), την  $CFT_{INTM}$  ( $P < 0.001$ ) και την  $\alpha\text{-angle}_{INTM}$  ( $P = 0.028$ ). Το άθροισμα των βασικών μεταβλητών υποπηκτικότητας αυξήθηκε από το χρονικό σημείο T1 ως το T3 στην ΟΕΧΗΑ ( $P = 0.029$ ), ενώ παρέμεινε σταθερό στην ΟΡΑ. Πέντε μεταβλητές του ROTEM εμφάνισαν σημαντικές διαφορές, ως προς την υποπηκτικότητα στην ΟΕΧΗΑ σε σύγκριση με την ΟΡΑ στο χρονικό σημείο T3. Το «υποπηκτικό» προφίλ εμφάνιζε συσχέτιση με βαρύτερη ηπατική νόσο ( $P \leq 0.001$  για τις βαθμολογίες MELD ή Child-Pugh) και μεγαλύτερη θνητότητα 30 ή 90 ημερών (Log-rank  $P = 0.001$  και  $P = 0.013$ , αντίστοιχα), αλλά δεν συσχετίστηκε με επεισόδια αιμορραγίας ή με την αυξημένη ανάγκη σε μεταγγίσεις. Δύο μεταβλητές της δοκιμασίας ROTEM εμφάνισαν ισχυρή συσχέτιση με το MELD στο χρονικό σημείο T1 και επτά στο T3 (|συντελεστής  $r \geq 0.5$ |).

**Συμπέρασμα:**

Οι μετρήσεις TEM ανέδειξαν επιδείνωση της υποπηκτικότητας σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την εισαγωγή στο Νοσοκομείο σε σύγκριση με το σημείο αναφοράς στην ΟΕΧΗΑ, ενώ παρέμειναν σταθερές στην ΟΡΑ. Η υποπηκτική διαταραχή εμφάνιζε συσχέτιση κυρίως με την βαρύτητα της ηπατικής νόσου και την υψηλότερη βραχυπρόθεσμη θνητότητα, αλλά όχι με αυξημένα αιμορραγικά συμβάματα.

**Λέξεις κλειδιά:** οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια, οξεία ρήξη αντιρρόπησης, περιστροφική θρομβοελαστομετρία, «υποπηκτικό» προφίλ.

## Summary 2

### **Background:**

Viscoelastic tests are used to better understand the complex picture of hemostasis in cirrhosis. Limited data exist regarding the clinical relevance of rotational thromboelastometry (ROTEM) in acute-on-chronic liver failure (ACLF) or acute decompensation (AD). We examined the pattern and role of sequential observations of 9 ROTEM components in both ACLF and AD groups.

### **Method:**

ROTEM measurements were compared within and between groups at 3 time points: on admission (T1), at 24 h (T2) and 48 h post-admission (T3).

### **Results:**

Forty-two consecutive patients (22 ACLF, 20 AD) were included. ROTEM determinants exhibited significant hypocoagulable deterioration in ACLF but not in AD over the 3 time points in clot formation time (CFT)<sub>EXTEM</sub> ( $P = 0.01$ ), maximum clotfirmness<sub>EXTEM</sub> ( $P = 0.014$ ), CFT<sub>INTEM</sub> ( $P < 0.001$ ), and alpha<sub>INTEM</sub> ( $P = 0.028$ ). The sum of hypocoagulable determinants increased from T1 to T3 in ACLF ( $P = 0.029$ ) but remained stable in AD. Five ROTEM variables showed significant differences towards hypocoagulability in ACLF compared to AD at T3. A “hypocoagulable” profile was associated with more severe liver disease ( $P < 0.001$  for model for end-stage liver disease [MELD] or Child-Pugh scores) and higher 30- and 90-day mortality (Log-rank  $P = 0.001$  and  $P = 0.013$ , respectively) but no more bleeding episodes or transfusions. Two ROTEM variables displayed strong correlations with MELD at T1 and 7 at T3 ( $|r \text{ coefficient}| > 0.5$ ).

### **Conclusions:**

ROTEM measurements indicated worsening hypocoagulability shortly post-admission compared to baseline in ACLF, but remained stable in AD. The hypocoagulable derangement was mostly correlated with the severity of liver disease and higher short-term mortality, but not more bleeding episodes.

**Keywords:** acute-on-chronic liver failure, acute decompensation, rotational thromboelastometry, “hypocoagulable” profile

## Βιβλιογραφία

1. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116:878-885.
2. Buliarca A, Horhat A, Mocan T, Craciun R, Procopet B, Sparchez Z. Viscoelastic tests in liver disease: where do we stand now? *World J Gastroenterol* 2021; 27:3290-3302.
3. Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in Liver Disease: A Guide for the Clinician Perspectives in clinical gastroenterology and hepatology. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:1064-1074.
4. Fisher C, Patel VC, Stoy SH, Singanayagam A, Adelmeijer J, Wendon J, *et al.* Balanced haemostasis with both hypo- and hyper-coagulable features in critically ill patients with acute-on-chronic-liverfailure. *J Crit Care* 2018; 43:54-60.
5. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371:838-851.
6. Ντουράκης Σ.Π. Σύγχρονες απόψεις στο ηπατοπνευμονικό σύνδρομο. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής* 2011; 28:727-736.
7. Ντουράκης Σ.Π. Σύγχρονες απόψεις για το ηπατονεφρικό σύνδρομο. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής* 2011; 28:323-335.
8. D'Amico G, Garcia-Tsao G. Natural history and prognostic indicator of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44:217–231.
9. Garcia-Tsao G, Lim F. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1802–1829.
10. Zamora Nava LE, Aguirre Valadez J, Chávez-Tapia NC, Aldo Torre. Acute-on-chronic liver failure: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10:295-303.
11. García-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: in search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51:1445–1449.
12. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, *et al.* Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold

- 
- and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010; 139:1246–1256.
13. Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver* 2002; 22(Suppl 2):5–13.
  14. Jalan R, Williams R. Acute-on chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002; 20:252–261.
  15. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla Y, Fan ST, Garg H, *et al.* Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3:269–328.
  16. Larsen FS, Bjerring PN. Acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:160–164.
  17. Καλπάρκου ΓΘ, Ντουράκης ΣΠ. Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής* 2013; 30:522–534.
  18. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: what are the implications? *Curr Gastroenterol Rep* 2012; 14:63–66.
  19. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, *et al.* The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38:258–266.
  20. Malik R, Mookerjee RP, Jalan R. Infection and inflammation in liver failure: two sides of the same coin. *J Hepatol* 2009; 51:426–429.
  21. Katoonizadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, *et al.* Early features of acute on chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2010; 59:1561–1569.
  22. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amorós A, Fernandez J, Holland-Fischer P, *et al.*; CANONIC Study Investigators; EASL-CLIF Consortium. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2015; 62:831–840.
  23. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amorós A, Moreau R, Ginès P, *et al.*; CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014; 61:1038–1047.

- 
24. Moreau R, Gao B, Papp M, Bañares R, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: A distinct clinical syndrome. *J Hepatol* 2021; 75 (Suppl 1):S27-S35.
  25. Guarner C, Soriano G. Spontaneous bacterial peritonitis. *Semin Liver Dis* 1997; 17:203-217.
  26. Navasa M, Follo A, Filella X, Jiménez W, Francitorra A, Planas R, *et al.* Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998; 27:1227-1232.
  27. Terra C, Guevara M, Torre A, Rosa Gilabert, Javier Fernández, Marta Martín-Llahí, *et al.* Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. *Gastroenterology* 2005; 129:1944-1953.
  28. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18:353-358.
  29. Llovet JM, Planas R, Morillas R, Quer JC, Cabré E, Boix J, *et al.* Short-term prognosis of cirrhotics with spontaneous bacterial peritonitis: multivariate study. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:388-392.
  30. Guarner C, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Gastroenterologist* 1995; 3:311-328.
  31. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69:406-460.
  32. Blasi A, Machlab S, Risco R, Costa-Freixas JP, Hernandez Cely G, Horta D, *et al.* A multicenter analysis of the role of prophylactic transfusion of blood products in patients with cirrhosis and esophageal varices undergoing endoscopic band ligation. *J HEP Rep* 2021; 3:100363.
  33. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999; 29:1655-1661.
  34. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet* 1999; 353:139-142.

- 
35. Valla DC, Rautou PE. The coagulation system in patients with end –stage liver disease. *Liver Int* 2015; 35(Suppl 1):139-144.
  36. Craxì A, Cammà C, Giunta M. Clinical aspects of bleeding complications in cirrhotic patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(Suppl 1):S75-79.
  37. Alvaro D, Caporaso N, Giannini EG, Iacobellis A, Morelli M, Toniutto P, *et al.* Procedure-related bleeding risk in patients with cirrhosis and severe thrombocytopenia. *Eur J Clin Invest* 2021; 51:e13508.
  38. Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999; 94:2569-2574.
  39. Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005; 54:556-563.
  40. Logan TF, Virji MA, Gooding WE, Bontempo FA, Ernstoff MS, Kirkwood JM. The pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *JAMA* 1994; 271:427-428.
  41. Violi F, Ferro D, Basili S, Saliola M, Quintarelli C, Alessandri C, *et al.* Association between low-grade disseminated intravascular coagulation and endotoxemia in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1995; 109:531-539.
  42. Hou MC, Lin HC, Liu TT, Kuo BI, Lee FY, Chang FY, *et al.* Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39:746-753.
  43. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2022; 76:1151-1184.
  44. Hung TH, Tseng CW, Chen YC, Tseng KC, Hsieh YH, Tsai CC. Endoscopic papillary balloon dilation decreases the risk of bleeding in cirrhotic patients compared with endoscopic biliary sphincterotomy: A national population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98:e16529.
  45. Zanetto A, Rinder HM, Campello E, Saggiorato G, Deng Y, Ciarleglio M, *et al.* Acute Kidney Injury in Decompensated Cirrhosis Is Associated With Both Hypo-coagulable and Hyper-coagulable Features. *Hepatology* 2020; 72:1327–1340.



- 
46. Hung A, Garcia-Tsao G. Acute kidney injury, but not sepsis, is associated with higher procedure-related bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int* 2018; 38:1437-1441.
  47. de Franchis R, BavenoVIFaculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63:743–752.
  48. Giannini EG, Stravitz RT, Caldwell SH. Correction of hemostatic abnormalities and portal pressure variations in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014; 60:1442.
  49. Davie EW. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thromb Haemost* 1995; 74:1-6.
  50. Roberts HR, Lozier JN. New perspectives on the coagulation cascade. *Hosp Pract (Off Ed)* 1992; 27:97-105, 109-112.
  51. Al-Amer OM. The role of thrombin in haemostasis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2022; 33:145-148.
  52. Stubbs MT, Bode W. Coagulation factors and their inhibitors. *Curr Opin Struct Biol* 1994; 4:823-32.
  53. Geddings JE, Mackman N. Newplayers in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 2014; 111:570-574.
  54. Weisel JW. Fibrinogen and fibrin. *Adv Protein Chem* 2005; 70:247-299.
  55. Rijken DC, Lijnen HR. New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. *J ThrombHaemost* 2009; 7:4-13.
  56. Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged. *Intern Emerg Med* 2010; 5:7-12.
  57. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, *et al*. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008; 48:1000–1007.
  58. De Gottardi A, Thévenot T, Spahr L, Morard I, Bresson-Hadni S, Torres F, *et al*. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:906–909.

- 
59. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Clerici M, Dell'Era A, Fabris F, *et al.* Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006; 44:440-445.
  60. Aster RH. Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1966; 45:645-657.
  61. Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, Arai T, Takagi H, Mori M. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1996; 24:135-140.
  62. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Homoncik-Kraml M, Kreil A, Hofer H, Jessner W, *et al.* Rapid suppression of hematopoiesis by standard or pegylated interferon-alpha. *Gastroenterology* 2002; 123:141-151.
  63. Ballard HS. Hematological Complications of Alcoholism. *Alcohol Health Res World* 1997; 21:42-52.
  64. Maan R, de Knecht RJ, Veldt BJ. Management of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: Focus on Pharmacotherapeutic Strategies. *Drugs* 2015; 75:1981-1992.
  65. Rios R, Sangro B, Herrero I, Quiroga J, Prieto J. The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1311–1316.
  66. Sungaran R, Markovic B, Chong BH. Localization and regulation of thrombopoietin m-RNA expression in human kidney, liver, bone marrow, and spleen using in situ hybridization. *Blood* 1997; 89:101–107.
  67. Martin TG 3<sup>rd</sup>, Somberg KA, Meng YG, Cohen RL, Heid CA, de Sauvage FJ, *et al.* Thrombopoietin levels in patients with cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation. *Ann Intern Med* 1997; 127:285–288.
  68. Ishikawa T, Ichida T, Matsuda Y, Sugitani S, Sugiyama M, Kato T, *et al.* Expression of hepatic thrombopoietin mRNA in primary cultured hepatocytes and in rats with acute liver injury or bone marrow suppression with or without cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:647-653.
  69. Pereira J, Accatino L, Alfaro J, Brahm J, Hidalgo P, Mezzano D. Platelet autoantibodies in patients with chronic liver disease. *Am J Hematol* 1995; 50:173–178.
  70. Itoh H, Cicala C, Douglas GJ, Page CP. Platelet accumulation induced by bacterial endotoxin in rats. *Thromb Res* 1996; 83:405–419.

- 
71. Aslam R, Speck ER, Kim M, Crow AR, Bang KW, Nestel FP, *et al.* Platelet toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor- $\alpha$  production in vivo. *Blood* 2006; 107:637–641.
  72. Kalambokis G, Tsianos EV. Endotoxaemia in the pathogenesis of cytopenias in liver cirrhosis. Could oral antibiotics raise blood counts? *Med Hypotheses* 2011; 76:105–109.
  73. Violi F, Pignatelli P, Cammisotto V. Platelet defects in cirrhosis: Fact or fiction. *J Hepatol* 2023; 79:e197-e198.
  74. Laffi G, Cominelli F, Ruggiero M, Fedi S, Chiarugi VP, La Villa G, *et al.* Altered platelet function in cirrhosis of the liver: impairment of inositol lipid and arachidonic acid metabolism in response to agonists. *Hepatology* 1988; 8:1620–1626.
  75. Davì G, Ferro D, Basili S, Iuliano L, Camastra C, Giammarresi C, *et al.* Increased thromboxane metabolites excretion in liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 1998; 79:747–751.
  76. Merten M, Thiagarajan P. P-selectin expression on platelets determines size and stability of platelet aggregates. *Circulation* 2000; 102:1931-1936.
  77. Vardareli E, Saricam T, Demirustu C, Gulbas Z. Soluble P selectin levels in chronic liver disease: relation ship to disease severity. *HepatoGastroenterology* 2007; 54:466-469.
  78. Sayed D, Amin NF, Galal GM. Monocyte-platelet aggregates and platelet micro-particles in patients with post-hepatic liver cirrhosis. *Thromb Res* 2010; 125:e228-233.
  79. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, *et al.* Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006; 44:53-61.
  80. Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, Ishizashi H, Kato S, Matsuyama T, *et al.* Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. *ThrombHaemost* 2008; 99:1019-1029.
  81. Zakeri N, Tsochatzis EA. Bleeding Risk with Invasive Procedures in Patients with Cirrhosis and Coagulopathy. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19:45.

- 
82. Johansson D, Shannon O, Rasmussen M. Platelet and neutrophil responses to Gram positive pathogens in patients with bacteremic infection. *PLoS One* 2011; 6(11):e26928.
  83. Calvaruso V, Maimone S, Gatt A, Tuddenham E, Thursz M, Pinzani M, *et al.* Coagulation and fibrosis in chronic liver disease. *Gut* 2008; 57:1722-1727.
  84. Muciño-Bermejo J, Carrillo-Esper R, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Coagulation abnormalities in the cirrhotic patient. *Ann Hepatol* 2013; 12:713-724.
  85. Castelino DJ, Salem HH. Natural anticoagulants and the liver. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12:77-83.
  86. Lisman T, Leebeek FWG. Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg* 2007; 24:250-258.
  87. De Caterina M, Tarantino G, Farina C, Arena A, di Maro G, Esposito P, *et al.* Haemostasis unbalance in Pugh-scored liver cirrhosis: characteristic changes of plasma levels of protein C versus protein S. *Haemostasis* 1993; 23:229-235.
  88. Tripodi A. Hemostasis abnormalities in cirrhosis. *Curr Opin Hematol* 2015; 22:406-412.
  89. Lisman T, Bakhtiari K, Pereboom IT, Hendriks HG, Meijers JC, Porte RJ. Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. *J Hepatol* 2010; 52:355-336.
  90. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, *et al.* An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137:2105-2111.
  91. El Bokl MA, Shawky A, Riad GS, Abdel Fattah HS, Shalaby, Nady A, *et al.* Procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhotic patients. *Arab J Gastroenterol* 2014; 15:123-129.
  92. Leebeek FW, Rijken DC. The Fibrinolytic Status in Liver Diseases. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41:474-480.

- 
93. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, *et al.* Coagulation in Liver Disease Study. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010; 53:362-371.
  94. Violi F, Ferro D. Clotting activation and hyperfibrinolysis in cirrhosis: implication for bleeding and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39:426-433.
  95. Palomo I, Alarcón M, Moore-Carrasco R, Argilés JM. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (review). *Int J Mol Med* 2006; 18:969-974.
  96. Iwaki T, Tanaka A, Miyawaki Y, Suzuki A, Kobayashi T, Takamatsu J, *et al.* Life-threatening hemorrhage and prolonged wound healing are remarkable phenotypes manifested by complete plasminogen activator inhibitor-1 deficiency in humans. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1200-1206.
  97. Colucci M, Binetti BM, Branca MG, Clerici C, Morelli A, Semeraro N, *et al.* Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology* 2003; 38:230-237.
  98. Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, Bouma BN, Meijers JC, Janssen HL, *et al.* Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology* 2001; 121:131-139.
  99. Hoffman M. Coagulation in Liver Disease. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 447-454.
  100. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease *N Engl J Med* 2011; 365:147-156.
  101. Martinez J, Palascak JE, Kwasniak D. Abnormal sialic acid content of the dysfibrinogenemia associated with liver disease. *J Clin Invest* 1978; 61:535-538.
  102. Martinez J, MacDonald KA, Palascak JE. The role of sialic acid in the dysfibrinogenemia associated with liver disease: distribution of sialic acid on the constituent chains. *Blood* 1983; 61:1196-1202.
  103. Martinez J. Congenital dysfibrinogenemia. *Curr Opin Hematol* 1997; 4:357-365.

- 
104. Pluta A, K Gutkowski K, M Hartleb M. Coagulopathy in liver diseases. *Adv Med Sci* 2010; 55:16-21
  105. Lumsden AB, Henderson JM, Kutner MH. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1988; 8:232–236.
  106. Saliola M, Lorenzet R, Ferro D, Basili S, Caroselli C, Santo AD, *et al.* Enhanced expression of monocyte tissue factor in patients with liver cirrhosis. *Gut* 1998; 43:428–432.
  107. Violi F, Lip GY, Cangemi R. Endotoxemia as a trigger of thrombosis in cirrhosis. *Haematologica* 2016; 101:e162-163.
  108. Blasi A, Patel VC, Adelmeijer J, Azarian S, Tejero MH, Calvo A, *et al.* Mixed Fibrinolytic Phenotypes in Decompensated Cirrhosis and Acute-on-Chronic Liver Failure with Hypofibrinolysis in Those With Complications and Poor Survival. *Hepatology* 2020; 71:1381-1390.
  109. Zanetto A, Campello E, Bulato C, Gavasso S, Saggiorato G, Shalaby S, *et al.* Global hemostatic profiling in patients with decompensated cirrhosis and bacterial infections. *J HEP Rep* 2022; 4:100493.
  110. McVay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991; 31:164-171.
  111. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH, *et al.* Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1524-1528.
  112. Primignani M. Portal vein thrombosis, revisited. *Dig Liver Dis* 2010; 42:163-170.
  113. Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primignani M, Valla DC. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1713-1723.
  114. Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:96-101.

- 
115. Moffat KA, Lewis CW. Laboratory Monitoring of Oral Vitamin K Anticoagulation. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43:245-252.
  116. Bashawri LA, Ahmed MA. The approach to a patient with a bleeding disorder: for the primary care physician. *J Family Community Med* 2007; 14:53-58.
  117. Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool. *World J Gastroenterol* 2015; 21:10062-10071.
  118. AmarapurkarPD, AmarapurkarDN. Managementof coagulopathy in patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011; 2011:695470.
  119. Potze W, Porte RJ, Lisman T. Management of coagulation abnormalities in liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9:103-114.
  120. Rassi AB, d'Amico EA, Tripodi A, da Rocha TRF, Migita BY, Ferreira CM, et al. Fresh frozen plasma transfusion in patients with cirrhosis and coagulopathy: Effect on conventional coagulation tests and thrombomodulin-modified thrombin generation. *J Hepatol* 2020; 72:85-94.
  121. Hartmann J, Murphy M, Dias JD. Viscoelastic Hemostatic Assays: Moving from the Laboratory to the Site of Care—A Review of Established and Emerging Technologies. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10:118.
  122. Min J, Wan P, Liu G, Yu M, Su L. Sonoclot Signature Analysis: A New Point-of-Care Testing Method for Defining Heat Stroke-Induced Coagulopathy. *Int J Gen Med* 2021; 14:6925-6933.
  123. Gorlinger K, Bhardwaj V, Kapoor PM. Simulation in coagulation testing using rotational thromboelastometry: a fast emerging, reliable point of care technique.*Ann Card Anaesth* 2016; 19:516–520.
  124. Kirchner C, Dirkmann D, Treckmann JW, Paul A, Hartmann M, Saner F H, et al. Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: a singlecenter experience. *Transfusion* 2014; 54:2760–2768.
  125. Premkumar M, Kulkarni AV, Kajal K, Divyaveer S. Principles, Interpretation, and Evidence-Based Role of Viscoelastic Point-of-Care Coagulation Assays in Cirrhosis and Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol* 2022; 12:533-543.



- 
126. Debernardi Venon W, Ponzo P, Sacco M, Mengozzi G, Raso S, Valpreda A, *et al.* Usefulness of tromboelastometry in predicting the risk of bleeding in cirrhotics who undergo invasive procedures. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27:1313-1319.
127. Lloyd-Donald P, Vasudevan A, Angus P, Gow P, Mårtensson J, Glassford N, *et al.* Coagulation in acutely ill patients with severe chronic liver disease: Insights from thromboelastography. *J Crit Care* 2017; 38:215-224.
128. Case JJ, Khan N, Delrahim M, Dizdarevic J, Nichols JD, Schreiber MA, *et al.* Association of massive transfusion for resuscitation in gastrointestinal bleeding with transfusion-related acute lung injury. *Indian J Crit Care Med* 2017; 21:506–513.
129. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw Jr BW, *et al.* Intraoperative changes in blood coagulation and thromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64: 888–896.
130. De Pietri L, Ragusa F, Deleuterio A, Begliomini B, Serra V. Reduced Transfusion During OLT by POC Coagulation Management and TEG Functional Fibrinogen: A Retrospective Observational Study. *Transplant Direct* 2015; 2:e49.
131. Vuyyuru SK, Singh AD, Gamanagatti SR, Rout G, Gunjan D, Shalimar. A Randomized Control Trial of Thromboelastography-Guided Transfusion in Cirrhosis for High-Risk Invasive Liver-Related Procedures. *Dig Dis Sci* 2020; 65:2104-2111.
132. Rout G, Gunjan SD, Mahapatra SJ, Kedia S, Garg PK, Nayak B. Thromboelastography-guided Blood Product Transfusion in Cirrhosis Patients With Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Gastroenterol* 2020; 54:255-262.
133. Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, Choudhury A, Bajpai M, Mitra LG, *et al.* Thromboelastography guided blood component use in patients with cirrhosis with nonvariceal bleeding: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2020; 71:235–246.
134. Smart L, Wellner M, Gray NA, Michaels A, Kirkpatrick RB, Conteh L, *et al.* A Prospective, Randomized Clinical Trial Comparing Blood Product Use,



- 
- Bleeding Events, and Cost During and After Endoscopic Procedures in Patients with Cirrhosis and Coagulopathy: Rotational Thromboelastometry (ROTEM) versus Conventional Therapy. *Hepatology* 2017; 66(S1):243A-244A (Abstract 444).
- 135.** Seeßle J, Löhr J, Kirchner M, Michaelis, Merle U. Rotational thrombelastometry (ROTEM) improves hemostasis assessment compared to conventional coagulation test in ACLF and Non-ACLF patients. *BMC Gastroenterol* 2020; 20:271.
- 136.** La Mura V, Bitto N, Tripodi A. Rational hemostatic management in cirrhosis: from old paradigms to new clinical challenges. *Expert Rev Hematol* 2022; 15:1031–1044.
- 137.** Roberts LN, Lisman T, Stanworth S, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Tripodi A, *et al.* Perioperative management of abnormal coagulation parameters and thrombocytopenia in patients with cirrhosis: guidance the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2022; 20:39–47.
- 138.** Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Mannucci PM. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 59:265–270.
- 139.** Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Dell’Era A, Iannuzzi F, *et al.* Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. *Hepatology* 2010; 52:249–255.
- 140.** Zanetto A, Rinder HM, Senzolo M, Simioni P, Garcia-Tsao G. Reduced Clot Stability by thromboelastography as a potential indicator of procedure-related bleeding in decompensated cirrhosis. *Hepatol Commun* 2020; 5:272–282.
- 141.** Premkumar M, Sarin SK. Current Concepts in Coagulation Profile in Cirrhosis and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020; 16:158-167
- 142.** Fayed N, Mourad W, Yassen K, Görlinger K. Preoperative thromboelastometry as a predictor of transfusion requirements during adult living donor liver transplantation. *Transfus Med Hemother* 2015; 42:99–108.
- 143.** Maria A, Lal BB, Khanna R, Sood V, Mukund A, Bajpai M, *et al.* Rotational thromboelastometry-guided blood component use in cirrhotic children

- 
- undergoing invasive procedures: randomized controlled trial. *Liver Int* 2022; 42:2492–2500.
- 144.** Calvo A, Torrente MA, Görlinger K, Fernandez J, Reverter E, Vidal J, *et al.* Haemostasis patterns in patients with acute on-chronic liver failure and acute decompensation of cirrhosis including thromboelastometric tests with and without the addition of Protac: a pilot study. *Thromb J* 2022; 20:75.
- 145.** Blasi A, Calvo A, Prado V, Blasi A, Calvo A, Prado V, *et al.* Coagulation failure in patients with acute-on-chronic liver failure and decompensated cirrhosis: beyond the international normalized ratio. *Hepatology* 2018; 68:2325–2337.
- 146.** Bedreli S, Sowa JP, Gerken G, Saner FH, Canbay A. Management of acute-on-chronic liver failure: rotational thromboelastometry may reduce substitution of coagulation factors in liver cirrhosis. *Gut* 2016; 65:357–358.
- 147.** Campello E, Zanetto A, Bulato C, Maggiolo S, Spiezia L, Russo FP, *et al.* Coagulopathy is not predictive of bleeding in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Liver Int* 2021; 41:2455–2466.
- 148.** Silva PE, Fayad L, Lazzarotto C, Ronsoni MF, Bazzo ML, Colombo BS, *et al.* Single-centre validation of the EASL-CLIF consortium definition of acute-on-chronic liver failure and CLIF-SOFA for prediction of mortality in cirrhosis. *Liver Int* 2015; 35:1516–1523.
- 149.** Blasi A, Patel VC, Spanke ENHE, Adelmeijer J, Stamouli M, Zamalloa A, *et al.* Fibrin clot quality in acutely ill cirrhosis patients: relation with outcome and improvement with coagulation factor concentrates. *Liver Int* 2022; 42:435–443.
- 150.** Veigas PV, Callum J, Rizoli S, Nascimento B, da Luz LT. A systematic review on the rotational thromboelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016; 24:114.

- 
151. Rashidi-Alavijeh J, Ceylan AS, Wedemeyer H, Kleefisch M, Willuweit K, Lange CM. Standard coagulation tests are superior to thromboelastometry in predicting outcome of patients with liver cirrhosis. *PLoS One* 2020; 15:e0236528.
  152. Zanetto A, Senzolo M, Vitale A, Cillo U, Radu C, Sartorello F et al. Thromboelastometry hypercoagulable profiles and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2017; 49:440-445
  153. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69:1207–1460.
  154. Spiezia L, Radu C, Marchioro P, Bertini D, Rossetto V, Castelli M, et al. Peculiar whole blood rotation thromboelastometry (Rotem) profile in 40 sideropenic anaemia patients. *Thromb Haemost* 2008; 100:1106–1110.
  155. Spiezia L, Bertini D, Boldrin M, Radu C, Bulato C, Gavasso S, et al. Reference values for thromboelastometry (ROTEM(R)) in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Thromb Res* 2010; 126:e294–e297.
  156. Gouvêa G, Diaz R, Auler L, Toledo R, Soluri A, Haack AG, et al. Perioperative coagulation profile in living liver donors as assessed by rotational thromboelastometry. *Liver Transpl* 2010; 16:387–392.
  157. Kohli R, Shingina A, New S, Chaturvedi S, Benson A, Biggins SW, et al. Thromboelastography parameters are associated with cirrhosis severity. *Dig Dis Sci* 2019; 64:2661–2670.
  158. Shamseddeen H, Patidar KR, Ghabril M, Desai AP, Nephew L, Kuehl S, et al. Features of blood clotting on thromboelastography in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Med* 2020; 133:1479–1487.e2.
  159. Dumitrescu G, Januszkiewicz A, Egren A, Magnusson M, Wahlin S, Wernerman J. Thromboelastometry: relation to the severity of liver cirrhosis in patients considered for liver transplantation. *Medicine (Baltim)* 2017; 96:e7101.
  160. Hugenholtz GCG, Lisman T, Stravitz RT. Thromboelastography does not predict outcome in different etiologies of cirrhosis. *Res Pract Thromb Haemost* 2017; 1:275–285.

- 
- 161.** Breel JS, Wensing AGCL, Eberl S, Preckel B, Schober P, Möller MCA, *et al.* Patients with infective endocarditis undergoing cardiac surgery have distinct ROTEM profiles and more bleeding complications compared to patients without infective endocarditis. *PLoS One* 2023; 18:e0284329.
- 162.** Dujardin RWG, Kleinveld DJB, Gaarder C, Brohi K, Davenport RA, Curry N, *et al.* Coagulopathy underlying rotational thromboelastometry derangements in trauma patients: a prospective observational multicenter study. *Anesthesiology* 2022; 137:232–242.
- 163.** Zanetto A, Pelizzaro F, Campello E, Bulato C, Balcar L, Gu W, *et al.* Severity of systemic inflammation is the main predictor of ACLF and bleeding in individuals with acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2023; 78:301–311.
- 164.** Zanetto A, Campello E, Senzolo M, Simioni P. The evolving knowledge on primary hemostasis in patients with cirrhosis: a comprehensive review. *Hepatology* 2023, In Press, doi: 10.1097/HEP.0000000000000349.
- 165.** Zanetto A, Campello E, Bulato C, Gavasso S, Farinati F, Russo FP, *et al.* Increased platelet aggregation in patients with decompensated cirrhosis indicates higher risk of further decompensation and death. *J Hepatol* 2022; 77:660–669.
- 166.** Shalaby S, Simioni P, Campello E, Spiezia L, Gavasso S, Bizzaro D, *et al.* Endothelial damage of the portal vein is associated with heparin-like effect in advanced stages of cirrhosis. *Thromb Haemost* 2020; 120:1173-1181.
- 167.** Raeven P, Baron-Stefaniak J, Simbrunner B, Stadlmann A, Scheiner B, *et al.* Thromboelastometry in patients with advanced chronic liver disease stratified by severity of portal hypertension. *Hepatol Int* 2020; 14:1083-1092.